

Aus der Klinik für Pädiatrische Kardiologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Hashim Abdul-Khaliq

***3D-Strain- und Dyssynchronie-  
Analyse des  
linken Ventrikels bei Patienten mit operativ  
korrigierter Fallot'scher Tetralogie***

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät***

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018

Vorgelegt von: Anna Dite  
Geb. am: 06.06.1987 in Ventspils



## Inhaltsangabe

<b>1. Zusammenfassung</b>	<b>5</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>9</b>
<b>2.1. Einführung und Fragestellung</b>	<b>9</b>
<b>2.2. Das Krankheitsbild der Fallot'schen Tetralogie</b>	<b>11</b>
Epidemiologie, Anatomie, Physiologie, Geschichte, Leitsymptome	11
Therapiemaßnahmen	13
Postoperativer Verlauf, Nachsorge nach Korrekturoperation	16
<b>2.3. Diagnostik</b>	<b>18</b>
2.3.1. Echokardiografische Diagnostik	18
M-Mode und Doppler / 2D Transthorakale Echokardiografie	18
3D Transthorakale Echokardiografie	19
3D Volumetrie mit TomTec	22
3D-Strain-Imaging mit GE / Deformationsparameter Strain	25
2.3.2. Weitere Diagnostik: EKG, MRT	30
<b>3. Beobachtungsgut und Methodik</b>	<b>31</b>
<b>3.1. Beobachtungsgut – Patienten und Kontrollgruppe</b>	<b>31</b>
<b>3.2. Methodik – Transthorakale Echokardiografie</b>	<b>34</b>
Datenakquisition	34
Aufteilung LV Segmente in Anterior und Posterior	35
Auswertung der 3D-Untersuchungen	35
<b>3.3. Statistische Analyse</b>	<b>36</b>
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>37</b>
<b>4.1. Methode</b>	<b>37</b>
4.1.1. Interobserver Variabilität	37
4.1.2. Auswertbarkeit regionale Strainanalyse	37
4.1.3. Volumetrie im M-Mode und 3D	38
4.1.4. Zusammenhang zwischen der Dyssynchronie (SDI) und Ejektionsfraktion	39
<b>4.2. Patienten</b>	<b>40</b>
4.2.1. Einfluss von Geschlecht, Alter, Körperoberfläche auf globale 3D Parameter	40
4.2.2. Volumetrie im M-Mode, 3D Tomtec, 3D GE, MRT	40
4.2.3. Regionale und globale Strainwerte	43
4.2.4. SDI bei Kontrollgruppe und TOF-Patienten	45
4.2.5. Zusammenhang zwischen der Ejektionsfraktion	47
4.2.1. QRS-Dauer	49
4.2.2. Einfluss der OP-Methoden	51
4.2.3. Einfluss rechtsventrikulärer Parameter auf linksventrikuläre Strainwerte	54
4.2.3.1. Rechtsventrikuläre Druckbelastung	55
4.2.3.3. Rechtsventrikuläre Volumenbelastung	57
4.2.4. Einfluss konventioneller echokardiografischer linksventrikulärer Parameter auf linksventrikuläre Strainwerte	58

<b>5. Diskussion</b>	<b>59</b>
<b>5.1. Myokardiale Funktion bei Fallot'scher Tetralogie</b>	<b>59</b>
<b>5.2. Diskussion Methodik</b>	<b>60</b>
<b>5.3. Globaler, regionaler 3D-Strain</b>	<b>64</b>
Dyssynchronie	69
Ejektionsfraktion	72
QRS-Dauer	73
OP-Methoden	74
Einfluss der rechtsventrikulären Druckbelastung auf die linksventrikuläre Funktion	75
Einfluss der rechtsventrikulären Volumenbelastung auf die linksventrikuläre Funktion	76
<b>5.4. Limitationen</b>	<b>77</b>
<b>6. Schlussfolgerung</b>	<b>78</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>81</b>
<b>8. Bibliografie</b>	<b>87</b>
<b>9. Tabellenverzeichnis</b>	<b>88</b>
<b>10. Publikationen</b>	<b>89</b>
<b>11. Dank</b>	<b>90</b>
<b>12. Lebenslauf</b>	<b>91</b>

## 2. Zusammenfassung

**Einleitung** Bei Patienten mit operativ korrigierter Fallot'scher Tetralogie (TOF) ist zusätzlich zu dem rechten Ventrikel auch der linke Ventrikel (LV) in seiner Funktion eingeschränkt. Mittels dreidimensionaler echokardiografischer Untersuchung ist neben einer verbesserten Volumetrie auch die Bestimmung des Systolic Dyssynchrony Index (SDI) und die Analyse regionaler Strainwerte in longitudinaler, circumferentieller und radialer Richtung möglich.

**Methode** Bei 44 asymptomatischen Jugendlichen und Erwachsenen nach Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie und 62 altersgleichen Herzgesunden wurden echokardiografisch 3D-Datensätze in Echtzeit akquiriert. Mittels spezieller Software wurde die 3D-Ejektionsfraktion, der SDI (Systolic Dyssynchrony Index, Standardabweichung der Zeit zum Erreichen des minimalen Volumens aus 16 regionalen Myokardvolumina, Tomtec) und die longitudinalen, circumferentiellen und radialen Strainwerte in 17 Segmenten des LV (LVQ-Analyse, GE) bestimmt. Als Flächenstrain wurde das Produkt aus longitudinalem und circumferentielltem Strain berechnet.

**Ergebnisse** Volumetrisch fand sich eine hoch signifikant erniedrigte Ejektionsfraktion und ein hoch signifikant erhöhter SDI im linken Ventrikel bei den TOF Patienten. Die globalen Strainwerte GLS ( $p < 0.0001$ ), GCS ( $p = 0.006$ ) und GRS ( $p = 0.011$ ) waren im linken Ventrikel bei den Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt.

Von den in der regionalen Strain-Analyse untersuchten Segmenten waren in der TOF-Gruppe 82% (2445 aus 2992 Segmenten) und in der Vergleichsgruppe 91% (3839 aus 4216 Segmenten) auswertbar.

Hochsignifikant erniedrigte Strainwerte waren im radialen, longitudinalen und Flächen-Strain im Bereich mitt-anteroseptal und apikal-septal lokalisiert. Eine Untergruppierung der Patienten zeigte, dass TOF-Patienten mit schlechteren LVEF, SDI, QRS-Dauer, RVSP und bei Homograft OP zusätzlich mehr signifikant erniedrigte circumferentielle Segmente aufweisen.

**Schlussfolgerung** Die Echtzeit-Strain-Analyse in drei Bewegungsrichtungen anhand von Volumendatensätzen ist bei Fallot-Patienten zuverlässig möglich. Die reduzierte LVEF scheint am stärksten durch topographisch am rechtsventrikulären Ausflusstrakt begrenzte Segmente bedingt zu sein. Somit scheint die Resektion von Muskelbündeln und Patcherweiterung des RVOT direkt die Funktion der linken Kammer im Langzeitverlauf zu beeinträchtigen. Der GLS ist der aussagekräftigste globale Strain zur Detektion des Deformationsdefizits des LV bei Patienten nach Fallotkorrektur. Der circumferentielle Vektor macht latente Störungen des LV-Myokards sichtbar.

## Summary

### **3D-strain and dyssynchrony-analysis of the left ventricle in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot**

**Introduction** In patients with surgically repaired tetralogy of Fallot (TOF) the left ventricle (LV) is reduced in its function. Threedimensional echocardiography offers not only the volumetric analysis, but also the determination of the Systolic Dyssynchrony Index (SDI) and the analysis of the regional Strain in longitudinal, circumferential and radial direction.

**Methods** The study included 44 asymptomatic juveniles and adults after repair of tetralogy of Fallot and 62 healthy controls of the same age, who had 3D-echocardiography in real-time. The 3D ejection fraction, the SDI (Systolic Dyssynchrony Index, standard deviation of the duration to reach the minimal volume in 16 regional myocardial segments, Tomtec) and the regional strains of the 17 LV-segments (LVQ-analysis, GE) were determined within a single beat three dimensional dataset. The product of longitudinal and circumferential strain was calculated as area strain.

**Results** 3D volumetric analysis revealed a highly reduced LV-ejection fraction in addition to significant elevated SDI in the TOF patients in comparison to healthy controls. The global strain parameters GLS ( $p < 0.0001$ ), GCS ( $p = 0.006$ ) and GRS ( $p = 0.011$ ) were significantly reduced in LV. Regarding the regional strain analysis in the TOF-patients 82% (2445 out of 2992 segments) and 91% (3839 out of 4216 segments) in the control group were adequate for analysis. Highly significant reduced regional strains were localized in radial, longitudinal and area strain in the mid-antero-septal und apical-septal region. By dividing the patients in subgroups in regard to LVEF, SDI, QRS-duration and type of surgery, regional circumferential strain values were able more adequately to identify the TOF patient with altered LV function.

**Conclusion** 3D echo analysis of the LV accompanied with 3D with volumetric measurements of LV systolic and diastolic volumes are reliable to determine the global and regional myocardial function in patients after TOF repair. The GLS has the highest validity for detection of deformation deficits in LV, compared to other global strains. The circumferential strain reveals latent regional LV-myocardial dysfunction, which seems to be related to the corrective surgery in the right ventricular outflow tract.

### 3. Einleitung

#### 3.1. Einführung und Fragestellung

Das Langzeitüberleben nach korrigierter Fallot'scher Tetralogie ist außerordentlich gut und konnte bereits in der frühen Geschichte der Herzchirurgie nachgewiesen werden. [54]

Dennoch wurde bereits in mehreren Studien beschrieben, dass Patienten nach operierter Fallot'scher Tetralogie sowohl eine eingeschränkte rechtsventrikuläre, wie auch linksventrikuläre Pumpfunktion haben. [2,3]

Systolische linksventrikuläre (LV) Dysfunktion in Kombination mit verbreiterem QRS-Komplex ist ein Risikofaktor für einen plötzlichen Herztod nach Korrektur der Fallot'schen Tetralogie. [26]

Mittels 2D Speckle Tracking [55] und Gewebedoppler bzw. Tissue Velocity Imaging (TVI) [84, 20] wurde bereits gezeigt, dass die regionale linksventrikuläre Funktion bei Patienten nach Korrektur der Fallot'schen Tetralogie reduziert ist und in Zusammenhang mit dem rechtsventrikulären Volumen steht. Dabei konnte eine hoch signifikante Korrelation zwischen reduzierter rechtsventrikulärer Strain Rate mit der erhöhten QRS-Dauer entdeckt [84], sowie die Korrelation zwischen dem rechtsventrikulären enddiastolischem Volumen und Einschränkung der linksventrikulären circumferentiellen globalen Strainwerte und des Strain Rates festgestellt werden. [20]

Dreidimensionales Speckle Tracking zeigt neue Möglichkeiten auf, um regionale Deformation mit Volumendarstellung mit einem Herzschlag darzustellen.

Es gibt zum Zeitpunkt keine nicht-invasive Goldstandard Technik, um regionale Myokardabschnitte im dreidimensionalen Raum validieren zu können. [56]

Im Rahmen dieser Dissertation soll auf folgende Fragestellungen eingegangen werden:

- Wie verhält sich die globale und regionale Deformation des linken Ventrikels bei Patienten nach TOF Korrektur im Langzeitverlauf und welche Einflussfaktoren gibt es auf diese Messungen?
- Welche Faktoren beeinflussen die Dyssynchronie des linken Ventrikels im Langzeitverlauf?
- Ist die Messung der LV-Volumina und 3D Strainwerte mittels 3D Echokardiographie mit relevanter Interobserver-Variabilität verbunden?
- Wie zeigen sich die zwei unterschiedlichen Methoden GE und TomTec zur Evaluation der Ventikel Volumina und der LV-EF im Vergleich?

### 3.2. Das Krankheitsbild der Fallot'schen Tetralogie

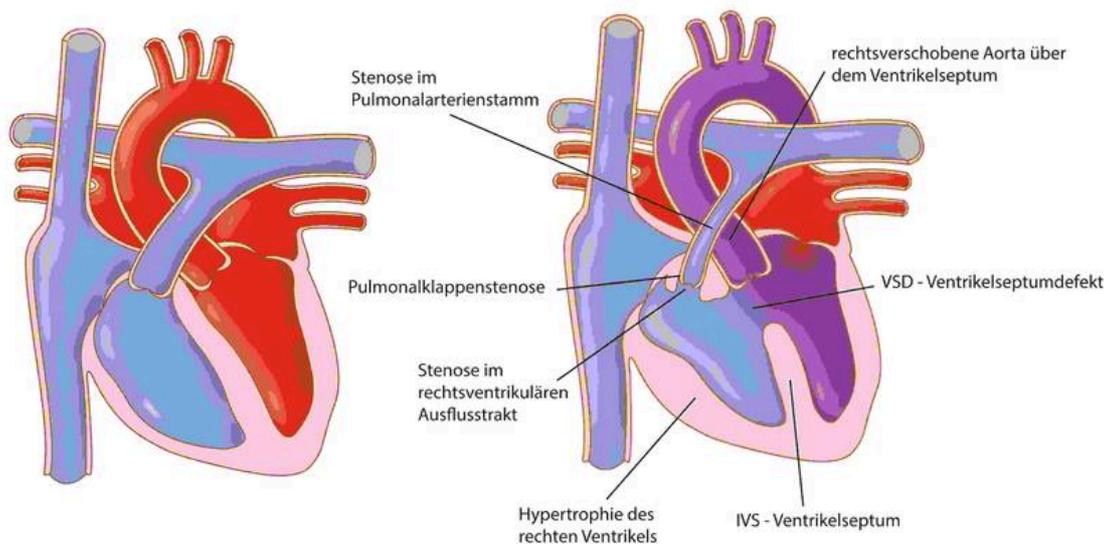
#### Epidemiologie, Anatomie, Physiologie, Geschichte, Leitsymptome

Das Risiko als Mutter ein Neugeborenes mit einem Herzfehler zur Welt zu bringen liegt bei 1:100 (AHF-Gesamtprevalenz 1,08%). Der häufigste angeborene zyanotische Herzfehler ist die Fallot'sche Tetralogie mit einer Prävalenz von 2,7 auf 10 000 Neugeborene. Die geschlechtliche Verteilung liegt zwischen Jungen und Mädchen bei 1,42:1. [49]

Ohne eine operative Korrektur der Fallot'schen Tetralogie überleben 66% der Patienten das erste Lebensjahr und 24% das 10. Lebensjahr. [17]

Morphologisch ist die Fallot'sche Tetralogie durch folgende anatomische Malformation gekennzeichnet: (Abb. 1)

- Obstruktion des rechten ventrikulären Ausflusstrakts
- Ventrikelseptumdefekt
- Überreitende Aorta über diesem Defekt mit Dextroposition
- Rechtsherzhypertrophie als Folge der Obstruktion im rechtsventrikulären Ausflusstrakt [59]



**Abbildung 1: Vergleich gesundes Herz (links) und Herz mit Fallot'scher Tetralogie (rechts)**

Durch eine Entwicklungsstörung des Herzens während der Embryogenese verlagert sich das Outlet-Septum nach anterior-superior und stenosierte fibromuskulär oder rein muskulär den Ausflusstrakt des rechten Herzens in die Lunge. [69]

Auch der Ventrikelseptumdefekt und die überreitende Aorta sind auf diese Verlagerung zurückzuführen. Durch die unphysiologische Hämodynamik entsteht eine Druckbelastung der rechten Herzkammer, die sekundär zu einer Rechtsherzhypertrophie führt. Als Folge der Malformation des Herzens entwickeln sich die Lungenarterien nicht adäquat und bleiben hypoplastisch, so dass nicht ausreichend oxygeniertes Blut durch die Lungen zirkuliert. Im zeitlichen Verlauf nimmt die Obstruktion progredient zu, ein Rechts-Links Shunt über dem VSD nimmt dramatisch zu, und die Kinder entwickeln häufig zyanotische Anfälle [59], so dass eine operative Korrektur bzw. eine palliative Operation zur Überbrückung indiziert ist.

Als Erster erkannte Etienne-Louis Arthur Fallot bereits im 17. Jahrhundert die Kombination der anatomischen Defekte, die man heute unter der Fallot Tetralogie zusammenfasst und nannte sie 1888 „Maladie bleue“. Dies lässt sich auf das häufigste Symptom eines zyanotischen Herzfehlers zurückführen: die Blaufärbung der Haut, auch Zyanose genannt. [80]

Sowohl die zentrale Zyanose („blue Fallot“) durch den Rechts Links Shunt, die vor allem bei Anstrengung wie Schreien beim Säugling zum Vorschein tritt, wie auch das laute systolische Herzgeräusch durch die Pulmonalstenose, sind die beiden Leitsymptome dieses Herzfehlers. [80]

Die Schwere dieser Herzfehlbildung variiert stark und hängt von der Ausprägung der einzelnen anatomischen Defekte ab. Entscheidend für die Beurteilung der Schwere des Herzfehlers ist vor allem das Ausmaß des Ventrikelseptumdefekts und der rechtsventrikulären Obstruktion. Je schwerwiegender der Herzfehler desto ausgeprägter die Symptomatik und Komplikationen. Der Behandlungsverlauf kann sich durch unterschiedliche Progredienz der Symptome und Zunahme der Komplikationen innerhalb einer Patientengruppe unterscheiden. [80, 69]

Die Größe des Rechts-Links-Shunts resultiert aus der Ausprägung der Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts und der Hypoplasie der Lungenarterien.

Allerdings kann bei einer geringen Obstruktion ein Links-Rechts-Shunt über dem Ventrikelseptumdefekt ohne Zyanose entstehen, man spricht dann von „pink Fallot“.  
[85]

Ist ein Defekt des Herzfehlers in einem besonders starken Grad ausgeprägt ist von einer komplexen Fallot Tetralogie die Rede. Ist die Pulmonalklappe ganz verschlossen, spricht man von Fallot mit Pulmonalklappenatresie. Bei einem Fallot mit Double Outlet Right Ventricle (DORV) handelt es sich um eine stark sinistral verlagerte Aorta in den rechten Ventrikel. [80]

Im Verlauf können bei den Patienten Komplikationen auftreten, die die Dringlichkeit einer Operation erhöhen. Dazu gehört der hypoxämische Anfall, der sich durch anfallsartiges tiefzyanotisches Hautkolorit äußert und sich bis zu Muskeltonusverlust, Bewusstlosigkeit und einem Ganzkörperkrampfanfall steigern kann. Vor der Zeit der chirurgischen Therapie der Fallot'schen Tetralogie, waren hypoxämische Anfälle eine häufige Todesursache. [31]

Weitere Todesursachen bei nicht korrigierter Fallot'scher Tetralogie sind zum einen die Hypoxämie, die zu hypoxämischen Anfällen führen kann oder Thrombembolien, welche durch einen erhöhten kompensatorischen Hämatokrit im Blutkreislauf gekennzeichnet sind. [12, 49]

### Therapiemaßnahmen

#### Geschichte Chirurgie

Bereits 1944 wurde in den USA eine Palliativoperation zur Lebenserhaltung des Kindes mit Erfolg umgesetzt und nach dem Operateur Dr. Alfred Blalock „Blalock-Taussig-Shunt“ benannt.

Im Jahre 1954 erfolgte durch Dr. C. Walton Lillehei die erste erfolgreiche operative Totalkorrektur am Kind in den USA. [80]

Eine solche operative Totalkorrektur wird in vielen Zentren zwischen dem dritten und sechsten Lebensmonat durchgeführt, um frühzeitig eine Herzinsuffizienz durch Rechtsherzbelastung vorzubeugen. [31]

## Operative Therapieoptionen

Die Operation zur Primärkorrektur ist prinzipiell bei jedem Patienten mit Fallot'scher Tetralogie mit unkomplizierter Lungenperfusion indiziert. Bei gravierender Zyanose oder nach hypoxämischem Anfall ist die Dringlichkeit einer operativen Intervention besonders hoch. Die Ergebnisse innerhalb des ersten Lebensjahres nach einer Primärkorrektur sind gut und nahezu alle Patienten überleben diese OP heutzutage. [17, 31, 69]

Hauptziel der Korrekturoperation ist die Wiederherstellung einer adäquaten Lungenperfusion durch Beseitigung der Obstruktion im Ausflusstrakt und Verschluss des VSDs und somit eine Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit. [69]

Bei den meisten Patienten ist eine operative Korrektur bereits während des ersten Lebensjahres möglich. Die Letalität bei operativer Korrektur ist zurückgegangen und liegt heutzutage bei 2 bis 4% [69], was auf ein besseres OP Management und eine verbesserte Operationstechnik zurückzuführen ist. [80]

Bei einer Primärkorrektur wird zunächst das Herz kardioplegiert und an eine Herz-Lungen-Maschine angeschlossen. Der Zugang ins Herz wird mittels Ventrikulotomie in den Truncus pulmonalis erreicht, sollte der transatriale Zugang in den Ventrikel nicht ausreichend sein. Der Ventrikelseptumdefekt wird mit einem Dacron-Patch verschlossen. Im Anschluss verschafft sich der Herzchirurg einen Überblick über das Ausmaß der rechtsventrikulären Obstruktion und reseziert stenosiertes Gewebe ohne den Aufhängeapparat der Trikuspidalklappe zu verletzen. Die Inzision des Ventrikels und des Truncus pulmonalis wird bei hypoplastischem Pulmonalklappenring mit einem transannulären Patch vernäht, bei hypoplastischer Hauptstammarterie reicht die Patcherweiterung bis zu der Bifurkation. Ein transannulärer Patch führt immer zur Dilatation des rechten Ventrikels und einer Pulmonalklappeninsuffizienz. Wird bereits beim Anlegen des Patches eine leichte Pulmonalklappeninsuffizienz (PI) belassen, so bleibt die PI konstant. Eine PI ist funktionell günstiger für den rechten Ventrikel, als eine Restenose.

Bei einer atretischen Pulmonalklappe wird ein klappentragendes Conduit (Homograft /Xenograft) verwendet, das allerdings mit der Zeit verkalken kann und zudem nicht mitwächst, so dass interventionelle Ballondilatationen oder eine Re-Operation notwendig werden können. Bei einer Sekundärkorrektur wird erneut ein Homograft eingesetzt oder es kann bei Kindern über 5 Jahren und einem Gewicht von über 30 kg als minimalinvasive Alternative die Melodyklappe eingesetzt werden. Bei einer symptomatischen PI oder einer PI mit einem Blutrückfluss von >30% ist eine Re-OP indiziert. [69, 80, 82]

Der Zeitpunkt einer Re-Operation muss individuell mithilfe von diagnostischer Unterstützung entschieden werden.

Von einer ausreichenden Korrektur wird ausgegangen, wenn der rechtsventrikuläre Druck unter 60% des linksventrikulären Drucks liegt. [69]

Dies kann während der Operation in der rechten Kammer gemessen werden, sobald die Herz-Lungen-Maschine abgeschlossen ist. [69]

Bei multifokaler Lungenperfusion muss der operative Ablauf durch die erhöhte Komplexität der Anatomie für jedes Kind individuell geplant werden. [69]

Ist die Primärkorrektur nicht möglich greift man als Notlösung auf palliative Therapieformen zur Überbrückung zurück und die definitive Totalkorrektur folgt später. [80]

Palliative Maßnahmen werden nur noch durchgeführt, wenn eine Totalkorrektur kontraindiziert ist, wie etwa bei zu niedrigem Gewicht, einem hypoplastischem Lungengefäßbett oder Koronaranomalien. [31]

Palliativ operieren lässt sich die Fallot'sche Tetralogie mit Anlage des modifizierten Blalock-Taussig Shunts, bei dem via Anastomose sauerstoffreiches Blut rückwärts über einen aortopulmonalen Shunt in den Lungenkreislauf geleitet wird. Ein weiterer Eingriff ist die Erweiterung des RVOT. [80]

Interventionell lässt sich palliativ mit einem Herzkathetereingriff die Lungenperfusion verbessern, indem man die Pulmonalklappe ballondilatiert und einen Stent in den Dt. arteriosus einsetzt. Eine Ballondilatation ist allerdings nur bei einer valvulären Pulmonalstenose effektiv, nicht bei einer infundibulären Stenose. [31, 70, 80]

## Postoperativer Verlauf, Nachsorge nach Korrekturoperation

Die Prognose bei TOF-Kindern nach Korrektur-Operation ist heutzutage sehr gut. Nach einigen Jahren bestehen gegenüber den Altersgenossen kaum Unterschiede in der Entwicklung und TOF-Kinder leben weitgehend ein normales Leben. 90% der Patienten sind körperlich leistungsfähig und dürfen Sport mit mittlerer Dynamik ausüben.

1997 wurde eine Studie zum Überleben von operierten Fallot'schen Patienten durchgeführt, welche nach 10-, 20-, 30- und 36-Jahren eine Überlebensrate von 97%, 94%, 89% und 85% zeigt. 25 Jahre nach Korrektur-OP macht die Mortalität nach dieser Studie einen Sprung von 0.24% pro Jahr auf 0,94% pro Jahr. Die häufigsten Todesursachen sind zum einen der plötzliche Herztod und zum anderen die Herzinsuffizienz. [31, 57]

Lebenslange kardiologische Nachsorge ist wichtig, um Herzrhythmusstörungen, eine Pulmonalklappeninsuffizienz oder eine systolische Dysfunktion des linken Ventrikels frühzeitig zu erkennen. [59]

Es wird auch asymptomatischen TOF-Patienten empfohlen sich zur jährlichen Nachsorge bei einem Kinderkardiologen oder einem Kardiologen vorzustellen. Als Basisuntersuchungen werden ein 12-Kanal-EKG abgeleitet und als Goldstandard eine echokardiografische Diagnostik durchgeführt. Bei bedeutsamer Pulmonalklappeninsuffizienz oder zunehmender rechtsventrikulärer Vergrößerung empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie alle 3 Jahre zusätzlich ein Langzeit-EKG und ein MRT. Eine Spiroergometrie wird alle 5 Jahre empfohlen. [85]

Das EKG dient bei Fallot Patienten dazu eine Zunahme der QRS-Breite von über 3,5 msec/Jahr oder über 180 msec auszuschließen. [85]

Je länger die QRS-Zeit, desto größer ist die Rechtsherzhypertrophie ausgeprägt. Eine andere Ursache für eine verlängerte QRS-Zeit kann die operative Schnittführung im Herzreizleitungs- systems und damit verbundene Vernarbungen sein. [80]

Ab einer QRS-Zeit über 180 msec bzw. einer jährlichen Zunahme von 3.5 msec/Jahr ist das Risiko für Herzrhythmusstörungen und eines gefürchteten plötzlichen Herztodes besonders hoch.

Eine Bradykardie kann auch ein Indikator für das Risiko eines plötzlichen Herztodes sein. [18]

Grundsätzlich ist das Risiko nach einer korrigierten Fallot'schen Tetralogie 25 bis 100 Mal größer am plötzlichen Herztod zu versterben als bei einer Kontrollgruppe. [73]

Mithilfe der Echokardiografie wird zum einen die Diagnose festgestellt und zum anderen werden diese Bilder zur operativen Vorbereitung erhoben. Auch bei einer Nachsorgeuntersuchung ist die Echokardiografie die Untersuchung der ersten Wahl. Folgende Parameter sollen nach Möglichkeit sorgfältig erhoben und dokumentiert werden:

- Pulmonalklappe: Durchmesser der Klappe, Darstellung der Bifurkation, Durchmesser der Pulmonalarterien, Doppleranalyse
- Rest-VSD Ausschluss
- Aorta: Darstellung der Aorta und des Aortenbogens
- Koronararterien: Ausschluss einer Anomalie [85]

60% bis 90% aller Patienten entwickeln nach einer Totalkorrektur eine Pulmonalklappeninsuffizienz und dies gilt als bedeutendstes Langzeitproblem nach operativer Korrektur. Als Folge entsteht eine Volumenbelastung der rechten Herzkammer sowie eine Dilatation des rechten Ventrikels und eine damit einhergehende eingeschränkte Pumpfunktion, d.h. Rechtsherzinsuffizienz. Eine Symptomatik, wie eine Einschränkung der Belastbarkeit, ist eine Indikation für eine Re-Operation. Ziel der Nachsorge ist jedoch schon vorher abzuschätzen wann ein erneuter operativer Eingriff von Vorteil ist. [80]

Weitere Spätkomplikationen sind eine residuale Obstruktion des RV-Ausflusstraktes, ein Aneurysma des rechten Ventrikels nach Patch-Erweiterung, ein Rest-Ventrikelseptumdefekt, eine Aortenwurzeldilatation, eine Aorteninsuffizienz und eine linksventrikuläre Dysfunktion. [31]

### 3.3. Diagnostik

#### 1.1.1. Echokardiografische Diagnostik

##### M-Mode und Doppler / 2D Transthorakale Echokardiografie

###### Methodische Grundlagen Echo

Jede Ultraschalldiagnostik funktioniert nach dem Puls-Echo-Prinzip, bei dem ein Schallkopf als piezoelektrisches Element dient, Schallwellen abgibt und reflektierte Wellen aufnimmt. Anhand der von der Gewebedichte abhängigen Reflexion (Impedanz) werden die empfangenen Signale als Graustufen auf dem Bildschirm dargestellt.

M-Mode (1950, Keidel) steht für Motion-Mode, stellt eindimensionale Strukturen des Herzens dar und wird mit einem Phased-Array-Schallkopf akquiriert, welcher nach Aussendung eines Pulses pausiert bis alle Reflexionen empfangen werden. Unterschiedliche Medien haben verschiedene Schallfähigkeiten (Impedanz), wodurch sich die Reflexion von Blut und Endokard bzw. Myokard unterscheidet. Ein Bild des linken Ventrikels in langer Achse wird mit M-Mode-Cursorlinie als schmaler Bildausschnitt im zeitlichen Verlauf, in Systole und Diastole, wiedergegeben, so dass jeweils Myokarddicke und Herzhöhliendiameter ausgewertet werden können.

Doppler-Verfahren erlauben eine Beurteilung der Blutflussgeschwindigkeit bzw. Gewebeschwindigkeiten. Das Verfahren basiert auf dem Doppler-Effekt (Doppler, 1842), der besagt, dass eine Frequenzänderung – die Dopplerfrequenz – passiert, wenn ein Objekt sich vom Empfänger wegbewegt bzw. auf ihn zubewegt. In der Echokardiografie ist das Objekt der Erythrozyt im Blut, der mit seiner Bewegung die Flussrichtung angibt und die Schallwellen vom Schallkopf reflektiert. Bewegt sich das Blut in Richtung Schallkopf, d.h. hochfrequent, wird der Blutfluss mit Farbdoppler rot dargestellt. Sich vom Schallkopf entfernendes Blut, mit niederfrequenter Reflexion, wird blau dargestellt. Turbulenter Blutfluss wird grün dargestellt, was hilfreich zur Klappendiagnostik oder zum Nachweis eines Ventrikelseptumdefekts ist.

Das erste Real-Time Sonografiegerät wurde 1961 von Edler eingeführt und zeigte bewegte Bilder, die durch einen sequenziell angeregten Schallkopf entstanden.

[16, 41]

## 3D Transthorakale Echokardiografie

### Methodische Grundlage 3D

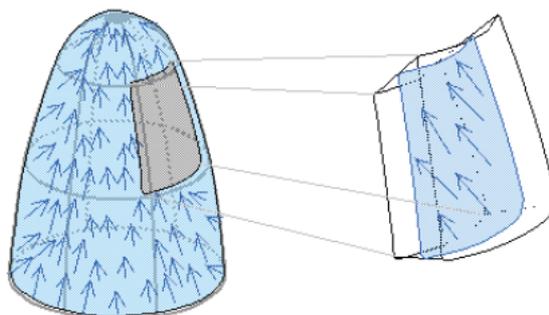
Erste 3D Bilder des Herzens entstanden durch computergesteuerte Rekonstruktion von zweidimensionalen Bildern, die EKG- und atem-getriggert waren und in mehreren Schnittebenen aufgenommen werden mussten. Eine Echtzeitwiedergabe ist hier nicht möglich.

### 2D Speckle Tracking

Der quantitativen Auswertung von 3D Echodaten liegt das Verfahren des Speckle Tracking zugrunde. Dabei werden Bildpunkte (Voxel) des dreidimensionalen Loops innerhalb eines Areals als Muster identifiziert und von Bild zu Bild wiedererkannt. Anhand des Vektors, der die Verschiebung einzelner Bildpunkte im Raum beschreibt, kann die Geschwindigkeit, der Strain und die Strain Rate des Areals berechnet werden. Die Trackingqualität hängt von der Auflösung der Bildpunkte und der Bildrate ab. Prinzipiell ist Speckle Tracking winkelunabhängig. Da jedoch bei Benutzung eines Sektorschallkopfes die laterale Auflösung im B-Bild mit größerer Tiefe abnimmt, nimmt folglich auch die Trackingqualität in lateraler Richtung ab.

### 3D Speckle Tracking

3D Speckle Tracking folgt einem Punkt, so dass eine Bewegung von zusammengeführten Punkten zu einer Bewegung einer Masse entsteht. Die Masse kann den ganzen Ventrikel umgeben oder man differenziert einzelne Massen (Abb. 2), dementsprechend einzelne Myokardsegmente und ihre Bewegung. 3D Speckle Tracking bietet gegenüber dem zweidimensionalen Speckle Tracking den Vorteil, dass keine Bewegungen von Bildpunkten aus der Ebene heraus stattfinden kann und somit weniger Bedarf für Drift Algorithmen besteht.



**Abbildung 2: Illustration Speckle Tracking an einem Myokardsegments**

Eine Validierung von 3D Speckle Tracking des linken Ventrikels erfolgte im Tiermodell mittels Sonomikrometrie an Schafen bereits 2009 durch Seo et al. aus Japan und bestätigte die Verlässlichkeit der Methode auch unter pharmakologischem Einfluss und unter ischämischen Interventionen. Bei der Sonomikrometrie wird der longitudinale, circumferentielle und radiale Strain in linksventrikulären Myokardsegmenten basal, mittig und apikal gezeigt. [72]

2011 veröffentlichten Seo et al. eine Studie, in der gezeigt wurde, dass 3D Speckle Tracking Veränderungen im regionalen linksventrikulären Myokard aufzeigen kann und vielversprechend zur Evaluierung von menschlicher regionaler Wandbewegung genutzt werden kann. [71]

Für beide Studien wurden echokardiografische Geräte der Firma Toshiba verwendet.

Im Jahr 2016 wurde von Bouchez et al. eine Studie veröffentlicht, die im Tierversuch erneut Schafe untersuchte. Bei diesen Schafen wurde nach inotroper Modulation und iatrogener Myokardischämie gezeigt, dass der 3D Strain circumferentiell und longitudinal verlässliche Werte zeigte, radiale Parameter jedoch nicht akkurat genug waren. [19]

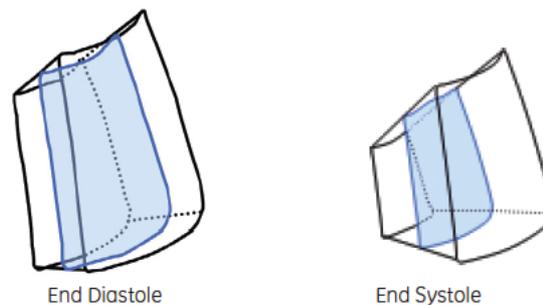
Bei einer Vergleichsstudie zwischen 3D Strain und 2D Strain aus dem Jahr 2009 von Saito et al. wurden 46 gesunde Erwachsene untersucht. Die Studie hat gezeigt, dass der longitudinale Strain im 3D-Tracking geringer und der circumferentielle Strain im 3D-Tracking höher als im 2D-Tracking gemessen wird, was auf Beachtung der dreidimensionalen Bewegung 3D Strain zurückgeführt wird. [66]

Eine Studie von Kaku et al. aus dem Jahr 2014 validiert die 3D Strain Analyse gegenüber dem MRT und beschreibt eine Abhängigkeit des Alters auf den LV Strain bei 19 Patienten, was als Myokardalterung bezeichnet wird. [37]

Eine 3D Untersuchung von 256 gesunden pädiatrischen Patienten wurde für eine Studie aus dem Jahr 2013 von Zhang et al. durchgeführt, um altersentsprechende Normwerte zu evaluieren. Es wurde gezeigt, dass das 3D Echoverfahren in Bezug auf die globalen LV Strainwerte reproduzierbar ist und es nur geringe altersabhängige Abweichungen beim GLS und GCS gibt, aber keine im GRS. Diese Abweichungen sind statistisch signifikant, allerdings klinisch nicht relevant. [88]

### 3D-Speckle Tracking Analyse

Die Auswertung erfolgt semiautomatisch. Dabei werden von der Software endokardiale und epikardiale Grenzen detektiert, sodass das Volumen innerhalb dieser Grenzen als Myokard angesehen wird. Durch den Herzzyklus hindurch werden die Grenzen Bild für Bild beibehalten (Abb. 3). Der Benutzer kann von der Software falsch generierte Grenzen des linken Ventrikels manuell korrigieren.



**Abbildung 3: LV Myokardsegment Veränderung während eines Herzzyklus**

Mit der 4D Echokardiografie ist eine Echtzeitwiedergabe des schlagenden Herzens möglich. Diese beruht auf dreidimensionalen Datensätzen, welche durch Matrix-Schallköpfe mit ihren pyramidenförmigen Schallvolumina akquiriert werden. Bereits im Matrix-Schallkopf wird ein Teil der Rechenleistung zur Bildgeneration geleistet. Rein optisch unterscheidet sich ein 3D-Schallkopf durch die größere Auflagefläche gegenüber konventionellen bzw. 2D-Schallköpfen.

Ein Matrix-Schallkopf besteht aus etwa 3000 in mehreren Reihen angeordneten piezoelektrische Elementen, die durch Parallelverschiebung und Aktivierung von Teilbereichen innerhalb des Schallkopfes ein Schallvolumen auf  $90^\circ$  in der Länge und  $30^\circ$  in der Breite darstellen können. Um die linksventrikuläre globale Herzfunktion zu analysieren müssen aufgrund des limitierten Winkels mehrere Herzzyklen gemessen werden. Während der Untersuchung kann ohne Zeitverzögerung rotiert werden oder der Fokus auf bestimmte Herzstrukturen (region of interest = ROI) gelegt werden. Wie bei einer konventionellen Echokardiografie werden Frequenzen von 2 bis 7,5 MHz benutzt. [43]

Ohne gute Schallqualität ist eine zuverlässige Rekonstruktion von 3D bzw. 4D-Daten nicht möglich. Die Software versucht aus dem 3D-Datensatz die automatische LV-Volumenuntersuchung umzusetzen, scheitert jedoch komplett bei schlechter Bildqualität, wodurch erst gar kein Ergebnis ausgegeben wird oder fehlerhafte Werte für Endokard- und Myokardgrenzen angezeigt werden. Aus diesem Grund ist vom

Anwender zu erwarten, dass er sehr gute Anatomie- und Physiologiekenntnisse hat um diese Fehler zu entdecken und die Ergebnisse in Frage stellen zu können.

Für diese Studie wurden bei allen Patienten 3D-Datensätze des linken Ventrikels in Echtzeit (4D) akquiriert und mit zwei Software Verfahren ausgewertet.

### 3D Volumetrie mit TomTec

Für die volumetrische Analyse des 3D-Datensatzes wurde eine Software der Firma TomTec (TomTec Imaging Systems GmbH, München/Deutschland) verwendet.

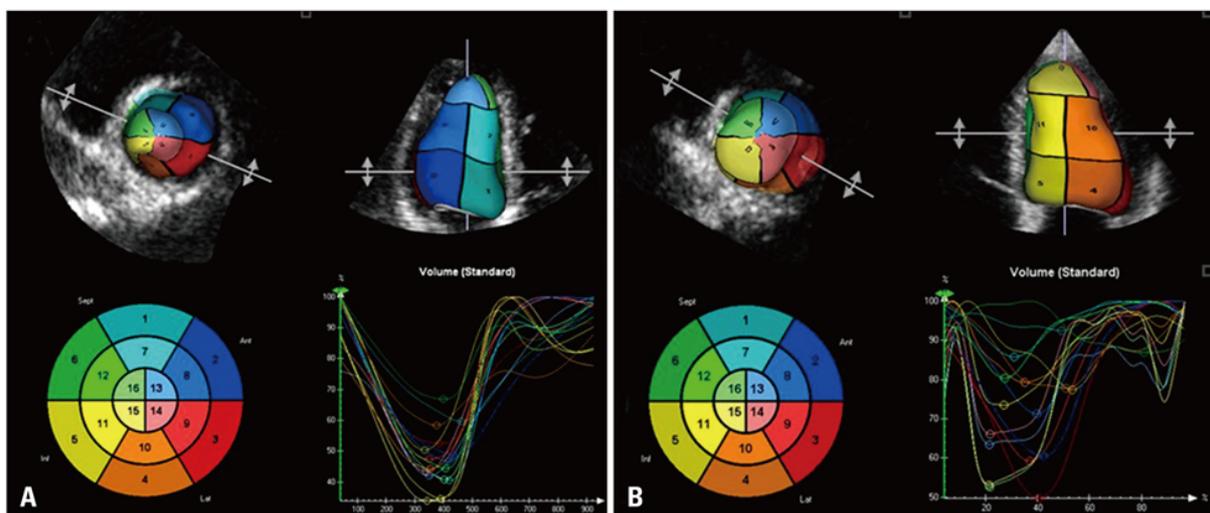


Abbildung 4: segmentale Kontraktionskurven, bulls eye, Darstellung LV Segmentierung

Die Ergebnisse werden als bulls eye (Abb. 4) von 16-Segmenten präsentiert. Für jedes Segment gibt es zur Darstellung eines Herzzykluses eine Volumenkurve. Je gleichmäßiger die Kontraktionskurven, desto synchroner die Kontraktion des linken Ventrikels.

Der Systolic Dyssynchrony Index, der SDI, mittelt die Zeit zum Erreichen des minimalen Volumen in allen 16 Segmenten und kann die Dyssynchronie in einer einzelnen Zahl beschreiben. Der Begriff des SDI wurde in der wissenschaftlichen Arbeit von Kapetanakis et al aus dem Jahr 2005 definiert. [38]

Je höher der SDI desto stärker die Dyssynchronie.

Die Einheit des SDI kann in % oder in ms angegeben werden. Ein physiologischer SDI liegt unter 10 % bzw. 100 ms.

Mit dem SDI von TomTec besteht nicht nur die Möglichkeit die Dyssynchronie zu detektieren, sondern diese bis zu einem gewissen Grad auch zu quantifizieren.

Die Erzeugung volumetrischer Datensätze läuft wie bei GE semi-automatisch ab, d.h. der Anwender muss die Oberfläche des Lumens des linken Ventrikels bestimmen und kann nach der automatischen Auswertung von TomTec eingreifen, wenn er Fehler der Software erkennen kann.

Nach der 3D-Echtzeitaufnahme wird bei TomTec am Computer zunächst der Loop mit der am besten geeigneten 3D Aufnahme ausgesucht. Dabei wird drauf geachtet, dass die Wände des linken Ventrikels während des ganzen Zyklus in der Aufnahme vollständig erkennbar sind und dass keine Artefakte die Aufnahme unterbrechen. Als nächstes startet man die Volumenanalyse mit TomTec und prüft, ob TomTec die Achsen richtig gesetzt hat und ob diese im Zentrum der Mitralklappe liegt. Dann markiert der Anwender in allen drei Achsen die Oberfläche vollständig mit Punkten, welche automatisch durch eine Linie verbunden werden. Die Software bestimmt selbstständig die Dicke des Myokards. Die selbst gesetzten Oberflächengrenzen können manuell vom Anwender korrigiert werden. Im Anschluss beginnt die automatische Auswertung der Zeit-Volumen-Analyse des linken Ventrikels.

Für jeden Patienten hat man wenn die Aufnahme fehlerfrei auswertbar ist nach der Bearbeitung des 3D-Datensatzes mit der Software TomTec folgende Parameter:

**Tabelle 1: 3D Echo Parameter bei der TomTec - Methode**

<b>Volumen</b>	EDV, ESV, EF, SV
<b>Dyssynchronie</b>	SDI
<b>Pro Proband</b>	5 Parameter

Eine Studie aus dem Jahr 2001 von Teupe et al. konnte bereits die TomTec Software zur Auswertung echokardiografischer Daten in Bezug auf linksventrikuläre Volumina und Aneurysma Volumina mit einem Tierversuch an Schweineherzen validieren. [76]

Weitere Studien zeigen, dass TomTec als Software eine etablierte Methode zur semiautomatischen Auswertung von dreidimensionalen Echoaufnahmen ist.

Eine norwegische Studie mit 35 Patienten von Jager et al. konnte 2009 nachweisen, dass die 3D Auswertung mit TomTec eine schnelle, reproduzierbare Methode ist und vergleichbare Messergebnisse wie das kardiale MRT liefert, um linksventrikuläre Volumen und die Ejektionsfraktion darzustellen. [36]

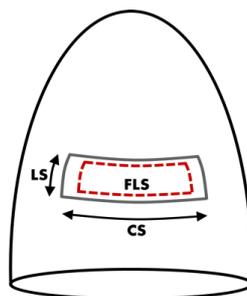
Eine rumänische Studie mit 103 Patienten von Muraru et al. stellte 2010 ähnliche Ergebnisse fest. Auch hier konnte eine gute Reproduzierbarkeit der 3D-Echo Werte nachgewiesen werden und vergleichbare Volumina und EF des linken Ventrikels dem des kardialen MRT gewonnen werden. [53]

### 3D-Strain-Imaging mit GE / Deformationsparameter Strain

Mit der Firma GE (General Electric Company, Boston/Massachusetts/USA) wurde eine Software entwickelt, die einen 3D Datensatz in einer Zeit-Volumen-Analyse in drei verschiedenen Bewegungsrichtungen bzw. Vektoren auswertet. Der longitudinale, der circumferenzielle und der radiale Vektor.

Was ist ein Strain? Der Strain ist die Verlängerung bzw. Verkürzung der Distanz zwischen zwei Punkten in einem dreidimensionalen Raum.

Der Strain bei GE kann in den drei Vektoren gemessen werden, sodass man die Punktverfolgung als longitudinalen, circumferentiellen und radialen Strain misst. Als Produkt des longitudinalen und circumferentiellen Strain erhält man den Flächen Strain (Abb. 5).



**Abbildung 5: Flächen Strain als Produkt aus longitudinalem und circumferentiellen Strain**

Der longitudinale Strain wird definiert als:

$$SL = 100 * (L - L_0) / L_0$$

L ist die longitudinale Länge des Segments und  $L_0$  die initiale Länge in der Enddiastole, Ende der Füllungsphase des Herzens (nach QRS-Komplex). Die Länge wird gemessen als die durchschnittliche Distanz aller Partnerpunkte in dem gemessenen Segment.

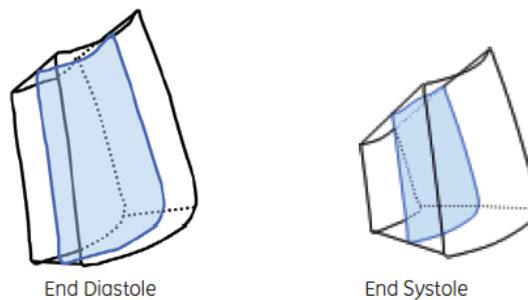
Der circumferentielle Strain wird nach dem gleichen Prinzip gemessen:

$$SC = 100 * (C - C_0) / C_0$$

Der Flächen Strain bildet sich aus dem Produkt des longitudinalen und circumferentiellen Strain:

$$SA = 100 \cdot (A - A_0) / A_0$$

In Abbildung 6 sieht man die Veränderung eines Myokardsegments innerhalb eines Herzzyklus.



**Abbildung 6: Illustration der Flächenveränderung im Herzzyklus**

In der Enddiastole ist der Ventrikel mit Blut gefüllt, die Fläche des Myokards ist groß, die Dicke des Myokards klein. In der Endsystole, in der das Myokard das Blut aus dem Ventrikellumen austreibt, ist die Myokardfläche klein, die Myokarddicke groß.

In einer Studie von Haim et al. konnte mit MRT Aufnahmen gezeigt werden, dass der Flächen Strain ischämische Areale am besten detektieren kann. [32]

Der radiale Strain wird definiert als:

$$SR = 100 \cdot (R - R_0) / R_0$$

$$\text{mit } R = V/A$$

oder

$$SR = -100 \cdot SA / (SA + 100)$$

V ist das konstante Volumen, was ein Myokardsegment während des Zyklus beibehält. A ist die Fläche des Myokardsegments, welche sich während des Zyklus verändert.

GE präsentiert seine Ergebnisse in einem bulls eye. Der Ventrikel wird nach American Heart Association in 16 bzw. 17 regionale Myokardsegmente geteilt. Alle regionalen Myokardsegmente des linken Ventrikels werden in drei Ebenen aufgeteilt. Basal, lokalisiert unterhalb der Mitralklappe, befinden sich 6 Segmente. Mittig weitere 6 Segmente und apikal 4 Segmente. Bei dem 17-Segment-Modell wird der Apex als 17. Segment isoliert betrachtet. Ein Bulls Eye hat außen 6 basale Segmente, mittig 6 Segmente und 4 bzw. 5 Segmente im apikalen Bereich (Abb. 6).

### Segmentation des linken Ventrikels

- |                        |                       |                     |
|------------------------|-----------------------|---------------------|
| 1. basal anterior      | 7. mid anterior       | 13. apical anterior |
| 2. basal anteroseptal  | 8. mid anteroseptal   | 14. apical septal   |
| 3. basal inferoseptal  | 9. mid inferoseptal   | 15. apical inferior |
| 4. basal inferior      | 10. mid inferior      | 16. apical lateral  |
| 5. basal inferolateral | 11. mid inferolateral | 17. Apex            |
| 6. basal anterolateral | 12. mid anterolateral |                     |

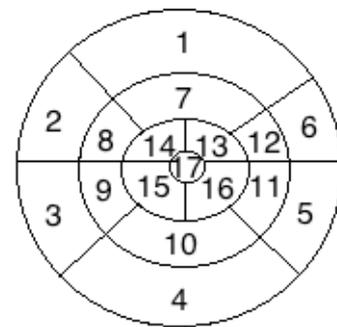


Abbildung 6: LV Segmentierung

Eine weitere Darstellung der Strainwerte aller regionalen Segmente kann in einem Diagramm gezeigt werden. Jedes Segment hat eine Kurve die ihm zugeordnet wird (Abb. 7). Die farbliche Verteilung innerhalb eines bulls eyes zeigt die Homogenität der Bewegung der Myokardsegmente und gibt qualitativ eine Einschätzung der Dyssynchronie.

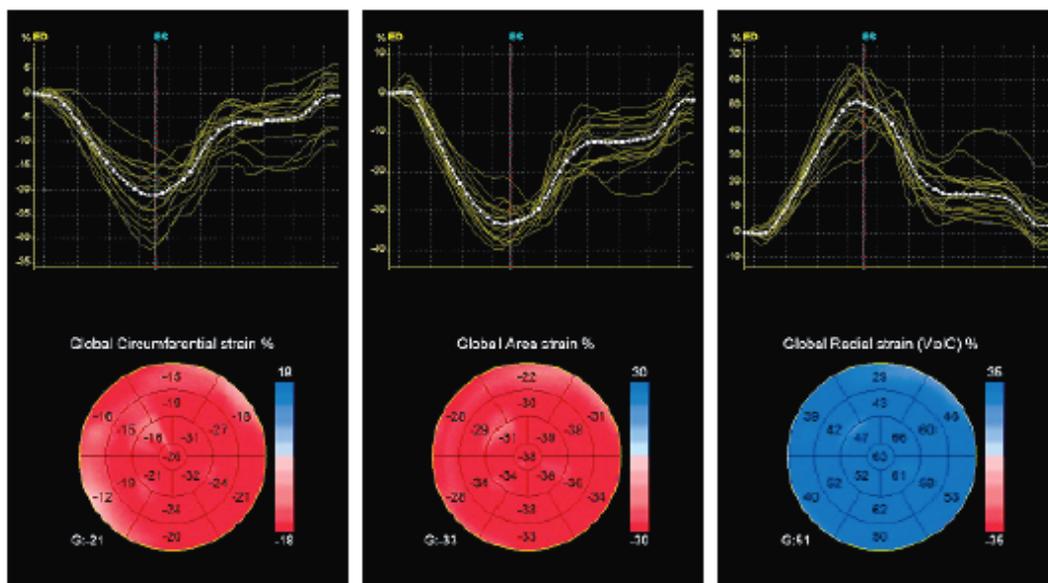


Abbildung 7: LV Analyse GE; circumferentieller Strain, Flächen Strain, radialer Strain

Alle 16 bzw. 17 Segmente formen als Mittelwert den globalen Strain, der für alle 4 Parameter errechnet wird: globaler longitudinaler Strain (GLS), globaler circumferentieller Strain (GCS), globaler Flächen Strain (GFS), globaler radialer Strain (GRS). (Abb. 7).

Wenn die Strainkurve eines Myokardsegments im Verlauf des Herzzyklus dem Anwender artifiziell erscheint kann sie aus der Wertung genommen werden. Für einen Herzzyklus typisch erwartet man zum Ende des Zyklus den gleichen Strain, wie zu Beginn des Zyklus. Gibt es eine Abweichung über 12% nimmt die Software GE Segmente selbstständig aus der Wertung. Dies kann manuell rückgängig gemacht werden, wenn der Anwender nach Kontrolle entscheidet, dass der regionale Strain wieder in die Wertung genommen werden soll. Ab drei nicht verwendeten Segmenten wird der globale Strain nicht mehr kalkuliert. [34]

Zur Erzeugung volumetrischer Datensätze nach Echtzeitaufnahme wird bei GE am Computer zunächst der Loop mit der besten 3D Aufnahme ausgesucht. Es gibt keine objektiven Parameter anhand derer man den richtigen Loop aussucht, dies basiert allein auf der Erfahrung des Anwenders und ist subjektiv. Die Voraussetzung ist, dass man die Mitralklappe und den Apex in der Aufnahme während des ganzen Zyklus erkennen kann und dass keine Bildsprünge oder Artefakte die Aufnahme unterbrechen. Als nächstes startet man die Volumenanalyse mit GE und markiert in allen 3 von GE vorgegebenen Achsen 2 Punkte im linken Ventrikel: die Mitte der Mitralklappe und die Herzspitze. Die Software bestimmt selbstständig die Grenzen des linken Ventrikels durch automatische Begrenzung des Endokards und auch die Dicke des Myokards. Die von GE generierten Grenzen können manuell vom Anwender korrigiert werden. Im Anschluss wird die automatische Auswertung der Zeit-Volumen-Analyse des linken Ventrikels begonnen und kann zu jedem Zeitpunkt des Herzzykluses evaluiert werden (Abb. 8).

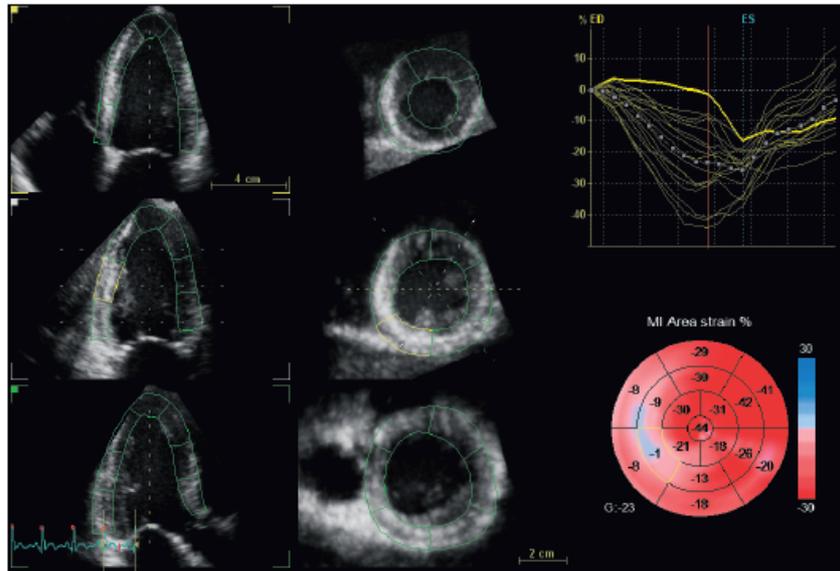


Abbildung 8: Segmentierung des LV mit GE, regionaler Flächen Strain, bulls eye

Wenn die Aufnahme fehlerfrei auswertbar ist hat man für jeden Patienten folgende Parameter nach der Bearbeitung des 3D-Datensatzes mit der Software GE:

Tabelle 2: 3D Echo Parameter bei der GE – Methode

<b>Volumen</b>	EDV, ESV, EF
<b>Masse</b>	Myokardmasse
<b>Globale Strain Werte</b>	GLS, GCS, GFS, GRS
<b>Radiale Strain Werte</b>	17 x longitudinale regionale Strain Werte 17x circumferentielle regionale Strain Werte 17x regionale Flächen Strain Werte 17x radiale regionale Strain Werte

### 1.1.2. Weitere Diagnostik: EKG, MRT

#### EKG

Das Elektrokardiogramm ist eine Standarduntersuchung in der Medizin und stellt durch Anlage externer Elektroden am Oberkörper und an den Extremitäten die Erregungsweiterleitung des Herzens als eine Linie dar.

Ein 12 Kanal Elektrokardiogramm wurde bei allen Patienten und Probanden mit einer Geschwindigkeit von 50 mm/s und 1mV/cm aufgenommen.

Der QRS Komplex beschreibt die Erregungsausbreitung über die Ventrikel. Nach Definition spricht man ab einer QRS Dauer von über 0,12 s von einem kompletten Schenkelblock.

#### MRT

Ein weiteres Verfahren zur Analyse der Myokardfunktion ist die Magnetresonanztomografie, welche als Goldstandard der nichtinvasiven kardialen Bildgebung gilt. Entscheidende Vorteile gegenüber der Echokardiografie sind eine höhere Genauigkeit und Reproduzierbarkeit von Herzvolumina bzw. segmentalen Myokardbewegungen. Allerdings muss nach der MRT-Aufnahme eine Datensoftware eingesetzt werden um die Daten auszuwerten, sodass gegenüber der 3D-Echokardiografie keine Echtzeitanalyse möglich ist. [68]

Bei 18 TOF-Patienten wurde eine magnetresonanz-tomografische Bildgebung mittels 1,5 Tesla System (Philips Medical Systems, Hamburg/Deutschland) durchgeführt, um einen möglichst exakten Vergleich der Herzvolumina der 3D-Echo-Methode zu ermöglichen.

## 4. Beobachtungsgut und Methodik

### 4.1. Beobachtungsgut – Patienten und Kontrollgruppe

Die TOF-Patientengruppe umschloss 44 asymptotische Patienten mit einer operativ korrigierten Fallot'schen Tetralogie, die sich zur regelmäßigen Nachsorge in der kinder-kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums des Saarlandes vorstellen. Das durchschnittliche Alter betrug 17 Jahre ( $\pm 6,7$ ) und die Nachbeobachtungszeit nach der Korrekturoperation durchschnittlich 13 Jahre. Das mittlere Alter bei der Totalkorrektur war 3,9 Jahre ( $\pm 4,07$ ) (Tabelle 3). Bei 22 Patienten wurde zur Korrekturoperation ein Homograft verwendet, bei der anderen Hälfte ein transannulärer Patch. Bei drei Patienten wurde als Folgeeingriff im Langzeitverlauf ein perkutaner interventioneller Pulmonalklappenersatz (Melodyklappe) durchgeführt.

Die herzgesunde Kontrollgruppe umfasste 62 Patienten, die sich zum Ausschluss einer kardialen Erkrankung in der kinder-kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums des Saarlandes vorstellten.

Tabelle 3 zeigt unterschiedliche klinische Merkmale zwischen den TOF-Patienten und der Kontrollgruppe im Vergleich. Eine Verzerrung der akquirierten echokardiografischen Werte durch unterschiedliche Geschlechterverteilung, Altersverteilung und Körperoberfläche ist nicht zu erwarten, da bei der Auswahl der Patienten darauf geachtet wurde, dass diese Merkmale sich nicht signifikant unterscheiden.

**Tabelle 3 Klinische Merkmale der TOF-Patienten und der Kontrollgruppe**

<b>Merkmal</b>	<b>TOF (n = 44)</b>	<b>Kontrollgruppe (n = 62)</b>
Geschlecht		
• Weiblich	16 (36,4 %)	19 (30,6 %)
• Männlich	28 (63,6 %)	43 (69,4 %)
Alter (Jahre)	20 ± 9	17 ± 7
Körperoberfläche (KOF)	1,66 ± 0,3	1,57 ± 0,3
Größe in cm	166 ± 13	163 ± 14
Gewicht in kg	59 ± 14	54 ± 14
Ejektionsfraktion LV (TomTec)		
• > 55 %	17 (38,6 %)	49 (79 %)
• 54 – 46 %	17 (38,6 %)	12 (19,4 %)
• < 45 %	10 (22,8 %)	1 (1,6 %)
RVSP	n = 33	
• < 45 mmHg	20 (60,6 %)	
• > 45 mmHg	13 (39,4 %)	
Pulmonalklappeninsuffizienz		
• ≤ mild	24 (54,5 %)	62 (100 %)
• ≥ moderat	20 (45,5 %)	
QRS	146 ± 25	91 ± 13
• <120 ms	11 (25,6 %)	59 (98,3 %)
• 121 – 149 ms	13 (30,2 %)	3 (1,7 %)
• > 150 ms	19 (44,2 %)	
SDI		
• < 60 ms	23 (52,3 %)	53 (88,3%)
• > 60 ms	21 (47,7 %)	9 (11,7%)

Darüber hinaus wurde die TOF-Patientengruppe anhand des Merkmals der OP-Methode verglichen (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Patienten TOF - Überblick über OP-Methoden**

<b>Merkmal</b>	<b>Häufigkeit</b>
OP-Art	
• Homograft	50 % (22 Patienten)
• Transannulärer Patch	50% (22 Patienten)
Alter bei der OP (Jahre)	3,9 ± 4,07
Nachbeobachtungszeit (Jahre)	12,5 ± 8,5

## 1.2. Methodik – Transthorakale Echokardiografie

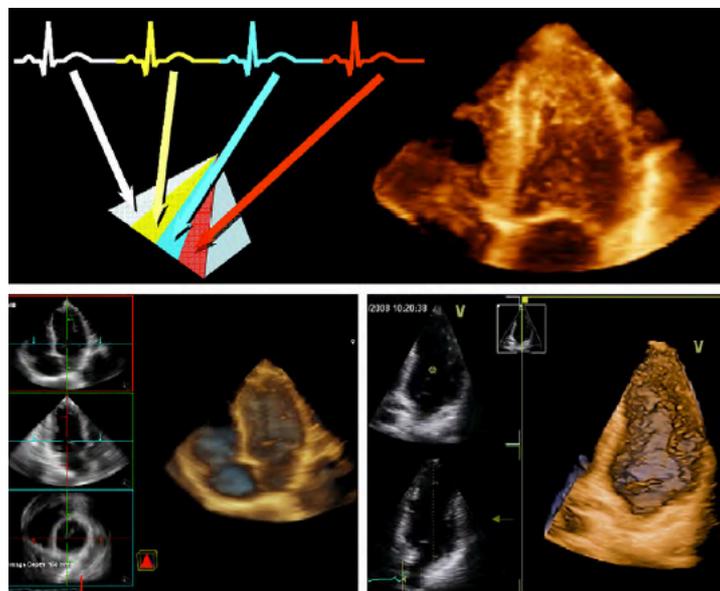
### Datenakquisition

Alle Patienten wurden für die dreidimensionale Untersuchung mit dem Echoschallkopf GEM4S bzw. dem Matrix-Schallkopf GE M5S-D und dem Ultraschallgerät GE Vivid 9 geschallt. Zunächst wurde die zweidimensionale echokardiografische Routineuntersuchung einschließlich Dopplerechokardiografie durchgeführt.

Die Schallkopfposition für die 3D-Aufnahme ist transthorakal ein apikaler Vier-Kammerblick, der beibehalten wird, nur der Winkel des Schallkopfes wird während der Aufnahme verändert.

In Atemhaltetechnik werden 6 Echtzeitsubvolumina in Linksseitenlage akquiriert und über 6 Herzzyklen „multiple beat 3D“ zu einem linksventrikulärem Volumen kombiniert (Abb. 9). Die durchschnittliche zeitliche Auflösung beträgt 40 – 50 Bilder pro Sekunde, wobei die Anzahl der Bilder abhängig von der Herzfrequenz ist.

GE empfiehlt, dass die Bildrate mindestens 40% der Herzfrequenz ausmachen sollte, bsp. 40 fps (frames per second) bei 100 bpm (beats per minute). [34]



**Abbildung 9: Multiple beat 3D Aufnahme via apikalem Fenster**

Die aufgezeichneten 3D-Aufnahmen des Herzens werden im DICOM Format gespeichert und können von weiteren Arbeitsplätzen zur weiteren Analyse offline abgerufen werden.

### Aufteilung LV Segmente in Anterior und Posterior

Die regionalen Strainwerte wurden als acht anterior gelegene Segmente (Abb. 10: Segmente orange) und acht posterior (Abb. 10: Segmente türkis) gelegene Segmente als „halbglobale Strainwerte“ zusammengefasst. Der linke Ventrikel wurde somit in zwei Hälften geteilt. Für jeden der vier Strainqualitäten gibt es jeweils zwei Parameter, die aus den vorhandenen Strainsegmenten gemittelt wurden.

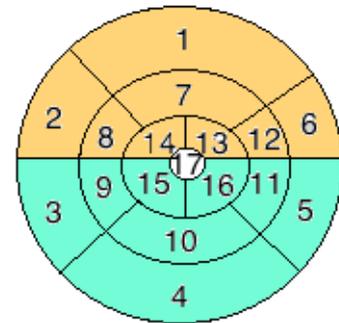


Abbildung 10: LV Segmentierung anterior (orange), posterior (türkis)

### Auswertung der 3D-Untersuchungen

Im Anschluss an die zweidimensionale Echokardiografie folgte bei der Kontrollgruppe und den TOF-Patienten die semiautomatische Auswertung der 3D-Echokardiografie mit GE und TomTec. Anders als bei TomTec, was Volumen des linken Ventrikels end-diastolisch und endsystolisch via Software bestimmt, bestimmt bei GE der Anwender das Volumen des linken Ventrikels. Dadurch hat man bei GE mehr Spielraum bei der Ergebniserfassung. Abhängig von dem Auswertenden, können die Grenzen bei GE manuell via Maus im Programm different markiert werden, sodass es folglich durch unterschiedliche Markierung der Ventrikelgrenzen unterschiedliche Voluminawerte gibt. Eine bereits kleine Grenzveränderung hat einen großen Einfluss auf die errechneten Volumina und somit errechnete Ejektionsfraktion. Aus diesem Grund sind Ergebnisse variabel und abhängig von der Erfahrung des Auswerters.

### 1.3. Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm IBM SPSS Statistics for Mac, Version 22.0.0.1 (SPSS Inc., Chicago/Illinois/USA), verwendet. Alle Daten wurden mit ihrem Mittelwert angegeben. Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Jakob Schöpe (M. Sc.) vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) des Universitätsklinikums des Saarlandes. Nach deskriptiver Analyse aller Daten, folgte die induktive Statistik mit Analyse der Verteilungsform. Alle Variablen von Kontroll- und Patientengruppe mit Normalverteilung (Vergleich Median Boxplot, Mittelwert, Median) wurden mit dem T-Test verglichen bzw. ohne Normalverteilung via Mann-Whitney-Test verglichen. Im Anschluss wurden Untergruppen gebildet und via T-Test bzw. Mann-Whitney-Test gegenübergestellt. Der nicht-parametrische Spearman bzw. Pearson Rangkoeffizient diente zum Nachweis von Korrelationen. Die Definition eines signifikanten p-Werts mit  $p < 0.05$  wurde übernommen.

Für die Interobserver Variabilität wurde der Bland–Altman verwendet. [11]

Die Interobserver Variabilität wurde mit folgender Formel berechnet:  $(\text{observer1} - \text{observer2}) / [(\text{observer1} + \text{observer2}) / 2] * 100\%$ .

Die Tabellen wurden mit Hilfe von Microsoft Word (MS Word für Mac 2011 von Microsoft - Version 14.7.7, Redmond/Washington/USA) erstellt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Methode

#### 1.3.1. Interobserver Variabilität

Die Interobserver Variabilität wurde bei 20 Patienten von 2 Untersuchern gemessen. Die Interobserver Variabilität der Volumetrie lag bei unter 5% (EDV 4.0%, ESV 1.1%, SV 4.6%, EF 1.9%). Die interobserver Variabilität für die globalen Strain Werte lag bei 1,1 % (GCS), 5.4% (GLS), 3.5% (GRS) und 2.9% (GFS).

Bei der regionalen Strain Analyse lag die interobserver Variabilität der circumferentiellen Strainwerte durchschnittlich bei 4,4% (0.1% bis 9,6%), longitudinal durchschnittlich bei 5,8% (0.5% bis 18.1%), radial durchschnittlich bei 4,7% (0.7% bis 11.9%) und bei den regionalen Flächen Strains bei durchschnittlich 4,1% (0.5% bis 14.3%).

#### 1.3.2. Auswertbarkeit regionale Strainanalyse

Mit der Software LVQ-Analyse von GE waren bei der regionalen Strainanalyse des linken Ventrikels Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und Patientengruppe in Bezug auf die Auswertbarkeit zu erkennen. Bei der Kontrollgruppe waren 91% der Myokardsegmente von der Software auswertbar, wohingegen es bei den Fallot Patienten 82% der Myokardsegmente waren die analysiert werden konnten.

**Tabelle 5: auswertbare Myokardsegmente mit 3D Echo (GE)**

	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>TOF-Patienten</b>
Anzahl	62	44
Myokardsegmente	4216	2992
Auswertbare Segmente	3839	2445
Auswertbare Segmente in %	91 %	82%

Die Volumetrie mit der TomTec-Software war bei allen Patienten und Probanden auswertbar. Eine Auswertbarkeit der dreidimensionalen Echodaten war eine Voraussetzung für die Studie. Bei der TomTec-Software wurden hauptsächlich LV-Volumina bestimmt. Bei der GE-Software wurden hingegen Strainwerte einzelner definierter Segmente im LV-Myokard ermittelt.

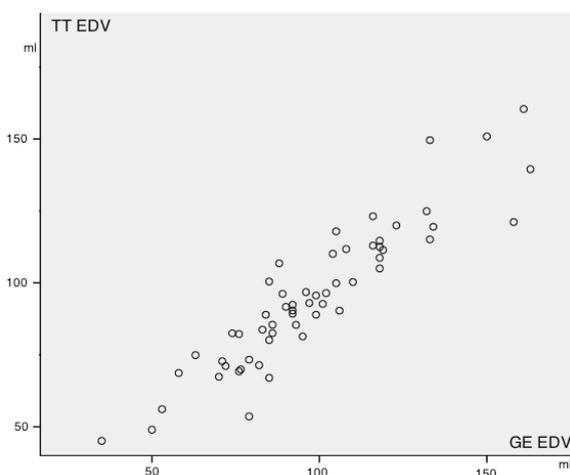
### 1.3.3. Volumetrie im M-Mode und 3D

Es folgt der Vergleich der Ergebnisse der zweidimensionalen und dreidimensionalen echokardiografischen Untersuchungen in Bezug auf die Ejektionsfraktion, das enddiastolische Volumen und endsystolische Volumen.

**Tabelle 6: Evaluation der Ventrikel-Volumina mit unterschiedlichen 2D und 3D Methoden (herkömmliches M-Mode-Verfahren, TomTec Software, GE Software)**

Parameter	M-Mode (n = 44)	TomTec 3D (n = 62)	GE 3D (n = 62)
EDV (ml)	46,3 ± 4,9	94,6 ± 24,7	98 ± 26,8
ESV (ml)	28,9 ± 3,9	38,9 ± 11,9	15,5 ± 15,5
EF (%)	66,6 ± 7,6	58,9 ± 7	56 ± 14,4

Eindimensional liegt das EDV weit unter der Hälfte der errechneten dreidimensionalen Ergebnisse, wobei die beiden 3D Techniken eine hohe Übereinstimmung zeigen (Abb. 11). Bei beiden 3D Messungen ist eine hohe Standardabweichung von über 20 ml auffallend. Bei Multiplikation der Körperoberfläche mit dem EDV bzw. ESV ist die Standardabweichung geringer.



**Abbildung 11: Eine enge Korrelation fand sich in den ermittelten EDV-Werten der beiden Softwares TomTec und GE ( $p < 0.0001$ ,  $R = 0.923$ ).**

Die hoch signifikante Korrelation ( $p < 0.0001$ ) der von GE und Tomtec gemessenen enddiastolischen Volumina kann man als linearen Verlauf in Abbildung 11 erkennen. Die EF von TomTec 3D ( $p < 0.0001$ ) wurde in der weiteren Analyse für Korrelationen mit anderen Parametern verwendet, da die volumetrischen TomTec Ergebnisse näher an den Volumetrie-Ergebnissen aus dem kardialen MRT lagen. Das kardiale MRT gilt als Goldstandard zur Volumenbestimmung des Herzens.

#### 1.3.4. Zusammenhang zwischen der Dyssynchronie (SDI) und Ejektionsfraktion

Es konnte bei den Probanden kein Zusammenhang zwischen dem SDI und den unterschiedlichen EF-Werten gezeigt werden.

**Tabelle 7: Korrelation SDI und EF**

SDI	p	R
EF M-Mode	NS	0,03
EF 4Kammer-Blick	NS	-0,05
EF 3D TomTec	NS	-0,14
EF 3D GE	NS	-0,22

## 5.2. Patienten

### 1.3.5. Einfluss von Geschlecht, Alter, KOF auf globale 3D Parameter

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den ermittelten 3D Parametern und Geschlecht, Alter und Körperoberfläche fand sich bei allen untersuchten Patienten und Probanden nicht. Mithilfe der Regressionsanalyse konnte ein Einfluss von Geschlecht, Alter und Körperoberfläche auf die globalen Strain Werte ausgeschlossen werden.

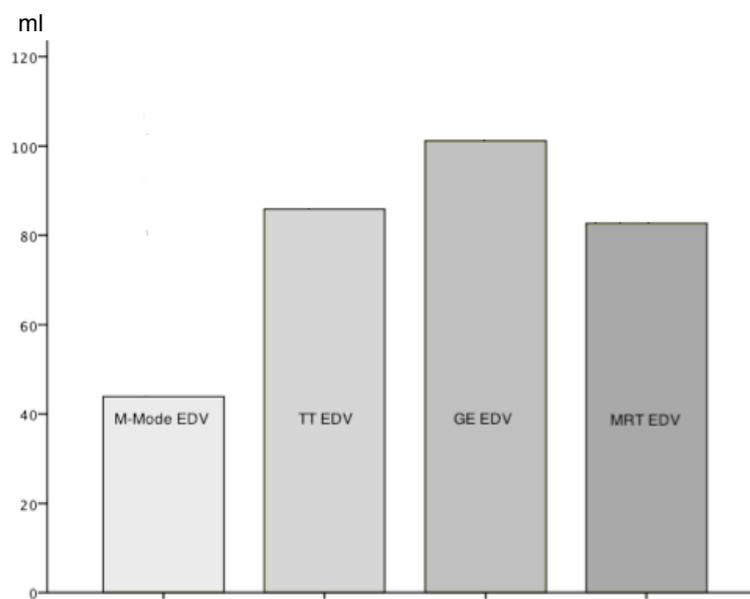
### 1.3.6. Volumetrie im M-Mode, 3D Tomtec, 3D GE, MRT

Die Abbildungen 13, 14 und 15 zeigen die Ergebnisse der volumetrischen Auswertung des ESV, EDV und der EF in der Patientengruppe mittels M-Mode, 3D Tomtec Software, 3D GE Software und dem MRT. Das EDV bei den TOF-Patienten wird im M-Mode unterschätzt. Dies war bereits in der Kontrollgruppe sichtbar. Wohingegen der Goldstandard für Volumenberechnungen am Herzen, das MRT, nah an den errechneten dreidimensionalen Werten von TomTec und GE liegt.

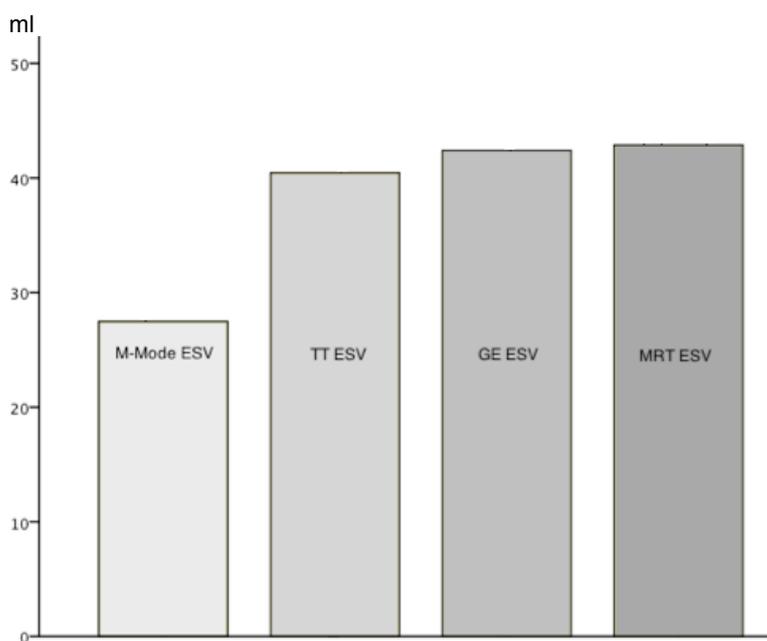
Bei der Bestimmung des endsystolischen Volumens liegt die M-Mode-Messung weit unterhalb der Ergebnisse der 3D Auswertung und dem MRT. MRT und dreidimensionale Messergebnisse liegen im Durchschnitt sehr nah beieinander. Die Ejektionsfraktion von M-Mode wird gegenüber den 3D Methoden und dem MRT vergleichsweise hoch angezeigt.

Die Differenz der EF-Werte zwischen der M-Mode – EF und der mittels der Tomtec Methode erhobenen EF (TomTec EF) ist im einseitigen T-Test hoch signifikant. Die M-Mode EF überschätzt die Ejektionsfraktion signifikant im Mittelwert um 14%.

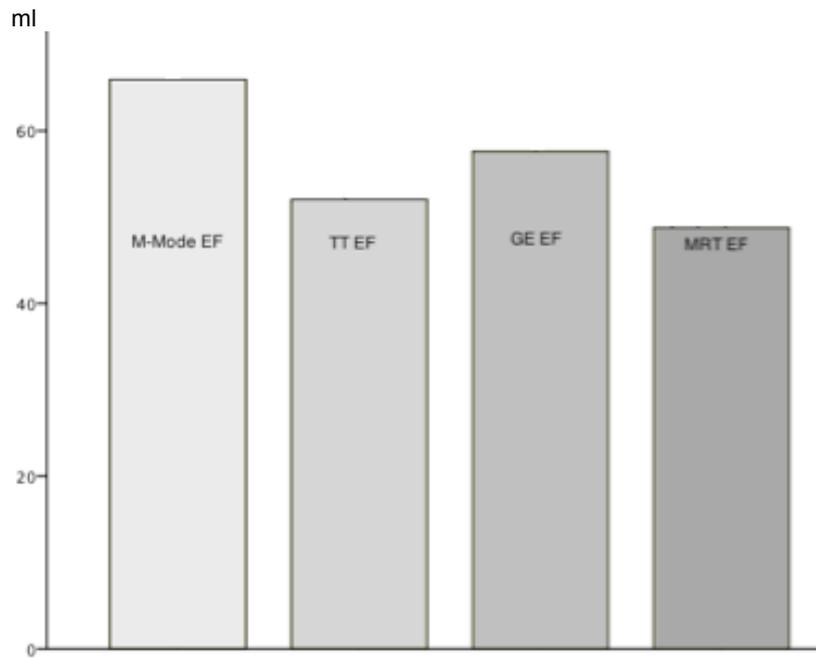
Die Differenz der EF-Werte zwischen TomTec – EF (TT EF) und der mittels GE Methode erhobenen EF (GE EF) ist im einseitigen T-Test hoch signifikant. GE berechnet die Ejektionsfraktion signifikant im Mittelwert um 7 % höher als Tomtec.



**Abbildung 12 Diagramm: Vergleich der ermittelten EDV Werte in ml durch M-Mode, 3D Echo TomTec Software, 3D Echo GE Software, MRT**



**Abbildung 13 Diagramm: Vergleich der ermittelten ESV Werte in ml durch M-Mode, 3D Echo TomTec Software, 3D Echo GE Software, MRT**



**Abbildung 14 Diagramm: Vergleich der ermittelten EF Werte in ml durch M-Mode, 3D Echo TomTec Software, 3D Echo GE Software, MRT**

### 1.3.7. Regionale und globale Strainwerte

Bei dem Vergleich der globalen 3D-Strain-Werte zwischen Kontrollgruppe und Patienten nach korrigierter Fallot'scher Tetralogie sind alle globalen Strainwerte, außer dem Flächen Strain, signifikant reduziert.

Tabelle 8: Korrelation globaler und halbglobaler Strain Werte bei Kontrollgruppe und TOF-Patienten

Parameter	Kontrollgruppe	TOF-Patienten	p
Globale Strains			
GRS	49,3 ± 7,3	44,9 ± 10,3	0.011
GLS	-19 ± 2,6	-16,3 ± 3,4	0.000
GCS	-19,2 ± 7,2	-15,9 ± 3,3	0.006
GFS	-28,9 ± 6,6	-28,6 ± 4,8	NS
Regionale Strains			
Radial anterior	49,9 ± 8,3	46,2 ± 12,4	0.047
Radial posterior	48,2 ± 8,7	41,3 ± 10,2	0.001
Longitudinal anterior	-19 ± 3,1	-17,1 ± 3,7	0,007
Longitudinal Posterior	-18,5 ± 6,4	-16,4 ± 4,7	<0,0001
Circumferentiell Anterior	-16,8 ± 3,3	-16,6 ± 4,4	NS
Circumferentiell posterior	-15,3 ± 3,1	-14,9 ± 5,6	NS
Fläche anterior	-31,5 ± 3,7	-28,9 ± 6,6	0,018
Fläche posterior	-31 ± 3,6	-27,3 ± 4,9	<0,0001

Bei der Analyse der regionalen 3D-Strainwerte waren hauptsächlich der radiale, longitudinale und der Flächenstrain, überwiegend in mitt-ventrikulären und apikalen Segmenten, in der TOF-Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe reduziert. Folgende regionale Segmente sind bei den TOF-Patienten bezüglich der Strain-Parameter signifikant reduziert:

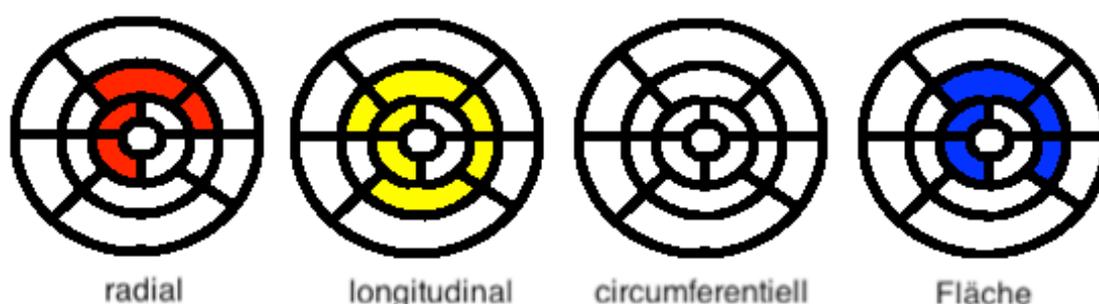


Abbildung 15: Regionale Strainwerte aller TOF-Patienten; markierte Segmente sind signifikant reduziert gegenüber der Kontrollgruppe

# Absolutwerte der regionalen Strainwerte in zwei zusammenfassenden Tabellen:

**Tabelle 9: Regionale Strains bei Kontrollgruppe**

Segment	Min	Max	MW	SD	%/62
Radiale Strain Werte					
1 <sup>1</sup>	12	71	45,4	11,8	90
2 <sup>1</sup>	17	95	45,2	16,1	92
3 <sup>1</sup>	10	94	42,5	16,3	92
4 <sup>1</sup>	7	86	38,9	16,1	79
5	17	74	42,1	13,1	81
6	18	82	52,4	14,1	89
7 <sup>1</sup>	17	95	56,3	14,9	97
8 <sup>1</sup>	18	83	46,1	12,3	98
9 <sup>1</sup>	27	104	49,5	14,8	97
10	33	83	54,4	11,8	97
11 <sup>1</sup>	26	105	58,3	16,4	95
12 <sup>1</sup>	14	95	64,2	16,5	97
13 <sup>1</sup>	6	104	38,7	20,3	87
14 <sup>1</sup>	16	102	43,7	16,3	100
15 <sup>1</sup>	11	101	52,1	18	95
16 <sup>1</sup>	15	108	50,3	19,6	90
17 <sup>1</sup>	-2	104	32,4	22,9	74
Longitudinale Strain Werte					
1 <sup>1</sup>	-2	-33	-15,4	5,7	89
2 <sup>1</sup>	-4	-33	-16,7	6,4	92
3 <sup>1</sup>	-5	-36	-16,7	7,1	92
4 <sup>1</sup>	-1	-38	-16,3	7,3	77
5	-3	-27	-14,9	6	81
6	-4	-33	-17,8	6,3	89
7 <sup>1</sup>	-6	-37	-22,2	6,2	97
8 <sup>1</sup>	-11	-32	-20,3	4,6	98
9 <sup>1</sup>	-12	-37	-20,5	5	97
10	-10	-34	-22,1	4,8	97
11 <sup>1</sup>	-8	-33	-22,4	4,9	95
12 <sup>1</sup>	-5	-34	-23,5	5,6	97
13	-6	-28	-15,8	5,5	87
14 <sup>1</sup>	-7	-29	-19,1	4,3	100
15 <sup>1</sup>	-4	-33	-20,6	5,7	95
16	-8	-31	-18,9	4,9	90
17	-1	-27	-11,4	6,9	74
Circumferentielle Strain Werte					
1 <sup>1</sup>	-5	-29	-18,6	4,6	90
2 <sup>1</sup>	-9	-29	-16,9	4,5	92
3 <sup>1</sup>	8	-26	-15	5,7	92
4 <sup>1</sup>	-3	-30	-13,8	4,4	79
5 <sup>1</sup>	-1	-29	-15,6	5,5	82
6 <sup>1</sup>	-2	-28	-19,2	4,8	87
7 <sup>1</sup>	-4	-31	-16,8	5,3	97
8 <sup>1</sup>	-3	-28	-14,2	4,7	98
9 <sup>1</sup>	-6	-24	-15,5	4,5	97
10	-4	-24	-16,4	4,2	94
11 <sup>1</sup>	-2	-37	-18,3	6,3	95
12 <sup>1</sup>	-8	-35	-13,5	5,6	97
13	3	-37	-12,9	8	85
14	-1	-26	-13,5	6,7	100
15 <sup>1</sup>	1	-28	-15,9	6,2	95
16	-2	-33	-15,9	8,3	90
17 <sup>1</sup>	3	-31	-9	7	74
Flächen Strain Werte					
1 <sup>1</sup>	-10	-41	-30,4	5,9	90
2 <sup>1</sup>	-4	-49	-30	7,9	94
3 <sup>1</sup>	-8	-48	-28,5	7,8	92
4 <sup>1</sup>	-5	-45	-26,6	8,3	79
5	-12	-42	-27,9	6,7	81
6 <sup>1</sup>	-14	-45	-33,2	6,3	89
7 <sup>1</sup>	-13	-49	-35,1	6,5	97
8 <sup>1</sup>	-15	-45	-30,8	5,5	98
9 <sup>1</sup>	-21	-51	-32,2	6	97
10	-25	-45	-34,4	4,9	97
11	-22	-47	-35,8	6,3	95
12 <sup>1</sup>	-10	-48	-37,5	7,6	97
13	-5	-50	-25,4	10,4	85
14	-11	-47	-28,6	7,7	100
15 <sup>1</sup>	-9	-49	-32,7	8	95
16	-10	-50	-30,5	9,3	100
17	-1	-46	-16,4	10,9	74
Insgesamt auswertbare Segmente in %					91

**Tabelle 11: Regionale Strains bei TOF-Gruppe**

Segment	Min	Max	MW	SD	%/44	p
Radiale Strain Werte						
1	5	78	46,6	18,6	86	NS
2	2	73	38,2	16,1	89	NS
3	5	78	46,6	18,6	91	NS
4 <sup>1</sup>	6	60	39,1	14	57	NS
5	6	69	35,6	15	57	NS
6	12	81	44,8	18,8	82	NS
7	17	97	47,8	18,8	91	0.034
8 <sup>1</sup>	15	86	43,7	15,8	91	NS
9	17	71	43,5	13,4	86	NS
10	17	93	48	18,5	93	NS
11 <sup>1</sup>	15	102	51,2	17,8	80	NS
12	12	93	49,8	19,6	91	0.003
13 <sup>1</sup>	8	97	41,6	21,3	75	NS
14 <sup>1</sup>	6	105	36	22	82	0.034
15	7	76	41,5	16,7	93	0.034
16	6	110	54,8	28,5	86	NS
17	5	94	36,7	26,4	66	NS
Longitudinale Strain Werte						
1	-2	-35	-15,5	7,9	84	NS
2	-4	-27	-14,8	5,9	89	NS
3 <sup>1</sup>	-1	-23	-13,9	5,5	91	NS
4	-2	-29	-13,8	6,9	57	NS
5	-3	-22	-12,6	5,5	57	NS
6	-2	-27	-15,6	6,4	82	NS
7 <sup>1</sup>	-5	-33	-17,7	6,3	91	0.003
8 <sup>1</sup>	-3	-28	-17,7	4,9	91	0.043
9	-2	-29	-18,3	5,5	86	NS
10	-4	-31	-17,8	6,3	93	0.006
11	-5	-31	-18,8	6,8	80	0.034
12 <sup>1</sup>	-10	-37	-19,4	5,9	89	0.004
13	-4	-28	-16,3	6,9	77	NS
14	-1	-29	-12,9	5,8	82	<0,001
15	-3	-125	-19	17,8	98	0.032
16	-2	-34	-19,3	9	89	NS
17	-1	-26	-13,1	7,5	64	NS
Circumferentielle Strain Werte						
1	-3	-32	-19	6,6	86	NS
2	-5	-29	-15,9	6,1	84	NS
3	-3	-32	-14,2	7,8	89	NS
4 <sup>1</sup>	-4	-26	-16,1	4,9	55	NS
5	-2	-29	-15,3	7,6	55	NS
6	-1	-31	-17	7,2	80	NS
7	-1	-27	-16,7	6,6	91	NS
8	-2	-33	-15,8	7,2	89	NS
9 <sup>1</sup>	-3	-25	-14,9	5,5	84	NS
10 <sup>1</sup>	-2	-32	-16,4	6,5	93	NS
11 <sup>1</sup>	-7	-29	-17,2	5,1	80	NS
12 <sup>1</sup>	-1	-32	-17,3	6,8	91	NS
13	-2	-30	-14,9	6,3	73	NS
14 <sup>1</sup>	-4	-43	-14,8	8	77	NS
15	-1	-24	-13,5	6,5	96	NS
16	-3	-32	-17,2	7,8	84	NS
17	-1	-25	-10,4	6,7	64	NS
Flächen Strain Werte						
1 <sup>1</sup>	-6	-43	-30,5	8,6	86	NS
2 <sup>1</sup>	-2	-42	-26,3	9	89	NS
3	-2	-43	-25	8,9	91	NS
4 <sup>1</sup>	-5	-37	-25,5	8,3	57	NS
5 <sup>1</sup>	-2	-40	-23,3	8,3	57	NS
6	-8	-44	-28,5	9,5	82	NS
7	-12	-49	-30,8	8,6	91	0.033
8 <sup>1</sup>	-12	-46	-29,3	7,5	91	NS
9	-14	-41	-29,2	6,6	86	NS
10	-14	-48	-30,9	8,2	93	NS
11 <sup>1</sup>	-13	-49	-32,1	7,5	80	0.034
12 <sup>1</sup>	-7	-46	-31,3	9,4	91	0.004
13	-9	-47	-26	10,6	77	NS
14	-5	-50	-24	10,2	82	0.033
15 <sup>1</sup>	-5	-42	-26,7	9,1	93	0.006
16 <sup>1</sup>	-4	-49	-31,3	12,6	86	NS
17	-1	-43	-17,7	11,6	64	NS
Insgesamt auswertbare Segmente in %					82	

### 1.3.8. SDI bei Kontrollgruppe und TOF-Patienten

Der SDI konnte bei allen 62 Personen der Kontrollgruppe und auch bei allen 44 TOF-Patienten ausgewertet werden. In der TOF-Patientengruppe war der SDI gegenüber der Kontrollgruppe hoch signifikant verlängert bzw. erhöht.

Tabelle 10: SDI bei Kontrollgruppe und TOF

Parameter	Kontrollgruppe (n= 62)	TOF-Patienten (n= 44)	p
SDI	44,7 ± 12,3	70,7 ± 35,6	<0,0001

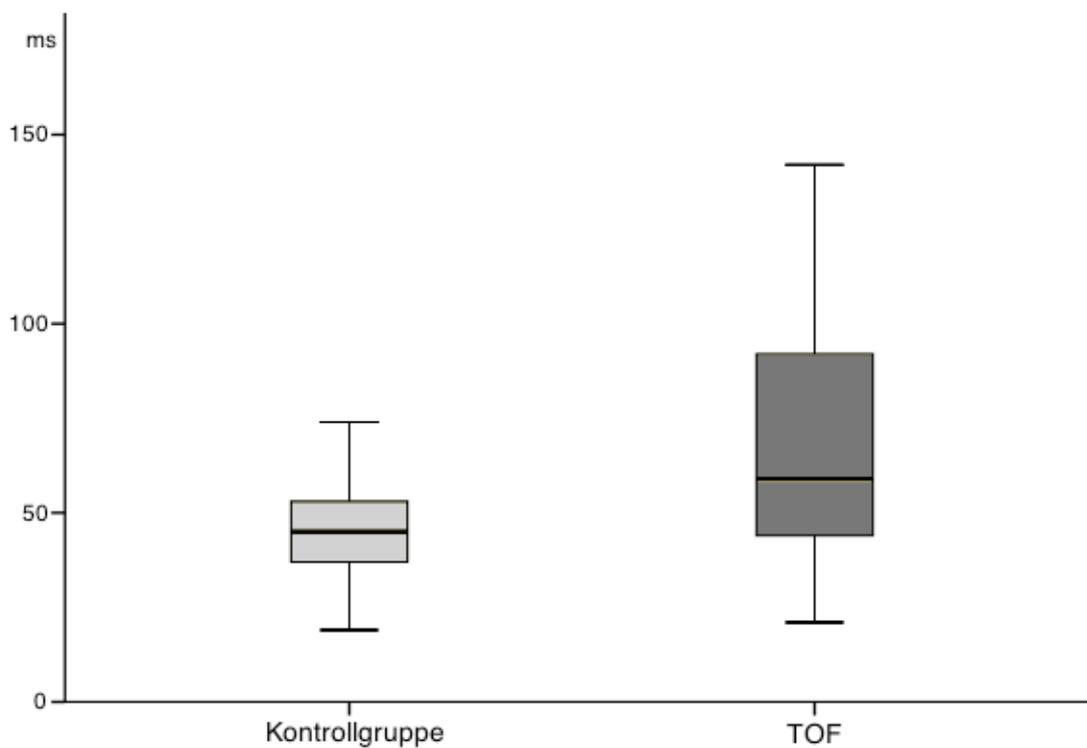


Abbildung 16: Vergleich des SDI mit Boxplot, Kontrollgruppe vs. TOF-Patienten

Die TOF-Patienten wurden in zwei Untergruppen geteilt. Die erste Untergruppe umfasste 23 Patienten mit einem SDI < 60 ms. Die zweite Untergruppe umfasste 21 Patienten mit einem SDI > 60 ms.

In der Gruppe mit einem SDI < 60 ms fand sich weder eine Korrelation des SDI mit den globalen Strainwerten GRS, GLS, GCS und GFS, noch mit den anterioren und posterioren globalen Strains „halbglobalen“ Strainwerten.

In der Gruppe mit einem SDI > 60 ms konnte eine Korrelation des SDI mit dem GCS ( $p=0,035$ ,  $R=0,6$ ) nachgewiesen werden. Es bestand keine Korrelation zwischen SDI und anterioren und posterioren globalen Strains.

Bei der Untergruppierung der TOF-Patientengruppe in 2 Untergruppen, eine mit einem SDI über und die andere unter 75 ms, zeigten selbige Korrelationen gegenüber der Strainwerte.

### 1.3.9. Zusammenhang zwischen der Ejektionsfraktion und Strain

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ejektionsfraktion zwischen Kontrollgruppe und Patientengruppe, gemessen mithilfe echokardiografischer Methoden und der Magnetresonanztomografie.

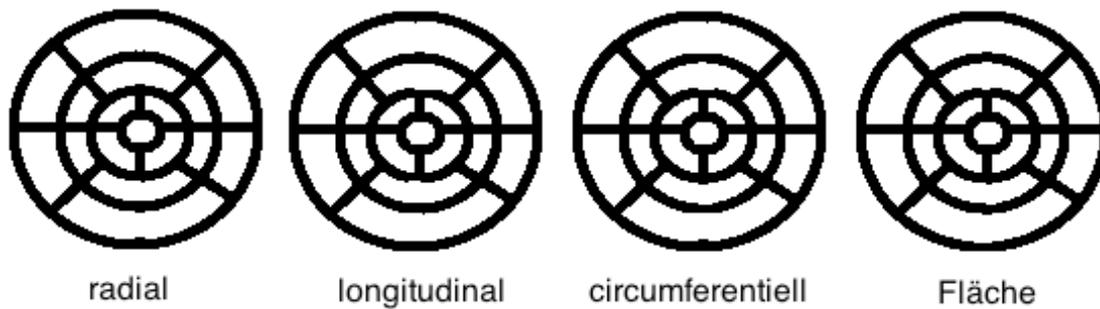
Tabelle 11: EF Kontrollgruppe vs. Patienten

Parameter	Kontrollgruppe(n=62)	TOF (n=44)	p
M-Mode EF	66,6 ± 7,6	64,5 ± 8,1	NS
MRT (n=18)			
LV-EF	-	48,8 ± 13	
3D Echo			
LV-EF TomTec	58,9 ± 7	50,5 ± 10	<0,0001

Die Patienten wurden bezüglich ihrer 3D Ejektionsfraktion in drei Untergruppen aufgeteilt. Die erste Untergruppe hat eine EF von > 55 %, die zweite Untergruppe eine EF von 46 – 54 % und die dritte Untergruppe eine EF von < 45 %. Diese Untergruppen wurden den reduzierten regionalen Strain-Werten der Kontrollgruppe gegenübergestellt.

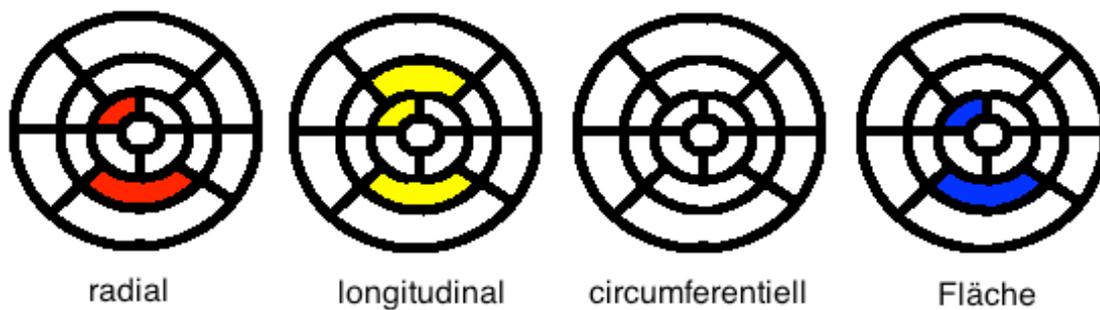
Abbildung 17 zeigt signifikant reduzierte linksventrikuläre regionale Strainwerte in Abhängigkeit der linksventrikulären Ejektionsfraktion der drei Untergruppen. In allen 3D Strain Bewegungsrichtungen kommt es bei Abnahme der Ejektionsfraktion zu einer Zunahme der Segmente mit eingeschränktem regionalen Strain, hauptsächlich jedoch beim radialen, longitudinalen und beim Flächen Strain. Es sind überwiegend mitt-anteriore, mitt-laterale und apikalseptale Segmente betroffen.

Bei den TOF-Patienten reduzierte regionale Strainwerte gegenüber der Kontrollgruppe in den markierten Segmenten – Untergruppierung nach Ejektionsfraktion:



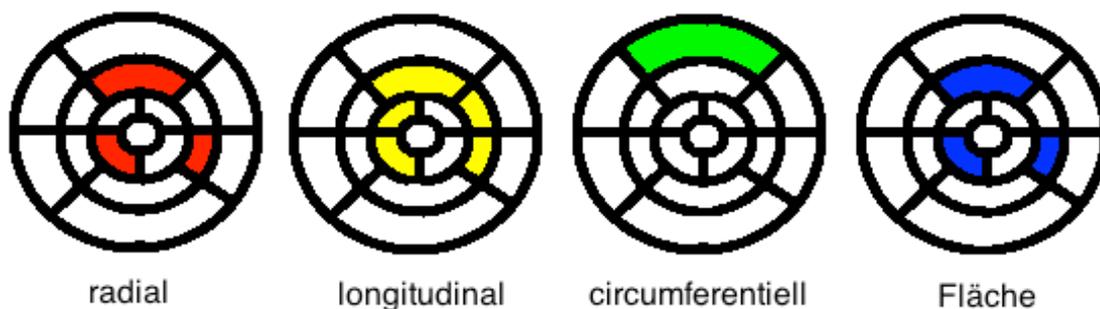
TOF-Patienten mit EF > 54 % - keine reduzierten regionalen Strainwerte

---



TOF-Patienten mit EF 46 – 54 % - reduzierte regionale Strainwerte markiert

---



TOF-Patienten mit EF <46 % - reduzierte regionale Strainwerte markiert

Abbildung 17: Reduzierte regionale Strainwerte gegenüber der Kontrollgruppe in den gekennzeichneten Segmenten bei den TOF-Patienten; Untergruppierung nach Ejektionsfraktion

### 1.3.1. QRS-Dauer und Strain

Tabelle 12: Vergleich der QRS-Dauer im EKG zwischen Kontrollgruppe und TOF-Patienten

Parameter	Kontrollgruppe	TOF-Patienten	p
EKG			
QRS-Dauer (ms)	90,9 ± 12,5	146 ± 25,3	<0,0001

Bei den TOF-Patienten konnte keine Korrelation zwischen SDI und QRS nachgewiesen werden.

Das TOF-Patientenkollektiv wurde in drei Untergruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe umschließt 11 TOF-Patienten mit einer QRS Dauer von < 120 ms. Die zweite Untergruppe mit 13 TOF-Patienten hat eine QRS Dauer zwischen 121 und 149 ms und die letzte größte Gruppe beinhaltet 19 TOF-Patienten mit einer QRS Dauer von > 150 ms.

In allen 3D Strain Bewegungsrichtungen kommt es zu einer Zunahme der Segmente mit eingeschränktem regionalen Strain, wenn man die beiden Untergruppen mit QRS Dauer < 149 ms bzw. QRS Dauer <120 ms mit der dritten Untergruppe mit einer längeren QRS Dauer von über > 150 ms vergleicht (Abb. 18).

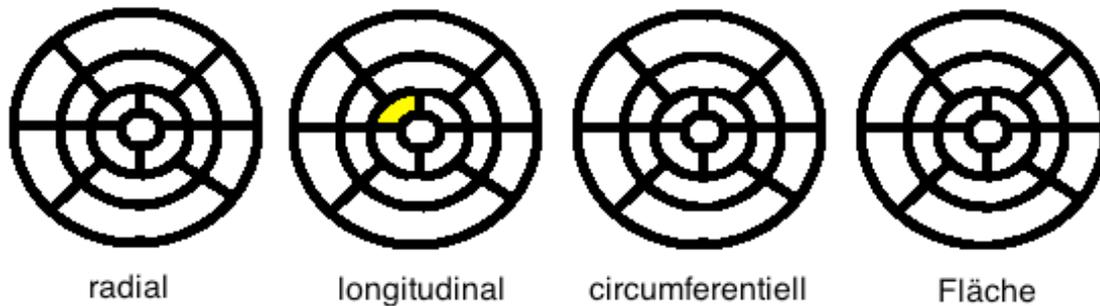
Bei der QRS Gruppe mit einer QRS Dauer >150 ms waren der radiale ( $p = 0.042$ ) und longitudinale ( $p = 0.001$ ) globale Strain signifikant erniedrigt, sowie die halbglobalen posterioren Segmente radial ( $p = 0.001$ ) und longitudinal ( $p = 0.001$ ). Regionale Segmente waren mitt-anterior (7), mitt-anteroseptal (8), mitt-anterolateral (11) und apikal (14, 15) in ihrer Funktion eingeschränkt.

Die Patienten mit einer kürzeren QRS Dauer als 150 ms haben keine signifikanten Einschränkungen in globalen, halbglobalen oder regionalen Segmenten.

Der SDI war bei der zweiten und dritten Untergruppe signifikant erhöht.

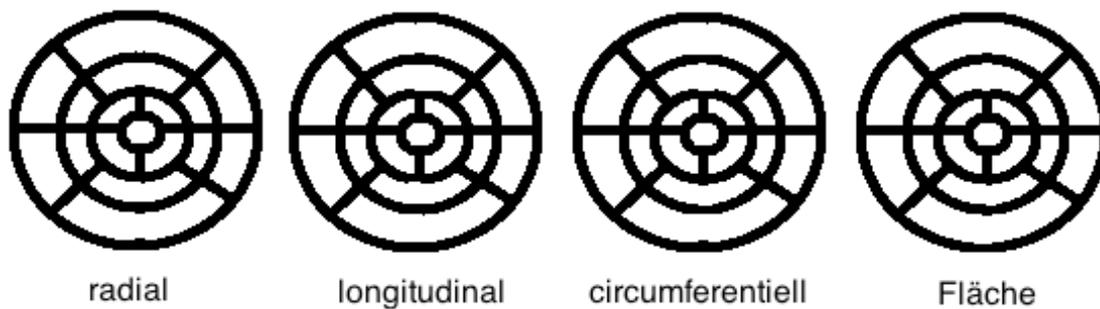
Die letzte Gruppe (QRS Dauer von > 150 ms,  $n = 19$ ) zeigt einen durchschnittlichen SDI von  $69,3 \text{ ms} \pm 34,8$  ( $p < 0.05$ ) im Verhältnis zur mittleren Gruppe (QRS Dauer von 121 – 149 ms,  $n = 13$ ) mit einem SDI von  $71,2 \text{ ms} \pm 32,4$  ( $p < 0.05$ ).

Reduzierte regionale Strainwerte in den gekennzeichneten Segmenten bei TOF-Patienten gegenüber der Kontrollgruppe – Untergruppierung nach QRS-Dauer:



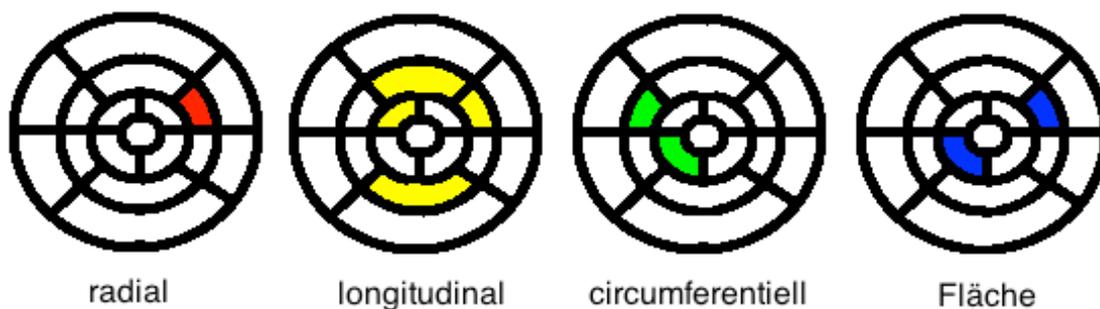
TOF-Patienten mit QRS Dauer < 121 ms – reduzierte regionale Strainwerte

---



TOF-Patienten mit QRS Dauer 121 – 149 ms – reduzierte regionale Strainwerte

---



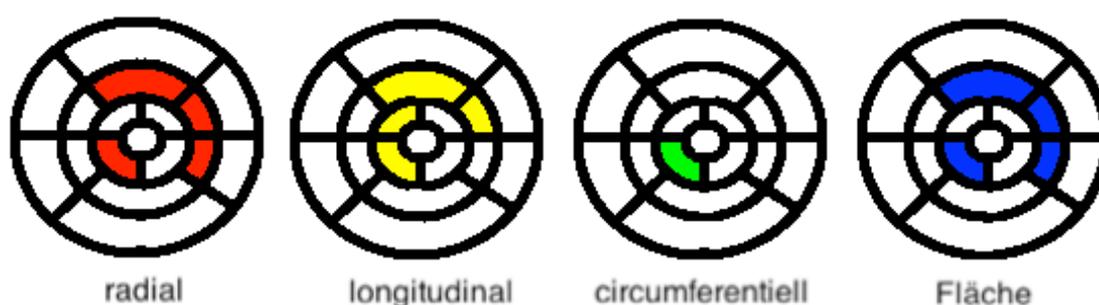
TOF-Patienten mit QRS Dauer > 149 ms – regionale Strainwerte

**Abbildung 18: Reduzierte regionale Strainwerte gegenüber der Kontrollgruppe in den gekennzeichneten Segmenten bei den TOF-Patienten; Untergruppierung nach QRS-Dauer**

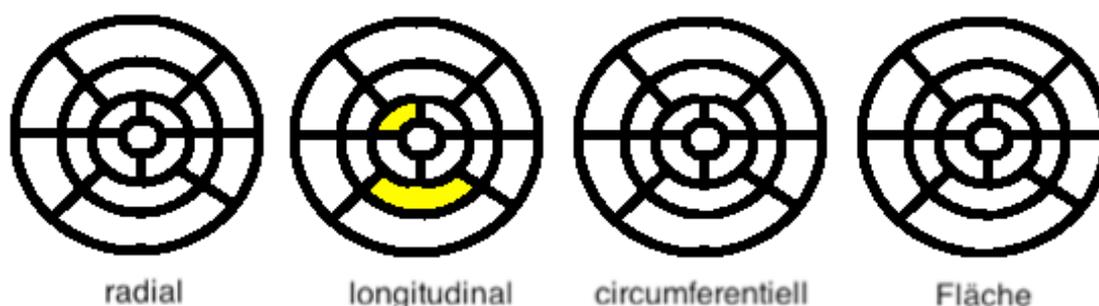
### 1.3.2. Einfluss der OP-Methoden

In der TOF-Patientengruppe dieser Studie wurde die eine Hälfte der Patienten mit einer Homograftimplantation operiert und die andere Hälfte mit einer transannulären Patcherweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes behandelt.

Abbildung 19 zeigt die Verteilung regional signifikant reduzierter Strainwerte bei der Patientengruppe gegenüber der Kontrollgruppe verglichen nach der OP-Methode.



TOF-Patienten Homograft – reduzierte regionale Strainwerte



TOF-Patienten Patch – reduzierte regionale Strainwerte

**Abbildung 19:** Reduzierte regionale Strainwerte gegenüber der Kontrollgruppe in den gekennzeichneten Segmenten bei den TOF-Patienten; Untergruppierung nach OP-Methode

In der Gruppe mit Homograft-Implantation waren im radialen und Flächen-Strain mitt-anteriore (7), mitt-inferolaterale (11) und mitt-anterolaterale (12), sowie apikal inferiore (15) Segmente bezüglich der Strainwerte signifikant vermindert. Longitudinal waren auch mitt-anteriore (7), mitt-anterolaterale (12) und apikal inferiore (15), sowie zusätzlich apikal septale (14) Strain Werte signifikant erniedrigt. Circumferentiell konnte nur apikal inferior (15) eine signifikante funktionelle Einschränkung gezeigt werden.

Folglich waren bei Patientengruppen, die mit einem Homograft operativ versorgt wurden, die Segmente im mitt-ventrikulären apikalen Bereich in ihrer regionalen Funktionalität eingeschränkt, die in der Nähe des operativ verschlossenen Ventrikelseptumdefekts liegen und am rechtsventrikulären Ausflusstrakt anterioren Ventrikelbereich angrenzen. Die apikalen Segmente sind vermutlich direkt von dem VSD bzw. des operativen Patchverschlusses des VSDs betroffen und somit eingeschränkt.

Die Patch-Gruppe ist gegenüber der Homograft-Gruppe in der regionalen Myokarddeformation des linken Ventrikels funktionell weniger betroffen, hier sind nur zwei longitudinale Segmente betroffen: mitt-inferior (10) und apikal septal (14).

Ein einziges circumferentielles Segment ist bei der Homograft Gruppe deformationseingeschränkt, bei der Patch Gruppe fallen keine regionalen Myokardsegmente auf.

**Tabelle 13: Vergleich globale Strainwerte bei der Kontrollgruppe gegenüber TOF-Patienten, TOF-Patienten mit 2 verschiedenen OP-Verfahren: Homograft vs. Patch**

Parameter	Kontrollgruppe		Homograft			Patch		
	MW ± SD	n	MW ± SD	n	p	MW ± SD	n	p
GRS	49,4 ± 7,3	58	42,3 ± 7,8	18	0.017	47,5 ± 11,9	18	NS
GLS	-19 ± 2,6	58	-15,6 ± 2,7	18	0.001	-16,9 ± 3,9	18	NS
GCS	-19,2 ± 7,2	58	-15,3 ± 3	18	NS	-16,6 ± 3,5	18	NS
GFS	-28,9 ± 6,6	58	-27,5 ± 4	18	NS	-29,8 ± 5,3	18	NS

Der globale Strain unterscheidet sich innerhalb der beiden Operationsgruppen minimal. Die Homograft Gruppe hat gegenüber der Patch Gruppe bei allen globalen Strainwerten verminderte Deformationswerte.

Weitere echokardiografische Parameter sind bei beiden OP-Untergruppen der TOF-Patienten signifikant erniedrigt:

**Tabelle 14: Vergleich weiterer Echowerte bei der Kontrollgruppe gegenüber TOF-Patienten, TOF-Patienten mit 2 verschiedenen OP-Verfahren: Homograft vs. Patch**

Parameter	Kontrollgruppe		Homograft			Patch		
	MW ± SD	p	MW ± SD	n	p	MW ± SD	n	p
SDI	45 ± 12	62	65,3 ± 33,2	22	NS	76,1 ± 37,8	22	<0.01
QRS	91 ± 12,5	45	151,2 ± 25,2	22	<0.01	140,7 ± 24,7	21	<0.01
TAPSE	23,3 ± 5,6	60	14,4 ± 3,8	22	<0.01	17,2 ± 4,6	22	<0.01
IAPSE	15,2 ± 2,7	60	10,9 ± 3,4	22	<0.01	14,1 ± 2,7	22	<0.01
MAPSE	15,5 ± 3,7	59	13,5 ± 3	20	0,03	14,9 ± 2,8	22	0,03
EdecTime	196,3 ± 60	58	151 ± 56	21	<0.01	204,3 ± 78	22	<0.01
AK VTI	24,9 ± 4,7	54	21,8 ± 7,2	17	<0.01	22,7 ± 6,5	21	<0.01
Et	0,8 ± 0,3	42	1 ± 0,59	19	0,04	1 ± 0,3	16	0,04
At	0,5 ± 0,2	42	0,6 ± 0,2	18	<0.01	0,7 ± 0,6	16	<0.01
RVSP	20,3 ± 4	7	59,1 ± 22,5	19	<0.01	38,8 ± 9,2	19	<0.01
PK Vmax	0,9 ± 0,2	10	3 ± 0,6	21	<0.01	2,8 ± 1,5	16	<0.01
PKVTI	20,3 ± 4,7	10	70,9 ± 17,2	21	<0.01	58,4 ± 19,2	16	<0.01

Der SDI war bei der Gruppe mit Patch-Versorgung gegenüber der Kontrollgruppe signifikant höher ( $p < 0.01$ ), nicht bei der Gruppe mit Homograft-Implantation. Alle weiteren Werte waren bei beiden Gruppen signifikant reduziert.

### 5.2.1. Einfluss rechtsventrikulärer Parameter auf LV-Strainwerte

Rechtsventrikuläre echokardiografische Parameter waren vereinzelt erniedrigt. Wie für TOF Patienten mit oder nach Rechtsherzbelastung typisch, sind auch in der vorliegenden Patientengruppe einige dieser Werte signifikant verändert.

Tabelle 15: Echowerte Kontrollgruppe vs. TOF-Patienten

Kontrollgruppe			TOF		p
MW ± SD	n	MW ± SD	n		
Planimetrie					
TK	24,1 ± 3,6	58	24,8 ± 5,6	43	NS
PK	15,6 ± 3,8	24	16,6 ± 6,9	23	<0,01
MPA	17,5 ± 5,1	24	17 ± 4	17	NS
LPA	10,5 ± 3,1	24	10,4 ± 2,6	11	NS
RPA	11,6 ± 4,6	9	10,9 ± 4,4	9	NS
TAPSE	23,3 ± 5,6	60	15,8 ± 4,4	44	<0,01
Trikuspidalklappe					
Et	0,8 ± 0,3	42	1 ± 0,5	35	<0,01
At	0,5 ± 0,2	42	0,7 ± 0,4	34	<0,01
Et/At	1,7 ± 0,4	42	2 ± 1,3	35	NS
RVSP	20,3 ± 4	7	49 ± 19,8	38	<0,01
Pulmonalklappe					
PKVmax	0,93 ± 0,2	10	2,9 ± 1,1	37	<0,01
PKVTI	20,3 ± 4,7	10	65,6 ± 18,9	37	<0,01

Bei 18 Patienten wurde eine kardiale MRT Untersuchung durchgeführt und rechts- und linksventrikuläre endsystolische und enddiastolische Volumina körperoberflächenbezogen berechnet.

Es fand sich keine Korrelation der im MRT erhobenen RV-EF mit den globalen Strainwerten GRS, GLS, GCS und GFS die im linken Ventrikel ermittelt wurden.

Eine Korrelation der RV-EF mit regionalen Strainwerten fand sich nur im longitudinalen Strain: L1 (n=14, Pearson/p=0,024, R=0,56), L2 (n=13, Pearson/p=0,014, R=0,62) und L8 (n = 14, Spearman/p=0,034, R=0,52).

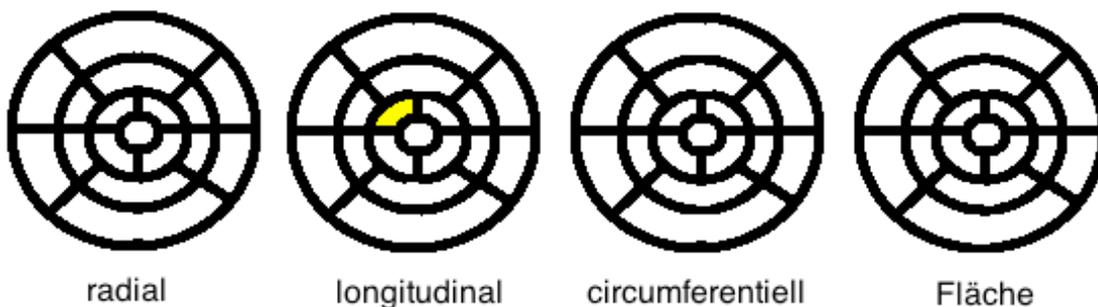
### 1.3.2.1. Rechtsventrikuläre Druckbelastung

Zur Untersuchung der Abhängigkeit regionaler linksventrikulärer Strainwerte von rechtsventrikulärer Druckbelastung wurde die Patientengruppe in zwei gleichgroße Gruppen (jeweils n = 19) geteilt. Die erste Untergruppe umfasst die TOF-Patienten mit einem RVSP > 45 mmHg und die andere Untergruppe umfasst TOF-Patienten mit einem RVSP < 45 mmHg.

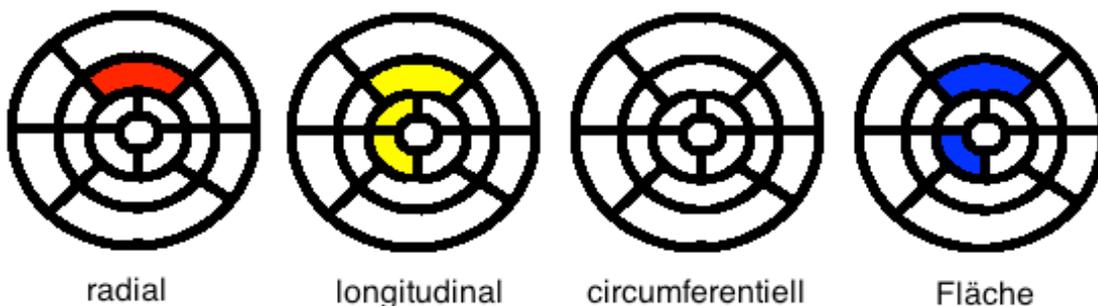
Tabelle 16: Teilung der TOF-Pateinten in zwei RVSP Untergruppen

RVSP Untergruppe	MW ± SD	n
<45 mmHg	34,74 ± 8,8	19
> 45 mmHg	63,22 ± 17,4	19

Bei der Untergruppe > 45 mmHg fanden sich signifikant eingeschränkte Myokardsegmente mitt-ventrikulär und apikal, wohingegen sich bei einem RVSP < 45 mmHg die Einschränkung auf ein basales Segment longitudinal beschränkt.



TOF-Patienten mit RVSP < 45 mmHg – reduzierte regionale Strainwerte



TOF-Patienten mit RVSP > 45 mmHg – reduzierte regionale Strainwerte

Abbildung 20: Reduzierte regionale Strainwerte gegenüber der Kontrollgruppe in den gekennzeichneten Segmenten bei den TOF-Patienten; Untergruppierung nach RVSP

Bei der Untergruppe der TOF-Patienten mit einem RVSP < 45 mmHg zeigte sich kein globaler Strain signifikant verkleinert. Lediglich Allerdings der halbglobale posteriore Segmentteil von GRS, GLS, GFS war signifikant erniedrigt.

Bei der Untergruppe der TOF-Patienten mit einem RVSP > 45 mmHg stellten sich der GRS und GLS, sowie die halbglobale Segmentteil anterior und posterior von GRS, GLS, GFS als signifikant niedriger dar.

Wenn man die RVSP-Subgruppen miteinander vergleicht kann man erkennen, dass die Gruppe mit einem RVSP >45 mmHg bei folgenden Strain Parametern signifikant schlechter abschnitt: GRS (p=0,028), GCS (p=0,01), GRS\_A (p=0,011), GRS\_P (p=0,024), GLS\_A (p=0,009), GLS\_P (p=0,007), GFS\_A (p=0,01), GFS\_P (p=0,005).

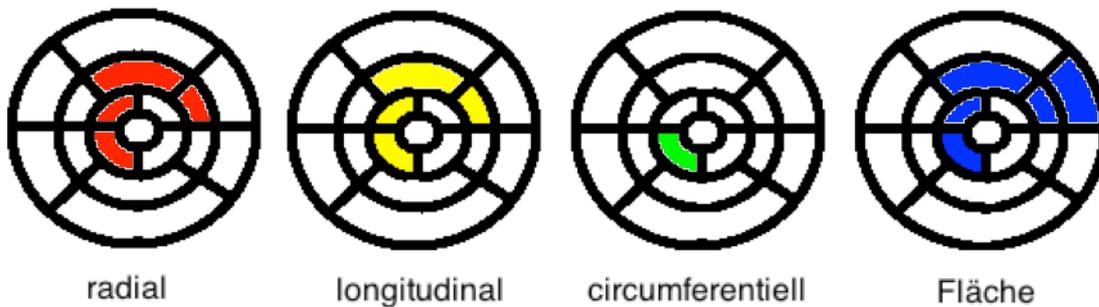
**Tabelle 17: Vergleich der TOF-Patienten nach RVSP Untergruppierung nach globalen Strain Werten im LV, SDI im LV und weiteren rechtsventrikulären Echokardiographiewerten**

	<b>RVSP &lt; 45 mmHg</b>	<b>RVSP &gt; 45</b>	<b>p</b>
GRS	41.2 ± 8.1	47.8 ± 9.6	0.028
GLS	- 15,7 ± 2.7	- 17.0 ± 3.4	NS
GCS	- 14.4 ± 3.2	- 17 ± 2.7	0.010
GFS	- 26.7 ± 4.1	- 30.2 ± 4.1	0.012
SDI	59.1 ± 31.1	70.9 ± 35.1	NS
PKvmax	3.1 ± 0.6	2.8 ± 1.3	NS
TAPSE	13.9 ± 4	16.5 ± 4.3	NS
QRS	151.4 ± 27.5	146.1 ± 23.8	NS
RVSP	37.9 ± 9.5	70.3 ± 16.7	<0.0001

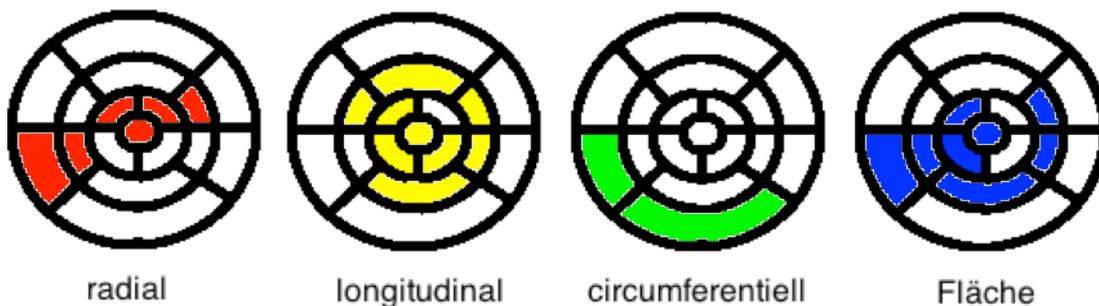
### 1.3.2.3. Rechtsventrikuläre Volumenbelastung

Das TOF-Patientenkollektiv wurde in Bezug auf die Pulmonalklappeninsuffizienz in zwei Untergruppen geteilt. Eine Gruppe von 24 Patienten mit einer maximal milden Pulmonalklappeninsuffizienz und eine Gruppe von 20 Patienten mit einer mindestens moderaten Pulmonalklappeninsuffizienz.

Bei der ersten Untergruppe mit der geringeren Pulmonalklappeninsuffizienz waren GRS, GLS, GCS signifikant erniedrigt. Bei der zweiten Untergruppe mit der Pulmonalklappeninsuffizienz mit mindestens moderater Ausprägung war es nur der GLS. Der SDI war bei beiden Untergruppen signifikant kleiner.



TOF-Patienten mit Pulmonalklappeninsuffizienz milder Ausprägung



TOF-Patienten mit Pulmonalklappeninsuffizienz moderater bis schwerer Ausprägung

**Abbildung 21: Reduzierte regionale Strainwerte gegenüber der Kontrollgruppe in den gekennzeichneten Segmenten bei TOF-Patienten; Untergruppierung nach Pulmonalklappeninsuffizienz**

Mit zunehmender Schwere der Pulmonalklappeninsuffizienz scheinen sich alle radialen, longitudinalen, circumferentiellen und Flächen Strainwerte in den gekennzeichneten Segmenten bei den TOF-Patienten zu verschlechtern. Septale Regionen sind zusätzlich bei stärker ausgeprägter Pulmonalklappeninsuffizienz in ihrer Funktion eingeschränkt.

### 1.3.3. Einfluss konventioneller echokardiografischer linksventrikulärer Parameter auf linksventrikuläre Strainwerte

Unter den linksventrikulären Parametern der konventionellen Echokardiografie fanden sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen TOF-Patienten und Kontrollgruppe. Der Aortenklappen Durchmesser ist, wie bei TOF-Patienten üblich, vergrößert, das Fluss-Volumen-Integral über der Aortenklappe leicht erniedrigt.

## 6. Diskussion

### 6.1. Myokardiale Funktion bei Fallot'scher Tetralogie

Eine Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie basiert auf multiplen Ursachen vor und nach der Korrektur. Eine Ursache der linksventrikulären Funktionseinschränkung ist die chronische Zyanose und Druckbelastung sowie die abnormen Anlage der Kammer und Gefäße vor der Korrekturoperation.

Die chirurgische Korrektur mit der Herzlungenmaschine und die Öffnung des Myokards, Implantation eines Patches durch Nähte und die spätere Vernarbung tragen zusätzlich dazu bei, die regionale Kontraktilität in den betroffenen Myokardregionen zu beeinträchtigen. [44, 60, 67]

In dieser Arbeit konnte anhand unterschiedlicher Methoden eine regionale Myokardfunktionsbeeinträchtigung nachgewiesen werden. Weiterhin wurden im Klinikalltag herkömmlich eingesetzte Echo-Parameter mit den neuen 3D Echo-Volumina und 3D Strain verglichen. In der TOF-Patientengruppe werden eine verlängerte QRS-Dauer, eine reduzierte Ejektionsfraktion, Veränderungen der regionalen und globalen Deformation und eine erhöhte Dyssynchronie der Myokardbewegung im Langzeitverlauf nach TOF-Korrektur bestätigt.

## 6.2. Diskussion Methodik

Die Auswertbarkeit der Myokardsegmente im LV war bei der Kontrollgruppe mit 91% der untersuchten Segmente im LV höher gegenüber den 82% bei den TOF-Patienten. Dies ist sicherlich zum Teil durch die bereits malformierten Herzen mit intensiver chirurgischer Therapie bedingt.

Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen haben oft ein eingeschränktes Schallfenster mit resultierenden schlechteren Echo-Akquisitionen als Gesunde. Außerdem ist bekannt, dass eine Dyssynchronie, sowie auch die paradoxe Septumbewegung bei den Patienten nach TOF-Korrektur häufig vorzufinden sind. [58, 3, 63].

Diese Parameter erschweren sowohl die optimale Akquisition als auch eine optimale Erfassung seitens der unterschiedlichen Softwares bei der Analyse der Parameter.

Die Ejektionsfraktion im herkömmlich eingesetzten M-Mode in der eindimensionalen Berechnung der Auswurffraktion des linken Ventrikels, wird in der Kontrollgruppe der LV-EF mit  $66,6 \% \pm 7,6$  weit überschätzt.

Je nach manueller Festsetzung der M-Mode Linie ist ein abweichender Diameter des linken Ventrikels (LV) zu erwarten. Die dreidimensionale Erfassung hat keinen monoplanen Diameter des LV, sondern misst im dreidimensionalen Raum. Daher stellt die dreidimensionale Erfassung des gesamten Volumens in der Systole und Diastole mit Hilfe der 3D Echokardiografie eine präzisere Methode zur Evaluation der systolischen Funktion dar.

Kommerziell sind zur Zeit unterschiedliche Softwares zur Erfassung der LV Volumina mit 3D vorhanden. In einer Vergleichsstudie wurden die analysierten 3D Volumina im LV mit Hilfe der TomTec und der GE Software untersucht.

Als Goldstandard wurde die MRT ermittelte LV-EF festgesetzt und mit beiden errechneten LV-EFs von TomTec und GE verglichen.

Die EF der präziseren dreidimensionalen Methoden liegt bei TomTec bei  $58,9 \% \pm 7$  und bei GE bei  $56,5 \% \pm 14,4$ .

Die 3D Volumenergebnisse von TomTec wurden im weiteren Verlauf verwendet, da sie bei allen Patienten auswertbar waren und die größte Übereinstimmung mit den volumetrischen Ergebnissen des MRT zeigten.

Die Strainwerte reflektierten eher die regionale Kontraktilität und eignen sich für die Erfassung von Myokarddysfunktion in definierten Segmenten.

Alle globalen Strainwerte korrelieren signifikant mit der 3D ermittelten globalen LV-Ejektionsfraktion. Das ist insofern plausibel, da die regionale und globale Myokardfunktion in einem engen Zusammenhang stehen.

Eine Studie aus 2014 von Trache et al. der Uniklinik Leipzig zeigte bei einem Vergleich von Kontrollgruppe und Patienten mit ischämischen Wandbewegungsstörungen, dass die globalen Strainwerte hoch signifikant mit der 3D LV-EF korrelierten. Je schlechter die EF ist, desto geringer ist die Deformationsfähigkeit der Segmente des linken Ventrikels global. [77]

Ein weiterer Aspekt im LV welcher die regionale und globale Funktion widerspiegelt ist die synchrone Kontraktilität der verschiedenen LV Regionen und Myokardsegmente. Bezogen auf die zeitlich homogene und synchrone Kontraktilität der verschiedenen Herzregionen wird ein Dyssynchronie- oder Synchronie-Index errechnet. Der von der Software Tomtec sogenannte SDI (Systolic Dyssynchrony Index) steht für die Standardabweichung der Zeit zum Erreichen des minimalen Volumens aus den 16 regionalen Myokardvolumina.

Es war bei der Kontrollgruppe kein signifikanter Zusammenhang zwischen SDI und der Ejektionsfraktion zu erkennen. In der Kontrollgruppe war schließlich auch keine dyssynchrone Kontraktilität bei einer normalen LV Funktion zu erwarten.

Für die Überprüfung der Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der gemessenen Werte wurde die Interobserver Variabilität ermittelt. Die Interobserver Variabilität lag für alle Variablen, volumetrisch oder mit globalem oder regionalem Strain bei durchschnittlich maximal 5.8%, was die Frage der Reproduzierbarkeit klar bejaht.

In einer Studie von Zhang et al. aus China aus dem Jahr 2013 wurde die Interobserver Variabilität bei einer pädiatrischen Population (n=228) bei Bestimmung

der globalen Strainwerte ausgewertet und lag zwischen  $5\% \pm 4.3$  bis  $10.1\% \pm 8.5$ . [88]

2009 konnten Nesser et al. zeigen, dass 3D Speckle Tracking eine geringere Inter- und Intraobserver Variabilität, als das zweidimensionale Speckle-Tracking hat. [56]

Da die kardiale Magnetresonanztomographie als Goldstandard zur Bestimmung der Herzvolumina gilt [10], wurden die volumetrischen Ergebnisse jeweils mit TomTec und GE verglichen. Beide 3D-Verfahren konnten zuverlässig die linksventrikulären Volumina reproduzieren, welche mit den MRT Werten gut korrelierten. Das vorliegenden TOF-Patientenkollektiv legte nahe, dass TomTec mit seinen Volumina näher an den MRT Werten liegt und somit gegenüber dem MRT genauer ist als GE.

Die Berechnung von Volumetrie Muskelmasse durch die 3D Echokardiografie wurde bereits in einigen Studien im Vergleich zum 2D-Echo, M-Mode und MRT im Tiermodell und der Angiografie bei TOF-Patienten gegenübergestellt:

In der Studie von Yamani et al. 2012 aus Texas, USA, wurde 2012 gezeigt, dass linksventrikuläre 3D Volumetrie Ergebnisse gegenüber 2D Volumetrie verlässlicher sind. [86]

2013 wurden von Meyer et al. in einer Studie an der Uniklinik Hannover 10 Hundeherzen auf volumetrische Datensätze untersucht. Hier konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen Echtzeit 3D-echokardiografischen Werten und MRT-Werten evaluiert werden. [52]

2016 wurden von Abdel Azis et al. in Kairo, Ägypten, 40 pädiatrischen Patienten mit Fallot'scher Tetralogie mit Echtzeit-3D Echokardiografie und Angiokardiographie präoperativ untersucht und mit einer Kontrollgruppe (n=18) verglichen. Dabei wurde erkannt, dass in Bezug auf Volumetrie die nichtinvasive 3D-Methode eine starke Korrelation gegenüber der Angiographie Ergebnisse aufweist. [1]

Für die Erfassung der LV Volumina wird in der Praxis häufig die eindimensionale M-Mode Methode angewendet.

In der vorliegenden Studie wurde auch die Reproduzierbarkeit der Bestimmung der LV-Volumina untersucht.

Es konnte herausgestellt werden, dass die M-Mode zur Errechnung der EDV-LV Volumina bei unserer Kontrollgruppe nicht geeignet ist. Bei der M-Mode Methode liegt das EDV um mehr als 50% unterhalb des mit 3D gemessenen LV Volumenwertes, wobei bei GE im Vergleich zu Tomtec noch höhere EDV Werte errechnet werden. Das MRT liegt im Vergleich bei dem 3D EDV Wert von TomTec. M-Mode weicht auch beim ESV 33% nach unten ab, wohingegen die 3D Werte und das MRT ESV hier sehr nah beieinander liegen.

M-Mode ist bei der Berechnung der Ejektionsfraktion gegenüber der 3D und MRT Auswertung auffallend großzügig und überschätzt sie. Dies ist bereits bei der Kontrollgruppe aufgefallen und kann im Vergleich zu der TOF-Patientengruppe bestätigt werden.

Man kommt zu dem Schluss, dass M-Mode eine geringe Reliabilität gegenüber der EF hat und man sich auf diesen Wert nicht verlassen kann, da präzisere dreidimensionale Messverfahren niedrigere Werte ausgeben. Da die EF ein wichtiges Kriterium ist die Funktion des linken Ventrikels abzuschätzen und eine Verschlechterungsprogredienz daran zu messen ist, sollte dreidimensionale Echokardiografie der monoplanen Echo-Methoden bevorzugt werden.

### 6.3. Globaler, regionaler 3D-Strain

Die vorliegende Studie konnte mittels 3D Real Time Echokardiografie signifikant reduzierte globale Strainwerte des linken Ventrikels bei Patienten mit operierter Fallot'scher Tetralogie in radialer, longitudinaler und circumferentieller Richtung zeigen. Dieser Zusammenhang wurde, soweit bekannt, bislang in keiner anderen Studie beschrieben.

Eine Dysfunktion des linken Ventrikels bei Patienten nach Korrektur der Fallot'schen Tetralogie wurde bereits mehrfach beschrieben:

Schon 1990 beschrieben Hausdorf et al., dass die Ausprägung der präoperativen Hypoxämie einen Risikofaktor für eine spätere linksventrikuläre Dysfunktion darstellt. [33]

Mittels MRT wurde 2016 von Ali et al. eine linksventrikuläre Dysfunktion als reduzierte LVEF bei 25% TOF-Patienten beschrieben. Der hauptsächliche Risikofaktor war dabei eine rechtsventrikuläre Dysfunktion. [9]

2015 zeigten Menting et al. in ihrer Studie, dass bei TOF-Patienten linksventrikulär ein reduzierter globaler longitudinaler Strain und reduzierte regionale septale Strainwerte vorlagen und dies auf einen mechanischen Einfluss des rechten Ventrikels zurückgeführt werden konnte. [51]

Eine weitere Studie aus 2014 von Dragulesco et al. zeigte bei TOF-Patienten nach Korrektur-OP reduzierte regionale LV Strains, hauptsächlich in basaler Rotation. [21]

In einer Studie der Harvard Medical School von Otega et al. aus dem Jahr 2011 wurden 26 TOF-Patienten mittels kardialem MRT untersucht. Der circumferentielle Strain des rechten und linken Ventrikels wurde als aussagekräftigster Parameter zur Beurteilung der Notwendigkeit einer Intervention am Herzen gewertet. [62]

2009 konnte von Cheung et al. bei TOF-Patienten nach Korrektur-OP ein negativer Einfluss der rechtsventrikulären Dilatation auf den linksventrikulären circumferentiellen Strain gezeigt werden. [20]

Besondere Relevanz gegenüber der vorliegenden Studie hat eine 2013 veröffentlichte Studie „*Left Ventricular Mechanics in Repaired Tetralogy of Fallot with and without Pulmonary Valve Replacement: Analysis by Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography*“ von Li et al. aus Hong Kong. [47]

Ziel der Studie war die Evaluation der linksventrikulären Mechanik des Herzens mithilfe 3D Speckle Tracking Echokardiografie bei Patienten nach Korrektur der Fallot'schen Tetralogie. Das Speckle Tracking wurde mit einem japanischen Gerät der Firma Toshiba Medical Systems (Toshiba, Tokio/Japan) erhoben. Bei diesem Gerät wird das linksventrikuläre Myokard in 16 Segmente geteilt mit jeweils 16 regionalen Strainwerten, welche aus 3 Aufnahmeachsen kalkuliert werden. Als globale Parameter der LV-Funktion wird ein Wert für den Twist des LV-Myokards und ein SDI bestimmt. Die LV global performance ist ein errechneter fiktiver Wert, welcher aus globalem Strain, Twist Gradient und SDI generiert wird.

Im Vergleich mit der vorliegenden Studie konnten eindeutige Übereinstimmungen gefunden werden: Die Anzahl der Segmente (17 bei GE, 16 bei Toshiba) sind von der Aufteilung in basal, mittig und apikal identisch. Ferner stimmt die Anordnung der regionalen Segmente (anterior – septal – inferior etc.) überein. In dieser Studie, wie auch bei der Toshiba Studie, sind primär mittige, dann apikale und zuletzt basale Segmente in ihrer Strainfunktion eingeschränkt. Volumetrisch konnte mit GE in der vorliegenden Studie eine Ejektionsfunktion von  $51 \% \pm 10$  kalkuliert werden, bei Toshiba variiert die EF in den Untergruppen zwischen  $47 \% \pm 6$  und  $58 \% \pm 5$ . Die Patienten der Toshiba Studie weisen gegenüber der Patientengruppe der vorliegenden Studie eine vergleichbare Herzleistung bezüglich der EF auf. Es liegen aber auch Unterschiede vor: In der hier vorliegenden Untersuchung wurden die regionalen Strainwerte in drei Bewegungsrichtungen evaluiert, longitudinal, radial und circumferentiell.

Da man unter anderem von Greenbaum et al. weiß, dass die LV-Myokardfasern in longitudinaler und circumferentieller Bewegungsrichtung angeordnet sind [29], ist GE mit seiner regionalen Analyse genauer, um die Defizite der Deformation des LV-Myokards zu beurteilen.

Die Software von Toshiba arbeitet mit nur einem globalen Strain Wert, der zwischen 28 % und 40 % variiert. GE zeigt in dieser Studie im Strain global durchschnittlich radial 45 %, longitudinal -16%, circumferentiell -16 % und beim Flächenstrain -29 %. Der globale Strain von Toshiba entspricht am ehesten dem radialen Wert von GE. Der SDI der vorliegenden Studie ist mit  $7 \% \pm 4$  mit dem durchschnittlichen SDI Wert der Toshiba Studie von 8.5% vergleichbar. [47]

Global ist der longitudinale, circumferentielle und radiale Strain bei Patienten nach TOF-Korrektur aussagekräftig, selbst bei den asymptomatischen Patienten dieser Studie. Am wenigsten geeignet ist der globale Flächen Strain, der bei der Patientengruppe gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant schlechter ist.

In einer Studie aus dem Jahr 2014 publiziert von Akihiro Nakamura et al. im Circulation Journal wurden asymptotische Patienten nach korrigierter Fallot'scher Tetralogie mit reduzierter linksventrikulärer Myokardbewegung echokardiografisch mit 2D Speckle Tracking untersucht. Hier ist aufgefallen, dass der longitudinale Strain bei der Patientengruppe ( $n=32, -17.1\% \pm 3.2$ ) bei gut erhaltener Ejektionsfraktion im Vergleich zur Konrollgruppe ( $n=30, -20.5\% \pm 4.9$ ) signifikant ( $p=0.008$ ) reduziert ist. [7]

Dies kann mit der vorliegenden Studie bestätigt werden. Die asymptotische TOF-Patientengruppe hat hoch signifikant ( $p<0.0001$ ) reduzierte globale longitudinale Strainwerte ( $n=44, -16.3 \pm 3.4\%$ ) gegenüber der Kontrollgruppe ( $n=62, -19 \pm 2.6\%$ ). Unsere Studie hat den Vorteil, dass eine größere TOF-Patientengruppe und Kontrollgruppe untersucht wurde.

Weitere Studien haben den LV-GLS als sensibelsten globalen Strain der linksventrikulären Myokarddysfunktion demonstriert:

2014 wurde von Krishnasamy et al. eine australische Studie veröffentlicht, die den GLS ( $-13.6\% \pm 4.3$ ) als „superior predictor“ gegenüber der Ejektionsfunktion in der Detektion von subtilen Veränderungen der Myokardfunktion bei schwerer chronischen Nierenerkrankung ( $n=183$ ) präsentiert. [40]

Die GLS Werte der 2014 publizierte Studie von Akihiro Nakamura et al. aus Japan sind nun im Vergleich zu der australischen Studie von Krishnasamy et al. und der vorliegenden Studie fragwürdig hoch.

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2016 von Hyun-Min Na et al. aus der Uniklinik Seoul in Korea, wies ausschließlich den GLS als Prädiktor für Remodelling bei Nachsorgeuntersuchungen bei Patienten (n=208) mit ST-Hebungs-Infarkt nach. [35]

Bei einer anderen Studie von 2016 aus China von Sun et al. wurden mit Hämodialyse therapierte Patienten via 3D-speckle tracking echocardiography auf subklinische LV Veränderungen und Strain Parameter auf ihre prognostische Aussagekraft untersucht. Der GLS und GRS waren bei der Patientengruppe signifikant niedriger als bei der Kontrollgruppe, obwohl die Ejektionsfraktion erhalten blieb. [75]

In einer italienisch-schwedischen Studie aus dem Jahr 2016 von Vancheri et al. wurde bei 410 Probanden der Einfluss von Alter auf die linksventrikulären Dyssynchronie untersucht. Die Assoziation zwischen normalem Altern und einer Reduzierung der globalen Synchronie konnte gezeigt werden. Dabei hat die Dyssynchronie nicht mit der QRS-Dauer korreliert, was eher eine mechanische Störung des Myokards, als eine physioelektrische Störung des Herzens im Alter zeigt. [81]

Die Studie von Vancheri et al. zeigt, dass bei Erwachsenen eine Progredienz der Dyssynchronie physiologisch ist. Es wäre interessant, den Einfluss des Alters mit einer größeren Patientengruppe zu untersuchen, da dieser bei der vorliegenden TOF-Patientengruppe das Alter nicht stark genug variiert, um das Alter als signifikante Einflussgröße zu beurteilen.

Am deutlichsten war in der vorliegenden Studie die verminderte regionale Myokarddysfunktion anhand des Flächen Strains feststellbar. Danach folgten der radiale und longitudinale Strain als zuverlässiger Parameter zur Erfassung der regionalen myokardialen Dysfunktion bei TOF-Patienten. Die betroffenen Segmente mit reduzierter Deformation liegen in der Nähe des bereits operativ erweiterten rechtsventrikulären Ausflusstraktes. Die reduzierte Deformation könnte also

möglicherweise als Folge der Hypertrophie des Myokards und der Vernarbung nach Erweiterung und Resektion von Muskelbündeln im rechtsventrikulären Ausflusstrakt interpretiert werden. Regionale circumferentielle Strains scheinen keine Aussagekraft bei der Beurteilung des gesamten Kollektivs der TOF-Patienten gegenüber der Kontrollgruppe zu haben.

Die Lokalisation des nicht-kontraktilen Patch Materials nach Verschluss des Ventrikelseptumdefekts befindet sich im Septum subaortal. Die Myokardsegmente und die diesbezüglichen regionalen Strains sind in diesen Bereichen in ihrer Funktion überraschenderweise nicht signifikant reduziert. Es ist zu vermuten, dass die Nachbarsegmente diese nichtkontraktilen Bereiche bewegen und somit die Auswurfleistung durch benachbartes Myokard kompensiert werden kann.

Die uneinheitliche Einschränkung im Deformationsverhalten der regionalen Strainwerte in den unterschiedlichen Vektoren ist ein Hinweis für die elektromechanische Asynchronie.

Eine ventrikuläre Fibrose und eine damit zusammenhängende Dyssynchronie und Arrhythmie konnten in einer Studie aus London von Babu-Narayan et al. im Jahr 2006 bei Patienten nach Korrektur der Fallot'schen Tetralogie mittels kardialem MRT und Gadolinium Gabe demonstriert werden. [14]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das subklinische Deformationsdefizit in dieser Studie primär im Zusammenhang mit einer reduzierten globalen longitudinalen Myokarddeformation (GLS) des linken Ventrikels steht. Es kann auch hier als „superior predictor“ bei subtilen Myokardveränderungen bezeichnet werden. Regionale Strain Werte wiesen im radialen, longitudinalen und Flächen-Strain auf Deformationseinschränkungen hin. Regionale circumferentiellen Werte machen bei Untergruppierung nach linksventrikulärer Myokardfunktion latente Myokardstörungen sichtbar.

## Dyssynchronie

Bereits im Jahr 2005 konnten Abdel Rahman et al. echokardiografisch mithilfe von Gewebedoppler bei 52% der TOF-Patienten nach korrigierter Fallot'schen Tetralogie eine LV-Dyssynchronie nachweisen. [3]

Vier Jahre später konnten Peng et al. mit ihrer TOF-Patientengruppe nach Korrektur-OP echokardiografisch via Tissue Doppler Echokardiografie erneut eine mechanische Dyssynchronie des Herzens bei 43% der Patienten demonstrieren. [63]

Von einer Dyssynchronie des linken Ventrikels konnte daher bei der vorliegenden Studie mit der TOF-Patientengruppe nach operativer Korrektur ausgegangen werden. Die in den Ergebnissen bestätigte verlängerte QRS-Zeit ( $p < 0.0001$ ) und der signifikant erhöhte SDI ( $p < 0.0001$ ) gegenüber der Kontrollgruppe unterstützen diese These.

Der Systolic Dyssynchrony Index wurde ursprünglich entwickelt, um geeignete Kandidaten für eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) zu selektieren. Daher wurden die ersten Studien an herzgesunden Erwachsenen und Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und schwer eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion durchgeführt.

Bereits 2005 wurde von Kapetanakis et al. eine Studie veröffentlicht, die 174 Probanden mit 3D real time Echokardiografie (TomTec) untersuchte. Der SDI Wert erhöhte sich mit Verschlechterung der linksventrikulären systolischen Pumpfunktion, zeigte sich allerdings unabhängig von der QRS-Dauer. Mit dieser Methode kommen laut der Studie Patienten als Kandidaten für eine potentielle Resynchronisationstherapie in Frage, die sonst keine Indikation bei unauffälliger QRS-Dauer aufweisen. [39]

Eine pädiatrische Patientengruppe von 18 Kindern wurde von Baker et al. 2008 dreidimensional echokardiografisch untersucht. Kinder mit erhöhter linksventrikulärer Dysfunktion zeigten eine erhöhte interventrikuläre Dyssynchronie, was negativ mit der LV-systolischen Funktion korrelierte. [15]

Für eine Studie von Thebault et al. wurden 60 kardiologische Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz mit real-time 3D speckle tracking echokardiografiert, um nach Auswertung der linksventrikulären mechanischen Dyssynchrony (LVMD) des Herzens die Notwendigkeit einer Resynchronisierungstherapie zu evaluieren. Der LVMD wurde als Idealparameter für eine Quantifizierung der Dyssynchronie gewertet. [78]

In einer Studie von Dubin et al. aus dem Jahr 2005 wurden 103 pädiatrische Patienten, davon 11 mit Fallot'scher Tetralogie, auf die Sicherheit und Effektivität einer Resynchronisationstherapie (CRT) untersucht. Dabei wurde herausgestellt, dass sich die Ejektionsfraktion mit CRT um  $12.8\% \pm 12.7$  verbesserte und somit 3 Kinder von der Transplantationsliste für Herzen genommen werden konnten. [22]

Je höher der SDI, desto ausgeprägter ist die Dyssynchronie des linken Ventrikels. Der SDI fällt bei der TOF-Patientengruppe der vorliegenden Arbeit mit durchschnittlich 71 ms gegenüber der Kontrollgruppe (45 ms) um 27% schlechter aus. Im Vergleich ist der SDI der Patientengruppe zwar schlechter als bei der Kontrollgruppe, allerdings befindet der SDI sich noch immer im Normbereich.

Eine Korrelation zwischen SDI und den globalen Strainwerten fand sich in der Gesamtgruppe der TOF-Patienten nicht. Erst bei der Untergruppierung (SDI >60) ist der GCS signifikant schlechter, wie auch vier regionale Myokardsegmente. Regional korreliert der radiale, circumferentielle und der Fläche Strain des mitt-inferoseptalen Segments (Segment 9) mit dem SDI in der Untergruppe mit einem SDI über 60ms, was anhand der Lokalisation des Segments möglicherweise auf den nichtkontraktilen Patch im Septum zurückzuführen ist. Außerdem korreliert hier auch das circumferentielle basal antero-laterale Segment (Segment 6) mit dem SDI, welcher an den rechtsventrikulären Ausflusstrakt grenzt und von dem Herzfehler betroffen ist.

Eine Studie von Liang et al. aus China zeigte 2008 bei einer Patientengruppe (n=60) nach korrigierter Fallot'schen Tetralogie, dass der SDI bei der TOF-Patientengruppe signifikant höher ist als in der Kontrollgruppe ( $7.4\% \pm 2$  vs.  $3\% \pm 0.9$ ). Dabei korrelierten die LV-Ejektionsfraktion, LV-EDV und RV-EDV signifikant mit dem SDI. [48]

In der vorliegenden Studie ist der SDI der TOF-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe auch hoch signifikant erhöht ( $7.1\% \pm 3.6$  vs  $4.5\% \pm 1.2$ ,  $p < 0.0001$ ). Einflüsse weiterer echokardiografischer Faktoren auf den SDI konnten bei unserer asymptomatischen TOF-Patientengruppe nicht gefunden werden. Selbst bei guter LV-Ejektionsfraktion, die bei unseren Patienten zum großen Teil vorhanden ist, ist eine Dyssynchronie des linken Ventrikels nachweisbar.

Abd El Rahmen et al. konnten in der Uniklinik Homburg im Jahr 2015 in einer Studie über LV-Dysfunktion bei asymptomatischen Marfan Patienten zeigen, dass eine latente LV Dysfunktion 3D-echokardiographisch mittels GE erkennbar gemacht werden kann. Alle globalen Strains waren hoch signifikant niedriger gegenüber der Strains der Kontrollgruppe. Bei einer Differenzierung der Schwere der genetischen Mutation als Grundlage des Marfan Syndroms konnte gezeigt werden, dass der GLS weniger aussagekräftig wurde bei Zunahme der Schwere der Mutation und die GCS ( $p=0.005$ ) und GFS ( $p=0.03$ ) eine höhere Signifikanz gegenüber den anderen beiden globalen Strains bei höherer Schwere der Mutation zeigten. Dies wurde als latente Störung in dieser Studie beschrieben. [4]

Mit der vorliegenden Studie kann die Idee der latenten Störung auch auf die asymptomatische TOF-Patientengruppe mit korrigierter Fallot'schen Tetralogie übertragen werden. Bei der Untergruppierung mit einem höheren systolischen Dyssynchronie Index ( $SDI > 60\text{ms}$ ) war der GCS ( $p=0.035$ ) der einzige globale Strain mit einer signifikanten Reduktion.

Ebenso ist erst bei einer Untergruppierung der QRS Dauer zu erkennen, dass der SDI bei den beiden Untergruppen mit der QRS Dauer  $> 121\text{ ms}$  bzw.  $> 149\text{ms}$  auffällig ist, nicht bei einer QRS-Dauer von  $< 120\text{ms}$ .

In einer Studie der Harvard Medical School von Otega et al. aus dem Jahr 2011, wurden 26 Patienten nach Korrektur der Fallot'schen Tetralogie mittels kardialer MRT untersucht. Hier konnte ein Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Dyssynchronie und einer ventrikulären Tachykardie bestätigt werden. [62]

Der Systolic Dyssynchrony Index (SDI), der bei allen Probanden der Kontrollgruppe und TOF-Patienten durch TomTec ermittelt wurde, zeigt eindeutig mit sehr hoher

Signifikanz ( $p < 0.001$ ), dass die untersuchten Patienten eine linksventrikuläre Dyssynchronie der Myokardbewegung aufweisen.

Aufgrund des Patientengutes, das aus beschwerdefreien Jugendlichen und Erwachsenen nach Korrektur der Fallot'schen Tetralogie bestand, kann man kaum nennenswerte signifikante Zusammenhänge zwischen globalen und regionalen Strain Werten und dem SDI erkennen.

Aufgrund der Beschwerdefreiheit kann man davon ausgehen, dass der SDI in der vorliegenden TOF-Patientengruppe nicht generell mit der QRS-Dauer korreliert, sondern nur bei einer Untergruppierung der QRS-Dauer (QRS > 121 bzw. 150 ms, nicht QRS < 121).

Es ist zu überlegen in weiteren Studien die Wertigkeit des SDI bei Patientengruppen mit Symptomatik oder schlechterer Ejektionsfraktion weiter zu evaluieren.

### Ejektionsfraktion

Die vorliegende Studie bestätigt eine starke Abhängigkeit zwischen Ejektionsfraktion und LV-Dyssynchronie.

Bereits 2009 konnten Rädle-Hurst et al. an der Uniklinik Homburg zeigen, dass bei allen Patienten mit angeborenem Herzfehler der Studie mit einer Ejektionsfraktion unter 50% eine LV-Dyssynchronie vorhanden ist. [64]

Im Jahr 2015 zeigten Abd El Rahman et al. an der Uniklinik Homburg, dass je schlechter die EF ist, desto geringer ist die Deformationsfähigkeit der Segmente des linken Ventrikels global und auch regional. [4]

Bei der Untergruppierung nach EF konnte in der vorliegenden Studie eine starke Zunahme von Deformationsdefiziten regionaler Myokardsegmente in allen Ebenen (apikal, mittig, basal) erkannt werden.

Der regional circumferentielle Strain zeigt erst bei der schlechtesten Untergruppe in Bezug auf die Ejektionsfraktion ein funktionsschwaches Myokardsegment, was erneut die Erklärung der Aufdeckung der latenten Störung mithilfe des circumferentiellen Vektors bestätigt.

## QRS-Dauer

Bei der Untergruppenbildung der TOF-Patienten in Bezug auf die QRS-Dauer zeigten die beiden Gruppen mit QRS-Dauer über 120ms bzw. 150ms, den globalen longitudinalen Strain (GLS) als aussagekräftigsten Wert um das Defizit der Myokarddeformation zu detektieren.

Circumferentielle regionale Myokardsegmente waren erst bei einer QRS-Dauer von über 150ms in ihrer Deformation eingeschränkt. Dies kann erneut im Zusammenhang mit einer latenten Störung stehen und deren Aufdeckung mithilfe des circumferentiellen Vektors bestätigen.

In einer Studie der Uniklinik Homburg aus dem Jahr 2010 dokumentierten Müller et al. mithilfe von 2D-speckle tracking, dass bei Patienten nach korrigierter Fallot'scher Tetralogie ein Zusammenhang zwischen einer verlängerten QRS-Dauer und der Dyssynchronie des Herzens im linken Ventrikel besteht. [50]

Darüber hinaus konnte Abd El Rahman et al. an der Uniklinik Homburg bereits 2005 bei operierten TOF-Patienten einen Zusammenhang zwischen QRS-Dauer und intraventrikulärer Dyssynchronie feststellen. [3]

Einen eigentlich erwarteten Zusammenhang zwischen der QRS-Dauer und dem SDI konnte bei der asymptotischen Patientengruppe der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden.

Gatzoulis et al. präsentierten im Jahr 2000 im Lancet eine multizentrische Studie die einen Zusammenhang zwischen QRS-Dauer und plötzlichem Herztod lange nach Korrektur der Fallot'sche Tetralogie feststellt. [25]

Die QRS-Dauer wurde für Verlaufskontrollen bei TOF Patienten ein wichtiger Parameter für die Prognose.

2009 wurde eine Studie von Tzemos et al. veröffentlicht, die bei 25 Patienten nach Korrektur der Fallot'schen Tetralogie eine linksventrikuläre Dysfunktion mittels MRT und Dyssynchronie mittels Vector Velocity Imaging (Speckle Tracking von Siemens, München/Deutschland) aufzeigte und einen Zusammenhang mit der QRS-Dauer nachwies. [79]

## OP-Methoden

Dass die Art der Korrekturoperation bei Fallot'schen Tetralogie auf die Dyssynchronie des Herzens einen Einfluss hat, konnte bereits in mehreren Studien gezeigt werden. [24, 30, 63]

Eine Studie von Sabate Rotes et al. aus dem Jahr 2014 untersuchte 133 Erwachsene Patienten nach Korrektur der Fallot'schen Tetralogie vor einem Pulmonalklappenersatz und 1 Jahr postoperativ mit der Velocity Vector Imaging Methode (Speckle Tracking von Siemens, München/Deutschland). Echokardiografisch wurden bei dieser TOF-Patientengruppe präoperativ reduzierte linksventrikuläre und rechtsventrikuläre Deformationsparameter festgestellt, die gegenüber der postoperativen Messung keinen signifikanten Unterschied nachwies. Die Studie wertet die präoperativen systolischen Deformationsparameter als Prädiktoren für eine postoperative ventrikuläre Dysfunktion bei Pulmonalklappenersatz und schließt daraus, dass diese Diagnostik zur Identifizierung des richtigen Zeitpunkts eines weiteren notwendigen chirurgischen Eingriffs von großer Hilfe ist. [65]

In der vorliegenden Studie hat die OP-Untergruppe mit der operativen Patch Versorgung im Vergleich zur OP-Untergruppe mit Homograft Versorgung bessere SDI Werte und somit weniger Dyssynchronie des LV-Myokards, was die Annahme der besseren globalen und regionalen Deformationskapazität nach Patch-OP unterstützt.

Der GLS war bei der OP-Gruppe der Homograft Patienten der aussagekräftigste Wert gegenüber der Erkennung eines Defizits der Myokarddeformation. Regional konnte ein Myokardsegment im circumferentiellen Vektor mit Deformationsdefizit festgestellt werden. Dies ist bei asymptomatischen Patienten erneut ein Beleg für den Nachweis von latenten Störungen im Myokard und der Aufdeckung des Defizits mittels regionalem circumferentiellen Strain.

## Einfluss der rechtsventrikulären Druckbelastung auf die linksventrikuläre Funktion

Rechtsventrikuläre Parameter sind gerade bei Patienten mit Rechtsherzbelastung relevant und sind zur Beurteilung einer Progredienz der Druckbelastung wichtig.

Die meisten eingeschlossenen Patienten im vorliegenden Patientenkollektiv haben ein gutes OP Ergebnis ohne signifikante Residuen im Ausflusstrakt und waren daher klinisch asymptomatisch. Milde postoperative Stenosen im RVOT waren nicht mit signifikant reduzierten linksventrikulären Strainwerten in longitudinaler und radialer Richtung assoziiert.

Die Patientengruppe der hier vorliegenden Studie hat in Bezug auf den RVSP von  $49 \text{ mmHg} \pm 19,8$  ( $n=38$ ) eine im Vergleich geringe pulmonale Druckbelastung. Die rechtsventrikuläre Auswurfleistung und Belastbarkeit ist ab über  $50 \text{ mmHg}$  eingeschränkt, sodass für diese Patientengruppe nachzuvollziehen ist, dass eine Rechtsherzbelastung im subklinischen Bereich besteht.

Patienten der vorliegenden Studie haben eine subklinische Druckbelastung (RVSP  $49 \pm 19,8 \text{ mmHg}$ ,  $n=38$ ) des rechten Herzens und eine leicht eingeschränkte Ejektionsfraktion des linken Herzens ( $50,5 \% \pm 10$ ,  $n=44$ ). Es ist zu betonen, dass eine Erhöhung der Druckbelastung des rechten Herzens nicht an der Ejektionsfraktion des linken Herzens zu erkennen sein muss.

## Einfluss der rechtsventrikulären Volumenbelastung auf die linksventrikuläre Funktion

Da in dem vorliegenden Kollektiv die Zahl der TOF-Patienten mit hochgradigen Pulmonalklappen-Insuffizienz (PI) gering war, ist eine Aussage hinsichtlich des Einflusses der RV-Volumenbelastung auf die LV Funktion limitiert.

In der vorliegenden Studie waren 24 TOF-Patienten mit einer milden PI und 20 TOF-Patienten mit einer moderat bis schweren PI eingeschlossen.

Eine Studie aus China von Cheung et al. konnte 2009 bei TOF-Patienten einen negativen Einfluss einer RV-Dilatation auf den LV-circumferentiellen Strain feststellen. [20]

Diese Studie von Cheung würde unsere These der latenten Störung und einer Demaskierung durch den circumferentiellen Strain bestätigen. Bei unserer Patientengruppe bleibt eine eindeutige Korrelation zwischen den rechtsventrikulären Parametern und dem regionalen circumferentiellen Strain aus.

#### 6.4. Limitationen

Ein Ziel dieser Arbeit war methodischer Art um die verfügbaren Softwares zur Evaluation der LV Volumina hinsichtlich der Reproduzierbarkeit zu testen. Die Zahl der Patienten mit signifikanten Residuen im Ausflusstrakt war der untersuchten Gruppe eher gering. Die meisten Patienten waren asymptomatisch und hatten eine gute bis sehr gute Belastbarkeit. Daher war die Untersuchung der Residuen im RV und RVOT auf die linke Kammer limitiert.

Die Programme GE und TomTec haben Schwierigkeiten das Myokard von Endokard zu differenzieren, sodass Trabekulae und Papillarmuskeln nicht konsequent in das Myokardvolumen bzw. in das intraventrikuläre Volumen miteingerechnet werden. Ursachen für eine erschwerte Auswertung können Rauschartefakte bei Endokardgrenzen, Ungenauigkeiten im äußersten Randbereich des Matrixschallkopfs oder Überlagerung der luftgefüllten Lunge sein.

Weitere Fehlerquellen können eventuell bei der Aufnahme der Daten beziehungsweise der fehlerhaften Auswertung der Daten am Computer durch den Anwender liegen.

Die Qualität einer Echokardiografie-Aufnahme für eine spätere quantitative Auswertung ist stark von den Fähigkeiten und der Erfahrung des Untersuchers abhängig.

Semi-automatisch generierte Ergebnisse zu Herzvolumina können bei GE und TomTec vom Anwender mit wenigen Mausbewegungen verändert werden, sodass bei bekannter guter oder weniger guter Pumpfunktion des Herzens eines Patienten die Volumina bei der 3D-Auswertung sehr leicht angeglichen werden können.

## 7. Schlussfolgerung

Bei asymptomatischen Jugendlichen und Erwachsenen nach korrigierter Fallot'scher Tetralogie lassen sich eine linksventrikuläre myokardiale Dysfunktion und Dyssynchronie mithilfe der 3D-Echokardiografie visualisieren und evaluieren. Linksventrikuläre Volumina konnten mit der neuen 3D Echokardiografie zuverlässig reproduziert werden und korrelierten sehr gut mit den MRT Werten.

Das subklinische Deformationsdefizit steht in der vorliegenden Studie primär im Zusammenhang mit einer reduzierten globalen longitudinalen Myokarddeformation (GLS) des linken Ventrikels.

Regionale Strainwerte wiesen im radialen, longitudinalen und Flächen-Strain im Bereich mitt-anteroseptal und apikal-septal auf subklinische Deformationsdefizite hin. Die Lokalisation ist nahe dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt und damit auf das Operationsgebiet bei Fallot'scher Tetralogie zurückzuführen. Reduzierte regionale circumferentielle Strainwerte tragen bei Untergruppierung der Patientengruppen in Bezug auf den systolischen Dyssynchronie Index (SDI), Ejektionsfraktion und QRS-Dauer in den jeweils schlechteren Gruppen auf. Patienten mit Homograft-Ersatz der Pulmonalklappe wiesen im Gegensatz zu Patienten mit transannulärem Patch ebenfalls verminderte circumferenzielle Strainwerte im LV auf.

Die dreidimensionale semi-automatische 3D-Echokardiografie mit globaler und regionaler Strain Ermittlung des linksventrikulären Myokards ist eine neue Möglichkeit, um eine Deformationsstörung global abzuschätzen und frühzeitig latente Störungen der Myokardfunktion festzustellen. Somit können elektromechanische Verzögerungen bei Jugendlichen und Erwachsenen nach Korrekturoperation der Fallot'schen Tetralogie besser erfasst werden.

Die Methode der 3D-Echokardiografie ist relativ einfach und bettnah anwendbar.

Darüber hinaus gibt die 3D Echokardiografie zusätzlich Auskunft über die Deformationskapazität globaler und regionaler Myokardsegmente und die Synchronie. Aufgrund dieser zusätzlich erhaltenden Informationen ist zu erwägen,

ob die 3D Methode zukünftig als Standard zur Nachsorgeuntersuchung nach korrigierter Fallot'scher Tetralogie im Langzeitverlauf hinzugezogen werden sollte.

Die vorliegende Studie bestätigt die Notwendigkeit regelmäßiger Nachsorgeuntersuchungen, um myokardiale globale und regionale Fehlfunktionen früh zu erfassen, bevor der Patient klinisch auffällig wird. [57]

Die vorliegenden Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass die Bestimmung des globalen oder regionalen Strains Hinweise auf Residualzustände und eine Verschlechterung der myokardialen Deformation geben kann, bevor der Patient überhaupt Symptome verspürt, welche ihn zu einer Vorstellung beim betreuenden Kardiologen veranlassen würden.



## 8. Literaturverzeichnis

1. Abdel Aziz FM, Abdel Dayem SM, Ismail RI, Hassan H, Fattouh AM. Assessment of Left Ventricular Volume and Function Using Real-Time 3D Echocardiography versus Angiocardiography in Children with Tetralogy of Fallot. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2016 Jun;24(2):123-7. doi: 10.4250/jcu.2016.24.2.123. Epub 2016 Jun 22
2. Abd El Rahman MY, A.-K. H.-M. (2002). Value of the new Doppler-derived myocardial performance index for the evaluation of right and left ventricular function following repair of tetralogy of fallot. *Pediatr Cardiol.* , 23(5):502-7.
3. Abd El Rahman MY1, H. W.-K. (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. *Journal of the American College of Cardiology* , 45(6):915-21.
4. Abd El Rahman, D. H.-J.-K. (2015). Left Ventricular Systolic Dysfunktion in Asymptomatic Marfan Syndrome Patients Is Related to the Severity of Gene Mutation: Insights from Novel Three Dimensional Speckle Tracking Echokardiography. 10(4):e0124112.
5. Abd El Rahman, T. R.-H.-K. (2014). Assessment of inter-atrial, inter-ventricular, and atrio-ventricular interactions in tetralogy of Fallot patients after surgical correction. Insights from two-dimensional speckle tracking and three-dimensional echocardiography. *Cardiology in the Young* , 25(7):1254-1262.
6. Abd El Rahman, W. H.-K. (2013). Regional analysis of longitudinal systolic function of the right ventricle after corrective surgery of tetralogy of Fallot using myocardial isovolumetric acceleration index. *Pediatric Cardiology* .
7. Akihiro Nakamura, H. H. (2014). Right Ventricular Remodelling Due to Pulmonary Regurgitation Is Associated With Reduced Left Ventricular Free Wall Strain in Surgically Repaired Tetralogy of Fallot. *Circ J* , 78(8):1960-6.
8. Al Habib HF1, J. J. (2010). Contemporary patterns of management of tetralogy of Fallot: data from the Society of Thoracic Surgeons Database. *The Annals of Thoracic Surgery* , 90(3):813-9.
9. Ali, T. C. (2016). Left ventricular dysfunction in repaired tetralogy of Fallot: incidence and impact on atrial arrhythmias at long term-follow up. 32(9):1441-1449.
10. Alter, R. (02. 11 2016). *Herzzentrum Marburg - Kardio MRT*. Abgerufen am 02. 11 2016 von <http://herz.online.uni-marburg.de/bildgebung>
11. Altman, B. J. (1999). Measuring agreement in method comparison studies. *Statistical methods in medical research.* , 8(2):135-60.
12. Amboss. [www.Amboss.de](http://www.Amboss.de).
13. Apitz, J. (2012). *Pädiatrische Kardiologie*. Berlin: Springer.
14. Babu-Narayan SV, K. P. (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* , S. 113(3):405-13.
15. Baker, H. C. (2008). Left ventricular dysfunction is associated with intraventricular dyssynchrony by 3-dimensional echocardiography in children. *J Am Soc Echocardiogr.* , S. 21(3):230-3.
16. Bartel, M. (2007). *Echokardiografie*. München: Urban & Fischer.

17. Bertranou EG, B. E. (1978). Life expectancy without surgery in tetralogy of Fallot. *American Journal of Cardiology* , 42(3):458-66.
18. Berul CI, H. S. (1997). Electrocardiographic markers of late sudden death risk in postoperative tetralogy of Fallot children. *Journal Cardiovascular Electrophysiology* , 8(12):1349-56.
19. Bouchez, H. B. (12 2016). In-vivo validation of a new clinical tool to quantify three-dimensional myocardial strain using ultrasound. *S. 32(12):1707-1714.*
20. Cheung EW, L. X. (2009). Impact of right ventricular dilation on left ventricular myocardial deformation in patients after surgical repair of tetralogy of fallot. *Am J Cardiol.* , 104(9):1264-70.
21. Dragulescu, F. G.-W. (2014). Effect of chronic right ventricular overload on ventricular interaction in patients after tetralogy of Fallot repair. *J Am Soc Echocardiogr.* , 27(8):896-902.
22. Dubin AM, Janousek J, et al: Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an international multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Dec 20;46(12):2277-83.
23. Florentina E. Ponce, L. C. (1973). Propranolol palliation of Tetralogy of Fallot: Experience with long-term drug treatment in pediatric patients. *PEDIATRICS Vol. 52 No. 1* , 100-108.
24. Frigola A, R. A. (2004). Pulmonary regurgitation is an important determination of right ventricular contractile dysfunction in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot. *Circulation* , S. 110(SupplII):II-153-II-157.
25. Gatzoulis, B. W. (2000). Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* , S. 356:975-981.
26. Ghai A, S. C. (2002). Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *Journal of the American College of Cardiology.* , 40:1675-80.
27. Gladman G1, M. B. (1997). The modified Blalock-Taussig shunt: clinical impact and morbidity in Fallot's tetralogy in the current era. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* , 14(1):25-30.
28. Gopal AS, Keller AM, Shen Z, Sapin PM, Schroeder KM, King DL Jr, King DL. Three-dimensional echocardiography: in vitro and in vivo validation of left ventricular mass and comparison with conventional echocardiographic methods. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Aug;24(2):504-13.
29. Greenbaum, Ho, Gibson, Becker, Anderson: Left ventricular fibre architecture in man, *Br Heart* (1981)
30. Grothoff M, S. B.-K.-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* , S. 95(12):643-9.
31. Haas, K. (2011). *Kinderkardiologie*. Stuttgart: Thieme.
32. Haim, W. R. (1995). A noninvasive comparative study of myocardial strains ischemic canine hearts using tagged MRI in 3D. *Am. J. Physiol.* , 268:HI918-HI926.
33. Hausdorf, H. N. (1990). Left ventricular contractile state after surgical correction of tetralogy of Fallot: Risk factors for late left ventricular dysfunction. *11(2): 61-68.*

34. Heimdal, A. (1. 1 2011). 4D Strain: Advanced research application for quantitative echocardiography. *4D Strain: Advanced research application for quantitative echocardiography* . Wauwatosa, Wisconsin., USA: General Electric Company.
35. Hyun-Min Na, G.-Y. C.-J.-W. (2016). Echocardiographic Predictors For Left Ventricular Remodelling After Acute ST Elevation Myocardial Infarktion with Low Risk Grou: Speckle Tracking Analysis. *J Cardiovasc Ultrasound*; 24(2) , 128-134.
36. Jager, S. K. (4 2009). Semi-automated quantification of left ventricular volumes and ejection fraction by real-time three-dimensional echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* , S. 7:8.
37. Kaku, T. T.-A. (01 2014). Age-related normal range of left ventricular strain and torsion using three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* , S. 27(1):55-64.
38. Kapetanakis. (2005). Real-Time Three-Dimensional Echocardiography - A Novel Technique to Qualify Global Left Ventricular Mechanical Dyssynchrony. *American Heart Association Circulation* , 112(7):992-1000.
39. Kapetanakis, K. S. (2005). Real-time three-dimensional echocardiography - a novel technique to quantify global left ventricular mechanical Dyssynchrony. *Circulation* , S. 112:992-1000.
40. Krishnasamy, I. H. (2014). Left Ventricular Global Longitudinal Strain (GLS) Is a Superior Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality When Compared to Ejection Fraction in Advanced Chronic Kidney Disease. *PLOS One* , 10(5):e0127044.
41. Kunert M, U. L. (2006). *Praktische Echokardiographie* (2. Auflage Ausg.). Köln: Deutscher Ärzte Verlag.
42. Lam, Roger, Rodeheffer, Borlaug, Enders, Redfield (03 2009) Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study, *J Am Coll Cardiol.*, 53(13):1119-26
43. Lang, B. T. (2012). EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography. *Journal American Society of Echocardiography 2012* , 25:3-46.
44. Lange. (1989). Long-term results following surgical treatment of tetralogy of Fallot. *Z Kardiol* , S. 7:47-51.
45. Leitlinie DGK Pulmonale Hypertonie <https://leitlinien.dgk.org/2010/pocket-leitlinie-diagnostik-und-therapie-der-pulmonalen-hypertonie>, 14.04.2017
46. Li, H. H. (2016). Role of Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in the Quantification of Myocardial Iron Overload in Patients with Beta-Thalassemia Major. *Echokardiography* , S. 33(9):1361-7.
47. Li, Y. L. (2013). Left Ventricular Mechanics in Repaired Tetralogy of Fallot with and without Pulmonary Valve Replacement: Analysis by Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *PLIS One* , 8(11):e78826.
48. Liang, C. W. (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.* , S. 102(12):1731-6.
49. Lindinger a, S. G. (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(5): 321-326.

50. Müller, M. (2010). 2D-Strain und Gewebedoppler in der Erfassung interventrikulärer und intraventrikulärer Dyssynchronie bei Patienten nach Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie. *Dissertation*. Homburg, Saarland, Deutschland: -.
51. Menting, B. M.-H. (2015). Assessment of bentricular function in adults with repaired Tetralgy of Fallot using myocardial. 16(12):1347-57.
52. Meyer J, Wefstaedt P, Dziallas P, Beyerbach M, Nolte I, Hungerbühler SO. Assessment of left ventricular volumes by use of one-, two-, and three-dimensional echocardiography versus magnetic resonance imaging in healthy dogs. *Am J Vet Res*. 2013 Sep;74(9):1223-30. doi: 10.2460/ajvr.74.9.1223.
53. Muraru, B. P. (5 2010). Valodation of a novel automated border-detection algorithm for rapid and accurate quantification of left ventricular volumes based on three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, S. 11(4):359-68.
54. Murphy JG, G. B. (1993). Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *The New England journal of medicine*, 329:593-9.
55. Nakamura A, H. H. (2014). Right ventricular remodeling due to pulmonary regurgitation is associated with reduced left ventricular free wall strain in surgically repaired tetralogy of fallot. *Circ J.*, 1960-6.
56. Nesser HJ1, M.-A. V.-M. (2009). Quantification of left ventricular volumes using three-dimensional echocardiographic speckle tracking: comparison with MRI. 30(13):1565-73.
57. Nollert, F. 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. *Journal pf the American College of Cardiology*, 30(5):1374-83.
58. Obladen, A. (2014). Dissertation: Kernspintomographisch gemessene regionale Radialgeschwindigkeiten des Myokards nach Operation einer Fallot'schen Tetralogie. Tübingen.
59. O'Brien P, M. C.-A. (2014). Tetralogy of Fallot. *Circulation*, 130:e26-e29.
60. Oechslin, H. H. (1999). Reoperation in adults with repair of tetralogy of fallot: indications and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*, S. 118(2):245-51.
61. Ortiz-Perez, R. M. (2008). Correspondence between the 17-segment model and coronary arterial anatomy using contrast cardiac magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*, S. 1(3):282-93.
62. Otega, T. G. (2011). Relation of left ventricular dyssynchrony measured by cardiac magnetic resonance tissue tracking in repaired tetralogy of fallot to ventricular tachycardia and death. *Am J Cardiol.*, S. 107(10):1535-40.
63. Peng EW, L. S. (2009). Synergistic interaction between right ventricular mechanical dyssynchrony and pulmonary regurgitation determines eraly outcome following tetralogy of Fallot repair. *Eur J Cardiothorac Surg*, S. 36(4):694-702.
64. Raedle-Hurst TM, M. M.-K. (2009). Assessment of left ventricular dyssynchrony and function using real-time 3-dimensional echokardiography in patients with congenital right heart disease. *Amercian Heart J*, 157:791-8.
65. Sabate Rotes, B. R. (2014). Long-term follow-up in repaired tetralogy of Fallot: Can deformation imaging help identify optimal timing of pulmonary valve replacement? *Journal of American Society of Echocardiography*, S. 27(12):1305-1310.

66. Saito, O. W. (09 2009). Comprehensive evaluation of left ventricular strain using speckle tracking echocardiography in normal adults: comparison of three-dimensional and two-dimensional approaches. *J Am Soc Echocardiogr* , S. 22(9):1025-30.
67. Sanchez-Quintana, A. H. (1996). Ventricular myoarchitecture in tetralogy of Fallot. *Heart* , S. 76(3):280-286.
68. Sandner, Theisen, & Bauner. (2010). Kardiale Funktionsanalyse mittels MRT. *Radiologe* , 50:514–522.
69. Schäfers. (2011). *Klinische Grundlagen der Herz- und Thoraxchirurgie*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag.
70. Schranz D1, M.-B. I. (2010). Stent implantation of the arterial duct in newborns with a truly duct-dependent pulmonary circulation: a single-center experience with emphasis on aspects of the interventional technique. *Journal of Interventional Cardiology* , 23(6):581-8.
71. Seo, I. E. (4. 04 2011). Endotracheal surface area tracking for assessment of regional LV wall deformation with 3D speckle tracking imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* , S. 358-65.
72. Seo, I. E. (11 2009). Validation of 3-dimensional speckle tracking imaging to quantify regional myocardial deformation. S. 2(6):451-9.
73. Silka MJ1, H. B. (1998). A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. *American College of Cardiology Foundation* , 32(1):245-51.
74. Smith, Dobson, Dwason, Charalampopoulos, Grapsa, Nihoyannopoulos (07 2014) Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J AM Coll Cardiol*. 64(1):41-51
75. Sun, K. C. (2016). Global longitudinal strain is an independent predictor of cardiovascular events in patients with maintenance hemodialysis: a prospective study using three-dimensional speckle tracking. *Int J Cardiovasc Imaging* , S. 32:757.
76. Teupe, T. R. (4 2001). Three-dimensional echocardiography: in-vitro validation of a new, voxel based method for rapid quantification of ventricular volume in normal and aneurysmal left ventricles. *Int J Cardiovasc Imaging* , S. 17(2):99-105.
77. Trache T, Stöbe S, Tarr A, Pfeiffer D, Hagendorff A. The agreement between 3D, standard 2D and triplane 2D speckle tracking: effects of image quality and 3D volume rate. *Echo Res Pract*. 2014 Dec 1;1(2):71-83.
78. Thebault, D. B. (2011). REal-time three-dimensional speckle tracking echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Eur J Echocardiogr* , S. 12(1):26-32.
79. Tzemos, H. C. (2009). Adverse left ventricular mechanics in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* , S. 103(3):420-5.
80. Ulmer. (1. Januar 2011). Fallot'sche Tetralogie - Ein angeborener Herzfehler mit vielen Gesichtern. *Herzblatt 1/2011* .
81. Vancheri F, V. S. (2016). Effect of Age on Left Ventricular Global Dyssynchrony in Asymptomatic Individuals: A Population Study. *Echocardiography* , S. 33(7):977-83.

82. Voges, F. S.-N. (2008). Restrictive enlargement of the pulmonary annulus at surgical repair of tetralogy of Fallot: 10-year experience with a uniform surgical strategy. *European Journal of cardio-thoracic surgery* , 34(5):1041-5.
83. Walsh EP1, R. S. (1988). Late results in patients with tetralogy of Fallot repaired during infancy. *Circulation* , 77(5):1062-7.
84. Weidemann F1, E. B. (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(2):133-8.
85. Weil J., B. H. (1. Oktober 2011). Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Fallot'sche Tetralogie. Hamburg, Hamburg, Deutschland: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie. Abgerufen am 14. August 2015 von [www.kinderkardiologie.org](http://www.kinderkardiologie.org):  
<http://www.kinderkardiologie.org/dgpkLeitlinien.shtml>
86. Yamani H, Cai Q, Ahmad M. Three-dimensional echocardiography in evaluation of left ventricular indices. *Echocardiography*. 2012;29(1):66-75. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01526.x. Review.
87. Yu HK, Li SJ, Ip JJ, Lam WW, Wong SJ, Cheung YF (04 2014) Right ventricular mechanics in adults after surgical repair of tetralogy of fallot: insights from three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.*, 27(4):423-9.
88. Zhang, G. X. (08 2013). Left ventricular three-dimensional global systolic strain by real-time three-dimensional speckle-tracking in children: feasibility, reproducibility, maturational changes, and normal ranges. *J Am Soc Echocardiogr.* , S. 26(8):853-9.

## 9. Bibliografie

Abbildung 1: Vergleich gesundes Herz und Herz mit Fallot'scher Tetralogie ( <a href="http://klinikum.uni-muenster.de/index.php?id=9091">http://klinikum.uni-muenster.de/index.php?id=9091</a> ).....	11
Abbildung 2: Illustration Speckle Tracking an einem Myokardsegments .....	19
Abbildung 3: LV Myokardsegment Veränderung während eines Herzzyklus .....	21
Abbildung 4: seg. Kontraktionskurven, bulls eye, Darstellung LV Segmentierung....	22
Abbildung 5: Flächen Strain als Produkt .....	25
Abbildung 7: LV Analyse GE; circumferentieller, Flächen und radialer Strain .....	27
Abbildung 8: Segmentierung des LV mit GE, regionaler Flächen Strain, bulls eye...	29
Abbildung 9: Multiple beat 3D Aufnahme via apikalem Fenster .....	34
Abbildung 11: Eine enge Korrelation fand sich in den ermittelten EDV-Werten der beiden Softwares TomTec und GE ( $p = <0.0001$ , $R = 0.923$ ).....	38
Abbildung 12 Diagramm: Vergleich der ermittelten EDV Werte in ml durch M-Mode, 3D Echo TomTec Software, 3D Echo GE Software, MRT .....	41
Abbildung 13 Diagramm: Vergleich der ermittelten ESV Werte in ml durch M-Mode, 3D Echo TomTec Software, 3D Echo GE Software, MRT .....	41
Abbildung 14 Diagramm: Vergleich der ermittelten EF Werte in ml durch M-Mode, 3D Echo TomTec Software, 3D Echo GE Software, MRT .....	42
Abbildung 15: Regionale Strainwerte aller TOF-Patienten; markierte Segmente sind signifikant reduziert gegenüber der Kontrollgruppe.....	43
Abbildung 16: Vergleich des SDI mit Boxplot, Kontrollgruppe vs. TOF-Patienten ....	45
Abbildung 17: Reduzierte regionale Strainwerte gegenüber der Kontrollgruppe in den gekennzeichneten Segmenten bei den TOF-Patienten; Untergruppierung nach Ejektionsfraktion .....	48
Abbildung 18: Reduzierte regionale Strainwerte gegenüber der Kontrollgruppe in den gekennzeichneten Segmenten bei den TOF-Patienten; Untergruppierung nach QRS-Dauer.....	50
Abbildung 19: Reduzierte regionale Strainwerte gegenüber der Kontrollgruppe in den gekennzeichneten Segmenten bei den TOF-Patienten; Untergruppierung nach OP-Methode .....	51
Abbildung 20: Reduzierte regionale Strainwerte gegenüber der Kontrollgruppe in den gekennzeichneten Segmenten bei den TOF-Patienten; Untergruppierung nach RVSP .....	55
Abbildung 21: Reduzierte regionale Strainwerte gegenüber der Kontrollgruppe in den gekennzeichneten Segmenten bei TOF-Patienten; Untergruppierung nach Pulmonalklappeninsuffizienz .....	57

## 10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: 3D Echo Parameter bei der TomTec - Methode .....	23
Tabelle 2: 3D Echo Parameter bei der GE – Methode .....	29
Tabelle 3 Klinische Merkmale der TOF-Patienten und der Kontrollgruppe .....	32
Tabelle 4: Patienten TOF - Überblick über OP-Methoden.....	33
Tabelle 5: auswertbare Myokardsegmente mit 3D Echo (GE) .....	37
Tabelle 6: Evaluation der Ventrikel-Volumina mit unterschiedlichen 2D und 3D Methoden (herkömmliches M-Mode-Verfahren, TomTec & GE Software).....	38
Tabelle 7: Korrelation SDI und EF .....	39
Tabelle 8: Korrelation globaler und halbglobaler Strain Werte bei Kontrollgruppe und TOF-Patienten .....	43
Tabelle 9: Regionale Strains bei Kontrollgruppe .....	44
Tabelle 10: SDI bei Kontrollgruppe und TOF .....	45
Tabelle 11: EF Kontrollgruppe vs. Patienten .....	47
Tabelle 12: Vergleich der QRS-Dauer im EKG zwischen Kontrollgruppe und TOF- Patienten .....	49
Tabelle 13: Vergleich globale Strainwerte bei der Kontrollgruppe gegenüber TOF- Patienten, TOF-Patienten mit 2 verschiedenen OP-Verfahren: Homograft vs. Patch .....	52
Tabelle 14: Vergleich weiterer Echowerte bei der Kontrollgruppe gegenüber TOF- Patienten, TOF-Patienten mit 2 verschiedenen OP-Verfahren: Homograft vs. Patch .....	53
Tabelle 15: Echowerte Kontrollgruppe vs. TOF-Patienten .....	54
Tabelle 16: Teilung der TOF-Pateinten in zwei RVSP Untergruppen .....	55
Tabelle 17: Vergleich der TOF-Patienten nach RVSP Untergruppierung nach globalen Strain Werten im LV, SDI im LV und weiteren rechtsventrikulären Echokardiographiewerten.....	56

## 11. Publikationen

*Posterpublikationen mit publizierten Abstracts:*

47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGfK) in Weimar Juni 2015

- Echtzeit 3D-Strain und Dyssynchronie-Analyse des linken Ventrikels bei Fallot'scher Tetralogie

*A. Dite, A. Rentzsch, E. Steuer, M. Abd EL Rahman, T. Rädle-Hurst, H. Abdul-Khaliq*

Thieme, The Thoracic and Cardiovascular Surgeon Volume 63, June 2015

44. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTH) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGJK) in Leipzig Februar 2016

- 3D-Strain Echokardiografie zur Beurteilung der myokardialen Funktion bei Patienten mit Anthrazyklintherapie

*E. Steuer, A. Rentzsch, A. Dite, M Abd EL Rahman, T. Rädle-Hurst, T. Krenn, N. Graf, H. Abdul-Khaliq*

## 12. Dank

Mein Dank gilt folgenden Personen, die mich während der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben:

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. Hashim Abdul-Khaliq, der als Chefarzt der Klinik für Pädiatrische Kardiologie der Uniklinik Homburg mir das Thema der Doktorarbeit freundlicherweise überlassen hat, den Zugang ins Archiv und zu den echokardiografischen Datensätzen ermöglichte und mich während des finalen zeitlichen Abschnitts mit hervorragender fachlicher Betreuung der Arbeit begleitet hat.

Außerdem möchte ich Dr. Axel Rentzsch herzlich danken, der mittlerweile als Oberarzt an der Klinik für Pädiatrische Kardiologie der Uniklinik Homburg tätig ist. Ich danke ihm für die inhaltliche Ausrichtung und die thematische Eingrenzung der Dissertation und für die langjährige Begleitung mit großem Engagement, konstruktiven Anregungen und viel Verständnis, fachlichen Hinweisen und professionellem Lektorat, welches wesentlich zum erfolgreichen Abschluss der Arbeit beigetragen hat. Darüber hinaus möchte ich ihm ein herzliches Dankeschön für die Begleitung zum 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGfK) in Weimar im Juni 2015 aussprechen.

Weiterer Dank gilt Jakob Schöpe (M. Sc.) vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) des Universitätsklinikums des Saarlandes, sowie dem ärztlichen und pflegerischen Personal der Ambulanz der Klinik für Pädiatrische Kardiologie in Homburg.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Olga und Theodor Dite, die mich auf meinem Weg vor dem Studium und durch das Studium begleitet haben. Herzlichen Dank auch an meinen Verlobten Dr. Tim Noeke, der mir mit der Korrektur der Doktorarbeit eine sehr große Hilfe war.

## **13. Lebenslauf**