

Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie
(Direktor: Prof. Dr. H.-H. Kramer)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Myokardiale Perfusions- und Vitalitätsuntersuchungen des rechten
Systemventrikels bei Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom im
Stadium der Fontan-Zirkulation mittels Magnetresonanztomographie (3 Tesla)**

Inauguraldissertation zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Philip Wegner
aus Dortmund

Kiel 2017

1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Carsten Rickers.....

2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Olaf Jansen.....

Tag der mündlichen Prüfung: 13.07.2018.....

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Das hypoplastische Linksherzsyndrom	1
1.1.1 Definition, Klassifikation, Pathogenese und Pathophysiologie	1
1.1.2 Koronarversorgung und Mikrovaskulatur	3
1.1.3 Diagnose und Therapie	4
1.1.4 Operative Versorgung	5
1.1.5 Klinische Ergebnisse	10
1.2 Bildgebende Verfahren	10
1.2.1 Myokardiale Perfusions- und Vitalitätsdiagnostik mittels kardialer MRT	11
1.2.1.1 „First-Pass“-Perfusion	11
1.2.1.2 „Late Gadolinium Enhancement“ (LGE) – solide Fibrose	12
1.2.1.3 „Extracellular Volume Fraction“ (ECV) – diffuse Fibrose	13
1.3 Wissenschaftliche Zielsetzung der Arbeit	14
2 Material und Methoden.....	16
2.1 Patientenkollektiv und Kontrollgruppe	16
2.2 Kardiale MRT-Untersuchungen	17
2.2.1 Myokardiale Perfusionsuntersuchung („First-Pass“-Perfusion)	18
2.2.2 Myokardiale Vitalitäts- und Strukturuntersuchungen	29
2.2.2.1 Nachweis solider Myokardfibrose mittels LGE	29
2.2.2.2 Nachweis diffuser Myokardfibrose mittels ECV	31
2.2.3 Funktionsuntersuchung des rechten Systemventrikels	35
2.2.4 Untersuchung der Aorten Anatomie und -elastizität	36
2.2.4.1 Querschnittsflächen	37

2.2.4.2	Pulswellengeschwindigkeit (PWV)	39
2.2.4.3	Dehnbarkeit (Distensibilität)	40
2.3	Statistische Methoden	41
3	Ergebnisse	42
3.1	Demographische Charakteristika der Studienpopulation	42
3.2	HLHS – Patientencharakteristika	43
3.2.1	Gesamtkollektiv	43
3.2.2	Subgruppen des HLHS-Kollektivs	46
3.3	Myokardiale Perfusionsuntersuchungen	48
3.3.1	Globale myokardiale Perfusion	48
3.3.1.1	Vergleich der HLHS-Patienten mit den gesunden Kontrollen	48
3.3.1.2	Vergleich der HLHS-Subgruppen	51
3.3.2	Regionale myokardiale Perfusion bei HLHS-Patienten	54
3.3.2.1	Vergleich der HLHS-Subgruppen	54
3.3.3	Analyse der regionalen myokardialen Perfusion mit gemischtem Modell ("linear mixed-effects model")	59
3.4	Myokardiale Vitalitäts- und Strukturuntersuchungen	61
3.4.1	„Late Gadolinium Enhancement“ (LGE) – solide Fibrose	61
3.4.2	„Extracellular Volume Fraction“ (ECV) – diffuse Fibrose	62
3.5	Untersuchung der globalen rechtsventrikulären Funktion	64
3.6	Untersuchung der Aorten Anatomie und -elastizität	64
3.6.1	Native Aorta (präkoronares Segment)	64
3.6.2	„Neo“-Aorta und Aorta im thorakalen Verlauf	66
3.7	Weitere Einflussfaktoren und Korrelationen	67
4	Diskussion	69
4.1	Myokardiale Perfusion	69

4.1.1	Globale myokardiale Perfusion	69
4.1.2	Regionale myokardiale Perfusion	73
4.2	Myokardiale Vitalität und Struktur	75
4.2.1	„Late Gadolinium Enhancement“ (LGE) – solide Fibrose	75
4.2.2	„Extracellular Volume Fraction“ (ECV) – diffuse Myokardfibrose	76
4.3	Untersuchung der Aorten Anatomie und -elastizität	77
4.4	Limitationen	78
5	Zusammenfassung	80
6	Literaturverzeichnis	81
	Danksagung	92
	Eidesstattliche Erklärung	93

Abkürzungsverzeichnis

AA	Aortenatresie
Abb.	Abbildung
AIF	Arterielle Input-Funktion
AS	Aortenstenose
ASD	Atriumseptumdefekt
ASO	Arterielle Switch-Operation
BDCPA	(<i>engl.</i>) „Bi-Directional Cavo-Pulmonary Anastomosis“ (obere cavopulmonale Anastomose)
BTS	Blalock-Taussig-Shunt
BWG	Bland-White-Garland-Syndrom
DA	Ductus arteriosus Botalli
DCE	(<i>engl.</i>) „Delayed Contrast Enhancement“ (Kontrastmittelspätanreicherung)
ECV	(<i>engl.</i>) „Extracellular Volume Fraction“ (Anteil des Extrazellulärvolumens)
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
FO	Foramen Ovale
FFE	(<i>engl.</i>) „Fast Field Echo“
FOV	(<i>engl.</i>) „Field of View“
Gd	Gadolinium
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HTX	Herztransplantation
IVC	(<i>engl.</i>) „Inferior Vena Cava“
KM	Kontrastmittel
LGE	(<i>engl.</i>) „Late Gadolinium Enhancement“ (Kontrastmittelspätanreicherung)
LCA	(<i>engl.</i>) „Left Coronary Artery“
LV	Linker Ventrikel
MA	Mitralatresie
MBF	Myokardialer Blutfluss
MPR	Myokardiale Perfusionsreserve
MRT	Magnetresonanztomographie

MS	Mitralstenose
PA	Pulmonalarterien
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PLE	(<i>engl.</i>) „Protein-Losing Entropathy“ (Eiweißverlustsyndrom)
PWV	(<i>engl.</i>) „Puls-Wave-Velocity“ (Pulswellengeschwindigkeit)
RCA	(<i>engl.</i>) „Right Coronary Artery“
ROI	(<i>engl.</i>) „Region Of Interest“
RPP	(<i>engl.</i>) „Rate-Pressure Product“
RV	Rechter Ventrikel
RVOT	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
SD	(<i>engl.</i>) „Standard Deviation“ (Standardabweichung)
SI	(<i>engl.</i>) „Signal Intensity“ (Signalintensität)
SNR	(<i>engl.</i>) „Signal to Noise Ratio“
SPECT	(<i>engl.</i>) „Single Photon Emission Computed Tomography“ (Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie)
SVC	(<i>engl.</i>) „Superior Vena Cava“
Tab.	Tabelle
TCPC	(<i>engl.</i>) „Total Cavo-Pulmonary Connection“ (totale cavopulmonale Anastomose)
TE	(<i>engl.</i>) „Time to Echo“ (Echozeit)
TGA	Transposition der großen Arterien
TI	(<i>engl.</i>) „Inversion Time“ (Inversionszeit)
TR	(<i>engl.</i>) „Repetition Time“ (Repetitionszeit)
VENC	(<i>engl.</i>) „Velocity Encoding“
VSD	Ventrikelseptumdefekt

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Anatomische Subgruppen des HLHS.....	2
Abb. 2:	Erster Schritt der Palliation: Die Norwood-Operation	6
Abb. 3:	Zweiter Schritt der Palliation: Obere cavopulmonale Anastomose	7
Abb. 4:	Komplettierung der Fontan-Zirkulation: Anlage einer totalen cavopulmonalen Anastomose.....	8
Abb. 5:	Primäre Palliation mittels Hybridverfahren	9
Abb. 6:	Schematische Darstellung der „First-Pass“-Perfusionsuntersuchung	19
Abb. 7:	Schematische Darstellung der medial-apikal und medial-basal aufgenommenen Schichten	19
Abb. 8:	Planung der Kurzachsenschnitte über den sog. Vier-Kammer-Blick	20
Abb. 9:	Dynamische Darstellung der KM-Anflutung.....	21
Abb. 10:	Segmentierung des RV.....	23
Abb. 11:	Exemplarische Darstellung der Signalintensitäts-Zeit-Kurven im Myokard und Cavum des RV	24
Abb. 12:	Beurteilung der myokardialen Perfusion mittels semiquantitativer Analyse	24
Abb. 13:	Exemplarische Darstellung generierter SI-Kurven.....	25
Abb. 14:	Modellgestützte Quantifizierung des myokardialen Blutflusses mit Hilfe der Fermi-Funktion.....	27
Abb. 15:	Gewebekurven für ultraschnelle (links) und disperse (rechts) Kontrastmittelinjektionen	28
Abb. 16:	Schematische Darstellung der Perfusions – und LGE-Untersuchung	30
Abb. 17:	Nachweis von LGE in Kurzachsenschnitten.....	31
Abb. 18:	Quantitative LGE-Analyse.....	31
Abb. 19:	Schematische Darstellung einer Look-Locker-Sequenz	32
Abb. 20:	Repräsentatives Beispiel einer T1-Messung mittels einer T1-gewichteten Look-Looker-Sequenz.	33
Abb. 21:	Bestimmung des myokardialen ECV.....	34
Abb. 22:	Exemplarische Bestimmung der endsystolischen und enddiastolischen Volumina des RV	36
Abb. 23:	Exemplarische Darstellung der Schnittebenen zur Messung der aortalen Querschnittsflächen.....	38
Abb. 24:	Messung der Querschnittsflächen der nativen Aorta ascendens („präkoronares Segment“)	38
Abb. 25:	Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV).....	40
Abb. 26:	Biplane kardiale Röntgen-Durchleuchtungsaufnahmen.....	45
Abb. 27:	Graphische Darstellung der Verteilung der anatomischen Subgruppen des HLHS.	46
Abb. 28:	Globaler MBF in Ruhe und bei maximaler Hyperämie des systemischen RV bei HLHS-Patienten und dem LV herzgesunder Probanden... ..	49
Abb. 29:	Globale MPR des systemischen RV bei HLHS-Patienten und des LV herzgesunder Probanden.....	50
Abb. 30:	Globaler MBF in Ruhe und bei maximaler Hyperämie des systemischen RV bei HLHS-Patienten und dem RV herzgesunder Probanden	50
Abb. 31:	Globale MPR des systemischen RV bei HLHS-Patienten und des RV herzgesunder Probanden.	51
Abb. 32:	Globaler MBF in Ruhe und bei maximaler Hyperämie bei HLHS-Patienten ohne und mit rudimentärem LV.....	52
Abb. 33:	Globale MPR bei HLHS-Patienten ohne und mit rudimentärem LV.....	52

Abb. 34: Globaler MBF in Ruhe und bei maximaler Hyperämie in den verschiedenen anatomischen HLHS-Subgruppen.....	53
Abb. 35: Globale MPR in den verschiedenen anatomischen HLHS-Subgruppen.....	54
Abb. 36: Regionaler MBF in Ruhe und bei maximaler Hyperämie bei HLHS-Patienten ohne und mit rudimentärem LV.....	56
Abb. 37: Regionale MPR bei HLHS-Patienten ohne und mit rudimentärem LV.....	56
Abb. 38: Regionaler MBF unter Stress im Bereich des Septums in den verschiedenen anatomischen HLHS-Subgruppen.....	58
Abb. 39: Regionale MPR im Bereich des Septums in den verschiedenen anatomischen HLHS-Subgruppen.....	58
Abb. 40: Gemischtes lineares Modell: Korrelation des MBF unter Stress mit der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion.....	60
Abb. 41: Korrelation des RPP mit den globalen MBF in Ruhe.....	67

1 Einleitung

1.1 Das hypoplastische Linksherzsyndrom

Das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) zählt zu den schwersten angeborenen Herzfehlern und wird mit einem Anteil von etwa 1 – 4 % aller angeborenen Herzfehler beschrieben, was einer Inzidenz von etwa 1 auf 5000 Lebendgeburten entspricht.¹⁻³ Mit bis zu 70 % der Fälle sind männliche Neugeborene etwa zweimal häufiger betroffen als weibliche.²⁻⁴ Noch bis in die 80er Jahre verstarben bis zu 95 % der betroffenen Patienten im ersten Lebensmonat.^{2,5} Erst die Einführung einer palliativen Operation durch Norwood⁶ und eine stetige Modifikation dieses Verfahrens bis zur heute üblichen aus drei operativen Schritten bestehenden Palliativtherapie (s. Kap. 1.1.4) sowie die Optimierung im perioperativen Management führten zu einer wesentlichen Verbesserung der Lebenserwartung der Patienten.⁷ In unserem Zentrum liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 70 %.⁸

1.1.1 Definition, Klassifikation, Pathogenese und Pathophysiologie

Das HLHS beschreibt einen Fehlbildungskomplex des linken Herzens mit Hypoplasie des linken Ventrikels (LV), des linksventrikulären Ausflusstraktes, der ascendierenden Aorta und des Aortenbogens. Regelhaft sind Stenosen bzw. Atresien der Mitral- oder Aortenklappe vorhanden. Beim „klassischen HLHS“ lassen sich abhängig von der Aorten- und Mitralklappenanatomie vier Subgruppen unterscheiden:

Mitralatresie / Aortenatresie	(MA/AA)
Mitralstenose / Aortenatresie	(MS/AA)
Mitralstenose / Aortenstenose	(MS/AS)
Mitralatresie / Aortenstenose / (VSD)	(MA/AS)

Die anatomische Subgruppe mit Mitralatresie und Aortenatresie (MA/AA) besitzt in der Regel kein rudimentäres linksventrikuläres Cavum und beschreibt mit bis zu 46 % die häufigste Form des HLHS.^{9,10} Alle anderen anatomischen Subgruppen weisen einen in seiner Ausprägung und Größe stark variierenden rudimentären LV auf (Abb. 1). Die Subgruppe mit Mitralatresie und Aortenstenose (MA/AS) ist häufig mit einem Ventrikelseptumdefekt (VSD) vergesellschaftet, während bei Durchgängigkeit der Mitralklappe und Atresie der Aortenklappe (MS/AA) überdurchschnittlich oft eine endokardiale Fibroelastose des LV zu beobachten ist. Es wird vermutet, dass sowohl mit der

endokardialen Fibroelastose assoziierte Arrhythmien als auch das gehäufte Auftreten einer Trikuspidalinsuffizienz in dieser Subgruppe zu einer erhöhten Mortalität führen.¹¹

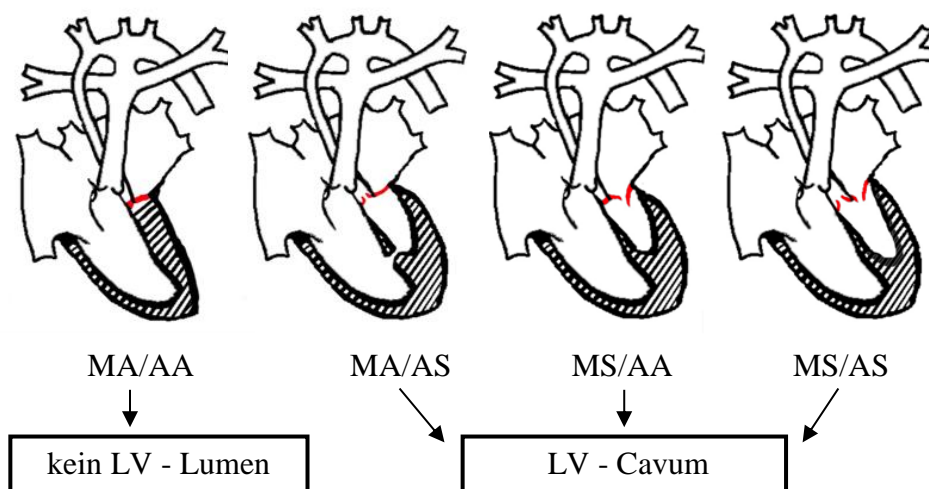


Abb. 1: Anatomische Subgruppen des HLHS

Als Ursache für die Unterentwicklung der linksventrikulären Strukturen wird unter anderem eine Fehlentwicklung der Aortenklappe bzw. des linksventrikulären Ausflusstraktes während der Embryonalperiode angenommen. Dabei gewährleistet eine hypoplastisch angelegte Aortenklappe nur einen verminderten Blutfluss innerhalb des LV, welcher zu dessen Hypoplasie sowie zur Unterentwicklung angeschlossener Strukturen, wie der Mitralklappe, der Aorta ascendens und des Aortenbogens, führt.^{12, 13} Die anatomische Subgruppe MA/AA, welche mit einer Art vollständigen Agenesie des LV die schwerste Form der Fehlbildung darstellt, weist zudem die kleinsten nativen Aortendurchmesser aller Subgruppen auf.¹⁴

Eine ausreichende Systemperfusion kann aufgrund des verminderten systemischen Herzminutenvolumens des hypoplastischen LV nicht gewährleistet werden. Die suffiziente Systemperfusion des Neugeborenen ist daher vom offenen Ductus arteriosus Botalli (DA) und einem offenem Foramen ovale (FO) bzw. einem Vorhofseptumdefekt (ASD) abhängig. Sowohl die Lungen- als auch die Systemperfusion müssen vom rechten Ventrikel (RV) aufrechterhalten werden. Der muskelschwächere und geometrisch anders als der LV geformte RV ist für die Systemperfusion natürlicherweise nicht ausgelegt und kann durch eine assoziierte kongenitale oder erworbene Insuffizienz der Trikuspidalklappe zusätzlich belastet werden.^{15, 16} Aus den Lungenvenen, die meistens regelrecht angelegt sind, kann oxygeniertes Blut über ein vorhandenes FO bzw. über einen ASD vom linken in den rechten

Vorhof und weiter über die Pulmonalarterie, den DA und die Aorta descendens in den Systemkreislauf abfließen. Je nach Ausprägung der Aortenklappenstenose oder -atresie erfolgt eine ausschließlich oder überwiegend retrograde Perfusion der Aorta ascendens, der Arterien der oberen Extremität, der Halsarterien und schließlich auch der Koronararterien über den Aortenbogen. Die postnatalen Überlebenschancen des Neugeborenen sind abhängig vom Offenbleiben des Ductus arteriosus, einem ausreichenden Shunt-Volumen auf Vorhofebene und der Übernahme einer ausreichenden Systemperfusion durch den RV. Bei Patienten mit intaktem Vorhofseptum oder klinisch relevanter Restriktion des Links-Rechts-Shunts auf Vorhofebene kommt es zu einer pulmonalvenösen Stauung mit Entwicklung eines Lungenödems und einer Hypoxämie. Je nach Ausprägung der Restriktion können Sättigungsabfälle mit Zyanose bis hin zur rapiden kardialen Dekompensation und ein kardiogener Schock bereits unmittelbar nach der Geburt beobachtet werden. In den meisten Fällen kommt es bei Patienten mit pränatal nicht diagnostiziertem HLHS jedoch erst in den ersten Lebenstagen durch den physiologischen Verschluss des DA und zu einer unzureichenden System- und Koronarperfusion mit Ausbildung einer kardialen Dekompensation.

1.1.2 Koronarversorgung und Mikrovaskulatur

Koronarprobleme scheinen keine primäre Rolle in der Pathogenese des HLHS zu haben.¹⁷ Die Koronararterien entspringen meist regelrecht aus der hypoplastischen Aortenwurzel. Ein abnormer Ursprung der Koronararterien, z. B. aus den Pulmonalarterien, ist bei HLHS-Patienten ein sehr seltener Befund.¹⁸ Im Gegensatz zur Normalpopulation wird öfter eine Dominanz der linken Koronararterie (LCA) beschrieben, wobei kein signifikanter Unterschied in den Versorgungstypen der Subgruppen besteht.¹⁴ Ein signifikanter Unterschied der Koronaranatomie in den anatomischen Subgruppen des HLHS war bislang nicht zu beobachten.¹⁹⁻²¹ Ausnahmen sind gehäuft beim Subtyp MA/AA in Kombination mit einem erhöhten linksventrikulären Druck und endokardialer Fibroelastose, insbesondere bei zusätzlichem Vorliegen von intramyokardialen Koronarverschlüssen und ventrikulokoronaren Fisteln, zu beobachten.^{20, 21} Dies kann sowohl die rechtsventrikuläre Perfusion als auch die Funktion nach den palliativen Operationen limitieren.²¹ Ein erhöhter intraluminaler Druck im LV kann zu einer Gefäßwandverdickung und vermehrten Schlingelung der Koronararterien führen,^{20, 21} ohne dass es zu einer Reduktion des Gefäßlumens kommt.^{20, 22}

Aus histopathologischen Untersuchungen ist weiterhin bekannt, dass HLHS-Patienten eine reduzierte Kapillarisation des rechten und linken Ventrikelmyokards aufweisen.²³

1.1.3 Diagnose und Therapie

Mittels fetaler Echokardiographie ist es heute möglich, Herzfehlbildungen bereits pränatal zwischen der 18. und 22. Schwangerschaftswoche zu diagnostizieren.^{12, 24, 25} Insbesondere das HLHS ist im Vier-Kammer-Blick gut zu erkennen.^{12, 26, 27} Aus verschiedenen Studien ist bekannt, dass sich bei Feten mit schwerer Aortenstenose bis zur Geburt häufig das komplette Bild eines HLHS entwickeln kann.^{28, 29} Vor allem der Arbeitsgruppe aus Boston gelang es, durch fetale Intervention (Ballonvalvuloplastie der Aortenklappe) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose in ca. 38 % der Fälle das postnatale Überleben mit einer biventrikulären Zirkulation zu ermöglichen.^{30, 31} Nach erfolgreicher fetaler Intervention zeigten sich bei diesem Teil der Patienten eine signifikante Änderung der Funktion und Hämodynamik des LV sowie ein verbessertes Wachstum der Aorten- und Mitralklappe.^{31, 32} Obwohl auch in einer Verlaufsstudie³¹ ermutigende kurz- und mittelfristige Überlebensraten der Patienten mit biventrikulärer Zirkulation beobachtet werden konnte, gilt dieses Verfahren aufgrund von fetaler Letalität (ca. 12 %) und ungenügenden Verlaufsstudien als bislang nicht etablierte Therapieoption.

Die häufig in utero gestellte Diagnose eines HLHS ermöglicht die geplante Geburt in einem spezialisierten Zentrum. Die umgehende postnatale intensivmedizinische Betreuung des Neugeborenen durch erfahrene Kinderkardiologen optimiert das perinatale Management und führt zu sinkender Morbidität und Mortalität.³³ Die zweidimensionale Echokardiographie ermöglicht postnatal eine zuverlässige Diagnose des HLHS oder vervollständigt die in den meisten Fällen schon pränatal erfolgte Diagnostik. Dabei können die Aorten- bzw. Mitralklappe sowie angrenzende Strukturen beurteilt werden und es kann eine Klassifikation in anatomische Subgruppen erfolgen. Ergänzend liefert die Farbdoppler-Echokardiographie relevante hämodynamische Informationen über den Rechts-Links-Shunt über den DA sowie den Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene. Zur vollständigen Bewertung des Herzfehlers, Planung der Therapie und zum Ausschluss anderer Erkrankungen (z. B. Sepsis) gehören zur basalen Diagnostik ebenfalls Laboruntersuchungen, Blutdruckmessungen an allen vier Extremitäten sowie die Pulsoxymetrie. Bei einer guten echokardiographischen Darstellung kommt eine Herzkatheteruntersuchung nur bei fraglicher Lungenvenenmündung oder z. B. im Fall einer notwendigen Ballonatrioseptostomie zum Einsatz.

Postnatal oder spätestens unmittelbar nach Diagnosestellung sollte mit der symptomatischen Behandlung, welche eine ausreichende System- und Koronarperfusion sowie einen ausgeglichenen Säure-Basen-Haushalt zum Ziel hat, begonnen werden. Vorrangig ist eine intravenöse Therapie mit Prostaglandin E2, welche den physiologischen Verschluss des DA verhindert. Unterstützend können zur Nachlastsenkung NO-Donatoren oder Alpha-Blocker eingesetzt werden. Kommt es bei Patienten mit nicht diagnostiziertem HLHS zur kardialen Dekompensation, dann zeigen die Neugeborenen zunächst unspezifische klinische Anzeichen wie Erschöpfung bei Belastung (Schreien und Saugen), später dann alle Symptome eines kardiogenen Schocks mit Laktatanstieg, Blutdruckabfall, sepsisähnlichen Symptomen und einer schweren metabolischen Azidose. Bei bereits dekompensiertem Kreislauf können im Rahmen einer Schocktherapie eine Volumen- und Sauerstoffgabe sowie eine maschinell unterstützte Beatmung erforderlich werden. Generelle Sauerstoffgabe sowie Beatmung sind primär jedoch kontraindiziert, da sie unter Umständen eine Verschlechterung der Systemperfusion durch Abfall des Lungenwiderstandes zur Folge haben.

Nach Bestätigung der Diagnose sollten den betroffenen Familien alle Therapiemöglichkeiten ausführlich erläutert werden, um ihnen eine vertretbare Entscheidung zu ermöglichen. Obwohl besonders durch die Modifikation der operativen Techniken und eine Optimierung des perioperativen Managements eine stetige Verbesserung der Lebenserwartung erzielt werden konnte,¹² sollte unter bestimmten Umständen auch die Option einer Therapieeinstellung („compassionate care“ oder „comfort care“) besprochen werden.^{34, 35}

1.1.4 Operative Versorgung

Eine operativ korrigierende Therapie des HLHS ist nicht möglich. Die dreistufige operative Palliation beginnt in der Regel in den ersten Lebenswochen mit der Norwood-Operation, danach folgen die Hemi-Fontan-Operation und schließlich die Fontan-Operation mit Anlage einer totalen cavopulmonalen Anastomose (TCPC). In der sog. Fontan-Zirkulation sind Lungen- und Körperkreislauf in Reihe geschaltet und die Perfusion der Lungen erfolgt passiv. Die vorrangigen Ziele des ersten Schrittes der operativen Palliation sind die Einbindung des RV in eine ungehinderte, ductusunabhängige System- und Koronarperfusion und die Sicherstellung einer reduzierten, balancierten Lungenperfusion. Die Norwood-Operation wurde erstmals von Norwood und Kollegen vom Children's Hospital Philadelphia in den 80er Jahren beschrieben.³⁶ Bei dieser Operation wird zunächst eine Septektomie des

Vorhofseptums vorgenommen, um einen ungehinderten Links-Rechts-Shunt und damit den Abfluss des pulmonalvenösen Blutes zu gewährleisten. Der aufwendigste Schritt ist die Rekonstruktion der hypoplastischen Aorta. Unter Erhalt der abgehenden Koronararterien wird die Aorta ascendens oberhalb der Koronarien von ihrem Stamm abgesetzt. Der Aortenbogen wird unter Einsatz von Fremdmaterial (meist einem bovinen Perikardpatch) plastisch erweitert und mit dem Pulmonalarterienstamm verbunden. So hat man einen ausreichend großen Gefäßdurchmesser der sog. „Neo-Aorta“, welche nun als Auslass aus dem singulären Ventrikel entspringt. Um weiterhin eine pulmonale Durchblutung sicherzustellen wird zur Parallelschaltung ein kleiner Goretex-Shunt mit einem Durchmesser von 3 bis 4 mm zwischen System- und Pulmonalkreislauf platziert. In der klassischen Norwood-Operation erfolgt die Perfusion durch einen modifizierten Blalock-Taussig-Shunt (BT-Shunt), welcher den Truncus brachiocephalicus mit der rechten Pulmonalarterie bzw. der Pulmonalarterienbifurkation verbindet. Alternativ kann ein Goretex-Rohr zwischen Ausflusstrakt des RV und den Pulmonalarterien (RV-PA bzw. Sano-Shunt)^{37, 38} eingesetzt werden (Abb. 2).

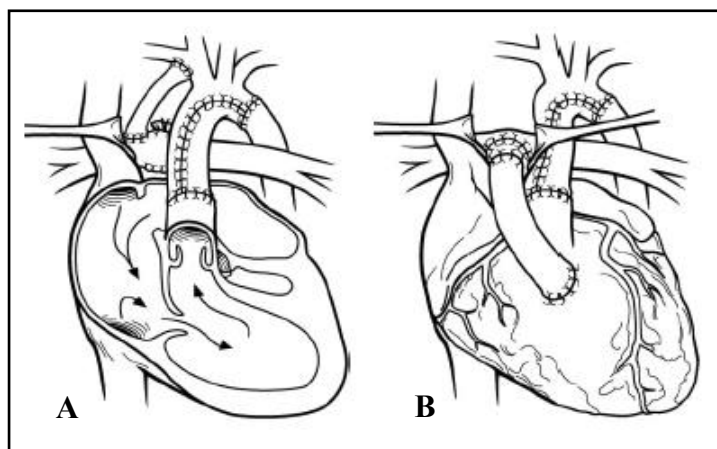


Abb. 2: Erster Schritt der Palliation: Die Norwood-Operation mit BT-Shunt (A) bzw. RV-PA Shunt (Sano) (B).³⁹

Als zweiter Schritt der operativen Palliativtherapie wird im Alter von 4 bis 6 Monaten eine obere cavopulmonale Anastomose (BDCPA) zwischen der oberen Hohlvene (SVC) und der rechten Pulmonalarterie angelegt.⁴⁰ Zu diesem Zeitpunkt haben die Säuglinge ihr Gewicht meistens verdoppelt und der Shunt gewährleistet keine ausreichende Lungenperfusion mehr.¹ Klinisch werden die Kinder durch eine verstärkte Zyanose auffällig. Der aortopulmonale BT-Shunt (bzw. Sano-Shunt) wird legiert oder entfernt. Nach dem Eingriff werden die Pulmonalarterien passiv bzw. mit venösem Blutfluss aus der SVC versorgt,

während der venöse Rückfluss der unteren Körperhälfte weiterhin über die untere Hohlvene (IVC) in den rechten Vorhof drainiert. Daraus resultieren eine erheblich reduzierte Volumenbelastung des RV und eine Lungenperfusion mit venösem Blut.⁴¹ Für den zweiten Schritt der Palliation werden zwei verschiedene Operationstechniken beschrieben, die sich in ihren klinischen Ergebnissen nicht signifikant unterscheiden.⁷ Während der bidirektionalen Glenn-Operation wird die SVC oberhalb des rechten Vorhofs abgesetzt und mittels Patch verschlossen. Es folgt eine End-zu-Seit-Anastomose des zuführenden Endes der SVC mit der rechten Pulmonalarterie. Nach einer Glenn-Operation wird in der komplettierenden Fontan-Operation regelhaft ein extrakardialer Tunnel angelegt. Im Gegensatz dazu wird bei der Hemi-Fontan-Operation die SVC nicht vom rechten Vorhof abgesetzt, sondern das vorhofnahe Ende mittels Patch verschlossen. Aus diesem Grund erfolgt hier die Anastomosierung von SVC und Pulmonalarterie in Seit-zu-Seit-Technik. Üblicherweise wird bei Patienten mit Hemi-Fontan-Operation die TCPC durch einen lateralen intrakardialen Tunnel geschaffen (Abb. 3).

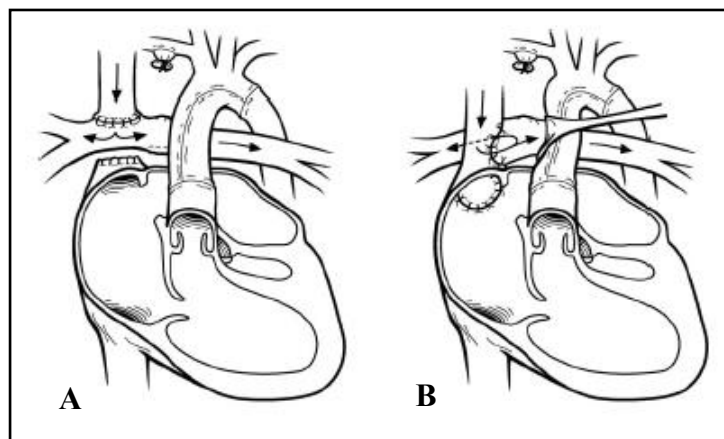


Abb. 3: Zweiter Schritt der Palliation: Obere cavopulmonale Anastomose; (A) bidirektionale Glenn-Anastomose, (B) Hemi-Fontan.³⁹

Der letzte Operationsschritt der dreistufigen Palliativtherapie ist die komplettierende Fontan-Operation. Diese Operation ist eine Weiterentwicklung des von Fontan *et. al.*⁴² im Jahr 1971 erstmals beschriebenen Verfahrens der Serienschaltung von System- und Lungenkreislauf. Von der anfänglichen Anwendung bei Patienten mit Trikuspidalatresie^{42, 43} über die Versorgung auch anderer univentrikulärer Herzfehler⁴⁴ bis zur heute üblichen, 1988 erstmals durch Leval *et. al.*⁴⁵ eingeführten totalen cavopulmonalen Anastomose (TCPC), erfolgten einige Modifikationen. Die TCPC gewährleistet eine ausreichende Perfusion des Körpers und der Organe mit oxygeniertem Blut. Der Zeitpunkt dieses Eingriffes wird in der Literatur

nicht einheitlich beschrieben, liegt aber in den meisten Fällen zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahr.^{7, 46} Eine TCPC erfolgt mittels Anlage eines intra- oder extrakardialen Tunnels zur Verbindung der IVC mit dem Pulmonalkreislauf. Auf diese Weise drainiert das gesamte ungesättigte systemvenöse Blut direkt in die Pulmonalarterien. Wie bereits beschrieben stellt der intrakardiale Tunnel die Komplettierung der Patienten in der Hemi-Fontan-Zirkulation dar. Der in unserem Kinderherzzentrum übliche intrakardiale Tunnel wird durch Einbringen eines Patches zwischen der Einmündung der IVC und der wiedereröffneten SVC an der lateralen Wand des RV geschaffen. Bei der Anlage eines extrakardialen Tunnels wird die zuvor abgesetzte IVC durch einen Goretex-Conduit auf Höhe der oberen cavopulmonalen Anastomose mit der rechten Pulmonalarterie verbunden (Abb. 4).

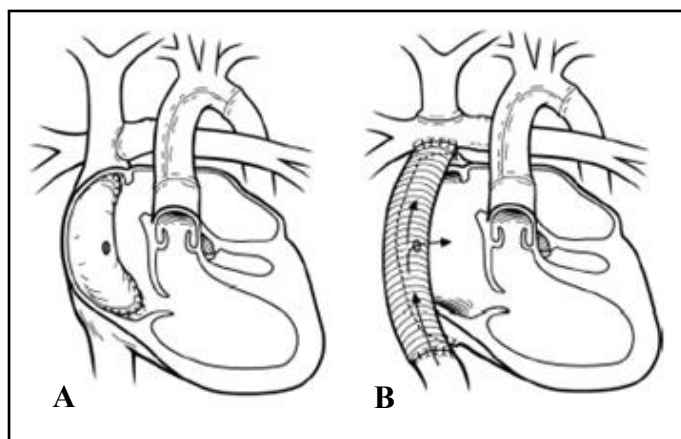


Abb. 4: Komplettierung der Fontan-Zirkulation: Anlage einer totalen cavopulmonalen Anastomose mit Fenestration des Tunnels in das rechte Atrium; (A) intrakardialer Tunnel, (B) extrakardiales Conduit.³⁹

Die klinischen Ergebnisse konnten bei beiden Verfahren durch eine kleine Fenestration des Tunnels zum rechten Vorhof verbessert werden. Diese soll einerseits einer pulmonalen Hypertension bei intermittierenden pulmonalen Widerstandserhöhungen bzw. einer Überflutung des Lungengefäßbettes durch das erhöhte Volumen vorbeugen. Andererseits wird dem Systemkreislauf bei einer pulmonalen Widerstandserhöhung trotz leicht verringerter Sättigung ausreichend Volumen zur Aufrechterhaltung des systemischen Blutflusses zugeführt.^{1, 47} In einigen Fällen kommt es im Verlauf zum Spontanverschluss dieser Fenestration. Nach Anpassung der Kreislaufverhältnisse kann die Fenestration auch durch einen interventionell eingebrachten Okkluder verschlossen werden. Dieses erfolgt häufig ein Jahr nach der TCPC. Es ist noch nicht abschließend geklärt, ob der Verschluss langfristig Vorteile bietet.⁴⁸

Bei instabilen Kreislaufverhältnissen trotz medikamentöser Therapie, Risikofaktoren wie Frühgeburtlichkeit mit einem sehr geringen Geburtsgewicht oder Hirnblutungen kann als primäre Intervention alternativ ein sog. Hybridverfahren erwogen werden.⁴⁹ Hierbei wird eine bilaterale „Bündelung“ der Pulmonalarterien zur Reduktion des pulmonalen Blutflusses mit einer Stentimplantation in den DA⁵⁰ kombiniert. Bei restriktivem Links-Rechts-Shunt über das Vorhofseptum kann dieses interventionell durch eine Ballon-Atrioseptostomie (sog. Rashkind-Manöver) oder eine Stentimplantation erweitert werden.^{49, 51} Ein zweiter Operationsschritt mit etwa 3 – 6 Monaten kombiniert die Rekonstruktion des Aortenbogens und die Schaffung einer „Neo-Aorta“ mit der oberen cavoplumonalen Anastomose nach Glenn⁵² (Abb. 5). So wird eine Herzlungenmaschinenoperation im Neugeborenenalter mit den beschriebenen Nachteilen vermieden.^{49, 51} Das Hybridverfahren kommt bisher nur in wenigen Zentren (z. B. Gießen, Philadelphia oder Toronto)⁵¹⁻⁵⁴ zum Einsatz und wird im Kinderherzzentrum Kiel nicht routinemäßig eingesetzt.

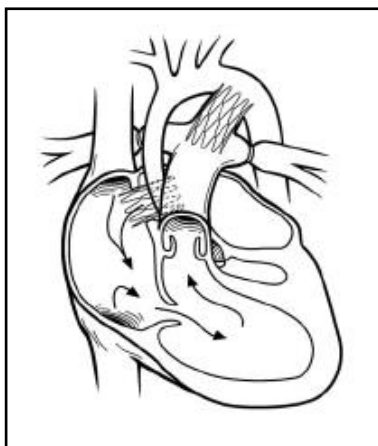


Abb. 5: Primäre Palliation mittels Hybridverfahren: Kombination aus bilateraler pulmonalarterieller Bündelung und Platzierung eines Stents in DA. Ggf. Schaffung einer nichtrestriktiven Verbindung auf Vorhofebene mittels Stent oder Ballondilatation.³⁹

Die Möglichkeit einer Herztransplantation (HTX) sollte aufgrund des limitierten Angebots an Spenderherzen und einer begrenzten Funktionstüchtigkeit des Spenderorgans nur als Ultima Ratio angesehen werden. Grundsätzlich stellt eine HTX eine Option zu jedem Zeitpunkt dar, am häufigsten kommt sie jedoch bei HLHS-Patienten in der Fontan-Zirkulation zum Einsatz.⁵⁵

1.1.5 Klinische Ergebnisse

Stetige Modifikationen der chirurgischen Techniken und die Verbesserung des perioperativen Managements führten in den letzten drei Jahrzehnten zu sinkenden Mortalitätsraten. Der riskanteste aller drei Operationsschritte ist die Norwood-Operation, für die in der Literatur zentrumsabhängige perioperative Mortalitätsraten von 7–26 % angegeben werden.^{7, 9, 10} In weiteren Langzeitverlaufsstudien im Stadium der Fontan-Zirkulation zeigten die Patienten Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen, Eiweißverlustsyndrom (PLE), Leberdysfunktion, Aszites, Bronchitis fibroplastica, kongestive Herzinsuffizienz, ventrikuläre Dysfunktion oder Herzinfarkt.^{7, 9, 10, 56, 57} Im Extremfall kann es zu einer progressiven Verschlechterung des Fontan-Kreislaufs mit der Folge von Tod oder HTX kommen. Man spricht im klinischen Alltag dann vom sog. „failing Fontan“. Als hämodynamische Ursachen werden ein erhöhtes zentralvenöses Druckniveau, Stenosen im Bereich der Anastomosen, eine Trikuspidalinsuffizienz oder ein nicht ausreichender kardialer Auswurf des systemischen RV diskutiert.⁵⁸ Letzteres könnte mit einer eingeschränkten Myokardperfusion in Zusammenhang stehen.

1.2 Bildgebende Verfahren

Die Echokardiographie und die Herzkatheteruntersuchung sind bereits seit Langem etablierte Methoden für die Routinediagnostik und Verlaufsbeurteilung angeborener Herzfehler. Im Gegensatz zur Echokardiographie ist die Magnetresonanztomographie (MRT) nicht durch Schallfenster limitiert und der Patient ist keiner ionisierenden Strahlung, wie bei der Herzkatheterdiagnostik, ausgesetzt. Die kardiale MRT komplettiert die Echokardiographie, bietet eine nicht-invasive Alternative zur Herzkatheterdiagnostik und erlaubt eine präzise Beurteilung von Anatomie, globaler und regionaler Funktion, Blutflüssen sowie myokardialer Perfusion und Vitalität in einem Untersuchungsgang.⁵⁹⁻⁶¹

Die meisten Erfahrungen mit MRT-gestützter Perfusions- und Vitalitätsdiagnostik wurden in den vergangenen zwei Jahrzehnten auf dem Gebiet der koronaren Herzkrankheit bei Erwachsenen gesammelt.⁶²⁻⁶⁸ Im Vergleich zu den in der Routineperfuisionsdiagnostik der koronaren Herzkrankheit bei Erwachsenen eingesetzten nuklearmedizinischen Verfahren, wie Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET), bietet die MRT eine deutlich höhere räumliche Auflösung und ermöglicht somit, im Gegensatz zu nuklearmedizinischen Verfahren, auch die Darstellung von subendokardial gelegenen Perfusionsstörungen.⁶⁹⁻⁷³ Ebenfalls bei Kindern und

Säuglingen wurden Perfusions- und Vitalitätsuntersuchungen in klinischen Studien mit nuklearmedizinischen Methoden durchgeführt.⁷⁴⁻⁷⁹ Im letzten Jahrzehnt hat die kardiale MRT auch bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern immer mehr an Bedeutung hinsichtlich der Diagnosestellung erlangt.⁸⁰⁻⁸⁴ Die Aufnahmen bei Kindern erfordern aufgrund von kleineren kardialen Strukturen und einer erhöhten Herzfrequenz in Ruhe besondere Anforderungen an räumliche und zeitliche Auflösung.^{82, 85} Besonders bei höheren Feldstärken (3 Tesla) sind auch bei Kindern detailliertere Informationen zu erhalten, als mit herkömmlichen Verfahren wie SPECT und PET, welche gegenwärtig als Goldstandard der Vitalitätsdiagnostik des Myokards bei Erwachsenen gelten.⁵⁹⁻⁶¹ Wesentlicher Vorteil der 3-Tesla-Tomographen ist die Verbesserung der Bild- und Datenqualität durch eine höhere räumliche und zeitliche Auflösung sowie ein höheres Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR). In einer Vielzahl von Arbeiten konnte gezeigt werden, dass eine umfassende kardiale Diagnostik einschließlich der Untersuchung der myokardialen Perfusion, Vitalität sowie Gewebesstruktur mit 3-Tesla-Tomographen möglich ist.⁸⁶⁻⁸⁹

1.2.1 Myokardiale Perfusions- und Vitalitätsdiagnostik mittels kardialer MRT

1.2.1.1 „First-Pass“-Perfusion

Die myokardiale Mikrovaskulatur hat die Fähigkeit auf einen erhöhten Bedarf an Sauerstoff mit einer Erhöhung der Muskelperfusion zu reagieren, wobei die aktive Regulation auf der Ebene der Arteriolen erfolgt. Der Blutfluss kann quantitativ in ml pro Minute pro Gramm Gewebe gemessen werden. Die Steigerungsfähigkeit der Gewebedurchblutung wird mittels der Perfusionsreserve, einem Verhältnis von maximalem zu basalem Blutfluss, beschrieben.

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass die transmurale Myokardperfusion im LV auch unter Ruhebedingungen nicht ganz homogen verteilt ist, sondern aufgrund des höheren Bedarfs durch autoregulatorische Prozesse der Mikrovaskulatur zu Gunsten der subendokardialen Schicht verteilt ist.⁹⁰⁻⁹² Diese transmuralen Perfusionsgradienten verändern sich bei einer Beeinträchtigung des Blutflusses z. B. durch pathologische Veränderungen der Aorta, der Koronararterien oder des mikrovaskulären Bettes.⁹⁰

Bisher sind nur zwei nicht invasive Verfahren bekannt, mit denen die Myokardperfusion ausreichend präzise gemessen werden kann: Die PET (Fluss-PET mit radioaktivem Sauerstoff oder Ammonium) und die MRT. Die Quantifizierung des myokardialen Blutflusses mit PET wurde vielfach mit radioaktiven Mikrosphären im Tierversuch

validiert.^{76,93} Durch die Entwicklung beschleunigter Aufnahmeverfahren ist die kardiale MRT heute in der Lage, dynamische Bilder mit sehr hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung zu akquirieren und die Passage eines intravenös injizierten Kontrastmittelbolus (KM-Bolus) durch das Myokard darzustellen. Das Potential der kardialen MRT für die quantitative Perfusionsmessung wird seit mehr als einem Jahrzehnt klinisch angewendet und zeigt ermutigende Ergebnisse. Die Validierung erfolgte ebenfalls mit dem etablierten Goldstandard, den radioaktiven Mikrosphären.⁹⁴ Diese Arbeiten erfolgten maßgeblich durch unseren Kooperationspartner Prof. Dr. Michael Jerosch-Herold von der Harvard Medical School Boston.^{60,95,96} Durch das sog. "MR first pass imaging" mit dem MR-Kontrastmittel Gadolinium-Pentetic-Acid (Gd-DPTA) wurden quantitative Perfusionsuntersuchungen in zahlreichen Tier- und Patientenstudien durchgeführt. Methodisch beruht diese Technik darauf, dass das KM als Bolus injiziert wird, und es während der Einwaschphase zu einer frühen Signalverstärkung (*engl.*: „signal enhancement“) in Abhängigkeit vom myokardialen Blutfluss kommt. Die Quantifizierung der Perfusion erfolgt durch die Veränderung von T1-gewichteten* Signalen. Die extrahierten Signalintensitäten aus den T1-gewichteten MRT-Aufnahmen sind mit der Konzentration des KM über einen weiten Bereich linear proportional. Die myokardiale Perfusionsreserve wird dann als Verhältnis der maximalen Amplituden der Resonanzsignale aus dem jeweiligen Sektor (ROI) bei maximaler Hyperämie und in Ruhe berechnet.^{60,95,96} Die Hyperämie wird im Allgemeinen durch Adenosin induziert. Aus verschiedenen nuklearmedizinischen Studien ist bekannt, dass bei jungen gesunden Erwachsenen die myokardiale Perfusion im Bereich des links- und rechtsventrikulären Myokards unter Stress um etwa das 4-fache im Vergleich zur Ruheperfusion gesteigert werden kann.^{74,75,97-100}

1.2.1.2 „Late Gadolinium Enhancement“ (LGE) – solide Fibrose

Zum Nachweis solider fokale Fibrose (Narbengewebe) nach myokardialer Ischämie bzw. abgelaufenem Infarkt wird die Technik der KM-Spätanreicherung, das sogenannten „Late Gadolinium Enhancement“ (LGE) oder „Delayed Cardiac Enhancement“ (DCE), genutzt. Die Differenzierung zwischen vitalem und avitalem myokardialen Gewebe ist nicht nur in

* Bei T1-gewichteter Kontrastdarstellung von MRT-Bildern werden die Repetitionszeit (TR) und die Echozeit (TE) so gewählt, dass eine Unterscheidung der zu analysierenden Gewebe vor allem durch ihre T1-Relaxationszeit (longitudinale Relaxation) und weniger ihre T2-Relaxationszeit (transversale Relaxation) erfolgt. Auf diese Weise erscheinen Gewebe mit kurzer T1-Relaxationszeit hell und Gewebe mit langer T1-Relaxationszeit dunkel im MRT-Bild. (s. Lehrbuch: Hombach V (Hrsg.), Grebe O (Hrsg.), Botner R (Hrsg.), Schnackenberg (2004), Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Grundlagen - Technik - klinische Anwendung, Schattauer, S. 1-17).

der Infarkt Diagnostik bei Erwachsenen, sondern auch bei Kindern mit einem angeborenen Herzfehler von besonderem Interesse.^{61, 68, 101} Zu einer Ischämie mit irreversibler Schädigung des Myokards und fibrotischem Umbau zu Narbengewebe kann es im Kindesalter z. B. bei Erkrankungen bzw. Anomalien der Koronararterien (BWG-Syndrom, Kawasaki-Syndrom) oder postoperativ kommen. Besonders Operationsverfahren mit Verpflanzung der Koronararterien, wie die arterielle Switch-Operation (ASO) bei Patienten mit einer dextro-Transposition der großen Arterien (d-TGA) oder einer Ross-Operation bergen die Gefahr der Verletzung bzw. Verlegung der Koronararterien. Das Prinzip der LGE-Untersuchung beruht auf einer unterschiedlichen Auswaschkinetik des injizierten Kontrastmittels in gesunden und fibrosierten Myokardarealen. Wegweisend für dieses MRT-Verfahren war eine Veröffentlichung von Turnbull *et al.* 1991 zur Bestimmung der Ausdehnung eines Myokardinfarktes im Vergleich mit der SPECT.¹⁰² Eine Entwicklung zu dem bis heute in ähnlicher Form angewandten LGE-Verfahren wurde erstmals von Kim *et al.* 1996 beschrieben.¹⁰³ Mittlerweile ist LGE als valider Marker makroskopischer solider Fibrose des Herzmuskels sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen anerkannt.^{64, 104-106}

1.2.1.3 „Extracellular Volume Fraction“ (ECV) – diffuse Fibrose

Die Kollagenmatrix ist ein wesentlicher Bestandteil des Herzmuskels. Die Veränderung ihrer Struktur beeinflusst die mechanischen Eigenschaften des Ventrikels und dessen systolische und diastolische Funktion.¹⁰⁷ Die diffuse myokardiale Fibrose entspricht histologisch einer Kollagen- und Bindegewebsvermehrung im interstitiellen Raum. In ersten Studien konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Anteil der diffusen myokardialen Fibrose mit der Entwicklung von diastolischen und systolischen Funktionsstörungen, Arrhythmien und einer erhöhten Mortalität korreliert.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Den Goldstandard zum Nachweis der diffusen Fibrose stellt die endomyokardiale Biopsie unter Röntgendurchleuchtung dar, welche als invasive Methode einige Nachteile, wie Gewebsverletzungen, Blutungen, ionisierende Strahlung und die Gefahr falsch negativer Ergebnisse, mit sich bringt.¹¹¹ Diese Methode ist daher bei Kindern zur Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen inakzeptabel.

Nach der erfolgreichen Nutzung der LGE-Technik zum Nachweis fokaler solider myokardialer Fibrose¹¹² seit mehr als einem Jahrzehnt wurde ein auf Messungen der T1-Relaxationszeit (T1-Mapping) basierendes, nicht invasives MRT-Verfahren zur Bestimmung diffusen Fibrose entwickelt. Wie bereits bei der LGE-Technik beschrieben,

wird Gadolinium aus fibrotischem Gewebe langsamer herausgewaschen als aus vitalem Gewebe. Diese Tatsache wird sich auch für die Bestimmung der diffusen Fibrose zunutze gemacht. Die Methode basiert auf wiederholten Messungen der T1-Relaxationszeiten vor und nach Applikation des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels. Aus den Messwerten kann dann der Anteil des extrazellulären Volumens (ECV) bestimmt werden.^{113, 114} Dies ermöglicht eine Differenzierung von gesundem und erkranktem Gewebe.^{115, 116}

In Mausmodellstudien^{114, 115, 117} und z. B. bei erwachsenen Patienten mit Aortenstenose¹¹⁸ konnte histopathologisch gezeigt werden, dass ein erhöhter Anteil des extrazellulären Volumens ein Marker für Kollagen- und Bindegewebsvermehrung im interstitiellen Raum darstellt. Erste MRT-Studien zeigten auch einen erhöhten Anteil des extrazellulären Volumens bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern.^{108, 109, 119}

1.3 Wissenschaftliche Zielsetzung der Arbeit

Die Myokarddurchblutung des rechten Systemventrikels von Kindern mit HLHS ist weitgehend unbekannt. Deshalb soll mittels kardialer MRT die myokardiale Perfusion in Ruhe und bei maximaler Hyperämie nach Abschluss der dreistufigen Palliation bestimmt werden. Die einzige beschriebene Untersuchung der myokardialen Perfusion bei Kindern mit hypoplastischem Linksherzsyndrom mittels PET durch Donnelly et. al. 1998 bezieht sich auf eine Population von nur 5 Patienten.¹²⁰ Diese wurden mit einem mittleren Alter von 22,4 Tagen und einem mittleren Abstand von 13,2 Tagen zur Norwood-Operation in einem sehr frühen Stadium der Palliativtherapie untersucht. Zu diesem frühen Zeitpunkt besteht bei den HLHS-Patienten über den modifizierten Blalock-Taussig-Shunt noch eine parallele Versorgung des Lungenkreislaufs. Diese Kreislafsituation hat hämodynamische Auswirkungen auf die hauptsächlich in der Diastole erfolgende Koronarperfusion und ist mit der Fontan-Zirkulation nach der komplettierenden Operation (TCPC) nicht zu vergleichen. Eine Unterscheidung in die bereits beschriebenen anatomischen Subgruppen bzw. HLHS-Patienten mit und ohne rudimentären linken Ventrikel, für welche sich in der Literatur bereits signifikante Unterschiede für das klinische Outcome, die Funktion des rechten Ventrikels und die Histologie finden lassen, wurde nicht vorgenommen.^{21, 121, 122}

Nuklearmedizinische Methoden sind aufgrund der Strahlenbelastung bei Kindern heutzutage nicht mehr akzeptabel. Die MRT hat sich in den letzten Jahren zu einer etablierten Methode entwickelt, die Myokardperfusion auch quantitativ zu bestimmen.^{86, 123}

Das Ziel unserer Studie ist es daher, die globale und die regionale myokardiale Perfusion bei HLHS-Patienten zu quantifizieren und mit einer herzgesunden Normpopulation zu vergleichen. Innerhalb des HLHS-Kollektivs sollen Patienten mit und ohne rudimentärem linken Ventrikel bzw. die vier anatomischen Subgruppen des HLHS gegenübergestellt werden. Zur quantitativen Bestimmung der myokardialen Durchblutung in Ruhe und bei maximaler Hyperämie mit einer Einheit von ml/min/g soll eine myokardiale „First-Pass“-Perfusionsuntersuchung am Hochfeld-MRT (3 Tesla) durchgeführt werden.

Darüber hinaus sollen innerhalb des HLHS-Kollektivs vermutete Einflussgrößen auf die myokardiale Perfusion, wie der Nachweis von avitalem, fibrotischem Gewebe mittels LGE und ECV sowie Charakteristika der meistens ausschließlich retrograd perfundierten nativen Aorten (präkoronares Segment) und der thorakalen Aorta, untersucht werden. In welchem Ausmaß die myokardiale Perfusion durch diese Größen beeinflusst wird ist bisher unbekannt. Histologische Studien lassen jedoch vermuten, dass Perfusionsstörungen im Bereich des rechtsventrikulären Myokards vorhanden sein könnten und damit eine wichtige Ursache für Morbidität und Mortalität darstellen könnten.^{19-21, 23}

Primäre Fragestellungen:

1. Ist die globale Perfusion des rechten Ventrikelmyokards bei HLHS-Patienten gegenüber dem linken Systemventrikel einer gesunden Normpopulation signifikant eingeschränkt?
2. Hat ein rudimentärer linker Ventrikel bei HLHS-Patienten der Subgruppen (MA/AS, MS/AA, MS/AA) einen negativen Einfluss auf die globale oder regionale Perfusion? Besonderes Interesse gilt hierbei dem Bereich des Septums.

Sekundäre Fragestellungen:

3. Haben Anatomie und die bioelastischen Eigenschaften der Aorta einen Einfluss auf die myokardiale Perfusion?
4. Hat eine möglicherweise vorhandene Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes einen (ECV) Einfluss auf die myokardiale Perfusion?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Kontrollgruppe

Im Zeitraum von Juni 2012 bis Juni 2016 wurden im Rahmen dieser prospektiven Studie 110 Patienten mit HLHS mittels kardialer MRT in der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein untersucht. Die operative Palliativtherapie erfolgte im ersten Schritt während der Norwood-Operation bis auf 4 Patienten, welche einen Sano-Shunt erhielten, über einen BT-Shunt. Sowohl der Sano-Shunt als auch die BT-Shunts wurden im Rahmen der zweiten Palliativoperation wieder entfernt. Bei 99 Patienten (90 %) wurde im zweiten Schritt eine Hemi-Fontan-Operation durchgeführt. Wie üblich erhielten diese im Rahmen der komplettierenden Fontan-Operation (TCPC) einen lateralen intrakardialen Tunnel mit Fenestrierung in den RV. 11 Patienten (10 %) erhielten zur Anlage der oberen cavopulmonalen Anastomose im zweiten Schritt eine bidirektionale Glenn-Operation und somit im abschließenden Operationsschritt einen extrakardialen Tunnel mit Fenestrierung in den rechten Vorhof.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung befanden sich alle Patienten in der Fontan-Zirkulation. 82 Patienten (74,5 %) wiesen eine noch offene Fenestration zwischen der cavopulmonalen Anastomose und dem rechten Vorhof auf. Bei 22 Patienten war ein interventioneller Verschluss der Fenestration zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt worden, in 5 Fällen war es zu einem Spontanverschluss der Fenestration gekommen und bei einem Patienten war, wie bereits beschrieben, während der Fontan-Operation keine Fenestrierung vorgenommen worden. Während des Studienzeitraums erfolgte bei insgesamt 31 Patienten (30 %) eine weitere MR-Verlaufsuntersuchung.

Für die spezielle Betrachtung der Fragestellung wurde das HLHS-Kollektiv zunächst in zwei Subgruppen unterteilt, in welchen zwischen Patienten mit linksventrikulärem Lumen (MS/AA, MS/AS, MA/AS) und ohne linksventrikulärem Lumen (MA/AA) unterschieden wurde. Eine weitere Unterteilung erfolgte in die bereits beschriebenen vier anatomischen Subgruppen (MA/AA, MS/AA, MS/AS, MA/AS).

Für die Erhebung der Normwerte wurden 22 herzgesunde Patienten als Vergleichsgruppe untersucht. Bei vier der herzgesunden Kontrollen handelte es sich um Kinder, bei denen sich in der kardialen MRT-Untersuchung in unserem Herzzentrum der Verdacht auf eine Herzerkrankung nicht bestätigte. Die übrigen Daten entstammen einer vom National

Institute of Health geförderten Untersuchung (Prinzipal Investigator: M. Jerosch-Herold, Co-Investigator: C. Rickers) und wurden bereits zum Teil publiziert.^{90, 124-126}

Für die Untersuchung der HLHS-Patienten mittels MRT nach Studienprotokoll lag ein genehmigter Antrag der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vor. Die Erziehungsberechtigten der Kinder wurden schriftlich und mündlich über mögliche Risiken aufgeklärt. Auch nach der schriftlichen Einwilligung bestand jederzeit die Möglichkeit diese zu widerrufen.

2.2 Kardiale MRT-Untersuchungen

Seit einigen Jahren ist die kardiale MRT in der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein neben der körperlichen und psychomotorischen Untersuchung und der standardmäßigen Bildgebung, bestehend aus Echokardiographie und Herzkatheter, ein fester Bestandteil der Nachsorge von Patienten mit HLHS. Für diese Studie wurden die Patienten ausnahmslos in einem 3-Tesla-Tomographen (Achieva 3.0 TX Philips Medizin Systeme GmbH, Hamburg, Deutschland) untersucht, bei dem eine spezielle 6-Kanal bzw. 32-Kanal Herzsule oder alternativ bei sehr kleinen Kindern eine Extremitätensule (SENSE™ Cardiac Coil und SENSE™ Flex-M Coil, Philips Medizin Systeme GmbH, Hamburg) zum Einsatz kam.¹²⁷

Die für die Untersuchung bei Kleinkindern unter sieben Jahren erforderliche Sedierung erfolgte mit Midazolam und Propofol (1 %). Nach der Prämedikation mit Midazolam (0,1 mg/kg KG) erhielten die Kinder eine Bolusinjektion Propofol (1 mg/kg KG). Für die Aufrechterhaltung der Sedierung wurde über einen Perfusor eine Erhaltungsdosis von 3-5 mg/kg/h Propofol verabreicht. Somit konnte die Untersuchung nicht wie bei wachen Erwachsenen oder komplett relaxierten Patienten in Atemanhaltechnik durchgeführt, sondern musste in Spontanatmung vorgenommen werden. Während der gesamten Untersuchung wurden die Vitalparameter wie Herzfrequenz, Atmungsfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung, Blutdruck und EKG mittels Monitoring (MRI Monitor, Invivo Healthcare, Chalfont St. Giles, Großbritannien) überwacht.

Eine standardisierte MR-Untersuchung bei Patienten mit HLHS beginnt in unserem Herzzentrum nach anatomischen Aufnahmen mit einer Funktionsuntersuchung, in welcher sich gegebenenfalls bereits visuell regionale Wandbewegungsstörungen nachweisen lassen

(s. 2.2.3). Auf die Funktionsuntersuchung folgten myokardiale Perfusionsuntersuchungen in Ruhe und bei maximaler Hyperämie nach Adenosin-Stufenprotokoll sowie Untersuchungen der soliden und diffusen myokardialen Fibrose. Zur Vervollständigung des standardisierten MRT-Protokolls wurden weitere Sequenzen zur Planung der einzelnen Schichten, Cine-Aufnahmen verschiedener Schnitte, Sequenzen zur Bestimmung der Blutflüsse (Phasenkontrastmessungen), eine 3D-MR-Angiographie sowie eine „whole-heart“-Aufnahme zur detaillierten Darstellung der Koronargefäße gemacht. Die Dauer einer kompletten kardialen MRT-Untersuchung betrug etwa 2 Stunden.

2.2.1 Myokardiale Perfusionsuntersuchung („First-Pass“-Perfusion)

Bildakquisition

Die Akquisition der Bilder erfolgte mit einer „First-Pass“-Perfusionssequenz, wobei in dieser Studie ein sogenanntes „single-shot“-Verfahren zum Einsatz kam. Bei dieser Technik wird unter Anwendung einer T1-gewichteten Turbo-Gradienten-Echo-Sequenz (balanced FFE) mit Vorpulsen zur Saturation der Protonen-Magnetisierung ein Gd-haltiges KM als einmaliger Bolus verabreicht. Für den KM-Bolus kam ein extrazellulärer Gadolinium-Chelator (Gd-DTPA; Magnavist, Bayer Schering Pharma AG, Germany) mit einer Dosis von 0,03 mmol/kg zum Einsatz. Unmittelbar vor der Injektion des KM wurde die Perfusionssequenz mit folgenden Sequenzparametern gestartet: TR/TE etwa 2,8 / 1,4 ms, Flipwinkel α von 20°, Field of View (FOV) 300 x 180 mm, Voxelgröße 1,88 x 2,34 mm, Schichtdicke 10 mm. Durch den Saturationsvorpuls (mehrere 90° Pulse mit dazwischenliegenden Gradientenpulsen zur Dephasierung der transversalen Magnetisierungskomponente) ist bei EKG-Triggerung der Kontrast zwischen KM (kurze T1-Relaxation) und nativem Material (lange T1-Relaxation) unabhängig von der Herzfrequenz und dem zeitlichen Abstand zwischen den Bildakquisitionen.⁶³ Zur Beschleunigung der Akquisition wurde parallele Bildgebung (SENSE) über die Mehrkanalempfangsspule eingesetzt. Die Perfusionsstudie benötigte, abhängig von der Herzfrequenz, etwa 60-80 Sekunden. Abbildung 6 zeigt eine leicht modifizierte schematische Darstellung einer EKG-getriggerten Perfusions-Pulssequenz.⁶³

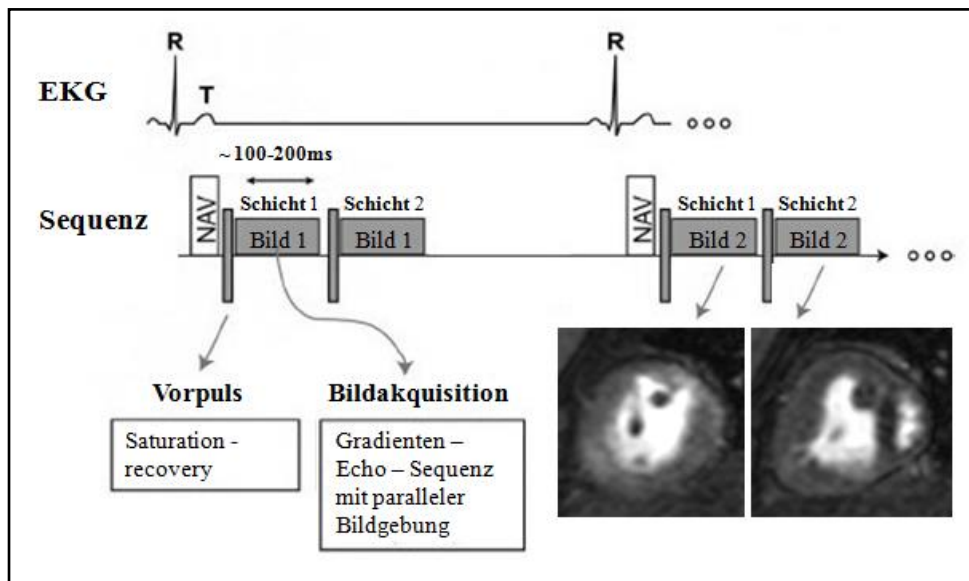


Abb. 6: Schematische Darstellung der „First-Pass“-Perfusionsuntersuchung mittels T1-gewichteter, mehrschichtiger 2D-Turbo-Gradienten-Echo-Sequenz.

Zur Beurteilung der myokardialen Perfusion des rechten Systemventrikels der HLHS-Patienten wurden zwei Schnitte in der kurzen Herzachse gewählt. Während einer Perfusionssequenz wurden etwa 100 dynamische Bilder akquiriert, die mittels EKG-Triggerung zu exakt derselben Phase der Herzbewegung für jede Schicht aufgenommen wurden. Abbildung 7 zeigt eine schematische Darstellung der medial-apikal und medial-basal aufgenommenen Schichten.

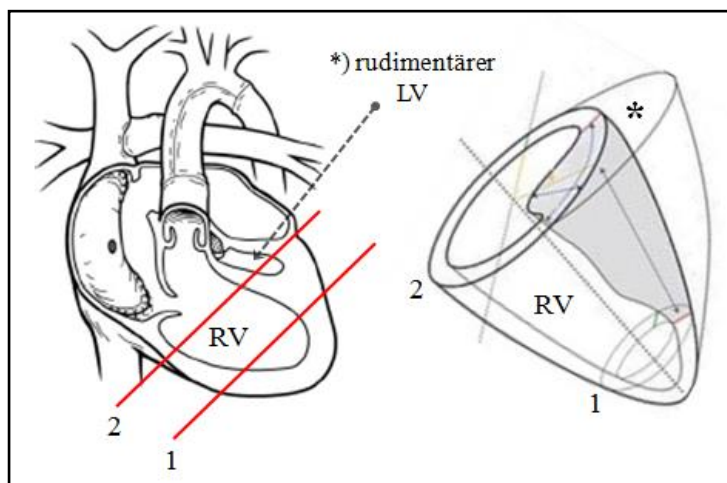


Abb. 7: Schematische Darstellung der medial-apikal und medial-basal aufgenommenen Schichten: HLHS-Patient des Subtyps MA/AS in Fontan-Zirkulation mit Andeutung der beiden Kurzachsenschnitte (1 = medial-apikale Schicht; 2 = medial-basale Schicht).

Abbildung 8 veranschaulicht die Planung der Kurzsachsenschnitte über den sog. Vier-Kammer-Blick („4-Chamber-View“).

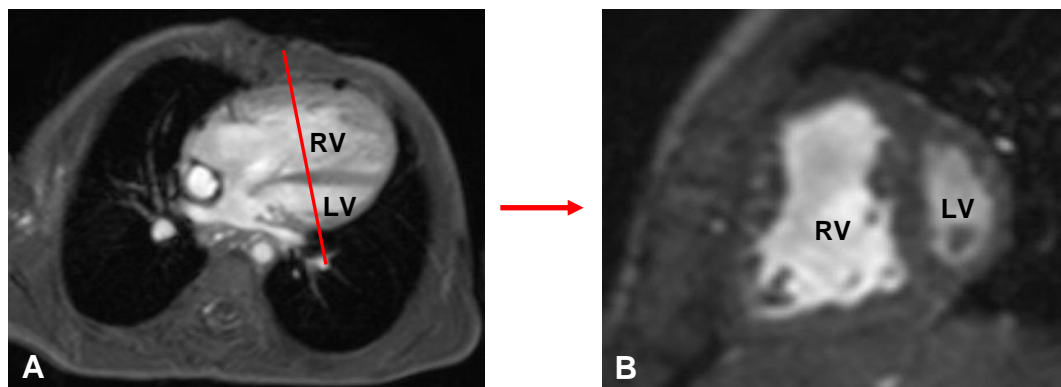


Abb. 8: Planung der Kurzsachsenschnitte über den sog. Vier-Kammer-Blick („4-Chamber-View“): HLHS-Patient des Subtyps MS/AS in der Fontan-Zirkulation. Vier-Kammer-Blick (A) mit Planung einer medial-apikalen Schnittebene und dem daraus resultierenden Kurzsachsenschnitt (B).

Der Nachweis einer insuffizienten Myokardperfusion ist unter Ruhebedingungen häufig nicht möglich. Wie auch bei anderen Verfahren der myokardialen Perfusionsdiagnostik üblich (z. B. PET), kam somit neben der Perfusionsuntersuchung in Ruhe eine Messung unter pharmakologischer Belastung als Stressperfusion zur Anwendung.^{61, 71, 128} Diese führt zu einer Verstärkung der Minderperfusion im betroffenen Myokardareal und somit zu einer entscheidenden Verbesserung der Sensitivität der Untersuchung. Dadurch wird eine Darstellung von regional subendokardialen, regional transmuralen oder zirkulär subendokardialen Perfusionsdefiziten ermöglicht. Zur pharmakologischen Belastung erfolgte ein dreistufiges Infusionsprotokoll (3 x 3 Minuten) mit Adenosin von 70 µg/kg/min bis zu einer maximalen Belastung mit 140 µg/kg/min. Adenosin ist ein endogenes Purinnukleotid, welches über den A2-Rezeptor stark gefäßdilatierend wirkt und somit zu einer nahezu vollständigen Ausschöpfung der koronaren Flussreserve führt. In der Literatur wird eine Zunahme der Koronarperfusion bei gesunden Kindern um das 4- bis 5-fache beschrieben.^{74, 98, 100, 129}

Datenanalyse

Bei der Auswertung einer Perfusionssequenz unterscheidet man zwischen qualitativer (visueller), semiquantitativer und quantitativer Analyse. Die qualitative Analyse erfolgte

direkt im Anschluss an die Perfusionssequenzen und konnte zum Teil bereits über die Menge und Geschwindigkeit der KM-Anflutung im Myokard Hinweise auf Lokalisierung und Ausmaß einer Minderperfusion liefern. Im zeitlichen Ablauf der dynamischen Bilder ist zunächst eine Anflutung des KM mit Signalintensitätsanstieg des Blutes im Ventrikelcavum zu erkennen. Einige Herzzyklen später erfolgt auch im regulär perfundierten Myokard ein deutlicher Anstieg der Signalintensität, während bei einer Perfusionsstörung dieser Effekt vermindert ist. Abhängig vom Schweregrad der Perfusionsstörung erscheint somit der minderperfundierte Bereich mit einer verzögerten und verminderten oder fehlenden Signalanhebung.^{103, 130} Abbildung 9 zeigt nur einen Teil der akquirierten dynamischen Bilder einer „First-Pass“-Perfusionssequenz mit zunächst deutlichem Signalanstieg des Blutes im rechtsventrikulären Cavum. Einige dynamische Bilder später ist dieser Signalanstieg ebenfalls im LV und im Myokard zu erkennen.

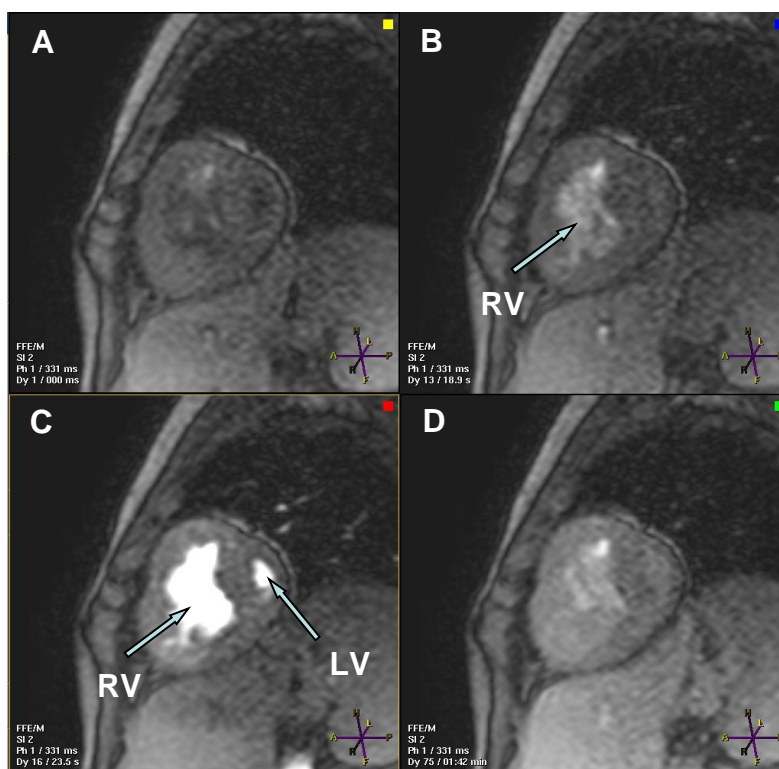


Abb. 9: Dynamische Darstellung der KM-Anflutung in der medial-apikalen Schicht eines HLHS-Patienten des Subtyps MS/AS während der Stressperfusionsmessung in kurzer Achse. Auswahl vier dynamischer Bilder der Sequenz: (A) Start der Aufnahme, (B) KM-Anflutung im Cavum des RV ($t=18,9$ s), (C) KM-Anflutung auch im rudimentären LV sowie Signalintensitätsanstieg im Myokard ($t=23,5$ s); (D) Plateau- bzw. Sättigungsphase des KM im Myokard.

Für die semiquantitative Perfusionsauswertung der dynamischen Schnittbilder wurde eine spezielle Software verwendet (ViewForum 6.3, Philips Healthcare, Best, Niederlande). Zunächst erfolgte eine manuelle Einzeichnung der endo- und epikardialen Myokardkonturen auf einem einzelnen dynamischen Bild pro Schicht, bei welchem aufgrund eines ausgeprägten Kontrastes eine Differenzierung von Myokard und Ventrikelcavum gut möglich war. In einem weiteren Arbeitsschritt konnten diese Konturen auf alle dynamischen Bilder dieser Schichten kopiert werden, da, wie bereits beschrieben, jedes dieser Bilder in derselben Herzphase akquiriert wurde. In den meisten Fällen war jedoch aufgrund von Zwerchfellbewegungen eine manuelle Korrektur der Konturenposition notwendig. Nach einer Extrasystole oder fehlerhafter EKG-Triggerung bei Rhythmusstörungen konnte das entsprechende Bild von der Analyse ausgeschlossen werden.¹³¹ Sehr wichtig war es, darauf zu achten, kein Pixel aus dem Ventrikellumen oder Perikard in die myokardialen Konturen einzuschließen, da dies zu „spill-over“-Effekten führt, wie sie auch aus der Nuklearmedizin bekannt sind. Allerdings haben die MRT-Aufnahmen eine deutlich bessere räumliche Auflösung als nuklearmedizinische Untersuchungen. Daher kann dieser „spill-over“-Effekt bei präziser Einzeichnung der Konturen vermieden werden. Eine weitere kleine „Region of Interest“ (ROI) wurde von der Software automatisch im Zentrum des rechtsventrikulären Cavums platziert.¹³¹ Diese Region direkt im Cavum des Ventrikels wurde als Referenzregion der KM-Anflutung (maximaler Signalintensitätsanstieg im Blut) für die weitere semiquantitative und quantitative Analyse genutzt und musste bei Einschlüssen von Papillarmuskeln gegebenenfalls leicht korrigiert werden. Im Gegensatz zum LV existiert für den RV kein standardisiertes Modell zur Segmentierung, welches sich wie das 17-Segmentmodell der American Heart Association¹³² an den koronararteriellen Versorgungsgebieten orientiert. Um neben der globalen Myokardperfusion ebenfalls Aussagen über regionale Unterschiede treffen zu können, wurde der RV in vier Segmente unterteilt. Diese Segmentierungen orientierten sich an den anatomischen Grenzen des RV. Falls, wie bei Patienten der Subgruppen (MA/AS, MS/AA, MS/AS), ein rudimentärer LV vorhanden war, bezeichnete das Segment 1 das intraventrikuläre Septum zwischen LV und RV. Da der RV bei Patienten mit HLHS dem Systemventrikel entspricht, wurde auch das Septum dem RV zugeordnet. Bei den Patienten ohne LV (MA/AA) entsprach das Segment 1 der freien RV-Hinterwand. Des Weiteren wurde folgende Segmentierung vorgenommen: Segment 2 = inferiores Myokard; Segment 3 = anteriores Myokard; Segment 4 = superiores Myokard bzw. rechtsventrikulärer Ausflusstrakt (RVOT) (Abb. 10).

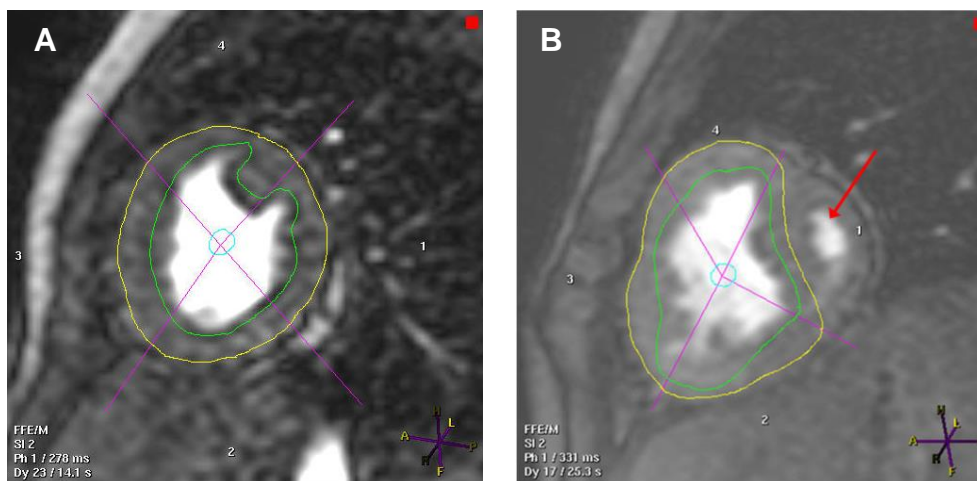


Abb. 10: Segmentierung des RV: Kurzachsenschnitte der medial-apikalen Schicht eines HLHS-Patienten des Subtyps MA/AA ohne LV-Cavum (A) und des Subtyps MA/AS mit LV-Cavum (B) (gelb: Epikardkontur; grün: Endokardkontur; blau: Referenzbereich im Blut; violett: Segmentierung; roter Pfeil: rudimentärer LV).

Nach dem Einzeichnen der myokardialen Konturen und der Segmentierung des RV wurden durch die bereits beschriebene Software Signalintensitäts-Zeit-Kurven (SI-Kurven) sowohl für die vier myokardialen Segmente als auch für den Referenzbereich im Blut des RV-Cavums („Bloodpool“), die sog. „Arterielle Input-Funktion“ (AIF), generiert.

In Abbildung 11 ist beispielhaft die Kontrastmittelanflutung anhand von SI-Kurven des Blutes im RV-Cavum und zweier unterschiedlich perfundierter Myokardsegmente dargestellt. Schon eine genauere Betrachtung der SI-Kurven der einzelnen Segmente lässt detaillierte Rückschlüsse auf den myokardialen Blutfluss (MBF) zu. Im ischämischen Myokard ist neben einem wesentlich flacheren Anstieg bis zum Erreichen der Plateauphase auch eine deutlich geringere maximale Signalintensität (SI) zu beobachten.

Aus den resultierenden SI-Kurven können bei der semiquantitativen Analyse theoretisch eine Reihe von Perfusionsparametern ermittelt werden, die in Abbildung 12 zusammenfassend dargestellt sind. Bevor die Möglichkeit einer absoluten Quantifizierung bestand, haben insbesondere Parameter wie Anstiegssteilheit („Up-Slope“) der SI-Kurven während der Einwaschphase sowie die Fläche unter der Kurve bis zum Erreichen des SI-Maximums im Bloodpool („Area under the SI Curve up to AIF peak“) eine wichtige Rolle gespielt.

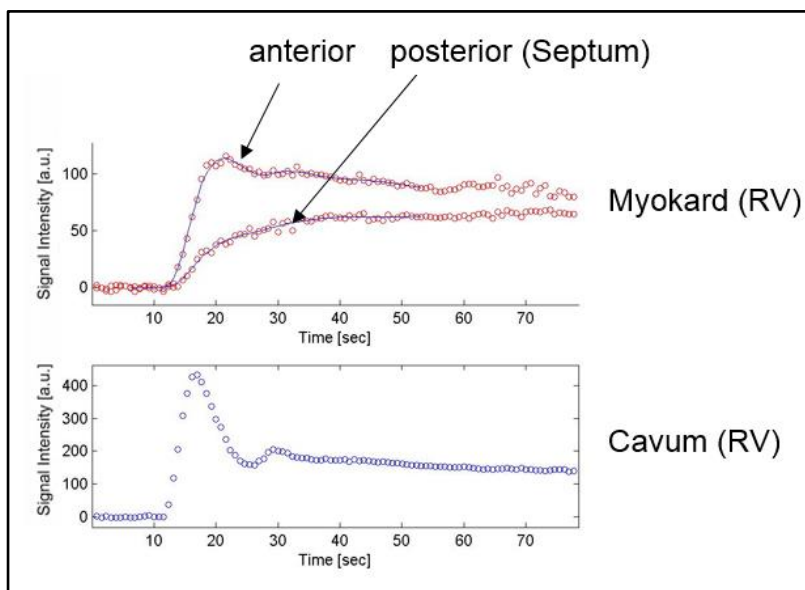


Abb. 11: Exemplarische Darstellung der SI-Kurven zweier myokardialer Segmente und des Blutes im RV-Cavum, der sog. „Arterielle Input-Funktion“ (AIF). Zunächst kommt es zu einem SI-Anstieg im Blut, danach folgt die Myokardphase. Es zeigt sich eine myokardiale Minderperfusion im posterioren Segment (Septum) des RV. Diese ist gekennzeichnet durch eine flachere SI-Kurve mit einer verminderten Anstiegssteilheit während der Einwaschphase und einem verminderten Signalmaximum.

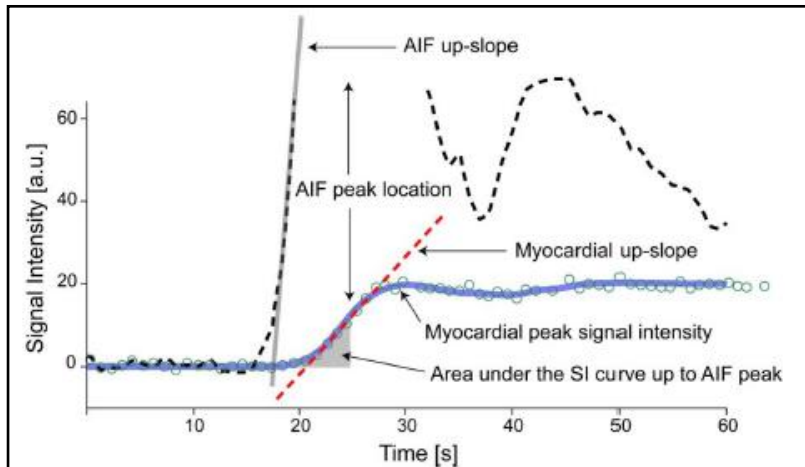


Abb. 12: Beurteilung der myokardialen Perfusion mittels semiquantitativer Analyse der SI-Kurven des Myokards und des Blutes im RV-Cavum (AIF).⁹⁴

Alle im Myokard gemessenen Parameter der SI-Kurven werden auf analoge Größen für die Signalkurve der Referenzregion im rechten Ventrikelcavum („Bloodpool“) bezogen, d. h. dem arteriellem „Input“. So wird z. B. die Anfangssteigung der Myokardkurve durch die Anfangssteigung der arteriellen Input-Funktion „normalisiert“. Durch diese relative Angabe der Werte wurde empirisch eine Gültigkeit der Parameter unabhängig von verschiedenen

hämodynamischen Gegebenheiten eines Patienten vor und nach pharmakologischem Stress erzielt. Als für die semiquantitative Perfusionsauswertung sensitivster Parameter gilt der Unterschied zwischen normalisierter Anstiegsteilheit („Up-Slope“) der SI-Kurve vor und bei Stress. Dieser Parameter wird als Perfusionsreserve-Index (MPRI) angegeben und resultiert aus dem Quotienten des Maximumwertes der Anstiegsteilheit („Up-Slope“) während der pharmakologischen Stresssituation und dem jeweiligen entsprechenden Wert im Ruhezustand:^{96, 128, 131, 133}

$$\text{MPRI} = \frac{\text{Up-Slope-Segment}_{(\text{Stress})} / \text{Up-Slope-Bloodpool}_{(\text{Stress})}}{\text{Up-Slope-Segment}_{(\text{Ruhe})} / \text{Up-Slope-Bloodpool}_{(\text{Ruhe})}}$$

Sowohl aus den Daten der Perfusion in Ruhe als auch der Perfusion unter Stress wurden die SI-Kurven für die beschriebenen vier Segmente und den Referenzbereich im Bloodpool des RV-Cavums für zwei Schichten in der kurzen Achse mittels ViewForum generiert (Abb. 13).

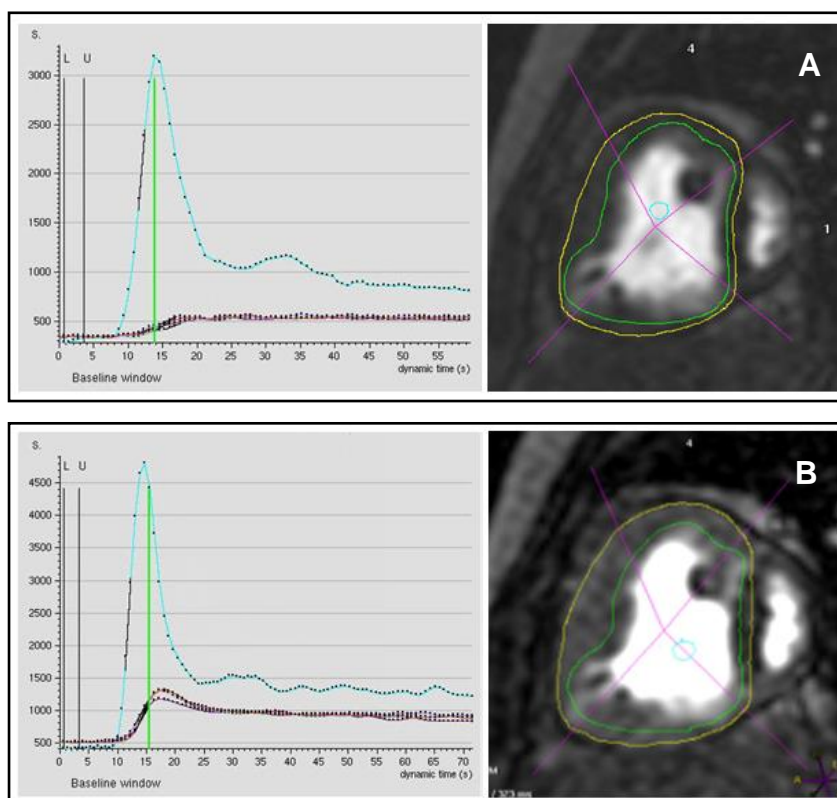


Abb. 13: Exemplarische Darstellung generierter SI-Kurven mittels ViewForum aus Ruhe- (A) und Stressperfusionsaufnahmen (B) eines HLHS-Patienten des Subtyps MS/AS. Medial-apikale Schichten der kurzen Achse (Herzyklus 25) mit zugehörigen SI-Kurven der vier Segmente (bunte Kurven) und des „Bloodpools“ (blaue Kurve).

Erst die quantitative Analyse dieser SI-Kurven ermöglicht jedoch die Berechnung des absoluten myokardialen Blutflusses (MBF) in der Einheit ml/min/g Myokard. Unser Kooperationspartner Herr Prof. Dr. Michael Jerosch-Herold, PhD (Director of Cardiac Imaging Physics, Brigham and Women's Hospital und Harvard Medical School, Boston) entwickelte ein mathematisches Modell zur absoluten Quantifizierung der myokardialen Perfusion, das auf dem von Kenneth Zierler entwickelten „Central Volume“ Prinzip beruht.^{60, 92, 95} Zierler's „Central Volume Principle“ besagt, dass sich die myokardialen Konzentrationskurven für einen injizierten Tracer aus der Faltung („convolution“) der AIF mit der myocakardialen Impulsfunktion ergibt, wobei die Amplitude der Impulsfunktion dem Blutfluss entspricht. Wie bei der semiquantitativen Analyse wird ebenfalls die AIF benötigt, welche das Anfluten des KM im rechten Systemventrikel beschreibt. Die Berechnung bzw. Entfaltung erfolgte über das so genannte Fermi-Funktionsmodell der Impulsantwort, wobei der MBF aus der Amplitude dieser Fermi-Impulsantwort ermittelt wurde.⁹⁴ Durch die Entfaltung (Dekonvolution) der myokardialen SI-Kurven mit der AIF kann die residuale Gewebe Impulsantwort bestimmt werden. Dabei kann aufgrund von Zierler's „Central Volume Principle“ aus der maximalen Amplitude der Impuls-Antwort-Kurve der absolute Blutfluss in ml/min/g berechnet werden. Dieses Modell wurde mit radioaktiven Mikrosphären validiert.¹³⁴ Abbildung 14 zeigt ein Schema für die Quantifizierung der myokardialen Perfusion mit Hilfe der Fermi-Funktion.⁹⁵ Diese Quantifizierung kann ebenfalls mit einer generalisierten, Modell-unabhängigen Darstellung der Impulsantwort als Summe von Splines durchgeführt werden.⁶⁰ Das Signal im Gewebe zu einer bestimmten Zeit lässt sich mit folgender Formel beschreiben:

$$\mathbf{S}(t) = \mathbf{AIF}(t) \otimes \mathbf{R}_F(t)$$

S(t): Signal im Gewebe; AIF(t): „Arterielle Input-Funktion“; R_F(t): myokardiale Fermi-Impulsantwort

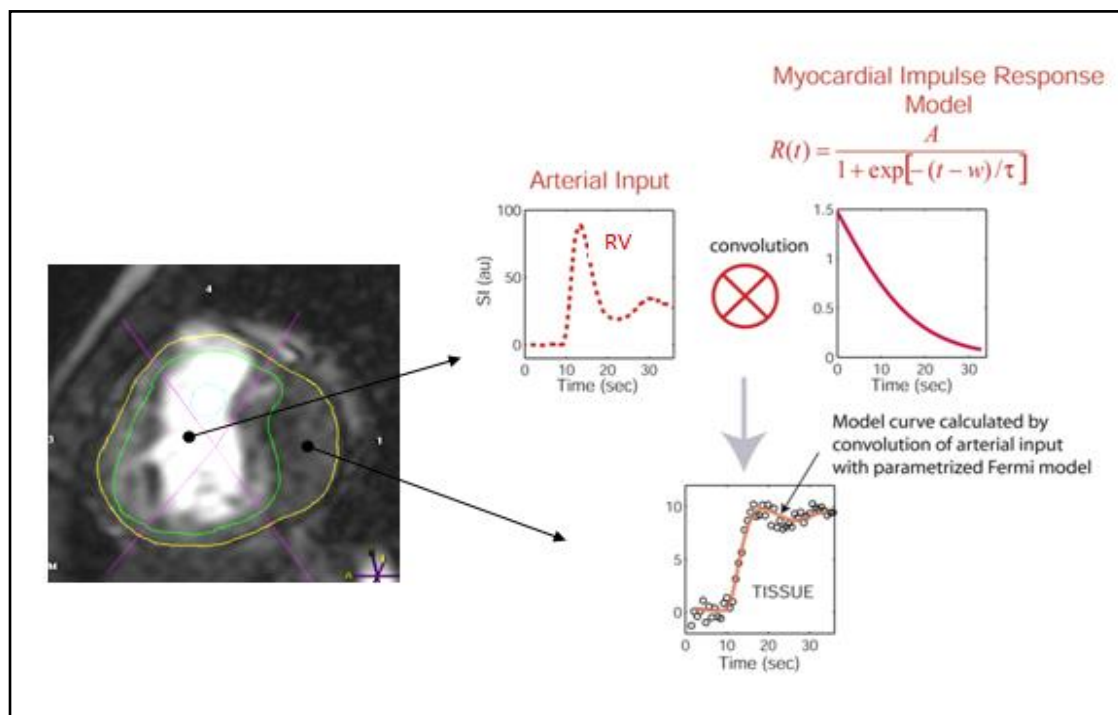


Abb. 14: Modellgestützte Quantifizierung des myokardialen Blutflusses mit Hilfe der Fermi-Funktion.⁹⁵ Auf der linken Seite ist ein Einzelbild einer First-Pass-Perfusionssequenz eines HLHS-Patienten der Subgruppe MA/AA mit bereits eingezeichneter Segmentierung abgebildet. Aus den Signalintensitätskurven des „Bloodpools“ der sog. „Arteriellen Input-Funktion“ (AIF) und der einzelnen myokardialen Segmente lässt sich mit Hilfe der Fermi-Funktion über eine Entfaltung („Deconvolution“) der myokardiale Blutfluss quantifizieren.

Zur Quantifizierung sind folgende Voraussetzungen bei der Bildakquisition zu beachten: Es muss eine AIF akquiriert werden. Diese ist in der Regel gut durch die erste Passage („First-Pass“) des Kontrastmittelbolus durch den rechten Systemventrikel repräsentiert. Das Signal muss im RV linear mit der KM-Konzentration ansteigen. Dazu ist eine niedrige Dosierung des KM notwendig (0,03 mmol/kg), da die mit Gd-DTPA induzierte Signalerhöhung (Abb. 15) nur in einem engen Bereich von 0.2 und 2.0 mmol/l ungefähr linear proportional zu der Konzentration des KM ist. Bei ausreichender zeitlicher Auflösung von einem Bild pro Schicht und Herzschlag (echter „First-Pass“) und kompakter Bolusinjektion können die Blutflüsse präzise bestimmt werden, d. h. die Signalaufhellung im Myokard wird an erster Stelle von der Myokardperfusion bestimmt und die Dauer der Injektion oder die Injektionsrate sind von zweitrangiger Bedeutung.⁹⁴

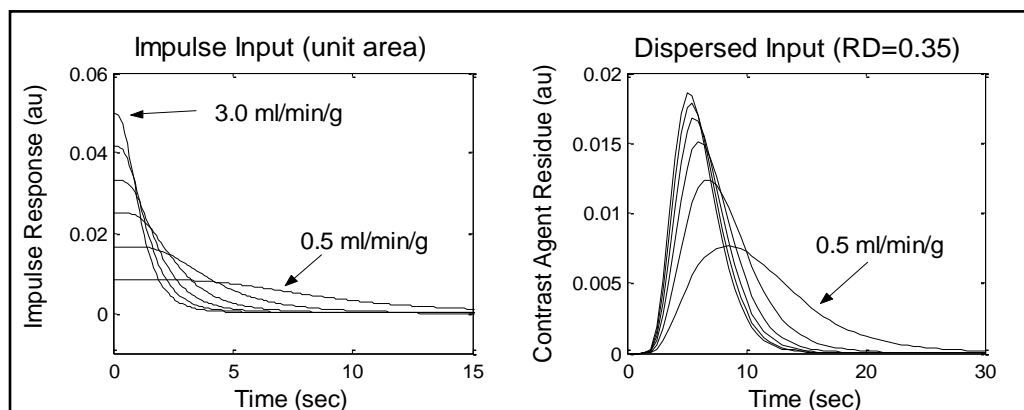


Abb. 15: Gewebekurven für ultraschnelle (links) und disperse (rechts) Kontrastmittelinjektionen. Die Amplituden der sogenannten Impulsantworten (links) steigen linear proportional mit dem Blutfluss an. Diese Anfangsamplitude stellt einen Parameter dar, der unabhängig von der Kinetik des KM-Bolus ist, und sich daher sehr gut für Vergleiche von Ruhe und Belastungsuntersuchungen eignet. Beide Scharen von Kurven wurden mit einem Modell der National Simulation Resource (MMID4 Model, Univ. of Washington) berechnet.

Der absolute MBF wurde für Ruhe- und Stressperfusion sowohl global für das komplette Myokard als auch in den vier anatomischen Segmenten einzeln bestimmt. Dies ermöglichte den absoluten Vergleich der verschiedenen anatomischen Segmente. Darüber hinaus wurde, ähnlich wie bei nuklearmedizinischen Verfahren,^{97, 129} die myokardiale Perfusionsreserve (MPR) definiert als Quotienten aus MBF in Stress- und Ruhe errechnet:⁹⁵

$$\text{MPR} = \text{MBF}_{(\text{stress})} / \text{MBF}_{(\text{ruhe})}$$

Der MBF in Ruhe korreliert eng mit dem “Rate-Pressure Product” (RPP), einem Indikator der kardialen Arbeitsleistung („workload“) und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs.^{135, 136} Das RPP ist definiert als Produkt der Herzfrequenz und dem systolischen Blutdruck. Aus den zeitgleich mit der Ruheperfuionsuntersuchung erhobenen Vitalparametern wurde das RPP berechnet und durch 10.000 dividiert.¹³⁷ Zur Überprüfung unserer Daten aus physiologischen Gesichtspunkten wurden diese Werte mit den jeweiligen quantitativ erhobenen myokardialen Blutflüssen in Ruhe korreliert. Eine wie in der Literatur bei erwachsenen Patienten beschriebene Korrektur der myokardialen Blutflüsse in Ruhe mit dem RPP^{113, 138} wurde aufgrund des jungen Patientenkollektivs mit von Erwachsenen deutlich abweichendem arteriellem Blutdruck- und Herzfrequenzniveau nicht vorgenommen.

2.2.2 Myokardiale Vitalitäts- und Strukturuntersuchungen

2.2.2.1 Nachweis solider Myokardfibrose mittels LGE

In den sog. Spätaufnahmen nach KM-Applikation (LGE) ist eine höhere Signalintensität in fibrösem bzw. Narbengewebe zu beobachten. Für diese vermehrte späte Anreicherung des KM sind verschiedene Unterschiede zwischen vitalem und pathologisch verändertem Myokard verantwortlich. Der bedeutendste Mechanismus beruht darauf, dass in geschädigtem bzw. infarktiertem Myokard die Zellmembranen für das „extrazelluläre“ Gd-Kontrastmittel durchlässig werden. Die Folge ist ein erhöhtes Verteilungsvolumen des KM, das dort nicht nur in größerer Konzentration, sondern auch länger gespeichert bleibt. Somit kann vitales Gewebe von einem akuten Infarkt, aber auch von Narbengewebe abgegrenzt werden.^{61, 139}

Bildakquisition

Die Akquisition der Bilder erfolgte mit einer T1-gewichteten, EKG-getriggerten 3D-Turbo Field-Echo-Inversion-recovery-Sequenz in paralleler Bildgebung. (Sequenzparameter: TR/TE von 3,3 / 1,64 ms, Flipwinkel (FA) α von 15°, (FOV) 340 x 270 x 100 mm, Voxelgröße 1,32 x 1,71 x 5 mm). Die Vitalitätsmessung startete ebenfalls mit einer KM-Gabe eines Gd-Chelators. Im Gegensatz zur Perfusionsmessung ist jedoch eine höhere Dosierung des KM (Gd-DTPA 0,1 mmol/kg) erforderlich. Des Weiteren erfolgt die Messung erst ca. 10-15 Minuten nach KM-Injektion, nachdem das Kontrastmittel aus vitalem Myokard bereits wieder ausgewaschen war. Die Aufnahme der Bilder erfolgte wie in den Perfusionsuntersuchungen in Kurzachsenschnitten. Eine Sequenz enthielt bis zu 16 Schichten von der Herzspitze bis zur Herzbasis, die mittels EKG-Trigger zu exakt derselben Phase der Herzbewegung aufgenommen wurden. Um das Signal des gesunden Myokards zu unterdrücken und im Bild hypointens (dunkel) darzustellen, wird die Inversionszeit (TI) der Sequenz mit der T1-Relaxationszeit des gesunden Myokards abgestimmt.⁶⁴ Zum Auffinden des optimalen Nulldurchgangs von gesundem Myokard eignet sich die sogenannte Look-Locker-Technik.¹⁴⁰ Hierbei wird vor der eigentlichen LGE-Sequenz eine Serie schneller Aufnahmen im Laufe der T1-Relaxation durchgeführt. Anhand dieser unterschiedlichen T1-Relaxationszeiten kann der Nulldurchgang bestimmt und als TI in der LGE Sequenz verwendet werden. (Sequenzparameter: TR/TE kurzmöglichst; (FOV) 340 x 320 mm, Voxelgröße 2,3 x 2,0 mm, Schichtdicke 9,5 mm).

Abbildung 16 veranschaulicht schematisch die Unterschiede zwischen der Perfusions- und die Vitalitätsmessung.

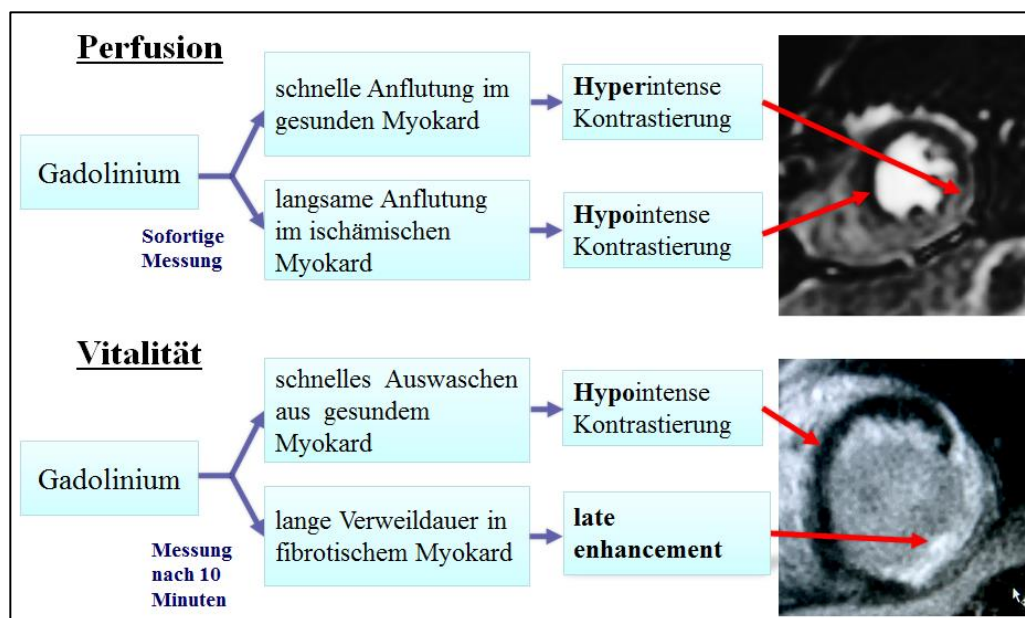


Abb. 16: Schematische Darstellung der Perfusions- und LGE-Untersuchung.

Datenanalyse

Die Datenanalyse der akquirierten Bilder erfolgte ausschließlich visuell. Dabei wurde zwischen Auftreten von LGE in den bereits bei der myokardialen Perfusion beschriebenen vier anatomischen Segmenten des RV und im LV unterschieden. Bei dieser Auswertung wurde das Septum ebenfalls zum RV gezählt (Abb. 17). Aufgrund geringer Fallzahlen von visuell erkennbarem LGE in der HLHS-Population wurden die auch quantitativ erhobenen Werte nicht mit in die statistische Auswertung der Daten einbezogen. Abbildung 18 zeigt ein Beispiel dieser quantitativen Analyse, welche es ermöglicht die Masse [g] des fibrotischen Gewebes und den prozentualen Anteil dieser Masse am gesamten Ventrikelmyokard zu berechnen.

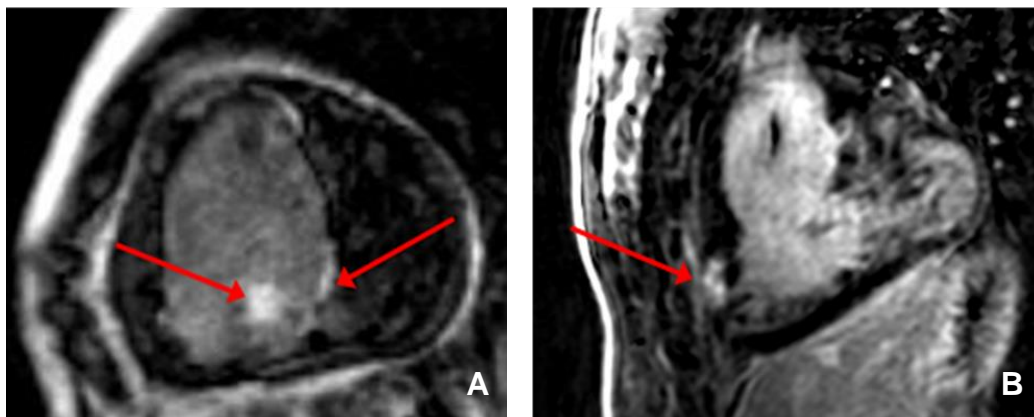


Abb. 17: Nachweis von LGE in Kurzachsenschnitten: Patienten mit HLHS der anatomischen Subgruppe MS/AA mit Spätanreicherung im Septum und im Papillarmuskel des RV (A) und der anatomischen Subgruppe MA/AA mit Spätanreicherung in der Vorderwand des RV (B).

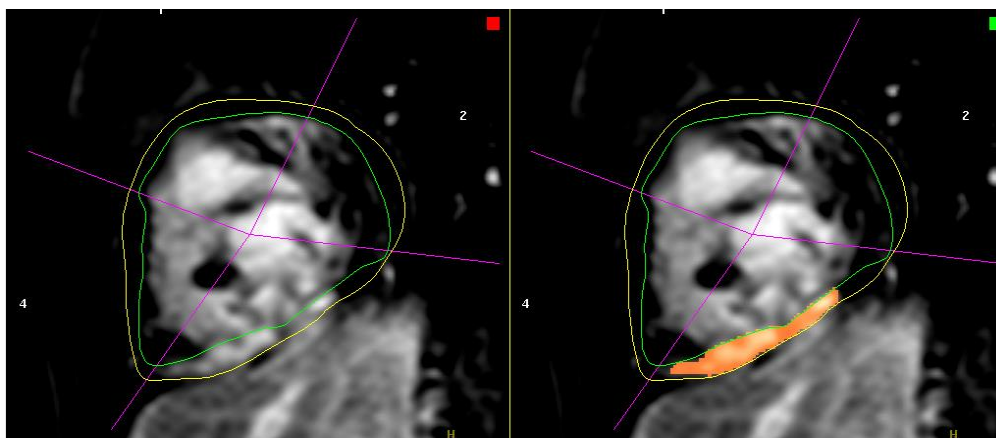


Abb. 18: Quantitative LGE-Analyse: Kurzachsenschnitt mit Spätanreicherung in der inferioren Wand des RV mit Darstellung der Quantifizierung des fibrotischen Gewebes mittels Analyse-Software (ViewForum 6.3, Philips Healthcare, Best, Niederlande).

2.2.2.2 Nachweis diffuser Myokardfibrose mittels ECV

Bildakquisition

Zum Nachweis der diffusen Fibrose mit T1-Messungen vor und nach Kontrastmittelabgabe wurde eine bereits vorbeschriebene Look-Locker-Technik¹⁴⁰ mit einer kontinuierlichen Bildauslesung verwendet. Diese Technik ermöglicht nicht nur eine hohe Genauigkeit und Reproduzierbarkeit,¹¹⁴ sondern im Vergleich zu in der Literatur beschriebenen Molli-Sequenz⁹² (Modified Look and Locker Inversion-recovery) eine lückenlosere Aufnahme der T1-Relaxationskurven.¹⁴¹

Die T1-Relaxationswerte des rechtsventrikulären Myokards wurden mittels EKG-getriggter Cine-Look-Locker-Technik aus einem Kurzachsenschnitt in der Mitte des RV gemessen. Zur Bildakquisition wurde eine Gradienten-Echo-Sequenz mit einem nicht Schicht-selektiven Inversionspuls, gefolgt von einer segmentierten Gradienten-Echo-Sequenz, verwendet (Abb. 19).

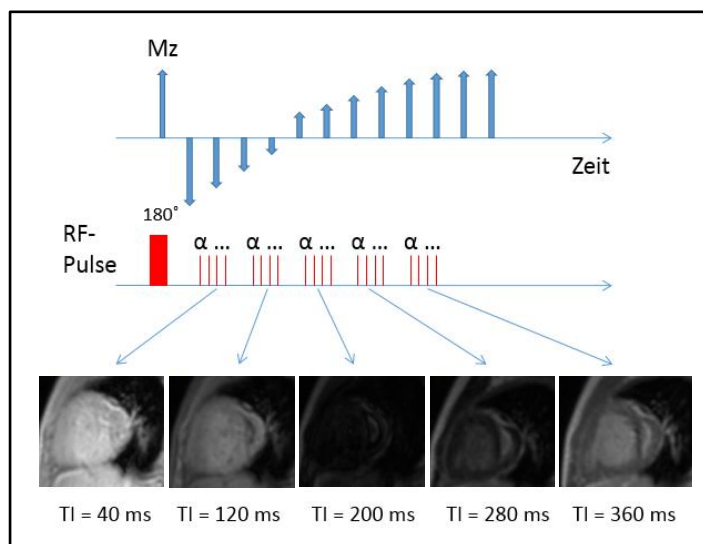


Abb. 19: Schematische Darstellung einer Look-Locker-Sequenz mit Bildakquisition in einem Kurzachsenschnitt während der Relaxation des Inversionspulses (Inversion-recovery). Mz = Longitudinalmagnetisierung; RF Pulse = Radiofrequenzpulse; TI = Time after inversion.

Die Akquirierung der Bilddaten erfolgte zu 20 Zeitpunkten (Herzphasen) nach dem Inversionssignal (TI) über zwei bis drei Herzzyklen mit einer Aufnahmezeit der T1-Messungen alle 130 ms vor und alle 50 ms nach Kontrastmittelapplikation.^{108, 113, 114, 142} (Sequenzparameter: TR/TE 5,5 / 2,5 ms, Flipwinkel α von 10°, FOV 340 x 320 mm, Schichtdicke 10 mm). Es erfolgte eine Aufnahme vor und mindestens eine, in den meisten Fällen jedoch vier bis fünf, verteilt über eine Periode von ca. 30 Minuten, nach der Kontrastmittelinjektion.

Analyse der T1-Messungen

Die mit der Look-Locker-Technik akquirierten Bilder sind für die visuelle Analyse nicht geeignet, sondern bedürfen einer speziellen Auswertungssoftware (QMass® MR software; Medis; Leiden, Netherlands). In allen 20 Bildern jeder Aufnahme wurden die endo- und epikardialen Grenzen des rechtsventrikulären Myokards manuell eingezeichnet und das

Myokard analog zur Perfusionsanalyse in die bereits beschriebenen vier anatomischen Segmente unterteilt. Die mittlere Signalintensität in jedem der vier Segmente und in einem zusätzlichen ROI im Blutvolumen des RV wurde gegen die Zeit nach Inversionspuls (TI) aufgetragen (Abb. 20).

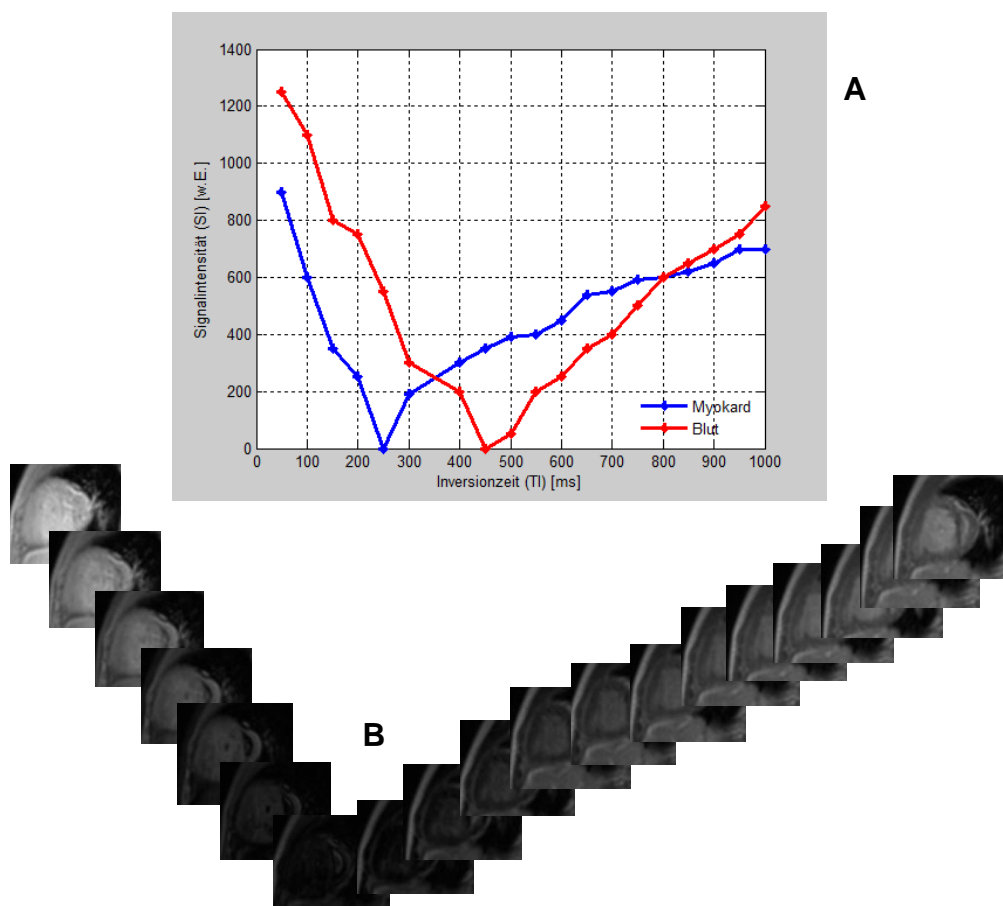


Abb. 20: Repräsentatives Beispiel einer T1-Messung mittels einer T1-gewichteten Look-Looker-Sequenz. Es sind die gemessenen Signalintensitäten im Myokard des RV (blau) und Blut (rot) eines 4-jährigen HLHS-Patienten vor KM-Applikation als nicht gefittete Funktion der Inversionszeiten (TI) aufgetragen (A). Darunter sind die der Auswertung zugrundeliegenden und für die Einzeichnung des Myokards und des Blutes genutzten MR-Bilder zu jeder TI zu sehen (B).

Die T1-Werte wurden mit einem nichtlinearen Algorithmus (Methode der kleinsten Quadrate) bestimmt und für Radiofrequenz-Puls-Effekte korrigiert. Für die weitere Analyse wurde die Reziproke von T1, die sog. Relaxationsrate ($R1 = 1/T1$), genutzt, da diese grundsätzlich linear proportional zur KM-Konzentration ist. Die R1-Werte des Myokards wurden gegen die R1-Werte des Blutes für alle Messungen vor und nach Kontrastmittelgabe aufgetragen (Abb. 21). Die Steigungsgerade für diesen linearen Zusammenhang beschreibt

den Verteilungskoeffizient („partition coefficient“) des Gadoliniums (λ_{Gd}).¹⁴³ Zur Anpassung bei mehr als zwei T1-Messungen wurde eine Regressionsgerade mittels einfacher linearer Regression ermittelt (Abb. 21).

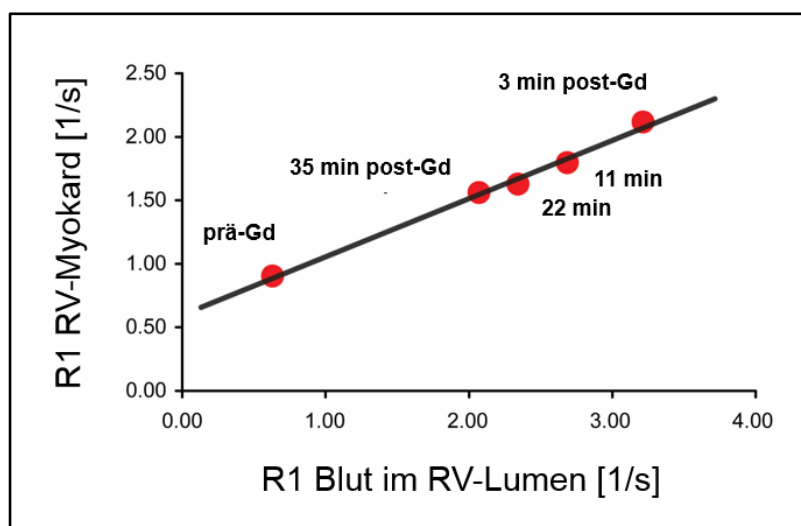


Abb. 21: Bestimmung des myokardialen ECV. In diesem Koordinatensystem sind die aus den T1-Messungen berechneten Relaxationsraten ($R_1 = 1/T_1$) des Myokards (Ordinate) und des Blutes (Abszisse) zu verschiedenen Zeiten vor und nach Gadoliniumgabe aufgetragen. Die Steigungsgerade für diesen linearen Zusammenhang beschreibt den Verteilungskoeffizient des Gadoliniums (λ_{Gd}).

Bei nur zwei Messungen, vor und nach Kontrastmittelapplikation, wurde der Verteilungskoeffizient λ_{Gd} aus dem Verhältnis der Änderungen der Relaxationsraten im Myokard und im Blut bestimmt:

$$\lambda_{Gd} = \frac{\Delta R_1(\text{Myokard})}{\Delta R_1(\text{Blut})} = \frac{R_{1M}^{post} - R_{1M}^{prä}}{R_{1B}^{post} - R_{1B}^{prä}}$$

Das myokardiale Verteilungsvolumen des Gd bzw. der Anteil des extrazellulären Volumens ($V_{ec} = ECV$) ist definiert als das Produkt aus dem Verteilungskoeffizient λ_{Gd} für jedes der vier Segmente und $(1 - \text{Hämatokrit in Prozent}/100)$:^{113, 114, 144}

$$V_{ec} = (1 - Hct) \cdot \lambda_{Gd}$$

Diese Korrektur berücksichtigt die Tatsache, dass sich der R1-Wert im Blut aufgrund der Zugabe von Kontrastmittel in das Teilvolumen, von welchem jedoch rote Blutzellen

ausgenommen sind, ändert. Die Hämatokritwerte wurden zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung in laborchemischen Untersuchungen bestimmt. Das globale ECV für die gewählte Schicht wurde aus den Mittelwerten der einzelnen Segmente errechnet.

2.2.3 Funktionsuntersuchung des rechten Systemventrikels

Für die Funktionsuntersuchung wurden Gradienten-Echo-Cine-Sequenzen der kurzen Herzachse mit folgenden Parametern eingesetzt: TR/TE etwa 3,6 / 1,8 ms, Flipwinkel α von 15° , Voxelgröße 1,6 x 1,5 mm. Während der Sequenz wurden 25-30 Herzphasen in ca. 10-20 Schichten mit einer Schichtdicke von 5 mm akquiriert. In der Nachbearbeitung wurde diese Sequenz zur Messung der RV-Volumina und der ventrikulären Masse genutzt.^{145, 146} Einer der wichtigsten Parameter zur Bestimmung der globalen systolischen Herzfunktion ist die Ejektionsfraktion (EF). Die EF lässt sich über das Schlagvolumen (SV), definiert als Differenz aus enddiastolischem (EDV) und endsystolischem Volumen (ESV), errechnen. Setzt man das SV ins Verhältnis zum EDV so erhält man die EF in %, also den Anteil des während der Systole ausgeworfenen Blutes. Mittels Analyse-Software (ViewForum 6.3, Philips Healthcare, Best, Niederlande / QMass® MR software; Medis; Leiden, Niederlande) wurden die Endo- und Epikardgrenzen in Endsystole und Enddiastole sowie die Trabekel manuell und in Einzelfällen mit Hilfe von Konturerkennung in allen Schichten nachgezeichnet. Als Endsystole wurde die Phase mit dem kleinst sichtbaren Ventrikelcavum am Ende der Kontraktion definiert, als Enddiastole die Phase mit dem größt sichtbaren Cavum zum Ende der Ventrikelfüllung. Die Berechnung des EDV und ESV erfolgte automatisch durch die Addition der eingezeichneten Einzelvolumina aller Schichten der als Enddiastole und Endsystole definierten Phasen. Da der RV bei Patienten mit HLHS dem Systemventrikel entspricht, wurde bei Patienten der Subgruppen (MA/AS, MS/AA, MS/AS) mit rudimentärem LV entsprechend der Perfusionsauswertung das intraventrikuläre Septum dem RV zugeordnet (Abb. 22).

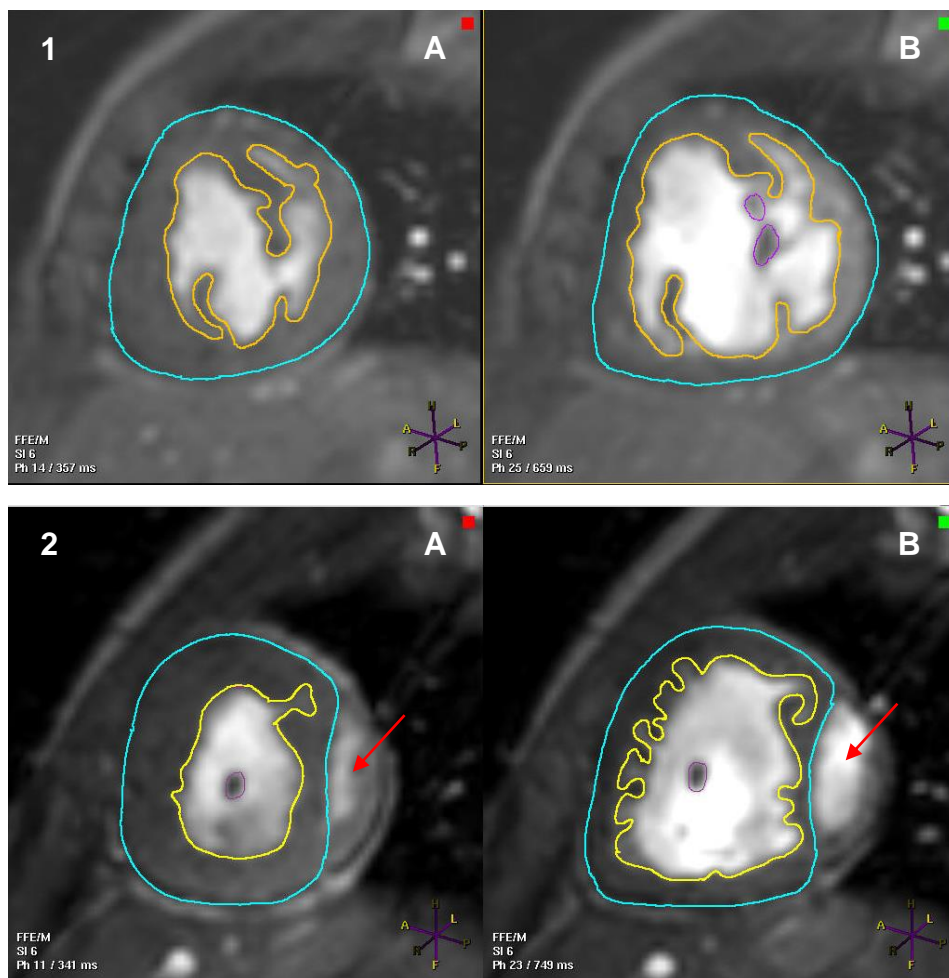


Abb. 22: Exemplarische Bestimmung der endsystolischen (A) und enddiastolischen (B) Volumina des RV mittels ViewForum in einer medialen Schicht der kurzen Achse. Dargestellt sind ein HLHS-Patient der Subgruppe MA/AA ohne rudimentäres LV-Cavum (1) und HLHS-Patient der Subgruppe MS/AS mit gut sichtbarem LV-Cavum (2) (gelb: Endokardkontur; blau: Epikardkontur; violett: Trabekel; roter Pfeil: rudimentärer LV).

2.2.4 Untersuchung der Aorten Anatomie und -elastizität

Die Untersuchung der Aorten Anatomie sowie der Hämodynamik (Blutflussverhalten) in der Aorta spielen eine wesentliche Rolle bei der Beurteilung des univentrikulären Kreislaufs bei Patienten mit HLHS. Zur Mitbeurteilung der Aorta und deren Einfluss auf die Perfusion wurden Messungen von aortalen Querschnittsflächen, der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und der Dehnbarkeit (Distensibilität) durchgeführt.^{147, 148} Die PWV und die Distensibilität sind zwei Parameter, die in engem Zusammenhang mit der bioelastischen Funktion der Aorta stehen und als Marker pathologischer Veränderungen bei kardiovaskulären Erkrankungen gelten.¹⁴⁹

2.2.4.1 Querschnittsflächen

Bildakquisition

Die Messungen der Querschnittsflächen der „Neo-Aorta“, der nativen Aorta („präkoronares Segment“) und an verschiedenen Messpunkten im Verlauf der thorakalen Aorta wurden mittels Gradienten-Echo-Cine-Sequenzen mit retrospektiver EKG-Triggerung in sagittaler, koronarer und axialer Ausrichtung durchgeführt (Abb. 21 u. 22). Sequenzparameter: TR/TE etwa 4,4 / 2,5 ms, 25 Herzphasen, Field of View (FOV) 280 x 224 mm, Voxelgröße 1,88 x 2,34 mm, Schichtdicke 5 mm, keine Schichtabstände, Akquisitionszeit ~ 20-30 s.

Datenanalyse

Alle akquirierten Datensätze der Aorta wurden mit speziell dafür vorgesehener Software analysiert (Extended MR WorkSpace, Version 2.6.3.2 HF3 2010, Philips Medical Systems, Brest, Niederlande / QMass® MR software; Medis; Leiden, Niederlande). Die Messungen der Querschnittsflächen der „Neo-Aorta“ und der thorakalen Aorta erfolgten aus koronaren und axialen Cine-Aufnahmen an folgenden Messpunkten: 1) „Neo-Aorta“ ascendens, 2) Aortenbogen, 3) Aorta descendens auf Höhe der Pulmonalarterienbifurkation, 4) Aorta descendens auf Zwerchfellhöhe (Abb. 23). Die Querschnittsflächen der nativen Aorta ascendens wurden aus axialen Cine-Aufnahmen auf Höhe des Bulbus der „Neo-Aorta“ ermittelt (Abb. 24). Alle Messwerte wurden in der Herzphase mit maximaler aortaler Aufdehnung erhoben und zur weiteren Statistik mit der Körperoberfläche der Patienten indiziert.

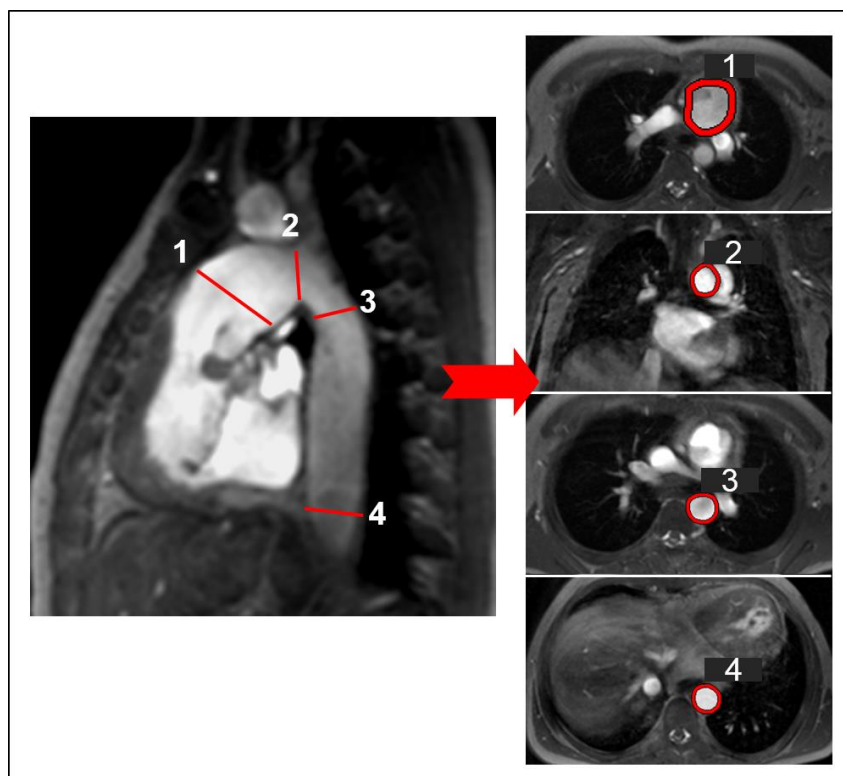


Abb. 23: Exemplarische Darstellung der Schnittebenen zur Messung der aortalen Querschnittsflächen aus Cine-Sequenzen mit sagittaler, axialer und koronarer Ausrichtung. Messpunkte: (1) „Neo-Aorta“ ascendens, (2) Aortenbogen, (3) Aorta descendens auf Höhe der Pulmonalarterienbifurkation, (4) Aorta descendens auf Zwerchfellhöhe.¹⁴⁸

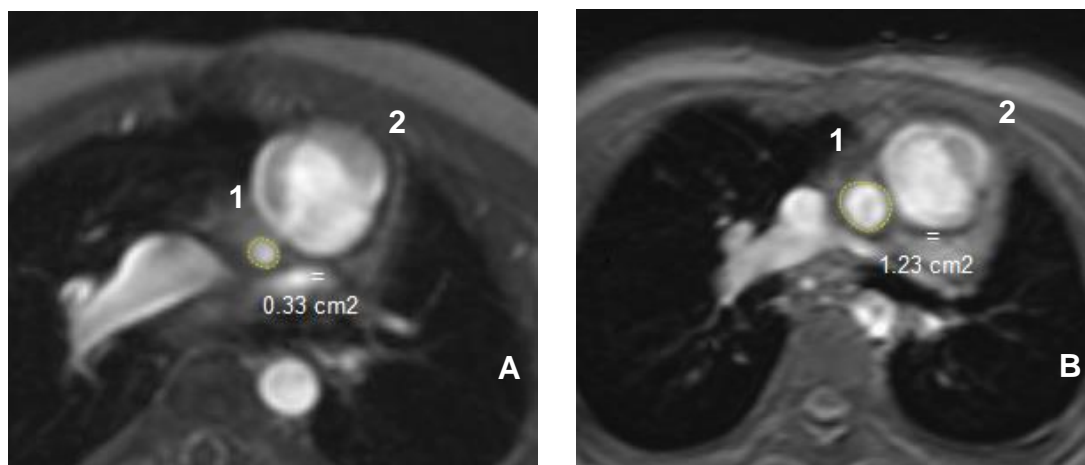


Abb. 24: Messung der Querschnittsflächen der nativen Aorta ascendens („präkoronares Segment“) (1) auf Höhe des Bulbus der „Neo-Aorta“ (2) aus axialen Cine-Sequenzen bei einem Patienten mit HLHS der anatomischen Subgruppe MA/AA (A) und der anatomischen Subgruppe MS/AS (B).

2.2.4.2 Pulswellengeschwindigkeit (PWV)

Die PWV ist ein Marker der Steifigkeit der Aorta¹⁵⁰ und gibt an, mit welcher Geschwindigkeit sich die Druckwelle des Blutes nach der Austreibung aus dem Systemventrikel in der Aorta über eine gegebene Strecke bewegt.

Bildakquisition

Die Messung der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta [m/s] zur Bestimmung der aortalen PWV erfolgte mittels 2D-Phasenkontrast-MRT (2D-PC-MRT). Diese erlaubt eine nicht-invasive zeitaufgelöste Visualisierung und Bestimmung des Blutflusses. Zur Erfassung der Blutflüsse in der Aorta bei frei atmenden Patienten wurde eine EKG-getriggerte 2D-Cine-Gradientenecho-Sequenz mit folgenden Parametern verwendet: TR/TE etwa 4,4 / 2,7 ms, FOV 270 x 270 mm, Voxelgröße 1,64 x 1,4 mm, Schichtdicke 7 mm, 25-80 Herzphasen, maximale Blutflussgeschwindigkeit abhängig von Anatomie 200-350 cm/s (VENC), Akquisitionszeit ~ 45-75 s.

Die Akquisition der Phasenkontrastaufnahmen erfolgte in zwei nahezu orthogonalen Schnitten durch die Aorta. Eine Schicht schnitt die Aorta im Bereich des sinutubulären Übergangs und der deszendierenden Aorta auf Höhe der Pulmonalarterienbifurkation. Eine weitere Schichtaufnahme erfolgte senkrecht zur deszendierenden Aorta auf Zwerchfellhöhe (Abb. 25).

Datenanalyse

Die aortale PWV wurde für zwei Abschnitte der Aorta mit folgender Gleichung berechnet:

$$\text{PWV (m/s)} = \Delta x / \Delta t,$$

wobei Δx die Länge des aortalen Segmentes und Δt die Zeitverzögerung des systolischen Aufstrichs in der distalen Flusskurve relativ zum proximalen Fluss repräsentieren (Abb. 25). Die Zeitverzögerung (Δt) wurde über eine Maximierung der Kreuzkorrelation¹⁵¹ zwischen den Abschnitten des systolischen Aufstrichs der proximalen und distalen Flusskurven bestimmt. Diese Methode zur Abschätzung der Zeitverzögerung wurde bereits validiert.¹⁵²

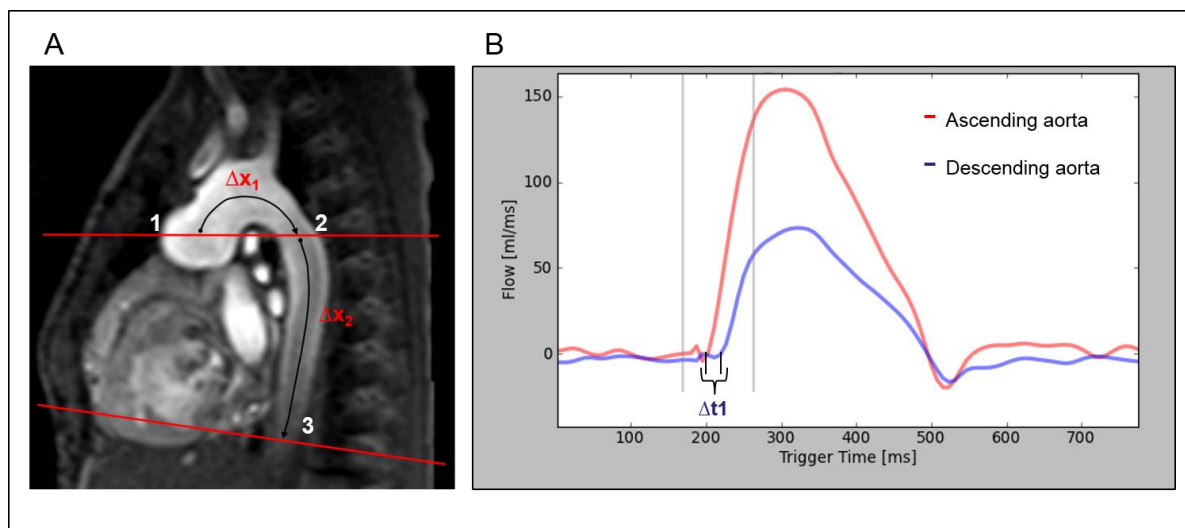


Abb. 25: Bestimmung der PWV:¹⁴⁸ Der sagittal angulierte Schnitt aus einer Cine-Sequenz der Aorta (sog. „Candy cane“) (A) zeigt eine schematische Darstellung der Schnittebenen zur Messung der Blutflüsse in der Aorta mittels Phasenkontrastaufnahmen. Die Bestimmung der aortalen Blutflüsse erfolgte an 3 Messpunkten: (1) Aorta ascendens (AAo), (2) proximale Aorta descendens (DAo) auf Höhe der Bifurkation der Pulmonalarterien, (3) DAo auf Zwerchfellhöhe. Um die PWV zu bestimmen, wurde die Distanz zwischen der AAo und der proximalen DAo (Δx_1 – PWV1) als auch zwischen der proximalen DAo und der DAo auf Zwerchfellhöhe (Δx_2 - PWV2) gemessen. Das Diagramm (B) zeigt die zeitlichen Verläufe der Blutflusskurven in der AAo und DAo auf Höhe der Pulmonalarterienbifurkation. Die Zeitverzögerung bzw. Differenz (Δt) zwischen beiden Kurven wurde mittels der Kreuzkorrelationsmethode¹⁵¹ bestimmt und die PWV gemäß der bereits beschriebenen Formel berechnet: $\Delta x/\Delta t$.

2.2.4.3 Dehnbarkeit (Distensibilität)

Die Distensibilität der Aorta ist ein Maß für die Fähigkeit der Aortenwand sich bei steigendem intraluminalen Druck während der Systole zu erweitern und die absorbierte Energie im Verlauf der Systole während der Diastole wieder in Form von kinetischer Energie auf die intraluminale Blutsäule zu übertragen. Pathologische Veränderungen der Aortenwand können die Steifigkeit der Aorta erhöhen und somit die Dehnbarkeit reduzieren.

Die Dehnbarkeit der „Neo-Aorta“ und der thorakalen Aorta wurde mittels axialer Cine-MRT-Aufnahmen an denselben vier Messpunkten ermittelt wie die bereits beschriebenen Querschnittsflächen (Abb. 23). Zur Bestimmung der aortalen Dehnbarkeit wurden die Querschnittsflächen in der Systole und Diastole, d. h. bei maximaler und minimaler Ausdehnung gemessen. Die Distensibilität wird mit folgender Gleichung definiert:

$$\text{Distensibilität } [10^{-3} \text{ mmHg}^{-1}] = (A_{\max} - A_{\min}) / [A_{\min} \times (P_{\max} - P_{\min})],^{153}$$

wobei A_{\max} und A_{\min} die maximale und minimale aortale Querschnittsfläche und P_{\max} und P_{\min} den systolischen und diastolischen Blutdruck darstellen. Nicht invasive Blutdruckmessungen während der MRT-Untersuchung wurden mittels eines MRT-kompatiblen Monitors (Invivo PrecessTM 3160, Invivo, Orlando, USA) unter Platzierung der Manschette im Bereich des rechten Oberarmes erhoben.

2.3 Statistische Methoden

Die Daten wurden in einer EXCEL-Tabelle (Microsoft, Seattle, Vereinigte Staaten) erfasst. Die statistische Analyse erfolgte mit den Statistikprogrammen SPSS (Version 21, IBM, Armonk, Vereinigte Staaten), MedCalc® (Version 12.0.4.0, Mariakerke, Belgien) und dem Programm R (R version 3.1.2, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich URL: <http://www.R-project.org>). Für die Beschreibung der Messwerte wurden die folgenden Maßzahlen nach den Subtypen getrennt (zwei bzw. vier Untergruppen) berechnet: Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung, Median und die Quartile. Für die graphische Darstellung wurden Box-Whisker-Plots gewählt. Da die Verteilung der Messwerte in den Untergruppen vielfach signifikante Abweichungen von dem Modell einer Normalverteilung aufwies (Kolmogorov-Smirnov-Test), erfolgte der Vergleich mit dem U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon für zwei unabhängige Stichproben (z. B. Patienten- vs. Kontrollgruppe) bzw. mit der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis für mehr als zwei unabhängige Stichproben (z. B. beim Vergleich der vier anatomischen Subgruppen). Für den Vergleich von abhängigen Stichproben wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben angewandt. Da der Subtyp MA/AS mit nur sechs Fällen auftrat, fand diese Gruppe bei den meisten statistischen Vergleichen keine Berücksichtigung. Korrelationen zwischen den einzelnen Variablen wurden über dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (*Spearman's Rho*) erhoben. Alle Vergleichstests erfolgten zweiseitig und es wurde ein einheitliches Signifikanzniveau von 5 % angenommen. Bei Vergleichen der regionalen Perfusionsunterschiede in den HLHS-Subgruppen erfolgte eine Adjustierung der P-Werte nach Bonferroni. Zur Analyse der myokardialen Perfusion in den myokardialen Segmenten wurde ein gemischtes lineares Modell (auch "linear mixed-effects" Modell genannt) verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Charakteristika der Studienpopulation

Aus den MRT-Untersuchungen lagen Ergebnisse von insgesamt 132 Kindern vor. 110 Kinder entstammten dem Patientenkollektiv, 22 Kinder gehörten der Kontrollgruppe herzgesunder Probanden an.

Zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung zeigte sich bei drei Patienten eine mittelgradige oder schwere Neoarteninsuffizienz und bei drei Patienten eine mittelgradige oder schwere Trikuspidalinsuffizienz. In diesen Fällen konnte von einer veränderten Hämodynamik während Systole und Diastole mit zu vermutender Relevanz auf die koronare Perfusion ausgegangen werden. Aus diesem Grund wurden diese insgesamt sechs Patienten von der weiteren Auswertung und dem Vergleich mit der Kontrollgruppe ausgeschlossen.

Die Stichproben der Patienten- und Kontrollgruppe wurden gegenübergestellt und ließen sich hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung, Gewicht, Größe und Körperoberfläche zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchungen miteinander vergleichen (Tab. 1).

	Patientengruppe (n=104)	Kontrollgruppe (n=22)	p-Wert
Geschlecht			
Männlich	70 (67,3 %)	12 (54,5 %)	n. s.
Weiblich	34 (32,7 %)	10 (45,5 %)	n. s.
Alter [Jahren]	5,93 ±2,89	6,49 ±4,37	n. s.
Gewicht [kg]	20,81 ±9,65	28,19 ±18,71	0,039
Länge [cm]	112,12 ±17,78	117,95 ±27,81	n. s.
Körperoberfläche [m²]	0,80 ±0,24	0,94 ±0,41	0,033

Tab. 1: Charakteristika der Studienpopulation. Gegenüberstellung der HLHS-Patienten und Kinder der Kontrollgruppe. Angaben in Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD). Die Berechnung des p-Wertes bei der Geschlechterverteilung erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test und bei allen übrigen Parametern mittels Mann-Whitney-Test.

3.2 HLHS – Patientencharakteristika

3.2.1 Gesamtkollektiv

Das mediane Alter der HLHS-Patienten bei der MRT-Untersuchung betrug 4,83 (2,88 – 17,78) Jahre. Die Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs zeigte ein Verhältnis von 67,3 % männlichen zu 32,7 % weiblichen Probanden. Alle HLHS-Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung in der Fontan-Zirkulation. Die komplettierende palliative Operation im Rahmen einer TCPC erfolgte im Median mit einem Alter von 2,59 (1,10 – 5,45) Jahren. Während der gesamten palliativen Versorgung erhielten 20 (19,23 %) Patienten ein- oder mehrmalige Rekonstruktionen der Trikuspidalklappe. Ein Gesamtüberblick der operativen Palliativtherapie liefert Tabelle 2.

	Median	Minimum	Maximum
mod. Norwood	6 [Tage]	2 [Tage]	52 [Tage]
Hemifontan/Glenn	4,07 [Monate]	1,13 [Monate]	1,70 [Jahre]
Fontan (TCPC)	2,45 [Jahre]	1,10 [Jahre]	5,45 [Jahre]

Tab. 2: Palliative Operationsschritte. Angabe von Median, Minimum und Maximum.

Neben der MRT-Untersuchung fand im gleichen Aufenthalt in der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein bei 85 (81,7 %) Patienten eine Herzkatheteruntersuchung statt. Alle Patienten erhielten routinemäßig eine Echokardiographie, ein 12-Kanal- und ein Langzeit-EKG. Eine Zusammenfassung dieser Befunde und weitere Komplikationen, die nach der Komplettierung des Fontan-Kreislaufs zum Zeitpunkt des MRT-Scans zu beobachten waren, sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Die pulsoxymetrisch ermittelte Sauerstoffsättigung betrug im Median 90 % (79-99 %). Der mediane Hämatokrit-Wert lag bei 42 % (31-53 %).

	Patienten [n]	
verschlossene Fenestration	28	(26,9 %)
interventionell	22	
spontan	6	
diastolische RV-Funktionsstörung	11	(10,6 %)
leichte Neoaorteninsuffizienz	59	(56,7 %)
leichte Trikuspidalinsuffizienz	88	(84,6 %)
hochgradige Herzrhythmusstörungen	-	
Sinusknotendysfunktion	8	(7,7 %)
Eiweißverlustenteropathie (PLE)	3	(2,9 %)
Bronchitis fibroplastica	2	(1,9 %)

Tab. 3: Klinische Befunde zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung.

Im Rahmen der Nachuntersuchung von Kindern mit HLHS wurden in der Herzkatheteruntersuchung u. a. Daten zur Ventrikelfunktion (speziell Druck-Volumen-Kurven mittels Conductance-Katheter) sowie Daten zum Typ der Koronarversorgung (selektive Darstellung der nativen Aorta und der Koronararterien) gewonnen (Abb. 26).

Es zeigte sich, dass bei allen Patienten die Koronararterien regelrecht aus der hypoplastischen Aortenwurzel entsprangen. Im Gegensatz zur Normalpopulation war eine Dominanz der linken Koronararterie (LCA) zu beobachten. Ein signifikanter Unterschied in den Versorgungstypen der Subgruppen bestand nicht. Die Subgruppe ohne LV-Lumen (MA/AA) wies die kleinsten nativen Aortendiameter aller Subgruppen auf. Diese Ergebnisse korrelieren mit den von Hansen *et al.* 2012 bereits beschriebenen Verhältnissen.¹⁴

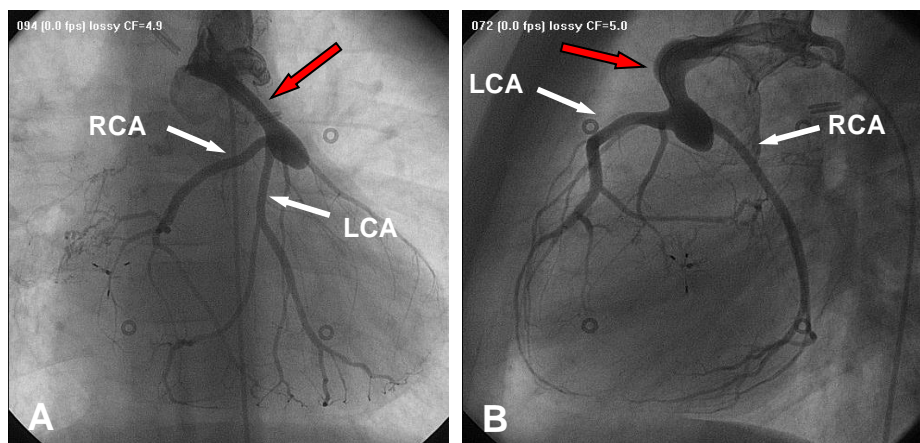


Abb. 26: Biplane kardiale Röntgen-Durchleuchtungsaufnahmen. Selektive Injektion von KM in die native Aorta eines 4-jährigen Kindes mit HLHS. In der Frontalebene (A) sowie in der Seitenaufnahme (B) sind die native Aorta (rote Pfeile) und die Koronaranatomie deutlich zu erkennen (LCA, RCA).

Zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung zeigten 20 (19,2 %) Patienten klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz. Die ersten Herzinsuffizienzzeichen nach der komplettierenden Fontan-Operation (TCPC) traten in einem Medianalter von 4,87 (2,93 – 12,78) Jahren und mit einem medianen zeitlichen Abstand zur Operation von 1,32 (0,55 – 7,33) Jahren auf. Ein Teil des Patientenkollektivs war zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung auf herzwirksame und/oder antikoagulatorische Medikation angewiesen (Tab. 4). Die herzwirksame Dosis wurde für folgende verabreichte Medikamente festgelegt:

Diuretika: Spironolacton ab 3 mg/kg/d; Furosemid ab 1 mg/kg/d
 ACE-Hemmer: Enalapril ab 0,2 mg/kg/d; Captopril ab 1 mg/kg/d
 Beta-Blocker: Metoprolol ab 1 mg/kg/d

	Patienten [n]	
herzwirksame Arzneimittel (gesamt)	27	(26,0 %)
Diuretika	7	(6,7 %)
ACE-Hemmer	19	(18,3 %)
β-Blocker	7	(6,7 %)
ASS	82	(78,9 %)
Marcumar	16	(15,4 %)

Tab. 4: Medikation Patientengruppe zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung

3.2.2 Subgruppen des HLHS-Kollektivs

Innerhalb des Patientenkollektivs fand sich folgende Aufteilung in die anatomischen Subgruppen des HLHS: Bei insgesamt 62 Patienten lag ein rudimentäres linksventrikuläres Cavum vor. In dieser Gruppe waren 6 Patienten der anatomischen Subgruppe mit Mitralstenose/Aortenatresie (MA/AS), 27 der Subgruppe mit Mitralstenose/Aortenatresie (MS/AA) und 29 der Subgruppe mit Mitralstenose/Aortenstenose (MS/AS) zuzuordnen. 42 Patienten wiesen die anatomische Subgruppe Mitralatresie/Aortenatresie (MA/AA) auf und bildeten damit definitionsgemäß die Subgruppe ohne LV-Cavum (siehe Abb. 27).

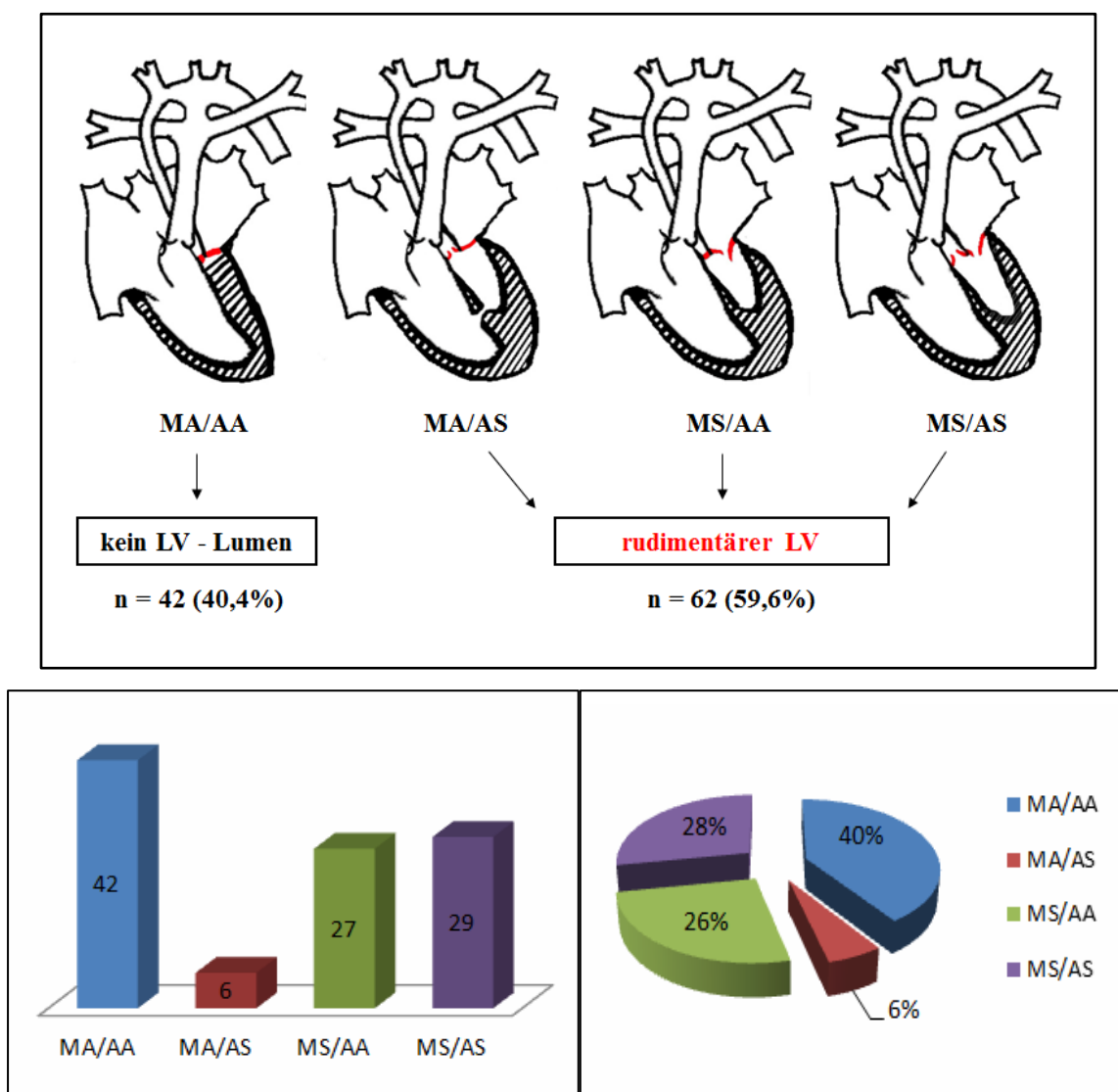


Abb. 27: Graphische Darstellung der Verteilung der anatomischen HLHS-Subgruppen.

In Tabelle 5 wurden HLHS-Patienten ohne und mit rudimentärem linksventrikulären Cavum gegenübergestellt und hinsichtlich der Parameter Alter, Gewicht, Größe und Körperoberfläche zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung verglichen. Für keinen der Parameter ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen.

Patientengruppe	ohne LV-Cavum (n=42)	mit LV-Cavum (n=62)	p-Wert
Alter beim Scan [Jahre]	5,42 ±2,28	6,28 ±3,20	n. s.
Gewicht [kg]	19,4 ±8,5	21,8 ±10,3	n. s.
Länge [cm]	108,8 ±15,9	114,4 ±18,7	n. s.
Körperoberfläche [m²]	0,76 ±0,21	0,82 ±0,25	n. s.

Tab. 5: Deskriptive Beschreibung der HLHS-Patienten ohne und mit rudimentärem LV. Angaben in MW ± SD. Berechnung der p-Werte mittels Mann-Whitney-Test.

Für die anatomischen Subgruppen wurden ebenfalls Alter, Gewicht und Körperoberfläche zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung verglichen (siehe Tab. 6). Auch bei der Aufteilung in diese Subgruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Patientengruppe	MA/AA (n=42)	MA/AS (n=6)	MS/AA (n=27)	MS/AS (n=29)	p-Wert
Alter beim Scan [Jahre]	5,42 ±2,28	7,61 ±5,05	5,63 ±2,64	6,61 ± 2,91	n. s.
Gewicht [kg]	19,4 ±8,5	25,1 ±11,1	19,2 ± 6,4	22,5 ±10,9	n. s.
Größe [cm]	108,8 ±15,9	122,3 ±24,4	110,4 ± 15,7	115,0 ±17,7	n. s.
Körperoberfläche [m²]	0,76 ±0,21	0,92 ±0,29	0,77 ± 0,18	0,84 ±0,25	n. s.

Tab. 6: Deskriptive Beschreibung der anatomischen Subgruppen des HLHS-Kollektivs. Angaben in MW ± SD. Berechnung der p-Werte mittels Kruskal-Wallis-Test.

3.3 Myokardiale Perfusionsuntersuchungen

3.3.1 Globale myokardiale Perfusion

In der Gruppe der 104 HLHS-Patienten wurde bei 93 Patienten (89,4 %) eine Perfusionsuntersuchung in Ruhe und bei 88 Patienten (84,6 %) eine Perfusionsuntersuchung unter Stress mit Adenosin durchgeführt. Bei insgesamt 79 Patienten (76,0 %) konnte sowohl eine Ruhe- als auch eine Stressperfusionsuntersuchung durchgeführt und myokardiale Perfusionsreserven (MPR) berechnet werden. Während der Stressperfusionsuntersuchungen mit Adenosin klagte keiner der Patienten über Brustschmerz und es war bei keinem der Patienten ein anhaltender AV-Block zu beobachten.

Bei den HLHS-Patienten war während der Stressperfusion im Vergleich zur Ruheperfusion ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz um durchschnittlich 21 % zu beobachten ($p < 0,0001$). Eine signifikante Veränderung des Blutdrucks konnte zumindest während der Akquisition der MRT-Bilder nach Gabe des Adenosins nicht beobachtet werden. Tabelle 7 zeigt die Vitalparameter der Patienten bei Rest- und Stressperfusion.

	Ruheperfusion (n = 93)	Stressperfusion (n = 88)	p-Wert
Herzfrequenz [1/min]	76 ±17	93 ±16	< 0,0001
Syst. Blutdruck [mmHg]	82 ±13	82 ±13	n. s.
Diast. Blutdruck [mmHg]	43 ±9	43 ±10	n. s.
Art. Mitteldruck [mmHg]	59 ±10	60 ±11	n. s.

Tab. 7: Vitalparameter der HLHS-Patienten während der Ruhe- und Stressperfusion. Angaben in MW ± SD. Berechnung der p-Werte mittels Wilcoxon-Test.

3.3.1.1 Vergleich der HLHS-Patienten mit den gesunden Kontrollen

Tabelle 8 und 9 zeigen die erhobenen globalen myokardialen Blutflüsse (MBF) in Ruhe und unter Stress sowie die MPR bei HLHS-Patienten mit systemischem RV im Vergleich mit dem LV bzw. RV der herzgesunden Probanden. Sowohl der globale MBF unter Stress als auch die MPR waren bei HLHS-Patienten ($2,62 \pm 0,79$) im Vergleich zum LV ($3,44 \pm 1,09$) oder RV ($4,13 \pm 1,21$) des herzgesunden Vergleichskollektivs signifikant reduziert. Der MBF in Ruhe war im Vergleich zum LV der Kontrollgruppe signifikant reduziert. In Abbildung 28 bis 31 sind diese Ergebnisse mittels Box-Whisker-Plots graphisch dargestellt.

	HLHS-Patienten (n=104)	Kontrollgruppe (LV) (n=20)	p-Wert
MBF(Ruhe-global)*	0,72 ±0,14 (n=93)	0,95 ±0,17	< 0,0001
MBF(Stress-global)*	1,84 ±0,57 (n=88)	3,15 ±0,77	< 0,0001
MPR(global)	2,62 ±0,79 (n=79)	3,44 ±1,09	0,001

Tab. 8: Globale myokardiale Perfusion bei HLHS-Patienten mit systemischem RV und dem LV herzgesunder Probanden. Angaben in MW ± SD. Berechnung der p-Werte mittels Mann-Whitney-Test. *[ml/min/g]

	HLHS-Patienten (n=104)	Kontrollgruppe (RV) (n=6)	p-Wert
MBF(Ruhe-global)*	0,72 ±0,14 (n=93)	0,79 ±0,17	0,209
MBF(Stress-global)*	1,84 ±0,57 (n=88)	3,14 ±0,57	< 0,001
MPR(global)	2,62 ±0,79 (n=79)	4,13 ±1,21	0,005

Tab. 9: Globale myokardiale Perfusion bei HLHS-Patienten mit systemischem RV und dem RV herzgesunder Probanden. Angaben in MW ± SD. Berechnung der p-Werte mittels Mann-Whitney-Test. *[ml/min/g]

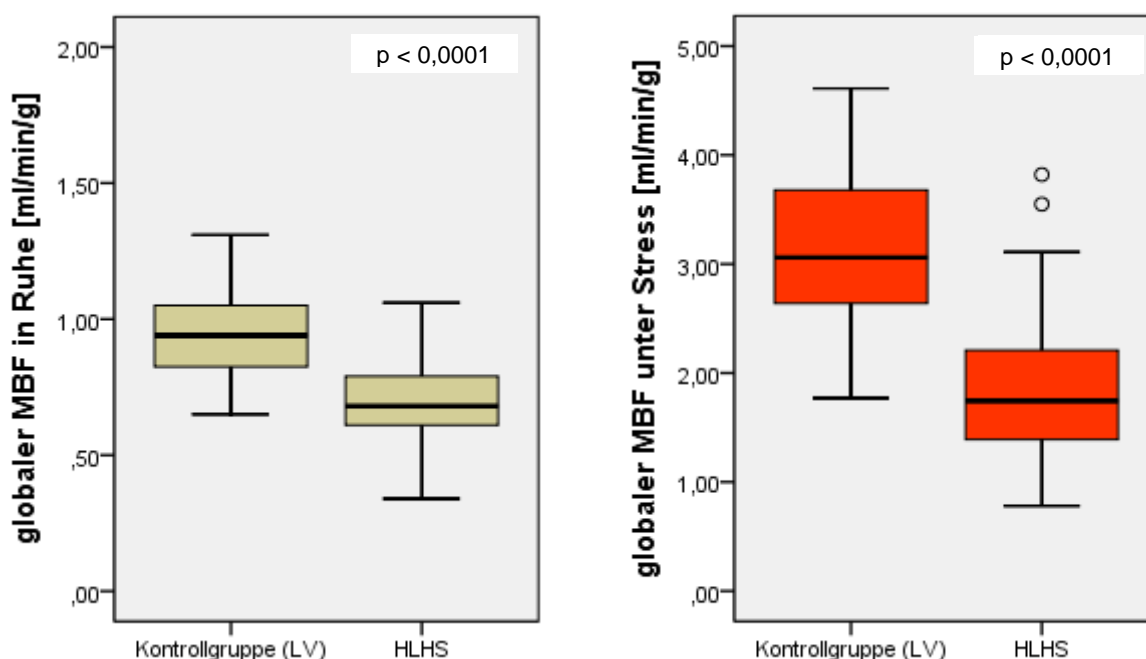


Abb. 28: Globaler MBF [ml/min/g] in Ruhe und bei maximaler Hyperämie des systemischen RV bei HLHS-Patienten und dem LV herzgesunder Probanden. Berechnung der p-Werte mittels Mann-Whitney-Test.

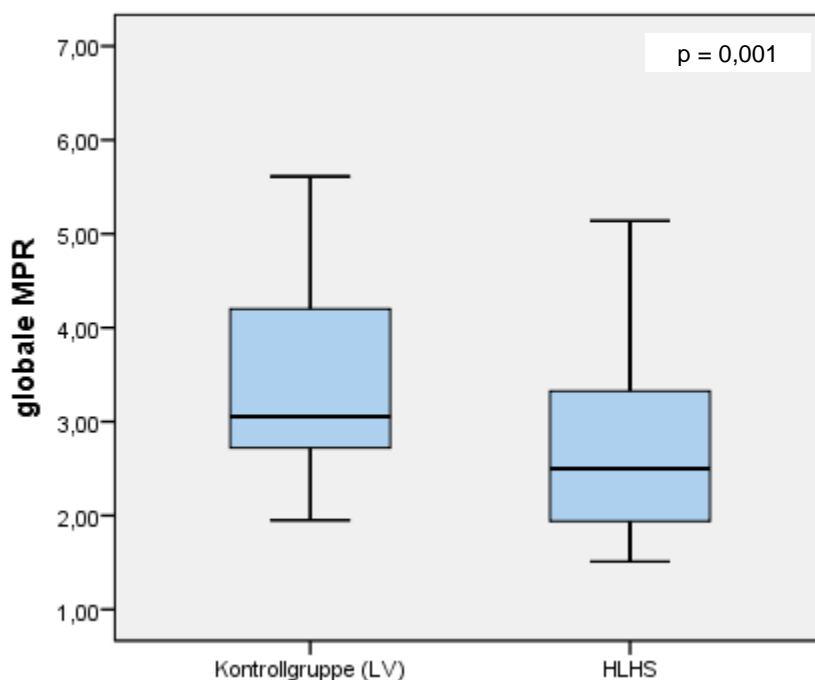


Abb. 29: Globale MPR des systemischen RV bei HLHS-Patienten und des LV herzgesunder Probanden. Berechnung des p-Wertes mittels Mann-Whitney-Test.

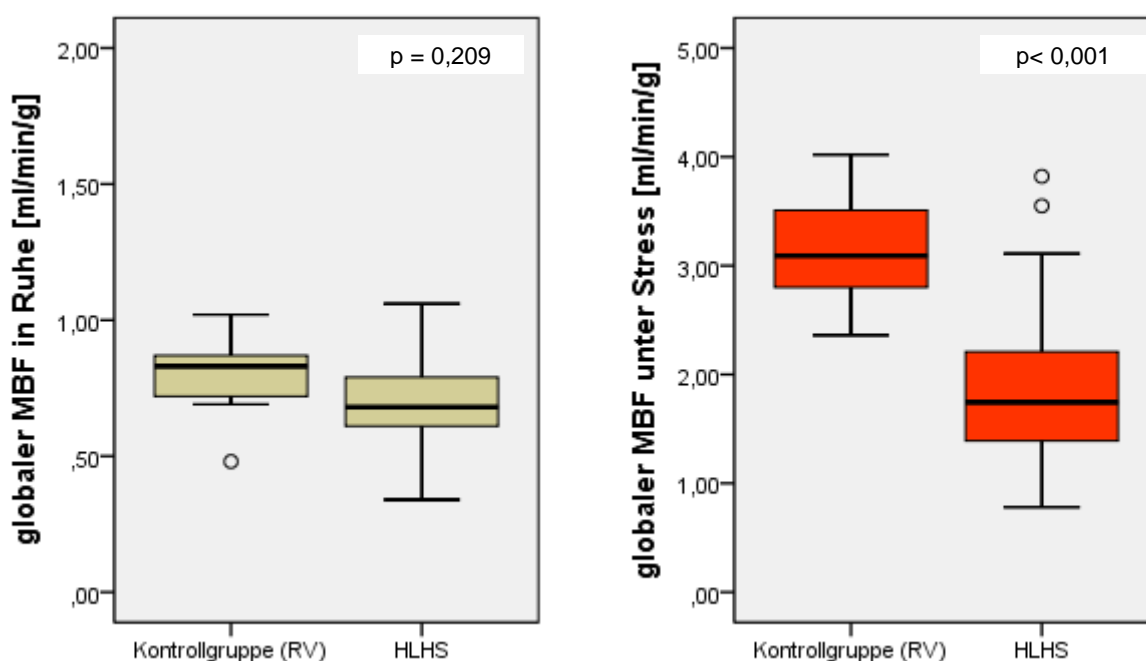


Abb. 30: Globaler MBF [ml/min/g] in Ruhe und bei maximaler Hyperämie des systemischen RV bei HLHS-Patienten und dem RV herzgesunder Probanden. Berechnung der p-Werte mittels Mann-Whitney-Test.

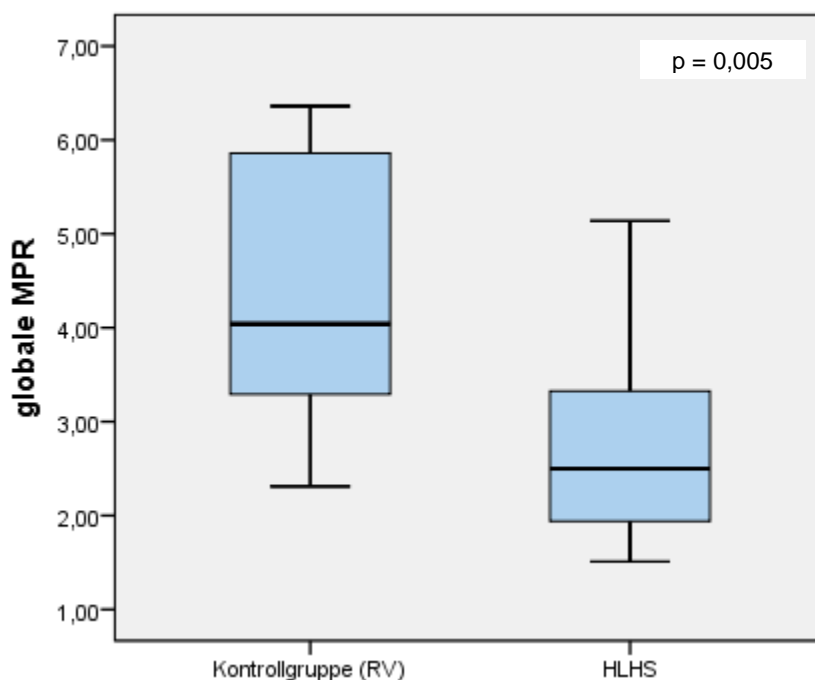


Abb. 31: Globale MPR des systemischen RV bei HLHS-Patienten und des RV herzgesunder Probanden. Berechnung des p-Wertes mittels Mann-Whitney-Test.

3.3.1.2 Vergleich der HLHS-Subgruppen

Die globalen MBF in Ruhe und unter Stress sowie die MPR bei HLHS-Patienten ohne und mit rudimentärem linksventrikulärem Cavum wurden verglichen. Für alle Parameter der globalen myokardialen Perfusion war kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Subgruppen festzustellen (siehe Tab. 10 und Abb. 32 / 33).

	ohne LV-Cavum (n=42)	mit LV-Cavum (n=62)	p-Wert
MBF(Ruhe-global)*	0,73 ±0,14 (n=39)	0,71 ±0,14 (n=54)	0,767
MBF(Stress-global)*	1,97 ±0,64 (n=33)	1,77 ±0,52 (n=55)	0,129
MPR(global)	2,77 ±0,91 (n=31)	2,53 ±0,69 (n=48)	0,296

Tab. 10: Globale myokardiale Perfusion: HLHS-Patienten ohne und mit rudimentärem LV. Angaben in MW ± SD. Die p-Werte wurden mittels Mann-Whitney-Test berechnet.
*[ml/min/g]

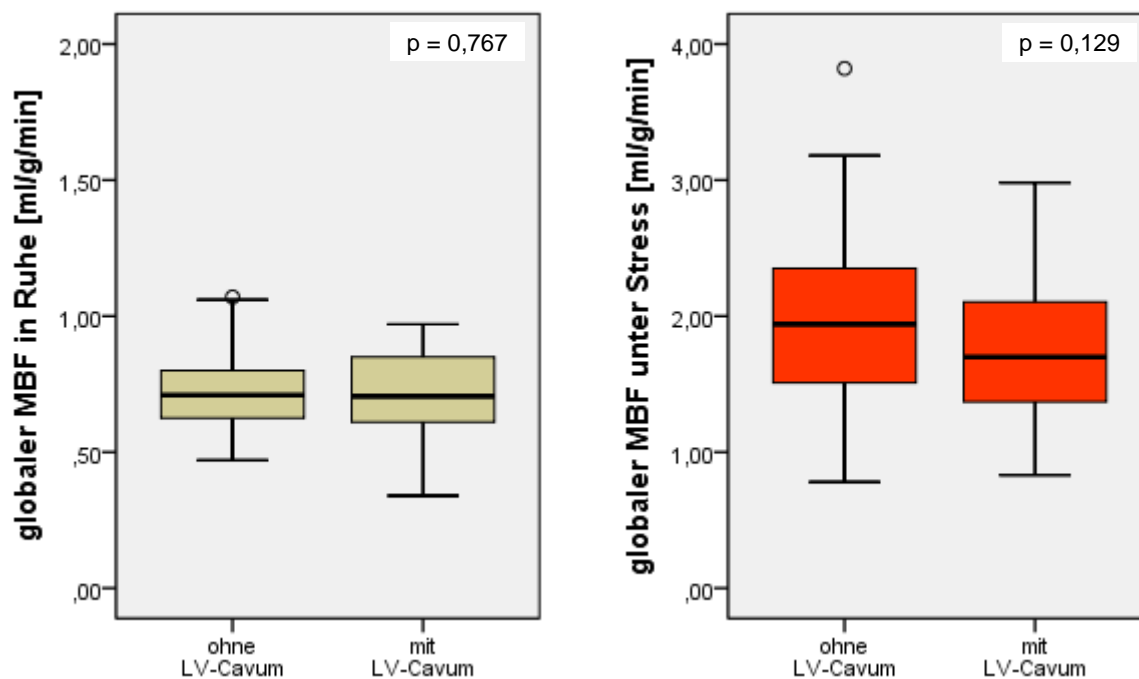


Abb. 32: Globaler MBF in Ruhe und bei maximaler Hyperämie bei HLHS-Patienten ohne und mit rudimentärem LV. Berechnung der p-Werte mittels Mann-Whitney-Test.

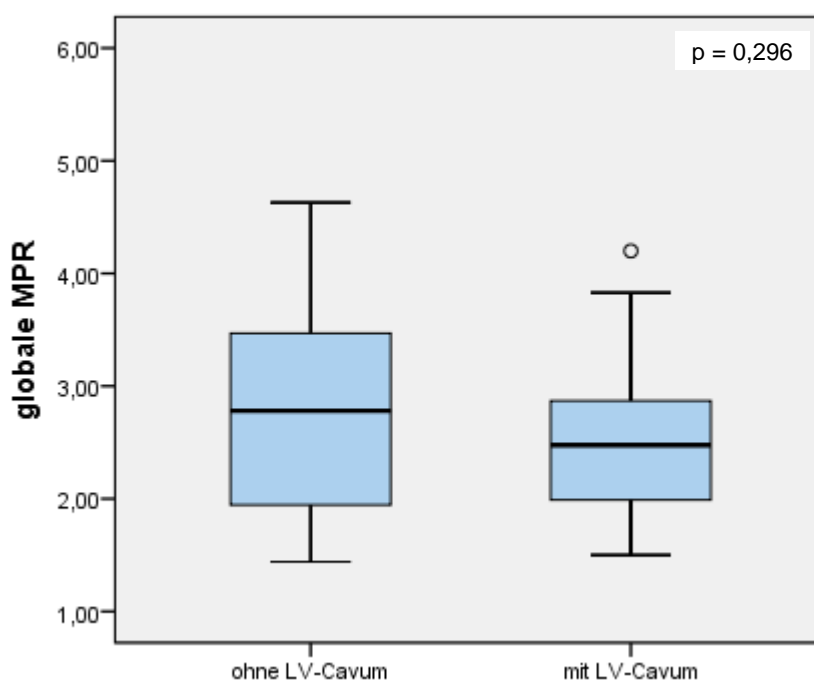


Abb. 33: Globale MPR bei HLHS-Patienten ohne und mit rudimentärem LV. Berechnung des p-Wertes mittels Mann-Whitney-Test.

Auch bei der Unterteilung in die vier anatomischen Subgruppen zeigten sich für die globalen MBF in Ruhe und unter Stress und die globale MPR keine signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 11 und. Abb. 34 / 35). Aufgrund der zu geringen Fallzahl wurde die Subgruppe MA/AS nicht in die Berechnung des p-Werts einbezogen.

	MA/AA (n=42)	MA/AS (n=6)	MS/AA (n=27)	MS/AS (n=29)	p-Wert
MBF(Ruhe-global)*	0,73 ±0,14 (n=39)	0,67 ±0,13 (n=3)	0,67 ± 0,14 (n=24)	0,73 ±0,15 (n=27)	0,759
MBF(Stress-global)*	1,97 ±0,64 (n=33)	1,69 ±0,74 (n=3)	1,65 ±0,49 (n=25)	1,88 ±0,53 (n=27)	0,184
MPR(global)	2,77 ±0,91 (n=31)	2,66 (n=1)	2,35 ±0,54 (n=22)	2,68 ±0,79 (n=25)	0,437

Tab. 11: Globale myokardiale Perfusion: Anatomische Subgruppen der HLHS-Patienten. Angaben in MW ± SD. Berechnung der p-Werte mittels Kruskal-Wallis-Test. *[ml/min/g]

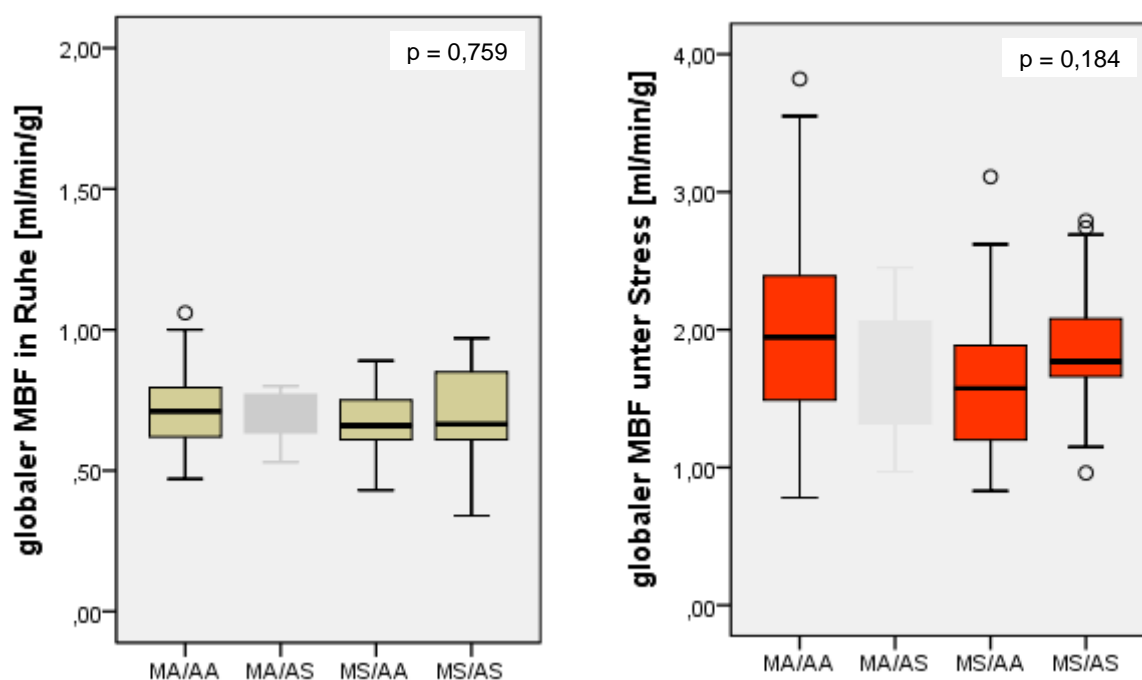


Abb. 34: Globaler MBF [ml/min/g] in Ruhe und bei maximaler Hyperämie in den verschiedenen anatomischen HLHS-Subgruppen. Die Subgruppe MA/AS wurde aufgrund geringer Fallzahlen (n=3) nicht berücksichtigt.

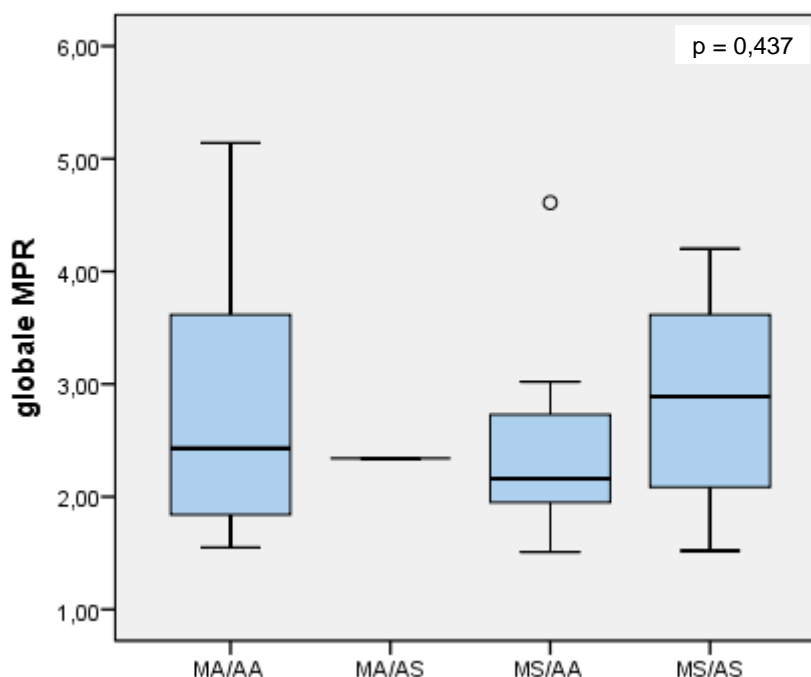


Abb. 35: Globale MPR in den verschiedenen anatomischen HLHS-Subgruppen. Die Subgruppe MA/AS wurde aufgrund geringer Fallzahlen (n=1) nicht berücksichtigt.

3.3.2 Regionale myokardiale Perfusion bei HLHS-Patienten

3.3.2.1 Vergleich der HLHS-Subgruppen

Um regionale Perfusionsunterschiede in den HLHS-Subgruppen darzustellen, erfolgte sowohl ein Vergleich der einzelnen vier Myokardsegmente (Segment 1-4) als auch der Vergleich eines Quotienten der Perfusion im Bereich des Septums (posteriore Segment 1) und der Vorderwand (anteriores Segment 3).

Die quantitative Analyse der regionalen Myokardperfusion zeigte, dass die HLHS-Subgruppen mit einem rudimentären linksventrikulären Cavum (Mitralstenose/Aortenatresie, Mitralstenose/Aortenstenose und Mitralatresie/Aortenstenose) eine inhomogene Ventrikelperfusion aufwiesen. Bei Patienten mit LV-Cavum war sowohl der MBF unter Stress im Bereich des Septums (posteriore Segment 1) als auch die MPR signifikant reduziert. Des Weiteren konnte beim MBF unter Stress wie auch bei der MPR ein signifikant reduziertes Verhältnis zwischen Septum (posteriore Segment 1) und Vorderwand des rechten Ventrikels (anteriores Segment 3) festgestellt werden. In allen übrigen Segmenten war der MBF unter Stress und auch die MPR bei den HLHS-Patienten

mit LV-Cavum reduziert, es zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zur Gruppe ohne Cavum (siehe Tab. 13 und Abb. 36/37)

	ohne LV-Cavum (n=42)	mit LV-Cavum (n=62)	p-Wert
MBF(Ruhe)* Seg. 1 (post./Septum)	0,72 ±0,16 (n=38)	0,74 ±0,17 (n=54)	0,884
MBF(Ruhe)* Seg. 2 (inferior)	0,73 ±0,19 (n=39)	0,68 ±0,16 (n=53)	0,910
MBF(Ruhe)* Seg. 3 (ant./remote)	0,72 ±0,15 (n=39)	0,70 ±0,15 (n=54)	1,0
MBF(Ruhe)* Seg. 4 (superior)	0,75 ±0,17 (n=33)	0,75 ±0,17 (n=43)	1,0
MBF(Ruhe)* ratio Seg. 1/3	1,01 ±0,21 (n=38)	1,06 ±0,18 (n=54)	0,156
MBF(Stress)* Seg. 1 (post./Septum)	1,98 ±0,64 (n=32)	1,65 ±0,57 (n=55)	0,024
MBF(Stress)* Seg. 2 (inferior)	1,97 ±0,70 (n=33)	1,82 ±0,54 (n=55)	0,792
MBF(Stress)* Seg. 3 (ant./remote)	1,87 ±0,61 (n=32)	1,84 ±0,63 (n=55)	1,0
MBF(Stress)* Seg. 4 (superior)	1,97 ±0,67 (n=26)	1,83 ±0,61 (n=44)	0,644
MBF(Stress)* ratio Seg. 1/3	1,05 ±0,18 (n=31)	0,93 ±0,21 (n=55)	0,028
MPR Seg. 1 (post./Septum)	2,82 ±0,95 (n=29)	2,28 ±0,79 (n=48)	0,026
MPR Seg. 2 (inferior)	2,85 ±1,08 (n=31)	2,68 ±0,73 (n=48)	1,0
MPR Seg. 3 (ant./remote)	2,70 ±0,94 (n=30)	2,63 ±0,80 (n=48)	1,0
MPR Seg. 4 (superior)	2,84 ±0,96 (n=24)	2,47 ±0,71 (n=36)	0,282
MPR ratio Seg. 1/3	1,05 ±0,21 (n=28)	0,88 ±0,19 (n=48)	0,002

Tab. 13: Regionale myokardiale Perfusion bei HLHS-Patienten ohne und mit rudimentärem LV-Cavum. Angaben in MW ± SD. Berechnung der p-Werte mittels Mann-Whitney-Test adjustiert nach Bonferroni. *[ml/min/g]

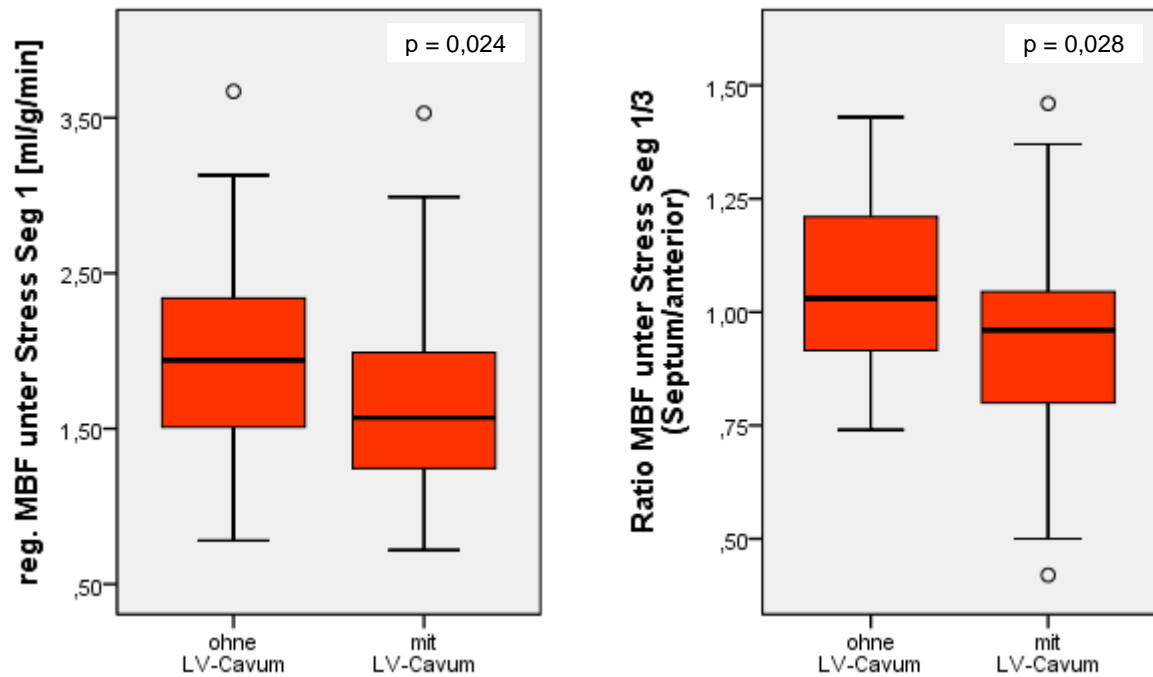


Abb. 36: Regionaler MBF unter Stress im Bereich des Septums sowie Verhältnis des MBF von Septum (posteriores Segment 1) zur RV-Vorderwand (anteriores Segment 3) bei HLHS-Patienten ohne und mit rudimentärem LV-Cavum.

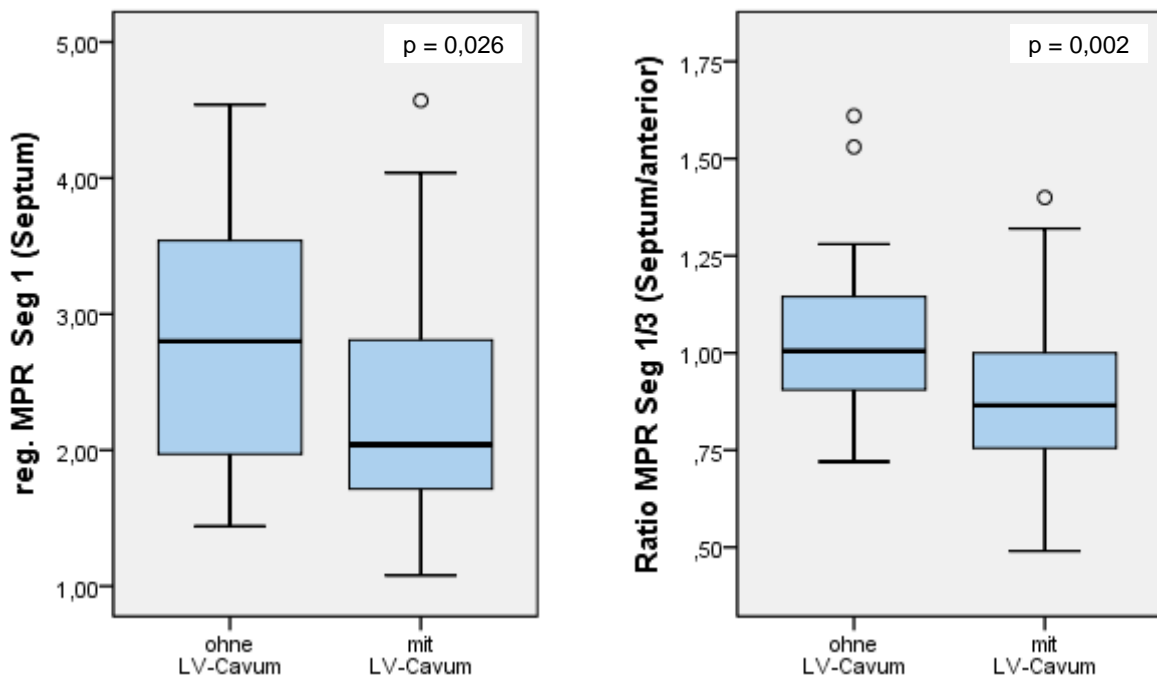


Abb. 37: Regionale MPR im Bereich des Septums sowie Verhältnis der MPR von Septum (posteriores Segment 1) zur RV-Vorderwand (anteriores Segment 3) bei HLHS-Patienten ohne und mit rudimentärem LV-Cavum.

Auch bei Betrachtung der vier anatomischen Subgruppen zeigte die quantitative Analyse der regionalen Myokardperfusion eine inhomogene rechtsventrikuläre Myokardperfusion. Insbesondere beim Subtyp MS/AA (Mitralstenose/Aortenatresie) ergab sich eine deutlich reduzierte Perfusion im Bereich des Septums (posteriores Segment 1). Dies zeigte sich in einer signifikant reduzierten MPR und einem signifikant reduzierten MBF unter Stress. Des Weiteren konnte sowohl beim MBF unter Stress als auch bei der MPR ein signifikant reduziertes Verhältnis zwischen Septum (posteriores Segment 1) und Vorderwand des rechten Ventrikels (anteriores Segment 3) beobachtet werden (siehe Tab. 14 und Abb. 38/39). Aufgrund einer zu geringen Fallzahl wurde die Subgruppe MA/AS (Mitralatresie/Aortenstenose) bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

	MA/AA (n=42)	MA/AS (n=6)	MS/AA (n=27)	MS/AS (n=29)	p-Wert
MBF(Ruhe)* Seg. 1	0,72 ±0,16 (n=38)	0,66 ±0,20 (n=3)	0,71 ±0,15 (n=24)	0,76 ±0,18 (n=27)	0,996
MBF(Ruhe)* Seg. 2	0,73 ±0,19 (n=39)	0,56 ±0,04 (n=3)	0,66 ±0,16 (n=24)	0,71 ±0,16 (n=26)	0,384
MBF(Ruhe)* Seg. 3	0,72 ±0,15 (n=39)	0,74 ±0,35 (n=3)	0,68 ±0,14 (n=24)	0,71 ±0,16 (n=27)	1,0
MBF(Ruhe)* Seg. 4	0,75 ±0,17 (n=33)	0,81 ±0,13 (n=3)	0,76 ±0,13 (n=18)	0,74 ±0,20 (n=22)	1,0
MBF(Ruhe)* Seg.1/3	1,01 ±0,21 (n=38)	0,90 ±0,08 (n=3)	1,06 ±0,21 (n=24)	1,08 ±0,16 (n=27)	0,142
MBF(Stress)* Seg. 1	1,98 ±0,64 (n=32)	1,74 ±0,74 (n=3)	1,42 ±0,46 (n=25)	1,85 ±0,60 (n=27)	0,012
MBF(Stress)* Seg. 2	1,97 ±0,70 (n=33)	1,75 ±0,84 (n=3)	1,77 ±0,52 (n=25)	1,88 ±0,55 (n=27)	1,0
MBF(Stress)* Seg. 3	1,87 ±0,61 (n=32)	1,70 ±0,87 (n=3)	1,81 ±0,70 (n=25)	1,90 ±0,54 (n=27)	1,0
MBF(Stress)* Seg. 4	1,97 ±0,67 (n=26)	1,34 ±0,92 (n=2)	1,77 ±0,50 (n=18)	1,92 ±0,62 (n=24)	1,0
MBF(Stress)* Seg.1/3	1,05 ±0,18 (n=31)	1,06 ±0,13 (n=3)	0,84 ±0,24 (n=25)	0,99 ±0,20 (n=27)	0,012
MPR Seg. 1 (post.)	2,82 ±0,95 (n=29)	2,13 (n=1)	2,03 ±0,60 (n=22)	2,51 ±0,89 (n=25)	0,048
MPR Seg. 2 (inf.)	2,85 ±1,08 (n=31)	2,37 (n=1)	2,62 ±0,54 (n=22)	2,73 ±0,89 (n=24)	0,943
MPR Seg. 3 (ant.)	2,70 ±0,94 (n=30)	2,06 (n=1)	2,49 ±0,66 (n=22)	2,77 ±0,90 (n=25)	0,581
MPR Seg. 4 (sup.)	2,84 ±0,96 (n=24)	3,03 (n=1)	2,26 ±0,54 (n=15)	2,61 ±0,81 (n=20)	0,250
MPR ratio Seg.1/3	1,05 ±0,21 (n=28)	1,03 (n=1)	0,83 ±0,17 (n=22)	0,92 ±0,21 (n=25)	0,009

Tab. 14: Regionale myokardiale Perfusion: Anatomische Subgruppen der HLHS-Patienten. Angaben in MW ± SD. Berechnung der p-Werte mittels Kruskal-Wallis-Test adjustiert nach Bonferroni. *[ml/min/g]

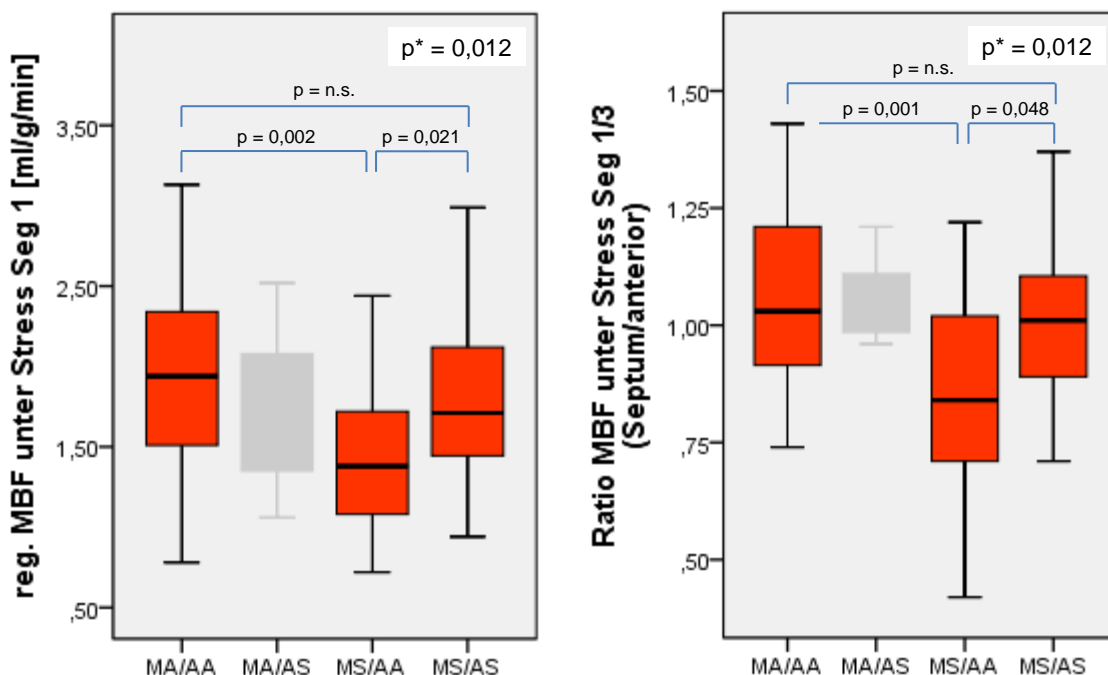


Abb. 38: Regionaler MBF unter Stress im Bereich des Septums sowie Verhältnis des MBF von Septum (posteriores Segment 1) zur RV-Vorderwand (anteriores Segment 3) in den anatomischen Subgruppen der HLHS-Patienten. Berechnung der Signifikanz mittels Kruskal-Wallis-Test (p^*), paarweiser Vergleich mittels Mann-Whitney-Test (p) adjustiert nach Bonferroni.

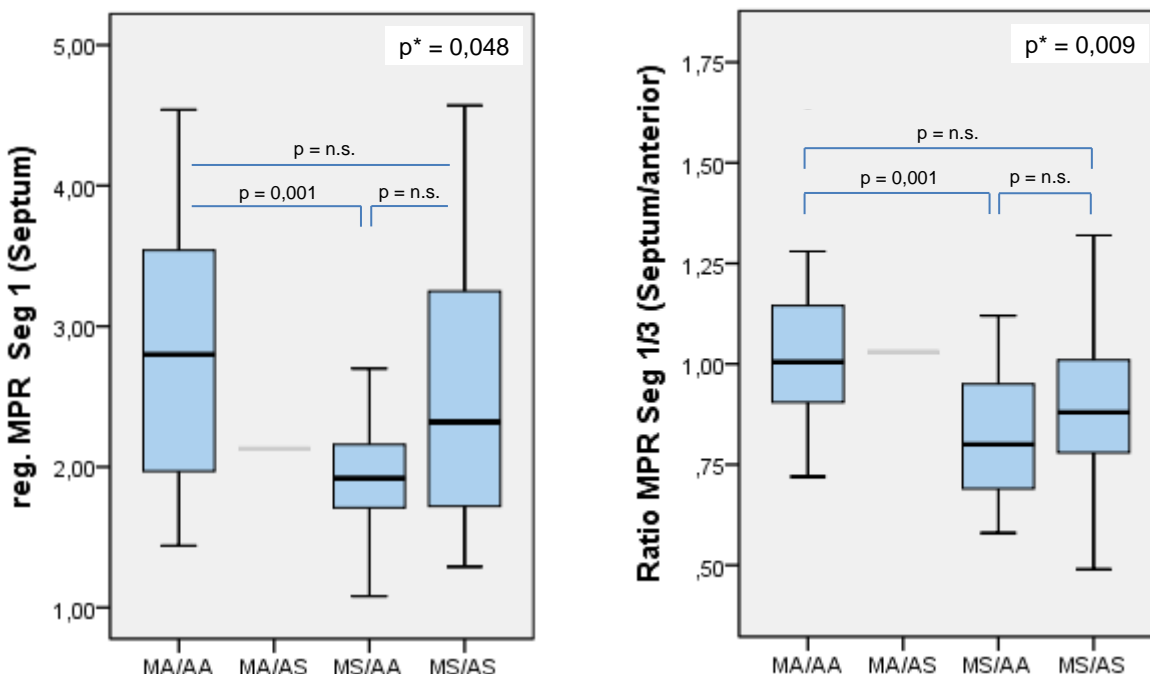


Abb. 39: Regionale MPR im Bereich des Septums sowie Verhältnis der MPR von Septum (posteriores Segment 1) zur RV-Vorderwand (anteriores Segment 3) in den anatomischen Subgruppen der HLHS-Patienten. Berechnung der Signifikanz mittels Kruskal-Wallis-Test (p^*), paarweiser Vergleich mittels Mann-Whitney-Test (p) adjustiert nach Bonferroni.

3.3.3 Analyse der regionalen myokardialen Perfusion mit gemischtem Modell ("linear mixed-effects model")

Zur Analyse der regionalen Perfusion in den myokardialen Segmenten und dessen Assoziation zur Ventrikelfunktion wurden die erhobenen Daten aller MRT-Untersuchungen während des Studienzeitraums mit einbezogen. Während der laufenden Studien erfolgte bei insgesamt 30 Patienten (30 %) eine weitere Verlaufsuntersuchung („Follow-up“). Diese fand im Mittel $5,1 \pm 1,33$ Jahre nach der Erstuntersuchung und einem medianen Alter der Patienten von 9,8 (5,1 – 19,4) Jahren statt. Zur Analyse der Daten wurde ein gemischtes lineares Modell (auch "linear mixed-effects model" genannt) verwendet, da wiederholte Messungen an jedem Patienten durchgeführt wurden. Für die „Fixed Effects“ im gemischten Modell wurden Alter, Geschlecht, Untersuchungszeitpunkt („Baseline“ oder „Follow-up“), myokardiales Segment und die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RV-EF) als Prädiktoren verwendet, um zu untersuchen, ob es eine Assoziation zwischen der myokardialen Perfusion und RV-Funktion gibt (d. h. unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und systematischen MBF Unterschieden zwischen myokardialen Segmenten, und „Baseline“ und „Follow-up“). Für die „Random Effekte“ (zufälligen Effekte, d. h. die Effekte unbeobachteter Heterogenität) wurden "Random Intercepts" verwendet. Diese zufälligen Effekte dienen als Platzhalter für die Effekte von unbeobachteten oder unzureichend gemessenen Kovariablen, die Korrelation zwischen Beobachtungen an den gleichen Beobachtungseinheiten verursachen. Die Analyse wurde mit dem "lme4" Packet für gemischte Modelle in R durchgeführt.

Das posteriore Segment 1 (Septum) diente als Referenzsegment. Signifikante Unterschiede der Ruhe- und Stressperfusion sowie der MPR zwischen den myokardialen Segmenten ließen sich nicht nachweisen. Jedoch war die Stressperfusion in den Follow-up-Messungen signifikant höher. Des Weiteren waren Stressperfusion und RV-EF signifikant assoziiert, unabhängig von Alter, Geschlecht, Zeitpunkt der Untersuchung und myokardialem Segment. Der Graph in Abb. 40 fasst die Daten und die Resultate der Analyse für das gemischte Modell zusammen. Aufgrund eines signifikant erhöhten MBF unter Stress im Follow-up wurden zwei Regressionslinien eingezeichnet, um die signifikante Assoziation zwischen Stressperfusion und RV-EF zu veranschaulichen, die unabhängig vom Zeitpunkt der MR-Untersuchung war. Die Konfidenzintervalle für die Regressionsgeraden wurden mit Hilfe der Parameterschätzer und zugehörigen Standardfehler für die Fixed Effects durch

posteriore Simulationen bestimmt (mit Zuhilfenahme des Packets „arm“ von Gelman et al in R; URL: <https://cran.r-project.org/web/packages/arm/arm.pdf>).

Als Schätzwerte für die “Fixed Effects” Parameter für die Stressperfusion erhielten wir:

Variable	Parameter-schätzer	Std. Fehler	Zahl der Freiheitsgrade	P-Wert	Signifikanz-indikator
(Intercept)	1.158580	0.273759	232	3.34e-05	***
Follow-up	0.363626	0.111141	162	0.00131	**
Segment 2 inferior	0.066127	0.053374	335	0.21623	
Segment 3 anterior	0.059624	0.053521	336	0.26606	
Segment 4 superior	0.065838	0.057716	339	0.25480	
Alter	0.003442	0.018115	100	0.84968	
männl. Geschlecht	-0.102924	0.115569	89	0.37555	
RV-EF	0.012200	0.004351	295	0.00538	**

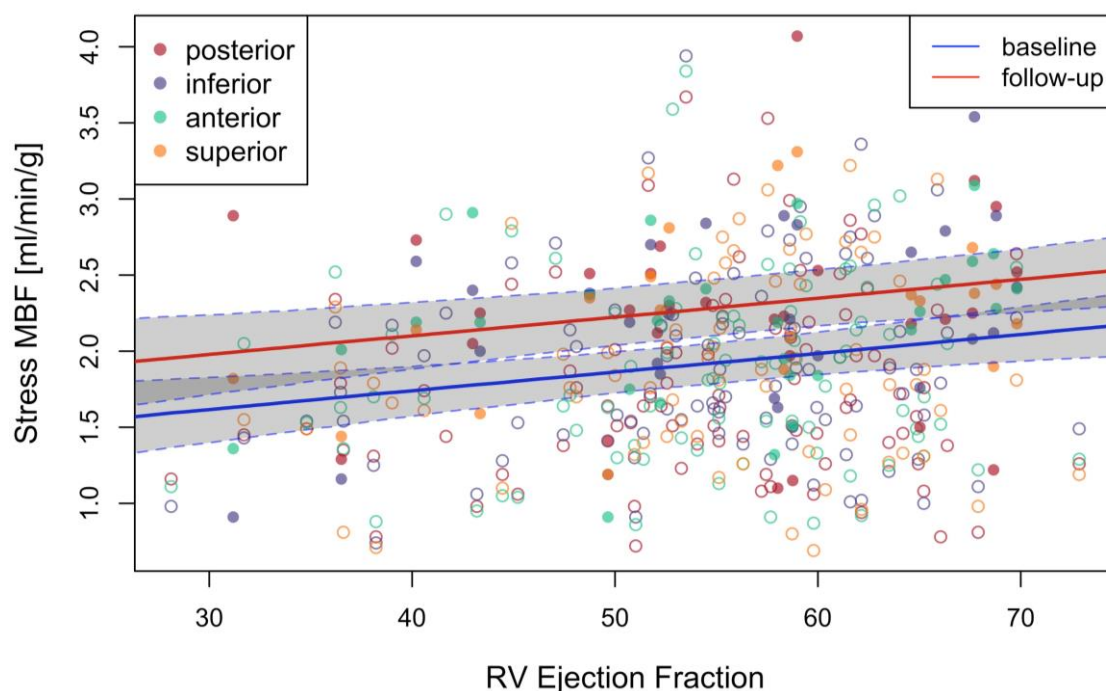


Abb. 40: Gemischtes lineares Modell: Korrelation des MBF unter Stress mit der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion. Berechnung mittels “linear mixed-effects” Modells unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Untersuchungszeitpunkt („Baseline“ oder „Follow-up“) und myokardialen Segment. Die gefüllten Zirkel stellen die Datenpunkte der Follow-up-Messungen dar. Die myokardialen Segmente werden durch unterschiedliche Farben gekennzeichnet.

3.4 Myokardiale Vitalitäts- und Strukturuntersuchungen

3.4.1 „Late Gadolinium Enhancement“ (LGE) – solide Fibrose

Insgesamt wurde bei 90 HLHS-Patienten eine MRT-Untersuchung zur Darstellung solider myokardialer Fibrose mittels Spätanreicherung (LGE) durchgeführt. Im Myokard des rechten Systemventrikels war visuell bei 8 Patienten (8,89 %) eine Spätanreicherung des KM im Sinne einer soliden Fibrose zu beobachten. Insgesamt zeigte sich in den wenigen beobachteten Fällen meist nur eine kleinfleckige Fibrose und es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zur regionalen myokardialen Perfusion in diesen Segmenten. Des Weiteren waren keine signifikanten regionalen Unterschiede in den anatomischen Segmenten des RV-Myokards zu beobachten. Auch zwischen den HLHS-Patienten mit und ohne rudimentärem LV-Cavum sowie zwischen den anatomischen Subgruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Tab. 15). Aufgrund geringer Fallzahlen von visuell erkennbarem LGE in der HLHS-Population wurden die quantitativ erhobenen Werte nicht mit in die Auswertung der Daten einbezogen.

	LGE – RV	p-Wert
HLHS (gesamt) (n=90)	8 (8,89 %)	
<i>myokardiale Regionen</i>		
Seg. 1 (post. / Septum)	3 (3,33 %)	} n. s.*
Seg. 2 (inferior)	2 (2,22 %)	
Seg. 3 (anterior)	4 (4,44 %)	
Seg. 4 (superior)	0	
<i>Subgruppen</i>		
mit LV-Lumen (n=57)	5 (8,77 %)	} n. s.*
ohne LV-Lumen (n=33)	3 (9,09 %)	
MA/AA (n=33)	3 (9,09 %)	} n. s.*
MA/AS (n=5)	0	
MS/AA (n=26)	2 (7,67 %)	
MS/AS (n=26)	3 (11,54 %)	

Tab. 15: Visuell zu beobachtende Spätanreicherung (LGE) im Bereich des rechten Systemventrikels in der gesamten HLHS-Population sowie eine Verteilung in den einzelnen RV-Segmenten und in den beschriebenen Subgruppen des HLHS-Kollektives. (* Chi-Quadrat nach Pearson)

Im Myokard des rudimentären LV zeigte sich visuell bei 12 Patienten (13,33 %) eine KM-Spätanreicherung (LGE). Im Gegensatz zum RV war das Auftreten von LGE im LV signifikant häufiger bei Patienten mit rudimentärem LV-Cavum zu beobachten. Signifikante Unterschiede zwischen den anatomischen Subgruppen waren nicht festzustellen (Tab. 16).

	LGE - LV	p-Wert
HLHS (gesamt) [n=90]	12 (13,33 %)	
<i>Subgruppen</i>		
mit LV-Lumen [n=57]	11 (17,74 %)	} 0,029*
ohne LV-Lumen [n=33]	1 (2,38 %)	
MA/AA [n=33]	1 (3,03 %)	} n. s.*
MA/AS [n=5]	0	
MS/AA [n=26]	5 (19,23 %)	
MS/AS [n=26]	6 (23,06 %)	

Tab. 16: Visuell zu beobachtende Spätanreicherung (LGE) im Bereich des rudimentären linken Ventrikelmyokards in der gesamten HLHS-Population sowie eine Verteilung des LGE in den beschriebenen Subgruppen des HLHS-Kollektivs. (* Chi-Quadrat nach Pearson)

3.4.2 „Extracellular Volume Fraction“ (ECV) – diffuse Fibrose

Insgesamt wurde im Verlauf der Studie bei 46 HLHS-Patienten eine kontrastmittelverstärkte T1-gewichtete Messung zur Bestimmung des Anteils des extrazellulären Volumens (ECV) im RV-Myokard durchgeführt. Dabei waren keine signifikanten regionalen Unterschiede in den Segmenten des rechtsventrikulären Myokards zu beobachten. Des Weiteren waren weder zwischen den HLHS-Patienten mit und ohne rudimentärem LV-Cavum noch zwischen den anatomischen Subgruppen signifikante Unterschiede festzustellen (Tab. 17).

Im Vergleich mit gesunden linksventrikulären Systemventrikeln einer Population, bestehend aus 10 nicht altersvergleichbaren, gesunden Kontrollen (Alter bei Scan: 13,9 ±3,7 Jahre), zeigten die HLHS-Patienten einen signifikant erhöhten Anteil des extrazellulären Volumens (Tab. 18). Bei den Kontrollen handelte es sich um Patienten, bei denen in der kardialen MRT-Untersuchung in unserem Herzzentrum der Verdacht auf eine Herzerkrankung nicht bestätigt werden konnte. Die Ergebnisse eines Teils der Kontrollpopulation wurden bereits

als ECV-Normwerte für Gesunde von unserer Arbeitsgruppe in Kooperation mit dem Boston Children's Hospital Boston publiziert.¹⁰⁹

	ECV-RV	p-Wert
HLHS (gesamt) (n=46)	0,34 ±0,08	
<i>myokardiale Regionen</i>		
Seg. 1 (post. / Septum)	0,32 ±0,09	0,473**
Seg. 2 (inferior)	0,33 ±0,09	
Seg. 3 (anterior)	0,34 ±0,08	
Seg. 4 (superior)	0,35 ±0,07	
<i>Subgruppen</i>		
mit LV-Lumen (n=20)	0,33 ±0,08	0,540*
ohne LV-Lumen (n=26)	0,34 ±0,08	
MA/AA (n=20)	0,33 ±0,08	0,595**
MA/AS (n=3)	0,36 ±0,11	
MS/AA (n=11)	0,33 ±0,08	
MS/AS (n=12)	0,35 ±0,07	

Tab. 17: ECV im RV-Myokard in der gesamten HLHS-Population sowie eine Verteilung in den einzelnen RV-Segmenten und in den beschriebenen Subgruppen des HLHS-Kollektivs. Angaben in MW ± SD. Berechnung von p mittels * Kruskal-Wallis-Test bzw. ** Mann-Whitney-Test.

	HLHS-Patienten (n=46)	Kontrollgruppe (LV) (n=10)	p-Wert
ECV(global)	0,34 ±0,08	0,26 ±0,02	< 0,001

Tab. 18: ECV im RV-Myokard bei HLHS-Patienten und in linksventrikulären Systemventrikeln herzgesunder Probanden. Angaben in MW ± SD. Berechnung des p-Wertes mittels Mann-Whitney-Test.

3.5 Untersuchung der globalen rechtsventrikulären Funktion

Die globale rechtventrikuläre Funktion ohne und mit rudimentärem linksventrikulärem Cavum wurde verglichen. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der enddiastolischen und endsystolischen RV-Volumina (RV-EDV/RV-ESV) und der Ejektionsfraktion (RV-EF) (siehe Tab. 19).

	ohne LV-Cavum (n=42)	mit LV-Cavum (n=62)	p-Wert
RV-EF	53,97 ±8,12	54,86 ±9,95	0,227
RV-EDV	61,73 ±21,46	58,63 ±21,74	0,324
RV-ESV	28,84 ±12,56	27,60 ±14,14	0,207

Tab. 19: Globale RV-Funktion bei HLHS-Patienten ohne und mit rudimentärem LV-Cavum. Angaben in MW ± SD. Berechnung der p-Werte mittels Mann-Whitney-Test.

3.6 Untersuchung der Aorten Anatomie und -elastizität

3.6.1 Native Aorta (präkoronares Segment)

Die maximalen Querschnittsflächen der nativen Aorta (präkoronares Segment) waren sowohl bei Geburt als auch zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung bei HLHS-Patienten ohne ein rudimentäres linksventrikuläres Cavum bzw. in den Subgruppen mit Aortenatresie im Vergleich zu den anderen anatomischen Subgruppen signifikant kleiner (Tab. 20 / 21).

	ohne LV-Cavum (n=42)	mit LV-Cavum (n=62)	p-Wert
<i>Querschnittsfläche [mm²]</i>			
Nat. Aorta asc. (Geburt)	3,9 ±4,9	14,0 ±9,7	< 0,001
Nat. Aorta asc. (MRT)	34,0 ±13,2	83,4 ±59,2	< 0,001
<i>Querschnittsfläche indiziert mit der Körperoberfläche [mm²/m²]*</i>			
Nat. Aorta asc. (Geburt)	23,1 ±10,0	65,9 ±43,4	< 0,001
Nat. Aorta asc. (MRT)	46,4 ±16,0	102,7 ±61,4	< 0,001

Tab. 20: Querschnittsflächen der nativen Aorta bei HLHS-Patienten ohne und mit rudimentärem LV-Cavum. Angaben in MW ± SD. Berechnung der p-Werte mittels Mann-Whitney-Test.

	MA/AA (n=42)	MA/AS (n=6)	MS/AA (n=27)	MS/AS (n=29)	p-Wert*
<i>Querschnittsfläche [mm²]</i>					
Nat. Aorta asc. (Geburt)	3,9 ±4,9	20,0 ±8,9	7,7 ±5,1	20,0 ±9,5	< 0,001
Nat. Aorta asc. (MRT)	34,0 ±13,2	94,8 ±32,3	41,6 ±15,9	128,7 ±60,3	< 0,001
<i>Querschnittsfläche indiziert mit der Körperoberfläche [mm²/m²]*</i>					
Nat. Aorta asc. (Geburt)	23,1 ±10,0	92,5 ±43,5	38,1 ±18,0	92,6 ±45,1	< 0,001
Nat. Aorta asc. (MRT)	46,4 ±16,0	129,3 ±41,2	56,9 ±22,2	149,8 ±56,6	< 0,001

Tab. 21: Querschnittsflächen der nativen Aorta in den anatomischen Subgruppen des HLHS-Kollektivs. Angaben in MW ± SD. Berechnung der p-Werte mittels Kruskal-Wallis-Test. *(indiziert mit der Körperoberfläche)

Die Ausmessungen bei Geburt erfolgten mittels Echokardiographie bzw. intraoperativ während des ersten Schrittes der Palliation (Norwood-Operation). Die maximalen Querschnittsflächen wurden vor der statistischen Signifikanzberechnung mit der Körperoberfläche indiziert. Die Länge der nat. Aorta ascendens von ihrem Abgang aus der „Neo“-Aorta bis zur nat. Aortenklappe unterschied sich innerhalb der gesamten HLHS-Population nicht signifikant.

3.6.2 „Neo“-Aorta und Aorta im thorakalen Verlauf

Zusätzlich wurde die ascendierende „Neo“-Aorta und der gesamte Verlauf der thorakalen Aorta bei insgesamt 65 Patienten der HLHS-Population hinsichtlich der Querschnittsflächen, der Dehnbarkeit (Distensibilität) und Pulswellengeschwindigkeit (PWV) untersucht. Die deskriptiven Daten der aortalen Parameter zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung wurden in Tabelle 22 zusammengestellt.

Parameter	HLHS-Patienten (n = 65)
<i>Querschnittsfläche [mm²]</i>	
„Neo“-Aorta ascendens	692,1 ±217,9
Aortenbogen	345,4 ±153,6
Aorta descendens (PA-Bifurkation)	190,6 ±106,8
Aorta descendens (Zwerchfell)	163,7 ±81,6
<i>Querschnittsfläche indiziert mit der Körperoberfläche [mm²/m²]</i>	
„Neo“-Aorta ascendens	880,2 ±202,5
Aortenbogen	449,1 ±143,5
Aorta descendens (PA-Bifurkation)	236,1 ±101,0
Aorta descendens (Zwerchfell)	200,2 ±67,1
<i>Distensibilität (10⁻³ mmHg⁻¹)</i>	
„Neo“-Aorta ascendens	4,1 ±1,9
Aortenbogen	5,0 ±2,7
Aorta descendens (PA-Bifurkation)	10,6 ±5,1
<i>PWV (m/s)</i>	
PWV ₁	3,9 ±1,5
PWV ₂	3,8 ±1,3

Tab. 22: Charakterisierung der Aorta bei HLHS-Patienten zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung. PA-Bifurkation = Bifurkation der Pulmonalarterie; PWV₁ = Pulswellengeschwindigkeit im Segment zwischen der „Neo“-Aorta ascendens auf Höhe des sinutubulären Übergangs und der proximalen Aorta descendens (DAo) auf Höhe der PA-Bifurkation; PWV₂ = Pulswellengeschwindigkeit im Segment zwischen der proximalen DAo auf Höhe der PA-Bifurkation und der DAo auf Zwerchfellhöhe. Angaben in MW ± SD.

3.7 Weitere Einflussfaktoren und Korrelationen

Bei den HLHS-Patienten wurden zum Zeitpunkt der Ruheperfusionenuntersuchung die Herzfrequenz und der arterielle Blutdruck erhoben und daraus das „Rate-Pressur Product“ (RPP) als Ausdruck der kardialen Arbeitsleistung und des Sauerstoffverbrauchs („workload“) bestimmt. Mittels Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen dem RPP und den globalen myokardialen Blutflüssen (MBF) in Ruhe (Abb. 41).

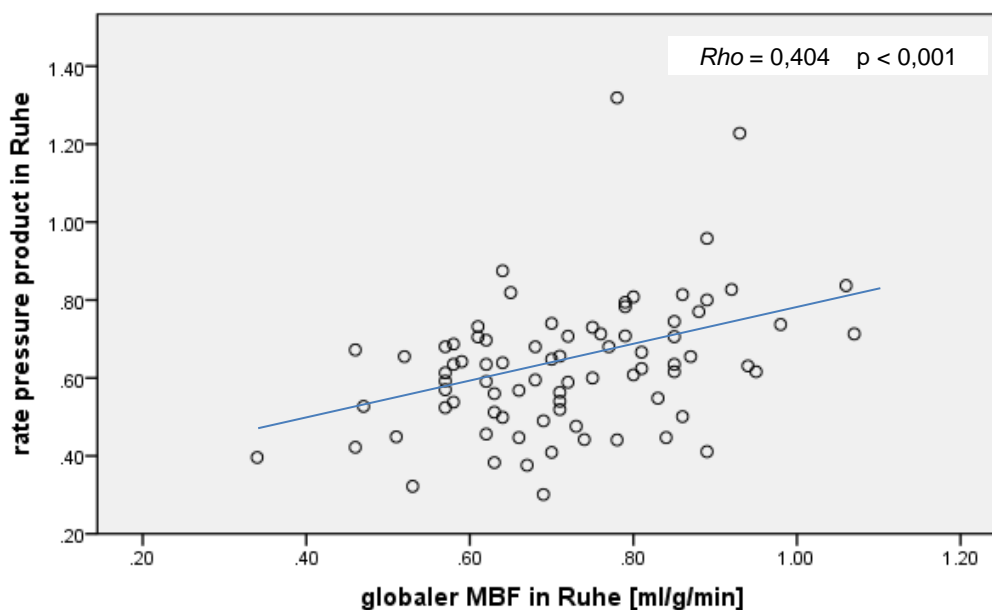


Abb. 41: Korrelation des RPP mit den globalen MBF in Ruhe. Berechnung mittels Spearmans Rangkorrelationskoeffizient (*Rho*).

HLHS-Patienten, bei welchen mittels Herzkatheter zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung eine diastolische Dysfunktion mit erhöhten enddiastolischen rechtsventrikulären Drücken diagnostiziert wurde, zeigten einen signifikant reduzierten globalen MBF unter Stress und eine reduzierte globale MPR (Tab. 23). Bei diesen Patienten konnten jedoch weder eine vermehrte diffuse Fibrose im Vergleich zum restlichen Kollektiv noch eine Korrelation zwischen enddiastolischen RV-Drücken und der Perfusion des RV beobachtet werden.

	HLHS-Patienten mit diastolischer Dysfunktion (n =11)	HLHS-Patienten ohne diastolische Dysfunktion (n =79)	p-Wert
MBF(ruhe-global)*	0,69 ±0,10 (n=11)	0,73 ±0,14 (n=67)	0,464
MBF(stress-global)*	1,47 ±0,32 (n=11)	1,91 ±0,60 (n=65)	0,016
MPR(global)	2,13 ±0,41 (n=11)	2,69 ±0,81 (n=59)	0,030
ECV(global)	0,33 ±0,08 (n=6)	0,33 ±0,06 (n=34)	0,910

Tab. 23: Globale myokardiale Perfusionparameter (MBF/MPR) und ECV bei Patienten mit und ohne im Herzkatheter diagnostizierter diastolischer Dysfunktion. *[ml/min/g]

Korrelationen zwischen myokardialer Perfusion (MBF/MPR), dem Auftreten von solider Fibrose (LGE) und dem Anteil der diffusen Fibrose (ECV) des RV-Myokards konnten weder im globalen noch regionalen Vergleich beobachtet werden. Auch Korrelationen zu den erhobenen aortalen Parametern, wie den maximalen Querschnittsflächen, der Distensibilität oder den Pulswellengeschwindigkeiten, zeigten sich nicht. Herauszustellen ist, dass die maximale Querschnittsfläche der nativen Aorta als präkoronares Segment keinen signifikanten Einfluss auf die myokardiale Perfusion hatte. Klinische Befunde wie eine offene bzw. geschlossene Fenestration im Bereich des intrakardialen Tunnels, leichte Klappeninsuffizienzen der Neoaorten- oder Trikuspidalklappe, das Auftreten einer Sinusknotendysfunktion, die Einnahme von herzwirksamen Medikamenten oder der zeitliche Abstand zur TCPC, hatten statistisch keine signifikanten Einflüsse auf die myokardiale Perfusion oder die Vitalität des RV bei den HLHS-Patienten.

4 Diskussion

Herzerkrankungen mit nur einer funktionsfähigen Pumpkammer, wie das hypoplastische Linksherzsyndrom, zählen aufgrund ihrer Komplexität zu den schwersten angeborenen Herzfehlern. Ein Überleben kann nur durch eine aus drei Schritten bestehenden operativen Palliation gewährleistet werden, an dessen Ende ein univentrikulärer Kreislauf mit einem rechten Systemventrikel mit direktem systemvenösen Blutfluss in die Lunge steht. Der RV zeigt jedoch sowohl anatomisch als auch histologisch einen anderen Aufbau als ein physiologischer linker Systemventrikel und ist nicht als Pumpkammer des Hochdrucksystems geschaffen. Histologische Studien legen nahe, dass Perfusionsstörungen im Bereich des rechtsventrikulären Myokards Ursachen für Morbidität und Mortalität bei HLHS-Patienten darstellen könnten.^{19-21, 23} In-vivo-Untersuchungen der myokardialen Mikrozirkulation sind bisher nicht publiziert worden.

Das Ziel dieser Arbeit war es daher, die globale und regionale myokardiale Perfusion des systemischen rechten Ventrikels bei Kindern mit einem hypoplastischen Linksherzsyndrom in der Fontan-Zirkulation mittels kardialer MRT zu untersuchen und mit einer herzgesunden Normpopulation zu vergleichen. Darüber hinaus sollten mögliche Einflussgrößen auf die myokardiale Perfusion, wie die Zugehörigkeit zu einer der anatomischen Subgruppen, die diffuse Myokardfibrose sowie die Charakteristika der nativen Aorta (Größe des präkoronaren Segments) und die bioelastischen Eigenschaften der thorakalen Aorta, untersucht werden.

4.1 Myokardiale Perfusion

4.1.1 Globale myokardiale Perfusion

Die einzige beschriebene Studie zur Untersuchung der myokardialen Perfusion bei Kindern mit hypoplastischem Linksherzsyndrom mittels PET durch Donnelly *et. al* 1998 bezog sich auf eine Population von lediglich 5 HLHS-Patienten. Diese wurden mit einem mittleren Alter von 22,4 Tagen und einem mittleren Abstand von 13,2 Tagen zur Norwood-Operation in einem sehr frühen Stadium der Palliativtherapie untersucht und mit einer kleinen Gruppe (n=5) anderer angeborener Herzfehler verglichen.¹²⁰ Zu diesem frühen Zeitpunkt bestand bei den HLHS-Patienten über den modifizierten Blalock-Taussig-Shunt noch eine parallele Versorgung des Lungenkreislaufs. Aufgrund eines diastolischen Abflusses über den BT-

Shunt in die Pulmonalarterien bestand eine nicht zu unterschätzende hämodynamische Auswirkung auf die hauptsächlich in der Diastole erfolgende Koronarperfusion. Diese Kreislaufsituation ist mit der Fontan-Zirkulation am Ende der Palliation im Alter von 2 bis 3 Jahren nicht zu vergleichen. Jedoch deutete sich in der Studie von Donnelly *et. al* bereits an, dass Kinder mit HLHS schon in diesem frühen Stadium der Palliation einen signifikant reduzierten myokardialen Blutfluss im Vergleich zu Kindern nach biventrikulärer Korrektur eines angeborenen Herzfehlers (u. a. TGA, VSD) aufweisen können. Eine Unterscheidung in die anatomischen HLHS-Subgruppen, für welche sich in der Literatur bereits signifikante Unterschiede hinsichtlich des klinischen Outcomes, der RV-Funktion und der Histologie finden lassen, wurde nicht vorgenommen.^{21, 121, 122}

Unsere Ergebnisse zeigten erstmals quantitativ mit bildgebenden Verfahren, dass Kinder mit einem hypoplastischem Linksherzsyndrom in der Fontan-Zirkulation im Vergleich zu einem herzgesunden Vergleichskollektiv des gleichen Alters eine signifikant reduzierte Myokardperfusion des rechten Systemventrikels aufweisen. Sowohl der globale myokardiale Blutfluss (MBF) unter Adenosin induziertem Stress als auch die globale myokardiale Perfusionsreserve (MPR) des rechten Systemventrikels bei Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom waren im Vergleich zum linken und rechten Ventrikel der Kontrollgruppe signifikant reduziert. Die Ergebnisse der myokardialen Perfusionsreserve unserer Kontrollgruppe (Alter: 6,49 ±4,37 Jahre) entsprachen hierbei in etwa den in der Literatur beschriebenen Werten für junge Erwachsene. Aus verschiedenen nuklearmedizinischen Studien ist bekannt, dass in dieser Altersgruppe die myokardiale Perfusion im Bereich des links- und rechtsventrikulären Myokards unter Stress um etwa das 4-fache im Vergleich zur Ruheperfusion gesteigert werden kann.^{74, 75, 97-100}

Für die verminderte myokardiale Perfusion des rechtsventrikulären Myokards bei Patienten mit HLHS können verschiedenste Ursachen angenommen werden. Insbesondere die Ruheperfusion ist abhängig von der Kapillarisation des Ventrikelmyokards. In einer histologischen Studie beschrieb Salih *et al.*²³ bei Patienten mit HLHS eine Reduktion der Kapillarisation sowohl des rechten als auch linken Ventrikels im Vergleich zu einer altersentsprechenden Kontrollgruppe. Hierbei wurde die Kapillarisation des Ventrikelmyokards mittels Immunhistochemie unter Verwendung eines monoklonalen Antikörpers (von Willebrand Faktor) in 15 Herzen von Patienten mit HLHS aus allen anatomischen Subgruppen mit einem Alter unter 2 Monaten ohne jegliche vorherige operative Prozedur und vier Herzen von Kindern untersucht, welche keine kardiale

Todesursache aufwiesen. Eine sekundäre Reduktion der Kapillarisation bzw. eine verminderte Kapillarreserve durch eine Hypertrophie der Myozyten des RV wurde als mögliche Ätiologie postuliert. Als wahrscheinlicher wurde jedoch eine angeborene Fehlbildung des Kapillarbett bei Patienten mit HLHS angenommen.

Als weitere Ursache, insbesondere des reduzierten MBF unter Stress und der daraus resultierenden verminderten MPR, könnte eine veränderte Vasoreaktivität nach extensiver Aorten Chirurgie angenommen werden. Es ist bekannt, dass kardiale efferente sympathische Signale den MBF während einer Stressreaktion vor allem auf der Ebene der Ateriolen beeinflussen.¹⁵⁴ Eine vermehrte sympathische Aktivität unter Stress führt zu einer Dilatation der Koronargefäße und somit zum Anstieg des MBF, welcher über die endotheliale Funktion moduliert wird. Ähnlich wie bei einer Herztransplantation oder nach einer arteriellen Switch-Operation bei Patienten mit Transposition der großen Arterien (TGA) beschrieben, könnte auch die Norwood-Operation mit Absetzen der nativen Aorta zu einer sympathischen Denervation und einer unzureichenden Reinnervation des Herzens führen.¹⁵⁵⁻¹⁵⁸ In einer Studie von Hauser *et al.*⁷⁵ bei TGA-Patienten nach arterieller Switch-Operation wurde 2001 nuklearmedizinisch mittels PET eine reduzierte Mikrozirkulation im Sinne einer eingeschränkten koronaren Fluss-Reserve festgestellt. Allerdings wurden bereits in dieser Studie eine veränderte Wandstruktur der Koronararterien mit einer Beeinträchtigung der endothelialen Funktion und koronaren Vasoreaktivität unabhängig von chirurgischen Interventionen als Teil einer Multisystemerkrankung bei TGA-Patienten nicht ausgeschlossen. In einer 2014 veröffentlichten Publikation der selben Arbeitsgruppe wurde die These einer mangelnden sympathischen Reinnervation sogar in Zweifel gezogen.¹⁵⁹ Ein wesentlicher Effekt durch hormonale oder neuronal-andrenerge Einflüsse auf die Koronarperfusion in Ruhe konnte nicht beobachtet werden.¹⁵⁴ Dieser Sachverhalt deckt sich mit einem Teil unserer Ergebnisse, da kein signifikanter Unterschied des MBF in Ruhe zwischen dem RV des Patientenkollektivs und dem RV der Kontrollgruppe festgestellt werden konnte.

Unsere Studie zeigte bei Patienten mit HLHS neben einer verminderten globalen Perfusion im Vergleich zu gesunden Probanden einen signifikant erhöhten Anteil der extrazellulären Matrix als Zeichen einer diffusen Fibrose. Eine Korrelation zwischen den globalen MBF in Ruhe und unter Stress bzw. der globalen MPR und dem Anteil des extrazellulären Volumens (ECV) war in unserer HLHS-Population nicht zu beobachten. Die Kausalität des Zusammenhangs, d. h. vermehrte myokardiale Fibrose verursacht eine verminderte

Perfusionsreserve oder umgekehrt, ist damit nicht beantwortet und verlangt weiterer Studien. Insgesamt zeigte sich in 8,9 % der HLHS-Patienten eine meist nur kleinfleckige solide Fibrose ohne signifikante Korrelation zur globalen oder regionalen myokardialen Perfusion, sodass solides Narbengewebe im RV als Ursache der verminderten Perfusion im untersuchten Kollektiv zu vernachlässigen war (Tab. 15). Auch die maximalen Querschnittsflächen der nativen Aorta (präkoronares Segment) sowie die Distensibilität, die Pulswellengeschwindigkeiten und die maximalen Querschnittsflächen der thorakalen Aorta hatten keinen Einfluss auf die globale Perfusion (Tab. 20-22). Innerhalb des HLHS-Kollektivs ergaben sich keine signifikanten Korrelationen der aortalen Parameter zum MBF oder zur MPR. HLHS-Patienten, bei denen mittels Herzkatheteruntersuchung zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung eine diastolische Dysfunktion mit erhöhten enddiastolischen rechtsventrikulären Drücken diagnostiziert wurde, zeigten einen signifikant reduzierten globalen MBF unter Stress und eine signifikant reduzierte globale MPR (Tab. 23). Als Ursache der verminderten globalen myokardialen Perfusion kann bei dieser Patientengruppe ein reduzierter transmuraler Perfusionsgradient durch ein steiferes rechtsventrikuläres Myokard bzw. erhöhte rechtsventrikuläre Drücke während der vorwiegend diastolischen Koronarperfusion angenommen werden.

Unsere Studie zeigte zwischen den HLHS-Subgruppen mit und ohne rudimentärem LV-Cavum keine signifikanten globalen Perfusionsunterschiede. Auch im Vergleich der anatomischen Subgruppen waren keine signifikanten Unterschiede der globalen Perfusion festzustellen. Aufgrund einer zu geringen Fallzahl (n=6; 5,8 %) wurde die Subgruppe mit Mitralatresie/Aortenstenose (MA/AS) nicht in die Berechnung der statistischen Signifikanz einbezogen. Entsprechend dieser Ergebnisse zeigte sich in einer bereits 2012 von Hansen *et al.*¹⁴ publizierten Herzkatheterstudie unserer Klinik sowie in den von uns durchgeführten hochauflösenden „whole-heart“-Sequenzen im MRT, dass bei allen Patienten die Koronararterien regelrecht aus der hypoplastischen Aortenwurzel entsprangen und sich in den meisten Fällen vergleichbar mit gesunden Herzen in ihre Hauptäste aufteilten. Im Gegensatz zur Normalpopulation war eine Dominanz der linken Koronararterie (LCA) zu beobachten. Ein signifikanter Unterschied in den Versorgungstypen der anatomischen HLHS-Subgruppen bestand jedoch nicht. Es zeigten sich vermehrt ventrikulo-koronare Fisteln und Gefäßschlängelungen in der anatomischen Subgruppe mit Mitralstenose/Aortenatresie (MS/AA). Die ventrikulo-koronaren Fisteln stellten sich jedoch meist nur sehr klein dar und ein relevanter diastolischer Abfluss war nicht festzustellen. Eine

Assoziation zu Koronarstenosen oder -unterbrechungen, welche eine verminderte myokardiale Perfusion bedingen könnten, wurde nicht beobachtet.¹⁴

In einer 1992 postmortem durchgeführten histopathologischen Studie von Baffa *et al.*¹⁹ an 151 Herzen von Patienten der anatomischen Subgruppen MA/AA, MS/AA und MS/AS mit einem medianen Todesalter von neun Tagen zeigten sich mit unserer MRT-Studie vergleichbare Ergebnisse. Die Studie wies eine erhöhte Inzidenz von Koronarabnormalitäten im Sinne von vermehrter Gefäßschlängelung und ventrikulo-koronaren Fisteln bei Patienten aus der anatomischen Subgruppe MS/AA nach. Es konnten jedoch ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die rechtsventrikuläre Blutversorgung innerhalb der anatomischen Subgruppen beobachtet werden. Auch Sauer *et al.*²¹ beschrieb 1989 in einer vergleichenden Autopsiestudie zwischen Patienten der anatomischen Subgruppen MA/AA und MS/AA mit einem medianen Todesalter von drei Tagen vermehrte histopathologische Auffälligkeiten. Sie beobachtete eine vermehrte Gefäßschlängelung, fibroelastische Verdickung der Intima und eine Duplikation sowie Fragmentierung der Lamina elastica interna der Koronararterien in der Subgruppe MS/AA. In Kombination mit einem erhöhten Druck und endokardialer Fibroelastose im rudimentären LV hielt Sauer sogar eine reduzierte rechtsventrikuläre Perfusion und Funktion nach Abschluss der Palliation in dieser Subgruppe für wahrscheinlich.²¹ Obwohl sich die Unterschiede nicht signifikant zeigten, war auch in unserer Studie bei der Subgruppe MS/AA im Vergleich zu den übrigen anatomischen Subgruppen der geringste globale MBF unter Stress und die geringste globale MPR zu beobachten (siehe Tab. 11 und Abb. 34/35).

Um auf physiologische Plausibilität zu Testen, wurde aus den simultan zur Perfusionsmessung erhobenen Vitalparametern das „Rate-Pressure Product“ (RPP) als Index der kardialen Arbeitsleistung und somit des myokardialen Sauerstoffverbrauchs bestimmt.¹³⁵ Es zeigte sich eine signifikant positive Korrelation mit dem globalen MBF in Ruhe (Abb. 41) und somit auch aus physiologischen Gesichtspunkten die Plausibilität der gemessenen Perfusionsdaten.

4.1.2 Regionale myokardiale Perfusion

Im Gegensatz zum LV existiert für den RV kein standardisiertes anatomisches Modell zur Segmentierung, welches sich wie das 17-Segmentmodell der American Heart Association¹³² an den koronararteriellen Versorgungsgebieten orientiert. Um neben der globalen ebenfalls Aussagen über regionale Unterschiede der Myokardperfusion treffen zu können, wurde der

RV in vier Segmente unterteilt. Diese Segmentierung orientierte sich an den anatomischen Grenzen des RV in Anlehnung an die anatomischen Bezeichnungen von Anderson *et al.*¹⁶⁰.¹⁶¹ Bei Betrachtung des gesamten HLHS-Kollektivs zeigte sich in der Analyse mit Hilfe eines gemischten linearen Modells eine homogene regionale Perfusion ohne signifikante Unterschiede des MBF (Ruhe und Stress) sowie der MPR zwischen den vier myokardialen Segmenten (Abb. 40). Erstmals konnte bei HLHS-Patienten eine signifikante Korrelation, und damit ein biologischer Zusammenhang zwischen Stressperfusion und rechtsventrikulärer Funktion nachgewiesen werden. Diese Tatsache ist besonders bedeutsam, da die Funktion des rechten Systemventrikels als prädiktiv für das Langzeitüberleben bei HLHS-Patienten beschrieben wurde.^{145, 162, 163}

Im Gegensatz zur Analyse der segmentalen Perfusion des gesamten HLHS-Kollektivs, wiesen Patienten mit einem rudimentären LV-Cavum im Subgruppenvergleich eine deutlich inhomogene myokardiale Perfusion auf. Bei diesen Patienten war sowohl die MPR als auch der MBF unter Stress im Bereich des Septums (posteriores Segment 1) signifikant reduziert (Tab. 13 und Abb. 36/37). Auch der Vergleich zwischen den vier anatomischen Subgruppen zeigte in der quantitativen Analyse eine inhomogene rechtsventrikuläre Myokardperfusion. Insbesondere beim Subtyp MS/AA ergaben sich eine deutlich reduzierte myokardiale Perfusionsreserve und ein reduzierter myokardialer Blutfluss unter Stress im Bereich des Septums (Tab. 14 und Abb. 38/39). Die Subgruppe MA/AS wurde bei der statistischen Auswertung aufgrund einer zu geringen Fallzahl nicht berücksichtigt.

In der Literatur lassen sich keine Studien der regionalen Perfusion in Anhängigkeit der anatomischen Subgruppen finden. Eine Ursache für die in unserer Studie beobachtete reduzierte Perfusion im Bereich des Septums bei Patienten mit rudimentärem LV-Cavum und insbesondere bei Patienten der Subgruppe MS/AA könnte das vermehrte Auftreten einer endokardialen Fibroelastose²¹ sowie eine enddiastolische Druckerhöhung¹⁶⁴ im LV der Subgruppe MS/AA darstellen. Dies könnte zu einer Reduktion des transmuralen Druckgradienten im Bereich des Septums führen. Eine in unserer Studie durchgeführte LGE-Untersuchung zeigte, ähnlich wie bereits in der histologischen Studie von Sauer *at al.*²¹ beschrieben, bei fünf Patienten der Subgruppe MS/AA eine vermehrte Signalanhebung im Sinne von solider Fibrose im rudimentären linken Ventrikel (Endokardfibroelastose).

Auch in der Literatur beschriebene signifikante Unterschiede der rechtsventrikulären Funktion lassen einen negativen Einfluss eines rudimentären LV-Cavums vermuten.^{118, 119} Eine Studie von Sugiyama *et al.*¹⁶⁴ zeigte bei Patienten mit MS/AA im Vergleich zu den anderen anatomischen Subgruppen eine signifikant verringerte Wandbewegung des Septums bzw. der Hinterwand des RV. Sie hielt jedoch als Ursache der Hypokinesie eine Kompression des RV durch den nicht funktionellen LV als wahrscheinlich. In diesen Fällen wirkt der rudimentäre LV wie eine Last bzw. Masse, die eine harmonische Kontraktion verhindert (sog. Piggybeck-Ventrikel).

4.2 Myokardiale Vitalität und Struktur

4.2.1 „Late Gadolinium Enhancement“ (LGE) – solide Fibrose

Im Myokard des rechten Systemventrikels war nur bei acht HLHS-Patienten (8,9 % der Fälle) eine vermehrte Signalanhebung im Sinne von solider Fibrose bzw. Narbe zu beobachten. Dabei lag bei zwei Patienten die Fibrose im Bereich des anterioren Segmentes (Seg. 3) und war auf die ehemalige RV-Intervention eines Shunts vom RV auf die Pulmonalarterien als Alternative zum Blalock-Taussig-Shunt (sog. Sano-Shunt)³⁸ zurückzuführen. Bei den übrigen sechs Patienten sind vorübergehende Ischämien im Bereich der beobachteten Spätanreicherung, z. B. verursacht durch eine Minderperfusion oder Embolien während der operativen Palliationsschritte, zu vermuten. In der Literatur ist keine Studie zu finden, welche ein spezifisches Verteilungsmuster von Narbengewebe im RV bei Patienten mit HLHS in der Fontan-Zirkulation beschreibt. Insgesamt zeigte sich in den wenigen beobachteten Fällen unserer Studie meist nur eine kleinfleckige Fibrose (Abb. 17). Daher wurde auf eine Quantifizierung des Narbenanteils an der Gesamtmasse des RV-Myokards verzichtet. Signifikante Unterschiede der globalen myokardialen Perfusion zwischen Patienten mit und ohne solider Fibrose (LGE) zeigten sich nicht. Des Weiteren waren keine signifikanten regionalen Unterschiede beim Auftreten der Fibrose in den anatomischen Segmenten des RV-Myokards zu beobachten (Tab. 15). Auch zwischen den HLHS-Patienten mit und ohne rudimentärem LV-Cavum sowie zwischen den anatomischen Subgruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Im Myokard des rudimentären LV war visuell bei zwölf Patienten (13,3 % der Fälle) LGE festzustellen. Das Auftreten von LGE im LV war signifikant häufiger bei Patienten mit rudimentärem LV-Cavum zu beobachten. Übereinstimmend mit histologischen Studien²¹ zeigte unsere Studie bei fünf

Patienten der Subgruppe MS/AA eine vermehrte späte Signalanhebung im Sinne einer Endokardfibroelastose im rudimentären linken Ventrikel.

4.2.2 „Extracellular Volume Fraction“ (ECV) – diffuse Myokardfibrose

Das Myokard des rechten Systemventrikels bei Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom zeigte im Vergleich zum linken Systemventrikel bei gesunden Kontrollen eine interstitielle Bindegewebsvermehrung (diffuse Fibrose) (Tab. 18). Diese führte zu einem vergrößerten extrazellulären Verteilungsvolumen des MR-Kontrastmittels (Gadolinium). In der Literatur ist bislang keine vergleichbare Studie zu finden, die den Anteil der diffusen Fibrose (ECV) bei Patienten mit HLHS beschreibt. Unsere Ergebnisse werden jedoch von histopathologischen Studien unterstützt, welche eine vermehrte diffuse Fibrose bei Patienten mit anderen Herzfehlern zeigten.^{165, 166} Nur wenige MR-Studien beschreiben ein erhöhtes ECV bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern.^{108, 109} Dabei wird speziell in der Arbeit von Broberg *et al.*¹⁰⁸ auch für Patienten mit einem systemischen RV bei angeborener korrigierter Transposition der großen Arterien (cc-TGA) oder nach gescheiterter Vorhofumkehroperation bei D-Transposition der großen Arterien ein signifikant erhöhter myokardialer Fibroseindex (ECV) gegenüber gesunden Kontrollen beschrieben. Der Anteil der diffusen Fibrose war bei erwachsenen Patienten mit angeborenen Herzfehlern gegenüber gesunden Kontrollen signifikant erhöht ($0,32 \pm 0,5$ versus $0,25 \pm 0,2$; $p=0.001$). Der größte Anteil diffuser Fibrose konnte bei Patienten mit systemischem RV gemessen werden ($0,35 \pm 0,6$; $p<0.001$). Diese Ergebnisse korrelieren mit den von uns gemessenen ECV-Werten für HLHS-Patienten und den gesunden Kontrollen ($0,33 \pm 0,08$ versus $0,26 \pm 0,02$; $p<0,001$). Allerdings wurden in der Studie von Broberg *et al.*¹⁰⁸ die MRT-Untersuchungen mit einem mittleren Alter von 36,1 bzw. 37,7 Jahren zu einem wesentlich späteren Zeitpunkt durchgeführt. In einer Studie von Neilan *et al.*¹¹⁴ an Mäusen und gesunden Probanden konnte neben einer Assoziation des myokardialen ECV mit dem linksatrialen Volumen und der LV-Masse auch eine signifikante Zunahme des ECV mit dem Alter der Probanden und Tiere beobachtet werden. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass der Altersunterschied bei den in unserer Studie im Vergleich zu den HLHS-Patienten signifikant jüngeren gesunden Probanden mit einem signifikant niedrigeren Anteil der diffusen Fibrose zu vernachlässigen scheint. Signifikante regionale Unterschiede des ECV in den Segmenten des rechtsventrikulären Myokards und zwischen den anatomischen Subgruppen konnten in unserer Studie nicht beobachtet werden (Tab. 17). HLHS-Patienten,

bei denen mittels Herzkatheteruntersuchung zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung eine diastolische Dysfunktion mit erhöhten enddiastolischen RV-Drücken diagnostiziert wurde, zeigten in unserer Studie keine signifikante Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Dies widerspricht einer in der Literatur durch Ellims *et al.*¹¹⁰ postulierten Korrelation zwischen ECV und einer abnormen diastolischen Funktion bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM). In einer Arbeit von Petersen *et al.*¹³⁸, ebenfalls bei Patienten mit HCM, wurde zudem ein Zusammenhang zwischen dem Anteil der diffusen Myokardfibrose und einer mikrovaskulären Dysfunktion und damit verbundenen myokardialen Perfusionsminderung beschrieben. Eine Korrelation zwischen myokardialer Perfusion und diffuser Fibrose war in unserem Patientenkollektiv aber nicht zu beobachten. Dies könnte durch die hochgradig eingeschränkte myokardiale Perfusion und eine bei allen Patienten bereits vorhandene homogene, vermehrte diffuse Fibrose bedingt sein. Salih *et al.*²³ postulierte in seiner Studie eine Hypertrophie der Myozyten des RV als mögliche Ätiologie einer sekundären Reduktion der Kapillarisation, nahm aber als primären Grund eine angeborene Fehlbildung des Kapillarnetzes bei Patienten mit HLHS an. Anhand unserer Ergebnisse kann vermutet werden, dass ebenfalls ein vermehrter Anteil des extrazellären Volumens (ECV) zu einer Reduktion der Kapillarisation bzw. einer verminderten Kapillarreserve und damit einer homogen im HLHS-Kollektiv verminderten Perfusion beitragen könnte. Die Kausalität dieses vermuteten Zusammenhanges ist damit abschließend noch nicht hinreichend beantwortet und verlangt weitere Untersuchungen. Longitudinale Studien sind insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung von diastolischen und systolischen Funktionsstörungen, Arrhythmien sowie einer erhöhten Gesamtmortalität, wie es bei anderen Krankheitsbildern bereits gezeigt werden konnte, auf der Basis dieser Daten notwendig.¹⁰⁸⁻¹¹⁰

4.3 Untersuchung der Aorten Anatomie und -elastizität

Erstmals wurde 1981 ein Einfluss der mechanischen Eigenschaften der Aorta („Windkessel-Funktion“) auf den koronaren Blutfluss von Bouvain und Levy¹⁶⁷ vermutet. Auch Bogren *et al.*¹⁶⁸ nahmen bereits 1989 in einer MRT-Studie einen verminderten koronaren Blutfluss bei Patienten mit verminderter aortaler Dehnbarkeit an. In experimentellen Tierstudien konnte bestätigt werden, dass eine vermehrte Aortensteifigkeit zu einem verminderten koronaren Blutfluss, insbesondere einem verminderten subendokardialen Fluss, führte.^{169, 170} Mittels echokardiographischer Studien wurden in der letzten Dekade signifikante Korrelationen

zwischen einer verminderten Dehnbarkeit der Aorta und einem verminderten koronaren Blutfluss bei Patienten mit arterieller Hypertonie^{171,172}, Arteriosklerose bzw. koronarer Herzkrankheit (KHK)¹⁷³⁻¹⁷⁵ und Diabetes mellitus¹⁷⁶ beschrieben.

In unserer Studie waren die maximalen Querschnittsflächen der nativen Aorta (präkoronares Segment) sowohl bei Geburt als auch zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung bei HLHS-Patienten ohne rudimentäres linksventrikuläres Cavum bzw. in den Subgruppen mit Aortenatresie (MS/AA und MA/AA) im Vergleich zu den anderen anatomischen Subgruppen (MS/AS und MA/AS) signifikant vermindert (Tab. 20/21). Ein signifikanter Unterschied der myokardialen Perfusion ließ sich in diesen Subgruppen mit ausschließlich retrograd perfundierten Koronarien nicht messen. Eine bereits 2010 veröffentlichte Publikation unserer Arbeitsgruppe¹⁴⁷ zeigte, dass HLHS-Patienten in der Fontan-Zirkulation im Bereich der Aortenwurzel, der Aorta ascendens und des transversen Aortenbogens häufig eine Dilatation und eine signifikant reduzierte Dehnbarkeit aufweisen. In einer kürzlich veröffentlichten Publikation unserer Arbeitsgruppe¹⁴⁸, der das nun hier erhobene Datenmaterial zugrunde liegt, konnte gezeigt werden, dass es bei Kindern mit HLHS häufig zu einer Dilatation der deszendierenden Aorta (ca. 50 % der Fälle) kommt. Die Dilatation der Aorta descendens war mit der Steifigkeit des Aortenbogens assoziiert. Diese pathologischen Veränderungen der Aorta führten zu einer Nachlasterrhöhung und trugen zu einer Belastung des RV in Systemposition bei. In Bezug auf die myokardiale Perfusion des RV bei Kindern mit HLHS ergaben sich jedoch keine signifikanten Korrelationen von Myokardperfusion und Parametern der Steifigkeit des Aortenbogens und der deszendierenden Aorta. Eine mögliche Erklärung hierfür könnten die, durch ggf. andere Mechanismen (z. B. Denervation) bedingte, bereits hochgradig eingeschränkte myokardiale Perfusion (MBF/MPR) im gesamten HLHS-Kollektiv sein.

4.4 Limitationen

Kleine Fallzahlen in Studien mit angeborenen Herzfehlern erschweren häufig eine umfangreiche statistische Auswertung. Erfreulicherweise konnte eine sehr hohe Zahl an Patienten (n=104) mit dem insgesamt seltenen Krankheitsbild HLHS rekrutiert werden. Allerdings konnte diese Arbeit die Subgruppe MA/AS aufgrund einer zu geringen Fallzahl (n=6) nicht in statistische Berechnung einbeziehen. Die Möglichkeit des Nachweises diffuser Fibrose mittels T1-Mapping (ECV) über KM-verstärkte T1-gewichtete Bildgebung ergab sich erst im Verlauf der bereits begonnenen Studie nach Implementierung der

Aufnahmetechnik (Look-Locker-Sequenz) auf der Konsole des MRT-Scanners, sodass nur bei insgesamt 44 % der HLHS-Patienten Datensätze erhoben werden konnten. Eine weitere Limitation stellten Metallartefakte von chirurgischen Implantaten oder nach interventionellem Verschluss mit ferromagnetischen Coils dar, die bis zur Jahrtausendwende für den Verschluss von Kollateralgefäßen bei unseren Patienten verwendet wurden. Diese machten die Auswertung, insbesondere von Phasenkontrastaufnahmen, zum Teil unmöglich. Weiterhin ist es mit dieser Arbeit nicht möglich, eine umfassende Aussage über den Langzeitverlauf von Patienten mit HLHS und für die einzelnen anatomischen Subgruppen zu treffen. Diese Arbeit soll Basisdaten als Grundlage für zukünftige longitudinale Studien liefern. Neben den bereits zeitaufwendigen MRT-Untersuchungen ist ein aufwendiges Postprocessing der erhobenen Datensätze nötig, sodass die komplette Auswertung eines vollständigen Datensatzes 3 bis 4 Stunden pro Patient in Anspruch nahm. Derart aufwendige Auswertungen sind im klinischen Alltag nicht praktikabel und bedürfen einer weiteren Verbesserung der Prozesse. Neueste Softwareprogramme, wie z. B. die anatomische Konturerkennung, erlauben immer häufiger eine automatisierte Detektion der myokardialen Strukturen und tragen so zu einer Beschleunigung des Postprocessings bei.

5 Zusammenfassung

Mit dieser MR-, „Fisst-Pass“-Perfusionsstudie an einer großen Gruppe von 104 Kindern ($5,93 \pm 2,89$ Jahre) mit einem hypoplastischen Linksherzsyndrom im Stadium der Fontan-Zirkulation war es erstmals möglich zu zeigen, dass die globale Myokardperfusion des rechten Systemventrikels in Ruhe und bei maximaler Hyperämie im Vergleich zu einem herzgesunden Vergleichskollektiv signifikant vermindert war. Dementsprechend war auch die Perfusionsreserve als Verhältnis von Ruhe- zu Stress-Perfusion mit einem Wert von $2,62 \pm 0,79$ im Vergleich zu einem gesunden linken Ventrikel (LV) ($3,44 \pm 1,09$) oder rechten Ventrikel (RV) ($4,13 \pm 1,21$) hochpathologisch verändert ($p < 0,005$). Des Weiteren konnte eine inhomogene regionale Myokardperfusion des RV mit einer signifikant reduzierten Perfusion im Bereich des Septums bei HLHS-Patienten mit einem rudimentären LV gegenüber Patienten ohne erkennbares LV-Cavum, insbesondere bei Patienten der Subgruppe mit Mitralstenose und Aortenatresie, nachgewiesen werden.

Weitere Ziele der Studie waren die Untersuchung der diffusen Myokardfibrose mit T1-Mapping (ECV) und die Untersuchung der elastischen Eigenschaften der thorakalen Aorta, um diese Faktoren als mögliche Einflussgrößen für eine reduzierte Perfusion zu überprüfen. Bei Kindern mit HLHS war ein vermehrter Anteil des extrazellulären Volumens als Hinweis für eine diffuse myokardiale Fibrose des rechten Systemventrikels zu beobachten, die aufgrund von Studien an biventrikulären Herzen im Verdacht steht, im Langzeitverlauf negative Einflüsse auf die systolische und diastolische Ventrikelfunktion sowie pathologische Rhythmusstörungen zu haben. Eine erhöhte Steifigkeit (Distensibilitäten) und abnormale Dilatation verschiedener Abschnitte der Aorta, besonders im Bereich der Anastomosen, führen zu einer Nachlasterhöhung der systemischen Zirkulation und tragen vermutlich auch zu einer Belastung des rechten Systemventrikels bei. Sowohl der Anteil des extrazellulären Volumens als auch die Steifigkeit der thorakalen Aorta zeigten aber keine Korrelation mit der myokardialen Perfusion. Die statistische Analyse zeigte aber, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Myokardperfusion und der RV-Funktion besteht. Da beim HLHS nur der RV in der Lage ist das Herzzeitvolumen zu pumpen, muss dem Schutz des rechtsventrikulären Myokards höchste Aufmerksamkeit geschenkt werden, um seine Funktion langfristig zu erhalten. Daher liefert diese Studie wichtige Erkenntnisse über die Mikrozirkulation und die Gewebetextur des rechten Systemventrikels beim HLHS und stellt eine wichtige Basis für longitudinale Untersuchungen dar.

6 Literaturverzeichnis

1. Barron DJ, Kilby MD, Davies B, Wright JG, Jones TJ, Brawn WJ. Hypoplastic left heart syndrome. *Lancet*. 2009;374:551-564
2. Morris CD, Outcalt J, Menashe VD. Hypoplastic left heart syndrome: Natural history in a geographically defined population. *Pediatrics*. 1990;85:977-983
3. Samanek M, Voriskova M. Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: A prospective bohemia survival study. *Pediatr Cardiol*. 1999;20:411-417
4. Murdison KA, Baffa JM, Farrell PE, Jr., Chang AC, Barber G, Norwood WI, Murphy JD. Hypoplastic left heart syndrome. Outcome after initial reconstruction and before modified fontan procedure. *Circulation*. 1990;82:IV199-207
5. Hawkins JA, Doty DB. Aortic atresia: Morphologic characteristics affecting survival and operative palliation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;88:620-626
6. Norwood WI, Kirklin JK, Sanders SP. Hypoplastic left heart syndrome: Experience with palliative surgery. *Am J Cardiol*. 1980;45:87-91
7. Feinstein JA, Benson DW, Dubin AM, Cohen MS, Maxey DM, Mahle WT, Pahl E, Villafane J, Bhatt AB, Peng LF, Johnson BA, Marsden AL, Daniels CJ, Rudd NA, Caldarone CA, Mussatto KA, Morales DL, Ivy DD, Gaynor JW, Tweddell JS, Deal BJ, Furck AK, Rosenthal GL, Ohye RG, Ghanayem NS, Cheatham JP, Tworetzky W, Martin GR. Hypoplastic left heart syndrome: Current considerations and expectations. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:S1-42
8. Hansen JH, Petko C, Bauer G, Voges I, Kramer HH, Scheewe J. Fifteen-year single-center experience with the norwood operation for complex lesions with single-ventricle physiology compared with hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:166-172
9. Mahle WT, Spray TL, Wernovsky G, Gaynor JW, Clark BJ, 3rd. Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome: A 15-year experience from a single institution. *Circulation*. 2000;102:III136-141
10. Tweddell JS, Hoffman GM, Mussatto KA, Fedderly RT, Berger S, Jaquiss RD, Ghanayem NS, Frisbee SJ, Litwin SB. Improved survival of patients undergoing palliation of hypoplastic left heart syndrome: Lessons learned from 115 consecutive patients. *Circulation*. 2002;106:182-89
11. Glatz JA, Fedderly RT, Ghanayem NS, Tweddell JS. Impact of mitral stenosis and aortic atresia on survival in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:2057-2062
12. Allan LD, Sharland G, Tynan MJ. The natural history of the hypoplastic left heart syndrome. *Int J Cardiol*. 1989;25:341-343
13. Danford DA, Cronican P. Hypoplastic left heart syndrome: Progression of left ventricular dilation and dysfunction to left ventricular hypoplasia in utero. *Am Heart J*. 1992;123:1712-1713
14. Hansen JH, Uebing A, Scheewe J, Kramer HH, Fischer G. Angiographic evaluation of the coronary artery anatomy in patients with hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:561-568
15. Barber G, Helton JG, Aglira BA, Chin AJ, Murphy JD, Pigott JD, Norwood WI. The significance of tricuspid regurgitation in hypoplastic left-heart syndrome. *Am Heart J*. 1988;116:1563-1567
16. Stamm C, Anderson RH, Ho SY. The morphologically tricuspid valve in hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;12:587-592
17. Cole CR, Eghtesady P. The myocardial and coronary histopathology and pathogenesis of hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young*. 2016;26:19-29

18. Malec E, Mroczek T, Pajak J, Zajac A, Kolcz J, Januszewska K. Hypoplastic left heart syndrome with an anomalous origin of the left coronary artery. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:2129-2130
19. Baffa JM, Chen SL, Guttenberg ME, Norwood WI, Weinberg PM. Coronary artery abnormalities and right ventricular histology in hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:350-358
20. O'Connor WN, Cash JB, Cottrill CM, Johnson GL, Noonan JA. Ventriculocoronary connections in hypoplastic left hearts: An autopsy microscopic study. *Circulation.* 1982;66:1078-1086
21. Sauer U, Gittenberger-de Groot AC, Geishauser M, Babic R, Buhlmeyer K. Coronary arteries in the hypoplastic left heart syndrome. Histopathologic and histometrical studies and implications for surgery. *Circulation.* 1989;80:1168-176
22. Lloyd TR, Evans TC, Marvin WJ, Jr. Morphologic determinants of coronary blood flow in the hypoplastic left heart syndrome. *Am Heart J.* 1986;112:666-671
23. Salih C, Sheppard MN, Ho SY. Morphometry of coronary capillaries in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:903-907; discussion 907
24. Bardo DM, Frankel DG, Applegate KE, Murphy DJ, Saneto RP. Hypoplastic left heart syndrome. *Radiographics.* 2001;21:705-717
25. Haak MC, Twisk JW, Van Vugt JM. How successful is fetal echocardiographic examination in the first trimester of pregnancy? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20:9-13
26. Gembruch U. Prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Prenat Diagn.* 1997;17:1283-1298
27. Montana E, Khoury MJ, Cragan JD, Sharma S, Dhar P, Fyfe D. Trends and outcomes after prenatal diagnosis of congenital cardiac malformations by fetal echocardiography in a well defined birth population, atlanta, georgia, 1990-1994. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1805-1809
28. Makikallio K, McElhinney DB, Levine JC, Marx GR, Colan SD, Marshall AC, Lock JE, Marcus EN, Tworetzky W. Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome: Patient selection for fetal intervention. *Circulation.* 2006;113:1401-1405
29. Simpson JM, Sharland GK. Natural history and outcome of aortic stenosis diagnosed prenatally. *Heart.* 1997;77:205-210
30. Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings RW, van der Velde ME, Marshall AC, Marx GR, Colan SD, Benson CB, Lock JE, Perry SB. Balloon dilation of severe aortic stenosis in the fetus: Potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome: Candidate selection, technique, and results of successful intervention. *Circulation.* 2004;110:2125-2131
31. Freud LR, McElhinney DB, Marshall AC, Marx GR, Friedman KG, del Nido PJ, Emani SM, Lafranchi T, Silva V, Wilkins-Haug LE, Benson CB, Lock JE, Tworetzky W. Fetal aortic valvuloplasty for evolving hypoplastic left heart syndrome: Postnatal outcomes of the first 100 patients. *Circulation.* 2014;130:638-645
32. McElhinney DB, Marshall AC, Wilkins-Haug LE, Brown DW, Benson CB, Silva V, Marx GR, Mizrahi-Arnaud A, Lock JE, Tworetzky W. Predictors of technical success and postnatal biventricular outcome after in utero aortic valvuloplasty for aortic stenosis with evolving hypoplastic left heart syndrome. *Circulation.* 2009;120:1482-1490
33. Wilkins-Haug LE, Benson CB, Tworetzky W, Marshall AC, Jennings RW, Lock JE. In-utero intervention for hypoplastic left heart syndrome--a perinatologist's perspective. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:481-486
34. Murtuza B, Elliott MJ. Changing attitudes to the management of hypoplastic left heart syndrome: A european perspective. *Cardiol Young.* 2011;21 Suppl 2:148-158
35. Osiovich H, Phillipos E, Byrne P, Robertson M. Hypoplastic left heart syndrome: "To treat or not to treat". *J Perinatol.* 2000;20:363-365

36. Norwood WI, Lang P, Hansen DD. Physiologic repair of aortic atresia-hypoplastic left heart syndrome. *N Engl J Med.* 1983;308:23-26
37. Ohye RG, Sleeper LA, Mahony L, Newburger JW, Pearson GD, Lu M, Goldberg CS, Tabbutt S, Frommelt PC, Ghanayem NS, Laussen PC, Rhodes JF, Lewis AB, Mital S, Ravishankar C, Williams IA, Dunbar-Masterson C, Atz AM, Colan S, Minich LL, Pizarro C, Kanter KR, Jaggars J, Jacobs JP, Krawczeski CD, Pike N, McCrindle BW, Virzi L, Gaynor JW, Pediatric Heart Network I. Comparison of shunt types in the norwood procedure for single-ventricle lesions. *N Engl J Med.* 2010;362:1980-1992
38. Sano S, Ishino K, Kawada M, Honjo O. Right ventricle-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2004;7:22-31
39. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF. Moss and adams' heart disease in infants, children, and adolescents; including the fetus and young adult. *Lippincott Williams & Wilkins.* 2007;7th Edition
40. Manning PB, Mayer JE, Jr., Wernovsky G, Fishberger SB, Walsh EP. Staged operation to fontan increases the incidence of sinoatrial node dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:833-839; discussion 839-840
41. Jacobs ML, Rychik J, Rome JJ, Apostolopoulou S, Pizarro C, Murphy JD, Norwood WI, Jr. Early reduction of the volume work of the single ventricle: The hemi-fontan operation. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:456-461; discussion 461-452
42. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax.* 1971;26:240-248
43. Kreutzer G, Galindez E, Bono H, De Palma C, Laura JP. An operation for the correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1973;66:613-621
44. Puga FJ, Chiavarelli M, Hagler DJ. Modifications of the fontan operation applicable to patients with left atrioventricular valve atresia or single atrioventricular valve. *Circulation.* 1987;76:III53-60
45. de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: A logical alternative to atriopulmonary connection for complex fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96:682-695
46. Hirsch JC, Goldberg C, Bove EL, Salehian S, Lee T, Ohye RG, Devaney EJ. Fontan operation in the current era: A 15-year single institution experience. *Ann Surg.* 2008;248:402-410
47. Anderson PA, Sleeper LA, Mahony L, Colan SD, Atz AM, Breitbart RE, Gersony WM, Gallagher D, Geva T, Margossian R, McCrindle BW, Paridon S, Schwartz M, Stylianou M, Williams RV, Clark BJ, 3rd. Contemporary outcomes after the fontan procedure: A pediatric heart network multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:85-98
48. Pihkala JI, Jarvela M, Boldt T, Jokinen E, Liikanen I, Mattila I, Eerola A. Fate of fenestration in children treated with fontan operation. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2016;87:E233-239
49. Akintuerk H, Michel-Behnke I, Valeske K, Mueller M, Thul J, Bauer J, Hagel KJ, Kreuder J, Vogt P, Schranz D. Stenting of the arterial duct and banding of the pulmonary arteries: Basis for combined norwood stage i and ii repair in hypoplastic left heart. *Circulation.* 2002;105:1099-1103
50. Ruiz CE, Gamra H, Zhang HP, Garcia EJ, Boucek MM. Brief report: Stenting of the ductus arteriosus as a bridge to cardiac transplantation in infants with the hypoplastic left-heart syndrome. *N Engl J Med.* 1993;328:1605-1608
51. Baba K, Kotani Y, Chetan D, Chaturvedi RR, Lee KJ, Benson LN, Grosse-Wortmann L, Van Arsdell GS, Caldarone CA, Honjo O. Hybrid versus norwood strategies for single-ventricle palliation. *Circulation.* 2012;126:S123-131

52. Akinturk H, Michel-Behnke I, Valeske K, Mueller M, Thul J, Bauer J, Hagel KJ, Schranz D. Hybrid transcatheter-surgical palliation: Basis for univentricular or biventricular repair: The giessen experience. *Pediatr Cardiol.* 2007;28:79-87
53. Davies RR, Radtke W, Bhat MA, Baffa JM, Woodford E, Pizarro C. Hybrid palliation for critical systemic outflow obstruction: Neither rapid stage 1 norwood nor comprehensive stage 2 mitigate consequences of early risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149:182-191
54. Grotenhuis HB, Ruijsink B, Chetan D, Dragulescu A, Friedberg MK, Kotani Y, Caldarone CA, Honjo O, Mertens LL. Impact of norwood versus hybrid palliation on cardiac size and function in hypoplastic left heart syndrome. *Heart.* 2016;102:966-974
55. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Eighteenth official report-2001. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:805-815
56. Burkhart HM, Dearani JA, Mair DD, Warnes CA, Rowland CC, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK. The modified fontan procedure: Early and late results in 132 adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:1252-1259
57. Mair DD, Puga FJ, Danielson GK. The fontan procedure for tricuspid atresia: Early and late results of a 25-year experience with 216 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:933-939
58. van Melle JP, Wolff D, Horer J, Belli E, Meyns B, Padalino M, Lindberg H, Jacobs JP, Mattila IP, Berggren H, Berger RM, Pretre R, Hazekamp MG, Helvind M, Nosal M, Taskal T, Rubay J, Lazarov S, Kadner A, Hraska V, Fragata J, Pozzi M, Sarris G, Michielon G, di Carlo D, Ebels T. Surgical options after fontan failure. *Heart.* 2016;102:1127-1133
59. Christian TF, Bell SP, Whitesell L, Jerosch-Herold M. Accuracy of cardiac magnetic resonance of absolute myocardial blood flow with a high-field system: Comparison with conventional field strength. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2:1103-1110
60. Jerosch-Herold M, Swingen C, Seethamraju RT. Myocardial blood flow quantification with mri by model-independent deconvolution. *Med Phys.* 2002;29:886-897
61. Voges I, Jerosch-Herold M, Helle M, Hart C, Kramer HH, Rickers C. [3 tesla magnetic resonance imaging in children and adults with congenital heart disease]. *Radiologe.* 2010;50:799-806, 808
62. Jerosch-Herold M, Kwong RY. Optimal imaging strategies to assess coronary blood flow and risk for patients with coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol.* 2008;23:599-606
63. Jerosch-Herold M, Muehling O, Wilke N. Mri of myocardial perfusion. *Semin Ultrasound CT MR.* 2006;27:2-10
64. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med.* 2000;343:1445-1453
65. Muehling O, Jerosch-Herold M, Nabauer M, Wilke N. Assessment of ischemic heart disease using magnetic resonance first-pass perfusion imaging. *Herz.* 2003;28:82-89
66. Nagel E, Klein C, Paetsch I, Hettwer S, Schnackenburg B, Wegscheider K, Fleck E. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation.* 2003;108:432-437
67. Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance and the role of adenosine pharmacologic stress. *Am J Cardiol.* 2004;94:26D-31D; discussion 31D-32D
68. Steel K, Broderick R, Gandla V, Larose E, Resnic F, Jerosch-Herold M, Brown KA, Kwong RY. Complementary prognostic values of stress myocardial perfusion and late gadolinium enhancement imaging by cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease. *Circulation.* 2009;120:1390-1400

69. Ibrahim T, Nekolla SG, Schreiber K, Odaka K, Volz S, Mehilli J, Guthlin M, Delius W, Schwaiger M. Assessment of coronary flow reserve: Comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:864-870
70. Schwaiger M, Muzik O. Assessment of myocardial perfusion by positron emission tomography. *Am J Cardiol.* 1991;67:35D-43D
71. Schwitter J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Buchi M, Knusel PR, Marincek B, Luscher TF, von Schulthess GK. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: A comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation.* 2001;103:2230-2235
72. Schwitter J, Wacker CM, van Rossum AC, Lombardi M, Al-Saadi N, Ahlstrom H, Dill T, Larsson HB, Flamm SD, Marquardt M, Johansson L. Mr-impact: Comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J.* 2008;29:480-489
73. Schwitter J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettle K, Schonberg SO, Luchner A, Strohm O, Ahlstrom H, Dill T, Hoebel N, Simor T. Mr-impact ii: Magnetic resonance imaging for myocardial perfusion assessment in coronary artery disease trial: Perfusion-cardiac magnetic resonance vs. Single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: A comparative multicentre, multivendor trial. *Eur Heart J.* 2012
74. Bengel FM, Hauser M, Duvernoy CS, Kuehn A, Ziegler SI, Stollfuss JC, Beckmann M, Sauer U, Muzik O, Schwaiger M, Hess J. Myocardial blood flow and coronary flow reserve late after anatomical correction of transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1955-1961
75. Hauser M, Bengel FM, Kuhn A, Sauer U, Zylla S, Braun SL, Nekolla SG, Oberhoffer R, Lange R, Schwaiger M, Hess J. Myocardial blood flow and flow reserve after coronary reimplantation in patients after arterial switch and ross operation. *Circulation.* 2001;103:1875-1880
76. Hernandez-Pampaloni M, Allada V, Fishbein MC, Schelbert HR. Myocardial perfusion and viability by positron emission tomography in infants and children with coronary abnormalities: Correlation with echocardiography, coronary angiography, and histopathology. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:618-626
77. Rickers C, Sasse K, Buchert R, Stern H, van den Hoff J, Lubeck M, Weil J. Myocardial viability assessed by positron emission tomography in infants and children after the arterial switch operation and suspected infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1676-1683
78. Vogel M, Smallhorn JF, Gilday D, Benson LN, Ash J, Williams WG, Freedom RM. Assessment of myocardial perfusion in patients after the arterial switch operation. *J Nucl Med.* 1991;32:237-241
79. Yates RW, Marsden PK, Badawi RD, Cronin BF, Anderson DR, Tynan MJ, Maisey MN, Baker EJ. Evaluation of myocardial perfusion using positron emission tomography in infants following a neonatal arterial switch operation. *Pediatr Cardiol.* 2000;21:111-118
80. Buechel ER, Balmer C, Bauersfeld U, Kellenberger CJ, Schwitter J. Feasibility of perfusion cardiovascular magnetic resonance in paediatric patients. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2009;11:51
81. Geva T. Introduction: Magnetic resonance imaging. *Pediatr Cardiol.* 2000;21:3-4
82. Groves AM. Cardiac magnetic resonance in the study of neonatal haemodynamics. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16:36-41
83. Prakash A, Powell AJ, Krishnamurthy R, Geva T. Magnetic resonance imaging evaluation of myocardial perfusion and viability in congenital and acquired pediatric heart disease. *Am J Cardiol.* 2004;93:657-661
84. Woodard PK, Bhalla S, Javidan-Nejad C, Bierhals A, Gutierrez FR, Singh GK. Cardiac mri in the management of congenital heart disease in children, adolescents, and young adults. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2008;10:419-424

85. Groves AM, Chiesa G, Durighel G, Goldring ST, Fitzpatrick JA, Uribe S, Razavi R, Hajnal JV, Edwards AD. Functional cardiac mri in preterm and term newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96:F86-91
86. Coelho-Filho OR, Rickers C, Kwong RY, Jerosch-Herold M. Mr myocardial perfusion imaging. *Radiology.* 2013;266:701-715
87. Gutberlet M, Noeske R, Schwinge K, Freyhardt P, Felix R, Niendorf T. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging at 3.0 tesla: Feasibility and implications for clinical applications. *Invest Radiol.* 2006;41:154-167
88. Klumpp B, Fenchel M, Hoevelborn T, Helber U, Scheule A, Claussen C, Miller S. Assessment of myocardial viability using delayed enhancement magnetic resonance imaging at 3.0 tesla. *Invest Radiol.* 2006;41:661-667
89. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. T1 mapping: Basic techniques and clinical applications. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:67-81
90. Muehling OM, Jerosch-Herold M, Panse P, Zenovich A, Wilson BV, Wilson RF, Wilke N. Regional heterogeneity of myocardial perfusion in healthy human myocardium: Assessment with magnetic resonance perfusion imaging. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2004;6:499-507
91. Muehling OM, Wilke NM, Panse P, Jerosch-Herold M, Wilson BV, Wilson RF, Miller LW. Reduced myocardial perfusion reserve and transmural perfusion gradient in heart transplant arteriopathy assessed by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1054-1060
92. Wilke N, Jerosch-Herold M, Wang Y, Huang Y, Christensen BV, Stillman AE, Ugurbil K, McDonald K, Wilson RF. Myocardial perfusion reserve: Assessment with multisection, quantitative, first-pass mr imaging. *Radiology.* 1997;204:373-384
93. Schelbert HR. Pet contributions to understanding normal and abnormal cardiac perfusion and metabolism. *Ann Biomed Eng.* 2000;28:922-929
94. Jerosch-Herold M. Quantification of myocardial perfusion by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010;12:57
95. Jerosch-Herold M, Wilke N, Stillman AE. Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a fermi function model for constrained deconvolution. *Med Phys.* 1998;25:73-84
96. Wilke NM, Jerosch-Herold M, Zenovich A, Stillman AE. Magnetic resonance first-pass myocardial perfusion imaging: Clinical validation and future applications. *J Magn Reson Imaging.* 1999;10:676-685
97. Brunken RC, Perloff JK, Czernin J, Campisi R, Purcell S, Miner PD, Child JS, Schelbert HR. Myocardial perfusion reserve in adults with cyanotic congenital heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289:H1798-1806
98. Hauser M, Bengel FM, Hager A, Kuehn A, Nekolla SG, Kaemmerer H, Schwaiger M, Hess J. Impaired myocardial blood flow and coronary flow reserve of the anatomical right systemic ventricle in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Heart.* 2003;89:1231-1235
99. Hutchins GD, Schwaiger M, Rosenspire KC, Krivokapich J, Schelbert H, Kuhl DE. Noninvasive quantification of regional blood flow in the human heart using n-13 ammonia and dynamic positron emission tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:1032-1042
100. Muzik O, Paridon SM, Singh TP, Morrow WR, Dayanikli F, Di Carli MF. Quantification of myocardial blood flow and flow reserve in children with a history of kawasaki disease and normal coronary arteries using positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:757-762
101. Etesami M, Gilkeson RC, Rajiah P. Utility of late gadolinium enhancement in pediatric cardiac mri. *Pediatr Radiol.* 2016;46:1096-1113

102. Turnbull LW, Ridgway JP, Nicoll JJ, Bell D, Best JJ, Muir AL. Estimating the size of myocardial infarction by magnetic resonance imaging. *Br Heart J.* 1991;66:359-363
103. Kim RJ, Chen EL, Lima JA, Judd RM. Myocardial gad-dtpa kinetics determine mri contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation.* 1996;94:3318-3326
104. Babu-Narayan SV. The role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in lge assessment of congenital and acquired heart diseases. *Prog Pediatr. Cardiol.* 2010;28(1-2):11-19
105. Harris MA, Johnson TR, Weinberg PM, Fogel MA. Delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance identifies fibrous tissue in children after surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:676-681
106. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, Schnackenburg B, Delius W, Mudra H, Wolfram D, Schwaiger M. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: Comparison with positron emission tomography. *Circulation.* 2002;105:162-167
107. Janicki JS, Matsubara BB, Kabour A. Myocardial collagen and its functional role. *Advances in experimental medicine and biology.* 1993;346:291-298
108. Broberg CS, Chugh SS, Conklin C, Sahn DJ, Jerosch-Herold M. Quantification of diffuse myocardial fibrosis and its association with myocardial dysfunction in congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3:727-734
109. Dusenbery SM, Jerosch-Herold M, Rickers C, Colan SD, Geva T, Newburger JW, Powell AJ. Myocardial extracellular remodeling is associated with ventricular diastolic dysfunction in children and young adults with congenital aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1778-1785
110. Ellims AH, Iles LM, Ling LH, Hare JL, Kaye DM, Taylor AJ. Diffuse myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy can be identified by cardiovascular magnetic resonance, and is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:76
111. Holzmann M, Nicko A, Kuhl U, Noutsias M, Poller W, Hoffmann W, Morguet A, Witzensbichler B, Tschöpe C, Schultheiss HP, Pauschinger M. Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: A retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period. *Circulation.* 2008;118:1722-1728
112. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, Petrou M, Pennell DJ. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2260-2264
113. Jerosch-Herold M, Sheridan DC, Kushner JD, Nauman D, Burgess D, Dutton D, Alharethi R, Li D, Hershberger RE. Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial contrast uptake and blood flow in patients affected with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295:H1234-H1242
114. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Shah RV, Abbasi SA, Heydari B, Watanabe E, Chen Y, Mandry D, Pierre-Mongeon F, Blankstein R, Kwong RY, Jerosch-Herold M. Myocardial extracellular volume fraction from t1 measurements in healthy volunteers and mice: Relationship to aging and cardiac dimensions. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6:672-683
115. Messroghli DR, Nordmeyer S, Dietrich T, Dirsch O, Kaschira E, Savvatis K, D Oh-I, Klein C, Berger F, Kuehne T. Assessment of diffuse myocardial fibrosis in rats using small-animal look-locker inversion recovery t1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4:636-640
116. Sado DM, Flett AS, Banypersad SM, White SK, Maestrini V, Quarta G, Lachmann RH, Murphy E, Mehta A, Hughes DA, McKenna WJ, Taylor AM, Hausenloy DJ, Hawkins PN, Elliott PM, Moon JC. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease. *Heart.* 2012;98:1436-1441

117. Coelho-Filho OR, Mongeon FP, Mitchell R, Moreno H, Jr., Nadruz W, Jr., Kwong R, Jerosch-Herold M. Role of transcytolemmal water-exchange in magnetic resonance measurements of diffuse myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:134-141
118. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, Hansen MS, Taylor AM, Elliott PM, McGregor C, Moon JC. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: Preliminary validation in humans. *Circulation*. 2010;122:138-144
119. Chen CA, Dusenbery SM, Valente AM, Powell AJ, Geva T. Myocardial ecv fraction assessed by cmr is associated with type of hemodynamic load and arrhythmia in repaired tetralogy of fallot. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:1-10
120. Donnelly JP, Raffel DM, Shulkin BL, Corbett JR, Bove EL, Mosca RS, Kulik TJ. Resting coronary flow and coronary flow reserve in human infants after repair or palliation of congenital heart defects as measured by positron emission tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115:103-110
121. Furck AK, Uebing A, Hansen JH, Scheewe J, Jung O, Fischer G, Rickers C, Holland-Letz T, Kramer HH. Outcome of the norwood operation in patients with hypoplastic left heart syndrome: A 12-year single-center survey. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139:359-365
122. Petko C, Voges I, Schlangen J, Scheewe J, Kramer HH, Uebing AS. Comparison of right ventricular deformation and dyssynchrony in patients with different subtypes of hypoplastic left heart syndrome after fontan surgery using two-dimensional speckle tracking. *Cardiol Young*. 2011;21:677-683
123. Heydari B, Kwong RY, Jerosch-Herold M. Technical advances and clinical applications of quantitative myocardial blood flow imaging with cardiac mri. *Progress in cardiovascular diseases*. 2015;57:615-622
124. Wang L, Jerosch-Herold M, Jacobs DR, Jr., Shahar E, Detrano R, Folsom AR. Coronary artery calcification and myocardial perfusion in asymptomatic adults: The mesa (multi-ethnic study of atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1018-1026
125. Rickers C, Maron B, Zenovich AG, Jerosch-Herold M, Swingen CM, Shah WS, Panse PM, Casey SA, Muehling OM, Wilke N. Impaired regional myocardial perfusion in patients with hypertrophic cardiomyopathy assessed by magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;(Suppl.) #3217
126. Jerosch-Herold M, Rickers C, Wilson B, Dicken J, Dwight C, Shahar E, Folsam A. Myocardial blood flow in asymptomatic men and women measured with mri. *Circulation*. 2002;(Suppl.)#3405
127. Helle M, Jerosch-Herold M, Voges I, Hart C, Kramer HH, Rickers C. Improved mri of the neonatal heart: Feasibility study using a knee coil. *Pediatr Radiol*. 2011;41:1429-1432
128. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, Klimek W, Oswald H, Fleck E. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2000;101:1379-1383
129. Hauser M, Bengel F, Kuehn A, Nekolla S, Kaemmerer H, Schwaiger M, Hess J. Myocardial blood flow and coronary flow reserve in children with "normal" epicardial coronary arteries after the onset of kawasaki disease assessed by positron emission tomography. *Pediatr Cardiol*. 2004;25:108-112
130. Schwitter J, Saeed M, Wendland MF, Derugin N, Canet E, Brasch RC, Higgins CB. Influence of severity of myocardial injury on distribution of macromolecules: Extravascular versus intravascular gadolinium-based magnetic resonance contrast agents. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1086-1094
131. Kaiser B, Globits S, Mittendorfer M, Mayr H, Salomonowitz E. Myokardiale first-pass-perfusionsdiagnostik mittels magnetresonanztomographie. *J Kardiol*. 2003;10:26-31
132. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS, American Heart Association Writing Group on Myocardial S, Registration for Cardiac I. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the council on clinical cardiology of the american heart association. *Circulation*. 2002;105:539-542

133. Muhling OM, Dickson ME, Zenovich A, Huang Y, Wilson BV, Wilson RF, Anand IS, Seethamraju RT, Jerosch-Herold M, Wilke NM. Quantitative magnetic resonance first-pass perfusion analysis: Inter- and intraobserver agreement. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2001;3:247-256
134. Muhling OM, Wang Y, Panse P, Jerosch-Herold M, Cayton MM, Wann LS, Mirhoseini MM, Wilke NM. Transmyocardial laser revascularization preserves regional myocardial perfusion: An mri first pass perfusion study. *Cardiovascular research.* 2003;57:63-70
135. Czernin J, Muller P, Chan S, Brunken RC, Porenta G, Krivokapich J, Chen K, Chan A, Phelps ME, Schelbert HR. Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation.* 1993;88:62-69
136. Gobel FL, Norstrom LA, Nelson RR, Jorgensen CR, Wang Y. The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation.* 1978;57:549-556
137. Selvanayagam JB, Jerosch-Herold M, Porto I, Sheridan D, Cheng AS, Petersen SE, Searle N, Channon KM, Banning AP, Neubauer S. Resting myocardial blood flow is impaired in hibernating myocardium: A magnetic resonance study of quantitative perfusion assessment. *Circulation.* 2005;112:3289-3296
138. Petersen SE, Jerosch-Herold M, Hudsmith LE, Robson MD, Francis JM, Doll HA, Selvanayagam JB, Neubauer S, Watkins H. Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: New insights from multiparametric magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2007;115:2418-2425
139. Ishida M, Kato S, Sakuma H. Cardiac mri in ischemic heart disease. *Circ J.* 2009;73:1577-1588
140. Look D, Locker D. Time saving in measurment of nmr and epr relaxation times. *Rev Sci Instrum.* 1976;41:250-251
141. Messroghli DR, Plein S, Higgins DM, Walters K, Jones TR, Ridgway JP, Sivananthan MU. Human myocardium: Single-breath-hold mr t1 mapping with high spatial resolution--reproducibility study. *Radiology.* 2006;238:1004-1012
142. Schelbert EB, Testa SM, Meier CG, Ceyrolles WJ, Levenson JE, Blair AJ, Kellman P, Jones BL, Ludwig DR, Schwartzman D, Shroff SG, Wong TC. Myocardial extravascular extracellular volume fraction measurement by gadolinium cardiovascular magnetic resonance in humans: Slow infusion versus bolus. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011;13:16
143. Flacke SJ, Fischer SE, Lorenz CH. Measurement of the gadopentetate dimeglumine partition coefficient in human myocardium in vivo: Normal distribution and elevation in acute and chronic infarction. *Radiology.* 2001;218:703-710
144. Harris PA, Lorenz CH, Holburn GE, Overholser KA. Regional measurement of the gd-dtpa tissue partition coefficient in canine myocardium. *Magn Reson Med.* 1997;38:541-545
145. Davlouros PA, Niwa K, Webb G, Gatzoulis MA. The right ventricle in congenital heart disease. *Heart.* 2006;92 Suppl 1:i27-38
146. Pennell DJ. Ventricular volume and mass by cmr. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2002;4:507-513
147. Voges I, Jerosch-Herold M, Hedderich J, Westphal C, Hart C, Helle M, Scheewe J, Pardun E, Kramer HH, Rickers C. Maladaptive aortic properties in children after palliation of hypoplastic left heart syndrome assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2010;122:1068-1076
148. Voges I, Jerosch-Herold M, Wegner P, Hart C, Gabbert D, Al Bulushi A, Fischer G, Andrade AC, Pham HM, Kristo I, Kramer HH, Rickers C. Frequent dilatation of the descending aorta in children with hypoplastic left heart syndrome relates to decreased aortic arch elasticity. *Journal of the American Heart Association.* 2015;4
149. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H, European Network for Non-invasive Investigation of Large A.

- Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27:2588-2605
150. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation.* 2006;113:664-670
151. Voges I, Jerosch-Herold M, Hedderich J, Pardun E, Hart C, Gabbert DD, Hansen JH, Petko C, Kramer HH, Rickers C. Normal values of aortic dimensions, distensibility, and pulse wave velocity in children and young adults: A cross-sectional study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:77
152. Fielden SW, Fornwalt BK, Jerosch-Herold M, Eisner RL, Stillman AE, Oshinski JN. A new method for the determination of aortic pulse wave velocity using cross-correlation on 2d pcmr velocity data. *J Magn Reson Imaging.* 2008;27:1382-1387
153. Nollen GJ, Groenink M, Tijssen JG, Van Der Wall EE, Mulder BJ. Aortic stiffness and diameter predict progressive aortic dilatation in patients with marfan syndrome. *Eur Heart J.* 2004;25:1146-1152
154. DiCarli M, Tobes M, Mangner T, et al. Effects of cardiac sympathetic innervation on coronary blood flow. *N Engl J Med.* 1997;336:1208-1215
155. Bengel FM, Ueberfuhr P, Hesse T, Schiepel N, Ziegler SI, Scholz S, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. Clinical determinants of ventricular sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. *Circulation.* 2002;106:831-835
156. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. Myocardial efficiency and sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation: A noninvasive study with positron emission tomography. *Circulation.* 2001;103:1881-1886
157. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *N Engl J Med.* 2001;345:731-738
158. Ueberfuhr P, Ziegler S, Schwaiblmair M, Reichart B, Schwaiger M. Incomplete sympathetic reinnervation of the orthotopically transplanted human heart: Observation up to 13 years after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17:161-168
159. Kuehn A, Vogt M, Schwaiger M, Ewert P, Hauser M. Ventricular sympathetic innervation in patients with transposition of the great arteries after arterial switch operation and rastelli procedure: Impact of arterial dissection and coronary reimplantation. *Circ J.* 2014;78:1717-1722
160. Anderson RH, Becker AE, Wilkinson JL. Proceedings: Morphogenesis and nomenclature of univentricular hearts. *Br Heart J.* 1975;37:781-782
161. Anderson RH, Becker AE, Wilkinson JL, Gerlis LM. Morphogenesis of univentricular hearts. *Br Heart J.* 1976;38:558-572
162. Altmann K, Printz BF, Solowiejczyk DE, Gersony WM, Quaegebeur J, Apfel HD. Two-dimensional echocardiographic assessment of right ventricular function as a predictor of outcome in hypoplastic left heart syndrome. *Am J Cardiol.* 2000;86:964-968
163. Kotani Y, Kasahara S, Fujii Y, Yoshizumi K, Oshima Y, Otsuki S, Akagi T, Sano S. Clinical outcome of the fontan operation in patients with impaired ventricular function. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36:683-687
164. Sugiyama H, Yutani C, Iida K, Arakaki Y, Yamada O, Kamiya T. The relation between right ventricular function and left ventricular morphology in hypoplastic left heart syndrome: Angiographic and pathological studies. *Pediatr Cardiol.* 1999;20:422-427
165. Chowdhury UK, Sathia S, Ray R, Singh R, Pradeep KK, Venugopal P. Histopathology of the right ventricular outflow tract and its relationship to clinical outcomes and arrhythmias in patients with tetralogy of fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:270-277

166. Jones M, Ferrans VJ. Myocardial ultrastructure in children and adults with congenital heart disease. *Cardiovascular clinics*. 1979;10:501-530
167. Bouvrain Y, Levy B. ["windkessel" and coronary debit]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 1981;74:635-639
168. Bogren HG, Mohiaddin RH, Klipstein RK, Firmin DN, Underwood RS, Rees SR, Longmore DB. The function of the aorta in ischemic heart disease: A magnetic resonance and angiographic study of aortic compliance and blood flow patterns. *Am Heart J*. 1989;118:234-247
169. Ohtsuka S, Kakihana M, Watanabe H, Sugishita Y. Chronically decreased aortic distensibility causes deterioration of coronary perfusion during increased left ventricular contraction. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:1406-1414
170. Watanabe H, Ohtsuka S, Kakihana M, Sugishita Y. Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1497-1506
171. Nemes A, Forster T, Csanady M. Simultaneous echocardiographic evaluation of coronary flow velocity reserve and aortic distensibility indices in hypertension. *Heart and vessels*. 2007;22:73-78
172. Wang GH, Hu DY. [effect of pulse wave velocity on coronary flow reserve in patients with essential hypertension]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2005;85:54-57
173. Fukuda D, Yoshiyama M, Shimada K, Yamashita H, Ehara S, Nakamura Y, Kamimori K, Tanaka A, Kawarabayashi T, Yoshikawa J. Relation between aortic stiffness and coronary flow reserve in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2006;92:759-762
174. Saito M, Okayama H, Nishimura K, Ogimoto A, Ohtsuka T, Inoue K, Hiasa G, Sumimoto T, Higaki J. Possible link between large artery stiffness and coronary flow velocity reserve. *Heart*. 2008;94:e20
175. van Popele NM, Mattace-Raso FU, Vliegenthart R, Grobbee DE, Asmar R, van der Kuip DA, Hofman A, de Feijter PJ, Oudkerk M, Witteman JC. Aortic stiffness is associated with atherosclerosis of the coronary arteries in older adults: The rotterdam study. *Journal of hypertension*. 2006;24:2371-2376
176. Nemes A, Forster T, Lengyel C, Csanady M. Reduced aortic distensibility and coronary flow velocity reserve in diabetes mellitus patients with a negative coronary angiogram. *The Canadian journal of cardiology*. 2007;23:445-450

Danksagung

Diese Promotionsarbeit wurde an der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, durchgeführt. Ich möchte hiermit dem Direktor, Herrn Prof. Dr. med. H.-H. Kramer, für die Möglichkeit zur Durchführung der vorliegenden Dissertation und für seine Förderung meiner wissenschaftlichen Arbeit recht herzlich danken.

Im Besonderen möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Carsten Rickers, für die gemeinsame Entwicklung des interessanten Dissertations-Themas und für seine engagierte Betreuung und Unterstützung bei dieser Arbeit sowie für meine klinische und wissenschaftliche Ausbildung als Assistenzarzt, insbesondere im Bereich der kardialen MRT, bedanken. Mit seiner Hilfe wurde mir die Möglichkeit eröffnet, Ergebnisse unserer Forschungsgruppe auf nationalen und internationalen Kongressen vorzustellen und einen Teil meines praktischen Jahres im Brigham and Women's Hospital (Harvard Medical School) in Boston absolvieren zu können.

Meinen besonderen Dank möchte ich auch Herrn Prof. Dr. rer. nat. Michael Jerosch-Herold, PhD (Director of Cardiac Imaging Physics, Harvard Medical School, Boston) aussprechen, der durch seine engagierte Unterstützung und fachliche Kompetenz für diese Arbeit eine große Hilfe war. Darüber hinaus möchte ich mich für die sehr eindrucksvolle Zeit im Brigham and Women's Hospital in Boston bedanken.

Ich danke allen jetzigen und ehemaligen Mitarbeitern der MRT-Arbeitsgruppe, insbesondere Herrn Dr. rer. nat. Dipl.-Phys. Dominik Daniel Gabbert, Frau Dr. med. Inga Voges, Herrn Dr. med. Christopher Hart, Frau Dr. rer. nat. Dipl.-Phys. Mona Salehi Ravesh und Frau Traudel Hansen sowie Herrn Dipl. Inform. Jürgen Hedderich (Institut für medizinische Informatik und Statistik) für die vielen wertvollen Tipps und Hilfestellungen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Olav Jansen, Direktor der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, für die Möglichkeit der Durchführungen der MRT-Untersuchungen.

Weiterhin möchte ich der Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzen e.V. ganz herzlich für die finanzielle Förderung dieser Studie (W-KI-005/2011), sowie allen Eltern und Patienten danken, ohne die diese klinisch wissenschaftliche Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass meine Dissertation mit dem Thema:

„Myokardiale Perfusions- und Vitalitätsuntersuchungen des rechten Systemventrikels bei Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom im Stadium der Fontan-Zirkulation mittels Magnetresonanztomographie (3 Tesla)“

abgesehen von Ratschlägen meines Doktorvaters und meiner sonstigen akademischen Lehrer, nach Form und Inhalt meine eigene Arbeit ist, und dass ich außer den in der Arbeit aufgeführten keine weiteren Hilfsmittel benutzt habe.

Ferner versichere ich, dass meine Arbeit bisher weder ganz noch in Teilen einer anderen akademischen Stelle als Dissertation vorgelegen hat.

Kiel,