

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

**Nachweis kardialer Dyssynchronie bei Patienten mit morphologisch
rechtem Systemventrikel nach Vorhofumkehroperation bei
Transposition der großen Arterien mittels 2D-Strain**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2013

vorgelegt von: Kai Hötzer
geboren am: 08.12.1983 in Filderstadt

INHALTSVERZEICHNIS

I Zusammenfassung	5
II Einleitung	10
1. Einführung und Fragestellung	10
2. Echokardiographische Diagnostik	12
2.1 Konventionelle Echokardiographie	12
2.2 Myokardiale Funktionsanalyse mittels 2D-Strain Imaging	12
2.2.1 Strain	13
2.2.2 Strain Rate	13
2.3 Detektion dyssynchroner Kontraktionsabläufe	13
3. Natriuretische Peptide	14
4. Das Krankheitsbild der Transposition der großen Arterien	15
4.1 Pathophysiologie	15
4.2 Therapiemöglichkeiten	16
4.3 Langfristiger Verlauf nach Vorhofumkehroperation	17
III Material und Methodik	18
1. Patienten	18
1.1 Patientenkollektiv	18
1.2 Klinischer Zustand	18
2. Transthorakale Echokardiographie	19
2.1 Echokardiographische Standardmessungen	19
2.1.1 Rechts- und linksventrikuläre Fläche und Ejektionsintervall	19
2.1.2 Tei-Index	20
2.1.3 Auswertung der Doppler-Einstromprofile über den Herzklappen	21
2.1.4 Präejektionsintervall	21
2.1.5 Paradoxindex	21
2.2 Analyse der regionalen myokardialen Funktion mittels 2D-Strain Imaging	22
2.2.1 Methodische Grundlagen	22
2.2.2 Fehlerquellen	23
2.2.3 Datenakquisition	23
2.2.4 Durchführung der Analyse	24
2.2.5 Berechnung der Geschwindigkeit und Deformationsparameter	25
2.2.5.1 Myokardiale Geschwindigkeit: Tissue velocity	26
2.2.5.2 Strain	27
2.2.5.3 Strain Rate	28
2.2.6 Ermittlung dyssynchroner Kontraktionsabläufe mittels 2D-Strain	29
3. Natriuretische Peptide	30
3.1 Biochemische Grundlagen	30
3.2 Klinische Bedeutung	30
3.3 Durchführung der Messung	31
4. Statistische Auswertung	31

IV Ergebnisse	32
1. Ventrikuläre Dyssynchronie mit 2D-Strain Imaging	32
1.1 Definition von Dyssynchronie	32
1.2 Elektromechanischer Delay	32
1.3 Zeitintervalle	33
1.4 Interventrikuläre Dyssynchronie	34
1.5 Intraventrikuläre RV-Dyssynchronie	35
2. Einflussfaktoren der Dyssynchronie	36
2.1 Korrelationen mit dem interventrikulären Delay	36
2.2 Korrelationen mit dem intraventrikulären rechtsventrikulären Delay	38
2.3 Korrelationen mit dem intraventrikulären linksventrikulären Delay	39
2.4 Einfluss von Reoperationen auf Dyssynchronie	40
3. Deformationsparameter Strain und Strain Rate	41
3.1 Regionale myokardiale Deformation (Strain)	41
3.2 Korrelationen mit der myokardialen Deformation (Strain)	42
3.3 Deformationsrate (Strain Rate)	42
4. Myokardiale Wandgeschwindigkeit (velocity)	46
5. Natriuretische Peptide	47
V Diskussion	48
1. Dysfunktion des morphologisch rechten Systemventrikels	48
2. Kardiale Dysfunktion bei Patienten nach Vorhofumkehroperation	49
3. Einflussfaktoren der Dyssynchronie	50
3.1 Einfluss der regionalen myokardialen Funktion	50
3.2 Einfluß von Reoperationen	51
3.3 Einfluß der QRS-Länge	52
4. Die Rolle des interventrikulären Septums	53
5. Wertigkeit von 2D-Strain in der Bestimmung der Dyssynchronie	54
6. Wertigkeit von 2D-Strain in der Bestimmung der Funktion des RV	55
7. Interaktion von Dyssynchronie und RV Funktion	57
8. Aussagekraft und Wertigkeit der Bestimmung von NT-proBNP	58
9. Schlussfolgerung	60
VI Literaturverzeichnis	61
VII Publikationen/Dank	75
VIII Lebenslauf	78

Abkürzungsverzeichnis

BNP	brain natriuretic peptide
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
d-TGA	dextro-Transposition der großen Arterien
EF	Ejektionsfraktion
ICT	isovolumetrische Kontraktionszeit
IRT	isovolumetrische Relaxationszeit
IVA	isovolumetrische Akzelerationszeit
IVS	interventrikuläres Septum
I-TGA	levo-Transposition der großen Arterien
LV	linker Ventrikel
MRT	Magnetresonanztomographie
NTproBNP	N-terminales Fragment des proBNP
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROI	Region of interest
RV	rechter Ventrikel
SPWMD	Septal-to-posterior wall motion delay
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VTI	velocity time integral

I ZUSAMMENFASSUNG

Fragestellung

Dysfunktionen von langfristig druckbelasteten Systemkammern sind oftmals kombiniert mit einem dyssynchronen Bewegungsablauf. Ziel unserer Studie war bei Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel nach Vorhofumkehroperation bei kompletter Transposition der großen Arterien (d-TGA) den Bewegungsablauf zwischen morphologisch rechtem Systemventrikel (RV), morphologisch linkem Subpulmonalventrikel (LV) und interventrikulärem Septum (IVS) mittels 2D-Strain zu untersuchen.

Methode

48 Patienten mit d-TGA und einem Alter von 22,7 +/- 6,5 Jahre wurden 21,6 Jahre nach Operation untersucht und mit altersgleichen, herzgesunden Probanden verglichen. Die longitudinale myokardiale Deformation (Strain) und die Zeitintervalle vom Beginn des QRS-Komplexes bis zur maximalen myokardialen Deformation, wurden mit Hilfe von 2D-Strain im apikalen 4-Kammerblick im B-Mode Echobild erfasst. Die zeitliche Verzögerung (Delay) wurde aus der Differenz der mittleren Zeitintervalle der Herzwände berechnet. Dyssynchronie wurde dabei als Lage des Verzögerungsintervalles außerhalb der 2-fachen Standardabweichung der Kontrollgruppe definiert. Die rechtsventrikuläre Funktion konnte mit Hilfe von echokardiographischen Parametern und dem biochemischen Marker NT-proBNP erfasst werden.

Ergebnisse

Bei Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel nach atrialer Umkehroperation bei d-TGA zeigte sich im Vergleich zu herzgesunden Probanden der rechtsventrikuläre Strain signifikant reduziert und das Verzögerungsintervall vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum maximalen Strain signifikant verlängert. Bei 30 der 42 (71%) untersuchten Patienten lag eine interventrikuläre Dyssynchronie vor zwischen RV und LV und bei 14 von 44 Patienten (31,8%) konnte eine intraventrikuläre Dyssynchronie im rechten Ventrikel nachgewiesen werden.

Der interventrikuläre Delay korrelierte signifikant invers mit der systolischen Deformation des interventrikulären Septums ($r=-0,459$, $p=0,002$), dem Strain der

Vorderwand ($r=-0,315$, $p=0,042$), dem Paradoxindex ($r=-0,415$, $p=0,028$), der systolischen Verkürzungsrate (Strain Rate) im RV ($r=-0,424$, $p=0,006$), der maximalen Flussgeschwindigkeit der Trikuspidalklappe während der frühdiaastolischen Relaxation (E-Welle) ($r=-0,359$, $p=0,029$) und dem aortic velocity time integral ($r=-0,371$, $p=0,024$).

Der intraventrikuläre Delay des rechten Ventrikels korrelierte invers signifikant mit der Ejektionsfraktion der rechten Kammer (EF RV) ($r=-0,398$, $p=0,009$), mit der frühdiaastolischen myokardialen Wandgeschwindigkeit ($r=-0,317$, $p=0,038$) sowie mit der spätdiaastolischen myokardialen Wandgeschwindigkeit im RV ($r=-0,397$, $p=0,011$). Es zeigte sich eine signifikante Korrelation des RV-Delays mit dem Paradoxindex ($r=0,482$, $p=0,009$), der QRS-Breite ($r=0,348$, $p=0,024$), der Aortenklappenöffnungszeit ($r=0,345$, $p=0,034$) und dem maximalen Druck während der Aortenklappenöffnung ($r=0,326$, $p=0,045$).

Zudem zeigten Patienten mit d-TGA nach Vorhofumkehroperation und Reoperation eine signifikant verlängerte Kontraktionsverzögerung im linken Subpulmonalventrikel ($p=0,0028$) gegenüber solchen, bei denen keine Reoperation durchgeführt wurde. Auch der interventrikuläre Delay war bei reoperierten Patienten signifikant verlängert, gegenüber nicht reoperierten Patienten ($p=0,024$). Folgende Reoperationen wurden dabei durchgeführt: ein Baffle-Leck wurde bei 4 Patienten verschlossen, bei 2 Patienten wurde ein Ventrikelseptumdefekt verschlossen. Bei den weiteren Operationen handelte es sich jeweils um: eine Anlage einer aortopulmonalen Anastomose, eine Resektion von Muskelgewebe im Bereich des linksventrikulären Ausflusstraktes, eine Dilatation einer V.cava Stenose, eine Korrektur einer Aortenisthmusstenose sowie einer Revision der Mustardprothese wegen oberer Einflusstauung.

Innerhalb der Patientengruppe korrelierten die NT-proBNP-Werte signifikant invers mit der systolischen Wandgeschwindigkeit des RV ($r=-0,6$, $p=0,003$) und des LV ($r=-0,6$, $p=0,002$), der Strain Rate des basalen LV ($r=-0,5$, $p=0,02$), sowie positiv mit dem Strain im Septum ($r=0,5$, $p=0,03$) und dem intraventrikulären im RV ($r=0,6$, $p=0,007$) bzw. im LV ($r=0,6$, $p=0,006$).

Schlussfolgerung

Interventrikuläre Dyssynchronie zwischen RV und LV und intraventrikuläre Dyssynchronie im rechten Ventrikel sind mit Hilfe von 2D-Strain bei einem Großteil von Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel nach Vorhofumkehroperation bei d-TGA nachweisbar. Bei zunehmender Dyssynchronie im RV nimmt die Funktion dieser Kammer ab. Eine gute kontraktile Funktion des interventrikulären Septums hat einen günstigen Einfluss auf die interventrikuläre Dyssynchronie. NT-proBNP weist auf eine eingeschränkte Myokardfunktion und eine daraus resultierende intraventrikuläre Dyssynchronie hin.

Summary

Cardiac dyssynchrony and right ventricular dysfunction in patients after atrial switch operation for transposition of the great arteries – Evaluation with 2D-Strain Imaging

Objective

The long-term outcome of patients after atrial switch operation for transposition of the great arteries is mainly dependent on the morphologic right ventricle in systemic position (RV). The systemic RV is influenced by chronic pressure, overload rhythm disturbances and dilatation. We aimed to assess interventricular- and right-ventricular dyssynchrony in these patients by the novel 2D speckle tracking and identify factors influencing dyssynchrony.

Methods

48 patients after atrial switch operation for transposition of the great arteries were included in this study with a median age of 22,7 +/- 6,5 years and compared to a healthy control group. Longitudinal myocardial deformation (strain) and time-to-peak intervals were assessed by 2D speckle tracking in an apical 4-chamber view. The delay was quantified by measuring the time difference between the mean intervals of the walls. Dyssynchrony was defined as delay above 2 standard deviations of mean

values in the control group. For further assessment of right ventricular function we used data from conventional echocardiography and the biochemical marker NT-proBNP.

Results

Patients after atrial switch operation for transposition of the great arteries had significantly reduced right ventricular strain and elevated time-to-peak intervals in the right ventricle compared to healthy controls. 30 of 42 patients (71%) showed interventricular dyssynchrony and 14 of 44 (31,8%) had right-intraventricular dyssynchrony.

Interventricular delay correlated inversely with strain in the ventricular septum ($r=-0,459$, $p=0,002$), strain in the right ventricle ($r=-0,315$, $p=0,042$), the paradoxindex ($r=-0,415$, $p=0,028$), RV-systolic strain rate ($r=-0,424$, $p=0,006$), the tricuspid early-diastolic velocity ($r=-0,359$, $p=0,029$) and with the aortic velocity time integral ($r=-0,371$, $p=0,024$).

Right-ventricular delay correlated inversely with the RV EF ($r=-0,398$, $p=0,009$), the early-diastolic RV myocardial velocity ($r=-0,317$, $p=0,038$) and with the late-diastolic RV myocardial velocity ($r=-0,397$, $p=0,011$).

The paradoxindex ($r=0,482$, $p=0,009$), the QRS-duration ($r=0,348$, $p=0,034$), the aortic opening time ($r=0,345$, $p=0,034$) and the aortic opening time pressure ($r=0,326$, $p=0,045$) correlated significantly with RV delay.

Reoperated patients showed a significant longer LV time-to-peak-strain ($p=0,0028$) and a significant longer interventricular delay ($p=0,024$) compared to those without a reoperation.

Plasma NT-proBNP correlated inversely with the systolic RV myocardial velocity ($r=-0,6$, $p=0,003$), the systolic LV myocardial velocity ($r=-0,6$, $p=0,002$), strain rate in the LV basal segment ($r=-0,5$, $p=0,02$). A positive correlation was found between plasma NT-proBNP and IVS strain ($r=0,5$, $p=0,03$), the intraventricular RV-delay ($r=0,6$, $p=0,007$) and the intraventricular LV-delay ($r=0,6$, $p=0,007$).

Conclusion

Interventricular- and right-ventricular dyssynchrony are detectable in patients after atrial switch operation for transposition of the great arteries by 2D speckle tracking and related to altered and delayed longitudinal function of the right ventricle. Myocardial deformation of the ventricular septum has got a significant influence on interventricular dyssynchrony.

Plasma NT-proBNP characterizes reduced regional myocardial function and right-ventricular dyssynchrony.

II EINLEITUNG

1. Einführung und Fragestellung

In Deutschland kommen jedes Jahr rund 6000 Kinder mit einem angeborenen Herzfehler auf die Welt. Das entspricht 1 % aller Lebendgeborenen (Lindinger, Schwedler et al.). Das Spektrum von Patienten mit angeborenen Herzfehlern reicht von einfachen Vitien, die das Herz-Kreislauf-System kaum beeinträchtigen, bis zu sehr schweren Vitien, die unbehandelt zum Tode führen. Bei totgeborenen Kindern beträgt die Inzidenz eines angeborenen Herzfehlers etwa 25% und ist damit die häufigste angeborene Anomalie.

Die komplette Transposition der großen Arterien (d-TGA) macht mit einer Inzidenz von etwa 30 pro 100.000 Lebendgeborenen ca. 6% aller angeborenen Herzfehler aus.

Bei der d-TGA entspringt die Aorta aus dem morphologisch rechten Ventrikel, die Pulmonalarterie aus dem morphologisch linken Ventrikel. Beide Gefäße verlaufen parallel, ohne sich zu überkreuzen. Damit sind Lungen- und Systemkreislauf nicht in Reihe, sondern parallel geschaltet. Ein Überleben ist nur möglich, wenn das Blut des Körper- und Lungenkreislaufs auf Vorhof-, Ventrikel- oder Gefäßebene durchmischt wird, da sonst keine Oxygenierung des Bluts stattfinden kann. Gibt es keine Kurzschlussverbindung beider Kreisläufe, versterben die Kinder unmittelbar nach der Geburt bzw. spätestens nach der Obliteration des Ductus arteriosus Botalli.

Die Standardtherapie der d-TGA stellte bis Ende der 1980er Jahre die Vorhofumkehroperation nach Senning oder Mustard dar. Dabei wird das Vorhofseptum zunächst bis auf eine schmale Leiste entfernt. Durch Anlage eines Vorhoftunnels mittels Perikard oder Dacron wird das Hohlvenenblut auf Vorhofebene in den morphologisch linken Subpulmonalventrikel umgeleitet und das Lungenvenenblut in den morphologisch rechten Systemventrikel. Als Folge muss die rechte Herzkammer den Systemkreislauf aufrechterhalten, was zu einer chronischen Druckbelastung und im Langzeitverlauf zu einer eingeschränkten Funktion des morphologisch rechten Systemventrikels mit konsekutiver Herzinsuffizienz führen kann (Carrel and Pfammatter 2000).

Aufgrund der abnormen Hämodynamik und der chronischen Druckbelastung des rechten Ventrikels sind die Patienten sowohl für eine verminderte regionale Myokardkontraktilität des morphologisch rechten Systemventrikels als auch

dyssynchrone Kontraktionsabläufe prädisponiert. Die klinische Bedeutung der Dyssynchronie ist bei Patienten nach Vorhofumkehroperation noch nicht vollständig geklärt.

Die Gewebedopplerechokardiographie hat sich seit einigen Jahren bewährt, um myokardiale Wandgeschwindigkeiten zu erfassen (Notabartolo, Merlino et al. 2004). Chow et al konnten mittels dieser Methodik eine rechtsventrikuläre Dyssynchronie und eine interventrikuläre Dyssynchronie zwischen beiden Ventrikeln nachweisen (Chow, Liang et al. 2008). Aufgrund der Beeinflussbarkeit durch umliegende Strukturen und Passivbewegungen des Herzens sind diese Geschwindigkeitsparameter allerdings oft nicht ausreichend, um die verspätete Kontraktion des Myokards adäquat zu erfassen.

Wesentlich besser eignet sich die regionale myokardiale Deformation (Strain), um eine vorliegende Verzögerung der Myokardkontraktion zu erfassen. Diese kann ebenfalls mit Hilfe der Gewebedopplerechokardiographie bestimmt werden. Limitierend hierbei ist allerdings die Abhängigkeit der Methode von der Bildrate und der Winkelgegebenheit (Kowalski, Herregods et al. 2003; Yip, Abraham et al. 2003; Sutherland, Di Salvo et al. 2004; Hanekom, Cho et al. 2007).

Ein neues Verfahren zur Berechnung der myokardialen Deformation stellt die 2D-Strain Methode dar. Hierbei werden durch Verfolgung von akustischen Markern im B-Bild der konventionellen echokardiographischen Aufnahme Deformationsparameter wie Strain und Strain Rate, d.h. die Deformationsrate pro Zeiteinheit berechnet (Leitman, Lysyansky et al. 2004). Die wesentlichen Vorteile dieser Methode bestehen darin, dass die Myokarderkenntung über mehrere Herzzyklen völlig automatisiert ist und dass die Methode unabhängig vom Schallwinkel ist. Somit ist eine vereinfachte und verlässlichere Auswertung möglich.

Ziel der Studie war daher die Erfassung dyssynchroner Kontraktionsabläufe mittels der neuen 2D-Strain Methode bei Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel nach Vorhofumkehroperation. Außerdem sollte der Zusammenhang zwischen kardialer Dyssynchronie und der regionalen und globalen Funktion des morphologisch rechten Systemventrikels untersucht werden. Ein weiteres Ziel hierbei

war die Ermittlung möglicher Einflussfaktoren, die zum Entstehen einer solchen Dyssynchronie beitragen.

Darüber hinaus sollte die Bedeutung des Herzinsuffizienzmarkers NT-proBNP bei Patienten mit d-TGA nach Vorhofumkehroperation geklärt werden.

2. Echokardiographische Diagnostik

2.1 Konventionelle Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie gehört bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern neben EKG, Spiroergometrie und MRT zu den klinischen Standardmethoden der Routinediagnostik und hat die Diagnostik angeborener Herzfehler wesentlich vereinfacht und verbessert.

Der große Vorteil der Echokardiographie ist die fehlende Strahlenbelastung und die beliebige Wiederholbarkeit der Untersuchung zur Verlaufskontrolle. Neben der Beurteilung der Morphologie von Herzstrukturen ist auch die Beurteilung der myokardialen Funktion ein wesentlicher Bestandteil. Eine Quantifizierung der systolischen Funktion der linken Herzkammer ist mittels M-Mode und Anwendung der Teichholz-Formel möglich. Zur Beurteilung der rechtsventrikulären systolischen Funktion können diese Parameter nicht eingesetzt werden. Daher kommen hier planimetrische Verfahren zum Einsatz, die aufgrund der atypischen Form und der Trabekulisierung des rechten Ventrikels jedoch ebenfalls erschwert sind. Dennoch kann man mit dieser Methode die Ejektionsfraktion (EF) berechnen und damit die globale rechtsventrikuläre Funktion einschätzen.

2.2 Myokardiale Funktionsanalyse mittels 2D-Strain Imaging

Die 2D-Strain-Methode erlaubt eine sehr detaillierte zweidimensionale Analyse des Kontraktionsverhaltens einzelner Myokardsegmente. Dabei werden Bildpunkte im Myokard erkannt und über den Verlauf eines Herzzyklus verfolgt. Aus dem zurückgelegten Weg kann über den Geschwindigkeitsvektor die myokardiale Deformation (Strain) und die Deformationsrate pro Zeiteinheit (Strain Rate) bestimmt werden. Das beim Gewebedoppler erforderliche zeitaufwändige manuelle „Tracking“, d.h. die Nachverfolgung gleicher Myokardstrukturen über den Verlauf mehrerer

Herzzyklen, entfällt und macht die Methode für den klinischen Alltag interessant. In zahlreichen Studien ist die Methode bereits weitgehend validiert (Jamal, Bergerot et al. 2003; Leitman, Lysyansky et al. 2004; Amundsen, Helle-Valle et al. 2006; Langeland, Wouters et al. 2006; Knebel, Schattke et al. 2008; Knirsch, Dodge-Khatami et al. 2008).

2.2.1 Strain

Strain ist definiert als Deformierung eines Objektes bezüglich seiner ursprünglichen Größe.

Strain ermöglicht eine Beurteilung der regionalen Verformung des Herzmuskels.

Mathematisch lässt sich die Deformierung mit folgender Formel beschreiben:

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

L steht dabei für die Endlänge und L_0 für die Ausgangslänge des untersuchten Objektes. Der maximale systolische Strain steht für die maximale Kontraktion während der Systole.

2.2.2 Strain Rate

Die Strain Rate ist definiert als Deformationsrate pro Zeiteinheit. Mittels Strain Rate lässt sich folglich die Geschwindigkeit der Myokarddeformierung bestimmen.

Die Strain Rate lässt sich folgendermaßen ausdrücken:

$$\text{Strain Rate (SR)} = v_2 - v_1 / L$$

v_1 und v_2 sind die Geschwindigkeiten an den Endpunkten einer Strecke und L die Länge dieser Strecke.

2.3 Detektion dyssynchroner Kontraktionsabläufe

Als bevorzugte Methode zur Analyse dyssynchroner Kontraktionsabläufe hat sich die Echokardiographie hervorgehoben. Dabei können verschiedene echokardiographische Parameter herangezogen werden, z.B. SPWMD und Präejektionsintervalle (Pitzalis, Iacoviello et al. 2002; Jamal, Bergerot et al. 2003). Studien bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern zeigten jedoch, dass die Evaluation der kardialen Dyssynchronie bei dieser Patientengruppe am

zuverlässigsten mit der Messung der elektromechanischen Antwort und der regionalen Myokarddeformation (Strain) zu erfassen ist. In den letzten Jahren hat sich hierbei die Gewebedopplerechokardiographie bewährt (Bax, Bleeker et al. 2004; Abd El Rahman, Hui et al. 2005), (Rentzsch, Abd El Rahman et al. 2005). Mittels dieser Methode konnte bereits sowohl eine rechtsventrikuläre Dyssynchronie als auch eine interventrikuläre Dyssynchronie zwischen den Ventrikeln bei Patienten nach Vorhofumkehroperation nachgewiesen werden (Chow, Liang et al. 2008).

Die neue 2D-Strain Methode, welche in unserer Studie evaluiert werden soll, stellt ebenfalls ein wichtiges Verfahren zur Erfassung kardialer Dyssynchronie dar (Suffoletto, Dohi et al. 2006; Delgado, Ypenburg et al. 2008). Allerdings sind die Erfahrungen mit dieser Methode noch begrenzt.

3. Natriuretische Peptide

Sowohl das natriuretische Peptid BNP (brain natriuretic peptide) als auch sein biologisch inaktives N-terminales Fragment (NT-proBNP) werden bei erhöhter myokardialer Wandspannung und bei myokardialer Ischämie vorwiegend vom linken Ventrikel sezerniert. Eine Erhöhung der Plasmakonzentration von NT-proBNP kann schon im Frühstadium einer Herzinsuffizienz nachgewiesen werden und korreliert sehr gut mit deren Ausprägung im weiteren Verlauf. In verschiedenen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass bei Patienten nach Vorhofumkehroperation die Höhe der NT-proBNP-Konzentration mit der Funktion im morphologisch rechten Systemventrikel korreliert. Ob ein dyssynchrones Kontraktionsverhalten bei diesen Patienten mit der NT-proBNP-Konzentration in Zusammenhang steht ist bislang unklar.

4. Das Krankheitsbild der Transposition der großen Arterien

4.1 Pathophysiologie

Die Transposition der großen Arterien ist eine angeborene Fehlbildung, bei der die Aorta mit dem rechten Ventrikel und die Pulmonalarterie mit dem linken Ventrikel verbunden ist. Bei der kompletten Transposition der großen Arterien besteht eine ventrikulo-arterielle Diskordanz bei erhaltener atrio-ventrikulärer Konkordanz. Diese entsteht embryologisch, wenn das Conus-Truncus-Septum sich nicht spiralg windet, sondern gerade herunterwächst, so dass die Aorta in Dextroposition (d-TGA), also rechts und posterior der Pulmonalarterie aus dem morphologisch rechten Systemventrikel entspringt. Lungen- und Systemkreislauf sind damit nicht hintereinander geschaltet und bilden zwei separate Kreisläufe. Es gelangt somit kein sauerstoffreiches Blut in den Systemkreislauf. Beim Fötus wird dies noch durch natürliche Querverbindungen in Form des Ductus arteriosus Botalli oder eines offenen Foramen ovale zwischen den beiden Vorhöfen ausgeglichen. Verschliessen sich nach der Geburt diese Verbindungen, ist ein Überleben nur möglich, wenn eine zusätzliche Shuntverbindung wie ein Ventrikelseptumdefekt besteht. Unbehandelt versterben 50% der Patienten mit intaktem Ventrikelseptum innerhalb der ersten Lebensmonate. Die Patienten werden meist nach der Geburt symptomatisch und fallen durch eine tiefe Zyanose auf. Ein kurzer Hypoxietest mit fünfminütiger Gabe von Sauerstoff zur Abgrenzung gegenüber einer Lungenerkrankung führt zu keiner Besserung. Nach Ausgleich der oft durch Hypoxie bedingten Zyanose ist ein rascher interventioneller bzw. chirurgischer Eingriff notwendig.

Bei der korrigierten Transposition der großen Arterien, auch als l-TGA oder kongenital korrigierte Transposition bezeichnet, sind der rechte und linke Ventrikel inklusive dazugehöriger AV-Klappe vertauscht und die großen Arterien entspringen somit ebenfalls aus den „falschen“ Ventrikeln. Der linke Vorhof fördert sauerstoffreiches Blut in den rechten Ventrikel und von dort gelangt das Blut in die Aorta. Das venöse Blut wird aus dem rechten Atrium durch den linken Ventrikel in die Lungen gefördert. Aufgrund der ventrikulo-arteriellen und atrio-ventrikulären Diskordanz ist jedoch ein funktionierender Blutkreislauf gegeben und die Kinder erscheinen nach der Geburt zunächst oft herzgesund.

4.2 Therapiemöglichkeiten

Als erste Behandlungsmaßnahme erfolgt häufig eine Atrioseptostomie nach Rashkind im Rahmen einer Herzkatheterdiagnostik (Rashkind and Miller 1966). Hierbei wird ein Ballonkatheter durch das meist noch offene Foramen ovale geführt und geblockt zurückgezogen. So kann oxygeniertes Blut auf Vorhofebene mit sauerstoffarmem venösen Blut gemischt werden.

Bei Patienten mit d-TGA und vorliegendem Ventrikelseptumdefekt kann eine Umkehr der Arterien auf Ventrikel Ebene durchgeführt werden (OP nach Rastelli). Bei Patienten mit d-TGA und intaktem Ventrikelseptum war bis Ende der 1980er die Vorhofumkehroperation nach Senning oder Mustard die Standardtherapie. Die Idee einer Umleitung des venösen Blutes in den linken Subpulmonalventrikel auf Vorhofebene setzte Senning erstmals im Jahr 1959 um (Senning 1959). Durch Entfernung des Vorhofseptums und Anlage eines Vorhoftunnels, den man auch als Baffle bezeichnet, wird primär das Hohlvenenblut in den morphologisch linken Subpulmonalventrikel geleitet. Das Lungenvenenblut umspült den Vorhoftunnel und gelangt automatisch in den morphologisch rechten Systemventrikel. Mustard beschrieb 1964 eine alternative Vorgehensweise, bei der nicht autologes Vorhofgewebe wie bei Senning, sondern Perikard oder synthetisches Gewebe für die interatriale Umleitung benutzt wurde (Mustard 1964). Seit den 1990ern ist die arterielle Switch-Operation die Methode der Wahl. Die anatomische Korrektur auf arterieller Ebene gelang erstmals 1975 durch Jatene bzw. Yacoub (Jatene, Fontes et al. 1982). Hierbei werden Aorta und Pulmonalarterie supra-avalvulär abgesetzt und ausgetauscht. Zusätzlich müssen die Koronararterien neu in die neue Aorta implantiert werden, da die Koronargefäße sonst venös und mit Niederdruck durchblutet würden.

4.3 Langfristiger Verlauf nach Vorhofumkehroperation

Die Operationsletalität liegt je nach Zentrum zwischen 1% und 9%. Die 10-Jahres-Überlebensrate wird bei Moons et al für Patienten, die nach Senning oder Mustard operiert wurden, mit 78% angegeben (Moons, Gewillig et al. 2004). Sarker et al geben für Patienten, die nach Senning operiert wurden, eine 10-Jahres-Überlebensrate von 94% an, für die nach Mustard operierten Patienten wird eine 10-Jahres-Überlebensrate von 82% angegeben (Sarkar, Bull et al. 1999). Laut Kirjavainen et al überleben 12,8 Jahre nach Senning-Operation 90% der Patienten (Kirjavainen, Happonen et al. 1999). In einer Langzeitstudie von Williams et al wird für die Senning-Operation eine 10-Jahres-Überlebensrate von 74% und für die Mustard-Operation von 94% angegeben (Williams, McCrindle et al. 2003).

Als Todesursachen werden plötzlicher Herztod, Rechtsherzversagen und unbeherrschbare Arrhythmien beschrieben (Turina, Siebenmann et al. 1989; Gelatt, Hamilton et al. 1997; Birnie, Tometzki et al. 1998; Kirjavainen, Happonen et al. 1999; Sarkar, Bull et al. 1999; Carrel and Pfammatter 2000).

Ein Langzeitproblem stellt der morphologisch rechte Ventrikel in Systemposition dar, da er den Systemkreislauf aufrechterhalten muss und somit chronisch druckbelastet ist. Es ist früher oder später eine Dilatation und eine Insuffizienz der Kammer zu erwarten, die zur nicht mehr behandelbaren Herzinsuffizienz führen kann (Carrel and Pfammatter 2000). Dysfunktion und Versagen des morphologisch rechten Systemventrikels sind die wichtigsten Spätkomplikationen nach Vorhofumkehroperation (Turina, Siebenmann et al. 1989; Kirjavainen, Happonen et al. 1999; Sarkar, Bull et al. 1999; Carrel and Pfammatter 2000; Wells and Blackstone 2000; Dodge-Khatami, Kadner et al. 2005). Bei fast allen Patienten mit rechtsventrikulärer Dysfunktion lässt sich eine Trikuspidalklappeninsuffizienz als Ausdruck einer zunehmenden Ventrikeldilatation nachweisen. Peters et al geben eine Trikuspidalklappeninsuffizienz mit insgesamt 35% an, Wilson et al mit 40% (Wilson, Clarkson et al. 1998; Peters, Abdul-Khaliq et al. 2001).

III MATERIAL UND METHODIK

1. Patienten

1.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie umfasst insgesamt 77 Personen. Dabei wurden 48 Patienten mit d-TGA nach Vorhofumkehroperation mit 29 herzgesunden Probanden verglichen. Die Patienten waren in der kinderkardiologischen Ambulanz des Deutschen Herzzentrums in Berlin und des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar in regelmäßiger Betreuung. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung $22,7 \pm 6,5$ Jahre, mit einer Spannweite von 8 bis 45 Jahren. Zum Zeitpunkt der Vorhofumkehroperation lag das Alter im Mittel bei 13 Monaten. Das Alter der Probanden lag bei durchschnittlich $20,6 \pm 8,2$ Jahren mit einer Spannweite von 8 bis 42 Jahren.

Bei 30 der 48 Patienten mit d-TGA war eine Vorhofumkehroperation nach Senning, bei 18 Patienten eine Operation nach Mustard durchgeführt worden. Die Nachbeobachtungszeit (Follow-up) betrug durchschnittlich $21,6 \pm 5,5$ Jahre (8 bis 41 Jahre).

Bei allen Patienten wurde eine vollständige echokardiographische Untersuchung durchgeführt und ein 12-Kanal-EKG abgeleitet. Bei 22 Patienten wurde zusätzlich der NT-proBNP-Wert bestimmt.

1.2 Klinischer Zustand

In der Studie gab es 14 Schrittmacherträger: fünf hatten einen Zweikammerschrittmacher mit transvenöser Elektrode, vier einen AAI-Schrittmacher, drei einen CJM-Schrittmacher. Außerdem gab es jeweils einen Patienten mit einem VVI bzw. einem DDD-Schrittmacher. Sieben Patienten (15 %) wiesen eine Sinusknotendysfunktion auf. 21/48 (44 %) Patienten erhielten eine medikamentöse Dauertherapie, davon nahmen 14 ACE-Hemmer ein.

2. Transthorakale Echokardiographie

Bei allen Patienten und Probanden wurde ein transthorakales Echokardiogramm durchgeführt. Die Aufnahmen wurden mit einem 2,5 bis 3,5 MHz Schallkopf eines Vivid 7 Ultraschallgerätes der Firma General Electrics (GE Vingmed, Horten, Norway) durchgeführt. Zweidimensionale myokardiale Aufnahmen im Echtzeit-Modus wurden sowohl für die rechte, als auch für die linke Herz-Kammer im apikalen Vierkammerblick angefertigt und als digitale Loop-Sequenzen gespeichert. Für die 2D-Strain Aufnahmen war es wichtig, eine Bildrate von 60 bis 80 Bildern pro Sekunde einzustellen, um eine gute Qualität für die spätere Analyse zu erreichen. Die Aufnahmen wurden nach Transfer zu einer Bilddatenbank mittels einer speziellen Software an einem Echopac Server standardisiert ausgewertet. Bei der Patientengruppe wurde besondere Sorgfalt darauf gelegt, dass der dilatierte morphologisch rechte Systemventrikel mit der freien rechtsventrikulären Wand komplett aufgenommen wurde. Jeder Loop umfasste 3 vollständige Herzzyklen.

2.1 Echokardiographische Standardmessungen

2.1.1 Rechts- und linksventrikuläre Fläche und Ejektionsfraktion

Bei allen Patienten und Herzgesunden wurde die enddiastolische und endsystolische Fläche des rechten und linken Ventrikels planimetrisch ermittelt und mit der modifizierten Simpson-Formel die Ejektionsfraktion beider Kammern berechnet:

$$EDV = (LVLd/9) \times [(4 \times LVFd \text{ kA MV} + 2 \times LVFd \text{ kA PM}) + \sqrt{(LVFdkaMV \times LVdkAPM)}]$$

$$ESV = (LVLS/9) \times [(4 \times LVFs \text{ d kA MV} + 2 \times LVFs \text{ kA PM}) + \sqrt{(LVFsKAMV \times LVfskAPM)}]$$

$$EF (\%) = EDV - EVS / EDV \times 100$$

Dabei steht EDV für das enddiastolische Volumen nach Simpson und ESV für das endsystolische Volumen nach Simpson.

Im Gegensatz zur Fläche-Länge-Formel (area-length formula) scheint die modifizierte Simpson-Formel vor allem bei asymmetrischen Ventrikelgeometrien vorteilhafter zur Berechnung der Volumina zu sein.

2.1.2 Tei-Index

Bei allen Probanden wurde der sogenannte Tei-Index bestimmt, der eine Aussage über die globale myokardiale Funktion ermöglicht (Tei, Ling et al. 1995). Er besitzt neben einer systolischen auch eine diastolische Komponente. Der Tei-Index wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Tei-Index} = (a-b)/b = (\text{ICT} + \text{IRT}) / \text{Ejektionszeit}$$

Dabei stellt die ICT die isovolumetrische Kontraktionszeit und die IRT die isovolumetrische Relaxationszeit dar.

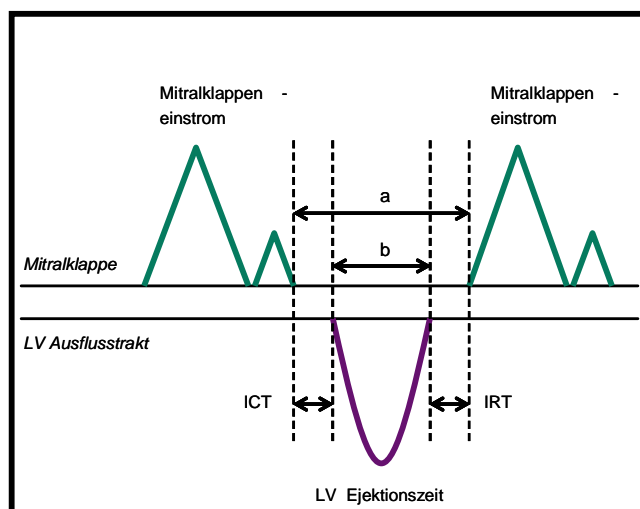


Abb.1: Schematische Darstellung der Doppler-Intervalle zur Berechnung des Tei-Indexes (Tei, Ling et al. 1995).

Beim systemisch rechten Ventrikel werden im Vergleich zum systemisch linken Ventrikel der Trikuspidalklappeneinstrom und die Ejektionszeit über der Aortenklappe zur Berechnung des Tei-Indexes herangezogen. Generell werden Werte $> 0,5$ als pathologisch angesehen.

2.1.3 Auswertung der Doppler-Einstromprofile über den Herzklappen

Im apikalen Vierkammerblick wurden die Einstromprofile über Mitral-, Trikuspidal-, Aorten- und Pulmonalklappe abgeleitet. Darüber konnte für alle vier Klappen die transvalvuläre Flussgeschwindigkeit, die Klappenöffnungszeit und die Klappenschlusszeit bestimmt werden. Über Mitral- und Trikuspidalklappe wurde die maximale Flussgeschwindigkeit der frühdiastolischen Relaxation (E-Welle) und der Vorhofkontraktion (A-Welle) erhoben. Darüber hinaus wurde die Dezelerationszeit der AV-Klappen bestimmt, die Zeit vom Maximum der Geschwindigkeit bis zum maximalen Abfall. Für die Aorten- und die Pulmonalklappe wurde zudem die VTI bestimmt. Die VTI (velocity time integral) ist ein Maß für die Flussgeschwindigkeit über den Klappen während der Systole und ist proportional zum kardialen Auswurf. Da die Flussgeschwindigkeit während des Auswurfs in pulsatiler Weise schwankt, wird sie als Integral summiert.

2.1.4 Präejektionsintervall

Eine Möglichkeit zur Analyse einer interventrikulären Dyssynchronie liefert die dopplerechokardiographische Bestimmung der Präejektionszeiten anhand der Ausstromprofile über der Pulmonal- und Aortenklappe. Die Präejektionszeiten sind die Zeitintervalle zwischen Beginn des QRS-Komplexes und dem Beginn des rechtsventrikulären bzw. linksventrikulären Auswurfs. Aus der Differenz der Präejektionsintervalle des LV vom RV lässt sich der interventrikuläre mechanische Delay berechnen. Von einem signifikanten Delay spricht man bei einer Differenz der Intervalle von über 40 ms.

2.1.5 Paradoxindex

Mit Hilfe des Paradoxindex lässt sich das Ausmaß einer paradoxen Septumbewegung quantifizieren. In der parasternalen kurzen Achse im konventionellen Echobild wird auf Papillarmuskelebene die Exzentrizität des linken Ventrikels gemessen. Die Länge des Durchmessers von der septalen Wand zur LV-Hinterwand wurde als D1 definiert. Die Länge des dazu rechtwinkeligen Durchmessers zwischen anteriorer und inferiorer linksventrikulärer Wand wurde als

D2 definiert. Die linksventrikuläre Exzentrizität am Ende der Systole bzw. Diastole wurde als D2/D1 definiert. Der Paradoxindex wurde durch Division von D2/D1 am Ende der Diastole durch D2/D1 am Ende der Systole ermittelt:

$$\text{Paradoxindex} = (\text{D2/D1 enddiastolisch}) / (\text{D2/D1 endsystolisch})$$

2.2 Analyse der regionalen myokardialen Funktion mittels 2D-Strain Imaging (speckle tracking)

2.2.1 Methodische Grundlagen

Bei 2D-Strain Imaging handelt es sich um eine neue Methode auf dem Gebiet der myokardialen Funktionsanalyse, die auf der Grundlage von Bildpunkten (sogenannten speckles), die automatisiert verfolgt werden (sogenanntes speckle tracking), beruht. Diese Methode stellt eine Weiterentwicklung der eindimensionalen und auf Gewebedoppler-Daten beruhenden Bewegungsanalyse dar, da sie eine objektive Analyse der Herzbewegung in zwei Dimensionen- in longitudinaler und radialer Bewegungsrichtung ermöglicht. Beim speckle tracking werden Bildpunkte aufgrund ihrer spezifischen Graustufe in aufeinander folgenden B-Bildern identifiziert und ihre Positionsänderung im Verlauf eines Herzzyklus verfolgt. Bei den Bildpunkten handelt es sich um 20-40 Pixel große Punkte, die natürliche akustische Marker im Myokard darstellen. Diese entstehen aus Interferenzen der Ultraschallstrahlen im Myokard. Aus der Positionsänderung zweier Bildpunkte zueinander können über den Geschwindigkeitsvektor die lokale Gewebegeschwindigkeit erfasst und die myokardiale Deformation bzw. die Deformationsrate berechnet werden.

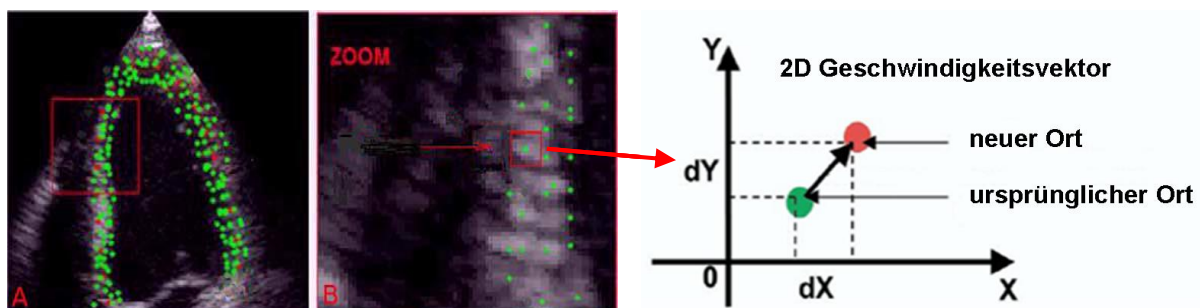


Abb.2: 2D-Strain Methode mit Verfolgung der Bildpunkte und Ermittlung der Deformationsparameter aus dem Geschwindigkeitsvektor.

2.2.2 Fehlerquellen

Limitiert wird das speckle tracking jedoch durch eine zu niedrige Bildrate beziehungsweise durch eine zu geringe laterale Auflösung, die vor allem bei großen Herzkammern auftreten kann. Bei sehr geringer Bildrate kann das Graupunktmuster von Bild zu Bild so stark variieren, dass die Verfolgung der Bildpunkte erschwert oder sogar unmöglich wird. Andererseits führt eine zu hohe Bildrate zu einer erschwerten Nachverfolgung der Bildpunkte in transversaler Richtung. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass zur Berechnung der Deformationsparameter eine Bildrate von mindestens 30Hz notwendig ist, andererseits 100 Hz nicht überschritten werden sollte (Kaluzynski, Chen et al. 2001; Reisner, Lysyansky et al. 2004). Optimalerweise sollte eine Bildrate von 60-80 Hz angestrebt werden.

2.2.3 Datenakquisition

Zur Analyse der Myokardfunktion mittels 2D-Strain wurden bei allen Patienten und Probanden B-Bild-Aufnahmen der rechten und linken Herzkammer im apikalen Vierkammerblick angefertigt und als loop digital gespeichert. Bei der Auswertung dieser Aufnahmen wurde die longitudinale Deformation und die Deformationsrate für die freie rechtsventrikuläre-, die septale- und die freie linksventrikuläre Wand an jeweils drei Segmenten (basal, mittig, apikal) bestimmt. Um Bildraten zwischen 60-80 Hz zu erhalten, wurde das kleinstmögliche Ultraschallfenster genutzt. Die Analyse der B-Bild Aufnahmen erfolgte offline mittels einer speziellen Software (Echo Pac 6.1.0 GE Vigimed, Horten, Norway).

2.2.4 Durchführung der Analyse

Zur Bestimmung der myokardialen Funktionsparameter wurde zunächst der Untersuchungsbereich im apikalen Vierkammerblick ausgewählt. Hierzu wurden manuell verschiedene Punkte entlang der Myokardgrenze in der freien rechtsventrikulären-, der septalen- und der freien linksventrikulären Wand gesetzt. Diese wurden automatisch zu einer Linie verbunden, so dass der zu untersuchende Myokardbereich (sogenannte region of interest, ROI) festgelegt war. Einzelne Punkte konnten nachträglich verschoben werden und die Breite der ROI konnte nachträglich vom Benutzer modifiziert werden. Insbesondere in der freien rechtsventrikulären Wand war ein optimales Platzieren der ROI notwendig, da das Myokard aufgrund seiner sehr ausgeprägten Wanddicke und Trabekularisierung schwierig zu erkennen ist. Das Programm stellte die Myokardbewegung automatisch über den Verlauf eines Herzzyklus dar, wobei darauf zu achten war, dass sich die ROI mit dem darunterliegenden Bild synchron mitbewegte. Der Untersuchungsbereich wurde automatisiert in drei Segmente unterteilt: basal, mittig und apikal. Anschließend erfolgte die Bewertung der Tracking-Qualität für jedes einzelne Segment durch die Software mit der Mitteilung, ob sich das jeweilige Segment zur Auswertung eignete oder nicht. Bei guter Tracking-Qualität erschien ein „V“ für „verified“, bei schlechter Qualität ein „X“ für „failed“. Bevor die Software die myokardialen Deformationsparameter berechnete, musste die Tracking-Qualität mit „V“ bewertet sein und der Untersucher musste die Bewertung manuell bestätigen. Die Software berechnete dann automatisch die myokardiale Geschwindigkeit, die myokardiale Deformation und die Deformationsrate pro Zeiteinheit für jedes einzelne Segment der jeweiligen Wand.

Die Ergebnisse wurden graphisch und numerisch wiedergegeben, wobei als Ergebnis Durchschnittswerte angegeben wurden. Die Parameter wurden als Kurven graphisch dargestellt, wobei die maximale Verkürzung des Myokards in der Systole (maximaler Strain) für die Berechnung von zeitlichen Verzögerungen im Kontraktionsablauf entscheidend war. Zur Berechnung dyssynchroner Kontraktionsabläufe stellte dieser maximale Strain also die Grundlage dar, da es bei vorliegender Dyssynchronie zu einer verspäteten maximalen Deformation kam.

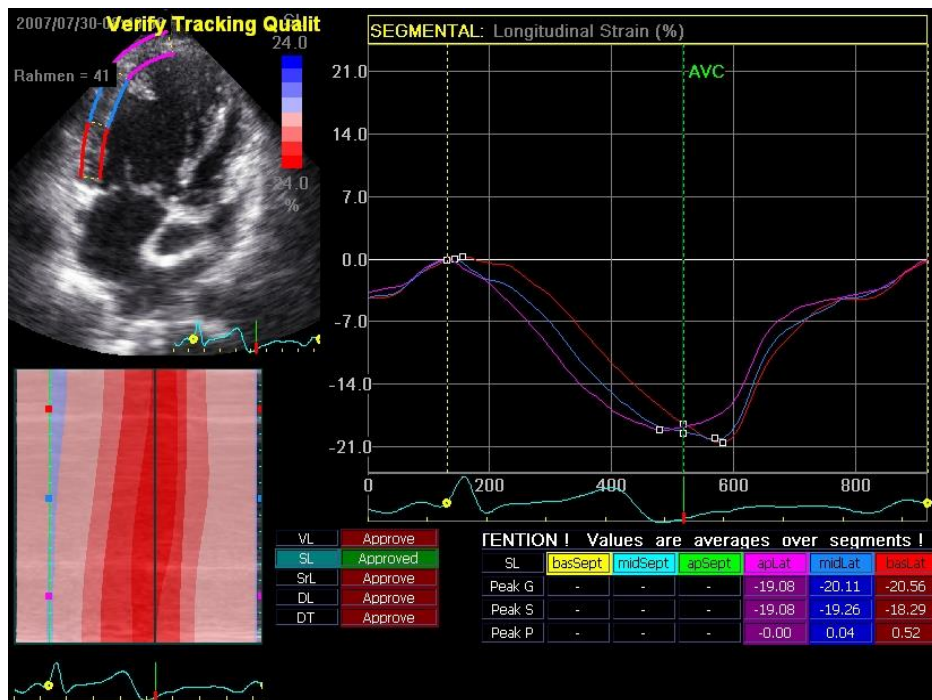


Abb.3: Kurvenverlauf und Absolutwerte der longitudinalen Deformation (Strain) an 3 Segmenten der freien rechtsventrikulären Wand in der 2D-Strain Analyse bei einem Patienten nach Vorhofumkehr-OP.

2.2.5 Berechnung der Geschwindigkeit und Deformationsparameter

Die Parameter myokardiale Wandgeschwindigkeit, Strain und Strain Rate werden in longitudinaler Richtung am interventrikulären Septum sowie an der freien linken und rechten Ventrikelwand bestimmt.

Der Herzzyklus lässt sich in vier Phasen einteilen:

1. isovolumetrische Kontraktion
2. Systole
3. isovolumetrische Relaxation
4. Diastole.

In der Systole bewegt sich die Herzbasis in Richtung Apex. Dabei kommt es zu einer radialen Myokardverdickung und einer longitudinalen Myokardverkürzung. In der Diastole laufen die entsprechend entgegengesetzten Vorgänge ab. Diese Bewegungen lassen sich anhand der Parameter Strain, Strain Rate und Geschwindigkeit quantifizieren.

2.2.5.1 Myokardiale Wandgeschwindigkeit: Tissue velocity

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

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

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

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

Während des Verlaufs eines Herzzyklus lässt sich eine Geschwindigkeitskurve mit drei Spitzen erkennen. Die erste Spitze tritt in der Systole auf während der Bewegung der Herzbasis in Richtung Apex. In der Diastole gibt es einen zweigipfligen Verlauf mit einem frühdiastolischen Gipfel während der passiven Ventrikelfüllung und einen spätdiastolischen während der aktiven Füllung.

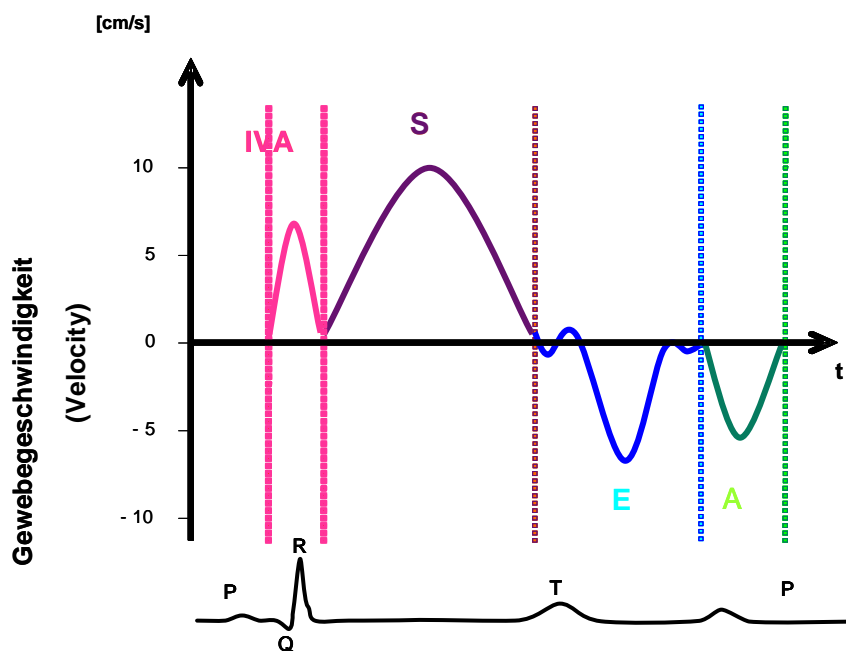


Abb.4 : Charakteristischer Kurvenverlauf der myokardialen Wandgeschwindigkeit (Tissue Velocity) mit Spitzen in der systolischen (S), frühdiastolischen (E) und spätdiastolischen (A) Phase.

2.2.5.2 Strain

Strain ist definiert als Deformierung eines Objektes bezüglich seiner ursprünglichen Größe. Strain wird gebildet durch Integration der Strain Rate über die Zeit. Als Einheit fungiert die prozentuale Verkürzung ausgehend von der Ursprungslänge. Ein positiver Strain bezeichnet eine Myokardverlängerung gegenüber der Anfangslänge, ein negativer Strain entsprechend eine Myokardverkürzung.

Mathematisch lässt sich die Deformierung mit folgender Formel beschreiben:

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

L steht dabei für die Endlänge und L_0 für Ausgangslänge des untersuchten Objektes. Der maximale systolische Strain steht für die maximale Verkürzung während der Systole. Die Berechnung der longitudinalen Deformation (Strain) basiert auf der Lagranian-Formel:

$$\varepsilon = (L - L_0) / L_0 = dL / L_0$$

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

Da sich in der Systole der Herzmuskel maximal verkürzt und in der Diastole maximal ausdehnt, entsteht ein Kurvenverlauf der Deformation mit einem Peak.

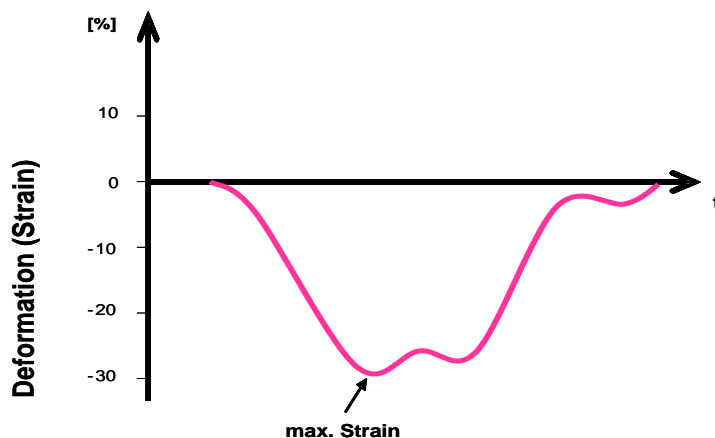


Abb.5: Kurvenverlauf der Deformation (Strain) mit einem systolischen Maximum (siehe Pfeil) während der Systole.

2.2.5.3 Strain Rate

Die Strain Rate ist definiert als Deformationsrate pro Zeiteinheit, also als zeitliche Veränderung, mit der die Deformation stattfindet. Sie ist äquivalent zur Verkürzungsgeschwindigkeit pro Faserlänge, die Einheit ist 1/s. Sie wird berechnet, indem die Differenz der Myokardgeschwindigkeit zwischen zwei benachbarten Punkten mit definierter Distanz durch die Ursprungsdistanz dividiert wird.

Die Strain Rate lässt sich folgendermaßen ausdrücken:

$$\text{Strain Rate (SR)} = v_2 - v_1 / L$$

v_1 und v_2 sind die Geschwindigkeiten an den Endpunkten einer Strecke und L die Länge dieser Strecke. In Analogie zum Strain nimmt die Strain Rate bei Myokardausdehnung positive Werte und bei Myokardverkürzung negative Werte an.

Typische Merkmale der Strain-Rate-Kurve sind ein maximaler negativer Ausschlag in der Systole, sowie die beiden maximalen positiven diastolischen Ausschläge.

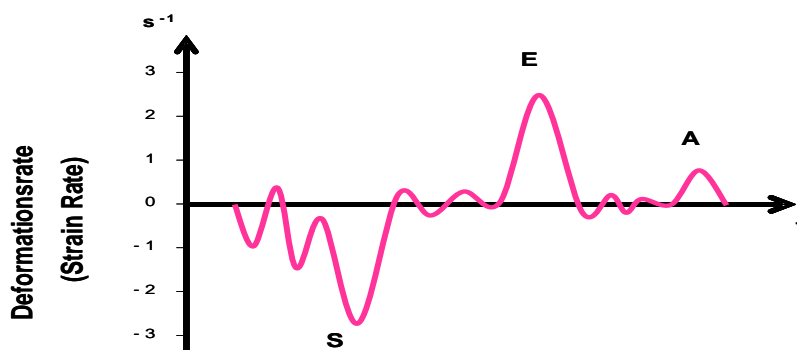


Abb.6: Kurvenverlauf der Deformationsrate (Strain Rate). Es zeigen sich Spitzen in der systolischen (S), frühdiastolischen (E) und spätdiastolischen (A) Phase, die sich spiegelbildlich zum Kurvenverlauf der Gewebegeschwindigkeit verhalten.

2.2.6 Ermittlung dyssynchroner Kontraktionsabläufe mit Hilfe von 2D-Strain

Zum Dyssynchronienachweis wurde die inter- und intraventrikuläre Kontraktionsverzögerung bestimmt. Dazu wurde im apikalen Vierkammerblick für die freie rechtsventrikuläre-, die septale- und die freie linksventrikuläre Wand an drei Punkten die maximale Deformation und das Zeitintervall vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Erreichen dieser maximalen Deformation bestimmt und daraus der Mittelwert für jede Myokardwand berechnet. Die Differenz der Zeitintervalle aller drei Wände diente zur Beurteilung einer vorliegenden Dyssynchronie. Aus der Differenz des gemittelten Zeitintervalls der freien rechtsventrikulären Wand und der septalen Wand wurde die intraventrikuläre Verzögerung im rechten Ventrikel (RV-Delay) berechnet. Entsprechend wurde aus der Differenz zwischen der freien linksventrikulären und der septalen Wand der intraventrikulären Delay im linken Ventrikel (LV-Delay) ermittelt. Die zeitliche Kontraktionsverzögerung zwischen beiden Kammern erhält man durch die Differenz des gemittelten Zeitintervalls der rechtsventrikulären Wand und der linksventrikulären Wand (interventrikulärer Delay). Eine signifikante Dyssynchronie lag dann vor, wenn die zeitliche Kontraktionsverzögerung der Patienten außerhalb eines Bereiches des Mittelwertes der Probanden größer zwei Standardabweichungen lag.

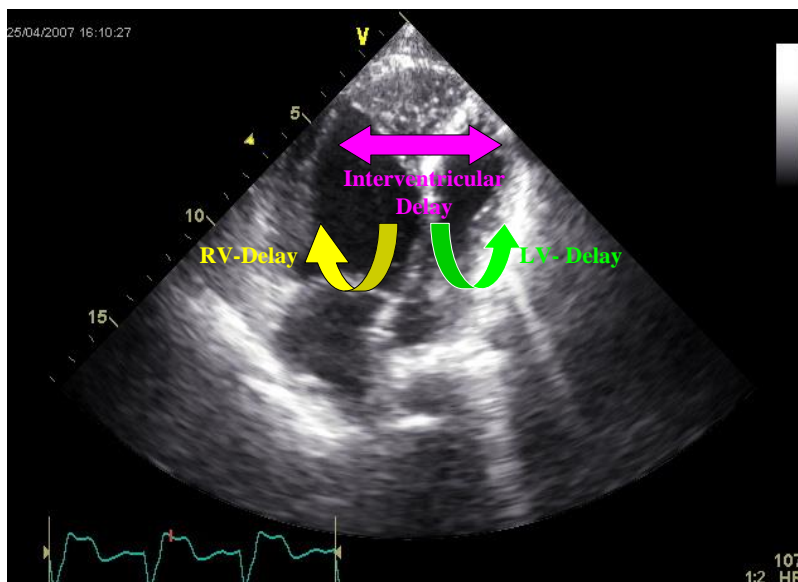


Abb.7: Bestimmung des interventrikulären Delay und der intraventrikulären Delays des rechten und linken Ventrikels zur Ermittlung dyssynchroner Kontraktionsabläufe.

3. Natriuretische Peptide

3.1 Biochemische Grundlagen

BNP (brain natriuretic peptide) ist ein natriuretisches Peptid, das vorwiegend von der linken Herzkammer bei erhöhter myokardialer Wandspannung sezerniert wird (Levin, Gardner et al. 1998). Dabei wird das Vorläuferprotein proBNP, welches in den Herzmuskelzellen exprimiert wird, in das aktive Hormon BNP und den N-terminalen Bestandteil NT-proBNP gespalten. Im Blut kann man sowohl den aktiven Metaboliten BNP, als auch das inaktive N-terminale Fragment des proBNP, NT-proBNP, messen (Koch, Zink et al. 2006).

BNP führt zu einer Erweiterung von Blutgefäßen sowie einer Senkung des Blutdruckes. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) wird durch BNP supprimiert. Damit hat das Hormon durch Reduktion von Angiotensin II eine vasodilatierende Eigenschaft. Durch Reduktion von Aldosteron besitzt es zudem diuretische Eigenschaften. Darüber hinaus hemmt BNP die Endothelinfreisetzung und bewirkt eine Stickstoffsekretion, was ebenfalls vasodilatierend wirkt.

3.2 Klinische Bedeutung

Die Bestimmung von BNP oder NT-proBNP gibt einen Hinweis für das Vorliegen einer links- und einer rechtsventrikulären Dysfunktion. Sowohl eine Druck- als auch eine Volumenbelastung korrelieren mit der BNP- bzw. der NT-proBNP-Konzentration (Levin, Gardner et al. 1998; Law, Keller et al. 2005). Bei Belastung der linken Kammer ist dabei die Hormonkonzentration stärker erhöht als bei Belastung der rechten Kammer. NT-proBNP bzw. BNP eignen sich besonders, um eine linksventrikuläre Dysfunktion zu diagnostizieren, da das Hormon schon in einem recht frühen Stadium erhöht sein kann. So kann die Bestimmung des Hormons auch bei asymptomatischen Patienten zur Diagnostik von Krankheiten genutzt werden. Auch bei Patienten mit Transposition der großen Arterien nach Vorhofumkehroperation hat sich gezeigt, dass BNP mit einer verminderten systolischen und diastolischen Funktion korreliert (Schaefer, Tallone et al.; Vogt, Kuhn et al. 2009). Außerdem scheint es ein prognostischer Marker für die Langzeit-Prognose dieser Patienten zu sein (Plymen, Hughes et al.). Chow et al. konnten

nachweisen, dass der Plasma-BNP-Spiegel bei Patienten nach Vorhofumkehr-OP die systolische und diastolische Funktion charakterisiert (Chow, Cheung et al. 2008).

3.3 Durchführung der Messung

Zur Bestimmung der NT-proBNP-Konzentrationen wurde von jedem Patient 5-10 ml Vollblut aus einer Armvene in eine Serum-Monovette entnommen. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme bei +4°C für zehn Minuten bei 8000 U/min zentrifugiert und die NT-proBNP-Konzentration im Serum mittels Immuno-Assay der Firma Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland auf einem modularen Analysegerät E 170 mit Elecsys Modul (Roche Diagnostics) bestimmt.

4. Statistische Auswertung

Die statistische Aufarbeitung erfolgte mit SPSS Statistics 18,0. Zunächst wurde eine deskriptive Analyse aller Daten vorgenommen. Um gleichnamige Variablen zwischen Patienten- und Probandengruppe zu vergleichen wurde der Mann-Whitney-Test angewandt. Weitere Gruppen wurden gebildet und ebenfalls mittels des Mann-Whitney-Test verglichen. Um Korrelationen zwischen Variablen innerhalb einer Gruppe herzustellen wurde der nicht-parametrische Spearman-Rangkoeffizient gebildet. Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant angesehen.

IV ERGEBNISSE

1. Ventrikuläre Dyssynchronie mit 2D-Strain Imaging

1.1 Definition von Dyssynchronie

Zum Dyssynchronienachweis wurde ein Normbereich der Delays (mechanischen Kontraktionsverzögerungen) der herzgesunden Kontrollgruppe festgelegt. Dieser ergab sich aus dem Mittelwert der Delays + / - zwei Standardabweichungen. Bei d-TGA-Patienten, bei welchen der Delay außerhalb eines Bereiches der doppelten Standardabweichung der Kontrollgruppe lag, konnte definitionsgemäß das Vorliegen einer Dyssynchronie nachgewiesen werden.

1.2 Elektromechanischer Delay

In der Patientengruppe konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe ein hochsignifikant verlängertes interventrikuläres Verzögerungsintervall (Delay) zwischen rechts- und linksventrikulärer Wand nachgewiesen werden ($p < 0,0001$) bei verspäteter Kontraktion im systemischem RV. Der intraventrikuläre RV-Delay war im Vergleich zum Kontrollkollektiv ebenfalls hochsignifikant reduziert ($p < 0,0001$). Der intraventrikuläre Delay des LV war ebenfalls signifikant reduziert ($p = 0,05$).

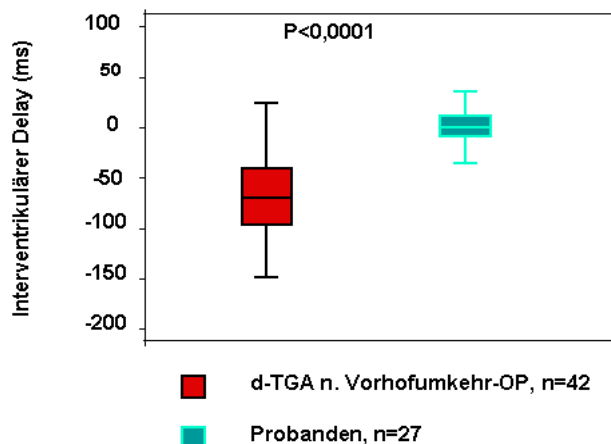


Abb.8: Vergleich des interventrikulären Delay zwischen d-TGA-Patienten und Herzgesunden.

1.3 Zeitintervalle

Patienten mit d-TGA nach Vorhofumkehr-OP wiesen im Vergleich zu den herzgesunden Probanden ein signifikant verlängertes Zeitintervall vom Beginn des QRS-Komplexes bis zur maximalen systolischen Deformation (time-to-peak) im RV auf ($p=0,002$). Dieses errechnete sich aus dem Mittelwert aus allen drei Regionen (basal, mittig und apikal) der RV-Wand. Die time-to-peak im LV der Patienten war dagegen signifikant verkürzt im Vergleich zur time-to-peak der Herzgesunden ($p=0,002$). Für die time-to-peak im interventrikulären Septum ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen.

Tab.1: Zeitintervalle vom Beginn des QRS-Komplexes bis zur maximalen Deformation (time-to-peak)

	Zeitintervall (time-to-peak) (ms) Patienten	Zeitintervall (time-to-peak) (ms) Probanden	p-Wert
RV (Mittelwert)	396,1 +/- 52,6	364,4 +/- 39,1	0,002
Septum (Mittelwert)	343,5 +/- 55,2	360,4 +/- 44,7	NS
LV (Mittelwert)	323,7 +/- 54,2	364,3 +/- 44,9	0,002

1.4 Interventrikuläre Dyssynchronie

Bei 30 der 42 untersuchten Patienten lag der interventrikuläre Delay außerhalb eines Bereiches der doppelten Standardabweichung der Kontrollgruppe mit einer verspäteten Kontraktion des RV. 71% der Patienten zeigten somit eine interventrikuläre Dyssynchronie zwischen dem morphologisch rechten Systemventrikel und dem morphologisch linken Subpulmonalventrikel mit einer verspäteten Kontraktion des RV mit einem durchschnittlichen Delay von 66,4 ms.

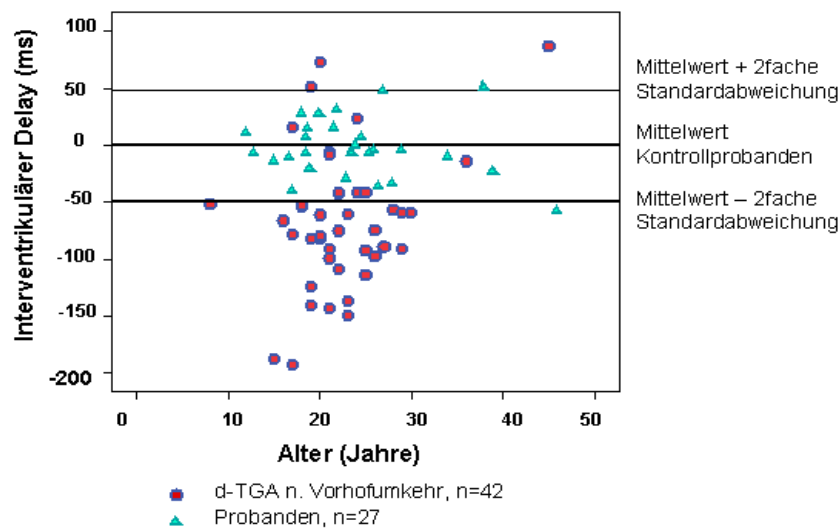


Abb.9: Einteilung der d-TGA Patienten und der Kontrollgruppe anhand der Werte für den interventrikulären Delay. Aufgetragen auf der Ordinate ist der Mittelwert der Kontrollgruppe für den interventrikulären Delay sowie die positive und negative 2-fache Standardabweichung der Kontrollgruppe. 71% der Patienten zeigten eine interventrikuläre Dyssynchronie zwischen dem morphologisch rechten Systemventrikel und dem morphologisch linken Subpulmonalventrikel mit einer verspäteten Kontraktion des RV.

Verglichen mit d-TGA Patienten ohne interventrikuläre Dyssynchronie wiesen Patienten mit interventrikulärer Dyssynchronie signifikant erhöhte Strain Rate Werte im mittigen Segment des linken Ventrikels sowohl in der Systole ($p=0,045$) als auch in der frühen Diastole auf ($p=0,025$). Ebenfalls signifikant erhöht war der basale

Strain Wert im LV ($p=0,043$) und die myokardiale systolische Wandgeschwindigkeit im LV ($p=0,01$).

1.5 Intraventrikuläre RV-Dyssynchronie

14 der 44 d-TGA-Patienten (31,8%) wiesen eine intraventrikuläre RV-Dyssynchronie mit einer verzögerten maximalen Deformation der freien vorderen rechtsventrikulären Wand im Vergleich zum interventrikulären Septum auf.

D-TGA-Patienten mit intraventrikulärer RV-Dyssynchronie (> 2 Standardabweichungen der Probanden) wiesen signifikant erhöhte NT-proBNP-Werte ($p=0,021$) und eine signifikant erniedrigte systolische Strain Rate im apikalen LV-Segment ($p=0,048$) auf. Zudem war bei Patienten mit intraventrikulärer RV-Dyssynchronie die maximale aortale Flussgeschwindigkeit signifikant erhöht ($p=0,008$), der maximale Druck während der Aortenklappenöffnung signifikant erhöht ($p=0,008$) und das aortic velocity time integral ebenfalls signifikant erhöht ($p=0,025$).

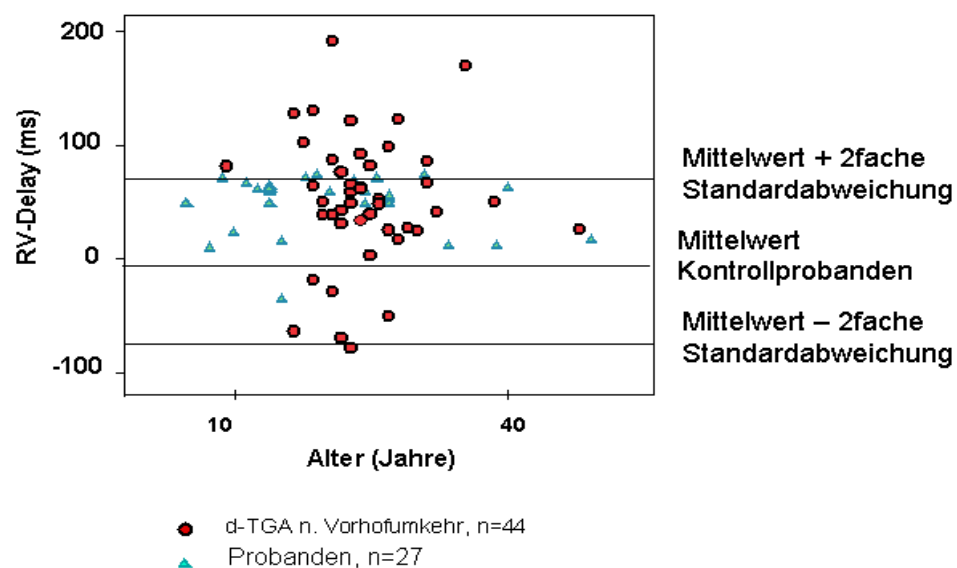


Abb.10: Einteilung der d-TGA-Patienten nach Vorhofumkehroperation und der gesunden Kontrollprobanden anhand der Werte für den intraventrikulären RV-Delay. Aufgetragen ist der Mittelwert der Kontrollgruppe für den intraventrikulären Delay sowie die positive und negative 2-fache Standardabweichung. 31,8 % der Patienten zeigten einen Wert außerhalb dieser doppelten Standardabweichung.

2. Einflussfaktoren der Dyssynchronie

2.1 Korrelationen mit dem interventrikulären Delay

Der interventrikuläre Delay zwischen RV und LV korrelierte invers signifikant mit der systolischen Deformation der septalen Wand (Strain IVS) ($r=-0,459$, $p=0,002$).

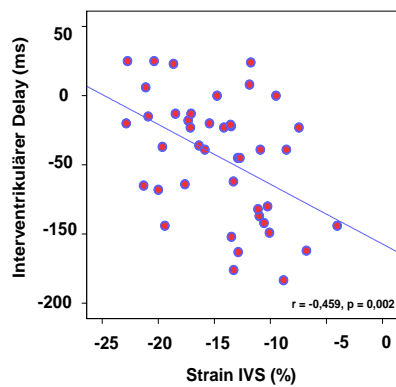


Abb.11: Korrelation von interventrikulärem Delay und Strain IVS.

Der interventrikuläre Delay korrelierte darüber hinaus invers signifikant mit der systolischen Deformation der freien rechtsventrikulären Wand (Strain RV) ($r=-0,315$, $p=0,042$).

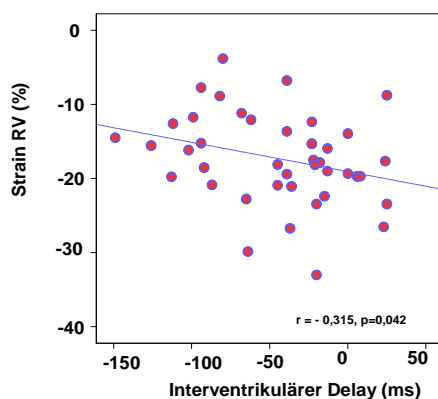


Abb.12: Korrelation von interventrikulärem Delay und RV Strain

Eine weitere signifikante inverse Korrelation zeigte sich zwischen dem interventrikulären Delay und dem Paradoxindex ($r=-0,415$, $p=0,028$).

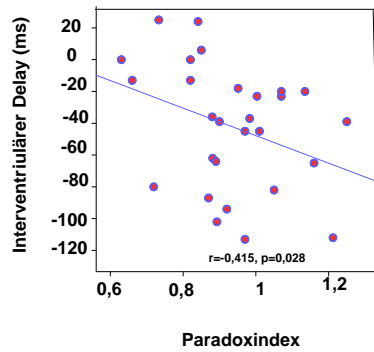


Abb.13 : Korrelation von interventrikulärem Delay und Paradoxindex

In Abb. 14 ist eine signifikante inverse Korrelation zwischen der systolischen Strain Rate im rechten Ventrikel und dem interventrikulären Delay veranschaulicht ($r=-0,424$, $p=0,006$).

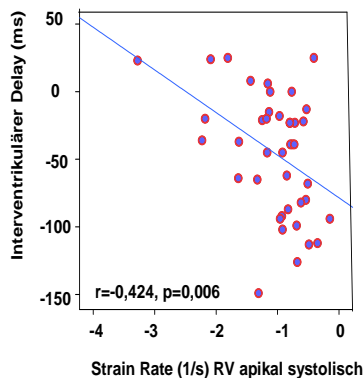


Abb.14: Inverse Korrelation zwischen interventrikulärem Delay und systolischer Strain Rate apikal im RV.

Das interventrikuläre Verzögerungsintervall korrelierte ebenfalls signifikant invers mit der maximalen Flussgeschwindigkeit der Trikuspidalklappe während der frühdiastolischen Relaxation (E-Welle) ($r=-0,359$, $p=0,029$). Eine weitere signifikante inverse Korrelation zeigte sich für das aortic velocity time integral ($r=-0,371$, $p=0,024$).

2.2 Korrelationen mit dem intraventrikulären rechtsventrikulären Delay

Der intraventrikuläre Delay im morphologisch rechten Systemventrikel korrelierte invers signifikant mit der Ejektionsfraktion der rechten Kammer (EF RV) ($r=-0,398$, $p=0,009$).

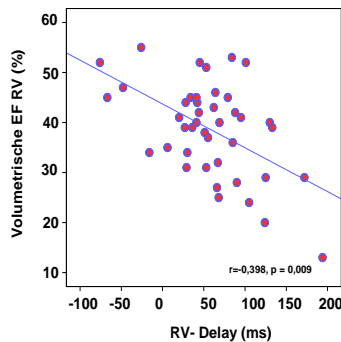


Abb.15: Korrelation von intraventrikulärem RV-Delay und RV EF.

Außerdem wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem intraventrikulären RV-Delay und dem Paradoxindex gefunden ($r=0,482$, $p=0,009$).

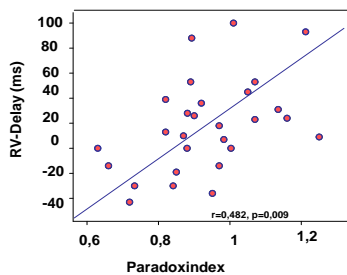


Abb.16: Korrelation von intraventrikulärem RV-Delay und Paradoxindex

Darüber hinaus korrelierte der RV-Delay mit der QRS-Breite innerhalb der Patientengruppe ($r=0,348$, $p=0,024$). Der interventrikuläre RV-Delay korrelierte außerdem signifikant mit der Aortenklappenöffnungszeit ($r=0,345$, $p=0,034$) und dem maximalen Druck während der Aortenklappenöffnung ($r=0,326$, $p=0,045$). Ebenfalls zeigte sich eine inverse Korrelation des RV-Delays sowohl mit der frühdiastolischen myokardialen Wandgeschwindigkeit ($r=-0,317$, $p=0,038$) als auch mit der spätdiastolischen myokardialen Wandgeschwindigkeit im RV ($r=-0,397$, $p=0,011$).

2.3 Korrelationen mit dem intraventrikulären linksventrikulären Delay

Der intraventrikuläre LV-Delay korrelierte signifikant mit der frühdiastolischen Strain Rate der freien RV-Vorderwand im mittigen Segment ($r=0,387$, $p=0,011$), der spätdiastolischen Strain Rate im RV im apikalen Segment ($r=0,472$, $p=0,004$). Zudem korrelierte der intraventrikuläre LV-Delay mit der maximalen Flussgeschwindigkeit über der Pulmonalklappe ($r=0,356$, $p=0,021$) und dem maximalen Druck während der Pulmonalklappenöffnungszeit ($r=0,388$, $p=0,026$). Das intraventrikuläre Verzögerungsintervall des LV korrelierte ebenso invers mit der frühdiastolischen myokardialen Wandgeschwindigkeit im rechten Ventrikel ($r=-0,529$, $p<0,0001$), der myokardialen Deformation im apikalen Segment des RV ($r=-0,432$, $p=0,005$), sowie der Strain Rate des LV im apikalen Segmentes in der späten Diastole ($r=-0,436$, $p=0,007$).

2.4 Einfluss von Reoperationen auf Dyssynchronie

Patienten mit d-TGA nach Vorhofumkehroperation und Reoperation zeigten eine signifikant verlängerte Kontraktionsverzögerung im linken Ventrikel ($p=0,0028$) gegenüber solchen, bei denen keine Reoperation durchgeführt wurde. Auch der interventrikuläre Delay war bei reoperierten Patienten signifikant verlängert gegenüber nicht Reoperierten ($p=0,024$). Kein signifikanter Unterschied wurde für den rechtsventrikulären Delay bei Patienten mit bzw. ohne Reoperation gefunden.

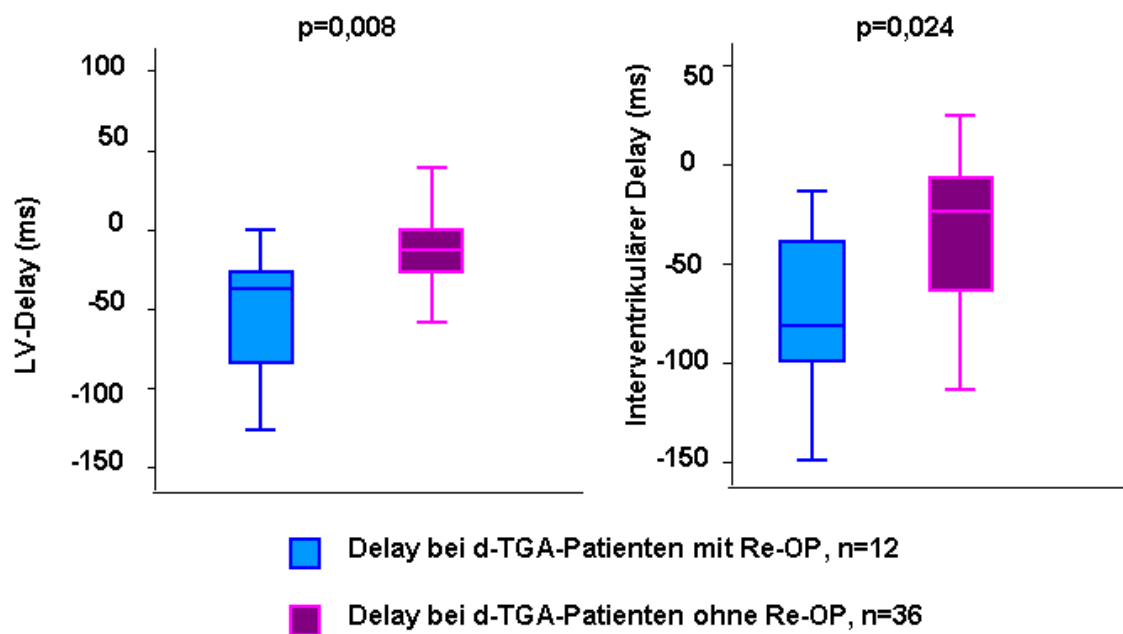


Abb.17: Gegenüberstellung des linksventrikulären- und interventrikulären Delays bei Patienten mit und ohne Reoperation.

3. Deformationsparameter Strain und Strain Rate

3.1 Regionale myokardiale Deformation (Strain)

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten sich bei den Patienten mit d-TGA nach Vorhofumkehroperation hochsignifikant reduzierte Strain-Werte für die freie RV-Vorderwand (Strain RV) ($p < 0,0001$) und die septale Wand (Strain IVS) ($p < 0,0001$) sowohl basal, mittig als auch apikal. Die Strain-Werte für die laterale Wand des linken Ventrikels (LV-Strain) zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe.

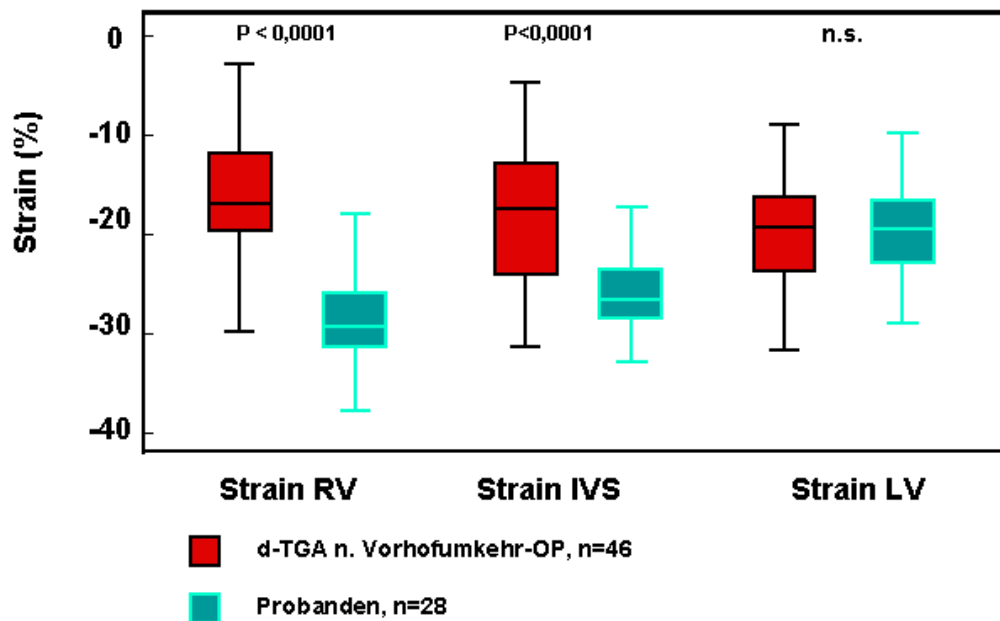


Abb.18: Vergleich der Strain-Werte zwischen d-TGA Patienten und gesunden Probanden für den rechten Ventrikel, das interventrikuläre Septum und den linken Ventrikel.

3.2 Korrelation mit der myokardialen Deformation (Strain)

Die myokardiale Deformation (Strain) im RV korrelierte signifikant mit der endsystolischen Fläche dieser Kammer ($r=0,391$, $p=0,009$). Außerdem wurde eine signifikante positive Korrelation des Strain im rechten Ventrikel mit der rechtsventrikulären enddiastolischen Fläche gefunden ($r=0,335$, $p=0,026$).

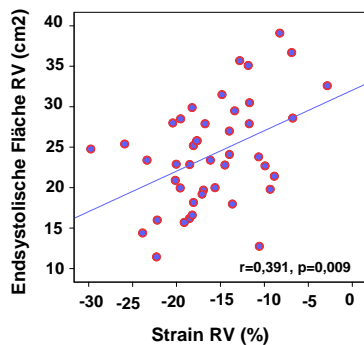


Abb.19: Korrelation zwischen endsystolischer Fläche und Strain im RV.

3.3 Deformationsrate (Strain Rate)

Patienten nach Vorhofumkehroperation bei d-TGA zeigten im Vergleich zu den Kontrollprobanden hochsignifikant verringerte Strain Rate Werte im rechten Ventrikel für die S-Welle basal, mittig und apikal ($p<0,0001$), die E-Welle basal, mittig und apikal ($p<0,0001$) und für A-Welle basal, mittig und apikal ($p<0,0001$).

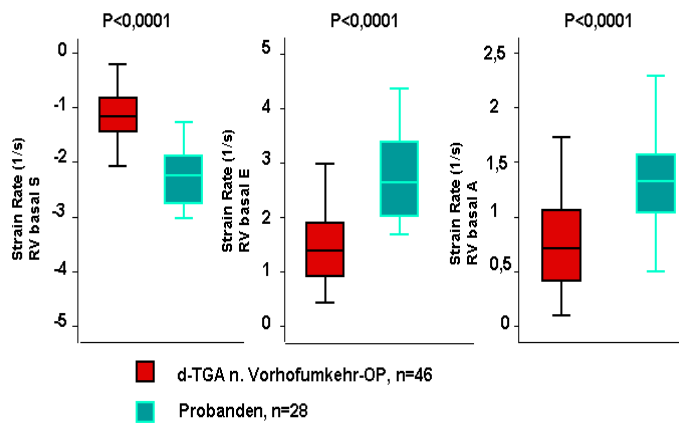


Abb.20: Vergleich der Strain Rate Werte der S-, E- und A-Welle basal zwischen d-TGA-Patienten und gesunden Probanden für den rechten Ventrikel.

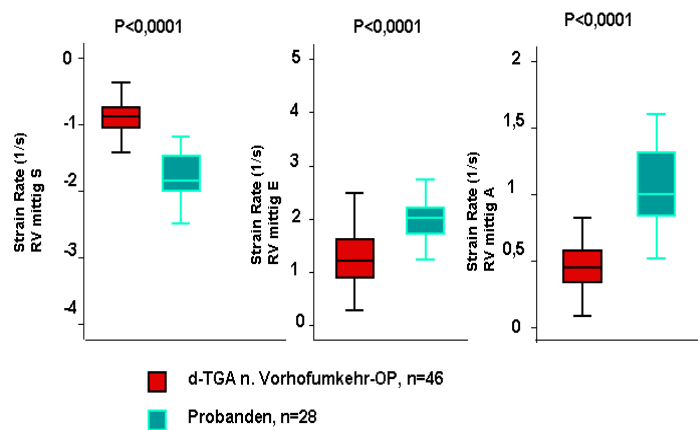


Abb.21: Vergleich der Strain Rate Werte der S-, E- und A-Welle mittig zwischen d-TGA-Patienten und gesunden Probanden für den rechten Ventrikel.

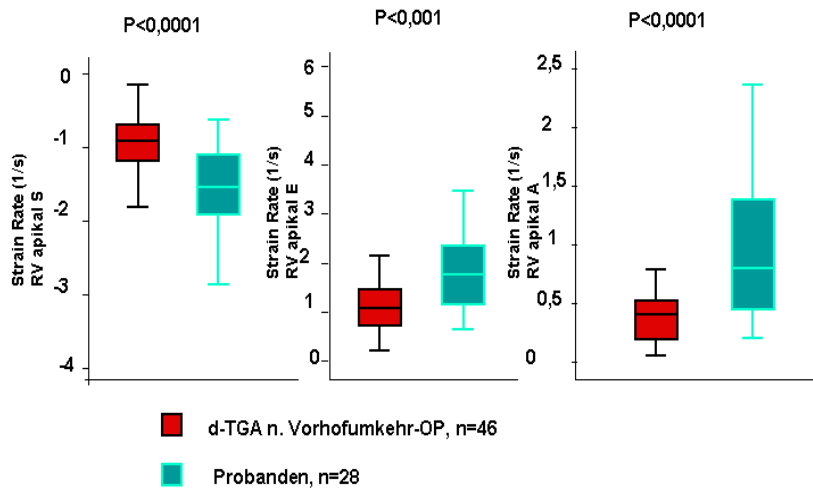


Abb.22: Vergleich der Strain Rate Werte der S-, E- und A-Welle apikal zwischen d-TGA-Patienten und gesunden Probanden für den rechten Ventrikel.

Auch im interventrikulären Septum waren die Werte für die Strain Rate der Patienten für die S-, E- und A-Welle basal mittig und apikal signifikant reduziert im Vergleich zur Kontrollgruppe. Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich im linken Ventrikel.

Tab.2: Regionale myokardiale Deformationsrate (Strain Rate) im IVS und LV bei Patienten und Probanden.

	Strain Rate (1/s) Patienten	Strain Rate (1/s) Probanden	p-Wert
IVS basal S	-0,95	-1,13	<0,002
IVS basal E	1,25	1,62	<0,003
IVS basal A	0,56	0,77	<0,001
IVS mittig S	-0,87	-1,09	<0,0001
IVS mittig E	1,17	1,63	<0,0001
IVS mittig A	0,48	0,69	<0,0001
IVS apikal S	-0,96	-1,21	<0,003
IVS apikal E	1,21	2,10	<0,0001
IVS apikal A	0,52	0,71	<0,001
IVS mean S	-0,92	-1,14	<0,0001
IVS mean E	1,21	1,78	<0,0001
IVS mean A	0,53	0,72	<0,0001
LV basal S	-1,69	-1,59	NS
LV basal E	1,94	2,26	NS
LV basal A	0,81	0,93	NS
LV mittig S	-1,41	-1,34	NS
LV mittig E	1,71	1,92	NS
LV mittig A	0,6	0,75	NS
LV apikal S	-1,67	-1,60	NS
LV apikal E	1,66	2,14	NS
LV apikal A	0,62	0,81	NS
LV mean S	-1,56	-1,51	NS
LV mean E	1,68	2,10	NS
LV mean A	0,67	0,83	NS

4. Myokardiale Wandgeschwindigkeit (velocity)

Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zeigten sich bei der Patientengruppe mit d-TGA nach Vorhofumkehr-OP hochsignifikant reduzierte Werte der myokardialen Wandgeschwindigkeit für die rechtsventrikuläre- und septale Wand ($p < 0,0001$). In der linksventrikulären Wand war die myokardialen Wandgeschwindigkeit signifikant reduziert ($p < 0,006$).

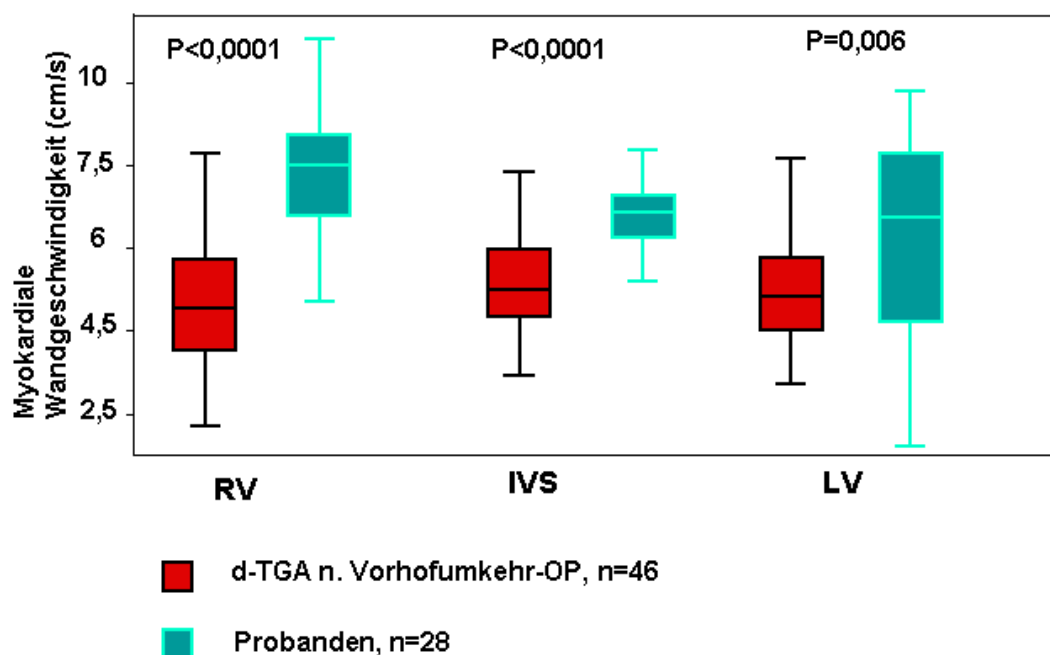


Abb.23: Vergleich der Werte der myokardialen Wandgeschwindigkeit zwischen Patienten und Herzgesunden für rechten Ventrikel, interventrikuläres Septum und linken Ventrikel.

5. Natriuretische Peptide

Die NT-proBNP-Werte lagen im Mittel bei 308,1 +/- 404,3 pg/ml. Die NT-proBNP-Werte korrelierten signifikant invers mit der systolischen Wandgeschwindigkeit des RV ($r=-0,6$, $p=0,003$), des LV ($r=-0,6$, $p=0,002$) und mit der Strain Rate des basalen LV ($r=-0,5$, $p=0,02$). Eine positive Korrelation der NT-proBNP wurde mit dem Strain im Septum ($r=0,5$, $p=0,03$) und mit dem intraventrikulären Delay im RV ($r=0,6$, $p=0,007$) bzw. im LV ($r=0,6$, $p=0,006$) gefunden.

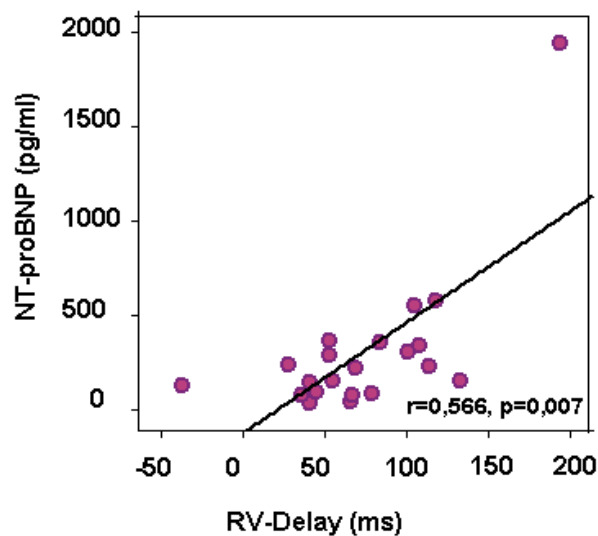


Abb.24: Korrelation von NT-proBNP und dem intraventrikulären RV-Delay.

V DISKUSSION

1. Myokardiale Dysfunktion des morphologisch rechten Systemventrikels

Verglichen mit Studien zum linken Ventrikel stellt die Beurteilung der myokardialen Funktion des rechten Ventrikels in Systemposition angesichts seiner komplexen Geometrie eine besondere Herausforderung dar. Der Pathomechanismus der abnormen kontraktile Funktion beruht am ehesten auf einer postoperativen Zunahme der Druckbelastung. Diese Druckbelastung führt dazu, dass der morphologisch rechts angelegte Ventrikel eine übermäßige kontraktile Leistung erbringen muss um ein adäquates Herzzeitvolumen zu fördern. In vielen Studien wurde bereits die Problematik der abnormen Funktion des RV als Systemkammer beschrieben. Für die Evaluation der myokardialen Funktion sind einige Methoden verfügbar, allerdings bleibt die genaue Bestimmung der RV Funktion weiterhin eine Herausforderung. In unserer Studie wurden neben konventionellen echokardiographischen Parametern wie der Ejektionsfraktion neue Methoden angewandt um eine Aussage über die myokardiale Dysfunktion im RV zu treffen.

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass 2D-Strain in der Funktionsanalyse der globalen und regionalen Funktion des RV bei Patienten mit Vorhofumkehroperation bei d-TGA angewendet werden kann. Unsere Ergebnisse reduzierter longitudinaler Strain- und Strain-Rate Werte stimmen mit denen der 2D-Strain-Analyse von Chow et al. und denen in Gewebedopplerstudien überein (Eyskens, Weidemann et al. 2004; Rentzsch, Abd El Rahman et al. 2005; Pettersen, Helle-Valle et al. 2007). Reduzierte Strain Werte konnten ebenfalls in einer Studie von Diller et al nachgewiesen werden (Diller et al 2012). Wir konnten herausfinden, dass die Strain-Werte der Patienten im RV hochsignifikant gegenüber der Kontrollgruppe reduziert waren. Auch die Strain Rate-Werte und die Werte der myokardialen Wandgeschwindigkeit der Patienten im RV waren hochsignifikant reduziert gegenüber den Werten der Probanden. Die Ergebnisse der Strain und Strain Rate Messung zeigen, dass Einschränkungen der Verkürzung und der Verlängerung im Myokard in der Patientengruppe nachweisbar waren als Ausdruck einer eingeschränkten regionalen Funktion. In weiteren Studien sollten die hier dargestellten Ergebnisse mit weiteren funktionellen Parametern der rechtsventrikulären Funktion (beispielsweise MRT) in Beziehung gesetzt werden.

2. Kardiale Dyssynchronie bei Patienten nach Vorhofumkehroperation

Es gibt bisher nur wenige Studien, die sich mit dyssynchronem Kontraktionsverhalten bei Patienten nach Vorhofumkehroperation bei Transposition der großen Arterien beschäftigt haben. Chow et al. haben in einer klinischen Studie 28 Patienten nach atrialer Umkehroperation mittels Gewebedoppler mit Herzgesunden bezüglich Dyssynchronie verglichen (Chow, Liang et al. 2008). Zur Festlegung einer Dyssynchronie wurde die zweifache Standardabweichung der Verzögerungsintervalle der Kontrollgruppe zwischen RV-, LV-Wand und IVS verwendet. Basierend auf den Daten der Herzgesunden in dieser Studie wurde ein RV-Delay > 49 ms als dyssynchron definiert. Beim interventrikulären Delay zwischen RV und LV wurde ein Wert > 45 ms als dyssynchron definiert. Bei neun von 29 Patienten (32%) konnte in dieser Studie das Vorhandensein einer intraventrikulären RV-Dyssynchronie nachgewiesen werden. Eine interventrikuläre Dyssynchronie konnte bei 16 der 29 Patienten (57%) aufgezeigt werden. Sowohl der RV-Delay der Patientengruppe als auch der interventrikuläre Delay zwischen RV und LV, war gegenüber der Kontrollgruppe signifikant verlängert.

Das Ziel unserer Studie war die Erfassung des elektromechanischen Delays in der freien Vorderwand des RV und die daraus resultierende interventrikuläre Dyssynchronie zwischen RV und LV, sowie die intraventrikuläre RV-Dyssynchronie. Mit Hilfe von 2D-Strain Imaging haben wir bei 30 von 42 Patienten (71%) eine interventrikuläre Dyssynchronie nachweisen können. Bei 14 von 44 Patienten (31,8%) wurde eine intraventrikuläre RV-Dyssynchronie gefunden.

Ein Vergleich unserer 2D-Strain-Ergebnisse mit denen der Gewebedoppler-Studie von Chow et al. zeigt viele Übereinstimmungen.

Hinsichtlich eines Cut-off-Wertes zur Festlegung einer Dyssynchronie gibt es in der Literatur unterschiedliche Ansichten. Chow et al. kamen für die interventrikuläre Dyssynchronie auf einen Wert > 45 ms und für den RV-Delay auf > 49 ms. Ähnliche Werte werden auch in einer Studie von López-Candales et al. angegeben (Lopez-Candales, Dohi et al. 2005). In unserer Studie haben wir die Cut-Off-Werte ebenfalls mit Hilfe der zweifachen Standardabweichung der Kontrollgruppe ermittelt. Für die

interventrikuläre Dyssynchronie lag dieser bei 50 ms, für die intraventrikuläre RV-Dyssynchronie bei 71 ms.

In den letzten Jahren wurde in mehreren Studien die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) als Therapiemöglichkeit bei Patienten mit rechtem Systemventrikel untersucht (Dubin, Feinstein et al. 2003; Janousek, Tomek et al. 2004; Cowburn, Parker et al. 2005; Dubin, Janousek et al. 2005; Diller, Okonko et al. 2006; Kakavand, Douglas et al. 2006). Obwohl die Resultate zur Detektion potentieller Kandidaten für eine CRT vielversprechend scheinen, muss man sagen, dass die untersuchten Patientengruppen nicht homogen waren und die Beurteilung einer RV-Dyssynchronie und einer interventrikulären Dyssynchronie in den meisten Studien fehlte. Diller et al. gaben an, dass schätzungsweise 4 bis 9 % zufällig ausgewählter Patienten mit rechtem Systemventrikel, darunter auch d-TGA-Patienten mit atrialer Umkehroperation, potentielle Kandidaten für eine CRT sind (Diller, Okonko et al. 2006). Es ist bemerkenswert, dass die Kriterien zur CRT-Detektion die Beurteilung einer RV-intraventrikulären- und interventrikulären Dyssynchronie nicht miteinschlossen.

Kurz gesagt ist die Ursache, die Prävalenz und die klinische Auswirkung von kardialer Dyssynchronie, sowie die Kriterien für eine CRT bei Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel bei d-TGA nach Vorhofumkehroperation noch unklar.

Unsere Studie ist die erste, die die Bedeutung inter- und intraventrikulärer Dyssynchronie bei unserem Patientenkollektiv mittels der neuen 2D-Strain-Methode zeigen konnte.

Zur Klärung der prognostischen Bedeutung der intra- und interventrikulären Dyssynchronie bei Patienten nach Vorhofumkehroperation sind weitere Studien notwendig.

3. Einflussfaktoren der Dyssynchronie

3.1 Einfluss der regionalen myokardialen Funktion

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass, verglichen mit Herzgesunden, die Patientengruppe eine deutlich verminderte regionale myokardiale Deformation im RV aufwies. Außerdem zeigte sich, dass eine verminderte longitudinale Deformation im Myokard der rechtsventrikulären Wand mit einer Verzögerung des Zeitintervalls vom

QRS-Beginn bis zum Erreichen der maximalen Deformation assoziiert ist. Der Strain im RV als Mittelwert aus basalem, mittigem und apikalem Segment korrelierte signifikant mit dem interventrikulären Delay. Auch die systolische Strain Rate im RV und der Strain im IVS korrelierten signifikant mit der interventrikulären Verzögerung.

Der zugrunde liegende Mechanismus des Einflusses der reduzierten regionalen myokardialen Funktion auf das dyssynchrone Kontraktionsverhalten konnte in unserer Studie anhand der eingesetzten Methode nicht vollständig geklärt werden. Es handelt sich um ein multifaktorielles Geschehen. Die oft langanhaltende Hypoxämie vor der atrialen Umkehr-OP beeinflusst die regionale Ventrikelfunktion (Lubiszewska, Gosiewska et al. 2000). Die anhaltende Druckbelastung des morphologisch rechten Ventrikels gegenüber dem Systemkreislauf führt zu einer Fibrose und einer verschlechterten myokardialen Funktion (Singh, Humes et al. 2001). Darüber hinaus scheint die morphologische Struktur des RV die Funktion und die myokardiale Kontraktionsfunktion zu beeinflussen (Graham, Parrish et al. 1983). Obwohl die Beziehung von rechtsventrikulärer Funktion und einer Trikuspidalinsuffizienz nur unzureichend geklärt ist, scheint eine insuffiziente Klappe die RV-Funktion zu verschlechtern (Warnes and Somerville 1987; Turina, Siebenmann et al. 1989; Wilson, Clarkson et al. 1998). Wir konnten keinen Einfluss einer Trikuspidalinsuffizienz auf die regionale myokardiale Funktion oder auf Dyssynchronie herausfinden. Eine weitere Erklärung für die regionale Einschränkung der Myokardfunktion ist die myokardiale Ischämie im morphologisch rechten Systemventrikel aufgrund von inadäquater Perfusion und reduziertem Blutfluß (Lubiszewska, Gosiewska et al. 2000; Singh, Humes et al. 2001). Durch verspätete Gadolinumaufnahme im kardialen MRT wurden bereits Wandbereiche mit myokardialer Fibrose gefunden (Babu-Narayan, Goktekin et al. 2005; Giardini, Lovato et al. 2006). Es ist möglich, dass diese Veränderungen im Myokard zu dyssynchronen Kontraktionsabläufen beitragen.

3.2 Einfluß von Reoperationen

Patienten mit d-TGA nach Vorhofumkehroperation und Reoperation zeigten in unserer Studie eine signifikant verlängerte Kontraktionsverzögerung im linken Ventrikel gegenüber solchen, bei denen keine Reoperation durchgeführt wurde. Auch der interventrikuläre Delay war bei reoperierten Patienten signifikant verlängert

gegenüber nicht Reoperierten. Kein signifikanter Unterschied wurde für den rechtsventrikulären Delay bei Patienten mit bzw. ohne Reoperation gefunden.

Die einzige Studie, in der bislang die Beziehung von Dyssynchronie und Reoperationen untersucht wurde, ist die von Chow et al (Chow, Liang et al. 2008). Sie konnten nachweisen, dass ein VSD-Verschluss ein möglicher Risikofaktor für eine elektromechanische Verzögerung zu sein scheint. Entsprechende Patienten wiesen in dieser Gewebedoppler-Studie eine signifikant erhöhte Prävalenz eines interventrikulären Delays auf. Außerdem war bei diesen Patienten die Zeit von Beginn des QRS-Komplexes bis zur maximalen systolischen longitudinalen Deformation im basalen Segment des IVS signifikant gegenüber der Kontrollgruppe verlängert.

3.3 Einfluss der QRS-Länge

Der Einfluss elektrischer Dyssynchronie auf die mechanische Verzögerung wird anhand der QRS-Länge beurteilt. Diesbezüglich werden unterschiedliche Aussagen getroffen (Chow, Liang et al. 2008). Im Gegensatz zu früheren Studien haben wir eine signifikante Korrelation zwischen QRS-Breite und dem intraventrikulären RV-Delay gefunden. Bei nach Mustard operierten Patienten konnte ein Zusammenhang zwischen QRS-Länge und enddiastolischem Volumen im RV dargestellt werden, was ein Hinweis auf eine Beziehung zwischen mechanischer- und elektrischer Dyssynchronie sein könnte (Gatzoulis, Walters et al. 2000).

Kass et al. konnten in ihrer Studie über Resynchronisationstherapie keinen Zusammenhang zwischen mechanischer- und elektrischer Dyssynchronie aufzeigen bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie (Kass 2003). In ihrer Studie zur Dyssynchronie bei Patienten nach Vorhofumkehroperation bei Transposition der großen Arterien konnten Chow et al. keine Beziehung zwischen QRS-Breite und Dyssynchronie nachweisen (Chow, Liang et al. 2008). Ob eine QRS-Verbreitung mit einer RV-Dysfunktion assoziiert ist, ist ebenfalls unklar (Jauvert, Rousseau-Paziaud et al. 2009). Es bedarf weiterer Studien um genau zu klären, ob die QRS-Breite und somit die elektrische Dyssynchronie die mechanische Dyssynchronie beeinflusst.

4. Die Rolle des interventrikulären Septums

Die signifikante Korrelation des interventrikulären Delays mit dem Strain im interventrikulären Septum zeigt, dass eine schlechte regionale myokardiale Deformation im Septum mit Dyssynchronie assoziiert ist. Das Septum spielt eine Rolle in der Interaktion zwischen dem druckbelasteten morphologisch rechten Systemventrikel und dem weniger druckbelasteten morphologisch linken Subpulmonalventrikel. Je besser die Deformation im IVS ist, desto besser ist auch die Funktion im RV und damit kommt es zu weniger Verzögerung der Kontraktion der Kammer. Bereits in mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass das IVS eine wichtige Rolle für die kardiale Funktion hat (Buckberg, Coghlan et al. 2001; Buckberg 2006; Saleh, Liakopoulos et al. 2006). In einer Arbeit von Muller-Hägele konnte gezeigt werden, dass das interventrikuläre Septum bei Senning-Patienten den geschwächten rechten Systemventrikel zu kompensieren scheint. In der Patientengruppe fand sich im Vergleich zur Norm-Gruppe im Septum ein gespiegeltes Bewegungsmuster. Während sich bei den Gesunden das Septum in der Systole vom Schallkopf weg (zum linken Ventrikel hin) bewegte, machte es in der Patientengruppe eine umgekehrte Bewegung (zum Schallkopf bzw. zum rechten Ventrikel hin). In der frühen und in der späten Diastole zeigte sich das umgekehrte Bild: bei der Norm-Gruppe bewegte sich das Septum Richtung des rechten Ventrikels, in der Patientengruppe zum linken Ventrikel hin (Muller-Hägele 2010). Solarz et al. und Mueller et al. beobachteten einen Kompensationsmechanismus des IVS für einen funktionsgestörten RV bei Patienten nach operativ korrigierter Fallotscher-Tetralogie (Mueller, Rentzsch et al.; Solarz, Witt et al. 2004). Unsere Ergebnisse unterstützen somit die Idee vorangehender Studien, dass das IVS bei einer rechtsventrikulären Dysfunktion eine kompensierende Aufgabe übernehmen kann. In unserer Studie konnten wir erstmals zeigen, dass eine zeitlich übereinstimmende Kontraktion der rechts- und linksventrikulären Wand, unterstützt durch eine gute septale Deformation, eine gute Funktion im RV aufrechtzuerhalten scheint.

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

Die 2D-Strain-Echokardiographie wurde bereits in zahlreichen Studien sowohl klinisch, als auch experimentell validiert (Toyoda, Baba et al. 2004; Korinek, Wang et al. 2005; Langeland, D'Hooge et al. 2005; Amundsen, Helle-Valle et al. 2006; Langeland, Wouters et al. 2006). In mehreren Studien wurde die regionale Funktion des morphologisch rechten Systemventrikels bei Patienten nach atrialer Umkehr-OP mit Hilfe des „speckle tracking“ dargestellt (Rentzsch, Abd El Rahman et al. 2005; Chow, Liang et al. 2008)

Die mittels 2D-Strain Imaging bestimmte myokardiale Deformation ermöglicht eine Bestimmung aller Formen der Deformierung, sowohl longitudinal, circumferential als auch radial (Delgado, Ypenburg et al. 2008). Da die Faserarchitektur des Myokards im RV hauptsächlich longitudinal ausgerichtet ist, überwiegt das longitudinale Kontraktionsmuster in dieser Kammer (Kukulski, Hubbert et al. 2000; Leather, Ama et al. 2006).

Durch Analyse des longitudinalen Strains kann sowohl das Ausmaß, als auch die zeitliche Abstimmung der myokardialen Deformation während der systolischen Kontraktion bestimmt werden. Die Strain-Bestimmung ist im Gegensatz zur Geschwindigkeitsanalyse weniger durch die globale Herzbewegung und Bewegungen des umliegenden Gewebes beeinflussbar und spiegelt daher die elektromechanische Interaktion besser wider.

In dieser Studie wurde die inter- und intraventrikuläre Dyssynchronie mit dem longitudinalen Strain im 4-Kammerblick bestimmt. Diese Analyse ermöglicht eine zeitgleiche Erfassung der Bewegung aller drei Herzwände und damit eine Erfassung der interventrikulären- und rechtsventrikulären Dyssynchronie. Mittels der Bestimmung des radialen Strain lässt sich v.a. die intraventrikuläre Dyssynchronie des LV erfassen (Delgado, Ypenburg et al. 2008). Im Vergleich zum konventionellen Gewebedoppler ist die Winkelunabhängigkeit eine der wichtigsten Vorteile des „speckle tracking“. Mit Hilfe dieser Methode lassen sich akustische Marker auf B-Mode-Bildern über den Verlauf eines Herzzyklus verfolgen. Die Akquisition und Auswertung der Daten ist einfacher, da eine Sektorbreite und Bildrate verwendet wird, die auch bei echokardiographischen Standardparametern verwendet wird.

Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass die neue 2D-Strain-Methode geeignet ist, kardiale Dyssynchronie bei Patienten mit Vorhofumkehroperation bei Transposition der großen Arterien zu erfassen. Durch Bestimmung der Zeitintervalle, vom QRS-Beginn bis zur maximalen myokardialen Kontraktion, konnte mit dieser Methode ein signifikant verzögertes und damit dyssynchrones Deformationsverhalten nachgewiesen werden.

6. Wertigkeit von 2D-Strain in der Bestimmung der Funktion des morphologisch rechten Systemventrikels

Die Funktionsanalyse des morphologisch rechten Systemventrikels gestaltet sich aufgrund der Form und der unregelmäßigen Kontur immer noch schwierig. Aufgrund der komplexen Geometrie und Anatomie, der starken Trabekulisierung und der Dilatation der Kammer stellt die Messung globaler Parameter nach wie vor eine Herausforderung für den Untersucher dar. Die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) galt lange Zeit als Methode der Wahl zur Bestimmung der Volumina und der Ejektionsfraktion im RV. Sie ist jedoch durch die hohen Kosten und die begrenzte Verfügbarkeit eingeschränkt. Außerdem ist sie für Schrittmacherträger nicht zugänglich. Der Tei-Index (myokardialer „performance index“) spiegelt sowohl die systolische als auch die diastolische RV-Funktion wider, lässt aber keine Aussage über die alleinige systolische Funktion zu (Salehian, Schwerzmann et al. 2004).

Die mittels Gewebedoppler gemessene isovolumetrische Akzelerationszeit (IVA) wurde bereits in mehreren Studien als Index zur Bestimmung der LV- und RV-Kontraktilität validiert (Vogel, Schmidt et al. 2002; Vogel, Derrick et al. 2004; Kjaergaard, Snyder et al. 2006). Abnorme RV-Wandbewegungen, die bereits bei Patienten nach Vorhofumkehroperation nachgewiesen wurden, können jedoch die IVA-Werte verfälschen (Lubiszewska, Gosiewska et al. 2000; Vogel, Derrick et al. 2004).

Die Möglichkeit, die komplette Kontur des RV mittels der automatisierten „speckle tracking-Methode“ zu tracken, scheint bei unserem Patientenkollektiv vorteilhaft zu sein. Mehrere Studien konnten bereits zeigen, dass Strain und Strain Rate als Maßwerte für die ventrikuläre Kontraktion gelten (Greenberg, Firstenberg et al. 2002; Weidemann, Jamal et al. 2002; Jamal, Bergerot et al. 2003; Pellerin, Sharma et al.

2003). Bei Patienten nach Myokardinfarkt, sowie bei Patienten mit einer hypertrophischen Kardiomyopathie, konnte eine linksventrikuläre Dysfunktion mit 2D-Strain nachgewiesen werden (Leitman, Lysyansky et al. 2004; Serri, Reant et al. 2006). Darüber hinaus konnte mit Hilfe des „speckle tracking“ die Funktion im RV bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie charakterisiert werden (Pirat, McCulloch et al. 2006).

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass 2D-Strain in der Funktionsanalyse der globalen und regionalen Funktion des RV bei Patienten mit Vorhofumkehroperation bei d-TGA angewendet werden kann. Unsere Ergebnisse reduzierter longitudinaler Strain- und Strain-Rate Werte stimmen mit denen der 2D-Strain-Analyse von Chow et al. und denen in Gewebedopplerstudien überein (Eyskens, Weidemann et al. 2004; Rentzsch, Abd El Rahman et al. 2005; Pettersen, Helle-Valle et al. 2007). Wir konnten herausfinden, dass die Strain-Werte der Patienten im RV hochsignifikant gegenüber der Kontrollgruppe reduziert waren. Außerdem korrelierte die myokardiale Deformation im RV signifikant mit der endsystolischen und enddiastolischen Fläche dieser Kammer. Auch die Strain Rate-Werte und die Werte der myokardialen Wandgeschwindigkeit im RV waren hochsignifikant reduziert. In einer 2D-Strain-Studie von Chow et al. konnte eine diastolische Dysfunktion bei Patienten nach atrialer Umkehr-OP im RV nachgewiesen werden, die mit der diastolischen Dysfunktion im LV korrelierte (Chow, Liang et al.). In einer weiteren 2D-Strain-Analyse von Chow et al. über die RV-Funktion bei d-TGA-Patienten mit atrialer Umkehr-OP wurden signifikant verringerte globale Strain- und Strain Rate- Werte im RV gefunden (Chow, Liang et al. 2008).

Durch die leichte Wiederholbarkeit und die geringe Störanfälligkeit der Strain- und Strain Rate- Kurven, scheinen die 2D-Parameter Strain und Strain Rate gut geeignet zu sein, um die RV-Funktion zu analysieren.

7. Interaktion von Dyssynchronie und RV Funktion

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass eine ventrikuläre RV-Dyssynchronie mit einer reduzierten EF im RV assoziiert ist. Außerdem korrelierte der RV-Delay mit den myokardialen Wandgeschwindigkeiten des RV. Auch die Aortenklappenöffnungszeit und der maximale Druck während der Öffnung der Klappe verändern sich durch eine rechtsventrikuläre Dyssynchronie.

Der interventrikuläre Delay korrelierte signifikant mit den Deformationsparametern Strain und Strain Rate im RV.

In unserer Arbeit korrelierten sowohl der interventrikuläre- als auch der intraventrikuläre RV-Delay mit der RV-Funktion. Es ist möglich, dass regionale Unterschiede in der Zeit bis zur maximalen Kontraktion im RV zu einem ineffektiven Druckaufbau und einer reduzierten Pumpfunktion führen. Die Verbesserung der RV-Funktion durch eine CRT lässt darauf schließen, dass sich Dyssynchronie auf die Funktion im RV auswirkt (Janousek, Tomek et al. 2004; Cowburn, Parker et al. 2005; Kakavand, Douglas et al. 2006).

Studien bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie konnten bereits eine Abhängigkeit zwischen der verzögerten Kontraktion der RV-Vorderwand und der Dysfunktion im rechten Ventrikel mittels Gewebedoppler nachweisen (Lopez-Candales, Dohi et al. 2005). Wir konnten in einer 2D-Strain Studie über Patienten mit Fallotscher Tetralogie ebenfalls einen Einfluß von dyssynchroner Kontraktion auf die Funktion des rechten Ventrikels demonstrieren (Mueller, Rentzsch et al.). In ihrer Studie konnten Chow et al. bereits mittels Gewebedoppler eine Korrelation sowohl des RV-Delays als auch des interventrikulären Delays mit der EF des RV zeigen. Darüber hinaus konnten sie eine Korrelation zwischen dem interventrikulären Delay und spiroergometrisch gemessenen Parametern finden (Chow, Liang et al. 2008).

8. Aussagekraft und Wertigkeit der Bestimmung von NT-proBNP

Bei einer erheblichen Anzahl von Patienten mit Vorhofumkehroperation kommt es im Langzeitverlauf zu einer Verschlechterung der Ventrikelfunktion mit einer Mortalität von etwa 13% im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt (Ebenroth and Hurwitz 2007). Viele dieser Patienten bleiben zu Beginn ihres Lebens asymptomatisch. Deshalb ist es wichtig früh mit einem Biomarker im Blut eine Verschlechterung der Ventrikelfunktion zu identifizieren.

Ein Zusammenhang erhöhter BNP-Werte sowohl mit der NYHA-Klasse als auch mit der Leistungsfähigkeit konnte bereits nachgewiesen werden (Bolger, Sharma et al. 2002; Ohuchi, Takasugi et al. 2003; Larsson, Meurling et al. 2007). Es gibt jedoch noch keine eindeutigen Ergebnisse darüber, ob es bei diesen Patienten einen Zusammenhang zwischen den BNP-Werten und der Ventrikelfunktion gibt (Tulevski, Groenink et al. 2001; Bolger, Sharma et al. 2002; Law, Keller et al. 2005; Oosterhof, Tulevski et al. 2006; Larsson, Meurling et al. 2007).

Daten über den Stellenwert von BNP als Marker für die myokardiale Dysfunktion rechter Systemventrikel sind sehr begrenzt. Larsson et al. sowie Garg et al. konnten bei diesen Patienten keinen Zusammenhang zwischen der EF im RV und BNP aufzeigen (Larsson, Meurling et al. 2007; Garg, Raman et al. 2008).

In einer Arbeit von Vogt et al. konnte nachgewiesen werden, dass BNP ein Marker für eine reduzierte Kontraktilität bei Patienten nach atrialer Umkehr-OP zu sein scheint (Vogt, Kuhn et al. 2009). Chow et al. konnten nachweisen, dass der Plasma-BNP-Spiegel bei Patienten nach Vorhofumkehr-OP die systolische und diastolische Dysfunktion anzeigt (Chow, Cheung et al. 2008). Sie fanden heraus, dass die BNP-Konzentration mit dem Tei-Index sowie der Doppler-velocity im RV und im IVS korrelierte. Sie beschreiben in ihrer Studie, dass BNP eine mäßige Treffgenauigkeit in der Detektion einer RV-Dysfunktion hat. Bei einem BNP-Wert von 36 pg/ml wird eine Sensitivität von 55%, eine Spezifität von 86%, ein positiver prädiktiver Wert von 64% und eine Genauigkeit von 70% angegeben, um eine RV-Dysfunktion nachzuweisen (Chow, Cheung et al. 2008).

Norozi et al fanden heraus, dass NT-proBNP zur Detektion einer Ventrikeldysfunktion bei asymptomatischen oder wenig symptomatischen Patienten nach Mustard-OP geeignet sei. Sie zeigten eine Korrelation von NT-proBNP und der maximalen O₂-Aufnahme in der Ergometrie an. Außerdem scheint es ein prognostischer Marker für die Langzeit-Prognose dieser Patienten zu sein (Plymen, Hughes et al.).

Die Patienten unserer Studie hatten relativ deutlich erhöhte NT-proBNP-Werte. Die mittels 2D-Strain erhobenen Werte für die systolische Wandgeschwindigkeit des RV und LV, den Strain im IVS sowie für die Strain Rate im basalen LV korrelierten signifikant mit den NT-proBNP-Werten. NT-proBNP scheint somit ein geeigneter Marker zur Bestimmung der systolischen Funktion auch bei Patienten mit systemischem RV zu sein. Wie die Gewebedoppler-Werte von Chow et al. für die myokardiale Wandgeschwindigkeit, so korrelierten auch die 2D-Strain Werte für die Velocity mit den NT-proBNP-Werten. Es scheint folglich einen Zusammenhang zwischen NT-proBNP-Werten und der myokardialen Geschwindigkeit zu geben. Bislang gibt es noch keine Studie darüber, ob ein dyssynchrones Kontraktionsverhalten bei Patienten mit Vorhofumkehr-OP mit erhöhten BNP-Werten assoziiert ist. Dies ist die erste Arbeit, die einen Zusammenhang zwischen kardialer intraventrikulärer Dyssynchronie und erhöhten NT-proBNP-Werten aufweisen kann. Sowohl der RV- als auch der LV-Delay korrelierten mit den NT-proBNP-Werten. NT-proBNP scheint folglich auf eine Dyssynchronie hinzuweisen und dyssynchrone Kontraktion scheint die Höhe der NT-proBNP-Spiegel zu beeinflussen. Dyssynchronie weist somit auf myokardiale Dysfunktion hin.

Schlußfolgernd lässt sich sagen, dass die Ergebnisse unserer Studie darauf hindeuten, dass NT-proBNP ein potentieller Marker zur Beurteilung der RV-Funktion ist und zum Nachweis von RV-Dyssynchronie geeignet sein könnte.

Fortlaufende Bestimmungen des NT-proBNP-Spiegels könnten eine frühe Detektion einer RV-Dysfunktion und RV-Dyssynchronie erleichtern.

Es bedarf weiterer Studien um den Stellenwert von NT-proBNP bei Patienten nach Vorhofumkehroperation bei Transposition der großen Arterien genau zu definieren.

9. Schlussfolgerung

Bei einer Vielzahl von Patienten nach Vorhofumkehroperation bei Transposition der großen Arterien sind eine interventrikuläre Dyssynchronie und eine intraventrikuläre Dyssynchronie nachweisbar. Dieses dyssynchrone Deformationsverhalten steht im Zusammenhang mit einer verzögerten longitudinalen myokardialen Funktion des rechten Ventrikels. Reoperationen wie VSD-Verschlüsse begünstigen das Auftreten von Dyssynchronie. Bei zunehmender Dyssynchronie des morphologisch rechten Systemventrikels nimmt die Funktion der Kammer ab. Eine gute myokardiale Funktion des interventrikulären Septum scheint ausgleichend auf eine interventrikuläre Dyssynchronie zu wirken.

2D-Strain Imaging ermöglicht durch Ermittlung von Zeitintervallen, vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Erreichen der maximalen longitudinalen Deformation, neue Möglichkeiten, um elektromechanische Verzögerungen bei Patienten nach atrialer Umkehroperation bei Transposition der großen Arterien zu erfassen.

NT-proBNP ist ein potentieller Marker zur Beurteilung der RV-Funktion und könnte zum Nachweis von RV-Dyssynchronie bei Patienten nach Vorhofumkehr-OP geeignet sein.

VI LITERATURVERZEICHNIS

1. Abd El Rahman, M. Y, Hui, W, Yigitbasi, M, Dsebissowa, F, Schubert, S, Hetzer,R, Lange, P. E, Abdul-Khaliq, H. (2005). "Detection of left ventricular asynchrony in patients with right bundle branch block after repair of tetralogy of Fallot using tissue-Doppler imaging-derived strain." J Am Coll Cardiol 45:915-21.
2. Amundsen, B. H., Helle-Valle, T., Edvardsen, T., Torp, H., Crosby, J.Lyseggen, E., Stoylen, A., Ihlen, H., Lima, J. A., Smiseth, O. A., Slordahl, S.A. (2006). "Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging." J Am Coll Cardiol 47:789-93.
3. Babu-Narayan, S. V., Goktekin, O., Moon, J. C., Broberg, C. S., Pantely, G. A., Pennell, D. J., Gatzoulis, M. A., Kilner, P. J (2005). "Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the systemic right ventricle in adults with previous atrial redirection surgery for transposition of the great arteries." Circulation 111:2091-8.
4. Bax, J. J., Bleeker, G. B., Marwick, T. H., Molhoek, S. G., Boersma, E., Steendijk, P., van der Wall, E. E., Schalij, M. J (2004). "Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy." J Am Coll Cardiol 44:1834-40.
5. Birnie, D., Tometzki, A., Curzio, J., Houston, A., Hood, S., Swan, L., Doig, W. Wilson, N., Jamieson, M., Pollock, J., Hillis, W. S (1998). "Outcomes of transposition of the great arteries in the ear of atrial inflow correction." Heart 80:170-3.
6. Bolger, A. P., Sharma, R., Li, W., Leenarts, M., Kalra, P. R., Kemp, M., Coats, A. J., Anker, S. D., Gatzoulis, M. A. (2002). "Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease." Circulation 106:92-9.

7. Book, W. M., Hott, B. J., McConnell, M. (2005). "B-type natriuretic peptide levels in adults with congenital heart disease and right ventricular failure." *Am J Cardiol* 95:545-6.
8. Buckberg, G. D. (2006). "The ventricular septum: the lion of right ventricular function, and its impact on right ventricular restoration." *Eur J Cardiothorac Surg* 29 Suppl 1: S272-8.
9. Buckberg, G. D., H. C. Coghlan, et al. (2001). "The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. VII. Critical importance of septum for right ventricular function." *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 13:102-16.
10. Carrel, T. and J. P. Pfammatter (2000). "Complete transposition of the great arteries: surgical concepts for patients with systemic right ventricular failure following intraatrial repair." *Thorac Cardiovasc Surg* 48:224-7
11. Chow, P. C., Liang, X. C., Lam, W. W., Cheung, E. W., Wong, K. T., Cheung, F. (2008). "Mechanical right ventricular dyssynchrony in patients after atrial switch operation for transposition of the great arteries." *Am J Cardiol* 101:874-1.
12. Chow, P. C., Liang, X. C., Cheung, E. W., Lam, W. W., Cheung, Y. F. (2008). "New two-dimensional global longitudinal strain and strain rate imaging for assessment of systemic right ventricular function." *Heart* 94:855-9.
13. Chow, P. C., Liang, X. C., Cheung, Y. (2011). "Diastolic ventricular interaction in patients after atrial switch for transposition of the great arteries: A speckle tracking echocardiographic study." *Int J Cardiol*. 151:8-34.
14. Chow, P. C., Cheung, E. W., Chong, C. Y., Lun, K. S., Yung, T. C., Wong, K.T., Chau, A. K., Cheung, Y. F. (2008). "Brain natriuretic peptide as a biomarker of systemic right ventricular function in patients with transposition of great arteries after atrial switch operation." *Int J Cardiol* 127: 192-7.

15. Cowburn, P. J., Parker, J. D., Cameron, D. A., Harris, L. (2005). "Cardiac resynchronization therapy: retiming the failing right ventricle." *J Cardiovasc Electrophysiol* 16: 439-43.
16. Delgado, V., Ypenburg, C., van Bommel, R. J., Tops, L. F., Mollema, S. A., Marsan, N. A., Bleeker, G. B., Schalij, M. J., Bax, J. J. (2008). "Assessment of left ventricular dyssynchrony by speckle tracking strain imaging comparison between longitudinal, circumferential, and radial strain in cardiac resynchronization therapy." *J Am Coll Cardiol* 51: 1944-52.
17. Diller, G. P., Okonko, D., Uebing, A., Ho, S. Y., Gatzoulis, M. A. (2006). "Cardiac resynchronization therapy for adult congenital heart disease patients with a systemic right ventricle: analysis of feasibility and review of early experience." *Europace* 8:267-72.
18. Diller, G. P., Radojevic, J., Kempny, A., Alonso-Gonzalez, R., Emmanouil, L., Orwat, S., Swan, L., Uebing, A., Li, W., Dimopoulos, K., Gatzoulis, M. A., Baumgartner, H. (2012). "Systemic right ventricular longitudinal strain is reduced in adults with transposition of the great arteries, relates to subpulmonary ventricular function, and predicts adverse clinical outcome" *Am Heart J* 5: 859-66
19. Dodge-Khatami, A., Kadner, A., Berger Md, F., Dave, H., Turina, M. I., Pretre, R. (2005). "In the footsteps of senning: lessons learned from atrial repair of transposition of the great arteries." *Ann Thorac Surg* 79:1433-44.
20. Dubin, A. M., Feinstein, J. A., Reddy, V. M., Hanley, F. L., Van Hare, G. F., Rosenthal, D. N. (2003). "Electrical resynchronization: a novel therapy for the failing right ventricle." *Circulation* 107: 2287-9.
21. Dubin, A. M., Janousek, J., Rhee, E., Strieper, M. J., Cecchin, F., Law, I. H., Shannon, K. M., Temple, J., Rosenthal, E., Zimmerman, F. J., Davis, A., Karpawich, P. P., Al Ahmad, A., Vetter, V. L., Kertesz, N. J., Shah, M., Snyder, C., Stephenson, E., Emmel, M., Sanatani, S., Kanter, R., Batra, A.,

- Collins, K. K. (2005). "Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an international multicenter study."
J Am Coll Cardiol 46: 2277-83.
22. Ebenroth, E. S. and R. A. Hurwitz (2007). "Long-term functional outcome of patients following the mustard procedure: the next decade of follow-up." Congenit Heart Dis 2:235-41.
23. Eyskens, B., F. Weidemann, et al. (2004). "Regional right and left ventricular function after the Senning operation: an ultrasonic study of strain rate and strain." Cardiol Young 14:255-64.
24. Garg, R., Raman, S. V., Hoffman, T. M., Hayes, J., Daniels, C. J. (2008). "Serum markers of systemic right ventricular function and exercise performance." Pediatr Cardiol 29:641-8.
25. Gatzoulis, M. A., Walters, J., McLaughlin, P. R., Merchant, N., Webb, G. D. Liu, P. (2000). "Late arrhythmia in adults with the mustard procedure for transposition of great arteries: a surrogate marker for right ventricular dysfunction?" Heart 84:409-15.
26. Gelatt, M., Hamilton, R. M., McCrindle, B. W., Connelly, M., Davis, A., Harris, L., Gow, R. M., Williams, W. G., Trusler, G. A., Freedom, R. M. (1997). "Arrhythmia and mortality after the Mustard procedure: a 30-year single-center experience." J Am Coll Cardiol 29:194-201.
27. Giardini, A., Lovato, L., Donti, A., Formigari, R., Oppido, G., Gargiulo, G., Picchio, F. M., Fattori, R. (2006). "Relation between right ventricular structural alterations and markers of adverse clinical outcome in adults with systemic right ventricle and either congenital complete (after Senning operation) or congenitally corrected transposition of the great arteries." Am J Cardiol 98: 1277-82.

28. Graham, T. P., Jr., Parrish, M. D., Boucek, R. J., Jr., Boerth, R. C., Breitwieser, J. A., Thompson, S., Robertson, R. M., Morgan, J. R., Friesinger, G. C. (1983). "Assessment of ventricular size and function in congenitally corrected transposition of the great arteries." *Am J Cardiol* 51: 244-51.
29. Greenberg, N. L., Firstenberg, M. S., Castro, P. L., Main, M., Travaglini, A. Odabashian, J. A., Drinko, J. K., Rodriguez, L. L., Thomas, J. D., Garcia, M. J. (2002). "Doppler-derived myocardial systolic strain rate is a strong index of left ventricular contractility." *Circulation* 105:99-105.
30. Hanekom, L., Cho, G. Y., Leano, R., Jeffriess, L., Marwick, T. H. (2007). "Comparison of two-dimensional speckle and tissue Doppler strain measurement during dobutamine stress echocardiography: an angiographic correlation." *Eur Heart J* 28:1765-72.
31. Jamal, F., Bergerot, C., Argaud, L., Loufouat, J., Ovize, M (2003). "Longitudinal strain quantitates regional right ventricular contractile function." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: H2842-7.
32. Janousek, J., Tomek, V., Chaloupecky, V. A., Reich, O., Gebauer, R. A., Kautzner, J., Hucin, B. (2004). "Cardiac resynchronization therapy: a novel adjunct to the treatment and prevention of systemic right ventricular failure." *J Am Coll Cardiol* 44: 1927-31.
33. Jatene, A. D., Fontes, V. F., Souza, L. C., Paulista, P. P., Neto, C. A. Sousa, J. E. (1982). "Anatomic correction of transposition of the great arteries." *J Thorac Cardiovasc Surg* 83: 20-6.
34. Jauvert, G., Rousseau-Paziaud, J., Villain, E., Iserin, L., Hidden-Lucet, F. Ladouceur, M., Sidi, D. (2009). "Effects of cardiac resynchronization therapy on echocardiographic indices, functional capacity, and clinical outcomes of patients with a systemic right ventricle." *Europace* 11: 184-90.

35. Kakavand, B., Douglas, W. I., Manfredi, J. A., Di Sessa, T. G. (2006). "Successful management of acute failure of the systemic right ventricle with cardiac resynchronization therapy." *Pediatr Cardiol* 27: 612-3.
36. Kalogeropoulos, A. P., Georgiopoulou, V. V., Giamouzis, G., Pernetz, M. A. Anadiotis, A., McConnell, M., Lerakis, S., Butler, J., Book, W. M., Martin, R. P (2009) "Myocardial deformation imaging of the systemic right ventricle by two-dimensional strain echocardiography in patients with d-transposition of the great arteries." *Hellenic J Cardiol* 4:275-82
37. Kaluzynski, K., X. Chen, Emelianov, S. Y., Skovoroda, A. R., O'Donnell, M. (2001). "Strain rate imaging using two-dimensional speckle tracking." *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 48: 1111-23.
38. Kass, D. A. (2003). "Predicting cardiac resynchronization response by QRS duration: the long and short of it." *J Am Coll Cardiol* 42: 2125-7.
39. Kirjavainen, M., Happonen, J. M., Louhimo, I. (1999). "Late results of Senning operation." *J Thorac Cardiovasc Surg* 117: 488-95.
40. Kjaergaard, J., E. M. Snyder, et al. (2006). "Impact of preload and afterload on global and regional right ventricular function and pressure: a quantitative echocardiography study." *J Am Soc Echocardiogr* 19: 515-21.
41. Knebel, F., Schattke, S., Bondke, H., Eddicks, S., Grohmann, A., Baumann, G. Borges, A. C. (2008). "Circumferential 2D-strain imaging for the prediction of long term response to cardiac resynchronization therapy." *Cardiovasc Ultrasound* 6: 28.
42. Knirsch, W., Dodge-Khatami, A., Kadner, A., Kretschmar, O., Steiner, J. Bottler, P., Kececioglu, D., Harpes, P., Valsangiacomo Buechel, E. R. (2008). "Assessment of myocardial function in pediatric patients with operated tetralogy of Fallot: preliminary results with 2D strain echocardiography." *Pediatr Cardiol* 29: 718-25.

43. Koch, A., Zink, S., Singer, H.. (2006). "B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease." *Eur Heart J* 27: 861-6.
44. Korinek, J., Wang, J., Sengupta, P. P., Miyazaki, C., Kjaergaard, J., McMahon, E., Abraham, T. P., Belohlavek, M. (2005). "Two-dimensional strain-a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo." *J Am Soc Echocar.* 18 1247-53.
45. Kowalski, M., Herregods, M. C., Herbots, L., Weidemann, F., Simmons, L. Strotmann, J., Dommke, C., D'Hooge, J., Claus, P., Bijmens, B., Hatle, L., Sutherland, G. R. (2003). "The feasibility of ultrasonic regional strain and strain rate imaging in quantifying dobutamine stress echocardiography." *Eur J Echocardiogr* 4:81-91.
46. Kukulski, T., Hubbert, L., Arnold, M., Wranne, B., Hatle, L., Sutherland, G. R (2000). "Normal regional right ventricular function and its change with age: a Doppler myocardial imaging study." *J Am Soc Echocardiogr* 13: 194-204.
47. Langeland, S., Wouters, P. F., Claus, P., Leather, H. A., Bijmens, B. Sutherland, G. R., Rademakers, F. E., D'Hooge, J. (2006). "Experimental assessment of a new research tool for the estimation of two-dimensional myocardial strain." *Ultrasound Med Biol* 32:1509-13.
48. Langeland, S., D'Hooge, J., Wouters, P. F., Leather, H. A., Claus, P., Bijmens, B., Sutherland, G. R (2005). "Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle." *Circulation* 112: 2157-62.
49. Larsson, D. A., Meurling, C. J., Holmqvist, F., Waktare, J. E., Thilen, U. J. (2007). "The diagnostic and prognostic value of brain natriuretic peptides in adults with a systemic morphologically right ventricle or Fontan-type circulation." *Int J Cardiol* 114: 345-51.

50. Law, Y. M., Keller, B. B., Feingold, B. M., Boyle, G. J. (2005). "Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide to identify ventricular dysfunction in pediatric and adult patients with congenital heart disease." *Am J Cardiol* 95: 474-8.
51. Leather, H. A., Ama, R., Missant, C., Rex, S., Rademakers, F. E., Wouters, P. F. (2006). "Longitudinal but not circumferential deformation reflects global contractile function in the right ventricle with open pericardium." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290: H2369-75.
52. Leitman, M., Lysyansky, P., Sidenko, S., Shir, V., Peleg, E., Binenbaum, M. Kaluski, E., Krakover, R., Vered, Z. (2004). "Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function." *J Am Soc Echocardiogr* 17: 1021-9.
53. Levin, E. R., Gardner, D. G., Samson, W. (1998). "Natriuretic peptides." *N Engl J Med* 339: 321-8.
54. 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 2006-2007)." *Klin Padiatr* 222: 321-6.
55. Lopez-Candales, A., Dohi, K., Bazaz, R., Edelman, K. (2005). "Relation of right ventricular free wall mechanical delay to right ventricular dysfunction as determined by tissue Doppler imaging." *Am J Cardiol* 96: 602-6.
56. Lubiszewska, B., Gosiewska, E., Hoffman, P., Teresinska, A., Rozanski, J. Piotrowski, W., Rydlewska-Sadowska, W., Kubicka, K., Ruzyllo, W. (2000). "Myocardial perfusion and function of the systemic right ventricle in patients after atrial switch procedure for complete transposition: long-term follow-up." *J Am Coll Cardiol* 36: 1365-70.
57. Moons, P., Gewillig, M., Sluysmans, T. , Verhaaren, H., Viart, P., Massin, M.

- Suys, B., Budts, W., Pasquet, A., De Wolf, D., Vliers, A. (2004). "Long term outcome up to 30 years after the Mustard or Senning operation: a nationwide multicentre study in Belgium." *Heart* 90: 307-13.
58. Mueller, M., Rentzsch, A., Hoetzer, K., Raedle-Hurst, T., Boettler, P., Stiller, B., Lemmer, J., Sarikouch, S., Beerbaum, P., Peters, B., Vogt, M., Vogel, M., Abdul-Khaliq, H. (2010). "Assessment of interventricular and right-intraventricular dyssynchrony in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot by two-dimensional speckle tracking." *Eur J Echocardiogr* 11: 786-92.
59. Muller-Hägele (2010) "The role of septal function in systemic right ventricles"
60. Mustard, W. T. (1964). "Successful Two-Stage Correction of Transposition of the Great Vessels." *Surgery* 55: 469-72.
61. Norozi, K., Buchhorn, R., Alpers, V., Arnhold, J. O., Schoof, S., Zoege, M., Geyer, S., Wessel, A. (2005). "Relation of systemic ventricular function quantified by myocardial performance index (Tei) to cardiopulmonary exercise capacity in adults after Mustard procedure for transposition of the great arteries." *Am J Cardiol* 12:1721-5
62. Notabartolo, D., Merlino, J. D., Smith, A. L., DeLurgio, D. B., Vera, F. V., Easley, K. A., Martin, R. P., Leon, A. R. (2004). "Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy." *Am J Cardiol* 94: 817-20.
63. Ohuchi, H., Takasugi, H., Ohashi, H., Okada, Y., Yamada, O., Ono, Y., Yagihara, T., Echigo, S. (2003). "Stratification of pediatric heart failure on the basis of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities in patients with congenital heart disease." *Circulation* 108: 2368-76.
64. Oosterhof, T., Tulevski, II, Vliegen, H. W., Spijkerboer, A. M., Mulder, B. J. (2006). "Effects of volume and/or pressure overload secondary to congenital

- heart disease (tetralogy of fallot or pulmonary stenosis) on right ventricular function using cardiovascular magnetic resonance and B-type natriuretic peptide levels." *Am J Cardiol* 97: 1051-5.
65. Pellerin, D., Sharma, R., Elliott, P., Veyrat, C. (2003). "Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function." *Heart* 89 Suppl 3: iii9-17.
 66. Peters, B., Abdul-Khaliq H., Lange, P. E. (2001). "[Late complications following early childhood atrial switch operations for d-transposition of the great arteries. Incidence, diagnosis and therapy]." *Dtsch Med Wochenschr* 126: 1037-42.
 67. Pettersen, E., T. Helle-Valle, Edvardsen, T., Lindberg, H., Smith, H. J., Smevik, B., Smiseth, O. A., Andersen, K. (2007). "Contraction pattern of the systemic right ventricle shift from longitudinal to circumferential shortening and absent global ventricular torsion." *J Am Coll Cardiol* 49: 2450-6.
 68. Pirat, B., M. L. McCulloch, Zoghbi, W. A. (2006). "Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method." *Am J Cardiol* 98: 699-704.
 69. Pitzalis, M. V., Iacoviello, M., Romito, R., Massari, F., Rizzon, B., Luzzi, G. Guida, P., Andriani, A., Mastropasqua, F., Rizzon, P. (2002). "Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony." *J Am Coll Cardiol* 40: 1615-22.
 70. Plymen, C. M., Hughes, M. L., Picaut, N., Panoulas, V. F., Macdonald, S. T. Cullen, S., Deanfield, J. E., Walker, F., Taylor, A. M., Lambiase, P. D., Bolger, A. P. "The relationship of systemic right ventricular function to ECG parameters and NT-proBNP levels in adults with transposition of the great arteries late after Senning or Mustard surgery." *Heart* 96: 1569-73.

71. Rashkind, W. J. and W. W. Miller (1966). "Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries." *Jama* 196: 991-2.
72. Reisner, S. A., P. Lysyansky, et al. (2004). "Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function." *J Am Soc Echocardiogr* 17: 630-3.
73. Rentzsch, A., Abd El Rahman, M. Y., Hui, W., Helweg, A., Ewert, P., Gutberlet, M., Lange, P. E., Berger, F., Abdul-Khaliq, H. (2005). "Assessment of myocardial function of the systemic right ventricle in patients with D-transposition of the great arteries after atrial switch operation by tissue Doppler echocardiography." *Z Kardiol* 94: 524-31.
74. Saleh, S., O. J. Liakopoulos, Buckberg, G. D. (2006). "The septal motor of biventricular function." *Eur J Cardiothorac Surg* 29 Suppl 1: S126-38.
75. Salehian, O., Schwerzmann, M., Merchant, N., Webb, G. D., Siu, S. C. Therrien, J. (2004). "Assessment of systemic right ventricular function in patients with transposition of the great arteries using the myocardial performance index: comparison with cardiac magnetic resonance imaging." *Circulation* 110: 3229-33.
76. Sarkar, D., Bull, C., Yates, R., Wright, D., Cullen, S., Gewillig, M., Clayton, R. Tunstill, A., Deanfield, J (1999). "Comparison of long-term outcomes of atrial repair of simple transposition with implications for a late arterial switch strategy." *Circulation* 100(19 Suppl): II176-81.
77. Schaefer, A., Tallone, E. M., Westhoff-Bleck, M., Klein, G., Drexler, H. Rontgen, P. "Relation of diastolic and systolic function, exercise capacity and brain natriuretic peptide in adults after mustard procedure for transposition of the great arteries." *Cardiology* 117: 112-7.
78. Senning, A. (1959). "Surgical correction of transposition of the great vessels." *Surgery* 45: 966-80.

79. Serri, K., Reant, P., Lafitte, M., Berhouet, M., Le Bouffos, V., Roudaut, R. Lafitte, S. (2006). "Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy." *J Am Coll Cardiol* 47: 1175-81.
80. Singh, T. P., Humes, R. A., Muzik, O., Kottamasu, S., Karpawich, P. P. Di Carli, M. F. (2001). "Myocardial flow reserve in patients with a systemic right ventricle after atrial switch repair." *J Am Coll Cardiol* 37: 2120-5.
81. Solarz, D. E., Witt, S. A., Glascock, B. J., Jones, F. D., Khoury, P. R., Kimball, T. R. (2004). "Right ventricular strain rate and strain analysis in patients with repaired tetralogy of Fallot: possible interventricular septal compensation." *J Am Soc Echocardiogr* 17: 338-44.
82. Suffoletto, M. S., Dohi, K., Cannesson, M., Saba, S., Gorcsan, J., 3rd (2006). "Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy." *Circulation* 113: 960-8.
83. Sutherland, G., Di Salvo, G., Claus, P., D'Hooge, J., Bijnens, B (2004). "Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function." *J Am Soc Echocardiogr* 17: 788-802.
84. Tei, C., Ling, L. H., Hodge, D. O., Bailey, K. R., Oh, J. K., Rodeheffer, R. J., Tajik, A. J., Seward, J. B. (1995). "New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy." *J Cardiol* 26(6): 357-66.
85. Toyoda, T. , Baba, H., Akasaka, T., Akiyama, M., Neishi, Y., Tomita, J, Sukmawan, R., Koyama, Y., Watanabe, N., Tamano, S., Shinomura, R Komuro, I. Yoshida, K. (2004). "Assessment of regional myocardial strain by a novel automated tracking system from digital image files."

J Am Soc Echocardiogr 17: 1234-8.

86. Tulevski, II, Groenink, M., van Der Wall, E. E., van Veldhuisen, D. J., Boomsma, F., Stoker, J., Hirsch, A., Lemkes, J. S., Mulder, B. J. (2001). "Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction." *Heart* 86: 27-30.
87. Turina, M. I., Siebenmann, R., von Segesser, L. (1989). "Late functional deterioration after atrial correction for transposition of the great arteries." *Circulation* 80: 1162-7.
88. Vogel, M., Derrick, G., White, P. A., Cullen, S., Aichner, H., Deanfield, J., Redington, A. N. (2004). "Systemic ventricular function in patients with transposition of the great arteries after atrial repair: a tissue Doppler and conductance catheter study." *J Am Coll Cardiol* 43: 100-6.
89. Vogel, M., Schmidt, M. R., Kristiansen, S. B., Cheung, M., White, P. A., Sorensen, K., Redington, A. N (2002). "Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model." *Circulation* 105: 1693-9.
90. Vogt, M., Kuhn, A., Wiese, J., Eicken, A., Hess, J., Vogel, M., Chow, P. C. Cheung, E. W., Chong, C. Y., Lun, K. S., Yung, T. C., Wong, K. T., Chau, A. K. Cheung, Y. F., Larsson, D. A., Meurling, C. J., Holmqvist, F., Waktare, J. E. Thilen, U. J. (2009). "Reduced contractile reserve of the systemic right ventricle under Dobutamine stress is associated with increased brain natriuretic peptide levels in patients with complete transposition after atrial repair." *Eur J Echocardiogr* 10: 691-4.
91. Warnes, C. A. and J. Somerville (1987). "Transposition of the great arteries: late results in adolescents and adults after the Mustard procedure." *Br Heart J* 58: 148-55.

92. Weidemann, F., Jamal, F., Kowalski, M., Kukulski, T., D'Hooge, J., Bijmens, B. Hatle, L., De Scheerder, I., Sutherland, G. R. (2002). "Can strain rate and strain quantify changes in regional systolic function during dobutamine infusion, B-blockade, and atrial pacing--implications for quantitative stress echocardiography." *J Am Soc Echocardiogr* 15: 416-24.
93. Wells, W. J. and E. Blackstone (2000). "Intermediate outcome after Mustard and Senning procedures: A study by the Congenital Heart Surgeons Society." *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 3: 186-197.
94. Williams, W. G., McCrindle, B. W., Ashburn, D. A., Jonas, R. A., Mavroudis, C. Blackstone, E. H. (2003). "Outcomes of 829 neonates with complete transposition of the great arteries 12-17 years after repair." *Eur J Cardiothorac Surg* 24: 1-9; discussion 9-10.
95. Wilson, N. J., Clarkson, P. M., Barratt-Boyes, B. G., Calder, A. L., Whitlock, R. M., Easthope, R. N., Neutze, J. M. (1998). "Long-term outcome after the mustard repair for simple transposition of the great arteries. 28-year follow-up." *J Am Coll Cardiol* 32: 758-65.
96. Yip, G., Abraham, T., Belohlavek, M., Khandheria, B. K. (2003). "Clinical applications of strain rate imaging." *J Am Soc Echocardiogr* 16(12): 1334-42.

VII PUBLIKATIONEN/DANK

Publikationen:

Eine Publikation befindet sich zum jetzigen Zeitpunkt in Arbeit

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

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

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

Kongressbeiträge:

Vorträge mit publizierten Abstracts:

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

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

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

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

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

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

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

Müller M, Hötzer K, Rentzsch A, Rädle-Hurst T, Böttler P, Vogel M, Vogt M, Lemmer J, Stiller B, Abdul-Khaliq H
74. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Mannheim 27.-29.03.2008. *Clinical Research in Cardiology* 2008;97- Suppl 1:V1394

Posterpräsentationen mit publizierten Abstracts:

Zusammenhang zwischen Ventrikeldysfunktion und kardialer Dyssynchronie bei Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel bei Transposition der großen Arterien- Evaluation mittels 2D-Strain

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

74. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Mannheim 27.-29.03.2008. *Clinical Research in Cardiology* 2008;97- Suppl 1:P1211

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Danksagung:

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. Hashim Abdul-Khaliq für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die hervorragende Betreuung der Arbeit mit kompetenter Beratung.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Frau PD Dr. Tanja Rädle-Hurst und bei Herrn Dr. Axel Rentzsch für die sehr gute Betreuung.

Meinen Eltern und Großeltern, die mich während meiner universitären Ausbildung bedingungslos unterstützt haben.

VIII Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Kai Hötzer
Geburtsdatum: 08.12.1983
Geburtsort: Filderstadt

Schulbildung

1990-1994 Hirschberg-Grundschule, Ludwigsburg
1995-2003 Mannlich-Gymnasium, Homburg/Saar
06/2003 Abitur

10/2003-07/2004 Zivildienst im Kreiskrankenhaus Ottweiler

Universitäre Ausbildung

10/2004 Medizinstudium an der Universität des Saarlandes
08/2006 1.Staatsexamen
seit 10/2006 Promotion in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

08/2009-12/2009 1.PJ-Tertial: Neurologie, Klinikum Saarbrücken
12/2009-04/2010 2.PJ-Tertial: Innere Medizin, Klinikum Saarbrücken
04/2009-07/2010 3.PJ-Tertial: Chirurgie, Universitätsklinikum Zürich
11/2010 2.Staatsexamen

seit 05/2011 Assistenzarzt-Neurologie, Caritasklinikum Saarbrücken