

Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern

Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler

an der Technischen Universität München

(Direktor: Univ.- Prof. Dr. P. Ewert)

**Hämodynamische Konsequenzen bei der
Ebstein- Anomalie der Trikuspidalklappe:
Eine vergleichende Studie an 76 Patienten und Probanden**

Martha Sophia Pekala

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

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

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. M.O. Vogt

2. Univ.-Prof. Dr. P. Ewert

Die Dissertation wurde am 27.06.2013 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.07.2014 angenommen.

Widmung

Für Axel, meine Eltern, Johanna und Patrick,
Ines und Thorsten.

Abkürzungen

2D	-	Zweidimensionale Echokardiographie
ASD	-	Atrioseptaler Defekt
AV	-	Aortenklappe
AV-Block	-	Atrioventrikulärer Block
AVC	-	Aortenklappenschluss
AVO	-	Aortenklappenöffnung
CMRT	-	Kardiale Magnetresonanztomographie
EDV	-	Enddiastolisches Volumen
EDVI	-	Enddiastolischer Volumenindex (EDV/Körperoberfläche)
EF	-	Ejektionsfraktion
EKG	-	Elektrokardiogramm
ESV	-	Endsystolisches Volumen
ESVI	-	Endsystolischer Volumenindex (ESV/Körperoberfläche)
FAC	-	Fractional area change
HF	-	Herzfrequenz
HTQ	-	Herz-Thorax-Quotient
HZV	-	Herzzeitvolumen
IVA	-	Isovolumetrische Akzeleration
KHK	-	Koronare Herzerkrankung
LA	-	Linker Vorhof
LAX	-	Lange parasternale Achse
LCA	-	Linke Koronararterie
LV	-	Linker Ventrikel

Abkürzungsverzeichnis

LVEF	-	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAPSE	-	Mitral annular plane systolic excursion
MKPS	-	Mitralklappenprolaps
MRT	-	Magnetresonanztomographie
MV	-	Mitralklappe
MVC	-	Mitralklappenschluss
MVO	-	Mitralklappenöffnung
NYHA	-	New York Heart Association
PFO	-	Persistierendes Foramen ovale
PISA	-	Proximal isovelocity surface area
PG	-	Druckgradient
PV	-	Pulmonalklappe
RA	-	Rechter Vorhof
RCA	-	Rechte Koronararterie
RCX	-	Ramus circumflexus
RIMP	-	Right ventricular index of myocardial performance
RVOT	-	Right ventricular outflow tract
RIVA	-	Ramus interventrikularis anterior
RSB	-	Rechtsschenkelblock
RV	-	Rechter Ventrikel
RVEF	-	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RZ	-	Repetitionszeit
SAX	-	Kurze parasternale Achse
SV	-	Schlagvolumen
SVES	-	Supraventrikuläre Extrasystolen

Abkürzungsverzeichnis

TAPSE	-	Tricuspid annular plane systolic excursion
TTE	-	Transthorakale Echokardiographie
TV	-	Trikuspidalklappe
TVI	-	Tissue Velocity Imaging
VCI	-	Vena cava inferior
VES	-	Ventrikuläre Extrasystolen
VHF	-	Vorhofflimmern
VSD	-	Ventrikelseptumdefekt
WPW	-	Wolff-Parkinson-White-Syndrom

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Inhaltsverzeichnis	6
1. Einleitung	8
1.1 Historie des Morbus Ebstein	10
1.1.1 Ursache	11
1.1.2 Anatomie	11
1.1.3 Nomenklatur und Klassifikation	13
1.1.4 Symptome und Merkmale	14
1.1.5 Therapie	15
1.2 Die Physiologie des Herzens bei Gesunden	17
1.3 Die Pathophysiologie des Herzens bei Morbus Ebstein	18
1.4 Die technische Beurteilung der Herzfunktion	20
1.4.1 Echokardiographie	20
1.4.2 Kardiale Magnetresonanztomographie (CMRT)	22
1.5 Zielsetzung	24
2. Patienten, Probanden und Methoden	25
2.1 Patientenkollektiv	25
2.2 Probandenkollektiv	25
2.3 Untersuchungsmethoden	26
2.3.1 Transthorakale Echokardiographie (TTE)	26
2.3.2 Tissue velocity imaging (TVI)	30
2.3.3 Zweidimensionales Speckle-Tracking	34
2.3.4 Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)	36
2.4 Statistische Methoden	38
3. Ergebnisse	39
3.1 Patienten- und Probandencharakteristika	39
3.2 Kardiale Magnetresonanztomographie (CMRT)	43

3.3	Echokardiographie	45
	3.3.1 Konventionelle Echokardiographie	45
	3.3.2 TVI- und 2D-Strain	46
4.	Diskussion	51
4.1	Kardiale Magnetresonanztomographie (CMRT)	51
4.2	Echokardiographie	53
5.	Schlussfolgerung und Ausblick	56
6.	Limitierungen der Studie	56
7.	Zusammenfassung	57
8.	Anhang	59
	8.1 Literaturverzeichnis	58
	8.2 Tabellenverzeichnis	66
	8.3 Abbildungsverzeichnis	67
9.	Danksagung	68

1. Einleitung

Beim Morbus Ebstein handelt es sich um einen seltenen angeborenen Herzfehler mit einer Inzidenz von etwa 1 auf 200 000 Geburten und unter 1% aller angeborenen Herzfehler. Bei dieser Erkrankung des Herzens ist die Trikuspidalklappe, welche den rechten Vorhof von der rechten Kammer trennt, abnormal geformt. Teilweise falsch angelegte oder fehlende Segelanteile führen daher häufig hämodynamisch zu einer Trikuspidalinsuffizienz oder Trikuspidalkanalstenose ⁴.

Die Forschung der letzten Jahrzehnte befasste sich bei Morbus Ebstein im Wesentlichen mit einer detaillierten Beschreibung der Morphologie, die dazu führte, dass an morphologischen Kriterien der Schweregrad der Erkrankung festgelegt wurde. Es gibt dabei zwei hauptsächliche Einteilungsmöglichkeiten: am gebräuchlichsten ist die Einteilung des Schweregrades nach Carpentier¹¹ und etwas umfangreicher die Einteilung nach Celermajer¹². Wichtig war auch die Beschreibung der Verlagerung des Trikuspidalklappenschlusses nach apikal und die Rotation zum RVOT hin, wie sie von Schreiber und Anderson publiziert wurden ^{65 2}.

Dies führte zu einem detaillierten Verständnis der morphologischen Basis der Erkrankung, die insgesamt klinisch sehr variabel ausgeprägt sein kann.

Funktionelle Untersuchungen zur Ventrikelfunktion und zur myokardialen Funktion beim Morbus Ebstein sind bisher in der Literatur nur sehr selten und wenn, dann nur an kleinen Kollektiven erstellt worden, so dass insgesamt das Wissen um die funktionellen Veränderungen dieser Erkrankung, bezogen sowohl auf die rechte, aber auch auf die linke Herzkammer, sehr gering ausgeprägt ist.

Die hier vorgelegte Arbeit befasst sich erstmalig mit den funktionellen Aspekten des Morbus Ebstein und Auswirkungen auf die beiden Ventrikel an einem großen Patientenkollektiv, angesichts der Seltenheit dieser Erkrankung. Es wurden dabei im wesentlichen zwei Methoden angewendet: zum einen die Kernspintomographie des Herzens, die als Goldstandard in der Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion gilt. Mit Hilfe der Kernspintomographie wurden die Volumina des rechten und linken Ventrikel quantifiziert, sowie die Ejektionsfraktion basierend auf den Volumina berechnet. Zudem wurden in separaten Flussmessungen in der Pulmonalarterie wie auch an der Aorta der Cardiac Output des rechten und des linken Ventrikels analysiert und mögliche Rechts-Links-Shunt-Verbindungen quantifiziert.

Ebenso wurden erste Versuche zur Darstellung der Regurgitationsfraktion in der Trikuspidalklappe durchgeführt, die aber aufgrund fehlender Standardisierung in der Literatur noch keine weitreichende Akzeptanz gefunden haben.

Als zweites Verfahren wurde über den normalen zweidimensionalen und farbkodierten Ultraschall hinaus die Bestimmung der myokardialen Geschwindigkeit mittels Colour-coded Tissue velocity Imaging oder 2-D Speckle Tracking Imaging angewendet. Im 2D-Ultraschall erfolgte die detaillierte Beschreibung der Morphologie, im farbkodierten Doppler die Bestimmung der Undichtigkeit der Trikuspidal- und eventuell der Mitral- oder Pulmonalklappe mit semiquantifizierter Bestimmung der Regurgitationsfraktion an der Trikuspidalklappe nach den gängigen Kriterien der American Society of Echocardiography⁶². Mittels der myokardialen Geschwindigkeit lässt sich die longitudinale Funktion des rechten Ventrikels von den basalen Segmenten der freien Wand und des Septums quantifizieren. Analog wurde die longitudinale Deformation des linken Ventrikels bestimmt und zusätzlich in der kurzen Achse der zirkumferentielle und radiale Strain bestimmt. Mit der Bestimmung der Deformation werden die Richtung und die Verkürzung der Muskelfasern in diesem Areal regional bestimmt. Die basalen Anteile geben aber auch Aufschluss über die globale Funktion der beiden Ventrikel.

Damit sollen, sowohl die hämodynamischen Konsequenzen, wie auch die Volumenbelastung des rechten Ventrikels und die Volumenreduzierung des linken Ventrikels sicher erfasst werden. Zudem sollen die Auswirkungen auf das Myokard mittels der Deformationsanalyse genau aufgezeigt werden.

Um die pathologischen Veränderungen und Auswirkungen des Morbus Ebstein auf die beiden Kreisläufe zu bestimmen, haben wir ein alters- und geschlechts-angepasstes Normalkollektiv der gleichen Anzahl gesunder Probanden mit beiden Methoden identisch untersucht und die Ergebnisse mit den Patienten verglichen.

1.1 Historie des Morbus Ebstein

Beschrieben wurde die Erkrankung erstmalig von Wilhelm Ebstein im Jahre 1864. Der 19-jährige Joseph Prescher wurde in Breslau vorstellig²⁰. Seine Symptome reichten von Dyspnoe und Palpitationen seit seiner Kindheit bis hin zur Zyanose. Die Perkussion des Thorax ergab eine Herzdämpfung, die Auskultation ein „Gemurmel“ welches in der Systole startete und sich bis in die Diastole ausweitete. Das Maximum dieses „Gemurmels“ war an der Herzbasis und hat sich übertragen auf das Precordium⁷⁵.

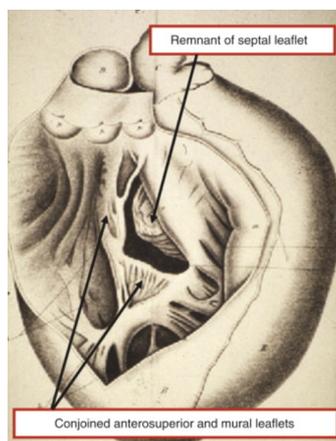
Der Patient starb 8 Tage darauf an einem Kreislaufkollaps.

Ebstein beschrieb in der angeordneten Autopsie die pathologische Anatomie wie folgt:

„Das Herz zeigte ein leicht getrübbtes, am rechten Rand des rechten Ventrikels leicht verdicktes Epikardium. Außerdem fanden sich am rechten Vorhof, sowohl an der vorderen wie an der hinteren Fläche, anscheinend ältere, leicht warzige, bindegewebige Auflagerungen. Der rechte Vorhof war stark vergrößert. Die größte Dicke der Wand des rechten Vorhofs betrug 3-4 mm. Der rechte Ventrikel war verkleinert und die Trikuspidalklappe zeigte eine abnorme Anatomie. Das anteriore Segel war relativ normal und entsprang am Trikuspidalklappenring. Die anderen Segel waren verkümmert und entsprangen unterhalb des Sollklappenrings aus dem Endokard“.

Zwei Jahre später, 1866, veröffentlichte Ebstein den Fall²⁰.

Abb. 1 Illustration des Herzens von Joseph Prescher gezeichnet von Dr. Weiss für Wilhelm Ebstein, modifiziert nach Robert H. Anderson²



1.1.1 Ursache

Als Ursachen für die Fehlentwicklung der Trikuspidalklappe werden sowohl heterogene genetische, wie auch umweltassoziierte Faktoren (multifaktorielle Genese) in der embryonalen Entwicklung diskutiert.

Bei der Anlage der Mitral- und Trikuspidalklappe am Ende der 4. Schwangerschaftswoche sind die Klappen von einer Mesenchym- und Muskelschicht überzogen und mit den Ventrikeln verbunden. Im weiteren Verlauf kommt es zur Degeneration des Muskelgewebes, welches durch dichtes Bindegewebe ersetzt wird. Bei Morbus Ebstein fehlt die vollständige Muskeldegeneration der Trikuspidalklappe, so dass diese teilweise fest mit dem Ventrikel verbunden bleibt, zugleich sich aber auch einige Segelanteile ablösen können¹⁵.

Eine Behandlung der Mutter mit dem antidepressiv wirkenden Lithium in der Frühphase einer Schwangerschaft wird auch eine zur Ebstein-Anomalie führende Wirkung suggeriert¹⁴.

Van Engelen fand heraus, dass auch eine genetische Ursache für die Entwicklung einer Ebstein Anomalie mitverantwortlich sein kann. Er beschrieb eine Studie mit 141 Patienten, die an Morbus Ebstein erkrankten. Gefunden wurde eine Mutation auf den Gen MYH7 (β -myosin heavy chain). Diese Mutation wird häufig auch in dem Myosin-Gen von Patienten mit einer Non-compaction des linken Ventrikels (LVNC), einer Herzmuskelerkrankung, gefunden⁷⁴. Eine Assoziation von LVNC und Ebstein Anomalie ist bekannt.

1.1.2 Anatomie

Im normalen rechten Herzen findet sich eine Trikuspidalklappe mit drei Anteilen: anteriores Segel, posteriores und septales Segel.

Die Malformation der Trikuspidalklappe ist charakterisiert durch eine Adhäsion des posterioren und/oder des septalen Segels an der darunterliegenden Myokardschicht mit apikaler Verlagerung des Annulus fibrosus, Dilatation des rechten Ventrikels und Vergrößerung des rechten atrioventrikulären Durchgangs^{18,22}. Durch die Verlagerung der Klappensegel in die Kammer kommt es zur Zweiteilung des rechten Ventrikels.

Diese besteht dann aus einem atrialisiertem proximalen Anteil und einem distalen Anteil, der die Funktion des Ventrikels übernimmt (Restventrikel) ⁸¹.

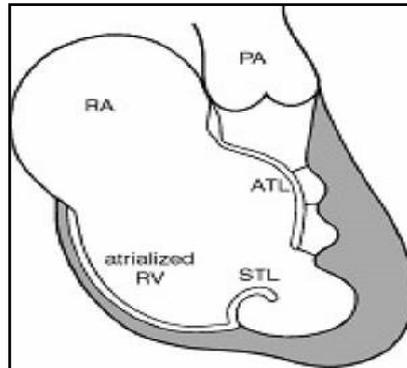
Schreiber beschrieb in seiner Arbeit aus dem Jahr 1999 die unterschiedliche Morphologie an 23 autopsierten Herzen von verstorbenen Patienten mit Ebstein-Anomalie. In drei Herzen fehlte das septale Segel. In acht Herzen war das Segel zwar angelegt, von denen aber vier als kleines fibromuskuläres Lappchen imponierten, die anderen vier waren sehr klein angelegt. In elf Herzen war das septale Segel mit dem anterioren verwachsen. Komplett miteinander verwachsen waren die Segel von vier weiteren Herzen. Nur in vier Fällen schien der Klappenschluss kompetent zu sein, bei allen anderen Präparaten lag eine Insuffizienz vor. Deren Klappenöffnungsfläche, die normalerweise 6-8 cm² bei Gesunden beträgt, war teilweise doppelt so groß wie die Klappenöffnungsfläche der Mitralklappe.

Neben der Morphologie der Klappensegel wurden zudem die ventrikuläre Struktur und Dimension bestimmt. Dabei fand man heraus, dass die Größe des rechten Vorhofes nahezu gleich war mit der der atrialisierten Portion der rechten Kammer. Die Wand des atrialisierten rechten Ventrikels war dünn, fibrosiert und enthielt nur wenig muskuläre Anteile. Verglichen mit der Restkammer war die Wand um 1,5 mm dünner. Die Koronaranatomie zeigte eine dominante rechte Koronararterie in 52% der Fälle und entsprach somit einem rechten Versorgungstyp ⁶⁵. Normalerweise weisen gesunde Menschen in über 70% einen linken Versorgungstyp auf ³⁶.

Insgesamt fanden sich bei über 90% der untersuchten Herzen assoziierte Fehlbildungen: Von den 23 untersuchten Herzen zeigten sich bei acht ein Atriumseptumdefekt (ASD), bei 13 Herzen ein persistierendes Foramen ovale (PFO). Zudem wurden Ventrikelseptumdefekte (VSD), Pulmonalstenosen und Pulmonalatresien gefunden ⁶⁵.

Abbildung 2 zeigt ein Schema des rechten Herzens mit Ebstein- Anomalie. Das anteriore Segel (ALT) ist am Endokard angeheftet und das septale Segel (STL) ist in Richtung Ventrikel verlagert. Der rechte Vorhof (RA) ist deutlich vergrößert, der rechte Ventrikel atrialisiert (atrialized RV). Diese schematische Darstellung entspricht dem Typ C nach der Klassifikation von Carpentier ¹¹.

Abb. 2 Schematische Darstellung eines rechten Herzens im Längsschnitt mit Ebstein- Anomalie⁷⁷



1.1.3 Nomenklatur und Klassifikation

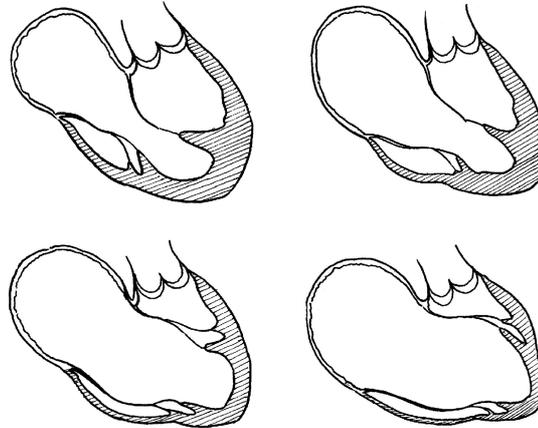
Eine Einteilung der Schwere der Erkrankung kann durch zwei Untersuchungsarten erfolgen. Anhand der Echokardiographie lassen sich der Grad der Ablösung der Segel der Trikuspidalklappe und die Vergrößerung des rechten Ventrikels beurteilen. Diese wird unterteilt in anatomisch mild, moderat oder schwer. Allerdings ist diese Beurteilung abhängig vom Untersucher und ist individuellen Schwankungen unterworfen.

Bei der operativen Therapie einer Ebstein Anomalie kann man zur Beschreibung der exakten Anatomie die verschiedenen Strukturen identifizieren.

1988 teilten Carpentier und Kollegen die Anomalie in die vier Typen A-D ein. Typ A: das Volumen des rechten Ventrikels ist adäquat, Typ B: ein großer Teil des rechten Ventrikels ist atrialisiert, doch das anteriore Segel der Trikuspidalklappe ist frei beweglich, Typ C: das anteriore Segel ist stark eingeschränkt in seiner Beweglichkeit und kann obstruktiv wirken auf den rechtsventrikulären Outflow, Typ D: fast komplette Atrialisation des rechten Ventrikels¹¹. Abbildung 2 gibt als Beispiel den Typ C wieder. Die in der Echokardiographie überwiegend verwendete Einteilung entspricht in etwa dieser Einteilung.

Abb. 3 Schematische Darstellung der vier Typen A-D nach Carpentier ⁵⁸

A links oben, B rechts oben, C links unten, D rechts unten



In der Neonatologie entwickelten Celermajer und Kollegen eine Skala für Neugeborene mit den Graden 1 bis 4. Das Verhältnis der kombinierten Fläche von rechtem Vorhof und atrialisiertem rechten Ventrikel wird echokardiographisch verglichen mit dem funktionellem rechten Ventrikel und linkem Herzen (Grad 1: ratio $>0,5$, Grad 2: ratio 0,5 bis 0,99, Grad 3: ratio 1,0 bis 1,49 und Grad 4: ratio $\geq 1,5$ ¹².

1.1.4 Symptome und Merkmale

Die klinischen Symptome der Ebstein-Anomalie sind zum einen eine Zyanose und Palpitationen. Zum anderen zeigen sich Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz, wie eine vergrößerte Leber. Diese Symptome sind abhängig vom Alter des Patienten, der Hämodynamik, dem Grad der Trikuspidalklappeninsuffizienz und vor allem dem Schweregrad der Ebstein- Anomalie.

Bei der körperlichen Untersuchung fallen ein fixierter und atemunabhängiger gespaltener 2. Herzton und ein systolisches Herzgeräusch auf. Zudem kann ein „Gemurmel“ bei Auskultation hörbar sein.

Der Vena jugularis Puls zeigt abhängig vom Schweregrad der Trikuspidalklappenregurgitation eine große V-Welle, welche mit der Vorhoffüllung korreliert ³¹.

In der fetalen Phase kann eine schwere Form der Ebstein-Anomalie zu Kardio-

megalie, Hydrops fetalis und Tachyarrhythmien führen^{56 61}.

Neugeborene präsentieren sich mit Zyanose, einer kongestiven Herzinsuffizienz und Kardiomegalie, welche zum Tode führen kann⁶¹.

Kinder über 10 Jahren und Erwachsene fallen überwiegend zunächst mit kardialen Arrhythmien auf. So zeigen etwa 25% der Patienten im EKG eine akzessorische Leitungsbahn, das WPW-Syndrom¹⁹. Erwachsene zeigen oft eine eingeschränkte Belastbarkeit, Müdigkeit oder Symptome einer Rechtsherzinsuffizienz.

Bei Vorhandensein eines Rechts-Links-Shunt über ein PFO oder ASD kann es als Komplikation zu einer paradoxen Embolie oder einem Hirnabszess kommen. Zudem steigt die Rate des plötzlichen Herztodes an¹².

1.1.5 Therapie

Medikamentöse Therapie

Die meisten der älteren Kinder und Erwachsenen mit einer Ebstein- Anomalie sind a- oder oligosymptomatisch¹³.

Arrhythmien werden mit den üblichen Antiarrhythmika wie Betablocker, Flecainid oder Amiodaron, bei mehr als der Hälfte der Patienten aber mit einer Kombination aus zwei oder mehr Antiarrhythmika behandelt⁷².

Schwer kranke Neugeborene mit Ebstein- Anomalie werden mit Prostaglandin E1 zum Offenhalten des Ductus Botalli therapiert.

Die Rechtsherzinsuffizienz wird mit Diuretika behandelt, bei Patienten mit bekannter Linksherzinsuffizienz muss zusätzlich der Afterload reduziert werden.

Eine häufig bei Ebstein-Patienten bestehende akzessorische Leitungsbahn, dem Wolff-Parkinson-White-Syndrom, kann durch die Katheterablation beseitigt werden. Ein vorhandenes PFO oder ASD kann interventionell verschlossen werden unter der Bedingung, dass die rechtsventrikuläre Funktion normal ist und keine höhergradige Trikuspidalklappeninsuffizienz besteht.

Chirurgische Therapie

Die erste erfolgreiche chirurgische Therapie eines Patienten mit Morbus Ebstein wurde 1962 von Barnard beschrieben und bestand in einem prothetischen Ersatz der

Trikuspidalklappe⁷. Dem folgten die ersten Rekonstruktionsversuche von Hardy nach der gleichnamigen Hardy-Plastik im Jahre 1964³⁴. In den 70er Jahren wurde am Deutschen Herzzentrum München ein Operationsverfahren entwickelt, welches in der Rotation des anterioren Segels und der Formierung einer monokuspiden Trikuspidalklappe bestand. Der Vorteil dieses Verfahrens lag in der geringen operativen Mortalität von 5% und guten hämodynamischen Ergebnissen. Es war das einzige Verfahren, welches ohne Plikation, weder longitudinal noch vertikal, auskam und damit das Myokard des rechten Ventrikels maximal schonte⁴. Carpentier nutzte mit seinen Kollegen eine longitudinale Plikation zur Verkleinerung des atrialisierten Anteils des rechten Ventrikels mit Anuloplastie¹¹. Ähnliches wurde von Danielson angewandt¹⁷. Ein neues Verfahren von DaSilva wurde 2004 publiziert. Es verbindet die Verkleinerung des rechten Ventrikels mittels longitudinaler und horizontaler Plikation und die exzessive Gewinnung von Trikuspidalklappensegelmateriale mit der Formung einer komplett neuen Cone (tütenartigen) Trikuspidalklappe¹⁶.

Die Indikationen zur chirurgischen Therapie beinhalten solche Patienten die Symptome aufweisen, wie etwa Zyanose, eingeschränkte körperliche Belastbarkeit, fehlendes adäquates Gedeihen und Wachstum, das Vorhandensein von paradoxen Embolien, ebenso ein gespreiztes PFO oder eine Zunahme der Herzgröße in Verbindung mit Vorhof-Tachyarrhythmien. Dank der neuen Möglichkeiten der Trikuspidalklappenrekonstruktion kann die Operation auch bei asymptomatischen Patienten, die eine hohe Wahrscheinlichkeit eines guten chirurgischen Ergebnisses aufbieten und eine hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz aufweisen indiziert sein.

Zur Bestimmung des richtigen OP-Zeitpunktes sind jährliche Belastungsuntersuchungen wie Spiroergometrie, eine klinische Untersuchung in Verbindung mit einer Echokardiographie und additiv zur Sicherung der Indikation eine Kernspintuntersuchung mit Volumetrie beider Ventrikel hilfreich.

Zur Indikationsstellung gibt es verschiedene Vorschläge. Augustin zeigte im Jahr 1998, dass die Indikationsstellung zur operativen Therapie bei einem New York Heart Association (NYHA) Stadium II und einem HTQ < 0,65 gestellt werden sollte, da ab dem NYHA III und einem HTQ von über 0,65 das Risiko für postoperatives Versterben steigt⁵.

Grundsätzlich sollte sie gestellt werden, wenn Symptome wie eine Zyanose

auftreten, die körperliche Belastbarkeit abnimmt und sich beim Kind das Wachstum stagnierend zeigt. Zudem wenn die Größe des rechten Herzens progredient zunimmt und die systolische Funktion abnimmt ².

1.2 Die Physiologie des Herzens bei Gesunden

Grundsätzlich hängt die ventrikuläre systolische Funktion von der Kontraktilität, der Vorlast und der Nachlast ab. Dabei steht der Begriff Vorlast für das enddiastolische Volumen oder den enddiastolischen Druck in den Kammern. Nachlast ist der Widerstand, gegen den das Herz anpumpen muss. Zudem wird die Funktion beeinflusst durch den Herzrhythmus, die Synchronität der ventrikulären Kontraktion und die gegenseitige Abhängigkeit der Herzkammern. Die Abhängigkeit besteht zum Beispiel darin, dass die systolische Funktion des linken Ventrikels durch eine exzessive Füllung des rechten Ventrikels beeinflusst werden kann ^{79 24 37 64}.

Verglichen mit dem linken füllt sich der rechte Ventrikel schneller, dessen Kontraktion ist aber erst nach der Kontraktion des linken Ventrikels beendet. Das liegt zum einen daran, dass die Relaxationszeit kürzer ist, aber die Füllungsgeschwindigkeiten (E- und A-Wellen) langsamer sind ^{32 33}.

Die Regulation der Herzaktion erfolgt durch die Herzfrequenz, den Frank-Starling-Mechanismus und das autonome Nervensystem (Sympathikus und Parasympathikus). Der Sympathikus, dessen Transmitter Acetylcholin und Noradrenalin sind, bewirkt insgesamt eine Leistungssteigerung des Organismus während einer Stresssituation. Er ist verantwortlich für die Erhöhung der Herzfrequenz (positiv chronotrop), die Verkürzung der Relaxationszeit in der Diastole (positiv lusitrop) und für die Steigerung der Überleitungsgeschwindigkeit im AV-Knoten (positiv dromotrop). Zudem wird durch den vermehrten Einstrom von Calcium die Muskelkontraktion des Herzens während der Systole potenziert (positiv inotrop). Anders verhält es sich mit dem Parasympathikus, welcher über den Nervus vagus die autonomen Funktionen des Herzens steuert. Der Transmitter Acetylcholin bewirkt an den Neuronen des Herzens einen Abfall der Herzfrequenz (negativ chronotrop), eine Erniedrigung der Überleitungsgeschwindigkeit am AV-Knoten (negativ dromotrop) und setzt die Erregbarkeit der Herzmuskeln ab (negativ inotrop).

Auch der Frank-Starling-Mechanismus wirkt sich auf die Funktion des Herzens aus und beschreibt einen ebenfalls autonomen Regelkreis. Er begründet sich darin, dass in einem bestimmten physiologischen Rahmen bei einer Erhöhung des end-diastolischen Volumens beziehungsweise der Vorlast, die Muskelzellen in einem bestimmten Verhältnis zueinander überlappen und somit eine optimale Kraft aufwenden können um das erhöhte Volumen zu befördern. Geregelt ist das Verhältnis in beiden Herz-hälften gleich, damit diese stets das gleiche Schlagvolumen befördern. Der Frank-Starling-Mechanismus dient somit dazu auf kurzfristige Änderungen der Vor- oder Nachlast zu reagieren ⁶⁸.

1.3 Die Pathophysiologie des Herzens beim Morbus Ebstein

Da bei der Ebstein-Erkrankung das rechte Herz morphologisch verändert ist, sind die hämodynamischen Auswirkungen der Herzfunktion anders als beim Gesunden. Die bei der Malformation bestehenden Veränderungen können, wie bereits beschrieben zu einer Trikuspidalklappeninsuffizienz und/oder –stenose, einer Pulmonalstenose führen und einen Vorhofseptumdefekt (ASD), ein persistierendes Foramen ovale (PFO) oder einen Ventrikelseptumdefekt (VSD) aufweisen. All diese Charakteristika führen zu einer Volumen und/oder Druckbelastung des rechten Ventrikels ¹².

Besteht eine Ebstein-Anomalie mit einer Trikuspidalklappeninsuffizienz, so kommt es während der Systole zu einer Regurgitation des Blutes aus dem rechten Ventrikel in den rechten Vorhof. Das führt zu einer Volumenbelastung und Vergrößerung des rechten Vorhofs und somit einem Rückstau in das venöse System. In der Vergrößerung des rechten Vorhofs begründet sich auch die Entstehung von Vorhoffarrhythmien. Zusätzlich kommt es aber auch zu einer Volumenbelastung des rechten Restventrikels mit einer nachfolgenden Dilatation.

Die Trikuspidalklappenstenose ist charakterisiert durch eine Verkleinerung der Öffnungsfläche der Klappe. Eine Stenose führt dazu, dass weniger Blut aus dem rechten Vorhof in den rechten Ventrikel gelangt. Zudem staut sich das Blut im rechten Vorhof und führt ebenfalls zu seiner Vergrößerung. Ist das Volumen im rechten Ventrikel zu klein, kann er kein ausreichendes Volumen in die Pulmonalarterie befördern, was in einer Verringerung des Herzzeitvolumens (HZV), welches definiert ist als Herzfrequenz (HF) * Schlagvolumen (SV) mündet und somit zu einer

verringerten Leistungsfähigkeit des Patienten führt. Eine Trikuspidalklappenstenose und -regurgitation führen somit zu einer Vorhofdilatation¹³.

Besteht bei der Ebstein-Anomalie zusätzlich ein PFO oder ein ASD, kann es bei Volumen- oder Drucküberlastung durch die Trikuspidalklappeninsuffizienz beziehungsweise –stenose zu einem Rechts-Links-Shunt kommen. Bei Vorliegen einer normalen physiologischen Hämodynamik führt ein PFO oder ASD aufgrund des höheren Druckes im linken Vorhof und Ventrikel zu einem Links-Rechts-Shunt. Bei einer Ebstein- Anomalie kommt es aber wegen der Trikuspidalklappeninsuffizienz und/oder –stenose zu einem Druckanstieg im rechten Vorhof und Ventrikel und damit zu einem Rechts- Links-Shunt. Dies führt einer Zyanose, welche charakterisiert ist durch eine Sauerstoffsättigung unter 90%.

1.4 Die technische Beurteilung der Herzfunktion

Um die Funktion des Herzens beurteilen zu können, bedient man sich meist zweier wichtiger Methoden, der Echokardiographie und der kardialen Magnetresonanztomographie (CMRT).

Zudem kann die Belastbarkeit objektiv mittels einer spiroergometrischen Untersuchung bestimmt werden. Die Bestimmung des NT-pro-BNP dient zur Detektion einer eventuellen Druck- oder Volumenbelastung der Vorhöfe und somit einer Herzinsuffizienz.

1.4.1 Echokardiographie

Die Echokardiographie hat die größte Bedeutung in der nichtinvasiven Diagnostik der Ebstein-Anomalie. Sie erlaubt eine Beurteilung der Trikuspidalklappe, der Größe und Funktion des rechten Herzens^{24 66 31}. Zudem können eine Regurgitation der Trikuspidalklappe und assoziierte Fehlbildungen dargestellt werden⁶⁰.

Der Vorteil der Echokardiographie liegt in der schnellen Verfügbarkeit und in den geringen Kosten. Mit ihr lässt sich die Einteilung der Schweregrade nach Celermajer et al oder Carpentier vornehmen^{11 12}.

Des Weiteren ist die Echokardiographie hilfreich für die Indikationsstellung zur operativen Therapie.

Die beste Darstellung der Malformation der Trikuspidalklappe erhält man im apikalen Vierkammerblick¹³. Erkennbar ist der vergrößerte rechte Vorhof, die fehlerhafte Befestigung der Segelklappe und die Größe des atrialisierten rechtsventrikulären Anteils des rechten Herzens. Zudem lassen sich Aussagen machen über die Größe, muskuläre Dicke, Klappenfunktion und Auswurfleistung des linken Herzens.

Im M-Mode sieht man eine paradoxe Beweglichkeit der anteroseptalen Trikuspidalklappenteils.

Um die systolische Funktion des rechten Herzens abzuschätzen, bedient man sich zum Beispiel der Messung der Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE). Diese wird im M-Mode gemessen und beschreibt die systolische Bewegung des lateralen Annulus der Trikuspidalklappe in Richtung des Apex von der Enddiastole

bis zur Endsystole⁹. Ihr Normwert liegt bei über 20 mm, eine TAPSE unterhalb von 18 mm weist auf eine systolische RV-Dysfunktion hin^{54 26 62}. Zudem korreliert die TAPSE mit der fractional area change (FAC), die mithilfe der 2D-Echokardiographie und der Formel $EDV-ESV/EDV$ ermittelt werden kann^{62 42}. Die Reduktion der Geschwindigkeit des Trikuspidalklappenannulus ist assoziiert mit der Schwere einer RV- Dysfunktion⁵³.

Um die diastolische Funktion des rechten Ventrikels zu bestimmen, bedient man sich des Pulsed-waved-Dopplers. Mit ihm kann die E/A-Ratio ermittelt werden. Diese beschreibt das Verhältnis zwischen der frühen (E-Welle) und der späten (A-Welle) Kammerfüllungsgeschwindigkeit⁶⁷. Nach den Empfehlungen der American Society of Echocardiography zeigt eine E/A-Ratio $< 0,8$ eine geminderte Relaxation und eine E/A-Ratio $> 2,1$ die restriktive Füllung des rechten Ventrikels⁶². Mit der myokardialen Gewebe-Doppleruntersuchung (TVI) kann die quantitative Geschwindigkeit des Herzmuskelgewebes, sowohl in der Systole, wie auch in der Diastole, ermittelt werden. Parameter wie Versatz, Deformation und die Dehnungsgeschwindigkeit sind hier von Bedeutung⁵².

Die Trikuspidalklappen-Regurgitation kann mittels Farbdoppler festgestellt und gemessen werden. Mit dieser Technik kann der genaue Ursprung der Regurgitation, die Jetfläche, ihre Weite (Vena contracta) und der PISA-Radius bestimmt werden⁸⁰. Die Jetfläche zeigt hierbei die Ausbreitung des Insuffizienzjets in cm^2 , die Vena contracta stellt die Breite des Insuffizienzjets dar. Der PISA-Radius basiert auf der hämodynamischen Vorstellung, dass im Flussfeld des im vor dem Klappenleck beschleunigenden systolischen Blutstroms orthogonal zur Flussrichtung hemisphärische Areale gleicher Geschwindigkeit existieren, die man PISA nennt. Diese Areale sind zwiebelschalenartig angeordnet, werden also in Richtung auf das Klappenleck kleiner, während die Flussgeschwindigkeit kontinuierlich zunimmt. Die PISA-Methode ist ein indirektes Verfahren zur Bestimmung von Flussvolumina⁶. Mit Hilfe der Klappenmorphologie, der rechtsatrialen und rechtsventrikulären Größe, des Flussprofils der Vena hepatica und der CW-Signalintensität im Verhältnis zum Trikuspidalklappen-Vorwärtsfluss kann so der Schweregrad der Trikuspidalklappeninsuffizienz quantifiziert werden.

Zudem kann ein eventuell assoziierter Shunt auf Vorhofebene dargestellt werden⁴¹. Ein wichtiger Nachteil der Echokardiographie liegt in der eingeschränkten Beurteil-

barkeit des rechten Ventrikels ⁵⁹.

Dies ist begründet durch die Position direkt hinter dem Sternum, welches eine Beurteilung mittels Echokardiographie häufig schwierig macht. Zudem kann die Morphologie des rechten Ventrikels nicht gut beurteilt werden, da nie alle drei Anteile in einer Ebene zu sehen sind.

Tabelle 1: Graduierung der Trikuspidalklappeninsuffizienz beim Erwachsenen⁸⁰

Parameter	Geringe TI	Mäßige TI	Schwere TI
Klappenmorphologie	normal	normal oder pathologisch	pathologisch, flail leaflet, mangelnde Koaptation
RV-/RA-/IVC-Größe	normal	normal oder vergrößert	vergrößert
Vena contracta (cm)	-	≤0,7	>0,7
Flussprofil der Vena hepatica	überwiegend systolisch	systolische Abflachung	systolische Flussumkehr
Zentrale Jetfläche (cm²)	<5	5-10	>10
PISA-Radius (cm)	<0,5	0,6-0,9	>0,9
CW-Signalintensität im Verhältnis zum TK-Vorwärtsfluss	schwaches Signal	mäßig intensives Signal	intensives Signal

CW= Continuous wave Doppler, IVC=Vena cava inferior, TI=Trikuspidalklappeninsuffizienz, TK=Trikuspidalklappe, RA=rechter Vorhof, RV=rechter Ventrikel

1.4.2 Kardiale Magnetresonanztomographie (CMRT)

Die Magnetresonanztomographie ist ein bildgebendes Verfahren, mit dem Schnittbilder des menschlichen Körpers angefertigt werden können. Sie basiert auf der Anwendung von Magnetfeldern und den Prinzipien des Kernspins. Wegen der oftmals besseren Darstellbarkeit des Gewebes durch die Schichtung erlaubt die Kardiale Magnetresonanztomographie (CMRT) eine gute Aussage über die Größe der Vorhöfe und Ventrikel, den Blutfluss und die atrialen und ventrikulären Volumina des Herzens ⁶⁰. Vogel hat im Jahre 1997 publiziert, dass die endsystolischen Volumenberechnungen mit der Magnetresonanztomographie genauer sind als mit der Dreidimensionalen Echokardiographie ⁷⁶. Gleiches gilt auch für die Bestimmung

der Muskelmasse, da sich Strukturen, wie das Epikard, im MRT besser darstellen lassen. Zudem kann die Morphologie des Herzens mittels 3-D-Rekonstruktion exakt bestimmt werden ⁵⁹.

Die CMRT dient als Goldstandard in der Messung der rechtsventrikulären Funktion, da nur mit dieser Methode die enddiastolischen und endsystolischen Volumina gemessen werden können. Für die Volumetrie in der CMRT kann die systolische Herz-funktion mit der Ejektionsfraktion (EF) und dem endsystolische Volumenindex (ESVI), die diastolische Funktion mit dem enddiastolische Volumenindex (EDVI) beschrieben werden. Die Volumenindices werden aus den absoluten Volumina und der Körperoberfläche (ml/m^2) berechnet. Zudem werden das Schlagvolumen (SV) der Aorta und der Pulmonalarterie (PA), beziehungsweise deren Indices (HZVI) bestimmt, um die kardiale Auswurfleistung zu ermitteln und zu vergleichen.

1.5 Zielsetzung

Wie bereits beschrieben ist die Ebstein-Anomalie mit einem Prozent unter den angeborenen Herzfehlern eine sehr seltene Erkrankung des rechten Herzens und bisher auch wenig untersucht.

Ziel dieser Studie ist die Bestimmung der Hämodynamik und Funktion beider Ventrikel bei der Ebstein- Anomalie.

Nach dem heutigen Stand der Wissenschaft wurden bisher keine Daten zur Hämodynamik des Herzens an größeren Patientenkollektiven mit Morbus Ebstein verglichen mit altersentsprechenden herzgesunden Probanden erhoben.

2. Patienten, Probanden und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Insgesamt konnten 76 Patienten an der Studie teilnehmen. Die Einschlusskriterien für die Aufnahme ins Patientenkollektiv waren eine diagnostizierte Ebstein-Anomalie und die Fähigkeit der Patienten an den Untersuchungen teil zu nehmen.

Ausgeschlossen wurden Ebstein-Patienten, bei denen Kontraindikationen für die Untersuchungen, wie die CMRT, bestanden oder die CMRT/Echokardiographie nicht durchgeführt werden konnte.

Bei allen 76 Patienten wurde eine CMRT und eine komplette echokardiographische Untersuchung einschließlich myokardialer Doppler- Echokardiographie durchgeführt. Die klinische Beurteilung der Herzinsuffizienz erfolgte nach der Einteilung der New York Heart Association (NYHA). Die teilt die klinisch ausgeprägte Herzinsuffizienz in 4 Stadien ein. NYHA I bedeutet, dass eine Herzerkrankung vorliegt, diese aber ohne körperliche Limitation besteht. NYHA II beschreibt die Herzerkrankung mit leicht eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit, NYHA III mit beträchtlicher Einschränkung. NYHA IV bedeutet, dass der Patient bereits eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit in Ruhe und somit ohne Belastung aufweist.

Zudem erhielten 61 Patienten eine Röntgenuntersuchung des Thorax, woraus der Herz-Thorax-Quotient ermittelt werden konnte und ein Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG).

2.2 Probandenkollektiv

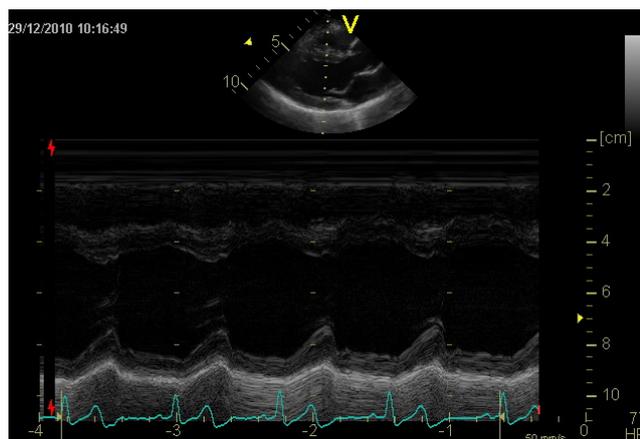
76 Probanden geschlechts- und altersentsprechend zu den Patienten im Verhältnis von 1:1 konnten für einen Vergleich der Echokardiographie und Magnetresonanztomographie gewonnen werden. Alle Probanden haben an einer echokardiographischen und magnetresonanztomographischen Untersuchung teilgenommen.

2.3 Untersuchungsmethoden

2.3.1 Transthorakale Echokardiographie (TTE)

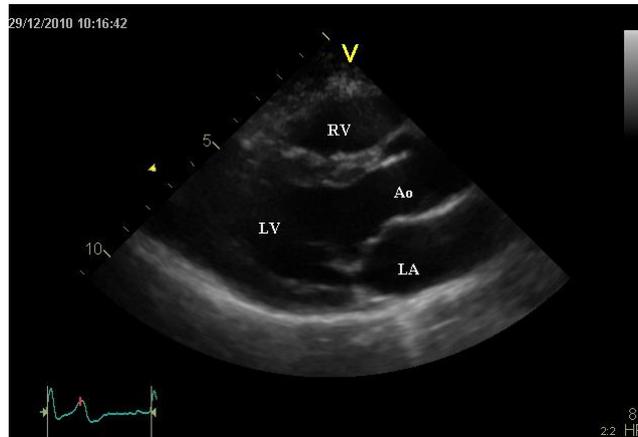
Die echokardiographische Untersuchung unserer Ebstein-Patienten und der Probanden wurde mit einem General Electric Vingmed Vivid 7 Ultraschallgerät (GE, Vingmed, Horten, Norwegen) und einer Multifrequenz-Sonde (2-5 Hz) durchgeführt. Die Daten wurden digital erfasst und auf einem internen Server gespeichert. Somit konnten diese nachträglich analysiert werden. Die Ultraschalluntersuchung verlief nach einem standardisierten Schema. So waren die Standardebenen nach der American Society of Echocardiography vorgegeben⁶². Zunächst wurde das Herz in der parasternalen langen Achse (LAX) aufgenommen (Abb.4).

Abb. 4 LAX M-Mode zur Bestimmung der EF, EDV und ESV²¹



In diesem Bild kann dann mittels des M-Modes die linksventrikuläre Funktion mit seiner Ejektionsfraktion (EF), endsystolisches (ESV) und enddiastolisches Volumen (EDV) mit der Teichholz-Formel bestimmt werden. Zudem kann man in LAX den atrioventrikulären Durchmesser (AV-Diameter) ermitteln (Abb.5).

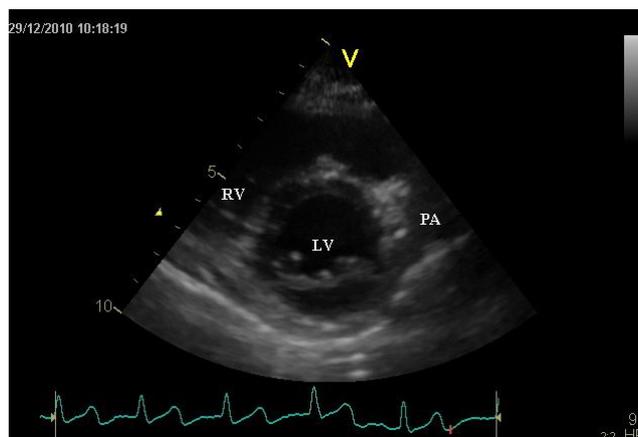
Abb. 5 LAX-Aufnahme zur Bestimmung des AV-Diameters ²¹



Ao=Aortenbogen, LA=linker Vorhof,
LV=linker Ventrikel, RV=rechter Ventrikel

Durch eine Drehung des Schallkopfes um 90° erhält man die parasternale kurze Achse (SAX) (Abb. 6), die zur Bestimmung der Pulmonalklappenfunktion geeignet ist. Dazu nutzt man den Continuous-wave-Doppler, womit sich das Spektrum der Dopplerfrequenzen beziehungsweise der Geschwindigkeiten bestimmen lässt ²³. Gemessen wurde die Flussgeschwindigkeit und der Druckgradient (PG) über der Pulmonalklappe.

Abb. 6 SAX-Aufnahme des linken Ventrikels ²¹



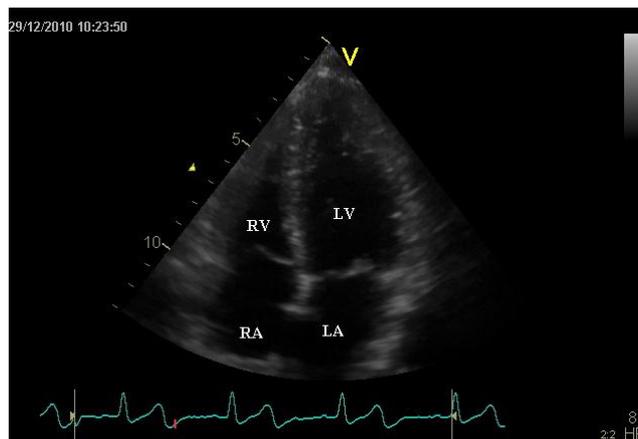
LV=linker Ventrikel, PA=Pulmonalarterie,
RV=rechter Ventrikel

Um die Klappenringbewegungen von Trikuspidal- und Mitralklappe, sowie des interventrikulären Septums zu messen, wurde ein Vierkammerblick mit drei konsekutiven Herzzyklen benötigt. Der Vierkammerblick stellt den rechten und linken Ventrikel, wie auch den rechten und den linken Vorhof dar (Abb. 7).

Die Annulusbewegung der Trikuspidalklappe (TAPSE) und der Mitralklappe (MAPSE) entspricht der Distanz der Bewegung des Klappenannulus von der Enddiastole bis zur Endsystole.

Der Durchmesser des Trikuspidalklappenringes wurde ebenfalls im Vierkammerblick bestimmt. Dafür wurde eine Distanz vom lateralen zum medialen Klappenannulus in der Enddiastole gemessen.

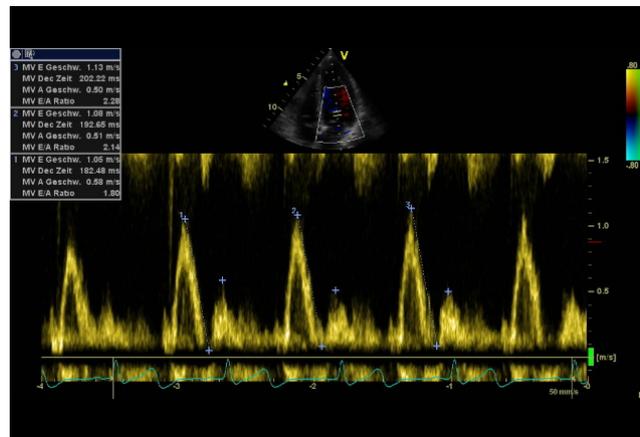
Abb. 7 Vierkammerblick ²¹



LA=linker Vorhof, LV=linker Ventrikel,
RA=rechter Vorhof, RV=rechter Ventrikel

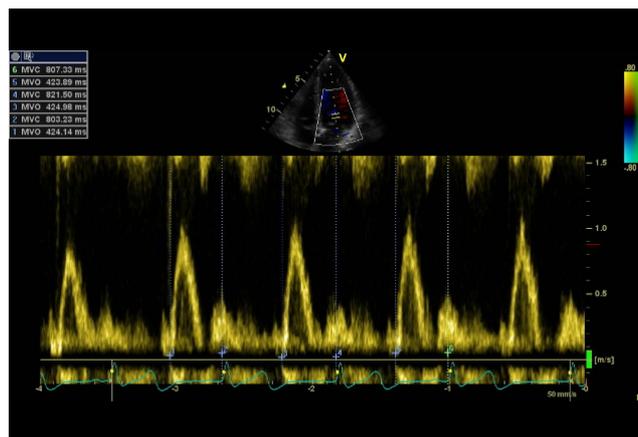
Die E- und A-Welle, sowie die Dezelerationszeit des Einstroms über der Trikuspidal- und Mitralklappe wurden mithilfe des Pulse-waved-Dopplers bestimmt (Abb. 8).

Abb. 8 Pulse-waved-Doppler der Mitralklappe zur Bestimmung der E- und A-Welle und Dezelerationszeit²¹



Um die Geschwindigkeiten des Myokards in der Gewebedoppler-Untersuchung zu bestimmen, mussten zusätzlich Zeitmarker für die Aortenklappenöffnung und den Aortenklappenschluss, sowie Mitralklappenöffnung und Mitralklappenschluss ermittelt werden (Abb. 9). Dies geschah durch Festlegung der Zeitmarker in den Pulse-waved-Doppler-Bildern der Aorten- und Mitralklappe.

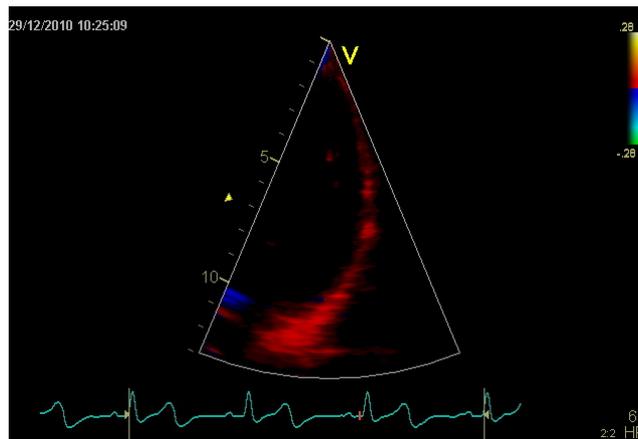
Abb. 9 Pulse-waved-Doppler der Mitralklappe mit der Bestimmung der Zeitmarker²¹



MVC=Mitralklappenschluss, MVO=Mitralklappenöffnung

Zudem wurden für die TVI die freien Wände des rechten, linken Ventrikels und das Septum im Vierkammerblick mit der Gewebedoppler-Einstellung aufgenommen (Abb. 10). Diese Aufnahmen erfolgten auch für die lange und kurze parasternale Achse (LAX und SAX).

Abb. 10 TVI-Aufnahme der freien Wand des linken Ventrikels ²¹



2.3.2 Tissue Velocity Imaging (TVI, Gewebedoppler)

Für die Ebstein-Studie wurde mit der EchoPAC PC Software Version 7.1.2 von der Firma General Electrics gearbeitet.

Mit dem TVI und Speckle Tracking kann man den Strain in Prozent, die Strain Rate in 1/Sekunde und die Gewebegeschwindigkeit in cm/s bestimmen.

Der Strain ist eine Messung der myokardialen Deformation und beschreibt die Veränderung der Länge L eines myokardialen Segmentes zu ihrer Ausgangslänge L_0 . Die Strain Rate beschreibt die Veränderung der Länge des Myokards über die Zeit ⁴⁹. Da sich die Muskelfasern und somit das Myokard in der Systole verkürzen, ergeben sich negative Werte in der longitudinalen und zirkumferentiellen Achse. Andersherum verhält es sich in der Diastole ⁵¹.

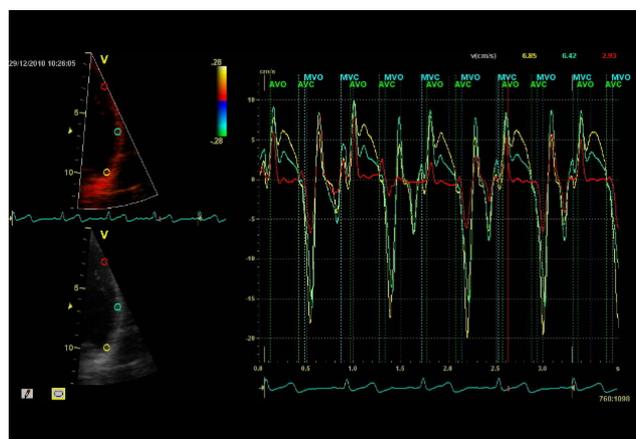
Dargestellt werden Strain und Strain Rate graphisch in einer Kurve über den Herzzyklus. Dabei stellt die Strain-Kurve die maximale Dehnung des Myokards zwischen Enddiastole und Endsystole dar. Die Kurve der Strain-Rate folgt einem

typischen Verlauf mit einem maximalen negativen Peak S in der Systole und zwei maximalen positiven Peaks E und A in der Diastole. Die S-Welle kennzeichnet die systolische Kontraktion, entweder als Gewebesgeschwindigkeit oder als Strain beziehungsweise Strain Rate. Der passive Einstrom des Blutes in den linken Ventrikel in der Diastole zeigt die E-Welle, die A-Welle entsteht durch aktive Vorhofkontraktion und fehlt somit zum Beispiel beim Vorhofflimmern. In unserer Auswertung haben wir die maximalen Werte der S-, E-, und A-Welle benutzt. TVI wurde für die kurze (SAX) und lange Achse (LAX) des linken Ventrikels angewandt, zudem für das Septum, die freie Wand des linken und die freie Wand des rechten Ventrikels. Bestimmt wurden jeweils der Strain, die Strain Rate und die Geschwindigkeit. Für LAX und SAX des linken Ventrikels wurde jeweils nur ein Marker für die ROI (region of interests) im basalen Segment platziert. Für die freien Wände und das Septum (SEPT) wurden drei Marker für die ROIs benötigt, einer im basalen, einer im medialen und einer im apikalen Segment.

Um eine möglichst exakte Messung zu erhalten, musste die Frame Rate bei der Untersuchung über 180 Bildpunkten pro Sekunde betragen (Abb.11).

Platziert wurden die ersten Marker im Moment der ersten Aortenklappenöffnung. Diesem Punkt wird eine Art Anker zugewiesen. Dieser Anker dient als ein stationärer Punkt der Marker. Beim Aortenklappenschluss wurde ein weiterer Anker gesetzt

Abb. 11 Tracking der myokardialen Geschwindigkeiten freien Wand des linken Ventrikels mithilfe 3 Marker²¹

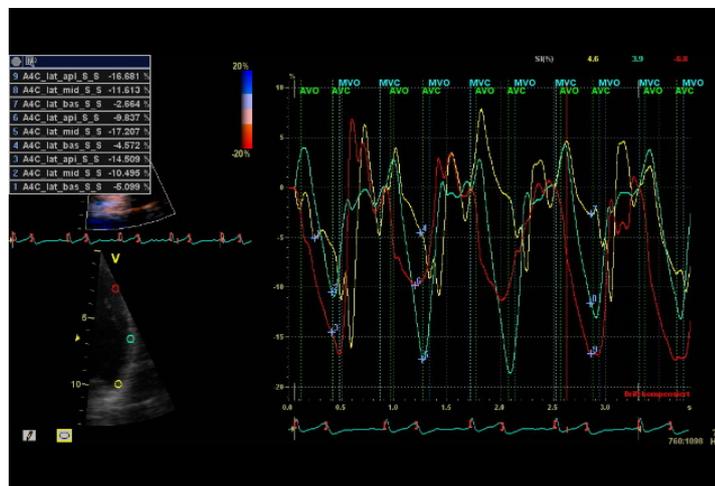


gelb=basales Segment, blau=mittleres Segment,
rot=apikales Segment

Man verfolgt das Myokard in gleicher Weise mehrere Herzzyklen lang (Tracking), bis ein homogener und exakter Verlauf der Myokardbewegung durch die platzierten Marker wiedergegeben werden kann.

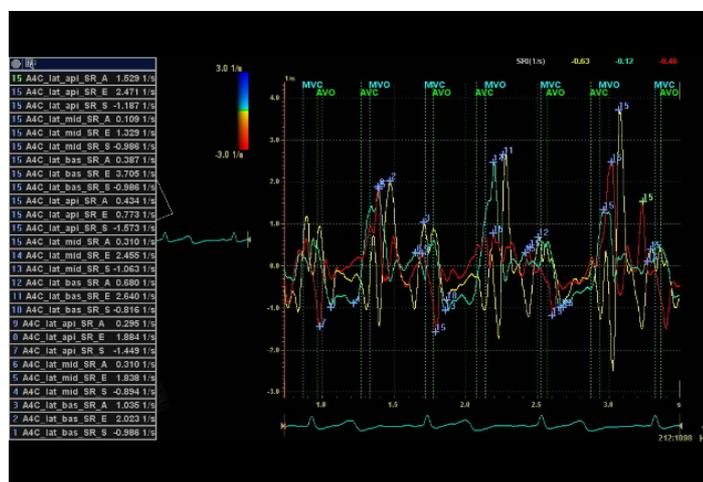
Anschließend wurden der Strain und die Strain Rate (für SAX und LAX nur basal, für LV, RV und SEPT sowohl im basalen, als auch im mittleren und apikalen Segment) jeweils für drei Herzzyklen für jedes Segment bestimmt. Der Strain im Vierkammerblick für den linken und rechten Ventrikel, wie für das Septum sollte negativ sein.

Abb. 12 Bestimmung des Strain der freien Wand des linken Ventrikels ²¹



gelb=basales Segment, blau=mittleres Segment, rot=apikales Segment

Abb. 13 Bestimmung der Strain Rate der freien Wand des linken Ventrikels ²¹



gelb=basales Segment, blau=mittleres Segment, rot=apikales Segment

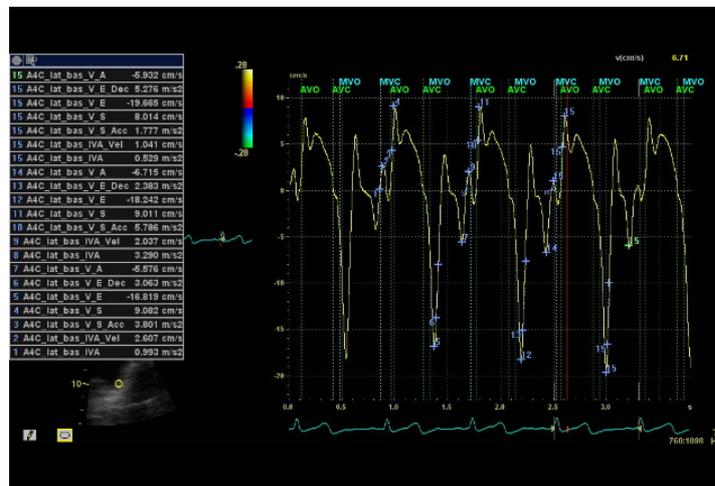
Für die LAX- und SAX-Aufnahme sollte der Strain positiv sein. Analog dazu ist S-peak der Strain Rate im Vierkammerblick negativ, E-peak und A-peak positiv. In der LAX- und Sax-Einstellung ist S-peak positiv, E-peak und A-peak negativ (Abb. 12 und 13).

Die Gewebegeschwindigkeit wurde in cm/s gemessen. Dabei wurde die Beschleunigung der isovolumetrischen Akzeleration in m/s^2 (IVA) und die Geschwindigkeit der IVA in cm/s (IVA_Vel) bestimmt (Abb. 14). Bedingung für die Messung dieser zwei Parameter war, dass die IVA positiv ist. War sie unter 0, wurde die Messung ausgeschlossen, da die IVA die isovolumetrische Akzeleration und somit einen positiven Druckanstieg in den Vorhöfen beschreibt.

Anschließend wurde die maximale Beschleunigung in der Systole (V_S_Acc) in m/s^2 und die maximale Geschwindigkeit von Peak-S (V_S) in cm/s ermittelt.

In der Diastole wurde die maximale Geschwindigkeit und die maximale Beschleunigung von Peak E (V_E), sowie nur die maximale Geschwindigkeit von Peak A (V_A) gemessen.

Abb. 14 Bestimmung der IVA, der V_S_Acc, V_S, V_E und V_A ²¹



2.3.3 Zweidimensionales Speckle-Tracking (2D-Strain)

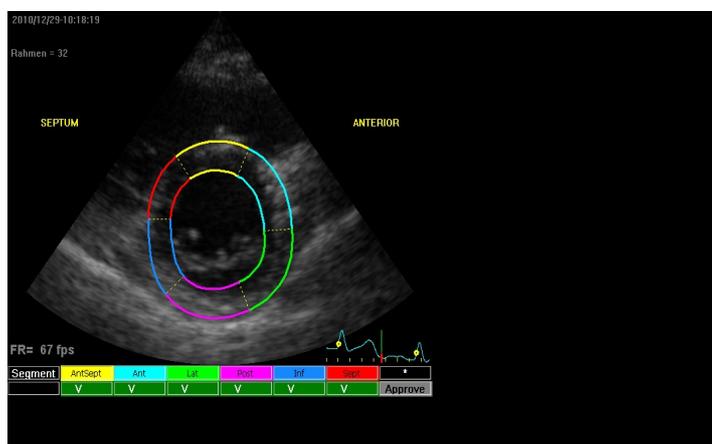
Für die Auswertung der Zweidimensionalen Echokardiographie (2D) wurde jeweils ein Bild in der kurzen Achse (SAX) des linken Ventrikels und der Vierkammerblick für die Bestimmung der Strain und Strain rate des rechten und linken Ventrikels benötigt. Voraussetzung ist eine gute Bildqualität und die Darstellbarkeit der einzelnen Myokardsegmente.

Zum Starten der Analyse wurde im erweiterten Bedienfeld die Q-Analyse und zusätzlich der 2-D Strain ausgewählt.

Für die SAX-Aufnahme des linken Ventrikels wurde mit dem Tracking am Septum begonnen (gelb) und im Uhrzeigersinn mehrere Punkte entlang des Endokards markiert. Diese Punkte verbinden sich zu einer Linie, welche die region of interests (ROI) darstellt. Das semiautomatische Programm der EchoPAC PC Software informierte darüber, ob der Ventrikel korrekt getrackt ist. Ist dies der Fall, erscheint unter den sechs einzelnen Segmenten ein grüner Kasten mit einem V als Bestätigung (Abb. 15). Bei fehlerhaftem Tracking erscheint ein roter Kasten mit einem X. Daraufhin sollte man versuchen das ROI zu verschieben oder aber den Ventrikel komplett neu zu tracken.

Durch Betätigen des Buttons „Approve“ wurde das Tracking übernommen und man erhielt die Strain-Kurve (Abb. 16 und 17). Idealerweise sollten alle getrackten Segmente demselben Kurvenverlauf folgen.

Abb. 15 Getrackter linker Ventrikel in der SAX-Aufnahme ²¹



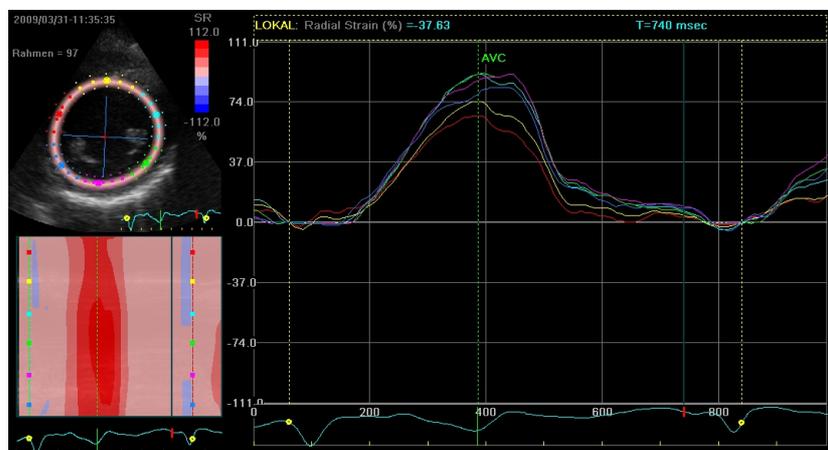
Gelb=AntSept, Hellblau=Ant, Grün=Lat, Pink=Post, Dunkelblau=Inf, Rot=Sept

Diese Kurven werden durch die Auswahl von „Ergebnisse“ bestätigt und sind jetzt zum Bearbeiten bereit. Es erscheinen die Kurven der sechs Segmente in verschiedenen Einstellungen.

Verwendet wurden in der kurzen Achse die Kurven der Circumferential Strain Rate (SrC), Radial Strain Rate (SrR) und die Rotationsrate (RotR).

In diesen drei Kurven wurden Peak S, Peak E und Peak A bereits vom Programm bestimmt.

Abb. 16 Typischer Kurvenverlauf eines getrackten linken Ventrikels in der SAX-Aufnahme ²¹



Erscheinen die Marker für Peak S, Peak E und Peak A vom EchoPac-Programm falsch platziert, können diese vom Untersucher manuell verschoben werden. Für die kurze Achse gilt, dass für SrC (Radius von SAX ändert sich) peak S negativ und peak E und A positiv sind, peak S bei SrR positiv und peak E und A negativ. Bei RotR ist peak S wiederum negativ, peak E und A sind positiv.

Jedes einzelne Segment wurde geöffnet und peak S, peak E und peak A gegebenenfalls korrigiert. Danach kann der Loop abgespeichert werden.

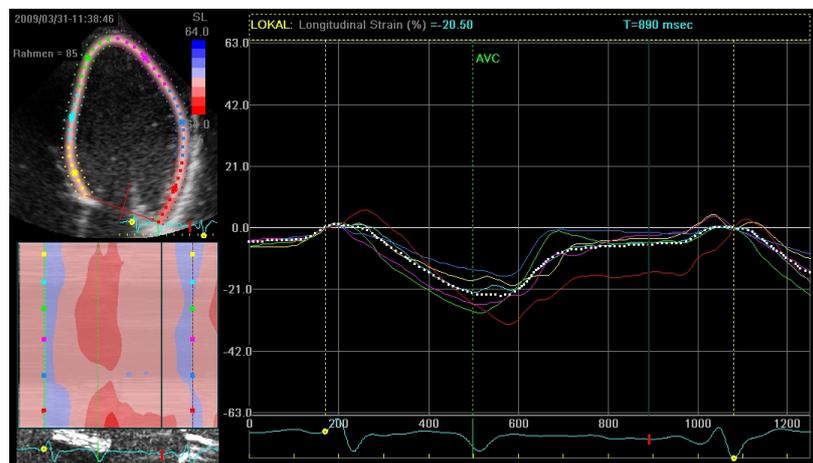
Im Vierkammerblick wurde ähnlich verfahren. Wir verfolgten im 4CH sowohl den rechten, als auch den linken Ventrikel. Begonnen wurde jeweils am Septum, im rechten Ventrikel gegen, im linken Ventrikel mit dem Uhrzeigersinn.

Ist die ROI korrekt verfolgt, wurde das Tracking bestätigt und die Kurvenverläufe aufgezeigt. Da es sich um die longitudinale Achse handelt, zeigten die Kurven einen gegensinnigen Verlauf zur kurzen Achse.

Im Vierkammerblick werteten wir die longitudinale Geschwindigkeit (VL) und die longitudinale Strain Rate (SrL) aus. Peak S sollte bei VL positiv, peak E und A negativ sein. Für die SrL gilt, dass peak S negativ und peak E und A positiv sind. Es wurde jedes der sechs Segmente bearbeitet und gespeichert.

Somit erhielten wir ein Excel-Tabellenblatt mit drei Datensätzen, jeweils eines für die kurze Achse, eines für den rechten Ventrikel und eines für den linken Ventrikel. Diese wurden von einem speziellen Konvertierungsprogramm in einer Tabelle zusammengeführt und lieferten die Ergebnisse des Speckle tracking.

Abb. 17 Typischer Kurvenverlauf eines getrackten des linken Ventrels im Vierkammerblick ²¹



2.3.4 Kardiale Magnetresonanztomographie (CMRT)

Für diese Arbeit wurden die CMRT-Untersuchungen mit einem serienmäßigen 1,5 Tesla CMR Scanner (MAGNETOM Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) durchgeführt.

Die Probanden und Patienten wurden unter Verwendung einer zwölfphasen Magnetspule auf dem Rücken liegend untersucht. Die Herzzyklen wurden mittels eines vektorkardiographischen Elektrokardiogramms aufgezeichnet.

Axiale Schnitte wurden ermittelt aus den koronaren und sagittalen Bildern mittels eines Satzes von orthogonalen Schnitten, um das Herz vom Diaphragma bis zur

pulmonalen Bifurkation abzudecken. Die axialen multiphasischen Sequenzen wurden mit einer Schichtdicke von 4,5, 6 oder 8 Millimeter gefahren, abhängig von Körpergewicht, mit 25 Phasen pro Herzzyklus, einem Schnitt während einer 8 bis 12-sekündigen Atempause nach der Expiration und einer Matrix von 192 x 192.

Rechts- und linksventrikuläre Volumina wurden errechnet aus den axialen Daten und denen der kurzen Achse mit Hilfe einer Software (Argus, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Die Phase der Enddiastole und Endsystole wurde unabhängig voneinander gewählt. Die Phase der Enddiastole wurde vom Untersucher als jene mit dem größten Volumen definiert, die der Endsystole mit dem kleinsten Volumen. In beiden Fällen, in der axialen wie der kurzen axialen Ebene wurde das Endokard in der Enddiastole und Endsystole nachgezeichnet. Die Papillarmuskeln und Trabekulae zählten dabei als Teil des Myokards und wurden vom Volumen ausgeschlossen. Die Analyse-Software konnte so anhand der Definition der Endokardgrenze das enddiastolische (EDV) wie auch das endsystolische Volumen (ESV) errechnen.

Des weiteren wurden der Fluss in der Aorta und Pulmonalarterie mit Hilfe der Phasen-Geschwindigkeits-CMRT gemessen. Eine konventionelle phasensensitive Echo-sequenz in einer schrägen Ebene lotrecht zur Aorta ascendens auf der Höhe des sinotubularen Übergangs und dem Hauptstamm der Pulmonalarterie.

Folgende Parameter wurden verwendet: Wiederholungszeit 25 Sekunden, Echo-Zeit 6 Millisekunden, flip angle 30°, Empfängerbandbreite 31,25 kHz, rechtwinkliger Blickwinkel 260 – 330 nm, matrix 256 x 256 mit einer dreimaligen Wiederholung²⁷.

2.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics 19 der Firma IBM.

Um die Mittelwerte der beiden Gruppen zu vergleichen, wurde der t-Test als parametrischer Test angewendet. Hierbei wurde der Mittelwert \pm Standardabweichung berechnet.

Der Mann-Whitney-Test als nicht-parametrischer Vergleichstest für nicht gepaarte Gruppen wurde angewandt, um gleichnamige Variablen zwischen zwei Gruppen zu vergleichen.

Er dient der Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen von zwei unabhängigen Stichproben. Dabei wird eine Nullhypothese angenommen, das heißt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den unabhängigen Stichproben besteht, oder sie wird abgelehnt. Wird diese abgelehnt und eine Alternativhypothese angenommen, bedeutet das, dass ein signifikanter Unterschied in den beiden Stichproben vorhanden ist. Diese Daten wurden als Median und Streuweite angegeben.

Der explorativen Datenanalyse entnommen wurden zusätzlich zur deskriptiven Statistik die Konfidenzintervalle, die Perzentilen und die Testung auf Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test, sowie der Test auf Homogenität der Varianz mit dem Levene-Test.

Grundsätzlich wurde für die Auswertung von einem statistischem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ausgegangen. Das bedeutet, dass alle vergleichenden Werte unter 0,05 für einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Probanden sprachen und die Nullhypothese verworfen werden konnte, alle darüberliegenden p -Werte nahmen die Nullhypothese an und verneinten somit einen Unterschied.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten- und Probandencharakteristika

Tabelle 1 zeigt die 1:1 alters-und geschlechtsentsprechenden Probanden zu den Ebstein-Patienten.

35 Ebstein-Patienten wurden bereits am Herzen operiert. Davon haben sich 27 Patienten einer einzelnen Operation unterziehen müssen. 18 Patienten erhielten eine Trikuspidalklappenplastik, drei einen Trikuspidalklappenersatz, ein Patient eine partielle cavopulmonale Anastomose (PCPC), vier Patienten einen ASD- oder PFO-Verschluss und ein Patient erhielt eine Mitralklappenplastik. Sieben Patienten erhielten weitere Operationen am Herzen. Bei sechs von ihnen wurde eine erneute Trikuspidalklappenplastik durchgeführt, einem Patienten wurde die Trikuspidalklappe ersetzt. Einem weiteren Patienten wurden nach dreimaliger Plastik der Trikuspidalklappe diese schließlich ersetzt.

Tabelle 2: Patienten- und Probandencharakteristika

	Probanden	n	Patienten	n	p-Wert
Alter (Jahre)	30 ± 16 (7 - 68)	76	30 ± 16 (6 - 69)	76	0,8
Gewicht (kg)	65 ± 18 (30,5 - 105)	76	66 ± 17 (23,8 - 114)	76	0,7
Größe (cm)	169 ± 13 (138 - 200)	76	167 ± 12 (125 - 191)	76	0,3
KO (kg/m²)	1,7 ± 0,3 (1,1 - 2,36)	76	1,7 ± 0,3 (0,9 - 2,38)	76	0,9
BMI (kg/m²)	22 ± 4,1 (15,2 - 33,9)	76	23 ± 4,6 (15,2 - 35,7)	76	0,2
Geschlecht (m/w)	31/45	76	31/45	76	

BMI=Body-Mass-Index (Gewicht (kg) / Größe² (cm²)), KO=Körperoberfläche (0,007184 * Größe^{0,725} Gewicht^{0,425})

Alle Daten werden dargestellt als Durchschnitt ± Standardabweichung und die Spannweite, das Geschlecht im Verhältnis männlich und weiblich.

Zusätzlich zu der in der Echokardiographie beurteilten anatomischen Schwere wurden die Patienten klinisch in die NYHA-Stadien eingeteilt. Ebenso werden aus dem EKG und der röntgenologischen Thorax-Aufnahme Parameter dargestellt.

Tabelle 3: NYHA-Einteilung Patienten

NYHA-Stadium	I	II	III	IV
Anzahl Patienten (Anteil in %)	40 (52,6)	26 (34,2)	10 (13,2)	0 (0)

NYHA=New York Heart Association

Tabelle 4: Anatomische Schwere Ebstein Patienten

Anatomische Schwere Ebstein	Leicht	Mittelschwer	schwer
Anzahl Patienten (Anteil in %)	12 (15,8)	34 (44,7)	30 (39,5)

Tabelle 5: EKG- Parameter und HTQ Patienten

EKG und Röntgen Patienten	N	Mittelwert	Minimum	Maximum
PQ-Zeit (s)	73	0,17	0,06	0,26
QRS-Zeit (s)	73	0,13	0,06	0,25
Herzfrequenz/min	73	75,1	41	160
HTQ	59	0,54	0,41	0,75

EKG=Elektrokardiogramm, HTQ=Herz-Thorax-Quotient, PQ=Zeitintervall von P-Welle bis Q-Zacke, QRS=Kammerkomplex

33 Patienten haben folgende Medikamente und Medikamentenkombinationen zum Zeitpunkt der Untersuchungen eingenommen:

Tabelle 6: Medikation Patienten

Medikamente	Anzahl (Anteil in %)
β-Blocker	5 (15,2)
Diuretikum	5 (15,2)
β-Blocker+Diuretikum+oAK	5 (15,2)
Antiarrhythmika	3 (9,1)
Diuretikum+oAK	3 (9,1)
β-Blocker+Diuretikum	2 (6,1)
ACE-Hemmer	1 (3)
Glykoside	1 (3)
oAK	1 (3)
β-Blocker+ASS	1 (3)
β-Blocker+ASS+Antiarrhythmikum	1 (3)
β-Blocker+ACE-Hemmer+Diuretikum	1 (3)
β-Blocker+Diuretikum+ASS+Antiarrhythmikum	1 (3)
Diuretikum+oAK+Antiarrhythmikum	1 (3)
Diuretikum+oAK+Glykoside+Antiarrhythmikum	1 (3)
ACE-Hemmer+Diuretikum+ASS+Antiarrhythmikum	1 (3)

ACE-Hemmer=Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer, ASS=Acetylsalicylsäure,
β-Blocker=Betablocker, oAK=orale Antikoagulantien

Es konnten neben der Ebstein-Anomalie noch 60 weitere kardiologische Nebendiagnosen gestellt werden.

Tabelle 7: Assoziierte kardiale Erkrankungen

Nebendiagnosen	Anzahl Patienten
Shunt auf Vohofebene	
- ASD	9
- PFO	10
Shunt auf Gefäßebene	
- Persist. Ductus arteriosus	1
Rhythmusstörungen	
- WPW	6
- Ventrikuläre Tachykardie	6
- VHF	5
- VES	3
- AV-Block	3
- Supraventrikuläre Tachykardie	3
- Ventrikuläre Tachykardie	6
- SA-Block	1
- Rechtsschenkelblock	1
Koronare Herzerkrankung	1
„Unroofed“ Koronarsinus	1
Arterielle Hypertonie	4

ASD=Atrialer Septum Defekt, AV-Block=atrioventrikulärer Block, PFO=Persistierendes Foramen ovale, SVES=supraventrikuläre Extrasystolen, VES=ventrikuläre Extrasystolen, VHF=Vorhofflimmern, WPW=Wolff-Parkinson-White-Syndrom

3.2 Kardiale Magnetresonanztomographie (CMRT)

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Volumetrie beider Ventrikel und der darauf basierenden Funktionsberechnung mittels Ejection fraction (EF) im Vergleich zu Gesunden dargestellt. Dabei zeigt sich, dass der RV durch Volumenbelastung deutlich größer, der LV durch Volumen-unloading kleiner erscheint. Beide Ventrikel zeigen eine eingeschränkte Funktion, wobei der rechte mehr wie der linke eingeschränkt ist.

Tabelle 8: Volumetrie

	Patienten	n	Probanden	n	p-Wert
LV EF (%)	60 ± 10 (28 - 80)	76	65 ± 5,5 (51 - 80)	76	<0,001
LV EDVI (ml/m²)	65 ± 18 (37 - 154,5)	76	70 ± 12 (47 - 93)	76	0,04
LV ESVI (ml/m²)	27 ± 13 (9 - 76)	76	24 ± 6 (10 - 43)	76	0,12
RV EF (%)	45 ± 12 (7,8 - 67)	76	61 ± 6 (51 - 76)	76	<0,001
RV EDVI (ml/m²)	145 ± 7 (45,7 - 507)	76	77 ± 15 (44 - 117)	76	<0,001
RV ESVI (ml/m²)	65 (26 - 455)	76	28 (13 - 57)	76	<0,001
RVEDVI / LVEDVI	2,4 ± 1,5	76	1,1 ± 0,1	76	<0,001

EDVI=enddiastolischer Volumenindex, EF=Ejektionsfraktion, ESVI=endsystolischer Volumenindex, LV=linksventrikulär, RV=rechtsventrikulär

RV ESVI wird dargestellt als Median und Spannweite, alle anderen Werte als Durchschnitt ± Standardabweichung und Spannweite, RVEDVI/LVEDVI als Verhältnis

Die direkte Flussmessung an Aorta und Pulmonalarterie zeigt sowohl für die Aorta, wie für die Pulmonalarterie eine deutliche Reduktion in der Patientengruppe. Auch die beiden Schlagvolumina sind bei den Patienten signifikant vermindert.

Tabelle 9: Flussmessungen Aorta und Pulmonalarterie

	Patienten	n	Probanden	n	p-Wert
HZVI Aorta (ml/min/m²)	2,6 ± 0,6 (1,6 - 3,9)	60	3,4 ± 0,7 (2,2 - 5,4)	74	<0,001
SV Aorta (ml)	65 ± 18 (24 – 117)	59	83 ± 17 (50 – 124)	75	<0,001
HZVI PA (ml/min/m²)	2,6 ± 0,8 (1,0 - 4,8)	59	3,6 ± 0,7 (2,3 - 6,2)	74	<0,001
SV PA (ml)	67 ± 23 (16 – 149)	67	89 ± 22 (47 – 139)	75	<0,001

HZVI=Herzzeitvolumen-Index, PA=Pulmonalarterie, SV=Schlagvolumen

Alle Werte sind dargestellt als Durchschnitt ± Standardabweichung und Spannweite

3.3 Echokardiographie

3.3.1 Konventionelle Echokardiographie

Die konventionellen Echoparameter in Tabelle 10 reflektieren die Größe und Funktion des linken Ventrikels und indirekt die Größe und Funktion des rechten Ventrikels (TrV-Diameter und TAPSE). Es zeigt sich eine deutliche Vergrößerung des rechten Ventrikels im Vergleich zur Probandengruppe.

Tabelle 10: Konventionelle Echokardiographie

	Patienten	N	Probanden	N	p-Wert
LVDd (mm)	40 ± 8 (24-65)	76	43 ± 8 (20 - 60)	73	0,04
LVEF (%)	64 ± 14 (32 - 89)	75	67 ± 8 (41 - 84)	73	0,16
TI (Grad 1-4)	3 (0-4)	76	1 (0-2)	76	<0,001
TrV Diameter (mm)	43 (25 -72)	76	22 (14 – 37)	76	<0,001
TAPSE (cm)	2,4 ± 1,1 (0,1 -5,4)	75	2,5 ± 3,7 (1,5 - 3,4)	76	0,6

LVDd=linksventrikulärer diastolischer Durchmesser, LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion, TAPSE=Tricuspid annular plane systolic excursion, TI=Trikuspidalklappeninsuffizienz, TrV Diameter= Trikuspidalklappendurchmesser

TI und TrV Diameter sind dargestellt als Median und Spannweite, alle anderen Werte als Durchschnitt ± Standardabweichung und Spannweite

3.3.2 TVI- und 2D-Strain

In den nachfolgenden vier Tabellen werden die Ergebnisse des Gewebedopplers und des zweidimensionalen Speckle-Trackings dargestellt.

Verglichen wurden im TVI in der Systole Geschwindigkeit der Myokardverkürzung, Strain und Strain Rate der basalen, medialen und apikalen septalen und jeweils lateralen Segmente des rechten und des linken Ventrikels von Patienten und Probanden. Zudem wurden der globale Strain für das gesamte Myocard und der longitudinale Strain für das basale Segment der lateralen Ventrikelwand (LatBas), wie die Strain Rate im zweidimensionalen Speckle tracking bestimmt. Die Daten zum zirkumferentiellen Strain und Strain Rate wurden lediglich für den linken Ventrikel erhoben.

Diastolische Parameter zur Geschwindigkeit wurden für den linken und den rechten Ventrikel im Pulse-waved Doppler an der Mitral- und Trikuspidalklappe gemessen. Im Gewebedoppler wurden die Geschwindigkeiten und im linken Ventrikel zusätzlich die Strain Rate bestimmt. Zudem wurde die Strain Rate bei der frühdiastolischen linksventrikulären Füllung im zweidimensionalen Speckle-Tracking erhoben.

Die systolischen Parameter des linken Ventrikels (Tabelle 11) unterscheiden sich lediglich im systolischen Peak (Peak S) der Geschwindigkeit und im Strain Peak S im myokardialen Doppler. Verglichen mit den Probanden ist die Geschwindigkeit der systolischen Kontraktion des Myokards signifikant vermindert.

Die Verkürzung des Myokards im Gewebedoppler (Strain Peak S) allerdings ist prozentual gesehen ausgeprägter, was bedeutet, dass sich das Myokard der Patienten in der Systole zwar langsamer, aber dafür deutlicher verkürzt.

Im globalen longitudinalen Strain und im systolischen Peak der zirkumferentiellen Schnittebene im zweidimensionalen Doppler kann man sehen, dass obwohl der globale Strain des linksventrikulären Myokards sich weniger ändert als bei den Patienten, sich die systolische Verkürzung (Strain Peak S) in der zirkumferentiellen Ebene deutlicher vollführt. Bezogen auf den systolischen Peak (Peak S) im myokardialen Doppler kann man erkennen, dass die systolische Geschwindigkeit bei den Patienten verlangsamt ist, was auf eine Funktionsstörung des linken Myokards sprechen könnte und mit der geringen Auswurfleistung des linken Ventrikels im

CMRT korreliert. Auch der systolische Strain des linken Ventrikels im Gewebedoppler ist bei den Patienten ausgeprägter als bei den Probanden.

Die systolische Funktion des rechten Ventrikels der Patienten im Gewebedoppler (Tabelle 12) unterscheidet sich überraschenderweise, bis auf die IVA, nicht von Gesunden.

Tabelle 11: TVI und 2D-Strain linker Ventrikel systolisch

LV systolisch	Patienten	n	Probanden	n	p-Wert
<u>Gewebedoppler</u>					
<u>Geschwindigkeiten 4K-Blick</u>					
IVA (m/s ²)	1,0 (0,1 - 11,3)	63	1,1 (0,3 – 5,2)	66	0,45
Peak S (cm/s)	6,3 ± 2,9	73	7,9 ± 1,6	73	<0,001
<u>Strain</u>					
Peak S (%)	-17,5 ± 10,5	52	-14,0 ± 7,3	65	0,05
Strain Rate					
Peak S (1/s)	-1,6 ± 0,9	62	-1,3 ± 0,6	73	0,08
<u>2D-Strain longitudinal</u>					
GS (%)	-16,3 ± 4,1	72	-18,1 ± 3,8	76	0,01
<u>Strain</u>					
Peak S (%)	-17,8 ± 8,2	70	-16,6 ± 9,5	75	0,4
Strain Rate					
Peak S (1/s)	-1,7 ± 0,6	70	-1,6 ± 0,5	74	0,66
<u>2D-Strain circumferential</u>					
<u>Strain</u>					
Peak S (%)	-14,2 ± 9,3	68	-11,0 ± 7,9	74	0,03
Strain Rate					
Peak S (1/s)	-1,5 ± 0,6	68	-1,5 ± 0,5	74	0,82

GS=Global Strain, IVA=Isovolumentrische Akzeleration, LV=Linker Ventrikel

IVA wird dargestellt als Median und Spannweite, alle anderen Werte als Durchschnitt ± Standardabweichung

Tabelle 12: TVI und 2D-Strain rechter Ventrikel systolisch

RV systolisch	Patienten	n	Probanden	n	p-Wert
<u>Gewebedoppler</u>					
<u>Geschwindigkeiten 4K-Blick</u>					
IVA (m/s ²)	1,3 (0,2 – 5,8)	46	2,0 (0,2 – 6)	70	<0,001
Peak S (cm/s)	9,6 ± 4,3	62	10,4 ± 1,7	71	0,16
<u>Strain</u>					
Peak S (%)	-18,3 (-61,9-(-13,6))	47	-19,4 (-61,8-(-2,6))	64	0,75
<u>Strain Rate</u>					
Peak S (1/s)	-1,6 (-6,3-(-0,3))	58	-1,3 (-7,3-(-0,2))	71	0,24
<u>2D-Strain longitudinal</u>					
GS (%)	-17,5 ± 5,0	72	-23,2 ± 5,1	76	<0,001
<u>Strain</u>					
Peak S (%)	-20,4 ± 12,8	70	-29,4 ± 11,0	74	<0,001
<u>Strain Rate</u>					
Peak S (1/s)	-1,8 ± 0,9	70	-2,3 ± 0,8	73	0,01

GS=Global Strain, IVA=Isovolumetrische Akzeleration, RV=Rechter Ventrikel

Gewebedoppler IVA, Strain Peak S und Strain Rate Peak S sind dargestellt als Median und Spannweite, alle anderen Werte als Durchschnitt ± Standardabweichung

Tabelle 13: TVI und 2D-Strain linker Ventrikel diastolisch

LV diastolisch	Patienten	n	Probanden	n	p-Wert
<u>PW-Doppler Mitralklappe</u>					
E-velocity (m/s)	0,71 ± 0,27	76	0,87 ± 0,17	75	<0,001
A-velocity (m/s)	0,6 ± 0,2	76	0,5 ± 0,1	75	0,01
E/A-ratio	1,2 (0,4 – 6,3)	76	1,7 (0,9 – 3,6)	75	<0,001
<u>Gewebedoppler</u>					
<u>Geschwindigkeiten</u>					
Peak E` (cm/s)	-9,0 ± 3,3	75	-12,3 ± 3,1	73	<0,001
Peak A` (cm/s)	-4,6 ± 2,5	72	-4,4 ± 2,2	73	0,61
E/E	9,0 ± 5,1	75	7,4 ± 1,9	73	0,01
<u>Strain Rate</u>					
Peak E (1/s)	1,9 ± 1,7	62	1,8 ± 0,8	73	0,39
Peak A (1/s)	1,5 (0,3 – 6,9)	62	1,2 (0,1 – 3,7)	73	0,1
<u>2D-Strain longitudinal</u>					
<u>Strain Rate</u>					
Peak E (1/s)	2,1 ± 0,9	70	2,2 ± 0,9	74	0,04

LV=linker Ventrikel, PW=Pulse-waved

Gewebedoppler Strain Rate Peak A und E/A-ratio warden dargestellt als Median und Spannweite, alle anderen Werte als Durchschnitt ± Standardabweichung

Tabelle 14: TVI und 2D-Strain rechter Ventrikel diastolisch

RV diastolisch	Patienten	n	Probanden	n	p-Wert
PW-Doppler Trikuspidalklappe					
E-velocity (m/s)	0,8 ± 0,4	75	0,6 ± 0,2	73	<0,001
A-velocity (m/s)	0,7 ± 0,3	75	0,4 ± 0,1	73	<0,001
E/A-ratio	1,2 ± 0,5	73	1,7 ± 0,4	73	<0,001
Gewebedoppler					
<u>Geschwindigkeiten</u>					
Peak E` (cm/s)	-9,9 ± 5,2	61	-11,2 ± 2,7	71	0,1
Peak A` (cm/s)	-6,9 (-0,3-(-20,3))	62	-7,5 (-1,4-(-18,2))	71	0,3
E/E	8,5 ± 2,1	60	5,5 ± 2,4	69	<0,001
<u>Strain Rate</u>					
Peak E (1/s)	1,9 (0,1 - 8,8)	58	2,2 (0,6 – 6,2)	71	0,01
Peak A (1/s)	1,1 (0 – 4,1)	58	1,5 (0,4 – 5,5)	71	0,01
2D-Strain longitudinal					
<u>Strain Rate</u>					
Peak E (1/s)	2,8 ± 1,1	70	2,1 ± 1,1	74	<0,001

PW=Pulse-waved ,RV=rechter Ventrikel

Gewebedoppler Peak A` wird dargestellt als Median und Spannweite, alle anderen Werte als Durchschnitt ± Standardabweichung

4. Diskussion

Unsere Daten aus einer großen Gruppe von Ebstein-Patienten stellen die hämodynamischen Konsequenzen bei der Ebstein-Anomalie für beide Ventrikel dar. Es zeigt sich ein reduzierter antegrader Fluss in der Pulmonalarterie und eine reduzierte linksventrikuläre Auswurfleistung verglichen mit den herzgesunden Probanden. Der funktionelle rechte Ventrikel ist, wie im CMRT gezeigt, dilatiert, während der linke Ventrikel kleiner ist wie normal. Die Ejektionsfraktion beider Ventrikel ist vermindert.

Eine Volumenüberlastung der rechten Herzseite kann eine Rolle spielen bei der rechtsventrikulären Funktions-Beeinträchtigung, während die Volumenverminderung bei reduzierter diastolischer Füllung ursächlich sein kann für die Beeinträchtigung des linken Ventrikels. Diese Tatsache scheint nicht nur beweisend zu sein für die gesamte Gruppe der Ebstein-Patienten, sondern auch für jene, die nicht bereits an der Trikusidalklappe operiert worden sind.

Die Kombination der Volumen- und Flussmessungen im CMRT und des Myokardialen Dopplers zeigen uns neue Erkenntnisse in der Hämodynamik des Herzens bei der Ebstein-Anomalie.

4.1 Kardiale Magnetresonanztomographie (CMRT)

Daten aus Volumenmessungen in der CMRT bei Patienten mit Ebstein-Anomalie sind vor kurzem erst beschrieben worden.

Sergey Yalonetsky und Tobler beschrieben vergrößerte rechtsventrikuläre Volumina ($>114 \text{ ml/m}^2$) bei 60% der Patienten, zudem zeigen sie eine Reduktion der Ejektionsfraktion in mehr wie 50% der untersuchten Patienten. Des Weiteren zeigte sich ein kleiner linker Ventrikel ($<53 \text{ ml/m}^2$) in 37% der Patienten ⁷⁸.

Anders als in unserer Studie wurden allerdings nur 32 erwachsene Patienten untersucht, die vorher keine Operation an der Trikuspidalklappe erhalten haben. Zudem wurden zwar zusätzlich 72 herzgesunde Probanden untersucht, jedoch waren diese nicht alters- und geschlechtsentsprechend zu den Ebstein-Patienten und somit

ist keine alters- und geschlechtsspezifische Vergleichbarkeit gegeben.

Auch Fratz und Janello publizierten eine Studie zum funktionellen rechten Ventrikel bei der Ebstein Anomalie. In dieser Arbeit wurde ebenfalls auf die vergrößerten Volumina des funktionellen rechten Ventrikel bei nicht chirurgisch behandelten Patienten eingegangen. Es konnte eine positive Korrelation mit der Größe des funktionellen rechten Ventrikels ermittelt werden, aber nicht mit der Größe des atrialisierten rechten Ventrikels oder dem Alter des Patienten ²⁸.

Die wichtigste Erkenntnis unserer Studie über die Hämodynamik des Herzens bei der Ebstein-Anomalie ist die Beobachtung der reduzierten Auswurfleistung des linken Ventrikels (Cardiac output).

Es werden zwei plausible Mechanismen diskutiert, bei denen eine Druck- oder Volumenüberlastung des rechten Ventrikels zu einer verminderten Auswurfleistung des linken Ventrikels führen könnten. Der erste Mechanismus beschreibt eine direkte, der zweite eine fortgeleitete ventrikuläre Interaktion ^{29 48}.

Die direkte ventrikuläre Interaktion passiert auf zwei Wegen. Erstens kann ein vergrößerter rechter Ventrikel den linken Ventrikel komprimieren, was seinerseits zu einer verminderten Füllung führt. Die Erklärung liefert das relativ straffe und dehnungsresistente Perikard ^{8 48 3}. Zweitens kann eine interventrikuläre Asynchronie zu einem ausgedehnten Druckabfall im rechten Ventrikel führen und somit zu höheren diastolischen Drücken im rechten Ventrikel führen, als im linken Ventrikel ⁶⁹. Die in Serie geschaltete ventrikuläre Interaktion beschreibt, wie die verminderte rechtsventrikuläre Auswurfleistung in einer verminderten linksventrikulären Füllung und somit zu einem verminderten linksventrikulären Schlagvolumen führt. Es sind neuerdings Daten zur spiroergometrischen Untersuchung vorhanden, die zeigen, dass Patienten mit Ebstein-Anomalie ihr Schlagvolumen während der erhöhten körperlichen Aktivität nicht steigern können ⁴³.

Unsere Daten zeigen, dass Patienten mit Ebstein-Anomalie aufgrund der beeinträchtigten rechtsventrikulären Auswurfleistung, verglichen mit herzgesunden Probanden einen reduzierten antegraden Fluss in die Pulmonalarterie haben. Diese Verminderung kann eine Folge der Regurgitation der Trikuspidalklappe sein, ebenso auch die eines nicht ausreichend funktionierenden volumenüberlasteten rechten Ventrikels. Kühn und Depasquale konnten in einer aktuellen Studie zeigen, dass sich der anterograde Fluss in der Pulmonalarterie nach einer Trikuspidalklappen-

plastik bei Patienten mit Morbus Ebstein steigern ließ und somit auch die linksventrikuläre Füllung und Auswurfleistung in die Aorta gestiegen ist⁴⁷.

4.2 Echokardiographie

Echokardiographische Messungen zur diastolischen Funktion des Herzens bei Patienten mit Ebstein-Anomalie wurden bis heute nur spärlich erhoben.

Mit unserer Studie können wir zeigen, dass Patienten mit Ebstein-Anomalie in Messungen der frühdiastolischen linksventrikulären Füllung vergleichbare Werte haben wie bei herzgesunden Probanden mit einer verminderten Vorlast.

In verschiedenen Studien wurden eine verminderte Geschwindigkeit von E und E', sowie eine erhöhte E/E'-Ratio gemessen, wenn die linksventrikuläre Vorlast in Herzen mit normaler diastolischer Funktion reduziert war^{39 57 1}. In Anbetracht dieser Ergebnisse haben sowohl unsere, wie auch andere Studien gezeigt, dass die E/A-Ratio des rechten Ventrikels signifikant kleiner bei Patienten mit Ebstein-Anomalie ist, was die Theorie des wenig gefüllten linken Ventrikels unterstützt^{1 38}.

Im Vergleich zu diesen Studien konnten wir erhöhte Geschwindigkeiten in der Vorhofkontraktion (A-velocity) feststellen. Diese Tatsache würde die Theorie der Füllungsunabhängigen linksventrikulären Dysfunktion bei der Ebstein-Anomalie unterstützen. Unabhängig von den erhöhten A-velocities, gingen alle Indexe der linksventrikulären Füllung in der Doppler-Echokardiographie einher mit der verminderten linksventrikulären Vorlast.

Die Beeinträchtigung der linksventrikulären systolischen Funktion bei Patienten mit Ebstein-Anomalie, gemessen als maximale systolische myokardiale Geschwindigkeit (Peak S), kann man als sekundär betrachten zu den reduzierten linksventrikulären Füllungsdrücken.

Dafür sprechen auch die Ergebnisse unserer Messung mit dem CMRT. Es zeigte sich, dass das linksventrikuläre Volumen und die Ejektionsfraktion reduziert waren im Vergleich zu den herzgesunden Probanden. Der linksventrikuläre longitudinale Strain beim Speckle-Tracking zeigte sich nicht unterschiedlich zwischen Patienten und Probanden, der zirkumferentielle Strain war allerdings bei den Patienten höher. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Patienten beobachtet, bei denen die Vorlast mit

Hilfe von Nitraten reduziert wurde. Diese Studie zeigte ebenfalls eine verminderte longitudinale und zirkumferentielle Strain Rate unter der Vorlast-Reduzierung¹⁰. Im Gegensatz dazu konnte in unserer Studie kein signifikanter Unterschied der Strain Rate zwischen Patienten und Probanden gefunden werden. Zudem gibt es Daten, die besagen, dass die Strain Rate weniger beeinflusst wird von der Volumenbelastung der Ventrikel als der Strain selber²⁵.

Anders als die Füllungsgeschwindigkeit des linken Ventrikels zeigt die E-velocity im rechten Ventrikel eine gesteigerte Füllungsgeschwindigkeit. Peak E' im Gewebedoppler unterscheidet sich nicht signifikant. Allerdings ist E/E'-Ratio verglichen mit den Probanden signifikant erhöht. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass die E/E'-Ratio streng mit dem mittleren rechten Vorhofdruck korreliert^{55 63 73}.

Dementsprechend reflektieren die höheren E/E'-Werte höchstwahrscheinlich die verminderten rechtsventrikulären Füllungsdrücke. Das Gleiche gilt vermutlich auch für die verminderten E- und A-Wellen an der Trikuspidalklappe.

Zu unserer Überraschung gab es keinen Unterschied zu den Werten der Probanden in den im Myokardialen Doppler erfassten Daten zu den rechtsventrikulären systolischen Geschwindigkeiten (Peak S), Strain oder Strain rate, mit der Ausnahme bei den IVA-Werten. Diese Tatsache stimmt überein mit einer Studie an einem tierischen Model, in der das Vorhandensein sowohl von akuter, wie auch chronischer pulmonaler Regurgitation keine Veränderung in IVA, Peak S, Strain und Strain Rate auslösen^{45 46}. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in einer Studie, in der die rechtsventrikuläre Vorlast bei herzgesunden Probanden während einer Infusion mit 0,9% NaCl vermindert war⁴⁴.

Im Gegensatz zu den im Myokardialen Doppler erhobenen systolischen Daten zeigte sich der Strain im Speckle-Tracking signifikant vermindert bei den Patienten. In einer kürzlich durchgeführten Studie wurden nicht-volumetrische Parameter zur Beschreibung der systolischen rechtsventrikulären Funktion untersucht. Es konnte demonstriert werden, dass der Strain im myokardialen Doppler der Parameter mit der größten Korrelation zur magnetresonanztomographischen RVEF ist⁶⁹.

Die RVEF gilt als einer der wichtigsten prognostischer Parameter für das Outcome von Patienten mit Herzinsuffizienz^{19 30}. Die Messung der RVEF mit dem CMRT gilt als Goldstandard^{50 70}.

In einer weiterführenden Überlegung könnte man davon ausgehen, dass der Strain,

der relativ einfach zu erheben ist, wie die RVEF ebenfalls ein wichtiger prognostischer Parameter für die rechtsventrikuläre Funktion sein kann. Dafür sind allerdings weitere prospektive Studien vonnöten.

Unsere Daten stimmen nicht überein mit den Daten einer Studie, in der Patienten beobachtet wurden vor und nach dem Schließen eines ASD. In dieser Studie zeigten Patienten mit einer ASD-bedingten Volumenbelastung des rechten Ventrikels eine verminderten globalen longitudinalen Strain vor dem Verschluss und normale Werte nach dem Verschluss des Defektes⁴⁰. Man kann spekulieren, dass diese Studie die normale Reaktion des rechten Ventrikels mit erhaltener Kontraktilität bei verminderter Vorlast zeigt. Im Gegensatz zu den Patienten mit ASD, zeigen sich Patienten mit Ebstein-Anomalie mit regelhaft verminderter Kontraktilität des rechten Ventrikels.

Daten, die die TAPSE bei Ebstein-Patienten beschreiben sind sehr rar. In unserer Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Werte im Vergleich zu den Probanden, obwohl die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels im CMRT deutlich reduziert war. Die einzige ähnliche Studie konnte bereits im Jahre 2000 belegen, dass die TAPSE wenig unterschiedlich ist bei Ebstein-Patienten und Probanden⁷¹. Es gibt heutzutage Daten, die zeigen, dass die TAPSE bei einer Regurgitation der Trikuspidalklappe nur wenig korreliert mit der globalen Ejektionsfraktion, da sie ein sehr lastabhängiger Parameter ist³⁵.

5. *Schlussfolgerung und Ausblick*

Eine der wichtigsten hämodynamischen Konsequenzen der Ebstein- Anomalie besteht in der Reduzierung der rechts- und linksventrikulären Auswurfleistung, verbunden mit einem reduzierten systemischen und pulmonalen Herzminutenvolumen. Erklärt werden kann der geringere Fluss in der Pulmonalarterie durch die Regurgitation der Trikuspidalklappe, was wiederum zu einer verminderten rechtsventrikulären Leistung führt. Unsere Daten zeigen, dass der rechte Ventrikel volumenüberlastet ist und dass der linke Ventrikel eine verminderte Füllung zusätzlich zu Veränderungen in seiner diastolischen und systolischen Funktion zeigt. Diese Befunde sprechen für eine frühere chirurgische Intervention, um die Füllung des linken Ventrikels zu verbessern und um die hämodynamische Situation durch die Zunahme der Auswurfleistung des Herzens bei Patienten mit Ebstein- Anomalie zu optimieren.

6. *Limitierungen der Studie*

Offensichtlich ist, dass diese Patienten-Population heterogen und verschiedene Untergruppen mit mehreren homogenen hämodynamischen Charakteristika sehr wohl existieren können. Auf der einen Seite ist die Ebstein-Anomalie eine seltene angeborene Erkrankung des Herzens, andererseits auch eine Erkrankung mit einer breiten Vielfalt an klinischen und morphologischen Manifestationen, so dass wir unsere Fälle nicht in Untergruppen eingeteilt haben.

7. Zusammenfassung

Die Ebstein-Anomalie der Trikuspidalklappe ist eine seltene angeborene Missbildung. Durch die Fortschritte in der Chirurgie angeborener Herzfehler können auch schwere Formen ein hohes Lebensalter erreichen.

In einer Studie mit 76 Patienten verglichen mit einem Alters- und geschlechtsangepasstem Normalkollektiv (1:1 Match) konnten wir mittels Echokardiographie-Gewebedoppler, Kernspinuntersuchung die hämodynamischen Veränderungen der Anomalie erfassen. Die hauptsächliche hämodynamische Konsequenz der Ebstein-Anomalie scheint eine Reduktion des Cardiac Index bei Patienten verglichen mit Herzgesunden zu sein. Dieser reduzierte Cardiac Output korrespondiert direkt mit einem reduzierten antegraden Fluss in der Pulmonalarterie. Ursächlich für den reduzierten Fluss in der Pulmonalarterie kann das Zusammenspiel von Trikuspidalklappeninsuffizienz und damit reduziertem Preload, sowie Funktionseinschränkungen des volumenüberladenen rechten Ventrikels sein.

Doch auch der linke Ventrikel zeigt im Vergleich zu Herzgesunden eine Volumenminderung und gleichzeitig auch eine Verminderung der Kontraktilität. Mögliche Ursachen sind hier der verminderte Preload bei reduziertem Vorwärtsfluss vom rechten Ventrikel her, sowie direkte interventrikuläre Interaktionen durch den großen rechten Ventrikel, der den linken Ventrikel in seiner diastolischen Füllung durch die Größe behindern kann.

In der Zusammenschau der Befunde handelt es sich also um eine biventrikuläre Erkrankung mit letztlich reduziertem Cardiac Output des linken Ventrikels, so dass mittel- und langfristig eine Einschränkung der Belastbarkeit und der maximalen Sauerstoffaufnahme bei den Patienten als Symptome in Erscheinung treten. Diese hämodynamischen Veränderungen könnten Anhalt dafür geben, auch Patienten noch ohne evidente körperliche Symptome bei hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz einer frühen chirurgischen Intervention zuzuführen, um ihre körperliche Leistungsfähigkeit langfristig zu erhalten. Es gibt Daten in prä- und post-

operativen Vergleichen, die zeigen, dass bei verminderter Trikuspidalklappeninsuffizienz durch die Chirurgie der pulmonale Vorwärtsfluss, der Cardiac Output des linken Ventrikels und die körperliche Leistungsfähigkeit verbessert werden.

8. **Anhang**

8.1 **Literaturverzeichnis**

1. Andersen NH, Terkelsen CJ, Sloth E, Poulsen SH. Influence of preload alterations on parameters of systolic left ventricular long-axis function: A doppler tissue study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:941-947
2. Anderson RH BE, MaCartney FJ, Rigby ML, Shinebourne EA, Tynan M. *Paediatric cardiology.* Elsevier
3. Atherton JJ, Moore TD, Lele SS, Thomson HL, Galbraith AJ, Belenkie I, Tyberg JV, Frenneaux MP. Diastolic ventricular interaction in chronic heart failure. *Lancet.* 1997;349:1720-1724
4. Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Dearani JA, Edwards WD, Danielson GK. Ebstein's anomaly. *Circulation.* 2007;115:277-285
5. Augustin N, Schreiber C, Wottke M, Meisner H. [ebstein's anomaly: When should a patient have operative treatment?]. *Herz.* 1998;23:287-292
6. Bargiggia GS, Tronconi L, Sahn DJ, Recusani F, Raisaro A, De Servi S, Valdes-Cruz LM, Montemartini C. A new method for quantitation of mitral regurgitation based on color flow doppler imaging of flow convergence proximal to regurgitant orifice. *Circulation.* 1991;84:1481-1489
7. Barnard CN, Schrire V. Surgical correction of ebstein's malformation with prosthetic tricuspid valve. *Surgery.* 1963;54:302-308
8. Belenkie I, Dani R, Smith ER, Tyberg JV. Effects of volume loading during experimental acute pulmonary embolism. *Circulation.* 1989;80:178-188
9. Bleeker GB, Steendijk P, Holman ER, Yu CM, Breithardt OA, Kaandorp TA, Schalij MJ, van der Wall EE, Nihoyannopoulos P, Bax JJ. Assessing right ventricular function: The role of echocardiography and complementary technologies. *Heart.* 2006;92 Suppl 1:i19-26
10. Burns AT, La Gerche A, D'Hooge J, Maclsaac AI, Prior DL. Left ventricular strain and strain rate: Characterization of the effect of load in human subjects. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:283-289
11. Carpentier A, Chauvaud S, Mace L, Relland J, Mihaileanu S, Marino JP, Abry B, Guibourt P. A new reconstructive operation for ebstein's anomaly of the tricuspid valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96:92-101

12. Celermajer DS, Bull C, Till JA, Cullen S, Vassilikos VP, Sullivan ID, Allan L, Nihoyannopoulos P, Somerville J, Deanfield JE. Ebstein's anomaly: Presentation and outcome from fetus to adult. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:170-176
13. Celermajer DS D. Diseases of the tricuspid valve. *Paediatric cardiology.* 2002;2:1111-1133
14. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA.* 1994;271:146-150
15. Correa-Villasenor A, Ferencz C, Neill CA, Wilson PD, Boughman JA. Ebstein's malformation of the tricuspid valve: Genetic and environmental factors. The baltimore-washington infant study group. *Teratology.* 1994;50:137-147
16. Da Silva JP, Baumgratz JF, da Fonseca L, Franchi SM, Lopes LM, Tavares GM, Soares AM, Moreira LF, Barbero-Marcial M. The cone reconstruction of the tricuspid valve in ebstein's anomaly. The operation: Early and midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:215-223
17. Danielson GK, Maloney JD, Devloo RA. Surgical repair of ebstein's anomaly. *Mayo Clin Proc.* 1979;54:185-192
18. Dearani JA DG. Ebstein`s anomaly of the tricuspid valve. *In: Mavroudis C, Backer CL, eds. Pediatric Cardiac Surgery. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Mosby.* 2003:524-536
19. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1143-1153
20. Ebstein W. Über einen sehr seltenen fall von insuffizienz der valvula tricuspidalis, bedingt durch eine angeborene hochgradige missbildung derselben. *Arch Anat Physiol.* 1866;7:238-254
21. EchoPAC. Aufnahme Pekala, Martha. *Deutsches Herzzentrum 7.1.2*
22. Edwards W. Embryology and pathologic features of ebstein`s anomaly. *Prog Pediatr Cardiol.* 1993;2:5-15
23. Evans DH MW. Doppler ultrasound – physics, instrumental and clinical applications. 2000
24. Feneley MP, Gavaghan TP, Baron DW, Branson JA, Roy PR, Morgan JJ. Contribution of left ventricular contraction to the generation of right ventricular systolic pressure in the human heart. *Circulation.* 1985;71:473-480

25. Ferferieva V, Van den Bergh A, Claus P, Jasaityte R, Veulemans P, Pellens M, La Gerche A, Rademakers F, Herijgers P, D'Hooge J. The relative value of strain and strain rate for defining intrinsic myocardial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302:H188-195
26. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamera E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1034-1041
27. 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*. 2009;103:1764-1769
28. Fratz S, Janello C, Muller D, Seligmann M, Meierhofer C, Schuster T, Schreiber C, Martinoff S, Hess J, Kuhn A, Vogt M, Stern H. The functional right ventricle and tricuspid regurgitation in ebstein's anomaly. *Int J Cardiol*. 2012
29. Gan CT, Lankhaar JW, Marcus JT, Westerhof N, Marques KM, Bronzwaer JG, Boonstra A, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Impaired left ventricular filling due to right-to-left ventricular interaction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H1528-1533
30. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:183-188
31. Giuliani ER, Fuster V, Brandenburg RO, Mair DD. Ebstein's anomaly: The clinical features and natural history of ebstein's anomaly of the tricuspid valve. *Mayo Clin Proc*. 1979;54:163-173
32. Goldstein JA, Barzilai B, Rosamond TL, Eisenberg PR, Jaffe AS. Determinants of hemodynamic compromise with severe right ventricular infarction. *Circulation*. 1990;82:359-368
33. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part i: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117:1436-1448
34. Hardy KL, May IA, Webster CA, Kimball KG. Ebstein's anomaly: A functional concept and successful definitive repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1964;48:927-940
35. Hsiao SH, Lin SK, Wang WC, Yang SH, Gin PL, Liu CP. Severe tricuspid regurgitation shows significant impact in the relationship among peak systolic tricuspid annular velocity, tricuspid annular plane systolic excursion, and right ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19:902-910

36. Hug J, Oswald H, Wellendorfer E, Fleck E. Herzkatheterdiagnostik. Interventionelle kardiologie, angiologie und kardiovaskularchirurgie. . 2001;2-32
37. Huppelsberg W. (2005) Kurzlehrbuch Physiologie, Thieme Verlag, Stuttgart
38. Inai K, Nakanishi T, Mori Y, Tomimatsu H, Nakazawa M. Left ventricular diastolic dysfunction in ebstein's anomaly. *Am J Cardiol.* 2004;93:255-258
39. Jacques DC, Pinsky MR, Severyn D, Gorcsan J, 3rd. Influence of alterations in loading on mitral annular velocity by tissue doppler echocardiography and its associated ability to predict filling pressures. *Chest.* 2004;126:1910-1918
40. Jategaonkar SR, Scholtz W, Butz T, Bogunovic N, Faber L, Horstkotte D. Two-dimensional strain and strain rate imaging of the right ventricle in adult patients before and after percutaneous closure of atrial septal defects. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:499-502
41. Kamran R. Ebstein anomaly. 2009
42. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J.* 1984;107:526-531
43. Kipps AK, Graham DA, Lewis E, Marx GR, Banka P, Rhodes J. Natural history of exercise function in patients with ebstein anomaly: A serial study. *Am Heart J.* 2012;163:486-491
44. Kjaergaard J, Snyder EM, Hassager C, Oh JK, Johnson BD. Impact of preload and afterload on global and regional right ventricular function and pressure: A quantitative echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19:515-521
45. Kjaergaard J, Iversen KK, Vejlstrop NG, Smith J, Bonhoeffer P, Sondergaard L, Hassager C. Impacts of acute severe pulmonary regurgitation on right ventricular geometry and contractility assessed by tissue-doppler echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:19-26
46. Kjaergaard J, Iversen KK, Vejlstrop NG, Smith J, Bonhoeffer P, Sondergaard L, Hassager C. Effects of chronic severe pulmonary regurgitation and percutaneous valve repair on right ventricular geometry and contractility assessed by tissue doppler echocardiography. *Echocardiography.* 2010;27:854-863
47. Kuhn A, De Pasquale Meyer G, Muller J, Petzuch K, Fratz S, Rohlig 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.* 2011

48. Lin SS, Reynertson SI, Louie EK, Levitsky S. Right ventricular volume overload results in depression of left ventricular ejection fraction. Implications for the surgical management of tricuspid valve disease. *Circulation*. 1994;90:II209-213
49. Maclaren G, Kluger R, Prior D, Royse A, Royse C. Tissue doppler, strain, and strain rate echocardiography: Principles and potential perioperative applications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006;20:583-593
50. Markiewicz W, Sechtem U, Kirby R, Derugin N, Caputo GC, Higgins CB. Measurement of ventricular volumes in the dog by nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10:170-177
51. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: Ready for prime time? *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1313-1327
52. Marwick Y, Sun. Myocardial imaging. Tissue doppler and speckle tracking. 2007:3-16
53. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, Toman J, Krejci J, Hude P, Kara T, Soucek M. Pulsed doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J*. 2001;22:340-348
54. Michels G. Repetitorium internistische intensivmedizin. *Hämodynamisches monitoring*. 2010:33-40
55. Nageh MF, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA, Nagueh SF. Estimation of mean right atrial pressure using tissue doppler imaging. *Am J Cardiol*. 1999;84:1448-1451, A1448
56. Oberhoffer R, Cook AC, Lang D, Sharland G, Allan LD, Fagg NL, Anderson RH. Correlation between echocardiographic and morphological investigations of lesions of the tricuspid valve diagnosed during fetal life. *Br Heart J*. 1992;68:580-585
57. Pela G, Regolisti G, Coghi P, Cabassi A, Basile A, Cavatorta A, Manca C, Borghetti A. Effects of the reduction of preload on left and right ventricular myocardial velocities analyzed by doppler tissue echocardiography in healthy subjects. *Eur J Echocardiogr*. 2004;5:262-271
58. Pretre HAaR. Surgical correction of ebstein anomaly: The zurich approach. 2008
59. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, Koilpillai C, Lepage S, Martin RP, Mercier LA, O'Kelly B, Prieur T, Sanfilippo A, Sasson Z, Alvarez N, Pruitt R, Thompson C, Tomlinson C. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: From the investigators of consensus on diastolic dysfunction by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996;9:736-760

-
60. Rigby ML MC. Echocardiographic evaluation and diagnosis of ebstein`s malformation. 1998:177-184
 61. Roberson DA, Silverman NH. Ebstein's anomaly: Echocardiographic and clinical features in the fetus and neonate. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:1300-1307
 62. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the american society of echocardiography endorsed by the european association of echocardiography, a registered branch of the european society of cardiology, and the canadian society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:685-713; quiz 786-688
 63. Sade LE, Gulmez O, Eroglu S, Sezgin A, Muderrisoglu H. Noninvasive estimation of right ventricular filling pressure by ratio of early tricuspid inflow to annular diastolic velocity in patients with and without recent cardiac surgery. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20:982-988
 64. Santamore WP DIL. Ventricular interdependence: Significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog cardiovasc*1998:289-308
 65. Schreiber C, Cook A, Ho SY, Augustin N, Anderson RH. Morphologic spectrum of ebstein's malformation: Revisitation relative to surgical repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117:148-155
 66. Shiina A, Seward JB, Edwards WD, Hagler DJ, Tajik AJ. Two-dimensional echocardiographic spectrum of ebstein's anomaly: Detailed anatomic assessment. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3:356-370
 67. Shutov AM, Kondratyeva NI, Kulikova ES. Does e/a ratio correctly estimate diastolic dysfunction in patients with chronic renal failure? *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:1256-1257
 68. Solomon. Essential echocardiography. 2007:93
 69. Stojnic BB, Brecker SJ, Xiao HB, Helmy SM, Mbaissouroum M, Gibson DG. Left ventricular filling characteristics in pulmonary hypertension: A new mode of ventricular interaction. *Br Heart J.* 1992;68:16-20
 70. Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L, Niel J, Ebner C, Steringer-Mascherbauer R, Bartolles R, Baumann R, Schummers G, Lang RM, Nesser HJ. Multimodality comparison of quantitative volumetric analysis of the right ventricle. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:10-18
 71. Therrien J, Henein MY, Li W, Somerville J, Rigby M. Right ventricular long axis function in adults and children with ebstein's malformation. *Int J Cardiol.* 2000;73:243-249

72. Till J CD, Deanfield JE. The natural history of arrhythmias in ebstein`s anomaly. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;19:273
73. Utsunomiya H, Nakatani S, Nishihira M, Kanzaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Kihara Y, Kitakaze M. Value of estimated right ventricular filling pressure in predicting cardiac events in chronic pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:1368-1374
74. van Engelen K, Postma AV, van de Meerakker JB, Roos-Hesselink JW, Helderma-van den Enden AT, Vliegen HW, Rahman T, Baars MJ, Sels JW, Bauer U, Pickardt T, Sperling SR, Moorman AF, Keavney B, Goodship J, Klaassen S, Mulder BJ. Ebstein's anomaly may be caused by mutations in the sarcomere protein gene myh7. *Neth Heart J*. 2011
75. van Son JA, Konstantinov IE, Zimmermann V. Wilhelm ebstein and ebstein's malformation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;20:1082-1085
76. Vogel M, Gutberlet M, Dittrich S, Hosten N, Lange PE. Comparison of transthoracic three dimensional echocardiography with magnetic resonance imaging in the assesement of right ventricular volume and mass. *Heart* 1997; 78: 127-130
77. Von Bergmann J. Schematische Darstellung eines rechten herzens im längsschnitt mit ebstein anomalie. Heidelberg
78. Yalonetsky S, Tobler D, Greutmann M, Crean AM, Wintersperger BJ, Nguyen ET, Oechslin EN, Silversides CK, Wald RM. Cardiac magnetic resonance imaging and the assessment of ebstein anomaly in adults. *Am J Cardiol*. 2011;107:767-773
79. Yu CM, Sanderson JE, Chan S, Yeung L, Hung YT, Woo KS. Right ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *Circulation*. 1996;93:1509-1514
80. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16:777-802
81. Zuberbuhler JR, Allwork SP, Anderson RH. The spectrum of ebstein's anomaly of the tricuspid valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1979;77:202-211

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Graduierung der Trikuspidalklappeninsuffizienz beim Erwachsenen ⁴⁴	Seite 22
Tabelle 2	Patienten- und Probandencharakteristika	Seite 39
Tabelle 3	NYHA- Einteilung Patienten	Seite 40
Tabelle 4	Anatomische Schwere Ebstein Patienten	Seite 40
Tabelle 5	EKG- Parameter und HTQ Patienten	Seite 40
Tabelle 6	Medikation Patienten	Seite 41
Tabelle 7	Assoziierte kardiale Erkrankungen	Seite 42
Tabelle 8	Volumetrie	Seite 43
Tabelle 9	Flussmessungen Aorta und Pulmonalarterie	Seite 44
Tabelle 10	Konventionelle Echokardiographie	Seite 45
Tabelle 11	TVI und 2D-Strain linker Ventrikel systolisch	Seite 47
Tabelle 12	TVI und 2D-Strain rechter Ventrikel systolisch	Seite 48
Tabelle 13	TVI und 2D-Strain linker Ventrikel diastolisch	Seite 49
Tabelle 14	TVI und 2D-Strain rechter Ventrikel diastolisch	Seite 50

8.3 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1	Illustration des Herzens von Joseph Prescher gezeichnet von Dr. Weiss für Wilhelm Ebstein, modifiziert nach Robert H. Anderson ⁵	Seite 10
Abbildung 2	Schematische Darstellung eines rechten Herzens im Längsschnitt mit Ebstein Anomalie ¹⁶	Seite 13
Abbildung 3	Schematische Darstellung der vier Typen A-D nach Carpentier ¹⁷	Seite 14
Abbildung 4	LAX M-Mode zur Bestimmung der EF, EDV und ESV ⁴⁹	Seite 26
Abbildung 5	LAX-Aufnahme zur Bestimmung des AV-Diameters ⁴⁹	Seite 27
Abbildung 6	SAX-Aufnahme des linken Ventrikels ⁴⁹	Seite 27
Abbildung 7	Vierkammerblick ⁴⁹	Seite 28
Abbildung 8	Pulse-waved-Doppler zur Bestimmung der E- und A-Welle, sowie der Dezelerationszeit ⁴⁹	Seite 29
Abbildung 9	Pulse-waved-Doppler der Mitralklappe mit der Bestimmung der Zeitmarker ⁴⁹	Seite 29
Abbildung 10	TVI-Aufnahme der freien Wand des linken Ventrikels ⁴⁹	Seite 30
Abbildung 11	Tracking der freien Wand des linken Ventrikels ⁴⁹	Seite 31
Abbildung 12	Bestimmung des Strain der freien Wand des linken Ventrikels ⁴⁹	Seite 32
Abbildung 13	Bestimmung der Strain Rate der freien Wand des linken Ventrikels ⁴⁹	Seite 32
Abbildung 14	Bestimmung der IVA, der V_S_Acc, V_S, V_E, und V_A ⁴⁹	Seite 33
Abbildung 15	Getrackter linker Ventrikel in der SAX-Aufnahme ⁴⁹	Seite 34
Abbildung 16	Typischer Kurvenverlauf eines getrackten linken Ventrikels in der SAX-Aufnahme ⁴⁹	Seite 35
Abbildung 17	Typischer Kurvenverlauf eines getrackten linken Ventrikels im Vierkammerblick ⁴⁹	Seite 36

9. Danksagung

Danken möchte ich vor allem Herrn Professor Ewert, der mir die Möglichkeit gegeben hat, in seiner Abteilung promovieren zu dürfen.

Ganz besonderer Dank geht an Herrn Professor Vogt, Sie haben mich in unzähligen Gesprächen immer wieder motivieren und antreiben können. Ohne Sie hätte ich diese Arbeit nicht geschrieben.

Herrn Dr. Kühn möchte ich danken, da er mir ebenfalls mit Tat und Rat zur Seite stand.

Dr. Tobias Rutz möchte ich danken für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung und für die Korrekturlesungen.

Herrn Dr. Fratz für seine Hilfe bei der Beschreibung des CMRT und bei der Auswertung.

Dr. Mateja Nerad ebenfalls für die Beschreibung des CMRT und bei der Auswertung der Daten.

Ganz besonderes Danke an Julia Elmenhorst. Sie hat mich geduldig in die Auswertung der Echographie eingearbeitet.

Dr. Kurt Petzuch danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und den Umgang mit EchoPac.

Danke an Bianca Zakari, die immer ein offenes Ohr für mich hatte, egal in welcher Angelegenheit.

Und zu guter Letzt ein großes Dankeschön an meine Eltern, meine Schwester mit Ehemann, meine besten Freunde Ines und Thorsten und natürlich ein ganz besonders großes Dankeschön an meinen Verlobten Axel. Ohne euch und euren guten Zuspruch hätte ich noch weitere 5 Jahre für diese Arbeit gebraucht.

