

# Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie-gestütztes Feature Tracking bei der Ebstein-Anomalie: Analyse des rechtsventrikulären Strain

Claudia Furtmüller

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer  
Doktorin der Medizin (Dr. med.)  
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Dr. Christian Meierhofer
2. apl. Prof. Dr. Tareq Ibrahim

Die Dissertation wurde am 28.10.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 05.02.2025 angenommen.

Die Ergebnisse der Studie wurden bereits in nationalem und internationalem Kontext vorgestellt:

- Februar 2022: Kongress der Society of Cardiovascular Magnetic Resonance, Posterpräsentation, Online
- Februar 2022: Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Kurzvortrag, Online
- Januar 2023: Kongress der Society of Cardiovascular Magnetic Resonance, Posterpräsentation, San Diego
- Februar 2023: Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Vortrag, Hamburg

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

- Baessato, F., Furtmüller, C., Shehu, N., Ferrari, I., Reich, B., Nagdyman, N., Martinoff, S., Stern, H., Ewert, P., & Meierhofer, C. (2022). Detection of early signs of right ventricular systolic impairment in unoperated Ebstein's anomaly by cardiac magnetic resonance feature tracking. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 12(3), 278-288. <https://doi.org/10.21037/cdt-22-82>
- Furtmüller, C., Baessato, F., Ferrari, I., Shehu, N., Martinoff, S., Reich, B., Ewert, P., Nagdyman, N., Cleuziou, J., Stern, H., & Meierhofer, C. (2025). Change in Right Ventricular Strain After Cone Reconstruction of Ebstein's Anomaly: A Cardiovascular Magnetic Resonance-Feature Tracking Study. *Applied Sciences*, 15(5), 2659. <https://doi.org/10.3390/app15052659>

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VII
1. Einleitung.....	1
1.1 Morphologie und Pathophysiologie der Ebstein-Anomalie .....	1
1.2 Klinisches Management der Ebstein-Anomalie.....	3
1.2.1 Klinisches Erscheinungsbild.....	3
1.2.2 Behandlungsstrategien .....	4
1.2.3 Operative Therapiemethode.....	5
1.2.4 Rolle der Echokardiographie und kardiovaskulären Magnetresonanztomographie.....	7
1.3 Grundlagen Feature Tracking.....	8
1.4 Zielsetzung .....	12
2. Patienten und Methoden.....	14
2.1 Studienkollektiv.....	14
2.2 Datenerhebung.....	16
2.3 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie.....	17
2.4 Feature Tracking Analyse .....	20
2.5 Spiroergometrie.....	25
2.6 Statistische Analyse.....	27
3. Ergebnisse.....	28
3.1 Erster Studienteil.....	28
3.1.1 Kardiovaskuläre Magnetresonanz.....	28
3.1.2 Spiroergometrie.....	30
3.1.3 Regressionsanalysen.....	30
3.1.4 Subgruppenanalyse .....	36
3.1.5 ROC Kurvenanalyse.....	38
3.2 Zweiter Studienteil.....	41
4. Diskussion.....	43
5. Zusammenfassung.....	50
6. Literaturverzeichnis.....	52
7. Danksagung.....	62

## Abkürzungsverzeichnis

aRV:	Atrialisierter rechter Ventrikel
ASD:	Atrial septal defect (zu Deutsch: Vorhofseptumdefekt)
avDO <sub>2</sub> :	Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
BNP:	Brain natriuretic Peptide
CMR:	Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie
CMR-FT:	Kardiovaskuläres Magnetresonanztomographie-gestütztes Feature Tracking
DGPK:	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler
EDV:	Enddiastolisches Volumen
EF:	Ejektionsfraktion
EKG:	Elektrokardiogramm
ESV:	Endsystolisches Volumen
FAC:	Fractional Area Change
fRV:	Funktioneller rechter Ventrikel
GCS:	Globaler zirkumferentieller Strain
GLS:	Globaler longitudinaler Strain
GRS:	Globaler radialer Strain
HF:	Herzfrequenz
HMV:	Herzminutenvolumen
LA:	Left atrium (zu Deutsch: linker Vorhof)
LV:	Linker Ventrikel
LVEDV:	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEDVi:	Indiziertes linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF:	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV:	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVESVi:	Indiziertes linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVSV:	Linksventrikuläres Schlagvolumen
LVSVi:	Indiziertes linksventrikuläres Schlagvolumen

NYHA:	New York Heart Association – Klassifikation
PA:	Pulmonalarteriell
PFO:	Persistierendes Foramen Ovale
RA:	Right atrium (zu Deutsch: rechter Vorhof)
ROC:	Receiver Operating Characteristics
RQ:	Respiratorischer Quotient
RV:	Rechter Ventrikel
RVEDV:	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
RVEDVi:	Indiziertes rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
RVEF:	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVESV:	Rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen
RVESVi:	Indiziertes rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen
RVSV:	Rechtsventrikuläres Schlagvolumen
RVSVi:	Indiziertes rechtsventrikuläres Schlagvolumen
SpO <sub>2</sub> :	Sauerstoffsättigung
SSFP:	Steady-state free precession
TAPSE:	Tricuspid annular plane systolic excursion
Tl <sub>dir</sub> :	Direkt gemessene Trikuspidalklappeninsuffizienz
Tl <sub>indir</sub> :	Indirekt errechnete Trikuspidalklappeninsuffizienz
TK:	Trikuspidalklappe
$\dot{V}CO_2$ :	Kohlendioxidabgabe
$\dot{V}_E$ :	Atemminutenvolumen
$\dot{V}O_2$ :	Sauerstoffaufnahme
VSD:	Ventrikelseptumdefekt

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Demografische Daten der Studien- und Kontrollgruppe.....	15
Tabelle 2	Medikamente und klinische Daten der Ebstein-Patienten.....	15
Tabelle 3	Ausgangsdaten der Patienten des zweiten Studienteils.....	16
Tabelle 4	Bland-Altman-Plot der Inter- und Intraobservervariabilität für GCS, GRS und GLS.....	24
Tabelle 5	CMR-Parameter der Ebstein-Patienten.....	28
Tabelle 6	Vergleich der CMR-Daten von Ebstein-Patienten mit Kontrollen.....	29
Tabelle 7	Spiroergometrische Daten der Ebstein-Patienten.....	30
Tabelle 8	Korrelation von CMR-Parametern und Parametern der Spiroergometrie mit globalem radialem Strain.....	31
Tabelle 9	Korrelation von CMR-Parametern und Parametern der Spiroergometrie mit globalem zirkumferentiellen Strain.....	31
Tabelle 10	Korrelation von CMR-Parametern und Parametern der Spiroergometrie mit globalem longitudinalem Strain.....	32
Tabelle 11	Korrelation von CMR-Parametern und Parametern der Spiroergometrie mit der Peak- $\dot{V}O_2$ .....	36
Tabelle 12	Ergebnisse der Subgruppenanalyse.....	38
Tabelle 13	GRS und GCS von Ebstein-Patienten mit EF > 52 %.....	40
Tabelle 14	GRS und GCS der Kontrollgruppe.....	40
Tabelle 15	Vergleich der prä- und postoperativen CMR-Daten der Ebstein-Patienten.....	41

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Schematische Darstellung der Anatomie bei Morbus Ebstein.....	2
Abbildung 2	Schematische Darstellung der Cone-Technik.....	6
Abbildung 3	Schematische Darstellung des ventrikulären Strain.....	9
Abbildung 4	Messung der Trikuspidalklappenverlagerung eines Patienten mit Ebstein-Anomalie.....	19
Abbildung 5	Bland-Altman-Diagramm der direkten ( $TI_{dir}$ ) und indirekten ( $TI_{indir}$ ) Messung der Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	20
Abbildung 6	Enddiastolische und endsystolische Phase einer Kurze-Achse-Sequenz in basaler Schnittebene.....	22
Abbildung 7	Enddiastolische und endsystolische Phase im Vierkammerblick.....	22
Abbildung 8	Graphische Darstellung der Strain-Parameter.....	23
Abbildung 9	Bland-Altman-Diagramme der Inter- und Intraobservervariabilität für GCS, GRS und GLS.....	24
Abbildung 10	Vergleich der Strain-Parameter zwischen Ebstein-Patienten und Kontrollen.....	29
Abbildung 11	Regressionsanalysen des GRS mit der RVEF, LVEF und dem LVESVi.....	33
Abbildung 12	Regressionsanalysen des GCS mit der RVEF, dem RVESVi, der LVEF sowie dem LVEDVi und LVESVi.....	34
Abbildung 13	Regressionsanalysen des GLS mit der RVEF dem RVEDVi und RVESVi.....	35
Abbildung 14	Vergleich des GRS von Ebstein-Patienten mit stark und mild ausgeprägter TK-Verlagerung sowie Kontrollen.....	37
Abbildung 15	ROC Kurvenanalyse von GRS und GCS zwischen Ebstein-Patienten und Kontrollen.....	39
Abbildung 16	Streudiagramm des GRS und GCS von Ebstein-Patienten mit erhaltener RVEF im Gegensatz zu Kontrollen.....	40
Abbildung 17	Vergleich prä- und postoperativer Strain-Parameter.....	42
Abbildung 18	Vierkammerblick eines 5-jährigen Patienten vor und nach der Cone-Operation.....	48

# 1. Einleitung

## 1.1 Morphologie und Pathophysiologie der Ebstein-Anomalie

Eins von 100 Kindern wird mit einem kongenitalen Herzfehler geboren. Davon haben weniger als 1 % eine Ebstein-Anomalie. Männliches und weibliches Geschlecht sind dabei gleichermaßen betroffen. (Attenhofer Jost et al., 2007; Edwards, 1993; Sun et al., 2015)

Bei dieser seltenen Erkrankung handelt es sich um eine Fehlentwicklung des rechtsventrikulären Myokards mit einem großen Spektrum an Variationen (Dearani & Danielson, 2000; Dearani et al. 2015). Morphologisches Hauptmerkmal ist die Verlagerung des septalen und posterioren Trikuspidalklappensegels in Richtung Herzspitze (Anderson & Lie, 1978; Edwards, 1993). Der Grund hierfür liegt in der Embryonalentwicklung. Die Atrioventrikularklappe entsteht durch Ablösung der Klappensegel vom darunterliegenden Myokard. Bei der Ebstein-Anomalie findet dieser Entwicklungsschritt unvollständig statt, wodurch das septale und posteriore Segel nur rudimentär ausgebildet oder gar nicht angelegt sind. Da sich das anteriore Segel bereits zu einem früheren Zeitpunkt entwickelt, entspringt es unverändert am atrioventrikulären Übergang. Es ist jedoch häufig vergrößert (Anderson & Lie, 1978) und kann bei schweren Formen zur Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes führen. (Edwards, 1993)

Die fehlgebildete Klappe ist in der Regel insuffizient und führt durch ihre apikale Verlagerung zu einer Zweiteilung des rechten Ventrikels (RV). Oberhalb der Klappenebene liegt der atrialisierte Anteil des rechten Ventrikels (aRV), welcher nicht zur rechtsventrikulären Pumpfunktion beiträgt; unterhalb der Klappenebene der funktionelle rechte Ventrikel (fRV). Dieser ist vergrößert (Anderson & Lie, 1978; Fratz et al., 2013b) und verhindert in Kombination mit der Trikuspidalklappeninsuffizienz einen ausreichenden Vorwärtsfluss durch die Pulmonalklappe. Die hämodynamische Folge ist eine Volumenüberladung mit konsekutiver Funktionsverschlechterung des rechten Herzens. (Attenhofer Jost et al., 2007) Der dadurch reduzierte pulmonalarterielle (PA) Fluss kann über eine Reduktion der Vorlast auch die Funktion des linken Ventrikels (LV) einschränken. Dieser wird in schweren Fällen zusätzlich vom dilatierten RV komprimiert, was die linksventrikuläre Funktion weiter verschlechtert. (Dearani et al., 2015; Liu et al., 2017)

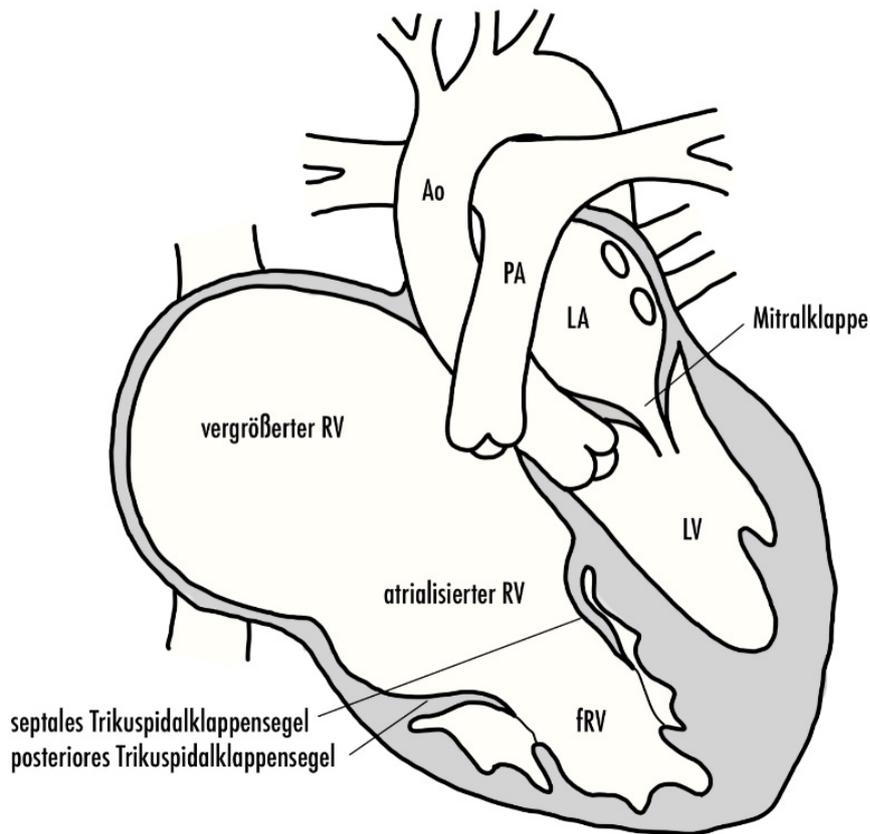


Abbildung 1 Schematische Darstellung der Anatomie bei Morbus Ebstein. (eigene Abbildung)

Neben der Klappenanomalie findet man bei Morbus Ebstein sowohl im atrialisierten als auch im funktionellen Teil des RV eine Ausdünnung des Myokards sowie interstitielle Fibrosen. Letztere wurden auch im LV beobachtet. (Celermajer, Dodd et al., 1992; Lee et al., 1995; Schreiber et al., 1999; Yang et al., 2018) Ob diese Befunde primär durch die Ebstein-Anomalie bedingt sind oder sekundär durch Überlastung des Herzens entstehen, ist unklar. Celermajer, Dodd et al. (1992) zufolge sind derartige Veränderungen jedoch nicht allein durch die Hämodynamik der Trikuspidalklappeninsuffizienz erklärbar, was auf eine zusätzliche intrinsische Störung des Myokards schließen lässt. Lee et al. (1995) hingegen halten diese Veränderungen für erworben.

Die Ebstein-Anomalie ist assoziiert mit einer Reihe von Begleiterkrankungen. Mit einer Prävalenz von 80-90 % sind Vorhofseptumdefekte (ASD) und ein persistierendes Foramen ovale (PFO) am häufigsten (Dearani et al., 2015). Diese interatrialen Verbindungen äußern sich in der Regel als Links-Rechts-Shunt. Bei schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz kann es jedoch zur Druckerhöhung im rechten Vorhof und damit einhergehender Shuntumkehr kommen. Durch die Verlagerung der Trikuspidalklappe wird die Kontinuität des fibrösen Herzskeletts aufgehoben, was akzessorische Leitungsbahnen zwischen Vorhof und Ventrikel

begünstigt. Dies erklärt das häufige Auftreten des Wolff-Parkinson-White- (WPW-) Syndroms bei Ebstein-Patienten. Die Prävalenz von Herzrhythmusstörungen steigt mit dem Alter, da zu den angeborenen Präexzitationssyndromen häufig supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen wie beispielsweise Vorhofflimmern hinzukommen. Diese entstehen sekundär durch die konsekutive Vergrößerung des rechten Vorhofs im Rahmen der Trikuspidalklappeninsuffizienz. (Paranon & Acar, 2008) Das Reizleitungssystem kann ebenfalls von den strukturellen Veränderungen betroffen sein. Häufig beobachtet man AV-Blöcke und Rechtschenkelblöcke im Elektrokardiogramm (EKG). (Attenhofer Jost et al., 2007, Delhaas et al., 2010). Bei schweren Formen kann der reduzierte Fluss durch den rechtsventrikulären Ausflusstrakt die Entwicklung der Pulmonalgefäße beeinträchtigen, was eine anatomische Pulmonalatresie zur Folge haben kann (Paranon & Acar, 2008). Weitere seltenere Begleiterkrankungen sind beispielsweise Ventrikelseptumdefekte (VSD) oder die Fallot-Tetralogie (Baumgartner et al., 2010).

Bei der Ebstein-Anomalie handelt es sich um eine genetisch heterogene Erkrankung. Meist tritt sie sporadisch auf; familiäre Formen sind selten. (Dearani et al., 2015) Es wurde ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Lithium in der Schwangerschaft und dem Auftreten von Morbus Ebstein beobachtet (Celermajer, Dodd et al., 1992).

## 1.2 Klinisches Management der Ebstein-Anomalie

### 1.2.1 Klinisches Erscheinungsbild

Die Klinik der Ebstein-Anomalie ist entsprechend der Vielfalt der morphologischen Formen und Ausprägungsgrade sehr variabel. Schwere Formen werden bereits im Neugeborenenalter mit ausgeprägter Herzinsuffizienz und Zyanose auffällig und gehen mit einer hohen Letalität einher. Mildere Formen können hingegen mehrere Jahrzehnte asymptomatisch verlaufen. Manifest wird die Erkrankung meist in Form einer eingeschränkten Belastungsfähigkeit, welche auf die verminderte kardiale Pumpfunktion und oder einen Rechts-Links-Shunt zurückzuführen ist. Viele Patienten weisen jedoch schon vor Eintritt von subjektiven Beschwerden eine eingeschränkte Belastbarkeit in objektiven Tests auf (MacLellan-Tobert et al., 1997). Mit zunehmendem Lebensalter treten vermehrt Arrhythmien als Erstsymptom auf, welche durch die Vergrößerung des rechten Vorhofes sowie das häufige Vorliegen von

akzessorischen Leitungsbahnen begünstigt werden. Bei Patienten mit PFO können diese Arrhythmien paradoxe Embolien auslösen. (Paranon & Acar, 2008)

### 1.2.2 Behandlungsstrategien

Da es sich bei der Ebstein-Anomalie um eine sehr seltene und heterogene Erkrankung handelt, liegen keine Evidenz-basierten Behandlungsstrategien vor (Nagdyman et al., 2021). Die meisten Patienten benötigen jedoch im Laufe ihres Lebens eine chirurgische Korrektur der Trikuspidalklappe (Dearani et al., 2015). Den richtigen Zeitpunkt für diese Operation zu finden, stellt jedoch eine große klinische Herausforderung dar. Einerseits will man asymptotische Patienten nicht den Risiken einer Operation aussetzen. Andererseits kann eine zu späte Korrektur dazu führen, dass irreversible myokardiale Veränderungen im Zuge der chronischen Volumenbelastung entstehen. (Paranon & Acar, 2008)

Derzeit orientiert sich die Indikationsstellung zur Operation vor allem an klinischen Symptomen. Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (Nagdyman et al., 2021) empfehlen eine operative Therapie bei Patienten mit einer ausgeprägten Trikuspidalklappeninsuffizienz und Symptomen einer Herzinsuffizienz oder einer Verschlechterung der objektiven körperlichen Belastbarkeit (oder Zyanosen hier eher passend?). (Nagdyman et al., 2021) Bei asymptotischen Patienten kann ein abwartendes Vorgehen gewählt werden (Baumgartner et al., 2010). Im Falle einer schweren Trikuspidalklappeninsuffizienz sollte jedoch auch bei diesen Patienten gegebenenfalls eine Operation erwogen werden. Parameter die in diesem Fall für die Indikationsstellung herangezogen werden sollten, sind hierbei eine progressive Dilatation des RV, einer Verschlechterung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF) oder das Auftreten von Arrhythmien oder schwerwiegenden Zyanosen. (Baumgartner et al., 2010; Nagdyman et al., 2021) Regelmäßige Verlaufskontrollen sind daher essentiell, um eine Indikation zur Operation frühzeitig zu erkennen (Attenhofer Jost et al., 2007). Um den Operationserfolg zu prüfen und postoperative Komplikationen wie Arrhythmien oder Rechtsherzversagen rechtzeitig zu erkennen, sind auch nach der Operation regelmäßige Verlaufskontrollen erforderlich. (Baumgartner et al., 2010; Mrad Agua et al., 2019)

Herzrhythmusstörungen können medikamentös, interventionell ablativ oder operativ im Rahmen der Trikuspidalklappenkorrektur behandelt werden (Baumgartner et al., 2010;

Dearani et al., 2015). Bei Patienten mit atrialem Rechts-Links-Shunt und Zyanose unter Belastung aber noch ausreichender Trikuspidalklappenfunktion kann ein isolierter Verschluss des ASD bzw. PFO die Symptome verbessern. Dieser Eingriff muss jedoch gut überlegt sein, da die Aufhebung des interatrialen Shunts mit einer vermehrten Volumenbelastung des RV einhergeht, was die Belastbarkeit der Patienten sogar weiter verschlechtern kann. (Attenhofer Jost et al., 2007; Baumgartner et al., 2010)

### 1.2.3 Operative Therapiemethode

Operationsmethode der Wahl am Deutschen Herzzentrum München ist die Cone-Operation nach da Silva. Hierbei wird ausschließlich patienteneigenes Gewebe zur Rekonstruktion der Trikuspidalklappe herangezogen und damit ein künstlicher Klappenersatz vermieden. (Deutsches Herzzentrum München, o.D.) Zunächst werden das anteriore und posteriore Segel mobilisiert, rotiert und so miteinander vernäht, dass eine Kegelform entsteht. Wenn ausreichend angelegt, kann auch das septale Segel in den Kegel miteingenäht werden. (Da Silva et al., 2007) Der dünnwandige atrialisierte Ventrikel wird anschließend in Längsrichtung gerafft, um das Volumen des RV zu verkleinern (Lee et al., 2020). Daraufhin wird der anatomische Klappenring durch horizontale Plikatur an die Größe der kegelförmigen Klappe angepasst und mit dieser vernäht (Da Sila et al., 2007). Abbildung 2 zeigt eine schematische Darstellung der Cone-Technik.

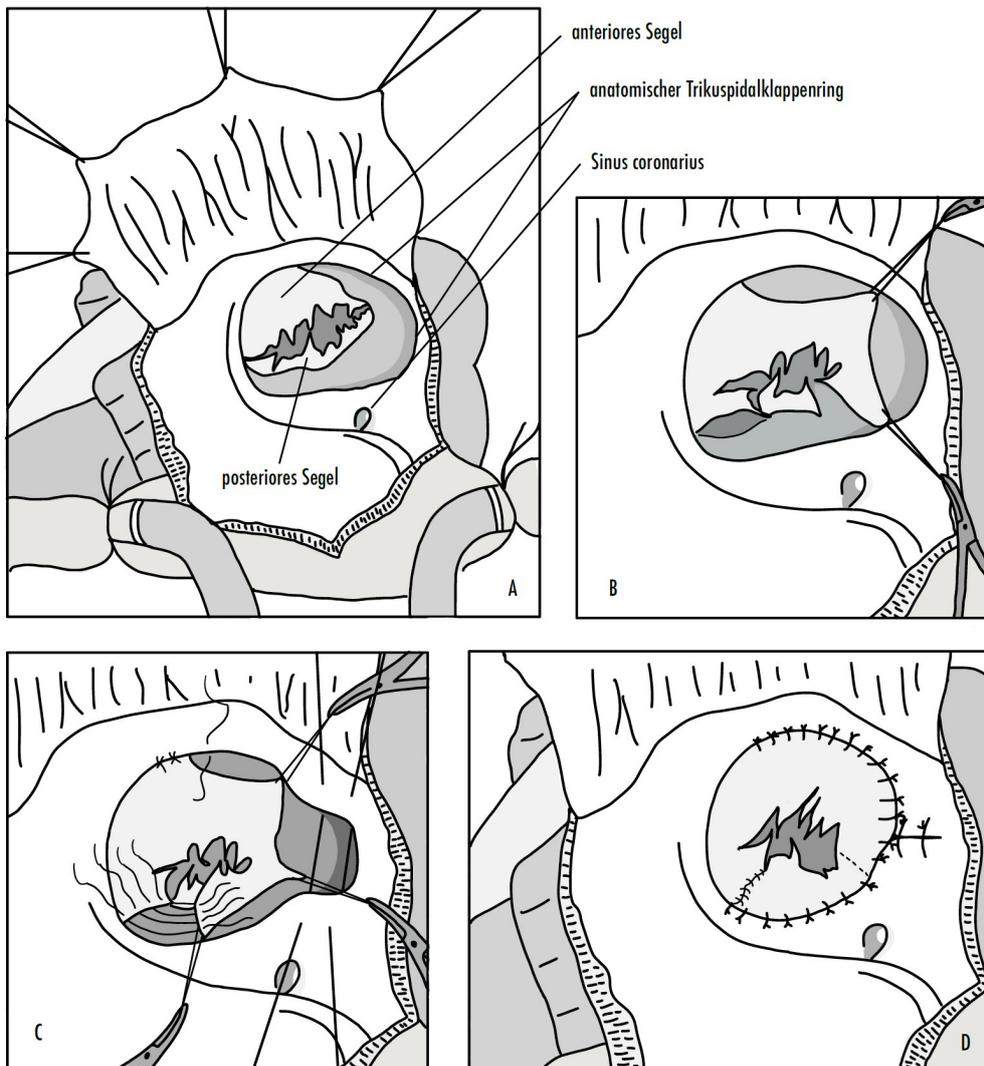


Abbildung 2 Schematische Darstellung der Cone-Technik

. A: Eröffneter rechter Vorhof mit Blick auf die nach apikal verlagerte Trikuspidalklappe. B: Mobilisierung des anterioren und posterioren Segels. C: Rotation des posterioren Segels um es mit dem anterioren Segel zu vernähen. Horizontale Raffung des anatomischen Klappenrings auf die Größe der Basis der kegelförmigen Klappe. D: Befestigung der kegelförmigen Klappe am verkleinerten anatomischen Klappenring. (Darstellung angelehnt an da Silva, 2007)

Die Cone-Operation erlaubt erstmals eine anatomische Korrektur der Trikuspidalklappe. Bisherige Rekonstruktionsmethoden haben lediglich das meist vergrößerte anteriore Segel zum Klappenschluss herangezogen. Das Ergebnis war eine monokuspide Klappe, mit häufigem Wiederauftreten der Klappeninsuffizienz nach der Operation. Die gute Segelkoaptation bei der Cone-Technik führt zu einer nachhaltigen Reduktion der Klappeninsuffizienz und die trichterförmige Anordnung des Klappenmaterials begünstigt erstmals einen zentralen Fluss über der Klappe. (Da Silva et al., 2007, 2011) Die Methode kann in vielen verschiedenen

anatomischen Formen angewendet werden und weist eine niedrige Sterblichkeitsrate von nur 2,5 % auf (Da Silva et al., 2007; Holst et al., 2018).

#### 1.2.4 Rolle der Echokardiographie und kardiovaskulären Magnetresonanztomographie

Die Echokardiographie stellt das Mittel der Wahl zur initialen Diagnosesicherung des Morbus Ebstein dar. Sie ermöglicht die anatomische Darstellung der Trikuspidalklappenverlagerung (TK-Verlagerung), eine Einschätzung des Ausmaßes der Trikuspidalklappeninsuffizienz und gibt Hinweis auf mögliche Begleiterkrankungen wie ASD oder VSD. Im Gegensatz zur kardiovaskulären Magnetresonanztomographie (CMR) ist hierfür keine Narkose der Neugeborenen notwendig, weshalb die CMR nur im Falle schwerer Schallbedingungen zur Diagnosestellung herangezogen wird. (Dearani et al., 2015; Nagdyman et al., 2021) Im Neugeborenenalter kann die Ebstein-Anomalie mittels Echokardiographie nach dem Great Ormond Street Score in vier Schweregrade eingeteilt werden. Je größer der Anteil des rechten Vorhofs (RA) + aRV an fRV + linkem Vorhof (LA) + LV desto höher der Schweregrad. (Celermajer, Cullen et al., 1992) Im Hinblick auf die Indikationsstellung zur Operation sowie die postoperative Verlaufskontrolle ist eine funktionelle Beurteilung des Herzens mit Messung der ventrikulären Volumina relevant (Baumgartner et al., 2010; Mrad Agua et al., 2019). Echokardiographisch können Volumina aus zweidimensionalen Messungen mithilfe geometrischer Formeln errechnet werden. Diese berechneten Volumina stimmen jedoch kaum mit den dreidimensional gemessenen Volumina in der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie überein. Für Ebstein-Patienten mit stark deformierten Ventrikeln ist die Anwendung dieser Formeln vermutlich noch weniger geeignet. (Lee et al., 2013) Die rechtsventrikuläre Funktion kann in der Echokardiographie anhand verschiedener Surrogatparameter abgeschätzt werden. Dazu zählt beispielsweise die „Tricuspid annular planar systolic excursion“ (TAPSE), welche die apikale Verlagerung des Trikuspidalklappenrings in der Systole misst. Es kann auch die Geschwindigkeit der apikalen Verlagerung mittels „peak tissue Doppler systolic velocity in the tricuspid annulus“ (S') gemessen werden. (DiLorenzo et al., 2015) Bei Ebstein-Patienten zeigten diese Parameter jedoch keine signifikante Korrelation mit der RVEF aus der CMR-Untersuchung (Kühn et al., 2016). Ein weiterer Parameter ist die Fractional Area Change (FAC). Hierbei wird die prozentuale Verkleinerung der rechtsventrikulären Fläche im Vierkammerblick zwischen

Enddiastole und Endsystole berechnet. (DiLorenzo et al., 2015) Die FAC stellt einen unabhängigen prognostischen Parameter für den klinischen Outcome von Ebstein-Patienten dar (Prota 2019). Die für die Messung der FAC notwendige Bestimmung der endokardialen Grenze ist jedoch im trabekulierten RV erschwert (Jurcut et al., 2010). In einer Studie von Attenhofer Jost et al. (2012) war die Messung der FAC aus diesem Grund bei keinem der 16 Ebstein-Patienten möglich. Lediglich in einer Studie mit Ebstein-Patienten im Kindes- und Jugendalter, welche in der Regel eine gute Bildqualität aufweisen, war die FAC ermittelbar (Prota et al., 2019). Der Globale Longitudinale Strain (siehe Kapitel 1.3 Grundlagen Feature Tracking) eignet sich als einziger echokardiographischer Parameter zur Abschätzung der RVEF, ist jedoch einer rein qualitativen Abschätzung der EF nicht überlegen. (Kühn et al., 2016). Eine direkte Messung der RVEF erlaubt nur die 3D Echokardiographie. Aufgrund des eingeschränkten Schallfensters kann jedoch häufig keine ausreichende Messqualität erreicht werden. Mit zunehmender rechtsventrikulärer Dilatation, welche bei Morbus Ebstein meist vorliegt, wird die 3D echokardiographische Volumenmessung zudem ungenauer. Die CMR erlaubt hingegen eine uneingeschränkte, dreidimensionale Darstellung der Herzhöhlen mittels zahlreicher Schnittebenen und damit eine genaue Berechnung der (rechts)ventrikulären Volumina. Sie stellt daher den Goldstandard für die kardiale Funktionsdiagnostik dar. (Nagdyman et al., 2021; Valsangiacomo Buechel & Mertens, 2012) Insbesondere der daraus errechnete R/L- (beschreibt das Verhältnis des Volumens der rechten zur linken Herzhälfte) oder RV/LV-Volumenindex, das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV), der PA-Fluss sowie das Ausmaß der TK-Verlagerung sind laut aktueller Leitlinie der DGPK relevante Parameter im Hinblick auf die Therapieplanung (Nagdyman et al., 2021).

### 1.3 Grundlagen Feature Tracking

Der Standardparameter zur Abschätzung der kardialen Funktion ist die Ejektionsfraktion (EF). Diese beschreibt den prozentualen Anteil des in der Systole ausgeworfenen Volumens am Gesamtvolumen der Herzkammer und errechnet sich folgendermaßen aus dem gemessenen enddiastolischen (EDV) und endsystolischen (ESV) Volumen:  $[(EDV - ESV) / EDV] * 100$ . Die EF erlaubt die Beurteilung der globalen Herzfunktion; regionale Kontraktionsstörungen werden jedoch nicht erfasst. (Schuster et al., 2016) Da es bei den meisten kardialen Erkrankungen erst im Spätstadium zu einer Abnahme der EF kommt, können bei alleiniger Bestimmung der EF

regionale Dysfunktionen lange unentdeckt bleiben (Scatteia et al., 2017; Shehata et al., 2009). Mittels myokardialer Strainanalysen können hingegen lokale und globale Wandbewegungsstörungen frühzeitig entdeckt und quantifiziert werden (Schuster et al., 2016). Ein verminderter linksventrikulärer Strain geht bei vielen Herzerkrankungen einer Abnahme der EF voraus (Ashford et al., 2005; Hor et al., 2009; Jurcut et al., 2008) und besitzt damit einen hohen prognostischen Wert (Kalam et al., 2014; Tops et al., 2017). Auch der rechtsventrikuläre Strain gewinnt an Bedeutung, beispielsweise im Rahmen von Rechtsherzerkrankungen wie der pulmonalen Hypertonie oder der Lungenembolie (Freed et al., 2015; Houard et al., 2019; Mediratta et al., 2016) und kongenitalen Herzerkrankungen (Friedberg & Dragulescu, 2019; Ouyang et al., 2021); spielt jedoch auch eine Rolle bei Linksherzerkrankungen (Bosch et al., 2017; Cameli et al., 2013; Gavazzoni et al., 2020).

Grundlage der Strainmessung bildet die komplexe Bewegung des Herzens. Man unterscheidet drei Komponenten der Ventrikelkontraktion: eine longitudinale Verkürzung des Myokards von der Herzbasis bis zur Herzspitze, eine zirkumferentielle Verkürzung des ventrikulären Radius im Querschnitt sowie eine radiale Verdickung des Myokards (Abbildung 3). Der Strain beschreibt die prozentuale Längenänderung in eine Richtung bezogen auf die Ausgangslänge und wird folgendermaßen berechnet:  $\text{Strain [\%]} = [(L - L_0) / L_0] * 100$ , wobei L die Faserlänge zum Zeitpunkt der Endsystole und  $L_0$  die Faserlänge in der Enddiastole beschreibt. Nach dieser Formel erhalten der longitudinale und zirkumferentielle Strain ein negatives und der radiale Strain ein positives Vorzeichen. (Scatteia et al., 2017; Shehata et al., 2009)

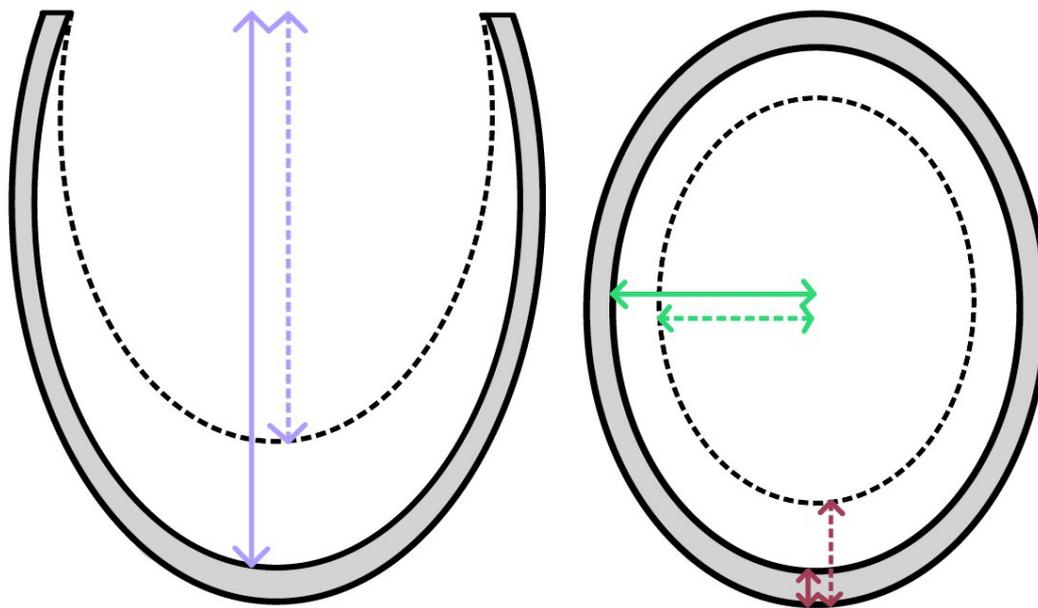


Abbildung 3 Schematische Darstellung des ventrikulären Strain

in der langen (links) und kurzen (rechts) Herzachse. Die graue Fläche stellt das Myokard in der Enddiastole dar; die gestrichelte Linie die endokardiale Kammerwand in der Endsystole. Lila Pfeile: Longitudinaler Strain; grüne Pfeile: Zirkumferentieller Strain; rote Pfeile: Radialer Strain. (eigene Abbildung)

Aufgrund des unterschiedlichen Wandaufbaus unterscheidet sich das Kontraktionsmuster des LV vom RV. Das Ventrikelmyokard besteht aus drei Schichten. Die oberflächlichen subepikardialen Muskelfasern beider Ventrikel bilden eine Einheit und verlaufen in schräger Orientierung. Der LV besitzt eine dicke mittlere Schicht in der Form eines Zylinders, welcher durch die zirkumferentielle Orientierung der Fasern gebildet wird. Diese mittlere Schicht ist im RV kaum ausgebildet. Die inneren subendokardialen Fasern des LV werden hauptsächlich durch Invagination der äußeren subepikardialen Schicht am Apex gebildet. Die subendokardialen Fasern des RV entstehen hauptsächlich durch die Einwölbung der zirkumferentiellen mittleren Schicht am Sulcus interventricularis anterior. Die Faserausrichtung der innersten Muskelschicht ist longitudinal, was bedeutet, dass sie schräg zur horizontalen mittleren Muskelschicht verläuft. Die rechts schwach ausgeprägte mittlere Muskelschicht erklärt, warum die rechtsventrikuläre Auswurffraktion vor allem durch die longitudinale Verkürzung bestimmt wird, während im LV die radiale Verdickung und zirkumferentielle Verkürzung überwiegen. (Fernandez-Teran & Hurle, 1982; Valsangiacomo Buechel & Mertens, 2012)

Ursprünglich war die Strainanalyse ausschließlich eine Domäne der Echokardiographie (Kempny et al., 2012). Mittels Gewebedoppler-Ultraschall kann die Längenveränderung eines ausgewählten Segments aus dem Integral der Gewebeschwindigkeit berechnet werden. Diese Methode ist jedoch abhängig vom Schallwinkel und erfordert daher viel Erfahrung seitens der Untersucher, um sie korrekt anzuwenden. Die Speckle-Tracking-Echokardiographie ermöglicht hingegen eine winkelunabhängige Bestimmung kardialer Strainwerte. (Mor-Avi et al., 2011) Dabei werden vom Myokard ausgehende akustische Muster („Speckles“) über den Herzzyklus hinweg verfolgt (Pedrizzetti et al., 2016). Anhand der zurückgelegten Strecke dieser Marker wird der Strain bestimmt (Mor-Avi et al., 2011). Den Goldstandard zur Messung regionaler Deformationsparameter stellt das CMR-Tissue-Tagging dar. Hierbei wird vor der Bildaufnahme die Magnetisierung in multiplen, senkrecht zueinanderstehenden Ebenen gestört, was sich auf den einzelnen Bildern als signalarmes, schwarzes Gitter darstellt. Diese Gitterlinien dienen als Marker („tags“), welche analog zu den „Speckles“ im Herzzyklus verfolgt werden. (Schuster et al., 2016; Shehata et al., 2009) Diese Methode fand jedoch keine routinemäßige klinische Anwendung, da die Aufnahme dieser „getaggten“ Sequenzen sehr zeitaufwändig ist (Schuster et al., 2016; Wu et al., 2014). Die kardiovaskuläre magnetresonanztomographie-gestützte Feature Tracking (CMR-FT) Analyse stellt eine neue Methode dar, mit deren Hilfe der Strain nun auch aus klinischen Steady-state free precession (SSFP) Standardsequenzen bestimmt werden kann. Sie zeigt eine hohe Übereinstimmung mit der Goldstandard-Methode CMR-Tissue-Tagging. (Hor et al., 2010)

Beim Feature Tracking werden sogenannte „features“ in einer CMR-Aufnahme markiert. Die Pixel in diesen Bereichen weisen bestimmte Graustufenmuster auf. In mehreren Folgebildern werden nun die Bildbereiche detektiert, die den Ausgangsmustern am meisten ähneln. SSFP-Sequenzen zeichnen sich durch einen starken Kontrast zwischen Blut und Gewebe aus. Die endokardiale Grenze eignet sich daher gut als „feature“, welches über alle Phasen des Herzzyklus verfolgt werden kann. (Salerno, 2018) Die epikardiale Grenze kann ebenfalls nachverfolgt werden, die Qualität der Feature Tracking Analyse ist jedoch abhängig vom Kontrast des Myokards zum umliegenden Gewebe (Pedrizzetti et al., 2016). Auf diese Weise können die Wandbewegung des Herzens dargestellt und Strainwerte erhoben werden (Salerno, 2018).

Der RV besitzt eine dünne Wand und ist stark trabekuliert (Scatteia et al., 2017; Valsangiacomo Buechel & Mertens, 2012). Eine hohe räumliche Auflösung ist daher nötig um zu verhindern, dass Blut, Trabekel oder perikardiales Fettgewebe in die Strain Messung miteingehen und die Werte verfälschen. Je höher die zeitliche Auflösung, desto lückenloser ist die Aufzeichnung des Herzzyklus. Die Speckle-Tracking-Echokardiographie weist eine höhere räumliche und zeitliche Auflösung als die CMR auf und ist daher theoretisch besser für die bewegte kardiale Bildgebung geeignet (Erley et al., 2020). Das Signal-Rausch-Verhältnis ist jedoch im Vergleich zur CMR sehr gering, wodurch häufig nicht alle Segmente des rechtsventrikulären Myokards adäquat darstellbar sind. (Pedrizzetti et al., 2016). Die retrosternale Lage und komplexe Geometrie des RV, der sich sichelförmig um den LV legt sowie rechtsventrikuläre Dilatationen schränken zudem häufig das Schallfenster ein, was die Qualität der Speckle-Tracking-Echokardiographie stark limitiert. (Pedrizzetti et al., 2016; Schuster et al., 2016; Valsangiacomo Buechel & Mertens, 2012,). Die CMR erlaubt hingegen eine genaue Darstellung des Myokards, wodurch alle Segmente der rechtsventrikulären Wand adäquat mittels Feature Tracking über den Herzzyklus hinweg verfolgt werden können (Erley et al., 2020).

Wenn auch in geringerem Ausmaß als die EF, ist auch der kardiale Strain abhängig von Vor- und Nachlast des Herzens sowie der Ventrikelgröße (Haddad et al., 2008; Kalam et al., 2014; Tadic et al., 2021, Valsangiacomo Buechel & Mertens, 2012; Zhang et al., 2014). Das Atemmuster des Patienten in der Atemanhaltephase kann die Vorlast des Herzens beeinflussen. Valsalva Maneuver mit konsekutiver Erhöhung des intrathorakalen Drucks senken die rechtsventrikuläre Vorlast während ein negativer intrathorakaler Druck diese erhöht. (Erley et al., 2020) Veränderungen in der Strainanalyse sind daher nicht zwingend einer intrinsischen kontraktilen Störung gleichzusetzen. (Haddad et al., 2008; Kalam et al., 2014; Valsangiacomo Buechel & Mertens, 2012)

#### 1.4 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist, das Kontraktionsmuster des RV bei unoperiertem Morbus Ebstein mittels CMR-FT zu beschreiben. In anderen Erkrankungen mit Rechtsherzbelastung, wie der Transposition der großen Arterien und der Fallot-Tetralogie, wurden bereits Veränderungen des rechtsventrikulären Kontraktionsmechanismus beschrieben (Ouyang et al., 2021; Pettersen et al., 2007). Bei der Ebstein-Anomalie wurde bisher nur die longitudinale Funktion des RV mittels CMR-FT bestimmt (Steinmetz et al., 2018). Für eine dreidimensionale

Beschreibung des Kontraktionsmusters bedarf es jedoch ebenfalls einer Beurteilung der zirkumferentiellen und radialen Funktion. Im Rahmen dieser Studie wurden daher der globale longitudinale (GLS), der globale zirkumferentielle (GCS) und der globale radiale Strain (GRS) des RV ermittelt.

Bei manchen Herzerkrankungen wurde eine Verschlechterung der rechtsventrikulären Strainwerte bei noch normaler RVEF beobachtet (Ouyang et al., 2021; Prati et al., 2015). Im Rahmen dieser Studie soll ermittelt werden, ob rechtsventrikuläre Strain-Parameter auch bei der Ebstein-Anomalie eine subklinische myokardiale Funktionsstörung detektieren können.

Die Leistungsfähigkeit der Patienten ist ein wichtiger prognostischer Parameter bei der Ebstein-Anomalie, welche direkt mittels Spiroergometrie bestimmt, aber auch durch verschiedene CMR-Parameter abgeschätzt werden kann (Meierhofer et al., 2019). Es soll daher überprüft werden, ob die in dieser Studie ermittelten Strain-Parameter mit der Spiroergometrie und funktionellen CMR-Parametern der Ebstein-Patienten korrelieren und damit ebenfalls eine Abschätzung der Leistungsfähigkeit erlauben.

Die meisten Parameter zur postoperativen Funktionsbeurteilung des RV werden stark durch die veränderte Hämodynamik beeinflusst und erlauben somit kaum Rückschluss auf tatsächliche Veränderungen der myokardialen Kontraktilität. (Ibrahim et al., 2015; Li et al., 2018) In einem zweiten Studienteil soll daher die Rolle des RV Strains für das prä- und postoperative Management der Ebstein-Anomalie beurteilt werden.

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Studienkollektiv

Für den Hauptteil dieser retrospektiven Studie wurden alle unoperierten Ebstein-Patienten am Deutschen Herzzentrum München erfasst, welche im Zeitraum von Januar 2017 bis Dezember 2020 eine standardisierte CMR im Zuge regulärer Kontrolluntersuchungen erhielten. Die Fallrekrutierung erfolgte über die Datenbank des Deutschen Herzzentrums München. Voraussetzung für den Studieneinschluss waren eine ausreichende Bildqualität sowie das Vorhandensein der für die Strainanalyse benötigten CMR-Sequenzen. Patienten mit zusätzlichen komplexen Herzfehlern wurden von der Studie ausgeschlossen. Da Neugeborene und Säuglinge gut sonografisch beurteilt werden können, liegen keine CMR-Daten für diese Altersgruppe vor. 50 Ebstein-Patienten, davon 28 (56 %) Männer und 22 (44 %) Frauen, erfüllten alle Auswahlkriterien. 17 Patienten waren <18 Jahre alt. Als Kontrollgruppe dienten 25 herzgesunde Probanden, welche im Rahmen einer anderen Studie eine CMR erhalten hatten. Von diesen waren 20 (80 %) männlich und 5 (20 %) weiblich. Die Studie wurde vom Ethikkomitee der Technischen Universität München genehmigt.

Tabelle 1 und 2 geben eine Übersicht über demografische sowie klinische Daten der Studien- und Kontrollgruppe. Die meisten Ebstein-Patienten zeigten anamnestisch keine oder nur eine leichte Einschränkung ihrer körperlichen Belastbarkeit, entsprechend den Klassen 1 (61,22 %) und 2 (28,57 %) der New York Heart Association – Klassifikation (NYHA). Beinahe die Hälfte der Patienten (47,92 %) wies weitere angeborene Herzfehler, vorwiegend kleine ASD auf.

Parameter	Ebstein-Patienten		Kontrollgruppe		p-Wert
	n	Mittelwert (SD)	n	Mittelwert (SD)	
Alter zum Zeitpunkt der CMR (Jahre)	50	31,5 ± 19,3	25	22,4 ± 8,1	0,0271
Größe (m)	50	1,6 ± 0,2	25	1,8 ± 0,1	0,0016
Gewicht (kg)	50	61,9 ± 20,7	25	68,2 ± 12,5	0,2713
Körperoberfläche (cm/m <sup>2</sup> )	50	1,7 ± 0,4	25	1,8 ± 0,2	0,1127
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	50	22,2 ± 4,2	25	21,7 ± 3,1	0,3603
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	48	75,3 ± 16,4	25	68,56 ± 8,9	0,0586
QRS Zeit (ms)	48	120,7 ± 29,7	25		
Systolischer Blutdruck (mmHg)	37	116,4 ± 20,1	25		
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	37	73 ± 11,4	25		

*Tabelle 1 Demografische Daten der Studien- und Kontrollgruppe.*

Parameter	n (%)	Parameter	n (%)
Medikation		Weitere kongenitale Herzfehler	23 (47,92 %)
ACE Hemmer/Sartane	3 (6,82 %)	ASD	18 (37,5 %)
Beta-Blocker	6 (13,64 %)	VSD	1 (2,08 %)
Diuretika	5 (11,36 %)	Klappenerkrankung	4 (8,33 %)
Anti-Arrhythmika	1 (2,27 %)	Arrhythmien	16 (39,02 %)
ASA/Antikoagulantien	10 (22,73 %)	Fortschreiten der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse)	3 (7,32 %)
NYHA-Klasse		Operations-Indikationsstellung	18 (43,9 %)
NYHA 1	30 (61,22 %)		
NYHA 2	14 (28,57 %)		
NYHA 3	5 (10,20 %)		
NYHA 4	0 (0 %)		

*Tabelle 2 Medikamente und klinische Daten der Ebstein-Patienten.*

Für den zweiten Studienteil wurde die Datenbank nach Patienten durchsucht, die zwischen 2017 und 2021 eine Cone-Operation sowie eine standardisierte CMR-Untersuchung vor und nach dem Eingriff erhalten hatten. 18 Patienten, davon 7 Männer und 11 Frauen wurden in die Studie eingeschlossen. Das mediane Alter betrug 14,9 (2,37 – 40,27) Jahre. Die Größe betrug im Median 1,69 (0,77 – 1,83) m zum Zeitpunkt der präoperativen CMR und das Gewicht lag bei 59,5 (9,0 – 77,0) kg. Das Zeitintervall von der präoperativen CMR bis zur Cone-Operation betrug 229 (1 – 1156) Tage. Das postoperative Kontroll-CMR erfolgte im Median 387 (94 – 575) Tage nach dem Eingriff. Die Ausgangsdaten der Patienten des zweiten Studienteils sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Parameter	Median (Min-Max)	Mittelwert (SD)
Alter zum Zeitpunkt der Operation (Jahre)	14,90 (2,37 - 40,27)	19,26 ± 10,48
Größe zum Zeitpunkt der präoperativen CMR (m)	1,69 (0,77 - 1,83)	1,58 ± 0,27
Gewicht zum Zeitpunkt der präoperativen CMR (kg)	59,5 (9,0 - 77,0)	54,78 ± 20,2
Körperoberfläche (cm/m <sup>2</sup> )	1,69 (0,44 - 1,93)	1,54 ± 0,43
Tage zwischen präoperativer CMR und Operation	229 (1 - 1156)	280 ± 294
Tage zwischen Operation und postoperativer CMR	387 (94 - 575)	377 ± 120

Table 3 Ausgangsdaten der Patienten des zweiten Studienteils.

## 2.2 Datenerhebung

Zur Erstellung einer Datenbasis wurden die Krankenakten der Patienten nach zuvor definierten Parametern durchsucht. Volumetrische Parameter sowie Flussmessungen wurden bereits vorliegenden Befunden der CMR entnommen. Diese enthielten auch patientenspezifische Daten, wie Geburtsdatum, Größe und Gewicht. Aufschluss über die Leistungsfähigkeit und den Ruheblutdruck der Patienten gaben die Protokolle der Spiroergometrie. Diese lagen jedoch nur bei 37 der 50 Ebstein-Patienten vor. Von 48 Patienten war ein EKG vorhanden, von dem die QRS Dauer abgelesen werden konnte. Der dem Kontrolltermin zugehörige Arztbrief lieferte Informationen zur aktuellen Medikation, zu relevanten Begleiterkrankungen und zur NYHA-Klasse der Ebstein-Patienten. Den Folgearztbriefen wurde entnommen, ob es in den Monaten nach der CMR zu einem Fortschreiten der Herzinsuffizienz, definiert als Verschlechterung der NYHA-Klasse kam, oder ob die Indikation zur Operation gestellt wurde.

Zur Messung der TK-Verlagerung sowie zur Erhebung der rechtsventrikulären Strain-Parameter wurden CMR-Aufnahmen aus vorangegangenen Untersuchungen der Ebstein-Patienten herangezogen. (siehe Kapitel 2.3 und 2.4)

Personenbezogene Daten und volumetrische Parameter der Kontrollgruppe lagen bereits als fertiger Datensatz vor. Die Strainwerte wurden in gleicher Weise wie in der Studiengruppe ermittelt. Die Kontrollgruppe erhielt keine Flussmessungen, keine spiroergometrische Untersuchung und kein EKG, weshalb die daraus gewonnenen Daten nur für die Gruppe der Ebstein-Patienten bekannt sind.

Für die 18 Patienten des zweiten Studienteils wurden volumetrische CMR-Parameter, Flussmessungen sowie der rechtsventrikuläre Strain auf analoge Weise erhoben.

### 2.3 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie

Die CMR-Aufnahmen der Studienteilnehmer wurden mit einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen (MAGNETOM Avanto, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) unter Verwendung einer 12-Kanal Phased-Array Spule generiert. Phased-Array Spulen bestehen aus mehreren aneinandergereihten Empfängerspulen. Die Idee ist, einen ausgewählten Bereich mit mehreren kleinen anstelle einer großen Einzelspule abzudecken, da kleinere Spulen ein besseres Signal-to-Noise Ratio aufweisen. Auf diese Weise wird eine bessere Bildqualität erreicht. (Drew et al., 2019)

Für die kardiale Funktionsanalyse ist der Einsatz von Cine-SSFP Techniken etabliert, welche auch in dieser Studie zur Bildgewinnung verwendet wurden (Kramer et al., 2020). Dabei handelt es sich um Magnetresonanztomographie Sequenztechniken, welche sehr kurze Akquisitionszeiten aufweisen und damit eine beinahe kontinuierliche Abbildung des Herzens über den gesamten Herzzyklus ermöglichen (Weishaupt et al., 2014, S. 53-54). Diese Bilder können in Echtzeit als Dauerschleife in sogenannten „Cine-loops“ dargestellt werden (Sandner et al., 2010). Außerdem zeichnen sie sich durch einen hohen Kontrast zwischen Myokard und Ventrikelhöhle aus und eignen sich somit besonders zur Bestimmung ventrikulärer Volumina (Barkhausen et al., 2001).

Um Bewegungsartefakte durch die Atmung zu reduzieren, wurden die Patienten während der Untersuchung mehrmals aufgefordert am Ende der Expiration die Luft anzuhalten. Auf diese Weise werden reproduzierbarere Zwerchfellpositionen als in Inspiration erzielt. Die Datenakquisition erfolgte nur während dieser Atemanhaltephasen. In jeder Schnittebene wurden 25 Bilder pro Herzzyklus in 8-12 Sekunden aufgenommen. (Sandner et al., 2010)

Während der CMR-Untersuchung wurde ein EKG aufgezeichnet, um die einzelnen Aufnahmen anschließend korrekt den Herzphasen zuordnen zu können. Dies bezeichnet man als retrospektives EKG-Gating. Dem gegenüber steht das prospektive EKG-Triggering, bei dem ein Auslöser (R-Zacke) die Datenaufnahme startet. Diese Methode hat jedoch den Nachteil, dass die Enddiastole inkomplett abgebildet wird. Bei einer kompletten Abbildung würden sich die Akquisitionszeiten deutlich verlängern. (Lanzer et al., 1984; Sandner et al., 2010) Daher wird für die Gewinnung der Cine-Sequenzen das retrospektive Gating empfohlen (Fratz et al., 2013a).

Volumetrische Parameter des Herzens können aus axialen oder Kurze-Achse-Schichten erhoben werden. Die Volumina der Ebstein-Patienten dieser Studie wurden mittels der axialen Methode bestimmt, da sie eine niedrigere Inter- und Intraobservervariabilität aufweist (Alfakih et al., 2003; Fratz et al., 2009). Anhand sagittaler und koronarer Planungsschichten wurden die Schnittebenen so ausgewählt, dass sie das Herz vom Zwerchfell bis zur Lungenbifurkation in axialer Orientierung abbilden. Die Schichtdicke betrug abhängig vom Körpergewicht der Patienten zwischen 6 und 8 mm. Die so erworbenen Schnittbilder wurden in eine spezielle Auswertungssoftware (Circle Cardiovascular Imaging Inc., CVI42® 5.12.1 software, Calgary, Alberta) übertragen. Für die Bestimmung der Volumina wurden die endokardialen Konturen des fRV und LV in der Enddiastole und Endsystole jeder Schicht manuell nachgezeichnet. Trabekel und Papillarmuskeln wurden dabei zum Myokard gezählt. Die Software errechnete daraus die EDV und ESV beider Ventrikel, welche als Grundlage für die Berechnung der funktionellen Parameter Schlagvolumen (SV), EF und Herzminutenvolumen (HMV) dienten. Die TK-Verlagerung nach apikal wurde manuell im Vierkammerblick als Distanz zwischen dem Ursprung des septalen Trikuspidalsegels und dem rechten atrioventrikulären Übergang gemessen (Abbildung 4). Für die weitere Auswertung wurden die indizierten, d.h. auf die Körperoberfläche bezogenen Werte der erhobenen Parameter verwendet, um Patienten unterschiedlichen Alters und unterschiedlicher Größe besser vergleichen zu können. Diese sind im weiteren Verlauf mit einem „i“ am Ende des Parameters gekennzeichnet: EDVi, ESVi und SVi. Das auf die Körperoberfläche bezogene HMV bezeichnet man als Cardiac Index (Carlsson et al., 2012).



Abbildung 4 Messung der Trikuspidalklappenverlagerung eines Patienten mit Ebstein-Anomalie.

Um die Insuffizienz der Trikuspidalklappe zu quantifizieren, wurde die Regurgitationsfraktion bestimmt. Diese beschreibt den Anteil des retrograden Flusses am Gesamtfluss über die Klappe und wird in Prozent angegeben. Zur Flussmessung wurden 2D-Phasenkontrastbilder verwendet. In Bildern „en face“ der Klappenöffnung wurde der Fluss über der Klappe gemessen. Bei vier Patienten war dies technisch nicht möglich, weshalb die Regurgitationsfraktion indirekt anhand des PA Flusses und des rechtsventrikulären Schlagvolumens (RVSV) bestimmt wurde:  $(RVSV - PA\ ante) / (RVSV - PA\ retro) * 100$  (Fratz et al, 2013b). PA ante entspricht dabei dem pulmonalarteriellen Vorwärtsfluss, PA retro dem retrograden Fluss in der Pulmonalarterie. Bei intakter Trikuspidalklappe entspricht der PA Fluss dem RVSV. Besteht jedoch eine Klappeninsuffizienz fließt ein Teil des SV – das Regurgitationsvolumen – zurück in den Vorhof. Es kann demnach zwischen der direkten ( $TI_{dir}$ ) und der indirekten Messung ( $TI_{indir}$ ) der Trikuspidalklappeninsuffizienz unterschieden werden. In der Bland-Altman-Analyse (Abbildung 5) zeigte sich mit einem Mittelwert der Messwertdifferenzen von 0,4 nahezu keine systematische Messwertabweichung (Bias) der

direkten gegenüber der indirekten Bestimmung der Trikuspidalklappeninsuffizienz. Die weiten Limits of Agreement von -23,73 und 24,53 zeugen von einer erhöhten Variabilität zwischen den Messwerten der beiden Messmethoden. Die konstante Streuung über alle Messwertmittelwerte zeigt, dass diese Abweichungen zwischen der direkten und der indirekten Messung nicht vom Ausmaß der Trikuspidalklappeninsuffizienz abhängig sind.

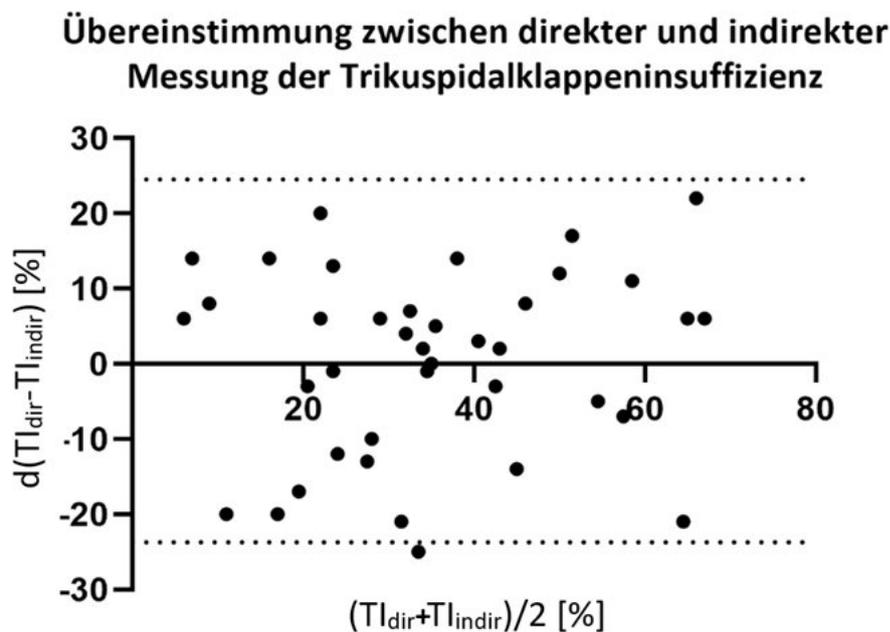


Abbildung 5 Bland-Altman-Diagramm der direkten ( $T_{dir}$ ) und indirekten ( $T_{indir}$ ) Messung der Trikuspidalklappeninsuffizienz

. Durchgezogene Linie: Mittelwert der Messwertdifferenzen (Bias); gestrichelte Linien: Limits of Agreement.

## 2.4 Feature Tracking Analyse

Grundlage der Feature Tracking Analyse waren Cine-Sequenzen von kurzen Achsen in basaler, midventrikulärer und apikaler Höhe sowie eines Vierkammerblicks. Diese wurden in das Auswertungsprogramm CVI42® 5.12.1 (Tissue Tracking, Circle Cardiovascular Imaging Inc., CVI42® 5.12.1 software, Calgary, Alberta) importiert.

Zunächst wurden in der enddiastolischen Phase jeder Aufnahme, welche als Referenzphase definiert wurde, manuell die endo- und epikardialen Konturen des RV nachgezeichnet. Trabekel wurden dabei sorgfältig von der Messung ausgeschlossen. In der Gruppe der unoperierten Ebstein-Patienten des ersten und zweiten Studienteils wurde der aRV von der Messung ausgenommen, da dieser nicht zur rechtsventrikulären Pumpfunktion beiträgt. In der Gruppe der operierten Ebstein-Patienten floss der aRV in die Strainanalyse mit ein, da die

verlagerte Klappe während der Cone-Operation auf die anatomische Klappenebene angehoben wurde. Postoperativ fließt der aRV somit in die rechtsventrikuläre Pumpfunktion mit ein. In den kurzen Achsen kann das verlagerte septale Segel die Zuordnung des Septums zum atrialisierten bzw. funktionellen RV erschweren. Da es keine Empfehlung gibt, das Septum in die rechtsventrikuläre Strainanalyse miteinzubeziehen, wurde daher in den kurzen Achsen der Freie-Wand-Strain bestimmt, um Messfehler zu vermeiden (Liu et al., 2018). Im nächsten Schritt wurden in den kurzen Achsen zwei Referenzpunkte, an der anterioren und inferioren Grenze des Ventrikelseptums gesetzt, um die Genauigkeit der Messung zu erhöhen und die Strainanalyse gestartet.

Ausgehend von der Referenzphase verfolgte das Programm automatisch die endo- und epikardialen Grenzen über den gesamten Herzzyklus und berechnete daraus die Strainwerte. Die kurzen Achsen dienten zur Bestimmung des GRS und des GCS. Der GLS wurde aus dem Vierkammerblick ermittelt.

Der automatische Feature Tracking Algorithmus wurde anschließend visuell in einem Overlay-Modus überprüft. Die in der Referenzphase gesetzten Markierungen sollten über alle Phasen des Herzzyklus den Wandbewegungen folgen. War dies nicht der Fall, wurden die eingezeichneten Konturen nachkorrigiert und die Strainanalyse erneut gestartet. In den meisten Fällen mussten die Konturen für ein optimales Adjustment lumenwärts verschoben werden.

Abbildungen 6 und 7 zeigen die Bestimmung der Strainwerte aus einer Kurzen-Achse-Aufnahme und dem Vierkammerblick. Abbildung 8 zeigt die graphische Darstellung der Parameter.

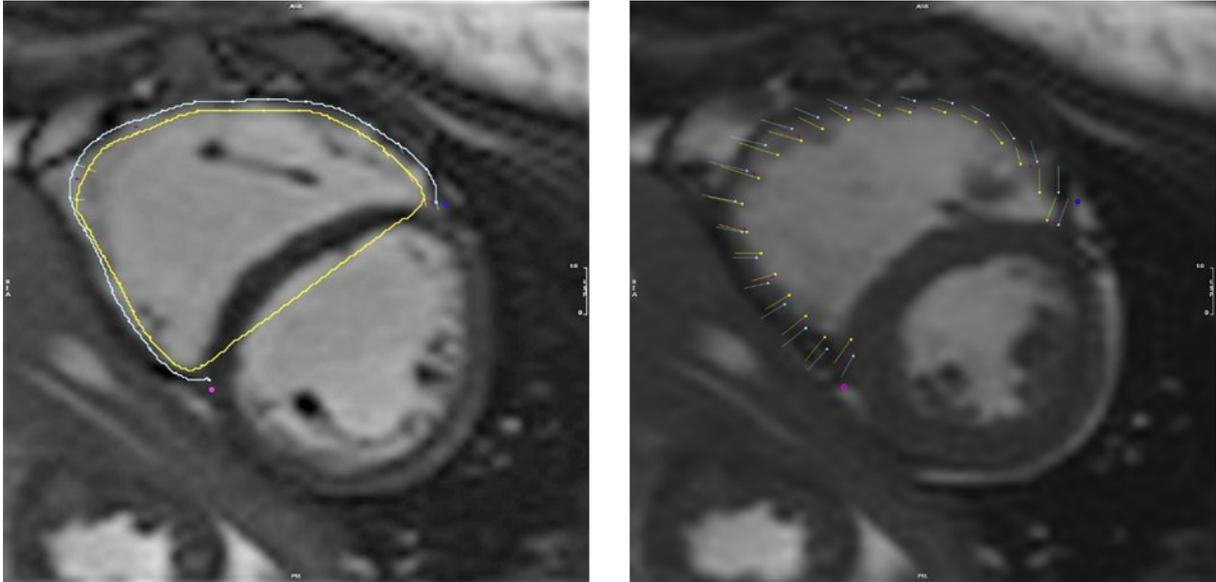


Abbildung 6 Enddiastolische und endsystolische Phase einer Kurze-Achse-Sequenz in basaler Schnittebene

. Links: enddiastolische Phase; rechts: endsystolische Phase. Blau: anteriorer Referenzpunkt; pink: inferiorer Referenzpunkt. Das linke Bild zeigt die eingezeichneten endo- (gelb) und epikardialen (blau) Konturen. Das rechte Bild veranschaulicht die Überprüfung des automatischen Feature Tracking Algorithmus im Overlay-Modus anhand der systolischen Phase. Die in der Referenzphase gesetzten Markierungspunkte folgen hier den endo- und epikardialen Grenzen.

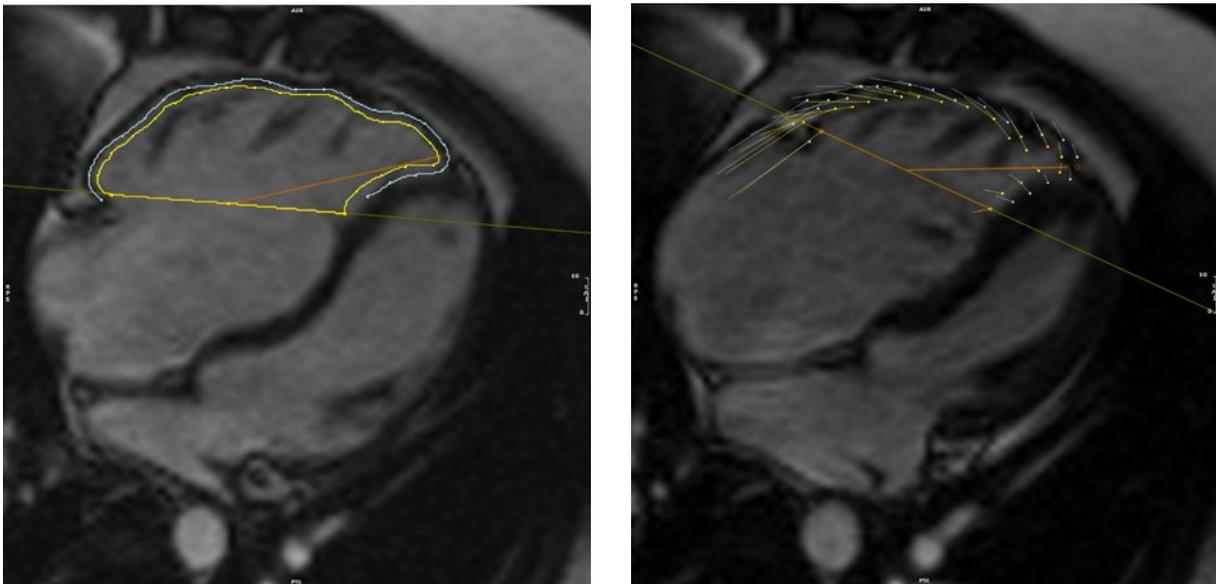


Abbildung 7 Enddiastolische und endsystolische Phase im Vierkammerblick.

Links: enddiastolische Phase; rechts: endsystolische Phase. Das linke Bild zeigt die eingezeichneten endo- (gelb) und epikardialen (blau) Konturen

. Das rechte Bild veranschaulicht die Überprüfung des automatischen Feature Tracking Algorithmus im Overlay-Modus anhand der systolischen Phase. Die in der Referenzphase gesetzten Markierungspunkte folgen hier den endo- und epikardialen Grenzen.

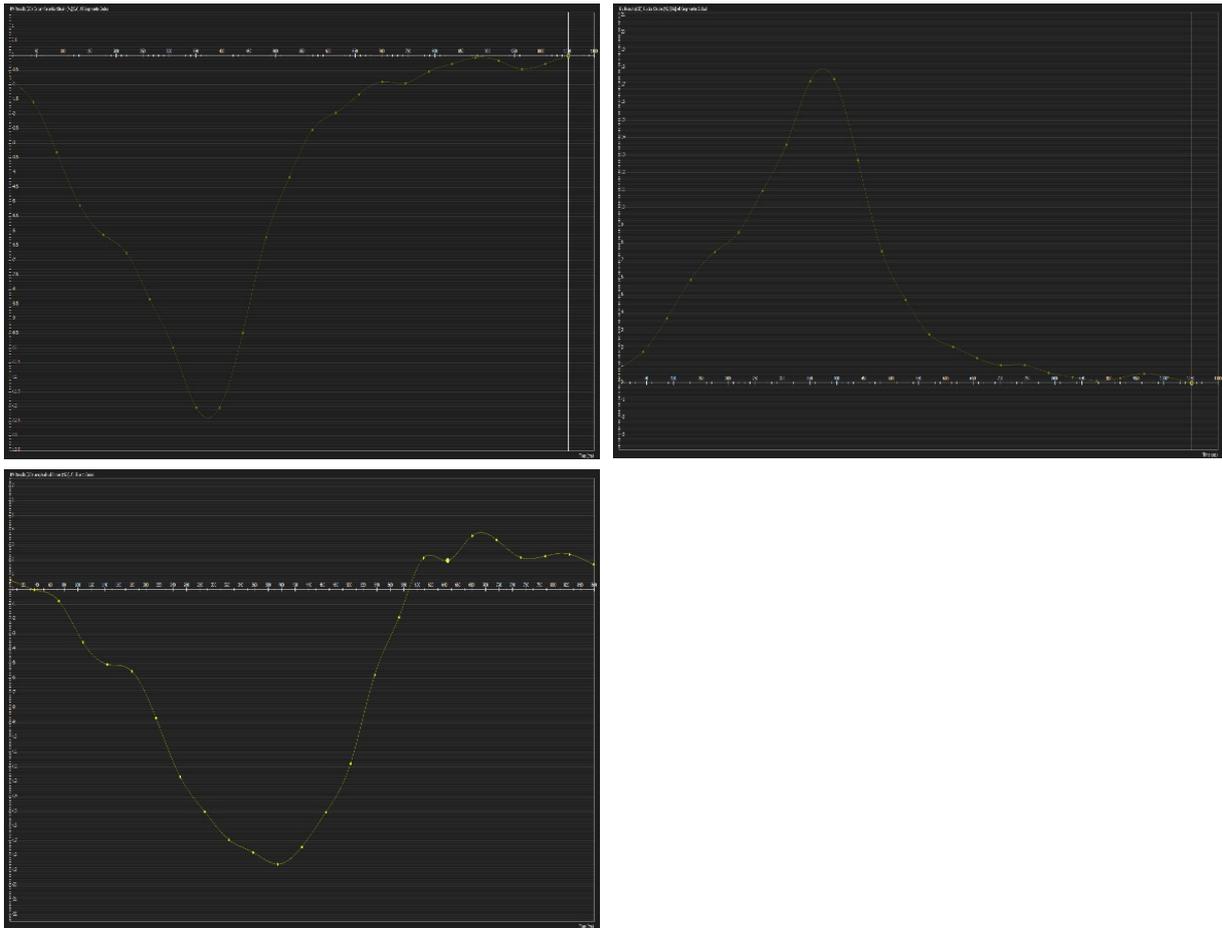


Abbildung 8 Graphische Darstellung der Strain-Parameter

. GCS: links oben; GRS: rechts oben; GLS: links unten. Es ergeben sich negative Werte für GCS und GLS und positive Werte für GRS.

Die Strainanalysen wurden von zwei unabhängigen Untersuchern durchgeführt. Zur Überprüfung der Interobservervariabilität wurden die CMR-Sequenzen zehn zufällig ausgewählter Patienten von beiden Untersuchern ausgewertet. Die Bestimmung der Intraobservervariabilität erfolgte durch erneutes Auswerten der CMR Cine-loops zu einem späteren Zeitpunkt durch denselben Untersucher.

In der statistischen Auswertung konnte eine ausreichende Reproduzierbarkeit der Messungen mit einer niedrigen mittleren Differenz der Messwerte sowie engen Limits of Agreement in der Bland-Altman-Analyse festgestellt werden (Abbildung 9 und Tabelle 4).

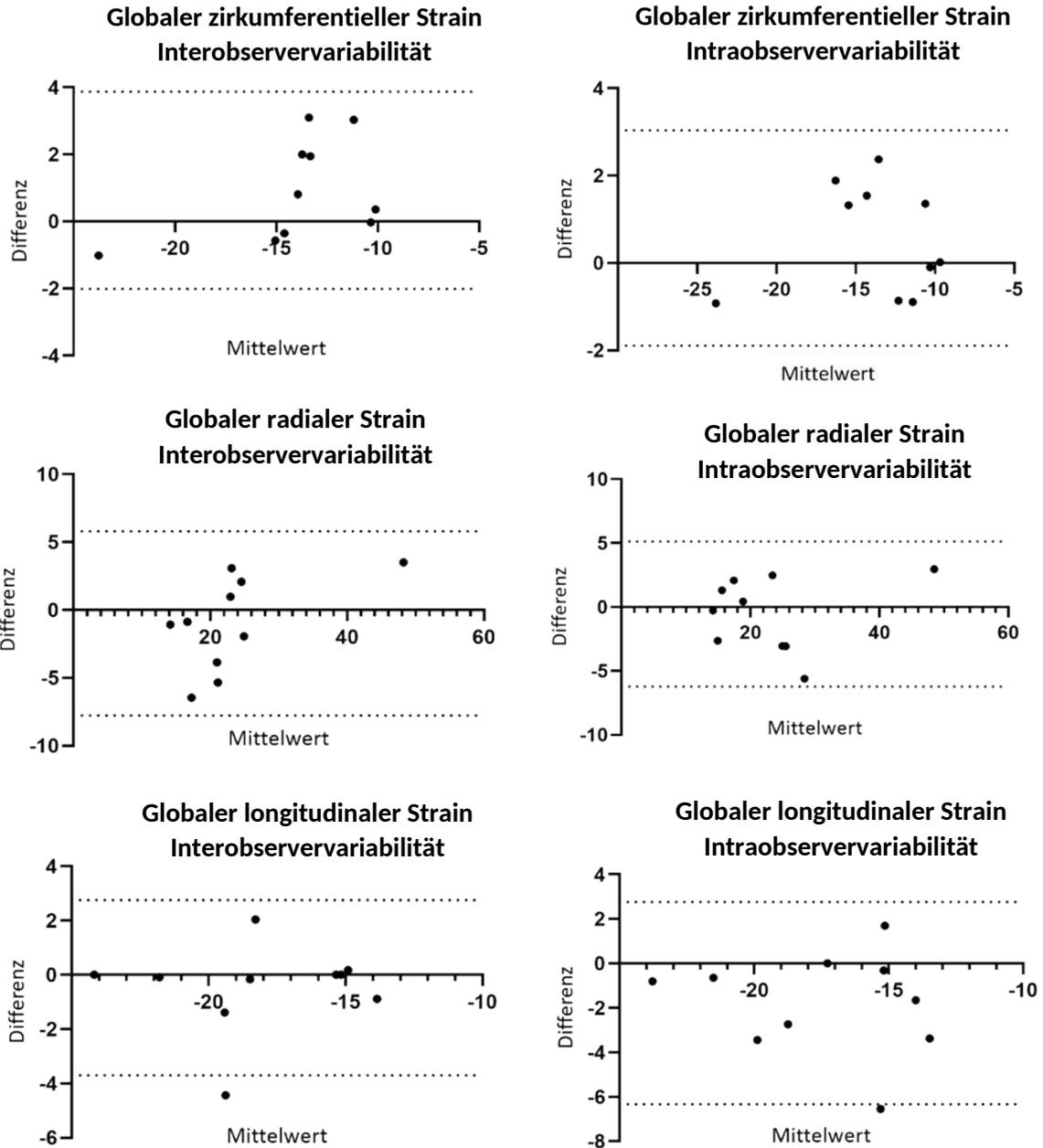


Abbildung 9 Bland-Altman-Diagramme der Inter- und Intraobservervariabilität für GCS, GRS und GLS

. Durchgezogene Linien: Mittelwert der Messwertdifferenzen (Bias); gestrichelte Linien: Limits of Agreement.

Parameter	Mittlere Differenz	SD der Differenzen	Lower Limit of Agreement	Upper Limit of Agreement
<b>Interobservervariabilität</b>				
GCS	0,926	1,5	-2,015	3,867
GRS	-0,99	3,463	-7,777	5,797
GLS	-0,476	1,646	-3,703	2,751
<b>Intraobservervariabilität</b>				
GCS	0,573	1,259	-1,894	3,04
GRS	-0,545	2,894	-6,218	5,128
GLS	-1,783	2,32	-6,331	2,765

Tabelle 4 Bland-Altman-Plot der Inter- und Intraobservervariabilität für GCS, GRS und GLS.

## 2.5 Spiroergometrie

Die spiroergometrische Untersuchung zur Überprüfung der Leistungsfähigkeit erfolgte an einem Fahrradergometer nach standardisiertem Protokoll. Auf eine 3-minütige Aufwärmphase folgte eine symptomlimitierte stufenweise Belastungssteigerung. Die Stufenhöhe in Watt wurde dabei abhängig von der erwarteten Leistungsfähigkeit des Patienten gewählt. Ziel war es, eine Belastungsdauer von 8-12 Minuten zu erreichen. Im Anschluss erfolgte eine Nachbelastung mit geringer Intensität für weitere 3 Minuten sowie eine 2-minütige Nachbeobachtungsperiode. Während der gesamten Zeit wurden die Atemgaskonzentrationen von Sauerstoff ( $O_2$ ) und Kohlenstoffdioxid ( $CO_2$ ) in der Ein- und Ausatemluft gemessen. Die Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ ), der Blutdruck und die Herzfrequenz (HF) wurden ebenfalls aufgezeichnet. Aus diesen Parametern konnten die Sauerstoffaufnahme in ml/kg/min ( $\dot{V}O_2$ ), der  $O_2$ -Puls (ml/Herzschlag), die  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ -Slope (dazu siehe sogleich) und der Respiratorische Quotient (RQ) für verschiedene Zeitpunkte errechnet werden.

Als Hauptkriterium für die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit wurde die Peak- $\dot{V}O_2$  herangezogen. Sie entspricht der  $\dot{V}O_2$  zum Zeitpunkt der maximalen Belastung. Die  $\dot{V}O_2$  beschreibt die Sauerstoffaufnahme des Körpers und ist das Produkt aus HMV und arteriovenöser Sauerstoffdifferenz ( $avDO_2$ ). Sie steigt mit zunehmender Belastung an. Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz ist die Peak- $\dot{V}O_2$  infolge des verminderten HMV erniedrigt. (Löllgen et al., 2010, S. 152, 284) Um Patienten besser vergleichbar zu machen, wurde die Peak- $\dot{V}O_2$  als Prozent eines normierten Referenzwertes angegeben (Müller et al., 2014). Eine Peak- $\dot{V}O_2$  % > 80 % entspricht einer normalen Leistungsfähigkeit; eine Peak- $\dot{V}O_2$  % von 60 %-79 % einer leicht eingeschränkten; eine Peak- $\dot{V}O_2$  % von 50-59 % einer moderat eingeschränkten und eine Peak- $\dot{V}O_2$  % < 50 % einer stark eingeschränkten Leistungsfähigkeit (Meierhofer et al., 2019).

Der  $O_2$ -Puls beschreibt das aufgenommene Sauerstoffvolumen ( $\dot{V}O_2$ ) pro Herzschlag und ist damit im Gegensatz zur  $\dot{V}O_2$  unabhängig von der HF. Er korreliert bei gleichbleibender peripherer  $O_2$ -Extraktion mit dem SV. Analog zur Peak- $\dot{V}O_2$  kann auch der Peak- $O_2$ -Puls bestimmt werden. (Löllgen et al., 2010, S. 154) Da die Referenzwerte für den  $O_2$ -Puls stark alters- und geschlechtsabhängig sind, wird auch dieser Parameter für eine bessere

Vergleichbarkeit in Prozent des erwarteten Wertes angegeben (Mezzani, 2017). Werte > 80 % entsprechen der Norm (Albouaini et al., 2007).

Trägt man das Atemminutenvolumen ( $\dot{V}_E$ ) gegen das abgeatmete Kohlenstoffdioxid ( $\dot{V}CO_2$ ) auf, lässt sich anhand der Steigung der Geraden ( $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ -Slope) die Atemeffizienz beurteilen. Je weniger Atemvolumen benötigt wird, um eine bestimmte Menge  $CO_2$  abzuatmen, desto ökonomischer ist die Atmung und desto flacher ist die Steigung. (Albouaini et al., 2007; Löllgen et al., 2010, S. 156-157). Sie wurde neben der Peak- $\dot{V}O_2$  % zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit herangezogen. Bei Herzinsuffizienz kann es im Rahmen des Perfusions-Ventilations-Mismatches (und dadurch verminderter  $CO_2$  Abatmung) zu einer Erhöhung der  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ -Slope unter Belastung kommen. Normwerte liegen alters- und geschlechtsabhängig zwischen 23 und 31. (Clark et al., 1995; Löllgen et al., 2010, S.285, 153; Mezzani, 2017) Chua et al. (1997) zeigte, dass die  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ -Slope neben der Peak- $\dot{V}O_2$  einen wichtigen prognostischen Parameter bei chronischer Herzinsuffizienz darstellt. Eine  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ -Slope > 34 ist mit einem schlechteren Outcome assoziiert.

Zur Überprüfung der Compliance wurden der RQ sowie der Anstieg der HF herangezogen. Der RQ beschreibt das Verhältnis aus abgeatmetem  $CO_2$  ( $\dot{V}CO_2$  l/min) und verbrauchtem  $O_2$  ( $\dot{V}O_2$  l/min). Unter Ruhebedingungen ist der RQ abhängig vom primären Substrat der Energiegewinnung (Kohlenhydrate, Fette oder Proteine). (Löllgen et al., 2010, S. 155). Unter Belastung steigen zunächst sowohl die Kohlendioxidabgabe als auch die Sauerstoffaufnahme proportional an. Mit zunehmender Belastung ist eine rein aerobe Energiegewinnung nicht mehr möglich und es kommt durch anaerobe Glykolyse zur vermehrten Produktion von Lactat. Die dadurch entstehende metabolische Azidose wird respiratorisch über eine zusätzliche Abatmung von nichtmetabolischem  $CO_2$  aus dem Bicarbonat-Puffer kompensiert, was zu einem nun überproportionalen Anstieg der  $CO_2$ -Produktion gegenüber der  $O_2$ -Aufnahme mit einem RQ > 1 führt. Ein RQ > 1,1 wird als Zeichen der Ausbelastung in der Spiroergometrie gewertet. (Löllgen et al., 2010, S. 224, 235, 286)

Physiologischerweise kommt es unter Belastung zu einem Anstieg der HF. Eine HF von 85 % der altersabhängigen maximalen HF wurde ebenfalls als Ausbelastungskriterium herangezogen. (Meierhofer et al., 2019)

## 2.6 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware GraphPad Prism (GraphPad Prism® version 9.2.0, GraphPad Software Inc., La Jolla, CA).

Im Rahmen der deskriptiven Analyse wurden diskrete Variablen als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt; kontinuierliche Variablen als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder Median und Spannweite.

Für Gruppenvergleiche wurden kontinuierliche Variablen zunächst mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft. Um Unterschiede zwischen zwei Gruppen festzustellen, wurde der zweiseitige t-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Lag in einer der beiden Gruppen keine Normalverteilung vor, wurde der rangbasierte Mann-Whitney-U-Test angewendet. Für den Vergleich von drei Gruppen wurde der one-way-ANOVA-Test bei Normalverteilung in allen Gruppen und der Kruskal-Wallis-Test bei nicht normalverteilten Daten in mindestens einer Gruppe eingesetzt. Für den Vergleich von zwei abhängigen nicht normalverteilten Stichproben wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

Um Beziehungen zwischen zwei kontinuierlichen Variablen zu beschreiben, wurden Regressionsanalysen unter Angabe des Determinationskoeffizienten  $r^2$  durchgeführt. Bland-Altman-Analysen auf Übereinstimmung wurden für den Vergleich zweier Messmethoden sowie zur Bestimmung der Inter- und Intraobservervariabilität eingesetzt. Hierbei wurde die mittlere Differenz der zwei zu vergleichenden Variablen als Maß für systemische Messwertabweichungen (Bias) bestimmt. Zur Abschätzung der Streuung der Messwertdifferenzen wurden zusätzlich die Upper und Lower Limits of Agreement berechnet.

Eine Receiver Operating Characteristics (ROC-) Kurvenanalyse wurde durchgeführt, um die besten Cut-Off Werte für GRS und GCS zu bestimmen, mit dem Ziel Ebstein-Patienten bestmöglich von Gesunden zu unterscheiden.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Erster Studienteil

##### 3.1.1 Kardiovaskuläre Magnetresonanz

Volumetrische und funktionelle CMR-Parameter sowie die Ergebnisse der Flussmessungen, der rechtsventrikulären Strainanalyse und die TK-Verlagerung von unoperierten Ebstein-Patienten sind als Übersicht in Tabelle 5 dargestellt. Tabelle 6 vergleicht die CMR-Parameter der Ebstein-Patienten mit denen der Kontrollgruppe.

CMR-Parameter	n	Min	Median	Max	Mittelwert	SD
RV globaler radialer Strain (%)	48	3,14	20,06	33,87	19,21	7,612
RV globaler zirkumferentieller Strain (%)	48	-22,6	-12,46	-2	-12,17	4,461
RV globaler longitudinaler Strain (%)	50	-28,03	-18,36	-9,25	-18,41	3,983
RVEF (%)	50	27	52,5	68	51,82	9,167
RVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	65	113,5	305	130,2	54,37
RVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	27	55	171	63,96	32,43
RVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	27	60	161	66,3	27,46
LVEF (%)	50	43	60	76	60,2	7,346
LVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	38	58,5	94	60,42	11,77
LVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	13	22	40	24,24	7,46
LVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	19	35,5	54	36,16	7,167
Tl <sub>dir</sub> (%)	43	1	35	77	35,95	19,45
Tl <sub>indir</sub> (%)	44	0	34,5	75	35,89	17,66
TK-Verlagerung indiziert (mm/m <sup>2</sup> )	50	8	16,5	45	18,02	7,771
PA-Nettofluss indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	49	17	36	56	37,47	8,337
PA-Vorwärtsfluss indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	49	18	37	57	38,45	8,307
Cardiac Index PA (l/min/m <sup>2</sup> )	49	1,5	2,6	4,9	2,798	0,791
Aorta-Nettofluss indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	50	21	37	55	37,58	7,562
Aorta-Vorwärtsfluss indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	50	23	38	56	38,16	7,622
Cardiac Index Aorta (l/min/m <sup>2</sup> )	50	1,5	2,6	4,8	2,802	0,7808

Tabelle 5 CMR-Parameter der Ebstein-Patienten.

CMR-Parameter	Ebstein-Patienten	Kontrollen	p-Wert
RV globaler radialer Strain (%)	19,2 ± 7,6	29,18 ± 9,49	<0,0001
RV globaler zirkumferentieller Strain (%)	-12,2 ± 4,5	-15,88 ± 3,91	0,0008
RV globaler longitudinaler Strain (%)	-18,4 ± 4,0	-19,6 ± 3,7	0,2121
RVEF (%)	51,8 ± 9,2	60,6 ± 4,3	<0,0001
RVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	130,2 ± 54,4	88,6 ± 17,9	0,0001
RVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	64,0 ± 32,4	34,9 ± 8,2	<0,0001
RVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	66,3 ± 27,5	53,9 ± 11,5	0,0517
LVEF (%)	60,2 ± 7,3	67,4 ± 6,6	<0,0001
LVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	60,4 ± 11,8	83,2 ± 17,4	<0,0001
LVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	24,2 ± 7,5	27,1 ± 7,6	0,1073
LVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	36,2 ± 7,2	56,1 ± 13,1	<0,0001

Tabelle 6 Vergleich der CMR-Daten von Ebstein-Patienten mit Kontrollen.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe wiesen Ebstein-Patienten eine verschlechterte systolische Funktion auf, die sich in einer reduzierten rechts- und linksventikulären EF widerspiegelt (51,8 % ± 9,2 % vs. 60,6 % ± 4,3 %,  $p < 0,0001$  und 60,2 % ± 7,3 % vs. 67,4 % ± 6,6 %,  $p < 0,0001$ ). Der RV zeigte sich deutlich vergrößert mit signifikant erhöhtem EDVi und ESVi (130,2 ml/m<sup>2</sup> ± 54,4 ml/m<sup>2</sup> vs. 88,6 ml/m<sup>2</sup> ± 17,9 ml/m<sup>2</sup>,  $p = 0,0001$  und 64,0 ml/m<sup>2</sup> ± 32,4 ml/m<sup>2</sup> vs. 34,9 ml/m<sup>2</sup> ± 8,2 ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ). Das LVEDVi war hingegen erniedrigt (60,4 ml/m<sup>2</sup> ± 11,8 ml/m<sup>2</sup> vs. 83,2 ml/m<sup>2</sup> ± 17,4 ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ). Der GRS und GCS waren signifikant verschlechtert im Vergleich zur Kontrollgruppe (19,2 % ± 7,6 % vs. 29,18 % ± 9,49 %,  $p < 0,0001$  und -12,2 % ± 4,5 % vs. -15,88 % ± 3,91 %,  $p = 0,0008$ ), während im GLS kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte (-18,4 % ± 4,0 % vs. -19,6 % ± 3,7 %,  $p = 0,21$ ) (Abbildung 10).

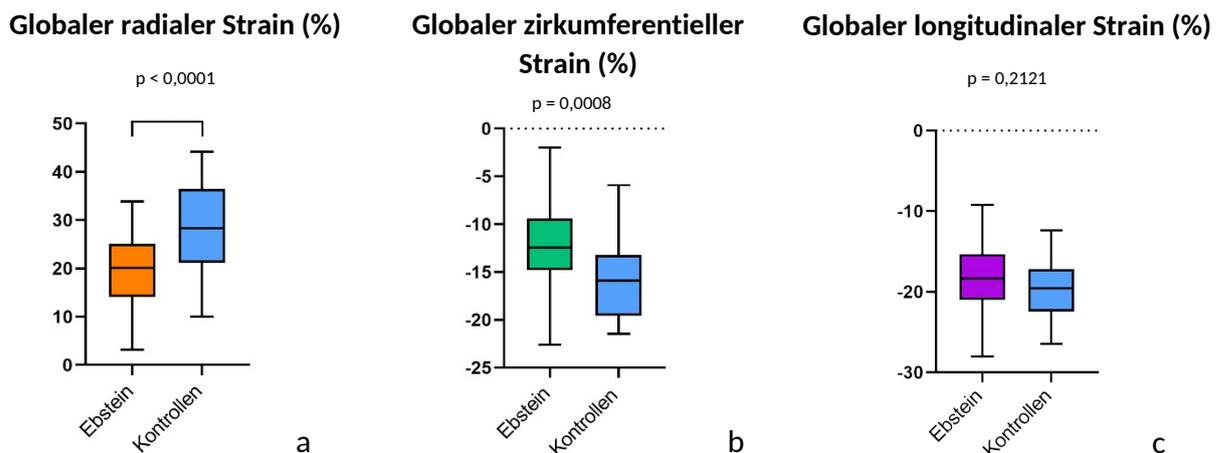


Abbildung 10 Vergleich der Strain-Parameter zwischen Ebstein-Patienten und Kontrollen

. Der GRS und der GCS sind signifikant verschlechtert in der Ebstein-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (a,b). Der GLS unterscheidet sich nicht signifikant zwischen Ebstein-Patienten und Kontrollen (c).

### 3.1.2 Spiroergometrie

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die spiroergometrischen Daten der Ebstein-Patienten.

Spiroergometrie Parameter	n	Min	Median	Max	Mittelwert	SD
Peak- $\dot{V}O_2$ (ml/kg/min)	38	10	22,9	38,6	23,33	7,29
Peak- $\dot{V}O_2$ (% predicted)	38	43	72	120	74,95	17,23
SpO <sub>2</sub> basal (%)	38	83	97,5	100	96,05	3,288
SpO <sub>2</sub> peak (%)	38	69	96	100	93,37	6,569
O <sub>2</sub> -Puls (ml/Herzschlag)	38	4,3	9,35	19,1	10,01	3,248
O <sub>2</sub> -Puls (% predicted)	37	58	81	153	83,43	21,56
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ Slope	38	19,8	29,85	50,8	31,27	6,561
RQ	38	0,98	1,135	1,36	1,148	0,08856
Peak HF (min <sup>-1</sup> )	38	104	162,5	193	158,2	24,78
Peak HF (% predicted)	38	69	90	109	87,76	10,43

*Tabelle 7 Spiroergometrische Daten der Ebstein-Patienten.*

Mit einer Peak- $\dot{V}O_2$  von  $74,95 \% \pm 17,23 \%$  des patientenindividuellen Referenzwertes zeigten die Ebstein-Patienten dieser Studie im Mittel nur eine leicht eingeschränkte Leistungsfähigkeit. Dies spiegelt sich auch in der NYHA-Klassen Verteilung wider: Beinahe 90 % der Ebstein-Patienten wurden in die NYHA-Klassen I und II eingeteilt (siehe Kapitel 2.1). Von den 50 Ebstein-Patienten wiesen 10 eine relevante Verringerung der Atemeffizienz mit einer  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ -Slope  $> 34$  auf. Bei 7 Patienten fiel die Sauerstoffsättigung unter Belastung (Peak SpO<sub>2</sub>) unter 90 % als Hinweis auf eine Zyanose (Meierhofer et al., 2019). Der RQ von  $1,148 \pm 0,08856$  und die Peak-HR von  $87,76 \text{ min}^{-1} \pm 10,43 \text{ min}^{-1}$  sprechen für eine im Mittel ausreichende Ausbelastung der Probanden.

### 3.1.3 Regressionsanalysen

Der Zusammenhang der Strain-Parameter GRS, GCS und GLS mit den übrigen CMR-Parametern und Parametern der Spiroergometrie wurde mittels Regressionsanalysen untersucht. Der GCS und GLS weisen ein negatives Vorzeichen auf. Sie wurden daher mit -1 multipliziert, um inverse Regressionen zu vermeiden. Die Ergebnisse der Analysen sind in den Tabellen 8-10 sowie den Abbildungen 11-13 dargestellt.

Parameter	n	95 % KI	p-Wert	Signifikanz	r <sup>2</sup>
<b>RVEF (%)</b>	50	0,04687 - 0,7293	<b>0,0267</b>	<b>+</b>	<b>0,1023</b>
RVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	-3,130 - 1,113	0,3436	ns	0,01952
RVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	-2,297 - 0,1741	0,0905	ns	0,06103
RVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	-1,021 - 1,156	0,9012	ns	0,0003384
<b>LVEF (%)</b>	50	0,09147 - 0,6265	<b>0,0096</b>	<b>+</b>	<b>0,1369</b>
LVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,8556 - 0,02086	0,0615	ns	0,07398
<b>LVESVi (ml/m<sup>2</sup>)</b>	50	-0,6556 - (-0,1251)	<b>0,0048</b>	<b>+</b>	<b>0,1602</b>
LVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,3161 - 0,2460	0,8029	ns	0,001369
Tl <sub>dir</sub> (%)	43	-1,001 - 0,5571	0,5676	ns	0,008449
TK-Verlagerung indiziert (mm/m <sup>2</sup> )	50	-0,5715 - 0,01287	0,0605	ns	0,0745
PA-Nettofluss indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,2619 - 0,3858	0,7019	ns	0,003287
PA-Vorwärtsfluss indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,2774 - 0,3728	0,7688	ns	0,00194
Cardiac Index PA (l/min/m <sup>2</sup> )	50	-0,03091 - 0,03158	0,9828	ns	0,00001039
Aorta-Nettofluss indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,3807 - 0,2111	0,5669	ns	0,007182
Aorta-Vorwärtsfluss indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,3724 - 0,2253	0,6227	ns	0,005306
Cardiac Index Aorta (l/min/m <sup>2</sup> )	50	-0,04359 - 0,01767	0,3988	ns	0,01552
Peak- $\dot{V}O_2$ (% prognostiziert)	38	-0,9384 - 0,6753	0,7424	ns	0,00322
O <sub>2</sub> -Puls (% prognostiziert)	38	-1,585 - 0,4221	0,2469	ns	0,04042
V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> -Slope	38	-0,3393 - 0,2070	0,6258	ns	0,007071

Tabelle 8 Korrelation von CMR-Parametern und Parametern der Spiroergometrie mit globalem radialem Strain.

Parameter	n	95 % KI	p-Wert	Signifikanz	r <sup>2</sup>
<b>RVEF (%)</b>	50	-1,248 - (-0,08223)	<b>0,0262</b>	<b>+</b>	<b>0,1029</b>
RVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	-1,125 - 5,992	0,1753	ns	0,03957
<b>RVESVi (ml/m<sup>2</sup>)</b>	50	0,05917 - 4,204	<b>0,0441</b>	<b>+</b>	<b>0,08524</b>
RVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	-1,563 - 2,109	0,7657	ns	0,001949
<b>LVEF (%)</b>	50	-1,048 - (-0,1323)	<b>0,0127</b>	<b>+</b>	<b>0,1276</b>
<b>LVEDVi (ml/m<sup>2</sup>)</b>	50	0,2199 - 1,702	<b>0,0122</b>	<b>+</b>	<b>0,129</b>
<b>LVESVi (ml/m<sup>2</sup>)</b>	50	0,2876 - 1,199	<b>0,002</b>	<b>++</b>	<b>0,1898</b>
LVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,2412 - 0,7017	0,3307	ns	0,02058
Tl <sub>dir</sub> (%)	43	-1,420 - 1,235	0,8886	ns	0,0005091
TK-Verlagerung indiziert (mm/m <sup>2</sup> )	50	-0,03777 - 0,9671	0,0691	ns	0,07006
PA-Nettofluss indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,3622 - 0,7431	0,4913	ns	0,01059
PA-Vorwärtsfluss indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,3809 - 0,7216	0,5368	ns	0,008534
Cardiac Index PA (l/min/m <sup>2</sup> )	50	-0,03115 - 0,07315	0,4216	ns	0,01441
Aorta-Nettofluss indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,1922 - 0,7964	0,2249	ns	0,03185
Aorta-Vorwärtsfluss indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,1938 - 0,8039	0,2247	ns	0,03188
Cardiac Index Aorta (l/min/m <sup>2</sup> )	50	-0,01803 - 0,08425	0,199	ns	0,0356
Peak- $\dot{V}O_2$ (% prognostiziert)	38	-0,4457 - 2,285	0,1801	ns	0,05222
O <sub>2</sub> -Puls (% prognostiziert)	38	-0,1145 - 3,231	0,0668	ns	0,09816
V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> -Slope	38	-0,6929 - 0,3642	0,5316	ns	0,01161

Tabelle 9 Korrelation von CMR-Parametern und Parametern der Spiroergometrie mit globalem zirkumferentiellen Strain.

Parameter	n	95% KI	p-Wert	Signifikanz	r <sup>2</sup>
RVEF (%)	50	-1,317 - (-0,04020)	<b>0,0377</b>	<b>+</b>	<b>0,08689</b>
RVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	0,5215 - 8,045	<b>0,0265</b>	<b>+</b>	<b>0,09844</b>
RVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	0,9539 - 5,316	<b>0,0058</b>	<b>+</b>	<b>0,1482</b>
RVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,8521 - 3,097	0,2587	ns	0,02649
LVEF (%)	50	-0,9497 - 0,09155	0,104	ns	0,05411
LVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,3877 - 1,307	0,2809	ns	0,02418
LVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,1492 - 0,9151	0,1545	ns	0,04178
LVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,4562 - 0,5876	0,8013	ns	0,001332
TI <sub>dir</sub> (%)	43	-1,686 - 1,292	0,7908	ns	0,001735
TK-Verlagerung indiziert (mm/m <sup>2</sup> )	50	-0,7798 - 0,3457	0,4419	ns	0,01237
PA-Nettofluss indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,7915 - 0,4274	0,5508	ns	0,007624
PA-Vorwärtsfluss indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,8166 - 0,3963	0,4891	ns	0,01024
Cardiac Index PA (l/min/m <sup>2</sup> )	50	-0,08015 - 0,03518	0,4367	ns	0,01292
Aorta-Nettofluss indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,7487 - 0,3473	0,4651	ns	0,01117
Aorta-Vorwärtsfluss indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,7085 - 0,3987	0,5764	ns	0,006547
Cardiac Index Aorta (l/min/m <sup>2</sup> )	50	-0,07237 - 0,04106	0,5815	ns	0,006376
Peak- $\dot{V}O_2$ (% prognostiziert)	38	-0,9723 - 2,108	0,4595	ns	0,01529
O <sub>2</sub> -Puls (% prognostiziert)	38	-0,4810 - 3,295	0,1393	ns	0,06139
V <sub>E</sub> / $\dot{V}CO_2$ -Slope	38	-0,7247 - 0,4539	0,6441	ns	0,005994

Tabelle 10 Korrelation von CMR-Parametern und Parametern der Spiroergometrie mit globalem longitudinalem Strain.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation aller Strain-Parameter mit RVEF. Der GLS korrelierte auch mit den rechtsventrikulären Volumina: den indizierten rechtsventrikulären enddiastolischen (RVEDVi) und endsystolischen Volumina (RVESVi); der GCS nur mit dem RVESVi. Der GRS und GCS korrelierten auch mit linksventrikulären Parametern wie der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und dem indizierten linksventrikulären endsystolischen Volumen (LVESVi); der GCS auch mit dem indizierten linksventrikulären enddiastolischen Volumen (LVEDVi). Es wurde hingegen kein Zusammenhang zwischen GLS und linksventrikulären Parametern beobachtet.

Weder GRS, GCS noch GLS korrelierten signifikant mit der Trikuspidalklappeninsuffizienz, der TK-Verlagerung, den Flussmessungen oder den spiroergometrischen Daten.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen funktionellen CMR-Parametern und der Peak- $\dot{V}O_2$  % gezeigt werden (Tabelle 11).

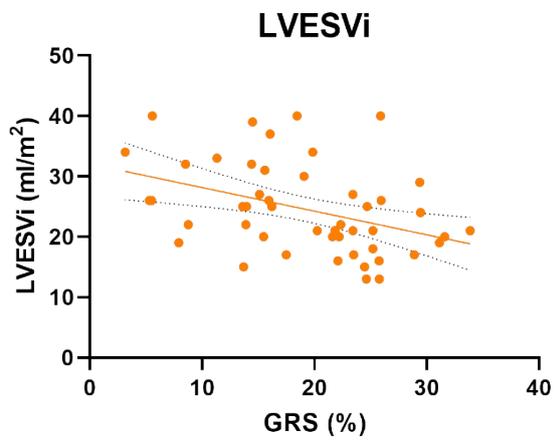
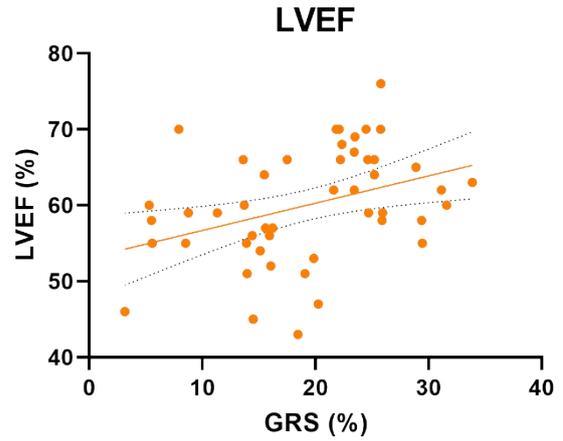
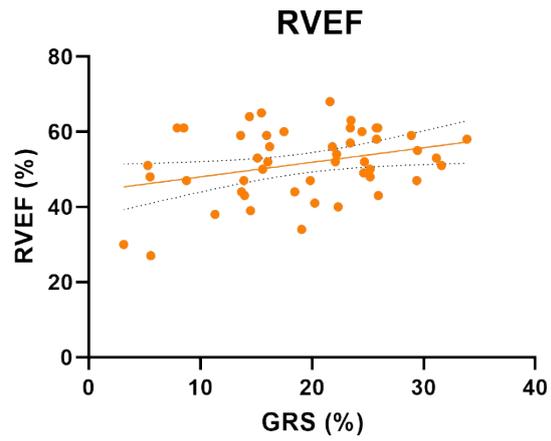


Abbildung 11 Regressionsanalysen des GRS mit der RVEF, LVEF und dem LVESVi.

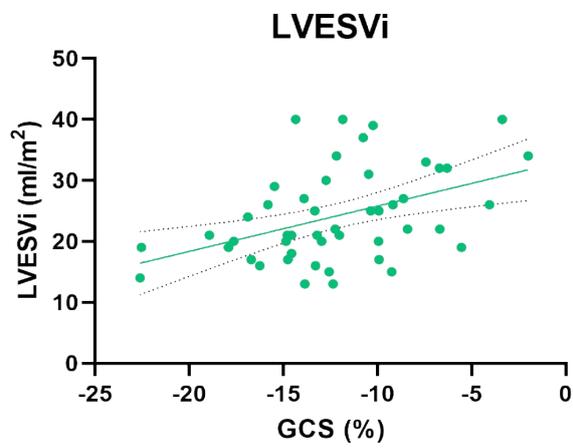
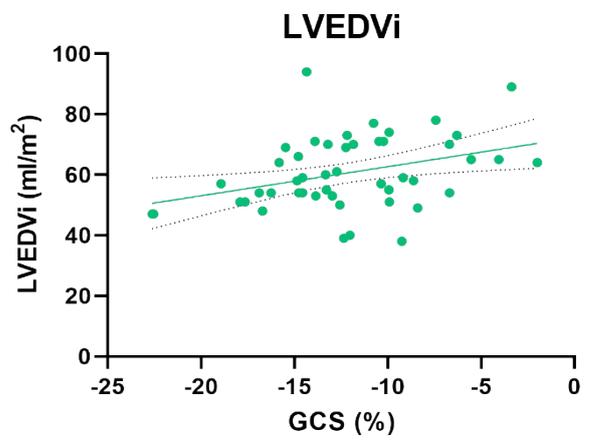
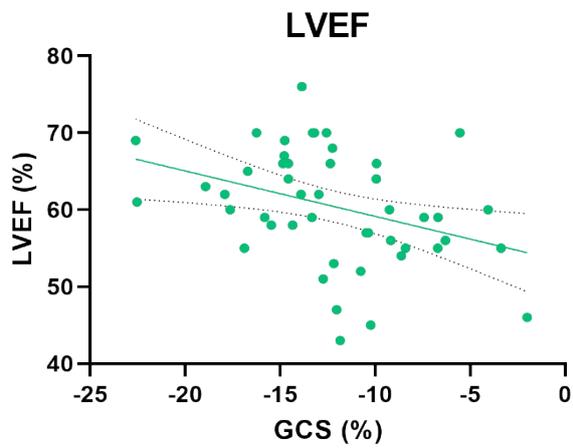
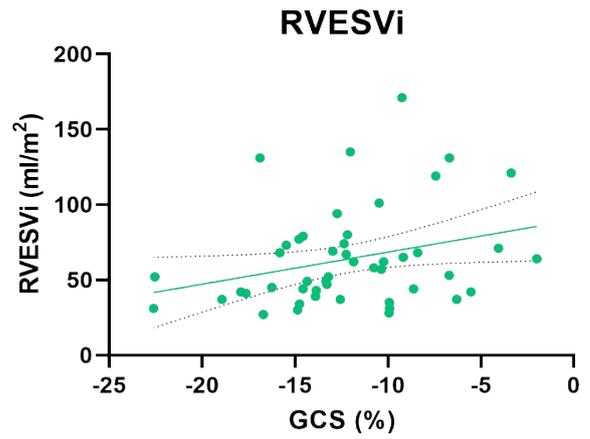
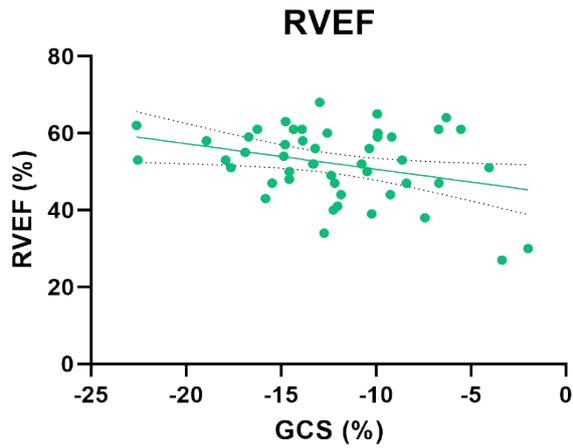


Abbildung 12 Regressionsanalysen des GCS mit der RVEF, dem RVESVi, der LVEF sowie dem LVEDVi und LVESVi.

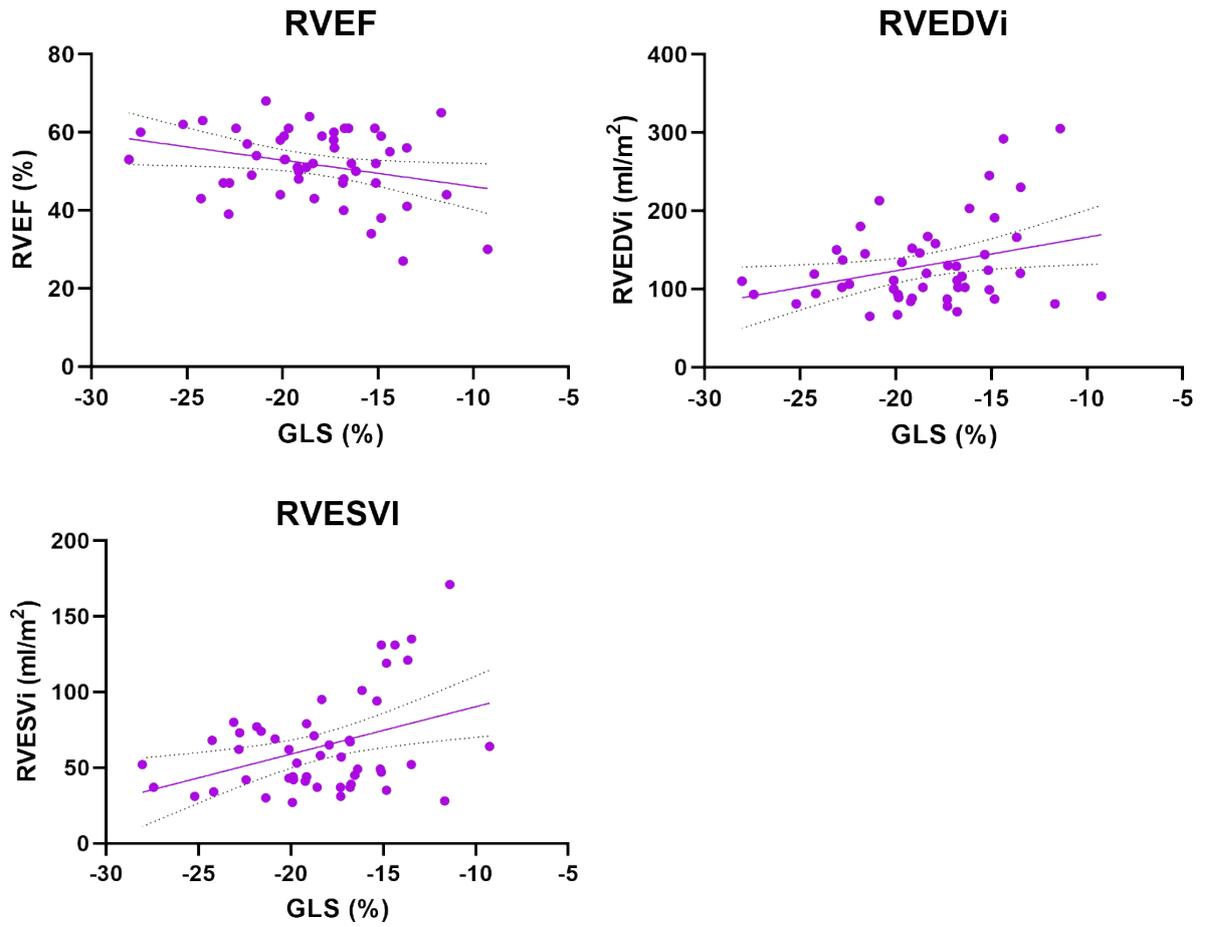


Abbildung 13 Regressionsanalysen des GLS mit der RVEF dem RVEDVi und RVESVi.

Parameter	n	95 % KI	p-Wert	Signifikanz	r <sup>2</sup>
RV globaler radialer Strain (%)	48	-0,1587 - 0,1342	0,866	ns	0,0008249
RV globaler zirkumferentieller Strain (%)	48	-0,03665 - 0,1301	0,2629	ns	0,03568
RV globaler longitudinaler Strain (%)	50	-0,04813 - 0,09408	0,5167	ns	0,01145
RVEF (%)	50	-0,03382 - 0,2913	0,1171	ns	0,06506
RVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,3647 - 1,890	0,1787	ns	0,04832
RVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,4686 - 0,8806	0,5399	ns	0,01024
RVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,001934 - 1,097	0,0508	ns	0,09924
LVEF (%)	50	-0,1848 - 0,07911	0,4223	ns	0,01749
LVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,1927 - 0,2377	0,8334	ns	0,001211
LVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,08771 - 0,1781	0,4952	ns	0,01267
LVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,1566 - 0,1078	0,7106	ns	0,003765
TI <sub>dir</sub> (%)	43	-0,6125 - 0,2653	0,4265	ns	0,01987
TK-Verlagerung indiziert (mm/m <sup>2</sup> )	50	-0,08410 - 0,1912	0,4356	ns	0,01651
PA-Nettofluss indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	49	-0,04578 - 0,2516	0,1691	ns	0,05047
PA-Vorwärtsfluss indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	49	-0,03508 - 0,2571	0,1322	ns	0,06021
Cardiac Index PA (l/min/m <sup>2</sup> )	49	-0,01593 - 0,009287	0,5967	ns	0,00764
Aorta-Nettofluss indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,05906 - 0,2126	0,2595	ns	0,03423
Aorta-Vorwärtsfluss indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	50	-0,04988 - 0,2183	0,2111	ns	0,04193
Cardiac Index Aorta (l/min/m <sup>2</sup> )	50	-0,01524 - 0,007732	0,5119	ns	0,01171
Peak- $\dot{V}O_2$ (% prognostiziert)	38			ns	1
<b>O<sub>2</sub>-Puls (% prognostiziert)</b>	37	0,7461 - 1,246	<b>&lt;0,0001</b>	<b>+++</b>	0,6513
V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> Slope	38	-0,2199 - 0,02936	0,1298	ns	0,06259
Peak HR (% prognostiziert)	38	0,009033 - 0,3949	0,0407	+	0,1113

Tabelle 11 Korrelation von CMR-Parametern und Parametern der Spiroergometrie mit der Peak- $\dot{V}O_2$ .

### 3.1.4 Subgruppenanalyse

In einer Subgruppenanalyse wurden die Ebstein-Patienten in zwei Gruppen abhängig vom Grad der TK-Verlagerung eingeteilt und hinsichtlich ihrer CMR-Parameter und Parameter der Spiroergometrie untereinander und mit der Kontrollgruppe verglichen. Patienten mit schwerer TK-Verlagerung, definiert als TK-Verlagerung > 16mm/m<sup>2</sup> zeigten eine signifikante Verschlechterung des GRS im Vergleich zu milderen Erkrankungsformen (TK-Verlagerung ≤ 16mm/m<sup>2</sup>) (16,91 mm/m<sup>2</sup> ± 8,297 mm/m<sup>2</sup> vs. 21,51 mm/m<sup>2</sup> ± 6,207 mm/m<sup>2</sup>, p = 0,0348) (Abbildung 14). Der GCS und GLS unterschieden sich nicht signifikant in beiden Gruppen. Patienten mit ausgeprägter TK-Verlagerung wiesen zudem erhöhte rechtsventrikuläre Volumina (EDVi und ESVi) (145,5 ml/m<sup>2</sup> ± 64,4 ml/m<sup>2</sup> vs 114,9 ml/m<sup>2</sup> ± 37,44 ml/m<sup>2</sup>, p 0,0457 und 73,48 ml/m<sup>2</sup> ± 34,69 ml/m<sup>2</sup> vs. 54,44 ml/m<sup>2</sup> ± 27,48 ml/m<sup>2</sup>, p = 0,0162) und eine verminderte LVEF (57,84 ml/m<sup>2</sup> ± 7,05 ml/m<sup>2</sup> vs. 62,56 ml/m<sup>2</sup> ± 6,98 ml/m<sup>2</sup>, p = 0,0215) auf. Hinsichtlich der Flussmessungen sowie spiroergometrischer Parameter konnten keine

Unterschiede in den Subgruppen festgestellt werden. Tabelle 12 fasst die Ergebnisse der Subgruppenanalyse zusammen.

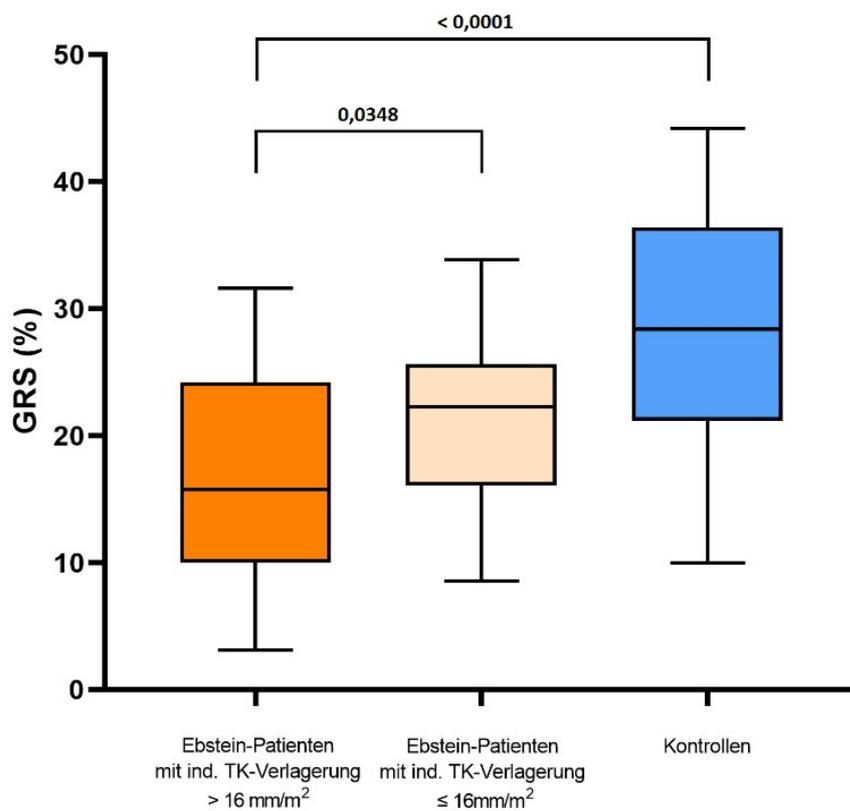


Abbildung 14 Vergleich des GRS von Ebstein-Patienten mit stark und mild ausgeprägter TK-Verlagerung sowie Kontrollen

. Ebstein-Patienten mit stärker ausgeprägter TK-Verlagerung (indizierte TK-Verlagerung > 16mm/m<sup>2</sup>) weisen schlechtere GRS-Werte auf als Ebstein-Patienten mit einer milderen Klappenverlagerung (indizierte TK-Verlagerung ≤ 16mm/m<sup>2</sup>) ( $p = 0,0348$ ). Eine signifikante Reduktion des GRS ist auch im Vergleich der einzelnen Subgruppen zur gesunden Kontrollgruppe gegeben ( $p < 0,0001$ ).

Parameter	TK-Verlagerung $\leq 16 \text{ mm/m}^2$ n = 25 <sup>1</sup>	TK-Verlagerung $> 16 \text{ mm/m}^2$ n = 25 <sup>2</sup>	p-Wert (2 Gruppen)	Kontrollen n = 25	p-Wert (3 Gruppen)
GRS (%)	21,51 $\pm$ 6,207	16,91 $\pm$ 8,297	<b>0,0348</b>	29,18 $\pm$ 9,49	<b>&lt;0,0001</b>
GCS (%)	-13,17 $\pm$ 3,742	-11,08 $\pm$ 4,986	0,106	-15,88 $\pm$ 3,91	<b>0,0009</b>
GLS (%)	-17,72 $\pm$ 3,3	-19,11 $\pm$ 4,52	0,1744	-19,61 $\pm$ 3,68	0,1344
RVEF (%)	54,28 $\pm$ 8,52	49,36 $\pm$ 9,28	0,0569	60,6 $\pm$ 4,3	<b>&lt;0,0001</b>
RVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	114,9 $\pm$ 37,44	145,5 $\pm$ 64,4	<b>0,0457</b>	88,6 $\pm$ 17,9	<b>0,0001</b>
RVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	54,44 $\pm$ 27,48	73,48 $\pm$ 34,69	<b>0,0162</b>	34,9 $\pm$ 8,2	<b>&lt;0,0001</b>
RVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	60,56 $\pm$ 13,85	72,04 $\pm$ 35,77	0,8212	53,9 $\pm$ 11,5	0,1504
LVEF (%)	62,56 $\pm$ 6,98	57,84 $\pm$ 7,05	<b>0,0215</b>	67,4 $\pm$ 6,6	<b>&lt;0,0001</b>
LVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	60,96 $\pm$ 12,82	59,88 $\pm$ 10,86	0,7493	83,2 $\pm$ 17,4	<b>&lt;0,0001</b>
LVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	23,08 $\pm$ 7,43	25,4 $\pm$ 7,45	0,276	27,1 $\pm$ 7,6	0,8747
LVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	37,84 $\pm$ 7,69	34,48 $\pm$ 6,31	0,0978	56,1 $\pm$ 13,1	<b>&lt;0,0001</b>
TI <sub>dir</sub> (%)	32,3 $\pm$ 17,18	40,15 $\pm$ 21,44	0,1903		
PA-Nettofluss indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	39,79 $\pm$ 9,04	35,24 $\pm$ 7,08	0,0551		
Cardiac Index PA (l/min/m <sup>2</sup> )	2,858 $\pm$ 0,6	2,74 $\pm$ 0,94	0,2458		
Aorta-Nettofluss indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	37,6 $\pm$ 8,15	37,56 $\pm$ 7,09	0,9853		
Cardiac Index Aorta (l/min/m <sup>2</sup> )	2,72 $\pm$ 0,62	2,884 $\pm$ 0,92	0,8508		
QRS Dauer(ms)	116 $\pm$ 33,23	124,9 $\pm$ 25,35	0,1918		
Peak- $\dot{V}O_2$ (% prognostiziert)	73,1 $\pm$ 18,56	77 $\pm$ 15,89	0,2191		
O <sub>2</sub> -Puls (% prognostiziert)	83,74 $\pm$ 22,91	83,11 $\pm$ 20,68	0,97		
VE/ $\dot{V}CO_2$ Slope	30,17 $\pm$ 5,03	32,49 $\pm$ 7,90	0,2816		
RER	1,113 $\pm$ 0,08	1,188 $\pm$ 0,08	0,007		

Tabelle 12 Ergebnisse der Subgruppenanalyse

. Ebstein-Patienten mit stärker ausgeprägter TK-Verlagerung (indizierte TK-Verlagerung  $> 16 \text{ mm/m}^2$ ) weisen schlechtere GRS Werte, höhere rechtsventrikuläre Volumina sowie eine reduzierte LVEF auf als Patienten mit milderen Klappenverlagerungen (indizierte TK-Verlagerung  $\leq 16 \text{ mm/m}^2$ ) und gesunden Kontrollen ohne Klappenverlagerung.

<sup>1</sup> Der GRS konnte nur bei 24 dieser Patienten ermittelt werden.

<sup>2</sup> Der GRS konnte nur bei 24 dieser Patienten, der GCS nur bei 23 dieser Patienten ermittelt werden.

### 3.1.5 ROC Kurvenanalyse

Die Hälfte der Ebstein-Patienten wies eine der Norm entsprechende RVEF  $> 52 \%$  auf. Diese 25 Patienten und die 25 Kontrollen wurden hinsichtlich ihrer GRS und GCS Werte untersucht. Ziel war es, herauszufinden, ob rechtsventrikuläre Strainanalyse in der Lage ist, frühe myokardiale Dysfunktionen bei noch normaler RVEF zu erkennen. Für rechtsventrikulären GRS und GCS sind jedoch keine universellen Cut-Off Werte vorhanden, die eine Einteilung in normalen und verschlechterten Strain erlauben. Mittels ROC-Kurven-Analysen wurden daher die Cut-Off Werte für GRS und GCS ermittelt, welche eine bestmögliche Unterscheidung der Ebstein-Patienten von der (gesunden) Kontrollgruppe ermöglichen. Die Cut-off Werte ergaben für GRS 23,68 % (Sensitivität: 69 %, Spezifität: 68 %, AUC: 0,77) und für GCS -13,95 (Sensitivität:

67 %, Spezifität 72 %, AUC: 0,74). Die ROC-Kurven sind in Abbildung 15 dargestellt.

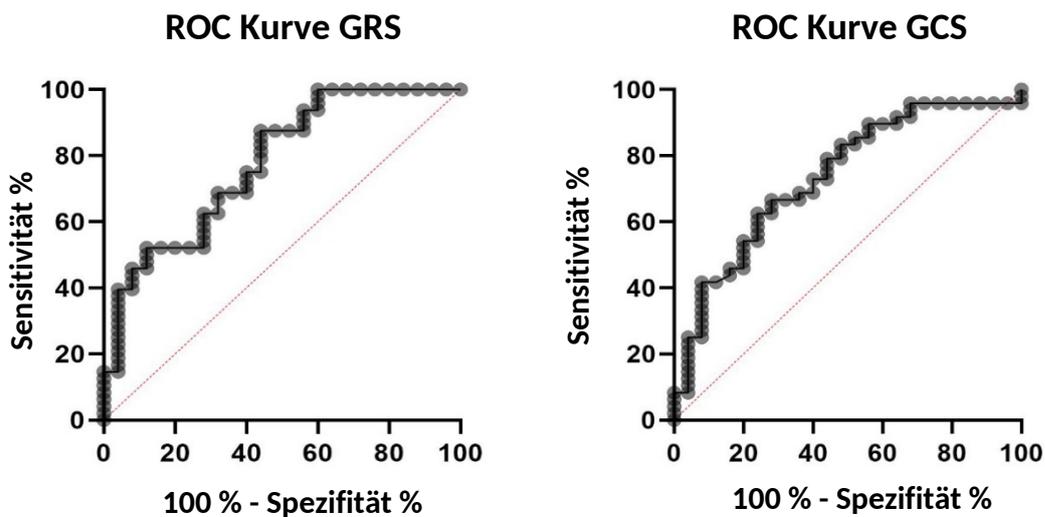


Abbildung 15 ROC Kurvenanalyse von GRS und GCS zwischen Ebstein-Patienten und Kontrollen

. GRS: links; GCS: rechts.

Basierend auf diesen Cut-Off Werten wurde ein Streudiagramm kreiert (Abbildung 16). Darin aufgetragen wurden die GRS- und GCS-Werte der Ebstein-Patienten mit einer RVEF > 52 % und der Kontrollgruppe. Bei fast der Hälfte der Ebstein-Patienten (48 %) mit normaler RVEF waren sowohl der GRS als auch der GCS verschlechtert (GRS < 23,68 % und GCS > -13,95 %) während dies nur bei 12 % der Kontrollen der Fall war. In der Ebstein-Gruppe lagen bei 32 %, in der Kontrollgruppe bei 64 % beide Strain-Parameter im Normbereich. Die Ergebnisse der Analyse sind in den Tabellen 13 und 14 zusammengefasst.

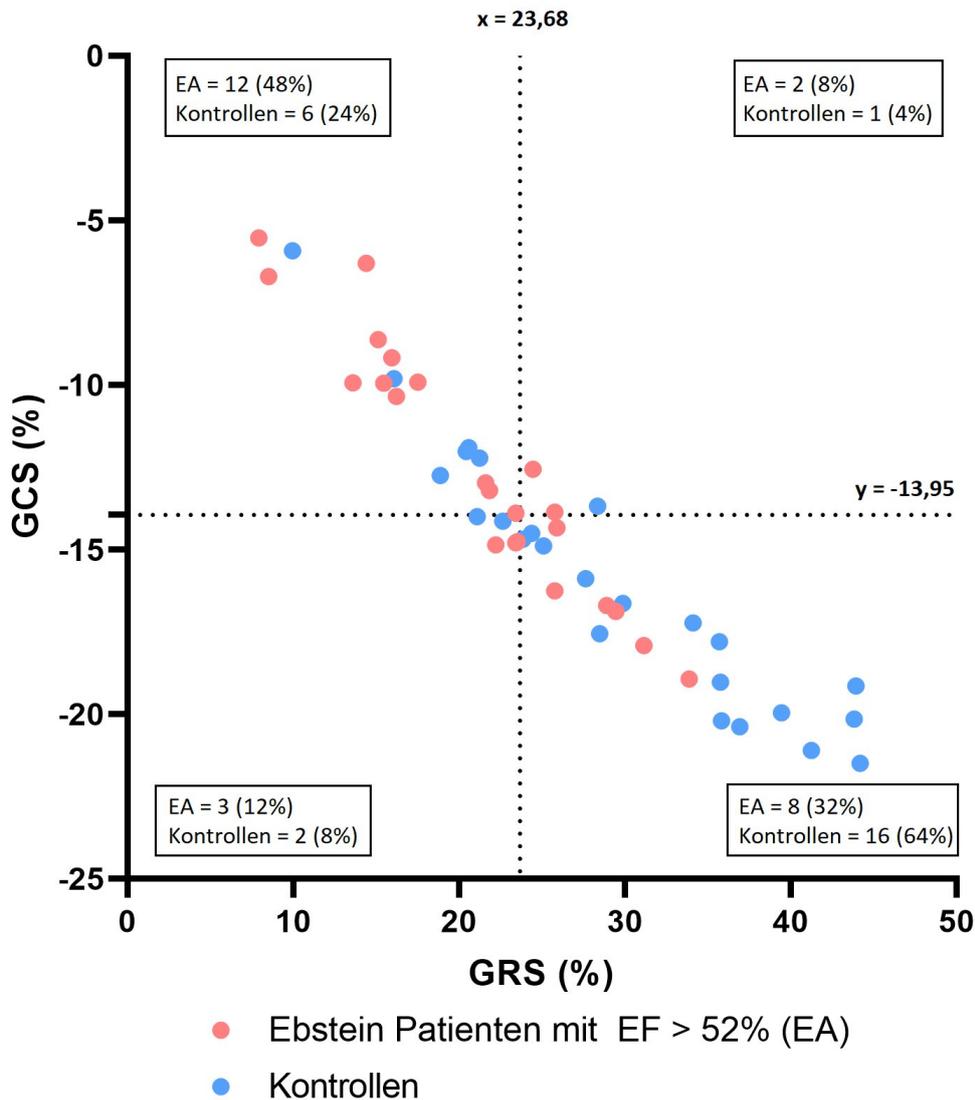


Abbildung 16 Streudiagramm des GRS und GCS von Ebstein-Patienten mit erhaltener RVEF im Gegensatz zu Kontrollen

. Bei 12 (48 %) der Ebstein-Patienten mit RVEF > 52 % war der GRS und GCS verschlechtert (basierend auf den cut-off Werten von 23,68 % für GRS und -13,95 für GCS). Von den Kontrollen wiesen 6 (24 %) eine Verschlechterung beider Strainwerte auf.

	GRS < 23,68	GRS ≥ 23,68	Gesamt
GCS > -13,95	12 (48 %)	2 (8 %)	14 (56 %)
GCS ≤ -13,95	3 (12 %)	8 (32 %)	11 (44 %)
<b>Gesamt</b>	15 (60 %)	10 (40 %)	25 (100 %)

Tabelle 13 GRS und GCS von Ebstein-Patienten mit EF > 52 %

. 48 % weisen sowohl einen verschlechterten GRS als auch GCS auf. Bei 8 % ist nur der GCS, bei 12 % nur der GRS verschlechtert. 32 % haben normale Strain-Parameter.

	GRS < 23,68	GRS ≥ 23,68	Gesamt
GCS > -13,95	6 (24 %)	1 (4 %)	7 (28 %)
GCS ≤ -13,95	2 (8 %)	16 (64 %)	18 (72 %)
<b>Gesamt</b>	8 (32 %)	17 (68 %)	25 (100 %)

Tabelle 14 GRS und GCS der Kontrollgruppe

. Bei 64 % liegen sowohl GCS als auch GRS im Normbereich. Bei 24 % sind beide Strainwerte verschlechtert. Bei 4 % ist nur der GCS, bei 8 % nur der GRS verschlechtert.



### 3.2 Zweiter Studienteil

Prä- und postoperative CMR-Parameter sind in Tabelle 15 zusammengefasst. Nach der Cone-Rekonstruktion konnte eine signifikante Reduktion der Trikuspidalklappeninsuffizienz verzeichnet werden (48 % vs. 6 %,  $p = 0,0001$ ). Das RVEDVi war postoperativ nicht signifikant verringert ( $161 \text{ ml/m}^2$  vs  $122 \text{ ml/m}^2$ ,  $p = 0,3465$ ). Acht der 18 Patienten wiesen sogar postoperativ ein erhöhtes RVEDVi auf. Bei sechs davon wurde der aRV intraoperativ verkleinert. Insgesamt wurde bei 15 der 18 Patienten eine intraoperative Verkleinerung des aRV vorgenommen. Nach der Operation wurde eine Reduktion der RVEF (51 % vs. 33 %,  $p = 0,0002$ ) und des RVSVi ( $74 \text{ ml/m}^2$  vs.  $43 \text{ ml/m}^2$ ,  $p = 0,0003$ ) beobachtet. Die Flussmessungen in der Pulmonalarterie sowie der Aorta unterschieden sich hingegen nicht signifikant zwischen beiden Gruppen, ebenso konnte kein Unterschied in den linksventrikulären Funktionsparametern verzeichnet werden. In der kardialen Strainanalyse zeigte sich eine postoperative Verschlechterung des GLS ( $-15,01 \%$  vs.  $-14,53 \%$ ,  $p = 0,0155$ ), während sich der GRS und GCS nach dem Eingriff verbesserten ( $15,00 \%$  vs  $17,83 \%$ ,  $p = 0,0202$  und  $-8,82 \%$  vs.  $-13,02 \%$ ,  $p = 0,0026$ ) (Abbildung 17).

CMR-Parameter	n	Präoperativ	Postoperativ	p-Wert
<b>RV globaler radialer Strain (%)</b>	17	15,00 (3,47-24,37)	17,83 (3,46-35,88)	<b>0,0202</b>
<b>RV globaler zirkumferentieller Strain (%)</b>	15	-8,82 ((-14,99)-(-2,58))	-13,02 ((-20,22)-(-7,62))	<b>0,0026</b>
<b>RV globaler longitudinaler Strain (%)</b>	17	-15,01 ((-30,01)-(-8,53))	-14,53 ((-18,67)-(-3,00))	<b>0,0155</b>
<b>RVEF (%)</b>	18	51 (21-61)	33 (13-50)	<b>0,0002</b>
RVEDVi ( $\text{ml/m}^2$ )	18	161 (62-292)	122 (87-253)	0,3465
RVESVi ( $\text{ml/m}^2$ )	18	74 (42-152)	75 (47-196)	0,3520
<b>RVSVi (<math>\text{ml/m}^2</math>)</b>	18	74 (17-161)	43 (19-57)	<b>0,0003</b>
LVEF (%)	18	56 (28-67)	61 (43-70)	0,0859
LVEDVi ( $\text{ml/m}^2$ )	18	63 (40-198)	65 (38-91)	0,4878
LVESVi ( $\text{ml/m}^2$ )	18	28 (19-142)	26 (14-39)	0,4747
LVSVi ( $\text{ml/m}^2$ )	18	35 (19-56)	37 (23-52)	0,2383
<b>TI<sub>dir</sub> (%)</b>	18	48 (16-90)	6 (0-19)	<b>0,0001</b>
<b>TI<sub>indir</sub> (%)</b>	18	55 (0-80)	8 (0-20)	<b>0,0039</b>
PA-Nettofluss indiziert ( $\text{ml/m}^2$ )	18	38 (18-52)	41 (20-52)	0,2897
PA-Vorwärtsfluss indiziert ( $\text{ml/m}^2$ )	18	39 (20-54)	42 (21-55)	0,2480
Cardiac Index PA ( $\text{l/min/m}^2$ )	18	2,8 (1,7-4,3)	2,8 (1,8-3,9)	0,9678
Aorta-Nettofluss indiziert ( $\text{ml/m}^2$ )	18	38 (23-48)	40 (20-54)	0,1066
Aorta-Vorwärtsfluss indiziert ( $\text{ml/m}^2$ )	18	38 (23-48)	41 (20-54)	0,1058
Cardiac Index Aorta ( $\text{l/min/m}^2$ )	18	2,8 (1,8-4,7)	2,8 (1,6-5,0)	0,5619
Herzfrequenz	18	82 (56-98)	73 (59-98)	0,1099

Tabelle 15

Vergleich der prä- und postoperativen CMR-Daten der Ebstein-Patienten.



## 4. Diskussion

Im Rahmen dieser Studie wurden mittels kardialer Feature Tracking Analyse der rechtsventrikuläre GCS und GRS bei Ebstein-Patienten ermittelt. In Kombination mit dem GLS war somit erstmals eine vollständige Beschreibung des Kontraktionsmusters des fRV möglich. Es zeigte sich, dass bei Ebstein-Patienten die kontraktile Funktion vor allem in Orientierung der kurzen Achse beeinträchtigt ist, was sich in einer signifikanten Verschlechterung des GRS und GCS widerspiegelte. Der GLS als Ausdruck der longitudinalen Verkürzung unterschied sich hingegen nicht signifikant von der Kontrollgruppe.

Die kardiale Strainanalyse – als Methode zur Quantifizierung myokardialer Dysfunktionen – gewann in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung und war Gegenstand einiger Studien zur Ebstein-Anomalie. Eine Studie von Kühn et al. (2016) befasste sich mit der Frage, welcher echokardiographische Parameter am besten zur Abschätzung der rechtsventrikulären Funktion bei Ebstein-Patienten geeignet ist. Dabei korrelierte der rechtsventrikuläre GLS als einziger Parameter mit der aus der CMR gewonnenen RVEF. Prota et al. (2019) zeigte, dass Ebstein-Patienten mit progressiver Erkrankung einen verminderten rechtsventrikulären GLS sowie rechtsatrialen Strain im Vergleich zu stabilen Erkrankungsformen aufwiesen. In der multivariaten Analyse stellte davon jedoch nur der atriale Strain einen unabhängigen prognostischen Parameter dar. Steinmetz et al. (2018) beobachtete bei Ebstein-Patienten eine Verschlechterung der rechtsatrialen Funktion in der Strainanalyse. Der rechtsventrikuläre GLS war ebenfalls reduziert und korrelierte wie auch die rechtsatrialen Strain-Parameter mit Herzinsuffizienz-Parametern wie der NYHA-Klasse oder dem BNP. Linksatriale Strain-Parameter zeigten sich ebenfalls verschlechtert. Für den LV wurden zusätzlich zum GLS auch der GCS und GRS bestimmt; alle drei Strain-Parameter unterschieden sich nicht von der Kontrollgruppe. Liu et al. (2017) stellte hingegen verminderte linksventrikuläre GLS-, GCS- und GRS- Werte fest. Diese waren sensitiver in der Erkennung myokardialer Dysfunktionen als die LVEF. Eine Studie von Steimetz et al. (2017) beobachtete mithilfe von CMR-FT bei Ebstein-Patienten dyssynchrone Kontraktionen des LV. Diese standen im Zusammenhang mit EKG-Veränderungen sowie einer höheren NYHA-Klasse.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützt eine CMR-Studie von Lee et al. (2013), die erstmals die dreidimensionale Form und Funktion des fRV analysierte. Dabei zeigte sich eine

verschlechterte Verkürzung in Orientierung der kurzen Achse im medialen und apikalen Segment des fRV als Ausdruck einer regionalen Störung der transversalen kontraktile Funktion. Die TAPSE, die laut Kjaergaard et al. (2006) als Surrogatparameter der longitudinalen Funktion dient, unterschied sich in der Studie von Lee et al. (2013) nicht signifikant von den Kontrollen. Betrachtet man die Studie von Kühn et al. (2016) lässt sich jedoch bei der Ebstein-Anomalie die globale longitudinale Funktion vermutlich nicht adäquat mit der TAPSE abschätzen, da diese die medialen und apikalen Teile des RV nicht berücksichtigt. Diese tragen jedoch bei der Ebstein-Anomalie mehr zur rechtsventrikulären Pumpfunktion bei als im gesunden Herzen (Lee et al., 2013). Demgegenüber steht die Studie von Steinmetz et al. (2018), welche eine Reduktion der longitudinalen Funktion mit reduziertem RV-GLS bei Ebstein-Patienten verzeichnet. Dieser Unterschied zum Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist vermutlich auf die Heterogenität der beiden Patientenkollektive zurückzuführen. Während sich die Patienten unserer Studie vorwiegend in den NYHA-Klassen I und II befanden, umfasste die Studie von Steinmetz et al. (2018) ausschließlich NYHA-III und NYHA-IV Patienten.

Pettersen et al. (2007) untersuchte in einer Studie 14 Patienten nach Senning Operation aufgrund einer Transposition der großen Arterien. Nach dieser Operation fördert der RV das Blut in den systemischen Körperkreislauf und ist damit – ähnlich dem LV – einem hohen Druck ausgesetzt. In der Strainanalyse der freien Wand des systemischen RVs überragte der zirkumferentielle Strain den longitudinalen Strain, ähnlich dem Kontraktionsmuster des LV, während im normalen RV der longitudinale Strain vorrangig war. Es wird vermutet, dass die Zunahme der zirkumferentiellen Kontraktion im systemischen RV einen Kompensationsmechanismus auf die erhöhte Druckbelastung darstellt. Derartige Veränderungen wurden auch bei Patienten mit Fallot-Tetralogie beobachtet, welche ebenfalls mit einem druckbelasteten RV einhergeht. Es zeigte sich eine Reduktion des GLS mit Zunahme des GRS und GCS. (Kempny et al., 2012) Demgegenüber stehen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, die sich mit dem rein volumenüberladenen Ventrikel der Ebstein-Anomalie befasst. Im Gegensatz zum druckbelasteten RV, wurde eine Beeinträchtigung der transversalen Kontraktion beobachtet, während die longitudinale kontraktile Funktion erhalten blieb.

Diese Unterschiede im Kontraktionsmuster spiegeln sich auch in histologischen Studien wider. Während für den druckbelasteten RV eine Hypertrophie der mittleren zirkumferentiellen

Faserschicht beschrieben wird (Sanchez-Quintana et al., 1996), ist das rechtsventrikuläre Myokard bei der Ebstein-Anomalie in der Regel ausgedünnt. (Celermajer, Dodd et al., 1992)

Celermajer, Dodd et al. (1992) gehen davon aus, dass diese RV-Dysfunktionen im Rahmen der Ebstein-Anomalie neben der Trikuspidalklappeninsuffizienz ebenfalls auf intrinsische Veränderungen zurückzuführen sind. Eine aktuelle Studie von Kresoja et al. (2021), beobachtete im volumenüberladenen RV bei isolierter Trikuspidalklappeninsuffizienz einen verminderten GLS bei kompensatorisch erhöhtem GRS und GCS analog dem Kontraktionsmuster im druckbelasteten Ventrikel. Die kontraktile Veränderungen im Rahmen der Ebstein-Anomalie lassen sich demnach nicht allein durch die Volumenüberladung erklären und intrinsische Ursachen sind wahrscheinlich.

In der vorliegenden Studie scheint die Kontraktionsstörung in Orientierung der kurzen Achse bei höherem anatomischen Schweregrad stärker ausgeprägt zu sein. In der Subgruppenanalyse wiesen Patienten mit einer ausgeprägten TK-Verlagerung geringere GRS Werte auf als Patienten mit milderer Form der Anomalie. Der GCS war ebenfalls reduziert, jedoch nicht signifikant.

In Übereinstimmung mit vorhergehenden Studien, wurden in dieser Studie eine reduzierte RVEF und erhöhte rechtsventrikuläre Volumina bei erheblicher Trikuspidalklappeninsuffizienz der Studienteilnehmer (mediane Regurgitationsfraktion 35 %) beobachtet. (Lee et al., 2013; Steinmetz et al., 2018). Diese Volumenüberladung kann zur Kompression des LV führen. In Kombination mit der reduzierten Vorlast durch die verminderte rechtsventrikuläre Pumpfunktion kann dies die Funktion des LV beeinträchtigen. (Dearani et al., 2015; Liu et al., 2017) Ausdruck dessen sind die Reduktion der linksventrikulären Volumina, der LVEF und des indizierten linksventrikulären Schlagvolumens (LVSVi). Ob die linksventrikuläre Dysfunktion jedoch eine rein hämodynamische Folge der RV Pathologie darstellt, ist nicht abschließend geklärt. Inai et al. (2004) zufolge könnten auch im LV intrinsische myokardiale Störungen eine Rolle spielen. Celermajer, Dodd et al. (1992) beschreiben myokardiale Fibrosen bereits im LV von Neugeborenen, was ebenfalls gegen eine rein sekundäre myokardiale Schädigung spricht.

In der Regressionsanalyse der RV Strain-Parameter mit den konventionellen CMR-Parametern zeigten sich Zusammenhänge mit der rechts- und linksventrikulären EF sowie den RV und LV Volumina, nicht jedoch mit den rechts- und linksventrikulären Schlagvolumina. Dies liegt vermutlich daran, dass der Strain analog zur EF ein relativer Parameter ist, während das SV

einen absoluten Parameter darstellt. Bei erhöhtem ventrikulären Volumen ist auch bei normalem SV die EF erniedrigt, da der prozentuale Anteil des ausgeworfenen Volumens niedrig(er) ist.

Im Gegensatz zu Meierhofer et al. (2019) konnten wir keine Korrelation der Peak- $\dot{V}O_2$  mit CMR-Parametern feststellen. Dies lässt sich zum einen durch die Heterogenität der Patientenkollektive und zum anderen durch die unterschiedlichen Studiendesigns erklären. Durch das retrospektive Studiendesign dieser Arbeit lagen in manchen Fällen mehrere Monate zwischen der Spiroergometrie und der CMR-Untersuchung, was Zusammenhänge verschleiern könnte.

Beinahe die Hälfte der Ebstein-Patienten (48 %) mit erhaltener RVEF wies reduzierte GCS und GRS Werte auf, was darauf hindeutet, dass die CMR-FT Analyse des RV in der Lage ist, subklinische Kontraktionsstörungen frühzeitig zu erkennen. Dieser potentielle Nutzen der CMR-FT Analyse konnte bereits für die Fallot-Tetralogie sowie die Arrhythmogene Kardiomyopathie gezeigt werden. Eine Studie von Ouyang et al. (2021) stellte in einer Gruppe von 100 Patienten mit Fallot-Tetralogie reduzierte RV-GLS Werte bei normaler RVEF fest. Muscogiurgie et al. (2021) zeigten, dass CMR-FT die Erkennung einer Arrhythmogenen Kardiomyopathie im Falle von unauffälligen CMR Diagnosekriterien verbessert. Auffällige Strainwerte bei Arrhythmiepatienten könnten demnach Anlass zur bioptischen Abklärung einer Arrhythmogenen Kardiomyopathie geben. (Muscogiurgie et al., 2021; Prati et al., 2015) Bei der Ebstein-Anomalie könnte die CMR-FT Analyse auf ähnliche Weise zur Risikostratifizierung von Patienten mit erhaltener RVEF eingesetzt werden. Die Bestimmung des GCS und GRS kann helfen, subtile myokardiale Dysfunktionen zu identifizieren. Zur Beurteilung der prognostischen Relevanz dieser myokardialen Veränderungen sind weitere prospektive Untersuchungen erforderlich. Eine Studie von Prota et al. gibt jedoch (bereits) Hinweis dafür, dass die Beeinträchtigung der Kurze-Achse-Funktion in Ebstein-Patienten von prognostischer Relevanz ist. Eine reduzierte Kurze-Achse-FAC, als Ausdruck einer beeinträchtigten transversalen Kontraktion stellte einen unabhängigen prognostischen Parameter dar und war mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert. (Prota et al., 2019)

Im gesunden RV ist die Pumpfunktion vor allem von der longitudinalen Verkürzung der myokardialen Fasern abhängig (Valsangiacomo Buechel & Mertens, 2012). Bei der Ebstein-Anomalie hat jedoch die transversale Verkürzung stärkeren Einfluss auf die RVEF als im

gesunden Herzen. (Lee et al., 2013; Valsangiacomo Buechel & Mertens, 2012) Für eine umfassende Beurteilung der kontraktile Funktion des RVs könnte es daher von Bedeutung sein, neben dem GLS auch den GRS und GCS zu bestimmen. Der GLS kann zuverlässig mittels kardialer Echokardiographie und CMR bestimmt werden (Freed et al., 2015; Friedberg & Dragulescu, 2019; Kempny et al., 2012; Kühn et al., 2016; Ouyang et al., 2021). Die echokardiographische Messung des GCS und GRS ist jedoch stark erschwert (Haddad et al., 2008; Prota et al., 2019). In einer Studie von Kempny et al. (2012) konnte in der STE nur der GLS bestimmt werden. Die Messung der Kurze-Achse Strain-Parameter war bei keinem der 28 Patienten mit Fallot-Tetralogie möglich. CMR Feature Tracking erlaubte hingegen uneingeschränkt die Bestimmung aller drei Strain-Parameter. In unserer Studie konnte der GLS bei allen Patienten ermittelt werden. Der GCS und GRS konnten jeweils bei 2 Patienten nicht bestimmt werden. Alle Strain-Parameter wiesen eine hohe Interobserver-Zuverlässigkeit und Intraobserver-Reproduzierbarkeit auf. Dies zeigt, dass CMR-FT in der Lage ist, kontraktile Dysfunktionen im RV auch in komplexen Erkrankungen wie der Ebstein-Anomalie zuverlässig zu quantifizieren.

In Übereinstimmung mit vorhergehenden Studien wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass die Trikuspidalklappeninsuffizienz mithilfe der Cone-Operation effektiv behandelt werden kann. Während bisherige Studien jedoch stets eine Verringerung der rechtsventrikulären Volumenüberladung verzeichneten, war die RVEDVi in dieser Studie postoperativ nicht signifikant reduziert (Ibrahim et al., 2015; Lange et al., 2015; Li et al., 2018). Acht der 18 Patienten wiesen sogar postoperativ erhöhte RV Volumina auf. In diesen Fällen war die apikale Verlagerung der Klappensegel präoperativ sehr ausgeprägt. Der aRV war dadurch stark vergrößert, während der fRV sehr klein ausfiel. (Abbildung 18) Durch Anheben der Klappenebene an den anatomischen Annulus während der Cone-Operation, wird der atrialisierte Ventrikel Teil des funktionellen Ventrikels. Dies kann bei Patienten mit enorm vergrößerten aRV zu erhöhten postoperativen rechtsventrikulären Volumina führen, obwohl die Trikuspidalklappeninsuffizienz behoben wurde, insbesondere, wenn keine oder nur eine geringe intraoperative Verkleinerung des aRV vorgenommen wurde.

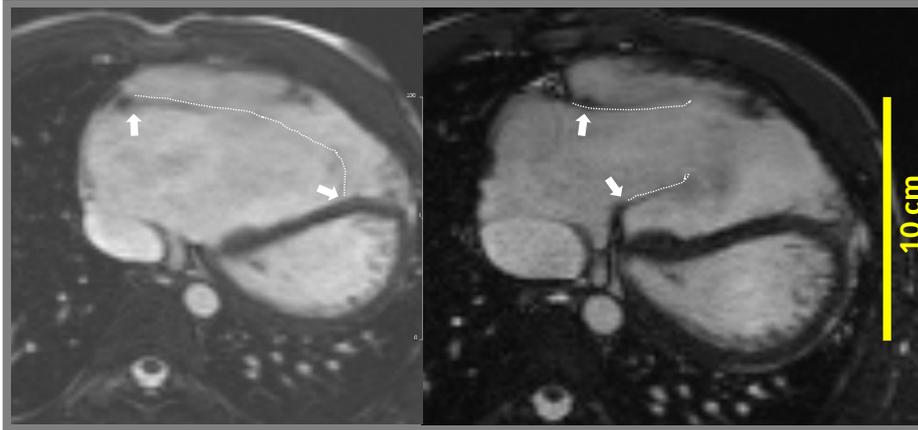


Abbildung 18 Vierkammerblick eines 5-jährigen Patienten vor und nach der Cone-Operation

. Links: präoperativ (RVEDVi 188ml/m<sup>2</sup>); rechts: postoperativ (RVEDVi 249ml/m<sup>2</sup>). Weiße Pfeile: Klappenansatzpunkte der Trikuspidalklappe; weiß gepunktete Linien: Verlauf der Trikuspidalklappe.

Die RVEF und das RVSVi zeigten sich nach der Cone-Rekonstruktion reduziert. Eine derartige Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion wurde bereits von mehreren Autoren berichtet. (Lange et al., 2015; Li et al., 2018) Diese Parameter werden jedoch stark von der Vor- und Nachlast des Ventrikels beeinflusst. Präoperativ ist die Nachlast durch die Klappeninsuffizienz sehr gering, was falsch gute rechtsventrikuläre Parameter zur Folge haben könnte. Bereits vor dem Eingriff vorhandene Kontraktionsstörungen werden demnach erst durch Behebung der Klappeninsuffizienz demaskiert. (Li et al., 2018) Es wurde in dieser Studie keine Reduktion des Vorwärtsflusses in der Pulmonalarterie beobachtet. Der RV ist demzufolge nach der Cone-Rekonstruktion gleichermaßen in der Lage, das Blut vorwärts zu befördern wie vor dem Eingriff. Dies ist ein Hinweis dafür, dass postoperativ verschlechterte rechtsventrikuläre Parameter eher die wahre rechtsventrikuläre Funktion darstellen und präoperativ zu gute Werte gemessen werden.

Beim Vergleich der rechtsventrikulären Strain-Parameter zwischen der prä- und postoperativen Gruppe, zeigte sich eine postoperative Verschlechterung der GLS Werte, während für den GCS und GRS eine Verbesserung beobachtet werden konnte. Eine aktuelle echokardiographische Studie von O'Leary et al. kam zu ähnlichen Ergebnissen. Die Cone-Rekonstruktion führte zu einer Verschlechterung der longitudinalen FAC. Die Kurze-Achse-FAC war hingegen nach dem Eingriff verbessert. (O'Leary et al., 2021)

Eine Erklärung für die postoperativ verschlechterte longitudinale Funktion könnte im veränderten Kontraktionsmuster der Ebstein-Anomalie liegen. Im normal entwickelten Myokard bewirkt die longitudinale Kontraktion einen peristaltischen Vorwärtsfluss vom

Einfluss- zum Ausflusstrakt (Valsangiacomo Buechel & Mertens, 2012). Bei der Ebstein-Anomalie könnte eine veränderte Anordnung der longitudinalen Fasern womöglich einen Rückfluss über die Klappe stärker begünstigen als im normal entwickelten Herzen mit isolierter Klappeninsuffizienz. Diese Theorie könnte auch erklären, warum der GLS bei Patienten mit isolierter Trikuspidalklappeninsuffizienz, nicht jedoch bei Ebstein-Patienten verschlechtert ist (siehe erster Studienteil) (Kresoja et al., 2021). Während der GLS bei anderen Erkrankungen geeignet ist, myokardiale Dysfunktionen zu erkennen, bleiben diese bei der EA maskiert (Ouyang et al., 2021; Prati et al., 2015).

Da der zuvor atrialisierte Ventrikel in die postoperative Strainanalyse miteinbezogen wird, könnten auch paradoxe Bewegungen dieser Region zum verschlechterten GLS beitragen. Die Wand des aRV ist in der Regel stark ausgedünnt und fibrotisch, was dysfunktionale Bewegungsmuster begünstigen könnte (Perdreau et al., 2018). Inwiefern die postoperative RV Funktion davon beeinflusst wird ist jedoch noch unklar. Eine CMR-FT Analyse der basalen Region prä- und postoperativ könnte Aufschluss liefern.

Die postoperativ verschlechterte longitudinale Funktion könnte auch zum Teil durch direkte und indirekte Schäden am Myokard verursacht sein. Die longitudinalen Fasern bilden die innerste Schicht des RV Myokards. (Valsangiacomo Buechel & Mertens, 2012) Bei der Ablösung der Klappensegel vom darunterliegenden Myokard während der Cone-Operation könnte diese Faserschicht verletzt werden. Zu Beginn der Cone-Operation wird die Aorta abgeklemmt und der Patient an die Herzlungenmaschine angeschlossen (Da Silva et al., 2007). Das Myokard wird somit für die Dauer der Operation nicht mit Sauerstoff versorgt. Da die subendokardialen Faserschichten anfälliger für Ischämie sind als die subepikardialen Schichten, könnte auch ein Hypoxie-bedingter Schaden der inneren Faserschichten zum postoperativ verschlechterten GLS beitragen (Okamoto et al., 1983).

Methodische Schwächen dieser Arbeit liegen im retrospektiven Design sowie der geringen statistischen Power aufgrund der geringen Inzidenz der Ebstein-Anomalie. Es kann daher keine Aussage zum prognostischen Wert der rechtsventrikulären Strainanalyse für den klinischen Outcome der Ebstein-Anomalie getroffen werden. Dafür sind prospektive Studien über einen langen Beobachtungszeitraum erforderlich.

## 5. Zusammenfassung

Bei der Ebstein-Anomalie handelt es sich um eine Fehlentwicklung des rechtsventrikulären Myokards. Ziel dieser Arbeit war es, den dadurch veränderten Kontraktionsmechanismus des RV zu beschreiben. CMR Feature Tracking ist eine etablierte Methode zur Quantifizierung der myokardialen Kontraktion. Dabei wird der Strain als prozentuale Verkürzung beziehungsweise Verdickung des Myokards während eines Herzzyklus berechnet. Bisherige Studien zur Strainanalyse bei der Ebstein-Anomalie befassten sich nur mit dem GLS des RV und linksventrikulären Strain-Parametern. In dieser Studie mit 50 unoperierten Ebstein-Patienten wurden erstmals auch der GRS und GCS bestimmt und damit eine vollständige Abbildung des Kontraktionsmusters ermöglicht. Dabei zeigte sich, dass bei Ebstein-Patienten die kontraktile Funktion vor allem in Orientierung der kurzen Achse beeinträchtigt ist, was sich in einem signifikant verschlechterten GRS und GCS im Vergleich zur Kontrollgruppe widerspiegelte. Beim GLS, als Ausdruck der longitudinalen Verkürzung wurde dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen festgestellt.

Bei einigen Erkrankungen wurde bereits beobachtet, dass der Strain ventrikuläre Kontraktionsstörungen noch vor konventionellen CMR-Parametern wie der EF erkennen kann. Um zu beurteilen, ob bei der Ebstein-Anomalie der Strain ebenfalls sensitiver in der Erkennung myokardialer Dysfunktionen ist als die RVEF, wurde der GCS und GRS von Ebstein-Patienten mit erhaltener RVEF ( $RVEF > 52\%$ ) und gesunden Kontrollen analysiert. Da es keine allgemeingültigen Grenzwerte für GCS und GRS gibt, wurde eine ROC Analyse durchgeführt, um diese zu ermitteln. Beinahe die Hälfte (48 %) der Ebstein-Patienten mit erhaltener RVEF wies verschlechterte Strainwerte auf, während dies nur bei 24 % der Kontrollen der Fall war. Dies weist darauf hin, dass der rechtsventrikuläre GRS und GCS potentiell in der Lage sind, myokardiale Dysfunktionen bei der Ebstein-Anomalie frühzeitig zu erkennen. Um zu überprüfen, ob diese Veränderungen tatsächlich einer Abnahme der rechtsventrikulären Funktion zeitlich vorausgehen, sind jedoch weitere prospektive Studien erforderlich.

Die meisten Ebstein-Patienten benötigen im Laufe ihres Lebens eine operative Korrektur der Trikuspidalklappe. Die Cone-Technik nach da Silva ist dabei die favorisierte Operationsmethode am Deutschen Herzzentrum München. Die Beurteilung der kontraktile Funktion vor und nach dem Eingriff stellt eine große Herausforderung dar. Konventionelle

CMR-Parameter werden stark durch die mit der Klappenrekonstruktion einhergehenden hämodynamischen Änderungen beeinflusst. In einem zweiten Studienteil wurde daher die Rolle des rechtsventrikulären Strain für das prä- und postoperative Management der Ebstein-Anomalie analysiert. Dafür wurden die Strainwerte von 18 Patienten vor und nach dem Eingriff verglichen. Der GLS verschlechterte sich und der GCS und GRS verbesserten sich postoperativ. Der Vorwärtsfluss in der Pulmonalklappe blieb unverändert, was indirekt für eine postoperativ erhaltene RV Funktion spricht. Dies gibt Hinweis darauf, dass der GLS analog zu konventionellen CMR-Parametern stark von der Hämodynamik abhängig ist. Die erniedrigte Nachlast im Rahmen der Trikuspidalklappeninsuffizienz könnte zu präoperativ falsch guten Werte führen. Paradoxe Bewegungen der zuvor atrialisierten rechtsventrikulären Wand sowie direkte und indirekte Schäden während dem Eingriff könnten ebenfalls zu einem postoperativ verminderten GLS beitragen. Der GCS und GRS scheinen weniger von den hämodynamischen Änderungen beeinflusst zu werden. In Zusammenschau mit den Ergebnissen des ersten Studienteils, könnten diese Parameter daher potentiell von Nutzen für die präoperative Beurteilung von Ebstein-Patienten sein. Es bedarf jedoch noch weiterer Studien mit größerer Fallzahl, um diese Hypothese zu überprüfen.

## 6. Literaturverzeichnis

**Albouaini, K., Egred, M., Alahmar, A., & Wright, D. J.** (2007). Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgraduate Medical Journal*, 83(985), 675-682.

<https://doi.org/10.1136/hrt.2007.121558>

**Alfakih, K., Plein, S., Bloomer, T., Jones, T., Ridgway, J., & Sivananthan, M.** (2003). Comparison of right ventricular volume measurements between axial and short axis orientation using steady-state free precession magnetic resonance imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 18(1), 25-32. <https://doi.org/10.1002/jmri.10329>

**Anderson, K. R., & Lie J. T.** (1978). Pathologic anatomy of Ebstein's anomaly of the heart revisited. *American Journal of Cardiology*, 41, 739-745.

**Ashford, M. W., Jr., Liu, W., Lin, S. J., Abraszewski, P., Caruthers, S. D., Connolly, A. M., Yu, X., & Wickline, S. A.** (2005). Occult cardiac contractile dysfunction in dystrophin-deficient children revealed by cardiac magnetic resonance strain imaging. *Circulation*, 112(16), 2462-2467. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.516716>

**Attenhofer Jost, C.H., Connolly, H.M., Dearani, J.A., Edwards, W.D., & Danielson, G.K.** (2007) Ebstein's anomaly. *Circulation*, 115(2), 277-285.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.619338>

**Attenhofer Jost, C. H., Edmister, W. D., Julsrud, P. R., Dearani, J. A., Savas Tepe, M., Warnes, C. A., Scott, C. G., Anavekar, N. S., Ammash, N. M., & Connolly, H. M.** (2012). Prospective comparison of echocardiography versus cardiac magnetic resonance imaging in patients with Ebstein's anomaly. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 28(5), 1147-1159.

<https://doi.org/10.1007/s10554-011-9923-1>

**Barkhausen, J., Ruehm, S. G., Goyen, M., Buck, T., Laub, G., & Debatin, J. F.** (2001). MR evaluation of ventricular function: true fast imaging with steady-state precession versus fast low-angle shot cine MR imaging: feasibility study. *Radiology*, 219(1), 264-269.

<https://doi.org/10.1148/radiology.219.1.r01ap12264>

**Baumgartner, H., Bonhoeffer, P., De Groot, N. M., de Haan, F., Deanfield, J. E., Galie, N., Gatzoulis, M. A., Gohlke-Baerwolf, C., Kaemmerer, H., Kilner, P., Meijboom, F., Mulder, B. J., Oechslin, E., Oliver, J. M., Serraf, A., Szatmari, A., Thaulow, E., Vouhe, P. R., & Walma, E.** (2010). Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *European Heart Journal*, 31(23), 2915-2957.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq249>

**Bosch, L., Lam, C. S. P., Gong, L., Chan, S. P., Sim, D., Yeo, D., Jaufeerally, F., Leong, K. T. G., Ong, H. Y., Ng, T. P., Richards, A. M., Arslan, F., & Ling, L. H.** (2017). Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, 19(12), 1664-1671. <https://doi.org/10.1002/ejhf.873>

- Cameli, M., Righini, F. M., Lisi, M., Bennati, E., Navarri, R., Lunghetti, S., Padeletti, M., Cameli, P., Tsioulpas, C., Bernazzali, S., Maccherini, M., Sani, G., Henein, M., & Mondillo, S. (2013).** Comparison of right versus left ventricular strain analysis as a predictor of outcome in patients with systolic heart failure referred for heart transplantation. *American Journal of Cardiology*, 112(11), 1778–84. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.07.046>
- Carlsson, M., Andersson, R., Bloch, K. M., Steding-Ehrenborg, K., Mosén, H., Stahlberg, F., Ekmeahg, B., & Arheden, H. (2012).** Cardiac output and cardiac index measured with cardiovascular magnetic resonance in healthy subjects, elite athletes and patients with congestive heart failure. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 14(1), 51. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-51>
- Celermajer, D. S., Cullen, S., Sullivan, I. D., Spiegelhalter D. J., Wyse, R. K. & Deanfield, J. E. (1992).** Outcome in neonates with Ebstein's anomaly. *Journal of the American College of Cardiology*, 19, 1041-1046. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90291-t](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90291-t)
- Celermajer, D. S., Dodd, S. M., Greenwald, S. E., Wyse, R. K., & Deanfield, J. E. (1992).** Morbid anatomy in neonates with Ebstein's anomaly of the tricuspid valve: pathophysiologic and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*, 19(5), 1049-1053. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90293-v](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90293-v)
- Chua, T. P., Ponikowski, P., Harrington, D., Anker, S. D., Webb-Peploe, K., Clark, A. L., Poole-Wilson, P. A., & Coats, A. J. (1997).** Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 29(7), 1585-1590. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00078-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00078-8)
- Clark, A. L., Volterrani, M., Swan, J. W., & Coats, A. J. (1995).** Ventilation-perfusion matching in chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*, 48(3), 259-270. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(94\)02267-m](https://doi.org/10.1016/0167-5273(94)02267-m)
- Da Silva, J. P., Baumgratz, J. F., da Fonseca, L., Franchi, S. M., Lopes, L. M., Tavares, G. M., Soares, A. M., Moreira, L. F., & Barbero-Marcial, M. (2007).** The cone reconstruction of the tricuspid valve in Ebstein's anomaly. The operation: early and midterm results. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 133(1), 215-223. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.09.018>
- Da Silva, J. P., da Fonseca da Silva, L., Moreira, L. F., Lopez, L. M., Franchi, S. M., Lianza, A. C., Baumgratz, J. F., & Tavares, G. M. (2011).** Cone reconstruction in Ebstein's anomaly repair: early and long-term results. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 97(3), 199-208. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2011005000084>
- Dearani, J. A., & Danielson, G. K. (2000).** Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Ebstein's anomaly and tricuspid valve disease. *The Annals of Thoracic Surgery*, 69(3, Supplement 1), 106-117. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)01265-5](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)01265-5)
- Dearani, J. A., Mora, B. N., Nelson, T. J., Haile, D. T., & O'Leary, P. W. (2015).** Ebstein anomaly review: what's now, what's next? *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 13(10), 1101-1109. <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1087849>

**Delhaas, T., Sarvaas, G. J., Rijlaarsdam, M. E., Strengers, J. L., Eveleigh, R. M., Poulino, S. E., de Korte, C. L., & Kapusta, L. (2010).** A multicenter, long-term study on arrhythmias in children with Ebstein anomaly. *Pediatric Cardiology*, 31(2), 229-233.

<https://doi.org/10.1007/s00246-009-9590-3>

Deutsches Herzzentrum München. (o.D.). *Ebstein Zentrum*. Abgerufen am 09. Oktober 2024 von <https://www.deutsches-herzzentrum-muenchen.de/klinik-fuer-chirurgie-angeborener-herzfehler-und-kinderherzchirurgie/ebstein-zentrum/>

**DiLorenzo, M. P., Bhatt, S. M., & Mercer-Rosa, L. (2015).** How best to assess right ventricular function by echocardiography. *Cardiology in the Young*, 25(8), 1473-1481.

<https://doi.org/10.1017/S1047951115002255>

**Drew, Z., Morgan, M., Hancox, J., & Murphy, A. (2018, 25. Juni).** Phased array coil. *Radiopaedia*. Abgerufen am 09. Oktober 2024 von <https://radiopaedia.org/articles/61256>

**Edwards, W. D. (1993).** Embryology and pathologic features of Ebstein's anomaly. *Progress in Pediatric Cardiology*, 2(1), 5-15. [https://doi.org/10.1016/1058-9813\(93\)90042-X](https://doi.org/10.1016/1058-9813(93)90042-X)

**Erley, J., Tanacli, R., Genovese, D., Tapaskar, N., Rashedi, N., Bucius, P., Kawaji, K., Karagodin, I., Lang, R. M., Kelle, S., Mor-Avi, V., & Patel, A. R. (2020).** Myocardial strain analysis of the right ventricle: comparison of different cardiovascular magnetic resonance and echocardiographic techniques. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 22(1), 51.

<https://doi.org/10.1186/s12968-020-00647-7>

**Fernandez-Teran, M. A., & Hurle, J. M. (1982).** Myokardial fiber architecture of the human heart ventricles. *The Anatomical Record*, 204(2), 137-147.

<https://doi.org/10.1002/ar.1092040207>

**Fratz, S., Chung, T., Greil, G. F., Samyn, M. M., Taylor, A. M., Valsangiacomo Buechel, E. R., Yoo, S. J., & Powell, A. J. (2013).** Guidelines and protocols for cardiovascular magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: SCMR expert consensus group on congenital heart disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 15(1), 51.

<https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-51>

**Fratz, S., Janello, C., Müller, D., Seligmann, M., Meierhofer, C., Schuster, T., Schreiber, C., Martinoff, S., Hess, J., Kühn, A., Vogt, M., & Stern, H. (2013).** The functional right ventricle and tricuspid regurgitation in Ebstein's anomaly. *International Journal Cardiology*, 167(1), 258-261.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.12.081>

**Fratz, S., Schuhbaeck, A., Buchner, C., Busch, R., Meierhofer, C., Martinoff, S., Hess, J., & Stern, H. (2009).** 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. *American Journal of Cardiology*, 103(12), 1764-1769.

<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.02.030>

**Freed, B. H., Tsang, W., Bhave, N. M., Patel, A. R., Weinert, L., Yamat, M., Vicedo, B. M., Dill, K., Mor-Avi, V., Gomberg-Maitland, M., & Lang, R. M. (2015).** Right ventricular strain in

pulmonary arterial hypertension: a 2D echocardiography and cardiac magnetic resonance study. *Echocardiography*, 32(2), 257-263. <https://doi.org/10.1111/echo.12662>

**Friedberg, M. K., & Dragulescu, A. (2019).** Serial Assessment of Right Ventricular Strain in Hypoplastic Left Heart Syndrome: Deformation Imaging in Deformed Hearts. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 32(5), 651-654.

<https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.03.006>

**Gavazzoni, M., Badano, L. P., Vizzardi, E., Raddino, R., Genovese, D., Taramasso, M., Sciatti, E., Palermo, C., Metra, M., & Muraru, D. (2020).** Prognostic value of right ventricular free wall longitudinal strain in a large cohort of outpatients with left-side heart disease. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 21(9), 1013-1021.

<https://doi.org/10.1093/ehjci/jez246>

**Haddad, F., Hunt, S. A., Rosenthal, D. N., & Murphy, D. J. (2008).** Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*, 117(11), 1436-1448.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653576>

**Holst, K. A., Dearani, J. A., Said, S., Pike, R. B., Connolly, H. M., Cannon, B. C., Sessions, K. L., O'Byrne, M. M., & O'Leary, P. W. (2018).** Improving Results of Surgery for Ebstein Anomaly: Where Are We After 235 Cone Repairs? *The Annals of Thoracic Surgery*, 105(1), 160-168.

<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.09.058>

**Hor, K. N., Gottliebson, W. M., Carson, C., Wash, E., Cnota, J., Fleck, R., Wansapura, J., Klimeczek, P., Al-Khalidi, H. R., Chung, E. S., Benson, D. W., & Mazur, W. (2010).** Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 3(2), 144-151.

<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.11.006>

**Hor, K. N., Wansapura, J., Markham, L. W., Mazur, W., Cripe, L. H., Fleck, R., Benson, D. W., & Gottliebson, W. M. (2009).** Circumferential strain analysis identifies strata of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a cardiac magnetic resonance tagging study. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(14), 1204-1210.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.032>

**Houard, L., Benaets, M. B., de Meester de Ravenstein, C., Rousseau, M. F., Ahn, S. A., Amzulescu, M. S., Roy, C., Slimani, A., Vancraeynest, D., Pasquet, A., Vanoverschelde, J. J., Pouleur, A. C., & Gerber, B. L. (2019).** Additional Prognostic Value of 2D Right Ventricular Speckle-Tracking Strain for Prediction of Survival in Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Comparative Study with Cardiac Magnetic Resonance. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 12(12), 2373-2385. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.028>

**Ibrahim, M., Tsang, V. T., Caruana, M., Hughes, M. L., Jenkyns, S., Perdreau, E., Giardini, A., Marek, J. (2015).** Cone reconstruction for Ebstein's anomaly: Patient outcomes, biventricular function, and cardiopulmonary exercise capacity. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 149(4), 1144-1150. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.12.074>

**Inai, K., Nakanishi, T., Mori, Y., Tomimatsu, H., & Nakazawa, M. (2004).** Left ventricular diastolic dysfunction in Ebstein's anomaly. *American Journal of Cardiology*, 93(2), 255-258. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.09.056>

**Jurcut, R., Giusca, S., La Gerche, A., Vasile, S., Gingham, C., & Voigt, J. U. (2010).** The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? *European Journal of Echocardiography*, 11(2), 81-96. <https://doi.org/10.1093/ejehocard/jep234>

**Jurcut, R., Wildiers, H., Ganame, J., D'hooge, J., De Backer, J., Denys, H., Paridaens, R., Rademakers, F., & Voigt, J. U. (2008).** Strain rate imaging detects early cardiac effects of pegylated liposomal Doxorubicin as adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 21(12), 1283-1289. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.10.005>

**Kalam, K., Otahal, P., & Marwick, T. H. (2014).** Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*, 100(21), 1673-1680. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305538>

**Kempny, A., Fernández-Jiménez, R., Orwat, S., Schuler, P., Bunck, A. C., Maintz, D., Baumgartner, H., & Diller, G. P. (2012).** Quantification of biventricular myocardial function using cardiac magnetic resonance feature tracking, endocardial border delineation and echocardiographic speckle tracking in patients with repaired tetralogy of Fallot and healthy controls. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 14(1), 32. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-32>

**Kjaergaard, J., Petersen, C. L., Kjaer, A., Schaadt, B. K., Oh, J. K., & Hassager, C. (2006).** Evaluation of right ventricular volume and function by 2D and 3D echocardiography compared to MRI. *European Journal of Echocardiography*, 7(6), 430-438. <https://doi.org/10.1016/j.euje.2005.10.009>

**Kramer, C. M., Barkhausen, J., Bucciarelli-Ducci, C., Flamm, S. D., Kim, R. J., & Nagel, E. (2020).** Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 22(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00607-1>

**Kresoja, K. P., Rommel, K. P., Lücke, C., Unterhuber, M., Besler, C., von Roeder, M., Schöber, A. R., Noack, T., Gutberlet, M., Thiele, H., & Lurz, P. (2021).** Right Ventricular Contraction Patterns in Patients Undergoing Transcatheter Tricuspid Valve Repair for Severe Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology : Cardiovascular Interventions*, 14(14), 1551-1561. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.05.005>

**Kühn, A., Meierhofer, C., Rutz, T., Rondak, I. C., Röhlig, C., Schreiber, C., Fratz, S., Ewert, P., & Vogt, M. (2016).** Non-volumetric echocardiographic indices and qualitative assessment of right ventricular systolic function in Ebstein's anomaly: comparison with CMR-derived ejection fraction in 49 patients. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 17(8), 930-935. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev243>

**Lange, R., Burri, M., Eschenbach, L.K., Badiu, C.C., da Silva, J.P., Nagdyman, N., Fratz, S., Hörer, J., Kühn, A., Schreiber, C., & Vogt, M.O. (2015).** Da Silva's cone repair for Ebstein's

anomaly: effect on right ventricular size and function. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 48(2), 316-320. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu472>

**Lanzer, P., Botvinick, E. H., Schiller, N. B., Crooks, L. E., Arakawa, M., Kaufman, L., Davis, P. L., Herfkens, R., Lipton, M. J., & Higgins, C. B. (1984).** Cardiac imaging using gated magnetic resonance. *Radiology*, 150(1), 121-127. <https://doi.org/10.1148/radiology.150.1.6227934>

**Lee, A. H., Moore, I. E., Fagg, N. L., Cook, A. C., Kakadekar, A. P., Allan, L. D., Keeton, B. R., & Anderson, R. H. (1995).** Histological changes in the left and right ventricle in hearts with Ebstein's malformation and tricuspid valvar dysplasia: A morphometric study of patients dying in the fetal and perinatal periods. *Cardiovascular Pathology*, 4(1), 19-24. [https://doi.org/10.1016/1054-8807\(94\)00027-o](https://doi.org/10.1016/1054-8807(94)00027-o)

**Lee, C. H., Lim, J. H., Kim, E. R., & Kim, Y. J. (2020).** Cone Repair in Adult Patients with Ebstein Anomaly. *The Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 53(5), 243-249. <https://doi.org/10.5090/kjtcs.20.113>

**Lee, C. M., Sheehan, F. H., Bouzas, B., Chen, S. S., Gatzoulis, M. A., & Kilner, P. J. (2013).** The shape and function of the right ventricle in Ebstein's anomaly. *International Journal of Cardiology*, 167(3), 704-710. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.062>

**Li, D., Hirata, Y., Zhou, X., Masuzawa, A., Ono, M., & An, Q. (2018).** Effect of cone reconstruction on right ventricular function in patients with Ebstein's anomaly: a meta-analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 26(2), 301-306. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivx312>

**Liu, B., Dardeer, A. M., Moody, W. E., Edwards, N. C., Hudsmith, L. E., & Steeds, R. P. (2018).** Normal values for myocardial deformation within the right heart measured by feature-tracking cardiovascular magnetic resonance imaging. *International Journal of Cardiology*, 252, 220-223. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.106>

**Liu, X., Zhang, Q., Yang, Z. G., Shi, K., Xu, H. Y., Xie, L. J., Jiang, L., Diao, K. Y., & Guo, Y. K. (2017).** Assessment of left ventricular deformation in patients with Ebstein's anomaly by cardiac magnetic resonance tissue tracking. *European Journal of Radiology*, 89, 20-26. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.01.013>

**Löllgen, H., Erdmann, E., & Gitt, A. (2010).** Ergometrie (3. Auflage). Springer Medizin Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-92730-3>

**MacLellan-Tobert, S. G., Driscoll, D. J., Mottram, C. D., Mahoney, D. W., Wollan, P. C. & Danielson, G. K. (1997).** Exercise tolerance in patients with Ebstein's anomaly. *Journal of the American College of Cardiology*, 29(7), 1615-1622. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)82541-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)82541-7)

**Mediratta, A., Addetia, K., Medvedofsky, D., Gomberg-Maitland, M., Mor-Avi, V., & Lang, R. M. (2016).** Echocardiographic Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism in Patients with McConnell's Sign. *Echocardiography*, 33(5), 696-702. <https://doi.org/10.1111/echo.13142>

**Meierhofer, C., Kühn, A., Müller, J., Shehu, N., Hager, A., Martinoff, S., Stern, H., Ewert, P., & Vogt, M. (2019).** Non-invasive Hemodynamic CMR Parameters Predicting Maximal Exercise Capacity in 54 Patients with Ebstein's Anomaly. *Pediatric Cardiology*, 40(4), 792-798.

<https://doi.org/10.1007/s00246-019-02066-7>

**Mezzani, A. (2017).** Cardiopulmonary Exercise Testing: Basics of Methodology and Measurements. *Annals of the American Thoracic Society*, 14 (Supplement 1), 3-11.

<https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201612-997FR>

**Mor-Avi, V., Lang, R. M., Badano, L. P., Belohlavek, M., Cardim, N. M., Derumeaux, G., Galderisi, M., Marwick, T., Nagueh, S. F., Sengupta, P. P., Sicari, R., Smiseth, O. A., Smulevitz, B., Takeuchi, M., Thomas, J. D., Vannan, M., Voigt, J. U., & Zamorano, J. L. (2011).** Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 24(3), 277-313. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.01.015>

**Mrad Agua, K., Burri, M., Cleuziou, J., Beran, E., Meierhofer, C., Nagdyman, N., & Lange, R. (2019).** Preoperative predictability of right ventricular failure following surgery for Ebstein's anomaly. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 55(6), 1187-1193.

<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy425>

**Müller, J., Hess, J., & Hager, A. (2014).** Sense of coherence, rather than exercise capacity, is the stronger predictor to obtain health-related quality of life in adults with congenital heart disease. *European Journal of Preventive Cardiology*, 21(8), 949-955.

<https://doi.org/10.1177/2047487313481753>

**Muscogiuri, G., Fusini, L., Ricci, F., Sicuso, R., Guglielmo, M., Baggiano, A., Gasperetti, A., Casella, M., Mushtaq, S., Conte, E., Annoni, A., Formenti, A., Mancini, M. E., Babbaro, M., Mollace, R., Collevicchio, A., Scafuri, S., Kukavica, D., Andreini, D., Basso, C., Rizzo, S., De Gaspari, M., Priori, S., Dello Russo, A., Tondo, C., Pepi, M., Sommariva, E., Rabbat, M., Guaricci, A. I., & Pontone, G. (2021).** Additional diagnostic value of cardiac magnetic resonance feature tracking in patients with biopsy-proven arrhythmogenic cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*, 339, 203-210.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.06.052>

**Okamoto, F., Karino, K., Ohori, K., Abe, T., & Komatsu, S. (1983).** Effect of coenzyme Q10 on hypertrophied ischemic myocardium during aortic cross clamping for 2 hr, from the aspect of energy metabolism. *Advances in Myocardiology*, 4, 559-566. [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-4441-5\\_54](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-4441-5_54)

**O'Leary, P. W., Qureshi, M. Y., Cetta, F., Nelson, T. J., Holst, K. A., Dearani, J. A., Wanek Program Clinical Pipeline Group. (2021).** Cone Reconstruction for Ebstein Anomaly: Ventricular Remodeling and Preliminary Impact of Stem Cell Therapy. *Mayo Clinic Proceedings*, 96(12), 3053-3061. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.02.015>

**Ouyang, R., Leng, S., Sun, A., Wang, Q., Hu, L., Zhao, X., Yan, Q., Tan, R. S., Zhong, L., & Zhong, Y. (2021).** Detection of persistent systolic and diastolic abnormalities in asymptomatic

pediatric repaired tetralogy of Fallot patients with preserved ejection fraction: a CMR feature tracking study. *European Radiology*, 31(8), 6156-6168.  
<https://doi.org/10.1007/s00330-020-07643-6>

**Paranon, S., & Acar, P.** (2008). Ebstein's anomaly of the tricuspid valve: from fetus to adult: congenital heart disease. *Heart*, 94(2), 237-243. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.105262>

**Pedrizzetti, G., Claus, P., Kilner, P. J., & Nagel, E.** (2016). Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 18(1), Artikel 51.  
<https://doi.org/10.1186/s12968-016-0269-7>

**Perdreau, E., Tsang, V., Hughes, M. L., Ibrahim, M., Kataria, S., Janagarajan, K., Iriart, X., Khambadkone, S., & Marek, J.** (2018). Change in biventricular function after cone reconstruction of Ebstein's anomaly: an echocardiographic study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 19(7), 808-815. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex186>

**Pettersen, E., Helle-Valle, T., Edvardsen, T., Lindberg, H., Smith, H. J., Smevik, B., Smiseth, O. A., & Andersen, K.** (2007). Contraction pattern of the systemic right ventricle shift from longitudinal to circumferential shortening and absent global ventricular torsion. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(25), 2450-1456.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.062>

**Prati, G., Vitrella, G., Allocca, G., Muser, D., Buttignoni, S. C., Piccoli, G., Morocutti, G., Delise, P., Pinamonti, B., Proclemer, A., Sinagra, G., & Nucifora, G.** (2015). Right Ventricular Strain and Dyssynchrony Assessment in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Cardiac Magnetic Resonance Feature-Tracking Study. *Circulation. Cardiovascular Imaging*, 8(11), e003647. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.003647>

**Prota, C., Di Salvo, G., Sabatino, J., Josen, M., Paredes, J., Sirico, D., Pernia, M. U., Hoschtitzky, A., Michielon, G., Citro, R., Fraise, A., & Ghez, O.** (2019). Prognostic value of echocardiographic parameters in pediatric patients with Ebstein's anomaly. *International Journal of Cardiology*, 278, 76-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.046>

**Salerno, M.** (2018). Feature Tracking by CMR: A "Double Feature"? *JACC. Cardiovascular Imaging*, 11(2, Part 1), 206-208. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.01.024>

**Sanchez-Quintana, D., Anderson, R. H., & Ho, S. Y.** (1996). Ventricular myoarchitecture in tetralogy of Fallot. *Heart*, 76(3), 280-286. <https://doi.org/10.1136/hrt.76.3.280>

**Sandner, T. A., Theisen, D., Bauner, K. U., Picciolo, M., Reiser, M. F., & Wintersperger, B. J.** (2010). Kardiale Funktionsanalyse mittels MRT. *Die Radiologie*, 50(6), 514-522.  
<https://doi.org/10.1007/s00117-010-1987-8>

**Scatteia, A., Baritussio, A., & Bucciarelli-Ducci, C.** (2017). Strain imaging using cardiac magnetic resonance. *Heart Failure Reviews*, 22(4), 465-476. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9621-8>

**Schreiber, C., Cook, A., Ho, S. Y., Augustin, N., & Anderson, R. H.** (1999). Morphologic spectrum of Ebstein's malformation: revisitation relative to surgical repair. *Journal of*

*Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 117(1), 148-155. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(99\)70480-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(99)70480-0)

**Schuster, A., Hor, K. N., Kowallick, J. T., Beerbaum, P., & Kutty, S.** (2016). Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circulation. Cardiovascular Imaging*, 9(4), e004077. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004077>

**Shehata, M. L., Cheng, S., Osman, N. F., Bluemke, D. A., & Lima, J. A.** (2009). Myocardial tissue tagging with cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 11(1), Artikel 55. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-11-55>

**Steinmetz, M., Broder, M., Hösch, O., Lamata, P., Kutty, S., Kowallick, J. T., Staab, W., Ritter, C. O., Hasenfuß, G., Paul, T., Lotz, J., & Schuster, A.** (2018). Atrio-ventricular deformation and heart failure in Ebstein's Anomaly - A cardiovascular magnetic resonance study. *International Journal of Cardiology*, 257, 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.097>

**Steinmetz, M., Usenbenz, S., Kowallick, J. T., Hösch, O., Staab, W., Lange, T., Kutty, S., Lotz, J., Hasenfuß, G., Paul, T., & Schuster, A.** (2017). Left ventricular synchrony, torsion, and recoil mechanics in Ebstein's anomaly: insights from cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 19(1), Artikel 101. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0414-y>

**Sun, R., Liu, M., Lu, L., Zheng, Y., & Zhang, P.** (2015). Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 72(3), 857-860. <https://doi.org/10.1007/s12013-015-0551-6>

**Tadic, M., Nita, N., Schneider, L., Kersten, J., Buckert, D., Gonska, B., Scharnbeck, D., Reichart, C., Belyavskiy, E., Cuspidi, C., & Rottbauer, W.** (2021). The Predictive Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Pulmonary Hypertension, Heart Failure, and Valvular Diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.698158>

**Tops, L. F., Delgado, V., Marsan, N. A., & Bax, J. J.** (2017). Myocardial strain to detect subtle left ventricular systolic dysfunction. *European Journal of Heart Failure*, 19(3), 307-313. <https://doi.org/10.1002/ejhf.694>

**Valsangiacomo Buechel, E. R., & Mertens, L. L.** (2012). Imaging the right heart: the use of integrated multimodality imaging. *European Heart Journal*, 33(8), 949-960. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr490>

**Weishaupt, D., Köchli, V. D., Marincek, B.** (2014) *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung* (7. Auflage). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-41616-3>

**Wu, L., Germans, T., Güçlü, A., Heymans, M. W., Allaart, C. P., van Rossum, A. C.** (2014). Feature tracking compared with tissue tagging measurements of segmental strain by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 16(1), Artikel 10. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-16-10>

**Yang, D., Li, X., Sun, J. Y., Cheng, W., Greiser, A., Zhang, T. J., Liu, H., Wan, K., Luo, Y., An, Q., Chung, Y. C., Han, Y., & Chen, Y. C. (2018).** Cardiovascular magnetic resonance evidence of myocardial fibrosis and its clinical significance in adolescent and adult patients with Ebstein's anomaly. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 20(1), Artikel 69.

<https://doi.org/10.1186/s12968-018-0488-1>

**Zhang, K. W., French, B., May Khan, A., Plappert, T., Fang, J. C., Sweitzer, N. K., Borlaug, B. A., Chirinos, J. A., St. John Sutton, M., Cappola, T. P., & Ky, B. (2014).** Strain improves risk prediction beyond ejection fraction in chronic systolic heart failure. *Journal of the American Heart Association*, 3(1), e000550. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000550>

**Nagdyman, N., Hummel, J., Steinmetz, M., Murin, P., & Cleuziou, J. (2021, Juni 22).** *Ebstein-Anomalie der Trikuspidalklappe: S2k Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie.* [https://www.dgpk.org/wp-content/uploads/LL\\_Ebstein\\_Finale\\_Version\\_04-21.pdf](https://www.dgpk.org/wp-content/uploads/LL_Ebstein_Finale_Version_04-21.pdf)

## 7. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Peter Ewert, Direktor der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler, danke ich für die Möglichkeit, dieses Projekt an der von ihm geleiteten Klinik durchführen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Dr. med. Christian Meierhofer, Stellvertretender Klinikdirektor und Leiter der kardiovaskulären Magnetresonanz der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler, für die stets kompetente und außerordentlich freundliche Betreuung während der gesamten Zeit meiner Promotion. Seine aufmunternde und wertschätzende Art in den Feedbackgesprächen hat mir immer das Gefühl gegeben auf dem richtigen Weg zu sein und mich so für die nächsten Schritte motiviert. Sehr dankbar bin ich ihm zudem für die Möglichkeit, das Projekt auch im internationalen Kontext präsentiert haben zu dürfen.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. Francesca Baessato für die äußerst angenehme und produktive Zusammenarbeit im Rahmen dieses Projekts. Besonders ihre Flexibilität und Bereitschaft, auch spontan Rücksprache zu halten und auf meine unzähligen Fragen einzugehen, bedeuteten mir viel.

Herrn Prof. Dr. Heiko Stern danke ich ebenfalls herzlich für seine stets wertvollen Anregungen im Rahmen der Wissenschaftsbesprechungen und bei der Einreichung des Papers.

Frau Dr. med. Eva Hendrich danke ich für die Unterstützung im Rahmen Ihrer Rolle als Mentorin.

Mein aufrichtiger Dank gilt außerdem meinen lieben Eltern Andrea und Franz. Sie haben mir dieses Studium ermöglicht und standen mir in jeder Phase meines Lebens stets liebevoll und unterstützend zur Seite.

Ebenso möchte ich meiner Schwester Marlene danken, die mich in all den Jahren auf meinem Weg begleitet hat. Insbesondere in schwierigen Momenten war sie eine verlässliche Stütze und hat mich immer wieder ermutigt und aufgebaut.

Ein herzliches Dankeschön gilt außerdem meiner Firmpatin und guten Freundin Elisabeth Keinert für das Korrekturlesen meiner Arbeit.

Meinen Freunden danke ich ebenfalls für den Beistand und die vielfältige Unterstützung.