

Aus der Klinik für Pädiatrische Kardiologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
(Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. H. Abdul-Khaliq)

**2D-Strain und Gewebedoppler in der Erfassung interventrikulärer
und intraventrikulärer Dyssynchronie bei Patienten nach Korrektur
einer Fallot'schen Tetralogie**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2010

vorgelegt von: Matthias Müller
geb. am: 11.01.1984 in Saarbrücken

Inhaltsverzeichnis

I Zusammenfassung	1
II Einleitung	5
1. Einführung und Fragestellung	5
2. Echokardiographische Diagnostik	7
2.1 Konventionelle echokardiographische Diagnostik	7
2.2 Erfassung der Myokardgeschwindigkeiten mit Gewebedoppler (TDI)	7
2.3 Einführung der Deformationsparameter Strain und Strain Rate	8
2.4 Neue Ansätze mittels 2D-Strain Imaging	8
2.5 Detektion dyssynchroner Kontraktionsabläufe	9
3. Parameter der myokardialen Funktionsanalyse	10
3.1 Gewebegeschwindigkeit: Tissue Velocity	10
3.2 Deformation: Strain	11
3.3 Deformationsrate: Strain Rate	12
3.4 Kurvenverlauf in Systole und Diastole	12
3.5 Kurvenverlauf während isovolumetrischer Kontraktion und Relaxation	14
4. Das Krankheitsbild der Fallot'schen Tetralogie	15
4.1 Epidemiologie und Anatomie	15
4.2 Pathophysiologie, Klinik und natürliche Prognose	15
4.3 Operative Therapieoptionen	16
4.4 Postoperativer Verlauf	18
III Material & Methodik	19
1. Patienten	19
1.1 Kollektiv und Studiendesign	19
1.2 Art der Korrekturoperation	20
1.3 Klinischer Zustand und kardiale Medikation	20
2. Transthorakale Echokardiographie	21
2.1 Echokardiographische Standardmessungen	21
2.1.1 Tei-Index	21
2.1.2 Rechtsventrikulärer systolischer Druck (RVSP)	21
2.2 Messung mit 2D-Strain Imaging (Speckle tracking)	23

Inhaltsverzeichnis

2.2.1 Methodische Grundlagen	23
2.2.2 Fehlerquellen bei der Datenakquisition und –analyse.....	24
2.2.3 Datenakquisition	24
2.2.4 Durchführung der Analyse.....	25
2.2.5 Berechnung der Geschwindigkeit und der Deformationsparameter.....	25
2.3 Messung mit Gewebedoppler (Tissue Doppler Imaging).....	27
2.3.1 Methodische Grundlagen	27
2.3.2 Fehlerquellen bei der Datenakquisition und –analyse	28
2.3.3 Datenakquisition	29
2.3.4 Durchführung der Analyse.....	30
2.3.5 Berechnung der Geschwindigkeit und der Deformationsparameter.....	31
2.4 Ermittlung dyssynchroner Kontraktionsabläufe	32
2.4.1 Mit Hilfe von 2D-Strain und Gewebedoppler.....	32
2.4.2 Septal-to-posterior wall motion delay (SPWMD).....	34
2.4.3 Präejektionsintervall (PEI)	35
2.5 Validierung der Methode	36
3. Kardiale Magnetresonanztomographie (MRT).....	37
3.1 Apparative Technik	37
3.2 Ventrikelvolumetrie und Muskelmasse	37
3.3 Quantitative Flussmessungen.....	39
4. Natriuretische Peptide.....	40
4.1 Biochemische Grundlagen	40
4.2 Stellenwert in der klinischen Diagnostik	40
4.3 Durchführung der Messung.....	41
5. Statistische Auswertung.....	41
IV Ergebnisse	42
1. EKG und konventionelle Echokardiographie	42
2. Kardiale Magnetresonanztomographie.....	42
2.1 Volumetrie	42
2.2 Flussmessung – Verteilung der Regurgitationsfraktionen	43
3. Natriuretische Peptide.....	43
4. Deformationsparameter und Delay mit 2D-Strain Imaging.....	45
4.1 Deformationsrate (Strain Rate)	45
4.2 Regionale myokardiale Deformation (Strain) und Zeitintervalle.....	45
4.3 Elektromechanischer Delay	47

Inhaltsverzeichnis

4.1 Einteilung der Dyssynchronie.....	48
5. Ventrikuläre Dyssynchronie mit 2D-Strain Imaging.....	49
5.1 Interventrikuläre Dyssynchronie (RV-LV)	49
5.2 Intraventrikuläre RV-Dyssynchronie (RV-IVS).....	51
5.3 Intraventrikuläre LV-Dyssynchronie (LV-IVS).....	53
6. Einflussfaktoren der Dyssynchronie.....	54
6.1 Art der Primärkorrektur	54
6.2 Korrelationen mit dem interventrikulären Delay.....	56
6.3 Korrelationen mit dem intraventrikulären RV-Delay.....	58
6.4 Multivariate Regressionsanalyse	60
6.5 Prädiktive Faktoren und Berechnung von Cut-off-Werten	60
6.5.1 Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Kurven für RV Strain.....	60
6.5.2 Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Kurven für QRS-Dauer	60
6.6 Konfigurations-Frequenzanalyse	61
7. Validierung der Methode.....	61
7.1 Intraobserver Variabilität	61
7.2 Interobserver Variabilität	62
8. Gewebedoppler Messungen (Tissue Doppler Imaging).....	64
8.1 Deformationsparameter und Zeitintervalle	64
8.2 Ventrikuläre Dyssynchronie	65
9. Methodenvergleich: 2D-Strain vs. Gewebedoppler (TDI).....	66
9.1 Korrelationen zwischen beiden Methoden.....	66
9.2 Bland-Altman Plot.....	66
9.3 Vergleich in der Dyssynchronie-Erkennung	68
10. Vergleich von 2D-Strain mit anderen Dyssynchroniemethoden	68
10.1 SPWMD.....	68
10.2 Präejektionsintervall.....	68
V Diskussion	69
1. Ventrikuläre Dyssynchronie bei Patienten nach TOF-Korrektur	69
1.1 Interventrikuläre und RV-intraventrikuläre Dyssynchronie.....	69
1.2 Intraventrikuläre LV-Dyssynchronie	70
2. Pathomechanismen und Einflussfaktoren der Dyssynchronie.....	72
2.1 Einfluss der regionalen myokardialen Funktion.....	72
2.2 Einfluss der Korrekturoperation.....	73
2.3 Einfluss der Volumenbelastung.....	73

Inhaltsverzeichnis

2.4 Einfluss der Druckbelastung	75
2.5 Einfluss der QRS-Dauer	76
2.6 Multivariate Analyse.....	77
3. QRS Verlängerung und CRT Implikationen	78
4. Wertigkeit von 2D-Strain in der Bestimmung der Dyssynchronie	80
4.1 Unterscheidung zwischen aktiver und passiver Myokardbewegung.....	80
4.2 Vergleich von 2D-Strain mit Gewebedoppler (TDI)	81
4.3 Interobserver- und Intraobserver-Variabilität von 2D-Strain	83
4.4 Vergleich von 2D-Strain mit konventionellen Dyssynchronieparametern.....	84
5. Interaktion von ventrikulärer Dyssynchronie und RV Funktion.....	85
6. Limitationen	87
7. Schlussfolgerung	88
VI Literaturverzeichnis	89
VII Publikationen/Dank	99
VIII Lebenslauf	103

Abkürzungsverzeichnis

ASD	Vorhofseptumdefekt
BNP	brain natriuretic peptide
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
ESV	endsystolisches Volumen
IVA	isovolumetrischer Akzelerationsindex
IVS	interventrikuläres Septum
LV	linker Ventrikel / linksventrikulär
MRT	Magnetresonanztomographie
PI	Pulmonalinsuffizienz
RF	Regurgitationsfraktion
ROI	Untersuchungsbereich (Region of interest)
RV	rechter Ventrikel / rechtsventrikulär
RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
RVSP	rechtsventrikulärer systolischer Druck
SD	Standardabweichung
SPWMD	Septal-to-posterior wall motion delay
TDI	Tissue Doppler Imaging (Gewebedoppler)
TOF	Fallot'sche Tetralogie
VSD	Ventrikelseptumdefekt

I Zusammenfassung

Fragestellung

Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie und Rechtsschenkelblock werden zunehmend als Kandidaten für eine kardiale Resynchronisationstherapie in Betracht gezogen. Ziel unserer Studie war der Nachweis dyssynchroner Kontraktionsvorgänge sowohl interventrikulär als auch intraventrikulär im rechten Ventrikel mit Hilfe der neuen 2D-Strain Methode, sowie die Erfassung von Faktoren, welche diese Dyssynchronie beeinflussen.

Methoden

42 Patienten nach operativer Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie mit einem mittleren Alter von 19,8 Jahren und 42 altersgleiche, herzgesunde Probanden wurden in einer prospektiven, multizentrischen Querschnittsstudie untersucht. Die longitudinale myokardiale Deformation (Strain) und die Zeitintervalle, vom Beginn des QRS-Komplexes bis zur maximalen myokardialen Deformation, wurden sowohl mit Hilfe von 2D-Strain als auch des Gewebedopplers (Tissue Doppler Imaging) in einem apikalen 4-Kammerblick erfasst. Die zeitliche Verzögerung (Delay) wurde aus der Differenz der mittleren Zeitintervalle der Herzwände berechnet. Dyssynchronie wurde dabei als Lage des Verzögerungsintervalles außerhalb der 3-fachen Standardabweichung der Kontrollgruppe definiert. Die rechts- und linksventrikuläre Funktion konnte mit Hilfe echokardiographischer Parameter, biochemischer Marker und der Magnetresonanztomographie erfasst werden.

Ergebnisse

Bei Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie zeigte sich im Vergleich zu herzgesunden Probanden der rechtsventrikuläre Strain signifikant reduziert und das Zeitintervall von Beginn des QRS-Komplexes bis zum maximalen Strain signifikant verlängert. Bei 22 von 42 Patienten (52%) lag eine interventrikuläre Dyssynchronie vor und bei 16 von 42 Patienten (38%) konnte eine intraventrikuläre Dyssynchronie im rechten Ventrikel nachgewiesen werden.

Der interventrikuläre Delay korrelierte signifikant mit dem rechtsventrikulären Strain ($r=0,687$, $p<0,001$), der QRS-Dauer ($r=0,466$, $p=0,002$), dem rechtsventrikulären systolischen Druck ($r=0,535$, $p=0,001$), der Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels ($r=-0,378$, $p=0,018$), sowie

dem rechtsventrikulären enddiastolischen ($r=0,377$, $p=0,018$) und endsystolischen Volumen ($r=0,452$, $p=0,004$). Weiterhin zeigte sich eine signifikante Korrelation zu der Myokardmasse des rechten Ventrikels ($r=0,427$, $p=0,007$) und des interventrikulären Septums ($r=0,471$, $p=0,002$). Der intraventrikuläre Delay des rechten Ventrikels korrelierte signifikant mit dem rechtsventrikulären Strain ($r=0,687$, $p<0,001$), der QRS-Dauer ($r=0,428$, $p=0,005$), dem rechtsventrikulären systolischen Druck ($r=0,413$, $p=0,015$), dem endsystolischen Volumen des rechten Ventrikels ($r=0,334$, $p=0,038$) und der Myokardmasse des interventrikulären Septums ($r=0,337$, $p=0,036$). Keine Korrelationen zeigten sich zu den natriuretischen Peptiden. In der multivariaten Regressionsanalyse waren nach stufenweiser Regression eine reduzierte Deformation im rechten Ventrikel und eine verlängerte QRS-Dauer die beiden verbliebenen Parameter sowohl für die interventrikuläre Dyssynchronie als auch für die intraventrikuläre Dyssynchronie im rechten Ventrikel.

Weiterhin zeigten Patienten, die als Primärkorrektur der Fallot'schen Tetralogie eine transannuläre Patch-Erweiterungsplastik erhalten haben, einen signifikant erhöhten interventrikulären Delay ($p=0,022$) und intraventrikulären Delay im rechten Ventrikel ($p<0,001$) im Vergleich zu Fallot-Patienten mit initialem Pulmonalklappenersatz.

Die Zeitintervalle für den interventrikulären Delay, welche mit Hilfe von 2D-Strain bestimmt wurden, korrelierten signifikant mit dem entsprechenden Gewebedoppler-Zeitintervall ($r=0,738$, $p<0,001$). Auch für den intraventrikulären Delay im rechten Ventrikel zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen beiden Verfahren ($r=0,747$, $p<0,001$).

Schlussfolgerung

Interventrikuläre Dyssynchronie und intraventrikuläre Dyssynchronie im rechten Ventrikel sind mit Hilfe von 2D-Strain bei einem Großteil der Jugendlichen und Erwachsenen mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie nachweisbar. Dabei zeigte sich hauptsächlich eine veränderte und verzögerte myokardiale Funktion im rechten und nicht im linken Ventrikel. Sowohl Druck- als auch Volumenbelastungen sind mit dem elektromechanischen Delay im rechten Ventrikel assoziiert. Jedoch sind es insbesondere die reduzierte myokardiale Deformation im rechten Ventrikel und die Verlängerung der QRS-Dauer, welche den größten Einfluss auf eine Dyssynchronie in diesem Patientenkollektiv aufweisen. Die neue 2D-Strain Methode bietet zudem neue Möglichkeiten in der Identifikation von Patienten mit dyssynchronem Kontraktionsverhalten. Der Wert dieser Studie in Bezug auf therapeutische Interventionen sollte allerdings durch größere, prospektive Studien noch weiter evaluiert werden.

Summary

Assessment of interventricular and right-intraventricular dyssynchrony in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot using 2D speckle tracking and tissue Doppler imaging

Objective

Patients after tetralogy of Fallot repair with right bundle-branch block are increasingly considered as candidates for cardiac resynchronization therapy. We aimed to assess interventricular and right-intraventricular dyssynchrony in these patients by the novel 2D speckle tracking and to identify factors influencing dyssynchrony.

Methods

42 patients after tetralogy of Fallot repair with a mean age of 19.8 years and 42 age-matched healthy controls were studied in a prospective, cross-sectional, multi-center study. Longitudinal myocardial deformation (strain) and time-to-peak intervals were assessed by 2D speckle tracking and tissue Doppler imaging in an apical 4-chamber view. The delay was quantified by measuring the time difference between the mean intervals of the walls. Dyssynchrony was defined as delay above 3 standard deviations of mean values in the control group. For further assessment of right and left ventricular function, we used data from cardiac magnetic resonance imaging and biochemical markers including brain natriuretic peptides.

Results

Patients with tetralogy of Fallot had significantly reduced right ventricular strain and elevated time-to-peak intervals in the right ventricle compared to healthy controls. 22 patients (52%) showed interventricular dyssynchrony and 16 (38%) had right-intraventricular dyssynchrony. Interventricular delay correlated significantly with right ventricular strain ($r=0,687$, $p<0,001$), QRS duration ($r=0,466$, $p=0,002$), right ventricular systolic pressure ($r=0,535$, $p=0,001$) and ejection fraction ($r=-0,378$, $p=0,018$) as well as right ventricular enddiastolic ($r=0,377$, $p=0,018$) and endsystolic volume ($r=0,452$, $p=0,004$). Moreover interventricular delay showed a significant correlation with myocardial mass of the right ventricle ($r=0,427$, $p=0,007$) and the septum ($r=0,471$, $p=0,002$). Right-intraventricular delay correlated significantly with right ventricular strain ($r=0,687$, $p<0,001$), QRS duration ($r=0,428$, $p=0,005$), right ventricular sys-

tolic pressure ($r=0,413$, $p=0,015$) and endsystolic volume ($r=0,334$, $p=0,038$) as well as myocardial mass of the septum ($r=0,337$, $p=0,036$). No correlation was found to biochemical markers including brain natriuretic peptides. In multivariate regression analysis, reduced right ventricular strain and prolonged QRS duration remained the main predicting factors for dyssynchrony after backward selection for both, interventricular and right-intraventricular delay. Moreover, patients after initial pulmonary valve replacement showed a significantly reduced interventricular ($p=0,022$) and right-intraventricular delay ($p<0,001$) compared to patients, who received a transannular patch as primary surgical treatment of tetralogy of Fallot. In the comparison between the two methods, 2D speckle tracking-determined delay intervals correlated significantly with the respective delays assessed by tissue Doppler for interventricular ($r=0,738$, $p<0,001$) and right-intraventricular delay ($r=0,747$, $p<0,001$).

Conclusion

Interventricular and right-intraventricular dyssynchrony are detectable in the majority of adult and adolescent patients after tetralogy of Fallot repair by 2D speckle tracking and predominantly related to altered and delayed longitudinal myocardial function in the right rather than the left ventricle. Pressure as well as volume overload are associated with this electromechanical delay, however, reduced right ventricular myocardial deformation and QRS prolongation have the main effect on dyssynchrony in these patients. 2D speckle tracking offers new opportunities in identifying patients with dyssynchronous myocardial contractile function. However, the value of the findings in regard to therapeutic interventions has to be evaluated in ongoing prospective multicenter studies.

II Einleitung

1. Einführung und Fragestellung

Die Fallot'sche Tetralogie (TOF) ist der häufigste zyanotische angeborene Herzfehler [75]. Die operative Korrektur im Kleinkindesalter ist der augenblickliche Standard in der Behandlung und besitzt eine gute Langzeitprognose mit geringer Früh- und Spätmortalität [80, 95]. Residuale Defekte nach Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) oder Implantation von Klappenprothesen sind jedoch mit einer chronischen Volumen- oder Druckbelastung des RV assoziiert und führen als Folge zu einer Dilatation oder Hypertrophie der rechten Herzkammer. Diese hämodynamischen Belastungen können im Langzeitverlauf zu einer abnormalen systolischen und diastolischen Funktion des rechten Ventrikels (RV) und letztlich zu einer Rechtsherzinsuffizienz führen. Zusätzlich weisen diese Patienten häufig elektromechanische Störungen in Form eines kompletten Rechtsschenkelblocks auf, der mit einer Verlängerung des QRS-Intervalls einhergeht [41, 45]. Diese elektromechanische Abnormalität trägt nicht nur zur rechtsventrikulären Dysfunktion bei, sondern ist auch ein Risikofaktor für maligne ventrikuläre Arrhythmien mit der Gefahr eines plötzlichen Herztods [40]. Dabei scheint vor allem eine absolute QRS-Breite >180 ms oder eine Zunahme der QRS-Breite um 3,5 ms pro Jahr ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod darzustellen [40]. Die Bedeutung einer gestörten elektromechanischen Interaktion für die mechanische Synchronie des rechten und linken Ventrikels sowie der Einfluss auf die myokardiale Kontraktilität sind bei Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie und Rechtsschenkelblock nicht eindeutig geklärt.

Das Phänomen der Dyssynchronie wurde bei der Mehrzahl der Studien bislang an erwachsenen Patienten mit Linksherzinsuffizienz und komplettem Linksschenkelblock untersucht [27]. Für diese Patientengruppe stellt die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) eine etablierte therapeutische Option dar und wurde bereits in die Richtlinien der europäischen und amerikanischen Gesellschaften für Kardiologie (ESC und ACC/AHA) zur Behandlung der Herzinsuffizienz aufgenommen [101, 112]. Ähnliche Indikationen für Patienten mit angeborenen Herzfehlern bei Vorliegen einer ventrikulären Dysfunktion und eines Rechtsschenkelblockes sind jedoch sehr selten und auf eine kleine Patientenzahl begrenzt [33, 34, 55]. Aus diesem Grund ist vor der Erwägung einer solchen invasiven Therapie zunächst die genaue Erfassung einer eventuell vorliegenden Dyssynchronie essentiell. Eine Dyssynchronie kann anhand eines zeitlich verzögerten regionalen Kontraktionsablaufes sowohl interventrikulär zwischen beiden Ventrikeln als auch intraventrikulär für beide Ventrikel getrennt nachgewiesen werden. Hierzu hat sich seit einigen Jahren die Gewebedoppler-

Echokardiographie (Tissue Doppler Imaging, TDI) bewährt, mit der man regionale myokardiale Wandgeschwindigkeiten erfassen kann [83]. Diese Geschwindigkeits-Parameter sind jedoch aufgrund der Beeinflussbarkeit durch umliegende Strukturen und globale Passivbewegungen des Herzens häufig nicht ausreichend, um die kontraktile Verzögerung des Myokards adäquat zu erfassen [3].

Im Gegensatz dazu eignet sich die myokardiale Deformation (Strain), die ebenfalls mit Hilfe des Gewebedopplers bestimmt werden kann, wesentlich besser um eine eventuell vorliegende Verzögerung in der systolischen myokardialen Kontraktion zu erfassen [2]. Hierzu werden Zeitintervalle vom Beginn des QRS-Komplexes bis zur maximalen systolischen Deformation in verschiedenen Wandabschnitten bestimmt [2, 25, 76]. Die Erfassung der Dyssynchronie mit Hilfe der Gewebedoppler-Echokardiographie ist allerdings sehr zeitintensiv und besitzt insbesondere bei der Bestimmung von Zeitintervallen eine hohe Interobserver- und Intraobserver-Variabilität [46]. Die Limitationen des Gewebedopplers liegen jedoch zum einen in der Abhängigkeit von der Bildrate, wodurch keine simultane Datenakquisition aller Wandabschnitte möglich ist und die Synchronität im Kontraktionsverhalten schwieriger zu beurteilen ist, und zum anderen in der Winkelabhängigkeit der Methode [46, 65, 103, 119].

Ein neues und vom Untersucher unabhängigeres Verfahren zur Erfassung einer kardialen Dyssynchronie stellt die 2D-Strain Methode dar, welche auf der Grundlage des „Speckle tracking“ beruht [31, 73]. Dabei können durch Verfolgung von akustischen Markern im B-Bild der Echoaufnahme ebenfalls Deformationsparameter wie Strain und Strain Rate ermittelt werden. Die akustischen Marker entstehen dabei durch Interferenzen der Ultraschallstrahlen mit dem Myokard [70]. Im Gegensatz zur Gewebedoppler-Echokardiographie ist diese Methode durch die Nutzung von Bildern im B-Modus praktisch unabhängig vom Schallwinkel und ermöglicht durch die Anwendung einer automatisierten Myokarderkennung über den Verlauf von mehreren Herzzyklen eine wesentlich verlässlichere Auswertung [31, 46].

Ziel dieser Studie war daher die Erfassung dyssynchroner Kontraktionsabläufe bei Patienten nach Korrekturoperation einer Fallot'schen Tetralogie sowohl interventrikulär als auch intraventrikulär im RV mittels Anwendung der neuartigen 2D-Strain Methode. Durch die Bestimmung der ventrikulären Dyssynchronie mit der 2D-Strain Methode sollte die Wertigkeit dieses neuen Verfahrens im Vergleich zur konventionellen Gewebedoppler-Echokardiographie evaluiert werden. Insbesondere im Hinblick auf eine potentielle Anwendung der kardialen Resynchronisationstherapie bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern ist die echokardiographische Erfassung dyssynchroner Kontraktionsvorgänge essentiell, um bessere Selektionskriterien zu erhalten.

Zudem sollte der Zusammenhang zwischen der ventrikulären Dyssynchronie und den funktionellen Parametern, welche mit Hilfe der Echokardiographie und der Magnetresonanztomographie ermittelt wurden, untersucht werden. Das Ziel hierbei war die Ermittlung möglicher Einflussfaktoren, die zum Entstehen einer Dyssynchronie beitragen. Mit Hilfe dieser Einflussfaktoren lassen sich wesentliche Erkenntnisse über den Pathomechanismus der dyssynchronen Myokardkontraktion und über mögliche präventive Maßnahmen zur Verhinderung bzw. Progression der Dyssynchronie gewinnen.

2. Echokardiographische Diagnostik

2.1 Konventionelle echokardiographische Diagnostik

Die Echokardiographie hat als nichtinvasive Untersuchungsmethode die Diagnostik angeborener Herzfehler wesentlich vereinfacht und erleichtert. Neuere echokardiographische Geräte zeichnen sich durch eine hohe zeitliche Auflösung aus, die im Millisekunden Bereich liegt, und erlauben somit eine Beurteilung von sehr kurzen Phasen des Herzzyklus. Dabei ist neben der rein deskriptiven Diagnostik die Beurteilung der myokardialen Funktion ein wesentlicher Bestandteil. Eine Quantifizierung der systolischen Funktion ist sowohl mittels M-Mode und Anwendung der Teichholz-Formel als auch mit Hilfe von zweidimensionalen, echokardiographischen Parametern und Anwendung planimetrischer Verfahren möglich. Es können damit die Verkürzungsfraction, das sog. Fractional shortening, oder die Ejektionsfraction (EF) in einer Ebene bestimmt werden. Allerdings erlauben beide Messungen keinerlei regionale Differenzierung und sind somit auf die Darstellung der Ventrikel als Gesamtheit beschränkt.

2.2 Erfassung der Myokardgeschwindigkeiten mit dem Gewebedoppler (TDI)

Da die konventionelle Echokardiographie zur Funktionsmessung die Analyse von Myokardbewegungen heranzieht, kann die Myokardfunktion auch als Geschwindigkeit des Herzmuskels erfasst werden. Die Gewebedoppler-Echokardiographie basiert auf den gleichen Prinzipien wie der schon seit langer Zeit eingesetzte Blutflussdoppler. Durch Modifizierung der Filtereinstellung, wodurch hochfrequente Blutsignale unterdrückt und niederfrequente Signale aus den Bewegungen des Myokards hervorgehoben werden, ist es möglich, Myokardgeschwindigkeitsprofile für frei wählbare Punkte, sog. Regions of interest (ROI), zu erheben. Somit kann das bereits etablierte Blutflussdoppler-Verfahren auf die Bestimmung der Ge-

schwindigkeit innerhalb des Myokardgewebes übertragen werden. Im Gewebedoppler besteht die Möglichkeit, die Myokardbewegung an einem bestimmten Punkt direkt zu erfassen und damit die regionale Myokardfunktion zu charakterisieren ohne von sekundären Veränderungen, wie z. B. einer vorliegenden Myokardhypertrophie, beeinflusst zu sein. Ein wichtiger Parameter, welcher mit der Gewebedoppler-Echokardiographie gemessen werden kann, ist die Gewebegeschwindigkeit. Hauptnachteil ist jedoch die Beeinflussbarkeit durch die Schallkopflage, Rotationsbewegungen des Myokards und durch Bewegungen des umliegenden Gewebes („tethering effects“). Somit repräsentiert dieser Parameter zwar gut die Globalfunktion des Herzens, durch die mechanische Abhängigkeit von der Gesamtherzbewegung aber nicht die Regionalfunktion.

2.3 Einführung der Deformationsparameter Strain und Strain Rate

Durch zusätzliche Anwendung des Farbdopplerprinzips ist es mit dieser Methode ebenfalls möglich, Gewebedoppler-Informationen für eine gesamte Schnittebene zu ermitteln. Die somit gemessene Geschwindigkeit bezieht sich zwar auf einen bestimmten Punkt, jedoch kann nicht unterschieden werden, inwieweit sie von der Gesamtbewegung des Herzens oder angrenzender Areale beeinflusst wird. Um diesem Problem zu begegnen, kann der Abstand zweier Messpunkte mit in die Berechnung der Geschwindigkeiten einbezogen werden, wodurch man ein regionales Kontraktionsmaß, die sog. Deformationsrate (Strain Rate), erhält. Durch die Entwicklung der neuen Deformationsparameter Strain Rate und auch des Strains, als Maß für die Deformation selbst, stehen neben der Gewebegeschwindigkeit nun weitere diagnostische Parameter zur Verfügung. Diese beschreiben nicht wie die Gewebegeschwindigkeit die globale, sondern die regionale Herzfunktion. Die Deformationsparameter erlauben eine Unterscheidung zwischen aktiver Deformation und passiver Bewegung des umliegenden Gewebes.

Mittlerweile sind Strain und Strain Rate in der kardiologischen Diagnostik weitgehend validiert [103, 108, 117, 118]. Die auf dem Gewebedoppler-Prinzip basierende Strainmessung ist jedoch durch ihre Beschränkung auf die eindimensionale Ebene stark schallwinkelabhängig und durch eine aufwändige Offline-Analyse zeitintensiv, so dass sie im klinischen Alltag nur eingeschränkt praktikabel ist.

2.4 Neue Ansätze in der Myokardfunktionsanalyse mittels 2D-Strain Imaging

Eine neue Methode stellt die 2D-Strain-Analyse dar, welche durch automatisierte Verfolgung und Analyse von Grauwerten in zweidimensionalen B-Mode-Bildern über den Verlauf des Herzzyklus („Speckle tracking“) die Bestimmung des regionalen Strains und der Strain Rate

– ähnlich zum Gewebedoppler – ermöglicht. Dieses Verfahren erlaubt eine sehr detaillierte, zweidimensionale Analyse des Kontraktionsverhaltens einzelner Myokardsegmente und ist dadurch weitaus weniger winkelabhängig [70]. Das beim Gewebedoppler erforderliche zeit-aufwändige manuelle „Tracking“, d. h. die Nachverfolgung gleicher Myokardstrukturen über den Verlauf mehrerer Herzzyklen hinweg, entfällt und macht diese Methode somit interessant für den klinischen Alltag. Ebenso wie die Gewebedoppler-Echokardiographie ist die 2D-Strain Methode in zahlreichen Studien validiert [54, 62, 63].

2.5 Detektion dyssynchroner Kontraktionsabläufe

Angesichts der einfachen Handhabung und der weiten Verbreitung hat sich die Echokardiographie auch als bevorzugte Methode zur Erfassung der mechanischen Dyssynchronie hervorgehoben. Hierzu können verschiedene echokardiographische Parameter herangezogen werden, deren Erhebung aus einer simplen zweidimensionalen Bildaufnahme bis hin zur aufwändigen dreidimensionalen Rekonstruktion erfolgen kann. Durch Nutzung von Daten der myokardialen Bewegung hat sich in den letzten Jahren vor allem die Gewebedoppler-Echokardiographie bei der Einschätzung eines dyssynchronen Kontraktionsverhaltens bewährt [2, 9]. Zahlreiche echokardiographische Methoden, wie etwa die Gewebedoppler-Echokardiographie oder die dreidimensionale (3D) Echokardiographie, werden zurzeit noch in klinischen Studien geprüft. Jedoch gibt es augenblicklich noch keinen klar akzeptierten Standard [26, 121, 122]. Die neue 2D-Strain Methode, welche insbesondere in dieser Studie im Vergleich zum konventionellen Gewebedoppler evaluiert werden soll, stellt ebenfalls ein wichtiges Verfahren zur Erfassung ventrikulärer Dyssynchronie dar [31, 102]. Allerdings sind die Erfahrungen mit dieser neuen Methode bei angeborenen Herzfehlern noch begrenzt.

3. Parameter der myokardialen Funktionsanalyse

Das Herz durchläuft im Verlauf des Herzzyklus zahlreiche morphologische und funktionelle Veränderungen. Hierbei lässt sich der Herzzyklus in vier Phasen aufteilen: 1. isovolumetrische Kontraktion, 2. Systole, 3. isovolumetrische Relaxation und 4. Diastole. Aufgrund der relativ guten Fixierung der Herzspitze bewegt sich in der Systole die Herzbasis in Richtung Apex. Zugleich kommt es zu einer radialen Verdickung sowie einer longitudinalen Verkürzung des Myokards (Abb. 1). In der Diastole laufen die entgegengesetzten Vorgänge ab. Mit Hilfe der physikalischen Größen Geschwindigkeit, Deformation und Deformationsrate lassen sich diese Bewegungen quantifizieren [103]. Alle drei Größen können an jedem beliebigen Punkt im Herzmuskel gemessen werden. Das Resultat sind immer drei Kurven, die eine charakteristische Form aufweisen [103].

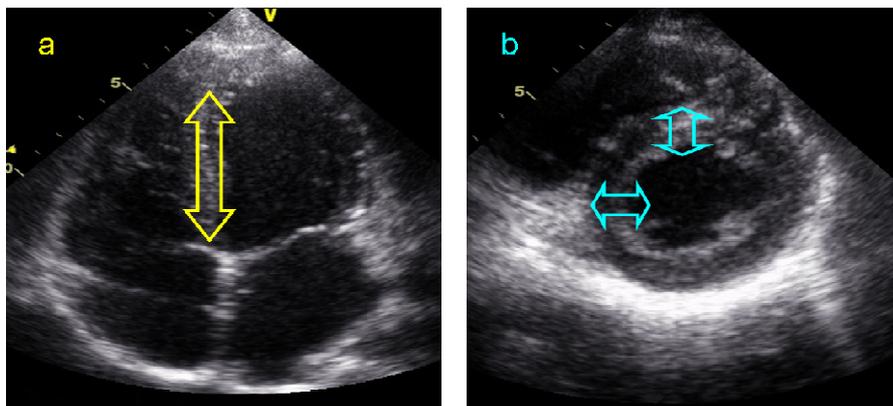


Abb. 1: Physiologische Vorgänge im Herzzyklus mit longitudinaler (a) und radialer Deformation (b).

3.1 Gewebegeschwindigkeit: Tissue Velocity

Die Tissue Velocity ist die Geschwindigkeit, mit der sich das Myokard während des Herzzyklus bewegt. Die Geschwindigkeit ist definiert als Ortsänderung/Zeit:

$$v = \Delta x / \Delta t$$

(v = Geschwindigkeit, x = Strecke, t = Zeit)

Die Gewebegeschwindigkeit wird in cm/s angegeben. Eine Bewegung in Richtung Ultraschallsonde wird als positive Geschwindigkeit angegeben, eine entgegengesetzte Bewegung

als negative Geschwindigkeit. Die Geschwindigkeitskurve ergibt sich direkt aus den Dopplerdaten [103].

3.2 Deformation: Strain

Die Deformation eines Objektes in Relation zu seiner Ausgangsgröße wird als Strain bezeichnet (Abb. 2). Beim Myokard handelt es sich um einen dreidimensionalen Körper, bei dem in alle Raumrichtungen Verformungen auftreten. Wird vereinfacht nur die Deformation in einer Dimension betrachtet, dann kann die durchschnittliche Deformation mathematisch wie folgt ausgedrückt werden [32, 103]:

$$\text{Deformation (Strain)} = (L - L_0) / L_0.$$

Dabei ist L die Länge am Ende der Deformation und L_0 die Länge zum Zeitpunkt t_0 .

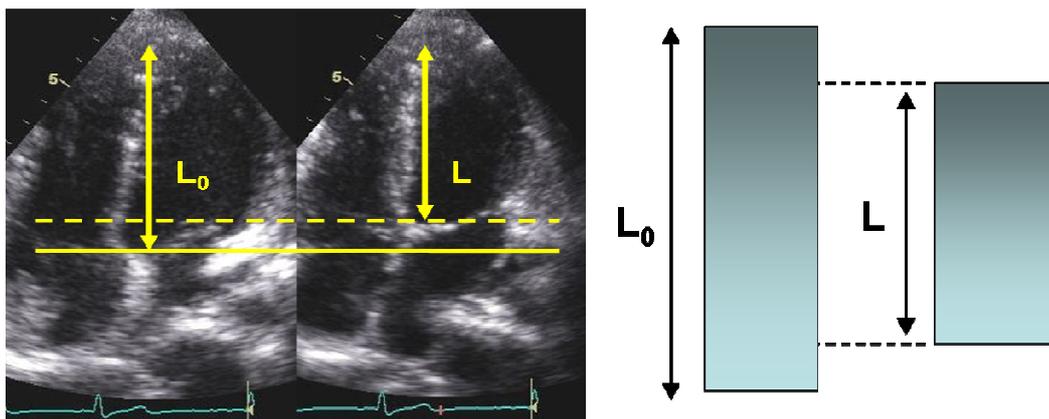


Abb. 2: Deformation als Verkürzung eines Objektes (L) in Relation zu seiner Ausgangsgröße (L_0).

Es handelt sich bei der Deformation um eine dimensionslose Größe, die in Prozent angegeben wird. Eine Verlängerung des Objektes ausgehend von der Anfangslänge wird dabei als positiver, eine Verkürzung als negativer Wert angegeben. Zur Berechnung der Deformation sind Längenmaße erforderlich. Da bei der echokardiographischen Messung keine Längenänderungen erfasst werden können, muss die Größe Strain aus Geschwindigkeitsgradienten errechnet werden. Diese lassen sich sowohl mit dem Gewebedoppler, als auch neuerdings durch B-Mode-Bilder ermitteln, indem die Differenz der Myokardgeschwindigkeiten zwischen zwei Punkten (entlang des Ultraschallstrahls) mit definierter Distanz durch die Ursprungsdistanz geteilt wird. Somit lässt sich zunächst die Deformationsrate (Strain Rate, SR) berechnen:

$$SR = (v_2 - v_1) / L,$$

wobei v_1 und v_2 Geschwindigkeiten zwischen zwei verschiedenen Punkten mit dem Abstand L sind.

Bildet man das Integral über ein beliebiges Zeitintervall der Strain Rate Kurve, erhält man die Längenänderung während dieses Zeitabschnitts:

$$L(t) / L_0 = \int SR dt$$

Dabei stellen L_0 und $L(t)$ die Objektlänge zum Zeitpunkt t_0 und t dar.

Aus einer weiteren Umformung der Gleichung ergibt sich dann die Beziehung zwischen Strain und Strain Rate wie folgt [108]:

$$\text{Strain} = \exp(\int SR dt) - 1$$

3.3 Deformationsrate: Strain Rate

Die Strain Rate ist die Deformationsrate des Myokardgewebes. Es handelt sich dabei um die Deformation des Myokards innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls. Die Einheit ist s^{-1} . Die durchschnittliche Strain Rate lässt sich mathematisch als Quotient aus Deformation und Zeit berechnen:

$$SR = \Delta \text{Strain} / \Delta t$$

Der Strain repräsentiert das Ausmaß der Myokarddeformation zwischen Enddiastole und Endsystole, Strain Rate dagegen stellt die Geschwindigkeit der Deformation dar. Eine Strain Rate von 0,2 beschreibt also eine Längenminderung von 20% pro Sekunde. Die maximale systolische Strain Rate steht für die maximale Deformation während der Systole.

3.4 Kurvenverlauf in der Systole und Diastole

Bei der Messung der Gewebegeschwindigkeit des Herzmuskels, der sog. Tissue Velocity (Abb. 3), ist während eines gesamten Herzzyklus eine Kurve mit drei Spitzen (Peaks) zu verzeichnen. Die erste Spitze wird als S-Peak bezeichnet und tritt in der Systole während der Bewegung der Herzbasis in Richtung Herzspitze auf. Die Diastole verläuft zweigipflig mit

einem frühdiastolischen E-Peak (early diastolic peak) während der passiven Füllungsphase und einem spätdiastolischen A-Peak (atrial peak) während der aktiven Füllungsphase der Ventrikel.

Betrachtet man dagegen die longitudinale Deformation des Herzmuskels (Strain), so ist ein eingipfliger Kurvenverlauf zu verzeichnen, da sich der Herzmuskel in der Systole bis zu einem Maximum (S-Peak) verkürzt und in der Diastole wieder zum Ursprungszustand zurückkehrt, so dass die Strain-Kurve wieder die Nulllinie erreicht (Abb. 4) [32, 103]. Die Deformationsrate stellt sich in Analogie zu der Gewebegeschwindigkeit wieder als dreigipfliger Kurvenverlauf dar mit einem S-Peak in der Systole und einem frühdiastolischen E-Peak sowie einem spätdiastolischen A-Peak in der Diastole (Abb. 5) [32, 103]. Die Kurven für die longitudinale Gewebegeschwindigkeit und die Deformierungsrate verlaufen allerdings spiegelverkehrt. Die Richtung der Ausschläge ergibt sich aus der Definition der Messgrößen. Die Gewebewegung verläuft in der Systole in Richtung des Schallkopfes, was als positiver Kurvenausschlag dargestellt wird. Die Verkürzung von Herzmuskelgewebe wird hingegen als negativer, die Verlängerung als positiver Ausschlag dargestellt. Somit erhält man in der Systole, in der eine longitudinale Verkürzung des Muskels auftritt, einen negativen Ausschlag, in der Diastole einen positiven Ausschlag [103].

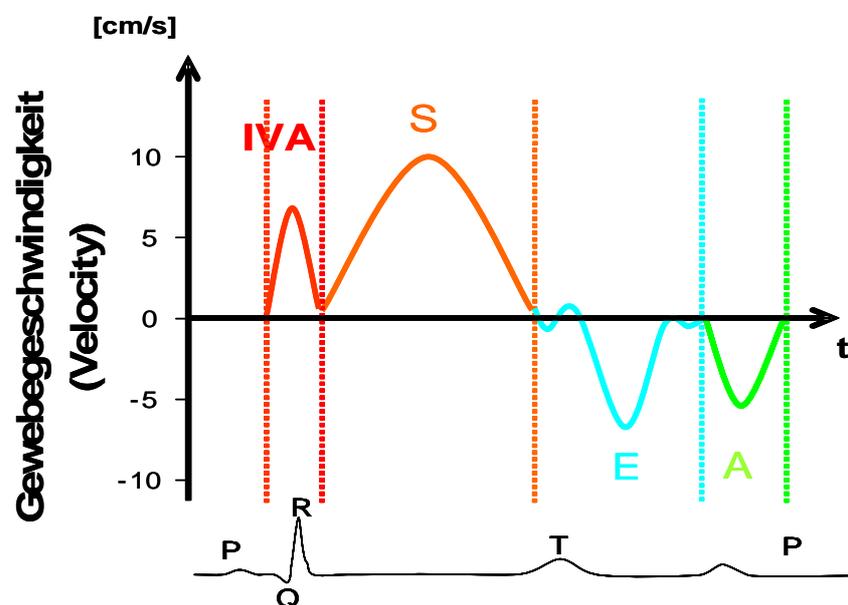


Abb. 3: Charakteristischer Kurvenverlauf der Gewebegeschwindigkeit (Tissue Velocity) mit Spitzen in der systolischen (S), frühdiastolischen (E) und spätdiastolischen (A) Phase.

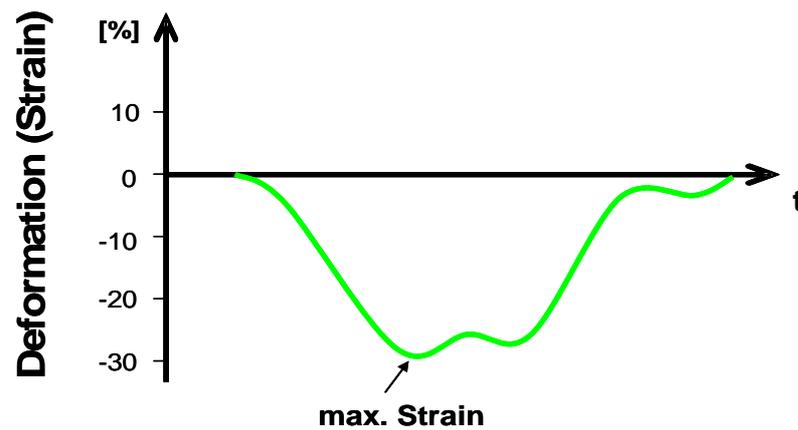


Abb. 4: Kurvenverlauf der Deformation (Strain) mit einem systolischen Maximum (siehe Pfeil) während der Systole.

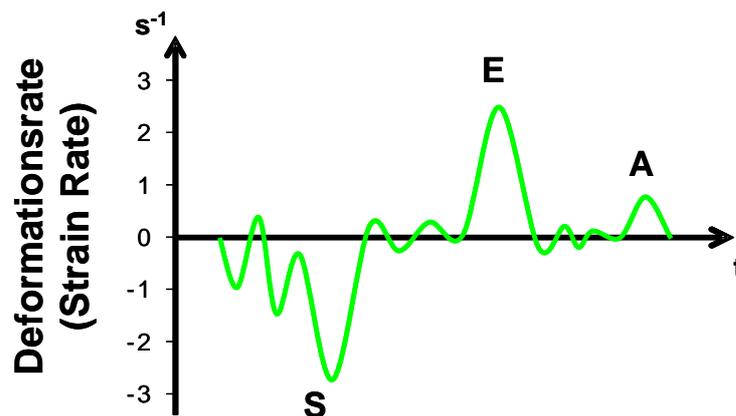


Abb. 5: Kurvenverlauf der Deformationsrate (Strain Rate). Es zeigen sich Spitzen in der systolischen (S), frühdiastrischen (E) und spätdiastrischen (A) Phase, die sich spiegelbildlich zum Kurvenverlauf der Gewebegeschwindigkeit verhalten.

3.5 Kurvenverlauf während isovolumetrischer Kontraktion und Relaxation

In der Phase der isovolumetrischen Kontraktion und Relaxation des Herzmuskels treten weitere Spitzen auf, die ein- oder zweigipflig sein können. Zeitlich ist die isovolumetrische Kontraktion durch das Zeitintervall zwischen dem Mitralklappenschluss bis zur Aortenklappenöffnung, die isovolumetrische Relaxation durch das Zeitintervall vom Aortenklappenschluss bis zur Mitralklappenöffnung definiert [32, 103]. Ein wichtiger Parameter, der in diesem Zeitintervall bestimmt werden kann, ist der isovolumetrische Akzelerationsindex (IVA) [114].

4. Das Krankheitsbild der Fallot'schen Tetralogie

4.1 Epidemiologie und Anatomie

Mit einer Inzidenz von 1:4000 Lebendgeborenen (ca. 10% aller angeborenen Herzfehler) ist die Fallot'sche Tetralogie der häufigste zyanotische Herzfehler [6, 36, 50, 59]. Die klassische Definition dieses Herzfehlers beinhaltet vier Anomalien (Abb. 6):

1. eine Einengung im Ausflusstrakt des rechten Ventrikels in Form einer infundibulären oder valvulären Pulmonalstenose,
2. eine Hypertrophie des rechten Ventrikels,
3. einen Ventrikelseptumdefekt,
4. ein Überreiten der Aorta über diesem Defekt (Dextroposition der Aorta).

Dabei ist die Verlagerung des infundibulären Septums nach anterior allein für die Morphologie ebenso wie für die Hämodynamik und das klinische Bild entscheidend [11]. Das Ausmaß der Verlagerung des Infundibulums nach anterior bzw. seine Hypoplasie bestimmt den Grad der Ausflussbehinderung des rechten Ventrikels, der Infundibulumstenose und des Überreitens der Aorta [11]. Die Rechtsherzhypertrophie ist eine sekundäre Folge einer stärkeren infundibulären Obstruktion. Bei der höhergradigen infundibulären Stenose ist oft auch der ganze Infundibulumkanal stenotisch. Häufig sind in diesem Fall der Pulmonalklappenring, die zentralen Lungengefäße sowie das gesamte Lungengefäßbett hypoplastisch. Der Ventrikelseptumdefekt ist bei der Fallot-Tetralogie immer ein großer und somit ein nicht restriktiver, perimembranöser, seltener muskulärer infundibulärer Defekt. Ein Spontanverschluss des Ventrikelseptumdefektes bei Fallot-Tetralogie ist ausgeschlossen.

4.2 Pathophysiologie, Klinik und natürliche Prognose

Entscheidend für die Pathophysiologie ist die Schwere der Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes. Mit zunehmender Einengung der Ausflussbahn des RV nimmt die Lungendurchblutung ab, während es zu einer Verminderung der arteriellen Sauerstoffsättigung durch einen Rechts-links-Shunt kommt. Im weiteren Verlauf können hypoxämische Anfälle auftreten, bei denen die Patienten zunehmend graublass bis tiefzyanotisch werden und das Bewusstsein verlieren können. Eine sichtbare Zyanose ist im Allgemeinen bei 25% der Neugeborenen und bei 75% der Säuglinge im Alter bis zu 12 Monaten nachweisbar [38]. Bereits im 1. Lebensjahr entwickeln sich Uhrglasnägel, danach bei chronischer Zyanose Trommel-

schlegelfinger. Unbehandelt beträgt die mittlere Lebenserwartung ca. 12 Jahre. Dabei versterben 25-30% der Patienten im Säuglingsalter, 50% im Vorschulalter und ab diesem Zeitpunkt dann ca. 10% jedes weitere Lebensjahr [5, 6, 22]. Todesursachen sind dabei im 1. Lebensjahr insbesondere die Hypoxämie und die hierdurch bedingten Anfälle, später der z.T. erheblich erhöhte Hämatokrit und seine Folgen in Form von Thrombosen und Thrombembolien.

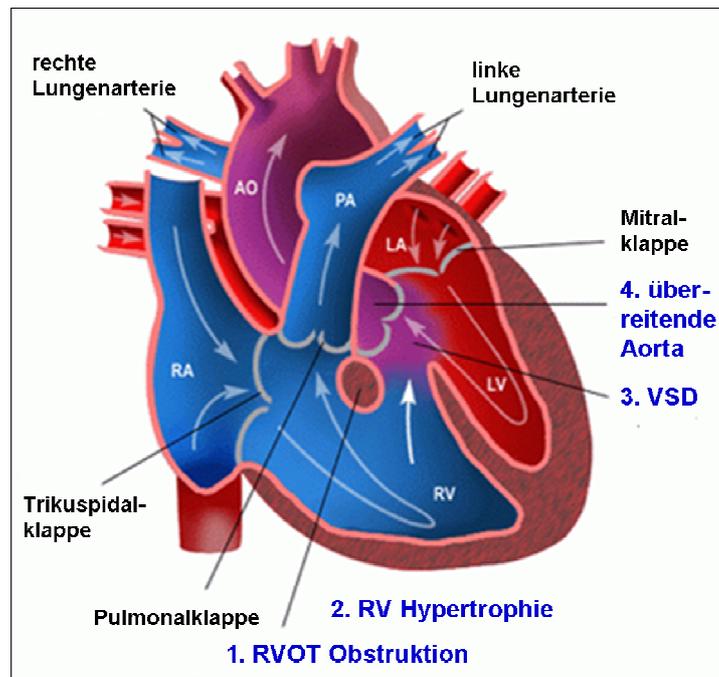


Abb. 6: Schematische Darstellung der Fallot'schen Tetralogie.

4.3 Operative Therapieoptionen

In den letzten Jahren hat sich eine frühzeitige Korrekturoperation (Abb. 7) als vorteilhaft erwiesen. Primärziel des Chirurgen ist es, eine adäquate Lungendurchblutung wiederherzustellen. Bei der bisher üblichen primären Korrektur-Operation wird dies durch eine Quer- oder Längsinzision des Ausflusstraktes des rechten Ventrikels, Resektion von Muskelgewebe aus dem infundibulären Septum (Myektomie) und gegebenenfalls Kommissurotomie der Pulmonalklappe erreicht. Der Ventrikelseptumdefekt wird in der Regel mittels Dacron-Patch verschlossen. Bei ungenügender Erweiterung des Infundibulumkanals (besonders bei Säuglingen) wird zusätzlich eine Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes mit Hilfe eines Dacron- oder Perikard-Patches durchgeführt. Bei hypoplastischem Pulmonalklappenring muss dieser ebenfalls inzidiert und der Flicker als Erweiterungsplastik über den Klappenring hinausgezogen werden (transannulärer Patch). Bei einer Hypoplasie des Hauptstammes der A. pulmonalis wird der Flicker sogar bis in die Pulmonalis-Bifurkation hinein ausgedehnt. In

4.4 Postoperativer Verlauf

Nach operativer Primärkorrektur sind die Patienten in der Regel nicht mehr zyanotisch und weisen keine hypoxämischen Anfälle mehr auf. Die Lebenserwartung der Patienten, welche die Korrektur-Operation ohne schwerwiegende Komplikationen überlebt haben, ist erheblich verlängert. Die Lebensqualität und die Belastungstoleranz sind deutlich gesteigert, aber bei vielen Patienten nicht mit der eines Normalkollektivs vergleichbar [22]. In einer Studie von Nollert et al. zeigten sich entsprechende Überlebensraten nach 10, 20, 30 bzw. 36 Jahren von 97%, 94%, 89% und 85% [82]. Die Mortalität nimmt insbesondere 25 Jahre nach der Korrekturoperation signifikant von 0,24% auf 0,94 % pro Jahr zu. Insbesondere die hämodynamischen Verhältnisse im RV können aufgrund von Residualdefekten im RVOT stark beeinträchtigt sein. Nur bei 40% der Patienten sind rechter und linker Ventrikel postoperativ normal groß [38, 52]. In aller Regel ist bei vielen Patienten postoperativ eine Restobstruktion im RVOT feststellbar, die den rechten Ventrikel weiterhin chronisch druckbelastet. Mögliche Restdefekte wie etwa eine Pulmonalklappeninsuffizienz haben zusätzlich erhebliche Volumenbelastungen des rechten Ventrikels zur Folge, die zur Herzinsuffizienz führen können. Zusätzlich liegt bei über 91% der Patienten postoperativ ein kompletter Rechtsschenkelblock vor, der in Abhängigkeit von der QRS-Breite einen Risikofaktor für ventrikuläre Rhythmusstörungen und einen plötzlichen Herztod darstellt [22, 39].

Die langanhaltenden postoperativen Residualbefunde können darüber hinaus zu einer progredienten Dilatation und einem erhöhten systolischen Druck mit Funktionseinschränkung des rechten Ventrikels führen, was in einer weiteren Zunahme der QRS-Breite resultieren kann [23, 30, 41]. Aus diesem Grund müssen Patienten mit Fallot'scher Tetralogie nach Korrektur-Operation lebenslang regelmäßig nachuntersucht werden, um Risikopatienten zu ermitteln und einer entsprechenden Therapie zuzuführen. Dabei gilt zunächst eine hämodynamische Optimierung, bevor eine weiterführende Arrhythmie-Diagnostik veranlasst wird.

III Material und Methodik

1. Patienten

1.1 Kollektiv und Studiendesign

Die Studie umfasste insgesamt 84 Probanden. Dabei wurden 42 Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie einer altersgleichen Kontrollgruppe von 42 herzgesunden Probanden gegenübergestellt. Die Patienten stellten einen Teil eines longitudinalen, multizentrischen Projektes im Rahmen des Kompetenznetzes für Angeborene Herzfehler dar. Die Studie wurde nach den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki und gemäß den Richtlinien der Good Clinical Practice (GCP) durchgeführt.

Alle Patienten erteilten schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung. Ausschlusskriterien stellten relevante Systemerkrankungen wie etwa Malignome oder gravierende Schilddrüsen-, Leber-, und Nierenfunktionsstörungen, bekannter oder anhaltender Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholabusus, das Vorliegen einer Schwangerschaft, andere medizinische, psychologische oder soziale Umstände, die eine regelgerechte Teilnahme an der Studie erschweren würden, die Einnahme von Betablockern und das Tragen eines Herzschrittmachers dar. Zudem wurden Patienten mit einem unzureichenden thorakalen Schallfenster, einer zu geringen Bildauflösung im Gewebedoppler und qualitativ ungenügenden B-Bild-Aufnahmen für die 2D-Strain Auswertung von der Studie ausgeschlossen.

Zum Zeitpunkt der Untersuchungen lag das Alter der Patienten im Mittel bei $19,8 \pm 7,4$ Jahren mit einer Spannbreite von 14 bis 53 Jahren. Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Korrekturoperation lag bei $3,6 \pm 4,1$ Jahren. Die Nachbeobachtungszeit (Follow-up) umfasste $16,4 \pm 5,7$ Jahre (9 bis 43 Jahre). Die Daten der Patienten mit Fallot'scher Tetralogie wurden mit Auswertungen von 42 herzgesunden Probanden verglichen. Ihr mittleres Alter lag bei $19,2 \pm 5,9$ Jahren mit einer Spannbreite von 11 bis 35 Jahren. Bei allen 84 Probanden erfolgte eine Myokardfunktionsanalyse mit Hilfe der 2D-Strain Methode. Die Auswertung mittels Gewebedoppler wurde ebenfalls bei 84 Probanden durchgeführt, wobei alle 42 Fallot-Patienten und zum Vergleich 42 gesunden Probanden untersucht wurden.

Zusätzlich erhielten alle 42 Fallot-Patienten und 20 der Kontrollprobanden eine Magnetresonanztomographie-Untersuchung, um die rechts- und linksventrikuläre Funktion, die pulmona-

le Regurgitationsfraktion und das Ausmaß der RV und LV Dilatation zu quantifizieren sowie die Hypertrophie der Ventrikel zu erfassen. Die Durchführung der Echokardiographie und der MRT-Untersuchung erfolgte am selben Tag.

1.2 Art der Korrekturoperation

Bei der operativen Primärkorrektur erhielten 15 Patienten (36%) einen Homograft- oder Heterograft-Ersatz nach Pulmonalklappenexzision, 11 Patienten (26%) eine Patch-Erweiterungsplastik des rechtsventrikulären Ausflusstraktes und 12 Patienten (29%) eine transannuläre Patch-Erweiterungsplastik über den Klappenring hinaus. Eine alleinige Kommissurotomie der Pulmonalklappe erfolgte bei 3 der untersuchten Fallot-Patienten (7%), wohingegen bei einem Patienten (2%) die Methode der Korrekturoperation nicht mehr eruierbar war. Bei 17 Patienten (40%) wurde aufgrund von Residualbefunden eine Re-Operation vorgenommen und bei 6 Patienten (14%) waren 2 Re-Operationen erforderlich.

1.3 Klinischer Zustand und kardiale Medikation

32 Patienten (76%) waren in New York Heart Association (NYHA) Klasse I, während sich 10 Patienten (24%) in NYHA Klasse II befanden. 16/42 (38%) der Fallot-Patienten erhielten eine medikamentöse Dauertherapie. Das am häufigsten eingesetzte Medikament war hierbei Digoxin (24%), gefolgt von Plättcheninhibitoren (19%).

Die klinischen Daten der Fallot-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tab. 1: Charakteristik von Patienten und gesunden Kontrollprobanden.

	Fallot-Tetralogie (n = 42)	Kontrollen (n = 42)	p
Geschlecht (♂/♀)	29 / 13 (69%/31%)	28 / 14 (67%/33%)	NS
Alter (Jahre)	19,8 ± 7,4	19,2 ± 5,9	NS
Alter bei Korrektur (Jahre)	3,6 ± 4,1	-	
Follow-up (Jahre)	16,4 ± 5,7	-	
NYHA Klasse I / II / III	32/10/0	-	

2. Transthorakale Echokardiographie

Bei allen Patienten wurden die echokardiographischen Untersuchungen mit einem 2,5 bis 3,5 MHz Schallkopf eines Vivid 7 Ultraschallgerätes der Firma General Electrics (GE Vingmed, Horten, Norway) durchgeführt. Zweidimensionale myokardiale Aufnahmen im Echtzeit-Modus wurden sowohl vom RV als auch LV im apikalen 4-Kammerblick angefertigt und als digitale Loop-Sequenzen gespeichert. Die Aufnahmen wurden dann nach Transfer zu einer Bilddatenbank mittels einer speziellen Software an einem EchoPac Server standardisiert ausgewertet.

2.1 Echokardiographische Standardmessungen

2.1.1 Tei-Index

Bei allen Patienten und der gesunden Kontrollgruppe wurde zudem der sog. Tei-Index bestimmt, der neben der systolischen auch eine diastolische Komponente beinhaltet und somit die globale myokardiale Funktion beurteilt [105]. Hierzu wird der gepulste Doppler mit der Messzelle (sample volume) vor die AV-Klappenebene bzw. in den LVOT und RVOT gelegt, um sowohl das diastolische Einflussprofil der AV-Klappen als auch das Aorten- bzw. Pulmonalflussprofil zu erhalten. Daraus wird dann das Zeitintervall vom Ende bis zum Anfang des Mitral- bzw. Trikuspidalklappeneinstroms während der Diastole (a) und die Ejektionszeit des linken bzw. rechten Ventrikels (b) bestimmt. Der rechtsventrikuläre und linksventrikuläre Tei-Index wird nach folgender Formel berechnet: $(a-b)/b$ (Abb. 8).

2.1.2 Bestimmung des pulmonalen Druckgradienten und des rechtsventrikulären systolischen Druckes (RVSP)

Durch Anwendung des kontinuierlichen Dopplers können schnelle Flussgeschwindigkeiten erfasst werden, die bei Fallot-Patienten zur Berechnung des systolischen Druckgradienten im RVOT bzw. über der Pulmonalklappe gemessen werden. Zudem gelingt es durch Messung der maximalen Flussgeschwindigkeit einer Trikuspidalklappen-Insuffizienz den systolischen rechtsventrikulären Druck über die Anwendung der Bernoulli-Formel abzuschätzen.

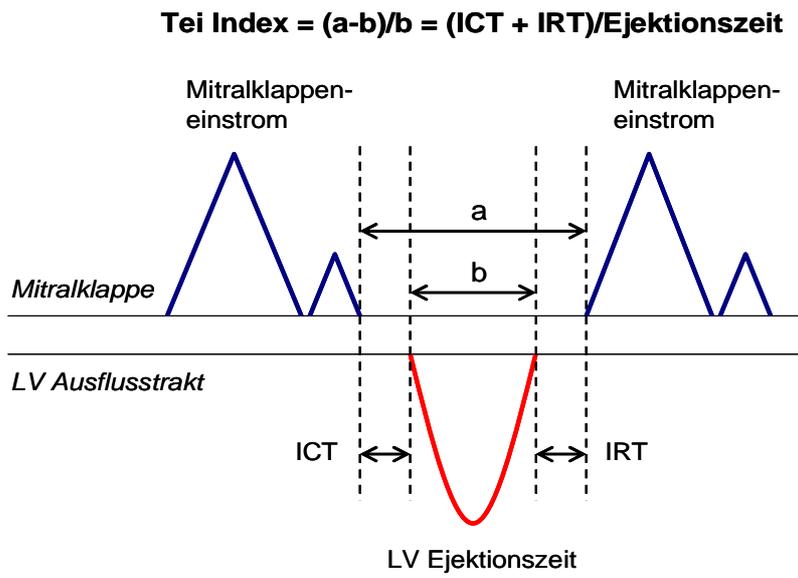


Abb. 8: Schematische Darstellung der Doppler-Intervalle zur Berechnung des Tei-Indexes.

2.2 Messung mit 2D-Strain Imaging (Speckle tracking)

2.2.1 Methodische Grundlagen

Bei der 2D-Strain Methode handelt es sich um ein neues Verfahren als Alternative zum konventionellen Gewebedoppler auf der Grundlage des sogenannten „Speckle tracking“, mit dessen Hilfe sich die Gewebegeschwindigkeit, Deformation und Deformationsrate bestimmen lässt. Die 2D-Echokardiographie erlaubt eine weitgehend objektive Analyse der Herzbewegung in zwei Dimensionen – in longitudinaler und radialer Bewegungsrichtung – und stellt somit eine Weiterentwicklung der eindimensionalen Bewegungsanalyse dar, die bislang ausschließlich auf Gewebedoppler-Daten beruhte. Im Gegensatz zum Gewebedoppler-Verfahren werden hier die Geschwindigkeiten nicht aus Dopplersignalen sondern aus B-Mode-Graubildaten ermittelt.

Grundlage der Messung ist die Verfolgung hyperechogener, 20 - 40 Pixel großer Punkte (Speckles), die gleichmäßig im Myokard verteilt sind und natürliche akustische Marker im Myokard darstellen. Die akustischen Marker entstehen aus Interferenzen der Ultraschallstrahlen im Myokard. Jeder dieser Graupunkte wird in aufeinander folgenden B-Bildern identifiziert und seine Positionsänderung über den Verlauf eines Herzzyklus bestimmt (Speckle tracking) (Abb. 9) [70]. Aus der absoluten Positionsänderung zweier Graupunkte zueinander innerhalb einer bestimmten Zeit kann die lokale Gewebegeschwindigkeit unabhängig von der Richtung und dem Winkel der sonographischen Messung errechnet werden. Mit Hilfe der ermittelten Gewebegeschwindigkeit und der relativen Positionsänderung zweier Graupunkte zueinander kann dann die Myokarddeformation und die Deformationsrate berechnet werden. Die Identifizierung der Graupunkte in aufeinander folgenden Bildern erfolgt mittels spezieller Rechenalgorithmen, die bestimmte Korrelationskriterien berücksichtigen.

Eine Auswertung ist nur bei ausreichend guter B-Bildqualität sowie bei einer Bildrate zwischen 40 - 80/s möglich [70]. Das aufwändige manuelle „Tracking“ über einen ganzen Herzzyklus hinweg, wie es bei der Verwendung des Gewebedopplers noch nötig ist, entfällt bei diesem Verfahren. Durch die Verwendung von B-Bildern ist die Darstellung praktisch unabhängig vom Schallwinkel. Das Prinzip ähnelt dem „tagged“ MRT, dem bisherigen Goldstandard für eine zweidimensionale Darstellung des Herzens. Im Gegensatz zu den MRT Markierungen („tagging“) verblassen die akustischen Marker im Herzecho während des Herzzyklus jedoch nicht.

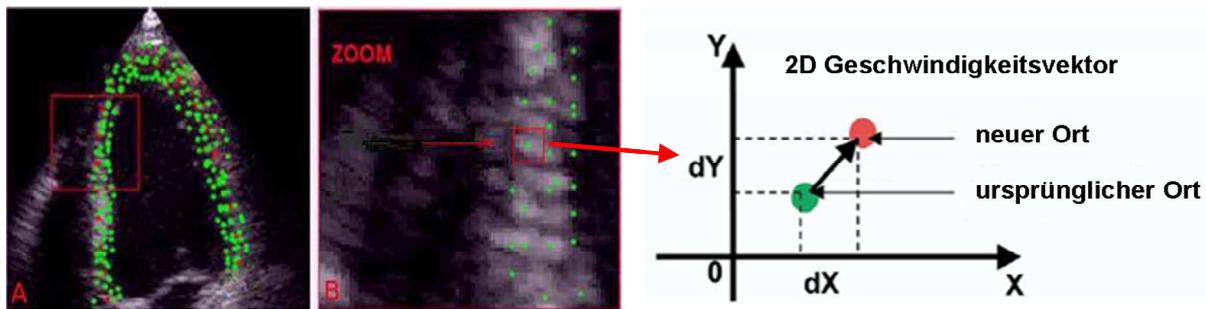


Abb. 9: Methodik des Speckle tracking mit Verfolgung der Graubildpunkte vom ursprünglichen zum Zielort und Ermittlung des 2D-Geschwindigkeitsvektors [70]. Für jeden beliebigen Punkt in der Abbildung kann eine winkelunabhängige Geschwindigkeitsschätzung durchgeführt werden. Dabei wird im ersten Bild (A) zunächst ein Suchmuster um diesen Punkt herum gewählt. Im folgenden Bild (B) sucht dann das Analyse-Programm bzw. die Software nach dem entsprechenden Punkt bzw. nach einem möglichst ähnlichen Umgebungsmuster. Die Region mit der größten Ähnlichkeit bestimmt die Verschiebung innerhalb der Bildfolge relativ zur Ausgangssituation mit Bildung des 2D-Geschwindigkeitsvektors (schwarzer Pfeil).

2.2.2 Fehlerquellen bei der Datenakquisition und -analyse

Die Speckle tracking Methode ist abhängig von der Bildrate sowie von der Bildauflösung. Niedrige Bildraten führen zu einem Graupunktmuster, das sich von einem B-Bild zum nächsten zu sehr unterscheidet, und verhindern somit eine präzise Verfolgung der regionalen Myokardbewegung über den Verlauf eines Herzzyklus. Im Gegensatz dazu ist bei hohen Bildraten die Leistung des Scan-Algorithmus eingeschränkt, was zu einer verminderten Bildqualität mit geringerer Auflösung im B-Bild führt [56, 91]. Einige Studien konnten nachweisen, dass eine Bildrate von mindestens 30 Hz notwendig ist, um die Verfolgung der Graupunkte und eine Berechnung der Deformationsparameter zu gewährleisten. Eine Bildrate von >100 Hz ist wiederum nicht ausreichend um die volle Leistungsfähigkeit des Scan-Algorithmus zu gewährleisten [102].

2.2.3 Datenakquisition

Bei allen 42 Fallot-Patienten als auch den Kontrollprobanden wurden B-Bild-Aufnahmen des RV und des LV angefertigt und beide Ventrikel mittels 2D-Strain Imaging („Speckle tracking“) simultan analysiert. Im apikalen 4-Kammerblick wurden insbesondere die freie Vorderwand des rechten Ventrikels, die laterale Wand des linken Ventrikels und das interventrikuläre Septum aufgenommen und der longitudinale Strain sowie die Strain Rate in jeweils 3 ver-

schiedenen Myokardsegmenten (basal, mittig und apikal) erfasst. Durch Nutzung des engsten Ultraschallfensters konnten Hochfrequenzraten zwischen 60 und 80 Hz erreicht werden, wobei darauf geachtet wurde, dass die Bildraten mindestens über 40 Hz lagen, um eine verlässliche Funktion der Software zu gewährleisten [102]. Eine Offline-Analyse der Aufnahmen wurde mit einer speziellen Software durchgeführt (EchoPAC 6.1.0 GE Vingmed, Horten, Norway).

2.2.4 Durchführung der Analyse

Nach der Auswahl des 4-Kammerblickes muss der Untersuchungsbereich, die sog. Region of interest (ROI), erstellt werden. Dabei wird zunächst in einem enddiastolischen Bild die Myokardkontur manuell an verschiedenen Punkten markiert, so dass diese sich zu einer Linie entlang der Myokardgrenze verbinden. Danach wird der markierte Untersuchungsbereich als ROI dargestellt (Abb. 10). Die zu untersuchende Myokardregion sollte dabei vollständig in der ROI liegen. Zu diesem Zweck können einzelne Punkte nachträglich verschoben werden. Auch die Breite der ROI kann mit einem Regler modifiziert und der Myokarddicke entsprechend manuell angepasst werden. Die Software sucht sich nun automatisch natürliche akustische Marker, deren Position sich mit der Bewegung des umliegenden Gewebes und der Bildabfolge ändert. Dadurch gelingt es, das Myokard und seine Bewegungen über den Verlauf eines gesamten Herzzyklus darzustellen. Anschließend wird der Untersuchungsbereich automatisch in Segmente unterteilt und die Tracking-Qualität für jedes Segment von der Software bewertet, wobei eine gute Qualität mit „V“ für „verified“ und eine schlechte Qualität mit „X“ für „failed“ bezeichnet wird. Für eine Berechnung der Deformationsparameter muss die Qualität mit „V“ bewertet sein und manuell vom Anwender bestätigt werden. Dabei ist darauf zu achten, dass sich die ROI für das ausgewählte Segment mit dem darunter liegenden B-Bild während des gesamten Zyklus mitbewegt. Die systolische Geschwindigkeit, die longitudinale Deformation und die Deformationsrate können nun für jedes einzelne Segment mit Hilfe der Software berechnet werden.

2.2.5 Berechnung der Geschwindigkeit und der Deformationsparameter

Die Geschwindigkeiten und die Deformationsparameter Strain und Strain Rate werden als charakteristische Kurven über den zeitlichen Verlauf des Herzzyklus (Abb. 11) und numerisch als Absolutwerte dargestellt. Der maximale Strain, also die maximale relative Deformation im Sinne einer Verkürzung des Myokardsegmentes, wurde in der Systole der Strain-Kurve markiert und diente als Grundlage zur Erfassung eines verzögerten Kontraktionsablaufes. Die Bearbeitungszeit für 2D-Strain betrug pro Patient etwa 20 Minuten.

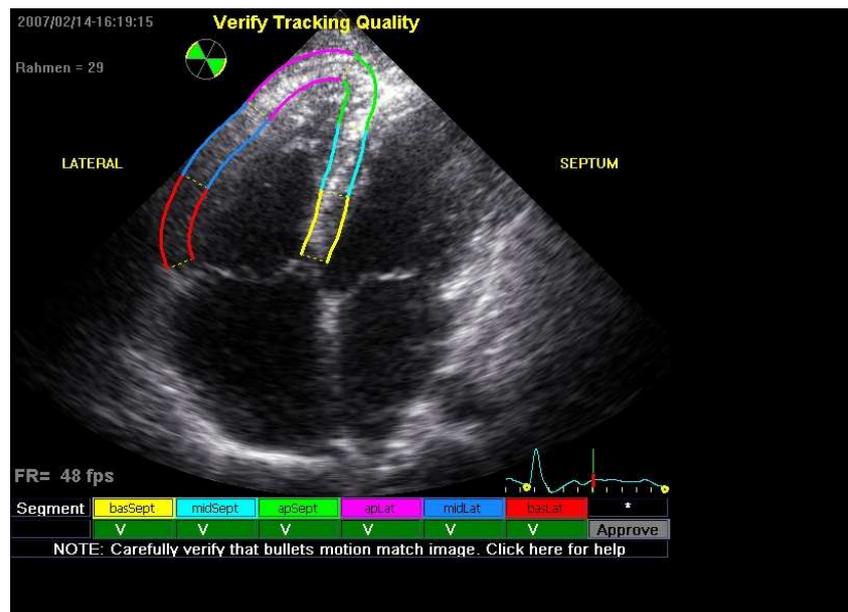


Abb. 10: 2D-Strain Analyse der RV-Vorderwand und des interventrikulären Septums. Nach manueller Markierung der Myokardstruktur erkennt die Software das Myokard anhand akustischer Marker, die über den Verlauf des Herzzyklus verfolgt werden können.

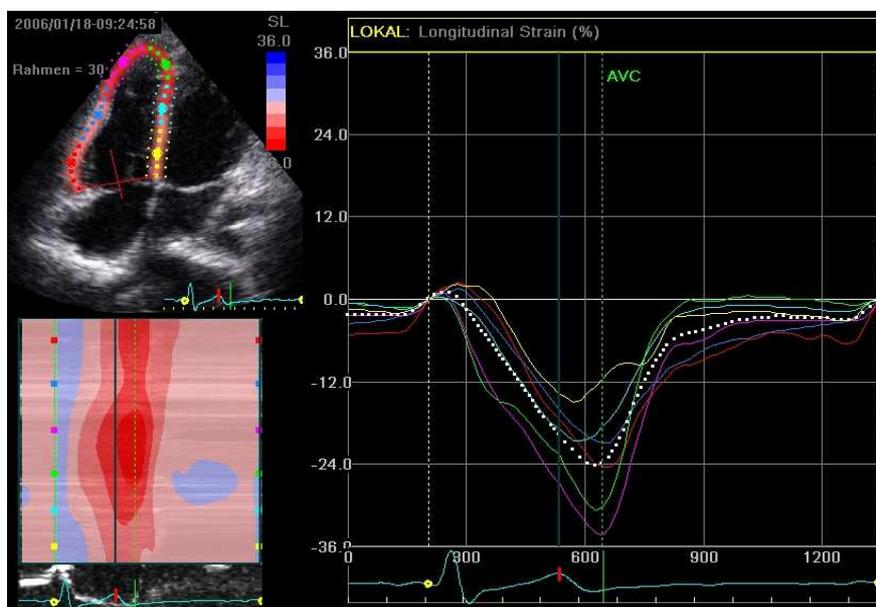


Abb. 11: Charakteristischer Kurvenverlauf der myokardialen regionalen Deformation (Strain) in der 2D-Strain Analyse. Dargestellt sind jeweils die basalen, mittleren und apikalen Segmente der RV-Vorderwand und des interventrikulären Septums.

2.3 Messung mit Gewebedoppler (Tissue Doppler Imaging)

2.3.1 Methodische Grundlagen

Die Messung der Gewebegeschwindigkeiten des Myokards mittels Gewebedoppler-Echokardiographie bietet eine etablierte Möglichkeit der quantitativen Myokard-Funktionsanalyse. Erste Veröffentlichungen von McDicken und Sutherland aus dem Jahr 1992 führten zur Wiederbelebung des Gedankens einer myokardialen Funktionsbeurteilung durch Dopplermessungen [108]. Beim Blutfluss treten in der Regel hohe Geschwindigkeiten auf, die im Bereich m/s liegen, während bei der Myokardbewegung eher niedrigere Geschwindigkeiten (im Bereich cm/s) als auch stärker reflektierende Strukturen zu erwarten sind (Abb. 12). Basierend auf den Prinzipien des Farb- bzw. gepulsten Dopplers werden durch veränderte Filtereinstellungen die hochfrequenten Blutsignale unterdrückt und statt dessen niederfrequente Signale aus den Bewegungen des Myokards hervorgehoben [103]. Die zugrunde liegende Technologie ist also beim Blutfluss- und Gewebedoppler identisch (Abb. 12).

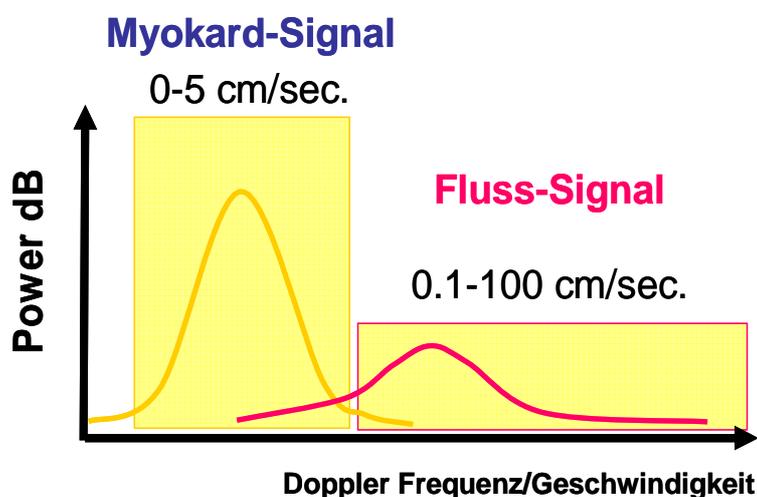


Abb. 12: Dopplersignal von Blut und Gewebe (Myokard). Während Blut eine geringe Echogenität und hohe Geschwindigkeiten aufweist, besitzt Gewebe eine hohe Echogenität und geringe Geschwindigkeiten [103].

Beim Farbgewebedoppler erfolgt eine simultane Aufzeichnung der Dopplerinformation über die gesamte Bildfläche. Die Information wird farbkodiert dargestellt: Bei Bewegung in Richtung des Schallkopfes erscheint die entsprechende Region rot, bei Bewegung in die Gegenrichtung blau. Je schneller die Bewegung, desto heller erscheint die entsprechende Farbe.

Während der Untersuchung kann mit Hilfe des Farbdopplers nur eine semiquantitative Beurteilung der Geschwindigkeitsinformation erfolgen. Zur exakten quantitativen Auswertung ist eine Offline-Analyse mit Hilfe einer speziellen Auswertungssoftware erforderlich. Mit dieser Software wird die farbkodierte Geschwindigkeitsinformation einer ausgewählten Region in eine Geschwindigkeits-Zeit-Kurve umgesetzt und kann dann äquivalent zum gepulsten Doppler ausgewertet werden. Der entscheidende Vorteil des Farbgewebedopplers ist das so genannte „post processing“, d.h. die Nachbearbeitung der Geschwindigkeitsinformation, was die Berechnung der Größen Strain und Strain Rate ermöglicht [115]. Der gepulste Doppler kann dagegen nur Geschwindigkeitsinformationen liefern [32, 103].

2.3.2 Fehlerquellen bei der Datenakquisition und -analyse

Winkelfehler

Ein Nachteil der Gewebedopplermessungen ist die Winkelabhängigkeit. Mittels Gewebedopplertechnologie kann nur die Gewebebewegung, die parallel zum axialen Vektor des Ultraschallkoordinatensystems auftritt, gemessen werden [100]. Wird bei der Datenakquisition die zu untersuchende Herzwand nicht exakt parallel zum axialen Vektor ausgerichtet, so kommt es zu einer Unterschätzung der Gewebegeschwindigkeiten und damit auch zu Fehlern in den Strain- und Strain Rate-Kalkulationen [32]. Vom Winkelfehler sind jedoch nur die Kurvenamplituden betroffen. Zeitliche Informationen, wie das Kreuzen der Nulllinie oder der Zeitpunkt der Kurvenmaxima sind nicht winkelabhängig und daher zuverlässig bestimmbar [32, 103].

Bildrate (Frame Rate)

Entsprechend der Nyquist-Theorie können bei niedriger Bildrate nur niederfrequente Signale detektiert werden. Die Folge ist eine Unterschätzung der Kurvenamplituden bei niedriger Frame Rate sowie ein Informationsverlust bei schnellen Vorgängen wie der isovolumetrischen Kontraktion und Relaxation. Daher sind Bildraten von mindestens 160 Hz erforderlich, um alle Verformungsprozesse adäquat zu erfassen [65].

Positionierung der Messzelle

Da weder die Gewebegeschwindigkeit noch die Gewebedeformation homogen im Herzmuskel verteilt sind [103], kommt es bei nicht standardisierter Positionierung der Messzelle, der

sog. Region of interest, zu Fehlern. Meist wird zur Messung das Myokard in drei Segmente aufgeteilt und in jedem Segment eine Messzelle platziert. Hier ist entscheidend, ob die ROI zentral oder basal im Segment positioniert wird. Da es bisher noch kein standardisiertes Vorgehen gibt, ist bei jeder Studie genau anzugeben, wo die ROI positioniert wurden.

2.3.3 Datenakquisition

Die Gewebedoppler-Aufnahmen erfolgten ebenfalls im apikalen 4-Kammerblick, da nur in dieser Anlotposition die AV-Klappenebene, das Septum und die freie links- bzw. rechtslaterale Wand der Ventrikel optimal dargestellt und die Bewegungen des Myokards in annähernd longitudinaler Richtung gemessen werden können. Um die notwendige hohe Bildrate zu erzielen, müssen die links- und rechtsventrikulären Wände meist separat aufgenommen werden. Durch die Auswahl eines möglichst schmalen Schallfensters und Neigung des Schallsektors können dabei Bildraten von 130-250 Hz erreicht und der Winkelfehler auf weniger als 15% reduziert werden (Abb. 13). Jede Aufnahmeschleife sollte drei bis fünf vollständig aufgenommene Herzzyklen erfassen. Die Darstellung des Gewebedoppler-Fensters im zugrundeliegenden B-Bild erfolgt farbkodiert, so dass Myokardanteile mit Bewegung in Richtung Apex rot und Myokardanteile mit Bewegung in Richtung Herzbasis blau gezeigt werden (Abb. 14).

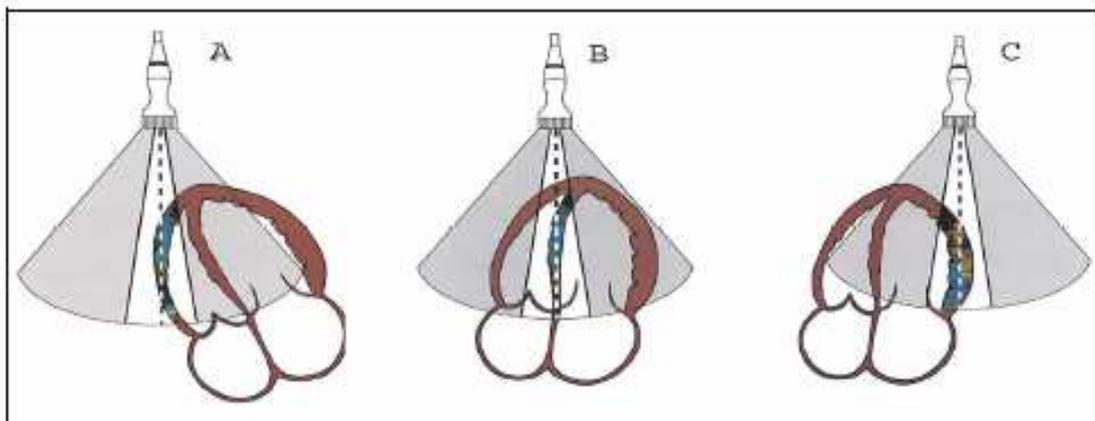


Abb. 13: Einstellung des Sektors parallel zur Herzbewegung („axiale Bewegung“) mit Winkel $< 20^\circ$ bei der Akquisition der Gewebedoppler-Aufnahmen (A = RV-Vorderwand, B = interventrikuläres Septum, C = laterale Wand des LV). Die Bildwinkel wurden so weit reduziert, dass nur die jeweilige Wand im Bild erscheint (weißer Bereich).

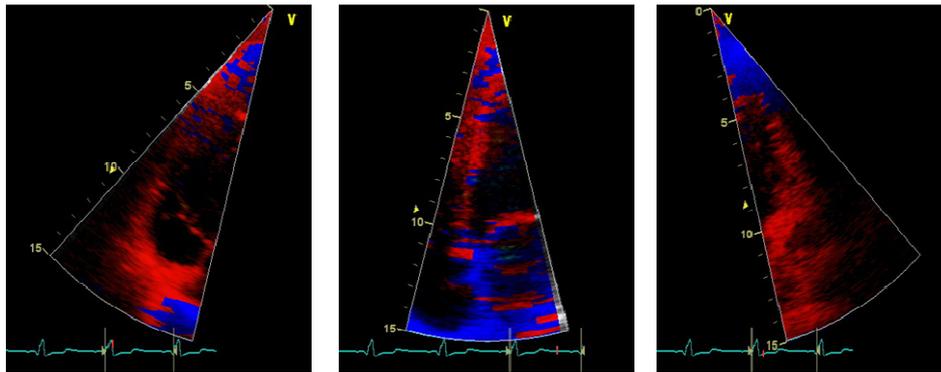


Abb. 14: Separate farbkodierte Darstellung der RV-Vorderwand, des Septums und der lateralen Wand des LV im Gewebedoppler.

2.3.4 Durchführung der Analyse

Eine vollständige Auswertung der Gewebedoppler-Aufnahmen war bei allen 42 Fallot-Patienten möglich und erfolgte ebenfalls bei 20 Kontrollprobanden. Nach Auswahl von mindestens drei vollständig aufgenommenen Herzzyklen wurden äquivalent zur 2D-Strain Messung im 4-Kammerblick jeweils 3 Messpunkte (ROI) für jeden Wandabschnitt gesetzt. Diese befanden sich jeweils basal, mittig und apikal in der lateralen linken bzw. lateralen rechten Wand des Ventrikels sowie im interventrikulären Septum. (Abb. 15). Dabei wurde darauf geachtet, dass die Messpunkte während des gesamten Herzzyklus nicht über dem Cavum oder dem Atrium zu liegen kommen.

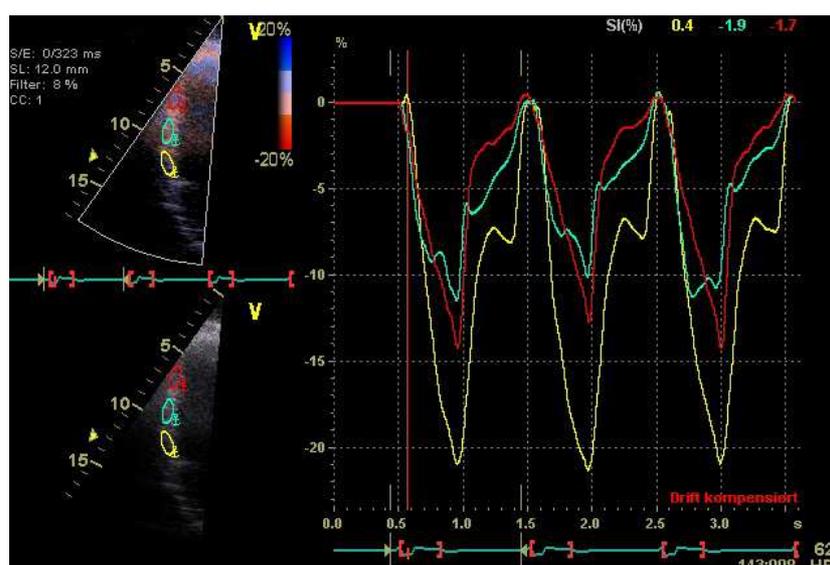


Abb. 15: Gewebedoppler. Markierung der ROI im basalen (gelb), mittleren (hellblau) und apikalen Segment (rot) der RV-Vorwand zur Bestimmung der Deformationsparameter.

Der Messpunkt, innerhalb derer die Myokardexkursion registriert wurde, bestand aus einer 20 x 8 mm großen Messzelle. Die Größe dieses Messpunktes stellte sich für unsere Untersuchungen als optimal heraus, da die Messzelle gerade so klein ist, dass sie sicher keine Geschwindigkeiten außerhalb des Myokards misst, jedoch andererseits groß genug, um als repräsentativ für das untersuchte Myokardareal zu gelten und nicht die Bewegung eines einzelnen Muskelfaserstranges abzubilden.

2.3.5 Berechnung der Geschwindigkeit und der Deformationsparameter

Analog zur Bestimmung der Geschwindigkeit und der Deformationsparameter Strain und Strain Rate mit der 2D-Strain Methode werden die Ergebnisse im Gewebedoppler graphisch und numerisch wiedergegeben. Die graphische Darstellung der verschiedenen wählbaren Parameter wird als Funktion der Zeit in Form einer Kurve gezeigt (Abb. 15). Die Messung der Absolutwerte erfolgt manuell.

Zusätzlich wurde anhand der im Gewebedoppler erfassten Geschwindigkeitskurven das prä-systolische Geschwindigkeitsverhalten während der isovolumetrischen Akzelerationszeit als IVA-Index erfasst (Abb. 16). Der IVA-Index errechnet sich aus der maximalen Gewebege-
schwindigkeit dividiert durch das Zeitintervall bis zum Erreichen der maximalen Gewebege-
schwindigkeit in der isovolumetrischen Relaxationsphase.

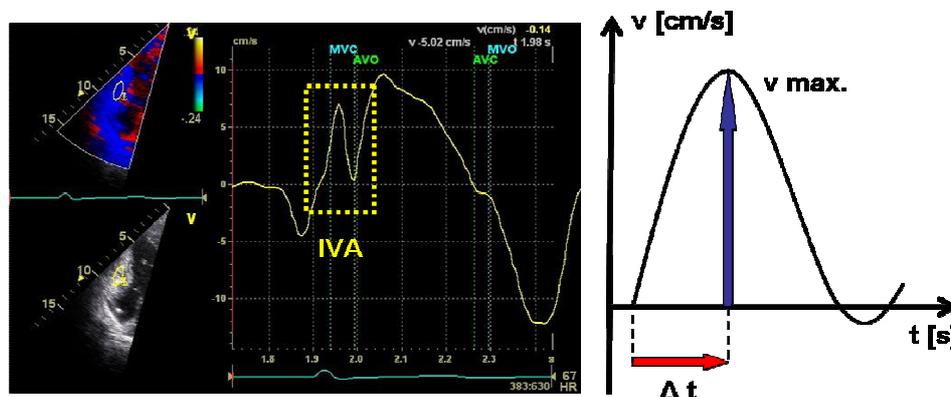


Abb. 16: Gewebegeschwindigkeitskurve der basalen RV-Vorderwand im Gewebedoppler. Der IVA-Index wird in der isovolumetrischen Relaxationsphase zwischen Mitralklappenschluss (MVC) und Aortenklappenöffnung (AVO) bestimmt. Dabei wird die maximale Gewebegeschwindigkeit v_{max} . (blauer Pfeil) und das Zeitintervall Δt vom Durchtritt der Geschwindigkeitskurve durch den Nullpunkt bis zum Erreichen der maximalen Gewebegeschwindigkeit (roter Pfeil) gemessen. Durch Division der beiden Werte erhält man den IVA-Index.

2.4 Ermittlung dyssynchroner Kontraktionsabläufe

2.4.1 Mit Hilfe von 2D-Strain und Gewebedoppler

Zum Dyssynchronienachweis wurden sowohl mit der neuen 2D-Strain Methode als auch mit dem konventionellen Gewebedoppler (Tissue Doppler Imaging) die inter- und intraventrikulären Kontraktionsverzögerungen bestimmt. Für jeden Wandabschnitt wurden jeweils basal, mittig und apikal die maximale Deformation (Strain) und das Zeitintervall vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Erreichen dieser maximalen Deformation bestimmt. Aus den 3 Messpunkten wurde ein Mittelwert für jeden Wandabschnitt errechnet. Durch die Differenz dieser gemittelten Zeitintervalle konnten dann die zeitlichen Verzögerungen, die sog. Delays, bestimmt werden. Die interventrikuläre Verzögerung (interventrikulärer Delay) erhält man durch Differenz des gemittelten Zeitintervalls der RV-Vorderwand und der lateralen Wand des LV (RV-LV). Die intraventrikuläre Verzögerung im RV (intraventrikulärer RV-Delay) berechnet sich aus der Differenz des gemittelten Zeitintervalles der RV-Vorderwand und dem interventrikulären Septum (RV-IVS) (Abb. 17, 18, 19). Der intraventrikuläre LV-Delay entsprechend aus der Differenz zwischen lateraler Wand des LV und dem Septum (LV-IVS).

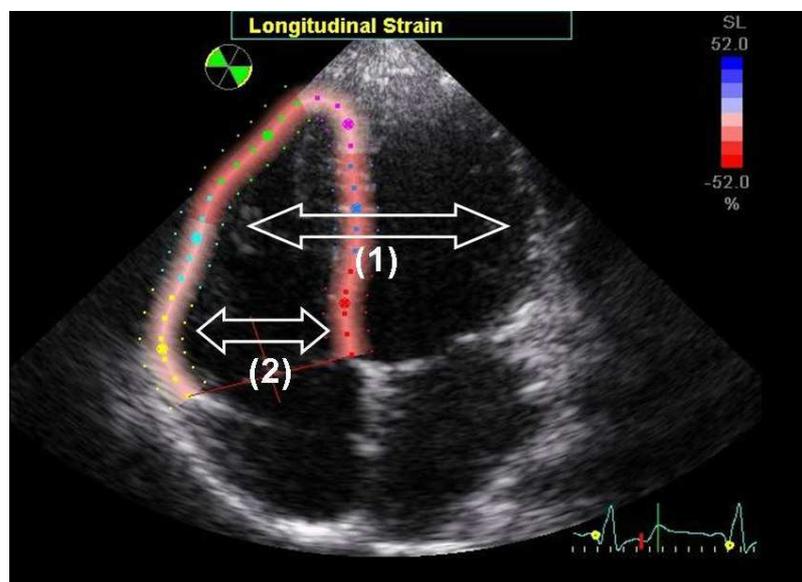


Abb. 17: Bestimmung des interventrikulären Delays (1) aus der Differenz der Zeitintervalle RV-LV und des intraventrikulären RV-Delays (2) aus Differenz der Zeitintervalle RV-IVS.

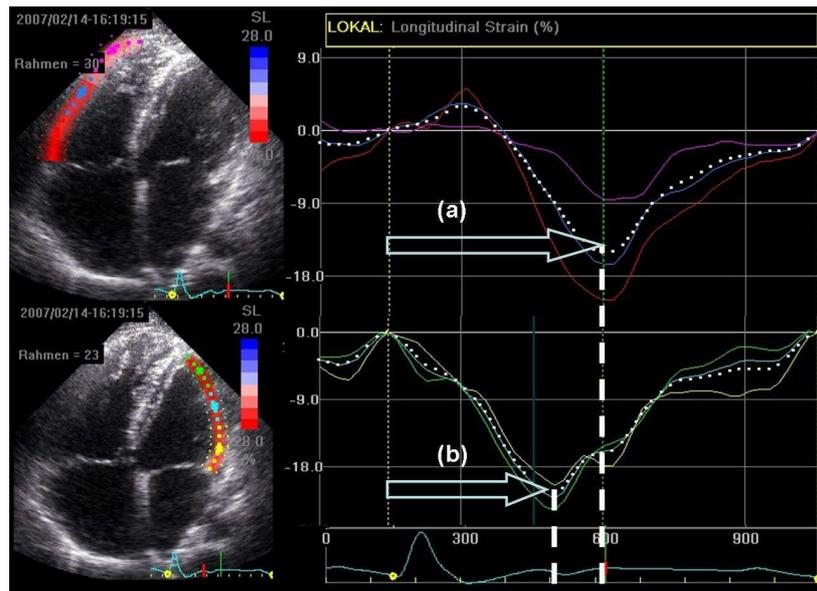


Abb. 18: 2D-Strain Imaging. Durch Bestimmung der Zeitintervalle vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum maximalen longitudinalen Strain („time-to-peak“) können die Delays innerhalb des Ventrikels und zwischen den Ventrikeln berechnet werden: (a) RV time-to-peak, (b) LV time-to-peak.

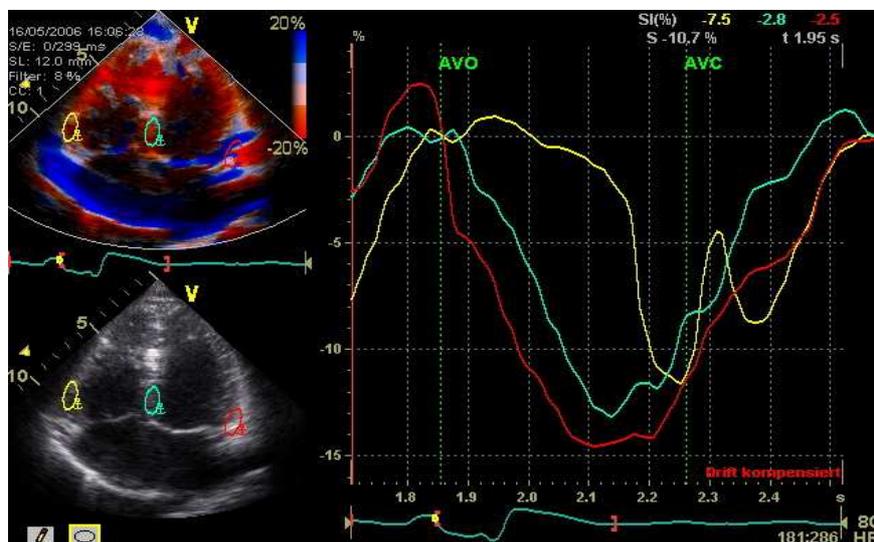


Abb. 19: Gewebedoppler (Tissue Doppler Imaging). Analog zur 2D-Strain Methode erfolgt die Bestimmung der Dyssynchronie durch Ermittlung der „time-to-peak“. Zur Verdeutlichung sind in der Abbildung jeweils die basalen Zeitintervalle bis zum Erreichen der maximalen Deformation für den RV (gelb), das IVS (hellblau) und den LV (rot) dargestellt.

2.4.2 Septal-to-posterior wall motion delay (SPWMD)

In der eindimensionalen Echokardiographie ist mittels M-Mode eine biphasische Bewegung des Septums als auch der posterioren Wand des LV darstellbar, welche bei beiden Wänden normalerweise annähernd zeitgleich in der Systole und Diastole verläuft. Die Differenz zwischen der Kontraktion des Septums und der posterioren LV-Wand wird als SPWMD bezeichnet und sollte nicht mehr als 130 ms betragen. Liegt dieser Wert höher, so gilt dies als Hinweis für eine vorliegende intraventrikuläre Dyssynchronie [54, 87]. Dieser Messwert ist zwar methodisch bedingt nicht immer bestimmbar, hat aber eine hohe Aussagekraft für das Ansprechen („response“) auf eine CRT.

Der SPWMD konnte bei 38 von 42 Patienten gemessen werden. Mit Hilfe des M-Modus wurden hierzu die maximale Einwärtsbewegung des Septums und die maximale Einwärtsbewegung der linksposterioren Wand in der eindimensionalen parasternalen langen Achse bestimmt und das kürzeste Zeitintervall zwischen den beiden Einwärtsbewegungen in Millisekunden gemessen (Abb. 20).

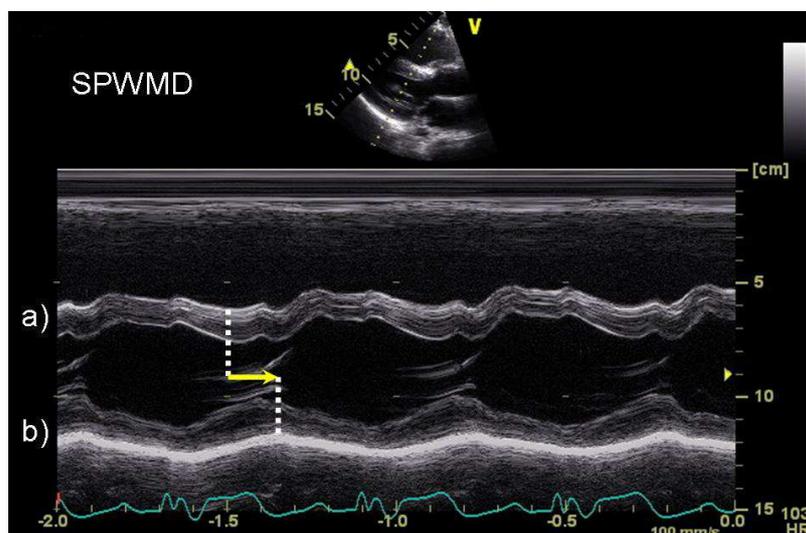


Abb. 20: Parasternaler M-Mode mit Darstellung des SPWMD als Zeitintervall zwischen der max. Einwärtsbewegung des Septums (b) und der max. Einwärtsbewegung der posterioren Wand des LV (a).

2.4.3 Präejektionsintervall (PEI)

Einen mehr hämodynamisch orientierten Ansatz zur Quantifizierung bietet die konventionelle Dopplerechokardiographie. Die Ausstromprofile über der Pulmonal- und Aortenklappe ermöglichen eine rasche Einstufung der interventrikulären Dyssynchronie anhand der Präejektionszeiten [87, 94].

Die Präejektionszeiten wurden bei allen 42 Patienten als Zeitintervall zwischen dem Beginn des QRS-Komplexes und dem Beginn der rechtsventrikulären (RV-PEI) bzw. linksventrikulären (LV-PEI) Ejektion bestimmt (Abb. 21). Der Beginn der Ejektion wurde anhand des aortalen bzw. des pulmonalen Flusses im gepulsten Doppler ermittelt. Die Differenz aus LV-PEI und RV-PEI ermöglicht die Berechnung des interventrikulären mechanischen Delays (IVMD). Von einem signifikanten IVMD spricht man bei einer Differenz der Präejektionsintervalle (LV-PEI – RV-PEI) von über 40 ms [87].

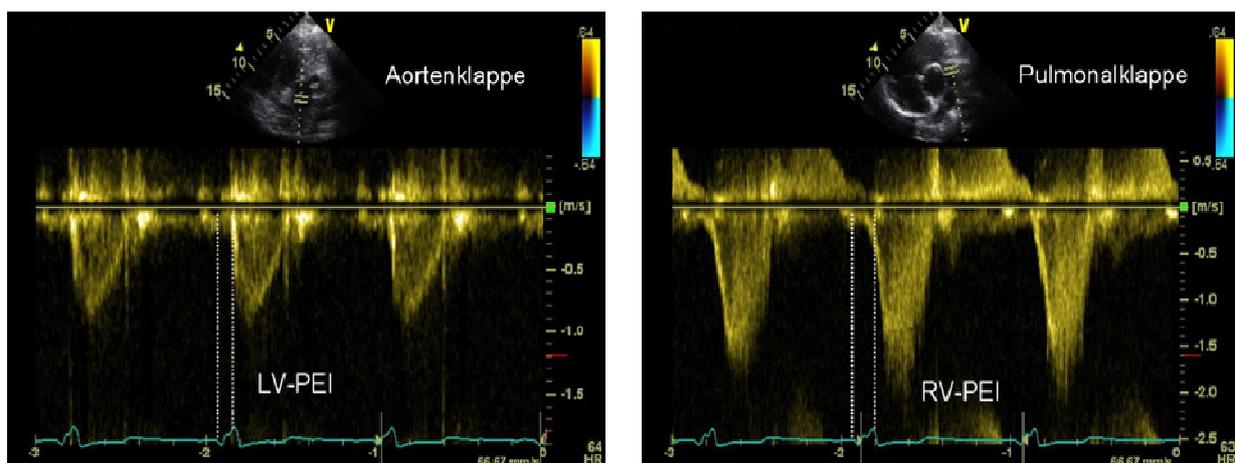


Abb. 21: Einstromprofil der Aortenklappe bzw. Pulmonalklappe im gepulsten Doppler. Berechnung des linksventrikulären Präejektionsintervalls (LV-PEI) aus dem Zeitintervall von Beginn des QRS-Komplexes bis zum Beginn des aortalen Einstroms. Entsprechend erfolgte die Berechnung des rechtsventrikulären Präejektionsintervalls (RV-PEI) aus dem Zeitintervall von Beginn des QRS-Komplexes bis zum Beginn des pulmonalen Einstroms.

2.5 Validierung der Methode

Aufgrund unvermeidbarer zufälliger Fehler bei jeder Testdurchführung ergeben sich bei Mehrfachmessungen mehr oder weniger große Abweichungen vom wahren Wert. Aus diesem Grund wurden für die 2D-Strain Aufnahmen die Intraobserver und Interobserver Variabilität bestimmt.

Die Intraobserver Variabilität drückt die Wiederholbarkeit der Datenauswertung durch dieselbe Person aus. Hierfür wurde bei 20 Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie die echokardiographische 2D-Strain Datenauswertung zweimalig durch dieselbe erfahrene und mit der Methode vertraute Person durchgeführt.

Die Interobserver Variabilität drückt die Wiederholbarkeit der Datenauswertung durch verschiedene Personen aus. Hierfür wurde die echokardiographische Datenauswertung bei 20 Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie durch zwei verschiedene und mit der 2D-Strain Methode vertraute Untersucher durchgeführt.

3. Kardiale Magnetresonanztomographie (MRT)

3.1 Apparative Technik

Bei allen 42 Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie wurde eine kardiale Magnetresonanztomographie zur Beurteilung der ventrikulären Funktion am gleichen Tag wie die echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Dabei wurde ein 1,5 Tesla Scanner (Philips Intera CV) mit einer „phased-array“-Spule verwendet. Die Bildgebung im MRT erfolgte mit Hilfe von Steady State Free Precession (SSFP) - Sequenzen (Philips balanced-FFE). Gegenüber den konventionellen Gradientenecho-Aufnahmen bietet die Bildaufnahme mittels SSFP den Vorteil einer relativen Unabhängigkeit des Kontrastes vom Blutfluss, einer schnellen Akquisitionsgeschwindigkeit und eines hohen Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses [49].

3.2 Ventrikelvolumetrie und Muskelmasse

Die Bestimmung der rechts- und linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumina sowie der myokardialen Masse des rechten und des linken Ventrikels erfolgte durch die Scheibchen-Summationsmethode. Hierbei wurden in der kurzen Achse (SA) durch die rechte und linke Herzkammer sowohl in der Endsystole als auch in der Enddiastole mehrere Untersuchungsschichten parallel zur AV-Klappenebene gelegt, die zusammen das gesamte Volumen beider Ventrikel erfassen.

Die Bildakquisition mit dem SSFP-Verfahren erfolgte mit einer zeitlichen Auflösung ≤ 30 ms und einer räumlichen Auflösung in-plane $\leq 2,5 \times 1,8$ mm². Die axiale Schichtdicke wurde mit 6 mm ohne „gap“, d.h. ohne Lücke zwischen den Schichten, festgelegt. Durch eine Bilderfolge von 10-12 Schichten in "Multislice-Multiphasentechnik" parallel zur AV-Klappenebene über die volle Länge der Ventrikel wurden die ventrikulären Volumina in Atemanhaltetechnik und unter Verwendung von retrospektivem Gating gemessen. Die Grenzflächen zwischen intra-ventrikulärem Blut und Myokard sowie zwischen Myokard und Epikard wurden manuell markiert. Dieser Vorgang wurde für jede Schicht beider Ventrikel sowohl in der endsystolischen Phase als auch in der enddiastolischen Phase durchgeführt. Auf diese Weise konnten das ESV und EDV sowie die myokardiale Masse beider Ventrikel bestimmt werden (Abb. 22 und 23). Die ventrikulären Volumenmessungen wurden von einem unabhängigen Untersucher durchgeführt, der gegenüber den Ergebnissen der echokardiographischen Auswertung geblindet war.

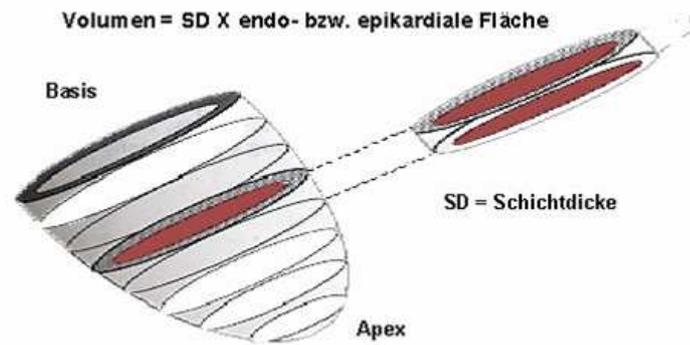


Abb. 22: Schematische Darstellung der Scheibchen-Summationsmethode. In diesem Fall wurden Kurzachsenschnitte parallel zur AV-Klappenebene gewählt. Die innere Kontur einer Scheibe entspricht dem Endokard, die äußere Kontur dem Epikard.

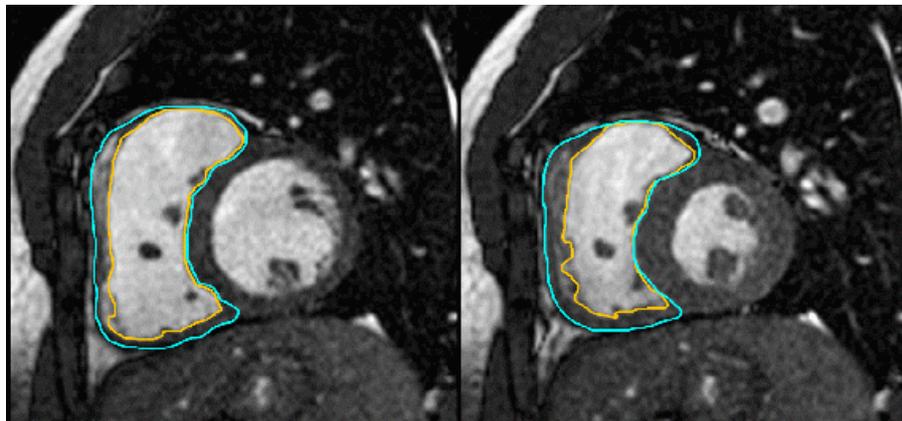


Abb. 23: Darstellung zweier Kurzachsenschnitte. Links ist das enddiastolische Bild, rechts das endsystolische Bild abgebildet. In beiden Bildern ist das Endokard des rechten Ventrikels mit einer orangenen Linie und das Epikard des rechten Ventrikels mit einer türkisfarbenen Linie umfahren. Die Papillarmuskeln wurden bei der Bestimmung des myokardialen Volumens und der myokardialen Masse nicht berücksichtigt.

Die Ejektionsfraktionen beider Ventrikel errechneten sich aus dem Verhältnis zwischen dem Schlagvolumen (SV) und dem enddiastolischen Volumen und entsprechen dem prozentualen Anteil des Schlagvolumens am enddiastolischen Volumen:

$$\text{EF in \%} = 100 \times (\text{EDV} - \text{ESV}) / \text{EDV}$$

Zur Bestimmung der Myokardmasse (MM) wurde in der enddiastolischen Phase die Differenz zwischen dem epikardialen und endokardialen Ventrikelvolumen ermittelt und diese mit dem mittleren spezifischen Gewicht des Herzmuskels von 1,05 g/ml multipliziert [8].

Myokardmasse (MM) = myokardiales Volumen x 1,05 g/ml

Alle Volumina und Muskelmassen wurden neben der Angabe in absoluten Werten auch bezogen auf die Körperoberfläche der Patienten berechnet und pro m² Körperoberfläche als Volumenindices angegeben, um einen interindividuellen Vergleich zu ermöglichen.

3.3 Quantitative Flussmessungen

Neben der Volumetrie wurde als weitere magnetresonanztomographische Untersuchung eine MR-Flussmessung durchgeführt. Diese Methode ermöglicht die nichtinvasive Beurteilung der Flussraten in Blutgefäßen. Durch die geschwindigkeits-abhängige Phasenverschiebung von sich bewegenden Spins können Daten gewonnen werden, aus denen sich Flussgeschwindigkeiten und Flussvolumina ermitteln lassen [19, 110]. Die Messung erfolgte hierbei senkrecht zum Hauptflussvektor. Zuvor wurde die maximal erwartete Geschwindigkeit des Flusses im Gefäß (Encoded Velocity) festgelegt. Die tatsächliche Flussgeschwindigkeit im Gefäß darf die Encoded Velocity nicht überschreiten, da sonst sogenannte Aliasingphänomene (Phaseneinfaltungen) auftreten. Sämtliche Messungen wurden mittels einer EKG-Triggerung durchgeführt.

Zunächst wurde in einer parasagittalen Ebene ("in-plane") die maximale Flussgeschwindigkeit kranial der Pulmonalklappe gemessen. Die Echozeit (time to echo - TE) lag bei dieser Untersuchung zwischen 5,2 und 5,5 ms, die Repetitionszeit (time to repeat - TR) betrug 20 ms, der Flipwinkel 30°. Anschließend wurden in einer gewinkelten transversalen Ebene ("through-plane") kranial der Pulmonalklappe senkrecht zum Gefäßverlauf die Flussvolumina und die Flussrichtung in der Pulmonalarterie bestimmt. Bei dieser Untersuchung betrug die Echozeit zwischen 6,1 und 6,4 ms bei gleicher Repetitionszeit und gleichem Flipwinkel von 20 ms bzw. 30°.

Durch die MR-Flussmessung ließ sich die Regurgitationsfraktion (RF) bei vorliegender Pulmonalklappeninsuffizienz unabhängig von den Schlagvolumina der Ventrikel quantifizieren. Die Regurgitationsfraktion entspricht dem Anteil des antegraden Flusses, der retrograd durch die insuffizient schließende Klappe zurückfließt. Entsprechend den quantitativen Ergebnissen der MR-Flussmessung wurde der Grad der Regurgitationsfraktion wie folgt festgelegt [89]:

RF	1%-19,9%	= echokardiographisch Pulmonalklappeninsuffizienz I°
RF	20%-39,9%	= echokardiographisch Pulmonalklappeninsuffizienz II°
RF	40% und höher	= echokardiographisch Pulmonalklappeninsuffizienz III°

4. Natriuretische Peptide

4.1 Biochemische Grundlagen

BNP (brain natriuretic peptide) ist ein natriuretisches Peptid, das vorwiegend vom linken Ventrikel sezerniert wird. Das verwandte ANP (atrial natriuretic peptide) wird im Gegensatz dazu vermehrt im Vorhof ausgeschüttet. Beide werden in Form von Vorstufen in den Myozyten gespeichert und verbleiben dort bis zum Auftreten eines adäquaten Triggers. Nach dem derzeitigen Wissensstand dürfte dies am ehesten eine erhöhte myokardiale Wandspannung sein [71]. In den Myozyten wird dann das aktive Hormon vom C-Ende des Vorläuferhormons proBNP abgespalten. Im Blut kann dann entweder der aktive Metabolit BNP oder das N-terminale Fragment des proBNPs gemessen werden [64]. BNP wirkt supprimierend auf das Renin-Angiotensin-System (RAS). Das RAS wird auf der Ebene des Renins im Sinne einer Sekretionshemmung inhibiert. Durch Reduktion von Angiotensin II hat BNP somit gefäßdilatierende und durch Reduktion von Aldosteron diuretische Eigenschaften. Im Bereich des Endothelinsystems hemmt BNP die Endothelinfreisetzung und scheint auch die Aktivität des sympathikoadrenergen Systems zu modulieren. Zusätzlich lässt sich ein direkter vasodilatierender Effekt beobachten, der durch Stickoxid (NO) vermittelt ist.

4.2 Stellenwert in der klinischen Diagnostik

Die Bestimmung der Marker BNP oder NT-proBNP gibt einen Hinweis für das Vorliegen einer sowohl links-, als auch rechtsventrikulären Dysfunktion. Je höher die BNP-Konzentration, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen einer myokardialen Dysfunktion, wobei sowohl eine Druck- als auch eine Volumenbelastung mit der Höhe der BNP- bzw. NT-proBNP-Konzentration direkt korreliert [48, 68, 71, 107]. Dabei scheinen die BNP-Konzentrationen bei RV-Belastung geringer erhöht zu sein als bei LV-Belastung, was durch die Expression des Vorläuferhormons proBNP vorwiegend im LV bedingt sein könnte [17]. Als besonders aussagekräftig erweist sich BNP, um linksventrikuläre Dysfunktionen bei Risikopatienten und in der allgemeinen Bevölkerung zu diagnostizieren, weil der Marker schon in einem recht frühen Stadium erhöht sein kann, wenn die Patienten noch keine Symptome aufweisen. So kann die Bestimmung von BNP auch für asymptomatische Patienten von Bedeutung sein, damit durch rechtzeitige Behandlung eine Progression der Grunderkrankung verhindert und die Mortalität gesenkt werden können. Auch bei Patienten nach operativer Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie hat sich gezeigt, dass BNP mittlerweile als Indikator für eine vorliegende Druck- oder Volumenbelastung dienen kann [48, 53].

4.3 Durchführung der Messung

Zur Bestimmung der natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP wurde jedem Patient 5-10 ml Vollblut aus einer Armvene in eine Serum-Monovette entnommen. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme bei +4 °C für zehn Minuten bei 8000 U/min zentrifugiert und das gewonnene Serum bei -80 °C bis zur Analyse tiefgefroren. Als Test-Kit wurde ein kommerziell verfügbarer Immuno-Assay der Firma Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland, auf einem modularen Analysegerät E 170 mit Elecsys Modul (Roche Diagnostics) verwendet.

5. Statistische Auswertung

Alle Daten aus den Echokardiographie- und MRT-Auswertungen wurden mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS 15.0 analysiert. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert mit der jeweiligen Standardabweichung angegeben. Zum Vergleich zweier Gruppen wurde der Student's-T-Test verwendet und die einfaktorielle ANOVA-Varianzanalyse mit Bonferroni „post hoc“-Korrektur wurde eingesetzt um verschiedene Gruppen zu vergleichen.

Für die univariate Korrelationsanalyse wurden der parametrische Pearson-Koeffizient und als multivariate Methoden die Regressionsanalyse mit Reduktion sowie die Konfigurationsfrequenzanalysen zur Bestimmung von Typen angewendet. Die Konfigurationsfrequenzanalyse wird eingesetzt, um signifikant hohe oder niedrige Häufigkeiten in Kreuztabellen zu bestimmen. Typen sind dabei Konfigurationen von Zellen in Kreuztabellen, die signifikant höhere Häufigkeiten enthalten als unter der Nullhypothese erwartet. Für den Vergleich zweier Messungen wurde die Übereinstimmung nach Bland-Altman berechnet [12, 13].

Als statistisch signifikant wurden p-Werte <0,05 angesehen.

IV Ergebnisse

1. EKG und konventionelle Echokardiographie

Alle untersuchten Patienten wiesen nach Korrekturoperation eine Rechtsschenkelblock-Konfiguration des QRS-Komplexes auf. Die mittlere QRS-Dauer betrug $150,7 \pm 16,9$ ms (110 bis 180 ms). 38 der 42 Fallot-Patienten (91%) hatten eine QRS-Dauer >120 ms, während bei 4 Patienten (9%) die Dauer des QRS-Komplexes ≤ 120 ms war (Tab. 2).

Der rechtsventrikuläre systolische Druck betrug in der Patientengruppe im Mittel $39,6 \pm 18,2$ mmHg und war im Vergleich zu den Kontrollprobanden ($23,4 \pm 5,0$ mmHg) signifikant erhöht ($p < 0,001$).

Der linksventrikuläre Tei-Index lag in der Patientengruppe bei $0,53 \pm 0,1$ und in der Kontrollgruppe bei $0,29 \pm 0,1$. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war der linksventrikuläre Tei-Index bei Fallot-Patienten signifikant erhöht ($p < 0,001$) (Tab. 2). Für den rechtsventrikulären Tei-Index wurde keine statistische Signifikanz zwischen beiden Gruppen gefunden.

2. Kardiale Magnetresonanztomographie

2.1 Volumetrie

Bei allen 42 Patienten konnte eine magnetresonanztomographische Volumetrie durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Berechnung der ventrikulären Muskelmassen, der ventrikulären Volumina und der Ejektionsfraktionen beider Ventrikel mittels der Multislice-Multiphasen-Volumetrie sind in Tabelle 2 dargestellt.

Die mittlere rechtsventrikuläre Muskelmasse betrug bei den untersuchten 42 Patienten $62,3 \pm 36,9$ g und war damit im Vergleich zu den Normwerten ($27,2 \pm 16,4$ g) signifikant erhöht ($p < 0,001$). Die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion war mit $47,2 \pm 10,2\%$ deutlich reduziert, jedoch ohne statistische Signifikanz. Leicht verringert zeigte sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion mit im Mittel $58,6 \pm 5,7\%$, was statistisch ebenfalls nicht signifikant war.

Sowohl der rechtsventrikuläre endsystolische als auch der rechtsventrikuläre enddiastolische Volumenindex waren im Vergleich zu den Normwerten der Kontrollprobanden mit $64,1 \pm 25,2$

ml/m² (vs. $43,8 \pm 8,9$, $p < 0,001$) bzw. $120,3 \pm 35,3$ ml/m² (vs. $97,0 \pm 20,0$; $p = 0,003$) signifikant erhöht. Während der linksventrikuläre enddiastolische Volumenindex mit $83,4 \pm 15,3$ ml/m² verringert war, zeigte der linksventrikuläre endsystolische Volumenindex mit im Mittel $34,5 \pm 8,5$ ml/m² erhöhte Werte. Bei beiden Parametern zeigte sich jedoch keine Signifikanz.

2.2 Flussmessung – Verteilung der Regurgitationsfraktionen

Bei 5 Patienten wurden die Flussdaten während der MRT-Untersuchung nicht erhoben. Die Bestimmung der Flussvolumina in der Pulmonalarterie durch die magnetresonanztomographische Flussmessung war bei 35 von den verbleibenden 37 Patienten durchführbar. Bei 2 Patienten war die Auswertung aufgrund einer fehlenden orthograden Winkelung zum Gefäßquerschnitt nicht möglich.

Von den 35 mittels der Flussmessung untersuchten Patienten hatten 14 eine erstgradige Pulmonalklappeninsuffizienz mit Regurgitationsfraktionen zwischen 1 % und 19,9 %, 11 Patienten eine zweitgradige Pulmonalklappeninsuffizienz mit Regurgitationsfraktionen zwischen 20 % und 39,9 % und 9 Patienten eine hochgradige Pulmonalklappeninsuffizienz mit Regurgitationsfraktionen über 40 %. Bei einem untersuchten Patienten konnte im MRT keine Pulmonalklappeninsuffizienz festgestellt werden. Der Mittelwert der Regurgitationsfraktionen lag bei 25,0 % mit einer Standardabweichung von 19,4 %.

3. Natriuretische Peptide

Im Vergleich zu den Kontrollprobanden zeigten sich sowohl die BNP-Werte mit im Mittel 30,0 pg/ml ($p = 0,015$) als auch die NT-proBNP-Werte mit durchschnittlich 76,7 pg/ml ($p < 0,001$) signifikant erhöht.

Tab. 2: Ergebnisse der Elektrokardiographie, Echokardiographie, MRT und natriuretischen Peptiden bei Patienten und Kontrollprobanden.

	Patienten (n = 42)	Probanden (n = 42)	p-Wert
EKG			
QRS-Dauer (ms)	150,7 ± 16,9	96,3 ± 8,2	<0,001
Echokardiographie			
RVSP (mm Hg)	39,6 ± 18,2	23,4 ± 5,0	<0,001
RV Tei-Index	0,22 ± 0,18	0,20 ± 0,07	NS
LV Tei-Index	0,53 ± 0,14	0,29 ± 0,07	<0,001
MRT			
RV Myokardmasse (g/m ²)	62,3 ± 36,9	27,2 ± 16,4	<0,001
IVS Myokardmasse (g/m ²)	33,9 ± 12,7	28,0 ± 10,5	NS
LV Myokardmasse (g/m ²)	63,0 ± 30,6	61,6 ± 24,9	NS
RV enddiastolisches Volumen (ml)	204,9 ± 67,2	173,0 ± 46,5	0,05
RV endsystolisches Volumen (ml)	110,1 ± 48,2	78,5 ± 19,1	0,001
RV-EDVI (ml/m ²)	120,3 ± 35,3	97,0 ± 20,0	0,003
RV-ESVI (ml/m ²)	64,1 ± 25,2	43,8 ± 8,9	<0,001
LV enddiastolisches Volumen (ml)	147,4 ± 48,6	158,0 ± 36,6	NS
LV endsystolisches Volumen (ml)	61,6 ± 24,0	59,4 ± 15,9	NS
LV-EDVI (ml/m ²)	83,4 ± 15,3	88,0 ± 14,1	NS
LV-ESVI (ml/m ²)	34,5 ± 8,5	33,2 ± 7,5	NS
RV Ejektionsfraktion (%)	47,2 ± 10,2	53,1 ± 14,1	NS
LV Ejektionsfraktion (%)	58,6 ± 5,7	62,2 ± 7,0	NS
Pulm. Regurgitationsfraktion (%)	25,0 ± 19,4	1,8 ± 2,2	<0,001
Biomarker			
BNP (pg/ml)	30,0 ± 7,1	16,4 ± 4,0	0,015
NT-proBNP (pg/ml)	76,7 ± 17,7	24,3 ± 8,4	<0,001

4. Deformationsparameter und Delay mit 2D-Strain Imaging

4.1 Deformationsrate (Strain Rate)

Patienten nach TOF-Korrektur zeigten im Vergleich zu den Kontrollprobanden signifikant verringerte Strain Rate-Werte im rechten Ventrikel für die S-Welle ($p < 0,001$), die E-Welle ($p < 0,001$) und die A-Welle ($p < 0,001$) sowie im Septum für die E-Welle ($p < 0,001$) und die A-Welle ($p < 0,05$). Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich im Septum für die S-Welle sowie im LV für die S-, E- und A-Welle (Tab. 3).

Tab. 3: Regionale myokardiale Deformationsrate (Strain Rate).

	Strain Rate [1/s]					
	Patienten (n=42)			Probanden (n=42)		
	S	E	A	S	E	A
RV basal	-1,93**	2,04**	0,89**	-2,40	2,83	1,32
RV mittig	-1,25**	1,66**	0,67**	-1,97	2,25	1,16
RV apikal	-1,31**	1,71**	0,62**	-1,76	2,19	1,08
Septum basal	-1,01	1,32**	0,61*	-1,10	1,63	0,80
Septum mittig	-0,99	1,33**	0,63*	-1,09	1,67	0,74
Septum apikal	-1,10	1,62**	0,61*	-1,19	2,07	0,75
LV basal	-1,49	2,02	0,99	-1,68	2,20	0,93
LV mittig	-1,26	1,92	0,71	-1,34	1,96	0,75
LV apikal	-1,42	2,20	0,67	-1,68	2,33	0,82

** $p < 0,001$, * $p < 0,05$

4.2 Regionale myokardiale Deformation (Strain) und Zeitintervalle

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten sich bei den Fallot-Patienten nach operativer Korrektur signifikant reduzierte Strain-Werte für die freie RV-Vorderwand (RV Strain) ($p < 0,001$) und das interventrikuläre Septum (IVS Strain) ($p < 0,001$), sowohl basal, mittig als auch apikal (Tab. 4). Die Strain-Werte für die laterale Wand des linken Ventrikels (LV-Strain) zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen der Patientengruppe und dem Kontrollkollektiv (Abb. 24). Zudem wiesen Patienten mit korrigierter Fallot'scher Tetralogie im Vergleich zu den herzgesunden Probanden signifikant verlängerte Zeitintervalle vom Beginn des QRS-

Komplexes bis zur maximalen systolischen Deformation (time-to-peak) auf. Dies zeigte sich sowohl in allen regionalen Abschnitten der freien RV-Vorderwand als auch bezüglich des errechneten Mittelwertes aus allen 3 Regionen der RV-Wand ($p < 0,001$). Auch für den basalen Abschnitt des interventrikulären Septums konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden ($p = 0,022$) (Tab. 5).

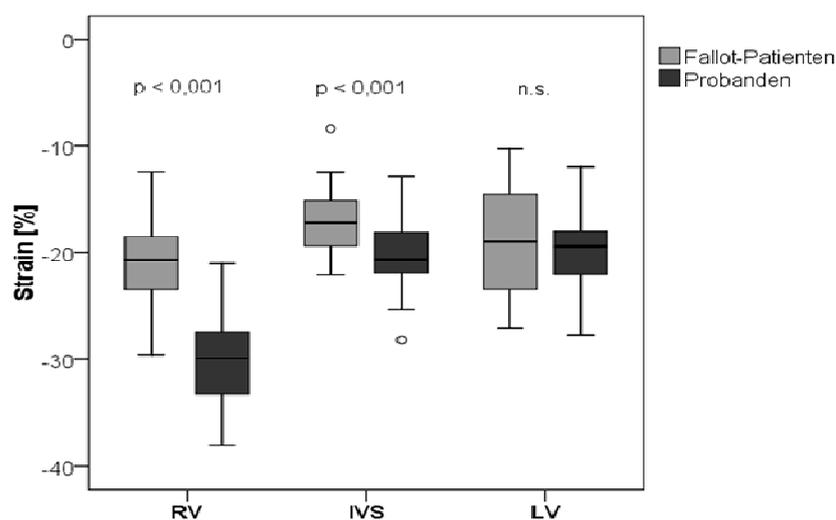


Abb. 24: Vergleich der Strain-Werte zwischen Fallot-Patienten und gesunden Probanden für den RV, das IVS und den LV.

Tab. 4: Regionale myokardiale Deformation (Strain).

	Strain [%]		
	Patienten (n=42)	Probanden (n=42)	p-Wert
RV basal	-23,5 ± 6,8	-34,1 ± 6,5	<0,001
RV mittig	-20,5 ± 4,9	-31,4 ± 4,1	<0,001
RV apikal	-18,5 ± 6,2	-26,4 ± 7,1	<0,001
RV (Mittelwert)	-20,6 ± 4,2	-30,4 ± 4,0	<0,001
Septum basal	-15,6 ± 4,0	-19,0 ± 2,9	<0,001
Septum mittig	-17,1 ± 3,1	-20,1 ± 2,9	<0,001
Septum apikal	-18,4 ± 3,3	-21,7 ± 3,7	<0,001
Septum (Mittelwert)	-17,0 ± 3,0	-20,2 ± 2,9	<0,001
LV basal	-19,3 ± 6,5	-20,4 ± 4,9	NS
LV mittig	-19,4 ± 4,9	-19,9 ± 4,4	NS

LV apikal	-19,5 ± 5,7	-19,7 ± 4,6	NS
LV (Mittelwert)	-19,4 ± 4,6	-20,0 ± 3,6	NS

4.3 Elektromechanischer Delay

In der Patientengruppe konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant verlängertes interventrikuläres Verzögerungsintervall (Delay) zwischen der RV-Vorderwand und der lateralen LV-Wand nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Der intraventrikuläre RV-Delay sowie das Verzögerungsintervall bis zum Erreichen der maximalen Deformation zwischen RV-Vorderwand und Septum waren im Vergleich zum Kontrollkollektiv ebenfalls signifikant verlängert ($p < 0,001$) (Tab. 5).

Tab. 5: Zeitintervalle vom Beginn des QRS-Komplexes bis zur maximalen Deformation (time-to-peak) und Verzögerungsintervalle (Delay)

Zeitintervalle [ms]			
	<i>Patienten</i> (n=42)	<i>Probanden</i> (n=42)	<i>p-Wert</i>
RV basal	441,7 ± 42,4	379,5 ± 33,1	<0,001
RV mittig	439,7 ± 39,8	377,0 ± 33,2	<0,001
RV apikal	431,1 ± 42,3	371,5 ± 32,1	<0,001
RV (Mittelwert)	437,6 ± 39,3	376,0 ± 31,9	<0,001
Septum basal	400,5 ± 41,4	360,0 ± 30,9	0,022
Septum mittig	389,6 ± 41,4	360,2 ± 28,2	NS
Septum apikal	384,8 ± 38,0	364,1 ± 28,6	NS
Septum (Mittelwert)	391,6 ± 36,2	361,4 ± 28,8	NS
LV basal	366,5 ± 31,3	361,9 ± 4,9	NS
LV mittig	370,8 ± 33,9	362,9 ± 4,4	NS
LV apikal	372,2 ± 33,7	363,6 ± 4,6	NS
LV (Mittelwert)	369,9 ± 32,1	362,8 ± 3,6	NS
Interventrikulärer Delay	67,71 ± 27,8	13,24 ± 19,2	<0,001
Intraventrikulärer RV-Delay	67,43 ± 26,4	14,62 ± 19,6	<0,001
Intraventrikulärer LV-Delay	2,29 ± 17,3	1,38 ± 7,7	NS

4.4 Einteilung der Dyssynchronie

Entsprechend dem berechneten interventrikulären und RV-intraventrikulären Delay der Kontrollgruppe wurde ein Normbereich festgelegt (Mittelwert \pm 3 Standardabweichungen). Unter Beachtung dieses Normbereiches wurden sowohl die interventrikuläre Dyssynchronie als auch die intraventrikuläre RV-Dyssynchronie definiert und als Messwerte des Verzögerungsintervalles außerhalb der Grenzen der 3-fachen Standardabweichung der Kontrollgruppe festgesetzt. Somit ergab sich für die interventrikuläre Dyssynchronie ein Messwert des Verzögerungsintervalles von >70 ms und für die intraventrikuläre RV-Dyssynchronie ein Delay >73 ms.

Gemäß dieser Definition wurden die Fallot-Patienten jeweils einmal für das Vorliegen einer interventrikulären Dyssynchronie und für das Vorhandensein einer intraventrikulären RV-Dyssynchronie in 2 Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe bestand aus Patienten ohne nachweisbare Dyssynchronie mit einem Delay innerhalb des Normbereiches der Kontrollgruppe (<3 Standardabweichungen). Die zweite Gruppe setzte sich aus Fallot-Patienten zusammen, bei welchen der Delay außerhalb eines Bereiches von 3 Standardabweichungen des Kontrollkollektivs lag.

Die allgemeine Charakteristik, klinische Daten, EKG, Echokardiographie und MRT-Werte für Patienten mit und ohne Dyssynchronie sind in den Tabellen 6 und 7 dargestellt.

5. Ventrikuläre Dyssynchronie mit 2D-Strain Imaging

5.1 Interventrikuläre Dyssynchronie (RV-LV)

22 der 42 untersuchten Patienten (52,4%) (Abb. 25) zeigten eine interventrikuläre Dyssynchronie zwischen der freien Vorderwand des RV und der lateralen Wand des linken Ventrikels mit einem durchschnittlichen Delay von $85,9 \pm 13,4$ ms. Diese interventrikuläre Dyssynchronie wurde überwiegend durch eine signifikante Verzögerung im Erreichen der maximalen systolischen Deformation in der RV-Vorderwand verursacht.

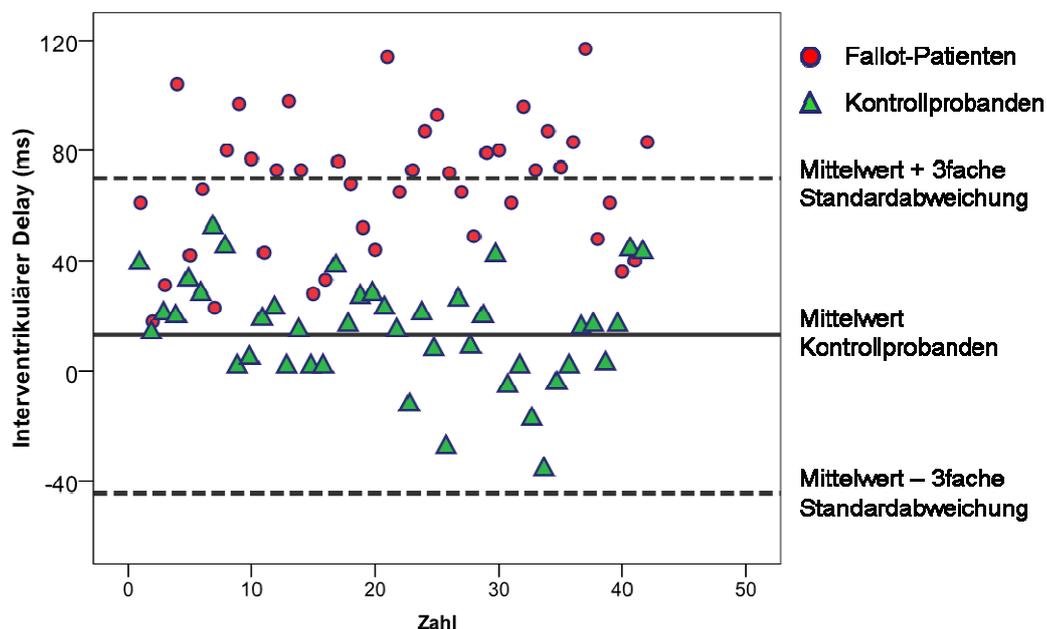


Abb. 25: Einteilung der Fallot-Patienten und der Kontrollprobanden anhand der Werte für den interventrikulären Delay. Aufgetragen ist der Mittelwert der Kontrollprobanden für den interventrikulären Delay sowie die positive und negative 3-fache Standardabweichung der Kontrollgruppe. 52,4 % der Fallot-Patienten zeigten einen Wert außerhalb dieser Standardabweichung.

Verglichen mit Fallot-Patienten ohne interventrikuläre Dyssynchronie wiesen Patienten mit interventrikulärer Dyssynchronie signifikant verringerte RV Strain-Werte ($p < 0,001$), ein größeres RV enddiastolisches Volumen ($p = 0,019$), einen höheren rechtsventrikulären systolischen Druck (RVSP) ($p = 0,026$) sowie eine mit Hilfe von MRT bestimmte Erhöhung der Myokard-Muskelmasse der RV-Vorderwand ($p = 0,032$) und des interventrikulären Septums ($p = 0,027$) auf. Die Dauer des QRS-Komplexes zeigte sich bei Patienten mit interventrikulärer Dyssynchronie ebenfalls signifikant verlängert ($p = 0,003$) (Tab. 6).

Tab. 6: Vergleich von Fallot-Patienten mit und ohne interventrikuläre/r Dyssynchronie.

	Interventrikuläre Dyssynchronie (RV-LV-Delay > 70 ms)		
	Ja (n=22)	Nein (n=20)	p-Wert
Geschlecht (m/w)	16/6 (73%/27%)	12/8 (60%/40%)	NS
Alter (Jahre)	20,5 ± 8,4	19,1 ± 6,2	NS
Alter bei Korrektur (Jahre)	4,3 ± 4,8	2,8 ± 3,0	NS
Follow-up (Jahre)	16,2 ± 7,0	16,5 ± 4,0	NS
QRS-Dauer (ms)	157,7 ± 15,7	143,0 ± 14,9	0,003
NYHA I / II / III	16/6/0	16/4/0	NS
Echokardiographie			
Strain RV (%)	- 18,42 ± 3,4	- 23,08 ± 2,7	<0,001
Strain IVS (%)	- 16,29 ± 3,1	- 17,96 ± 2,5	NS
Strain LV (%)	- 19,17 ± 5,0	- 19,67 ± 4,2	NS
RVSP (mm Hg)	45,6 ± 17,0	33,69 ± 12,3	0,026
RV IVA (cm/s ²)	0,43 ± 0,18	0,64 ± 0,30	0,01
IVS IVA (cm/s ²)	0,48 ± 0,21	0,59 ± 0,25	NS
LV IVA (cm/s ²)	0,48 ± 0,20	0,69 ± 0,25	0,004
MRT			
EDV RV (ml)	224,2 ± 72,9	182,4 ± 53,4	0,047
ESV RV (ml)	126,1 ± 53,8	91,5 ± 33,1	0,019
EDV LV (ml)	157,0 ± 56,6	136,1 ± 35,5	NS
ESV LV (ml)	66,3 ± 28,6	56,1 ± 16,4	NS
RV EF (%)	44,9 ± 10,4	49,9 ± 9,7	NS
LV EF (%)	58,4 ± 6,8	58,9 ± 4,3	NS
Myokardmasse RV (g)	73,5 ± 44,5	49,3 ± 19,4	0,032
Myokardmasse IVS (g)	37,9 ± 15,1	29,3 ± 6,9	0,027
Myokardmasse LV (g)	69,1 ± 37,0	55,8 ± 19,6	NS
Pulmonale RF (%)	26,4 ± 22,6	23,7 ± 16,2	NS
Biomarker			
NTproBNP (pg/ml)	93,7 ± 18,7	62,8 ± 16,8	NS
BNP (pg/ml)	34,1 ± 7,8	26,1 ± 7,3	NS

5.2 Intraventrikuläre RV-Dyssynchronie (RV-IVS)

16 der 42 Fallot-Patienten (38,1%) wiesen eine intraventrikulären RV-Dyssynchronie mit einer verzögerten maximalen Deformation der RV-Vorderwand im Vergleich zum interventrikulären Septum von im Mittel $90,4 \pm 10,1$ ms auf (Abb. 26).

Fallot-Patienten mit intraventrikulärer RV-Dyssynchronie zeigten signifikant erniedrigte Strain-Werte für die RV-Vorderwand (RV Strain) ($p < 0,001$) (Abb. 27a) und eine signifikante Verlängerung der QRS-Breite ($p = 0,007$). Zudem waren bei Patienten mit intraventrikulärer RV-Dyssynchronie der rechtsventrikuläre systolische Druck (RVSP) signifikant erhöht ($p = 0,001$) (Abb. 27b), die RV Ejektionsfraktion aus den MRT-Messungen signifikant verringert ($p = 0,02$) (Abb. 27c) und das RV endsystolische Volumen signifikant vergrößert ($p = 0,017$) (Abb. 27d) im Vergleich zu Fallot-Patienten ohne intraventrikuläre RV-Dyssynchronie (Tab. 7).

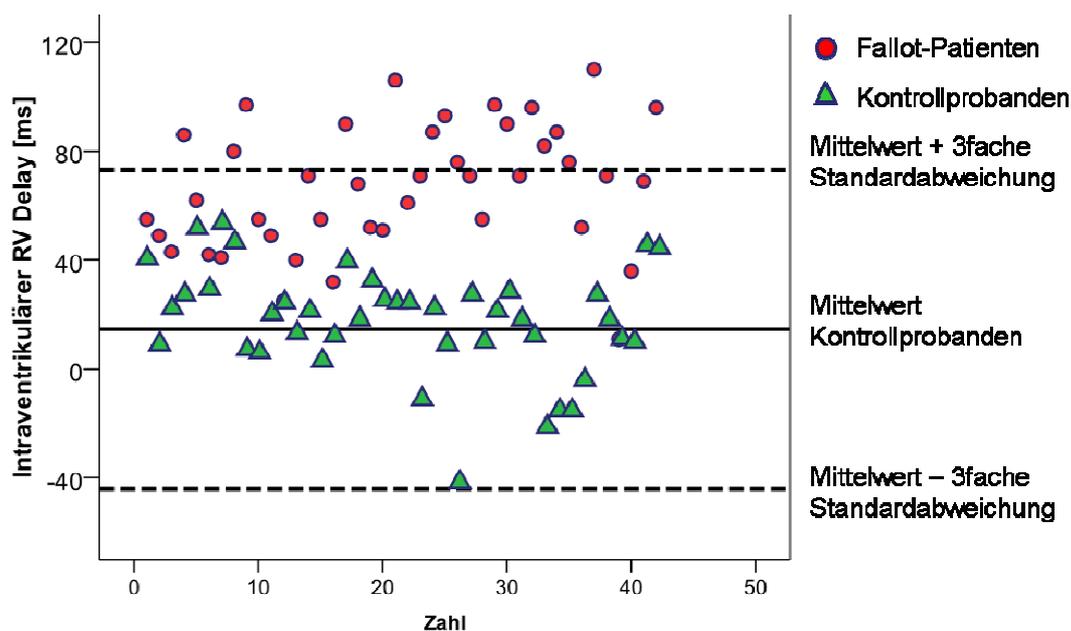


Abb. 26: Einteilung der Fallot-Patienten und der Kontrollprobanden anhand der Werte für den intraventrikulären RV-Delay. Aufgetragen ist der Mittelwert der Kontrollprobanden für den interventrikulären Delay sowie die positive und negative 3-fache Standardabweichung der Kontrollgruppe. 38,1 % der Fallot-Patienten zeigten einen Wert außerhalb dieser Standardabweichung.

Tab. 7: Vergleich von Fallot-Patienten mit und ohne intraventrikuläre RV-Dyssynchronie.

	Intraventrikuläre RV-Dyssynchronie (RV-IVS Delay > 73 ms)		
	Ja (n=16)	Nein (n=26)	p-Wert
Geschlecht (m/w)	11/5 (69%/31%)	17/9 (65%/35%)	NS
Alter (Jahre)	21,8 ± 9,5	18,6 ± 5,6	NS
Alter bei Korrektur (Jahre)	4,8 ± 5,1	2,8 ± 3,2	NS
Follow-up (Jahre)	16,9 ± 8,0	16,0 ± 3,7	NS
QRS-Dauer (ms)	159,4 ± 17,3	145,4 ± 14,5	0,007
NYHA I / II / III	11/5/0	21/5/0	NS
Echokardiographie			
Strain RV (%)	- 17,93 ± 3,4	- 22,31 ± 3,2	<0,001
Strain IVS (%)	- 16,08 ± 3,4	- 17,71 ± 2,4	NS
Strain LV (%)	- 19,83 ± 4,6	- 19,15 ± 4,7	NS
RVSP (mm Hg)	51,84 ± 16,5	33,82 ± 11,9	0,001
RV IVA (cm/s ²)	0,41 ± 0,18	0,60 ± 0,29	0,011
IVS IVA (cm/s ²)	0,49 ± 0,24	0,56 ± 0,23	NS
LV IVA (cm/s ²)	0,44 ± 0,18	0,67 ± 0,24	0,002
MRT			
EDV RV (ml)	225,9 ± 83,2	191,8 ± 52,8	NS
ESV RV (ml)	132,9 ± 60,5	95,9 ± 32,5	0,017
EDV LV (ml)	165,1 ± 61,5	136,3 ± 35,5	NS
ESV LV (ml)	70,7 ± 31,9	55,9 ± 15,7	NS
RV EF (%)	42,6 ± 11,0	50,1 ± 8,7	0,02
LV EF (%)	57,9 ± 7,7	59,0 ± 4,1	NS
Myokardmasse RV (g)	71,2 ± 47,9	56,8 ± 27,7	NS
Myokardmasse IVS (g)	38,4 ± 16,1	31,2 ± 9,3	NS
Myokardmasse LV (g)	71,6 ± 40,9	57,6 ± 21,2	NS
Pulmonale RF (%)	28,2 ± 17,7	19,5 ± 21,5	NS
Biomarker			
NTproBNP (pg/ml)	100,5 ± 21,8	65,4 ± 8,7	NS
BNP (pg/ml)	34,1 ± 8,8	27,7 ± 6,7	NS

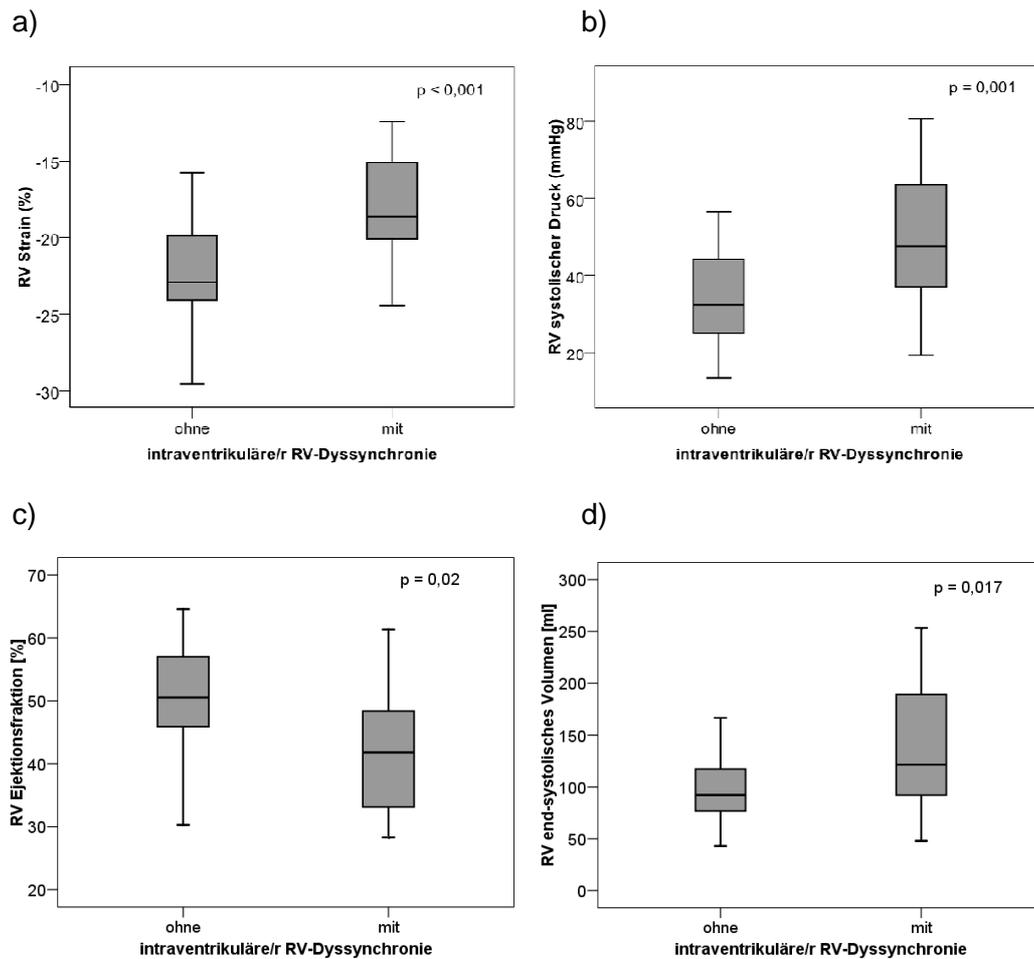


Abb. 27: Vergleich von Fallot-Patienten mit und ohne RV-Dyssynchronie bezüglich des rechtsventrikulären Strains (a), des rechtsventrikulären (RV) systolischen Druckes (b), der RV Ejektionsfraktion (c) und des RV endsystolischen Volumens (d).

5.3 Intraventrikuläre LV-Dyssynchronie (LV-IVS)

8 der 42 Fallot-Patienten (19,1 %) zeigten eine intraventrikulären LV-Dyssynchronie, wobei zwei Patienten eine Verzögerung der maximalen Deformation in der lateralen Wand des LV im Vergleich zum Septum aufwiesen, welche mit $29,0 \pm 2,8$ ms außerhalb der 3-fachen Standardabweichung der Kontrollgruppe lag. Bei 6 Patienten zeigte sich dagegen das Septum mit $29,7 \pm 10,5$ ms im Vergleich zur lateralen Wand des LV dyssynchron, d.h. jenseits der 3-fachen Standardabweichung der Kontrollprobanden, verzögert. Der Mittelwert für den intraventrikulären LV-Delay betrug $-15,0 \pm 28,6$ ms bei allen Fallot-Patienten mit LV-Dyssynchronie. Im Gruppenvergleich zwischen Fallot-Patienten mit und ohne intraventrikulärer Dyssynchronie zeigte sich keiner der Parameter, die in den vorherigen Dyssynchronie-Gruppenvergleichen verwendet wurden, signifikant verschieden.

6. Einflussfaktoren der Dyssynchronie

6.1 Art der Primärkorrektur

Zwischen den Gruppen, die nach Art der Primärkorrektur eingeteilt wurden, zeigte sich in der ANOVA-Analyse ein signifikanter Unterschied für die Mittelwerte des interventrikulären Delays ($p=0,03$) und des intraventrikulären RV-Delays ($p=0,001$) (Tab. 8). Patienten, die als Primärkorrektur der Fallot'schen Tetralogie eine transannuläre Patch-Erweiterungsplastik erhalten haben, zeigten dabei nach Bonferroni-Korrektur der p -Werte signifikant erhöhte Verzögerungszeitintervalle im Vergleich zu Patienten mit einem primären Pulmonalklappenersatz sowohl für den interventrikulären Delay ($p=0,022$) (Abb. 28) als auch für den intraventrikulären RV-Delay ($p<0,001$) (Abb. 29). Kein signifikanter Unterschied wurde zwischen Patienten mit einer Patch-Erweiterungsplastik des RVOT, einer alleinigen Kommissurotomie der Pulmonalklappe und dem Pulmonalklappenersatz für jeweils beide Verzögerungsintervalle gefunden.

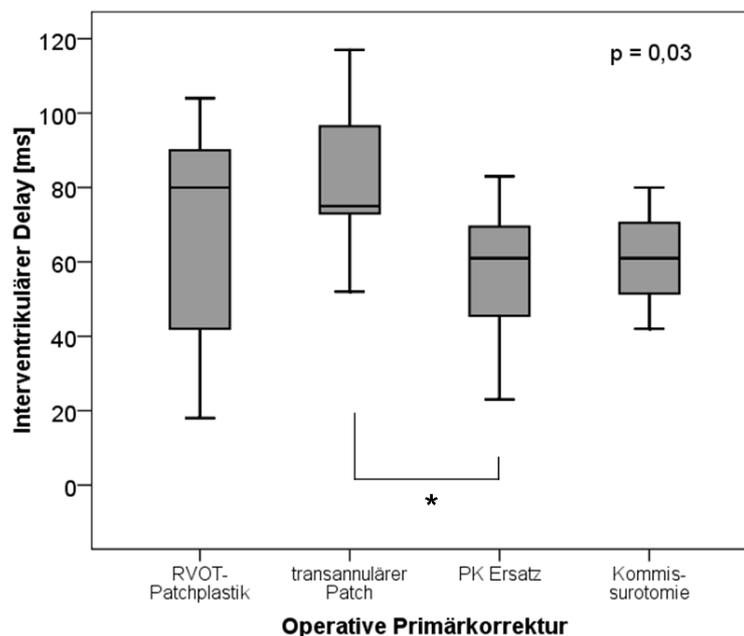


Abb. 28: ANOVA-Analyse des interventrikulären Delays nach Art der Primärkorrektur ($p=0,03$). Im Vergleich zu Patienten mit einem Pulmonalklappenersatz als primäre Korrekturoperation zeigte sich der interventrikuläre Delay bei Patienten mit einer transannulären Patcherweiterungsplastik signifikant erhöht (*Bonferroni, $p=0,022$).

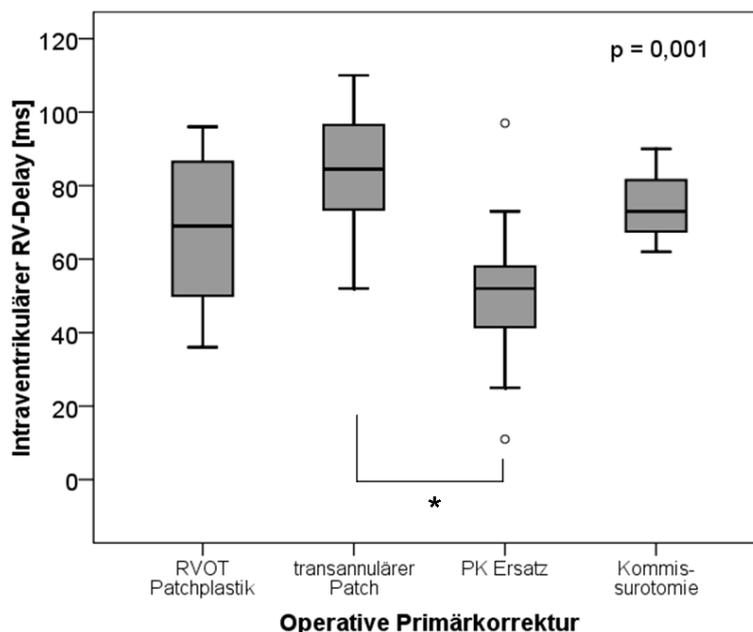


Abb. 29: ANOVA-Analyse des intraventrikulären RV-Delays nach Art der Primärkorrektur ($p=0,001$). Auch der intraventrikuläre RV-Delay zeigte sich bei den Fallot-Patienten mit einer transannulären Patchersatzplastik im Vergleich zu Patienten mit einem Pulmonalklappenersatz signifikant erhöht (*Bonferroni, $p<0,001$).

Tab. 8: Einteilung der Gruppen nach Art der Primärkorrektur mit ANOVA-Analyse und Bonferroni post-hoc Test für den interventrikulären Delay und den intraventrikulären RV-Delay.

	Interventrikulärer Delay (ms)	Intraventrikulärer RV-Delay (ms)
RVOT-Patch	68,3 ± 29,0	68,6 ± 21,6
Transannulärer Patch	83,7 ± 19,1*	84,6 ± 16,4**
Pulmonalklappen-Ersatz	57,1 ± 18,5	50,9 ± 20,9
Kommissurotomie	61,0 ± 19,0	75,0 ± 14,1
p-Wert (ANOVA)	0,03	0,001

* vs. Pulmonalklappenersatz $p=0,022$, ** vs. Pulmonalklappenersatz $p<0,001$

6.2 Korrelationen mit dem interventrikulären Delay

Der interventrikuläre Delay korrelierte signifikant mit der maximalen systolischen Deformation der freien RV-Vorderwand (RV Strain) ($r=0,687$, $p<0,001$) und ist in Abb. 30a) veranschaulicht.

Außerdem wurde eine signifikante Korrelation des interventrikulären Verzögerungsintervalles mit dem rechtsventrikulären systolischen Druck (RVSP) ($r=0,535$, $p=0,001$) (Abb. 30b) und der QRS-Dauer ($r=0,466$, $p=0,002$) gefunden (Abb. 30c).

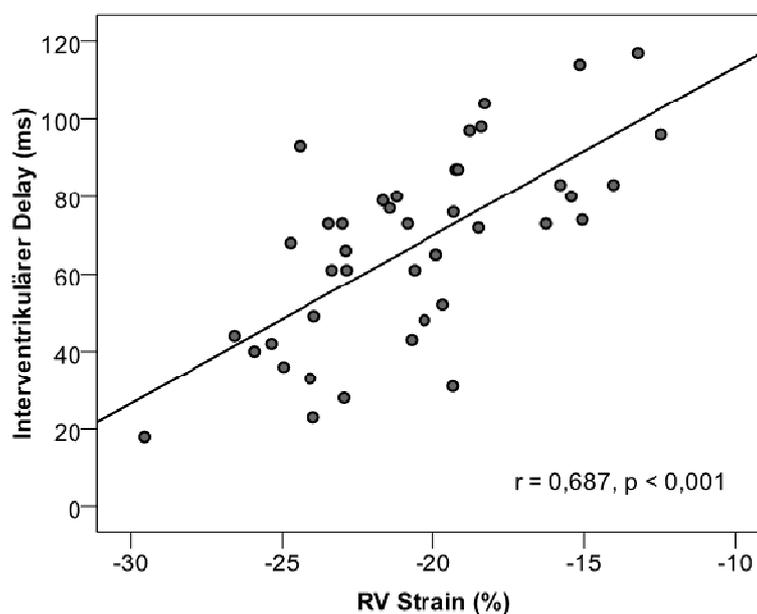


Abb. 30a: Korrelation von interventrikulärem Delay und RV Strain.

Weitere signifikante Korrelationen zeigten sich für die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion ($r=-0,378$, $p=0,018$), das RV enddiastolische (RV-EDV) ($r=0,377$, $p=0,018$) und RV endsystolische Volumen (RV-ESV) ($r=0,452$, $p=0,004$), den RV endsystolischen Volumenindex (RV-ESV-I) ($r=0,369$, $p=0,021$) sowie zur RV Myokardmasse ($r=0,427$, $p=0,007$) und zur Myokardmasse des Septums ($r=0,471$, $p=0,002$). Das interventrikuläre Verzögerungsintervall korrelierte ebenfalls signifikant mit den isovolumetrischen Akzelerationsindices (IVA) des rechten Ventrikels ($r= -0,454$, $p=0,003$) und des interventrikulären Septums ($r= -0,376$, $p=0,014$). Keine signifikante Korrelation zeigte sich zu den natriuretischen Peptiden BNP und NT-proBNP sowie zu der pulmonalen Regurgitationsfraktion.

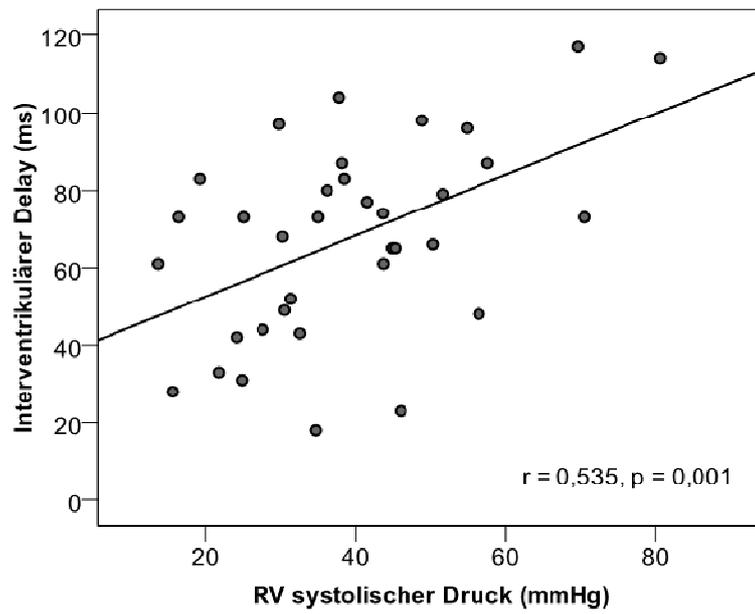


Abb. 30b: Korrelation von interventrikulärem Delay und RV systolischem Druck.

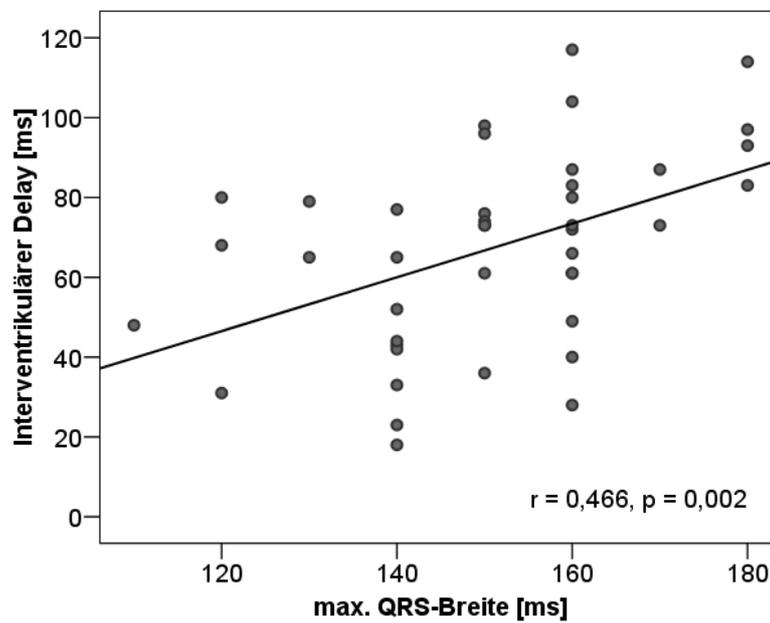


Abb. 30c: Korrelation von interventrikulärem Delay und QRS-Dauer.

6.3 Korrelationen mit dem intraventrikulären RV-Delay

Der intraventrikuläre RV-Delay korrelierte ebenfalls signifikant mit dem Strain (maximale systolische Deformation) der freien RV-Vorderwand (RV Strain) (Abb. 31a) ($r=0,534$, $p<0,001$), dem rechtsventrikulären systolischen Druck ($r=0,413$, $p=0,015$) (Abb. 31b), der QRS-Dauer ($r=0,428$, $p=0,005$) (Abb. 31c) sowie mit dem RV endsystolischen Volumen (RV-ESV) ($r=0,334$, $p=0,038$) und der Muskelmasse des Septums (IVS) ($r=0,337$, $p=0,036$).

Der intraventrikuläre RV-Delay korrelierte zudem signifikant mit dem IVA Index des RV ($r=0,621$, $p<0,001$). Keine signifikante Korrelation zeigte sich zu den BNP- und NT-proBNP-Werten sowie zu der pulmonalen Regurgitationsfraktion.

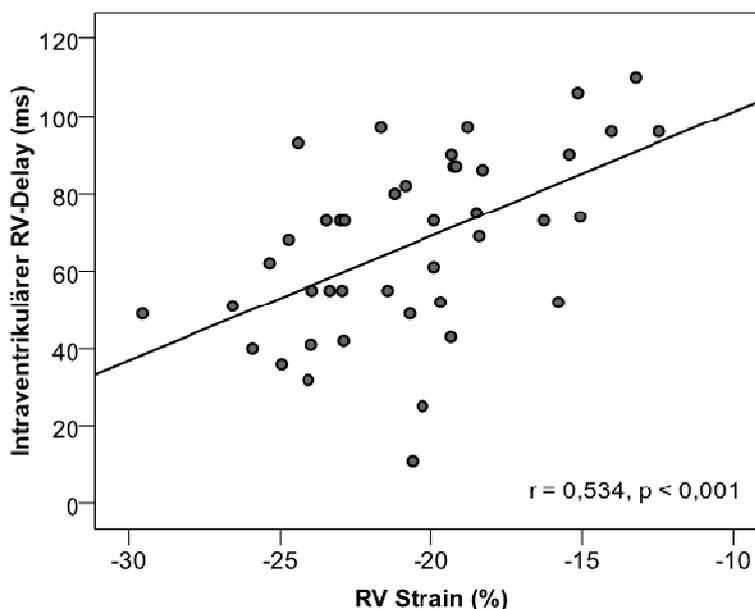


Abb. 31a: Korrelation von intraventrikulärem RV-Delay und RV Strain. Dabei zeigte sich, dass eine verminderte Deformation in der RV-Vorderwand (RV Strain) mit einer stärkeren Ausprägung des intraventrikulären Delays innerhalb des rechten Ventrikels assoziiert war.

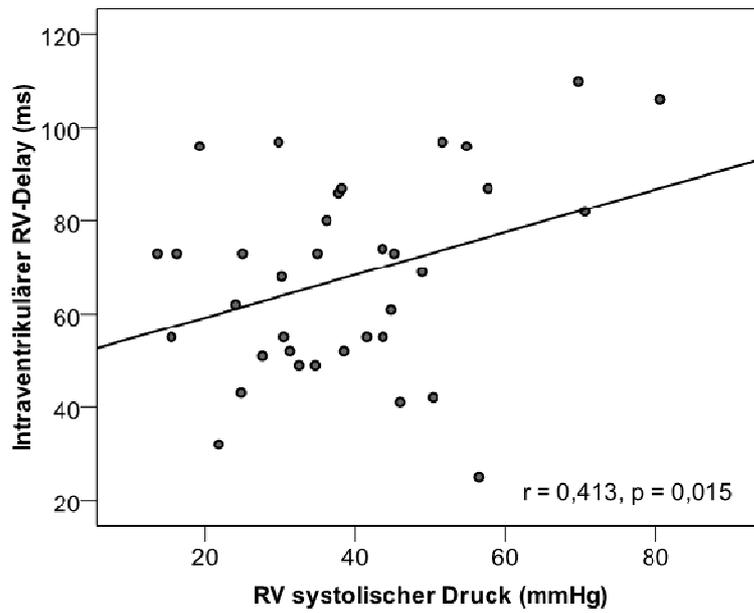


Abb. 31b: Korrelation von intraventrikulärem RV-Delay und RV systolischem Druck.

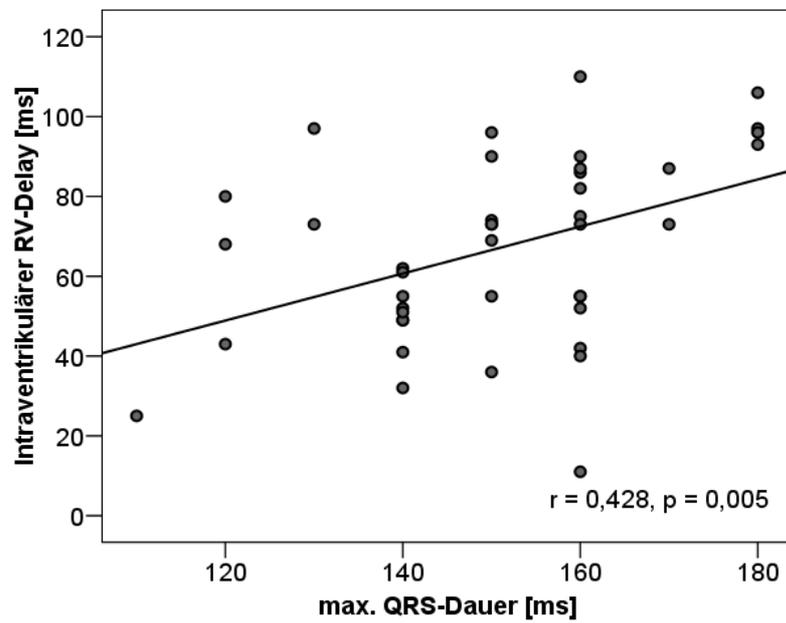


Abb. 31c: Korrelation von intraventrikulärem RV-Delay und QRS-Dauer.

6.4 Multivariate Regressionsanalyse

Zur Ermittlung der wichtigsten Parameter, welche die interventrikuläre und RV-intraventrikuläre Dyssynchronie beeinflussen, wurde eine multivariate Regressionsanalyse mit Reduktion der Variablen durchgeführt. Als unabhängige Variablen wurden alle signifikanten Parameter der univariaten Analyse (RV Strain, QRS-Dauer, RV Volumina, RV Ejektionsfraktion und RVSP) für den Einfluss auf den interventrikulären Delay in die Regressionsanalyse einbezogen. Die multivariate Regression konnte zeigen, dass eine verlängerte QRS-Dauer ($p=0,013$) und eine reduzierte myokardiale RV Deformation (RV Strain) ($p<0,001$) den größten Einfluss auf die Ausprägung von interventrikulärer Dyssynchronie haben.

Zur Evaluierung der wichtigsten Einflussfaktoren auf den intraventrikulären RV-Delay wurden ebenfalls alle signifikanten Parameter aus der univariaten Analyse (RV Strain, QRS-Dauer, RV Volumina und RVSP) in die multivariate Regression einbezogen. Ähnlich wie bei den Ergebnissen bezüglich der Einflussfaktoren auf interventrikuläre Dyssynchronie, zeigte die Kombination aus verlängerter QRS-Dauer ($p<0,001$) und reduzierter myokardialer RV Deformation ($p=0,008$) den stärksten Einfluss auf die Ausprägung der intraventrikulären RV-Dyssynchronie.

6.5 Prädiktive Faktoren und Berechnung von Cut-off-Werten

6.5.1 Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Kurven für RV Strain

In der ROC-Kurve zur Vorhersage von interventrikulärer Dyssynchronie durch den RV Strain ergab sich für den Cut-off-Wert -22% eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 65% . Für einen Cut-off von -20% waren die Werte entsprechend 68% und 80% . Bei der Vorhersage von intraventrikulärer RV-Dyssynchronie durch den RV Strain konnte für den Cut-off-Wert $-19,5\%$ eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 85% ermittelt werden.

6.5.2 Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Kurven für QRS-Dauer

In der Vorhersage von interventrikulärer Dyssynchronie durch die Dauer des QRS-Komplexes wurde eine Sensitivität von $87,5\%$ und eine Spezifität von lediglich 50% für den Cut-off-Wert 140 ms gefunden. Bei der Vorhersage von intraventrikulärer RV-Dyssynchronie durch die QRS-Dauer ergab sich eine Sensitivität von $86,4\%$ und eine Spezifität von 60% für den Cut-off-Wert 140 ms .

6.6 Konfigurations-Frequenzanalyse

Um den signifikanten Einfluss der Kombination aus RV Strain und QRS-Dauer zu bestätigen, analysierten wir die Daten mit Hilfe der Konfigurations-Frequenzanalyse und nach folgender Gruppierung der Hauptvariablen: QRS-Dauer (≤ 140 ; > 140 ms), RV Strain (< 20 ; $\geq 20\%$), interventrikulärer Delay (≤ 70 ; > 70 ms) und intraventrikulärer RV-Delay (≤ 73 ; > 73 ms). Die Gruppierung der Variable QRS-Dauer erfolgte nach den Ergebnissen der ROC-Analyse, wobei die Werte mit der größten Sensitivität und Spezifität als Cut-off gewählt wurden. Entsprechend erfolgte die Gruppierung für den interventrikulären und RV-intraventrikulären Delay nach den Werten, welche durch Nutzung der 3-fachen Standardabweichung der Kontrollgruppe ermittelt wurden. Für den RV Strain wurde willkürlich der Cut-off-Wert von -20% gewählt, da angesichts der schwachen Werte in der ROC-Analyse kein eindeutiger Cut-off-Wert ermittelt werden konnte.

Für die Variablen interventrikulärer Delay, QRS-Dauer und RV Strain konnte die Konfigurations-Frequenzanalyse bei einer Typenkonfiguration von QRS-Dauer > 140 ms, RV Strain $< 20\%$ und interventrikulärer Delay > 70 ms einen signifikanten χ^2 -Wert von 27,78 ($p < 0,001$) nachweisen. Für die Variablen intraventrikulärer RV-Delay, QRS-Dauer und RV Strain war χ^2 signifikant mit einem Wert von 22,79 ($p < 0,001$) bei einer Typenkonfiguration von QRS-Dauer > 140 ms, RV Strain $< 20\%$ und intraventrikulärer RV-Delay > 73 ms. Die Konfigurations-Frequenzanalysen zeigen somit, dass signifikant mehr Patienten mit einer QRS-Dauer > 140 ms und einem reduzierten RV Strain $< 20\%$ eine interventrikuläre Dyssynchronie bzw. eine intraventrikuläre RV-Dyssynchronie aufweisen.

7. Validierung der Methode

7.1 Intraobserver Variabilität

Bei den Intraobserver-Messungen waren die Werte für den interventrikulären Delay ($72,3 \pm 26,79$ ms vs. $68,45 \pm 23,70$ ms) und den intraventrikulären RV-Delay ($74,15 \pm 20,12$ ms vs. $70,65 \pm 24,14$ ms) zwischen beiden Messungen nicht signifikant verschieden.

Der interventrikuläre Delay ($r=0,906$, $p < 0,001$) (Abb. 32) und der intraventrikuläre RV-Delay ($r=0,843$, $p < 0,001$) korrelierte zwischen beiden Intraobserver-Messungen signifikant.

Im Bland-Altman Plot für den interventrikulären Delay lagen die Intraobserver - Limits of agreement bei $-18,8$ ms und $26,5$ ms (Abb. 33) mit einem Variationskoeffizienten von $9,11\%$. Für den intraventrikulären RV-Delay waren die Limits of agreement $-22,5$ und $29,5$ ms bei einem Variationskoeffizienten von $10,82\%$ (Tab. 9).

7.2 Interobserver Variabilität

Für den interventrikulären Delay gab es zwischen beiden Messungen keinen signifikanten Unterschied ($72,3$ ms \pm $26,76$ ms in der ersten Messung und $66,95$ ms \pm $25,73$ ms in der zweiten Messung). Auch für den intraventrikulären RV-Delay unterschieden sich beide Messungen nicht signifikant ($74,15 \pm 20,19$ ms vs. $68,1 \pm 24,85$ ms).

Der interventrikuläre Delay ($r=0,893$, $p<0,001$) und der intraventrikuläre RV-Delay ($r=0,82$, $p<0,001$) korrelierte zwischen beiden Interobserver-Messungen signifikant.

Im Bland-Altman Plot für den interventrikulären Delay lagen die Interobserver - Limits of agreement bei $-19,1$ und $29,8$ ms bei einem Variationskoeffizienten von $11,15\%$. Für den intraventrikulären RV-Delay waren die Limits of agreement $-22,5$ und $34,5$ ms bei einem Variationskoeffizienten von $13,3\%$ (Tab. 9).

Tab 9: Variationskoeffizienten und Korrelationen der 2D-Strain Zeitintervalle in der inter- und intraobserver Studie.

	VK [%]	Korrelation (r)	p (Korrelation)
Intraobserver Studie			
Interventrikulärer Delay	9.11	0.906	<0.001
Intraventrikulärer RV-Delay	10.82	0.843	<0.001
Interobserver Studie			
Interventrikulärer Delay	11.15	0.893	<0.001
Intraventrikulärer RV-Delay	13.3	0.82	<0.001

VK, Variationskoeffizient

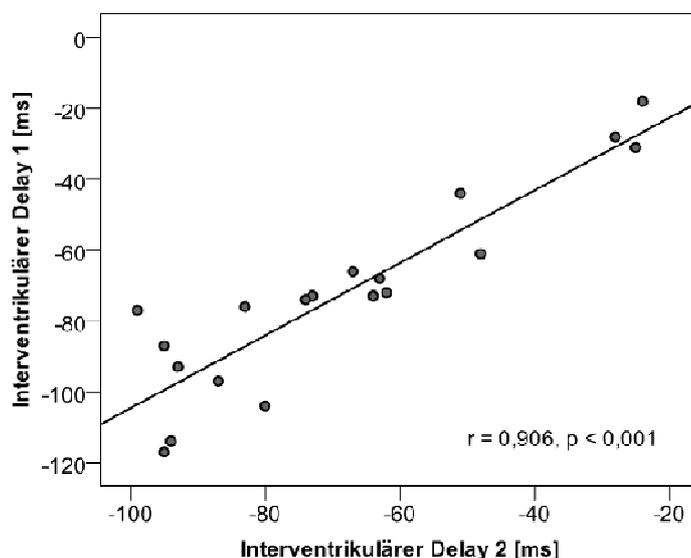


Abb. 32: Intraobserver-Korrelation in der Erfassung des interventrikulären Delays. Interventrikulärer Delay 1 bezeichnet die erste Messung, Interventrikulärer Delay 2 die Messung zu einem späteren Zeitpunkt durch die gleiche Person.

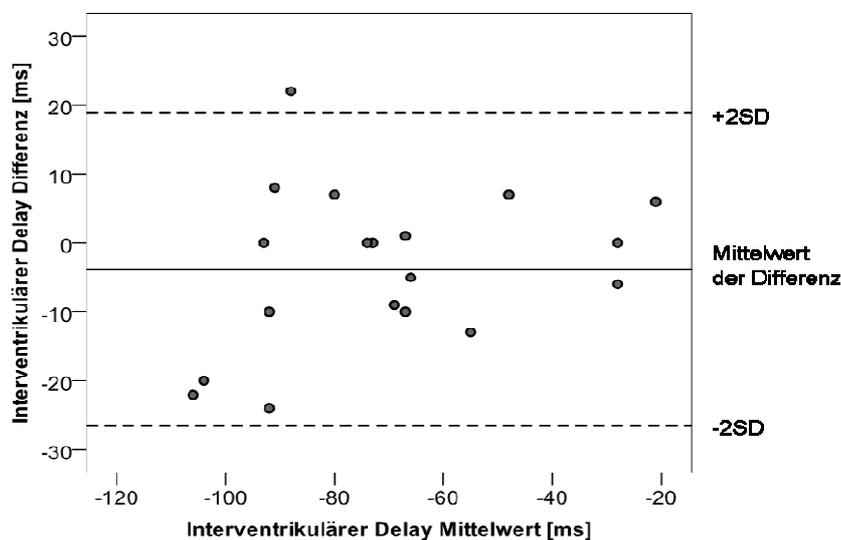


Abb. 33: Bland-Altman Plot für den interventrikulären Delay mit den Limits of agreement der Intraobserver-Studie. Die Abszisse bezeichnet die Differenz beider Messungen durch die gleiche Person zu zwei verschiedenen Zeitpunkten (Interventrikulärer Delay 1 – Interventrikulärer Delay 2), die Ordinate den Mittelwert aus beiden Messungen. Die Limits of agreement entsprechen dem Mittelwert der Differenz zwischen beiden Messungen \pm der 2-fachen Standardabweichung (2SD).

8. Gewebedoppler Messungen (Tissue Doppler Imaging)

8.1 Deformationsparameter und Zeitintervalle

Alle Strain-Werte für die freie Vorderwand des RV sowie der basale Strain und der Strain-Mittelwert für das interventrikuläre Septum waren bei den Patienten mit korrigierter Fallot'scher Tetralogie im Vergleich zu der Kontrollgruppe im Gewebedoppler signifikant verringert ($p < 0,001$) (Tab. 10). Das Zeitintervall vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum maximalen Strain der RV-Vorderwand war bei den Fallot-Patienten mit $423,2 \pm 42,1$ ms signifikant verlängert ($p < 0,001$) (Tab. 11).

Der interventrikuläre Delay und der intraventrikuläre RV-Delay zeigten ebenfalls eine signifikante Verlängerung im Vergleich zum normalen Kollektiv (entsprechend $71,3$ ms vs. $13,2$ ms und $68,5$ ms vs. $14,6$ ms, jeweils mit $p < 0,001$). Die Cut-off-Werte für Dyssynchronie nach der 3-fachen Standardabweichung der Kontrollgruppe lagen somit für die interventrikuläre Dyssynchronie bei $68,8$ ms und für die intraventrikuläre RV-Dyssynchronie bei $71,4$ ms.

Keine Signifikanz im Vergleich zwischen Fallot-Patienten und Kontrollen ergab sich für die Strain-Werte des linken Ventrikels und die time-to-peak Zeitintervalle für das interventrikuläre Septum und den linken Ventrikel.

Tab. 10: Myokardiale Deformation (Strain) im Gewebedoppler.

	Strain [%]		
	<i>Patienten</i> (<i>n=42</i>)	<i>Probanden</i> (<i>n=42</i>)	<i>p-Wert</i>
RV basal	$-20,8 \pm 5,7$	$-28,5 \pm 4,5$	$<0,001$
RV mittig	$-22,7 \pm 5,5$	$-31,7 \pm 7,2$	$<0,001$
RV apikal	$-21,1 \pm 7,8$	$-30,1 \pm 9,1$	$<0,001$
RV (Mittelwert)	$-21,6 \pm 4,6$	$-30,1 \pm 3,9$	$<0,001$
Septum basal	$-18,7 \pm 4,9$	$-24,4 \pm 6,5$	$<0,001$
Septum mittig	$-18,2 \pm 4,8$	$-20,0 \pm 5,7$	NS
Septum apikal	$-19,7 \pm 4,5$	$-22,7 \pm 9,9$	NS
Septum (Mittelwert)	$-18,8 \pm 3,1$	$-22,4 \pm 4,5$	$0,001$
LV basal	$-19,8 \pm 5,7$	$-20,3 \pm 3,4$	NS

LV mittig	-19,2 ± 6,3	-19,9 ± 4,6	NS
LV apikal	-19,7 ± 5,1	-19,1 ± 4,0	NS
LV (Mittelwert)	-19,5 ± 4,4	-19,8 ± 2,3	NS

Tab. 11: Zeitintervalle bis zur maximalen Deformation im Gewebedoppler

	Zeitintervall [ms]		
	<i>Patienten</i> (n=42)	<i>Probanden</i> (n=42)	<i>p-Wert</i>
RV basal	430,4 ± 48,4	354,4 ± 40,8	<0,001
RV mittig	421,9 ± 47,2	356,6 ± 39,9	<0,001
RV apikal	417,0 ± 43,5	354,0 ± 29,6	<0,001
RV (Mittelwert)	423,2 ± 42,1	355,1 ± 33,9	<0,001
Septum basal	356,5 ± 37,6	345,9 ± 28,3	NS
Septum mittig	350,5 ± 36,9	335,4 ± 30,1	NS
Septum apikal	358,5 ± 41,8	340,1 ± 28,5	NS
Septum (Mittelwert)	355,6 ± 35,8	340,5 ± 26,2	NS
LV basal	351,0 ± 42,3	341,5 ± 28,3	NS
LV mittig	353,5 ± 42,9	343,1 ± 25,6	NS
LV apikal	352,6 ± 39,1	341,1 ± 30,0	NS
LV (Mittelwert)	352,7 ± 38,3	341,9 ± 26,3	NS
Interventrikulärer Delay	70,7 ± 27,1	13,2 ± 18,5	<0,001
Intraventrikulärer RV-Delay	68,1 ± 26,3	14,6 ± 18,9	<0,001
Intraventrikulärer LV-Delay	-2,5 ± 14,8	1,5 ± 21,1	NS

8.2 Ventrikuläre Dyssynchronie

Bei 21 Patienten (50%) konnte mit Hilfe des Gewebedopplers (Tissue Doppler Imaging) eine interventrikuläre Dyssynchronie mit einem Delay zwischen RV und LV jenseits der 3-fachen Standardabweichung der Kontrollprobanden festgestellt werden. Im Vergleich hierzu zeigte sich mittels 2D-Strain, wie in 5.1 beschrieben, eine interventrikuläre Dyssynchronie bei 52% der Patienten. Im Gewebedoppler zeigten 18 Patienten (43%) eine intraventrikuläre RV-Dyssynchronie, wohingegen mit 2D-Strain bei lediglich 38% der Patienten eine intraventrikuläre RV-Dyssynchronie nachgewiesen werden konnte (siehe 5.2).

9. Methodenvergleich: 2D-Strain vs. Gewebedoppler (TDI)

9.1 Korrelationen zwischen beiden Methoden

Im Vergleich zwischen 2D-Strain und Gewebedoppler korrelierten beide Verfahren signifikant in der Bestimmung der myokardialen Deformation (Strain) im RV ($r=0,785$, $p<0,001$), IVS ($r=0,763$, $p<0,001$) und LV ($r=0,832$, $p<0,001$). Die Zeitintervalle von Beginn des QRS-Komplexes bis zum maximalen Strain zeigten signifikante Korrelationen für den RV ($r=0,78$, $p<0,001$), das Septum ($r=0,754$, $p<0,001$) und den LV ($r=0,77$, $p<0,001$). Der interventrikuläre Delay ($r=0,742$, $p<0,001$) (Abb. 34a), der intraventrikuläre RV-Delay ($r=0,747$, $p<0,001$) (Abb. 34b) und der intraventrikuläre LV-Delay ($r=0,509$, $p<0,001$) korrelierten ebenfalls signifikant zwischen 2D-Strain und Gewebedoppler.

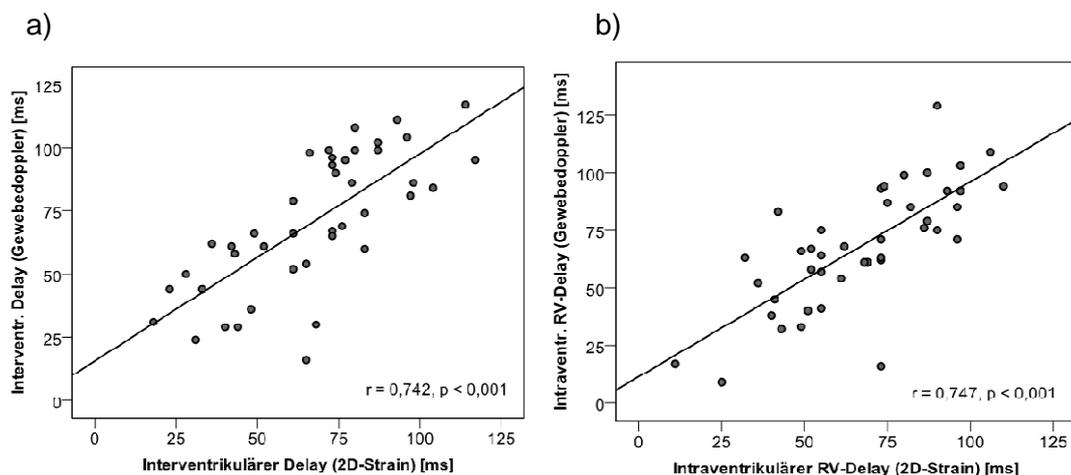


Abb. 34: Korrelation der Delays ermittelt mit Gewebedoppler und den Delays, welche mit Hilfe von 2D-Strain bestimmt wurden: (a) interventrikulärer Delay, (b) intraventrikulärer RV-Delay.

9.2 Bland-Altman Plot

Die Übereinstimmung zwischen 2D-Strain und dem Gewebedoppler in der Ermittlung der Delays zwischen den Ventrikelwänden wurde mit Hilfe der Methode nach Bland-Altman bestimmt. Hierbei lagen die 95% Limits of agreement für den interventrikulären Delay bei $-41,09$ und $34,14$ ms (Abb. 35). Der Variationskoeffizient für den interventrikulären Delay betrug $19,95$ %. Für den intraventrikulären RV-Delay waren die 95% Limits of agreement nach Bland-Altman $-35,51$ und $33,85$ ms (Abb. 36) bei einem Variationskoeffizienten von $17,25$ %.

Der intraventrikuläre LV-Delay zeigte Limits of agreement von $-27,89$ und $32,18$ ms. Der Variationskoeffizient war hierbei $23,53\%$.

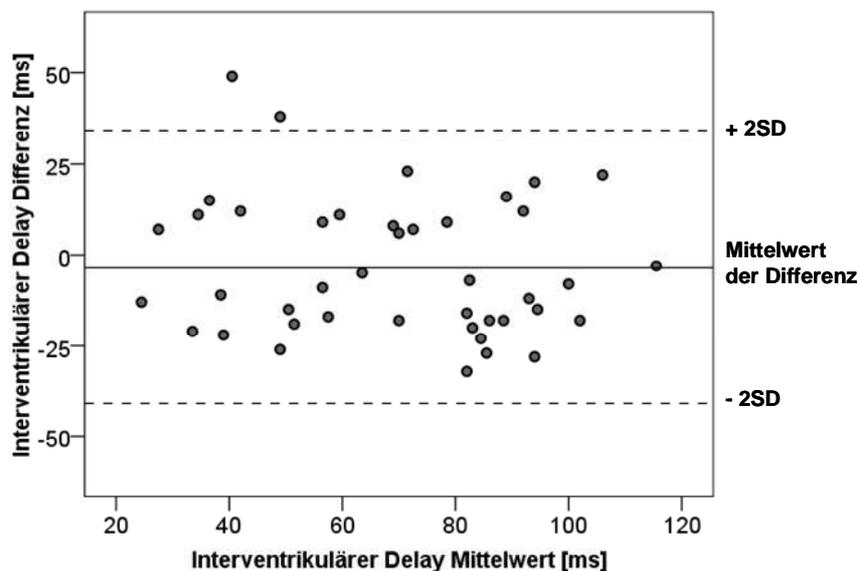


Abb. 35: Bland-Altman Plot mit den 95% Limits of agreement für den interventrikulären Delay. Die Abszisse bezeichnet die Differenz beider Methoden in der Erfassung des Delays, die Ordinate den Mittelwert aus beiden Messungen. Die Limits of agreement entsprechen dem Mittelwert der Differenz zwischen beiden Methoden \pm der 2-fachen Standardabweichung (2SD).

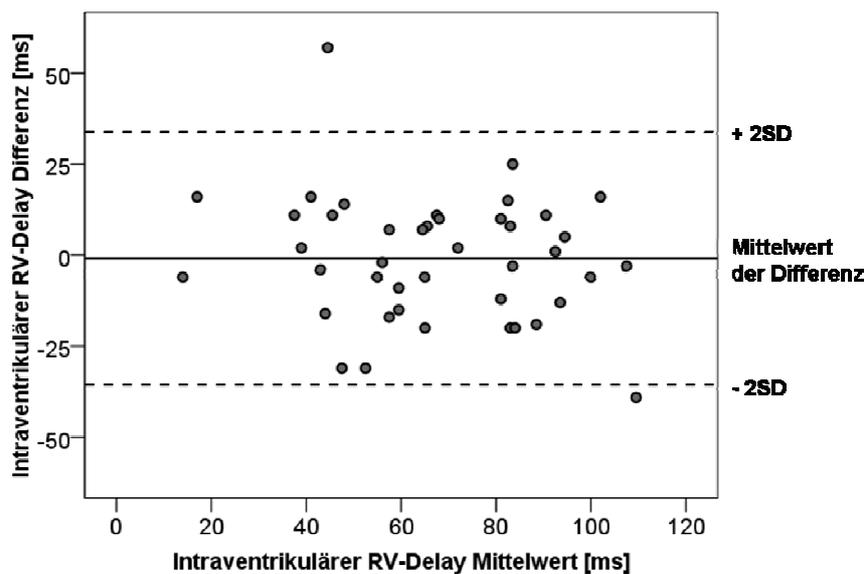


Abb. 36: Bland-Altman Plot mit den 95% Limits of agreement für den intraventrikulären RV-Delay.

9.3 Vergleich in der Dyssynchronie-Erkennung

Bei den 21 Patienten mit interventrikulärer Dyssynchronie im Gewebedoppler konnte auch mit 2D-Strain bei 19 Patienten eine interventrikuläre Dyssynchronie nachgewiesen werden, womit sich eine Sensitivität für 2D-Strain in der Erkennung von TDI-bestimmter interventrikulärer Dyssynchronie von 90% ergab. Von den 21 Patienten ohne interventrikuläre Dyssynchronie im Gewebedoppler zeigte sich ebenfalls keine interventrikuläre Dyssynchronie bei 18 Patienten im 2D-Strain (Spezifität 85%). Insgesamt zeigten somit 37 von 42 Patienten (88%) gleiche Ergebnisse hinsichtlich dem Vorhandensein oder dem Fehlen interventrikulärer Dyssynchronie bei beiden Methoden.

Der Nachweis einer intraventrikulären RV-Dyssynchronie gelang mit 2D-Strain bei 15 Patienten der 18 Patienten, welche mit Hilfe von Gewebedoppler eine intraventrikuläre RV-Dyssynchronie zeigten (Sensitivität 83%). 23 Patienten der 24 Patienten ohne intraventrikuläre RV-Dyssynchronie im Gewebedoppler konnten auch mit 2D-Strain erfasst werden (Spezifität 96%). Mit beiden Verfahren zeigte sich somit ebenfalls bei 38 von 42 Patienten (90%) eine Übereinstimmung bezüglich dem Vorhandensein oder dem Fehlen intraventrikulärer RV-Dyssynchronie.

10. Vergleich von 2D-Strain mit anderen Dyssynchroniemethoden

10.1 SPWMD

Der SPWMD als Maß für die intraventrikuläre LV-Dyssynchronie korrelierte weder in der kurzen noch in der langen Achse mit dem interventrikulären Delay aus den 2D-Strain Messungen. Auch zum intraventrikulären RV-Delay und zum intraventrikulären LV-Delay, welche mit Hilfe von 2D-Strain ermittelt wurden, zeigte sich keine signifikante Korrelation.

10.2 Präejektionsintervall

Der interventrikuläre mechanische Delay (IVMD), welcher aus der Differenz der Präejektionsintervalle bestimmt wurde, korrelierte signifikant sowohl mit dem interventrikulären Delay ($r=0,624$, $p<0,001$) als auch mit dem intraventrikulären RV-Delay ($r=0,493$, $p=0,001$) aus den 2D-Strain Messungen.

V Diskussion

1. Ventrikuläre Dyssynchronie bei Patienten nach TOF-Korrektur

Nur wenige Studien haben sich bisher mit einem dyssynchronen Kontraktionsverhalten im RV und LV bei Patienten mit operativ korrigierter TOF und bestehendem Rechtsschenkelblock beschäftigt. Bezüglich Dyssynchronie im RV bei TOF-Patienten fanden sich zwei Studien, welche mit Hilfe des Gewebedopplers eine verzögerte Aktivierung im RV zeigen konnten. Bordachar et al. kamen dabei zu dem Ergebnis, dass bei 55 % der Patienten eine intraventrikuläre RV-Dyssynchronie auf Grundlage dieser Verzögerung vorhanden war [18]. Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei D'Andrea et al., die anhand der verzögerten Aktivierung im RV eine resultierende interventrikuläre Dyssynchronie bei TOF-Patienten nachweisen konnten [28]. Allerdings war es insbesondere das Ausmaß intraventrikulärer LV-Dyssynchronie, welches in den meisten früheren Studien untersucht wurde. Abd El Rahman et al. konnten mit Hilfe von Gewebedoppler das Vorhandensein einer LV-Dyssynchronie bei 52% der Patienten nach TOF-Korrektur nachweisen [2]. Wir konnten in einer anderen Studienpopulation ebenfalls demonstrieren, dass bei 60 % aller Patienten mit Korrektur eines angeborenen Rechtsherzfehlers eine intraventrikuläre LV-Dyssynchronie mit der „real-time“ 3D-Echokardiographie (RT-3D) nachweisbar ist [88].

1.1 Interventrikuläre und RV-intraventrikuläre Dyssynchronie

Das Ziel dieser Studie war die Erfassung des elektromechanischen Delays in der freien Vorderwand des RV sowie die daraus resultierende interventrikuläre Dyssynchronie, zwischen RV und LV, und intraventrikulärer RV-Dyssynchronie, zwischen RV und dem Septum. Mit Hilfe von 2D-Strain Imaging haben wir bei 52 % der untersuchten Patienten nach TOF-Korrektur eine interventrikuläre Dyssynchronie und bei 38% eine intraventrikuläre Dyssynchronie im RV gefunden, die jenseits der 3-fachen Standardabweichung der mittleren Werte einer altersgleichen Kontrollgruppe lag. Im Gegensatz zu den Fallot-Patienten mit LV-Dyssynchronie resultierte die interventrikuläre Dyssynchronie sowie die intraventrikuläre RV-Dyssynchronie bei den Fallot-Patienten in unserer Studie hauptsächlich aus der verspäteten maximalen Deformation der freien Vorderwand des RV und der beeinträchtigten regionalen Funktion dieser Wand. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden sind in der RV-Vorderwand die longitudinale myokardiale Deformation sowie die Zeitintervalle vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Erreichen dieser maximalen myokardialen Deformation beeinträchtigt, wodurch sich das Vorhandensein der interventrikulären und intraventrikulären Dys-

synchronie erklären lässt. Diese Form der elektromechanischen Verzögerung im RV stimmt mit den oben aufgeführten Studienergebnissen zu Patienten mit Fallot'scher Tetralogie und Rechtsschenkelblock überein [18, 28]. Allerdings wurde dabei, im Gegensatz zu unserer Studie, eine Verzögerung in der Aktivierung der RV-Vorderwand und nicht eine Verzögerung in der maximalen Deformation gezeigt.

Hinsichtlich eines Cut-off-Wertes zur Festlegung einer Dyssynchronie gibt es in der Literatur unterschiedliche Ansichten. Abd El Rahman et al. haben die 2-fache Standardabweichung der Dyssynchroniewerte einer Kontrollgruppe als Referenz für diese Einteilung verwendet und kamen hierbei zu Cut-off-Werten für LV-Dyssynchronie von -40 und 24 ms [2]. Bax et al. zeigten hingegen in ihrer Studie mit Hilfe von Gewebedoppler, dass ein Cut-off-Wert von 65 ms für LV-Dyssynchronie eine optimale Sensitivität und Spezifität von jeweils 80% ergibt, um eine Vorhersage für das Ansprechen auf eine CRT zu erhalten [9]. Andere Studien kamen im Hinblick auf LV-Dyssynchronie zu ähnlichen Ergebnissen [43, 109]. Da die Erfahrungen bezüglich einer kardialen Resynchronisationstherapie bei Patienten mit interventrikulärer Dyssynchronie und intraventrikulärer RV-Dyssynchronie noch sehr gering sind, gibt es aktuell hierzu keine ausreichend validierten Studien, welche einen Cut-off für diese beiden Dyssynchronieformen anhand eines Ansprechens auf eine CRT ermitteln konnten. In unserer Studie haben wir die Cut-off-Werte mit Hilfe der 3-fachen Standardabweichung der Kontrollgruppe ermittelt um eine ausreichende diagnostische Sicherheit in der Erfassung der Dyssynchronie zu erhalten. Diese lagen für die interventrikuläre Dyssynchronie bei 70 ms und für die intraventrikuläre RV-Dyssynchronie bei 73 ms.

1.2 Intraventrikuläre LV-Dyssynchronie

In unserer Studie zeigte sich, dass lediglich 19,1 % der Fallot-Patienten eine intraventrikuläre LV-Dyssynchronie besaßen. Außerdem konnte keine signifikante Korrelation der LV-Dyssynchronie zu den ermittelten Parametern der Ventrikelfunktion nachgewiesen werden. Eine Erklärung für die geringe Ausprägung der LV-Dyssynchronie in unserem Patientenkollektiv findet sich zum einen im Fehlen von Patienten mit eingeschränkter LV Funktion. So zeigten Rädle-Hurst et al. in ihrer Studie eine starke Abhängigkeit der LV-Dyssynchronie zur LV Ejektionsfraktion, wobei bei allen Patienten mit einer LV Ejektionsfraktion <50% eine LV-Dyssynchronie vorhanden war [88]. Zum anderen scheint eine Erfassung der LV-Dyssynchronie durch Bestimmung des radialen Strains in der kurzen Achse wesentlich besser möglich. Durch die Fokussierung unserer Studie auf die elektromechanische Verzögerung des RV mit resultierender inter- und intraventrikulärer Dyssynchronie mit Hilfe des longitudinalen Strains im apikalen 4-Kammerblick, konnte die intraventrikuläre Dyssynchronie im

LV nur ungenau erfasst werden. In einer Studie von Delgado et al. zeigte sich der radiale Strain als optimale Methode, um die intraventrikuläre Dyssynchronie im LV zu erfassen [31]. Durch die inhomogene Verteilung der Dyssynchroniewerte und inadäquate Erfassung der intraventrikulären LV-Dyssynchronie mit Hilfe des longitudinalen Strains lässt sich auch die fehlende Korrelation zu Parametern der Ventrikelfunktion erklären.

Allerdings zeigten auch andere Studien in der Vergangenheit keine eindeutigen Ergebnisse bezüglich LV-Dyssynchronie. Uebing et al. untersuchten TOF Patienten nach Korrektur mit Hilfe von M-Mode und Gewebedoppler. Hierbei wurde die Verzögerung durch Vergleich der Zeitintervalle von QRS-Beginn bis zum Beginn der systolischen Verkürzung bestimmt. Weder im M-Mode noch im Gewebedoppler konnte eine dyssynchrone Verkürzung der lateralen Wand des LV und des Septums demonstriert werden. Beim Vergleich der Zeitintervalle bis zur maximalen systolischen Verkürzung zeigten sich dann aber ähnliche Beobachtungen wie bei Abd El Rahman et al. und Raedle-Hurst et al.

2. Pathomechanismen und Einflussfaktoren der Dyssynchronie

2.1 Einfluss der regionalen myokardialen Funktion

Unsere Studie zeigte, dass die verminderte longitudinale Deformation im Myokard der freien Vorderwand des RV mit einer Verzögerung des Zeitintervalls vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Erreichen der maximalen Deformation assoziiert war. Die verminderte Deformation ist Ausdruck einer regional reduzierten systolischen Kontraktionsfunktion des RV und bedeutet, dass sich die Myokardsegmente der freien RV-Vorderwand im Vergleich zu anderen Segmenten innerhalb des Septums oder der lateralen Wand des linken Ventrikels nicht nur weniger kontrahieren, sondern dass diese maximale Deformation im Sinne einer Kontraktion auch wesentlich später erreicht wird.

Der zugrunde liegende Pathomechanismus für die beobachtete elektromechanische myokardiale Verzögerung im RV durch die myokardiale Dysfunktion beruht auf einem multifaktoriellen Geschehen. Zusätzlich zur präoperativen Druckbelastung des RV und der niedrigen Sauerstoff-Sättigung, tragen intraoperative Manipulationen einschließlich der Implantation von nicht-kontraktilen Patchmaterial im RVOT und residuale Narben nach der Resektion von Obstruktionen im Infundibulum zu einer veränderten myokardialen Kontraktionsfunktion im RV bei [67, 84, 92]. Postoperative Reststenosen in den zentralen oder peripheren Pulmonalarterien sowie eine unzureichende operative Beseitigung der Ausflusstraktobstruktion führen zu einem Zustand der chronischen Druckbelastung des RV. Außerdem kann das Vorliegen einer signifikanten Pulmonalklappeninsuffizienz zu einer chronischen Volumenbelastung des RV führen [85, 107]. Zusammen mit der Obstruktion im RVOT prädisponiert dies den RV zu einer myokardialen Dilatation oder Hypertrophie mit der Ausbildung einer strukturellen und funktionellen Beeinträchtigung des Myokards [1, 80, 89].

Eine weitere Erklärung für die regionale Einschränkung der Myokardfunktion findet sich in früheren Studien bei Patienten mit Rechtsherzerkrankungen, welche von ischämischen Arealen durch Perfusionsdefekte und einer reduzierten myokardialen Flussreserve berichten. Zudem konnten durch eine späte Gadolinium-Anreicherung zahlreiche fibrotische Bereiche im Myokard des RV nachgewiesen werden [7]. Diese uneinheitlichen Veränderungen des Myokards scheinen eine weitere wichtige Rolle in der Genese einer elektromechanischen Asynchronie zu spielen.

2.2 Einfluss der Korrekturoperation

Im Vergleich zu Fallot-Patienten mit einem Ersatz der Pulmonalklappe als primärer Korrekturoperation zeigten Patienten, welche bei der Primärkorrektur im frühen Kindesalter einen transannulären Patch erhalten haben, ein signifikant höheres Ausmaß sowohl der interventrikulären Dyssynchronie als auch der intraventrikulären RV-Dyssynchronie. In früheren Studien konnte bereits nachgewiesen werden, dass Patienten mit frühzeitigem Ersatz der Pulmonalklappe eine Verbesserung der ventrikulären Funktion und des klinischen Befindens sowie eine geringere Inzidenz von atrialen und ventrikulären Arrhythmien zeigten [84, 106]. Eine Korrekturoperation mit einem transannulären Patch dagegen ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit an postoperativen Residuen, wie etwa Pulmonalklappeninsuffizienz und rechtsventrikulärer Volumenbelastung, assoziiert [37].

Das Vorhandensein und das Ausmaß der aus dieser Korrekturoperation resultierenden pulmonalen Regurgitation zeigte einen signifikanten Einfluss auf die klinische Belastbarkeit, die Inzidenz von atrialen und ventrikulären Arrhythmien sowie das Risiko, einen plötzlichen Herztod zu erleiden [40, 41]. Des Weiteren konnten Frigola et al. in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen der pulmonalen Regurgitationsfraktion und der systolischen RV Funktion bei Fallot-Patienten aufzeigen [37]. Aber nicht nur die ventrikuläre Funktion scheint bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie durch die Volumenbelastung eingeschränkt zu sein, auch die QRS-Dauer zeigte eine signifikante Beeinflussung aufgrund der hämodynamischen Belastung durch die Pulmonalklappeninsuffizienz [45]. Die durch die Pulmonalklappeninsuffizienz bedingte rechtsventrikuläre Volumenbelastung führt darüber hinaus zu einer Dilatation und Funktionseinschränkung des RV [1, 45]. Die Ergebnisse hinsichtlich dem Zusammenhang der intraventrikulären RV-Dyssynchronie zur primären Erweiterungsplastik mit einem transannulären Patch bestätigen zudem die Beobachtungen von Peng et al., die bei Fallot-Patienten ebenfalls eine signifikante Assoziation der transannulären Patchplastik zum Ausmaß der RV-Dyssynchronie nachweisen konnten [86].

2.3 Einfluss der Volumenbelastung

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die interventrikuläre und intraventrikuläre elektromechanische Verzögerung mit dem Ausmaß der Volumenbelastung des RV assoziiert war, da der interventrikuläre Delay signifikant mit dem enddiastolischen und endsystolischen Volumen des rechten Ventrikels sowie der intraventrikuläre RV-Delay signifikant mit dem RV endsystolischen Volumen korrelierte. Der endsystolische Volumen-Index des rechten Ventrikels korrelierte ebenfalls mit dem interventrikulären Delay. In einer Arbeit von Gatzoulis et al.

wurde bereits ein signifikanter Zusammenhang der Volumengröße des Herzens zur QRS-Dauer als Marker einer gestörten Erregungsausbreitung gefunden [41]. Die Abhängigkeit der QRS-Dauer von den rechtsventrikulären Volumina wurde ebenfalls in einer Studie von Abd El Rahman et al. untersucht [1]. Im Ergebnis zeigte sich statistisch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der QRS-Verbreiterung und der Dilatation des RV, wobei die QRS-Dauer signifikant zum RV-EDV ($r=0,61$) und zum RV-ESV ($r=0,52$) korrelierte.

In Bezug auf eine Dyssynchronie nach echokardiographischen Kriterien finden sich bisher keine Literaturangaben zum Einfluss der RV Volumina auf interventrikuläre und intraventrikuläre Dyssynchronie im RV bei Fallot-Patienten nach operativer Korrektur. In dieser Patientengruppe konnte in einigen Studien lediglich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dilatation des RV und der intraventrikulären Dyssynchronie im LV nachgewiesen werden. Liang et al. zeigten, dass der LV systolische Dyssynchronie-Index (SDI) bei Fallot-Patienten signifikant mit dem enddiastolischen Volumen korrelierte [72]. In einer Studie bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie konnten zudem signifikante Korrelationen der RV Volumina zur intraventrikulären Dyssynchronie im RV gefunden werden [76].

Aufgrund der Tatsache, dass die Dilatation des RV einen prognostischen Einfluss auf verschiedene Langzeitkomplikationen, wie etwa die Inzidenz von Arrhythmien oder das Auftreten einer manifesten Rechts- und Linksherzinsuffizienz, bei diesen Patienten besitzt, unterstreicht unsere Studie die Notwendigkeit einer frühen Erfassung regionaler myokardialer Funktionsstörungen, die der globalen Funktionseinschränkung häufig zeitlich vorausgehen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die pulmonale Regurgitationsfraktion mittels der magnetresonanztomographischen Flussmessung genau quantifiziert und mit dem interventrikulären und intraventrikulären RV-Delay in Beziehung gesetzt. Allerdings konnte in unserer Studie keine signifikante Korrelation zwischen der pulmonalen Regurgitationsfraktion und den ventrikulären Dyssynchronieparametern gefunden werden. Im Gegensatz zu anderen Studien haben wir die Regurgitationsfraktion der Pulmonalklappeninsuffizienz mit Hilfe einer MR-Flussmessung bestimmt. Die Genauigkeit der MR-Flussmessung wurde bereits in zahlreichen Studien dargestellt [16, 79]. Dabei zeigte sich, dass die Methode sowohl für die Bestimmung des Vorwärtsflusses in den pulmonalarteriellen Gefäßen als auch für die Bestimmung der Regurgitation geeignet ist. Unsere Beobachtungen führen zu dem Schluss, dass interventrikuläre und intraventrikuläre RV Dyssynchronie weniger durch die pulmonale Regurgitation und die damit verbundene Volumenbelastung bedingt ist, sondern vielmehr durch die erst im Langzeitverlauf resultierende Dilatation des Ventrikels und strukturellen Veränderungen innerhalb des Myokards. Dieses Myokardremodelling scheint dann zu einer

verminderten regionalen Myokardfunktion und einer zunehmenden Veränderung der Erregungsausbreitung zu führen.

Weiterhin korrelierte der intraventrikuläre RV-Delay nur mit dem endsystolischen und nicht mit dem enddiastolischen Volumen des RV. Dies kann durch die Tatsache bedingt sein, dass der RV eine Volumenbelastung generell besser tolerieren kann als eine Druckbelastung [29, 90], was dann letzten Endes zu einem geringen Ausmaß an intraventrikulärer Dyssynchronie innerhalb des RV führt.

2.4 Einfluss der Druckbelastung

Die Druckbelastung im RV durch residuale Obstruktionen im RVOT und die resultierende Hypertrophie des Myokards, welche mit Hilfe der quantitativen Myokardmasse aus der MRT-Untersuchung bestimmt wurde, scheint ebenfalls einen Einfluss auf die zeitlich verzögerte Myokardkontraktion im RV zu besitzen. Der interventrikuläre Delay war hierbei signifikant umso höher, je größer der rechtsventrikuläre systolische Druck und die Myokardmasse sowohl der lateralen Wand des RV als auch des Septums ausprägt waren. Insbesondere der RV ist in einem starken Maß durch eine erhöhte Nachlast eingeschränkt, wobei er seine normale Pumpfunktion nur gegen einen kleinen Gegendruck aufrechterhalten kann [24]. Diese leichte Beeinflussbarkeit des RV bereits in niedrigem Toleranzbereich für Nachlasterhöhungen kann letztlich zu einer gestörten Kontraktion innerhalb des RV im Sinne einer Dyssynchronie beitragen.

Die signifikante Korrelation des interventrikulären Delays zum Septum spiegelt die wichtige Rolle des Septums in der Interaktion zwischen RV und LV wider. Zum einen trägt es zu einer Übertragung der Kraft vom LV zum RV während des Herzzyklus bei [93], und zum anderen führen chronisch erhöhte Druckverhältnisse im RV zu einer abnormalen Funktion des Septums, wobei wiederum die LV Funktion gestört werden kann [77, 96]. Die RV/LV-Interaktion ist somit durch eine erhöhte Druckbelastung mit konsekutiver Septum-Hypertrophie gestört und kann so zu einer interventrikulären Dyssynchronie zwischen beiden Ventrikeln führen. Gleichwohl ist durch eine Septum-Hypertrophie auch das Kontraktionsmuster innerhalb des RV beeinträchtigt, was dann zu einer intraventrikulären RV-Dyssynchronie führen kann.

Der intraventrikuläre Delay im RV zeigte hingegen nur eine signifikante Korrelation zum rechtsventrikulären systolischen Druck und nicht zum Ausmaß der Myokardhypertrophie. Eine Druckbelastung im RV führt eher zu einer homogenen Hypertrophie des gesamten RV, was sowohl die RV-Vorderwand als auch das Septum einbezieht. Diese homogene Verände-

rung resultiert möglicherweise in einer weniger ausgeprägten intraventrikulären Dyssynchronie zwischen RV-Vorderwand und dem Septum. Dagegen scheint eine inhomogene strukturelle Veränderung zwischen RV und LV durch alleinige Hypertrophie der RV-Vorderwand oder des Septums zu einer interventrikulären Dyssynchronie zu führen.

In unserer Studie konnten wir folglich nachweisen, dass dyssynchrone Deformationsvorgänge interventrikulär und intraventrikulär im RV sowohl mit Volumen- als auch mit Druckbelastung des RV assoziiert sind, wobei insbesondere die resultierenden strukturellen Myokardveränderungen in Form einer Hypertrophie oder Dilatation eine entscheidende Rolle spielen. Diese Beobachtungen unterstützen zusätzlich die Annahme, dass die Entwicklung dyssynchroner Kontraktionsvorgänge multifaktoriell bedingt und nicht abhängig von einzelnen Faktoren allein ist [42, 89]. Unsere Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses der Druck- und Volumenbelastung auf ventrikuläre Dyssynchronie lassen zudem den Schluss zu, dass eine frühzeitige Intervention sinnvoll wäre, um den pulmonalen Rückfluss oder Stenosen im RVOT zu beseitigen und dadurch strukturelle Myokardveränderungen im Sinne einer myokardialen Dilatation oder Hypertrophie zu verhindern [47, 84, 116].

2.5 Einfluss der QRS-Dauer

Im Gegensatz zu früheren Studien über Dyssynchronie bei TOF Patienten haben wir eine signifikante Korrelation zwischen der verlängerten QRS-Dauer und der Ausprägung der interventrikulären Dyssynchronie bzw. der intraventrikulären Dyssynchronie im RV bei den untersuchten Patienten gefunden. In ihrer Studie zur Dyssynchronie bei Fallot-Patienten zeigten Bordachar et al., dass die QRS-Dauer weder mit dem Ausmaß der intraventrikulären Dyssynchronie im RV noch im LV korrelierte. Als einer der Gründe wurde aufgeführt, dass ein Großteil der Fibrose und damit der elektromechanische Delay hauptsächlich im RV Infundibulum lokalisiert sei. Uebing et al. kamen in ihrer Studie ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine Analyse der RV-Dyssynchronie nicht auf das RV Kavum beschränkt bleiben, sondern auch auf das Infundibulum ausgeweitet werden sollte. Allerdings wurde in beiden Studien eine Dyssynchronie-Analyse lediglich mit Hilfe von Geschwindigkeitsmessungen im Gewebedoppler durchgeführt. Die Strain-Analyse mit Bestimmung von Deformationsparametern erlaubt jedoch eine wesentlich genauere Differenzierung der myokardialen regionalen Funktion des Ventrikels. Die Studie von Abd El Rahman zur Erfassung von LV-Dyssynchronie bei Fallot-Patienten durch Anwendung der Strain-Methodik zeigte hingegen, wie in unserer Studie, eine signifikante Korrelation der intraventrikulären Dyssynchronie zu der Breite des QRS-Komplexes.

2.6 Multivariate Analyse

Um die wichtigsten Faktoren zu identifizieren, welche zu der diagnostizierten interventrikulären Dyssynchronie sowie der intraventrikulären RV-Dyssynchronie beitragen, wurden die volumetrischen Daten und funktionellen Parameter des RV und LV aus der MRT-Untersuchung, die Werte der myokardialen Deformierung aus den 2D-Strain Messungen, die Dauer des QRS-Komplexes und die neurohormonalen Marker BNP und NT-proBNP in eine multivariate Regressionsanalyse einbezogen. Hierbei konnten wir zeigen, dass die Deformation im RV (RV Strain) und die QRS-Dauer den größten Einfluss auf die Dyssynchronieparameter hatten.

Trotz der signifikanten Korrelation in der uni- und multivariaten Analyse in unserer Studie konnte die weitere statistische Analyse aufdecken, dass das Vorhandensein einer Verlängerung der QRS-Dauer allein keinen starken prädiktiven Wert für die Vorhersage von interventrikulärer und intraventrikulärer RV-Dyssynchronie besitzt. In der ROC-Kurve zeigte sich nur eine geringe Spezifität und Sensitivität für die QRS-Dauer in der Vorhersage für interventrikuläre Dyssynchronie und intraventrikuläre RV-Dyssynchronie.

Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass eine verlängerte QRS-Dauer bei TOF Patienten nicht zwingend mit einer elektromechanischen Dyssynchronie assoziiert sein muss. Diese Beobachtung spielt vor allem dann eine Rolle, wenn eine kardiale Resynchronisationstherapie nach den bisherigen Kriterien der AHA bei diesen Patienten geplant ist. Obwohl alle Patienten, die in der Studie eingeschlossen waren, einen Rechtsschenkelblock mit einer QRS-Breite >110 ms zeigten, konnte nur bei unter 50% der Patienten eine Dyssynchronie festgestellt werden.

Die Konfigurations-Frequenzanalyse bestätigte dieses Ergebnis und konnte zeigen, dass nur die Kombination aus einer Verlängerung des QRS-Komplexes zusammen mit einer reduzierten myokardialen Deformation im RV einen hohen prädiktiven Wert sowohl für das Auftreten einer intraventrikulären Dyssynchronie als auch für eine intraventrikuläre Dyssynchronie des RV besitzt. Der QRS-Komplex repräsentiert den Summenvektor aller elektrischen Erregungen, welche durch das Myokard innerhalb einer gewissen Zeit erzeugt werden. Regionale Veränderungen mit kleinen Vektoren können jedoch nur inadäquat dargestellt werden. Eine Kombination des elektrischen Elementes in Form der QRS-Verlängerung zusammen mit der regionalen Differenzierung der mechanischen Komponente mit Hilfe der 2D-Strain Analyse ermöglicht daher eine wesentlich objektivere Einschätzung der Dyssynchronie, welche beide Einflussfaktoren in die Analyse mit einbezieht.

3. QRS-Verlängerung und Implikationen einer CRT

In den letzten Jahren hat sich die kardiale Resynchronisationstherapie als vielversprechende therapeutische Option für Patienten mit angeborenen Herzfehlern und daraus resultierender ventrikulärer Dysfunktion erwiesen [33, 34]. Auch bei asymptomatischen Patienten in NYHA Klasse I und II konnten positive Effekte durch eine CRT nachgewiesen werden [74, 98]. Zwar zeigte die kürzlich durchgeführte REVERSE-Studie bei asymptomatischen Patienten keine Verbesserung der Gesamtmortalität, jedoch wurde das Remodelling des LV positiv beeinflusst und die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz signifikant verlängert.

Die aktuellen Leitlinien der kardiologischen Fachgesellschaften wie etwa des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) sehen bei Patienten mit einer LVEF<35%, einer NYHA Klasse III-IV und assoziiertem Linksschenkelblock eine Indikation für eine CRT gegeben. Eine kardiale Resynchronisationstherapie kann einen Anstieg des Schlagvolumens, eine Verbesserung der myokardialen Kontraktilität und eine Abnahme der diastolischen Füllungszeit durch Synchronisation der Muskelbewegung bewirken [27, 97, 99]. Weiterhin ist es möglich, die interventrikuläre Abstimmung zwischen beiden Ventrikeln durch eine CRT zu verbessern [122].

Allerdings muss einschränkend gesagt werden, dass nur zwei Drittel der Patienten, die eine CRT auf den obigen Kriterien basierend erhalten, tatsächlich von dieser Therapie profitieren. Ein unzureichendes Ansprechen kann zum einen durch eine inadäquate Platzierung der Koronarsinus-Elektrode oder zum anderen durch eine nicht ausreichend vorhandene mechanische Dyssynchronie des linken Ventrikels vor der Implantation eines CRT-Systems bedingt sein. In der 2007 durchgeführten prospektiven, multizentrischen PROSPECT-Studie (Predictors of Response to CRT) wurden 498 Patienten mit Hilfe von echokardiographischen Dyssynchronieparametern, basierend auf konventionellen und Gewebedoppler Methoden, evaluiert, um eine Beziehung zu einem positiven Ansprechen auf eine kardiale Resynchronisationstherapie zu finden [121]. Allerdings konnte sich keine der untersuchten Methoden als hilfreich erweisen, um die aktuellen Richtlinien in der Patientenselektion für CRT zu erweitern [26]. Leider waren aber auch wichtige Dyssynchronie-Methoden wie etwa 2D-Strain Imaging und die RT-3D-Echokardiographie nicht Teil des Studienprotokolls [10].

In unserer Studie konnte die multivariate Analyse nachweisen, dass die QRS-Dauer neben der reduzierten myokardialen Funktion des RV einen wichtigen Einflussfaktor auf die interventrikuläre und intraventrikuläre Verzögerung im RV darstellt, vor allem in der Kombination

mit einer veränderten und reduzierten systolischen RV Myokardfunktion. Die Verlängerung der QRS-Dauer bei Patienten mit interventrikulärer Dyssynchronie und intraventrikulärer RV-Dyssynchronie sowie die signifikante Korrelation in der uni- und multivariaten Analyse weisen darauf hin, dass der elektrische Faktor neben dem mechanischen Element einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung einer kardialen Dyssynchronie leistet. Eine Verlängerung der QRS-Dauer hat zudem eine wichtige prognostische Bedeutung, da eine QRS-Verbreiterung mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und der Gefahr eines plötzlichen Herztodes einhergeht [40, 41].

Als alleiniger Parameter zur Determinierung eines dyssynchronen Kontraktionsverhaltens scheint aber die Verbreiterung des QRS-Komplexes nur eine geringe Aussagekraft zu besitzen. Die Daten in der Literatur variieren zudem erheblich, wenn es darum geht, den Wert der QRS-Dauer alleine bei der Vorhersage von inter- und intraventrikulärer Dyssynchronie heranzuziehen. Frühere Studien zeigten, dass Patienten mit einer QRS-Dauer von mehr als 150 ms am meisten von einer kardialen Resynchronisationstherapie profitieren [4]. Aktuellere Studien konnten dagegen nachweisen, dass eine CRT auch bei Patienten mit schmaleren QRS-Komplexen effektiv sein kann, wenn gleichzeitig ein echokardiographischer Dyssynchronienachweis vorliegt [15]. In unserer Studie zeigte eine QRS-Dauer von über 140 ms die größte Sensitivität und Spezifität in der ROC-Analyse sowohl für die Erkennung der interventrikulären Dyssynchronie als auch für die Erfassung der intraventrikulären RV-Dyssynchronie. Allerdings waren diese Werte, wie oben bereits erläutert, insgesamt schwach ausgeprägt. In Kombination mit einer reduzierten RV Deformation von weniger als 20% zeigte sich aber in der Konfigurations-Frequenzanalyse ein signifikant häufigeres Vorhandensein einer interventrikulären und intraventrikulären RV-Dyssynchronie.

4. Wertigkeit von 2D-Strain in der Bestimmung der Dyssynchronie

2D-Strain wurde in verschiedenen klinischen Studien zur Quantifizierung der regionalen myokardialen Funktion validiert, unter anderem auch in der Erfassung der regionalen RV Funktion [54, 63]. Die mit Hilfe des „Speckle tracking“ bestimmte myokardiale Deformation ist winkelunabhängig und erlaubt eine Bestimmung aller Formen der Deformation, sowohl longitudinal, circumferentiell als auch radial [31]. Die Analyse des longitudinalen Strains erlaubt die direkte Erfassung des Ausmaßes und der zeitlichen Abstimmung der myokardialen Deformation während der maximalen systolischen Kontraktion. Im Gegensatz zur Geschwindigkeitsmessung ist die Strain-Bestimmung weniger durch die globale Herzbewegung und Bewegungen des umgebenden Gewebes (“tethering effects”) beeinflussbar und kann dadurch die elektromechanische Interaktion besser widerspiegeln [3, 35, 70].

In unserer Studie haben wir die inter- und intraventrikuläre Dyssynchronie mit Hilfe des longitudinalen Strains bestimmt. Die longitudinale Strain-Bestimmung im apikalen 4-Kammerblick ermöglicht eine zeitgleiche Erfassung der Bewegung aller drei Herzwände. Dagegen hat die radiale Strain-Bestimmung, welche in der kurzen Achse oberhalb der Mitralklappenebene ermittelt wird, ihre Stärke in der Erfassung der intraventrikulären LV-Dyssynchronie [31]. Eine gleichzeitige Erfassung der freien Vorderwand des rechten Ventrikels in Relation zum Septum und zur lateralen Wand und damit eine Erfassung der interventrikulären und intraventrikulären RV-Dyssynchronie gelingt allerdings nur durch Anwendung des longitudinalen Strains. Weiterhin ist die myokardiale Faserarchitektur in der freien Vorderwand des RV hauptsächlich longitudinal ausgerichtet, was folglich zu einem vorherrschend longitudinalen Kontraktionsmuster des RV führt [66, 69].

4.1 Unterscheidung zwischen aktiver und passiver Myokardbewegung

Die lokale Gewebegeschwindigkeit kann keine Aussage darüber treffen, ob es sich um eine aktive oder passive Gewebewegung handelt [51]. Von großem Interesse ist die Unterscheidung zwischen passiver und aktiver Myokardbewegung in der Infarkt Diagnostik, wobei Infarktgewebe passiv durch das angrenzende vitale Myokard mitbewegt werden kann. Somit ist es möglich, aus einem Infarktgebiet unveränderte Gewebegeschwindigkeiten zu erhalten [51]. Mit Hilfe der Deformationsbildgebung und der Ermittlung von Strain und Strain Rate kann hingegen zwischen aktiv und passiv bewegtem Myokard unterschieden werden. Im Gegensatz zur Gewebegeschwindigkeit wird hierbei die Messung auch durch Bewegungen des Herzens im Thorax nicht verfälscht [51].

Bei Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie ist die Unterscheidung zwischen aktiver und passiver Bewegung in der Erfassung von ventrikulärer Dyssynchronie ebenfalls von besonderer Wichtigkeit, da bei der Korrekturoperation häufig nicht-kontraktile Patches zur Rekonstruktion des RV Ausflusstraktes verwendet werden und sich eine myokardiale Fibrose entwickeln kann [7, 92]. Die Beeinflussung durch Inhomogenitäten in der Myokardstruktur drückt sich dabei zum einen durch eine verminderte myokardiale Deformation und zum anderen durch eine Verzögerung im Erreichen der maximalen Deformation aus [25, 73]. Dies konnte auch in unserer Studie bestätigt werden.

4.2 Vergleich von 2D-Strain mit Gewebedoppler (TDI)

Wie auch andere Doppler-Techniken ist der Gewebedoppler winkelabhängig. Aus diesem Grund sollte schon bei der Datenakquisition darauf geachtet werden, den Ultraschallstrahl parallel zur Bewegungsrichtung des Gewebes auszurichten, was allerdings vor allem in den apikalen Segmenten schwierig ist. Eine weitere Einschränkung im Einsatz des Gewebedopplers ist die Signalstärke. In unserer Studie wurde versucht, die Akquisition und Messung der Daten durch Nutzung einer hohen Bildrate und „tracking“ der Messzelle auf den simultan aufgezeichneten B-Mode-Bildern während der Offline-Nachbearbeitung zu optimieren. Allerdings waren diese Maßnahmen sehr zeitaufwändig [65].

Im Vergleich zum konventionellen Gewebedoppler ist die Winkelunabhängigkeit einer der wichtigsten Vorteile von 2D-Strain Imaging, um Limitationen in der Erfassung und Interpretation von Strain-Werten zu überwinden. Mit Hilfe dieser Methode lassen sich akustische Marker auf B-Mode-Bildern über den Verlauf eines Herzzyklus verfolgen. Die Akquisition und Auswertung der Daten ist zudem einfacher durch Verwendung einer Sektorbreite und einer Bildrate, wie sie auch bei der echokardiographischen Standarduntersuchung verwendet werden. Allerdings bleibt auch diese neue Methode mit einer Bearbeitungszeit von 20 min zeitaufwändig, wenngleich weniger zeitkonsumierend als die Gewebedoppler-Methode, welche bis zu 30 min betragen kann.

Ein Methodenvergleich zwischen 2D-Strain und Gewebedoppler bezüglich der Bestimmung von interventrikulärer und RV-intraventrikulärer Dyssynchronie ist bisher in der Literatur nicht beschrieben. Allerdings finden sich Vergleichsstudien zur Erfassung der LV-Dyssynchronie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Hierbei zeigte sich zwar eine signifikante Korrelation zwischen den beiden Methoden, eine Bland-Altman-Analyse konnte jedoch nur eine suboptimale Übereinstimmung zwischen 2D-Strain und Gewebedoppler nachweisen. Außerdem konnte nur 2D-Strain und nicht Gewebedoppler eine signifikante Dyssynchronie bei

Patienten mit einem nicht ST-Hebungsinfarkt nachweisen [81]. Zur Bestimmung der Dyssynchronie in dieser Studie wurden allerdings nicht die Zeitintervalle bis zum maximalen Strain, sondern bis zur maximalen systolischen Gewebegeschwindigkeit genutzt. Hanekom et al. untersuchten 2D-Strain und Gewebedoppler in der Bestimmung der myokardialen Deformation bei Patienten, welche eine Dobutamin-Stressechokardiographie erhielten. Dabei konnte eine ähnliche Genauigkeit zwischen den zwei Methoden in der Erfassung der myokardialen Deformation gefunden werden, insbesondere im Versorgungsgebiet des Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie [46].

Durch Verwendung der 3-fachen Standardabweichung der Kontrollgruppe als Cut-off für Dyssynchronie zeigte sich mit 2D-Strain bei 52% der Fallot-Patienten eine interventrikuläre Dyssynchronie und im Gewebedoppler bei 50% der untersuchten Patienten im gleichen Patientenkollektiv. In der Erfassung der intraventrikulären Dyssynchronie im RV wurden ebenfalls sehr ähnliche Ergebnisse bei der Identifikation von Dyssynchronie-Patienten mit beiden Methoden gefunden. Hierbei gelang mit 2D-Strain der Nachweis einer intraventrikulären Dyssynchronie im RV bei 38% der Patienten, wohingegen im Gewebedoppler 45% eine intraventrikuläre RV-Dyssynchronie zeigten.

Die Sensitivität von 2D-Strain in der Erfassung einer interventrikulären Dyssynchronie, welche zuvor im Gewebedoppler ermittelt wurde, lag bei 90% und die Spezifität bei 85%. Bei der intraventrikulären RV-Dyssynchronie ergab sich jedoch nur eine suboptimale Sensitivität von 83%, wohingegen die Spezifität mit 96% auf eine sehr gute Übereinstimmung beider Verfahren in der Erkennung von Patienten ohne intraventrikuläre RV-Dyssynchronie hinweist. Im direkten Vergleich zeigten sich bei 37 von 42 Patienten (88%) gleiche Ergebnisse hinsichtlich des Vorhandenseins oder Fehlens von interventrikulärer Dyssynchronie. Ebenso konnte eine Übereinstimmung von 90% bezüglich des Vorhandenseins oder Fehlens von intraventrikulärer Dyssynchronie im RV nachgewiesen werden.

Um die Genauigkeit der Delay-Messungen zu quantifizieren, wurden die Delay-Messungen weiterhin in einem Bland-Altman Plot analysiert. Dabei zeigten sich Limits of agreement von $-41,09$ und $34,14$ ms für die interventrikuläre Dyssynchronie und Werte von $-35,51$ und $33,85$ ms für die intraventrikuläre RV-Dyssynchronie. Dies bedeutet, dass in 95% der Fälle die Verzögerungszeitintervalle innerhalb dieses Bereiches lagen. Angesichts der Verschiedenheit beider Methoden in Bezug auf ihre physikalische Grundlage, sowie der Komponente einer zusätzlich möglichen Intraobserver-Variabilität beider Methoden, zeigen diese Grenzen eine beachtliche Genauigkeit in der Erfassung dyssynchroner Kontraktionsabläufe.

Unsere Ergebnisse weisen zusammenfassend darauf hin, dass beide Methoden gleichwertig sind in der Einschätzung myokardialer Deformationsvorgänge und Erfassung ventrikulärer Dyssynchronien bei Fallot-Patienten nach operativer Korrektur. Beide Verfahren beruhen auf völlig verschiedenen methodischen Grundlagen, 2D-Strain auf der „Speckle tracking“-Technologie und der Gewebedoppler auf dem Doppler-Prinzip. Trotz dieser Verschiedenheit konnte durch die Bestimmung der Zeitintervalle vom Beginn des QRS-Komplexes bis zur maximalen myokardialen Deformation („time-to-peak“) sowohl mit dem konventionellen Gewebedoppler als auch mit der neuen 2D-Strain Methode ein signifikant verzögertes und damit dyssynchrones Deformationsverhalten in der freien Vorderwand des rechten Ventrikels nachgewiesen werden. Der interventrikuläre Delay sowie der intraventrikuläre Delay innerhalb des RV korrelierten signifikant zwischen beiden Verfahren und auch alle gemessenen Strain-Werte zeigten eine signifikante Korrelation zwischen 2D-Strain und Gewebedoppler. Diese Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass die Strain-Bestimmung unabhängig von der zugrunde liegenden Methode eine verlässliche Größe ist, welche sich durch methodische Limitationen wenig beeinflussbar zeigt. Dies betrifft nicht nur die Erfassung von myokardialer Deformation, sondern auch die Ermittlung von Zeitintervallen zur Bestimmung von ventrikulären Dyssynchronien.

4.3 Interobserver- und Intraobserver-Variabilität von 2D-Strain

Sowohl bei der Interobserver- als auch bei der Intraobserver-Studie konnten gute Übereinstimmungen zwischen den verschiedenen Auswertungen der 2D-Strain Daten gefunden werden. Insbesondere die Delay-Zeitintervalle zeigten eine hohe Korrelation und im Bland-Altman Plot eine geringe Abweichung mit einer akzeptablen Interobserver- und Intraobserver-Variabilität. Die Intraobserver Limits of agreement betrugen hierbei $-18,8$ und $26,5$ ms für die interventrikuläre Dyssynchronie und $-22,5$ und $29,5$ ms für die intraventrikuläre RV-Dyssynchronie. In der Interobserver-Studie zeigten sich Limits of agreement von $-19,1$ und $29,8$ ms für die interventrikulären Dyssynchronie und $-22,5$ und $34,5$ ms für die intraventrikuläre RV-Dyssynchronie.

Die Ergebnisse aus den Methodenvergleichen zwischen der neuen 2D-Strain Methode und dem konventionellen Gewebedoppler-Verfahren sowie die Interobserver- und Intraobserver-Studie zeigen, dass dieses Verfahren auf der Grundlage der „Speckle tracking“-Technologie eine verlässliche und einfach anzuwendende Methode ist, um dyssynchrone Deformation-sabläufe bei Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie zu erfassen. Mit Hilfe von 2D-Strain ermittelte Zeitintervalle eignen sich sowohl in der Identifikation als auch zum Ausschluss von interventrikulärer und RV-intraventrikulärer Dyssynchronie.

4.4 Vergleich von 2D-Strain mit konventionellen Dyssynchronieparametern

Im Vergleich zu konventionellen Dyssynchronieparametern zeigte sich lediglich eine signifikante Korrelation des interventrikulären Delays und des intraventrikulären RV-Delays zu dem IVMD, welcher anhand der Präejektionszeiten ermittelt wurde. Der SPWMD aus den M-Mode Messungen zeigte dagegen keine signifikante Korrelation zu unseren Dyssynchronieparametern, welche mit Hilfe von 2D-Strain bestimmt wurden.

Der SPWMD kann eine Verzögerung der systolischen Wandbewegung der posterioren Wand des LV im Vergleich zum interventrikulären Septum nachweisen und gilt daher als Maß einer intraventrikulären LV-Dyssynchronie. Die fehlende Korrelation deutet darauf hin, dass die interventrikuläre Dyssynchronie und auch die intraventrikuläre RV-Dyssynchronie nicht mit einer Dyssynchronie im LV einhergehen müssen. Der SPWMD ist in zahlreichen Studien als Marker einer LV-Dyssynchronie validiert und zeigte gute Ergebnisse bezüglich der Ermittlung von Patienten, welche von einer CRT profitieren. Ein Cut-off-Wert von 130 ms zeigte hierbei eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 63% [87]. Allerdings zeigten andere Studien wiederum völlig gegensätzliche Ergebnisse bezüglich der Vorhersage eines positiven Ansprechens auf eine CRT mit einer Sensitivität von 24% und einer Spezifität von 66% [78]. Gründe für eine mangelnde Verlässlichkeit der Messungen können zum einen eine schlechte linksventrikuläre Funktion mit unzureichender Einwärtsbewegung der linksposterioren Wand und zum anderen ein stattgehabter Myokardinfarkt mit akinetischen Arealen im beteiligten Wandabschnitt sein. In unserem Patientenkollektiv konnte allerdings beides ausgeschlossen werden, daher ist dieser Wert in unserer Studie als zuverlässig einzustufen.

Der IVMD zeigte sich in der kürzlich publizierten CARE-Studie bei einem Wert über 50 ms ebenfalls als ein unabhängiger Prädiktor für den Erfolg einer CRT [27]. Die signifikante Korrelation zu dem mit Hilfe von 2D-Strain ermittelten interventrikulären Delay bestätigt erneut die hohe diagnostische Wertigkeit der neuen 2D-Strain Methode in der Erfassung der interventrikulären Dyssynchronie. Ebenfalls korrelierte der intraventrikuläre RV-Delay signifikant mit dem IVMD. Dies zeigt, dass dyssynchrone Kontraktionsvorgänge im RV auch mit interventrikulärer Dyssynchronie zwischen RV und LV assoziiert sein können.

5. Interaktion von ventrikulärer Dyssynchronie und RV Funktion

Frühere Studien konnten bereits bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie eine Abhängigkeit zwischen der verzögerten Kontraktion der freien Vorderwand des RV und der Dysfunktion im rechten Ventrikel mit Hilfe von Gewebedoppler demonstrieren [76]. Die Einschätzung einer ventrikulären Dyssynchronie und ihr Einfluss auf die globale Ventrikelfunktion ist jedoch mittels 2D-Strain für Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie noch nicht evaluiert.

Für die Evaluation der myokardialen Funktion sind zwar einige Methoden verfügbar, allerdings bleibt die genaue Bestimmung der RV Funktion weiterhin eine Herausforderung. Die Bestimmung der myokardialen Deformation mit Hilfe der 2D-Strain Echokardiographie ist eine fortgeschrittene diagnostische Modalität, um die regionale und durch Bestimmung des Mittelwertes die globale myokardiale Funktion zu quantifizieren [54, 63, 108, 117]. Die kardiale Magnetresonanztomographie ist die etablierte Standardmethode zur Messung von Volumina und der globalen Funktion beider Ventrikel bei Jugendlichen und Erwachsenen nach TOF-Korrektur [20, 106, 113].

Die Messung der natriuretischen Peptide in Form von BNP und seinem N-terminalen Prohormon ist eine einfache und schnelle Methode, um die neurohumorale Aktivierung auf dem Boden einer ventrikulären Dysfunktion zu erfassen. Bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern ist der Stellenwert der natriuretischen Peptide in der Diagnostik einer ventrikulären Dysfunktion noch unklar, aber einige Studien konnten bereits einen Zusammenhang zwischen globaler myokardialer Dysfunktion und erhöhten natriuretischen Peptiden in dieser Patientengruppe nachweisen [68, 107].

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass eine ventrikuläre Dyssynchronie mit einer reduzierten myokardialen Deformation in der RV-Vorderwand assoziiert war. Die Ventrikelsegmente, die einer Verzögerung im Erreichen der maximalen Deformation unterliegen, kontrahieren und deformieren sich unter deutlicher Belastung und können dadurch hypertrophieren. Schließlich kann eine Minderfunktion des gesamten Ventrikels daraus resultieren [57].

Weiterhin war der Tei-Index bei Fallot-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden für den LV signifikant erhöht. Für den RV konnten wir ebenfalls einen erhöhten Mittelwert für den Tei-Index feststellen, der allerdings aufgrund der großen Standardabweichung ohne signifikante Relevanz war. Der Tei-Index beruht auf physiologischen statt strukturellen Eigenschaften und ist ein Parameter der globalen Ventrikelfunktion, welcher Informationen

sowohl aus der Diastole als auch der Systole kombiniert. Der Wert ist bei Erkrankungen erhöht, welche mit einer ventrikulären Dysfunktion einhergehen [104]. Im RV ist der Einsatz dieses Indexes jedoch durch die Abwesenheit einer isovolumetrischen Phase im normalen RV limitiert. Darüber hinaus kann es zu einer Pseudonormalisierung des Wertes durch einen erhöhten Druck im RV kommen [120]. Der erhöhte RV Druck führt zu einer Verkürzung der isovolumetrischen Relaxationszeit und damit zu einer Verringerung des Tei-Indexes im RV. Dies ist besonders in unserem Patientenkollektiv zu beachten und führt möglicherweise zu dem beobachteten Fehlen eines signifikanten Unterschieds im RV.

Als weiterer Parameter zur Quantifizierung der Myokardfunktion zeigte der isovolumetrische Akzelerationsindex im RV und im LV eine signifikante Korrelation zum interventrikulären Delay sowie zum intraventrikulären RV-Delay. Dieser Index ist weniger lastabhängig als andere Funktionsparameter und korrelierte in früheren Studien bei einer Messung des Indexes in der basalen Wand des RV signifikant mit der RV Ejektionsfraktion [14]. In der klinischen Diagnostik ist IVA auch bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern validiert [37]. Der IVA-Index des Septums korrelierte nur zum interventrikulären Delay. Diese Tatsache verdeutlicht erneut die wichtige Bedeutung des Septums für die LV/RV-Interaktion.

Des Weiteren war die MRT-ermittelte Ejektionsfraktion im RV bei Patienten mit intraventrikulärer RV-Dyssynchronie signifikant reduziert. Auch die interventrikuläre Verzögerung zwischen RV-Vorderwand und lateraler Wand des LV korrelierte signifikant mit der EF des RV, wohingegen sich die EF des LV zwischen Patienten mit Dyssynchronie und Patienten ohne Dyssynchronie nicht unterschied. Diese Beobachtung lässt den Schluss zu, dass interventrikuläre und intraventrikuläre RV-Dyssynchronie bei diesem Patientenkollektiv mit einer systolischen Dysfunktion im RV in Zusammenhang stehen und nicht mit einer LV Dysfunktion. Die deutliche Korrelation zu der RV Dysfunktion bei noch erhaltener systolischer LV Funktion liefert zudem wichtige Erkenntnisse hinsichtlich der Verlaufsbeobachtung bei Jugendlichen und Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern.

Die Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass eine RV Dysfunktion einer LV Dysfunktion häufig vorausgeht, mit einer Dyssynchronie assoziiert ist und bereits bei geringen Residualbefunden auftreten kann. Daher ist es von Bedeutung, zunächst die vorhandenen Residualzustände zu optimieren, um dem Fortschreiten einer RV-Dysfunktion entgegen zu wirken. Hier ist vor allem eine möglichst frühzeitige Korrekturoperation in Form eines Ersatzes der Pulmonalklappe erstrebenswert, da diese Therapieoption die besten Ergebnisse in Bezug auf die Morbidität und Mortalität im Langzeitverlauf gezeigt hat und auch in unserer Studie mit einer deutlich geringeren Dyssynchronie assoziiert war. Weiterhin könnte durch eine ope-

native oder interventionelle Beseitigung residueller Defekte, welche zu einer Volumen- und Druckbelastung des RV beitragen, eine weitere Progression der Dyssynchronie verhindert werden. Für den Einsatz einer kardialen Resynchronisationstherapie, um eine möglichst synchrone Kontraktion im RV und interventrikulär zu ermöglichen, sind die Erfahrungen bei Patienten angeborenen Herzfehlern und ventrikulärer Dysfunktion wie angesprochen noch sehr limitiert. Bevor ein solcher invasiver Eingriff überhaupt in Erwägung gezogen wird, sollte jedoch eine genaue Dyssynchronie-Erfassung mit der 2D-Strain Methode durchgeführt werden, wobei mit Hilfe dieser neuartigen Methode auch ein verlässliches Ergebnis erzielt werden kann.

In unserer Studie konnten wir keine signifikante Korrelation zwischen den ventrikulären Dyssynchronieparametern und den humoralen Biomarkern BNP bzw. NT-proBNP nachweisen. Eine mögliche Erklärung für die fehlende Korrelation zu den natriuretischen Peptiden und zur LV Dysfunktion ist das Fehlen von symptomatischen Patienten (NYHA Klasse III und IV) in unserer Studienpopulation. Auch hinsichtlich der LV Ejektionsfraktion konnte im Vergleich zu den gesunden Probanden keine signifikant eingeschränkte LV Funktion bei den Patienten nachgewiesen werden. Symptomatische Patienten in NYHA Klasse III oder IV zeigen normalerweise deutlich gesteigerte adrenerge Aktivitäten mit erhöhten Renin- und Aldosteron-Werten. Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass natriuretische Peptide hauptsächlich bei myokardialen Stress und ventrikulärer Dysfunktion des linken Ventrikels freigesetzt werden. Durch die Beschränkung der Patienten in unserem Studienkollektiv auf die NYHA Klassen I und II, lässt sich auch die fehlende Korrelation der Funktionsklasse zu den mit Hilfe von 2D-Strain ermittelten Dyssynchronieparametern erklären. In diesem Zusammenhang spielt allerdings auch eine wichtige Rolle, dass die Selbsteinschätzung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern bezüglich ihrer körperlichen Funktion nur ungenau die tatsächliche körperliche Leistungsfähigkeit reflektiert [44].

6. Limitationen

Um das Verhältnis zwischen elektrischer und mechanischer Deformierungsverzögerung im RV weiter zu untersuchen, sind größere Studien notwendig. Durch den Querschnitts-Charakter dieser Studie ist es zudem nicht möglich, Informationen über Langzeiteffekte der Dyssynchronie auf die LV Dysfunktion und einen Vorhersagewert von 2D-Strain in der Identifikation von potentiellen Kandidaten für eine CRT zu erhalten.

Wegen des relativ hohen Anteils von Patienten in NYHA Klasse I und II war es nicht möglich ein Verhältnis zwischen Funktionsklasse und dem Ausmaß der ventrikulären Dyssynchronie

zu ermitteln. Das Fehlen von Patienten mit signifikant eingeschränkter LV Funktion stellt ebenfalls eine Einschränkung bei der Einschätzung des klinischen Wertes unserer Ergebnisse im Hinblick auf eine CRT-Indikation dar.

Die Analyse der inter- und intraventrikulären Dyssynchronie war zudem auf die Erfassung des elektromechanischen Delays im eigentlichen Ventrikelkavum limitiert. Bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie könnte eine Erweiterung der echokardiographischen Messung auf das Infundibulum hinaus zusätzliche wichtige Informationen liefern.

7. Schlussfolgerung

Interventrikuläre Dyssynchronie und intraventrikuläre Dyssynchronie im RV sind bei einem Großteil der Jugendlichen und Erwachsenen nach Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie nachweisbar. Dieses dyssynchrone Deformationsverhalten steht hauptsächlich im Zusammenhang mit einer veränderten und verzögerten longitudinalen myokardialen Funktion des rechten und weniger einer Dysfunktion des linken Ventrikels. Druck- und Volumenbelastungen tragen zwar zur Entwicklung des elektromechanischen Delays bei, den größten Einfluss auf interventrikuläre und RV-intraventrikuläre Dyssynchronie besitzen bei diesen Patienten jedoch die reduzierte myokardiale Funktion des rechten Ventrikels und die Verlängerung der QRS-Dauer.

2D-Strain Imaging eröffnet durch Ermittlung von Zeitintervallen, vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Erreichen des maximalen longitudinalen Strains, neue Möglichkeiten, um frühzeitig elektromechanische Verzögerungen bei Jugendlichen und Erwachsenen nach Korrekturoperation der Fallot'schen Tetralogie zu erfassen. Zudem scheint 2D-Strain Imaging eine einfach anwendbare und gleichwertige Methode zu dem konventionellen Gewebedoppler in der Erfassung dyssynchroner Deformationsvorgänge zu sein.

Der Wert dieser Ergebnisse in Bezug auf therapeutische Interventionen, wie etwa die Beseitigung von residualen Defekten und eine kardiale Resynchronisationstherapie, muss noch in den aktuellen prospektiven, multizentrischen Studien weiter evaluiert werden.

VI Literaturverzeichnis

1. Abd El Rahman MY, Abdul-Khaliq H, Vogel M, Alexi-Meskishvili V, Gutberlet M, Lange PE (2000) *Relation between right ventricular enlargement, QRS duration, and right ventricular function in patients with tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation after surgical repair*. Heart 84:416-20.
2. Abd El Rahman MY, Hui W, Yigitbasi M, Dsebissowa F, Schubert S, Hetzer R, Lange PE, Abdul-Khaliq H (2005) *Detection of left ventricular asynchrony in patients with right bundle branch block after repair of tetralogy of Fallot using tissue-Doppler imaging-derived strain*. J Am Coll Cardiol 45:915-21.
3. Abdul-Khaliq H, Rentzsch A, Schuck R, Abd el-Rahman MY (2008) *Letter by Abdul-Khaliq et al regarding article, "Right ventricular mechanics and QRS duration in patients with repaired tetralogy of Fallot: implications of infundibular disease"*. Circulation 117:300.
4. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J (2002) *Cardiac resynchronization in chronic heart failure*. N Engl J Med 346:1845-53.
5. Apitz J, Sieverding L, Breuer J, Baden W, Steil E (1995) *Der Stellenwert der invasiven kardiologischen Diagnostik*. Mschr Kinderheilk 143:475-480.
6. Apitz J, Stoermer J (1967) *Über die Lebensaussichten von Säuglingen mit kongenitalen Angiokardiopathien*. Mschr Kinderheilk 115:95-102.
7. Babu-Narayan SV, Kilner PJ, Li W, Moon JC, Goktekin O, Davlouros PA, Khan M, Ho SY, Pennell DJ, Gatzoulis MA (2006) *Ventricular fibrosis suggested by cardiovascular magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of fallot and its relationship to adverse markers of clinical outcome*. Circulation 113:405-13.
8. Bardeen CR (1917) *Tables for aid in the determination of the relative size of the heart by means of the Roentgen ray*. American Journal of Roentgenology 604-610.
9. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ (2004) *Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy*. J Am Coll Cardiol 44:1834-40.
10. Bax JJ, Gorcsan J, 3rd (2009) *Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective*. J Am Coll Cardiol 53:1933-43.
11. Becker AE, Anderson RH (1981) *Pathology of congenital heart disease*. London, UK: Butterworths. 191-198.
12. Bland JM, Altman DG (1986) *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement*. Lancet 1:307-10.
13. Bland JM, Altman DG (1999) *Measuring agreement in method comparison studies*. Stat Methods Med Res 8:135-60.

14. Bleeker GB, Holman ER, Abraham T, Bax JJ (2007) *Tissue Doppler imaging and strain rate imaging to evaluate right ventricular function. Myocardial Imaging: Tissue Doppler and Speckle Tracking.*, C.M. Yu, T. Marwick, Editors. Wiley-Blackwell. 243-51.
15. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, Holman ER, Verwey HF, Steendijk P, van der Wall EE, Bax JJ (2005) *Frequency of left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure and a narrow QRS complex.* Am J Cardiol 95:140-2.
16. Bogren HG, Klipstein RH, Mohiaddin RH, Firmin DN, Underwood SR, Rees RS, Longmore DB (1989) *Pulmonary artery distensibility and blood flow patterns: a magnetic resonance study of normal subjects and of patients with pulmonary arterial hypertension.* Am Heart J 118:990-9.
17. Book WM, Hott BJ, McConnell M (2005) *B-type natriuretic peptide levels in adults with congenital heart disease and right ventricular failure.* Am J Cardiol 95:545-6.
18. Bordachar P, Iriart X, Chabaneix J, Sacher F, Lafitte S, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J, Dos Santos P, Thambo JB (2008) *Presence of ventricular dyssynchrony and haemodynamic impact of right ventricular pacing in adults with repaired Tetralogy of Fallot and right bundle branch block.* Europace 10:967-71.
19. Bryant DJ, Payne JA, Firmin DN, Longmore DB (1984) *Measurement of flow with NMR imaging using a gradient pulse and phase difference technique.* J Comput Assist Tomogr 8:588-93.
20. Buechel ER, Dave HH, Kellenberger CJ, Dodge-Khatami A, Pretre R, Berger F, Bauersfeld U (2005) *Remodelling of the right ventricle after early pulmonary valve replacement in children with repaired tetralogy of Fallot: assessment by cardiovascular magnetic resonance.* Eur Heart J 26:2721-7.
21. Castaneda AR, Freed MD, Williams RG, Norwood WI (1977) *Repair of tetralogy of Fallot in infancy.* J Thorax Cardiovasc Surg 74:372-381.
22. Castaneda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL (1994) *Cardiac surgery of the neonate and infant.* Philadelphia, Penn.: WB Saunders. 215-234.
23. Chanda JS, Wolff GS, Garson AJ, Bell TJ, Beder SD, Bink-Boelkens M, Byrum CJ (1990) *Ventricular arrhythmias in postoperative tetralogy of Fallot.* Am J Cardiol 65:655-661.
24. Chin KM, Kim NH, Rubin LJ (2005) *The right ventricle in pulmonary hypertension.* Coron Artery Dis 16:13-8.
25. Chow PC, Liang XC, Lam WW, Cheung EW, Wong KT, Cheung YF (2008) *Mechanical right ventricular dyssynchrony in patients after atrial switch operation for transposition of the great arteries.* Am J Cardiol 101:874-81.
26. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J, 3rd, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J (2008) *Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial.* Circulation 117:2608-16.

27. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L (2005) *The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure*. N Engl J Med 352:1539-49.
28. D'Andrea A, Caso P, Sarubbi B, D'Alto M, Giovanna Russo M, Scherillo M, Cotrufo M, Calabro R (2004) *Right ventricular myocardial activation delay in adult patients with right bundle branch block late after repair of Tetralogy of Fallot*. Eur J Echocardiogr 5:123-31.
29. Davlouros PA, Niwa K, Webb G, Gatzoulis MA (2006) *The right ventricle in congenital heart disease*. Heart 92 Suppl 1:i27-38.
30. Deanfield JE, McKenna WJ, Predbitero P, England D, Graham GR, Hallidie-Smith K (1984) *Ventricular arrhythmia in unrepaired and repaired tetralogy of Fallot*. Brit Heart J 52:77-81.
31. Delgado V, Ypenburg C, van Bommel RJ, Tops LF, Mollema SA, Marsan NA, Bleeker GB, Schalij MJ, Bax JJ (2008) *Assessment of left ventricular dyssynchrony by speckle tracking strain imaging comparison between longitudinal, circumferential, and radial strain in cardiac resynchronization therapy*. J Am Coll Cardiol 51:1944-52.
32. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR (2000) *Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations*. Eur J Echocardiogr 1:154-70.
33. Dubin AM, Feinstein JA, Reddy VM, Hanley FL, Van Hare GF, Rosenthal DN (2003) *Electrical resynchronization: a novel therapy for the failing right ventricle*. Circulation 107:2287-9.
34. Dubin AM, Janousek J, Rhee E, Strieper MJ, Cecchin F, Law IH, Shannon KM, Temple J, Rosenthal E, Zimmerman FJ, Davis A, Karpawich PP, Al Ahmad A, Vetter VL, Kertesz NJ, Shah M, Snyder C, Stephenson E, Emmel M, Sanatani S, Kanter R, Batra A, Collins KK (2005) *Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an international multicenter study*. J Am Coll Cardiol 46:2277-83.
35. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA (2002) *Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging*. Circulation 106:50-6.
36. Edwards JE (1960) *Congenital malformations of the heart and great vessels. Pathology of the heart*, G. SE, Editor. CHC Thomas Publ: Springfield Ill., USA. 317-335.
37. Frigiola A, Redington AN, Cullen S, Vogel M (2004) *Pulmonary regurgitation is an important determinant of right ventricular contractile dysfunction in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot*. Circulation 110:1153-7.
38. Fyler DC (1992) *Nadas Pediatric Cardiology*. Philadelphia, Penn.: Hanley&Belfus. 471-491.
39. Garson A, Randall DC, Gillette PC, Smith RT, Moak JP, McVey P, McNamara DG (1995) *Prevention of sudden death after repair of tetralogy of Fallot: treatment of ventricular arrhythmias*. J Am Coll Cardiol 6:221-227.

40. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, Rosenthal M, Nakazawa M, Moller JH, Gillette PC, Webb GD, Redington AN (2000) *Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multi-centre study*. Lancet 356:975-81.
41. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN (1995) *Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death*. Circulation 92:231-7.
42. Ghio S, Freemantle N, Serio A, Magrini G, Scelsi L, Pasotti M, Cleland JG, Tavazzi L (2006) *Baseline echocardiographic characteristics of heart failure patients enrolled in a large European multicentre trial (CARDiac RESynchronisation Heart Failure study)*. Eur J Echocardiogr 7:373-8.
43. Gorcsan J, 3rd, Kanzaki H, Bazaz R, Dohi K, Schwartzman D (2004) *Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy*. Am J Cardiol 93:1178-81.
44. Gratz A, Hess J, Hager A (2009) *Self-estimated physical functioning poorly predicts actual exercise capacity in adolescents and adults with congenital heart disease*. Eur Heart J 30:497-504.
45. Grothoff M, Spors B, Abdul-Khaliq H, Abd El Rahman M, Alexi-Meskishvili V, Lange P, Felix R, Gutberlet M (2006) *Pulmonary regurgitation is a powerful factor influencing QRS duration in patients after surgical repair of tetralogy of Fallot. A magnetic resonance imaging (MRI) study*. Clin Res Cardiol 95:643-9.
46. Hanekom L, Cho GY, Leano R, Jeffriess L, Marwick TH (2007) *Comparison of two-dimensional speckle and tissue Doppler strain measurement during dobutamine stress echocardiography: an angiographic correlation*. Eur Heart J 28:1765-72.
47. Harrild DM, Berul CI, Cecchin F, Geva T, Gauvreau K, Pigula F, Walsh EP (2009) *Pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot: impact on survival and ventricular tachycardia*. Circulation 119:445-51.
48. Hayabuchi Y, Matsuoka S, Kuroda Y (1999) *Plasma concentrations of atrial and brain natriuretic peptides and cyclic guanosine monophosphate in response to dobutamine infusion in patients with surgically repaired tetralogy of fallot*. Pediatr Cardiol 20:343-50.
49. Herzka DA, Guttman MA, McVeigh ER (2003) *Myocardial tagging with SSFP*. Magn Reson Med 49:329-40.
50. Hofbeck M (1994) *Fallot'sche Tetralogie und Pulmonalatresie. Herzoperierte Kinder und Jugendliche*, S.H. Schmaltz AA, Editor. Wiss Verlagsoges: Stuttgart. 151-160.
51. Hoffmann R, Altiok E, Nowak B, Heussen N, Kuhl H, Kaiser HJ, Bull U, Hanrath P (2002) *Strain rate measurement by doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability inpatients with depressed left ventricular function*. J Am Coll Cardiol 39:443-9.
52. Horowitz LN, Simson MB, Spear JF (1979) *The mechanisms of apparent right bundle branch block after transatrial repair of tetralogy of Fallot*. Circulation 1241-1252.

53. Ishii H, Harada K, Toyono M, Tamura M, Takada G (2005) *Usefulness of exercise-induced changes in plasma levels of brain natriuretic peptide in predicting right ventricular contractile reserve after repair of tetralogy of Fallot*. Am J Cardiol 95:1338-43.
54. Jamal F, Bergerot C, Argaud L, Loufouat J, Ovize M (2003) *Longitudinal strain quantitates regional right ventricular contractile function*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 285:H2842-7.
55. Janousek J, Gebauer RA, Abdul-Khaliq H, Turner M, Kornyei L, Grollmuss O, Rosenthal E, Villain E, Fruh A, Paul T, Blom NA, Happonen JM, Bauersfeld U, Jacobsen JR, van den Heuvel F, Delhaas T, Papagiannis J, Trigo C (2009) *Cardiac resynchronization therapy in paediatric and congenital heart disease: differential effects in various anatomical and functional substrates*. Heart 95:1165-71.
56. Kaluzynski K, Chen X, Emelianov SY, Skovoroda AR, O'Donnell M (2001) *Strain rate imaging using two-dimensional speckle tracking*. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control 48:1111-23.
57. Kass DA (2003) *Predicting cardiac resynchronization response by QRS duration: the long and short of it*. J Am Coll Cardiol 42:2125-7.
58. Kehl HG, Kotthoff S (2002) *Patienteninformationen zur Fallot'schen Tetralogie*: http://paedcard.uni-muenster.de/paedcard/f_fallot.html.
59. Keith JD, Rowe ED, Vlad P (1979) *Heart Disease in infancy and childhood*. 3rd ed. New York, USA: Macmillan Comp. 470-505.
60. Kirklin JW, Baratt-Boyes BG (1993) *Cardiac Surgery*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone.
61. Kirklin JW, Blackstone EH, Keiklin JK, Pacifico AD, Aramenoli J, Barger LM (1993) *Surgical results and protocols in the spectrum of tetralogy of Fallot*. Ann Surg 198:251-265.
62. Knebel F, Schattke S, Bondke H, Eddicks S, Grohmann A, Baumann G, Borges AC (2008) *Circumferential 2D-strain imaging for the prediction of long term response to cardiac resynchronization therapy*. Cardiovasc Ultrasound 6:28.
63. Knirsch W, Dodge-Khatami A, Kadner A, Kretschmar O, Steiner J, Bottler P, Kececioglu D, Harpes P, Valsangiacomo Buechel ER (2008) *Assessment of Myocardial Function in Pediatric Patients with Operated Tetralogy of Fallot: Preliminary Results with 2D Strain Echocardiography*. Pediatr Cardiol 29:718-25.
64. Koch A, Zink S, Singer H (2006) *B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease*. Eur Heart J 27:861-6.
65. Kowalski M, Herregods MC, Herbots L, Weidemann F, Simmons L, Strotmann J, Dommke C, D'Hooge J, Claus P, Bijnsens B, Hatle L, Sutherland GR (2003) *The feasibility of ultrasonic regional strain and strain rate imaging in quantifying dobutamine stress echocardiography*. Eur J Echocardiogr 4:81-91.
66. Kukulski T, Hubbert L, Arnold M, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR (2000) *Normal regional right ventricular function and its change with age: a Doppler myocardial imaging study*. J Am Soc Echocardiogr 13:194-204.

67. Lange PE (1989) *Long-term results following surgical treatment of tetralogy of Fallot.* Z Kardiol 78 Suppl 7:47-51.
68. Law YM, Keller BB, Feingold BM, Boyle GJ (2005) *Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide to identify ventricular dysfunction in pediatric and adult patients with congenital heart disease.* Am J Cardiol 95:474-8.
69. Leather HA, Ama R, Missant C, Rex S, Rademakers FE, Wouters PF (2006) *Longitudinal but not circumferential deformation reflects global contractile function in the right ventricle with open pericardium.* Am J Physiol Heart Circ Physiol 290:H2369-75.
70. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z (2004) *Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function.* J Am Soc Echocardiogr 17:1021-9.
71. Levin ER, Gardner DG, Samson WK (1998) *Natriuretic peptides.* N Engl J Med 339:321-8.
72. Liang XC, Cheung EW, Wong SJ, Cheung YF (2008) *Impact of right ventricular volume overload on three-dimensional global left ventricular mechanical dyssynchrony after surgical repair of tetralogy of Fallot.* Am J Cardiol 102:1731-6.
73. Lim P, Buakhamsri A, Popovic ZB, Greenberg NL, Patel D, Thomas JD, Grimm RA (2008) *Longitudinal strain delay index by speckle tracking imaging: a new marker of response to cardiac resynchronization therapy.* Circulation 118:1130-7.
74. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C (2008) *Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms.* J Am Coll Cardiol 52:1834-43.
75. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW (2010) *Prevalence of Congenital Heart Defects in Newborns in Germany: Results of the First Registration Year of the PAN Study (July 2006 to June 2007).* Klin Padiatr 222:321-326.
76. Lopez-Candales A, Dohi K, Bazaz R, Edelman K (2005) *Relation of right ventricular free wall mechanical delay to right ventricular dysfunction as determined by tissue Doppler imaging.* Am J Cardiol 96:602-6.
77. Lurz P, Puranik R, Nordmeyer J, Muthurangu V, Hansen MS, Schievano S, Marek J, Bonhoeffer P, Taylor AM (2009) *Improvement in left ventricular filling properties after relief of right ventricle to pulmonary artery conduit obstruction: contribution of septal motion and interventricular mechanical delay.* Eur Heart J 30:2266-74.
78. Marcus GM, Rose E, Vilorio EM, Schafer J, De Marco T, Saxon LA, Foster E (2005) *Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy.* J Am Coll Cardiol 46:2208-14.
79. Mohiaddin RH, Paz R, Theodoropoulos S, Firmin DN, Longmore DB, Yacoub MH (1991) *Magnetic resonance characterization of pulmonary arterial blood flow after single lung transplantation.* J Thorac Cardiovasc Surg 101:1016-23.

80. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, McGoon DC, Kirklin JW, Danielson GK (1993) *Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot*. N Engl J Med 329:593-9.
81. Ng AC, Tran da T, Newman M, Allman C, Vidaic J, Leung DY (2008) *Comparison of left ventricular dyssynchrony by two-dimensional speckle tracking versus tissue Doppler imaging in patients with non-ST-elevation myocardial infarction and preserved left ventricular systolic function*. Am J Cardiol 102:1146-50.
82. Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, Bohmer C, Klinner W, Reichart B (1997) *Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair*. J Am Coll Cardiol 30:1374-83.
83. Notabartolo D, Merlino JD, Smith AL, DeLurgio DB, Vera FV, Easley KA, Martin RP, Leon AR (2004) *Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy*. Am J Cardiol 94:817-20.
84. Oechslin EN, Harrison DA, Harris L, Downar E, Webb GD, Siu SS, Williams WG (1999) *Reoperation in adults with repair of tetralogy of fallot: indications and outcomes*. J Thorac Cardiovasc Surg 118:245-51.
85. Oosterhof T, Tulevski II, Vliegen HW, Spijkerboer AM, Mulder BJ (2006) *Effects of volume and/or pressure overload secondary to congenital heart disease (tetralogy of fallot or pulmonary stenosis) on right ventricular function using cardiovascular magnetic resonance and B-type natriuretic peptide levels*. Am J Cardiol 97:1051-5.
86. Peng EW, Lilley S, Knight B, Sinclair J, Lyall F, Macarthur K, Pollock JC, Danton MH (2009) *Synergistic interaction between right ventricular mechanical dyssynchrony and pulmonary regurgitation determines early outcome following tetralogy of Fallot repair*. Eur J Cardiothorac Surg 36:694-702.
87. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, Guida P, Andriani A, Mastropasqua F, Rizzon P (2002) *Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony*. J Am Coll Cardiol 40:1615-22.
88. Raedle-Hurst TM, Mueller M, Rentzsch A, Schaefer HJ, Herrmann E, Abdul-Khaliq H (2009) *Assessment of left ventricular dyssynchrony and function using real-time 3-dimensional echocardiography in patients with congenital right heart disease*. Am Heart J 157:791-8.
89. Rebergen SA, Chin JG, Ottenkamp J, van der Wall EE, de Roos A (1993) *Pulmonary regurgitation in the late postoperative follow-up of tetralogy of Fallot. Volumetric quantitation by nuclear magnetic resonance velocity mapping*. Circulation 88:2257-66.
90. Redington AN, Rigby ML, Shinebourne EA, Oldershaw PJ (1990) *Changes in the pressure-volume relation of the right ventricle when its loading conditions are modified*. Br Heart J 63:45-9.
91. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z (2004) *Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function*. J Am Soc Echocardiogr 17:630-3.
92. Sanchez-Quintana D, Anderson RH, Ho SY (1996) *Ventricular myoarchitecture in tetralogy of Fallot*. Heart 76:280-6.

93. Santamore WP, Dell'Italia LJ (1998) *Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function*. Prog Cardiovasc Dis 40:289-308.
94. Santini M, Ricci R (2002) *Biventricular pacing in patients with heart failure and intra-ventricular conduction delay: state of the art and perspectives. The European view*. Eur Heart J 23:682-6.
95. Sarubbi B, Pacileo G, Pisacane C, Ducceschi V, Iacono C, Russo MG, Iacono A, Calabro R (2000) *Exercise capacity in young patients after total repair of Tetralogy of Fallot*. Pediatr Cardiol 21:211-5.
96. Sheehan F, Redington A (2008) *The right ventricle: anatomy, physiology and clinical imaging*. Heart 94:1510-5.
97. Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, Kim WY, Kristensen BO, Hansen PS, Mortensen PT (2002) *Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging*. Circulation 106:2078-84.
98. St John Sutton M, Ghio S, Plappert T, Tavazzi L, Scelsi L, Daubert C, Abraham WT, Gold MR, Hassager C, Herre JM, Linde C (2009) *Cardiac resynchronization induces major structural and functional reverse remodeling in patients with New York Heart Association class I/II heart failure*. Circulation 120:1858-65.
99. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Fisher WG, Ellestad M, Messenger J, Kruger K, Hilpisch KE, Hill MR (2003) *Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure*. Circulation 107:1985-90.
100. Storaas C, Aberg P, Lind B, Brodin LA (2003) *Effect of angular error on tissue Doppler velocities and strain*. Echocardiography 20:581-7.
101. Strickberger SA, Conti J, Daoud EG, Havranek E, Mehra MR, Pina IL, Young J (2005) *Patient selection for cardiac resynchronization therapy: from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society*. Circulation 111:2146-50.
102. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J, 3rd (2006) *Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy*. Circulation 113:960-8.
103. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'Hooge J, Bijnens B (2004) *Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function*. J Am Soc Echocardiogr 17:788-802.
104. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB (1996) *Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function*. J Am Soc Echocardiogr 9:838-47.
105. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB (1995) *New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a sim-*

- ple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. J Cardiol 26:357-66.*
106. Therrien J, Provost Y, Merchant N, Williams W, Colman J, Webb G (2005) *Optimal timing for pulmonary valve replacement in adults after tetralogy of Fallot repair. Am J Cardiol 95:779-82.*
 107. Tulevski, II, Hirsch A, Dodge-Khatami A, Stoker J, van der Wall EE, Mulder BJ (2003) *Effect of pulmonary valve regurgitation on right ventricular function in patients with chronic right ventricular pressure overload. Am J Cardiol 92:113-6.*
 108. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA (2000) *Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. Circulation 102:1158-64.*
 109. Van de Veire NR, Bleeker GB, De Sutter J, Ypenburg C, Holman ER, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ (2007) *Tissue synchronisation imaging accurately measures left ventricular dyssynchrony and predicts response to cardiac resynchronisation therapy. Heart 93:1034-9.*
 110. van Dijk P (1984) *Direct cardiac NMR imaging of heart wall and blood flow velocity. J Comput Assist Tomogr 8:429-36.*
 111. Van Praagh R, Van Praagh S, Nebesar RA, Muster AJ, Sinha SN, Paul MH (1970) *Tetralogy of Fallot: Underdevelopment of the pulmonary infundibulum and its sequelae. Am J Cardiol 26:25-33.*
 112. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M (2007) *Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 28:2256-95.*
 113. Vliegen HW, van Straten A, de Roos A, Roest AA, Schoof PH, Zwinderman AH, Ottenkamp J, van der Wall EE, Hazekamp MG (2002) *Magnetic resonance imaging to assess the hemodynamic effects of pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of fallot. Circulation 106:1703-7.*
 114. Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB, Cheung M, White PA, Sorensen K, Redington AN (2002) *Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model. Circulation 105:1693-9.*
 115. Waggoner AD, Bierig SM (2001) *Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. J Am Soc Echocardiogr 14:1143-52.*
 116. Warner KG, O'Brien PK, Rhodes J, Kaur A, Robinson DA, Payne DD (2003) *Expanding the indications for pulmonary valve replacement after repair of tetralogy of fallot. Ann Thorac Surg 76:1066-71; discussion 1071-2.*
 117. Weidemann F, Eyskens B, Mertens L, Dommke C, Kowalski M, Simmons L, Claus P, Bijmens B, Gewillig M, Hatle L, Sutherland GR (2002) *Quantification of regional right and left ventricular function by ultrasonic strain rate and strain indexes after surgical repair of tetralogy of Fallot. Am J Cardiol 90:133-8.*

118. Weidemann F, Eyskens B, Sutherland GR (2002) *New ultrasound methods to quantify regional myocardial function in children with heart disease*. *Pediatr Cardiol* 23:292-306.
119. Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK (2003) *Clinical applications of strain rate imaging*. *J Am Soc Echocardiogr* 16:1334-42.
120. Yoshifuku S, Otsuji Y, Takasaki K, Yuge K, Kisanuki A, Toyonaga K, Lee S, Murayama T, Nakashima H, Kumanohoso T, Minagoe S, Tei C (2003) *Pseudonormalized Doppler total ejection isovolume (Tei) index in patients with right ventricular acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol* 91:527-31.
121. Yu CM, Abraham WT, Bax J, Chung E, Fedewa M, Ghio S, Leclercq C, Leon AR, Merlino J, Nihoyannopoulos P, Notabartolo D, Sun JP, Tavazzi L (2005) *Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT)--study design*. *Am Heart J* 149:600-5.
122. Yu CM, Wing-Hong Fung J, Zhang Q, Sanderson JE (2005) *Understanding nonresponders of cardiac resynchronization therapy--current and future perspectives*. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16:1117-24.
123. Zuberbuhler JR (1995) *Tetralogy of Fallot. Heart Disease in infants, children, and adolescents*, G.C. Emmanouildis, et al., Editors. Williams&Willkins: Baltimore. 998-1018.

VII Publikationen/Dank

Auszeichnungen:

Wissenschafts-Sonderpreis 2009 der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK)

Interventricular and right-intraventricular dyssynchrony in patients after surgical repair of tetralogy of Fallot - Factors influencing dyssynchronous myocardial function

3. Posterpreis bei der 39. Jahrestagung der DGPK in Neu-Ulm 2007

Kardiale Dyssynchronie bei Jugendlichen und Erwachsenen mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie (TOF) – Evaluation mit der neuen 2D-Strain Methode

Publikationen:

Assessment of interventricular and right-intraventricular dyssynchrony in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot by 2D-speckle tracking

Matthias Mueller; Axel Rentzsch, Kai Hoetzer, Tanja Raedle-Hurst, Petra Boettler, Brigitte Stiller, Julia Lemmer, Samir Sarikouch, Philipp Beerbaum, Manfred Vogt, Michael Vogel, Hashim Abdul-Khaliq

European Journal of Echocardiography; 2010 May 30. [Epub ahead of print]

Assessment of left ventricular dyssynchrony and function using real-time 3-dimensional echocardiography in patients with congenital right heart disease

Tanja M. Raedle-Hurst, **Matthias Mueller**, Axel Rentzsch, Hans-Joachim Schaefers, Eva Herrmann, and Hashim Abdul-Khaliq

American Heart Journal 2009; Apr;157(4):791-8.

Integrated analysis of atrio-ventricular interaction in tetralogy of Fallot

Eugénie Riesenkampff, Lena Mengelkamp, **Matthias Mueller**, Siegfried Kropf, Hashim Abdul-Khaliq, Samir Sarikouch, Philipp Beerbaum, Roland Hetzer, Paul Steendijk, Felix Berger, Titus Kuehne.

American Journal of Physiology 2010; Aug;299(2):H364-71.

Kongressbeiträge:

Vorträge mit publizierten Abstracts:

Tissue-Doppler Imaging and 2D-Strain are equal by the assessment of cardiac dyssynchrony in adults with surgically repaired Tetralogy of Fallot

Müller M, Hötzer K, Rentzsch A, Rädle-Hurst T, Böttler P, Vogel M, Vogt M, Lemmer J, Stiller B, Abdul-Khaliq H

40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Neu-Ulm, 4.-7.10.2008. *Clinical Research in Cardiology* (2008), 97:686:V78

Interventrikuläre Dyssynchronie und RV Dysfunktion bei Erwachsenen mit Fallot'scher Tetralogie und Rechtsschenkelblock nach operativer Korrektur - Nachweis mit 2D-Strain

Müller M, Hötzer K, Rentzsch A, Rädle-Hurst T, Böttler P, Vogel M, Vogt M, Lemmer J, Stiller B, Abdul-Khaliq H

74. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Mannheim 27.-29.03.2008. *Clinical Research in Cardiology* 2008;97- Suppl 1:V1394

Nachweis kardialer Dyssynchronie bei Erwachsenen mit morphologisch rechtem Systemventrikel nach Vorhofumkehroperation bei Transposition der großen Arterien.

Hötzer K, Müller M, Rentzsch A, Berger F, Abdul-Khaliq H.

39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Neu-Ulm, 6.-9.10.2007. *Clinical Research in Cardiology* 2007;96(9):670.

3D-Echokardiographie – eine neue Methode zur Evaluierung der globalen linksventrikulären Dyssynchronie bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern

Rädle-Hurst T, Rentzsch A, Müller M, Abdul-Khaliq H

39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Neu-Ulm, 6.-9.10.2007. *Clinical Research in Cardiology* 2007;96(9):673

Posterpräsentationen mit publizierten Abstracts:

Interventricular Dyssynchrony and RV Dysfunction in Adolescents and Adults with Tetralogy of Fallot (TOF) after Surgical Repair and Right Bundle-Branch Block – Evaluation with 2D-Strain-Imaging

Müller M, Hötzer K, Rentzsch A, Rädle-Hurst T, Böttler P, Stiller B, Vogel M, Vogt M, Lemmer J, Abdul-Khaliq H

43rd annual meeting Association for European Paediatric Cardiology, Venice 21.-24.Mai 2008. *Cardiol Young*. 2008 Apr;18 Suppl 1:PW3-3

Vergleich zweier Echomethoden (Speckle Tracking, Tissue Doppler) zur Erfassung kardialer Dyssynchronie bei Erwachsenen mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie (TOF)

Müller M, Hötzer K, Rentzsch A, Rädle-Hurst T, Böttler P, Vogel M, Vogt M, Lemmer J, Stiller B, Abdul-Khaliq H

74. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Mannheim 27.-29.03.2008. *Clinical Research in Cardiology* 2008;97- Suppl 1:P1483

NT-proBNP als Hinweis für eine regionale myokardiale Dysfunktion und einer resultierenden Dyssynchronie bei erwachsenen Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel?

T.Rädle-Hurst, K.Hötzer, A.Rentzsch, M.Müller, H.Abdul-Khaliq.

41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Weimar, 3.-6.10.2009. *Clinical Research in Cardiology* 2009

Kardiale Dyssynchronie bei Jugendlichen und Erwachsenen mit operativ korrigierter Fallotscher Tetralogie (TOF) – Evaluation mit der neuen 2D-Strain Methode

Müller M, Hötzer K, Rentzsch A, Böttler P, Vogel M, Vogt M, Lemmer J, Stiller B, Berger F, Abdul-Khaliq H.

39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Neu-Ulm, 6.-9.10.2007. *Clinical Research in Cardiology* 2007;96(9):688.

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Dissertation tatkräftig zur Seite standen.

Herrn Prof. Dr. Hashim Abdul-Khaliq für die freundliche Überlassung des Themas und die hervorragende fachliche Betreuung der Arbeit. Die jederzeit möglichen Besprechungen und konstruktiven Anregungen haben nicht zuletzt zum Erfolg dieser Arbeit geführt.

Frau Dr. Tanja Rädle-Hurst für die sehr gute Betreuung und die Korrektur der Arbeit sowie Herrn Dr. Axel Rentzsch für die Einarbeitung in die Thematik.

Dem Kompetenznetz für Angeborene Herzfehler, insbesondere Frau Prof. Dr. Brigitte Stiller und Frau Dr. Ulrike Bauer, für die Ermöglichung und Unterstützung der Studie.

Herrn cand. med. Kai Hötzer für die gute Zusammenarbeit und die Durchführung der Intra-observer-Studie.

Herrn Prof. Dr. Titus Kühne und Herrn Dr. Philipp Beerbaum, in deren Zusammenarbeit die Messung und Auswertung der MRT-Daten erfolgte.

Frau Brigitte Peters vom Biometrischen Institut Magdeburg für die kompetente statistische Beratung.

Meiner Freundin Corinna für das Korrekturlesen der Arbeit.

Meinen lieben Eltern und Großeltern, die mich in allen Phasen meiner Ausbildung unterstützt und mir ein sorgenfreies Studium ermöglicht haben.