

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Deutsches Herzzentrum München  
Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler  
an der Technischen Universität München  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. P. Ewert)

Quantifizierung des funktionellen rechten Ventrikels bei Morbus Ebstein  
mittels kardialer Magnetresonanztomografie

Dorothea Johanna Clara Reichle

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. S. Fratz  
2. Univ.-Prof. Dr. P. Ewert

Die Dissertation wurde am 30.01.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.12.2014 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1. Einleitung .....	5
1.1. Fragestellung .....	19
2. Patienten und Methodik .....	21
2.1. Studiendesign .....	21
2.2. Kardiale Magnetresonanztomografie .....	22
2.2.1. Verwendete Sequenzen.....	22
2.2.2. Ablauf der Untersuchung und verwendete Schichtorientierungen.....	23
2.3. Auswertung der Bilddaten .....	25
2.4. Statistische Auswertung .....	29
3. Ergebnisse .....	32
3.1. Patientenkollektiv.....	32
3.2. Evaluierung der Methode zur Volumetrie des rechten Ventrikels .....	32
3.2.1. Intraobserver Variabilität .....	33
3.2.2. Interobserver Variabilität .....	36
3.3. Rechtsventrikuläre Volumina bei Patienten mit Morbus Ebstein.....	38
4. Diskussion.....	41
4.1. Schichtarten .....	41
4.2. Quantifizierung des funktionellen rechtsventrikulären Volumens.....	45
5. Zusammenfassung .....	55
Literaturverzeichnis.....	57
Abbildungsverzeichnis .....	61
Tabellenverzeichnis .....	61
Danksagung.....	62

## Abkürzungsverzeichnis

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
ASD	atrialer Septumdefekt
aRV	atrialisierter rechter Ventrikel
AV	atrioventrikular (Klappe)
ax.	axiale Schichten
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
CHD	angeborene Herzfehler (Congenital Heart Disease)
CMR	kardiale Magnetresonanztomografie
DM	Auswerter Nr. 2 (D. Müller)
DHM	Deutsches Herzzentrum München
ED	End-Diastole
EDV	enddiastolisches Volumen
EDVi	indiziertes enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ES	End-Systole
ESV	endsystolisches Volumen
ESVi	indiziertes endsystolisches Volumen
fRV	funktionseller rechter Ventrikel
HTQ	Herz-Thorax-Quotient
KHK	koronare Herzkrankheit
LOA	Limit of Agreement
LA	linker Vorhof
LV	linker Ventrikel
M.	Morbus
mean	Mittelwert
MRT	Magnetresonanztomografie

NYHA	New York Heart Association
PFO	persistierendes Foramen ovale
RA	rechter Vorhof
RV	rechter Ventrikel
sax	kurze Achse
sd	Standardabweichung
SF	Auswerter Nr. 1 (PD Dr. med. S. Fratz)
SSFP	steady state free precission
SV	Schlagvolumen
TI	Trikuspidalinsuffizienz
TK	Trikuspidalklappe
Var	Varianz
VSD	Ventrikelseptumdefekt

## 1. Einleitung

Der Morbus Ebstein, der auch Ebstein'sche Anomalie genannt wird, ist eine angeborene Fehlbildung der Trikuspidalklappe und zählt damit zu den kongenitalen Herzfehlern (CHD). Die Ebstein-Anomalie wurde nach dem deutschen Arzt Dr. Wilhelm Ebstein (1836-1912) benannt, der 1866 den ersten Fall einer solchen Dysplasie bei einem 19-jährigen Patienten mit Dyspnoe, Zyanose und Palpitationen dokumentierte. (28)

Die Häufigkeit des Morbus (M.) Ebstein wird in der Literatur mit 1: 50 000 bis 1: 200 000 angegeben. (2,9) In einer aktuellen Studie zur Prävalenz der CHD in Deutschland wurde eine Prävalenz von 0,4: 10 000 Lebendgeburten festgestellt. Es besteht kein gehäuftes Vorkommen bei einem der beiden Geschlechter. (40). Im Jahr 2007 war unter 362 Untersuchungen mittels kardialer Magnetresonanztomografie im Deutschen Herzzentrum München in 8 % die zugrundeliegende Diagnose M. Ebstein. (30)

Die Ätiologie ist weitestgehend ungeklärt, es wird aber eine höhere Inzidenz bei Kindern beobachtet, deren Mütter in der Frühschwangerschaft Lithium eingenommen haben. (2) Ursächlich für die Fehlbildung der Trikuspidalklappe ist ein fehlerhafter Trennungsprozess des Klappenmaterials vom Myokard des rechten Ventrikels während der Embryonalentwicklung. (9,50)

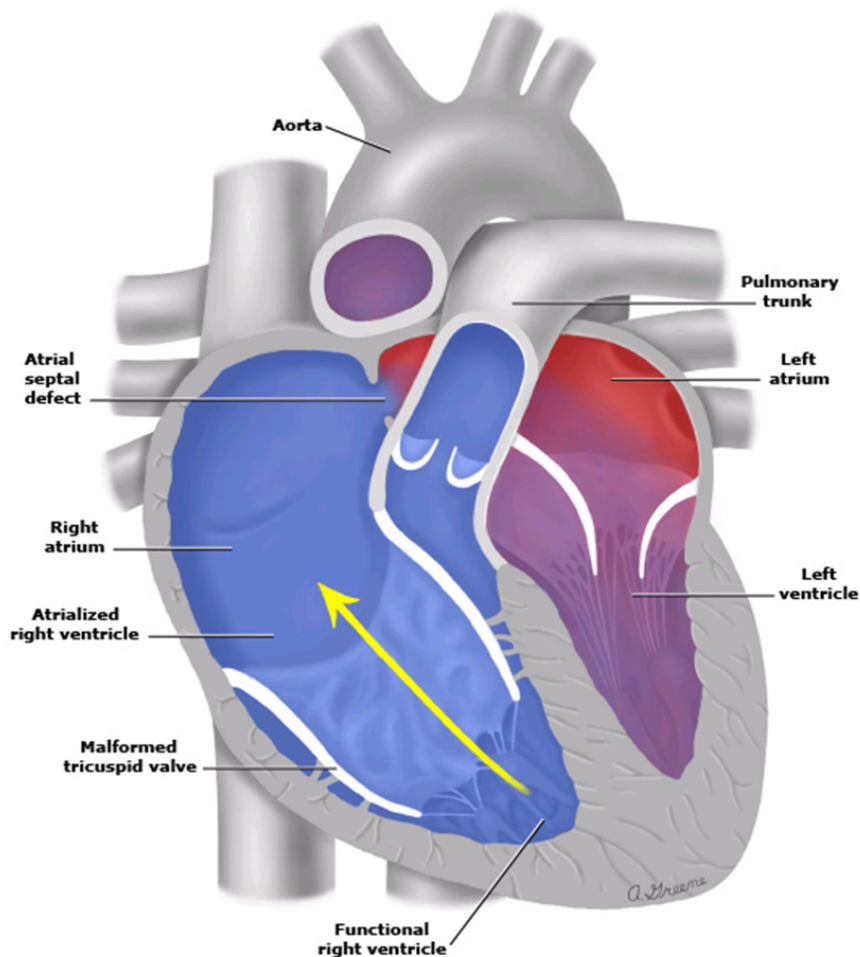
Kennzeichnendes Merkmal der Ebstein'schen Anomalie ist die in unterschiedlichem Ausmaß fehlgebildete Trikuspidalklappe. Das vordere Segel der Trikuspidalklappe (TK) ist bereits früher in der Embryonalzeit angelegt als die anderen beiden Segel und daher meist nicht von der Dysplasie betroffen, oft aber vergrößert ausgebildet. Die posterioren und septalen Segel sind am Anulus fibrosus befestigt, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß mit dem Endokard des rechten Ventrikels verwachsen. (9,50) Teilweise haben sich die Segel überhaupt nicht vom Myokard separiert, sind also absent. (49) Daraus resultiert eine weit nach apikal verlagerte und nur rudimentär angelegte TK. Die Segelenden können sich frei im Ventrikel bewegen oder über Chordae an den Papillarmuskeln befestigt sein. Durch diese anomale Form der Trikuspidalklappe ist diese meist insuffizient, teilweise auch stenotisch. (2) Durch die trichterförmige Fehlbildung der Klappen Segel ist der rechte Ventrikel (RV) unterteilt in einen atrialisierten und einen funktionellen Anteil. Der atrialisierte RV

(aRV) ist der proximale Anteil des Ventrikels oberhalb der Klappensegel, der oftmals dilatiert ist und eine ausgedünnte Wand haben kann (9). Der funktionelle Anteil befindet sich zwischen dem Myokard des RV und den Klappensegeln. Er entspricht dem eigentlichen rechten Ventrikel bei M. Ebstein. Im Bereich des rechtsventrikulären Ausflusstraktes kann durch verlagerte TK-Anteile eine Obstruktion entstehen. (9,50) Außerdem kann der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt massiv dilatiert sein. (9)

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zur Größe des funktionellen Anteils des rechten Ventrikels (fRV) bei Patienten mit M. Ebstein. Nach gängiger Meinung ist der fRV klein (10), besteht teilweise sogar nur aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt. (2,41,50) Es gibt aber auch Arbeiten, die den fRV als massiv vergrößert beschreiben. (9,25,34) Und zuletzt finden sich auch Literaturangaben, die aussagen, der fRV könne im Vergleich zu gesunden Probanden sowohl verkleinert als auch vergrößert sein. (9) Eine Dilatation der rechten Kammer kann in Extremfällen zu einer paradoxen Septumbewegung mit Kompression des linken Ventrikels führen. (9)

Die Ebstein-Anomalie ist in der Regel mit einem atrialen Septumdefekt (ASD) in Form eines ASD vom Secundum Typ oder eines persistierenden Foramen ovale (PFO) assoziiert. (9,14,50) Abhängig vom Ausmaß der Klappenfehlbildung und damit der Trikuspidalinsuffizienz (TI), vom Schweregrad der Obstruktion im Bereich der AV-Klappe oder des rechtsventrikulären Ausflusstraktes sowie von den Druck- und Widerstandsverhältnissen im Lungenkreislauf und von der Größe der interatrialen Verbindung entwickelt sich über diese ein Links-Rechts-Shunt oder ein Rechts-Links-Shunt mit zentraler Zyanose. (50) Weitere assoziierte kardiale Fehlbildungen werden in ca. 40% der Fälle nachgewiesen. (50) Darunter finden sich ventrikuläre Septumdefekte, Pulmonalatresien oder -stenosen, Aortenisthumsstenosen, persistierende Ductus Botalli und Dysplasien im Bereich des linken Herzens wie etwa eine bikuspidale Aortenklappe oder ein Mitralklappenprolaps. (2)

## Pathophysiology of Ebstein's anomaly



UpToDate

Abbildung 1: Pathophysiologie der Ebstein-Anomalie aus (2); Abgedruckt mit Erlaubnis von: Agarwala, B; Bacha, E; Hijazi, ZM; Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA 2013. Copyright © 2013 UpToDate, Inc. For more information visit [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).

Der gelbe Pfeil stellt die Trikuspidalinsuffizienz dar. Außerdem ist der Rechts-Links-Shunt über den atrialen Septumdefekt dargestellt, bei dem sich das sauerstoffarme (blaue) Blut mit dem sauerstoffreichen (roten) Blut mischt (lila eingezeichnet). Zu beachten ist außerdem der große atrialisierte Anteil des rechten Ventrikels und der im Vergleich zum Mitralklappenring dilatierte Anulus der Trikuspidalklappe.

Außerdem treten bei Patienten mit M. Ebstein kardiale Arrhythmien mit einer Inzidenz von 22-42 % auf, die oftmals auf einer oder mehreren akzessorischen Leitungsbahnen beruhen. (14,47) In 5-10% der Fälle von supraventrikulären Tachykardien liegt ursächlich ein Wolff-Parkinson-White-Syndrom vor. (50) Die Volumenbelastung im rechten Vorhof (RA) kann durch die TI zu einer Vorhofdilatation führen. Es wird daher häufig v.a. im höheren Alter der Patienten Vorhofflimmern beobachtet. (55)

Der Schweregrad des M. Ebstein kann anhand unterschiedlicher Klassifikationen beurteilt werden:

Attenhofer Jost et. al. schlagen eine Klassifikation anhand einfacher echokardiografischer Kriterien vor: aufgrund des Ausmaßes der Verlagerung der TK, der Verwachsung der Segel mit dem Myokard und der rechtsventrikulären Dilatation werden eine milde, eine moderate und eine schwere Form unterschieden. (9)

Bei Celermajer et al. lässt sich eine echokardiografische Einteilung anhand eines Schweregrad-Indexes finden, der mit der Prognose korreliert. Dabei wird die Fläche des rechten Vorhofs und des atrialisierten RV mit der Fläche des fRV, des linken Vorhofs und LV ins Verhältnis gesetzt. Je größer dieses Verhältnis ist, umso höher die Schweregradeinteilung (Grade 1-4). (20)

Carpentier et. al. unterteilen die Ebstein'sche Anomalie intraoperativ in 4 Schweregrade (s. Abb. 2) (17):

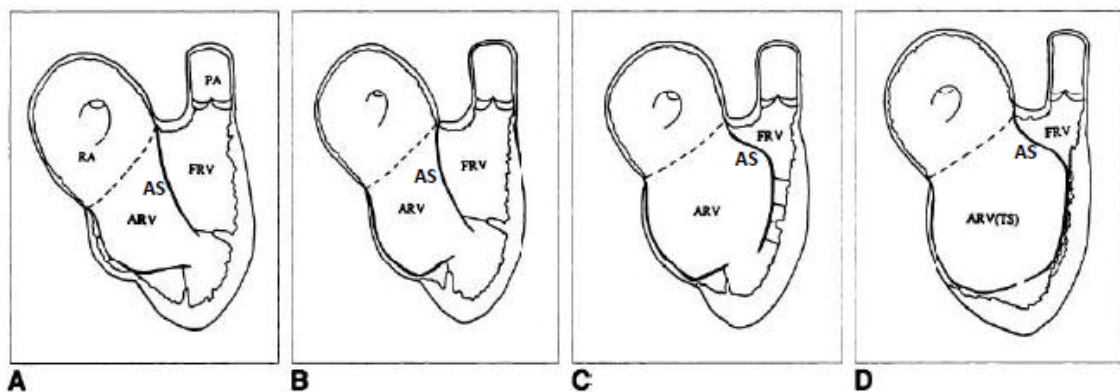


Abbildung 2: Klassifikation der Ebstein'schen Anomalie aus (17); Abgedruckt mit Erlaubnis von "Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery, 96, Carpentier, A; Chavaud, S et. al, A new reconstructive operation for Ebstein's anomaly of the tricuspid valve", S 92-101, Copyright Elsevier (1988).

Typ A: kontraktile funktionelle rechte Kammer mit adäquatem Volumen, wenig Verlagerung der Segel, kleiner atrialisierter rechter Ventrikel

Typ B: großer atrialisierter Anteil der rechten Kammer, anteriores Segel ist frei beweglich

Typ C: eingeschränkte Beweglichkeit des anterioren Segels, kann zu rechtsseitiger Ausflusstraktobstruktion führen

Typ D: fast vollständige Atrialisierung des rechten Ventrikels, komplette Verwachsung der Segel mit dem Myokard, „trikuspider Sack“ (TS)

RA = rechtes Atrium, ARV=atrialisierter rechter Ventrikel, FRV = funktioneller rechter Ventrikel, PA= Pulmonalarterie, AS=anteriores Segel



Dearani und Danielson teilen die Ebstein-Anomalie in die Schweregrade I – IV ein, abhängig von der Mobilität des anterioren Segels, der Form und Verwachsung der Segel mit dem Myokard und der Größe des aRV. Diese Einteilung ist sehr detailliert und wird ebenfalls intraoperativ vorgenommen. Sie gibt Auskunft über die Möglichkeiten einer Klappenrekonstruktion. (24)

Die Symptomatik des M. Ebstein ist abhängig vom Schweregrad der Dysplasie der TK. Celermajer et al. beobachteten bei 220 Patienten mit Ebstein'scher Anomalie abhängig vom Alter bei Erstvorstellung folgende Hauptsymptome bzw. –befunde (19):

- Feten: abnormer pränataler Ultraschall in 86% d. F.
- Neugeborene: Zyanose in 74% d. F.
- Kleinkinder: Herzinsuffizienz in 43% d. F.
- Kinder: Herzgeräusch in 63% d. F.
- Jugendliche und Erwachsene: in 42% d. F. Arrhythmien

Eine frühzeitige Vorstellung schon im Neugeborenenalter ist oftmals assoziiert mit einer schweren Fehlbildung der TK, einer pulmonalen Hypoplasie, einer Pulmonalatresie oder –stenose, und somit insgesamt schwerer Symptomatik und schlechter Prognose. Die Neugeborenen zeigen eine zentrale Zyanose, Herzinsuffizienz und Kardiomegalie. (55) Diese Symptome können sich im Neugeborenenalter dennoch spontan bessern wenn der pulmonalarterielle Widerstand sinkt und dadurch die Auswurfleistung des rechten Ventrikels steigt. (50)

Erfolgt die erste Vorstellung im Kindesalter, liegt dem oft eine progressive Rechtsherzinsuffizienz zugrunde. Dennoch erreichen diese Kinder meist das Erwachsenenalter. (55)

Erreichen die Patienten das Erwachsenenalter, ist das Ausmaß der Fehlbildung meist gering. Sie leiden meist nicht unter hämodynamischen Symptomen, sondern unter symptomatischen Herzrhythmusstörungen. Diese führen zu verminderter körperlicher Belastbarkeit mit Dyspnoe und Müdigkeit. Es kann aber ebenfalls zur Rechtsherzinsuffizienz kommen. (55)

Aus der Pathophysiologie lassen sich auch die weiteren Symptome ableiten: Ein erhöhter Druck im rechten Vorhof führt zu Jugularvenenstauung und kongestiver

Hepatomegalie. Außerdem ist der rechte Vorhof durch die Volumenbelastung durch das Pendelblut oft massiv vergrößert, was Vorhofflattern und -flimmern mit Thrombenbildung begünstigen kann. (54) Durch den ASD bzw. das PFO können paradoxe Embolien auftreten, die in transitorische ischämische Attacken, Schlaganfälle und Gehirnabszesse enden können. (55) Außerdem kann die interatriale Shuntverbindung zur Volumenbelastung des linken Ventrikels führen. Akzessorische Leitungsbündel können Herzrhythmusstörungen mit Palpitationen und, in Kombination mit im späteren Lebensalter auftretenden atrialen Rhythmusstörungen, den plötzlichen Herztod verursachen. (2,50,55)

In den „American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease“ von 2008 wird folgende Diagnostik empfohlen: Anamnese und körperliche Untersuchung, Elektrokardiogramm (EKG) und Röntgen-Thorax (u.a. zur Bestimmung des Herz-Thorax-Quotienten (HTQ) als Maß für die Kardiomegalie) sowie eine Echokardiografie mit Doppler. Falls eine transthorakale Echokardiografie aufgrund schlechter Untersuchungsbedingungen nicht aussagekräftig ist, wird die Durchführung einer transösophagealen Echokardiografie empfohlen. Zusätzlich kann bei erwachsenen Patienten auch eine Pulsoxymetrie in Ruhe und unter Belastung durchgeführt werden. Eine elektrophysiologische Untersuchung ist bei Pat. mit Verdacht auf oder klinisch manifester supraventrikulärer Arrhythmie angezeigt. Außerdem ist sie indiziert vor einer angestrebten operativen Korrektur der Anomalie bei V.a. eine akzessorische Leitungsbahn. Zur weiteren Abklärung einer symptomatischen Arrhythmie kann ein Langzeit-EKG durchgeführt werden. Eine Untersuchung mittels Angiokardiografie wird nur empfohlen, falls eine Operationsindikation gestellt wurde. (55) Hierbei kann sie zur Risikostratifizierung herangezogen werden: besonders wird eine Koronarangiografie empfohlen bei Patienten mit manifester koronarer Herzerkrankung (KHK) oder bei Männern > 35 Jahren, postmenopausalen Frauen und Frauen > 35 Jahren mit KHK-Risikofaktoren. (13,55)

Wesentlicher Bestandteil der Diagnose eines M. Ebstein sind bildgebende Verfahren: In der Echokardiografie können sowohl die anatomischen Verhältnisse als auch die Schwere der Trikuspidalinsuffizienz beurteilt werden. Diagnostisches Kriterium sind hier eine Verlagerung des septalen Segels um mehr als  $8\text{mm/m}^2$  Körperoberfläche

nach apikal und ein vergrößertes anteriores Segel. (9,54,55) Außerdem lassen sich assoziierte Fehlbildungen wie ein ASD/PFO und ein Shuntfluss über diese darstellen. Die Diagnose einer Ebstein-Anomalie wurde in einer aktuellen Studie über die Prävalenz angeborener Herzfehler bei 59 % bereits pränatal mittels Sonografie gestellt. Eine postpartale Diagnose der Fehlbildung erfolgte bei über 85 % der Säuglinge innerhalb des ersten Lebensmonats und bei über 90 % bis zum Ende des dritten Lebensmonats mittels Echokardiografie. (40) Die Echokardiografie ist ein verfügbares und kostengünstiges diagnostisches Instrument, hat aber auch Limitierungen: Sie ist stark abhängig von der Erfahrung des Untersuchers und oftmals begrenzt durch unzureichende Schallfenster für die Untersuchung. Selbst in der transösophagealen Echokardiografie können komplexe Herzfehlbildungen v.a. im Bereich des rechten Ventrikels gelegentlich nicht ausreichend dargestellt werden. (46)

Als Alternative zur Echokardiografie bietet sich ein weiteres diagnostisches Instrument an (9,37), das in den letzten Jahren zum Goldstandard für die Messung von Volumina des Herzens geworden ist: die kardiale Magnetresonanztomografie (CMR). (30,32,33) Mit dieser Untersuchung können Angaben über Ventrikel- und Vorhofvolumina, Ejektionsfraktion, Schlagvolumen, Flussverhältnisse über die Herzklappen und anatomische Verhältnisse gemacht werden. (37) Vor allem bei Patienten mit ungewöhnlicher Ventrikelanatomie hat die Magnetresonanztomografie (MRT) aufgrund ihrer dreidimensionalen Abdeckung des Herzens einen Vorteil gegenüber der Echokardiografie: Die Echokardiografie geht von geometrischen Annahmen aus, die gerade im Bereich komplex geformter rechter Ventrikel oftmals nicht ausreichend sind. (33,37) Dennoch wird in den ACC Guidelines für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern von 2008 darauf hingewiesen, dass die CMR bei Patienten mit Ebstein-Anomalie zwar bedeutende präoperative Informationen über Struktur und Funktion der Ventrikel erheben könne, eine Empfehlung zur obligaten Durchführung wurde aber nicht ausgesprochen. (55) In den Konsensusempfehlungen der Deutschen Gesellschaften für Radiologie, für Kardiologie und für pädiatrische Kardiologie zur kardialen Bildgebung wird für Patienten mit M. Ebstein ein kardiales MRT als angezeigt erachtet. Die diagnostische Genauigkeit sei vergleichbar mit anderen Verfahren, und die Objektivierung der rechtst- und linksventrikulären Volumina und Funktion sei bei diesen Patienten als wertvoll einzuschätzen. (1)

Die Komplexität des Herzfehlers führt dazu, dass in den ACC/AHA Leitlinien empfohlen wird, die Patienten mit Ebstein'scher Anomalie regelmäßig in Zentren für angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter zu betreuen. Nicht operierte Patienten sollten insbesondere bezüglich eventuell notwendiger Änderung der medikamentösen Therapie oder der Indikation einer operativen Therapie überwacht werden. (55)

Die konservative Therapie des M. Ebstein umfasst die symptomatische Behandlung der Herzinsuffizienz durch Diuretika und positiv inotrope Substanzen und die medikamentöse antiarrhythmische Therapie. (9) Bei Neugeborenen mit ausgeprägter zentraler Zyanose kann die Lungenperfusion durch Offenhalten des Ductus Botalli mittels Prostaglandininfusionen verbessert werden. (2)

Über eine notwendige primäre Endokarditisprophylaxe finden sich unterschiedliche Angaben. (2,9,19,50) In den aktuellen Leitlinien zur Behandlung erwachsener Patienten mit CHD der ACC/AHA wird eine Endokarditisprophylaxe bei zyanotischen Patienten und nach prothetischem Klappenersatz empfohlen. Bei Patienten ohne Symptome und nicht korrigiertem Ebstein ist keine Prophylaxe nötig. (55) Nach einmaliger paradoxer Embolie über ein ASD/PFO wird empfohlen, eine orale Antikoagulation durchzuführen, ebenso bei Patienten, die zusätzlich Vorhofflimmern haben. (55)

Die operative Therapie strebt eine Rekonstruktion der deformierten Trikuspidalklappe an. Es stehen verschiedene Operationsverfahren zur Verfügung: Die Rekonstruktion nach Danielson, bei der aus dem anterioren Segel eine monokuspide Klappe entsteht und durch longitudinale Plikatur eine Verkleinerung des aRV erzielt wird, (24) wurde weiter modifiziert. Der anteriore Papillarmuskel wird nahe an das Ventrikelseptum versetzt, sodass ein Abschluss des vorderen Segels mit dem Septum möglich wird. Eine Anuloplastie wird durchgeführt, und die Plikatur des aRV wird nur noch selektiv durchgeführt, da diese oft Arrhythmien bedingt. (14) Dies hat eine Klappenkorrektur auf der Ebene des funktionellen Trikuspidalklappen-Anulus zur Folge. (9) Bei der Rekonstruktion nach Carpentier wird durch Mobilisierung des anterioren Segels eine monokuspide Klappe gebildet und eine vertikale Plikatur des aRV durchgeführt (17). Zusätzlich wird der koexistente interatriale Shunt durch Patch oder Direktnaht verschlossen. Warnes et. al. empfehlen außerdem bei schwerer RV-Dysfunktion und erhaltener LV-Funktion mit niedrigem linksatrialen Druck die Anlage einer

bidirektionalen cavopulmonalen Anastomose (Glenn-Shunt). (55) Nur falls eine Rekonstruktion aufgrund z. B. kleiner, schwer zu mobilisierender Segel nicht möglich ist, wird ein Klappenersatz angestrebt. Falls die Klappe nicht für eine Plastik geeignet scheint, bzw. falls keine operative Korrektur angestrebt wird, kann bei Patienten mit Hypoxämie ein interventioneller Verschluss des ASD/PFO mittels Schirmchen angestrebt werden. (13) Schreiber et al. betonen, dass für eine optimale Operationsplanung die genaue Kenntnis der Anatomie der Fehlbildung eines jeden individuellen Patienten von enormer Bedeutung ist. (49) Ebenfalls kann bei akzessorischen Leitungsbahnen eine prä- oder intraoperative Ablation dieser durchgeführt werden. (13,50) Dies kann entweder mittels Radiofrequenzablation interventionell oder chirurgisch erfolgen. (47,55)

Die ACC/AHA Leitlinien zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit angeborenen Herzfehlern von 2008 sprechen folgende Operationsindikationen aus: Eine Indikation zur operativen Trikuspidalklappen-Plastik oder -Ersatz mit Verschluss eines bestehenden ASD besteht bei:

- Symptomatischen Patienten
- Abnehmender körperlicher Belastbarkeit (verifizierbar in der Ergometrie)
- Zentraler Zyanose ( $SO_2 < 90\%$ )
- Z. n. paradoxer Embolie
- Progressiver Kardiomegalie (Zunahme Herz-Thorax-Quotient im Röntgen-Thorax)
- Progressiver RV-Dilatation oder Reduktion der systolischen RV-Funktion.

Somit ist die Überwachung der RV-Volumina und -Funktion von Patienten mit Ebstein'scher Anomalie von großer Bedeutung. (55) Es sollte aber z. B. bei bestehender Herzinsuffizienz möglichst in frühen Stadien operiert werden, um das Operationsrisiko so gering wie möglich zu halten. (9,50) Im Säuglingsalter sollte die Indikation mit Zurückhaltung gestellt werden, da oft durch sinkende Widerstände im Pulmonalkreislauf eine spontane Besserung eintritt. Das beste Operationsalter liegt wohl zwischen dem 12. und 20. Lebensjahr. (50).

Die Prognose hängt von der Schwere der Fehlbildung und damit vom Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome ab. 20-40% der Neugeborenen, die mit Ebstein'scher Anomalie vorgestellt werden, überleben nicht die

Neugeborenenperiode, und weniger als 50% dieser Patientengruppe überleben bis zum Alter von 5 Jahren. (55) Die mittlere Lebenserwartung von zyanotischen Patienten beträgt 12 Jahre, bei azyanotischen 28 Jahre. (50) Bei besonders milden Formen der Ebstein'schen Anomalie wurden Lebensspannen von bis zu 86 Jahren berichtet. (23)

Celermajer et al. führten 1994 eine Review bei 220 Patienten mit M. Ebstein durch, die sich im Zeitraum von 1958 bis 1991 in fünf Londoner Kliniken vorstellten. Es überlebten bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up 155 Patienten (71%), 58 (26%) starben und 7 (3%) Schwangerschaften mit beim Feten diagnostizierter Ebstein'scher Anomalie wurden abgebrochen. Die statistische Überlebensrate der Lebendgeborenen war mit einem Jahr 67%, mit 10 Jahren noch 59%. Unter den Überlebenden wurden 83% der NYHA-Klasse I, 23% Klasse II, 3% Klasse III und niemand der NYHA-Klasse IV zugeordnet. 67% der Überlebenden waren zum Zeitpunkt der letzten Evaluation ohne medikamentöse Therapie. (19) Die häufigsten Todesursachen waren Herzinsuffizienz, perioperativer Tod (86 Patienten (39%) wurden operiert) und plötzlicher Herztod aufgrund von Herzrhythmusstörungen. Das Outcome war insgesamt besser bei den Patienten, die sich aufgrund geringer Symptomatik erst im späteren Lebensalter vorstellten. Ein Prädiktor für ein schlechtes Outcome war der echokardiografische Schweregrad. (19,20). Außerdem stellt eine Kardiomegalie, gemessen an einem vergrößerten HTQ (19,26), einen Prädiktor für eine schlechte Prognose dar, ebenso wie eine schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III und IV) und das Bestehen von Vorhofflimmern. (55)

Brown et al. untersuchten 2008 das Langzeit-Outcome von 539 Patienten, die aufgrund eines M. Ebstein operiert wurden. 135 dieser Patienten hatten bereits vorangegangene Operationen, z.B. einen Verschluss einer interatrialen Verbindung. Bei 182 (33%) Patienten konnte eine Klappenrekonstruktion, bei 357 (63%) nur ein Ersatz der Trikuspidalklappe durchgeführt werden. Es zeigte sich eine geringe Kurzzeitmortalität und ein gutes Langzeitüberleben nach 10 und 20 Jahren. Die Indikation für eine Operation wurde leitliniengerecht gestellt. (14) Es wird betont, dass u.a. die rechts- und linksventrikuläre Funktion zu den wichtigsten prognostischen Parametern bezüglich des Operationsrisikos von Patienten mit M. Ebstein gehören. (14)

In einem Review-Artikel über die Bildgebung bei Patienten mit CHD betont Roest, dass im Follow-Up (von Patienten mit CHD im Allgemeinen) die kardiovaskuläre Dysfunktion eine wichtige Ursache für Re-Interventionen und Todesfälle sei. So komme der routinemäßigen Überwachung der systolischen, diastolischen, valvulären und vaskulären Funktion eine entscheidende Rolle bei der Betreuung von Patienten mit CHD zu. (48) Die Bedeutung der Reproduzierbarkeit von Volumenmessungen des RV für Therapieentscheidungen bei Patienten mit CHD betonen auch Babar et al. (10) Das CMR könnte detailliertere und genauere Angaben zur Funktion der Ventrikel und der Herzklappen machen und dadurch insbesondere bei Patienten mit Ebstein'scher Anomalie zu einem besseren Therapieregime und Outcome führen. (2,55)

In den vergangenen Jahren wurde das kardiale MRT der Goldstandard zur Bildgebung für Patienten mit angeborenen Herzfehlern, v.a. solchen, die das rechte Herz betreffen. (15,30,51) Hierbei ist das CMR der Echokardiografie insofern überlegen, da es nicht von geometrischen Annahmen ausgehend das Volumen bestimmt, sondern eine annähernde dreidimensionale Abbildung des Herzens darstellt. (33,51) Es können also Aussagen über die Anatomie und Dimensionen des Herzens und über Geschwindigkeit und Volumina von Blutflüssen gemacht werden. (48) In Bezug auf die Messung der Volumina und Ejektionsfraktionen des Herzens hat sich das MRT als reproduzierbare und genaue Methode besonders etabliert. (15,30,32,33,51).

Die Magnetresonanz- oder Kernspintomografie (MRT) ist ein strahlungsfreies Schnittbildverfahren, das auf der Grundlage der Magnetresonanz beruht. Ein starker Magnet erzeugt ein äußeres Magnetfeld, in dem die Wasserstoffatome (Protonen) des Körpers parallel zu diesem ausgerichtet werden. Wird ein elektromagnetischer Hochfrequenzimpuls derselben Frequenz wie die sog. Larmorfrequenz der rotierenden Protonen (auch Kernspin genannt) ausgesendet, wird die Ausrichtung der Protonen im äußeren Magnetfeld gestört. Nach Abschalten der Störung kehren die Wasserstoffatome in ihre Ausgangsposition zurück. Dabei senden sie ebenfalls elektromagnetische Wellen aus, die durch den Tomografen mittels Spulen detektiert werden können. Dies nennt man die Relaxation des Kernspins. Dabei lassen sich Rückschlüsse auf die Protonendichte des Körpers bzw. des untersuchten Gewebes schließen. Um eine räumliche Detektion der Signale zu ermöglichen wird zusätzlich

ein magnetisches Gradientenfeld über das äußere Magnetfeld gelegt, aus dessen unterschiedlicher Feldstärke der Entstehungsort der Resonanzsignale zurückgeschlossen werden kann.

Aus diesen Informationen kann nun rechnergestützt ein zwei- oder auch dreidimensionales Bild rekonstruiert werden, wobei die Schnittebenen in Bezug auf den Körper beliebig gewählt werden können.

In Abhängigkeit von der Relaxationszeit und der Protonendichte des untersuchten Gebiets entstehen unterschiedlich gewichtete Bilder. In der T1-Wichtung erscheinen Flüssigkeiten signalarm (dunkel), in der T2-Wichtung signalreich (hell). Auch die Geschwindigkeiten der Protonen hat Einfluss auf die Signalintensität, was bei der MR-Angiografie zur Flussmessung herangezogen wird. Zusätzlich ist die Gabe von Kontrastmitteln (z.B. Gadolinium) möglich. (56)

Für eine MRT-Untersuchung gibt es folgende Kontraindikationen: Patienten mit Herzschrittmachern, Kardioverterdefibrillatoren und anderen magnetischen Implantaten / Fremdkörpern (Metallclips älterer Generation, Metallsplitter) im Bereich der zu untersuchenden Körperregion dürfen keiner MRT unterzogen werden. Außerdem sollte bei Schwangeren die Indikation genau geprüft werden, da durch eine intrauterine Verstärkung der Tomografengeräusche das fetale Hörorgan geschädigt werden könnte. (51) Bei Patienten mit Klaustrophobie oder jungen Patienten (Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder) kann gegebenenfalls eine Sedierung oder Intubationsnarkose notwendig werden. Nachteil der MRT-Untersuchung ist also, dass die lange Untersuchungszeit und die (meist/noch) geforderte Mitarbeit des Patienten oftmals eine Sedierung oder sogar Intubationsnarkose notwendig machen. Außerdem können metallische Implantate, Stents und sternale Cerclagen Artefakte verursachen und somit die Bildqualität beeinflussen. (48)

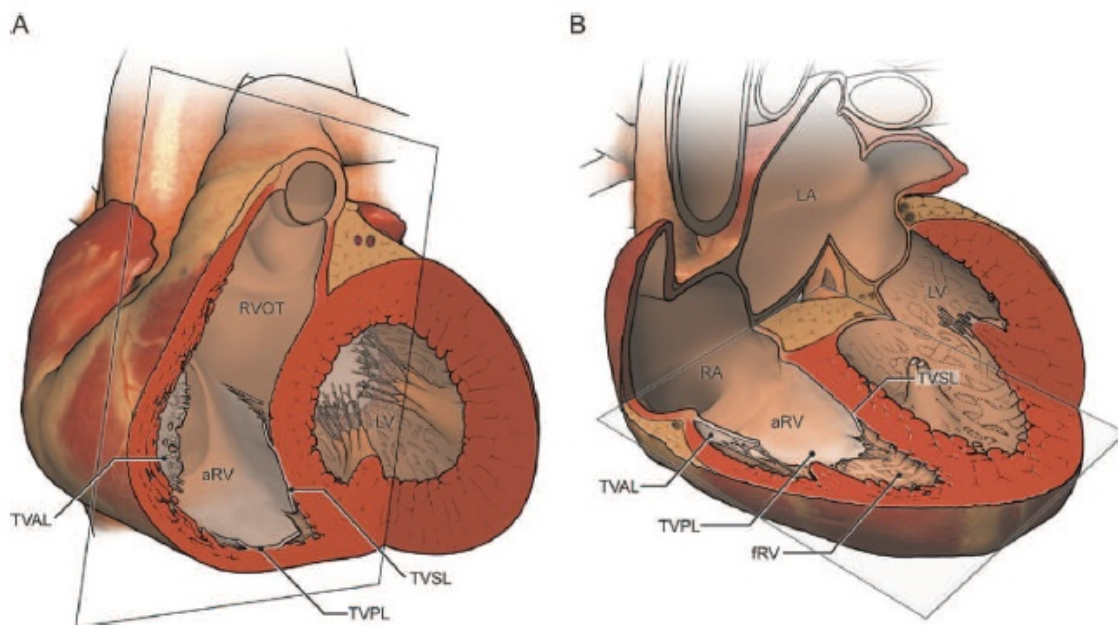
Am häufigsten werden in der CMR sogenannte SSFP-Sequenzen verwendet. (3,4,6,15,18,32) Mehrphasen "Steady-State-Free-Precision" - Sequenzen (SSFP) werden während eines Atemstopps in der Expiration EKG-getriggert aufgenommen. Die Repetitionszeit des Hochfrequenzimpulses passt sich dem RR-Intervall des EKG an, wodurch Mehrphasenbilder eines Herzzyklus als Endlosschleife entstehen. Dadurch wird ein Schnittbild generiert, das einen Herzzyklus in einer Ebene durch das Herz darstellt. Die gewonnenen Bilder sind T1-gewichtet und stellen die anatomischen Verhältnisse in hoher räumlicher Auflösung dar, mit einem guten



Kontrast zwischen Myokard bzw. Endokard und Blut. (3,5,51) Ebenso können damit fehlgebildete Klappen gut dargestellt werden. (18,34) Die Ebenen können beliebig gewählt werden. (18) Die SSFP-Sequenzen sind außerdem reproduzierbarer und insgesamt besser für die Volumetrie des Herzens geeignet als die zuvor häufig genutzten Turbo-Gradienten-Echo-Sequenzen. (6)

Die Ebene der kurzen Achse (engl.: short axis, Abkürzung: sax) bildet zur Mitralklappe parallele transversale Schichten durch das Herz ab. Je nach Schnitthöhe können die beiden Kammern, die beiden Vorhöfe oder die Klappenebene gesehen werden.

Die axialen Achsen (ax.) bilden transversal durch den Körper geschnittene Ebenen ab, in denen zugleich Vorhöfe und Ventrikel des Herzens abgebildet werden. (s. Abb. 3)



**Abbildung 3: dreidimensionale Abbildung eines Herzens mit Ebstein'scher Anomalie aus (57); abgedruckt mit Erlaubnis von American Journal of cardiology Vol. 107 Yalonetsky S, Tobler, D et. Al.; "Cardiac magnetic resonance imaging and the assessment of ebstein's anomaly in adults" S. 767-773, Copyright (2011) Elsevier**

Darstellung der Trikuspidalklappe in der (A) kurzen Achse und (B) langen Achse (axial). aRV = atrialisierter rechter Ventrikel, fRV = funktioneller rechter Ventrikel, RVOT = rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, RA = rechter Vorhof, LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel, TVAL = anteriores Segel der Trikuspidalklappe, TVPL = posteriores Segel der Trikuspidalklappe, TVSL = septales Segel der Trikuspidalklappe.

Es bestehen kontroverse Ansichten darüber, welche Wahl der Ebene oder Achse für die Volumetrie der Ventrikel bei Patienten mit Fehlbildungen im Bereich des rechten Herzens am besten geeignet ist. (48) Es gibt sowohl Arbeiten, bei denen die Volumina in den kurzen Achsen der Ventrikel gemessen werden (52), als auch Arbeiten, bei denen die axialen Schichten verwendet werden (3,32,35). Welche Schicht bei Patienten mit Fehlbildungen im Bereich des rechten Herzens zu bevorzugen ist, ist Gegenstand vieler aktueller Studien. (32,35, 37,45,46)

In einem Kollektiv von 60 gesunden Probanden untersuchten Alfakih et al., welche Schichtorientierung sich besser eignet, um die rechtsventrikulären Volumina mittels SSFP-Sequenzen im MRT zu bestimmen. Im Vergleich zu den kurzen Achsen waren die axial orientierten Schichten sowohl zwischen zwei Untersuchern als auch zwischen zwei verschiedenen Messungen durch einen Untersucher besser reproduzierbar. (3)

Clarke et al. untersuchten dieselbe Fragestellung an 50 Patienten mit CHD und kamen zum Ergebnis, dass bei großen RV-Volumina ( $>150 \text{ ml/m}^2$ ) die axialen Schichten einen Vorteil bringen. Bei kleineren Volumina ergab sich kein klinisch signifikanter Unterschied zwischen axialen und kurzen Achsen. (22)

Fratz et. al zeigten in einer Studie an 46 Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie, dass die rechts- und linksventrikulären Volumina (mit Ausnahme des enddiastolischen RV-Volumens,) in den axialen Schichten in dieser Gruppe besser reproduzierbar waren als in den kurzen Achsen. Bezüglich des enddiastolischen RV-Volumens ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Orientierungen. (32)

Die Rolle des MRT bei Patienten mit M. Ebstein wurde bisher als eher gering eingeschätzt. (55) Choi et al. empfanden in einer Studie mit 9 Patienten mit Ebstein'scher Anomalie die axialen Schichten am informativsten. In diesen können das septale und anteriore Segel, die Größe des rechten Atriums, der atrialisierte und funktionelle Anteil des RV, der Pulmonalarterienstamm mit Pulmonalklappe und der linke Ventrikel beurteilt werden. (21) In Ihrer Dissertationsarbeit untersuchte C. Janello ebenfalls bei Patienten mit M. Ebstein, welche Schnittebene reproduzierbarer ist. Dabei ergab sich, dass die axialen Schichten eine geringere Inter- und Intraobserver Variabilität im Bereich des RV zeigten als die kurzen Achsen. (36)

Zur Bestimmung des Volumens einer Herzhöhle muss in allen abgebildeten Schichten dieses markiert werden. Also wird im Falle z.B. des rechten Ventrikels in jeder Schicht, in der dieser abgebildet ist, das Endokard markiert. Mittels der Simpson-Regel werden die markierten Flächen in allen Schichten zu einem Volumen aufaddiert. Dies muss sowohl in der endsystolischen Phase als auch in der enddiastolischen Phase des Ventrikels geschehen, um die zugehörigen Volumina, das Schlagvolumen und die Ejektionsfraktion bestimmen zu können. Die meisten Autoren bestimmen bei der Auswertung der Bilddaten nur die Endsystole (ES) visuell durch den Untersucher (33,36,52) und die Enddiastole (ED) wird durch das Auswertungsprogramm EKG-getriggert immer in der ersten Phase des Bildzyklus festgelegt. Einige Autoren bestimmen sowohl die ES als auch die ED manuell (15,32,34). Es besteht bisher also wenig Konsens darüber, welche Methode zur Bestimmung der ES und ED zu bevorzugen ist. (29)

### **1.1. Fragestellung**

In der vorliegenden Arbeit wird eine Quantifizierung des funktionellen rechten Ventrikels bei M. Ebstein mittels kardialer Magnetresonanztomografie unternommen. Dazu wird zunächst untersucht, welche Ebene sich bei Patienten mit Ebstein'scher Anomalie besser zur Volumenbestimmung des rechten Ventrikels eignet. Es werden zwei unterschiedliche Schnittführungen miteinander verglichen: die Ebene der kurzen Achse, die das Herz in Schnittbildern parallel zur Mitralklappe abbildet und die axiale Ebene, die transversale Schnittbilder vom Diaphragma bis zur Pulmonalisbifurkation abbildet. Es wird die Methode nach Bland und Altman verwendet, um die Ergebnisse der beiden Schnittebenen miteinander vergleichen zu können. Hierbei wird die Reproduzierbarkeit der Volumenmessung von zwei unterschiedlichen Messungen desselben Untersuchers (= Intraobserver Variabilität) und von Messungen zweier unterschiedlicher Untersucher (=Interobserver Variabilität) betrachtet. Dazu werden mehrere Messungen pro Patient angefertigt und die sich ergebenden Messwerte miteinander verglichen. Durch die Berechnung von Mittelwerten und Differenz der Messpaare können die sogenannten „Limits of Agreement“ bestimmt werden. Diese sagen aus, dass die Differenz zweier Messwerte, die durch die zugrunde liegende Methode gemessen werden, mit 95%iger Wahrscheinlichkeit innerhalb dieser Grenzen liegt. (8) Hat der Anteil dieser Abweichung keine oder nur eine geringe klinische Relevanz, kann die benutzte Methode im klinischen Alltag zur Messung des

untersuchten Parameters verwendet werden. (11,12) Bereits 2007 wurde im Deutschen Herzzentrum München (DHM) eine Dissertation zu dieser Fragestellung verfasst. (36) Die aktuelle Methode zur Volumenbestimmung im DHM unterscheidet sich jedoch von der in der vorangegangenen Studie, so dass erneut ein Teil des damals erhobenen Bildmaterials ausgewertet wurde. Im Unterschied zur erstmals angewendeten Methode wird nun auch die Phase der ED visuell bestimmt und nicht nur die Phase der ES. Es wurden außerdem bei dieser erneuten retrospektiven Auswertung nur die Patienten mit einbezogen, die noch keine korrigierende Operation der Ebstein-Anomalie hatten und keine intrakardialen Shunts haben, um untersuchen zu können, wie groß das native Volumen des fRV ist.

Den Hauptteil dieser Arbeit bildet die Beantwortung der Frage nach dem Volumen des funktionellen rechten Ventrikels (fRV) bei Patienten mit nicht korrigiertem M. Ebstein ohne Shunt. Wie bereits beschrieben liegen unterschiedliche Angaben zur Größe des fRV bei M. Ebstein vor. Nach gängiger Meinung ist der fRV klein (9,10), es gibt aber auch Arbeiten, die den fRV als massiv vergrößert beschreiben. (9,25,34) Die wahre in-vivo-Größe des fRV ist nach wie vor nicht bekannt. (39) Wie bereits oben beschrieben, hat sich die CMR als geeignetes diagnostisches Mittel für die Bestimmung der Herzvolumina erwiesen. (33,48,51) Sie stellt also die bestmögliche zur Verfügung stehende Näherung an das fRV dar. Insbesondere reproduzierbare Messungen der rechtsventrikulären Volumina sind für Patienten mit angeborenen Herzfehlern von essentieller Bedeutung, da Therapieentscheidungen meist eher aufgrund sich verändernder serieller Daten als an einzelnen Messwerten getroffen werden. (10) Das fRV-Volumen ist somit ein Parameter, der zur Überwachung von Patienten mit M. Ebstein in Zukunft eine wichtige Rolle spielen könnte. Wie groß der fRV in der kardialen Magnetresonanztomografie gemessen wird, ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

## **2. Patienten und Methodik**

Volumenbestimmungen der Ventrikel des Herzens spielen in der Überwachung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern eine große Rolle. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, das Volumen des funktionellen Anteils des RV bei Patienten mit Morbus Ebstein zu bestimmen. Dazu wird zunächst untersucht, welche Schnittbilder (axiale oder kurze Achse-Ausrichtung) bei diesem Patientenkollektiv zur Volumenbestimmung geeigneter sind. Im Anschluss daran wird in der am besten geeigneten Schnittebene das Volumen des fRV bestimmt.

### **2.1. Studiendesign**

In die Studie wurden Patienten mit diagnostizierter Ebstein-Anomalie eingeschlossen. Bei diesen Patienten der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler im Deutschen Herzzentrum München (DHM) wurde im Zeitraum vom 1. Januar 2006 bis 31. Dezember 2010 eine kardiale Magnetresonanztomografie (CMR) durchgeführt. Für die Studie wurden folgende Einschlusskriterien gewählt: bereits diagnostizierte, operativ nicht korrigierte Ebstein-Anomalie, klinische Indikation der MRT-Untersuchung und keine Kontraindikationen für diese. Ausschlusskriterien waren korrigierende Operationen des Morbus Ebstein, kardiale Shuntverbindungen und unzureichendes Bildmaterial, das aufgrund von Triggerungsfehlern im EKG nicht generiert werden konnte oder unvollständig generiert wurde.

Daten zur Person wie Alter, Größe und Gewicht sowie alle relevanten Daten zur Vorgeschichte, wie zum Beispiel Operationen und assoziierte Fehlbildungen, wurden aus der Krankenakte der Patienten entnommen.

Für sieben der Patienten wurde das Bildmaterial retrospektiv durch die Verfasserin dieser Arbeit und PD. Dr. med. Fratz erneut ausgewertet. Hierbei handelt es sich um Patienten, die aus einem Patientenkollektiv einer anderen Arbeit stammen. (36) Für die vorliegende Arbeit wurden aus dem Kollektiv von 15 Patienten der Arbeit von C. Janello die Bilddaten von sieben Patienten mit einbezogen, die keine kardialen Shuntverbindungen oder Voroperationen am Herzen hatten. In der Arbeit von C. Janello wurde eine Methode zur Auswertung herangezogen, bei der lediglich die ES manuell durch den Untersucher bestimmt wird. In der vorliegenden Arbeit wird die

aktuell im DHM verwendete Methode zur Auswertung verwendet, bei der sowohl die ES als auch die ED manuell bestimmt werden. Es lagen also bei den ersten sieben Patienten der Studie sowohl axiale als auch kurze Achsen zur Auswertung vor.

Die Auswertung der Bilddaten der anderen Patienten erfolgte prospektiv durch die Verfasserin dieser Arbeit und andere Mitarbeiter der Arbeitsgruppe „kardiovaskuläre Magnetresonanz“ am Deutschen Herzzentrum München unter der Leitung von PD Dr. med. Sohrab Fratz. Bei diesen Patienten lagen nur axiale Schichten zur Auswertung vor.

## **2.2. Kardiale Magnetresonanztomografie**

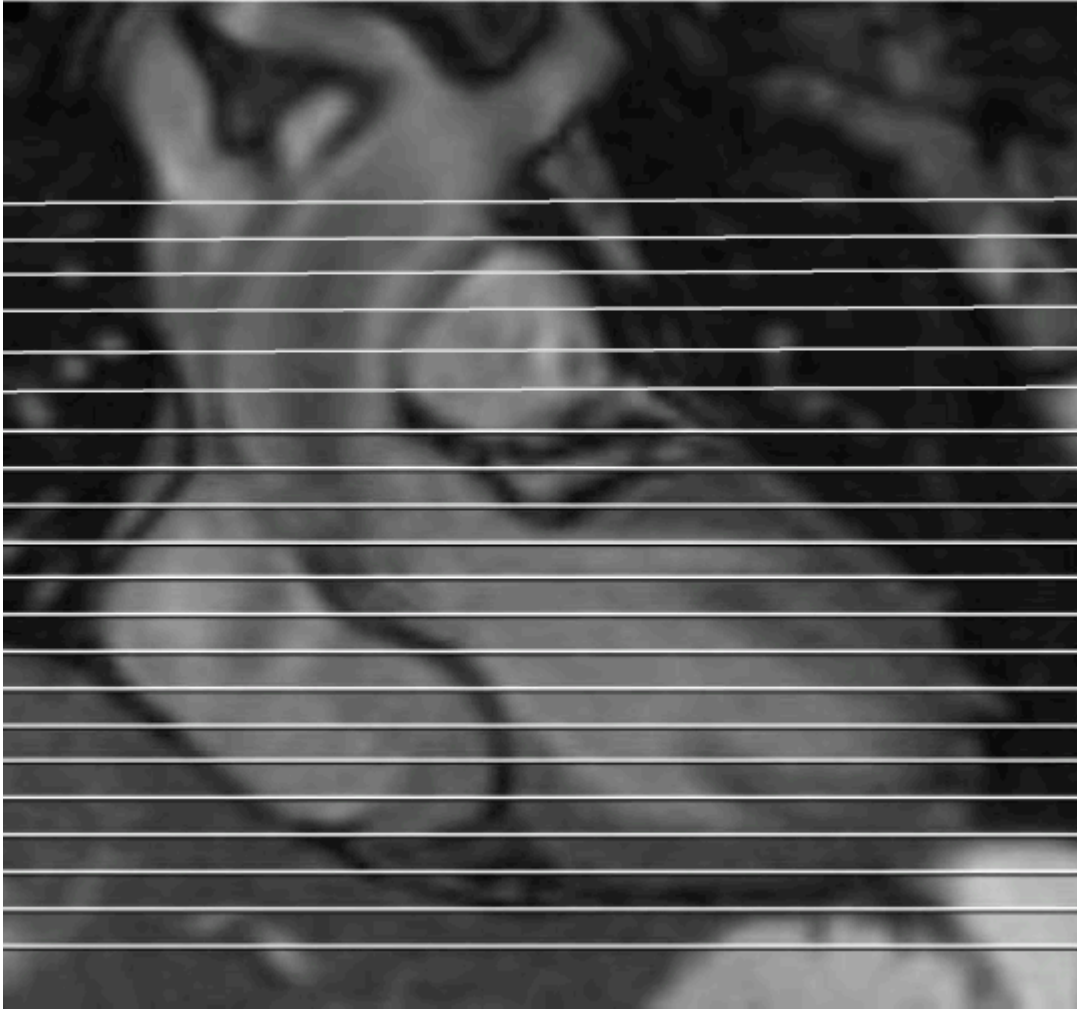
### **2.2.1. Verwendete Sequenzen**

Für diese Arbeit wurden folgende Bildgenerierungssequenzen der kardialen MRT verwendet: Mehrphasen “Steady-State-Free-Precision” - Sequenzen (SSFP) werden während eines Atemstopps in der Expiration EKG-getriggert aufgenommen. Die Repetitionszeit des Hochfrequenzimpulses passt sich dem RR-Intervall des EKGs an, wodurch Mehrphasenbilder eines Herzzyklus entstehen. Dies stellt aber kein Echtzeitverfahren dar, da eine solche Sequenz während eines 8-12 Sekunden dauernden Atemstopps aufgenommen wird, und somit eine Mittelung aus mehreren Herzzyklen darstellt. Dadurch wird ein Schnittbild generiert, das im sogenannten Kino-Modus als Endlosschleife in einer Ebene durch das Herz angesehen werden kann. Es besteht aus 25 Einzelbildern (Phasen) von der Enddiastole (ED) bis zur Endsystole (ES) in der jeweiligen Schnittebene. Die gewonnenen Bilder sind T1-gewichtet und stellen die anatomischen Verhältnisse in hoher räumlicher Auflösung dar, mit einem guten Kontrast zwischen Myokard bzw. Endokard und Blut. (3,5,51) Ebenso können damit fehlgebildete Klappen gut dargestellt werden. (18,34) Die Ebenen können beliebig gewählt werden, die Schichtdicke beträgt 4,5 bis 8 mm, adaptiert an das Körpergewicht des Patienten. Gegebenenfalls kann, um die Untersuchungszeit zu verkürzen, ein „gap“ programmiert werden, d.h. ein Abstand zwischen zwei Schichten von 2 bis 4 mm. Dadurch müssen weniger Schichten aufgenommen werden, um das gesamte Herz abzudecken. (18) In der vorliegenden Arbeit wurde kein „gap“ benutzt. Die beschriebenen Untersuchungsmethoden wurden durch in vivo wie durch in vitro-Versuche bereits validiert. (6,18)

### **2.2.2. Ablauf der Untersuchung und verwendete Schichtorientierungen**

Für die vorliegende Arbeit wurden die Bilddaten mit einem 1,5 Tesla Kernspintomografen (MAGNETOM Avanto ®, Siemens Healthcare, Erlangen) gewonnen. Die Untersuchung wurde in Rückenlage durchgeführt, es wurden MRT-fähige EKG-Elektroden und ein MRT-Detektor für den Thorax mit 12 Spiralen verwendet. Die Vitalparameter der Patienten wurden mittels EKG, Blutdruckmessgerät und einem Pulsoxymeter überwacht. Zu Beginn der Untersuchung wurden drei Lokalisierungsaufnahmen in SSFP-Sequenz aufgenommen, welche die drei räumlichen Ebenen abdecken: koronar, sagittal und transversal. Damit wurde die genaue Lage des Herzens und damit der Ventrikel detektiert, und auf diesen Bildern wurden alle weiteren Schichten geplant.

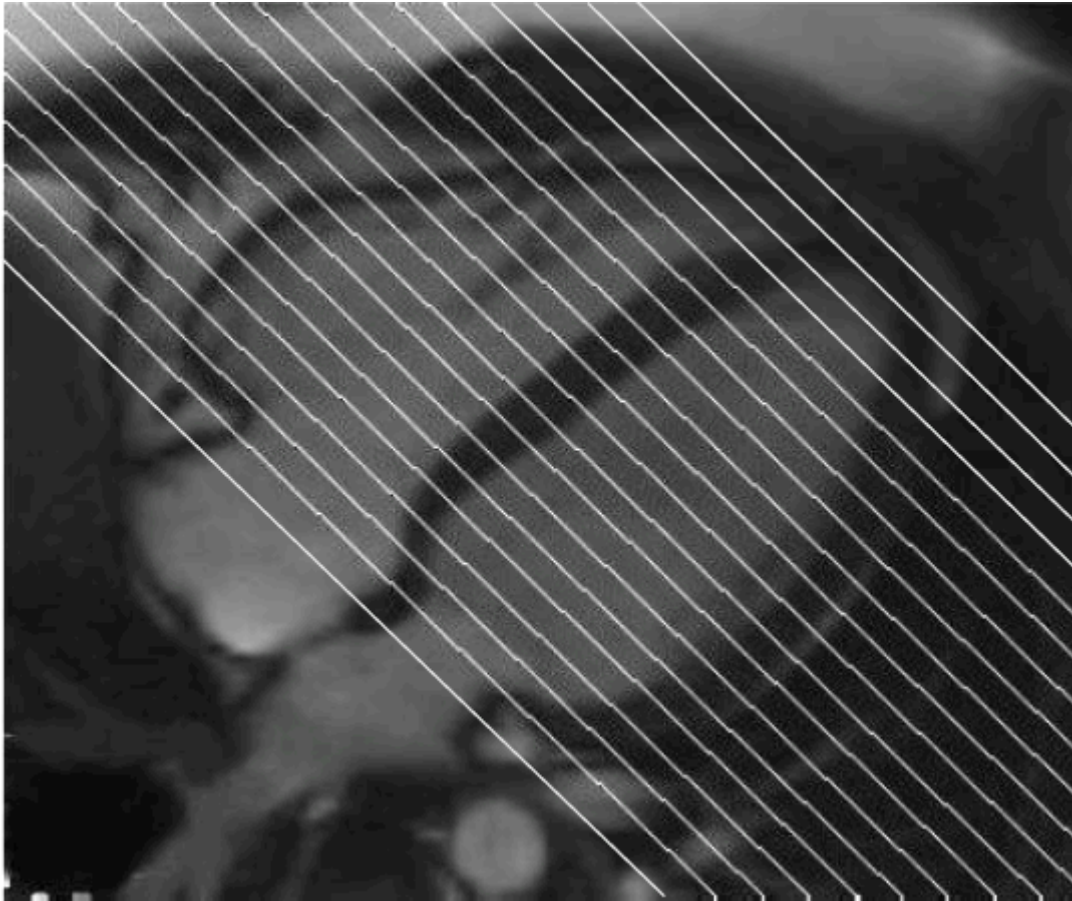
Auf den koronaren und sagittalen Lokisationsaufnahmen wurden die axialen (ax) Schnittbilder für die Ventrikelvolumetrie geplant. Es wurde ein Stapel orthogonaler Schichten erstellt, der das Herz in allen Zyklusphasen komplett in diesen Schichten abbildet. Die Schnittbilder reichen von kurz unter dem Diaphragma bis zur Bifurkation der Pulmonalarterie.



**Abbildung 4: koronares Schnittbild mit darin geplanntem Stapel axialer Schichten**

Für die Planung der kurzen Achsen (sax) wurde auf der Grundlage der transversalen und sagittalen Bilder ein Vier-Kammer-Blick generiert. Auf diesem Vier-Kammer-Blick wurden dann zur Mitralklappe parallele, quere Schichten durch das Herz geplant. Das bedeutet, dass sich die sax am linken Ventrikel (LV) orientieren. (5) Diese Schichten sollen das Herz von den Apices der beiden Ventrikel bis zur Atrioventrikular- (AV)-Klappenebene in jeder Phase des Herzzyklus abdecken.





**Abbildung 5: Vier-Kammer-Blick mit darin geplantem Stapel kurzer Achse Bilder**

Alle verwendeten Bilddaten zur Ventrikulometrie wurden als SSFP-Sequenzen retrospektiv EKG-getriggert aufgenommen. Während eines Atemstopps in Expirationslage von 8-12 Sekunden Dauer wurde je eine Schicht aufgenommen. Dabei wurde kein „gap“ programmiert. Die Schichtdicke beträgt abhängig vom Körpergewicht entweder 4,5 mm, 6mm oder 8mm. Bei den ersten 7 Patienten wurden die axialen und kurzen Achsen in zufälliger Reihenfolge generiert. Bei den restlichen Patienten wurden nur axiale Ebenen aufgenommen.

### **2.3. Auswertung der Bilddaten**

Die Auswertung der Daten zur Ventrikelvolumetrie wurde mit der Software ARGUS® (Siemens Healthcare, Erlangen) durchgeführt.

Die Volumina für den rechten (RV) und linken Ventrikel (LV) wurden für die sax oder axialen Bildstapel wie folgt bestimmt: Zunächst wurde für den LV und RV unabhängig voneinander festgelegt, in welcher der 25 Phasen die Enddiastole (ED) und die Endsystole (ES) eingezeichnet werden sollen. Dafür wurde vom Untersucher in unterschiedlichen Schichten des jeweiligen Bildstapels (sax oder ax) das größte bzw.

kleinste Volumen optisch bestimmt. Im Unterschied zu vorangegangenen Arbeiten (5,36) wurde dies in dieser Arbeit sowohl für die ED (größtes Volumen) als auch die ES (kleinstes Volumen) gemacht. Dabei kann entweder der Kino-Modus benutzt werden, bei dem in einer Endlosschleife der Herzzyklus dieser Schicht abläuft, oder manuell durch den Zyklus geklickt werden. Nach Festlegen der ED und ES wurde für jeden Ventrikel in allen Schichten in der jeweiligen Phase das Endokard manuell markiert. Um die Endokardgrenzen und Klappenebenen besser beurteilen zu können, kann sich des Kino-Modus bedient werden, zusätzlich für die sax Schichten des Vier-Kammer-Blicks. Es muss in jeder Schicht, die zum Ventrikelvolumen dazugerechnet werden soll, das Endokard markiert werden, d.h. im Falle der axialen Bilder vom Diaphragma (basal) bis zur jeweiligen Semilunarklappe, im Falle der sax Bilder vom Apex bis zur AV-Klappe und der Semilunarklappe. Im Bereich der Klappen wurden die Konturen dieser nachgezeichnet. So wurde der durch die fehlgebildete Trikuspidalklappe entstehende atrialisierte Teil des RV vom Ventrikelvolumen ausgeschlossen und somit nur der funktionelle Anteil des RV in das endgültige Volumen einbezogen. Der gesamte Anteil des rechten Ventrikels distal der AV-Klappe wurde als funktioneller Anteil angesehen. Die Papillarmuskeln und Trabekel des RV wurden vom Volumen ausgeschlossen. Nach der Bestimmung der Endokardgrenze berechnet das Programm ARGUS® nach der Simpson-Regel oder „Scheibchen-Summations-Methode“ aus der durch die Markierung eingeschlossenen Fläche und der Schichtdicke das Volumen der jeweiligen Schicht und summiert dieses von allen Schichten zum enddiastolischen (EDV) und endsystolischen Volumen (ESV) des RV und LV auf. Daraus lassen sich das Schlagvolumen (SV) als  $SV = EDV - ESV$  und die Ejektionsfraktion (EF) als  $EF = (SV/EDV) \cdot 100 \%$  berechnen. Diese beiden Größen wurden deswegen nicht als unabhängige Parameter in der vorliegenden Arbeit betrachtet. Auf Basis der Patientendaten (Gewicht [kg], Größe [cm]) kann aus dem ESV und EDV zusätzlich das indizierte, d.h. auf die Körperoberfläche ( $BSA = \sqrt{KG [kg] \cdot Größe [cm]} / 3600$ ) bezogene Volumen bestimmt werden (EDVi und ESVi). Die folgenden Abbildungen sollen das Ergebnis der Markierung der Volumina an einem Beispiel veranschaulichen:

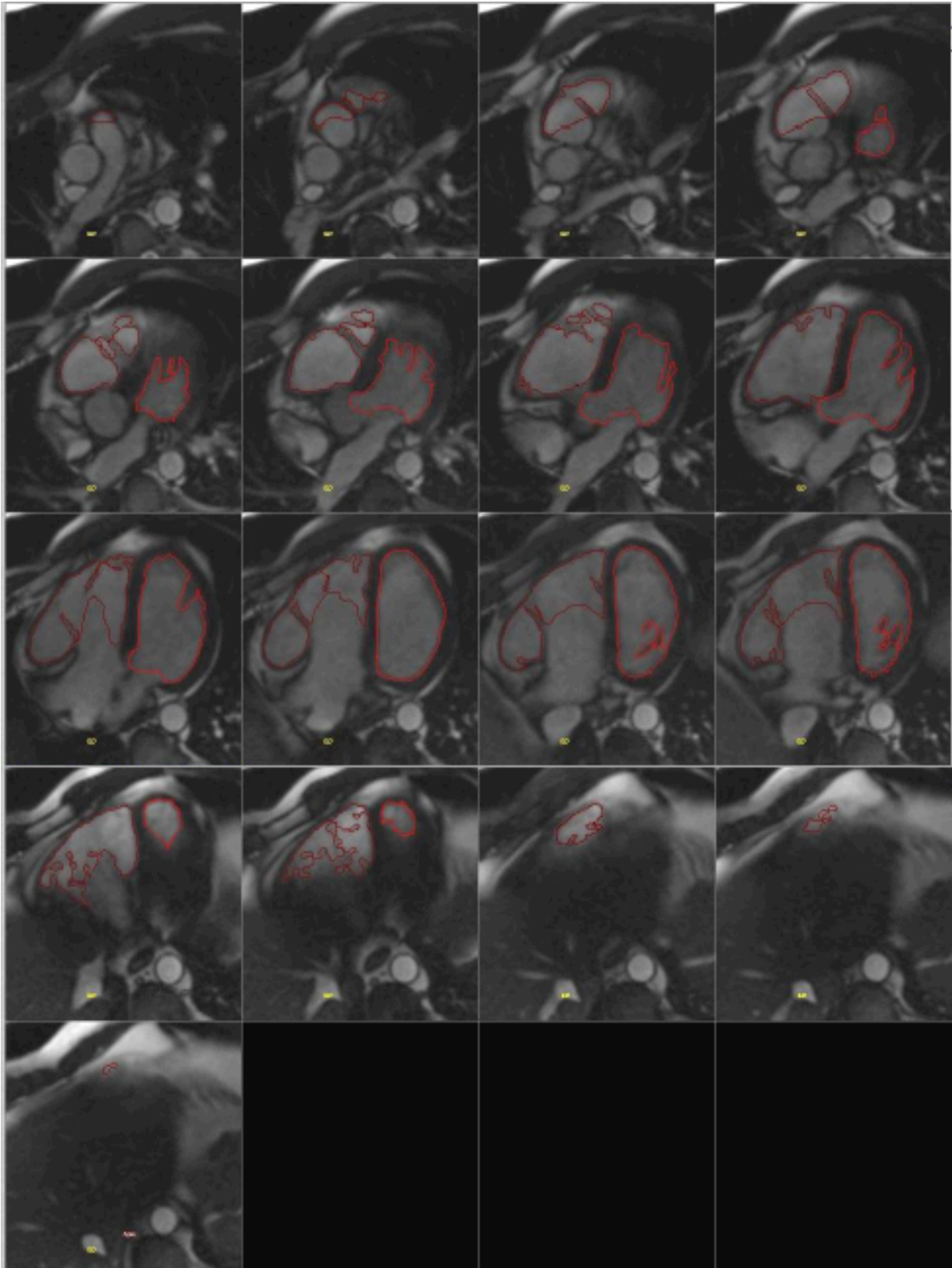


Abbildung 6: Markierungen des enddiastolischen Volumens in den axialen Schichten für den rechten (dunkelrot) und linken Ventrikel (hellrot).

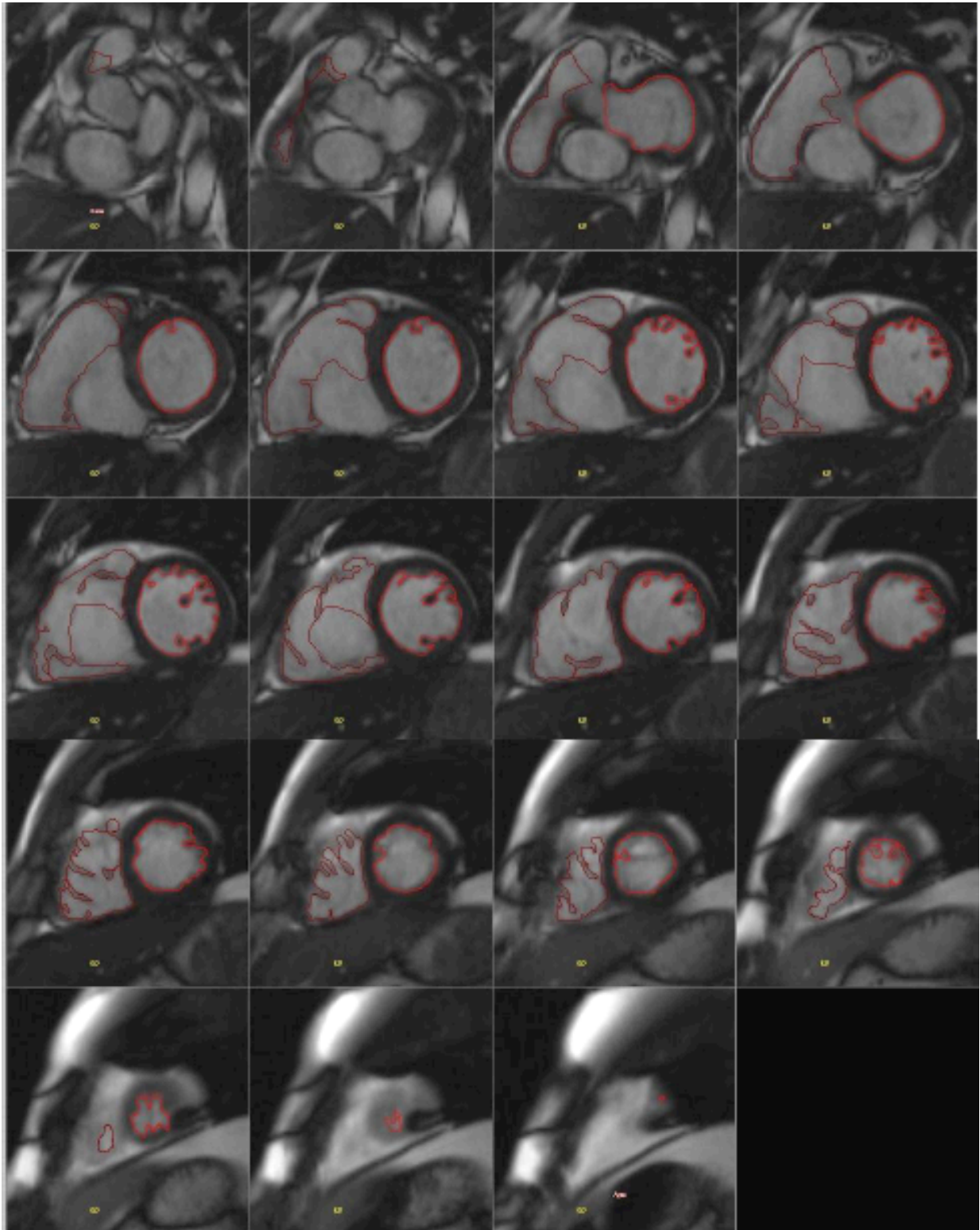


Abbildung 7: Markierungen des enddiastolischen Volumens in den kurzen Achsen für den rechten (dunkelrot) und den linken (hellrot) Ventrikel.

Um die beschriebene, aktuell im DHM verwendete Methode zu evaluieren, wurde bei den ersten sieben Studienpatienten die Auswertung für jede Orientierung der Schichten (ax oder sax) dreimal durchgeführt: einmal von einem Untersucher (SF) mit mehr als 10 Jahren Erfahrung in der CMR bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern; das zweite und dritte Mal dann von der Verfasserin dieser Arbeit (DM), die die Auswertungsmethode in einem Zeitraum von neun Monaten von SF erlernt hat. Die beiden Untersucher wurden für die Messergebnisse des jeweils anderen geblendet. Zwischen der Bildauswertung der Patienten wurde ein Zeitraum von mindestens drei Wochen eingehalten, um Erinnerungseffekte auszuschließen. Dabei wurde bei der Auswertung der sax Schichten darauf geachtet, keine Informationen aus den axialen Schichten mit einzubeziehen und umgekehrt genauso. Für die sax Schichten wurde als einziges Hilfsmittel der Vier-Kammer-Blick hinzugezogen. Zusätzlich wurden während der Auswertungsphase der Patienten mit Ebstein'scher Anomalie auch Untersuchungen von Patienten mit anderen angeborenen Herzfehlern und gesunden Probanden ausgewertet.

Für die restlichen 25 Patienten wurden nur axiale Schichten nach der hier beschriebenen Methode durch die Verfasserin dieser Arbeit und andere Mitarbeiter der Arbeitsgruppe ausgewertet.

#### **2.4. Statistische Auswertung**

Die erhobenen Daten (Name, Alter, Geschlecht, Untersuchungsdatum, EDV, ESV, BSA usw.) wurden im Programm Microsoft® Office Excel 2003 und 2007 gesammelt und ausgewertet.

Zunächst wurde die Messmethode evaluiert, bei der sowohl die ES als auch die ED durch den Untersucher bestimmt werden und zwar mittels der Berechnung der Inter- und Intraobserver Variabilitäten. Dafür wurde die Analyse nach Bland und Altman (12) verwendet: Zunächst wird eine Grafik erstellt, bei der die Messwerte der ersten Messung gegen die der zweiten Messung aufgetragen werden. Hieraus lässt sich bereits ein erster Eindruck über die Übereinstimmung der beiden Messungen gewinnen. Würden die Messwerte beider Messungen genau dasselbe Ergebnis liefern, lägen alle Punkte auf der Winkelhalbierenden der Grafik. (12)

Bland und Altman empfehlen eine weitere grafische Darstellung: Dabei wird zunächst die Differenz zweier Messwerte (also z.B. die beiden Volumenbestimmungen für RV-

EDV:  $ax_2 - ax_1$ ) gegen den Mittelwert beider Messwerte ( $(ax_1 + ax_2)/2$ ) in einer Grafik aufgetragen. In dieser Arbeit wurden die Differenzen als prozentualer Anteil am Mittelwert berechnet, da sehr unterschiedliche Volumina (absolut: min. 49 ml, max. 656 ml, indiziert: min. 28 ml/m<sup>2</sup>, max. 339 ml/m<sup>2</sup>) gemessen wurden. So hätte z.B. eine Differenz der Messwerte von 10 ml bei einem mittleren Volumen von 49 ml einen viel größeren Messfehler als bei einem Volumen von 656 ml. Als Beispiel:  $(10\text{ml}/49\text{ ml}) * 100\% = 20\%$  vs.  $(10\text{ml}/656\text{ml}) * 100\% = 1,5\%$ . Aus allen berechneten Differenzen zweier Messpaare wird dann der Mittelwert (mean), die Standardabweichung (sd) und die Varianz (Var. =  $sd^2$ ) errechnet. Daraus lassen sich die „Limits of Agreement“ (LOA) bestimmen: das obere LOA =  $\text{mean} + 1,96 * \text{sd}$  und das untere LOA =  $\text{mean} - 1,96 * \text{sd}$ . Kann man von einer Normalverteilung der Differenzen ausgehen, liegen 95% aller Differenzen innerhalb dieser durch die „Limits of Agreement“ festgelegten Grenzen. Von einer Normalverteilung der Messwerte zweier Methoden, die denselben Parameter bestimmen, kann in den meisten Fällen ausgegangen werden. (12) Ist nun das Abweichen einer Differenz zwischen zwei Messungen innerhalb der LOA klinisch vertretbar, können beide Messmethoden gleichwertig angewendet werden. (8) Somit kann außerdem ein systematischer Fehler aufgedeckt werden. Dies wurde für die gemessenen Volumina angewendet, jeweils getrennt in den axialen und sax-Schichten.

Es lassen sich Inter- und Intraobserver Variabilitäten anhand der drei durchgeführten Messungen pro Patient und pro Methode berechnen:

Für die Intraobserver Variabilität werden zwei Messungen durch denselben Untersucher am selben Patient mit derselben Methode und in denselben Schichtorientierungen verglichen. Als Variabilität wird die Spannweite der LOA bezeichnet. Haben diese eine geringe Spannweite, ist auch eine geringe Variabilität der Messergebnisse zu erwarten. Dies gibt eine Aussage dazu, wie konstant ein Untersucher mit einer bestimmten Methode die Messwerte bestimmt. (11).

Für die Interobserver Variabilität werden zwei Messungen verglichen, die mit derselben Methode in denselben Schichtorientierungen am selben Patienten durch zwei unterschiedliche Untersucher (hier SF und DM) gemacht werden. Analog zur Intraobserver Variabilität lassen sich auch hier die LOA bestimmen. Dabei werden die Messwerte von SF alternierend mit der ersten oder der zweiten Messung von DM verglichen. Dies ist abhängig von der Laufnummer des Patienten, ist diese gerade,

wurde der erste Messwert von DM mit dem von SF verglichen, für ungerade Laufnummern der zweite Messwert von DM mit dem von SF. Die Spannweite der LOA (Variabilität) gibt in diesem Fall Auskunft darüber, wie die Wiederholbarkeit der Messungen mit derselben Methode durch unterschiedliche Untersucher beeinflusst wird. (11). Aus den zugehörigen Varianzen lässt sich mittels F-Test (42) herausfinden, ob diese sich signifikant unterscheiden und damit eine Schichtart der anderen überlegen ist.

Das Volumen des funktionellen Ventrikels wird anhand der oben beschriebenen Methode bestimmt. Die Trabekel und Papillarmuskeln werden vom Volumen ausgeschlossen. Die fehlgebildete Trikuspidalklappe bildet gemeinsam mit dem interventrikulären Septum und dem Myokard des rechten Ventrikels die Begrenzung des fRV. Im Bereich der TK wurde diese so genau wie möglich nachgezeichnet. Das fRV-Volumen wird als Mittelwert aller Messungen an den untersuchten Patienten +/- der sich ergebenden Standardabweichung als absoluter und indizierter Wert angegeben. Außerdem werden der Median, der minimale und der maximale Wert der Messungen angegeben.

### 3. Ergebnisse

Die Bestimmung der Ventrikelvolumina und die sich daraus ergebenden Schlagvolumina und Ejektionsfraktionen nimmt eine wichtige Rolle ein bei der Überwachung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern, wie z.B. Patienten mit Morbus Ebstein. Es wird in dieser Arbeit untersucht, wie groß der funktionelle Anteil des rechten Ventrikels gemessen wird. Dazu wird auch untersucht, welche Schichtarten (axial oder kurze Achsen) bei Patienten mit Ebstein'scher Anomalie reproduzierbarer sind.

#### 3.1. Patientenkollektiv

Es wurden 32 Patienten mit M. Ebstein mittels CMR untersucht, unter denen sich 18 weibliche und 14 männliche befanden. Das mediane Alter beträgt 34 Jahre, Altersspanne 2 – 69 Jahre. Das mediane Körpergewicht beträgt 65 kg (Spanne 12 – 95 kg) und die mediane Körpergröße 169 cm (Spanne 89 – 193 cm), woraus sich eine mediane Körperoberfläche von 1,8 m<sup>2</sup> ergibt (Spanne 0,5 – 2,2 m<sup>2</sup>). Die Altersverteilung der untersuchten Patienten lässt sich aus Abb. 8 ablesen.

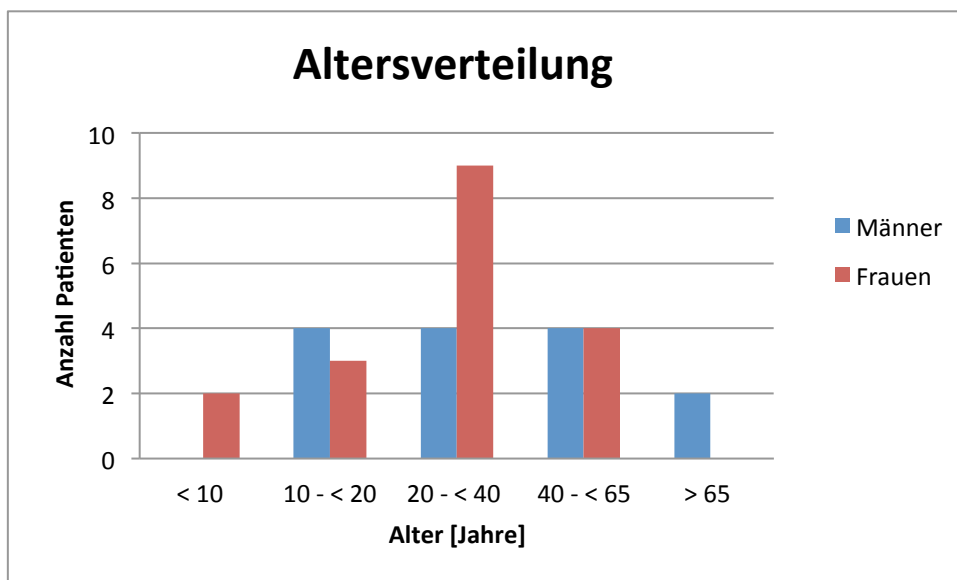


Abbildung 8: Altersverteilung der untersuchten Patienten mit M. Ebstein.

#### 3.2. Evaluierung der Methode zur Volumetrie des rechten Ventrikels

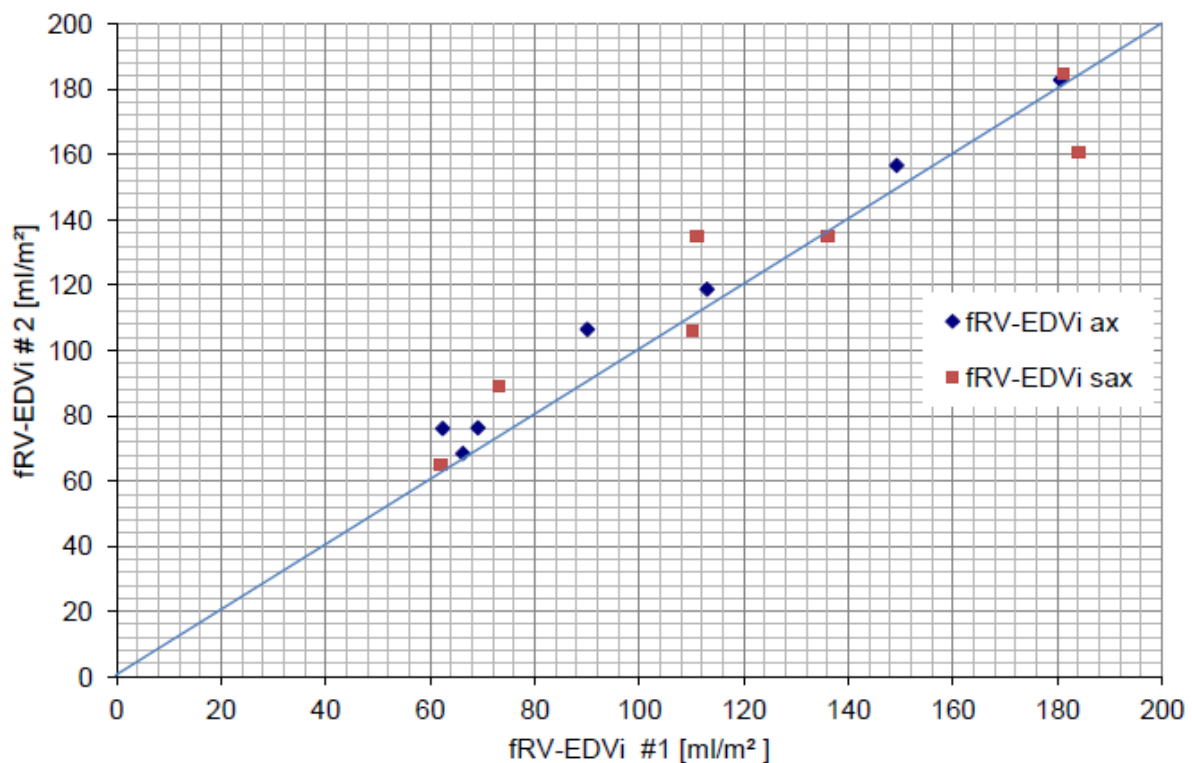
Zunächst wird zur Evaluierung der aktuell verwendeten Methode zur Volumenbestimmung des rechten Ventrikels, bei der sowohl die ES als auch die ED



visuell durch den Untersucher bestimmt werden, die Intra- und Interobserver Variabilität nach der Methode von Bland und Altman berechnet. (11) Hierfür werden die volumetrischen Daten der ersten sieben Patienten herangezogen, deren Bildmaterial retrospektiv ausgewertet wurde. Die Messwerte werden getrennt für die axialen Schichten und die kurzen Achsen dargestellt. So kann die Variabilität der Schichtarten verglichen werden und überprüft werden, ob (wie bereits von C. Janello festgestellt (36)) auch mit der aktuellen Methode bei Patienten mit Ebstein'scher Anomalie die axialen Schichten zur Volumetrie des RV besser geeignet sind.

### 3.2.1. Intraobserver Variabilität

Für die Intraobserver Variabilität der Messmethode werden die beiden Messungen herangezogen, die pro Patient und Schichtart durch die Verfasserin dieser Arbeit gewonnen wurden. Sie werden gegeneinander aufgetragen, um einen ersten Eindruck zu ihrer Übereinstimmung zu gewinnen. In Abb. 9 ist dies für das fRV-EDVi dargestellt.



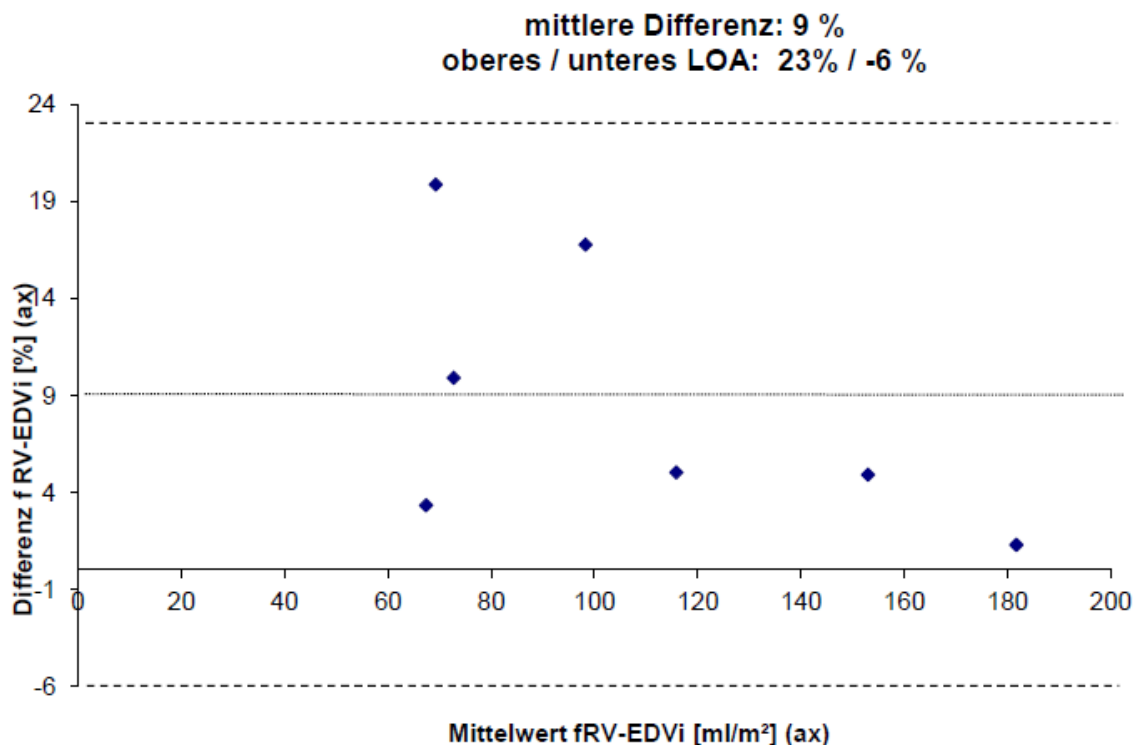
**Abbildung 9: Auftragung der Messwerte, die für das fRV-EDVi in den axialen Schichten und kurzen Achsen durch DM bestimmt wurden.**

fRV-EDVi =indiziertes funktionelles rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen, #1= Messwert für die erste Volumenbestimmung, #2 = Messwert für die zweite Volumenbestimmung. ax. = axiale Schichten, sax = kurze Achse.

Es wird ersichtlich, dass bei der zweiten Volumenbestimmung in beiden Schichtarten tendenziell größere Messwerte erzielt wurden. Insgesamt scheinen die Messpaare jedoch nahe an der Winkelhalbierenden zu liegen, lassen also eine Übereinstimmung vermuten.

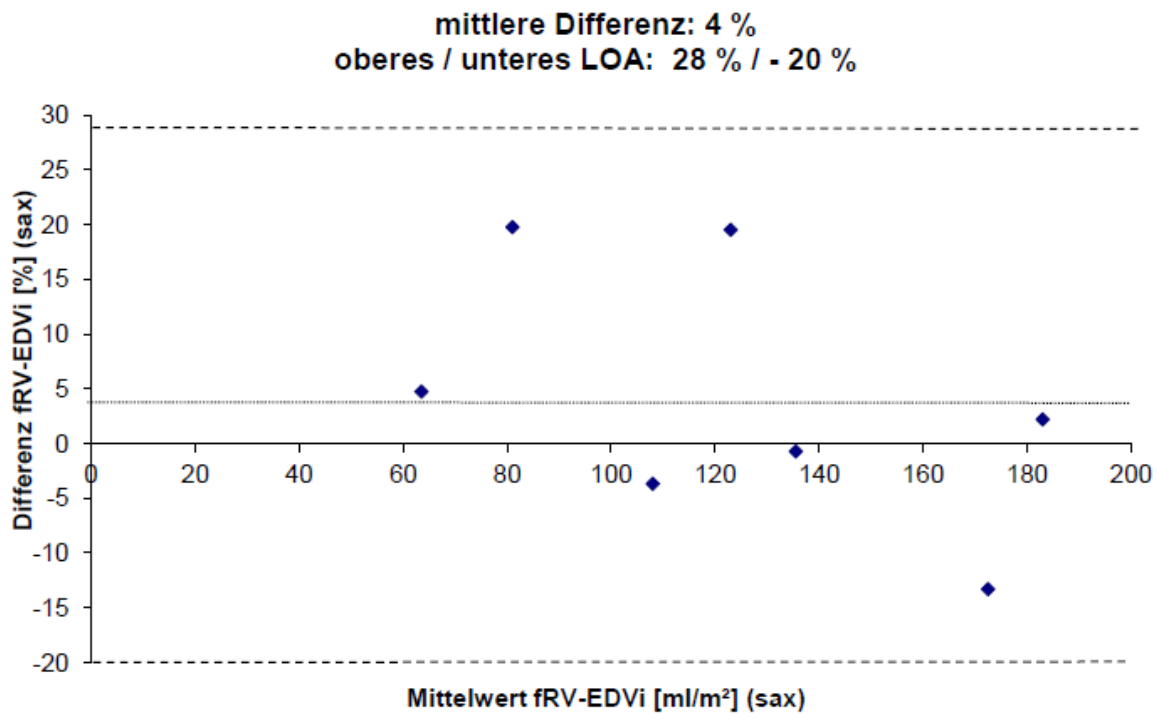
Für das fRV-EDVi ergibt sich nach Berechnung der LOA, dass sich kein signifikanter Unterschied ( $p$ -Wert = 0,055) der Varianzen zwischen den beiden Schichtarten feststellen lässt. Die Variabilitäten der beiden Schichtarten betragen 29 % für die axialen und 48 % für die kurzen Achsen. (siehe Abb. 10 und 11)

Der Mittelwert der Differenzen ist in beiden Schichtarten positiv, d.h. im Schnitt wurden, wie bereits in Abbildung 9 festgestellt, bei der zweiten Volumenbestimmung größere Volumina gemessen.



**Abbildung 10: grafische Darstellung der Intraobserver Variabilität der Volumenbestimmung des fRV-EDVi in den axialen Schichten (ax).**

Kurz gestrichelte Linien = LOA (Limits of Agreement), lang gestrichelte Linie = Mittelwert der Differenz.



**Abbildung 11: grafische Darstellung der Intraobserver Variabilität der Volumenbestimmung des fRV-EDVi in den kurzen Achsen (sax).**

Kurz gestrichelte Linien = LOA (Limits of Agreement), lang gestrichelte Linie = Mittelwert der Differenz.

Analog dazu lassen sich die Werte ebenfalls für die restlichen Volumina des RV und LV berechnen. Eine Übersicht über alle Intraobserver Variabilitäten für die Messungen durch die Verfasserin dieser Arbeit gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht über die Intraobserver Variabilität der Messwerte von DM zu allen Volumina.

Intraobserver Variabilität				
	fRV-EDVi	fRV-ESVi	LV-EDVi	LV-ESVi
<b>axiale Schichten</b>				
Mittelwert Differenz [%]	9	5	-8	-8
Standardabweichung [%]	7	9	8	10
Limits of Agreement [%]	von -6 bis 23	von -12 bis 22	von -24 bis 8	von -27 bis 11
Variabilität [%]	29	34	32	38
Varianz [% <sup>2</sup> ]	50	76	67	94
<b>kurze Achsen</b>				
Mittelwert Differenz [%]	4	-24	-8	-6
Standardabweichung [%]	12	43	8	11
Limits of Agreement [%]	von -20 bis 28	von -110 bis 62	von -23 bis 8	von -27 bis 15
Variabilität [%]	48	172	31	42
Varianz [% <sup>2</sup> ]	146	1840	62	121
p-Wert (F-Test)	0,0553	<0,0001	1,109	0,6443

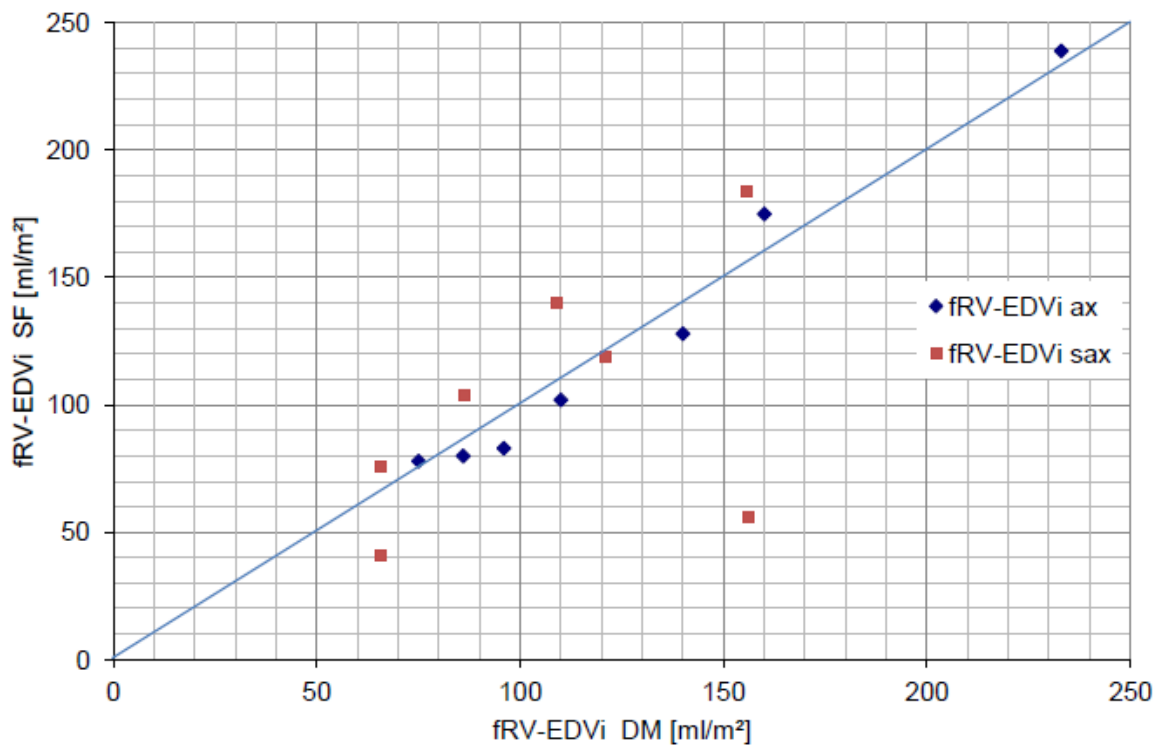
fRV = funktioneller rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel, EDVi = indiziertes enddiastolisches Volumen, ESVi = indiziertes endsystolisches Volumen.

Daraus lässt sich ablesen, dass sich für den rechten Ventrikel nur für das fRV-ESVi ein signifikanter Unterschied zugunsten der axialen Schichten ergibt. Für das fRV-EDVi ergibt sich kein signifikanter Vorteil der axialen Schichten ( $p > 0,0001$ ). Für den linken Ventrikel unterscheiden sich die Varianzen und Variabilitäten ebenfalls nicht signifikant, d.h. keine Schichtart liefert eindeutig besser reproduzierbare Messwerte. Die Variabilitäten des LV bewegen sich in einem ähnlichen Umfang wie in den axialen Schichten des RV. Außerdem fällt auf, dass sich für den LV in allen Schichtarten und für alle gemessenen Volumina negative mittlere Differenzen ergeben, d.h. in der zweiten Messung wurde ein kleineres Volumen bestimmt als in der ersten.

### 3.2.2. Interobserver Variabilität

Für die Interobserver Variabilität der untersuchten Messmethode zur Bestimmung der Volumina bei Patienten mit Morbus Ebstein werden die Messungen, die durch die Verfasserin dieser Arbeit gemacht wurden, mit denen von SF verglichen. Dabei werden die Wertepaare alternierend gebildet, wie bereits beschrieben.

Aus Abb. 12 lässt sich ablesen, dass die Streuung für die Messwerte, die durch zwei unterschiedliche Untersucher gemessen wurden, größer zu sein scheint.



**Abbildung 12:** Auftragung der Messwerte, die für das fRV-EDVi in den axialen Schichten und kurzen Achsen durch DM und SF bestimmt wurden.

Abkürzungen wie in Abb. 9.

Für das fRV-EDVi und fRV-ESVi ergibt sich, dass die axialen Schichten signifikant ( $p$ -Wert  $< 0,0001$ ) bessere Ergebnisse in der Interobserver Variabilität ergeben als die kurzen Achsen. Die ermittelten Werte für den fRV und LV lassen sich aus Tabelle 2 ablesen. Für den LV lässt sich kein signifikanter Vorteil bezüglich der Variabilität der axialen Schichten feststellen. Die Interobserver Variabilität des LV bewegt sich für das LV-EDVi im Bereich der Intraobserver Variabilitäten der axialen Schichten des RV, bei der Messung des LV-ESVi werden etwas größere Messunterschiede festgestellt.

Tabelle 2: Interobserver Variabilität der axialen und kurzen Achsen für alle Ventrikelvolumina.

Interobserver Variabilität				
	fRV-EDVi	fRV-ESVi	LV-EDVi	LV-ESVi
<b>axiale Schichten</b>				
Mittelwert Differenz [%]	3	-12	7	9
Standardabweichung [%]	8	9	9	10
Limits of Agreement [%]	von -14 bis 20	von -30 bis 7	von -10 bis 24	von -11 bis 29
Variabilität [%]	34	37	34	40
Varianz [% <sup>2</sup> ]	71	86	81	100
<b>kurze Achsen</b>				
Mittelwert Differenz [%]	10	12	9	18
Standardabweichung [%]	45	55	9	13
Limits of Agreement [%]	von -79 bis 99	von -99 bis 122	von -9 bis 26	von -7 bis 43
Variabilität [%]	178	221	35	50
Varianz [% <sup>2</sup> ]	1980	3053	81	169
p-Wert (F-Test)	<0,0001	<0,0001	1,000	0,338

Abkürzungen wie in Tabelle 1.

Aus den berechneten Daten lässt sich ablesen, dass es (außer bei der Intraobserver Variabilität für das fRV-EDVi) bei der in dieser Arbeit verwendeten Methode einen signifikanten Vorteil für die axiale Schichtführung zur Volumetrie des rechten Ventrikels im MRT bei Patienten mit M. Ebstein gibt. Dennoch zeigen sich teils große Variabilitäten in den volumetrischen Daten, was sich sicherlich auf die Schwierigkeit zurückführen lässt, die teilweise massiv fehlgebildete Trikuspidalklappe zu identifizieren und somit das Endokard korrekt zu markieren.

### 3.3. Rechtsventrikuläre Volumina bei Patienten mit Morbus Ebstein

In der Literatur werden die rechtsventrikulären Volumina bei Patienten mit M. Ebstein kontrovers diskutiert. (9,50)

In dieser Arbeit wurden die rechtsventrikulären Volumina von 32 Patienten mit nicht korrigiert Ebstein'scher Anomalie ohne Shunt mittels kardialer Magnetresonanz untersucht. Die linksventrikulären Volumina konnten nur bei n= 30 Patienten betrachtet werden, da bei 2 Patienten keine Auswertung erfolgte.

Bei n=25 Patienten wurden die LV- und RV-Volumina mittels Volumetrie (wie oben beschrieben) nur in den axialen Schichten bestimmt, bei n=7 Patienten retrospektiv sowohl in den axialen als auch in den kurzen Achsen.

Es ergeben sich folgende Werte:

Tabelle 3: rechts- und linksventrikuläre Volumina bei allen Patienten mit M. Ebstein in den axialen Schichten.

	fRV		LV	
	EDVi	ESVi	EDVi	ESVi
<b>Median</b> [ml/m <sup>2</sup> ]	127	70	56	21
<b>min.</b> [ml/m <sup>2</sup> ]	76	28	36	8
<b>max.</b> [ml/m <sup>2</sup> ]	339	227	75	38
<b>mean +/- sd</b> [ml/m <sup>2</sup> ]	162 +/- 72	82 +/- 43	56 +/- 11	23 +/- 7

fRV = funktioneller rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel, EDVi = indiziertes enddiastolisches Volumen, ESVi = indiziertes endsystolisches Volumen, mean = Mittelwert, sd = Standardabweichung

Es zeigt sich, dass die funktionellen rechtsventrikulären Volumina deutlich größer gemessen wurden als die linksventrikulären. Im Median ist das Verhältnis für das enddiastolische Volumen des fRV zum LV = 2,5 (min. 1,3, max. 8,8).

Das Volumen des funktionellen rechten Ventrikels wurde in dieser Untersuchung also deutlich größer als das des linken Ventrikels gemessen.

Um die ermittelten Werte besser mit Normwerten aus der Literatur vergleichen zu können, sind diese in Tabelle 4 aufgeteilt nach Geschlecht und unterschiedlichen Altersgruppen dargestellt.

Tabelle 4: rechts- und linksventrikuläre Volumina getrennt nach Geschlechtern und Alter in den axialen Schichten.

<b>Männer</b>					
	<b>Alter</b>	<b>gesamt</b>	<b>&lt; 20 J</b>	<b>20 - 65 J</b>	<b>&gt; 65 J</b>
<b>fRV</b>					
	EDV [ml]	362 +/- 164	371 +/- 201	348 +/- 154	401 +/- 198
	ESV [ml]	185 +/- 107	212 +/- 155	169 +/- 87	198 +/- 139
	EDVi [ml/m <sup>2</sup> ]	191 +/- 79	220 +/- 83	177 +/- 80	191 +/- 102
	ESVi [ml/m <sup>2</sup> ]	99 +/- 53	125 +/- 71	87 +/- 46	94 +/- 59
<b>LV</b>					
	EDV [ml]	97 +/- 20	88 +/- 17	102 +/- 25	99 +/- 1
	ESV [ml]	39 +/- 14	33 +/- 15	41 +/- 12	47 +/- 23
	EDVi [ml/m <sup>2</sup> ]	52 +/- 9	54 +/- 2	52 +/- 12	48 +/- 5
	ESVi [ml/m <sup>2</sup> ]	21 +/- 6	20 +/- 6	21 +/- 6	22 +/- 9
<b>Frauen</b>					
	<b>Alter</b>	<b>gesamt</b>	<b>&lt; 20 J</b>	<b>20 - 65 J</b>	<b>&gt; 65 J</b>
<b>fRV</b>					
	EDV [ml]	207 +/- 88	136 +/- 26	235 +/- 88	k.A.
	ESV [ml]	103 +/- 44	72 +/- 21	115 +/- 45	k.A.
	EDVi [ml/m <sup>2</sup> ]	138 +/- 58	143 +/- 71	137 +/- 56	k.A.
	ESVi [ml/m <sup>2</sup> ]	68 +/- 27	72 +/- 27	67 +/- 28	k.A.
<b>LV</b>					
	EDV [ml]	89 +/- 27	59 +/- 21	101 +/- 19	k.A.
	ESV [ml]	36 +/- 13	29 +/- 14	39 +/- 12	k.A.
	EDVi [ml/m <sup>2</sup> ]	58 +/- 11	57 +/- 9	59 +/- 13	k.A.
	ESVi [ml/m <sup>2</sup> ]	24 +/- 8	27 +/- 8	23 +/- 8	k.A.

fRV = funktioneller rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel, EDV= enddiastolisches Volumen, ESV = endsystolisches Volumen, EDVi = indiziertes enddiastolisches Volumen, ESVi = indiziertes endsystolisches Volumen. Werte angegeben als Mittelwert +/- Standardabweichung. K.A. = keine Angaben, bzw. keine Daten



## 4. Diskussion

Patienten mit angeborenen Herzfehlern wie z.B. der Ebstein'schen Anomalie benötigen eine differenzierte Überwachung ihrer kardialen Funktion in Bezug auf das erforderliche Therapieregime. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frage nach dem Volumen des funktionellen Anteils des rechten Ventrikels (fRV) bei Patienten mit dieser Anomalie. Dazu wurde zunächst untersucht, welche Schnittbildebene sich in der kardialen Magnetresonanztomografie (CMR) hierzu besser eignet.

### 4.1. Schichtarten

Die vorliegende Arbeit hat an einem Patientenkollektiv von sieben Patienten mit Ebstein'scher Anomalie untersucht, wie gut die Reproduzierbarkeit der rechtsventrikulären Volumina in unterschiedlichen Ausrichtungen der Schnittbilder durch das Herz ist. An weiteren 25 Patienten wurden nur die axialen Ebenen zur Auswertung herangezogen.

Die Vorteile der Wahl der axialen Ebene zur Volumetrie der Ventrikel sind folgende: die Anatomie kann hierbei sehr gut beurteilt werden und spielt zur Planung der Bildstapel nur eine untergeordnete Rolle. (32) Für die Planung der kurzen Achsen wird ein exakter Vier-Kammer-Blick benötigt, auf dem der Bildstapel der kurzen Achsen so parallel wie möglich zur Mitralklappe geplant werden muss. Gelingt dies nicht, kann in der Ebene der Mitralklappe evtl. nicht genau abgegrenzt werden welcher Anteil noch zum Ventrikel- und welcher zum Vorhofvolumen gerechnet werden soll. So kann z.B. in der Enddiastole das Volumen aufgrund der großen Fläche in der kurzen Achse durch dieses Problem massiv über- oder unterschätzt werden. Im Bereich des rechten Ventrikels wird dieses zusätzlich erschwert, da die Trikuspidalklappe bereits im physiologischen Zustand nicht parallel zur Mitralklappe liegt. (3) Dadurch bewegt sich diese während des Herzzyklus aus der Ebene heraus, was es schwierig macht, sie abzugrenzen. Ist die Trikuspidalklappe wie im Fall des M. Ebstein weit in den rechten Ventrikel verlagert, erschwert dies zusätzlich die Abgrenzung zwischen ventrikulärem und atrialem Volumen. Dies belegt die in dieser Studie beobachtete große Variabilität der Messungen, die durch zwei Untersucher (Interobserver Variabilität) in den fRV-EDVi der kurzen Achsen bestimmt wurden. Zusätzlich liefern die axialen Schnittbilder auch Informationen zu den veno-atrialen,

atrio-ventrikulären und ventrikulo-arteriellen Konnektionen, außerdem zu den intrakardialen Septen und der Morphologie der Herzkammern. (32) So kann im Falle des M. Ebstein die Trikuspidalklappe in den axialen Ebenen in der Seitansicht betrachtet werden (3), was ihre Demarkierung deutlich erleichtert. Dieser Vorteil wird v.a. bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern (CHD) von mehreren Autoren betont. (21,27,32,35,48)

Der Nachteil der axialen Schichten liegt darin, dass im Bereich des stark trabekularisierten Anteils des inferioren rechten Ventrikels ein Partialvolumeneffekt entstehen kann, der die Abgrenzung des Blutvolumens zum Ventrikelmyokard erschweren kann. Dadurch kann die Genauigkeit der Volumenmessung beeinflusst werden. (3,5,6,33) Die Verwendung der SSFP-Sequenzen, die einen besseren Blut-Myokard-Kontrast erzielen, soll diesen Effekt minimieren. (3,6)

Es ergab sich, dass die axialen Schnittebenen mit Ausnahme der Intraobserver Variabilität des fRV-EDVi insgesamt eine signifikant geringere Intra- und Interobserver Variabilität aufweisen. Die Variabilität der Messwerte lag im Schnitt bei ca. 35%, d.h. ein Messwert der durch diese Methode erhoben wird, weicht um max. 35% vom Mittelwert mehrerer Messungen am selben Individuum ab. Falls solch eine klinische Abweichung vertretbar ist, kann die Messmethode im klinischen Alltag angewendet werden. (12) Der Mittelwert mehrerer Messungen ist nach wie vor der beste Wert, der erhoben werden kann, falls der wahre Wert (wie im Falle der hier untersuchten Parameter (39)) nicht direkt gemessen werden kann oder nicht bekannt ist. (12) Dennoch zeigt sich an den Variabilitäten, dass bei dieser komplexen Fehlbildung die Auswertung der Bilddaten schwierig zu sein scheint. So kann z.B. durch die bei M. Ebstein häufig beobachteten Arrhythmien die Bildqualität negativ beeinflusst werden, was wiederum die Selektion der Phasen für die Endsystole und Enddiastole und die Detektion der AV-Klappe erschwert. (35)

Die Vermutung durch eine „Fehlbestimmung“ der ED und ES, und somit des jeweils größten und kleinsten Volumens, könne der Messfehler vergrößert werden (36), ließ sich jedoch in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigen. Die Variabilitäten dieser Arbeit liegen in einem ähnlichen Umfang, wie die der Studie von C. Janello (ca. 40 % im Mittel). Dass eine Fehlselektion im Sinne einer Wahl einer etwas früheren oder etwas späteren Phase als die der wahren ES keinen immensen Einfluss auf das Volumen hat, zeigt auch die Studie von Edwards et al. (29)

Insbesondere, da in der vorliegenden Arbeit die Interobserver Variabilität in den axialen Schichten deutlich geringer ist, kann daraus geschlossen werden, dass in diesem Patientenkollektiv die axialen Ebenen im klinischen Alltag für die Bestimmung des fRV-Volumens besser geeignet scheinen als die kurzen Achsen.

Dies bestätigen auch die Ergebnisse, zu denen Yalonetsky et al. gekommen sind. (57) In dieser Studie zeigte sich ebenfalls, dass die Variabilitäten für die Volumenbestimmungen des rechten Ventrikels im kardialen MRT bei Patienten mit M. Ebstein in den axialen Ebenen geringer sind. Einzige Ausnahme war hierbei ebenfalls die Intraobserver Variabilität des fRV-EDV, bei der sich kein signifikanter Unterschied zwischen den kurzen Achsen und axialen Ebenen feststellen ließ. (57) Im Patientenkollektiv befanden sich ebenfalls nur Patienten, die bisher keine operative Korrektur der Ebstein'schen Anomalie hatten, jedoch wurden Patienten mit einer Shuntverbindung auf Vorhofebene (ASD/PFO) im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit nicht ausgeschlossen. Es wurden in dieser Studie die Volumina bei 10 Patienten sowohl in den axialen, als auch in den kurzen Achsen bestimmt. Die Auswertungsmethode dieser Studie unterscheidet sich zu der in der vorliegenden Arbeit benutzen in folgenden Punkten: Es wurde lediglich die endsystolische Phase visuell durch den Untersucher bestimmt, die enddiastolische Phase wurde durch das Programm EKG-getriggert in Phase 1 festgelegt. Außerdem wurde die Trikuspidalklappe im Bildmaterial nicht exakt nachverfolgt, sondern die Insertionspunkte der Klappe mittels einer geraden Linie verbunden. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit wurde außerdem der Großteil der Trabekel des rechten Ventrikels zum Volumen hinzu gerechnet. (57) In der vorliegenden Arbeit wurde die Trikuspidalklappe in den Bilddaten so exakt wie möglich nachgezeichnet, da mit Benutzung von SSFP-Sequenzen von einem guten Blut-Endokard-Kontrast und einer ausreichenden zeitlichen Auflösung der MR-Bilder ausgegangen wurde. (18) Vergleicht man die Daten dieser Studie mit denen der vorliegenden Arbeit, zeigt sich, dass beide verwendeten Methoden jedoch ähnliche Ergebnisse bezüglich der Inter- und Intraobserver Variabilitäten liefern. Durch den Vergleich der Variabilitäten der beiden Studien mittels F-Test lässt sich feststellen, dass die axialen Ebenen auch im Vergleich unterschiedlicher Studien konsistentere Ergebnisse in der Volumetrie des rechten Ventrikels zu liefern scheinen. Die Variabilitäten der axialen Ebenen unterscheiden sich nicht signifikant (F-Test), jedoch die der kurzen Achsen (mit Ausnahme des fRV-EDV). (siehe Tabelle 5 und 6).

Tabelle 5: Vergleich der Intraobserver Variabilitäten der vorliegenden Arbeit mit den von Yalonetsky et al. erhobenen (57)

Intraobserver Variabilität	fRV-EDV		fRV-ESV	
	axial	sax	Axial	sax
<b>Müller</b>				
Mean [%]	9	4	5	-24
LOA [%]	-6 bis 23	-20 bis 28	-12 bis 22	-110 bis 62
sd [%]	7	12	9	43
Var. [% <sup>2</sup> ]	50	146	76	1840
<b>Yalonetsky</b>				
Mean [%]	0,4	1	6	8
LOA [%]	-9 bis 10	-9 bis 11	-10 bis 23	-13 bis 30
sd [%]	5	5	8	11
Var. [% <sup>2</sup> ]	24	26	67	117
F-Test (p-Wert)	0,2204	0,002	0,665	< 0,0001

RV= rechter Ventrikel, EDV= enddiastolisches Volumen, ESV= endsystolisches Volumen, sax = kurze Achse, Mean= Mittelwert, LOA= Limit of Agreement, sd= Standardabweichung, Var. = Varianz.

Tabelle 6: Vergleich der Interobserver Variabilitäten der vorliegenden Arbeit mit den von Yalonetsky et al. erhobenen (57)

Interobserver Variabilität	fRV-EDV		fRV-ESV	
	axial	Sax	axial	sax
<b>Müller</b>				
Mean [%]	3	10	-12	12
LOA [%]	-14 bis 20	-79 bis 99	-30 bis 7	-99 bis 122
Sd [%]	8	45	9	55
Var [% <sup>2</sup> ]	71	1980	86	3053
<b>Yalonetsky</b>				
Mean [%]	4	3	-7	-1
LOA [%]	-18 bis 10	-18 bis 24	-25 bis 12	-22 bis 20
Sd [%]	7	11	9	11
Var [% <sup>2</sup> ]	51	113	88	119
F-Test (p-Wert)	0,624	< 0,0001	1,000	< 0,0001

Abkürzungen wie in Tabelle 5.

Die absoluten Volumina der beiden Studien lassen sich jedoch nicht miteinander vergleichen; in der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit Shuntverbindungen ausgeschlossen, die Studie von Yalonetsky et al. schließt diese jedoch mit ein. Dadurch wird zusätzlich zum Volumen des funktionellen rechten Ventrikels nicht nur das Regurgitationsvolumen der Trikuspidalinsuffizienz, sondern auch noch das Shuntvolumen hinzugerechnet.

Bezüglich des linken Ventrikels ließ sich in der vorliegenden Untersuchung kein signifikanter Unterschied der Inter- und Intraobserver Variabilität in den axialen Ebenen und kurzen Achsen feststellen. Die Variabilitäten des linken Ventrikels in beiden Schnittebenen liegen in einem ähnlichen Bereich wie die der axialen Schichten des funktionellen rechten Ventrikels (31-50%). Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu der gängigen Meinung, für den linken Ventrikel würden sich die kurzen Achsen besser zur Volumetrie eignen. (5,6) Nach Kenntnis der Autorin gibt es aber keine Studie, die dies belegt. (16) In zwei Studien lässt sich finden, dass die kurzen Achsen und die axialen Ebenen im Vergleich zur zweidimensionalen Echokardiografie übereinstimmende Messwerte liefern. (27,38) Es werden sogar die axialen Ebenen als informativer bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern empfunden. (27) So kann auch das Argument widerlegt werden, die kurzen Achsen wären besser für die Volumetrie geeignet, da in diesen sowohl die Volumen des linken Ventrikels als auch des RV gemessen werden könnten. (3) Da sich für den linken Ventrikel kein eindeutiger Vorteil nachweisen lässt, wohl aber für den funktionellen rechten Ventrikel, sind hier wohl die axialen Schichten besser geeignet und es kann in ihnen sowohl das linksventrikuläre Volumen als auch das funktionelle rechtsventrikuläre Volumen in nur einem Datenset bestimmt werden.

#### **4.2. Quantifizierung des funktionellen rechtsventrikulären Volumens**

Alle für die Ebstein'sche Anomalie oben genannten Klassifikationen und anatomischen wie funktionellen Angaben wurden bisher entweder echokardiografisch oder intraoperativ gemacht. Die ACC/AHA Leitlinien zur Therapie des M. Ebstein nennen als einzigen quantitativen Bildgebungsparameter zur Indikationsstellung einer Operation den über 65% vergrößerten Herz-Thorax-Quotienten. (55) Malhotra et al. empfehlen in ihrer Arbeit über Operationsmethoden bei M. Ebstein, dass Studien die kardiale MRT als Mittel zur Überwachung der RV-

Funktion untersuchen sollten. Die MRT schein bezüglich der Quantifizierung der Ventrikelfunktion eine zuverlässigere Untersuchungsmethode als die Echokardiografie zu sein. (43) So kann beispielsweise bei M. Ebstein durch die enorme Dilatation der rechten Herzhöhlen eine paradoxe Septumbewegung entstehen, die Ergebnisse der Echokardiografie verfälschen könnte. (24) Die exakte Beschreibung der Anatomie eines Herzfehlers ist für die Operationsplanung von enormer Bedeutung. (34,49) Das Outcome nach einer Operation hängt entscheidend von der RV-Funktion und der TI ab. (43) Die gute Reproduzierbarkeit der Volumenbestimmung mittels kardialer MRT im Allgemeinen ermöglicht ein exaktes lineares Follow-Up eines jeden Patienten und ist somit zum Goldstandard der Volumenmessung der Ventrikel geworden. (5,33) Reproduzierbare Messungen der RV-Volumina werden als äußerst wichtig betrachtet, da klinische Entscheidungen oftmals nicht aufgrund eines einzelnen Parameters, sondern eher aufgrund des Verlaufs eines Parameters getroffen würden. (10,33)

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass das CMR ein geeignetes und reproduzierbares Mittel ist, diese Volumina bei Patienten mit Ebstein'scher Anomalie zu messen. Es wurde das Volumen des funktionellen rechten Ventrikels (fRV) bestimmt, über dessen Größe unterschiedliche Meinungen herrschen. (2,9,10,34,41,53) Warum denken viele Autoren, der fRV wäre klein? Eine mögliche Erklärung dafür liefern Schreiber et al.: Die Größe des dilatierten rechten Vorhofs und der atrialisierte Anteil des rechten Ventrikels ließen den funktionellen Anteil des rechten Ventrikels sehr klein erscheinen. (49) Auch bei Attenhofer et al. findet sich eine Begründung für diese Annahme: Im in der Echokardiografie verwendeten Vier-Kammer-Blick erscheint der fRV relativ klein, da der oftmals enorm vergrößerte rechtsventrikuläre Ausflusstrakt hierbei nicht abgebildet wird. (9,31)

Die Quantifizierung des funktionellen rechten Ventrikels ergab in der vorliegenden Arbeit, dass der funktionelle rechte Ventrikel im Schnitt zwei- bis dreimal größere Volumina als der linke Ventrikel aufweist. Die auf die Körperoberfläche bezogenen linksventrikulären Volumina ergaben relativ konstante Werte (LV-EDVi ca. 55 ml/m<sup>2</sup>, LV-ESVi ca. 23 ml/m<sup>2</sup>) bei Männern und Frauen in allen Altersgruppen. Für die Volumina des fRV ergaben sich große Schwankungen, was die Vielfalt der Fehlbildung widerspiegelt.

Vergleicht man die hier erhobenen Werte mit Normwerten gesunder Probanden aus der Literatur, so zeigt sich, dass das Volumen des fRV deutlich größer gemessen wurde als bei Gesunden.

Die hier benutzten Normwerte für Männer und Frauen entstammen einer Arbeit von Alfakih et al. (4) Hierzu wurden 60 gesunde Probanden (30 männlich, 30 weiblich) im Alter zwischen 20-65 Jahren mittels CMR untersucht. Es wurden SSFP Sequenzen benutzt, um die Bilddaten zu akquirieren. Die Volumetrie des rechten und linken Ventrikels wurde in den kurzen Achsen durchgeführt. Hierbei wurde die Enddiastole durch das Auswertungsprogramm EKG-getriggert in Phase 1 festgelegt. Zur Bestimmung der Endsystole wurden vom Untersucher zwei Phasen ausgewählt, in denen das Endokard markiert wurde. Für das endgültige endsystolische Volumen wurde dann die Phase mit dem kleineren Volumen gewählt. Die Papillarmuskeln wurden vom Volumen ausgeschlossen. Zum Vergleich mit den eigens erhobenen Werten richtet sich das Augenmerk hauptsächlich auf die indizierten Werte, da die unterschiedliche Zusammensetzung der beiden Kollektive Auswirkung auf die absoluten Messergebnisse haben könnte. Tabelle 7 zeigt die Normwerte, die sich aus dieser Studie für Männer und Frauen ergeben haben.

**Tabelle 7: Normwerte für Männer und Frauen aus (4)**

	Männer	Frauen
LV-EDVi [ml/m <sup>2</sup> ]	53-112	56-99
RV-EDVi [ml/m <sup>2</sup> ]	58-114	48-103

EDVi = auf Körperoberfläche bezogenes Volumen, RV = rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel. Die Normwerte ergeben sich aus dem Mittelwert + / - 2\*Standardabweichung aller Probanden.

Die Normwerte für die Patienten der vorliegenden Studie unter 18 Jahren wurden einer Studie von Buechel et al. entnommen. (15) Es wurden dazu 50 Kinder (27 weiblich, 23 männlich) ohne kardiovaskuläre Erkrankung mittels CMR untersucht. 36 der verwendeten SSFP-Sequenzen konnten in Atemstopp gefahren werden. Die Volumetrie des rechten und linken Ventrikels wurde in den kurzen Achsen durchgeführt. Zunächst wurden die ED und ES visuell durch den Untersucher bestimmt. Dann wurden die endokardialen Konturen in die selektierten Phasen und in die zwei jeweils benachbarten Phasen eingezeichnet. Aus den eingeschlossenen

Flächen wurde durch das Auswertungsprogramm wiederum das Volumen errechnet, und das jeweils größte als EDV, das jeweils kleinste als ESV bestimmt. Aus den ermittelten Volumina, der Körperoberfläche und dem Geschlecht wurde dann eine Formel zur Bestimmung des Normwertes ermittelt: Normwert=  $a * BSA^b$ , wobei a ein Faktor ist, der vom Geschlecht und des zu bestimmenden Normwertes abhängig ist und b ein Faktor, der lediglich vom zu bestimmenden Volumen abhängt. Diese Faktoren können aus einer Tabelle abgelesen werden und daraus können die jeweiligen Normwerte für das jeweilige BSA errechnet werden. (s. Buechel et al.)

Vergleicht man eigens erhobene volumetrische Daten mit den Normwerten aus der Literatur muss man beachten, dass verschiedene Sequenzen und verschiedene Orientierungen zu unterschiedlichen Werten führen können. (4,6) Dennoch geben die hier zum Vergleich herangezogenen Werte einen Aufschluss über die Größe der bei M. Ebstein gemessenen Volumina im Vergleich zu den Volumina von Gesunden.

Im in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientenkollektiv wurde bei 29 Patienten ein über die Norm vergrößertes fRV-EDVi gemessen, bei 3 Patienten ein Volumen innerhalb der Norm und bei keinem der Patienten ein im Vergleich zur Norm verkleinertes funktionelles rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen. Das linksventrikuläre enddiastolische Volumen war bei einem Patienten über die Norm vergrößert, bei 11 Patienten innerhalb der Norm und bei 18 Patienten verkleinert.

Die Tabellen 9-11 stellen die Werte bei Patienten mit M. Ebstein denen von Gesunden gegenüber.



**Tabelle 8: Vergleich der Volumina des rechten und linken Ventrikels bei männlichen Patienten mit M. Ebstein und gesunden männlichen Probanden.**

<b>Männer 20 – 65 Jahre</b>	<b>M. Ebstein</b>	<b>Gesunde {Alfakih 2003 #36}</b>
<b>fRV</b>		
EDV [ml]	348 +/- 154	177 +/- 33
EDVi [ml/m <sup>2</sup> ]	177 +/- 80	86 +/- 14
ESV [ml]	169 +/- 87	79 +/- 16
<b>LV</b>		
EDV [ml]	102 +/- 25	169 +/- 33
EDVi [ml/m <sup>2</sup> ]	52 +/- 12	82 +/- 15
ESV [ml]	41 +/- 12	61 +/- 16

EDV = enddiastolisches Volumen, EDVi = auf Körperoberfläche bezogenes Volumen, ESV = endsystolisches Volumen, RV = rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel. Werte sind angegeben als Mittelwert + / - Standardabweichung.

**Tabelle 9: Vergleich der Volumina des rechten und linken Ventrikels bei weiblichen Patienten mit M. Ebstein und gesunden weiblichen Probanden.**

<b>Frauen 20 – 65 Jahre</b>	<b>M. Ebstein</b>	<b>Gesunde {Alfakih 2003 #36}</b>
<b>fRV</b>		
EDV [ml]	235 +/- 88	131 +/- 24
EDVi [ml/m <sup>2</sup> ]	137 +/- 56	75 +/- 14
ESV [ml]	115 +/- 45	52 +/- 10
<b>LV</b>		
EDV [ml]	101 +/- 19	135 +/- 19
EDVi [ml/m <sup>2</sup> ]	59 +/- 13	78 +/- 11
ESV [ml]	39 +/- 12	49 +/- 11

Abkürzungen wie in Tabelle 5.

Tabelle 10: Vergleich der rechts- und linksventrikulären Volumina der untersuchten Patienten unter 18 Jahren mit Normwerten aus der Literatur (15).

Geschlecht	BSA	fRV-EDV [ml]		LV-EDV [ml]	
		Normwert	gemessen	Normwert	gemessen
1	0,53	29	142	28	30
1	1,07	80	129	74	59
1	1,32	109	167	99	82
0	1,21	111	189	101	68
1	1,15	89	97	82	49
1	1,23	99	143	90	75
0	1,72	186	295	164	91
0	1,94	222	656	193	108
1	1,62	170	342	132	84

Normwerte wurden errechnet nach der zugrundeliegenden Formel aus (15). Geschlecht: 1 = weiblich, 0 = männlich. BSA = Körperoberfläche. fRV = rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel, EDV = enddiastolisches Volumen.

Es fällt auf, dass in allen Patientengruppen das fRV-EDVi im Schnitt größer als bei Gesunden ist, das LV-EDVi dagegen kleiner. Dies könnte anhand der dem M. Ebstein zugrundeliegenden Pathophysiologie erklärt werden: Die fehlgebildete Trikuspidalklappe ist massiv vergrößert und in den rechten Ventrikel verlagert. Im Großteil der Fälle ist sie dadurch auch insuffizient. Durch die Insuffizienz entsteht ein Pendelvolumen zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel, das zu einer Volumenbelastung des fRV führt. Das könnte eine Erklärung für das vergrößerte fRV-EDVi sein. Durch die Insuffizienz der Trikuspidalklappe ist das Volumen, das in die Pulmonalarterie ausgeworfen wird, verringert, wodurch eine geringere Vorlast des linken Ventrikels entsteht. Dies könnte das verminderte LV-EDVi erklären, insbesondere, da Patienten mit einer Shuntverbindung aus der Studie ausgeschlossen wurden. Ein möglicher Beleg für diese Hypothese wäre, dass in einer Studie von Fratz et al. eine starke positive Korrelation zwischen dem Grad der TI und der Größe de fRV-Volumens festgestellt wurde. (31)

Die Ebstein'sche Fehlbildung kann in unterschiedlichen Schweregraden auftreten. Je früher sich die Patienten vorstellen, umso schwerwiegender ist die Symptomatik und damit die Fehlbildung. (19) Bei der jüngsten in dieser Arbeit untersuchten Patientin (2 Jahre zum Untersuchungszeitpunkt) wurden ein fRV-EDVi von 266 ml/m<sup>2</sup> und ein LV-EDVi von 56 ml/m<sup>2</sup> gemessen. Die entspricht einer im Vergleich zur linken Kammer

ca. 5 Mal größeren funktionellen rechten Kammer. Der älteste untersuchte Patient, männlich, 69 Jahre zum Untersuchungszeitpunkt, weist ein fRV-EDVi von 263 ml/m<sup>2</sup> und ein LV-EDVi von 45 ml/m<sup>2</sup> auf. Bei ihm ist der fRV ebenfalls 5 Mal größer als der linke Ventrikel. Bei einem 62-jährigen Patienten wurde ein ca. 9 Mal größerer fRV gefunden (fRV-EDVi = 319 ml/m<sup>2</sup>, LV-EDVi = 36 ml/m<sup>2</sup>). Anhand dieser Patienten und der bei ihnen erhobenen Werte der Volumina kann also keine Aussage zum Schweregrad der Ebstein'schen Anomalie gemacht werden, insbesondere da in der vorliegenden Arbeit keine Korrelation zu klinischen Symptomen gemacht wurde. Eine neue Möglichkeit, den Schweregrad der Fehlbildung zu beschreiben, ergibt sich dennoch aus der Betrachtung der unterschiedlichen Volumina: Der aus der Echokardiografie bekannte „Severity Index“ nach Celermajer (19) lässt sich auch im CMR anwenden. Yalonetsky et al. konnten zeigen, dass sich der im CMR bestimmte „Severity Index“ ( $= (RA + aRV) / (fRV + LA + LV)$ ) nicht signifikant von dem in der Echokardiografie bestimmten unterscheidet. (57) Inwieweit das Volumen des fRV ein unabhängiger Prädiktor für die Prognose von Patienten mit Ebstein'scher Anomalie ist, ist Gegenstand weiterer Studien. (39,44,53)

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist zum einen, dass für die Volumetrie bei Patienten mit Ebstein'scher Anomalie die axialen Ebenen besser geeignet scheinen als die kurzen Achsen, und zum anderen, dass das Volumen des fRV größer als bei Gesunden gemessen wird.

Limitierungen dieser Arbeit sind folgende:

Zum einen wurden lediglich 32 Patienten untersucht. Zieht man jedoch die Prävalenz der Ebstein'schen Anomalie mit 0,4: 10 000 Lebendgeburten (40) in Betracht, erscheinen die hier untersuchten 32 Patienten als ausreichend große Stichprobe. Man muss diesbezüglich vor allem beachten, dass der Großteil der Patienten mit M. Ebstein eine zusätzliche Shuntverbindung auf Vorhofebene hat (9,14,50). In die vorliegende Arbeit wurden jedoch nur Patienten ohne Shuntverbindung eingeschlossen.

Zum anderen war das Studiendesign für die Evaluation der optimalen Schichtorientierung retrospektiv, für die Quantifizierung des fRV-Volumens jedoch prospektiv. Ein optimales Studiendesign würde mehrere Zentren einbeziehen

(wodurch auch eine größere Anzahl an Patienten untersucht werden könnte) und dort unter prospektiven Bedingungen die Fragestellung untersuchen.

Außerdem konnten keine eigenen Normwerte für die aktuell im DHM verwendete Methode zur Volumetrie des LV und RV herangezogen werden. Dies würde die Vergleichbarkeit der pathologischen volumetrischen Daten mit Normwerten erleichtern, da unterschiedliche Auswertungsmethoden und die Verwendung unterschiedlicher Sequenzen und Schichtorientierungen zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. (3,4) Das CMR wird als der Goldstandard zur Bestimmung der kardialen Volumina angesehen (33,37,48,57), dennoch ist die Quantifizierung dieser in vivo noch nicht möglich. (39) Somit konnten die erhobenen Werte außerdem auch nicht mit dem „echten“ Wert der Volumina bei der Ebstein'schen Anomalie verglichen werden.

Es kann zusätzlich nicht davon ausgegangen werden, dass die beiden Untersucher komplett unabhängig voneinander waren, da die Verfasserin dieser Arbeit (DM) von SF die Methode zur Volumetrie der Ventrikel im CMR erlernt hat. Es wurden in dieser Studie trotzdem relativ große Variabilitäten gemessen, was zeigt, dass die Bestimmung der Volumina aufgrund der Komplexität des Herzfehlers im klinischen Alltag noch nicht perfekt ist.

Desweiteren wurde, wie bereits erwähnt, keine Korrelation zwischen den gemessenen Parametern mit der Symptomatik der Patienten untersucht. Dies ist jedoch Gegenstand aktueller Studien. (39,44)

Die Indikation für eine korrigierende Operation des M. Ebstein wurde bisher v.a. anhand der klinischen Symptomatik und am Herz-Thorax-Quotienten (HTQ) festgemacht. (13,14) Der HTQ wird hierbei als Maß für eine Kardiomegalie und damit indirekt für die Volumina der Herzkammern verwendet. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass die Bestimmung der kardialen Volumina in dieser Patientengruppe mittels CMR reproduzierbare Ergebnisse liefert und dass bei 29 von 32 der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten ein vergrößertes fRV-Volumen vorlag. So könnten in Zukunft die im CMR gemessenen Volumina den HTQ in den Guidelines ablösen. (57) Außerdem empfehlen diese die Echokardiografie als optimale Bildgebung für die Ebstein'sche Anomalie. (13) Zieht man aber in Betracht, dass v.a. bei erwachsenen Patienten oftmals schlechte Schallfenster die Untersuchbarkeit einschränken und die Echokardiografie die Ventrikelvolumina anhand geometrischer

Annahmen schätzt, kann man einen Vorteil der CMR feststellen. (1) Da bei der Ebstein'schen Anomalie eine sehr komplexe Fehlbildung vorliegt, ist eine dreidimensionale Darstellung des RV von Vorteil. (31) Auch die durch eine paradoxe Septumbewegung mögliche Fehleinschätzung der linksventrikulären Funktion in der Echokardiografie (24) rechtfertigt einen Einsatz der CMR.

Um die Wertigkeit der fRV-Volumina als Parameter für die Diagnostik und Therapieentscheidungen besser beurteilen zu können, sind weiterführende Studien nötig und teilweise bereits durchgeführt worden.

So ergab sich z.B. in einer Studie zur Korrelation der körperlichen Belastbarkeit von Patienten mit M. Ebstein zu quantitativen Parametern der CMR von Tobler et al., dass der HTQ u.a. positiv mit dem fRV-EDV korreliert. (53) Außerdem zeigte sich in genannter Studie, dass es einen negativen Zusammenhang zwischen dem atrialisierten Anteil des fRV-EDV und der maximalen Sauerstoffkapazität gibt. Es fand sich zusätzlich eine positive Korrelation zwischen der in der Echokardiografie bestimmten Trikuspidalinsuffizienz und dem mittels CMR bestimmten fRV-EDVi. (53)

Eine Studie von Fratz et al. befasste sich ebenfalls mit der Korrelation des fRV-Volumens und der TI bei Patienten mit M. Ebstein. Hier konnte direkt in der kardialen Magnetresonanztomografie eine positive Korrelation zwischen der Trikuspidalinsuffizienz (errechnet aus dem fRV-Schlagvolumen und den in der Pulmonalarterie gemessenen Flüssen) und dem fRV-Volumen festgestellt werden. Es ergab sich keine Korrelation zwischen dem fRV-Volumen und dem Volumen des atrialisierten rechten Ventrikels oder dem Alter der Patienten. (31)

Kühn et al. (39) korrelierten u.a. die kardialen Volumina mit der körperlichen Leistungsfähigkeit nach einer korrigierenden Trikuspidalklappenoperation bei 16 Patienten mit M. Ebstein. Es zeigte sich, dass postoperativ durch die Volumenentlastung das vergrößerte fRV-EDV sank und das LV-EDV zunahm, wodurch sich die hämodynamische Situation der Patienten verbesserte. Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass mit der Indikationsstellung für eine korrigierende Operation nicht bis zum Auftreten von klinischen Symptomen der Herzinsuffizienz gewartet werden sollte, sondern das fRV-EDV und die fRV-Funktion berücksichtigt werden sollten. (39)

So ergibt sich aus der vorliegenden Arbeit, dass aufgrund der guten Reproduzierbarkeit ein möglicher neuer Parameter zur Überwachung von Patienten

mit Ebstein'scher Anomalie ergeben hat – das funktionelle rechtsventrikuläre Volumen. Dieses ist im Vergleich zu gesunden Probanden stark vergrößert. Inwieweit es in Zukunft als quantitativer Parameter die Prognose der betroffenen Patienten durch eine Optimierung des Therapieregimes verbessern könnte, ist in weitergehenden Studien zu untersuchen.

## 5. Zusammenfassung

Der Morbus Ebstein ist eine angeborene Fehlbildung der Trikuspidalklappe, der mit einer Prävalenz von ca. 0,4 : 10 000 Lebendgeburten auftritt.(40) Ursächlich ist eine fehlerhafte Separation der Klappensegel der Trikuspidalklappe vom Myokard des rechten Ventrikels in der Embryonalperiode, die in einem unterschiedlichen Ausmaß von Insuffizienz oder auch Stenose der Klappe enden können. Durch die trichterförmige Fehlbildung und Verlagerung der Klappe in den rechten Ventrikel hinein wird dieser in einen atrialisierten und funktionellen Anteil unterteilt. Angaben zur Größe des funktionellen Anteils des rechten Ventrikels reichen von einer starken Verkleinerung im Vergleich zu Gesunden bis zu einer starken Dilatation des rechten Ventrikels. Die Fehlbildung ist oft mit anderen kardialen Anomalien wie interatrialen Septumdefekten kombiniert, die abhängig von der Hämodynamik einen intrakardialen Shuntfluss mit Vergrößerung der Herzhöhlen und zentraler Zyanose nach sich ziehen können. Eingeteilt wird die Ebstein'sche Anomalie von den meisten Autoren nach morphologischen Kriterien in unterschiedliche Schweregrade, die bisher echokardiografisch oder intraoperativ erhoben wurden und zum Teil auch mit der Krankheitsprognose oder Erfolgsaussichten der operativen Korrektur korreliert wurden. Als weitere diagnostische Mittel werden in Leitlinien u.a. radiologische Verfahren (Röntgen-Thorax) zur Bestimmung des Herz-Thorax-Quotienten als Maß für die Kardiomegalie empfohlen. Die kardiale Magnetresonanztomografie hat sich in den letzten Jahren als zuverlässiges diagnostisches Instrument für die Volumenbestimmung der Herzhöhlen sowie für die Darstellung der anatomischen Verhältnisse intra- und extrakardial v.a. bei komplexen Herzfehlern etabliert, hat jedoch noch keinen obligaten Stellenwert in den Leitlinien bezüglich der Ebstein'schen Anomalie. Die Indikation für eine operative Korrektur wird bei symptomatischen Patienten und einer Progression der Kardiomegalie oder Dilatation des rechten Ventrikels mit verminderter rechts- und/oder linksventrikulärer systolischer Pumpfunktion gestellt, womit eine Überwachung dieser von großer Bedeutung ist. Für den Operationserfolg sind diese ebenso wichtig wie gute Kenntnisse der aktuellen anatomischen Situation des jeweiligen Patienten.

Es wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, wie groß der funktionelle Anteil des rechten Ventrikels in der kardialen Magnetresonanztomografie gemessen und ob sich diese reproduzierbar bei diesem speziellen Herzfehler anwenden lässt. Dazu

wurden zunächst retrospektiv 7 Patienten ohne operative Korrektur des M. Ebstein und ohne intrakardialen Shunt mittels Magnetresonanztomografie untersucht. Es wurden sowohl Schnittbilder durch das Herz in der kurzen Achse, die parallel zum Mitralklappenring durch das Herz gelegt werden, als auch in der axialen Ebene, die sich am Diaphragma orientiert, generiert und ausgewertet. Zwei Untersucher werteten dieses Bildmaterial unabhängig voneinander aus, und die Verfasserin dieser Arbeit führte zusätzlich zwei Messungen pro Patient am selben Bildmaterial durch, wonach sich nach der Methode von Bland und Altman eine Inter- und Intraobserver Variabilität berechnen lässt. (7,11) Diese Variabilitäten geben Auskunft darüber, wie sehr zwei Messergebnisse, die durch denselben Untersucher (=Intraobserver) oder zwei unterschiedliche Untersucher (=Interobserver Variabilität) erhoben werden, mit 95%iger Wahrscheinlichkeit voneinander abweichen können. Ist diese Abweichung klinisch vertretbar, erscheint das Messverfahren ausreichend reproduzierbar. (8) Es zeigte sich dabei, dass mit Ausnahme der bei Messung des funktionellen enddiastolischen Volumens des rechten Ventrikels erhobenen Intraobserver Variabilität, die axialen Ebenen besser eignen, da sich hierbei die erhobenen Variabilitäten nicht signifikant voneinander unterscheiden. Im zweiten Schritt wurden daher für weitere 25 Patienten ohne operative Korrektur und Shunt prospektiv Bilddaten nur in den axialen Ebenen erhoben, und diese bezüglich der Volumina des funktionellen rechten Ventrikels ausgewertet. Es zeigte sich im Median ein Verhältnis von rechts- zu linksventrikulären Volumina von 2,5, was einer deutlichen Dilatation des funktionellen rechten Ventrikels entspricht. Auch im Vergleich mit Normwerten aus der gesunden Bevölkerung, die der Literatur entnommen wurden, zeigt sich, dass bei 29 Patienten ein vergrößertes Volumen, bei 3 Patienten ein Volumen innerhalb der Norm, und bei keinem ein rechtsventrikuläres Volumen kleiner der Norm gemessen wurde. (4,15)

So ergibt sich aus der vorliegenden Arbeit, dass aufgrund der guten Reproduzierbarkeit ein möglicher neuer Parameter zur Überwachung von Patienten mit Ebstein'scher Anomalie ergeben hat – das funktionelle rechtsventrikuläre Volumen. Dieses ist im Vergleich zu gesunden Probanden stark vergrößert. Inwieweit es in Zukunft als quantitativer Parameter die Prognose der betroffenen Patienten durch eine Optimierung des Therapieregimes verbessern könnte, ist in weitergehenden Studien zu untersuchen.



## Literaturverzeichnis

1. Achenbach, S. , Barkhausen, J. , Beer, M. , Beerbaum, P. , Dill, T. , Eichhorn, J. , Fratz, S. , Gutberlet, M. , Hoffmann, M. , Huber, A. , Hunold, P. , Klein, C. , Krombach, G. , Kreitner, K.-F. , Kühne, T. , Lotz, J. , Maintz, D. , Marholdt, H. , Merkle, N. , Messroghli, D. , Miller, S. , Paetsch, I. , Radke, P. , Steen, H. , Thiele, H. , Sarikouch, S. , Fischbach, R. *Konsensusempfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomografie und Magnetresonanztomografie*. Rofo, 184 (2012), 345–368.
2. Agarwala, B. , Bacha, E. , Hijazi, Z. (2010) *Ebstein's anomaly of the tricuspid valve* ([www.uptodate.com.eaccess.ub.tum.de/contents/ebsteins-anomaly-of-the-tricuspid-valve?source=search\\_result&search=ebstein+anomaly&selectedTitle=1~34](http://www.uptodate.com.eaccess.ub.tum.de/contents/ebsteins-anomaly-of-the-tricuspid-valve?source=search_result&search=ebstein+anomaly&selectedTitle=1~34)). Stand: 25.00.2011.
3. Alfakih, K. , Plein, S. , Bloomer, T. , Jones, T. , Ridgway, J. , Sivananthan, M. *Comparison of right ventricular volume measurements between axial and short axis orientation using steady-state free precession magnetic resonance imaging*. J Magn Reson Imaging, 18 (2003), 25–32.
4. Alfakih, K. , Plein, S. , Thiele, H. , Jones, T. , Ridgway, J. P. , Sivananthan, M. U. *Normal human left and right ventricular dimensions for MRI as assessed by turbo gradient echo and steady-state free precession imaging sequences*. J Magn Reson Imaging, 17 (2003), 323–329.
5. Alfakih, K. , Reid, S. , Jones, T. , Sivananthan, M. *Assessment of ventricular function and mass by cardiac magnetic resonance imaging*. Eur Radiol, 14 (2004), 1813–1822.
6. Alfakih, K. , Thiele, H. , Plein, S. , Bainbridge, G. J. , Ridgway, J. P. , Sivananthan, M. U. *Comparison of right ventricular volume measurement between segmented k-space gradient-echo and steady-state free precession magnetic resonance imaging*. J Magn Reson Imaging, 16 (2002), 253–258.
7. Altman, D. G. *Assessing new methods of clinical measurement*. Br J Gen Pract, 59 (2009), 399–400.
8. Altman, D. G. , Bland, J. M. *Measurement in Medicine: The Analysis of Method Comparison Studies*. Journal of the Royal Statistical Society. Series D (The Statistician), 32 (1983), 307–317.
9. Attenhofer Jost, C. H. , Connolly, H. M. , Dearani, J. A. , Edwards, W. D. , Danielson, G. K. *Ebstein's anomaly*. Circulation, 115 (2007), 277–285.
10. Babar, J. L. , Jones, R. G. , Hudsmith, L. , Steeds, R. , Guest, P. *Application of MR imaging in assessment and follow-up of congenital heart disease in adults*. Radiographics, 30 (2010), 1145.
11. Bland, J. M. , Altman, D. G. *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement*. Lancet, 1 (1986), 307–310.
12. Bland, J. M. , Altman, D. G. *Measuring agreement in method comparison studies*. Stat Methods Med Res, 8 (1999), 135–160.
13. Bonow, R. O. , Carabello, B. A. , Chatterjee, K. , Leon, A. C. de , Faxon, D. P. , Freed, M. D. , Gaasch, W. H. , Lytle, B. W. , Nishimura, R. A. , O'Gara, P. T. , O'Rourke, R. A. , Otto, C. M. , Shah, P. M. , Shanewise, J. S. *2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease)*. Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J. Am. Coll. Cardiol, 52 (2008), e1-142.
14. Brown, M. L. , Dearani, J. A. , Danielson, G. K. , Cetta, F. , Connolly, H. M. , Warnes, C. A. , Li, Z. , Hodge, D. O. , Driscoll, D. J. *The outcomes of operations for 539 patients with Ebstein anomaly*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg, 135 (2008), 1120-36, 1136.e1-7.

15. Buechel, E. V. , Kaiser, T. , Jackson, C. , Schmitz, A. , Kellenberger, C. J. *Normal right- and left ventricular volumes and myocardial mass in children measured by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance.* J Cardiovasc Magn Reson, 11 (2009), 19.
16. Buser, P. T. , Auffermann, W. , Holt, W. W. , Wagner, S. , Kircher, B. , Wolfe, C. , Higgins, C. B. *Noninvasive evaluation of global left ventricular function with use of cine nuclear magnetic resonance.* J. Am. Coll. Cardiol. 13 (1989), 1294–1300.
17. Carpentier, A. , Chauvaud, S. , Macé, L. , Relland, J. , Mihaileanu, S. , Marino, J. P. , Abry, B. , Guibourt, P. *A new reconstructive operation for Ebstein's anomaly of the tricuspid valve.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg, 96 (1988), 92–101.
18. Cawley, P. J. , Maki, J. H. , Otto, C. M. *Cardiovascular magnetic resonance imaging for valvular heart disease: technique and validation.* Circulation, 119 (2009), 468–478.
19. Celermajer, D. S. , Bull, C. , Till, J. A. , Cullen, S. , Vassilikos, V. P. , Sullivan, I. D. , Allan, L. , Nihoyannopoulos, P. , Somerville, J. , Deanfield, J. E. *Ebstein's anomaly: presentation and outcome from fetus to adult.* J. Am. Coll. Cardiol, 23 (1994), 170–176.
20. Celermajer, D. S. , Cullen, S. , Sullivan, I. D. , Spiegelhalter, D. J. , Wyse, R. K. , Deanfield, J. E. *Outcome in neonates with Ebstein's anomaly.* J. Am. Coll. Cardiol. 19 (1992), 1041–1046.
21. Choi, Y. H. , Park, J. H. , Choe, Y. H. , Yoo, S. J. *MR imaging of Ebstein's anomaly of the tricuspid valve.* AJR Am J Roentgenol, 163 (1994), 539–543.
22. Clarke, C. J. , Gurka, M. J. , Norton, P. T. , Kramer, C. M. , Hoyer, A. W. *Assessment of the Accuracy and Reproducibility of RV Volume Measurements by CMR in Congenital Heart Disease.* JACC Cardiovasc Imaging, 5 (2012), 28–37.
23. D'Andrea, A. , Scognamiglio, G. , Giordano, F. , Cuomo, S. , Russo, M. G. , Rinaldi, G. , Calabrò, R. *An atypical assessment of Ebstein's anomaly in an 86-year-old man.* Monaldi Arch Chest Dis, 76 (2011), 104–105.
24. Dearani, J. A. , Danielson, G. K. *Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Ebstein's anomaly and tricuspid valve disease.* Ann. Thorac. Surg. 69 (2000), S. 106-17.
25. Dearani, J. A. , O'Leary, P. W. , Danielson, G. K. *Surgical treatment of Ebstein's malformation: state of the art in 2006.* Cardiol Young, 16 Suppl 3 (2006), 12–20.
26. Dimopoulos, K. , Giannakoulas, G. , Bendayan, I. , Liodakis, E. , Petraco, R. , Diller, G.-P. , Piepoli, M. F. , Swan, L. , Mullen, M. , Best, N. , Poole-Wilson, P. A. , Francis, D. P. , Rubens, M. B. , Gatzoulis, M. A. *Cardiothoracic ratio from postero-anterior chest radiographs: A simple, reproducible and independent marker of disease severity and outcome in adults with congenital heart disease.* Int. J. Cardiol. 166 (2011), S. 453-457.
27. Dinsmore, R. E. , Wismer, G. L. , Miller, S. W. , Thompson, R. , Johnston, D. L. , Liu, P. , Okada, R. D. , Saini, S. , Brady, T. J. *Magnetic resonance imaging of the heart using image planes oriented to cardiac axes: experience with 100 cases.* AJR Am J Roentgenol, 145 (1985), 1177–1183.
28. Ebstein W. *Ueber einen sehr seltenen Fall von Insufficienz der Valvula tricuspidalis, bedingt durch eine angeborene hochgradige Missbildung derselben.* Arch Anat Physiol Wiss Med, 1866 (1866), 238–255.
29. Edwards, R. , Shurman, A. , Sahn, D. J. , Jerosch-Herold, M. , Kilner, P. J. , Sheehan, F. H. *Determination of right ventricular end systole by cardiovascular magnetic resonance imaging: a standard method of selection.* Int J Cardiovasc Imaging, 25 (2009), 791–796.
30. Fratz, S. , Hess, J. , Schuhbaeck, A. , Buchner, C. , Hendrich, E. , Martinoff, S. , Stern, H. *Routine clinical cardiovascular magnetic resonance in paediatric and adult congenital heart disease: patients, protocols, questions asked and contributions made.* J Cardiovasc Magn Reson, 10 (2008), 46.

31. Fratz, S. , Janello, C. , Müller, D. , Seligmann, M. , Meierhofer, C. , Schuster, T. , Schreiber, C. , Martinoff, S. , Hess, J. , Kühn, A. , Vogt, M. , Stern, H. *The functional right ventricle and tricuspid regurgitation in Ebstein's anomaly*. International journal of cardiology, 167 (2013), 258–261.
32. Fratz, S. , Schuhbaeck, A. , Buchner, C. , Busch, R. , Meierhofer, C. , Martinoff, S. , Hess, J. , Stern, H. *Comparison of accuracy of axial slices versus short-axis slices for measuring ventricular volumes by cardiac magnetic resonance in patients with corrected tetralogy of fallot*. Am. J. Cardiol, 103 (2009), 1764–1769.
33. Grothues, F. , Moon, J. C. , Bellenger, N. G. , Smith, G. S. , Klein, H. U. , Pennell, D. J. *Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance*. Am. Heart J, 147 (2004), 218–223.
34. Gutberlet, M. , Oellinger, H. , Ewert, P. , Nagdyman, N. , Amthauer, H. , Hoffmann, T. , Hetzer, R. , Lange, P. , Felix, R. *Prä- und postoperative Beurteilung der ventrikulären Funktion, Muskelmasse und Klappenmorphologie bei der Ebstein-Anomalie mit der Magnetresonanztomographie*. Rofo, 172 (2000), 436–442.
35. Helbing, W. A. , Rebergen, S. A. , Maliepaard, C. , Hansen, B. , Ottenkamp, J. , Reiber, J. H. , Roos, A. de, *Quantification of right ventricular function with magnetic resonance imaging in children with normal hearts and with congenital heart disease*. Am. Heart J, 130 (1995), 828–837.
36. Janello, C., *Rechts- und linksventrikuläre Volumina von Patienten mit Morbus Ebstein: Vergleich von axialen und LV kurze Achse Schichten in der Kernspintomographie*, Dissertation. Technische Universität München, 2011.
37. Kaemmerer, H. , Stern, H. , Fratz, S. , Prokop, M. , Schwaiger, M. , Hess, J. *Imaging in adults with congenital cardiac disease (ACCD)*. Thorac Cardiovasc Surg, 48 (2000), 328–335.
38. Kaul, S. , Wismer, G. L. , Brady, T. J. , Johnston, D. L. , Weyman, A. E. , Okada, R. D. , Dinsmore, R. E. *Measurement of normal left heart dimensions using optimally oriented MR images*. AJR Am J Roentgenol, 146 (1986), 75–79.
39. Kühn, A. , Pasquale Meyer, G. de , Müller, J. , Petzuch, K. , Fratz, S. , Röhlig, C. , Hager, A. , Schreiber, C. , Hess, J. , Vogt, M. *Tricuspid valve surgery improves cardiac output and exercise performance in patients with Ebstein's anomaly*. Int. J. Cardiol. 166 (2011), S. 494-498.
40. Lindinger, A. , Schwedler, G. , Hense, H.-W. *Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007)*. Klin Padiatr, 222 (2010), 321–326.
41. Link, K. M. , Herrera, M. A. , D'Souza, V. J. , Formanek, A. G. *MR imaging of Ebstein anomaly: results in four cases*. AJR Am J Roentgenol, 150 (1988), 363–367.
42. Lomax, R. G. *Statistical Concepts. A Second Course for Education and the Behavioral Sciences. 2* , Lawrence Erlbaum Ass. ,Mahwah, N.J, 2001.
43. Malhotra, S. P. , Petrossian, E. , Reddy, V. M. , Qiu, M. , Maeda, K. , Suleman, S. , MacDonald, M. , Reinhartz, O. , Hanley, F. L. *Selective right ventricular unloading and novel technical concepts in Ebstein's anomaly*. Ann. Thorac. Surg, 88 (2009), S. 1975-81;
44. Müller, J. , Kühn, A. , Vogt, M. , Schreiber, C. , Hess, J. , Hager, A. *Improvements in exercise performance after surgery for Ebstein anomaly*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg, 141 (2011), 1192–1195.
45. Nakamura, I. , Kotooka, N. , Komori, Y. , Node, K. *Ebstein anomaly by cardiac magnetic resonance imaging*. J. Am. Coll. Cardiol, 53 (2009), 1568.
46. Nienaber, C. A. , Rehders, T. C. , Fratz, S. *Detection and assessment of congenital heart disease with magnetic resonance techniques*. J Cardiovasc Magn Reson, 1 (1999), 169–184.

47. Reich, J. D. , Auld, D. , Hulse, E. , Sullivan, K. , Campbell, R. *The Pediatric Radiofrequency Ablation Registry's experience with Ebstein's anomaly. Pediatric Electrophysiology Society. J. Cardiovasc. Electrophysiol*, 9 (1998), 1370–1377.
48. Roest, A. A. W. , Roos, A. de, *Imaging of patients with congenital heart disease. Nat Rev Cardiol*, 9 (2012), 101–115.
49. Schreiber, C. , Cook, A. , Ho, S. Y. , Augustin, N. , Anderson, R. H. *Morphologic spectrum of ebstein's malformation: Revisitation relative to surgical repair. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 117 (1999), 148–155.
50. Schumacher, G. *Ebstein Anomalie.* in: in: *Klinische Kinderkardiologie. Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler.* Schumacher, G. , Hess, J. , Bühlmeyer, K. (Hrsg.) Springer, Heidelberg, 2008, 4. Auflage, 244–253.
51. Stern, H. *Kardiale Magnetresonanz.* in: in: *Klinische Kinderkardiologie. Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler.* Schumacher, G. , Hess, J. , Bühlmeyer, K. (Hrsg.) Springer, Heidelberg, 2008, 4. Auflage, 110–116.
52. Tandri, H. , Daya, S. K. , Nasir, K. , Bomma, C. , Lima, J. A. C. , Calkins, H. , Bluemke, D. A. *Normal reference values for the adult right ventricle by magnetic resonance imaging. Am. J. Cardiol*, 98 (2006), 1660–1664.
53. Tobler, D. , Yalonetsky, S. , Crean, A. M. , Granton, J. T. , Burchill, L. , Silversides, C. K. , Wald, R. M. *Right heart characteristics and exercise parameters in adults with Ebstein anomaly: New perspectives from cardiac magnetic resonance imaging studies. Int. J. Cardiol.* 165 (2013), 146–150.
54. Vogt, M. , Oberhoffer, R. *Morbus Ebstein - Echokardiografie.* in: in: *Klinische Kinderkardiologie. Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler.* Schumacher, G. , Hess, J. , Bühlmeyer, K. (Hrsg.) Springer, Heidelberg, 2008, 4. Auflage, 247–249.
55. Warnes, C. A. , Williams, R. G. , Bashore, T. M. , Child, J. S. , Connolly, H. M. , Dearani, J. A. , del Nido, P. , Fasules, J. W. , Graham, T. P. , Hijazi, Z. M. , Hunt, S. A. , King, M. E. , Landzberg, M. J. , Miner, P. D. , Radford, M. J. , Walsh, E. P. , Webb, G. D. , Smith, S. C. , Jacobs, A. K. , Adams, C. D. , Anderson, J. L. , Antman, E. M. , Buller, C. E. , Creager, M. A. , Ettinger, S. M. , Halperin, J. L. , Krumholz, H. M. , Kushner, F. G. , Lytle, B. W. , Nishimura, R. A. , Page, R. L. , Riegel, B. , Tarkington, L. G. , Yancy, C. W. (2008) *ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons).* Stand: 27.01.2012.
56. Witzel, D. e. a. *MRT.* in: *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch.* Witzel, S. , Dornblüth, O. , Pschyrembel, W. (Hrsg.) de Gruyter, Berlin, 2007, 261. neu bearb. und erw. Aufl. 1246–1247.
57. Yalonetsky, S. , Tobler, D. , Greutmann, M. , Crean, A. M. , Wintersperger, B. J. , Nguyen, E. T. , Oechslin, E. N. , Silversides, C. K. , Wald, R. M. *Cardiac magnetic resonance imaging and the assessment of ebstein anomaly in adults. Am. J. Cardiol*, 107 (2011), 767–773.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologie der Ebstein-Anomalie aus (2); ©2012 UpToDate .....	7
Abbildung 2: Klassifikation der Ebstein'schen Anomalie modifiziert nach Carpentier (17) ©1988 Elsevier .....	8
Abbildung 3: dreidimensionale Abbildung eines Herzens mit Ebstein'scher Anomalie aus (57). © 2011 Elsevier .....	17
Abbildung 4: koronares Schnittbild mit darin geplantem Stapel axialer Schichten.....	24
Abbildung 5: Vier-Kammer-Blick mit darin geplantem Stapel kurzer Achse Bilder .....	25
Abbildung 6: Markierungen des enddiastolischen Volumens in den axialen Schichten für den rechten (dunkelrot) und linken Ventrikel (hellrot). .....	27
Abbildung 7: Markierungen des enddiastolischen Volumens in den kurzen Achsen für den rechten (dunkelrot) und den linken (hellrot) Ventrikel. ....	28
Abbildung 8: Altersverteilung der untersuchten Patienten mit M. Ebstein. ....	32
Abbildung 9: Auftragung der Messwerte, die für das fRV-EDVi in den axialen Schichten und kurzen Achsen durch DM bestimmt wurden.....	33
Abbildung 10: grafische Darstellung der Intraobserver Variabilität der Volumenbestimmung des fRV- EDVi in den axialen Schichten (ax).....	34
Abbildung 11: grafische Darstellung der Intraobserver Variabilität der Volumenbestimmung des fRV- EDVi in den kurzen Achsen (sax).....	35
Abbildung 12: Auftragung der Messwerte, die für das fRV-EDVi in den axialen Schichten und kurzen Achsen durch DM und SF bestimmt wurden.....	37

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Intraobserver Variabilität der Messwerte von DM zu allen Volumina ..	36
Tabelle 2: Interobserver Variabilität der axialen und kurzen Achsen für alle Ventrikelvolumina. ....	38
Tabelle 3: rechts- und linksventrikuläre Volumina bei allen Patienten mit M. Ebstein in den axialen Schichten. ....	39
Tabelle 4: rechts- und linksventrikuläre Volumina getrennt nach Geschlechtern und Alter in den axialen Schichten. ....	40
Tabelle 5: Vergleich der Intraobserver Variabilitäten der vorliegenden Arbeit mit den von Yalonetsky et al. erhobenen (57) .....	44
Tabelle 6: Vergleich der Interobserver Variabilitäten der vorliegenden Arbeit mit den von Yalonetsky et al. erhobenen (57) .....	44
Tabelle 7: Normwerte für Männer und Frauen aus (4) .....	47
Tabelle 8: Vergleich der Volumina des rechten und linken Ventrikels bei männlichen Patienten mit M. Ebstein und gesunden männlichen Probanden. ....	49
Tabelle 9: Vergleich der Volumina des rechten und linken Ventrikels bei weiblichen Patienten mit M. Ebstein und gesunden weiblichen Probanden. ....	49
Tabelle 10: Vergleich der rechts- und linksventrikulären Volumina der untersuchten Patienten unter 18 Jahren mit Normwerten aus der Literatur (15). ....	50

## Danksagung

Ich danke dem ehemaligen Direktor Herrn Prof. Dr. med. J. Hess und dem aktuellen Direktor der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler Herrn Prof. Dr. med. P. Ewert dafür, dass ich meine Promotionsarbeit an ihrer Klinik durchführen konnte.

Großer Dank gebührt meinem Doktorvater und wissenschaftlichem Betreuer PD Dr. med. Sohrab Fratz für die freundliche Überlassung des Themas und die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe „kardiale Magnetresonanz“ mit zu arbeiten. Bei der Einarbeitung in das Thema und in die Technik der Volumetrie in der kardialen Magnetresonanztomografie stand er mir stets geduldig und mit Rat und Tat zur Seite. Auch für die gute Betreuung während des Verfassens der vorliegenden Arbeit möchte ich ihm danken.

Dr. Dr. med. Christian Meierhofer gilt ebenfalls Dank für die Betreuung während der Einarbeitungszeit in die Auswertung der MRT-Bilder und während des weiteren Verlaufs meiner Arbeit in der Arbeitsgruppe „kardiale Magnetresonanz“.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. med. Stefan Martinoff, dem Direktor des Instituts für Radiologie und Nuklearmedizin am Deutschen Herzzentrum München, und vor allem bei den dort in der MRT arbeitenden technischen medizinischen Assistentinnen bedanken. Durch ihre Hilfe war es möglich, die benötigten MRT-Untersuchungen in hoher Qualität durchzuführen. Außerdem waren sie eine sehr große Hilfe bei der Anforderung der Untersuchungen aus dem Archiv.

Zuletzt gilt der Dank vor allem allen Patienten und deren Eltern, die sich für diese Studie zur Teilnahme bereit erklärt haben und mir somit erst die Möglichkeit gegeben haben, über dieses Thema eine Arbeit verfassen zu können.