

Analyse der myokardialen Funktion mittels MRT-Feature Tracking bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Hachmann, Pauline
aus Darmstadt

Gießen 2019

Aus dem Hessischen Kinderherzzentrum
Abteilung für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler
Direktor: Professor Dr. med. Christian Jux
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: PD Dr. Inga Voges
Gutachter: Prof. Dr. Ralph Schermuly

Tag der Disputation: 02. September 2020

Meinem Mann Jonas, meinen Eltern und meinem Bruder.

Inhaltsverzeichnis	Seite
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund	2
1.1.1 cMRT-Feature Tracking (cMRT-FT)	2
1.1.2 Fallot'sche Tetralogie (TOF)	3
1.1.3 Dilatative Kardiomyopathie (DCM)	4
1.1.4 Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS)	5
1.1.5 Herztransplantation (HTx)	7
1.2 Ziel dieser Arbeit	8
2 Patienten und Methoden	10
2.1 Kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT)	10
2.2 cMRT-Feature Tracking Algorithmus	12
2.3 Studiendesign	20
2.4 Datenerhebung	20
2.5 Beschreibung der einzelnen Studien	21
2.5.1 Studie 1: Einfluss der residuellen rechtsventrikulären Ausflusstraktobstruktion auf den biventrikulären Strain und die Synchronität bei Patienten nach Korrektur der Fallot'schen Tetralogie: eine cMRT-Feature Tracking Studie.	21
2.5.2 Studie 2: Biventrikuläre Reaktion auf ein pulmonalarteriellles Banding bei Kindern mit dilatativer Kardiomyopathie.	22
2.5.3 Studie 3: Ventrikuläre und vaskuläre Dimensionen nach Norwood- und Hybrid-Palliatiions-Strategie des hypoplastischen Linksherzsyndroms.	24
2.5.4 Studie 4: Fehlangepasste kardiale Größen und biventrikuläre Dysfunktion nach Herztransplantation bei Kindern und jungen Erwachsenen.	27
2.6 Statistik	28
3 Ergebnisse	30
3.1 Studie 1 (Fallot'sche Tetralogie)	30
3.2 Studie 2 (Dilatative Kardiomyopathie)	38
3.3 Studie 3 (Hypoplastisches Linksherzsyndrom)	43
3.4 Studie 4 (Herztransplantation)	50
3.5 Intra- und interobserver Variabilität	65

4	Diskussion	67
4.1	cMRT-Feature Tracking Analyse	67
4.2	Studie 1 (Fallot'sche Tetralogie)	69
4.3	Studie 2 (Dilatative Kardiomyopathie)	72
4.4	Studie 3 (Hypoplastisches Linksherzsyndrom)	74
4.5	Studie 4 (Herztransplantation)	76
5	Schlussfolgerung	81
6	Zusammenfassung	83
7	Summary	84
	Abbildungsverzeichnis	I
	Formelverzeichnis	III
	Tabellenverzeichnis	IV
	Literaturverzeichnis	V
	Publikationen	XVII
	Erklärung zur Dissertation	XVIII
	Danksagung	XIX
	Tabellarischer Lebenslauf	Error! Bookmark not defined.

Abkürzungsverzeichnis

<i>4CH</i>	<i>4 chamber view (deutsch: 4-Kammer-Blick)</i>
<i>A.</i>	<i>Arteria</i>
<i>AA</i>	<i>Aortenatresie</i>
<i>ACE</i>	<i>Angiotensin Converting Enzym</i>
<i>AHF</i>	<i>Angeborener Herzfehler</i>
<i>AS</i>	<i>Aortenstenose</i>
<i>ASD</i>	<i>Vorhofseptumdefekt</i>
<i>AVSD</i>	<i>Atrioventrikulärer Septumdefekt</i>
<i>BNP</i>	<i>B-Typ natriuretic peptide (deutsch: B-Typ natriuretisches Peptid)</i>
<i>bpm</i>	<i>beats per minute (deutsch: Schläge pro Minute)</i>
<i>BTS</i>	<i>Blalock-Taussig-Shunt</i>
<i>bzw.</i>	<i>beziehungsweise</i>
<i>C</i>	<i>circumferentiell</i>
<i>CAV</i>	<i>cardiac allograft vasculopathy (deutsch: Koronar-Transplantatvaskulopathie)</i>
<i>ccTGA</i>	<i>congenitally corrected transposition of the great arteries (deutsch: kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien)</i>
<i>Cfw</i>	<i>curvature of the free wall (deutsch: Krümmung der freien Wand)</i>
<i>CI</i>	<i>Cardiac Index (deutsch: Herzindex)</i>
<i>Civs</i>	<i>curvature of the interventricular septum (deutsch: Krümmung des Interventrikularseptums)</i>
<i>cMRT</i>	<i>kardiale Magnetresonanztomographie (englisch: cardiac magnetic resonance imaging, cMRI)</i>
<i>CRT</i>	<i>cardiac resynchronization therapy (deutsch: kardiale Resynchronisationstherapie)</i>
<i>CS</i>	<i>circumferentieller Strain</i>
<i>CT</i>	<i>Computertomographie</i>
<i>CV</i>	<i>coefficient of variation (deutsch: Variationskoeffizient)</i>
<i>cw-Doppler</i>	<i>continuous wave Doppler</i>
<i>DCM</i>	<i>dilated cardiomyopathy (deutsch: Dilatative Kardiomyopathie)</i>
<i>ECMO</i>	<i>extracorporeal membrane oxygenation (deutsch: extrakorporale Membranoxygenierung)</i>
<i>EDP</i>	<i>enddiastolic pressure (deutsch: enddiastolischer Druck)</i>

<i>EDSR</i>	<i>early diastolic strain rate (deutsch: frühdiastolische Strain Rate)</i>
<i>EDV</i>	<i>enddiastolisches Volumen</i>
<i>EF</i>	<i>Ejektionsfraktion</i>
<i>ESV</i>	<i>endsystolisches Volumen</i>
<i>GRE</i>	<i>Gradienten Echo</i>
<i>HF</i>	<i>Herzfrequenz</i>
<i>HLHS</i>	<i>Hypoplastisches Linksherzsyndrom</i>
<i>HTx</i>	<i>Herztransplantation</i>
<i>HZV</i>	<i>Herzzeitvolumen</i>
<i>i</i>	<i>indiziert (auf die Körperoberfläche)</i>
<i>i.e.</i>	<i>id est (deutsch: das heißt)</i>
<i>i.e.S.</i>	<i>im engeren Sinne</i>
<i>ISHLT</i>	<i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i>
<i>IVS</i>	<i>Interventrikularseptum</i>
<i>kg</i>	<i>Kilogramm</i>
<i>KOF</i>	<i>Körperoberfläche</i>
<i>L</i>	<i>longitudinal</i>
<i>LS</i>	<i>longitudinaler Strain</i>
<i>LV</i>	<i>linker Ventrikel</i>
<i>LV-FS</i>	<i>left ventricular fractional shortening (deutsch: linksventrikuläre Verkürzungsfraktion)</i>
<i>LVED-d</i>	<i>linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser</i>
<i>LVEDP</i>	<i>left ventricular enddiastolic pressure (deutsch: linksventrikulärer enddiastolischer Druck)</i>
<i>LVEDV</i>	<i>linksventrikuläres enddiastolisches Volumen</i>
<i>LVESV</i>	<i>linksventrikuläres endsystolisches Volumen</i>
<i>MA</i>	<i>Mitralatresie</i>
<i>mBT-Shunt</i>	<i>modifizierter Blalock-Taussig-Shunt</i>
<i>MCS</i>	<i>mechanical circulatory support (deutsch: mechanische Kreislaufunterstützung)</i>
<i>MRT</i>	<i>Magnetresonanztomographie</i>
<i>MS</i>	<i>Mitralstenose</i>
<i>NYHA</i>	<i>New York Heart Association</i>
<i>PAB</i>	<i>pulmonalarteriellles Banding</i>

PDA	<i>persistierender Ductus arteriosus Botalli</i>
PI	<i>Pulmonalinsuffizienz</i>
PTLD	<i>post-transplant lymphoproliferative disorder (deutsch: posttransplantationsbedingte lymphoproliferative Erkrankung)</i>
R	<i>radial</i>
R _{fw}	<i>radius of the free wall (deutsch: Radius der linksventrikulären freien Wand)</i>
R _{ivs}	<i>radius of the interventricular septum (deutsch: Radius des Interventrikularseptums)</i>
RS	<i>radialer Strain</i>
RV	<i>rechter Ventrikel</i>
RVEDP	<i>right ventricular enddiastolic pressure (deutsch: rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck)</i>
RVEDV	<i>rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen</i>
RVESV	<i>rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen</i>
RVOT	<i>right ventricular outflow tract (deutsch: rechtsventrikulärer Ausflusstrakt)</i>
RVOTO	<i>right ventricular outflow tract obstruction (deutsch: rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion)</i>
S	<i>Strain</i>
SA	<i>short axis (deutsch: kurze Achse)</i>
SD	<i>Standardabweichung (englisch: standard deviation)</i>
SDS	<i>Standard Deviation Score</i>
SR	<i>Strain Rate</i>
SSFP	<i>steady-state free precession</i>
SSW	<i>Schwangerschaftswoche</i>
STE	<i>speckle tracking echocardiography (deutsch: echokardiographisches Speckle Tracking)</i>
SV	<i>Schlagvolumen</i>
t	<i>time (deutsch: Zeit)</i>
TCPC	<i>total cavopulmonar connection (deutsch: totale cavopulmonale Anastomose)</i>
TE	<i>echo time (deutsch: Echozeit)</i>
TI	<i>Trikuspidalinsuffizienz</i>
TOF	<i>Tetralogy of Fallot (deutsch: Fallot'sche Tetralogie)</i>
TR	<i>repetition time (deutsch: Repetitionszeit)</i>
TTP	<i>time-to-peak</i>

<i>v</i>	<i>Velocity (deutsch: Geschwindigkeit)</i>
<i>V.</i>	<i>Vena</i>
<i>VSD</i>	<i>Ventrikelseptumdefekt</i>
<i>x</i>	<i>Strecke</i>
<i>z.B.</i>	<i>zum Beispiel</i>

1 Einleitung

Angeborene Herzfehler (AHF) zählen zu den häufigsten Fehlbildungen bei Neugeborenen. Etwa jedes 100. Kind kommt mit einem angeborenen Herzfehler auf die Welt.^{8,83}

Die Schwere der kardialen Fehlbildungen variiert von Herzfehlern mit initial nur geringem Einfluss auf das Herz-Kreislaufsystem bis hin zu Herzfehlern, die ohne Therapie im Neugeborenen- und Säuglingsalter mit einer hohen Mortalität vergesellschaftet sind.⁷ Durch Korrektur-Operationen und palliative Eingriffe kann der Mehrzahl der Patienten geholfen werden, im Langzeitverlauf sind viele Patienten jedoch residuellen Läsionen ausgesetzt, welche zu Fehlbelastungen des Herzmuskels führen und nachweislich mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert sind.³⁹ Folglich sind bei diesen Patienten lebenslange Kontrollen der Herzfunktion notwendig.¹⁸

Als bildgebende Diagnostik werden in der Kinderkardiologie vor allem die Echokardiographie, die Herzkatheter-Untersuchung (HK) und die kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) eingesetzt.⁷

Die transthorakale Echokardiographie ist essentieller Teil der Routinediagnostik und wird zur Darstellung der Funktion und Strukturen des Herzens genutzt. Ein großer Vorteil ist die schnelle Durchführ- und gute Verfügbarkeit ohne Schmerzen und Risiko für den Patienten.⁵⁹

Die Herzkatheteruntersuchung wird zur invasiven Messung von Druck- und Sauerstoffsättigungswerten sowie zur Berechnung der vaskulären Widerstandswerte eingesetzt. Ferner erlauben kontrastmittelgestützte Angiographien die selektive Darstellung anatomischer Strukturen mit hoher räumlicher Auflösung. Aufgrund der kontinuierlich verbesserten Darstellung anatomischer Strukturen durch Echokardiographie, Computertomographie (CT) oder cMRT wird die HK-Untersuchung zunehmend seltener zur reinen Darstellung der Morphologie verwendet. Heute wird die HK-Untersuchung vor allem therapeutisch für Interventionen durchgeführt.⁵⁹

Die cMRT hat als nicht-invasives bildgebendes Verfahren eine besondere Bedeutung, insbesondere bei der Quantifizierung der Volumina der Herzkompartimente und der globalen kardialen Funktion (i.e.S. Ejektionsfraktion). Ferner sind direkte Blutflussmessungen in großen Gefäßen sowie eine Beurteilung der Myokardvitalität möglich. Ein großer Vorteil ist, dass die cMRT ohne ionisierende Strahlen und

jodhaltiges Kontrastmittel auskommt. Nachteil der cMRT ist die teilweise lange Untersuchungsdauer und die dadurch bei nichtkooperativen Patienten notwendige Sedierung.

Die cMRT gilt als Goldstandard bei der Bestimmung der Volumina der Herzkammern und globalen Pumpfunktion.^{1,59} Mittels neuer Entwicklungen, sogenannter Speckle Tracking (Echokardiographie) beziehungsweise Tissue-/ Feature Tracking (cMRT) Verfahren kann die Deformation des Myokards präzise bestimmt werden (Strain Imaging). Diese neuen Funktionsparameter haben einen großen Aussagewert hinsichtlich der kontraktiven Funktion des Myokards, während die Ejektionsfraktion (EF) durch die Abhängigkeit von Vor- und Nachlast limitiert ist und daher keine Aussage über die intrinsische Myokardfunktion (im engeren Sinn Myokardkontraktilität und -compliance) erlaubt. Darüberhinaus kann mittels Strain-Imaging auch die regionale Funktion und Synchronität der Ventrikelkontraktion beurteilt werden.¹²³ Für die Tissue-Tracking Verfahren sind keine zusätzlichen Sequenzen notwendig, sodass sie zur Beurteilung der myokardialen Funktion bei Kindern mit AHF und auch bei Patienten mit erworbenen Herzerkrankungen bei der routinemäßig durchgeführten Kontrolluntersuchung durchgeführt werden können.

In dieser Arbeit wurde die Anwendbarkeit und Bedeutung der cMRT basierten Feature Tracking-Analyse bei der Beurteilung der Herzfunktion von Patienten mit AHF untersucht. Hierzu wurden spezifische klinische Fragestellungen bei verschiedenen angeborenen Herzerkrankungen im Kindes- und Jugendalter bearbeitet.

1.1 Hintergrund

1.1.1 cMRT-Feature Tracking (cMRT-FT)

Zur genaueren Beurteilung der myokardialen Funktion wurden Tissue-Tracking Verfahren entwickelt. Tracking bezeichnet das Verfolgen bestimmter Bildmerkmale über die Zeit. Auf diese Weise können die myokardiale Bewegung und Deformation quantitativ beurteilt werden. Beim Speckle Tracking in der Echokardiographie (speckle tracking echocardiography, STE) wird in Standard B-Mode Bildern die Bewegung akustischer Marker (englisch: Speckles), die zwischen dem Epi- und Endokard, also intramyokardial, lokalisiert sind, über den Herzzyklus verfolgt.^{123,112} Eine ähnliche wenn auch nicht identische Entwicklung ist die Feature Tracking (FT) Analyse, die die Myokarddeformation und -bewegung in Routine Cine-Sequenzen analysiert.

Beim cMRT-FT werden im Gegensatz zum STE nicht intramyokardial gelegene Merkmale, sondern auf der Grenze zwischen Endokard und Myokard gesetzte Punkte über den gesamten Herzzyklus verfolgt. Der Algorithmus berechnet dann die Deformationsparameter Strain (Verkürzungsfraktion) und Strain Rate (Verformungsrate) und die Bewegungsparameter Displacement (deutsch: Verschiebung) und Velocity (deutsch: Geschwindigkeit). Diese Parameter werden in den drei Ebenen des Herzens (longitudinal, circumferentiell und radial) als auch global und segmental bestimmt. Der Algorithmus und die Funktionsweise der Feature Tracking Analyse wird in Kapitel 2.1 im Detail erläutert. Referenzwerte wurden von Taylor et al.¹³⁰ für adulte Patienten und von André et al.⁴ für Kinder und Jugendliche bis zu einem Alter von 18 Jahren veröffentlicht.

Die FT-Methode hat in den vergangenen Jahren ein zunehmendes Anwendungsspektrum in der Kardiologie gefunden. In verschiedenen Studien^{64,123} konnte die Zuverlässigkeit der FT-Methode gezeigt werden. Auf die Anwendbarkeit zur Beurteilung der kardialen Funktion bei Patienten mit AHF wird in dieser Arbeit noch weiter eingegangen.

1.1.2 Fallot'sche Tetralogie (TOF)

Die Fallot'sche Tetralogie tritt mit einer relativen Häufigkeit von 2,7% aller AHF auf.⁸² Durch eine abweichende embryonale Entwicklung des infundibulären Septums nach oben (cranial) und vorne (ventral) entstehen (1) eine infundibuläre und oft valvuläre Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT), die in der Regel durch eine valvuläre Stenose (oft bicuspidale Pulmonalklappe) begleitet ist, (2) ein Ventrikelseptumdefekt (VSD), (3) eine über dem VSD „reitende“ Aorta sowie (4) eine rechtsventrikuläre Hypertrophie⁵⁹ (siehe **Abbildung 1.1**). Der Grad der Obstruktion des pulmonalen Ausflusstraktes (RVOTO) bestimmt die Richtung und das Volumen des Shunts und damit das Vorliegen und die Ausprägung der Zyanose.¹¹ Bei einer hochgradigen Obstruktion kommt es zu einer Minderdurchblutung der Lunge und die Patienten werden zyanotisch („blue Fallot“). Ist die Obstruktion nur leichtgradig, ist die Lungenperfusion ausreichend und die Kinder sind azyanotisch („pink Fallot“).⁵⁹

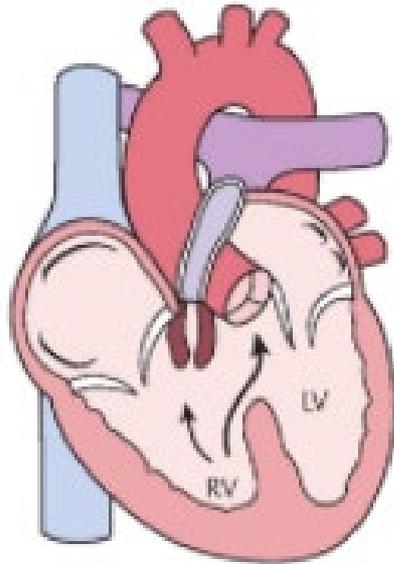


Abbildung 1.1: Anatomische Verhältnisse der Fallot'schen Tetralogie mit VSD, über dem die Aorta „reitet“, und einer infundibulären und/ oder valvulären Obstruktion des RVOT sowie daraus resultierend eine rechtsventrikuläre Hypertrophie. ⁵⁹

Therapeutisch wird im ersten Lebenshalbjahr eine operative Korrektur mit Verschluss des VSD und Erweiterung des RVOT angestrebt. ⁶⁰ Hierbei entsteht regelmäßig eine Insuffizienz der Pulmonalklappe (Pulmonalklappeninsuffizienz, PI) verschiedenen Ausmaßes. Durch diese Regurgitation kann es langfristig zu einer Dilatation des rechten Ventrikels und schließlich zur rechtsventrikulären Dysfunktion kommen. Daher wird aktuell versucht eine möglichst klappenerhaltende Operation durchzuführen. Dies erfolgt jedoch zum Teil auf Kosten einer (milden) Restobstruktion des RVOT, aber Reduktion der PI und damit positiver Auswirkung auf die Ventrikelfunktion im Langzeitverlauf. ²⁶

Die damit einhergehenden pathophysiologischen Effekte auf das biventrikuläre Remodeling sowie die Definition des akzeptablen Stenosegrads sind jedoch noch unklar, da eine residuelle Druckbelastung ihrerseits negative Langzeitauswirkungen haben kann. ¹³⁴

1.1.3 Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

Die dilatative Kardiomyopathie ist eine Erkrankung des Myokards, die zur Vergrößerung der linken und/ oder rechten Herzkammer führt und mit einer systolischen Dysfunktion einhergeht. Die Ursachen einer solchen Kardiomyopathie können vielfältig sein und unter anderem auch in genetischen Ursachen liegen. Häufig finden sich keine Ursachen

(idiopathische DCM).⁸⁰ Da diese Patienten regelmäßig eine Herzinsuffizienz unterschiedlicher Ausprägung aufweisen, umfasst die Therapie der DCM vor allem eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie. Als ultima ratio kommt im Endstadium nur noch eine Listung zur Herztransplantation (HTx) in Frage.⁵⁹ In einer ersten Studie konnten Schranz et al.¹²² zeigen, dass ein zentrales pulmonalarteriell Banding (PAB) bei einem Teil der Patienten eine neue Therapieoption zur Therapie der DCM im Säuglingsalter darstellt. Bei Patienten mit linksventrikulärer DCM und erhaltener rechtsventrikulärer (RV) Funktion wurde nach PAB-Anlage linksventrikulär eine verringerte Größe und eine verbesserte Funktion nachgewiesen. Die genauen Mechanismen, welche diesem günstigen Remodeling zugrunde liegen, sind bislang noch zum Teil unklar. So führt die erhöhte RV-Nachlast zur Aktivierung myokardialer Hypertrophiegene und zu einer Verschiebung des interventrikulären Septums (IVS) nach links und reduziert damit die Vorlast des linken Ventrikels.⁷⁵

Um den genauen Einfluss des PAB auf den rechten Ventrikel und nachfolgend auf das Remodeling der linken Herzkammer zu verstehen, sind jedoch genauere Analysen der biventrikulären Funktion notwendig.

1.1.4 Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS)

Das hypoplastische Linksherzsyndrom umfasst eine Gruppe von komplexen angeborenen Fehlbildungen mit Hypoplasie der embryologisch linken Herzanteile unterschiedlichen Ausmaßes.⁸² Die Mitral- und/ oder Aortenklappe sind stenosiert beziehungsweise atretisch und der linke Ventrikel, die Aorta ascendens sowie der Aortenbogen sind hypoplastisch⁵⁹ (siehe **Abbildung 1.2**).

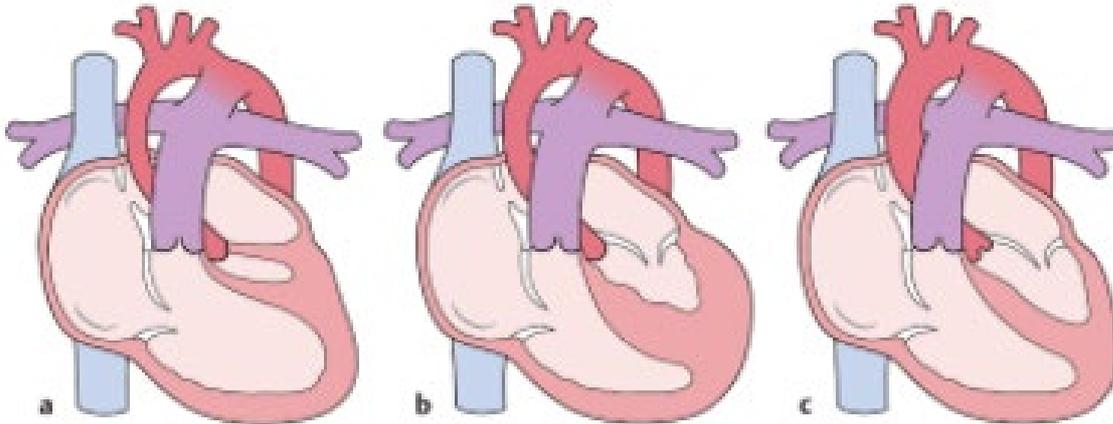


Abbildung 1.2: *Verschiedene anatomische Varianten des hypoplastischen Linksherzsyndroms (HLHS): (a) Atresie der Mitralklappe und Aortenklappe, (b) Stenose der Mitralklappe und Atresie der Aortenklappe, (c) Stenose der Mitralklappe und Aortenklappe.*⁵⁹

Das linke Herz kann daher die Systemperfusion nicht aufrechterhalten, weshalb es über den Ductus arteriosus Botalli zu einer antegraden Perfusion der Aorta descendens und zum Teil auch (bei fehlendem antegraden Blutfluss über die Aortenklappe) einer retrograden Perfusion des Aortenbogens inklusive der Kopf-Hals-Gefäße, der Aorta ascendens und der Koronararterien kommt. Außerdem muss das Sauerstoff-gesättigte Blut aus den Pulmonalvenen über eine ausreichend große Vorhoflücke in den rechten Vorhof und von dort aus in den Körperkreislauf gelangen.¹⁷ Postpartal führt ein Absinken des Widerstands im pulmonalen Kreislauf und eine Konstriktion des Ductus zur Abnahme des Rechts-Links-Shunts und so zur Dekompensation mit kardialem Schock und schwerer metabolischer Azidose. Es ist überlebenswichtig, dass sofort nach Diagnosestellung beziehungsweise direkt postpartal eine Prostaglandintherapie zur Offenhaltung des Ductus begonnen wird.⁵⁹ Generell kann das HLHS aufgrund der Unterentwicklung der linken Herzkammer nicht biventrikulär korrigiert, sondern nur palliativ therapiert werden. Die Norwood-Operation stellt ein etabliertes chirurgisches Therapieverfahren dar, zunehmend findet aber auch die Hybrid-Strategie (bilaterales PAB und Ductus-Stent) Anwendung.

Hinsichtlich des Effekts des Norwood- beziehungsweise Hybrid-Verfahrens auf die rechtsventrikuläre Funktion und das Wachstum der Pulmonalarterien bei Patienten mit einem HLHS gibt es bislang nur wenige Daten.

1.1.5 Herztransplantation (HTx)

Am Kinderherzzentrum der Uniklinik Gießen wurde 1988 das erste Herz transplantiert, in den Jahren 1988 - 2009 erhielten 143 Kinder ein Spenderherz.¹⁹ Heutzutage erhalten vor allem Patienten mit Kardiomyopathien und komplexen kongenitalen Herzerkrankungen eine Herztransplantation.⁹⁵

Trotz der knappen Verfügbarkeit von Spenderorganen ist die HTx heutzutage der Goldstandard der Therapie von Patienten mit Herzversagen im Endstadium.¹⁴⁰

Seit 1985 haben sich die Überlebensraten nach Transplantation stetig verbessert. Die „International Society for Heart and Lung Transplantation“ (ISHLT) hat 2015 Daten hierzu veröffentlicht. Das mediane Überleben, also die Zeit, bei der 50% der Empfänger noch am Leben sind, beträgt bei Transplantation im Säuglingsalter 20,6 Jahre, im Alter von 1 - 5 Jahren 17,2 Jahre, im Alter von 6 - 10 Jahren 13,9 Jahre und im Jugendalter 12,4 Jahre.⁵² In Gießen liegt das 10-Jahres-Überleben nach HTx bei 76% bei Patienten mit kongenitaler Herzerkrankung und bei 83% bei Patienten mit Kardiomyopathie. Das Gesamtüberleben nach 20 Jahren beträgt 70%.¹⁴⁰

Die Daten der ISHLT zeigen, dass das höchste Mortalitätsrisiko im ersten Jahr nach Transplantation besteht.⁵² Im Langzeitverlauf kommt es vor allem durch die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie, akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen und der Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie zu einer Schädigung des Myokards, was zur Dysfunktion des Transplantats und schließlich zum Tod beziehungsweise zur Notwendigkeit einer Retransplantation führt. Retransplantationen machten 2012 einen Anteil von 5,3% aller HTx aus. Jedoch muss hierbei der Anteil der Patienten, die während der Wartezeit auf eine Retransplantation versterben, berücksichtigt werden. 65% der Retransplantationen traten etwa 3 Jahre nach der primären HTx auf.³⁵

Bei der chronischen Transplantatvaskulopathie handelt es sich um eine akzellerierte Form der Koronararterienerkrankung, die die intramyokardialen und epikardialen Arterien des Transplants betrifft. Hierbei hyperplasiert die Intima der Arterien und es kommt zunächst zur Okklusion der Gefäße. Später können eine diffuse fibröse Intimaverdickung oder eine Vaskulitis und in der Spätphase fokale arteriosklerotische Plaques und eine diffuse Intimaverdickung entstehen.¹² Nebenwirkungen der Immunsuppressiva-Einnahme sind Infektionen, chronische Niereninsuffizienz sowie posttransplantationsbedingte lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD).¹⁹

Dennoch minimiert die mittlerweile verbesserte immunsuppressive Therapie die Abstoßungsrate und ermöglicht eine verbesserte Überlebensrate.^{19,69,94,135}

Im Langzeitverlauf nach HTx kommt es zu einem ungünstigen myokardialen Remodeling, welches mit Ventrikeldysfunktion und abnehmender körperlicher Belastbarkeit assoziiert ist. Ursächlich sind neben der erwähnten chronischen Mikro- und Makrovaskulopathie der Koronararterien auch Episoden akuter Abstoßungen, die vorausgegangene Ischämie des Transplantats im Rahmen der Operation sowie Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie wie Bluthochdruck. Während die globale Pumpfunktion des linken Ventrikels im Langzeitverlauf meist erhalten ist, sind Veränderung der systolischen Deformationsparameter und der diastolischen Ventrikelfunktion beschrieben.

Eine regelmäßige Evaluation der Funktion des Transplants ist daher von großer Bedeutung um ein Transplantatversagen frühzeitig zu erkennen.

1.2 Ziel dieser Arbeit

In dieser Arbeit wurde die cMRT-FT-Technik bei folgenden klinischen Fragestellungen verwendet:

In **Studie 1** wollten wir den Einfluss einer residuellen rechtsventrikulären Aufflussstraktobstruktion auf die Herzfunktion bei Patienten mit korrigierter **Fallot'scher Tetralogie** und Pulmonalklappeninsuffizienz aufzeigen. Es sollte untersucht werden, ob Unterschiede der myokardialen Funktion beider Ventrikel und der inter- und intraventrikulären Synchronität zwischen TOF-Patienten mit und ohne residueller RVOTO bestehen.

Ziel von **Studie 2** war die Analyse des Effektes des pulmonalarteriellen Bandings bei Kindern mit **dilatativer Kardiomyopathie**. Hierzu wurden Veränderungen der rechts- und linksventrikulären Funktion sowie die Synchronität bei Kindern im Säuglings- und Kleinkindalter mit DCM vor und nach PAB untersucht.

In **Studie 3** sollte die Herzfunktion bei Kindern mit **hypoplastischem Linksherzsyndrom** nach initialer Palliation mittels Hybrid- oder Norwood-Strategie analysiert werden. Hierbei sollte der potentielle Einfluss der klassischen Norwood-Strategie und der Gießener-Hybrid-Strategie auf die rechtsventrikuläre Größe, Funktion und Synchronität im mittelfristigen Verlauf vor geplanter Fontan-Komplettierung beurteilt

werden. Damit sollte gezeigt werden, ob es Unterschiede hinsichtlich des RV-Remodelings, der Anzahl und Art an Reinterventionen sowie des Outcomes in beiden Gruppen gibt.

Ziel von **Studie 4** war die Charakterisierung des kardialen Remodelings nach **Herztransplantation** im Kindes- und Jugendalter. Hierzu wurden die biventrikulären Volumina und die Myokardmasse bei Patienten nach HTx mittels cMRT bestimmt. Mittels FT-Analyse sollte ferner der Einfluss der Ventrikelgröße auf die systolische und diastolische Funktion untersucht werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT)

Die kardialen MRT-Untersuchungen der vier beschriebenen Projekte wurden am Hessischen Kinderherzzentrum in Gießen an einem 3-Tesla-Magnetresonanztomographen (MAGNETOM®, Verio, Siemens, Erlangen, Deutschland) mittels zweier 16-Kanal Spulen durchgeführt. Aufgrund des Alters wurden Säuglinge und Kleinkinder mit DCM (Studie 2) und HLHS (Studie 3) unter Sedierung mit Midazolam und Propofol in Spontanatmung im MRT untersucht.

Bei kooperativen Kindern- und Jugendlichen beinhaltete das cMRT-Protokoll steady state free precession (SSFP)-Sequenzen, welche in expiratorischer Atempause generiert wurden und die kurze Achse (SA) des Herzens vom Apex bis zur Basis abbildeten. Hierzu wurden folgenden Parameter verwendet: TR (repetition time) 48 ms, TE (echo time) 1,5 ms, flip angle 60°, Schichtdicke 6 mm, inplane image resolution 1,3 mm x 1,3 mm x 6,0 mm, temporal resolution 25 Phasen pro Herzzyklus.

In Studie 2 und 3 (cMRT-Untersuchungen in Sedierung) beinhaltete das cMRT-Protokoll Gradient-Echo-Sequenzen (GRE-Sequenzen) in freier Atmung, welche die SA des Herzens von der Basis bis zum Apex abbildeten. Es wurden folgende Sequenz Parameter verwendet: TR 56 ms, TE 2,54 ms, flip angle 12°, Schichtdicke 5 mm, in plane image resolution 1,4 mm x 1,4 mm x 5,0 mm, temporal resolution 25 Phasen pro Herzzyklus.

Volumetrie

Für die Ventrikelvolumetrie wurden Cine-Bilder in der SA vom Apex bis zur Basis des Ventrikels erfasst. Mithilfe der Software ARGUS (Siemens, Erlangen, Deutschland) wurden die Endokardgrenzen von rechtem und linkem Ventrikel in der Endsystole und Enddiastole manuell eingezeichnet und dann für beide Ventrikel jeweils enddiastolisches (EDV) und endsystolisches Volumen (ESV) nach der Simpson-Regel bestimmt. Mit EDV und ESV konnten dann die Schlagvolumina (SV) und die Ejektionsfraktionen (EF) berechnet werden. Um das Gewicht von rechtem beziehungsweise linkem Ventrikel zu bestimmen, wurde das endokardiale vom epikardialen Volumen in der Enddiastole subtrahiert und mit $1,05 \text{ g/cm}^3$ multipliziert. Die Werte des EDV, ESV und SV wurden auf die Körperoberfläche (KOF) normiert.

Das Schlagvolumen berechnet sich dann aus EDV und ESV nach folgender Formel:

$$SV \text{ (ml)} = EDV \text{ (ml)} - ESV \text{ (ml)}$$

Formel 1: *Schlagvolumen*

Das Herzzeitvolumen (HZV) berechnet sich aus dem SV und der Herzfrequenz (HF) mit folgender Formel:

$$HZV \text{ (l/min)} = HF \text{ (/min)} * SV \text{ (l)}$$

Formel 2: *Herzzeitvolumen*

Das HZV (l/min) auf die KOF (m²) normiert ist definiert als Herzindex (CI) (l/min/m² KOF).

Die EF ist der Anteil des Blutvolumens, der während der Austreibungsphase aus dem Ventrikel geworfen wird, sie wird folgendermaßen berechnet ¹²⁶:

$$EF \text{ (\%)} = \frac{SV \text{ (ml)}}{EDV \text{ (ml)}} * 100\% = \frac{EDV \text{ (ml)} - ESV \text{ (ml)}}{EDV \text{ (ml)}} * 100\%$$

Formel 3: *Ejektionsfraktion*

Phasenkontrastflussmessungen

Zur Bestimmung der Pulmonalklappeninsuffizienz nach TOF-Korrektur (Studie 1) wurde eine Phasenkontrastflussmessungen im Pulmonalarterienhauptstamm durchgeführt. Hierfür wurde eine GRE-Sequenz mit retrospektivem EKG-Gating in freier Atmung und folgenden Parametern verwendet: TR 34 ms, TE 2,9 ms, flip angle 25°, Schichtdicke 5 mm, inplane image resolution 1,3 mm x 1,3 mm x 5,0 mm. Die Messebene wurde anhand von zwei Bildebenen senkrecht zum Gefäß positioniert. Zur Vermeidung von Aliasing-Artefakten erfolgte eine Anpassung der Blutfluss-Geschwindigkeiten. Es wurde eine VENC (englisch: velocity encoding) von 200cm/s verwendet.

Die pulmonale Regurgitationsfraktion berechnet sich aus den Volumina des pulmonalen Rückwärts- und Vorwärtsflusses, also dem Regurgitationsvolumen und dem SV:

$$\text{Regurgitationsfraktion (\%)} = \frac{\text{Regurgitationsvolumen (ml)}}{\text{SV (ml)}} * 100\%$$

Formel 4: *Regurgitationsfraktion*

2.2 cMRT-Feature Tracking Algorithmus

Zur Analyse der Deformations- und Bewegungsparameter des Myokards wurde der Feature Tracking Algorithmus angewendet. In den von uns veröffentlichten Studien wurde ausschließlich die Software „2D Cardiac Performance Analysis MR[®]“ von Tom Tec genutzt. Ferner wurde die FT-Analyse in allen 4 Studien auf die gleiche Weise durchgeführt.

Beim Feature Tracking werden mit Hilfe eines Algorithmus automatisch auf der Endokardgrenze gesetzte Bildpunkte (englisch: Pixel) über den gesamten Herzzyklus verfolgt und so die Deformation beziehungsweise Bewegung des Myokards dargestellt.

Bildmerkmale (englisch: Features), die der hierarchische Algorithmus zum Tracking der Punkte nutzt, sind die Gewebs-Kavitäts-Grenze, markante anatomische Punkte (z.B. Papillarmuskeln oder das IVS), Unebenheiten der Gewebskanten, Helligkeitsunterschiede sowie unterschiedliche Struktureigenschaften der Gewebe (anhand eines Maßstabes mit 256 Graustufen). Diese Features unterscheiden sich voneinander und können von der Software in zwei aufeinanderfolgenden Frames (deutsch: Bilder) jeweils erkannt und verfolgt werden.

Zunächst wird die end-diastolische Phase gewählt, das heißt der Zeitpunkt der maximalen ventrikulären Füllung, da hier Endokardgewebe und Ventrikelkavität gut zu differenzieren sind. Die Subendokard-Grenze wird nun manuell durch Platzierung von acht bis zehn Punkten markiert (siehe **Abbildung 2.1**). Die gezeichnete Kontur ist definiert als die Aneinanderreihung von N Punkten, die durch ihre Koordinaten ($x_i, y_i; i = 1 \dots N$) festgelegt sind. Die Software verfolgt dann automatisch anhand ihres hierarchischen Algorithmus jeden dieser N Punkte von Bild zu Bild. Das Tracking erfolgt in einem transmuralen Schnitt, welcher durch den gesetzten Punkt und orthogonal zur Grenze zwischen Gewebe und Kavität verläuft.

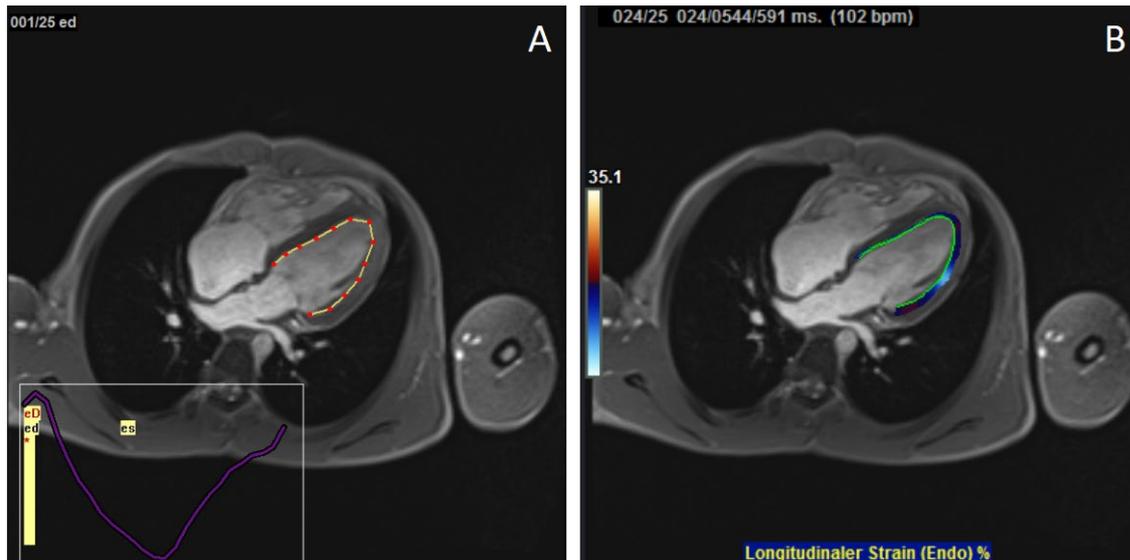


Abbildung 2.1: *cMRT Feature Tracking: (A) die gestrichelte Linie repräsentiert die manuell eingezeichnete endokardiale Grenze, (B) die grüne Linie die von der Software verfolgte Grenze.* ¹²³

Der Verlauf der einzelnen Bildpunkte kann in einem M-Mode ähnlichen Bild zweidimensional veranschaulicht werden, indem jeder Pixel auf der bewegten Grenze in eine Säule gereiht wird, wobei jede Säule einem Bild (englisch: Frame) zugeordnet wird. Die Pixel werden entlang einer Spalte auf der vertikalen und die aufeinanderfolgenden Fenster, also die Zeit, auf der horizontalen Achse dargestellt. Bei sichtbarer Abweichung der Kontur von der eigentlichen Grenze ist das Tracking ungenügend beziehungsweise fehlerhaft, es kann manuell korrigiert und der Algorithmus erneut angewendet werden. ^{63,64,123}

Anhand der gezeichneten Konturen können verschiedene Parameter zur Beschreibung der mechanischen Herzaktion berechnet werden. Displacement und Velocity definieren die Bewegung und Strain (S) und Strain Rate (SR) die Deformation beziehungsweise die Geschwindigkeit der Deformation des Myokardgewebes. Diese Bewegungen beziehungsweise Veränderungen des dreidimensionalen Myokards können in den drei senkrecht zueinander stehenden Ebenen (longitudinal, circumferentiell und radial) beschrieben werden (siehe **Abbildung 2.2**).

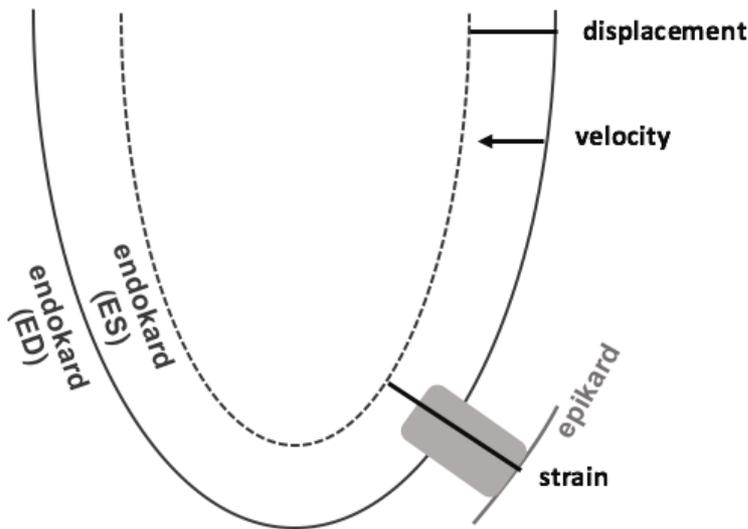


Abbildung 2.2: Die Parameter Displacement und Velocity beschreiben die Bewegung und der Strain die Deformation des Myokards. (Quelle Tom Tec Imaging Systems, Unterschleißheim, Deutschland) Displacement, deutsch: Verschiebung; velocity, deutsch: Geschwindigkeit; strain, deutsch: Deformation.

Die radiale (R) Achse verläuft orthogonal zum Endokard entlang des Radius und weist von der Kavität weg, also nach außen. Orthogonal zu radialen Achse und tangential zum Endokard ist die longitudinale (L) Achse angeordnet. Sie zeigt vom Apex des Herzens weg zur Basis. Die circumferentielle (C) Achse steht orthogonal zur longitudinalen und radialen Achse, sie verläuft gegen den Uhrzeigersinn entlang des Kreisumfangs des Ventrikels in der SA (siehe **Abbildung 2.3**).

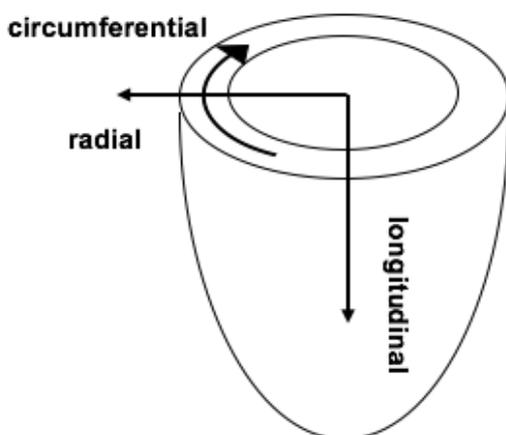


Abbildung 2.3: Verlauf der longitudinalen, circumferentiellen und radialen Achse.³¹

Strain (S) & Strain Rate (SR)

Der Strain ist definiert als die Deformation eines Objekts im Vergleich zu seinem Ausgangszustand. Er wird als relativer Anteil der Verformung angegeben und ist daher dimensionslos, wird aber oft in Prozent (%) angegeben. Bei Verkürzung oder Kompression des Herzmuskels ist der Strain negativ, bei Verlängerung beziehungsweise Expansion positiv. Der Strain wird aus der enddiastolischen Ausgangslänge (L_0) und der Länge nach Deformation (L_1) auf folgende Weise berechnet ¹¹²:

$$S = \frac{L_1 - L_0}{L_0} = \frac{\Delta L}{L_0}$$

Formel 5: *Strain*

Da die Kontraktion des Myokards in allen Dimensionen stattfindet, erfolgen die Längenveränderungen in allen drei Ebenen. Entsprechend gibt es einen longitudinalen (LS), circumferentiellen (CS) und radialen Strain (RS). Die Werte des globalen peak Strain und des time-to-peak Strain wurden für alle sechs Segmente (in der SA mitventrikulär: mid anterior, mid lateral, mid posterior, mid inferior, mid septal und mid anteroseptal; im 4-Kammer-Blick (4CH): basal septal, mid septal, apical septal, basal lateral, mid lateral, apical lateral jeweils für den rechten (RV) beziehungsweise den linken Ventrikel (LV)) ebenso wie der globale Strain berechnet (siehe **Abbildung 2.4**).



Abbildung 2.4: Berechnung des LV circumferentiellen Strain auf mitventrikulärer Ebene mittels Feature Tracking: nach Einzeichnung der endokardialen Grenze verfolgt die Software mithilfe des Algorithmus die Grenze automatisch über den Herzzyklus und berechnet dann den Strain (vertikale Achse) gegen die Zeit (horizontale Achse) für jedes der 6 Segmente (farbige Kurven). Die weiße Kurve zeigt den Durchschnittswert.¹⁰¹

Die Strain Rate ist definiert als Geschwindigkeit der Deformation des Myokards, also als Deformation pro Zeit (t). Sie hat die Einheit s⁻¹ und wird folgendermaßen berechnet³³:

$$SR = \frac{\Delta S}{\Delta t} = \frac{\Delta L / L_0}{\Delta t}$$

Formel 6: Strain Rate

Wie bei dem Strain kann die Strain Rate bei Verkürzung des Myokards negativ und bei Verlängerung positiv sein. Und entsprechend dem Strain kann auch die Strain Rate in Bezug auf die drei Ebenen, longitudinal, circumferentiell und radial, angegeben werden. Zur Bestimmung des longitudinalen Strain wurden Bilder des 4CH verwendet, zur Bestimmung des circumferentiellen und des radialen Strain Bilder der SA.

Die verschiedenen Bewegungs- und Deformationsparameter werden jeweils als Einzelwerte für die sechs Segmente und auch als globaler Wert berechnet. Der globale Wert ist der Mittelwert der Einzelwerte.

Intraventrikuläre Synchronität

Die intraventrikuläre Synchronität kann als Maß für eine koordinierte myokardiale Kontraktion verwendet werden. Die Bestimmung der intraventrikulären Synchronität erfolgt anhand der entsprechenden Zeit-Strain-Kurven. Hierzu wurde der maximum wall delay, also die Zeitdifferenz aus spätester und frühester maximaler regionaler Wandverkürzung erfasst. Dieser Wert wird automatisch von der Software berechnet. Außerdem wurden die einzelnen time-to-peak Strain Werte der sechs Segmente miteinander verglichen und die Standardabweichung (SD) dieser berechnet (siehe **Abbildung 2.5**).

Mit der Differenz des Mittelwerts der Zeit der Wandverkürzung der rechtsventrikulären freien Wand und des IVS kann die Synchronität des rechten Ventrikels abgeschätzt werden. ^{61,108}

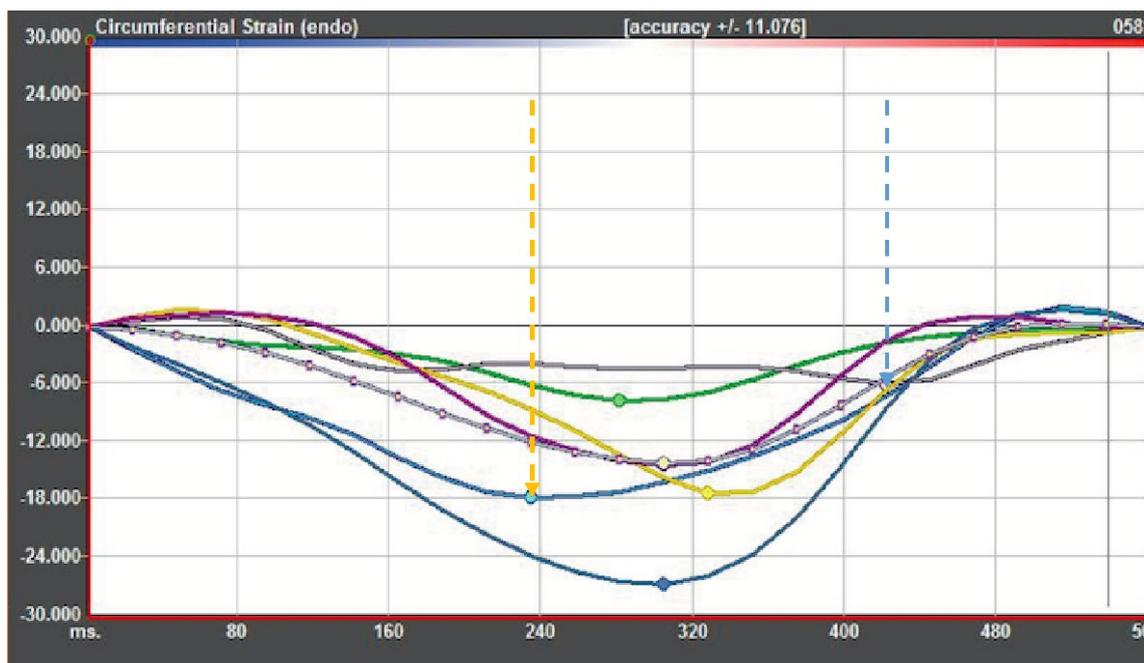


Abbildung 2.5: Bestimmung der intraventrikulären Synchronität mittels Erfassung der maximum wall delay (Zeitdifferenz aus frühester (gelber Pfeil) und spätester (blauer Pfeil) maximaler regionaler Wandverkürzung). Die weiße Kurve zeigt den Durchschnittswert, die farbigen Kurven die 6 verschiedenen Segmente.

Interventrikuläre Dyssynchronität

Für die interventrikuläre Dyssynchronität wurden die time-to-peak Strain der longitudinalen und circumferentiellen Ebene für die freie Wand des rechten und linken Ventrikels (jeweils ohne die drei Segmente des IVS) bestimmt. Die Zeitdifferenz (englisch: delay) dieser beiden time-to-peak Werte ist ein Maß für die interventrikuläre Dyssynchronität ¹⁰² (siehe **Abbildung 2.6**).

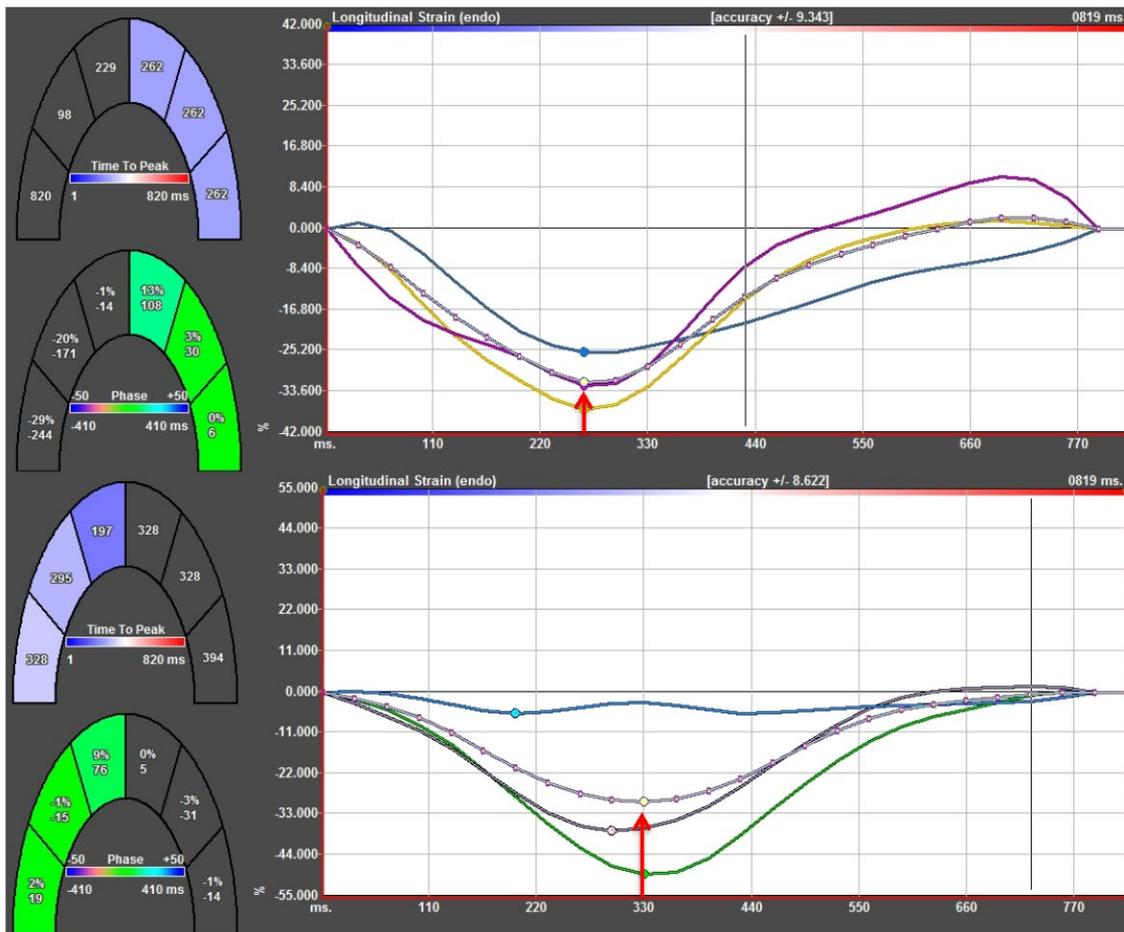


Abbildung 2.6: Bestimmung der interventrikulären Dyssynchronität mittels der Zeitdifferenz der time-to-peak Werte (roter Pfeil) des longitudinalen Strain jeweils der freien Wand des LV (oben) und RV (unten).

Diastolische Funktion

Die diastolische Funktion wurde mit Hilfe der globalen longitudinalen und circumferentiellen Strain Rate Kurve beurteilt und die frühdiastolische Strain Rate (englisch: early diastolic strain rate) als Marker der frühen ventrikulären Relaxation genutzt (siehe **Abbildung 2.7**).

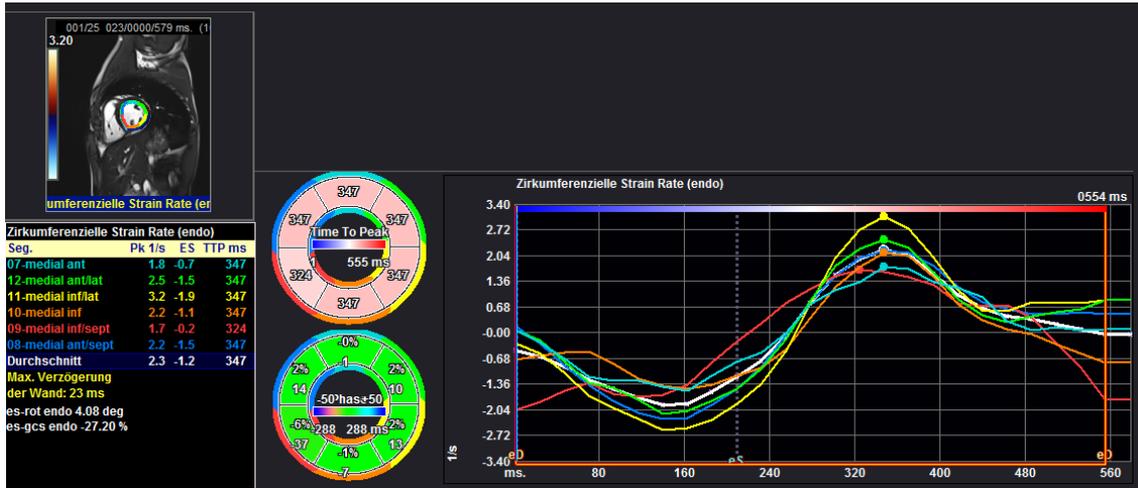


Abbildung 2.7: Beurteilung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels mit Hilfe der circumferentiellen Strain Rate. Die weiße Kurve zeigt den Durchschnittswert, die farbigen Kurven die 6 verschiedenen Segmente.

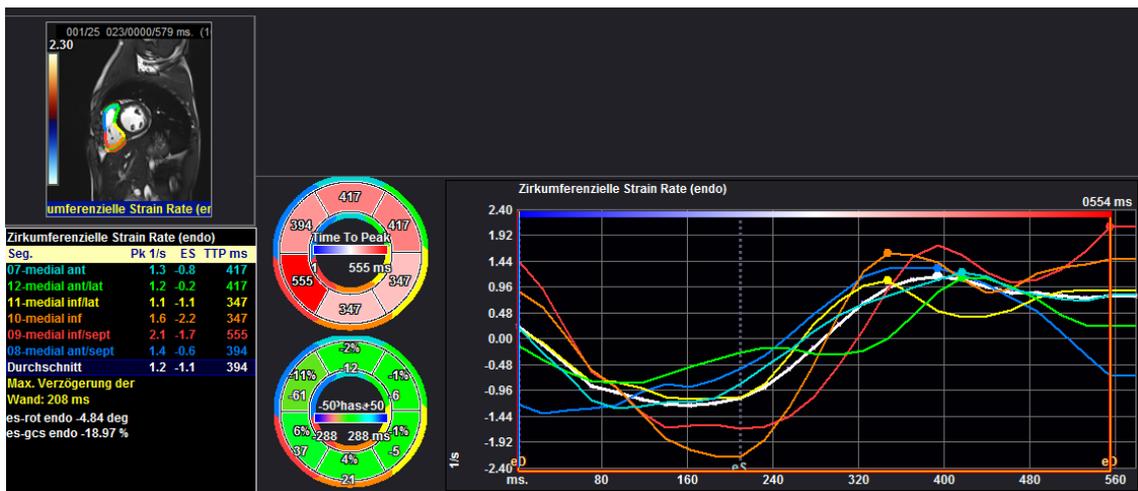


Abbildung 2.8: Beurteilung der diastolischen Funktion des rechten Ventrikels mit Hilfe der circumferentiellen Strain Rate. Die weiße Kurve zeigt den Durchschnittswert, die farbigen Kurven die 6 verschiedenen Segmente.

Intra- und interobserver Variabilität

Die intra- und interobserver Variabilität wurden mit Datensätzen aus Studie 3 (singulärer rechter Ventrikel bei HLHS) sowie Studie 4 (HTx-Patienten und gesunde Vergleichsgruppe) erfasst. Hierzu erfolgte nach initialer FT-Analyse aller Bilddatensätze durch einen ersten Untersucher (P. H.) eine zweite Analyse von 20 willkürlich ausgesuchten Daten (jeweils zehn Patienten aus der Norwood- und Hybrid-Gruppe, beziehungsweise zehn HTx-Patienten und zehn gesunde Probanden) in einem Abstand von 12 Wochen (intraobserver Variabilität). Unabhängig und verblindet zur ersten Auswertung erfolgte eine zweite Analyse der Datensätze durch einen weiteren Untersucher (H. L.) zur Beurteilung der interobserver Variabilität der Strain- und Strain-Rate-Werte.

2.3 Studiendesign

Bei allen vier Projekten handelt es sich um retrospektive, nicht randomisierte klinische Studien. Die MRT-Datensätze waren alle bereits vorhanden und es wurden keine zusätzlichen MRT-Aufnahmen ausschließlich für Studienzwecke durchgeführt.

Die einzelnen Studienprotokolle wurden von der Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt.

1. Analyse der regionalen Myokardfunktion mittels MRT Feature Tracking bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern. (AZ.: 248/13)
2. Einfluss der initialen Behandlungsstrategie (Norwood vs. Hybrid) auf die Größe und Funktion der rechten Herzkammer nach Stage II Operation bei Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom (AZ. 11/14)

2.4 Datenerhebung

Die erforderlichen klinischen Daten und cMRT-Befunde wurden aus dem Informationsprogramm „KAOS“ des UKGM entnommen. Es wurden Geschlecht, Geburtsdatum und Informationen zur Diagnose, zur Therapie, zur Diagnostik sowie relevante laborchemische Ergebnisse dokumentiert.

2.5 Beschreibung der einzelnen Studien

2.5.1 Studie 1: Einfluss der residuellen rechtsventrikulären Ausflusstraktobstruktion auf den biventrikulären Strain und die Synchronität bei Patienten nach Korrektur der Fallot'schen Tetralogie: eine cMRT-Feature Tracking Studie.

Patientenkollektiv

In dieser Studie wurden 54 Patienten mit korrigierter TOF und echokardiographischem Nachweis einer relevanten mittels cMRT untersucht.

Ausschlusskriterien waren:

- I. unvollständige echokardiographische oder cMRT-Datensätze oder schlechte Bildqualität
- II. residuelle intra- oder extrakardiale Shuntverbindungen
- III. echokardiographischer Anhalt für signifikante (> 15 mmHg) periphere Pulmonalarterienstenose
- IV. supralvalvuläre PS
- V. höhergradige Insuffizienz der Trikuspidal-, Mitral- oder Aortenklappe
- VI. operativer/ interventioneller Pulmonalklappenersatz

Echokardiographie

Die echokardiographischen Messwerte wurden in einem Zeitraum von bis zu maximal einem Jahr Abstand zur cMRT-Untersuchung erhoben. Mit dem continuous wave Doppler (cw-Doppler) wurde die maximale Geschwindigkeit über dem RVOT gemessen. Als RVOTO wurde ein maximaler Gradient von >25 mmHg über dem RVOT definiert.⁷⁸ Alle Patienten erhielten eine komplette Echokardiographie, bestehende Septumdefekte und/oder signifikante Insuffizienzen der Mitral-, Trikuspidal- oder Aortenklappe wurden dokumentiert.

2.5.2 Studie 2: Biventrikuläre Reaktion auf ein pulmonalarteriell Banding bei Kindern mit dilatativer Kardiomyopathie.

Patientenkollektiv

Zwischen 2006 und 2015 wurde bei 27 Patienten mit linksventrikulärer DCM am Kinderherzzentrum Gießen ein chirurgisches Banding der zentralen Pulmonalarterie als Heilversuch durchgeführt. Simultan erfolgte die Listung zur HTx.

Einschlusskriterien waren (wie zuvor von Schranz et al. ¹²¹ festgelegt):

- I. LVDCM mit erhaltener RV-Funktion
- II. Normale Struktur des RV
- III. Klinische Ross/ New York Heart (NYHA) Klassifikation Grad IV als Grund für eine HTx
- IV. Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVED-d) mit einem Z-Wert von ± 4 .
- V. LV-EF < 30% trotz Herzinsuffizienz-Therapie und Medikamenten mit positiv inotroper Wirkung
- VI. Patientenalter < 3 Jahre
- VII. Einverständnis der Eltern zur Durchführung des Pulmonalisbandings

Die Patienten erhielten routinemäßig eine cMRT-Untersuchung vor und nach PAB-Anlage im Rahmen der Verlaufskontrolle zur Evaluation der Ventrikelgröße und -funktion. Sechs Patienten mussten aus dieser Studie ausgeschlossen werden, da sie ein PAB zusätzlich zu einer Korrektur eines kongenitalen Herzfehlers erhalten hatten. Bei sechs weiteren Patienten wurde ein cMRT nicht zeitnah zur PAB-OP durchgeführt. Letztendlich wurden 15 DCM-Patienten mit kompletten MR-Datensätzen in die retrospektive Datenanalyse eingeschlossen. Von den 15 Patienten lag bei sieben eine idiopathische DCM vor, bei sechs eine DCM im Rahmen einer Herzmuskelentzündung (chronisch lymphozytäre Myokarditis) und bei zwei Patienten war die DCM durch eine Mitochondriopathie verursacht. Außer einem Patienten mit einem Vorhofseptumdefekt (ASD) vom sekundum Typ hatten die Studienteilnehmer kein weiteres kongenitales Herzvitium.

cMRT zur Bestimmung der septalen Krümmung

Zur Bestimmung der Position des IVS wurden Cine Sequenzen der SA des linken Ventrikels vor und nach dem PAB verwendet. Die genaue metrische Position des IVS wurde mit einer Methode nach Brinker et al.²³ bestimmt (siehe **Abbildung 2.9**):

Die endokardialen Grenzen wurden manuell gezogen und die zwei Kontaktstellen von Ventrikelseptum und freier Wand des linken Ventrikels (J1 und J2) sowie die Mittelpunkte des Ventrikelseptums (M1) und der freien Wand (M2) markiert. Die Punkte J1 und M2 sowie J2 und M2 wurden verbunden. Auf die Verbindungslinien wurde jeweils eine orthogonale Linie gelegt. Der Schnittpunkt dieser Orthogonalen markiert den Mittelpunkt des Kreises, der durch die freie Wand geht. Eine gerade Linie von irgendeinem Punkt der freien Wand beschreibt dann den Radius der linksventrikulären freien Wand (R_{fw}). Entsprechend wurde der Radius des Interventrikularseptums (R_{ivs}) bestimmt. Die Krümmung des Septums (C_{ivs}) beziehungsweise (bzw.) der freien Wand (C_{fw}) ist definiert als 1 dividiert durch den Radius ($C = 1/R$). Das Verhältnis der Krümmungen von Interventrikularseptum und freier Wand (C_{ivs}/C_{fw}) wurde als endgültige Krümmung des Septums festgelegt.³⁴ In vorherigen Studien konnte gezeigt werden, dass das Verhältnis der beiden Krümmungen bei gesunden Patienten annähernd 1 und bei Patienten mit pulmonaler Hypertension vermindert ist (C_{ivs} ist vermindert im Vergleich zu C_{fw}).²

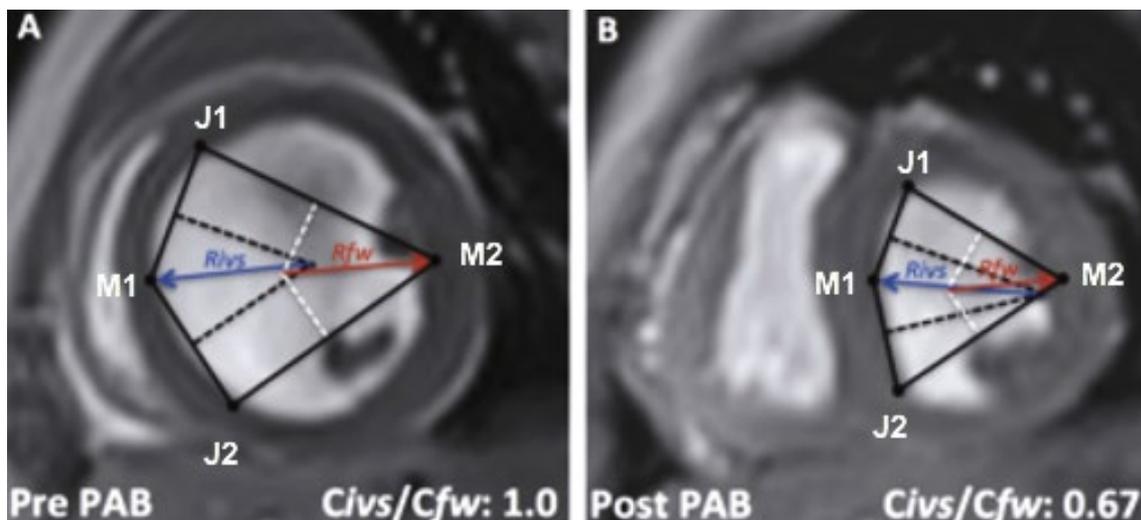


Abbildung 2.9: Bestimmung der Position des interventrikulären Septums vor und nach PAB. Pre PAB, vor dem Pulmonalisbanding; Post PAB, nach dem Pulmonalisbanding; C_{ivs}, Krümmung des Septums; C_{fw}, Krümmung der freien Wand.

2.5.3 Studie 3: Ventrikuläre und vaskuläre Dimensionen nach Norwood- und Hybrid-Palliations-Strategie des hypoplastischen Linksherzsyndroms.

Patientenkollektiv

In dieser Studie wurden HLHS-Patienten aus zwei kinderherzkardiologischen Zentren eingeschlossen: Patienten nach initialer Palliation mittels Hybrid-Strategie am Kinderherzzentrum Gießen und eine zweite Gruppe von HLHS-Patienten nach initialer Norwood-Operation am Evelina Children's Hospital in London (Vereinigtes Königreich). Diese Patienten erhielten im Rahmen der routinemäßig durchgeführten Diagnostik ein cMRT vor geplanter Fontan-Komplettierung.

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit HLHS, also mit jeder Form der Mitralstenose (MS) oder -atresie (MA) in Zusammenhang mit Aortenstenose (AS) oder -atresie (AA) (mit atrioventrikulärer und ventrikuloatrialer Konkordanz).

Ausgeschlossen wurden Patienten mit:

- I. unbalanciertem atrioventrikulärem Septumdefekt (AVSD)
- II. großem VSD (mit balancierten Ventrikeln)
- III. unzureichenden klinischen oder cMRT Daten
- IV. unzureichender Qualität der cMRT Daten

Chirurgische Therapie

Patienten mit HLHS erhalten eine stufenweise Palliation. In unsere Studie eingeschlossene Patienten wurden am Kinderherzzentrum in Gießen nach dem Hybrid-Schema und am Evelina Children's Hospital in London (Vereinigtes Königreich) nach dem klassischen Norwood-Schema operiert (siehe auch **Abbildung 2.10**).

Hybrid Stage I und II Operationen

Die Hybrid Stage I Operation wurde in den ersten Tagen postnatal durchgeführt und besteht aus einem operativ angelegten bilateralen PAB sowie einer im Anschluss durchgeführten Herzkatheter-Untersuchung mit Stentimplantation in den Ductus, um diesen dauerhaft ohne Prostaglandin offen zu halten. Bei restriktiver Vorhofklappe erfolgte

eine Ballonatrioseptostomie gegebenenfalls mit Stentimplantation in das interatriale Septum, um einen nicht-restriktiven Blutfluss in den rechten Vorhof zu ermöglichen.

Im Alter von 4-6 Monaten wurde dann die Comprehensive Stage II Operation durchgeführt. Das PAB wurde entfernt und eine möglicherweise durch das Banding entstandene Enge intraoperativ erweitert. Außerdem wurde bei schlagendem Herzen eine bidirektionale Glenn-Anastomose (Anschluss der Vena (V.) cava superior an die A. pulmonalis) durchgeführt. Danach wurde eine partielle Seit-zu-Seit-Anastomose von proximaler Aorta und Pulmonalarterie (Damus-Kaye-Stansel (DKS) Typ) durchgeführt. Der Aortenbogen wurde nach der Entfernung des Stents im Ductus und des duktales Gewebes mit einem Xenopatch oder Conduitmaterial rekonstruiert.

Im Alter von 3-4 Jahren wurde die totale cavopulmonale Anastomose (TCPC) fertiggestellt. Hierfür wurde ein extrakardiales Conduit zwischen V. cava inferior und rechter Pulmonalarterie platziert. ^{139,141}

Norwood (Stage I)- und Hemifontan (Stage II)-Operation und obere cavopulmonale Anastomose

Bei der Norwood Operation wurde zur Sicherstellung der Lungendurchblutung ein modifizierter Blalock-Taussig-Shunt (mBT-Shunt) (systemico-pulmonaler Shunt) eingesetzt. Die distale Hauptpulmonalarterie wurde zuvor vom Truncus pulmonalis abgesetzt und dieser wurde ligiert. Dann wurde eine Atrioseptektomie durchgeführt. Im letzten Schritt wurden die ascendierende Aorta und der Aortenbogen rekonstruiert. Hierfür wurde die hypoplastische Aorta mit dem Truncus pulmonalis mit einer DKS Anastomose verbunden und mit einem pulmonalen Homograft Patch erweitert, eine teilweise bestehende Aortenisthmusstenose wurde reseziert.

Im zweiten Operationsschritt, der Hemifontan-Operation, wurde der Blalock-Taussig-Shunt (BTS) entfernt und durch Anschluss der V. cava superior an die rechte Pulmonalarterie eine obere cavopulmonale Anastomose geschaffen. Die Öffnung der V. cava superior am rechten Vorhof wurde mit einem Patch verschlossen. ^{6,58}

Die TCPC wurde im Alter von 3-4 Jahren durchgeführt.

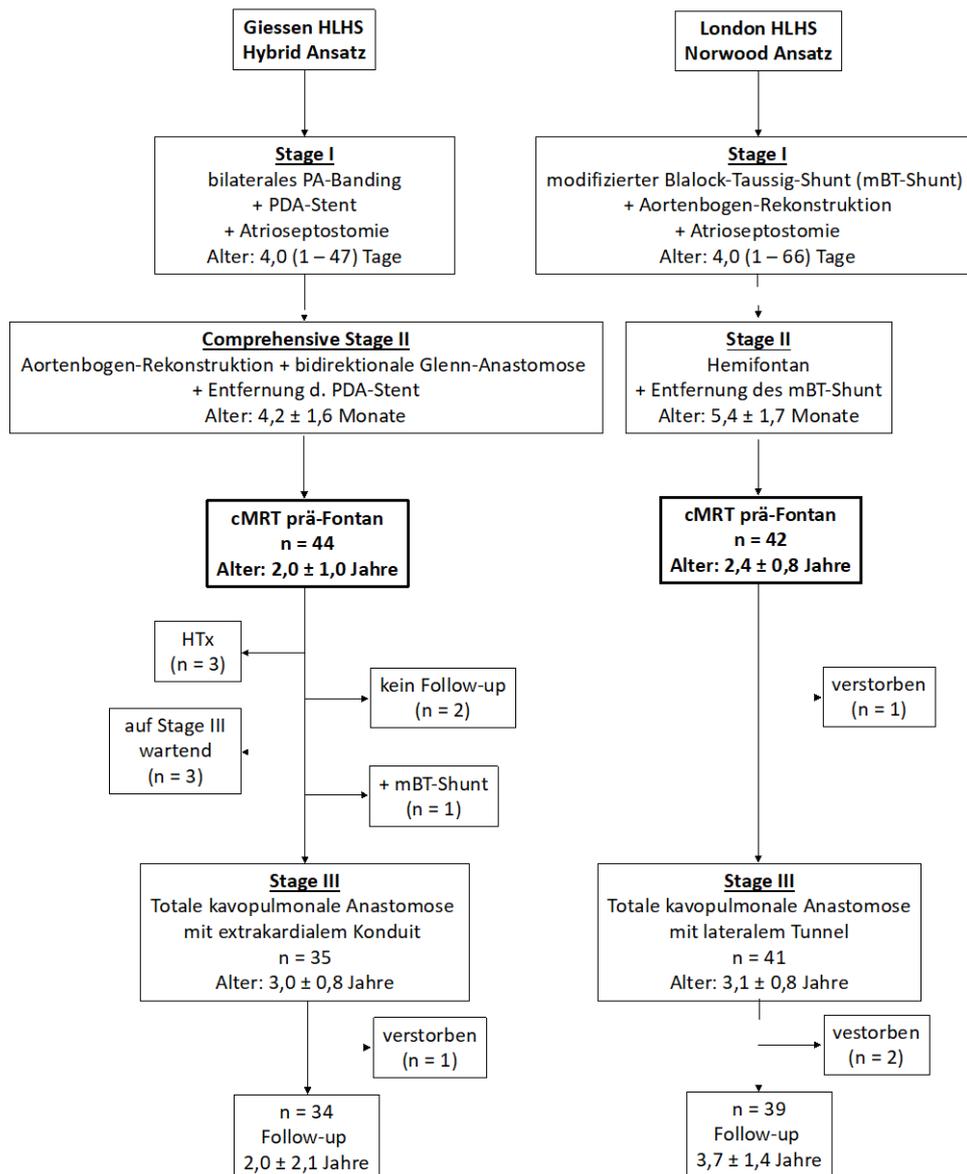


Abbildung 2.10: *Klinisches Outcome von Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom, die zuvor nach dem Hybrid- oder Norwood-Ansatz operiert wurden.*

cMRT am Evelina Children’s Hospital

In London wurden die cMRT-Untersuchungen an einem Philips 1,5 Tesla Achieva Scanner (Philips Healthcare, Best, Niederlande) in Vollnarkose mit Sevofluran-Inhalation und einer niedrigdosierten Remifentanyl-Infusion durchgeführt, es wurden vergleichbare Sequenzen verwendet.⁷⁹

Echokardiographie

Die Echokardiographie wurde in einem Zeitraum von drei Monaten um das cMRT durchgeführt. Hierbei wurde anhand von Standard 2D Echo-Bildern der Grad der Trikuspidalinsuffizienz (TI) analysiert und folgendermaßen eingeteilt: I° = trivial/ mild; II° = mild-moderat/ moderat; III° = moderat-schwer/ schwer.

2.5.4 Studie 4: Fehlangepasste kardiale Größen und biventrikuläre Dysfunktion nach Herztransplantation bei Kindern und jungen Erwachsenen.

Patientenkollektiv

In dieser Studie wurden insgesamt 75 Patienten eingeschlossen, welche zwischen 1988 und 2014 am Kinderherzzentrum transplantiert wurden. Die Patienten erhielten im Rahmen der Routineuntersuchung nach HTx eine cMRT-Untersuchung. Der Mindestabstand zwischen der HTx und cMRT-Untersuchung betrug ein Jahr. Patienten mit klinisch vermuteter oder nachgewiesener akuter myokardialer Abstoßungsreaktion wurden ausgeschlossen.

Im Rahmen der klinischen Nachsorge erfolgte üblicherweise eine Herzkatheter-Untersuchung innerhalb von sechs Monaten vor beziehungsweise nach der cMRT-Untersuchung. Es wurde eine hämodynamische Beurteilung mit Bestimmung der rechts- und linksventrikulären EDV durchgeführt. Zudem wurden endomyokardiale Biopsien im rechten Ventrikel am IVS entnommen. Um bei jedem Patienten das Ausmaß der Koronarvaskulopathie zu bestimmen, wurden die Koronarangiogramme analysiert und dann unter Berücksichtigung der angiographischen Kriterien der aktuellen ISLT-Leitlinie der Grad der Vaskulopathie bestimmt.⁹⁶

Gesundes Patientenkollektiv

Um die cMRT-Daten der HTx-Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe vergleichen zu können, wurden nach vorheriger Genehmigung bereits vorhandene cMRT-Daten aus einer Studie des deutschen Kompetenznetzes für Angeborene Herzfehler e.V. verwendet. In dieser Studie wurden Normwerte und Perzentilen für biventrikuläre Volumina und Myokardmasse von 114 gesunden Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 20 Jahren veröffentlicht.¹¹⁸

2.6 Statistik

Die Analyse der Daten zur Berechnung der relevanten Kennzahlen und Werte erfolgte mithilfe des statistischen Software Pakets GraphPad Prism (San Diego, California, USA) sowie mit den in Microsoft Excel-Programm integrierten mathematischen und statistischen Funktionen. Alle stetigen Variablen wurden mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Tests auf Normalverteilung getestet und sind als Mittelwerte \pm SD beziehungsweise Median mit maximalem und minimalem Wert angegeben. Vergleiche zweier Gruppen wurden abhängig von der Verteilung der Werte mithilfe des Student's t-Test, dem Mann-Witney-U-Test oder dem Exakten Test nach Fisher durchgeführt. Mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson wurde der einfache lineare Zusammenhang der unterschiedlichen Variablen berechnet. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Die intra- und interobserver Variabilität für Strain und Strain-Rate wurden mit dem Variationskoeffizienten (CV) berechnet. Der CV ist definiert als Quotient aus der SD der Differenz zwischen den beiden Messungen und dem Mittelwert der Differenzen.^{101,56}

Die Bestimmung des mittelfristigen Outcomes nach HLHS-Palliation (Studie 3) erfolgte mittels Kaplan-Meier-Analysen, als gemeinsamer Endpunkt wurden die Gesamtmortalität und die Notwendigkeit einer Listung zur beziehungsweise eine bereits erfolgte HTx verwendet.

Die biventrikulären EDV und Myokardmasse der HTx-Population (Studie 4) wurden mit alters- und geschlechtsgematchten gesunden Kontrollen verglichen, hierfür wurden die Messwerte in einen Standard Deviation Score (SDS) umgewandelt. Zur Berechnung des SDS werden einzelne Messwerte des ventrikulären Volumens und der Myokardmasse in Beziehung zur entsprechenden 50. Perzentile gesetzt. Der SDS kann auf die gleiche Weise wie der Z-Score interpretiert werden. Die Daten der HTx-Studiengruppe wurden mit 50 männlichen und 29 weiblichen Kontrollen aus der Studie von Sarikouch et al.¹¹⁸ verglichen. Zur Bewertung des biventrikulären Strain und Synchronität wurden aus der Kontrollgruppe von Sarikouch et al.¹¹⁸ 17 männliche und 13 weibliche Testpersonen gewählt, bei welchen ein vollständiger Datensatz für eine adäquaten Strain-Analyse vorlag (i.e. 4CH, SA).

Mittels linearer Regression wurde der potentielle Einfluss verschiedener Faktoren auf die SDS-LVEDVi Werte berechnet. Hierzu gehörten das Alter des Empfängers zum Zeitpunkt der Transplantation, die vergangene Zeit seit HTx, das Spender-Empfänger-Verhältnis der KOF, ein Geschlechtsunterschied bei HTx (männliches Spenderherz auf

weiblichen Empfänger und umgekehrt), eine HTx bei CMV-positivem Spender auf CMV-negativen Empfänger, die vorangegangene Anzahl der dokumentierten Abstoßungsreaktionen und die Ischämiezeit im Rahmen der HTx-Operation. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe der statistischen R (Version 3.1.0) mit dem R Paket rms.

3 Ergebnisse

3.1 Studie 1 (Fallot'sche Tetralogie)

Patienten und klinische Untersuchungsergebnisse

Insgesamt nahmen 54 Patienten mit TOF an der Studie teil (29 weiblich, 25 männlich). Bei 27 Patienten wurde in der Echokardiographie eine RVOTO (Gruppe 1) mit einem durchschnittlichen maximalen systolischen Druckgradienten von 40,5 mmHg über dem RVOT nachgewiesen. Das Alter bei Korrektur-OP und bei Studienbeginn, der Zeitpunkt der Nachsorge (Zeitintervall zwischen Korrektur-OP und Studienbeginn) und die Art der Korrektur-OP unterschieden sich in den zwei Gruppen nicht signifikant. Ebenso gab es keine Unterschiede hinsichtlich klinischer Symptome und der QRS-Komplex-Dauer (siehe **Tabelle 3.1**).

cMRT

Die Volumetrie-Messergebnisse des linken Ventrikels unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht. Bei der rechtsventrikulären Volumetrie gab es nur beim endsystolischen Volumen (RVESVi) ($44,9 \pm 21,9$ ml/m² vs. $50,0 \pm 12,6$ ml/m²; $p = 0,05$) einen signifikanten Unterschied (siehe **Tabelle 3.2**).

FT

Patienten mit einer RVOTO hatten einen signifikant höheren RV Strain in der circumferentiellen ($-15,7 \pm 4,0$ % vs. $-12,3 \pm 5,8$ %; $p = 0,02$) und radialen ($15,1 \pm 4,8$ % vs. $11,8 \pm 5,3$ %; $p = 0,02$) Ebene, der RV longitudinale Strain war nicht durch die RVOTO verändert (siehe **Abbildung 3.1**). Für den LV fanden sich bei Patienten mit RVOTO signifikant niedrigere longitudinale Strain-Werte ($-9,2 \pm 5,2$ % vs. $-12,4 \pm 5,0$ %; $p = 0,03$). Alle anderen Strain-Werte waren vergleichbar (siehe **Tabelle 3.3**).

Des Weiteren zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausprägungsgrad der Obstruktion und dem circumferentiellen ($r = 0,37$, $p = 0,006$) sowie dem radialen Strain ($r = 0,30$, $p = 0,03$) des RV. Der Grad der RVOTO und des RV-LS korrelierten nicht (siehe **Abbildung 3.2**). Es zeigte sich keine Wechselbeziehung zwischen den

Strain-Werten des rechten Ventrikels und der PI oder dem EDV. Jedoch korrelierten das rechtsventrikuläre ESV und der radiale Strain ($r = 0,33$, $p = 0,01$) signifikant (siehe **Abbildung 3.3**). Signifikante Korrelationen zwischen den jeweiligen Strain-Werten des RV und LV gab es nur in der Gruppe mit rechtsventrikulärer Obstruktion (siehe **Abbildung 3.4**).

Für das Alter bei Korrektur-OP und zu Studienbeginn sowie den Zeitpunkt des Follow-up zeigte sich kein Zusammenhang mit den Strain-Werten.

Intra- und interventrikuläre Synchronität

Zwischen den Gruppen „RVOTO“ und „keine RVOTO“ gab es keinen Unterschied der intraventrikulären Synchronität des RV. Die interventrikuläre Dyssynchronität war bei Patienten mit isolierter PI signifikant höher (87 ± 114 ms vs. 126 ± 101 ms; $p = 0,03$). Hinsichtlich der QRS-Dauer und den Synchronitäts-Parametern zeigte sich keine Korrelation, jedoch eine Tendenz zur verbesserten intraventrikulären Synchronität des RV-RS mit steigendem Obstruktions-Gradienten ($r = 0,22$, $p = 0,09$) (siehe **Tabelle 3.4**).

Tabelle 3.1: Demographische Daten der Studienpopulation aus Studie 1

	Gruppe 1 „RVOTO“	Gruppe 2 „keine RVOTO“	Signifikanz (p-Wert)
Patienten, n	27	27	
Männlich/ Weiblich	11/16	14/13	
KOF, m ²	1,46 ± 0,35	1,41 ± 0,40	0,59
Alter zum Zeitpunkt der Studie, Jahre	16,2 ± 6,9	16,6 ± 9,8	0,62
Alter zum Zeitpunkt der Korrektur, Jahre	1,7 ± 1,5	1,9 ± 2,1	0,98
Nachsorge, Jahre	14,3 ± 6,2	14,2 ± 8,4	0,38
Palliative Eingriffe, n (%)	6 (22)	5 (18)	1,0
Art der RVOT-OP			0,64
Transanulärer Patch, n (%)	13 (48)	15 (56)	
RVOT-Patch, n (%)	9 (33)	9(33)	
Transatrial/ transpulmonal, n (%)	5 (19)	3 (11)	
RVOT Gradient (echokardiographisch), mmHg	40,5 ± 12,4	15,6 ± 5,0	<0,001
NYHA-Klassifikation, I/II/III, n	19/8/0	19/7/1	0,81
QRS-Dauer, ms	132 ± 27	136 ± 21	0,82

RVOT, rechtsventrikulärer Ausflusstrakt; RVOTO, rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion; KOF, Körperoberfläche; NYHA, New York Heart Association. Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) angegeben.

Tabelle 3.2: Ergebnisse der cMRT Untersuchung aus Studie 1

	Gruppe 1 „RVOTO“	Gruppe 2 „keine RVOTO“	Signifikanz (p-Wert)
RVEDVi, ml/m ²	97,1 ± 31,1	103,0 ± 17,8	0,39
RVESVi, ml/m ²	44,9 ± 21,9	50,0 ± 12,6	0,05
RVSVi, ml/m ²	52,2 ± 14,7	54,7 ± 13,1	0,33
RVEF, %	54,9 ± 9,7	52,6 ± 6,7	0,31
PRF, %	25,8 ± 9,9	29,6 ± 8,2	0,12
PRV, ml/m ²	14,4 ± 8,6	16,5 ± 6,3	0,10
LVEDVi, ml/m ²	64,0 ± 16,8	62,2 ± 15,8	0,63
LVESVi, ml/m ²	23,7 ± 9,8	23,9 ± 6,9	0,92
LVSVi, ml/m ²	40,3 ± 10,1	40,7 ± 5,9	0,60
LVEF, %	63,0 ± 8,7	63,7 ± 6,6	0,87

RVOTO, rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion; RV, rechter Ventrikel; LV, linker Ventrikel; EDV, enddiastolisches Volumen; ESV, endsystolisches Volumen; SV, Schlagvolumen; EF, Ejektionfraktion; PRF, pulmonale Regurgitationsfraktion; PRV, pulmonales Regurgitationsvolumen; i, indiziert (auf KOF). Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) angegeben.

Tabelle 3.3: Ergebnisse der cMRT-Feature Tracking Analyse aus Studie 1

	Gruppe 1 „RVOTO“ n=27	Gruppe 2 „keine RVOTO“ n=27	Signifikanz (p-Wert)
RV-LS, %	-9,9 ± 5,4	-11,5 ± 5,9	0,39
RV-CS, %	-15,7 ± 4,0	-12,3 ± 5,8	0,02
RV-RS, %	15,1 ± 4,8	11,8 ± 5,3	0,02
LV-LS, %	-9,2 ± 5,2	-12,4 ± 5,0	0,03
LV-CS, %	-20,9 ± 10,7	-20,7 ± 8,5	0,94
LV-RS, %	19,6 ± 6,1	20,2 ± 4,4	0,70

RVOTO, rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion; RV, rechter Ventrikel; LV, linker Ventrikel; LS, longitudinaler Strain; CS, circumferentieller Strain; RS, radialer Strain. Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) angegeben.

Tabelle 3.4: Ergebnisse der Synchronitäts-Messungen mittels cMRT-Feature Tracking aus Studie 1

	Gruppe 1 „RVOTO“ n=27	Gruppe 2 „keine RVOTO“ n=27	Signifikanz (p-Wert)
LV-LS			
Maximum wall delay (ms)	385 ± 201	286 ± 161	0,05
SD (time-to-peak) (ms)	153 ± 86	120 ± 63	0,11
LV-CS			
Maximum wall delay (ms)	130 ± 91	114 ± 75	0,62
SD (time-to-peak) (ms)	50 ± 35	45 ± 29	0,62
LV-RS			
Maximum wall delay (ms)	210 ± 223	192 ± 60	0,41
SD (time-to-peak) (ms)	80 ± 89	74 ± 61	0,30
RV-LS			
Maximum wall delay (ms)	380 ± 193	373 ± 207	0,89
SD (time-to-peak) (ms)	148 ± 76	147 ± 88	0,95
RV-CS			
Maximum wall delay (ms)	152 ± 112	191 ± 128	0,25
SD (time-to-peak) (ms)	60 ± 45	74 ± 46	0,11
RV-RS			
Maximum wall delay (ms)	211 ± 171	291 ± 205	0,13
SD (time-to-peak) (ms)	79 ± 65	110 ± 81	0,07
Interventrikuläre Verspätung (ms)	87 ± 114	126 ± 101	0,03

RVOTO, rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion; RV, rechter Ventrikel; LV, linker Ventrikel; LS, longitudinaler Strain; CS, circumferentieller Strain; RS, radialer Strain. Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) angegeben.

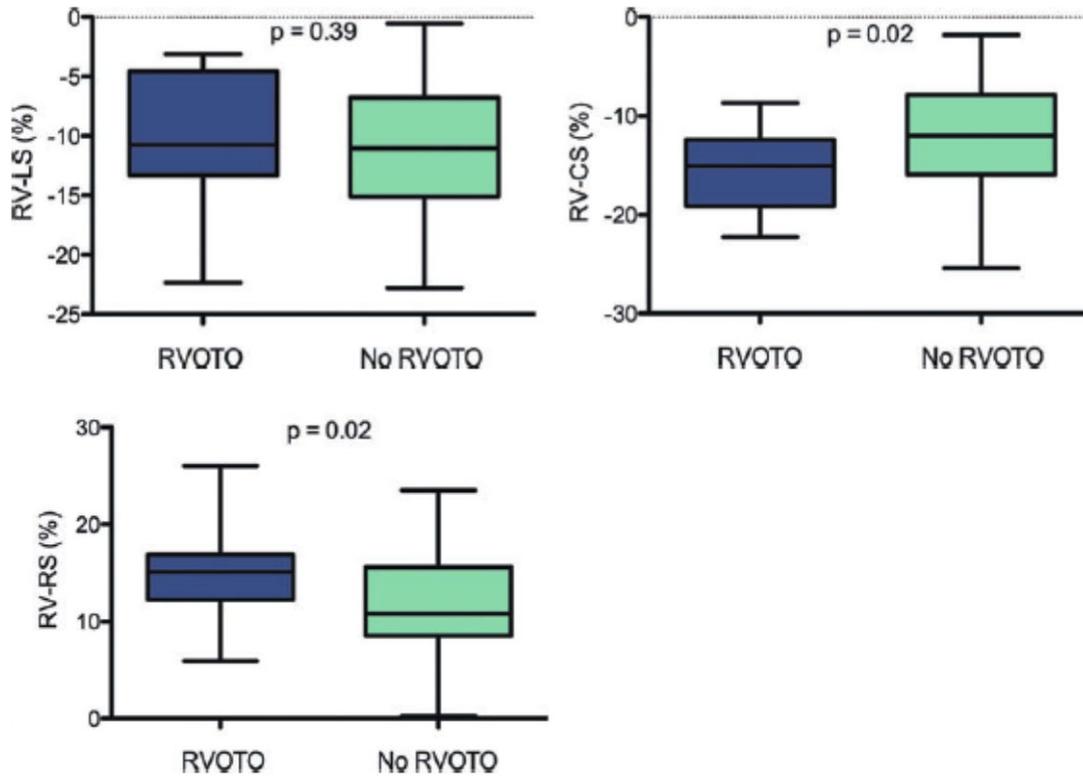


Abbildung 3.1: Box-and-whiskers plots des rechtsventrikulären radialen (RV-RS), circumferentiellen (RV-CS) und longitudinalen Strain (RV-LS) der beiden Gruppen mit rechtsventrikulärer Ausflusstraktobstruktion (RVOTO) bzw. ohne (No RVOTO). Die mittig gelegene Linie repräsentiert den Median und die Boxen jeweils die 5. und 95. Perzentile.

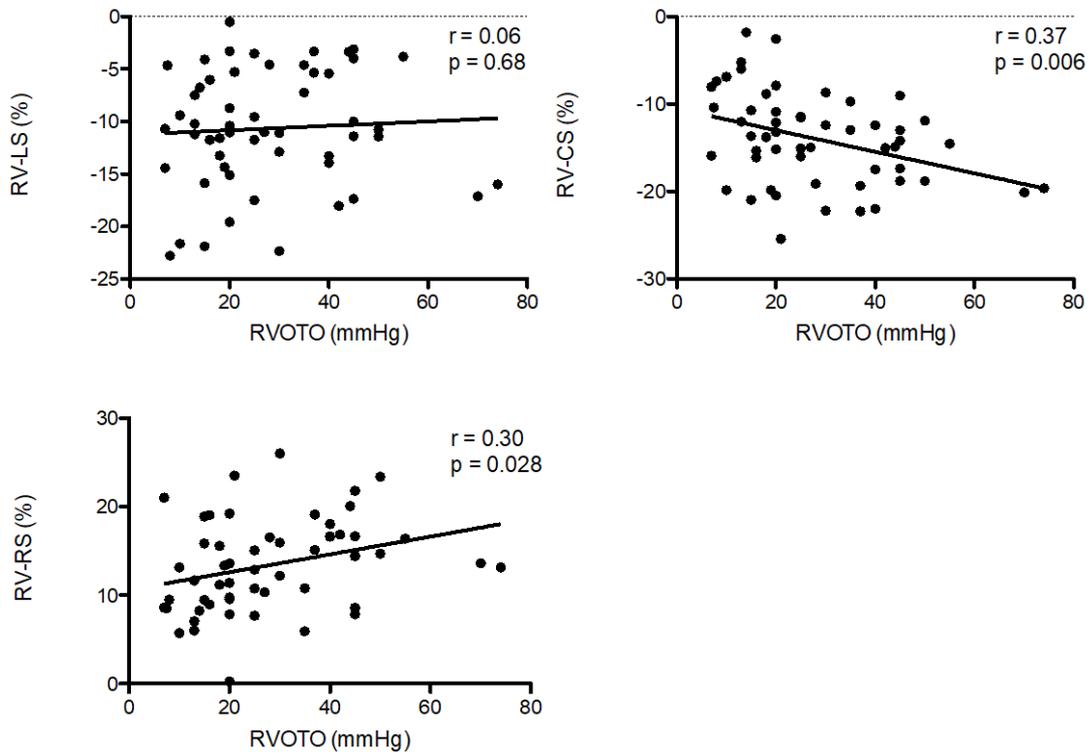


Abbildung 3.2: Korrelationen zwischen rechtsventrikulärem circumferentiellen (RV-CS) und radialen Strain (RV-RS) und dem Ausmaß der Ausflusstraktobstruktion des rechten Ventrikels (RVOTO). Der rechtsventrikuläre longitudinale Strain (RV-LS) korrelierte nicht mit der residuellen Druckbelastung.

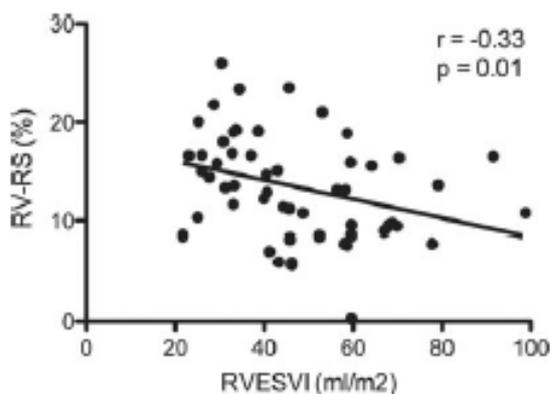


Abbildung 3.3: Korrelationen zwischen dem rechtsventrikulären radialen Strain (RV-RS) und dem indizierten rechtsventrikulären endsystolischen Volumen (RVESVi).

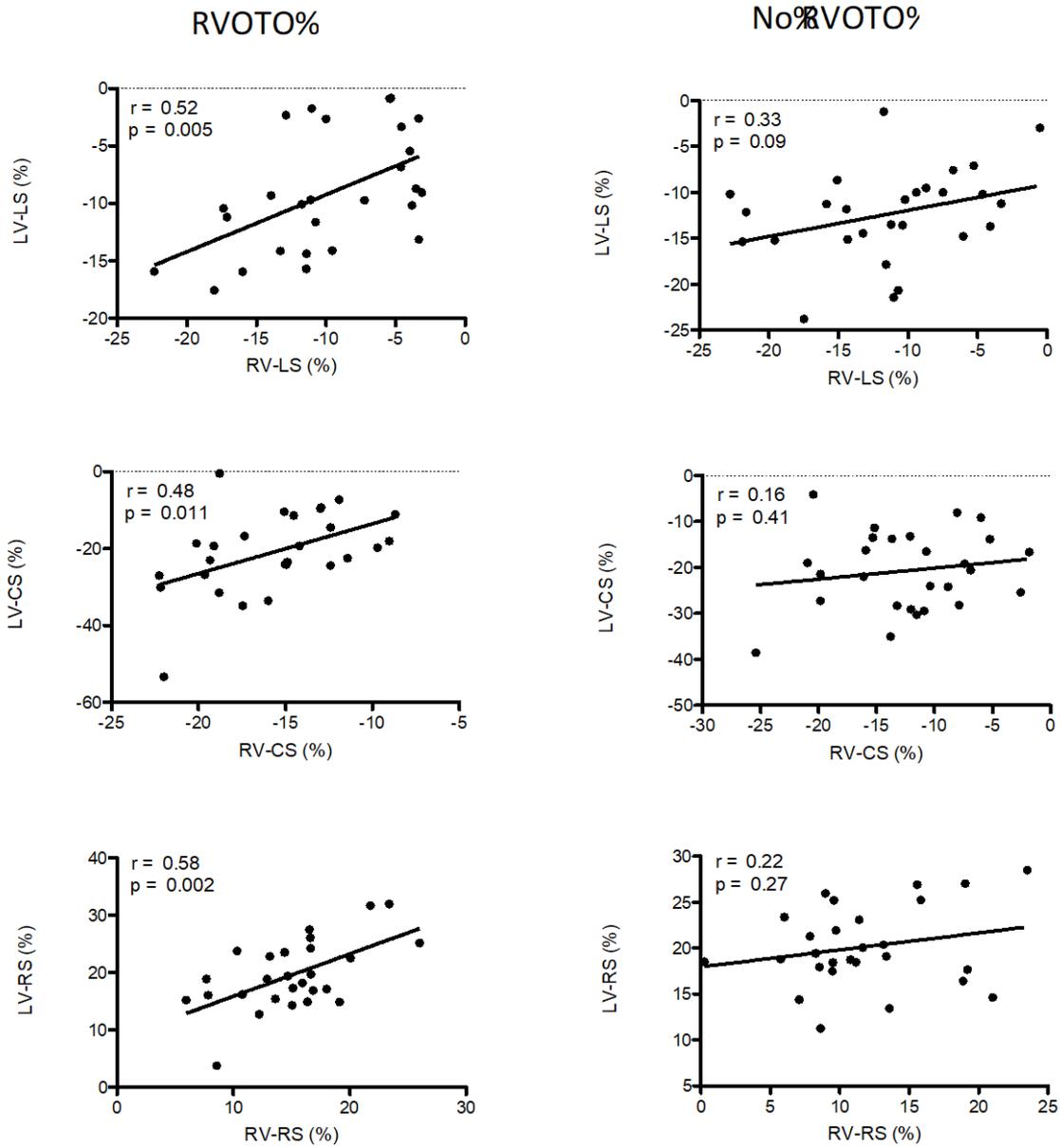


Abbildung 3.4: Korrelationen der korrespondierenden RVOTO. RVOTO, rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion; LV, linker Ventrikel; RV, rechter Ventrikel; LS, longitudinaler Strain; CS, circumferentieller Strain; RS, radialer Strain.

3.2 Studie 2 (Dilatative Kardiomyopathie)

Patienten und klinische Untersuchungsergebnisse

Die eingeschlossenen 15 DCM-Patienten zeigten nach PAB-Anlage eine verbesserte Ross-Klassifikation ¹¹⁵ und eine signifikante Reduktion des BNP-Wertes (B-Typ natriuretisches Peptid) (2077 ± 1624 pg/ml vs. 135 ± 125 pg/ml) (siehe **Tabelle 3.5**).

cMRT

In der cMRT vor dem Pulmonalisbanding zeigte sich eine LV Dilatation (LV EDV $157,5 \pm 52,0$ ml/m²) und ein global hypokinetischer LV mit einer verminderten LV-Funktion (EF $17,6 \pm 6,5$ %). Im cMRT nach dem PAB verringerten sich das LV EDV ($157,5 \pm 52,0$ ml/m² vs. $69,1 \pm 16,1$ ml/m²; $p < 0,0001$) und das ESV ($115,8 \pm 50,0$ ml/m² vs. $35,9 \pm 16,3$ ml/m²; $p < 0,0001$) signifikant, während das SV ($25,8 \pm 9,5$ ml/m² vs. $33,2 \pm 5,6$ ml/m²; $p = 0,001$) und die EF ($17,6 \pm 6,5$ % vs. $50,1 \pm 12,7$ %; $p < 0,0001$) des LV signifikant anstiegen. Außerdem zeigte die myokardiale LV-Masse eine signifikante Verminderung ($103,8 \pm 27,2$ g/m² vs. $72,2 \pm 31,2$ g/m²; $p = 0,005$). Der CI zeigte keine signifikante Veränderung (siehe **Tabelle 3.6**).

Beim RV zeigte lediglich die Myokardmasse durch eine Hypertrophie einen signifikanten Anstieg ($30,9 \pm 11,2$ g/m² vs. $44,5 \pm 22,6$ g/m²; $p = 0,03$). Trotz einer erhöhten Nachlast durch das PA-Banding (durchschnittlicher systolischer Druckgradient von 69 ± 22 mmHg) stiegen die ESV und EDV nicht signifikant. Die RVEF blieb nach dem PAB weitestgehend gleich ($54,9 \pm 11,5$ % vs. $56,9 \pm 12,0$ %; $p = 0,52$), das SV stieg nicht signifikant ($29,2 \pm 7,6$ ml/m² vs. $33,0 \pm 4,0$ ml/m²; $p = 0,06$) (siehe **Tabelle 3.6**).

Die septale Krümmung (siehe **Abbildung 2.9**) nahm nach der OP signifikant ab ($0,98 \pm 0,23$ vs. $0,68 \pm 0,32$; $p = 0,0002$) (siehe **Tabelle 3.6**) was einer Verschiebung des IVS nach links entspricht. Diese direkte Wechselbeziehung zwischen systolischem Druck im rechten Ventrikel und der Septumbewegung wurde durch die signifikante Korrelation des echokardiographischen PAB-Druckgradienten und den Messergebnissen der septalen Krümmung bestätigt ($r = 0,57$, $p = 0,03$).

FT

Nach dem PAB nahm der Strain des linken Ventrikels in longitudinaler ($-4,67 \pm 3,39$ % vs. $-8,80 \pm 4,47$ %; $p = 0,007$), circumferentieller ($-2,83 \pm 2,01$ % vs. $10,18 \pm 3,53$ %; $p < 0,0001$) und radialer ($7,25 \pm 6,48$ % vs. $15,73 \pm 5,33$ %; $p = 0,0003$) Ebene signifikant zu. Longitudinaler ($-7,11 \pm 4,27$ % vs. $-11,15 \pm 5,74$ %; $p = 0,02$) und circumferentieller Strain ($-3,27 \pm 2,04$ % vs. $-7,99 \pm 3,17$ %; $p = 0,004$) des RV nahmen ebenfalls signifikant zu (siehe **Tabelle 3.7**).

Intra- und Interventrikuläre Synchronität

Die intraventrikuläre Synchronität des linken Ventrikels in der radialen und circumferentiellen Ebene zeigten eine signifikante Zunahme nach der OP, während die rechtsventrikulären Synchronitätsparameter unverändert blieben. Die mit dem circumferentiellen Strain beurteilte interventrikuläre Synchronität (168 ± 111 ms vs. 59 ± 46 ms; $p = 0,0005$) verbesserte sich ebenfalls signifikant. Die frühdiastolische Strain Rate des linken Ventrikels ($0,31 \pm 0,18$ 1/s vs. $0,87 \pm 0,32$ 1/s; $p < 0,0001$) stieg signifikant an (siehe **Tabelle 3.8**).

Tabelle 3.5: Demographische Daten der Studienpopulation aus Studie 2

	Wert
Patienten, n	15
Männlich/ Weiblich	4/11
<u>cMRT vor PAB</u>	
Alter, Monate	6,3 ± 5,1
Größe, cm	63,5 ± 10,7
Gewicht, kg	6,2 ± 1,7
KOF, m ²	0,33 ± 0,07
Ross-Klassifikation, I/II/III/IV, n	0/0/5/10
BNP, pg/ml	2077 ± 1624
MI (echokardiographisch), °I/°II/°III	6/8/1
<u>cMRT nach PAB</u>	
Alter, Monate	19,2 ± 10,8
Größe, cm	77,7 ± 10,3
Gewicht, kg	9,7 ± 2,8
KOF, m ²	0,46 ± 0,09
Ross-Klassifikation, I/II/III/IV, n	4/9/2/0
BNP, pg/ml	135 ± 125
MI (echokardiographisch), °I/°II/°III	14/1/0
PAB Gradient (echokardiographisch), mmHg	69 ± 22
Zeit zwischen den cMRT-Untersuchungen, Monate	12,9 ± 9,1
<u>Ätiologie der DCM</u>	
Unbekannt, n (%)	7 (47)
Chronisch lymphozytäre Myokarditis, n (%)	6 (40)
Mitochondriopathie, n (%)	2 (13)

DCM, dilatative Kardiomyopathie; cMRT, Cardio-Magnetresonanztomographie; PAB, pulmonalarteriell Banding; KOF, Körperoberfläche; BNP, B-Typ natriuretisches Peptid; MI, Mitralinsuffizienz. Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) angegeben.

Tabelle 3.6: Ergebnisse der cMRT-Untersuchung aus Studie 2 inklusive der endsystolischen septalen Krümmung vor und nach dem pulmonalarteriellen Banding

	vor PAB	nach PAB	Signifikanz (p-Wert)
Herzfrequenz, /min	119 ± 19	108 ± 12	0,03
LVEDVi, ml/m ²	157,5 ± 52,0	69,1 ± 16,1	<0,0001
LVESVi, ml/m ²	115,8 ± 50,0	35,9 ± 16,3	<0,0001
LVSVi, ml/m ²	25,8 ± 9,5	33,2 ± 5,6	0,001
LVEF, %	17,6 ± 6,5	50,1 ± 12,7	<0,0001
LV-Masse, g/m ²	103,8 ± 27,2	72,2 ± 31,2	0,005
CI, l/min/m ²	3,06 ± 1,21	3,54 ± 0,48	0,13
RVEDVi, ml/m ²	55,4 ± 20,8	61,2 ± 18,7	0,35
RVESVi, ml/m ²	26,2 ± 15,9	28,2 ± 18,4	0,70
RVSVi, ml/m ²	29,2 ± 7,6	33,0 ± 4,0	0,06
RVEF, %	54,9 ± 11,5	56,9 ± 12,0	0,52
RV-Masse, g/m ²	30,9 ± 11,2	44,5 ± 22,6	0,03
Septale Krümmung	0,98 ± 0,23	0,68 ± 0,32	0,0002

PAB, pulmonalarterielles Banding; bpm, beats per minute (deutsch: Schläge pro Minute); LV, linker Ventrikel; CI, Herzindex; RV, rechter Ventrikel; i, indiziert (auf KOF); EDV, enddiastolisches Volumen; ESV, endsystolisches Volumen; SV, Schlagvolumen; EF, Ejektionsfraktion. Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) angegeben.

Tabelle 3.7: Ergebnisse der cMRT-Feature Tracking Analyse aus Studie 2

	vor PAB	nach PAB	Signifikanz (p-Wert)
LV-LS (%)	-4,67 ± 3,39	-8,80 ± 4,47	0,007
LV-CS (%)	-2,83 ± 2,01	-10,18 ± 3,53	<0,0001
LV-RS (%)	7,25 ± 6,48	15,73 ± 5,33	0,0003
RV-LS (%)	-7,11 ± 4,27	-11,15 ± 5,74	0,02
RV-CS (%)	-3,27 ± 2,04	-7,99 ± 3,17	0,004

PAB, pulmonalarterielles Banding; LV, linker Ventrikel; RV, rechter Ventrikel; LS, longitudinaler Strain; CS, circumferentieller Strain; RS, radialer Strain. Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) angegeben.

Tabelle 3.8: Ergebnisse der Synchronitäts-Messungen und der Untersuchung der diastolischen Funktion mittels cMRT-Feature Tracking aus Studie 2

	vor PAB	nach PAB	Signifikanz (p-Wert)
LV-LS			
Maximum wall delay (ms)	212 ± 90	177 ± 68	0,24
SD (time-to-peak) (ms)	112 ± 34	96 ± 31	0,07
LV-CS			
Maximum wall delay (ms)	263 ± 64	214 ± 75	0,03
SD (time-to-peak) (ms)	107 ± 29	78 ± 24	0,004
LV-RS			
Maximum wall delay (ms)	269 ± 76	198 ± 63	0,01
SD (time-to-peak) (ms)	108 ± 28	82 ± 29	0,03
RV-LS			
Maximum wall delay (ms)	199 ± 110	217 ± 102	0,63
SD (time-to-peak) (ms)	90 ± 53	116 ± 32	0,13
RV-CS			
Maximum wall delay (ms)	287 ± 94	284 ± 124	0,93
SD (time-to-peak) (ms)	115 ± 45	102 ± 37	0,33
Interventricular delay			
LS (ms)	142 ± 87	160 ± 110	0,63
CS (ms)	168 ± 111	59 ± 46	0,0005
Frühdiaastolische Strain Rate, 1/s	0,31 ± 0,18	0,87 ± 0,32	<0,0001

PAB, pulmonalarterielles Banding; LV, linker Ventrikel; RV, rechter Ventrikel; LS, longitudinaler Strain; CS, circumferentieller Strain; RS, radialer Strain. Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) angegeben.

3.3 Studie 3 (Hypoplastisches Linksherzsyndrom)

Patienten und klinische Untersuchungsergebnisse

Zwischen den beiden Behandlungsgruppen gab es keine Unterschiede hinsichtlich Alter- und Geschlechtsverteilung, verschiedener HLHS-Subtypen, pränatal diagnostizierten Fällen, Frühgeburten, Geburtsgewicht, Grad der TI und Alter zum Zeitpunkt der Stage I-Operation. Hybrid-Patienten hatten ihre Stage II-Operation signifikant früher erhalten als Norwood-Patienten ($4,2 \pm 1,6$ Monate vs. $5,4 \pm 1,7$ Monate; $p < 0,0001$) (siehe **Tabelle 3.9**).

cMRT

Die Patienten der Norwood-Gruppe hatten signifikant höhere RV EDV ($91,2 \pm 23,0$ ml/m² vs. $80,9 \pm 31,7$ ml/m²; $p = 0,004$), die endsystolischen Volumina des RV unterschieden sich jedoch nicht signifikant ($38,1 \pm 16,5$ ml/m² vs. $34,8 \pm 22,9$ ml/m²; $p = 0,07$). Norwood-Patienten hatten ein höheres SV ($53,1 \pm 12,4$ ml/m² vs. $46,0 \pm 11,9$ ml/m²; $p = 0,002$), die Hybrid-Gruppe zeigte eine signifikant höhere HF (102 ± 13 /min vs. 90 ± 15 /min; $p < 0,0001$). Beim HZV gab es zwischen den beiden Patientengruppen einen geringen, aber signifikanten Unterschied ($4,92 \pm 1,23$ l/min/m² vs. $4,71 \pm 1,19$ l/min/m²; $p = 0,04$). Folglich war der CI, als Messgröße für die Herzleistung, bei beiden Gruppen auch gering signifikant unterschiedlich. Die EF war in beiden Gruppen erhalten ($59,2 \pm 9,0$ % vs. $59,4 \pm 10,3$ %; $p = 0,91$), es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (siehe **Tabelle 3.10** und **Abbildung 3.5**).

FT

Patienten, die nach dem Norwood-Verfahren operiert wurden, hatten signifikant negativere RV longitudinale, circumferentielle und radiale Strain Werte im Vergleich zu den Patienten, die das Hybrid-Verfahren erhalten hatten. Die systolische longitudinale SR ($-1,25 \pm 0,6$ 1/s vs. $-1,05 \pm 0,47$ 1/s; $p = 0,027$) und radiale SR ($1,17 \pm 0,40$ 1/s vs. $1,03 \pm 0,37$ 1/s; $p = 0,05$) waren größer in der Norwood-Gruppe, die systolische circumferentielle SR ($-1,17 \pm 0,36$ 1/s vs. $-1,11 \pm 0,44$ 1/s; $p = 0,41$) war zwischen den beiden Gruppen vergleichbar. Die diastolische Funktion, die mithilfe der frühdiastolischen circumferentielle SR beurteilt wurde, war bei den beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied ($1,5 \pm 0,7$ 1/s vs. $1,3 \pm 0,5$ 1/s; $p = 0,09$) (siehe **Tabelle 3.11**).

Dys- und Synchronität

Die RV circumferentielle und radiale intraventrikuläre Synchronität war bei Hybrid-Patienten signifikant niedriger, die RV longitudinale intraventrikuläre Synchronität war hingegen bei beiden Patientengruppen vergleichbar (siehe **Tabelle 3.12**). Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der HF und der RV longitudinalen ($r = 0,27$, $p = 0,01$) und circumferentiellen Strain ($r = 0,31$, $p = 0,004$). Das auf die KOF indizierte rechtsventrikuläre SV und der RV circumferentielle ($r = 0,34$, $p = 0,0014$) und radiale Strain ($r = 0,39$, $p = 0,0003$) korrelierten signifikant.

Outcome

In der Norwood-Gruppe verstarb ein Patient zwischen Stage II und III, alle weiteren 41 Patienten erhielten die Fontan-Komplettierung (TCPC). Zwei Patienten verstarben nach Stage III aufgrund einer Darmperforation beziehungsweise einer schweren Sepsis. In der Hybrid-Gruppe erhielten drei Patienten eine HTx aufgrund eines Rechtsherzversagens vor der Fontan-Operation. 35 Patienten erhielten die Stage III Operation, ein Patient verstarb im postoperativen Zeitraum wegen pulmonaler thromboembolischer Komplikationen mit notwendigem Einsatz einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO). In beiden Gruppen traten im weiteren Verlauf keine weiteren Ereignisse auf (siehe **Abbildung 2.10**). Die Kaplan-Meier Überlebensanalyse zeigte keinen statistischen Unterschied hinsichtlich des mittelfristigen Outcomes zwischen den beiden Gruppen (siehe **Abbildung 3.6**).

Tabelle 3.9: Demographische Daten der Studienpopulation aus Studie 3

	Hybrid	Norwood	Signifikanz (p-Wert)
Patienten, n	44	42	
Männlich/ Weiblich	30/14	27/15	0,82
Gewicht, kg	11,5 ± 3,2	12,3 ± 3,3	0,15
KOF, m ²	0,52 ± 0,11	0,55 ± 0,07	0,14
Alter zum Zeitpunkt der Studie, Jahre	2,0 ± 1,0	2,4 ± 0,8	0,08
<u>Diagnose</u>			
Hypoplastisches Linksherzsyndrom			0,88
Mitralatresie/ Aortenatresie	22	21	
Mitralatresie/ Aortenstenose	2	2	
Mitralstenose/ Aortenatresie	10	7	
Mitralstenose/ Aortenstenose	10	12	
Alter bei Stage I, Tage	4,0 (1 – 47)	4,0 (1 – 66)	0,11
Alter bei Stage II, Monate	4,2 ± 1,6	5,4 ± 1,7	< 0,001
Follow-up seit Stage II, Monate	19,8 ± 12,7	24,3 ± 8,7	0,06
Pränatale Diagnose, n (%)	32 (73)	33 (79)	0,62
Frühgeburt (<37 SSW.), n	2	2	1,0
Geburtsgewicht, g	3188 ± 738	3100 ± 401	0,41
Transkutane Sauerstoffsättigung, %	84,1 ± 4,1	82,2 ± 3,9	0,16
Trikuspidalinsuffizienz, °I/°II/°III, n	36/7/1	36/5/1	0,87

KOF, Körperoberfläche; MA, Mitralatresie; MS, Mitralstenose; AA, Aortenatresie; AS, Aortenstenose; SSW, Schwangerschaftswoche. Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) angegeben.

Tabelle 3.10: Ergebnisse der cMRT-Untersuchung aus Studie 3

	Hybrid n=44	Norwood n=42	Signifikanz (p-Wert)
HF, /min	102 ± 13	90 ± 15	<0,0001
EDVi, ml/m ²	80,9 ± 31,7	91,2 ± 23,0	0,004
ESVi, ml/m ²	34,8 ± 22,9	38,1 ± 16,5	0,07
SVi, ml/m ²	46,0 ± 11,9	53,1 ± 12,4	0,002
EF, %	59,2 ± 9,0	59,4 ± 10,3	0,91
CI, l/min/m ²	4,7 ± 1,2	4,8 ± 1,2	0,44

CI, Herzindex; EDV, enddiastolisches Volumen; ESV, endsystolisches Volumen; SV, Schlagvolumen; EF, Ejektionsfraktion; HF, Herzfrequenz; i, indiziert (auf KOF). Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) angegeben.

Tabelle 3.11: Ergebnisse der cMRT-Feature Tracking Analyse aus Studie 3

	Hybrid n=44	Norwood n=42	Signifikanz (p-Wert)
LS, %	-13,2 ± 5,9	-16,5 ± 5,5	0,008
LSR, 1/s	-1,05 ± 0,47	-1,25 ± 0,60	0,027
CS, %	-14,7 ± 5,6	-18,4 ± 5,6	0,001
CSR, 1/s	-1,11 ± 0,44	-1,17 ± 0,36	0,41
RS, %	13,9 ± 8,7	21,5 ± 9,5	0,0002
RSR, 1/s	1,03 ± 0,37	1,17 ± 0,40	0,05
Frühdiastolische CS-SR, 1/s	1,3 ± 0,5	1,5 ± 0,7	0,09

LS, longitudinaler Strain; CS, circumferentieller Strain; RS, radialer Strain; LSR, longitudinale Strain Rate; CSR, circumferentielle Strain Rate; RSR, radiale Strain Rate; SR, Strain Rate. Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) angegeben.

Tabelle 3.12: Ergebnisse der Synchronitäts-Messungen mittels cMRT-Feature Tracking aus Studie 3

	Hybrid n=44	Norwood n=42	Signifikanz (p-Wert)
Intraventrikuläre Synchronität			
LS			
Maximum wall delay (ms)	176 ± 114	154 ± 80	0,39
SD (time-to-peak) (ms)	93 ± 42	83 ± 37	0,25
CS			
Maximum wall delay (ms)	246 ± 131	133 ± 66	<0,001
SD (time-to-peak) (ms)	96 ± 56	51 ± 23	<0,0001
RS			
Maximum wall delay (ms)	256 ± 150	140 ± 106	<0,0001
SD (time-to-peak) (ms)	99 ± 60	58 ± 47	0,0002
<i>LS, longitudinaler Strain; CS, circumferentieller Strain; RS, radialer Strain; SD, Standardabweichung. Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben.</i>			

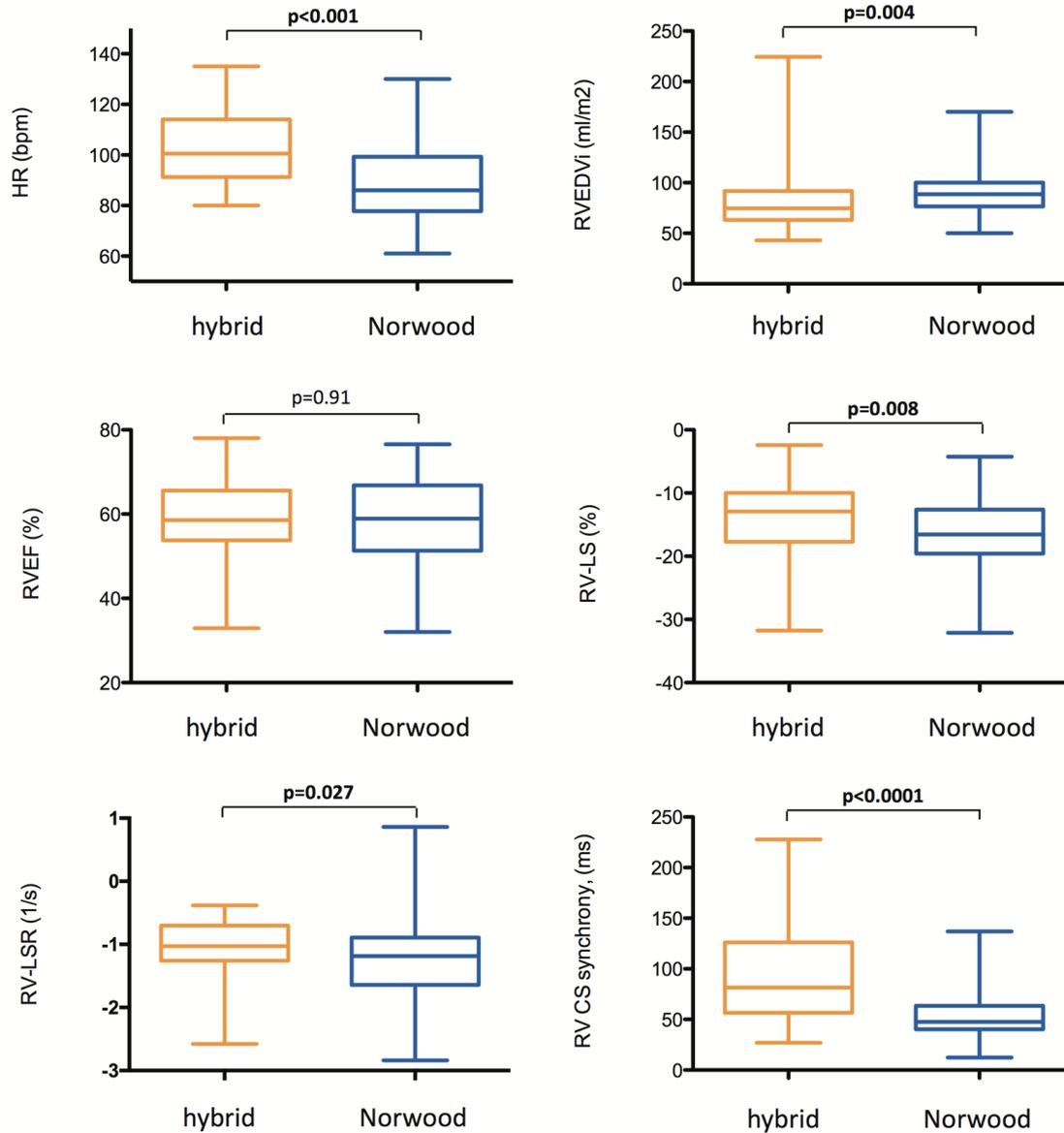


Abbildung 3.5: Box-and-whiskers Plots der zentralen Variablen aus Studie 3. Die mittlere Linie repräsentiert den Median und die Boxen die 1. und 99. Perzentilen. HR, heart rate, deutsch: Herzfrequenz; RVEF, rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; RV-LSR, rechtsventrikuläre longitudinale Strain Rate; RVEDVi; indiziertes rechtsventrikläres enddiastolisches Volumen; RV-LS, rechtsventrikulärer longitudinaler Strain; RV CS synchrony, rechtsventrikuläre circumferentielle Synchronität.

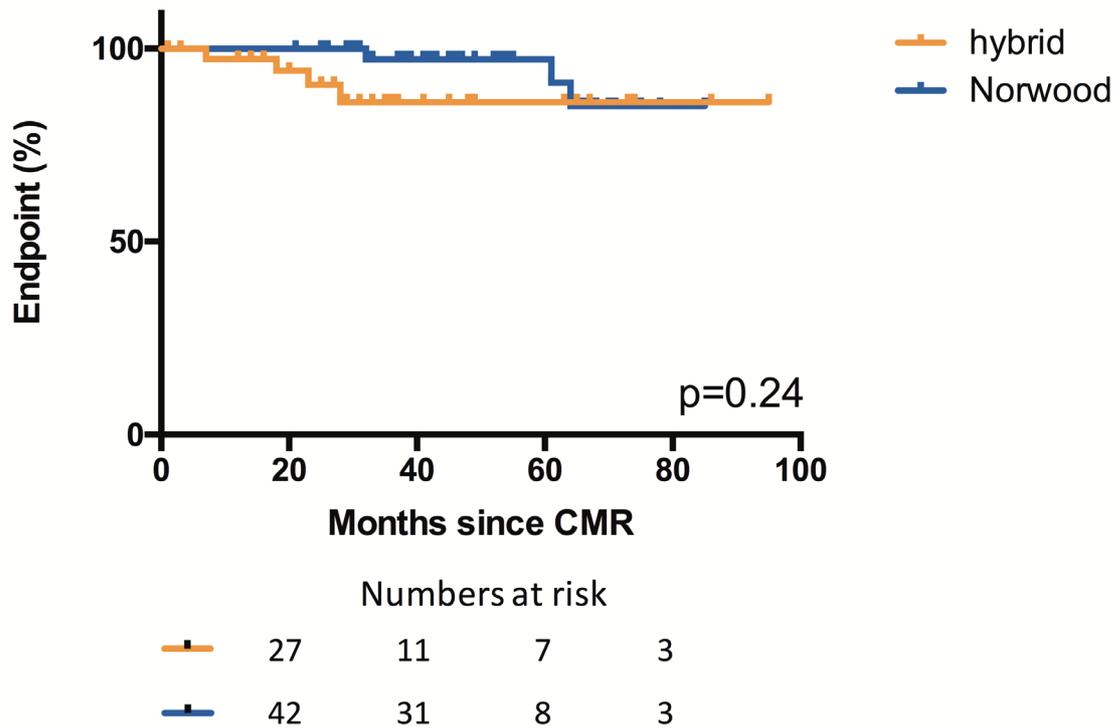


Abbildung 3.6: Kaplan-Meier Überlebenskurven der Hybrid- (orange) und der Norwood-Gruppe (blau) für den aus Gesamtmortalität und Herztransplantation zusammengesetzten Endpunkt ($p=0.24$). (Auf der Y-Achse ist der Endpunkt aufgetragen und auf der x- Achse die Zeit nach cMRT.) Endpoint, Endpunkt; Months since CMR, Monate seit der cMRT; Numbers at risk, Anzahl der Patienten unter Risiko.

3.4 Studie 4 (Herztransplantation)

Patienten und klinische Untersuchungsergebnisse

Eingeschlossen wurden 75 Kinder und Jugendliche, die zwischen 1988 und 2014 am Kinderherzzentrum in Gießen herztransplantiert wurden (26 weibliche und 49 männliche Patienten). Die Patienten wurden im mittleren Alter von $14,4 \pm 4,0$ Jahren im cMRT untersucht. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der HTx betrug 0,5 Jahre (0,04 - 17,7 Jahre), was im Durchschnitt $11,2 \pm 5,5$ Jahren Abstand zum cMRT entspricht. Die zugrundeliegenden Diagnosen waren bei 75% der Patienten kongenitale Herzfehler und bei 25% verschiedene Formen von Kardiomyopathien. Bei zwei Patienten war aufgrund einer frühen Transplantatdysfunktion eine Re-HTx bereits 4 und 10 Tage nach der initialen Transplantation notwendig. Ein weiterer Patient erhielt 10 Jahre nach erster HTx eine Re-HTx wegen einer schweren Koronartransplantatvaskulopathie (CAV) mit deutlich eingeschränkter Funktion. Bei allen Studienteilnehmern wurde die HTx in bikavaler Technik durchgeführt. Das immunsuppressive Therapieregime beinhaltete einen Calcineurin-Inhibitor (Tacrolimus oder Cyclosporin) in Kombination mit Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil. Patienten mit einer Niereninsuffizienz erhielten eine Calcineurin-Inhibitor-freie Therapie mit einem mTOR-Inhibitor (Everolimus oder Sirolimus).¹⁹ Ausführliche Informationen zu demographischen, Transplantations- oder klinischen Daten sind in **Tabelle 3.13** aufgeführt.

Bei 57 Patienten wurde ferner in engem zeitlichen Abstand zur cMRT-Untersuchung eine HK-Untersuchung durchgeführt. Entsprechend lagen invasive hämodynamische Daten (bei 56 Patienten) und Befunde der Koronarangiographie (bei 57 Patienten) vor. Der mittlere RV enddiastolische Druck (RVEDP) betrug $5,6 \pm 2,4$ mmHg und der mittlere LV enddiastolische Druck (LVEDP) $9,8 \pm 3,0$ mmHg. Die Mehrheit der Patienten hatten keine, beziehungsweise nur leichte Zeichen einer Transplantatvaskulopathie (CAV) (CAV-0: 34 (59%), CAV-1: 16 (28%), CAV-2: 5 (9%), CAV-3: 2 (4%)) (siehe **Tabelle 3.13**).

Aus der Studie von Sarikouch et al. wurden in einem Zeitraum von 26 Monaten 114 Kinder und Jugendliche (59 weibliche und 55 männliche Studienteilnehmer) untersucht.¹¹⁸ Die Studienteilnehmer waren zwischen 4 und 20 Jahren alt ($12,9 \pm 4,1$ Jahren). Die Verteilung von Alter und Geschlecht war nach Berechnung mit der LMS-Methode statistisch vorgegeben. Bei den Kindern und Jugendlichen bestand kein AHF oder eine andere chronische Erkrankung, außerdem hatten sie einen Sinusrhythmus und betrieben keinen Leistungssport.

Zwischen der HTx-Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe gab es keine Unterschiede in Größe, Gewicht, Alter und KOF.

cMRT

HTx-Patienten hatten eine signifikant höhere HF während der cMRT-Untersuchung als die gesunden Kontrollen (92 ± 13 /min vs. 78 ± 12 /min; $p < 0,0001$). Sowohl die männlichen, als auch die weiblichen HTx-Patienten hatten signifikant reduzierte auf das KOF indizierte linksventrikuläre enddiastolische Volumina (LVEDVi). Dadurch betrugen die medianen LVEDVi-SDS Werte $-2,1$ ($-12,6 - 1,83$) bei den männlichen und $-2,2$ ($-8,8 - 0,4$) bei den weiblichen Patienten.

Die indizierte LV-Masse lag im altersentsprechenden Normbereich (männliche Patienten $-0,5$ ($-3,1 - 4,7$), weibliche Patienten $-0,1$ ($-4,2 - 2,4$)) und unterschied sich nicht signifikant von der der Kontrollgruppe. Das LV Masse-Volumen-Verhältnis war bei den HTx-Patienten jedoch signifikant erhöht (männlich $0,88 \pm 0,18$ g/ml vs. $0,67 \pm 0,10$ g/ml; $p < 0,0001$; weiblich $0,82 \pm 0,18$ g/ml vs. $0,61 \pm 0,12$ g/ml; $p < 0,0001$). Die LVEF war bei den HTx-Patienten gut erhalten und unterschied sich nicht von der der Kontrollgruppe (männlich $66,1 \pm 7,5$ % vs. $64,4 \pm 5,1$ %; $p = 0,2$; weiblich $66,1 \pm 7,1$ % vs. $63,1 \pm 8,1$ %; $p = 0,06$).

Wie auch die LV Untersuchungsergebnisse war das RV EDV und ESV bei den HTx-Patienten signifikant niedriger, sodass die medianen RVEDVi-SDS-Werte $-1,6$ ($-5,4 - 1,8$) bei den männlichen und $-2,9$ ($-13,6 - 1,1$) bei den weiblichen Patienten betrugen. Die RV-Masse war mit der der Kontrollgruppe vergleichbar. Dadurch resultierte ein signifikant höheres Masse-Volumen-Verhältnis bei den HTx-Patienten (männlich $0,27 \pm 0,08$ g/ml vs. $0,24 \pm 0,08$ g/ml; $p = 0,02$; weiblich $0,28 \pm 0,12$ g/ml vs. $0,23 \pm 0,07$ g/ml; $p = 0,003$). Bei den männlichen HTx-Patienten war die RV-EF signifikant ($57,8 \pm 7,7$ % vs. $64,4 \pm 5,1$ %; $p < 0,001$) reduziert, bei den weiblichen HTx-Patienten jedoch nicht ($59,6 \pm 6,8$ % vs. $62,2 \pm 4,8$ %; $p = 0,09$) (siehe **Tabelle 3.14**).

FT

Bei 30 gesunden Kontrollpersonen und bei 72 (96%) der 75 HTx-Patienten war eine geeignete Analyse des RV und LV mittels cMRT-Feature Tracking möglich (bei drei HTx-Patienten war aufgrund eines fehlenden passenden Bildes im 4CH keine Untersuchung des longitudinalen Strain möglich).

Bei den HTx-Patienten war der LV-LS signifikant niedriger ($-12,0 \pm 6,2$ % vs. $-15,0 \pm 4,5$ %; $p = 0,05$), der LV-CS ($-23,3 \pm 5,8$ % vs. $-24,9 \pm 3,3$ %; $p = 0,39$) und LV-RS ($22,3 \pm 9,9$ % vs. $23,5 \pm 7,8$ %; $p = 0,78$) waren jedoch vergleichbar. Die mithilfe der frühdiastolischen circumferentiellen SR beurteilte diastolische Funktion zeigte in der HTx-Gruppe signifikant niedrigere Werte ($1,22 \pm 0,56$ 1/s vs. $1,52 \pm 0,59$ 1/s; $p = 0,03$). Vergleichbare Untersuchungsergebnisse gab es beim RV. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe waren hier bei der HTx-Gruppe der RV-LS ($-11,5 \pm 6,0$ % vs. $-16,4 \pm 4,9$ %; $p = 0,001$) und die diastolische SR ($1,14 \pm 0,61$ 1/s vs. $1,53 \pm 0,53$ 1/s; $p = 0,002$) ebenfalls reduziert. Die RV-CS waren bei den HTx-Patienten erhalten ($-12,6 \pm 4,0$ % vs. $11,3 \pm 3,0$ %; $p = 0,12$) (siehe **Tabelle 3.15**).

Korrelationen

Das auf die KOF indizierte LVEDV zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit reduziertem LV-CS ($r = 0,27$, $p = 0,02$) und LV-RS ($r = 0,25$, $p = 0,03$) (siehe **Abbildung 3.7**). Ein höheres LV Masse-Volumen-Verhältnis korrelierte signifikant invers mit dem LV-CS ($r = 0,35$, $p = 0,002$), dem LV-RS ($r = -0,26$, $p = 0,02$) und der frühdiastolischen Strain Rate ($r = -0,48$, $p < 0,0001$) (siehe **Abbildung 3.8**). Die HF zeigte eine signifikante Korrelation mit dem LVEDVi ($r = 0,3$, $p = 0,009$), jedoch mit keinen Strain- oder SR-Werten des LV und RV. Es konnte kein Zusammenhang zwischen BNP-Werten, LVEDVi und Strain-Messwerten gezeigt werden. Auch der systemische arterielle Druck korrelierte nicht mit dem indizierten LV Gewicht ($r = 0,05$, $p = 0,65$) oder dem Masse-Volumen-Verhältnis ($r = 0,03$, $p = 0,81$).

Es konnten jedoch signifikante Korrelationen zwischen verschiedenen rechts- und linksventrikulären systolischen und diastolischen Funktionsparameter gezeigt werden, beispielsweise der EF ($r = 0,51$, $p < 0,0001$), des circumferentiellen Strain (CS) ($r = 0,55$, $p < 0,0001$), LS ($r = 0,43$, $p = 0,0002$) und LV frühdiastolische SR ($r = 0,49$, $p < 0,0001$) (siehe **Abbildung 3.9**).

Der invasive EDP korrelierte nicht mit dem LVEDVi ($r = 0,10$, $p = 0,51$), der indizierten LV Masse ($r = 0,05$, $p = 0,68$) und dem LV Masse-Volumen-Verhältnis ($r = 0,05$, $p = 0,68$), jedoch mit der frühdiastolischen circumferentiellen SR ($r = 0,29$, $p = 0,03$).

Die LV und RV intraventrikuläre Dyssynchronität war bei den HTx-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht (LV: 96 ± 52 ms vs. 73 ± 29 ms; $p = 0,05$; RV: 108 ± 55 ms vs. 64 ± 32 ms; $p = 0,007$). Die interventrikuläre Dyssynchronität war bei den Studienteilnehmern ebenfalls signifikant erhöht ($34 (0 - 362)$ ms vs. $0 (0-190)$ ms) (siehe **Tabelle 3.16**).

Multiple Regressionsanalyse zur Bestimmung von Faktoren, welche mit einer reduzierten linksventrikulären Größe (LVEDVi-SDS) einhergehen

Mittels multipler Regressionsanalyse sollten Faktoren, welche mit einer reduzierten enddiastolischen Größe (LVEDVi-SDS) einhergehen, identifiziert werden (siehe **Tabelle 3.17**). Ein höheres Alter zum Transplantationszeitpunkt ($\beta = 0,18$, $p = 0,02$) und einer größerer Zeitabstand zwischen HTx und der cMRT-Untersuchung ($\beta = -0,38$, $p < 0,0001$) zeigten einen Zusammenhang mit einem reduzierten LVEDVi-SDS, wohingegen eine Geschlechtsdiskrepanz ($\beta = 1,01$, $p = 0,05$) und die Ischämiezeit des Spenderorgans signifikant mit einer erhöhten LVEDVi-SDS korrelierte.

Das Verhältnis der KOF von Spender und Empfänger ($\beta = 0,03$, $p = 0,95$), die Diskrepanz des CMV-Status ($\beta = -1,04$, $p = 0,13$) und die Anzahl von vorausgegangenen Abstoßungsreaktionen ($\beta = 0,03$, $p = 0,95$) zeigten keinen Zusammenhang mit den linksventrikulären Größen.

Einfluss eines Geschlechtsunterschieds zwischen Spender und Empfänger

Bei 29 Patienten gab es einen Geschlechtsunterschied, 15-mal erhielt ein männlicher Patient ein weibliches Spenderherz und 14-mal erhielt eine weibliche Patientin ein männliches Spenderherz. Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen Unterschied hinsichtlich des Alters bei Studie, des Alters bei HTx und der Zeit seit HTx. Keine Unterschiede gab es auch im LVEDVi (67 ± 8 ml/m² vs. 61 ± 10 ml/m²; $p = 0,07$), LVEDVi-SDS ($-2,1 \pm 1,1$ vs. $-2,1 \pm 1,0$; $p = 0,91$), LV-EF ($67 \pm 8\%$ vs. $64 \pm 9\%$; $p = 0,63$) und LV Masse-Volumen-Verhältnis ($0,87 \pm 0,18$ g/ml vs. $0,84 \pm 0,19$ g/ml; $p = 0,55$).

NYHA-Klassifizierung

Von den 75 von uns untersuchten Patienten lagen 55 (73%) in Klasse I der nach der New York Heart Association Klassifikation, 17 (22%) in Klasse II, und drei (5%) in Klasse III (siehe **Tabelle 3.18**). Es bestanden keine Unterschiede hinsichtlich des Alters ($14,3 \pm 3,6$ Jahre vs. $14,6 \pm 3,9$ Jahre; $p = 0,59$), der demographischen und klinischen Daten der Patienten in NYHA-Klasse I und II/III. Dennoch zeigten Patienten der NYHA-Klasse II/III ein signifikant niedriges LVEDVi (58 ± 10 ml/m² vs. 66 ± 12 ml/m²; $p = 0,007$), einen signifikant höheren CI ($3,72 \pm 0,8$ l/min/m² vs. $3,1 \pm 0,47$ l/min/m²; $p = 0,002$) und eine signifikant höhere RVEF ($55,9 \pm 7,1$ % vs. $59,4 \pm 7,4$ %; $p = 0,031$) im Vergleich zu Patienten der Klasse I ($1,57 \pm 0,54$ 1/s vs. $1,96 \pm 0,55$ 1/s; $p = 0,008$) (siehe **Tabelle 3.18**).

Tabelle 3.13: Demographische Daten der Studienpopulation aus Studie 4

	Wert
Männlich/ Weiblich	49/26
Größe, cm	154 ± 19
Gewicht, kg	47 ± 18
KOF, m ²	1,40 ± 0,35
Alter zum Zeitpunkt cMRT, Jahre	14,4 ± 4,0
<u>Alter zum Zeitpunkt HTx, Jahre</u>	3,2 ± 4,9
<1 Jahr, n (%)	44 (59)
1-5 Jahre, n (%)	17 (23)
6-10 Jahre, n (%)	4 (5)
11-20 Jahre, n (%)	10 (13)
<u>Follow-up-Untersuchung seit HTx, Jahre</u>	11,2 ± 5,5
0-5 Jahre, n (%)	14 (19)
6-10 Jahre, n (%)	15 (20)
11-15 Jahre, n (%)	31 (41)
16-20 Jahre, n (%)	15 (20)
Re-HTx, n	3
Spender-Empfänger-Verhältnis der Körperoberfläche, m ²	1,36 ± 0,49
Akute Abstoßung (≥ 2R), Patienten	42 (56)
Akute Abstoßung (≥ 2R), n Episoden	54
Präoperatives MCS, n (%)	5 (7)
Postoperative MCS, n (%)	9 (12)
Ishämiezeit des Transplants, min	239,5 ± 76,3
CMV-Status Diskrepanz (Spender +/- Empfänger -), n (%)	11/70 (16)
Geschlechtsdiskrepanz, n (%)	29 (39)
NYHA-Klassifizierung, I/II/III	55/17/3
<u>Medikamente</u>	
Tacrolimus, n (%)	43 (57)
Mycophenolat, n (%)	48 (64)
Everolimus, n (%)	26 (35)
Azathioprin, n (%)	11 (14)

Ergebnisse

Cyclosporin A, n (%)	5 (6)
Steroide, n (%)	2 (2)
Beta-Blocker, n (%)	11 (14)
ACE/AT II Inhibitoren, n (%)	52 (69)
CCB, n (%)	18 (24)
Statine, n (%)	43 (57)
BNP, pg/ml	38 (5 - 416)
Zeitabstand zur cMRT, Monate	0 (0 - 6,0)
LVEDP, mmHg (n=56)	9,8 ± 3,0
RVEDP, mmHg (n=59)	5,6 ± 2,4
CAV-Klassifikation, -0/-1/-2/-3 (n=57)	34/16/5/2

KOF, Körpeoberfläche; NYHA, New York Heart Association; ACE, Angiotensin Converting Enzym; AT, Angiotensin; CCB, Calcium Kanal Blocker; BNP, B-Typ natriuretisches Peptid; MCS, mechanische Kreislaufunterstützung; RVEDP, rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck; LVEDP, linksventrikulärer enddiastolischer Druck; CAV, Koronar-Transplantatvaskulopathie. Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) angegeben.

Tabelle 3.14: Ergebnisse der cMRT-Untersuchung, der HTx-Studienpopulation und der gesunden Kontrollgruppe aus Studie 4

	HTx	Kontrollgruppe Sarikouch et al.	Signifikanz (p-Wert)
<u>Männlich, n</u>	49	50	
Alter, Jahre	14,5 ± 3,4	13,6 ± 3,8	0,22
Gewicht, kg	50,0 ± 13,0	54,5 ± 23,5	0,25
Größe, cm	157 ± 38	159 ± 20	0,50
KOF, m ²	1,44 ± 0,36	1,54 ± 0,42	0,21
HF, /min	91 ± 14	79 ± 13	<0,0001
LVEDVi, ml/m ²	65 ± 12	86 ± 14	<0,0001
LVESVi, ml/m ²	22 ± 7	31 ± 8	<0,0001
LVSVi, ml/m ²	43 ± 9	55 ± 8	<0,0001
LV-EF, %	66,1 ± 7,5	64,4 ± 5,1	0,2
LV Masse, g/m ²	56 ± 11	57 ± 13	0,62
LV Masse-Volumen-Verhältnis, g/ml	0,88 ± 0,18	0,67 ± 0,10	<0,0001
Herzindex, l/min/m ²	3,93 ± 0,88	4,30 ± 0,85	0,028
RVEDVi, ml/m ²	70 ± 14	86 ± 12	<0,0001
RVESVi, ml/m ²	30 ± 9	33 ± 6	0,013
RVSVi, ml/m ²	40 ± 8	53 ± 8	<0,0001
RV-EF, %	57,8 ± 7,7	64,4 ± 5,1	<0,001
RV Masse, g/m ²	20 ± 4	21 ± 8	0,19
RV Masse-Volumen-Verhältnis, g/ml	0,27 ± 0,08	0,24 ± 0,08	0,02
<u>Weiblich, n</u>	26	29	
Alter, Jahre	14,0 ± 4,2	13,8 ± 3,5	0,7
Gewicht, kg	47,7 ± 15,5	43,0 ± 16,5	0,28
Größe, cm	147 ± 29	156 ± 16	0,14
KOF, m ²	1,32 ± 0,33	1,44 ± 0,30	0,15
HF, /min	92 ± 13	78 ± 12	<0,0001
LVEDVi, ml/m ²	60 ± 10	82 ± 10	<0,001
LVESVi, ml/m ²	20 ± 6	30 ± 7	<0,001
LVSVi, ml/m ²	40 ± 8	52 ± 8	<0,001

LV-EF, %	66,1 ± 7,1	63,1 ± 8,1	0,06
LV Masse, g/m ²	48 ± 8	49 ± 9	0,73
LV Masse-Volumen-Verhältnis, g/ml	0,82 ± 0,18	0,61 ± 0,12	<0,0001
Herzindex, l/min/m ²	3,74 ± 0,85	3,93 ± 0,80	0,37
RVEDVi, ml/m ²	59 ± 14	81 ± 10	<0,0001
RVESVi, ml/m ²	24 ± 8	30 ± 6	0,0006
RVSVi, ml/m ²	35 ± 8	51 ± 9	<0,0001
RV-EF, %	59,6 ± 6,8	62,2 ± 4,8	0,09
RV Masse, g/m ²	18 ± 4	18 ± 5	0,92
RV Masse-Volumen-Verhältnis, g/ml	0,28 ± 0,12	0,23 ± 0,07	0,003

KOF, Körperfläche; LV, linker Ventrikel; RV, rechter Ventrikel; HF, Herzfrequenz; i, indiziert (auf KOF); EDV, enddiastolisches Volumen; ESV, endsystolisches Volumen; SV, Schlagvolumen; EF, Ejektionsfraktion. Daten sind als Mittelwerte ± 1 Standardabweichung (SD).

Tabelle 3.15: Ergebnisse der cMRT-Feature Tracking Analyse aus Studie 4

	HTx	Kontrollgruppe Sarikouch et al.	Signifikanz (p-Wert)
Männlich/Weiblich	49/26	17/13	0,5
Alter zum cMRT-Zeitpunkt, Jahre	14,4 ± 4,0	13,3 ± 3,5	0,16
LV-LS, %	-12,0 ± 6,2	-15,0 ± 4,5	0,05
LV-CS, %	-23,3 ± 5,8	-24,9 ± 3,3	0,39
LV-RS, %	22,3 ± 9,9	23,5 ± 7,8	0,57
LV frühdiastolische SR LS, 1/s	1,86 ± 0,57	1,98 ± 0,49	0,47
LV frühdiastolische SR CS, 1/s	1,22 ± 0,56	1,52 ± 0,59	0,03
RV-LS, %	-11,5 ± 6,0	-16,4 ± 4,9	0,001
RV-CS, %	-12,6 ± 4,0	-11,3 ± 3,0	0,12
RV frühdiastolische SR LS, 1/s	1,14 ± 0,61	1,53 ± 0,53	0,002

FT, Feature Tracking; LS, longitudinaler Strain; CS, circumferentieller Strain; RS, radialer Strain; SR, Strain Rate; TTP, time-to-peak. Daten sind als Mittelwert ± 1 Standardabweichung (SD) angegeben.

Tabelle 3.16: Ergebnisse der Synchronitätsmessungen mittels cMRT-Feature Tracking aus Studie 4

	HTx	Kontrollgruppe Sarikouch et al.	Signifikanz (p- Wert)
<u>LV intraventrikuläre Synchronität</u>			
SD TTP LS, ms	96 ± 52	73 ± 29	0,05
SD TTP CS, ms	43 ± 34	36 ± 19	0,98
SD TTP RS, ms	64 ± 51	43 ± 33	0,08
<u>RV intraventrikuläre Synchronität</u>			
SD TTP LS, ms	108 ± 55	64 ± 32	0,007
SD TTP CS, ms	64 ± 38	86 ± 36	0,08

LS, longitudinaler Strain; CS, circumferentieller Strain; RS, radialer Strain; SR, Strain Rate; TTP, time-to-peak. Daten sind als Mittelwert ± 1 Standardabweichung (SD) angegeben.

Tabelle 3.17: Multiple Regressionsanalyse zur Bestimmung der mit einer reduzierten linksventrikulären Größe zusammenhängenden Faktoren aus Studie 4 (LVEDVi SDS).

	Beta Koeffizient	Signifikanz (p-Wert)
Alter zum Zeitpunkt HTx	-0,18	0,02
Follow-up seit HTx	-0,38	<0,0001
Spender-Empfänger-Verhältnis der Körperoberfläche	1,11	0,06
Geschlechtsdiskrepanz	1,01	0,05
CMV-Status Diskrepanz (Spender +/- Empfänger -)	-1,04	0,13
Abstoßungsvorgeschichte	0,03	0,95
Ischämiezeit des Spenderorgans	0,01	0,02

HTx, Herztransplantation; KOF, Körperoberfläche; CMV, Zytomegalievirus.

Tabelle 3.18: Zusammenhang zwischen der funktionellen NYHA-Klassifizierung und demographischen, klinischen und cMRT Daten der Studienpopulation aus Studie 4

	NYHA I n = 55	NYHA II/III n = 20	Signifikanz (p-Wert)
Geschlecht, m/w	38/17	11/9	0,28
Alter zum Zeitpunkt cMRT, Jahre	14,3 ± 3,6	14,6 ± 3,9	0,59
Größe, cm	154 ± 41	153 ± 18	0,89
Gewicht, kg	50 ± 12	46 ± 18	0,90
KOF, m ²	1,40 ± 0,35	1,39 ± 0,36	0,89
Alter zum Zeitpunkt HTx, Jahre	2,8 ± 4,6	4,0 ± 5,7	0,17
Follow-up-Untersuchung seit HTx, Jahre	11,4 ± 5,4	10,6 ± 5,4	0,55
Spender-Empfänger-Verhältnis der Körperoberfläche, m ²	1,40 ± 0,48	1,25 ± 0,51	0,29
Akute Abstoßungsreaktion (≥ 2R), Patienten, n (%)	32 (58)	10 (50)	0,60
Ischämiezeit, min	240 ± 79	238 ± 70	0,97
CMV-Status Diskrepanz (Spender +/ Empfänger -), n (%)	7/50 (14)	4/20 (20)	0,72
Geschlechtsdiskrepanz, n (%)	22 (40)	7 (35)	0,79
BNP, pg/ml	38 (7 - 416)	36 (5 - 271)	0,49
LVEDP, mmHg	10,1 ± 3,0	8,6 ± 2,7	0,11
RVEDP, mmHg	5,8 ± 2,5	5,0 ± 2,3	0,30
CAV-Klassifizierung, -0/-1/-2/-3	24/16/5/0	10/0/0/2	0,12
HF, /min	85 ± 11	85 ± 9	0,77
LVEDVi, ml/m ²	66 ± 12	58 ± 10	0,007
LVESVi, ml/m ²	22 ± 7	20 ± 5	0,38
LVSVi, ml/m ²	44 ± 8	37 ± 8	0,003
LV-EF, %	66,7 ± 7,4	64,3 ± 7,6	0,21
LV Masse, g/m ²	53,9 ± 11,1	52,8 ± 8,4	0,68
LV Masse-Volumen-Verhältnis, g/ml	0,83 ± 0,17	0,93 ± 0,19	0,029
Herzindex, l/min/m ²	3,72 ± 0,80	3,10 ± 0,47	0,002
RVEDVi, ml/m ²	67,3 ± 15,4	63,2 ± 12,3	0,23
RVESVi, ml/m ²	28,2 ± 10,2	28,1 ± 7,5	0,58
RVSVi, ml/m ²	40,7 ± 8,7	35,3 ± 7,5	0,018
RV-EF, %	59,4 ± 7,4	55,9 ± 7,1	0,031

RV Masse, g/m ²	19,2 ± 4,0	19,0 ± 4,8	0,10
RV Masse-Volumen-Verhältnis, g/ml	0,26 ± 0,10	0,30 ± 0,08	0,28
LV-LS, %	-12,2 ± 6,5	-11,8 ± 5,9	0,84
LV-CS, %	-23,8 ± 5,7	-22,2 ± 6,0	0,27
LV-RS, %	23,3 ± 9,4	19,5 ± 10,4	0,14
LV früdiastolische SR LS, 1/s	1,21 ± 0,57	1,22 ± 0,55	0,94
LV früdiastolische SR CS, 1/s	1,96 ± 0,55	1,57 ± 0,54	0,008
LV intraventrikuläre Synchronität			
SD TTP LS, ms	95 ± 52	99 ± 54	0,37
SD TTP CS, ms	43 ± 38	41 ± 23	0,51
SD TTP RS, ms	60 ± 54	74 ± 44	0,12
RV-LS, %	-11,6 ± 6,2	-11,2 ± 5,8	0,81
RV-CS, %	-12,9 ± 4,0	-11,7 ± 4,1	0,26
RV früdiastolische SR LS, 1/s	1,17 ± 0,66	1,05 ± 0,46	0,91
RV intraventrikuläre Synchronität			
SD TTP LS, ms	111 ± 59	98 ± 41	0,37
SD TTP CS, ms	63 ± 41	67 ± 29	0,35
Interventrikuläre Verspätung			
LS, ms	37 (0 - 362)	34 (0 - 206)	0,34
CS, ms	24 (0 - 251)	24 (0 - 89)	0,67

NYHA, New York Heart Association; n, Anzahl der Patienten; m/w, männlich/weiblich; KOF, Körperoberfläche; BNP, B-Typ natriuretisches Peptid; LVEDP, linksventrikulärer enddiastolischer Druck; RVEDP, rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck; CAV, Koronartransplantatvasculopathie; LV, linker Ventrikel; RV, rechter Ventrikel; HF, Herzfrequenz; i, indiziert (auf KOF); EDV, enddiastolisches Volumen; ESV, endsystolisches Volumen; SV, Schlagvolumen; EF, Ejektionsfraktion; LS, longitudinaler Strain; CS, circumferentieller Strain; RS, radialer Strain; SR, Strain Rate; TTP, time-to-peak. Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) angegeben.

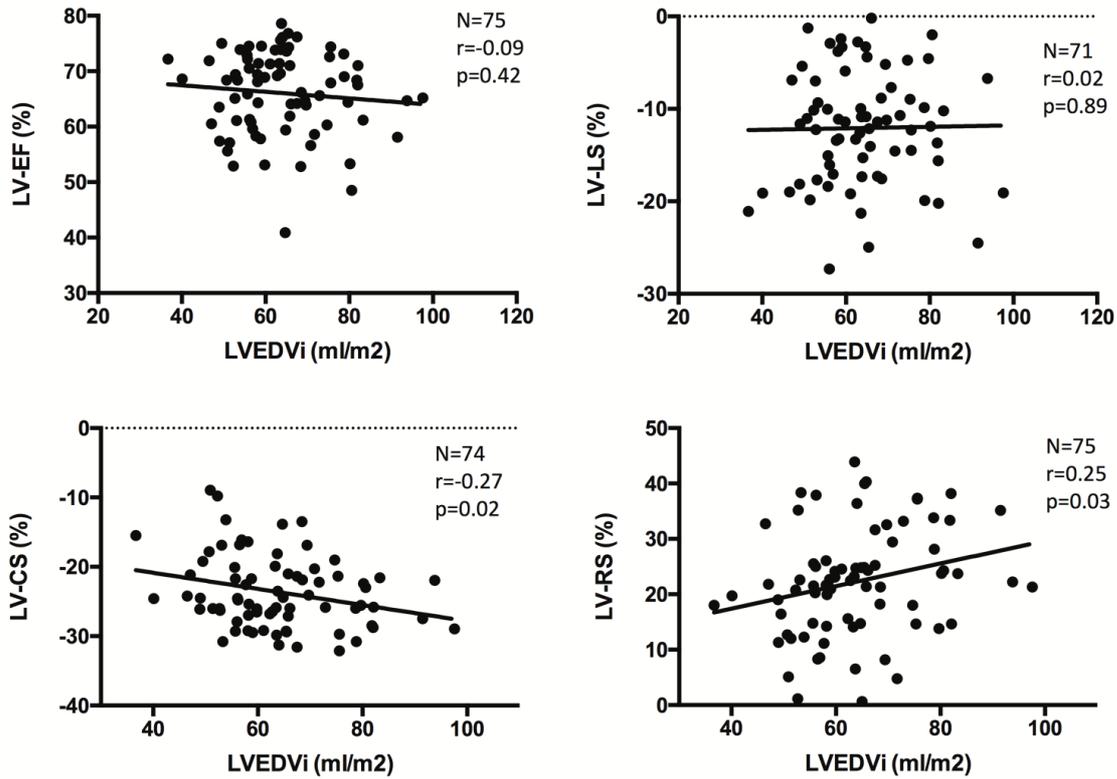


Abbildung 3.7: Interaktionen des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LVEDV) mit Parametern der systolischen linksventrikulären Funktion. LV, linker Ventrikel; EF, Ejektionsfraktion; CS, circumferentieller Strain; LS, longitudinaler Strain; RS, radialer Strain.

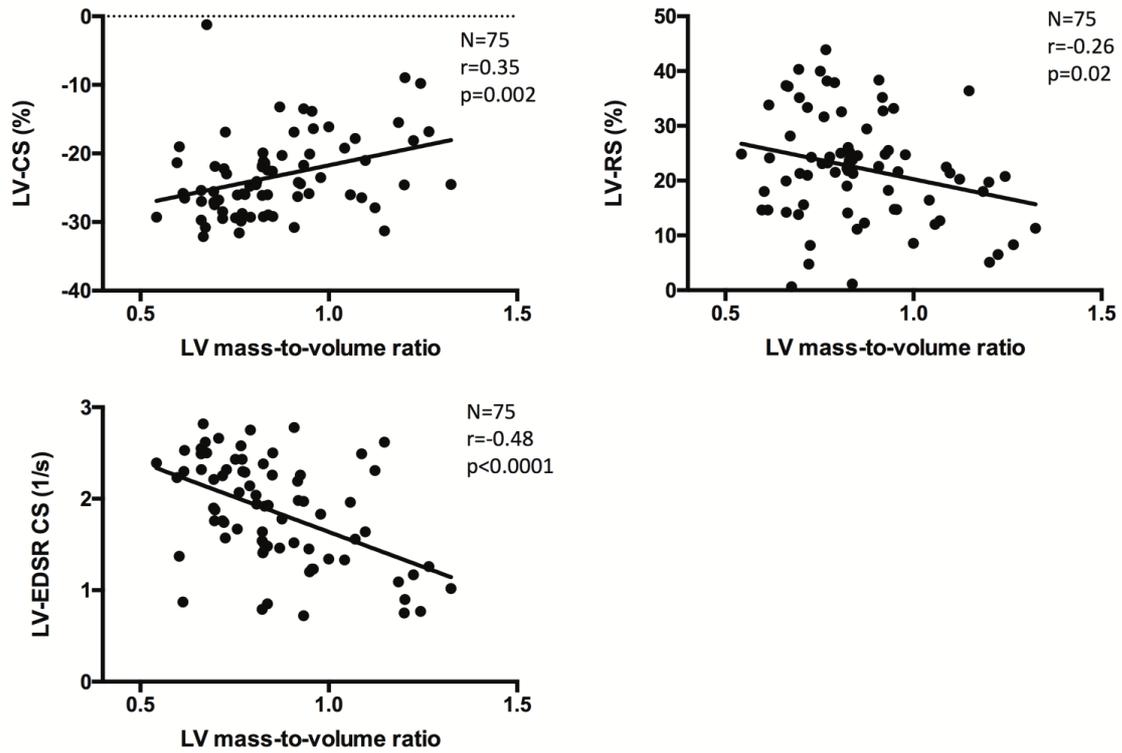


Abbildung 3.8: Zusammenhang des erhöhten linksventrikulären Masse-Volumen-Verhältnisses (LV mass-to-volume ratio) mit einem reduziertem LV radialen und circumferentiellen Strain (RS bzw. CS) sowie einer reduzierten LV frühdiastolische Strain Rate (englisch: early diastolic strain rate, EDSR).

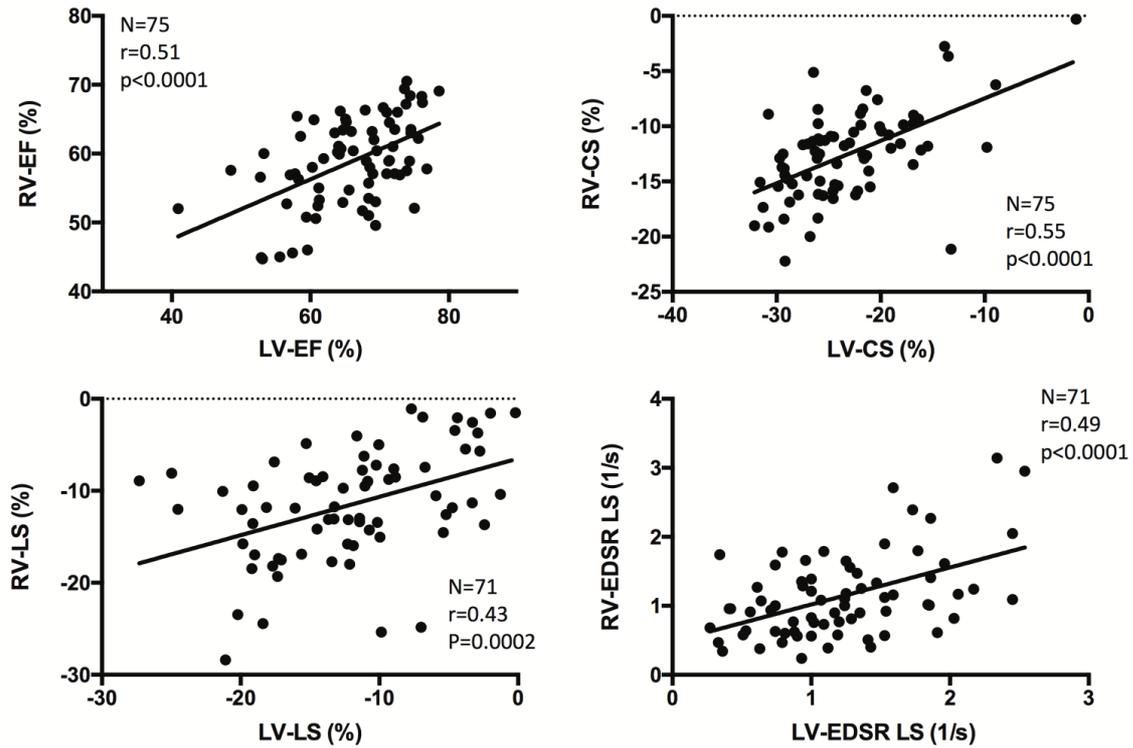


Abbildung 3.9: Interventrikuläre Interaktionen: signifikante Zusammenhänge der korrespondierenden rechtsventrikulären (RV) und linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) und Strain-Werte. LS, longitudinaler Strain; CS, circumferentieller Strain; EDSR, enddiastolische Strain Rate.

3.5 Intra- und interobserver Variabilität

In Studie 3 und 4 wurde die intra- und interobserver Reproduzierbarkeit zur Beurteilung der Güte der FT-Untersuchungsmethode untersucht.

In Studie 3 zeigten der globale radiale Strain und die radiale Synchronität insgesamt die schlechteste Reproduzierbarkeit. Die Untersuchung des longitudinalen Strain (3,0% - 4,5%) und der frühdiastolische Strain Rate (3,2% - 4,9%) waren am besten reproduzierbar (siehe **Tabelle 3.19**).

In Studie 4 zeigte sich die beste Reproduzierbarkeit für den linksventrikulären circumferentiellen Strain (4,5% - 4,8%) und die schlechteste für den linksventrikulären radialen Strain (6,9% - 7,9%). Die Untersuchung der diastolischen Funktion mittels frühdiastolischer Strain Rate war schlecht reproduzierbar (siehe **Tabelle 3.20**).

In beiden Studien war die intraobserver Variabilität besser als die interobserver Variabilität.

Tabelle 3.19: Intra- und interobserver Variabilität des Strain des singulären rechten Ventrikels und der Synchronitätsmessungen aus Studie 3

	Intraobserver CV (%)	Interobserver CV (%)
Longitudinaler Strain	3,0	4,5
Circumferentieller Strain	4,9	7,3
Radialer Strain	8,4	15,7
Frühdiastolische Strain Rate	3,2	4,9
LS SD TTP	5,4	8,4
CS SD TTP	8,2	12,5
RS SD TTP	9,9	16,7

LS, longitudinaler Strain; CS, circumferentieller Strain; RS, radialer Strain; SD, Standardabweichung; TTP, time-to-peak.

Tabelle 3.20: Intra- und interobserver Variabilität der Strain- und Strain Rate-Messungen des linken und rechten Ventrikels aus Studie 4

	Intraobserver CV (%)	Interobserver CV (%)
LV longitudinaler Strain	4,4	6,2
LV circumferentieller Strain	4,5	4,8
LV radialer Strain	6,9	7,9
LV frühdiastolische longitudinaler Strain Rate	8,3	11,5
LV frühdiastolische circumferentielle Strain Rate	9,8	10,1
RV longitudinaler Strain	6,0	8,4
RV circumferentieller Strain	7,3	8,8
RV frühdiastolische longitudinale Strain Rate	7,1	7,9

CV, Variationskoeffizient; LV, linker Ventrikel; RV, rechter Ventrikel.

4 Diskussion

In dieser Arbeit sollte die Anwendbarkeit der cMRT basierten Feature Tracking-Analyse zur Beurteilung der Herzfunktion von Patienten mit AHF beziehungsweise angeborenen Herzerkrankungen untersucht werden. Dies wurde anhand verschiedener spezifischer klinischer Fragestellungen bei verschiedenen Herzerkrankungen bearbeitet.

4.1 cMRT-Feature Tracking Analyse

Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit AHF bedürfen einer lebenslangen Kontrolle der Herzfunktion. Die globale systolische Ventrikelfunktion wird in der klinischen Routine anhand der EF beurteilt. In einer Studie von Hor et al.⁶⁵ konnte bereits nachgewiesen werden, dass die Erfassung der myokardialen Deformation mittels Strain-Imaging möglicherweise frühzeitiger und sensitiver auf eine kontraktile Dysfunktion hinweist als die EF, vermutlich bedingt durch die Abhängigkeit der EF von Vor- und Nachlast im Vergleich zu lastunabhängigen Strain-Parameter, wie in unserer Studie 1 gezeigt werden konnte.

Die Zuverlässigkeit der FT-Analyse konnte in ersten Studien von Hor et al.⁶⁴ und Obokata et al.¹⁰⁶ nachgewiesen werden, die in ihren Studien FT mit Methoden zur Quantifizierung der Myokarddeformation wie MR Tagging und STE verglichen haben und das FT als valide Alternative befanden. Auch Van Everdingen et al.⁴¹ zeigten in einer Studie mit Patienten vor Durchführung einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT), dass cMRT-FT eine valide Alternative zu Tagging und STE darstellt und vergleichbare Ergebnisse hervorbringt.

Die klinische Anwendbarkeit von cMRT-FT zur quantitativen Beurteilung der kardiovaskulären Funktion ist mittlerweile weitreichend: In verschiedenen Studien^{90,124} wurde gezeigt, dass mittels FT sowohl die systolische als auch die diastolische Funktion des LV und RV quantifiziert werden kann.¹²³ Ferner haben Maceira et al.⁸⁸ die zuverlässige Analyse der Funktion des linken Vorhofs mit der Methode gezeigt. Zudem können auch Analysen der Synchronität innerhalb eines Ventrikels und der interventrikulären Dyssynchronität durchgeführt werden.^{61,102,103,108,124} Kutty et al.⁷⁷ zeigten, dass der linksventrikuläre longitudinale Strain zur Bestimmung einer frühen linksventrikulären Dysfunktion nach Korrektur einer Aortenisthmusstenose genutzt werden kann. Ferner kann FT auch für prognostische Zwecke genutzt werden. Die Studie von Buss et al.²⁵ zeigte, dass der globale longitudinale linksventrikuläre Strain

ein Prädiktor einer Funktionsverschlechterung ist und Eitel et al.³⁷ zeigten, dass mittels FT die LV Funktion frühzeitig nach einem reperfundierten Myokardinfarkt besser beurteilt werden kann und eine zunehmende prognostische Bedeutung hinsichtlich der Mortalität hat im Vergleich zur LV-EF und Infarktgröße.

Mittlerweile wurden sowohl für Kinder- und Jugendliche als auch für Erwachsene Referenzwerte veröffentlicht.^{4,5,130} Dies ist vor allem aufgrund der Abhängigkeit der Strain-Parameter von Alter und Geschlecht von großer Bedeutung.^{5,118}

Zur Verbesserung der Beurteilung der Myokardfunktion auch auf regionaler Ebene wurde in ersten Studien mit FT die Analyse von 2D auf 3D erweitert. Mithilfe der 3D-Analyse lässt sich nicht nur der Strain des Ventrikels als zylindrische Funktion beurteilen, sondern auch die intrinsische Bewegung der Myokardfasern. Satriano et al.¹¹⁹ untersuchten in ihrer Studie die Durchführbarkeit der 3D Strain Analyse mit Routine Cine cMRT-Sequenzen und konnten die einfache klinische Anwendbarkeit und hohe Reproduzierbarkeit der 3D-Analyse aufzeigen und auch Liu et al.⁸⁴ zeigten in ihrer Studie, dass 3D-FT eine bessere Reproduzierbarkeit als 2D-FT hat. Beide Forschungsgruppen betonten jedoch, dass weitere Studien die Anwendbarkeit bei verschiedenen Erkrankungen beziehungsweise den klinischen Benefit von 3D-FT im Vergleich zu 2D-FT untersuchen müssen.

Ein großer Vorteil der FT-Technik ist die vergleichsweise wenig zeitaufwendige Analyse, da das post-processing beim FT schneller als bei vergleichbaren Tagging Methoden ist.⁶⁴ Zudem müssen keine zusätzlichen cMRT-Sequenzen angefertigt werden, da Standard Cine-SFFP-Sequenzen aus der Routinediagnostik genutzt werden. Für das MR-Tagging hingegen sind spezielle Sequenzen notwendig, sodass die Untersuchung länger dauert, dies kann vor allem bei Kindern ein Problem darstellen.⁶³ Cine-Datensätze in unzureichender Bildqualität bedingt durch Bewegungs- beziehungsweise Atemartefakte können jedoch nicht zuverlässig mittels FT analysiert werden. Da in der klinischen Routine ohnehin hohe Anforderungen zur exakten Beurteilbarkeit gestellt werden, war die Anzahl an nicht verwertbaren Datensätzen in unseren vier Studien gering. Aufgrund der geringen zeitlichen Auflösung lässt sich die diastolische Funktion jedoch nur unzureichend beurteilen.

Reproduzierbarkeit

In Studie 3 und 4 erfolgte eine Bestimmung der intra- und interobserver Reproduzierbarkeit zur Beurteilung der Güte der Feature Tracking Untersuchungsmethode. In Studie 3 zeigte sich eine gute Reproduzierbarkeit für den RV-LS, dies entspricht auch den Untersuchungen von Liu et al.⁸⁵, bei denen der longitudinale Strain des rechten Ventrikels gut reproduzierbar war. In Studie 4 zeigte sich die beste Reproduzierbarkeit für den LV-CS und die schlechteste für den LV-RS. Diese Ergebnisse stimmen mit den Untersuchungen von Augustine et al.¹⁴ überein, die ebenfalls beim CS eine bessere und beim RS eine schlechtere Reproduzierbarkeit nachwies. Unsere Studie lieferte jedoch bemerkenswerterweise teilweise bessere CV als die Studie von Augustine¹⁴, bei der gesunde Probanden untersucht wurden. Die Reproduzierbarkeit ist auf regionaler Ebene jedoch sehr gering, dies ist vor allem für die Beurteilung der Synchronität bedeutsam.

4.2 Studie 1 (Fallot'sche Tetralogie)

Mittels myokardialer FT-Analyse konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass eine residuelle RVOTO bei Patienten mit korrigierter TOF und PI mit besseren RV Strain-Werten einhergeht. Ferner besteht ein Zusammenhang zwischen RV und LV Strain-Parametern und eine weniger beeinträchtigte interventrikuläre Synchronität bei Patienten mit RVOTO, dies verdeutlicht den positiven Einfluss einer RVOTO auf die Interaktion zwischen den beiden Ventrikeln. Allerdings deuten die reduzierten LV Strain und erhöhte intraventrikuläre LV Dyssynchronität auf einen möglichen negativen Effekt der RVOTO auf die Funktion des linken Ventrikels hin.

Hintergrund dieser Studie waren die Forschungsergebnisse von Kuehne et al.⁷⁶, die in einer tierexperimentellen Studie an Schweinen mit hochgradiger Pulmonalklappeninsuffizienz nachweisen konnte, dass eine zusätzliche Druckbelastung die Kontraktilität des rechten Ventrikels verbesserte und eine kompensatorische Hypertrophie förderte im Vergleich zu einer Gruppe ohne zusätzliche Stenose. Bove et al.²² konnten ferner zeigen, dass bei jungen Schweinen eine bereits vor RVOT-Operation bestehende Druckbelastung die systolische Kontraktilität steigert, jedoch die diastolische Füllungsfunktion beeinträchtigt. Dies deutet darauf hin, dass eine vor Korrektur-OP bestehende Hypertrophie des rechten Ventrikels einen protektiven Effekt auf das rechtsventrikuläre Remodeling haben könnte, wenn im Verlauf eine RV-Volumenbelastung durch eine PI auftritt. In unserer Studie konnten wir diese

Beobachtungen bei TOF-Patienten nach Korrektur-Operation unterstützen. In der Gruppe mit residueller RVOTO zeigten sich durch die zusätzliche Druckbelastung im rechten Ventrikel erhöhte circumferentielle und radiale Strain-Werte, der longitudinale Strain blieb unbeeinflusst. Diese Ergebnisse suggerieren einen frühen positiven Einfluss der residuellen RVOTO auf das Remodeling des rechten Ventrikels durch die Erhaltung des myokardialen Strain, trotz vergleichbarer globaler Pumpfunktion (EF) zwischen den Gruppen mit und ohne RVOTO. Desweiteren zeigten die RV-CS- und RV-RS-Werte, nicht aber die RV-LS-Werte, einen signifikanten Zusammenhang mit dem Grad der RVOTO. Dies kann vor allem durch den physiologischen Anstieg der rechtsventrikulären Kontraktilität bei einer Erhöhung der Nachlast, den sogenannten Anrep-Effekt erklärt werden.¹³⁸ Obwohl dieser Effekt ursprünglich als akutes Phänomen bekannt ist, wurde vor kurzem in einem präklinischen Experiment gezeigt, dass die rechtsventrikuläre Funktion auch durch chronische Nachlast-Erhöhung des rechten Ventrikels verbessert werden kann.⁸¹ Van der Hulst et al.⁶⁸ haben mittels STE einen signifikanten Zusammenhang von RVOTO und RV-LS gefunden, jedoch keinen Zusammenhang zwischen RVOTO und RV-CS beziehungsweise -RS. Yoo et al.¹⁴² zeigten einen schwachen Zusammenhang zwischen dem RVOTO-Grad und der EF. Harrild et al.⁶¹ untersuchten mit cMRT-FT den Einfluss eines perkutanen Pulmonalklappenersatzes auf den biventrikulären Strain und die Synchronität bei Patienten mit RVOT-Dysfunktion. Ein signifikanter Anstieg des rechtsventrikulären Strain zeigte sich nur in der Gruppe mit RVOTO, in beiden Gruppen verbesserte sich hingegen der linksventrikuläre Strain. Diese Ergebnisse verdeutlichen den Einfluss einer RVOTO auf die globale biventrikuläre Funktion. Obwohl wir alle Patienten unabhängig vom Grad der RVOTO in unsere Studie einschlossen, konnten wir keinen Grenzwert der Obstruktion festlegen, welcher wiederum zur Verschlechterung der RV-Kontraktilität führt. Folgende Studien könnten zeigen, ob ein Schweregrad der RVOTO existiert, der „optimal“ oder „noch akzeptabel“ ist.

Unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass weniger lastabhängige myokardiale Funktionsparameter wie z.B. die Strain-Werte im Vergleich zur vor- und nachlastabhängigen EF untersucht werden sollten. Interessanterweise korrelierten das auf die KOF indizierte ESV und der rechtsventrikuläre radiale Strain signifikant. Folglich scheint das ESV des rechten Ventrikels die RV Funktion möglicherweise besser abzubilden als die EF. Diese Daten entsprechen auch der Studie von Uebing et al.¹³¹, die ähnliche Ergebnisse bei der Untersuchung der rechtsventrikulären Kontraktilität mittels invasiver Analyse mittels Conductance-Kathetern erhielten. Da das indizierte

endsystolische Volumen auch die RVOT-Patch-Dysfunktion nach der Korrektur widerspiegelt, scheint das ESV ein wichtiger Parameter zu sein.

Dies ist unserem Wissen nach die erste Studie, die den Einfluss einer residuellen RV-Druckbelastung auf die intra- und interventrikuläre Dyssynchronität bei Patienten mit PI untersucht. Signifikante Korrelationen zwischen allen rechts- und linksventrikulären Strain-Werten wurden nur in der RVOTO-Gruppe gefunden und die interventrikuläre Dyssynchronität war in dieser Gruppe signifikant reduziert. Frühere Studien, die die ventrikuläre Dyssynchronität bei Patienten nach TOF-Korrektur untersuchten, konnten klinisch relevante Zusammenhänge mit der Funktion, Belastbarkeit und Größen des rechten Ventrikels nachweisen.^{47,102} Unsere Ergebnisse verdeutlichen einen wichtigen Einfluss von günstigen mechanischen interventrikulären Interaktionen auf das Remodeling des volumen- und druckbelasteten rechten Ventrikels. Dennoch können wir nur Mutmaßungen über den Grund der untersuchten Unterschiede anstellen, aber eine veränderte Position und Bewegung des IVS und eine erhaltene RVOT-Geometrie könnten eine Rolle spielen.

In der RVOTO-Gruppe war der longitudinale LV Strain signifikant niedriger und die LV longitudinale Dyssynchronität ausgeprägter. Folglich könnte die RVOTO einen negativen Einfluss auf die LV Funktion haben. Angesichts der günstigen RV-LV-Interaktionen in der RVOTO-Gruppe, sind diese Ergebnisse überraschend. Weitere Untersuchungen sind notwendig, insbesondere da reduzierte LV longitudinale Strain und die Dyssynchronität mit Arrhythmien¹⁰⁸ und ungünstigem Langezeit-Outcome⁷³ vergesellschaftet sind.

Limitationen

Die operativen Korrekturmethode der TOF haben sich in den letzten Jahrzehnten verändert. In unsere Studie sind folglich sowohl Patienten eingeschlossen, die mittels früherer Korrektur-Techniken operiert wurden, als auch Patienten, die mittels klappenerhaltenden Techniken korrigiert wurden, womit eine gewisse Heterogenität innerhalb der Patientenkohorten besteht. Die chirurgische Korrektur der TOF beinhaltet die Rekonstruktion des RVOT und der Pulmonalklappe, was nachweislich zu Narbenbildung und einer Pulmonalklappeninsuffizienz führt. Da der myokardiale Strain aus Cine-SA-Schnitten auf mitventrikulärer Ebene bestimmt wurde, unterschätzen unsere Ergebnisse möglicherweise die Signifikanz der infundibulären Erkrankung bei TOF-Patienten.^{26,132} Die verschiedenen Möglichkeiten der Berechnung von intra- und

interventrikulärer Dyssynchronität durch cMRT-FT sind nicht validiert und können durch geringe Reproduzierbarkeit der segmentalen Strain-Werte beeinträchtigt sein.⁶¹ Unklar bleibt außerdem, inwiefern die rechtsventrikuläre Druckbelastung die diastolische Funktion beeinflusst.

4.3 Studie 2 (Dilatative Kardiomyopathie)

Unsere Studie zeigte bei einer Gruppe von Säuglingen und Kleinkindern mit LV-DCM und stark eingeschränkter linksventrikulärer, aber erhaltener rechtsventrikulärer Funktion, dass ein zentrales Pulmonalisbanding zu einer Verbesserung der LV-Funktion, einer Erholung der linksventrikulären Größe und einer Regeneration der globalen Funktion führt. Dieser günstige Remodeling-Prozess ging auch mit einer Verbesserung des systolischen Strains, der diastolischen Funktion und der intraventrikulären Synchronität des linken Ventrikels einher. Beim rechten Ventrikel kam es nach dem PAB bedingt durch die Nachlasterhöhung zu einer Hypertrophie und Zunahme der Masse, einer Steigerung der myokardialen Strain-Werte und einer Verschiebung des IVS nach links verbunden mit verbesserter interventrikulärer Synchronität.

Die rechtsventrikuläre Funktion ist bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz von großer Bedeutung.^{24,98} Verschiedene Studien bei erwachsenen Patienten zeigten, dass eine reduzierte RV-Funktion ein individueller Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität ist, unabhängig vom Vorliegen einer postkapillären pulmonalen Hypertension (PH) mit entsprechend erhöhter RV-Nachlast.^{57,98} Durch Myokardfasern im IVS sind beide Ventrikel miteinander verbunden^{32,127} und es besteht eine systolische Interaktion. Dieses Phänomen erklärt auch die Verschlechterung der RV Funktion bei primärer Funktionseinschränkung des LV.^{32,103,117} Solche interventrikulären Interaktionen wurden aber auch zur Behandlung eines Ventrikelversagens bei Patienten mit kongenital korrigierter Transposition der großen Arterien (ccTGA) mit reduzierter linksventrikulärer Funktion des systemischen rechten Ventrikels genutzt.^{97,136} Auf Basis dieser Erfahrung wurde am Kinderherzzentrum in Gießen in den vergangenen Jahren eine geringe Anzahl an Kindern mit LV-DCM mit einem Pulmonalisbanding behandelt.¹²¹ Voraussetzung für ein PAB bei Patienten mit DCM ist eine erhaltene rechtsventrikuläre Funktion, um ein adäquates Ansprechen auf einen akuten beziehungsweise chronischen Anstieg der Nachlast durch das PAB zuzulassen.⁵³ Literatur zu akuten Effekten der erhöhten Nachlast beim Menschen gibt es bisher wenig. Zwölf Monate nach zentralem PAB kam es zu einem signifikanten Anstieg der RV-Masse und des rechtsventrikulären

longitudinalen und circumferentiellen Strain, während die rechtsventrikuläre Größe unverändert blieb. Wie schon bereits in Kapitel 4.2 beschrieben lässt sich dies potentiell mit dem Anrep-Effekt erklären.^{9,30} In tierexperimentellen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Funktion des RV auch durch eine chronische Nachlast-Erhöhung verbessert werden kann.^{10,43,81,138} Faber et al.⁴³ fanden heraus, dass ein chronisch subsystemisches PAB auf 60% des systemischen RV-Drucks eine kompensierte RV Hypertrophie mit erhaltener Kontraktilitätsreserve induziert, die linksventrikuläre Kontraktilität jedoch nicht beeinflusst.

Die deutliche Reduktion der LV-Größe und die Zunahme der globalen Pumpfunktion in unserer Studiengruppe gingen mit erhöhten longitudinalen, circumferentiellen und radialen linksventrikulären Strain-Werten und einer verbesserten intraventrikulären Synchronität einher. Bei Kindern und Jugendlichen mit DCM ist bekannt, dass die linksventrikulären Größen prognostisch relevant sind.^{42,46} Unklar bleibt, ob die in unserer Studienpopulation beobachtete Reduktion der linksventrikulären Größen, der Anstieg der Strain-Werte und die Reduktion der Dyssynchronität auch mit einer anhaltenden Erholung des LV einhergeht. Interessanterweise hat sich das Gewicht des linken Ventrikels bei allen Patienten signifikant reduziert, Ausnahme war ein Patient, der mit einer deutlichen Hypertrophie auf das PAB reagierte. Everitt et al.⁹³ fanden einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten linksventrikulären Myokardmasse und einem entgegengesetzten Remodeling in ihrer pädiatrischen Kohorte.

Die besondere Bedeutung der RV-Reaktion auf eine CRT und ihre Auswirkung auf die inter- und intraventrikuläre Synchronität wurde vielfach untersucht.^{86,113} Die Studie von Lumens et al.⁸⁶ zeigte, dass eine verbesserte RV Kontraktilität wesentlich zur Verbesserung der Pumpfunktion des linken Ventrikels nach CRT beiträgt. Der beobachtete Anstieg des RV Strains könnte wiederum auf eine Rekrutierung von Muskelfasern des IVS durch eine erhöhte RV-Nachlast zurückzuführen sein.

Die Beeinflussung der linksventrikulären systolischen und diastolischen Funktion durch eine linksgerichtete Verschiebung des IVS durch einen erhöhten rechtsventrikulären Druck ist ein bei Patienten mit pulmonaler Hypertension bekanntes Phänomen.^{34,110} Es kann daher davon ausgegangen werden, dass eine Erhöhung des RV-Drucks im Falle eines stark dilatierten linken Ventrikels das IVS nach links verschieben kann und dadurch das linksventrikuläre EDV reduziert und einen Abfall in der Frank-Starling-Kurve, eine Reduktion der linksventrikulären Füllungsdynamik und des enddiastolischen Drucks verursacht.¹⁶ Wir konnten die linksgerichtete Verschiebung des IVS als Reaktion auf das Pulmonalisbanding und die Verbesserung der linksventrikulären diastolischen

Funktion nachweisen. Außerdem korrelierte der Grad der septalen Verschiebung mit dem über dem Banding gemessenen Druckgradienten. Dies zeigt, dass die septale Konfiguration unmittelbar vom rechtsventrikulären Druck abhängt, das „optimale“ Ausmaß des Pulmonalisbandings bleibt aber unbekannt.

Limitationen

Die zahlenmäßig kleine Studienpopulation und die hohen RV-Drücke, die bei einigen Patienten zum Zeitpunkt des Follow-up-Kontroll-cMRT gemessen wurden, könnten die Ergebnisse unserer Studie beeinflusst haben. Auch gab es keine Kontrollgruppe von Patienten mit DCM, die ein spontanes reverses LV-Remodeling zeigten, um die Veränderungen der rechts- und linksventrikulären Funktion zu vergleichen. Gemäß einer vorherigen Studie eines großen Kardiomyopathie-Registers ist bei Patienten mit Myokarditis die Wahrscheinlichkeit für ein günstiges Remodeling höher als Patienten mit „idiopathischer“ DCM.⁴⁵ Da bei 40% unserer Studienpopulation eine entzündliche Myokarderkrankung diagnostiziert wurde, könnte dies zur beobachteten höheren Rate an LV-Erhholung beigetragen haben. Die beobachtete Verbesserung der diastolischen Funktion könnte teilweise auch mit einer niedrigeren HF beim Follow-up-cMRT und veränderten Füllungsbedingungen eines kleineren linken Ventrikels mit geringerer Mitralklappeninsuffizienz zusammenhängen.

4.4 Studie 3 (Hypoplastisches Linksherzsyndrom)

Unsere Studie untersuchte den Einfluss der initialen Behandlungsstrategie mittels Hybrid- oder Norwood-Strategie auf das RV Remodeling, die Reinterventionsrate und das mittelfristige Outcome von HLHS Patienten vor geplanter Fontankomplettierung. Die beiden Strategien galten in den beiden Zentren jeweils als Therapieoption der ersten Wahl bei HLHS Patienten ohne weitere Risikofaktoren. Obwohl die RV-Pumpfunktion in beiden Gruppen erhalten war, zeigten die Hybrid-Patienten niedrigere Strain- und Strain Rate-Werte als Norwood-Patienten. Das mittelfristige Outcome war in beiden Gruppen jedoch gleich.

Die dauerhafte Erhaltung der RV-Funktion ist ein Schlüsselfaktor bei HLHS-Patienten, welche sich im Laufe der ersten Lebensjahre einer stufenweisen chirurgischen Palliation unterziehen müssen.¹⁰⁵ Jüngste Studien untersuchten die RV-Funktion qualitativ und belegten den negativen Einfluss einer eingeschränkten RV-Funktion auf die Kompetenz

der AV-Klappen und das transplantatfreie Überleben, ein Zusammenhang mit initialer Hybrid- oder Norwood-Strategie und einer RV-Dysfunktion bestand jedoch nicht.^{15,27} Die Studie von Grotenhuis et al.⁵⁴ begutachtete die RV-Funktion von HLHS-Patienten während der verschiedenen chirurgischen Palliationsschritte mittels Echokardiographie. Hier zeigten sich nur geringe Unterschiede bei einigen RV-Funktionsindizes zwischen den beiden Strategien und daher folgerten die Autoren, dass die chirurgische Therapie keinen entscheidenden Einfluss auf die Trikuspidalklappen- und die intrinsische myokardiale Funktion hat.

Unsere Studie zeigte durch die Beurteilung der RV-Funktion mittels cMRT, dass die EF in beiden Gruppen gleich und insgesamt gut erhalten war, wodurch optimale Bedingungen für die weitere Fontan-Komplettierung bestanden. Jedoch weisen reduzierte systolische RV Strain- und Strain Rate-Werte, sowie ein höherer Grad an intraventrikulärer Dyssynchronität auf eine subklinische myokardiale Dysfunktion und ein ungünstiges Remodeling bei Hybrid-Patienten hin. Bei beiden Palliations-Strategien ist das Myokard einer erhöhten Volumenbelastung und myokardialer Ischämie ausgesetzt, der Zeitpunkt und die unterschiedlichen Mechanismen der potentiellen Myokardschädigung unterschieden sich jedoch zwischen den Gruppen.²⁷ Bei der Hybrid-Strategie wird der Zeitpunkt der Herz-Lungen-Maschinen-OP von der neonatalen Periode zu einem späteren Zeitpunkt verschoben, was aufgrund der bekannten Vulnerabilität des neonatalen Myokards auf Ischämie durch einen kardiopulmonalen Bypass von Vorteil sein könnte. Bei der Hybrid-Methode besteht jedoch auch das Risiko einer reduzierten myokardialen Blutversorgung durch die retrograde Perfusion des hypoplastischen Aortenbogens.^{36,66} Obwohl die Überlebens-Analyse keine statistischen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen aufzeigte, könnte die Tatsache, dass drei Patienten in der Hybrid-Gruppe eine RV-Dysfunktion mit nachfolgender HTx entwickelten, ein Hinweis auf eine solche Myokardschädigung sein. In diesem Zusammenhang ist es jedoch wichtig zu erwähnen, dass im Gegensatz zur Sano-Strategie mit Implantation eines RV-PA-Shunts anstelle eines BTS sowohl bei der Norwood- als auch bei der Hybrid-Methode eine Ventrikulotomie und dadurch resultierende irreversible Myokardnarben, die die rechtsventrikuläre Funktion langfristig beeinträchtigen können, vermieden werden.^{48,105,137}

Die beobachtete Variation der HF, Volumina-, Strain- und Synchronitäts-Messwerte müssen in Hinblick auf das angewandte anästhesiologische Regime während der MRT-Untersuchung beurteilt werden, da dieses einen erheblichen Einfluss auf die Hämodynamik hat. Während die Hybrid-Gruppe in Sedierung und freier Atmung untersucht wurde, erfolgte die MRT-Untersuchung in der Norwood-Gruppe in

Vollnarkose mit Beatmung. Der nachgewiesene Zusammenhang zwischen Strain-Werten und HF sowie SV verdeutlicht diese Annahme. In einer invasiven Conductance-Katheter-Studie mit ventrikulärer Druck-Volumen-Analyse konnte kürzlich gezeigt werden, dass bei HLHS-Patienten die rechtsventrikuläre Strain Rate ein vor- und nachlastunabhängiger Parameter der systolischen RV-Funktion ist.¹²⁰ Die niedrigeren systolischen Strain Rate-Werte bei der Hybrid-Gruppe spiegeln daher möglicherweise die beeinträchtigte RV-Funktion wider und sind nicht durch das anesthesiologische Regime bedingt.

Limitationen

Die Messung der ventrikulären Volumina ist abhängig von der verwendeten MR-Sequenz. Mittels SSFP-Sequenzen wird das Ventrikelvolumen im Gegensatz zu GRE-Sequenzen eher überschätzt^{3,55,67}, sodass die gemessenen unterschiedlichen RV-Volumina möglicherweise auch durch die unterschiedlichen cMRT-Protokolle bedingt sind. Die Ventrikelfunktion (i.e. EF) wird durch die unterschiedlichen angewandten Sequenzen jedoch nur minimal beeinflusst.^{55,67,89} Limitationen entstehen außerdem durch das retrospektive und nicht-randomisierte Studiendesign. Vor allem die Unterschiede der frühzeitigen Mortalität und Morbidität zwischen den zwei Gruppen vor Stage II fehlen und beeinflussen so möglicherweise die Ergebnisse.^{62,141} Obwohl die Hybrid-Strategie in Gießen als primäre Therapie aller HLHS-Patienten gilt und daher keine Selektion anhand des Risikoprofils stattfindet, waren die Risikoprofile in beiden Gruppen vergleichbar.

4.5 Studie 4 (Herztransplantation)

In dieser Studie konnte der langfristige Remodeling-Prozess eines im Kindes- und Jugendalter transplantierten Herzens genauer charakterisiert werden: im Vergleich zu einer gesunden Vergleichspopulation zeigten sich bei HTx-Patienten reduzierte Volumina beider Ventrikel und ein vergrößertes Masse-Volumen-Verhältnis. Beide Parameter zeigten einen Zusammenhang mit einer schlechteren klinischen Belastbarkeit (höhere NYHA-Klasse), reduzierten Indices der systolischen und diastolischen LV-Funktion und erhöhter intra- und interventrikulärer Dyssynchronität. Kleinere LV-Volumina waren primär mit dem vergangenen Zeitintervall nach HTx

assoziiert, was auf einen chronischen ungünstigen Remodeling-Prozess des Transplantats hindeutet.

Ein transplantiertes Herz ist multiplen schädlichen Faktoren wie Denervierung²⁰, medikamentöser Immunsuppression, Episoden akuter und chronischer myokardialer Abstoßung und koronarer Transplantatvaskulopathie ausgesetzt. Trotz dieser negativen Einflüsse zeigten frühere Studien ein mit dem somatischen Wachstum des Empfängers einhergehendes Wachstum der Herzkammern in den ersten Jahren nach Transplantation, was wiederum auf eine adäquate physiologische Adaptation des Transplantats auf die neue Kreislaufumgebung hindeutet.^{15,44,40,51,111,112} Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Delmo-Walter et al.⁹¹ untersuchte longitudinale Echokardiographie-Daten von 147 herztransplantierten Kindern und Jugendlichen und zeigte, dass die Zunahme der kardialen Volumina und der Myokard-Masse im Laufe der Zeit dem Alter und der KOF entsprechen. Die Ergebnisse der cMRT-Daten unserer HTx-Studienpopulation zeigten jedoch signifikant kleinere linksventrikuläre enddiastolische Dimensionen mit SDS unterhalb der dritten Perzentile bei 54% der Patienten. Eine Ursache für die widersprüchlich erscheinenden Resultate könnte in den angewandten Bildgebungsmodalitäten liegen: aufgrund der hohen Genauigkeit und Reproduzierbarkeit gilt die Cine-cMRT Bildgebung als Goldstandard für die Erfassung der biventrikulären Volumina und der myokardialen Masse. Studien aus anderen kinder-kardiologischen HTx-Zentren konnten ebenfalls kleinere LV Volumina und ein erhöhtes Masse-Volumen-Verhältnis im Vergleich zu alters- und geschlechtsgematchten gesunden Probanden finden.^{70,114} Die Unterschiede könnten jedoch auch durch verschiedene Behandlungskonzepte und insbesondere der immunsuppressiven Therapie der einzelnen Zentren bedingt sein. Unterschiede in der Altersstruktur und dem vergangenen Zeitintervall nach HTx könnten ebenfalls eine Rolle spielen, da in unserer Studie vorwiegend mittel- und langfristige Veränderungen festgestellt wurden und der Großteil der Studienteilnehmer (> 60%) ein Follow-up von >10 Jahren nach HTx hatte. In der multivariaten Analyse wurde nachgewiesen, dass ein größerer Zeitabstand zwischen HTx und cMRT-Untersuchung sowie ein höheres Alter zum Zeitpunkt bei HTx signifikant mit niedrigeren SDS assoziiert sind. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich das beschreibende Remodeling der Herzkammern schrittweise im Verlauf entwickelt, wobei die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen noch nicht vollständig aufgeklärt und verstanden sind. Veränderungen der Expression von Wachstums- und neurohumoralen Faktoren, Immunmodulation, kardiale Denervation²⁰ und CAV könnten ein ungünstiges Remodeling fördern. Obwohl myokardiale Abstoßungsreaktionen bekanntermaßen zu Inflammation und Zelltod führen, wurde in

der multivariaten Analyse kein Zusammenhang mit der Größe des linken Ventrikels gefunden. Ähnlich wie in der Studie von Delmo-Walter et al.⁹¹ beschrieben, bestand auch kein Zusammenhang zwischen dem Größenverhältnis zwischen Spender und Empfänger und dem LV-Volumen. Interessanterweise waren die Ischämiezeit im Rahmen der HTx sowie ein Geschlechtsunterschied zwischen Spender und Empfänger bei HTx mit signifikant größeren LV Dimensionen vergesellschaftet, ein Phänomen, dessen Ursache vorerst unklar bleibt. Zwischen den beiden Gruppen mit Geschlechtsunterschied bei HTx gab es jedoch keine Unterschiede.

Im Gegensatz zu den Volumina lag die LV-Myokardmasse innerhalb altersentsprechender Grenzen, wodurch ein abnormal hohes Verhältnis zwischen Masse und Volumen zustande kommt. In einigen vorherigen Studien wurde berichtet, dass kurze Zeit nach der Transplantation eine vergrößerte Wanddicke des Myokards auftritt, welche dann im Verlauf schrittweise wieder auf normale Werte absinkt.^{74,125} Eine erhöhte Nachlast aufgrund einer systemischen arteriellen Hypertension könnte ebenso zu einem höheren LV Gewicht führen, jedoch konnten wir mit unseren Daten diesen Zusammenhang nicht nachweisen. Untersuchungen von Myokardbiopsien zeigten vergrößerte Monozyten und einen zunehmenden fibrotischen Umbau des Myokards im Verlauf als potentiellen Grund für die Gewichtszunahme des linken Ventrikels.^{13,21,71,116} Eine kürzlich veröffentlichte cMRT-Studie von Ide et al.⁷⁰ konnte mittels T1 Mapping Technik zur Quantifizierung diffuser Myokardfibrose zeigen, dass die native T1-Zeit mit dem histopathologischen Grad der Fibrose korreliert, jedoch wurde kein Zusammenhang mit der LV-Masse oder dem Masse-Volumen-Verhältnis gefunden, weshalb angenommen werden muss, dass eine interstitielle Fibrose die LV-Masse nicht beeinflusst. Obwohl ein Myokardödem in verschiedenen Studien bei HTx-Patienten beschrieben wurde, bleiben die Daten zu klinisch relevanten Unterschieden zwischen HTx-Patienten ohne Abstoßung und gesunden Kontroll-Probanden nicht einheitlich.^{92,133,99}

Die Abnahme der Ventrikelfunktion nach HTx stellt ein wesentliches Problem im Langzeitverlauf dar. Die Dysfunktion zeichnet sich typischerweise durch eine zwar erhaltene globale systolische Pumpfunktion bei allerdings häufig auftretender diastolischer Funktionseinschränkung aus¹⁰⁹, wie bereits einige echokardiographische Studien, welche Tissue Doppler und myokardiale Deformations-Bildgebung verwendeten, gezeigt haben.^{28,29,104,128} Obwohl HTx-Patienten in unserer Studie hinsichtlich der Pumpfunktion nicht vorselektiert wurden und eine normale LV-EF hatten, war der globale systolische LV longitudinale Strain verringert, der linksventrikuläre circumferentielle und radiale Strain waren jedoch erhalten. Dies stimmt mit vorherigen

Beobachtungen überein, die dies mit einer erhöhten Vulnerabilität der longitudinal ausgerichteten subendokardialen Fasern gegenüber myokardialer Ischämie erklärten.^{29,72,111} Die diastolische Strain Rate des LV als Marker der frühsystolischen Relaxation war bei HTx-Patienten ebenfalls reduziert. Eine restriktive Hämodynamik nach Transplantation wurde mit verschiedenen Faktoren in Zusammenhang gebracht, wie zum Beispiel einer Ischämie des Spenderherzens, akuten Abstoßungsreaktionen und einer koronaren Mikro- und Makrovaskulopathie, welche zu diffuser Fibrose und einer zunehmenden myokardialen Steife führen.^{31,32,63,81,92} Interessanterweise zeigten kleinere LV-Volumina und ein erhöhtes Masse-Volumen-Verhältnis eine inverse Korrelation mit Indices der systolischen und diastolischen Myokardfunktion zusammen, was wiederum eine enge Beziehung zwischen Struktur und Funktion des Transplantats demonstriert. Diese Ergebnisse stimmen mit denen einer Studie von Chinali et al.²⁸ überein, welche eine Korrelation zwischen erhöhter LV-Masse und abnehmenden Torsions-Werten des LV aufgezeigt hat.

Im Vergleich zur erhaltenen Pumpfunktion des LV war die RV-EF in der Gruppe der HTx-Patienten signifikant verringert und die systolischen und diastolischen Myokarddeformation-Indices in ähnlicher Form reduziert wie beim LV. In einigen Studien wurde zudem nachgewiesen, dass Einschränkungen der RV-Funktion Veränderungen der LV-Funktion vorausgehen, was bedeuten könnte, dass Parameter der RV-Funktion möglicherweise sensibler eine beginnende Dysfunktion anzeigen als Funktionswerte des LV.^{50,51} Eine echokardiographische Studie von Lunze et al.⁸⁷ ergab ferner, dass die systolische Funktion des rechten Ventrikels sich am langsamsten nach HTx erholt und ein gewisser Grad an Dysfunktion unter Umständen auf Dauer bestehen bleibt. Der Grund hierfür ist unklar, jedoch könnten die höhere Anfälligkeit des rechtsventrikulären Myokards für Ischämie, Abstoßungen und Transplantatvaskulopathie, wie auch Myokardschäden aufgrund wiederholter Biopsien Gründe darstellen.

Die gefundenen Korrelationen mehrere systolischer Ventrikelfunktionsparameter sowie der diastolischen Strain Rate zwischen beiden Ventrikeln verdeutlichen ferner die Bedeutung interventrikulärer Interaktionen und weisen auf Gemeinsamkeiten im myokardialen Remodeling hin.

Die reduzierte Leistungsfähigkeit nach HTx kommt durch verschiedene Faktoren wie beispielsweise chronotroper Inkompetenz und Ventrikeldysfunktion zustande. Interessanterweise zeigte unsere Studie, dass Patienten mit leicht bis mittelgradig eingeschränkter Alltagsbelastbarkeit (NYHA II und III) im Vergleich zu einer Gruppe mit besserer Belastbarkeit (NYHA I) kleinere LV-Volumina, ein erhöhtes Masse-Volumen-

Verhältnis, eine verminderte RV-EF und eine reduzierte diastolische LV-Funktion zeigten. Obwohl die körperliche Belastbarkeit in unserer Studie nicht mittels Spiroergometrie quantifiziert wurde, verdeutlichen diese Ergebnisse einen signifikanten Einfluss des beschriebenen ungünstigen biventrikulären Remodeling-Prozesses auf den klinischen Zustand der herztransplantierten Patienten.

Limitationen

Da keine longitudinalen cMRT Daten verfügbar waren, konnte unsere Studie das wirkliche „Herzwachstum“ im Verlauf nach HTx nicht untersuchen. Ein reduziertes somatisches Wachstum wurde bei herztransplantierten Kindern beschrieben und insbesondere mit einer immunsuppressiven Therapie mit Steroiden in Zusammenhang gebracht. Eine solche Wachstumsrestriktion geht mit einer Verringerung der KOF einher, was wiederum einen Einfluss auf die Ergebnisse der indizierten Ventrikelvolumina haben könnte. Der Unterschied der KOF zwischen der HTx-Patientengruppe und der gesunden Kontrollgruppe war insgesamt jedoch gering und sollte daher keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse haben.

Von großer Bedeutung ist die bei transplantierten Herzen signifikant höhere HF, die zu geringeren diastolischen Volumina aufgrund der Verringerung des diastolischen Zeitabstands und der ventrikulären Füllung führt. Die HF und das LVEDVi korrelierten in unserer Studienpopulation zwar signifikant, aber nur schwach invers, sodass die höhere HF keine ausreichende Erklärung für die aufgezeigten Unterschiede der Kammer-Größen zwischen den beiden Gruppen darstellt. Die höhere HF könnte auch die Myokarddeformations-Parameter beeinflussen, es wurde jedoch kein Zusammenhang mit dem Strain oder der SR beobachtet. Daher muss davon ausgegangen werden, dass diese Indices primär die intrinsische Myokardfunktion widerspiegeln.

Der potentielle Einfluss unterschiedlicher immunsuppressiver Therapieregime und der Beginn und Ausprägungsgrad der Mikro- und Makrovaskulopathie der Transplantatkoronarien wurden in unserer Studie nicht systematisch untersucht. Außerdem wurden keine zugrundeliegenden pathophysiologischen Einblicke in den Remodeling-Prozess mittels Quantifizierung diffuser Myokardfibrose (cMRT T1 Mapping) und einer histopathologischen Analyse der Endomyokardbiopsien dargestellt. Hinzu kommt, dass der potentielle Langzeiteffekt der reduzierten Kammer-Größen und -funktion auf ein Transplantatversagen und der damit assoziierten Notwendigkeit eine Retransplantation unklar bleibt.

5 Schlussfolgerung

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Anwendbarkeit der cMRT-Feature Tracking Analyse durch Bearbeitung spezifischer klinischer Fragestellungen bei unterschiedlichen angeborenen kardialen Fehlbildungen.

In Studie 1 wurde der Einfluss einer residuellen RVOTO auf die Herzfunktion bei Patienten mit korrigierter TOF und Pulmonalklappeninsuffizienz analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass eine RVOTO einen positiven Einfluss auf die Funktion des RV hat, da sie die RV-RS und -CS erhält. Zudem beeinflusst sie die interventrikuläre Synchronität günstig. Jedoch wird die LV intraventrikuläre Dyssynchronität gesteigert und der LV-Strain reduziert, sodass eine RVOTO einen negativen Effekt auf den LV hat.

Ziel von Studie 2 war die Bestimmung des Effektes des PAB bei Kindern mit DCM. Wir konnten nachweisen, dass eine chronische Nachlasterhöhung am rechten Ventrikel durch ein PAB zu einer Verringerung der Größe des linken Ventrikels und einer Regeneration der globalen Funktion führt. Durch das Pulmonalisbanding und die folgende Nachlasterhöhung verbesserte sich linksventrikulär der systolische Strain, die diastolische Funktion und die intra- und interventrikuläre Synchronität. Zudem kam es rechtsventrikulär zu einer Steigerung der Masse, einer Verbesserung des Strains und einer Verschiebung des IVS in Richtung des linken Ventrikels.

In Studie 3 untersuchten wir die Herzfunktion bei Kindern mit hypoplastischem Linksherzsyndrom nach Palliation mittels Hybrid- oder Norwood-Strategie hinsichtlich des Einflusses der Norwood- beziehungsweise Gießener Hybrid-Strategie nach den ersten zwei Schritten, also vor Fontan-Komplettierung, auf die rechtsventrikuläre Größe, Funktion und Synchronität mithilfe von MRT und Feature Tracking. Es konnte gezeigt werden, dass bei HLHS-Patienten sowohl nach Palliation nach dem Hybrid- als auch dem Norwood-Ansatz die Pumpfunktion des rechten Ventrikels erhalten blieb. Bei den Patienten, die das Hybrid-Verfahren erhalten hatte, kam es jedoch zu einer Verminderung von Strain und Strain Rate des rechten Ventrikels und einer Erhöhung der rechtsventrikulären Dyssynchronität. Das mittelfristige Outcome war in beiden Gruppen vergleichbar.

Ziel von Studie 4 war die Charakterisierung des kardialen Remodelings nach HTx im Kindes- und Jugendalter. Es zeigte sich, dass der Remodeling-Prozess durch reduzierte biventrikuläre Dimensionen und einem erhöhten Masse-Volumen-Verhältnis geprägt ist. Die globale linksventrikuläre Funktion war erhalten, jedoch zeigte sich die linksventrikuläre diastolische und die biventrikuläre systolische myokardiale Deformation

reduziert und die beidseitige intra- und interventrikuläre Dyssynchronität erhöht. Die Ergebnisse unserer Studie deuten daher auf ein ungünstiges Remodeling bei Patienten im Langzeitverlauf nach HTx hin.

Insgesamt zeigt diese Arbeit, dass die FT-Analyse eine Bedeutung in der Funktionsanalyse beider Ventrikel bei Patienten mit AHF hat. Es eröffnen sich neue Möglichkeiten zur Untersuchung der myokardialen Funktion bei verschiedenen Fragestellungen. Die schon vorhandenen cMRT-Daten ermöglichen zudem eine retrospektive und vom Untersuchungszeitpunkt oder der Untersuchungsdurchführung unabhängige Anwendung. Mit unseren vier Studien konnten wir neue Erkenntnisse hinsichtlich der Therapie der verschiedenen Herzfehler erlangen. Obwohl Feature Tracking schon weit verbreitet angewendet wird, ist sicherlich noch eine vollständige Integration in die Routinediagnostik der Kinderkardiologie ausstehend, welche vor allem durch routinemäßige Anwendung und Erfahrung mit der Software erfolgen kann. Zudem könnte die Analyse der Vorhöfe neue Einblicke gewähren.

6 Zusammenfassung

Bei Patienten mit AHF werden in der klinischen Routine Echokardiographie zur Kontrolle der Herzfunktion und cMRT zur Erfassung der biventrikulären Größe (Volumina) und Funktion genutzt. Mittels Feature Tracking kann die myokardiale Kontraktion mit Bestimmung von myokardialen Strain und Strain Rate als Parameter der kardialen Funktion untersucht und eine Einschränkung der Herzfunktion frühzeitig erkannt werden. Die Anwendbarkeit des FT zur Beurteilung der Herzfunktion sollte in dieser Arbeit analysiert werden. In Studie 1 wurden 54 Patienten mit korrigierter TOF hinsichtlich des Einflusses der residuellen RVOTO auf die Herzfunktion und Synchronität untersucht. Bei RVOTO-Patienten bestanden höhere RV Strain-Werte, eine Korrelation der Strain-Werte der beiden Ventrikel und eine weniger beeinträchtigte interventrikuläre Synchronität. Die LV Strain-Werte waren reduziert und die intraventrikuläre LV Dyssynchronität erhöht. Dies verdeutlicht einen positiven Effekt des RVOTO auf die Ventrikel-Interaktionen, jedoch einen negativen auf die LV Funktion. In Studie 2 wurde der Einfluss eines PAB auf die biventrikuläre Funktion bei 15 LV-DCM-Patienten untersucht. Das PAB führte zu einer Zunahme der LV Masse sowie zu einer verbesserten LV Funktion (mit Zunahme der EF, der systolischen und diastolischen Funktion) und intraventrikulären LV Synchronität. Rechtsventrikulär entstand durch das PAB eine Hypertrophie und Zunahme der Masse, eine Steigerung der Strain-Werte und durch Verschiebung des IVS nach links eine erhöhte interventrikuläre Synchronität. In Studie 3 wurde bei 86 HLHS-Patienten nach initialer Palliation mittels Norwood- oder Hybrid-Strategie der Einfluss der Strategie auf die RV Größe, Funktion und Synchronität vor Fontan-Kompletierung analysiert. Obwohl in beiden Gruppen die RV Pumpfunktion erhalten war, wiesen Hybrid-Patienten niedrigere RV Strain- und SR-Werte und eine Zunahme der intraventrikulären Dyssynchronität auf. Dies deutet auf ein ungünstiges Remodeling und eine subklinische myokardiale Dysfunktion bei Hybrid-Patienten hin. Das mittelfristige Outcome war in den Gruppen gleich. In Studie 4 wurde bei 75 Patienten der Einfluss der Ventrikelgröße auf die Herzfunktion nach HTx untersucht. Es konnten reduzierte Volumina beider Ventrikel und ein erhöhtes LV Masse-Volumen-Verhältnis nachgewiesen werden, beide Parameter zeigten einen Zusammenhang mit einer höheren NYHA-Klasse, reduzierten Indices der systolischen und diastolischen LV-Funktion und erhöhter intra- und interventrikulärer Dyssynchronität. Die Ergebnisse verweisen auf einen chronischen ungünstigen Transplantat-Remodeling-Prozess. Insgesamt zeigt sich in dieser Arbeit, dass FT bei AHF erfolgreich eingesetzt werden kann und neue Erkenntnisse der kardialen Funktion mittels dieser Technik erlangt werden können, die Integration in die klinische Routinediagnostik jedoch noch ausstehend ist.

7 Summary

In routine clinical cardiac diagnostics of patients with congenital heart disease echocardiography is used to determine cardiac function, while cMRI is typically used to analyse biventricular size (volume) and function. Feature Tracking can help to determine myocardial deformation by assessing myocardial strain and strain rate, which are parameters of cardiac capacity, thus limitations of cardiac function can be distinguished at an early stage. This dissertation aims to assess the applicability of FT to evaluate cardiac function. The aim of the first study was to evaluate the impact of a residual RVOTO on cardiac function and synchrony in 54 patients after TOF repair. Patients with RVOTO showed higher RV strain parameters, a significant relationship between RV and LV strain parameters and less impaired interventricular dyssynchrony, while LV strain parameters and LV intraventricular synchrony were reduced. These results indicate a positive effect of a residual RVOTO on RV-LV interactions and a potential negative impact on LV function. The purpose of study 2 was to assess changes in biventricular functional properties in response to PAB in 15 patients with LV-DCM. PAB leads to RV hypertrophy and a rise in RV mass. Furthermore, an improvement of RV strain parameters and interventricular synchrony due to a leftward mechanical shift of the interventricular septum was found. LV response to PAB consisted of an increase of LV myocardial mass and an improvement of LV function (with increased EF, improved systolic and diastolic function) and intraventricular synchrony. Study 3 aimed to analyse the influence of the initial palliation on RV size, function and synchrony in 86 patients with HLHS after Norwood- and Hybrid palliation prior to Fontan completion. Although global RV function was preserved in both groups, RV strain and SR parameters were reduced and intraventricular RV synchrony was impaired in the Hybrid group. These results suggest unfavourable remodeling and subclinical myocardial dysfunction in patients after hybrid palliation. However, the midterm outcome did not differ between both groups. The aim of study 4 was to assess biventricular size and its impact on biventricular function in 75 HTx patients. RV and LV volumes were reduced while LV mass-to-volume ratio was elevated. Both parameters were associated with worse NYHA-class, impaired systolic and diastolic function and reduced intra- and interventricular synchrony. These findings reveal potential chronic maladaptive processes affecting the allograft. Overall this dissertation shows a favourable use of FT in evaluating cardiac function in patients with congenital heart disease, yet FT awaits to be implemented in routine clinical diagnostics.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Anatomische Verhältnisse der Fallot'schen Tetralogie	4
Abbildung 1.2:	Verschiedene anatomische Varianten des hypoplastischen Linksherzsyndroms (HLHS)	6
Abbildung 2.1:	cMRT Feature Tracking	13
Abbildung 2.2:	Die Parameter Displacement und Velocity beschreiben die Bewegung und der Strain die Deformation des Myokards.	14
Abbildung 2.3:	Verlauf der longitudinalen, circumferentiellen und radialen Achse	14
Abbildung 2.4:	Berechnung des LV circumferentiellen Strain auf mitventrikulärer Ebene mittels Feature Tracking	16
Abbildung 2.5:	Bestimmung der intraventrikulären Synchronität	17
Abbildung 2.6:	Bestimmung der interventrikulären Dyssynchronität	18
Abbildung 2.7:	Beurteilung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels	19
Abbildung 2.8:	Beurteilung der diastolischen Funktion des rechten Ventrikels	19
Abbildung 2.9:	Bestimmung der Position des interventrikulären Septums vor und nach PAB.	23
Abbildung 2.10:	Klinisches Outcome von Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom	26
Abbildung 3.1:	Box-and-whiskers plot des rechtsventrikulären radialen, circumferentiellen und longitudinalen Strain der beiden Gruppen mit rechtsventrikulärer Ausflusstraktobstruktion (RVOTO) bzw. ohne (No RVOTO)	35
Abbildung 3.2:	Korrelationen zwischen der rechtsventrikulären circumferentiellen und radialen Strain und dem Ausmaß der Ausflusstraktobstruktion des rechten Ventrikels	36
Abbildung 3.3:	Korrelationen zwischen dem rechtsventrikulären radialen Strain und dem indizierten rechtsventrikulären endsystolischen Volumen	36
Abbildung 3.4:	Korrelationen der korrespondierenden RVOTO	37
Abbildung 3.5:	Box-and-whiskers Plots der zentralen Variablen aus Studie 3	48
Abbildung 3.6:	Kaplan-Meier Überlebenskurven der Hybrid- und der Norwood-Gruppe für den aus Gesamtmortalität und Herztransplantation zusammengesetzten Endpunkt	49
Abbildung 3.7:	Interaktionen des linksventrikulären enddiastolischen Volumens mit Parametern der systolischen linksventrikulären Funktion	62

Abbildung 3.8:	Zusammenhang des erhöhten linksventrikulären Masse-Volumen-Verhältnisses mit einem reduziertem LV radialen und circumferentiellen Strain sowie einer reduzierten LV frühdiastolischen Strain Rate	63
Abbildung 3.9:	Interventrikuläre Interaktionen: signifikante Zusammenhänge der korrespondierenden rechtsventrikulären und linksventrikulären Ejektionsfraktion und Strain-Werte	64

Formelverzeichnis

Formel 1:	Schlagvolumen	11
Formel 2:	Herzzeitvolumen	11
Formel 3:	Ejektionsfraktion	11
Formel 4:	Regurgitationsfraktion	12
Formel 5:	Strain	15
Formel 6:	Strain Rate	16

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1:	Demographische Daten der Studienpopulation aus Studie 1	32
Tabelle 3.2:	Ergebnisse der cMRT Untersuchung aus Studie 1	33
Tabelle 3.3:	Ergebnisse der cMRT-Feature Tracking Analyse aus Studie 1	33
Tabelle 3.4:	Ergebnisse der Synchronitäts-Messungen mittels cMRT-Feature Tracking aus Studie 1	34
Tabelle 3.5:	Demographische Daten der Studienpopulation aus Studie 2	40
Tabelle 3.6:	Ergebnisse der cMRT-Untersuchung aus Studie 2 inklusive der endsystolischen septalen Krümmung vor und nach dem pulmonalarteriellen Banding	41
Tabelle 3.7:	Ergebnisse der cMRT-Feature Tracking Analyse aus Studie 2	41
Tabelle 3.8:	Ergebnisse der Synchronitäts-Messungen und der Untersuchung der diastolischen Funktion mittels cMRT-Feature Tracking aus Studie 2	42
Tabelle 3.9:	Demographische Daten der Studienpopulation aus Studie 3	45
Tabelle 3.10:	Ergebnisse der cMRT-Untersuchung aus Studie 3	46
Tabelle 3.11:	Ergebnisse der cMRT-Feature Tracking Analyse aus Studie 3	46
Tabelle 3.12:	Ergebnisse der Synchronitäts-Messungen mittels cMRT-Feature Tracking aus Studie 3	47
Tabelle 3.13:	Demographische Daten der Studienpopulation aus Studie 4	55
Tabelle 3.14:	Ergebnisse der cMRT-Untersuchung der HTx-Studienpopulation und der gesunden Kontrollgruppe aus Studie 4	57
Tabelle 3.15:	Ergebnisse der cMRT-Feature Tracking Analyse aus Studie 4	58
Tabelle 3.16:	Ergebnisse der Synchronitätsmessungen mittels cMRT-Feature Tracking aus Studie 4	59
Tabelle 3.17:	Multiple Regressionsanalyse zur Bestimmung der mit einer reduzierten linksventrikulären Größe zusammenhängenden Faktoren aus Studie 4 (LVEDVi SDS).	59
Tabelle 3.18:	Zusammenhang zwischen der funktionellen NYHA-Klassifizierung und demographischen, klinischen und cMRT Daten der Studienpopulation aus Studie 4	60
Tabelle 3.19:	Intra- und interobserver Variabilität des Strain des singulären rechten Ventrikels und der Synchronitätsmessungen aus Studie 3	66
Tabelle 3.20:	Intra- und interobserver Variabilität der Strain- und Strain Rate-Messungen des linken und rechten Ventrikels aus Studie 4	66

Literaturverzeichnis

1. Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, et al. Konsensusempfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomographie und Magnetresonanztomographie. *Kardiologe*. 2012;6(2):105-125. doi:10.1007/s12181-012-0417-8.
2. Agata Y, Hiraishi S, Misawa H, Takanashi S, Yashiro K. Two-dimensional echocardiographic determinants of interventricular septal configurations in right or left ventricular overload. *Am Heart J*. 1985;110(4):819-825. doi:10.1016/0002-8703(85)90463-6.
3. Alfakih K, Thiele H, Plein S, Bainbridge GJ, Ridgway JP, Sivananthan MU. Comparison of Right Ventricular Volume Measurement Between Segmented K-Space Gradient-Echo and Steady-State Free Precession Magnetic Resonance Imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2002;16:253-258. doi:10.1002/jmri.10164.
4. André F, Robbers-Visser D, Helling-Bakki A, et al. Quantification of myocardial deformation in children by cardiovascular magnetic resonance feature tracking: determination of reference values for left ventricular strain and strain rate. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):8. doi:10.1186/s12968-016-0310-x.
5. Andre F, Steen H, Matheis P, et al. Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(25):1-14. doi:10.1186/s12968-015-0123-3.
6. Andrews R, Tulloh R, Sharland G, et al. Outcome of staged reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome following antenatal diagnosis. *Arch Dis Child*. 2001;85(6):474-477. doi:10.1136/adc.85.6.474.
7. Angeborene Herzfehler - Diagnose und Therapie. <http://www.kompetenznetz-ahf.de/angeborene-herzfehler/diagnose-und-therapie>. Accessed November 8, 2017.
8. Angeborene Herzfehler - Häufigkeit. <http://www.kompetenznetz-ahf.de/angeborene-herzfehler/haeufigkeit>. Accessed November 8, 2017.
9. von Anrep G. On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body. *J Physiol*. 1912;45(5):307-317. doi:10.1113/jphysiol.1912.sp001553.
10. Apitz C, Honjo O, Humpl T, et al. Biventricular structural and functional responses to aortic constriction in a rabbit model of chronic right ventricular pressure overload. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(6):1494-1501. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.06.027.
11. Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. *Lancet*. 2009;374(9699):1462-1471. doi:10.1016/S0140-6736(09)60657-7.
12. Aranda JM, Hill J. Cardiac Transplant Vasculopathy. *Chest*. 1999;118(6):1792-1800. doi:10.1378/chest.118.6.1792.
13. Armstrong AT, Binkley PF, Baker PB, Myerowitz PD, Leier C V. Quantitative Investigation of Cardiomyocyte Hypertrophy and Myocardial Fibrosis Over 6 Years After Cardiac Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(3):704-710. doi:10.1016/S0735-1097(98)00296-4.

14. Augustine D, Lewandowski AJ, Lazdam M, et al. Global and regional left ventricular myocardial deformation measures by magnetic resonance feature tracking in healthy volunteers: comparison with tagging and relevance of gender. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):8. doi:10.1186/1532-429X-15-8.
15. Baba K, Kotani Y, Chetan D, et al. Hybrid versus norwood strategies for single-ventricle palliation. *Circulation*. 2012;126(11 SUPPL.1). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084616.
16. Bailey LL. Back to the future! Bold new indication for pulmonary artery banding. *J Hear Lung Transplant*. 2013;32(5):482-483. doi:10.1016/j.healun.2013.03.001.
17. Barron DJ, Kilby MD, Davies B, Wright JG, Jones TJ, Brawn WJ. Hypoplastic left heart syndrome. *Lancet*. 2009;374(9689):551-564. doi:10.1016/S0140-6736(09)60563-8.
18. Bauer U, Niggemeyer E, Vigl M, Lange PE. Angeborene Herzfehler - Epidemiologie, Langzeitverlauf und Lebensqualität. *Medizinische Welt*. 2006;57(4):171-175.
19. Behnke-Hall K, Bauer J, Thul J, et al. Pädiatrische Herztransplantation 2011. *Transplantationsmedizin Organ der Dtsch Transplantationsgesellschaft*. 2011;23(1):16-25.
20. Bengel F, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla S, Reichart B, Schwaiger M. Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *N Engl J Med*. 2001;345(10):731-738.
21. Bernstein D, Kolla S, Miner M, et al. Cardiac Growth After Pediatric Heart Transplantation. *Circulation*. 1992;85(4):1433-1439.
22. Bove T, Vandekerckhove K, Bouchez S, Wouters P, Somers P, Van Nooten G. Role of myocardial hypertrophy on acute and chronic right ventricular performance in relation to chronic volume overload in a porcine model: Relevance for the surgical management of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(6):1956-1965. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.10.026.
23. Brinker JA, Weiss JL, Lappé DL, et al. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation*. 1980;61(3):626-633. doi:10.1161/01.CIR.61.3.626.
24. Burns KM, Byrne BJ, Gelb BD, et al. New mechanistic and therapeutic targets for pediatric heart failure: Report from a National Heart, Lung, and Blood Institute working group. *Circulation*. 2014;130(1):79-86. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007980.
25. Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, et al. Assessment of myocardial deformation with Cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):307-315. doi:10.1093/ehjci/jeu181.
26. Chen C-A, Chen S-Y, Wang J-K, et al. Ventricular geometric characteristics and functional benefit of mild right ventricular outflow tract obstruction in patients with significant pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot. *Am Heart J*. 2014;167(4):555-561. doi:10.1016/j.ahj.2013.12.026.

27. Chetan D, Kotani Y, Jacques F, et al. Surgical palliation strategy does not affect interstage ventricular dysfunction or atrioventricular valve regurgitation in children with hypoplastic left heart syndrome and variants. *Circulation*. 2013;128(SUPPL.1):205-213. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000380.
28. Chinali M, Esposito C, Grutter G, et al. Cardiac dysfunction in children and young adults with heart transplantation: A comprehensive echocardiography study. *J Hear Lung Transplant*. 2017;36:559-566. doi:10.1016/j.healun.2016.11.007.
29. Cifra B, Dragulescu A, Brun H, et al. Left ventricular myocardial response to exercise in children after heart transplant. *J Hear Lung Transplant*. 2014;33(12):1241-1247. doi:10.1016/j.healun.2014.07.011.
30. Cingolani HE, Perez NG, Cingolani OH, Ennis IL. The Anrep effect: 100 years later. *AJP Hear Circ Physiol*. 2013;304(2):H175-H182. doi:10.1152/ajpheart.00508.2012.
31. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional Strain and Strain Rate Measurements by Cardiac Ultrasound: Principles, Implementation and Limitations. *Eur J Echocardiogr*. 2000;1(3):154-170. doi:10.1053/euje.2000.0031.
32. Damiano RJ, La Follette P, Cox JL, Lowe JE, Santamore WP. Significant left ventricular contribution to right ventricular systolic function. *Am J Physiol*. 1991;261(5 Pt 2):H1514-H1524.
33. Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic strain and strain rate imaging - Clinical applications. *Int J Cardiol*. 2009;132(1):11-24. doi:10.1016/j.ijcard.2008.06.091.
34. Dellegrottaglie S, Sanz J, Poon M, et al. Pulmonary Hypertension: Accuracy of Detection with Left Ventricular Septal-to-Free Wall Curvature Ratio Measured at Cardiac MR. *Radiology*. 2007;243(1):63-69.
35. Dipchand AI, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Seventeenth Official Pediatric Heart Transplantation Report — 2014; Focus Theme: Retransplantation. 2014. doi:10.1016/j.healun.2014.08.002.
36. Egan MJ, Hill SL, Boettner BL, et al. Predictors of Retrograde Aortic Arch Obstruction After Hybrid Palliation of Hypoplastic Left Heart Syndrom. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(1). doi:10.1007/s00246-010-9820-8.Predictors.
37. Eitel I, Stiermaier T, Lange T, et al. Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking for Optimized Prediction of Cardiovascular Events Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018.
38. Ellims AH, Shaw JA, Stub D, et al. Diffuse Myocardial Fibrosis Evaluated by Post-Contrast T 1 Mapping Correlates With Left Ventricular Stiffness. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(11). doi:10.1016/j.jacc.2013.10.084.
39. Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, et al. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2005;26(21):2325-2333. doi:10.1093/eurheartj/ehi396.
40. Erbel C, Mukhammadaminova N, Gleissner CA, et al. Myocardial Perfusion Reserve and Strain-Encoded CMR for Evaluation of Cardiac Allograft Microvasculopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(3). doi:10.1016/j.jcmg.2015.10.012.

41. van Everdingen WM, Zweerink A, Nijveldt R, et al. Comparison of strain imaging techniques in CRT candidates: CMR tagging, CMR feature tracking and speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(3):443-456. doi:10.1007/s10554-017-1253-5.
42. Everitt MD, Sleeper LA, Lu M, et al. Recovery of echocardiographic function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy: Results from the pediatric cardiomyopathy registry. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(14):1405-1413. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.059.
43. Faber MJ, Dalinghaus M, Lankhuizen IM, et al. Right and left ventricular function after chronic pulmonary artery banding in rats assessed with biventricular pressure-volume loops. *Am J Physiol Hear Circ Physiol*. 2006;291(4):H1580-6. doi:10.1152/ajpheart.00286.2006.
44. Farooqi KM, Lopez L, Pass RH, Hsu DT, Lamour JM. Reverse Ventricular Remodeling and Improved Ventricular Compliance After Heart Transplantation in Infants and Young Children. *Pediatr Cardiol*. 2014;35:922-927. doi:10.1007/s00246-014-0876-8.
45. Foerster SR, Canter CE, Cinar A, et al. Ventricular remodeling and survival are more favorable for myocarditis than for idiopathic dilated cardiomyopathy in childhood: An outcomes study from the pediatric cardiomyopathy registry. *Circ Hear Fail*. 2010;3(6):689-697. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.902833.
46. Forsha D, Slorach C, Chen CK, et al. Classic-Pattern Dyssynchrony and Electrical Activation Delays in Pediatric Dilated Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):956-964.
47. Friedberg MK, Fernandes FP, Roche SL, et al. Relation of right ventricular mechanics to exercise tolerance in children after tetralogy of Fallot repair. *Am Heart J*. 2013;165(4):551-557. doi:10.1016/j.ahj.2012.06.029.
48. Frommelt PC, Gerstenberger E, Cnota JF, et al. Impact of initial shunt type on cardiac size and function in children with single right ventricle anomalies before the fontan procedure: The single ventricle reconstruction extension trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(19):2026-2035. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.033.
49. Fukushima N, Gundry SR, Razzouk AJ, Bailey LL. Growth of Oversized Grafts in Neonatal Heart Transplantation. *Ann Thorac surgery*. 1995;60:1659-1663.
50. Fyfe DA, Mahle WT, Kanter KR, Wu G, Vincent RN, Ketchum DL. Reduction of tricuspid annular doppler tissue velocities in pediatric heart transplant patients. *J Hear Lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplantation*. 2003;22:553-559.
51. Fyfe D, Ketchum D, Lewis R, et al. Tissue Doppler imaging detects severely abnormal myocardial velocities that identify children with pre-terminal cardiac graft failure after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:510-517.
52. Goldfarb SB, Benden C, Edwards LB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth Official Pediatric Heart Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Hear Lung Transplant*. 2015;34(10):1255-1263. doi:10.1016/j.healun.2015.08.005.

53. Grosse-Wortmann L, Roche SL, Yoo S-J, Seed M, Kantor P. Early changes in right ventricular function and their clinical consequences in childhood and adolescent dilated cardiomyopathy. *Cardiol Young*. 2010;20(2010):418-425. doi:10.1017/S1047951109990540.
54. Grotenhuis HB, Ruijsink B, Chetan D, et al. Impact of Norwood versus hybrid palliation on cardiac size and function in hypoplastic left heart syndrome. *Heart*. 2016;(December 2011):heartjnl-2015-308787. doi:10.1136/heartjnl-2015-308787.
55. Grothues F, Boenigk H, Graessner J, Kanowski M, Klein HU. Balanced Steady-State Free Precession vs . Segmented Fast Low-Angle Shot for the Evaluation of Ventricular Volumes , Mass , and Function at 3 Tesla. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26:392-400. doi:10.1002/jmri.20986.
56. Grothues F, Smith GC, Moon JC., et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 2002;90(1):29-34.
57. Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, et al. The prevalence and prognostic significance of right ventricular systolic dysfunction in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2013;128(15):1623-1633. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002518.
58. Haas NA, Jux C, Photiadis J, Kramer H-H. *Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS)*.; 2013.
59. Haas NA, Kleideiter U. *Kinderkardiologie: Klinik Und Praxis Der Herzerkrankungen Bei Kindern, Jugendlichen Und Jungen Erwachsenen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2011.
60. Al Habib HF, Jacobs JP, Mavroudis C, et al. Contemporary patterns of management of tetralogy of fallot: Data from the society of thoracic surgeons database. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(3):813-819. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.03.110.
61. Harrild DM, Marcus E, Hasan B, et al. Impact of transcatheter pulmonary valve replacement on biventricular strain and synchrony assessed by cardiac magnetic resonance feature tracking. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(6):680-687. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000690.
62. Hirsch R, Huddleston CB, Mendeloff E, Sekarski T, Canter CE. Infant and donor organ growth after heart transplantation in neonates with hypoplasti left heart syndrom. *J Hear Lung Transplant*. 1996;15:1093-10100.
63. Hor KN, Baumann R, Pedrizzetti G, et al. Magnetic resonance derived myocardial strain assessment using feature tracking. *J Vis Exp*. 2011;(48):1-6. doi:10.3791/2356.
64. Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, et al. Comparison of Magnetic Resonance Feature Tracking for Strain Calculation With Harmonic Phase Imaging Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(2):144-151. doi:10.1016/j.jcmg.2009.11.006.
65. Hor KN, Wansapura JP, Al-Khalidi HR, et al. Presence of mechanical dyssynchrony in Duchenne muscular dystrophy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(1):12. doi:10.1186/1532-429X-13-12.

66. Hsia T-Y, Cosentino D, Corsini C, Pennati G, Dubini G, Migliavacca F. Use of Mathematical Modeling to Compare and Predict Hemodynamic Effects Between Hybrid and Surgical Norwood Palliations for Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Circulation*. 2011;124:204-210. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010769.
67. Hudsmith LE, Petersen SE, Tyler DJ, et al. Determination of Cardiac Volumes and Mass With FLASH and SSFP Cine Sequences at 1.5 vs. 3 Tesla: A Validation Study. *J Magn Reson Imaging*. 2006;24:312-318. doi:10.1002/jmri.20638.
68. van der Hulst AE, Roest A a W, Delgado V, et al. Relationship between temporal sequence of right ventricular deformation and right ventricular performance in patients with corrected tetralogy of Fallot. *Heart*. 2011;97:231-236. doi:10.1136/hrt.2010.199919.
69. Hummel M. Recommendations for Use of Certican® (Everolimus) After Heart Transplantation: Results From a German and Austrian Consensus Conference. *J Hear Lung Transplant*. 24(4):S196-S200.
70. Ide S, Riesenkampff E, Chiasson DA, et al. Histological validation of cardiovascular magnetic resonance T1 mapping markers of myocardial fibrosis in paediatric heart transplant recipients. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19:1-11. doi:10.1186/s12968-017-0326-x.
71. Imakita M, Tazelaar H, Rowan R, Masek M, Billingham M. Myocyte hypertrophy in the transplanted heart. A morphometric analysis. *Transplantation*. 1987;43:839-842.
72. Kailin JA, Miyamoto SD, Younoszai AK, Landeck BF. Longitudinal Myocardial Deformation is Selectively Decreased After Pediatric Cardiac Transplantation: A Comparison of Children 1 Year After Transplantation With Normal Subjects Using Velocity Vector Imaging. *Pediatr Cardiol*. 2012:749-756. doi:10.1007/s00246-012-0205-z.
73. Kempny A, Diller GP, Kaleschke G, et al. Longitudinal left ventricular 2D strain is superior to ejection fraction in predicting myocardial recovery and symptomatic improvement after aortic valve implantation. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2239-2243. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.012.
74. Kertesz NJ, Gajarski RJ, Towbin JA, Geva T. Effect of Donor/Recipient Size Mismatch on left Ventricular After Pediatric Heart Transplantation. *Am J Cardiol*. 1995;76:1167-1172.
75. Kreymborg K, Uchida S, Gellert P, et al. Identification of right heart-enriched genes in a murine model of chronic outflow tract obstruction. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;49(4):598–605.
76. Kuehne T, Gleason BK, Saeed M, et al. Combined pulmonary stenosis and insufficiency preserves myocardial contractility in the developing heart of growing swine at midterm follow-up. *J Appl Physiol*. 2005;99(4):1422-1427. doi:10.1152/jappphysiol.00324.2005.
77. Kutty S, Rangamani S, Venkataraman J, et al. Reduced global longitudinal and radial strain with normal left ventricular ejection fraction late after effective repair of aortic coarctation: A CMR feature tracking study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(1):141-150. doi:10.1007/s10554-012-0061-1.

78. Latus H, Gummel K, Rupp S, et al. Beneficial effects of residual right ventricular outflow tract obstruction on right ventricular volume and function in patients after repair of tetralogy of fallot. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(2):424-430. doi:10.1007/s00246-012-0476-4.
79. Latus H, Nassar MS, Wong J, et al. Ventricular function and vascular dimensions after Norwood and Hybrid palliation of hypoplastic left heart syndrom. *Heart.* 2017;104(3):244-252. doi:10.1136/heartjnl-2017-311532.
80. Lee TM, Hsu DT, Kantor P, et al. Pediatric Cardiomyopathies. *Circ Res.* 2017;121(7):855-873. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309386.Pediatric.
81. Leeuwenburgh BP, Helbing WA, Steendijk P, Schoof PH, Baan J. Biventricular systolic function in young lambs subject to chronic systemic right ventricular pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281(6):H2697-704. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11709439>5Cn<http://ajpheart.physiology.org/content/281/6/H2697.full.pdf>.
82. Lindinger A. Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen in Deutschland: PAN-Studie. *Dtsch Gesellschaft für Pädiatrische Kardiol.* 2013:1-5.
83. Lindinger A, Schwedler G, Hense H-W. 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.* 2010;222(5):321-326. doi:10.1055/s-0030-1254155.
84. Liu B, Dardeer AM, Moody WE, et al. Reference ranges for three-dimensional feature tracking cardiac magnetic resonance: comparison with two-dimensional methodology and relevance of age and gender. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;0(0):1-15. doi:10.1007/s10554-017-1277-x.
85. Liu B, Dardeer AM, Moody WE, Edwards NC, Hudsmith LE, Steeds RP. Normal values for myocardial deformation within the right heart measured by feature-tracking cardiovascular magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol.* 2018;252:220-223. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.106.
86. Lumens J, Ploux S, Strik M, et al. Comparative electromechanical and hemodynamic effects of left ventricular and biventricular pacing in dyssynchronous heart failure: Electrical resynchronization versus left-right ventricular interaction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25):2395-2403. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.715.
87. Lunze FI, Colan SD, Gauvreau K, et al. Cardiac Allograft Function During the First Year after Transplantation in Rejection-Free Children and Young Adults. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5:756-764. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.976613.
88. Maceira AM, Cosín-Sales J, Roughton M, Prasad SK, Pennell DJ. Reference left atrial dimensions and volumes by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010;12(1):65. doi:10.1186/1532-429X-12-65.
89. Malayeri AA, Johnson WC, Macedo R, Bathon J, Lima JAC, Bluemke DA. Cardiac Cine MRI: Quantification of the Relationship Between Fast Gradient Echo and Steady-State Free Precession for Determination of Myocardial Mass and Volumes. *J Magn Reson Imaging.* 2008;28(1):60-66. doi:10.1002/jmri.21405.Cardiac.

90. Maret E, Todt T, Brudin L, et al. Functional measurements based on feature tracking of cine magnetic resonance images identify left ventricular segments with myocardial scar. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7(53). doi:10.1186/1476-7120-7-53.
91. Maria E, Walter D, Huebler M, et al. Influence of size disparity of transplanted hearts on cardiac growth in infants and children. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:168-177. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.09.041.
92. Markl M, Rustogi R, Galizia M, et al. Myocardial T2-mapping and velocity mapping: Changes in regional left ventricular structure and function after Heart Transplantation. *Magn Reson Med*. 2013;70:517-526. doi:10.1002/mrm.24472.
93. Masci PG, Schuurman R, Andrea B, et al. Myocardial fibrosis as a key determinant of left ventricular remodeling in idiopathic dilated cardiomyopathy: A contrast-enhanced cardiovascular magnetic study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):790-799. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000438.
94. Matthews K, Gossett J, Kappelle P Vande, Jellen G, Pahl E. Indications, tolerance and complications of a sirolimus and calcineurin inhibitor immunosuppression regimen: Intermediate experience in pediatric heart transplantation recipients. *Pediatr Transplant*. 2010;14(3):402-408.
95. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Hear Lung Transplant*. 2016;35(1):1-23. doi:10.1016/j.healun.2015.10.023.
96. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy — 2010. *J Hear Lung Transplant*. 2010;29(7):717-727. doi:10.1016/j.healun.2010.05.017.
97. Metton O, Gaudin R, Ou P, et al. Early prophylactic pulmonary artery banding in isolated congenitally corrected transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothoracic Surg*. 2010;38(6):728-734. doi:10.1016/j.ejcts.2010.03.065.
98. Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, et al. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation*. 2010;121(2):252-258. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887570.
99. Miller CA, Naish JH, Shaw SM, et al. Multiparametric cardiovascular magnetic resonance surveillance of acute cardiac allograft rejection and characterisation of transplantation-associated myocardial injury: a pilot study. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(52). doi:10.1186/s12968-014-0052-6.
100. Miller CA, Sarma J, Naish JH, et al. Multiparametric Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment of Cardiac Allograft Vasculopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8). doi:10.1016/j.jacc.2013.07.119.
101. Moody WE, Taylor RJ, Edwards NC, et al. Comparison of magnetic resonance feature tracking for systolic and diastolic strain and strain rate calculation with spatial modulation of magnetization imaging analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41(4):1000-1012. doi:10.1002/jmri.24623.

102. Mueller M, Rentzsch A, Hoetzer K, et al. Assessment of interventricular and right-intraventricular dyssynchrony in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot by two-dimensional speckle tracking. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(9):786-792. doi:10.1093/ejechocard/jeq067.
103. Nakamura S, Iwasaka T, Kimura Y, et al. Right ventricular ejection fraction during exercise in patients with recent myocardial infarction: effect of the interventricular septum. *Am Heart J.* 1994;127(1):49-55.
104. Nawaytou HM, Yubbu P, Montero AE, et al. Left Ventricular Rotational Mechanics in Children After Heart Transplantation. *Circ.* 2017;9(9):1-23. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.004848.Left.
105. Newburger JW, Sleeper LA, Frommelt PC, et al. Transplantation-free survival and interventions at 3 years in the single ventricle reconstruction trial. *Circulation.* 2014;129(20):2013-2020. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006191.
106. Obokata M, Nagata Y, Wu VC-C, et al. Direct comparison of cardiac magnetic resonance feature tracking and 2D/3D echocardiography speckle tracking for evaluation of global left ventricular strain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(5):525-532. doi:10.1093/ehjci/jev227.
107. Onishi T, Saha SK, Ludwig DR, et al. Feature tracking measurement of dyssynchrony from cardiovascular magnetic resonance cine acquisitions: comparison with echocardiographic speckle tracking. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15(1):95. doi:10.1186/1532-429X-15-95.
108. Ortega M, Triedman JK, Geva T, Harrild DM. 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.* 2011;107(10):1535-1540. doi:10.1016/j.amjcard.2011.01.032.
109. Pahl E, Miller S, Griffith B, Fricker F. Occult restrictive hemodynamics after pediatric heart transplantation. *J Hear Lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplantation.* 1995;14:1109-1115.
110. Pandya B, Quail MA, Steeden JA, et al. Real-time magnetic resonance assessment of septal curvature accurately tracks acute hemodynamic changes in pediatric pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(4):706-713. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.001156.
111. Pauliks LB, Pietra BA, Kirby S, et al. Altered Ventricular Mechanics in Cardiac Allografts: A Tissue Doppler Study in 30 Children Without Prior Rejection Events. *J Hear Lung Transplant.* 2005;24:1804-1813. doi:10.1016/j.healun.2004.05.032.
112. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016:1-12. doi:10.1186/s12968-016-0269-7.
113. Ploux S, Lumens J, Whinnett Z, et al. Noninvasive electrocardiographic mapping to improve patient selection for cardiac resynchronization therapy: Beyond QRS duration and left bundle branch block morphology. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(24):2435-2443. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.093.

114. Riesenkampff E, Chen CK, Kantor PF, et al. Diffuse Myocardial Fibrosis in Children After Heart Transplantations: A Magnetic Resonance T1 Mapping Study. *Transplantation*. 2015;99(12):2656-2662. doi:10.1097/TP.0000000000000769.
115. Ross RD. The Ross Classification for Heart Failure in Children After 25 Years: A Review and an Age-Stratified Revision. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(8):1295-1300. doi:10.1007/s00246-012-0306-8.
116. Rowan RA, Billingham ME. Pathologic Changes in the Long-term Transplanted Heart: A morphometric study of myocardial hypertrophy, vascularity, and fibrosis. *Hum Pathol*. 1990;21(7):767-772.
117. Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: Significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis*. 1998;40(4):289-308. doi:10.1016/S0033-0620(98)80049-2.
118. Sarikouch S, Peters B, Gutberlet M, et al. Sex-Specific Pediatric Percentiles for Ventricular Size and Mass as Reference Values for Cardiac MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):65-76. doi:10.1161/CIRCIMAGING.109.859074.
119. Satriano A, Heydari B, Narous M, et al. Clinical feasibility and validation of 3D principal strain analysis from cine MRI: comparison to 2D strain by MRI and 3D speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(12):1979-1992. doi:10.1007/s10554-017-1199-7.
120. Schlangen J, Petko C, Hansen JH, et al. Congenital Heart Disease Two-Dimensional Global Longitudinal Strain Rate Is a Preload Independent Index of Systemic Right Ventricular Contractility in Hypoplastic Left Heart Syndrome Patients After Fontan Operation. 2014:880-887. doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002110.
121. Schranz D, Rupp S, Müller M, et al. Pulmonary artery banding in infants and young children with left ventricular dilated cardiomyopathy: A novel therapeutic strategy before heart transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2013;32(5):475-481. doi:10.1016/j.healun.2013.01.988.
122. Schranz D, Veldmann A, Bartran U, Michel-Behnke I, Bauer J, Akintürk H. Pulmonary artery banding for idiopathic dilative cardiomyopathy: A novel therapeutic strategy using an old surgical procedure. 2007;(September):796-797. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.04.044.
123. Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S. Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(4):e004077. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.004077.
124. Schuster A, Kutty S, Padiyath A, et al. Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking detects quantitative wall motion during dobutamine stress. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(1):58. doi:10.1186/1532-429X-13-58.
125. Shirali GS, Lombano F, Beeson L, et al. Ventricular remodeling following infant-pediatric cardiac transplantation. *Transplantation*. 1995;60(12):1467-1472.
126. Silbernagl S, Despopoulos A. *Taschenatlas Der Physiologie*. 5. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2001.

127. Smerup M, Nielsen E, Agger P, et al. The three-dimensional arrangement of the myocytes aggregated together within the mammalian ventricular myocardium. *Anat Rec*. 2009;292(1):1-11. doi:10.1002/ar.20798.
128. Strigl S, Hardy R, Glickstein JS, et al. Tissue Doppler-Derived Diastolic Myocardial Velocities Are Abnormal in Pediatric Cardiac Transplant Recipients in the Absence of Endomyocardial Rejection. *Pediatr Cardiol*. 2008;29:749-754. doi:10.1007/s00246-007-9188-6.
129. Taylor R, Umar F, Moody W, et al. Feature-tracking cardiovascular magnetic resonance as a novel technique for the assessment of mechanical dyssynchrony. *Int J Cardiol*. 2014;175(1):120-125.
130. Taylor RJ, Moody WE, Umar F, et al. Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: Normal values. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(8):871-881. doi:10.1093/ehjci/jev006.
131. Uebing A, Fischer G, Schlangen J, Apitz C, Steendijk P, Kramer HH. Can we use the end systolic volume index to monitor intrinsic right ventricular function after repair of tetralogy of Fallot? *Int J Cardiol*. 2011;147(1):52-57. doi:10.1016/j.ijcard.2009.07.031.
132. Uebing A, Gibson DG, Babu-Narayan S V., et al. Right ventricular mechanics and QRS duration in patients with repaired tetralogy of Fallot: Implications of infundibular disease. *Circulation*. 2007;116(14):1532-1539. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.688770.
133. Usman A, Taimen K, Wasielewski M, et al. Cardiac Magnetic Resonance T2 Mapping in the Monitoring and Follow-up of Acute Cardiac Transplant Rejection A Pilot Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:782-791. doi:10.1161/CIRCIMAGING.111.971101.
134. Valente AM, Gauvreau K, Assenza GE, et al. Contemporary predictors of death and sustained ventricular tachycardia in patients with repaired tetralogy of Fallot enrolled in the INDICATOR cohort. *Heart*. 2014;100(3):247-253. doi:10.1136/heartjnl-2013-304958.
135. Viganò M, Tuzcu M, Benza R, et al. Prevention of acute rejection and allograft vasculopathy by everolimus in cardiac transplants recipients: a 24-month analysis. *J Hear Lung Transplant*. 2007;26(6):584-592.
136. Winlaw DS, McGuirk SP, Balmer C, et al. Intention-to-treat analysis of pulmonary artery banding in conditions with a morphological right ventricle in the systemic circulation with a view to anatomic biventricular repair. *Circulation*. 2005;111(4):405-411. doi:10.1161/01.CIR.0000153355.92687.FA.
137. Wong J, Lamata P, Rathod RH, et al. Right ventricular morphology and function following stage I palliation with a modified Blalock–Taussig shunt versus a right ventricle-to-pulmonary artery conduit. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2017;51:50-57. doi:10.1093/ejcts/ezw227.
138. Yerebakan C, Klopsch C, Niefeldt S, et al. Acute and chronic response of the right ventricle to surgically induced pressure and volume overload - an analysis of pressure-volume relations. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10(4):519-525. doi:10.1510/icvts.2009.221234.

139. Yerebakan C, Murray J, Valeske K, et al. Long-term results of biventricular repair after initial Giessen hybrid approach for hypoplastic left heart variants. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(4):1112-1122.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.09.028.
140. Yerebakan C, Valeske K, Akintuerk H. eComment. Pediatric cardiac transplantation - Better outcome, more challenges and novel alternatives. 2016:1571623. doi:10.1093/icvts/ivw174.
141. Yerebakan C, Valeske K, Elmontaser H, et al. Hybrid therapy for hypoplastic left heart syndrome: Myth, alternative, or standard? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;pii: S0022(15):02129-7. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.10.066.
142. Yoo BW, Kim JO, Kim YJ, et al. Impact of pressure load caused by right ventricular outflow tract obstruction on right ventricular volume overload in patients with repaired tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(6):1299-1304. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.12.033.
143. Zales VR, Wright KL, Muster AJ, Backer CL, Benson DW, Mavroudis C. Ventricular volume growth after cardiac transplantation in infants and children. *Circulation.* 1992;86(II):272-275.
144. Zales VR, Wright KL, Pahl E, et al. Normal left ventricular muscle mass and mass/volume ratio after pediatric cardiac transplantation. *Circulation.* 1994;90(II):61-65.

Publikationen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

1. Latus H, Hachmann P, Gummel K, et al. Biventricular response to pulmonary artery banding in children with dilated cardiomyopathy. *J Hear Lung Transplant.* 2013;32(8):839-840. doi:10.1016/j.healun.2013.05.017.
2. Latus H, Hachmann P, Gummel K, et al. Impact of residual right ventricular outflow tract obstruction on biventricular strain and synchrony in patients after repair of tetralogy of Fallot: a cardiac magnetic resonance feature tracking study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48(1):83-90. doi:10.1093/ejcts/ezu396.
3. Latus H, Nassar MS, Wong J, Hachmann P, et al. Ventricular function and vascular dimensions after Norwood and Hybrid palliation of hypoplastic left heart syndrom. *Heart.* 2017;104(3):244-252. doi:10.1136/heartjnl-2017-311532.
4. Latus H, Hachmann P, Voges I, et al. Reduced biventricular volumes and myocardial dysfunction long-term after pediatric heart transplantation assessed by CMR. *Transplantation.* 2019. (Epub ahead of print.) doi:10.1097/TP0000000000002738.

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, ohne deren Hilfe ich diese Promotionsarbeit nicht hätte schreiben und vollenden können.

Zuallererst möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Priv.-Doz. Dr. med Inga Voges ganz herzlich für die freundliche Überlassung des Themas, die Betreuung und die Korrektur meiner Doktorarbeit bedanken.

Ein sehr großes Dankeschön gilt auch Herrn Dr. med. Heiner Latus. Für das Angebot der Mitarbeit an den vier Projekten und seine engagierte Betreuung möchte ich mich ganz herzlich bedanken. Er hat mich stets unterstützt und zu jeder Zeit und schnell bei Problemen geholfen und Fragen zeitnah beantwortet. Mit seiner Hilfe und dem Vertrauen konnte ich diese Arbeit so schreiben. Außerdem danke ich ihm für Betreuung während meiner Famulatur auf Station Czerny am Hessischen Kinderherzzentrum und die Vermittlung des Aufenthalts bei Herrn Prof. Dr. med. Gerald Greil am Evelina Children's Hospital in London. Durch Dr. Latus wurde mein Interesse an der Kinderkardiologie nachhaltig geweckt, vielen Dank hierfür.

Außerdem möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Dietmar Schranz, dem ehemaligen Leiter des Hessischen Kinderherzzentrums, und Prof. Dr. med. Christian Jux, dem aktuellen Leiter des Hessischen Kinderherzzentrums, die mir die Möglichkeit gaben meine Doktorarbeit in der Abteilung für Kinderkardiologie und Angeborene Herzfehler zu verfassen, bedanken.

Den Mitarbeitern des MRT, besonders Frau Dr. med. Kerstin Gummel, Prof. Dr. med. Bettina Reich und Herrn Ali Reich danke ich für die Hilfe bei der Datenerhebung.

Ein großer Dank gilt meinem Mann Jonas, meinen Eltern und meinem Bruder. Ohne ihre Unterstützung hätte ich mein Medizinstudium und auch die Doktorarbeit nicht abschließen können. Für den moralischen Beistand während dieser Zeiten möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

