

Aus der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie

(Direktor: Prof. Dr. med. H.-H. Kramer)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian–Albrechts-Universität zu Kiel

**Untersuchung der longitudinalen Deformation des rechten  
Systemventrikels bei Patienten mit hypoplastischem  
Linksherzsyndrom mittels 2-dimensionaler Feature Tracking  
Magnetresonanztomographie**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**Finn Jonathan Bannert**

aus Eutin

Kiel 2019

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Carsten Rickers

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Jochen Cremer

Tag der mündlichen Prüfung:

14.08.2020

Zum Druck genehmigt, Kiel, den

16.12.2019

gezeichnet: Prof. Dr. Carsten Rickers  
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Für meine Eltern

# Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| Abbildungsverzeichnis.....   | III       |
| Abkürzungsverzeichnis.....   | V         |
| <b>1 Einleitung.....</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1 Das hypoplastische Linksherzsyndrom.....   | 1         |
| 1.1.1 Grundlagen und Anatomie.....   | 1         |
| 1.1.2 Symptome und Diagnostik.....   | 3         |
| 1.1.3 Operative Versorgung.....  | 4         |
| 1.1.4 Prognose und Verlauf .....   | 7         |
| 1.2 Kardiale Bildgebung.....   | 8         |
| 1.3 Wissenschaftliche Fragestellung.....   | 11        |
| <b>2 Material und Methoden .....</b>   | <b>12</b> |
| 2.1 Patientenkollektiv .....   | 12        |
| 2.2 Kardiale MRT-Untersuchung.....   | 13        |
| 2.3 Bestimmung der kardialen Volumina, Masse und Funktion .....  | 13        |
| 2.4 Bestimmung der myokardialen Deformationsparameter mittels 2D-Feature Tracking.....                                 | 16        |
| 2.5 Vergleich zwischen 2D-Feature Tracking und 2D-Speckle Tracking.....  | 20        |
| 2.6 Statistische Methoden .....  | 22        |
| <b>3 Ergebnisse.....</b>   | <b>24</b> |
| 3.1 Patientencharakteristika.....  | 24        |
| 3.2 Bestimmung der myokardialen Deformationsparameter mittels 2D-Feature Tracking.....                                 | 26        |
| 3.2.1 Aufstellung von Referenzwerten für HLHS-Patienten.....   | 26        |
| 3.2.2 Untersuchung der Intra- und Interobserver-Variabilität .....   | 29        |
| 3.2.3 Untersuchung der anatomischen Subgruppen .....   | 31        |
| 3.2.4 Untersuchung der Hemifontan- und Fontan-Patienten .....  | 33        |
| 3.3 Vergleich zwischen 2D-Feature Tracking und 2D-Speckle Tracking.....  | 35        |
| 3.3.1 Vergleich der longitudinalen Deformationsparameter.....  | 35        |
| 3.3.2 Vergleich der ventrikulären Dyssynchronie.....   | 40        |
| 3.4 Korrelationen zwischen den myokardialen Deformationsparametern und demographischen und klinischen Parametern ..... | 40        |
| <b>4 Diskussion.....</b>   | <b>46</b> |
| 4.1 Bestimmung der myokardialen Deformationsparameter mittels 2D-Feature Tracking.....                                 | 46        |
| 4.1.1 Aufstellung von Referenzwerten für HLHS-Patienten.....   | 46        |
| 4.1.2 Untersuchung der Intra- und Interobserver-Variabilität .....   | 48        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 4.1.3    | Untersuchung der anatomischen Subgruppen .....  | 49        |
| 4.1.4    | Untersuchung der Hemifontan- und Fontan-Patienten .....   | 50        |
| 4.2      | Vergleich zwischen 2D-Feature Tracking und 2D-Speckle Tracking.....   | 51        |
| 4.2.1    | Vergleich der longitudinalen Deformationsparameter.....   | 51        |
| 4.2.2    | Vergleich der ventrikulären Dyssynchronie.....  | 53        |
| 4.3      | Korrelationen zwischen den myokardialen Deformationsparametern und<br>demographischen und klinischen Parametern ..... | 54        |
| 4.4      | Limitationen .....  | 56        |
| <b>5</b> | <b>Zusammenfassung</b> .....  | <b>58</b> |
| <b>6</b> | <b>Literaturverzeichnis</b> .....   | <b>59</b> |
|          | <b>Danksagung</b> .....   | <b>69</b> |

# Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Einteilung in die anatomischen Subgruppen beim HLHS .....  | 2  |
| Abbildung 2: Erster Schritt der Palliation: Modifizierte Norwood-Operation .....  | 5  |
| Abbildung 3: Zweiter Schritt der Palliation: Obere cavopulmonale Anastomose.....  | 6  |
| Abbildung 4: Dritter Schritt der Palliation: Totale cavopulmonale Anastomose .....  | 7  |
| Abbildung 5: Darstellung der myokardialen Deformationsrichtungen .....  | 10 |
| Abbildung 6: Exemplarische Darstellung der myokardialen Konturen mit der QMass Software<br>in einer medialen Schicht der kurzen Herzachse ..... | 14 |
| Abbildung 7: Exemplarische Darstellung der myokardialen Konturen mit der QMass Software<br>im 4-Kammer-Blick .....                              | 16 |
| Abbildung 8: Exemplarische Darstellung der globalen Deformationsparameter im QStrain<br>Modul.....  | 17 |
| Abbildung 9: Einteilung des Myokards in sieben regionale Segmente .....   | 18 |
| Abbildung 10: Exemplarische Darstellung der regionalen Deformationsparameter und der<br>Dyssynchronie in QStrain.....                           | 19 |
| Abbildung 11: Aufteilung der regionalen Segmente im 2D-FT und 2D-ST in die<br>zusammengefassten Segmente septal, apikal und lateral.....        | 21 |
| Abbildung 12: Darstellung vom globalen Peak Strain und systolischen Peak Strain für das<br>2D-Feature Tracking und das 2D-Speckle Tracking..... | 22 |
| Abbildung 13: Box-Whisker-Plots der regionalen und globalen Deformationsparameter LS und<br>LSR.....  | 28 |
| Abbildung 14: Box-Whisker-Plots der zusammengefassten regionalen und globalen<br>Deformationsparameter LS und LSR .....                         | 28 |
| Abbildung 15: Bland-Altman-Diagramme der Intraobserver-Variabilität für die<br>Deformationsparameter GLS und GLSR .....                         | 30 |
| Abbildung 16: Bland-Altman-Diagramme der Interobserver-Variabilität für die<br>Deformationsparameter GLS und GLSR .....                         | 30 |
| Abbildung 17: Box-Whisker-Plots der regionalen und globalen LS zwischen den anatomischen<br>Subgruppen mit und ohne LV-Cavum .....              | 32 |
| Abbildung 18: Box-Whisker-Plots der regionalen und globalen LSR zwischen den<br>anatomischen Subgruppen mit und ohne LV-Cavum.....              | 32 |
| Abbildung 19: Box-Whisker-Plots der regionalen und globalen LS zwischen den<br>Hemifontan- und Fontan-Patienten.....                            | 34 |
| Abbildung 20: Box-Whisker-Plots der regionalen und globalen LSR zwischen den<br>Hemifontan- und Fontan-Patienten.....                           | 34 |
| Abbildung 21: Bland-Altman-Diagramme zum Vergleich des regionalen und globalen LS<br>zwischen dem 2D-FT und 2D-ST.....                          | 37 |
| Abbildung 22: Bland-Altman-Diagramme zum Vergleich der regionalen und globalen LSR<br>zwischen dem 2D-FT und 2D-ST.....                         | 38 |

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 23: Box-Whisker-Plots des regionalen und globalen LS zwischen dem 2D-FT und 2D-ST.....                               | 39 |
| Abbildung 24: Box-Whisker-Plots der regionalen und globalen LSR zwischen dem 2D-FT und 2D-ST.....                              | 39 |
| Abbildung 25: Korrelationen zwischen dem Geschlecht und den Deformationsparametern GLS und GLSR.....                           | 42 |
| Abbildung 26: Korrelationen zwischen dem indizierten enddiastolischen Volumen und den Deformationsparametern GLS und GLSR..... | 42 |
| Abbildung 27: Korrelationen zwischen dem indizierten endsystolischen Volumen und den Deformationsparametern GLS und GLSR.....  | 43 |
| Abbildung 28: Korrelationen zwischen der Ejektionsfraktion und den Deformationsparametern GLS und GLSR.....                    | 44 |
| Abbildung 29: Korrelationen zwischen der Herzfrequenz und den Deformationsparametern GLS und GLSR.....                         | 44 |

## Abkürzungsverzeichnis

|          |   |
|----------|---|
| 2D-FT    | 2-dimensionales Feature Tracking        |
| 2D-ST    | 2-dimensionales Speckle Tracking        |
| AL       | Apikal lateral                          |
| AS       | Apikal septal                           |
| ASD      | Atriumseptumdefekt                      |
| BAL      | Basal anterolateral                     |
| BIS      | Basal inferoseptal                      |
| BT-Shunt | Blalock-Taussig-Shunt                   |
| CI       | Cardiac Index                           |
| CV       | Coefficient of Variation                |
| eD       | Enddiastole                             |
| EDV      | Enddiastolische Volumen                 |
| EDVi     | Indiziertes enddiastolische Volumen     |
| EDM      | Enddiastolische Myokardmasse            |
| EDMi     | Indizierte enddiastolische Myokardmasse |
| EF       | Ejektionsfraktion                       |
| EKG      | Elektrokardiogramm                      |
| eS       | Endsystole                              |
| ESV      | Endsystolisches Volumen                 |
| ESVi     | Indiziertes endsystolisches Volumen     |
| Glo      | Global                                  |
| GLS      | Globaler longitudinaler Strain          |
| GLSR     | Globale longitudinale Strainrate        |
| HLHS     | Hypoplastisches Linksherzsyndrom        |
| LS       | Longitudinaler Strain                   |
| LSR      | Longitudinale Strainrate                |
| LV-Cavum | Linksventrikuläres Cavum                |
| MAL      | Mid anterolateral                       |
| MIS      | Mid inferoseptal                        |
| MRT      | Magnetresonanztomographie               |
| MW       | Mittelwert                              |
| NYHA     | New York Heart Association              |



|        |                                  |
|--------|----------------------------------|
| Peak G | Global Peak Strain               |
| Peak S | Systolic Peak Strain             |
| SD     | Standardabweichung               |
| SV     | Schlagvolumen                    |
| SVi    | Indiziertes Schlagvolumen        |
| Tab.   | Tabelle                          |
| T2P    | Time to Peak                     |
| T2PLS  | Time to Peak Longitudinal Strain |

# 1 Einleitung

## 1.1 Das hypoplastische Linksherzsyndrom

### 1.1.1 Grundlagen und Anatomie

Das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) ist ein komplexer angeborener Herzfehler, bei dem eine Hypoplasie des linken Ventrikels vorliegt. Die Prävalenz für das HLHS liegt ungefähr bei 0,2 Patienten auf 1000 Lebendgeburten [1–3]. Das HLHS macht zwischen 1 und 3,8% aller angeborenen Herzfehler aus, dabei sind in zwei Drittel der Fälle Jungen betroffen [3–5]. Unbehandelt ist das HLHS im Säuglingsalter ausnahmslos tödlich und stellt in der ersten Lebenswoche die häufigste kardiale Todesursache bei Neugeborenen dar [6, 7].

Pathogenetisch wird als primäre Fehlbildung eine Stenosierung bzw. Atresie des linksventrikulären Ausflusstraktes des Embryos während der 5. bis 8. Schwangerschaftswoche diskutiert. Dadurch liegt eine Minderperfusion des linken Ventrikels, der Aorta ascendens und des Aortenbogens bis zur Ductuseinmündung vor, wodurch sich diese Strukturen nicht ausreichend entwickeln können und hypoplastisch bleiben [2, 8].

Beim HLHS steht die Hypoplasie des linken Ventrikels im Vordergrund. Darüber hinaus ist das HLHS mit Anomalien weiterer linksventrikulärer und aortaler Strukturen assoziiert, wobei das Ausmaß dieser Anomalien erheblich variieren kann. So können neben der Hypoplasie des linken Ventrikels eine atretische bzw. hochgradig stenosierte Aortenklappe mit einem hypoplastischen Klappenring, eine Hypoplasie oder Atresie der Mitralklappe und eine hypoplastische Aorta ascendens vorliegen [9, 10].

Die HLHS-Patienten lassen sich hinsichtlich der Struktur und Funktionsfähigkeit der Aorten- und Mitralklappe in einzelne anatomische Subgruppen untergliedern. Diese Einteilung erfolgt in der Regel mit einer echokardiographischen Untersuchung anhand der Klassifikation der International Society of Nomenclature of Paediatric and Congenital Heart Disease [11]. Dabei werden die Mitralklappe und Aortenklappe abhängig vom Vorhandensein bzw. Fehlen einer Klappenöffnung und eines Blutflusses durch die jeweilige Klappe als Stenose oder Atresie charakterisiert (Tab. 1).

|                                 |       |
|---------------------------------|-------|
| Mitralatresie und Aortenstenose | MA/AS |
| Mitralstenose und Aortenatresie | MS/AA |
| Mitralstenose und Aortenstenose | MS/AS |
| Mitralatresie und Aortenatresie | MA/AA |

Tab. 1: Anatomische Subgruppen beim HLHS.

Hervorzuheben ist die anatomische Subgruppe mit einer Mitral- und Aortenatresie, die im Gegensatz zu den anderen Subgruppen kein rudimentäres linksventrikuläres Cavum (LV-Cavum) besitzt [12, 13]. In der folgenden Abbildung sind die einzelnen anatomischen Subgruppen für das HLHS mit den unterschiedlichen Klappenanatomien dargestellt (Abbildung 1).

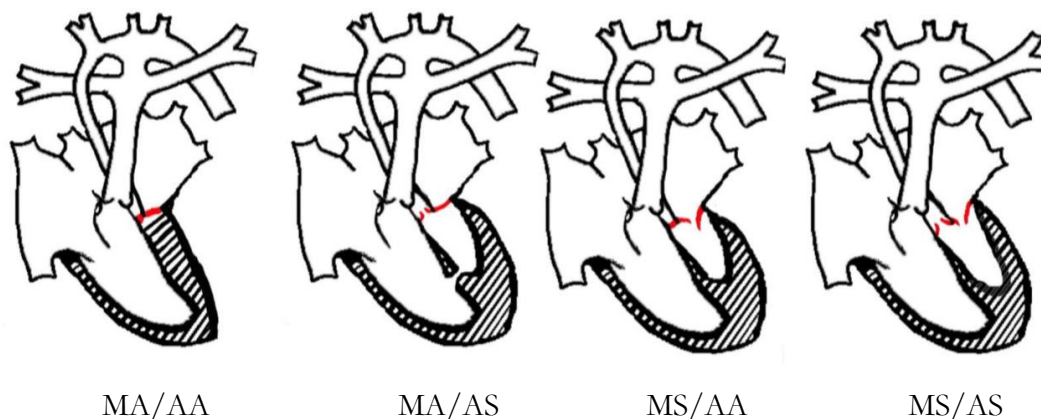


Abbildung 1: Einteilung in die anatomischen Subgruppen beim HLHS.

Hämodynamisch ist der linke Ventrikel der HLHS-Patienten nicht in der Lage, ein ausreichend großes Herzminutenvolumen zu fördern. Diese Unterversorgung des Systemkreislaufes ist durch den nicht vorhandenen oder nur gering ausgeprägten anterograden Blutfluss aus dem linken Ventrikel in die Aorta ascendens bedingt. Pränatal werden die Aorta ascendens und die kranialen Gefäße über den offenen Ductus arteriosus Botalli aus der Pulmonalarterie perfundiert. Die Versorgung der Koronararterien erfolgt retrograd über die Aorta ascendens. Dadurch bleibt die Hypoplasie des linken Ventrikels intrauterin asymptomatisch. Postnatal fällt der Lungenwiderstand physiologisch ab. Dadurch reduziert sich der vorhandene Rechts-Links-Shunt über den offenen Ductus arteriosus Botalli zur Perfusion des Systemkreislaufes und der Koronararterien [14]. Der Ductus arteriosus Botalli verschließt sich in der Regel einige Tage nach der Geburt vollständig, wodurch sich bei den HLHS-Patienten unbehandelt eine drastische Minderperfusion des Systemkreislaufes und der Koronararterien ausbildet. Daraus resultiert ein kardiogener Schock, der

ursächlich für die hohe Sterblichkeitsrate der unbehandelten HLHS-Patienten in den ersten Lebenswochen ist [8].

Für die HLHS-Patienten ist ein atrialer Links-Rechts-Shunt überlebenswichtig. Das mit Sauerstoff angereicherte Blut aus dem Lungenkreislauf kann aufgrund der Hypoplasie des linken Ventrikels nicht aus dem linken Vorhof in den Systemkreislauf geleitet werden. Nur über einen ausreichend großen Links-Rechts-Shunt über einen Atriumseptumdefekt (ASD) oder ein offenes Foramen ovale kann sich das oxygenierte Blut aus dem linken Vorhof mit dem venösen Blut im rechten Vorhof mischen. Anschließend versorgt dieses Mischblut aus dem rechten Ventrikel neben dem Lungenkreislauf über den offenen Ductus arteriosus Botalli auch den Systemkreislauf und retrograd über die Aorta ascendens die Koronararterien [8, 14].

### **1.1.2 Symptome und Diagnostik**

Unmittelbar nach der Geburt sind die meisten HLHS-Patienten klinisch unauffällig. Mit dem physiologischen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli und dem Abfall des Lungenwiderstandes in den ersten Lebenstagen reduziert sich die Perfusion des Systemkreislaufes und der Koronararterien, wodurch es bei den unbehandelten HLHS-Patienten in den meisten Fällen zu einer akuten Verschlechterung des Allgemeinzustandes kommt. Dies äußert sich in einer zunehmenden Hypoxie, einhergehend mit einer metabolischen Azidose und einer Schocksymptomatik. Durch die intravenöse Gabe von Prostaglandin E2 wird der Ductus arteriosus Botalli zur Überbrückung bis zur weiteren chirurgischen Versorgung offengehalten [14].

Eine kleine Untergruppe der neugeborenen HLHS-Patienten zeigt keinen oder einen nicht ausreichenden atrialen Links-Rechts-Shunt. Bei diesen Patienten wird das oxygenierte Blut aus dem Lungenkreislauf nicht über den linken Vorhof dem rechten Vorhof zugeführt, wodurch die Perfusion sowohl des Systemkreislaufes als auch des Lungenkreislaufes stark reduziert ist. Diese HLHS-Patienten zeigen bereits bei der Geburt klinisch eine ausgeprägte Zyanose und eine kardiale Schocksymptomatik. Ohne eine sofortige kathetergestützte bzw. chirurgische Konstruktion eines ausreichenden Links-Rechts-Shunts über das Vorhofseptum können diese HLHS-Patienten nicht überleben [15, 16].

Die Diagnose für das HLHS kann bereits pränatal ab der 18. Schwangerschaftswoche und z.T. früher in einer fetalen Echokardiographie insbesondere in der Schnittebene des 4-Kammer-Blickes gestellt werden. Nach der Geburt wird die Diagnose des HLHS durch eine erneute echokardiographische Untersuchung gesichert. Weitere mit dem HLHS assoziierte Fehlbildungen wie zum Beispiel eine Aortenisthmusstenose sollten dabei ausgeschlossen werden [17–21].

Inwieweit eine pränatale Diagnose das Outcome der HLHS-Patienten beeinflusst, wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert. Die meisten Studien zeigten keinen Zusammenhang zwischen einer pränatalen Diagnose des HLHS und einem verbesserten Outcome [22–27]. Im Gegensatz dazu konnte in anderen Studien durchaus ein positiver Effekt einer pränatalen Diagnose festgestellt werden, der insbesondere auf die optimierte perinatale Betreuung mit der Möglichkeit der sofortigen postpartalen intensivmedizinischen Versorgung der neugeborenen HLHS-Patienten zurückgeführt wurde [28, 29].

### **1.1.3 Operative Versorgung**

Zur operativen Versorgung der neugeborenen HLHS-Patienten haben sich in den letzten Jahrzehnten im Wesentlichen zwei Behandlungsansätze etabliert. Neben der prinzipiellen Möglichkeit einer Herztransplantation wird heutzutage vor allem die dreistufige Palliation nach Norwood bei den HLHS-Patienten durchgeführt. Ziel des in den 1980er Jahren entwickelten Konzeptes von Norwood et al. war die Bildung eines Fontankreislaufes mit der vollständigen Trennung von System- und Lungenkreislauf, wobei der Lungenkreislauf anschließend nur passiv perfundiert wird [30–32].

Der erste Schritt der dreistufigen Palliation ist in unserer Klinik die sogenannte modifizierte Norwood-Operation. In der Regel wird diese zwischen dem 5. und 7. Lebenstag durchgeführt. Das primäre Ziel der modifizierten Norwood-Operation ist die ductusunabhängige System- und Koronarperfusion. Insbesondere dieser erste Schritt der Palliation ist eine immer noch hochriskante Operation für die HLHS-Patienten [33–35]. In unserer Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie, welche ein verhältnismäßig großes Patientenkollektiv an HLHS-Patienten betreut, lag die 10-Jahres-Überlebensrate nach der Norwood-Operation der seit dem Jahr 2000 operierten HLHS-Patienten bei ca. 80% [36].

In der modifizierten Norwood-Operation wird aus der abgesetzten hypoplastischen Aorta und der Pulmonalarterie die sogenannte Neo-Aorta gebildet. Zur Rekonstruktion des hypoplastischen Aortenbogens wird dieser mit einem Perikardpatch plastisch erweitert. Die anschließend aus dem rechten Ventrikel entspringende Neo-Aorta versorgt den Systemkreislauf und die Koronararterien. Bereits während der modifizierten Norwood-Operation erfolgt der Verschluss des Ductus arteriosus Botalli. Zur Sicherstellung der Lungenperfusion wird zwischen zwei Operationstechniken differenziert, deren primäres Ziel der Einbau eines kleinen Goretex-Shunts ist. Zum einen besteht die Möglichkeit einer aortopulmonalen Anastomose unter Verwendung des sogenannten Blalock-Taussig-Shunts (BT-Shunt), die den Truncus brachiocephalicus mit der

rechten Pulmonalarterie verbindet. Alternativ wird in einigen Herzzentren eine Operation nach Sano durchgeführt, bei der ein Shunt zwischen dem rechten Ventrikel und der Pulmonalarterie angelegt wird (Abbildung 2) [37–39].

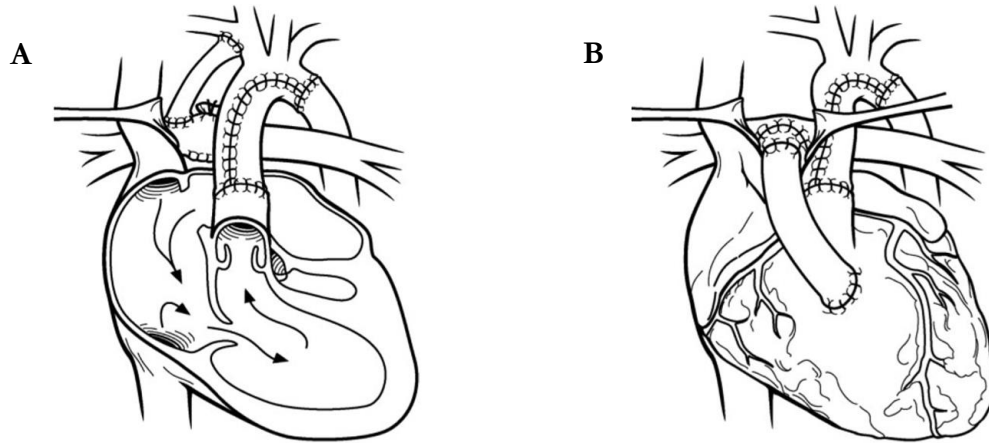


Abbildung 2: Erster Schritt der Palliation: Modifizierte Norwood-Operation. A: Blalock-Taussig-Shunt; B: Sano-Shunt [40].

Anstatt der oben angeführten modifizierten Norwood-Operation ist auch eine sogenannte Hybrid-Operation bei den neugeborenen HLHS-Patienten möglich. Hier wird ein Stent zum Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli implantiert und gegebenenfalls zusätzlich für einen ungehinderten Blutabfluss aus dem linken Vorhof in den rechten Vorhof eine Ballondilatation des ASD durchgeführt. Zurzeit wird diese Hybrid-Operation jedoch in nur wenigen Herzzentren an HLHS-Patienten angewendet [41].

Der zweite Schritt der Palliation, die obere cavopulmonale Anastomose, erfolgt in der Regel zwischen dem 4. und 6. Lebensmonat. Mit zunehmender Körpergröße der HLHS-Patienten ist der Durchmesser des in der modifizierten Norwood-Operation implantierten BT-Shunts bzw. Sano-Shunts im Verhältnis zur Körperoberfläche zu klein. Aufgrund dieses Missverhältnisses ist eine ausreichende Lungenperfusion nicht mehr gewährleistet. Die obere cavopulmonale Anastomose, die eine Verbindung der Vena cava superior und der rechten Pulmonalarterie darstellt, leitet das venöse Blut passiv aus der oberen Körperhälfte in den Lungenkreislauf. In Folge dessen reduziert sich die Volumenbelastung des rechten Ventrikels deutlich. Das Blut aus der unteren Körperhälfte fließt weiterhin über die Vena cava inferior in den rechten Vorhof. Gleichzeitig wird der in der Norwood-Operation implantierte BT-Shunt bzw. Sano-Shunt entfernt oder legiert [14].

Auch bei der oberen cavopulmonalen Anastomose wird zwischen zwei unterschiedlichen Operationstechniken differenziert. Die Glenn-Anastomose besteht aus einer End-zu-Seit-Anastomose der abgesetzten Vena cava superior zur rechten Pulmonalarterie. Dahingegen wird bei der Hemifontan-Technik die Vena cava superior nicht vom rechten Vorhof abgesetzt. Bei dieser Operationstechnik wird eine Seit-zu-Seit-Anastomose zwischen der Vena cava superior und der rechten Pulmonalarterie geschaffen. Zusätzlich wird das vorhofnahe Ende der Vena cava superior mit einem Patch verschlossen (Abbildung 3) [8, 42].

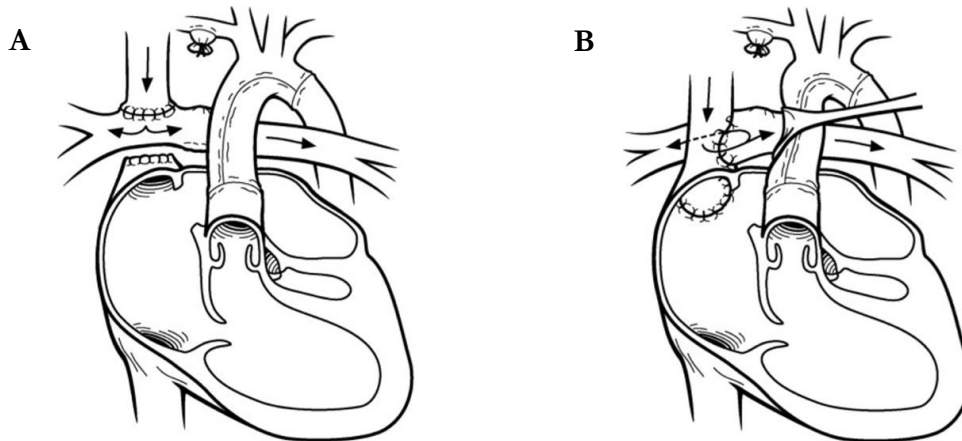


Abbildung 3: Zweiter Schritt der Palliation: Obere cavopulmonale Anastomose. A: Bidirektionale Glenn-Anastomose; B: Hemifontan [40].

Die Komplettierung des Fontankreislaufes bei den HLHS-Patienten erfolgt im abschließenden dritten Schritt der Palliation. Der Zeitpunkt dieser Operation liegt meist zwischen dem 2. und 3. Lebensjahr. Das Ziel der Fontan-Operation ist die Konstruktion einer totalen cavopulmonalen Anastomose. Dazu wird zusätzlich zur Vena cava superior auch die Vena cava inferior mit der rechten Pulmonalarterie verbunden. Die Art der Anastomose ist abhängig vom zweiten Schritt der Palliation. Bei den HLHS-Patienten mit einer Glenn-Anastomose wird ein extrakardialer Tunnel in Form eines Goretex-Conduits neben dem rechten Vorhof verwendet. Dahingegen wird bei den Patienten mit einer Hemifontan-Operation ein intrakardialer Tunnel angelegt. Sowohl der extra- als auch der intrakardiale Tunnel besitzen eine Fenestration zum rechten Vorhof hin, die als Überlaufventil bei intermittierenden pulmonalen Druckerhöhungen fungieren kann. Bei Bedarf kann die Fenestration im weiteren Verlauf nach der Anpassung der Kreislaufverhältnisse katheterinterventionell verschlossen werden [38, 43].

Im Zustand nach der erfolgreichen Komplettierung des Fontankreislaufes versorgen die Vena cava superior und inferior den Lungenkreislauf entlang des Blutdruckgefälles passiv mit venösem Blut. Das oxygenierte Blut aus der Lunge wird anschließend über den atrialen Links-Rechts-Shunt in

den rechten Ventrikel bis zur Neo-Aorta weitergeleitet, die dadurch in der Lage ist, den Systemkreislauf und die Koronararterien ausreichend mit oxygeniertem Blut zu versorgen. Somit liegt nach Abschluss der dreistufigen Palliation eine vollständige Trennung des Lungen- und Systemkreislaufes bei den HLHS-Patienten vor (Abbildung 4) [44, 45].

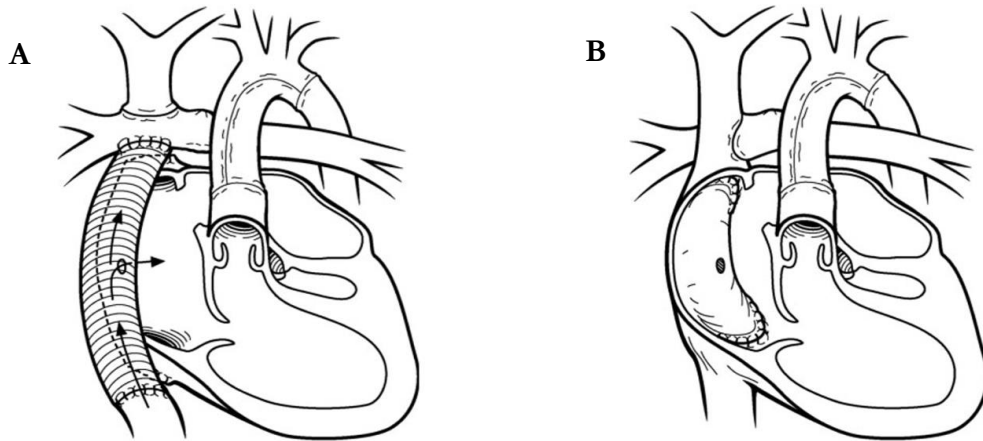


Abbildung 4: Dritter Schritt der Palliation: Totale cavopulmonale Anastomose. A: Extrakardialer Tunnel; B: Intrakardialer Tunnel [40].

Eine prinzipielle Alternative zur dreistufigen Palliation der neugeborenen HLHS-Patienten stellt die Herztransplantation dar. Inwieweit die Herztransplantation jedoch der dreistufigen Palliation überlegen ist, wird je nach Studie unterschiedlich bewertet. Limitiert wird die Behandlung der neugeborenen HLHS-Patienten mittels einer Herztransplantation durch die nur begrenzt zur Verfügung stehenden Spenderorgane [6, 46].

#### 1.1.4 Prognose und Verlauf

In den letzten Jahrzehnten konnte aufgrund von stetigen Modifizierungen der chirurgischen Techniken und der verbesserten perioperativen Versorgung der HLHS-Patienten die Mortalitätsrate der dreistufigen Palliation zunehmend verringert werden [47–49]. Je nach Herzzentrum variieren jedoch die Überlebenschancen stark. Zum Langzeitverlauf der HLHS-Patienten im Fontankreislauf liegen bislang nur wenige umfassende Studien vor [8].

Bei den HLHS-Patienten unterliegt der rechte Ventrikel aufgrund seiner Funktion als Systemventrikel besonderen Anforderungen. Anhand der ventrikulären Funktion wird diese verstärkte Belastung des rechten Ventrikels zur Aufrechterhaltung des Systemkreislaufes erfasst und im Rahmen von Verlaufskontrollen überprüft. Untersuchungen von Patienten in der Fontan-Zirkulation konnten bereits zeigen, dass insbesondere eine reduzierte ventrikuläre Funktion ein Risikofaktor für eine höhere Morbidität und Mortalität sowohl im Kurz- als auch im



Langzeitverlauf darstellt und deshalb die Bestimmung der ventrikuläre Funktion zur postoperativen Beurteilung der Fontan-Patienten eine entscheidende Rolle spielen sollte [44, 47, 50].

Darüber hinaus zeigten sich in Langzeitverlaufsstudien von HLHS-Patienten in der Fontan-Zirkulation diverse Komplikationen. Dazu zählten u. a. Herzrhythmusstörungen, die Dysfunktion des rechten Systemventrikels, das Eiweißverlustsyndrom mit Aszites, die Bronchitis fibroplastica, die Neigung zu Thromboembolien und die Zyanose [34, 51].

HLHS-Patienten unterliegen nach der Komplettierung des Fontankreislaufes einer engmaschigen Kontrolle. Zur Beurteilung der kardialen Funktion der Fontan-Patienten werden regelmäßig eine Echokardiographie, eine Spiroergometrie, ein Elektrokardiogramm (EKG) und ein Langzeit-EKG durchgeführt. In unserem Kinderherzzentrum wird ungefähr nach einem Jahr das Operationsergebnis des letzten Schrittes der Palliation mithilfe einer Herzkatheteruntersuchung und einer kardialen Magnetresonanztomographie (MRT) überprüft und gegebenenfalls die Fenestration im Tunnel mit einem Okkluder verschlossen [8, 51].

## **1.2 Kardiale Bildgebung**

Im Rahmen der Routinediagnostik und Verlaufskontrollen angeborener Herzfehler hat die kardiale Bildgebung eine tragende Position inne. Neben der Herzkatheteruntersuchung hat sich insbesondere die Echokardiographie als eine kostengünstige und schnell verfügbare Technik zur Beurteilung der kardialen Anatomie und Funktion etabliert. Zusätzlich gewinnt in den letzten Jahren die kardiale MRT-Untersuchung bei angeborenen Herzfehlern an Bedeutung. Das kardiale MRT ist eine nicht-invasive, strahlungsfreie Untersuchungstechnik, die aufgrund der hohen räumlichen Auflösung eine präzise Darstellung der Anatomie des Herzens ermöglicht. Darüber hinaus hat sich das kardiale MRT auch zur Beschreibung der globalen und regionalen Funktion und Perfusion des Herzens als eine verlässliche Methode bewährt und wird mittlerweile routinemäßig zur Untersuchung angeborener Herzfehlern angewendet [52–55].

Die Analyse der kardialen Deformation ist für die Beurteilung der myokardialen Eigenschaften und Mechanik auch bei angeborenen Herzfehlern zunehmend klinisch relevant. Studien bei angeborenen Herzfehlern konnten das Potenzial der myokardialen Deformationsparameter zur Abschätzung der kardialen Funktion und des Outcome der Patienten zeigen [56]. Bei den HLHS-Patienten wurden die myokardialen Deformationsparameter bisher mithilfe des 2D-Speckle

Tracking (2D-ST) echokardiographisch bestimmt. Jedoch ist diese Technik des 2D-ST u. a. aufgrund einer niedrigen räumlichen Auflösung limitiert [57, 58].

Die Bestimmung der myokardialen Deformationsparameter mittels kardialer MRT-Untersuchung ist eine relativ neue Methode. In den letzten Jahren wurden zur MRT-gestützten Untersuchung der Deformationsparameter bereits verschiedene Techniken verwendet. Hierzu zählen u. a. das Strain-Encoding (SENC) [59], das Displacement Encoding with Stimulated Echoes (DENSE) MRI [60] und das Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) Tagging [61–63].

Bei dem 2-dimensionale Feature Tracking (2D-FT) handelt es sich im Gegensatz zu den bisherigen Techniken zur Untersuchung der kardialen Deformationsparameter um eine Post-Processing-Software, die nachträglich an den üblichen Gradienten-Echo-Cine-Sequenzen angewendet werden kann. Das bedeutet, dass hierfür keine zusätzliche Messzeit erforderlich ist. Dieser Umstand ist insbesondere bei jungen HLHS-Patienten relevant, bei denen die MRT-Untersuchung in der Regel unter Sedierung durchgeführt wird. Aufgrund der kürzeren Untersuchungszeit kann hier das mit einer Sedierung einhergehende Risiko reduziert werden.

Basierend auf dem 2D-FT lassen sich die myokardialen Deformationsparameter Strain und Strainrate bestimmen. Unter dem Begriff Strain wird die Verformung eines Objektes bezogen auf seine ursprüngliche Form verstanden. Berechnet wird der Strain durch die Längenveränderung eines Objektes, bei einer eindimensionalen Betrachtung ausgedrückt durch die relative Abstandsänderung zweier Punkte zueinander [57, 64]. Erstmals haben Mirsky et al. 1973 den Begriff Strain im Zusammenhang mit dem Herzen verwendet [65]. Im kardiologischen Sinne beschreibt der Parameter Strain die Verformung des Myokards während der Systole und Diastole. Die Berechnung des myokardialen Strain-Wertes erfolgt über zwei beliebige Punkte innerhalb des Myokards, zwischen denen eine bestimmte Strecke liegt. Während der Herzaktion bewegen sich diese beiden definierten Punkte relativ gegeneinander. Dadurch verlängert oder verkürzt sich die Ausgangsstrecke [66, 67]. Diese Deformation kann mit der Lagrangian-Formel beschrieben werden:

$$\varepsilon(t) = \frac{L(t) - L_0}{L_0} = \frac{\Delta L}{L_0}$$

Hier ist  $\varepsilon(t)$  der myokardiale Strain-Wert zum Zeitpunkt  $t$ ,  $L_0$  die Ausgangsstrecke zwischen zwei Punkten und  $L(t)$  die veränderte Strecke zum Zeitpunkt  $t$ . Der Strain-Wert ist eine dimensionslose Zahl und wird in Prozent angegeben. Eine Verlängerung bzw. Dehnung wird durch einen positiven und eine Verkürzung bzw. Kompression durch einen negativen Strain-Wert angezeigt [57, 64].

Die Strainrate ist die zeitliche Ableitung des Strain-Wertes und beschreibt die Geschwindigkeit der Verformung eines Objektes pro Sekunde [67, 68]:

$$\text{Strainrate} = \frac{\Delta\varepsilon}{\Delta t} = \frac{\Delta L/L_0}{\Delta t}$$

Die Kontraktion des Herzens erfolgt in einer komplexen dreidimensionalen Bewegung. Die im 2D-FT bestimmten Parameter für den longitudinalen, zirkumferentiellen und radialen Strain bzw. Strainrate beschreiben die Deformation des Myokards in der jeweiligen myokardialen Bewegungsrichtung. Während der Systole kontrahiert sich das Myokard in die longitudinale und zirkumferentielle Richtung, wodurch sich die Strecke zwischen zwei Punkten verkürzt und ein negativer Strain-Wert vorliegt. Gleichzeitig erfolgt in der Systole in der radialen Richtung eine Zunahme der Myokarddicke, wodurch hier ein positiver Strain-Wert gemessen werden kann. Entsprechend umgekehrt verhalten sich die Deformationsparameter in der Diastole [56, 68]. Die folgende Abbildung stellt die räumliche Ausrichtung der drei myokardialen Deformationsrichtungen longitudinal, zirkumferentiell und radial dar (Abbildung 5).

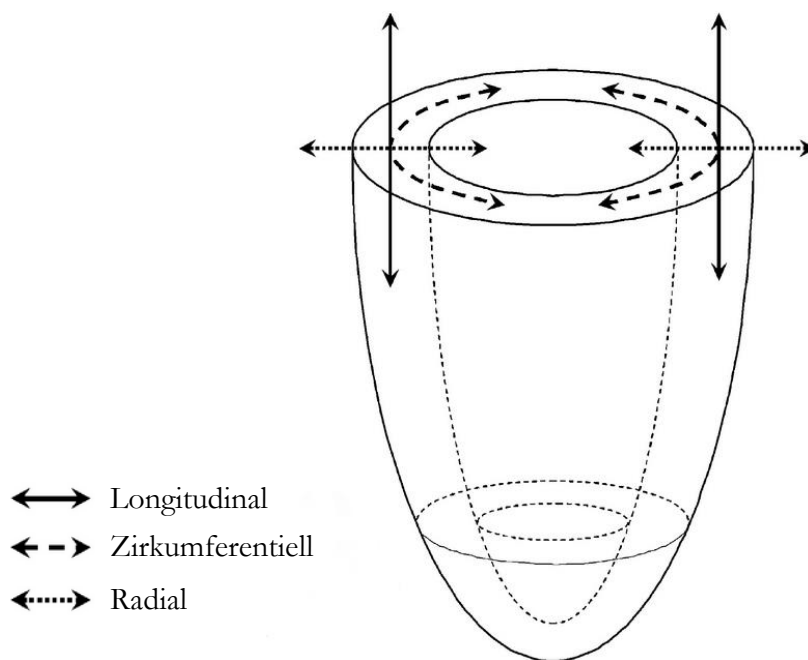


Abbildung 5: Darstellung der myokardialen Deformationsrichtungen: longitudinal, zirkumferentiell, radial [56].

### 1.3 Wissenschaftliche Fragestellung

In der Nachsorge der HLHS-Patienten ist die regelmäßige Bestimmung der rechtsventrikulären Funktion unerlässlich. Dabei wird in der klinischen Routine häufig die Ejektionsfraktion für die quantitative Beurteilung der ventrikulären Funktion herangezogen. Aktuelle Studien haben jedoch gezeigt, dass die Bestimmung der myokardialen Deformationsparameter eine vergleichbare Aussagekraft über die kardiale Funktion haben könnte [69–71]. Zudem scheint die Strain Rate ein im Vergleich zur Ejektionsfraktion lastunabhängiger Parameter zu sein [72]. Diese Erkenntnisse stellen auch für die HLHS-Patienten vielversprechende Ansätze dar, die bislang nur in der Echokardiographie mittels 2D-ST untersucht wurden. Darüber hinaus gewinnen in den letzten Jahren auch die kardialen MRT-Untersuchungen bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern zunehmend an Bedeutung. Hierzu zählen auch hier die Techniken zur Bestimmung der myokardialen Kontraktion wie das 2D-FT, welches bereits zur Analyse myokardialer Deformationsparameter bei anderen angeborenen Herzfehlern erfolgreich angewendet werden konnte [73–76].

In unserer Studie sollen für die HLHS-Patienten die myokardialen Deformationsparameter der regionalen und globalen Segmente des rechten Systemventrikels mittels 2D-FT ermittelt und anhand der Bestimmung der Intra- und Interobserver-Variabilität die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse überprüft werden. Darüber hinaus sollen für eine differenzierte Analyse der Studienpopulation mögliche Unterschiede zwischen den anatomischen Subgruppen sowie zwischen den Hemifontan- und Fontan-Patienten dargestellt werden. Zur Überprüfung der Validität werden die myokardialen Deformationsparameter aus dem 2D-FT mit der bei den HLHS-Patienten bereits etablierten echokardiographischen Methode des 2D-ST verglichen. Abschließend soll eine umfassende Betrachtung möglicher Korrelationen der myokardialen Deformationsparameter mit demographischen und klinischen Parametern erfolgen.

Insgesamt ist das Ziel dieser Arbeit, die Untersuchungstechnik des 2D-FT zur Bestimmung der myokardialen Deformationsparameter am rechten Systemventrikel von HLHS-Patienten anzuwenden und die Machbarkeit dieser Technik zu überprüfen. Durch die umfangreiche Analyse unserer Daten soll ein besseres Verständnis über den klinischen Zustand der HLHS-Patienten gewonnen werden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Insgesamt umfasste unsere Studienpopulation 55 HLHS-Patienten, die im Zeitraum von April 2014 bis November 2016 mittels kardialer MRT und Echokardiographie in der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein am Campus Kiel untersucht wurden. 14 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung in der Hemifontan-Zirkulation und 41 Patienten in der Fontan-Zirkulation. Bei 33 HLHS-Patienten war zum Untersuchungszeitpunkt die Fenestration zwischen dem Tunnel und dem rechten Vorhof offen. In unserer Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die einen intrakardialen Tunnel hatten und bei denen keine schwerwiegende Trikuspidalklappeninsuffizienz vorlag. Zudem wurden Patienten mit einer nicht ausreichenden Bildqualität der MRT-Bilder oder einer unzureichenden Darstellung der Trikuspidalklappe und ggf. der Mitralklappe im 4-Kammer-Blick ausgeschlossen.

Da in der Echokardiographie für die Anwendung des 2D-ST eine hohe Bildqualität vorliegen muss, wurden Patienten, bei denen echokardiographisch keine vollständige Darstellung des Myokards möglich gewesen ist, für den Methodenvergleich zwischen 2D-FI und 2D-ST ausgeschlossen. Des Weiteren wurden im Methodenvergleich nur diejenigen HLHS-Patienten in unsere Kohorte eingeschlossen, bei denen die MRT- und Echokardiographie-Untersuchungen innerhalb von drei Monaten durchgeführt wurden. Somit konnte für den Methodenvergleich eine Studienkohorte von 46 HLHS-Patienten gebildet werden.

Die HLHS-Patienten wurden hinsichtlich der kardialen Anatomie in Subgruppen untergliedert. Anhand der ersten postnatalen Echokardiographie erfolgte die Unterteilung in die vier anatomischen Subgruppen (MA/AS, MS/AS, MS/AA, MA/AA). Zudem wurden die Subgruppen anhand des Vorhandenseins eines rudimentären linksventrikulären Cavums (LV-Cavum) in zwei Gruppen unterteilt: Gruppe mit rudimentärem LV-Cavum (MA/AS, MS/AS, MS/AA) und ohne LV-Cavum (MA/AA).

Für das Studienprotokoll zur kardialen MRT-Untersuchung der HLHS-Patienten lag eine Genehmigung der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vor (AZ: 168/07). Vor der MRT-Untersuchung erfolgte eine mündliche und schriftliche Aufklärung der Erziehungsberechtigten über mögliche Risiken der Studie. Das kardiale MRT wurde nur mit einem schriftlichen Einverständnis der Erziehungsberechtigten durchgeführt.

## 2.2 Kardiale MRT-Untersuchung

Alle MRT-Untersuchungen wurden an einem 3,0 Tesla MRT-System durchgeführt (Achieva 3,0 T TX-Series, Philips Healthcare, Best, Niederlande). Dabei wurde für die kardiale MRT-Untersuchung eine 32-Kanal Herzsple eingesetzt (SENSE Cardiac Coil, Philips Healthcare, Best, Niederlande). Unter Berücksichtigung des Studienprotokolls für kardiale MRT-Untersuchungen wurden die pädiatrischen Patienten unter 10 Jahren gegebenenfalls sediert. Dabei lag die Dosis der Prämedikation mit Midazolam bei 0,1 mg/kg Körpergewicht. Zusätzlich erhielten die Patienten eine Injektion Propofol (1%) als Bolus mit 1 mg/kg Körpergewicht. Die Erhaltungsdosis von 3-5 mg/kg/h Propofol wurde über einen Perfusor verabreicht. Die MRT-Untersuchungen erfolgten in Spontanatmung. Über eine nichtinvasive Messung mit einem MRT-kompatiblen Überwachungsmonitor (MRI Monitor, Invivo Healthcare, Chalfont St. Giles, Großbritannien) wurden im Verlaufe der MRT-Untersuchungen die Vitalparameter Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck, EKG und periphere Sauerstoffsättigung erfasst.

Die Messung der myokardialen Deformationsparameter mit dem 2D-FT wurde in der Schnittebene des 4-Kammer-Blickes durchgeführt. Die Akquisition der Bilder erfolgte anhand einer T1-gewichteten 2D Gradienten-Echo-Cine-Sequenz mit SENSE Technik [77] und den Aufnahmeparametern Repetition Time 3,3 ms, Echo Time 1,6 ms und einem Flipwinkel von  $\alpha = 40^\circ$ . Für das Field of View (FOV), die Matrix und die Schichtdicke wurde das Patientenkollektiv aufgrund der unterschiedlichen Körpergrößen in zwei Gruppen unterteilt. Für die überwiegend kleineren Patienten (ca. < 10 Jahre) lag das FOV bei 238 x 205 mm<sup>2</sup>, die Matrix bei 244 x 244 Pixel und die Schichtdicke bei 5 mm. Für die größeren HLHS-Patienten wurden die Aufnahmeparameter angepasst. Hier belief sich das FOV auf 334 x 300 mm<sup>2</sup>, die Matrix auf 299 x 299 Pixel und die Schichtdicke auf 7 mm. Insgesamt lag der Median der aufgezeichneten Herzphasen pro Herzzyklus bei 25 mit einem Minimum von 20 und einem Maximum von 30. Die mediane zeitliche Auflösung dieser Sequenz belief sich auf 28,8 ms (Minimum 21,5 ms, Maximum 54 ms).

## 2.3 Bestimmung der kardialen Volumina, Masse und Funktion

Anhand der MRT-Bilder wurden die Parameter enddiastolisches Volumen (EDV), endsystolisches Volumen (ESV), Schlagvolumen, Ejektionsfraktion, Cardiac Index (CI) und enddiastolische Myokardmasse (EDM) bestimmt.

Die Volumina EDV und ESV wurden unter Verwendung einer Gradienten-Echo-Cine-Sequenz in der kurzen Herzachse mittels einer Analysesoftware (ViewForum 6.3, Philips Healthcare, Best, Niederlande / QMass 7.6, Medis medical imaging systems, Leiden, Niederlande) gemessen. Hierzu wurde die Enddiastole als die Herzphase mit der sichtbar größten Ausdehnung des rechtsventrikulären Cavums definiert. In Abgrenzung dazu wurde die Herzphase mit dem sichtbar kleinsten Cavum als Endsystole bezeichnet. Zur Erfassung der myokardialen Konturen wurden die Endo- und Epikardgrenzen des rechten Systemventrikels in der Enddiastole und Endsystole in allen Schichten manuell nachgezeichnet (Abbildung 6). Während die Trabekel bei der Software ViewForum ebenfalls manuell markiert wurden, entfiel dies bei Software QMass aufgrund einer automatischen Trabekelerkennung. Für die HLHS-Patienten mit einem rudimentärem LV-Cavum wurde das Septum als Hinterwand in die myokardialen Konturen des rechten Systemventrikels miteingeschlossen. Die Berechnung der Volumina EDV und ESV erfolgte über die Addition der Einzelvolumina aller Schichten der als Enddiastole und Endsystole definierten Phasen.

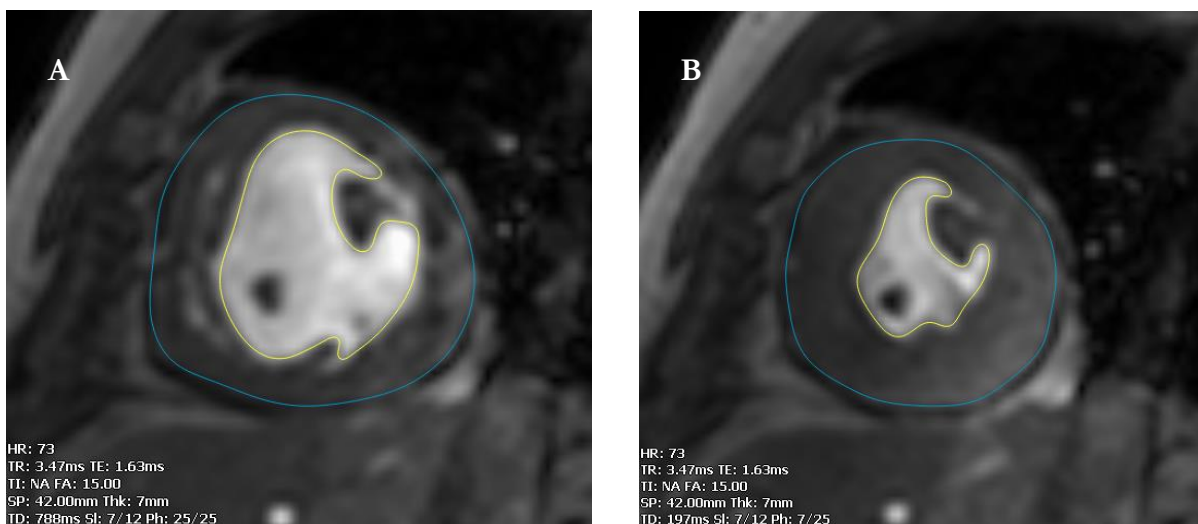


Abbildung 6: Exemplarische Darstellung der myokardialen Konturen mit der QMass Software in einer medialen Schicht der kurzen Herzachse. A: Enddiastole; B: Endsystole.

Das Schlagvolumen gibt das Blutvolumen an, welches in der Systole vom Ventrikel ausgeworfen wird. Berechnet wird das Schlagvolumen mittels der Subtraktion des endsystolischen vom enddiastolischen Volumen (EDV - ESV). Die Ejektionsfraktion ist ein Maß zur Erfassung der globalen systolischen Funktion des Ventrikels und wird durch den prozentualen Anteil des vom Ventrikel in der Systole ausgeworfenen Blutvolumens am gesamten im Ventrikel befindlichen Blutvolumen ausgedrückt. Für die Berechnung der Ejektionsfraktion wird das Schlagvolumen ins Verhältnis zum EDV gesetzt:

$$\text{Ejektionsfraktion (\%)} = \frac{\text{Schlagvolumen (ml)}}{\text{EDV (ml)}} \times 100$$

Der Cardiac Index (CI) dient zur Beurteilung der Herzleistung und berechnet sich aus dem Quotienten von Herzminutenvolumen und Körperoberfläche. Das Herzminutenvolumen ist als das Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz definiert:

$$\text{CI} = \frac{\text{Schlagvolumen (l)} \times \text{Herzfrequenz (min}^{-1}\text{)}}{\text{Körperoberfläche (m}^2\text{)}}$$

Die Myokardmasse (EDM) des rechten Systemventrikels konnte aus den bereits eingezeichneten Endo- und Epikardgrenzen quantifiziert werden. Zur Bestimmung der EDM ( $\text{g/m}^2$ ) wurden alle Schichten mit den eingetragenen Konturen der Endo- und Epikardgrenzen summiert.

In unserer Studie wurden die Parameter auf die Körperoberfläche der HLHS-Patienten indiziert, um eine Vergleichbarkeit innerhalb des Patientenkollektivs herzustellen. Dies wurde in der Analyse der Daten mit dem Index *i* hinter dem jeweiligen Parameter ausgedrückt.

Die Herzfrequenz (Herzschläge pro Minute) und die periphere Sauerstoffsättigung in Prozent (Quotient des vorhandenen Sauerstoffes und der maximalen Sauerstoffkapazität des Blutes) wurden kontinuierlich im Verlaufe der MRT-Untersuchung aufgezeichnet.

Die körperliche Leistungsfähigkeit wurde anhand der New York Heart Association (NYHA) Klassen beurteilt. Dabei bedeutet die Einteilung in die NYHA-Klasse 1, dass keine Einschränkung der Belastbarkeit und keine kardialen Symptome oder Beschwerden vorliegen. NYHA-Klasse 2 entspricht einer leichten Einschränkung der Belastbarkeit bei Beschwerdefreiheit sowohl in Ruhe als auch bei leichter Anstrengung. Symptome treten in dieser Klassifikation erst bei stärkerer Belastung auf. Patienten der NYHA-Klasse 3 zeigen eine starke Einschränkung der Belastbarkeit, eine Beschwerdefreiheit nur in Ruhe und das Auftreten von Symptomen bereits bei leichter Belastung. Eine dauerhafte kardiale Symptomatik auch in Ruhe weisen die Patienten der NYHA-Klasse 4 auf [78].



## 2.4 Bestimmung der myokardialen Deformationsparameter mittels 2D-Feature Tracking

Zur Bestimmung der myokardialen Deformationsparameter mittels 2D-FT wurden in einem ersten Schritt die akquirierten Bilder des 4-Kammer-Blickes in die Software Medis Suite importiert (Version 2.1, Medis medical imaging systems, Leiden, Niederlande). Vergleichbar zur Bestimmung der Volumina in der kurzen Herzachse wurden hier im 4-Kammer-Blick mit dem Modul QMass (Version 7.6, Medis medical imaging systems, Leiden, Niederlande) der Medis Suite Software die Herzphase mit dem sichtbar größten rechtsventrikulären Cavum als Enddiastole definiert. Die Herzphase mit dem optisch kleinsten rechtsventrikulären Cavum wurde als Endsystole bezeichnet. Anschließend wurden in die Bilder der Enddiastole und Endsystole die Konturen des rechtsventrikulären Myokards eingezeichnet. Hierbei war die vollständige Darstellung des myokardialen Gewebes entscheidend, ohne dabei einen Anschnitt des ventrikulären Cavums mit eingeschlossen zu haben. Das Septum der HLHS-Patienten mit einem rudimentären LV-Cavum wurde vergleichbar zur Volumetrie in die Analyse des rechten Systemventrikels als Hinterwand mit einbezogen. Abgeschlossen wurden die rechtsventrikulären Konturen auf Höhe der Klappenebene im 4-Kammer-Blick (Abbildung 7).

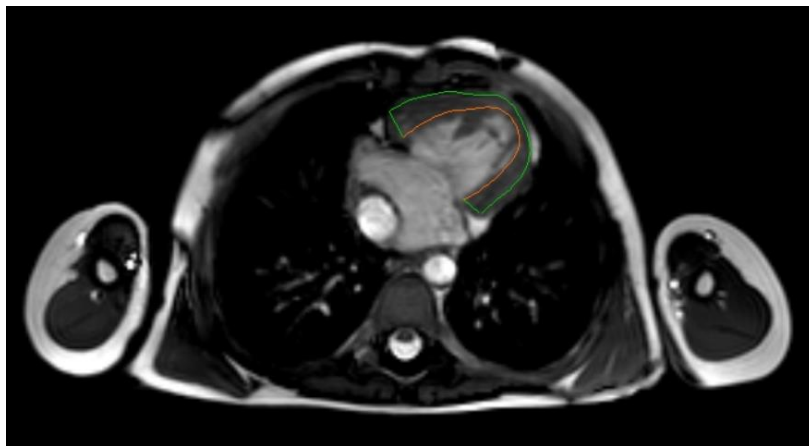


Abbildung 7: Exemplarische Darstellung der myokardialen Konturen mit der QMass Software im 4-Kammer-Blick. Orange: Endokardkontur; Grün: Epikardkontur.

Das Modul QStrain (Version 2.1, Medis medical imaging systems, Leiden, Niederlande) ermöglicht die Bestimmung der maximalen Werte (Peak Strain) für die Deformationsparameter globaler longitudinaler Strain (GLS), globaler radialer Strain (GRS) und globaler zirkumferentieller Strain (GCS). In der Abbildung 8 aus dem QStrain Modul ist in dem oben dargestellten Koordinatensystem (1) der zeitliche Verlauf der myokardialen Deformationsparameter GLS, GRS und GCS während eines Herzzyklus dargestellt. Auf der Abszisse ist die Zeit in ms dargestellt. Im

darunter liegenden Koordinatensystem (2) ist das berechnete Volumen des rechten Systemventrikels in ml auf der Ordinate zur identisch skalierten Zeitachse wie in (1) dargestellt. Die gestrichelten Linien „eS“ und „eD“ markieren die Zeitpunkte der zuvor anhand der Größe des rechtsventrikulären Cavums manuell definierten Zeitpunkte der Endsystole (eS) und Enddiastole (eD). Bei einigen Datensätzen wurden diese Marker für die Endsystole und Enddiastole im Zuge der visualisierten Darstellung des rechten Ventrikelvolumens manuell zum Zeitpunkt des maximalen und minimalen Volumens nachkorrigiert.

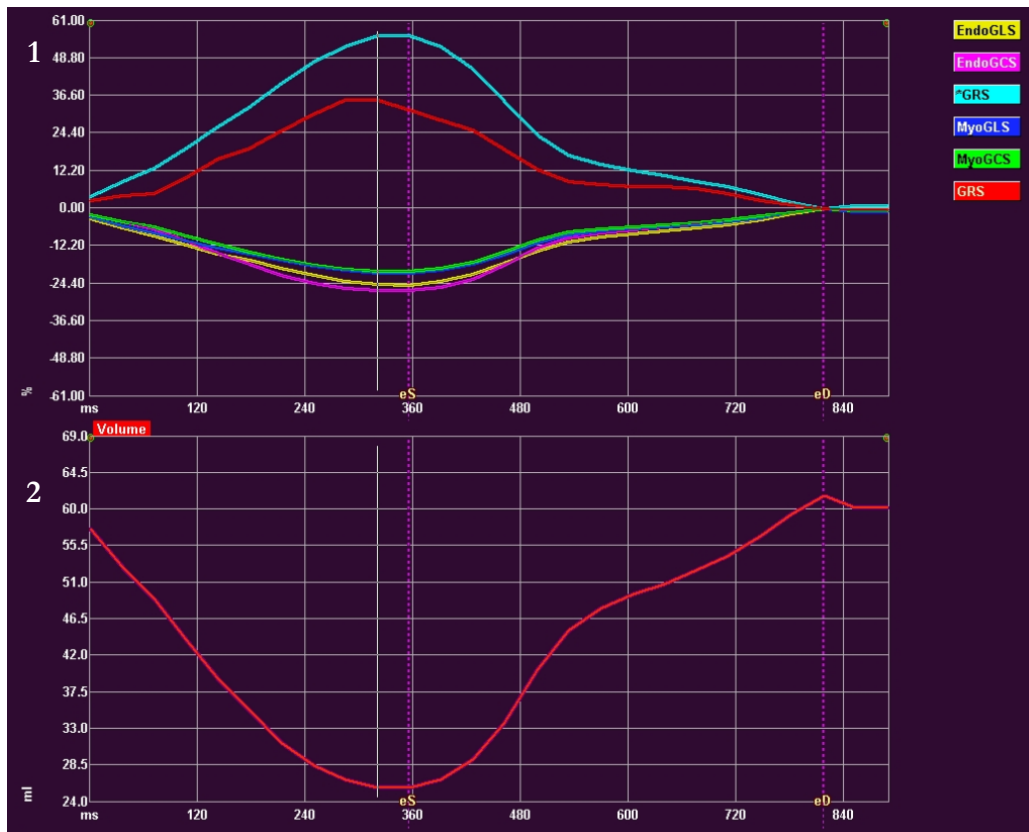


Abbildung 8: Exemplarische Darstellung der globalen Deformationsparameter im QStrain Modul. (1): Zeitlicher Verlauf der globalen Deformationsparameter in %; (2): Zeitlicher Verlauf des intraventrikulären Blutvolumens in ml. eS, Endsystole; eD, Enddiastole.

Zusätzlich zum Strain-Wert wurde in unserer Studie die Strainrate (SR) als die zeitliche Betrachtung der Verkürzung pro Sekunde erfasst. Darüber hinaus ist zur Analyse der ventrikulären Dyssynchronie die Zeit vom Ende der diastolischen Herzphase bis zum Peak Strain als Time to Peak (T2P) definiert worden. Zur Beurteilung der myokardialen Deformationsparameter des rechten Ventrikels hat sich in Studien insbesondere der longitudinale Strain-Wert des 4-Kammer-Blickes bewährt [79, 80]. Im weiteren Verlauf unserer Studie wurde deshalb der radiale und zirkumferentielle Strain nicht weiter berücksichtigt.

Das QStrain Modul unterteilt das Myokard des rechten Systemventrikels auf Grundlage der eingetragenen Konturen automatisch in sieben regionale Segmente (basal inferoseptal, mid inferoseptal, apikal septal, apex, apikal lateral, mid anterolateral, basal anterolateral). Die schematische Darstellung (B) verdeutlicht die Gliederung der einzelnen regionalen Segmente in QStrain (A) farblich (Abbildung 9).

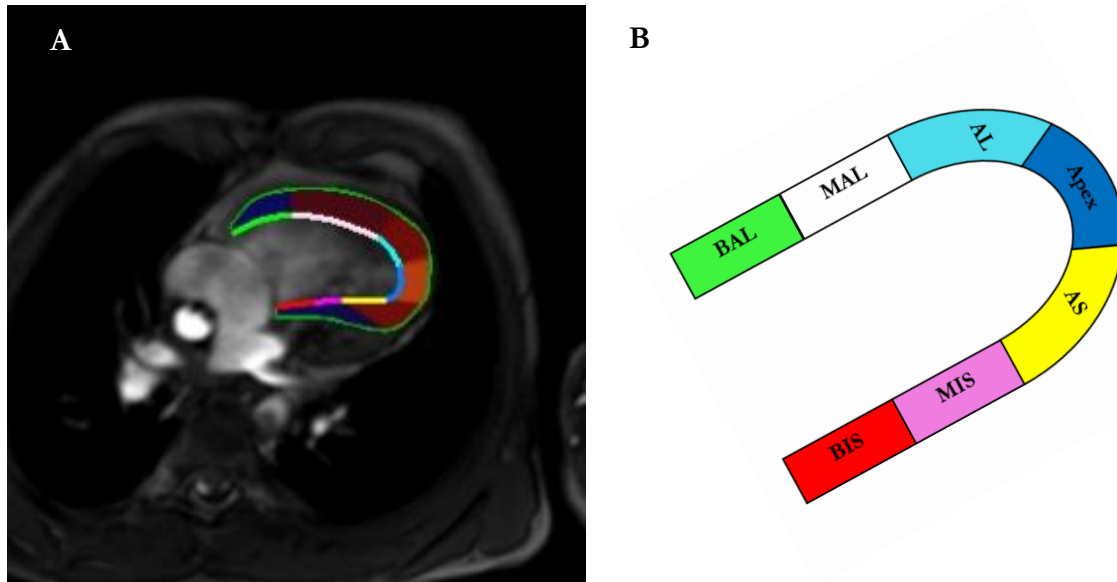


Abbildung 9: Einteilung des Myokards in sieben regionale Segmente. A: Exemplarische Darstellung der automatischen Segmentierung in QStrain; B: Schematische Darstellung der regionalen Segmente. BAL, Basal anterolateral; MAL, Mid anterolateral; AL, Apikal lateral; AS, Apikal septal; MIS, Mid inferoseptal; BIS, Basal inferoseptal.

Ursprünglich wurde das Modul QStrain zur Analyse des linken Ventrikels konzipiert. Aufgrund der Übertragung des Auswertungsalgorithmus auf den rechten Systemventrikel der HLHS-Patienten lag eine Seitenvertauschung der lateralen und septalen Segmente vor, die aber in allen Auswertungen und Abbildungen in unserer Studie berücksichtigt und nur in korrigierter Form dargestellt wurde.

Die sieben regionalen Parameter wurden unabhängig voneinander auf die in unserer Studie relevanten Deformationsparametern LS und LSR analysiert und zur Beurteilung der ventrikulären Dyssynchronie der T2PLS gemessen. Auch hierbei erfolgte eine erste graphische Auswertung der Ergebnisse in QStrain. In Abbildung 10 ist rechts im Koordinatensystem (1) der LS der regionalen Segmente im zeitlichen Verlauf abhängig von der Herzphase dargestellt. Die einzelnen regionalen Segmente sind hier wieder farblich hervorgehoben. In jedem Kurvenverlauf ist der Zeitpunkt der maximalen Amplitude des LS mit einem Punkt markiert worden. In der schematischen Darstellung des Myokards (2) auf der linken oberen Seite der Abbildung ist der T2PLS der regionalen Segmente

quantitativ angeführt und im Falle einer größeren Abweichung voneinander mit einem Farbunterschied visuell hervorgehoben worden. Als eine Alternative zum T2PLS kann die ventrikuläre Dyssynchronie der einzelnen regionalen Segmente auch anhand des Parameters der Phasendifferenz beurteilt werden (3). Dabei wird die gesamte regionale Segmentkurve als eine Wellenform modelliert. Die Phasendifferenz ist somit ein Parameter, der die Kurven als Gesamtes miteinander vergleicht, anstatt nur den Peak Value der einzelnen Kurven zu betrachten.

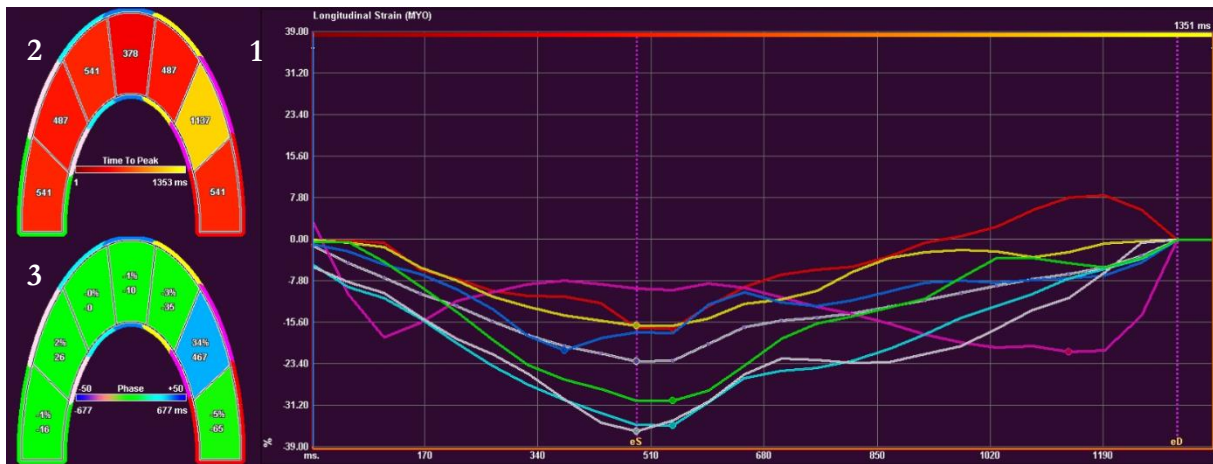


Abbildung 10: Exemplarische Darstellung der regionalen Deformationsparameter und der Dyssynchronie in QStrain. Im Koordinatensystem (1) ist auf der Abszisse die Zeit in ms und auf der Ordinate der LS in Prozent aufgetragen. (2) zeigt den T2PLS in ms der regionalen Segmente. (3) stellt die Phasendifferenz in ms und Prozent der regionalen Segmente dar. eS, Endsystole; eD, Enddiastole.

Diese Studie hat erstmalig die Machbarkeit des 2D-FIT am rechten Systemventrikel von HLHS-Patienten umfassend untersucht. Deshalb wurde die Bestimmung der myokardialen Deformationsparameter in allen Datensätzen des Patientenkollektivs zweifach durchgeführt. Für die Analyse unserer Messdaten wurde aus den gemessenen Deformationsparameter der beiden Auswertungsrunden ein Mittelwert gebildet, um für zukünftige Studien verlässige Referenzwerte anführen zu können.

Dazu gehörte eine detaillierte Untersuchung der Verteilung der regionalen und globalen myokardialen Deformationsparameter innerhalb der anatomischen Subgruppen, wobei insbesondere die Abhängigkeit zum rudimentären LV-Cavum untersucht wurde. Darüber hinaus erfolgte eine Analyse der myokardialen Deformationsparameter unseres Patientenkollektivs nach signifikanten Unterschieden zwischen den Hemifontan- und Fontan-Patienten.

## 2.5 Vergleich zwischen 2D-Feature Tracking und 2D-Speckle Tracking

Alle echokardiographischen Messungen wurden mit einem GE Vivid 7 Scanner (General Electric Healthcare, Wauwatosa, Wisconsin, USA) durchgeführt. Anhand des apikalen 4-Kammer-Blickes erfolgte die Aufnahme der Bilder mit einer für das 2D-ST optimierten Graustufensequenz mit einer medianen Framerate von 85 pro Sekunde (Minimum 37/s und Maximum 94/s). Mittels der Software EchoPac (Version 113, General Electric Healthcare, Wauwatosa, Wisconsin, USA) wurden die Bilder analysiert [81]. Die Konturen der endokardialen Begrenzung wurden manuell eingezeichnet, die Software unterteilt das Myokard automatisch in sechs regionale Segmente (basal septal, mid septal, apikal septal, apikal lateral, mid lateral, basal lateral). Segmente, in denen die Qualität der Visualisierung im 2D-ST für eine zuverlässige Auswertung nicht ausreichend gewesen ist, wurden ausgeschlossen. In allen Segmenten wurden die myokardialen Deformationsparameter LS und LSR bestimmt. Die globalen Deformationsparameter GLS und GLSR berechneten sich aus dem Mittelwert der regionalen Segmente.

Um den Methodenvergleich zwischen 2D-FT und 2D-ST durchführen zu können, musste eine Vergleichbarkeit hinsichtlich der unterschiedlichen Anzahl der regionalen Segmente geschaffen werden. Dazu wurden die sieben regionalen Segmente aus dem 2D-FT (basal inferoseptal, mid inferoseptal, apikal septal, apex, apikal lateral, mid anterolateral, basal anterolateral) und die sechs regionalen Segmente aus dem 2D-ST (basal septal, mid septal, apikal septal, apikal lateral, mid lateral, basal lateral) jeweils zu den drei Segmenten „septal“, „apikal“ und „lateral“ zusammengefasst. Das septale Segment wurde im 2D-FT aus den drei Segmenten basal inferoseptal, mid inferoseptal und apikal septal und im 2D-ST aus den beiden Segmenten basal septal und mid septal gebildet. Das apikale Segment bildeten im 2D-FT die beiden Segmente apex und apikal lateral und im 2D-ST die regionalen Segmente apikal septal und apikal lateral. Die beiden jeweils verbliebenen Segmente mid anterolateral und basal anterolateral aus dem 2D-FT und mid lateral und basal lateral aus dem 2D-ST wurden als laterales Segment definiert.

Diese Gliederung der Segmente erfolgte nach Überprüfung der größten anatomischen Übereinstimmungen der regionalen Segmente in den beiden Bildgebungen. Die folgende Abbildung zeigt gegenübergestellt die Aufteilung in die regionalen Segmente septal, apikal und lateral im 2D-FT und 2D-ST (Abbildung 11).

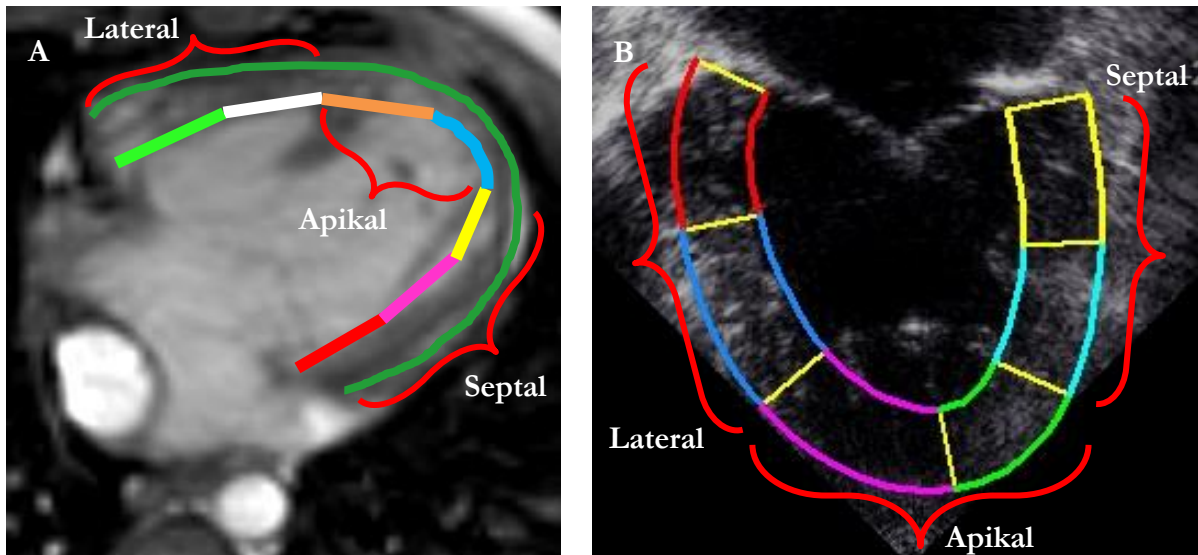


Abbildung 11: Aufteilung der regionalen Segmente im 2D-FT und 2D-ST in die zusammengefassten Segmente septal, apikal und lateral. A: 2D-FT; B: 2D-ST.

In unserer Studie wurde der Peak Strain für die myokardialen Deformationsparameter verwendet. Bei der Anwendung des Peak Strain im Rahmen unseres Methodenvergleichs musste zwischen dem systolischen Peak Strain (Peak S) und dem globalen Peak Strain (Peak G) unterschieden werden. Diese Differenzierung erfolgte aufgrund der Tatsache, dass der Peak G und Peak S in den beiden Bildgebungsverfahren unterschiedlich definiert ist. Der Peak G ist sowohl im 2D-FT als auch im 2D-ST unabhängig von der Herzphase der Peak Strain in einem Herzzyklus. Dagegen liegt für den Peak S keine einheitliche Definition vor. Beim 2D-ST ist der Peak S der Peak Strain in der Systole, während beim 2D-FT unter dem Peak S der Strain-Wert am Ende der Systole verstanden wird.

Die nachfolgenden Beispiele für den Zeitpunkt des Peak Strain im Herzzyklus verdeutlichen das unterschiedliche Verständnis zwischen 2D-FT und 2D-ST (Abbildung 12). In der ersten Variante liegt der Peak Strain zeitlich während der Systole (Kurve 1). Laut den zuvor angeführten Definitionen ist hier der Zeitpunkt für den Peak G in beiden bildgebenden Modalitäten mit dem Peak S aus dem 2D-ST identisch, während der Peak S im 2D-FT das Ende der Systole markiert. Befindet sich der Peak Strain wie in dem zweiten Beispiel außerhalb der Systole beispielsweise aufgrund einer Ischämie bedingten postsystolischen Verkürzung, stimmt sowohl der Peak G als auch der Peak S in beiden bildgebenden Modalitäten überein (Kurve 2). Diese beiden Beispiele zeigen, dass beim Vergleich zwischen dem 2D-FT und 2D-ST ein einheitliches Verständnis für den Peak Strain verwendet werden sollte. Deshalb wurde in unserer Studie aufgrund der übereinstimmenden Definitionen in beiden bildgebenden Modalitäten der Peak G als Peak Strain definiert.

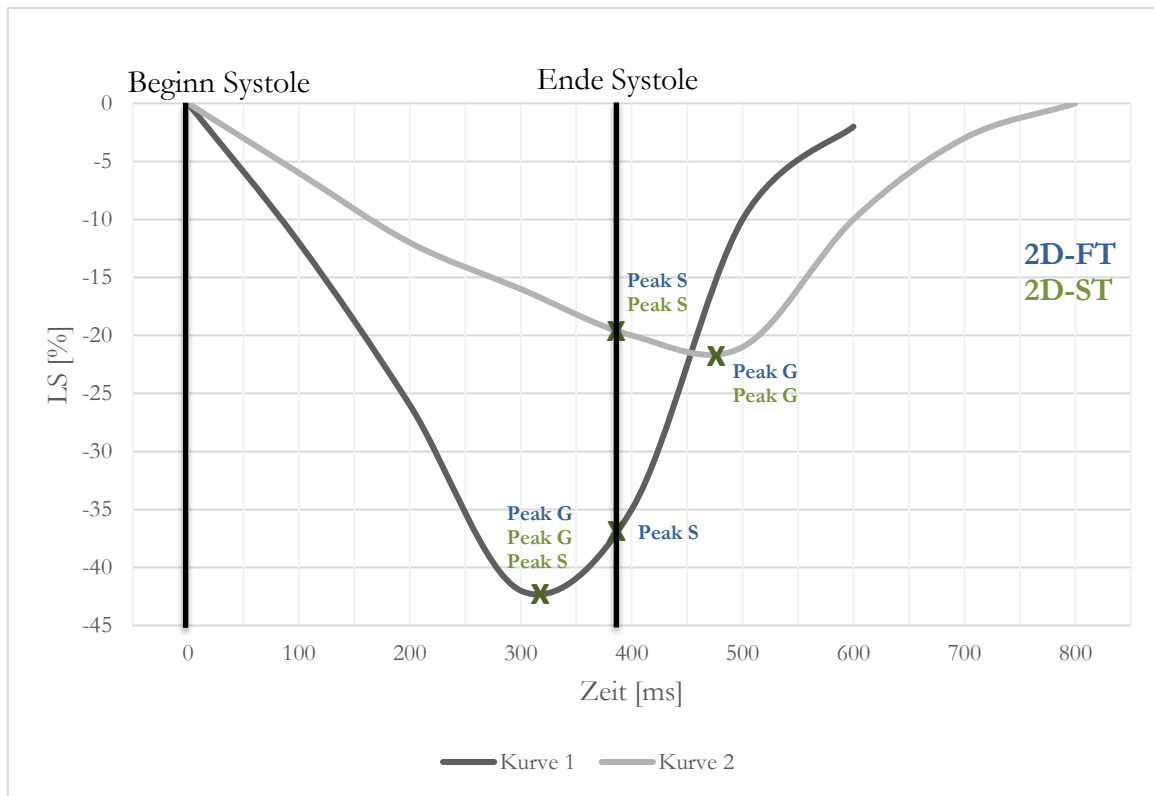


Abbildung 12: Darstellung vom globalen Peak Strain (Peak G) und systolischen Peak Strain (Peak S) für das 2D-Feature Tracking (blau) und das 2D-Speckle Tracking (grün). Kurve 1: Peak Strain liegt innerhalb der Systole; Kurve 2: Peak Strain liegt außerhalb der Systole.

Des Weiteren erfolgte im Rahmen des Methodenvergleichs eine Analyse der ventrikulären Dyssynchronie über die Bestimmung des T2PLS im septalen und lateralen Bereich. Dabei wurde beim 2D-FT die Zeit vom Ende der Diastole bis zum Peak G als T2PLS definiert. Das Ende der Diastole wurde, wie bereits beschrieben, über die maximale Füllung des Ventrikels optisch bestimmt. Im Gegensatz dazu lag beim 2D-ST das Zeitintervall des T2PLS zwischen dem Beginn des QRS-Komplexes und dem Peak G. Bei beiden Untersuchungsmethoden erfolgte die Berechnung der ventrikulären Dyssynchronie anhand der Subtraktion der Werte für den T2PLS des basal septalen bzw. basal inferoseptalen Segments von dem basal lateralen bzw. basal anterolateralen Segment.

## 2.6 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm R für Windows (Version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich). Abhängig von der Verteilung sind alle Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Median mit Maximum und Minimum dargestellt. Die Testung auf Normalverteilung aller kontinuierlichen Messwerte wurde mittels



Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Lag eine Normalverteilung nach Gauß vor, wurde zur interindividuellen Analyse zweier Gruppen der students t-Test verwendet, bei mehr als zwei Gruppen die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA). Im Falle eines positiven Gruppenvergleichs wurden die einzelnen Subgruppen paarweise verglichen. Dies erfolgte für ANOVA nach der Scheffes Methode. Lag eine Abweichung der Messwerte von dem Modell einer Normalverteilung vor, wurde zur interindividuellen Analyse von zwei Gruppen der Mann-Whitney-Test, bei mehr als zwei Gruppen die Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis durchgeführt.

Bei allen Korrelationsanalysen wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient angewendet. Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse unserer Studie wurden Box-Whisker-Plots und Bland-Altman-Diagramme benutzt. Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Tests bei einem p-Wert von 5% festgelegt.

Die Berechnung des Variationskoeffizienten (CV) für die Intra- und Interobserver-Variabilität erfolgte in unserer Studie mit der Software MedCalc (Version 14.12.0, MedCalc Software, Ostend, Belgien). Die Intraobserver-Variabilität ist als ein Maß der Abhängigkeit von der momentanen Einschätzung eines Untersuchers und die Interobserver-Variabilität als ein Maß der Abhängigkeit des Untersuchungsverfahrens von der Person des Untersuchers anzusehen. Zur Untersuchung der Intraobserver-Variabilität wurden alle 55 Datensätze der HLHS-Patienten in einem zeitlichen Abstand von mindestens 4 Wochen zweifach analysiert. Darüber hinaus wurden zur Beurteilung der Interobserver-Variabilität alle Datensätze von zwei verschiedenen Untersuchern (F.J.B. und M.S.R.) ausgewertet. Der CV für die Interobserver-Variabilität wurde anhand des Vergleichs der zweiten Auswertungsrunde beider Untersucher bestimmt. Die Berechnung des CV erfolgte nach der Formel aus dem Quotienten der Standardabweichung (SD) und dem Mittelwert (MW) mit 100 multipliziert:

$$CV (\%) = \frac{SD}{MW} \times 100$$

Der CV wird hier in Prozent angegeben. Dabei basiert die Berechnung des Mittelwerts und der Standardabweichung auf den folgenden Gleichungen:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum(x_1 - x_2)^2}{2n}} \quad MW = \frac{\sum(x_1 + x_2)}{2n}$$

Hier sind  $x_1$  und  $x_2$  die Werte der jeweiligen Auswertungsrunde und  $n$  die Anzahl der Datensätze.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt umfasste unsere Studienpopulation 55 HLHS-Patienten, wobei der Anteil der männlichen Patienten mit 74,6% (41) deutlich über dem weiblichen Patientenanteil von 25,4% (14) lag (Tab. 2).

|               | Hemifontan | Fontan | Männlich | Weiblich |
|---------------|------------|--------|----------|----------|
| <b>n = 55</b> | 14         | 41     | 41       | 14       |

Tab. 2: Übersicht der Studienpopulation.

Das Patientenkollektiv wurde in die verschiedenen anatomischen HLHS-Subgruppen unterteilt. Dabei gehörten 17 HLHS-Patienten zur Subgruppe MA/AA und bildeten damit anatomisch die Subgruppe ohne LV-Cavum. Die Subgruppe mit rudimentären LV-Cavum bestand insgesamt aus 38 HLHS-Patienten. 4 Patienten waren der Subgruppe MA/AS, 17 Patienten der Subgruppe mit MS/AA und 17 Patienten der Subgruppe MS/AS zuzuordnen (Tab. 3).

|               | mit LV-Cavum |       |       | ohne LV-Cavum |
|---------------|--------------|-------|-------|---------------|
|               | MA/AS        | MS/AA | MS/AS | MA/AA         |
| <b>n = 55</b> | 4            | 17    | 17    | 17            |

Tab. 3: Anatomische HLHS-Subgruppen. Einteilung mit LV-Cavum und ohne LV-Cavum. MA/AS; Mitralatresie/Aortenstenose; MS/AA, Mitralstenose/Aortenatresie; MS/AS, Mitralstenose/ Aortenstenose; MA/AA, Mitralatresie/Aortenatresie.

Im weiteren Verlauf wurde in unserer Studie aufgrund des mitunter niedrigen Subgruppenkollektivs nur zwischen den zusammengefassten anatomischen Subgruppen mit rudimentärem LV-Cavum und ohne LV-Cavum unterschieden.

Die Beschreibung der Studienpopulation hinsichtlich Alter, Gewicht, Körpergröße und Körperoberfläche erfolgte über eine Analyse der Mittelwerte mit Standardabweichungen, der Minima und der Maxima (Tab. 4). Das durchschnittliche Alter der HLHS-Patienten zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung betrug 7,0 Jahre. Der jüngste Patient war bei der MRT-Untersuchung 1,6 und der älteste Patient 17,0 Jahre alt.

| <b>n = 55</b>                           | <b>MW ± SD</b> | <b>Minimum</b> | <b>Maximum</b> |
|---|----------------|----------------|----------------|
| <b>Alter [Jahre]</b>                    | 7,0 ± 4,6      | 1,6            | 17,0           |
| <b>Gewicht [kg]</b>                     | 25,3 ± 16,3    | 9,6            | 72,0           |
| <b>Körpergröße [cm]</b>                 | 116,9 ± 27,5   | 80,0           | 177,0          |
| <b>Körperoberfläche [m<sup>2</sup>]</b> | 0,89 ± 0,38    | 0,48           | 1,84           |

Tab. 4: Demographische Charakteristika der Studienpopulation. Angabe von Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum.

Die folgende Tabelle zeigt für unsere Studienpopulation die Volumina des rechten Ventrikels, sowie die Ejektionsfraktion, die Herzfrequenz, den Cardiac Index, die enddiastolische Myokardmasse und die periphere Sauerstoffsättigung jeweils dargestellt mit Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum (Tab. 5).

| <b>n = 55</b>                   | <b>MW ± SD</b> | <b>Minimum</b> | <b>Maximum</b> |
|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>EDVi [ml/m<sup>2</sup>]</b>  | 84,2 ± 27,2    | 47,7           | 194,4          |
| <b>ESVi [ml/m<sup>2</sup>]</b>  | 40,3 ± 20,3    | 17,9           | 134,1          |
| <b>SVi [ml/m<sup>2</sup>]</b>   | 43,9 ± 10,1    | 28,4           | 72,9           |
| <b>Ejektionsfraktion [%]</b>    | 53,9 ± 8,3     | 31,0           | 70,0           |
| <b>Herzfrequenz [Hz]</b>        | 81,2 ± 11,7    | 51             | 112            |
| <b>CI [l/min/m<sup>2</sup>]</b> | 3,55 ± 0,86    | 1,9            | 5,8            |
| <b>EDMi [g/m<sup>2</sup>]</b>   | 75,7 ± 29,6    | 22             | 157            |
| <b>Sauerstoffsättigung [%]</b>  | 89,2 ± 5,1     | 73             | 98             |

Tab. 5: Kardiale Parameter der Studienpopulation. Angabe von Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum. EDVi, indiziertes enddiastolisches Volumen; ESVi, indiziertes endsystolisches Volumen; SVi, indiziertes Schlagvolumen; CI, Cardiac Index; EDMi, indizierte enddiastolische Myokardmasse.

Insgesamt handelte es sich bei der Studienpopulation überwiegend um HLHS-Patienten der NYHA-Klasse I+II und nur zwei Patienten unterlagen mit NYHA-Klasse III einer stärkeren Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Darüber hinaus wurde für die Studienpopulation die Medikation, die Fenestration und der Grad der Trikuspidalklappeninsuffizienz untersucht und in der folgenden Tabelle dargestellt (Tab. 6).

|                                    | <b>n = 55</b> |
|------------------------------------|---------------|
| <b>NYHA (I/II/III/IV)</b>          | 31/21/2/0     |
| <b>Medikation (ACE/D/BB)</b>       | 6/4/2         |
| <b>Offene Fenestration</b>         | 33            |
| <b>TKI (leicht/moderat/schwer)</b> | 50/5/0        |

Tab. 6: Klinische Charakteristika der Studienpopulation. TKI, Trikuspidalklappeninsuffizienz; ACE, ACE-Hemmer; D, Diuretikum; BB, Betablocker.

## **3.2 Bestimmung der myokardialen Deformationsparameter mittels 2D-Feature Tracking**

### **3.2.1 Aufstellung von Referenzwerten für HLHS-Patienten**

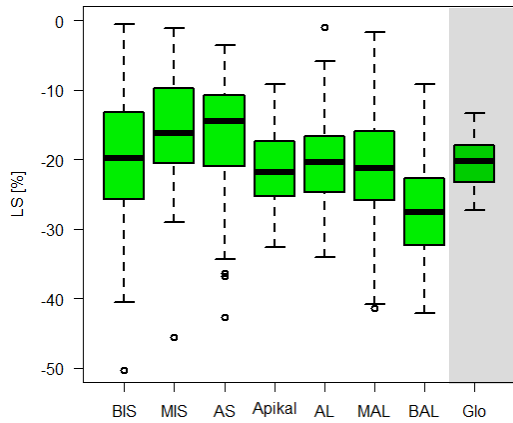
Die Analyse der myokardialen Deformationsparameter des rechten Systemventrikels mittels 2D-FT konnte in allen Segmenten aufgrund einer ausgezeichneten Visualisierung problemlos durchgeführt werden. In den sieben regionalen Segmenten basal inferoseptal, mid inferoseptal, apikal septal, apex, apikal lateral, mid anterolateral und basal anterolateral konnte der Peak Value für die Deformationsparameter LS und LSR bestimmt werden. In der folgenden Tabelle sind für die sieben regionalen Segmente und auch für die zuvor definierten Segmente septal, apikal und lateral die im 2D-FT ermittelten Parameter LS, LSR und T2PLS angeführt (Tab. 7).

|                            | LS [%]         | LSR [1/s]    | T2PLS [ms]    |
|----------------------------|----------------|--------------|---------------|
| <b>Basal inferoseptal</b>  | -20,09 ± 10,32 | -1,40 ± 0,87 | 319,1 ± 115,9 |
| <b>Mid inferoseptal</b>    | -15,71 ± 8,67  | -1,16 ± 0,57 | 322,9 ± 142,5 |
| <b>Apikal septal</b>       | -16,82 ± 9,15  | -1,12 ± 0,54 | 290,4 ± 123,2 |
| <b>Apex</b>                | -22,7 ± 7,57   | -1,26 ± 0,44 | 272,0 ± 64,6  |
| <b>Apikal lateral</b>      | -20,26 ± 7,3   | -1,09 ± 0,45 | 302,3 ± 73,8  |
| <b>Mid anterolateral</b>   | -20,5 ± 10,19  | -1,23 ± 0,47 | 342,2 ± 103,3 |
| <b>Basal anterolateral</b> | -26,9 ± 7,79   | -1,43 ± 0,51 | 335,5 ± 66,7  |
| <b>Regional</b>            |                |              |               |
| <b>Septal</b>              | -17,54 ± 6,3   | -1,23 ± 0,49 | 310,8 ± 87,6  |
| <b>Apikal</b>              | -21,48 ± 5,57  | -1,17 ± 0,38 | 287,1 ± 52,7  |
| <b>Lateral</b>             | -23,7 ± 6,91   | -1,33 ± 0,39 | 338,9 ± 65,5  |
| <b>Global</b>              | -20,43 ± 3,37  | -1,24 ± 0,32 | 312,1 ± 52,4  |

Tab. 7: Übersicht der Parameter LS, LSR und T2PLS. Angabe von Mittelwert mit Standardabweichung.

Zur graphischen Aufarbeitung unserer Ergebnisse sind die myokardialen Deformationsparameter LS und LSR der sieben regionalen Segmente mittels Box-Plots vergleichend gegenübergestellt worden (Abbildung 13). Darüber hinaus erfolgte auch für die drei zuvor in unserer Studie definierten Segmente septal, apikal und lateral eine graphische Auswertung der Ergebnisse hinsichtlich der Deformationsparameter LS und LSR (Abbildung 14).

**Longitudinaler Strain [%]**



**Longitudinale Strainrate [1/s]**

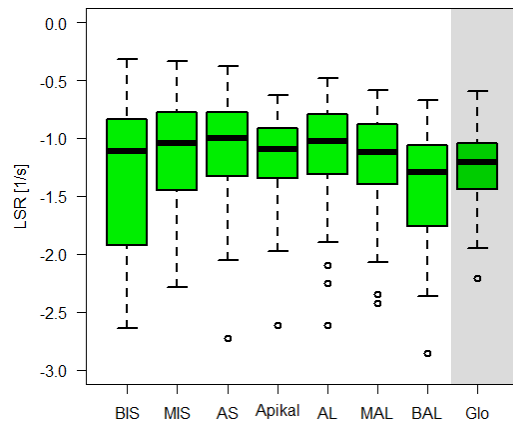
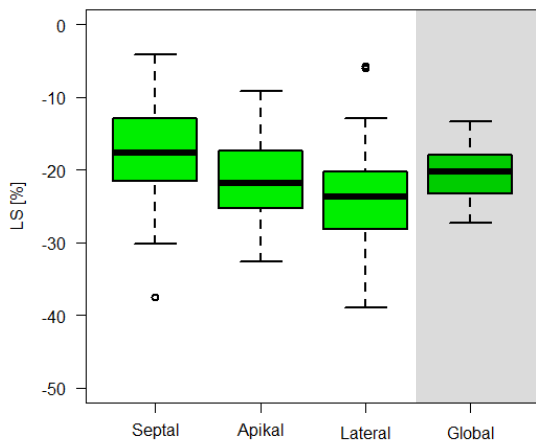


Abbildung 13: Box-Whisker-Plots der regionalen und globalen Deformationsparameter LS und LSR. BIS, Basal inferoseptal; MIS, Mid inferoseptal; AS, Apikal septal; AL, Apikal lateral; MAL, Mid anterolateral; BAL, Basal anterolateral; Glo, Global.

**Longitudinaler Strain [%]**



**Longitudinale Strainrate [1/s]**

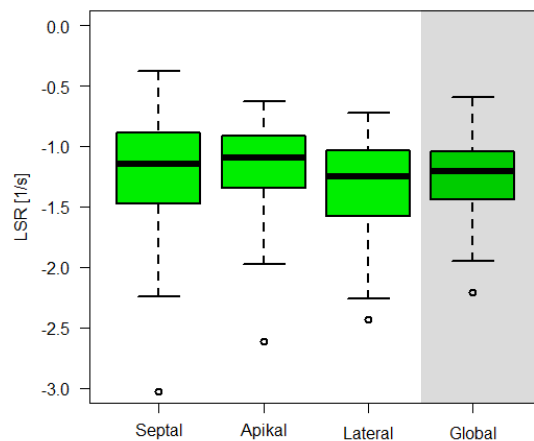


Abbildung 14: Box-Whisker-Plots der zusammengefassten regionalen und globalen Deformationsparameter LS und LSR.

In den weiteren Analysen unserer Studie wurde aufgrund der höheren Vergleichbarkeit und Übersichtlichkeit unter dem Begriff der regionalen Segmente die von uns definierte Einteilung in die drei zusammengefassten Segmente septal, apikal und lateral verstanden.

### 3.2.2 Untersuchung der Intra- und Interobserver-Variabilität

In unserer Studie konnte der CV für die Intra- und Interobserver-Variabilität der regionalen und globalen Deformationsparameter LS und LSR bestimmt werden. Der CV der Intraobserver-Variabilität lag für den GLS bei 10,3% und für die GLSR bei 8,9%. Bei der regionalen Betrachtung des CV der Intraobserver-Variabilität zeigten sich in den einzelnen Segmenten regionale Unterschiede (Tab. 8).

Für die Berechnung des CV der Interobserver-Variabilität wurden die Daten der jeweiligen zweiten Auswertungsrunde beider Untersucher miteinander verglichen. Der CV für die Interobserver-Variabilität betrug beim GLS 11,6% und bei der GLSR 13,8%. Die regionalen Unterschiede der Interobserver-Variabilität sind in der folgenden Tabelle dargestellt (Tab. 8).

|                             | Regional |        |         | Global |
|-----------------------------|----------|--------|---------|--------|
|                             | Septal   | Apikal | Lateral |        |
| <b>LS</b>                   |          |        |         |        |
| <b>Intraobserver CV [%]</b> | 23,9     | 15,9   | 19,3    | 10,3   |
| <b>Interobserver CV [%]</b> | 28,5     | 14,8   | 18,7    | 11,6   |
| <b>LSR</b>                  |          |        |         |        |
| <b>Intraobserver CV [%]</b> | 16,1     | 14,3   | 18,3    | 8,9    |
| <b>Interobserver CV [%]</b> | 25,4     | 16,6   | 17,6    | 13,8   |

Tab. 8: Bestimmung des CV der Intra- und Interobserver-Variabilität für die regionalen und globalen Deformationsparameter LS und LSR.

Die Ergebnisse für die Intra- und Interobserver-Variabilität der Deformationsparameter GLS und GLSR sind in Bland-Altman-Diagrammen graphisch aufgearbeitet worden (Abbildungen 15 und 16).

## Intraobserver-Variabilität

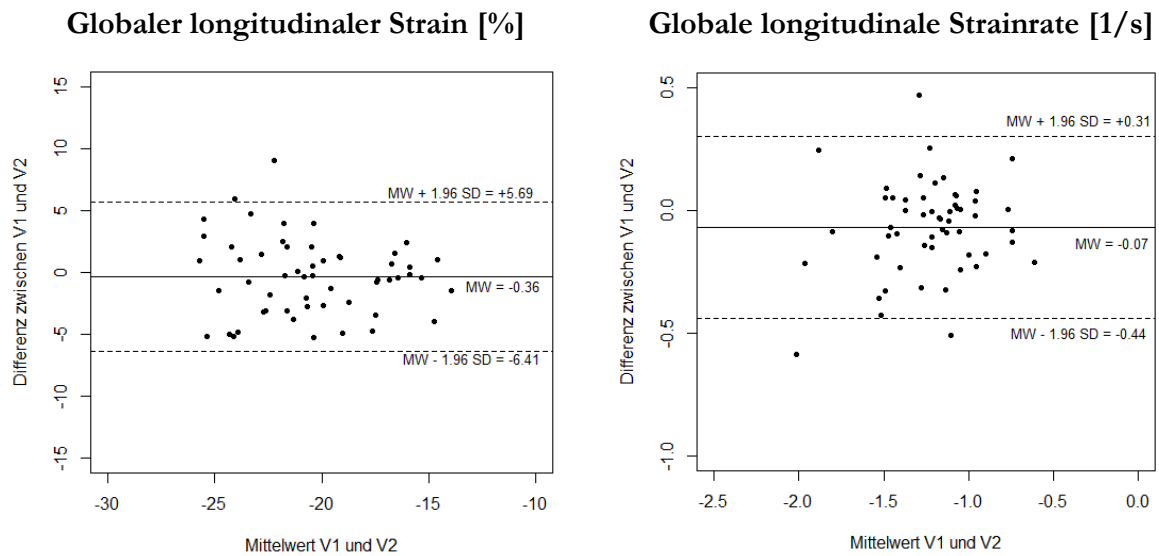


Abbildung 15: Bland-Altman-Diagramme der Intraobserver-Variabilität für die Deformationsparameter GLS und GLSR. Auf der Abszisse ist der Mittelwert der Werte aus der 1. Version (V1) und der zweiten Version (V2) aufgetragen. Die Ordinate stellt die Differenz zwischen den Werten von V1 und V2 dar ( $V1 - V2$ ). Die horizontale Linie zeigt die Differenz der Mittelwerte und die gestrichelten Linien den Mittelwert (MW)  $\pm 1,96$  Standardabweichung (SD) der Differenz.

## Interobserver-Variabilität

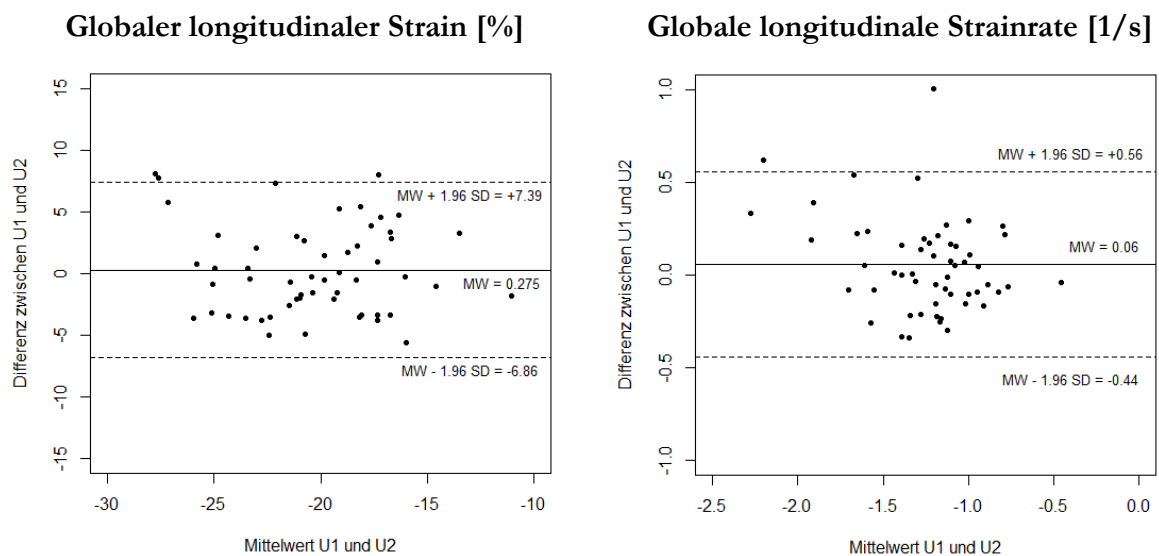


Abbildung 16: Bland-Altman-Diagramme der Interobserver-Variabilität für die Deformationsparameter GLS und GLSR. Auf der Abszisse ist der Mittelwert der Werte aus der 2. Auswertungsrunde des 1. Untersuchers (U1) und des 2. Untersuchers (U2) aufgetragen. Die Ordinate stellt die Differenz zwischen den Werten von U1 und U2 dar ( $U1 - U2$ ). Die horizontale Linie zeigt die Differenz der Mittelwerte und die gestrichelten Linien den Mittelwert (MW)  $\pm 1,96$  Standardabweichung (SD) der Differenz.

### 3.2.3 Untersuchung der anatomischen Subgruppen

Beim Vergleich zwischen den beiden anatomischen Subgruppen mit LV-Cavum und ohne LV-Cavum zeigten sich für das septale Segment ein signifikant reduzierter LS der HLHS-Patienten mit LV-Cavum. Für die apikalen, lateralen und globalen Segmente konnten keine signifikanten Unterschiede für den LS gezeigt werden (Tab. 9).

| LS [%]        | Regional      |               |               |               |
|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|               | Septal        | Apikal        | Lateral       | Global        |
| Mit LV-Cavum  | -16,25 ± 4,9  | -22,71 ± 5,24 | -24,14 ± 7,13 | -20,35 ± 2,88 |
| Ohne LV-Cavum | -19,98 ± 7,93 | -19,15 ± 5,57 | -22,87 ± 6,46 | -20,57 ± 4,24 |
| p-Wert        | <b>0,0498</b> | 0,06          | 0,41          | 0,73          |

Tab. 9: Vergleich des regionalen und globalen LS zwischen den anatomischen Subgruppen mit und ohne LV-Cavum. Angabe von Mittelwert mit Standardabweichung. Berechnung der p-Werte mittels Mann-Whitney-Test.

Auch die regionale und globale LSR konnte für die beiden anatomischen Subgruppen bestimmt werden. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden anatomischen Subgruppen waren hier nicht festzustellen (Tab. 10).

| LSR [1/s]     | Regional     |              |              |              |
|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|               | Septal       | Apikal       | Lateral      | Global       |
| Mit LV-Cavum  | -1,14 ± 0,37 | -1,24 ± 0,39 | -1,39 ± 0,4  | -1,24 ± 0,28 |
| Ohne LV-Cavum | -1,38 ± 0,65 | -1,04 ± 0,33 | -1,23 ± 0,37 | -1,24 ± 0,39 |
| p-Wert        | 0,21         | 0,06         | 0,11         | 0,94         |

Tab. 10: Vergleich der regionalen und globalen LSR zwischen den anatomischen Subgruppen mit und ohne LV-Cavum. Angabe von Mittelwert mit Standardabweichung. Berechnung der p-Werte mittels Mann-Whitney-Test.

Die quantitativen Ergebnisse aus dem Vergleich zwischen den anatomischen Subgruppen sind in den folgenden Abbildungen graphisch dargestellt (Abbildungen 17 und 18).



### Longitudinaler Strain [%]

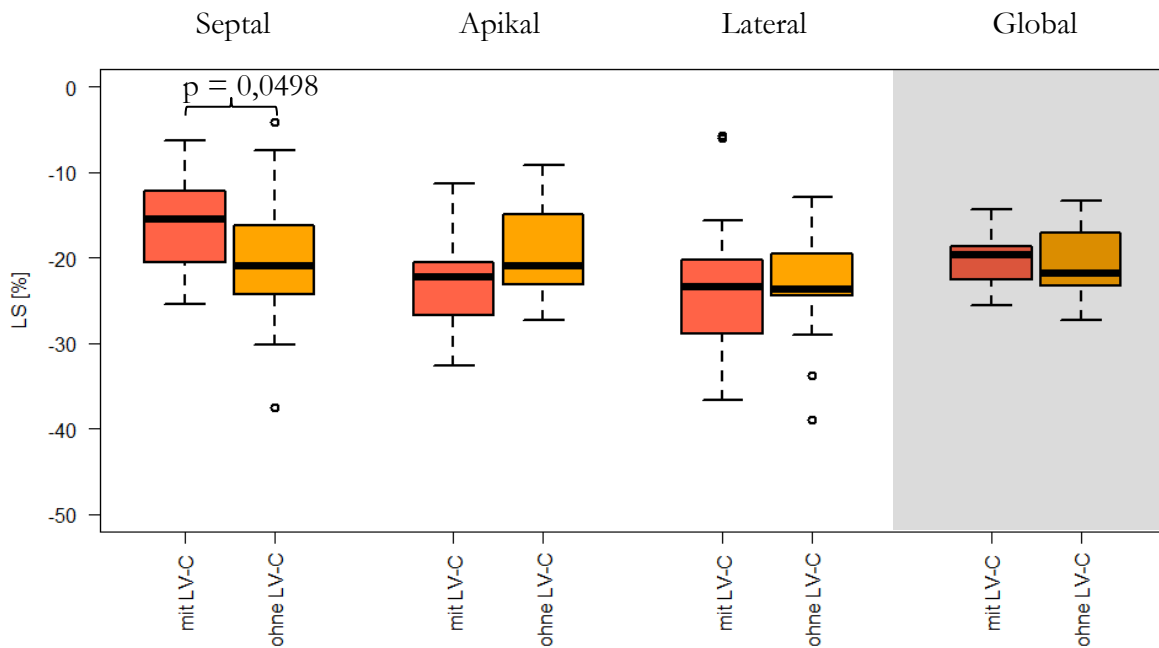


Abbildung 17: Box-Whisker-Plots der regionalen und globalen LS zwischen den anatomischen Subgruppen mit und ohne LV-Cavum. Rot: mit LV-Cavum; Orange: ohne LV-Cavum.

### Longitudinale Strainrate [1/s]

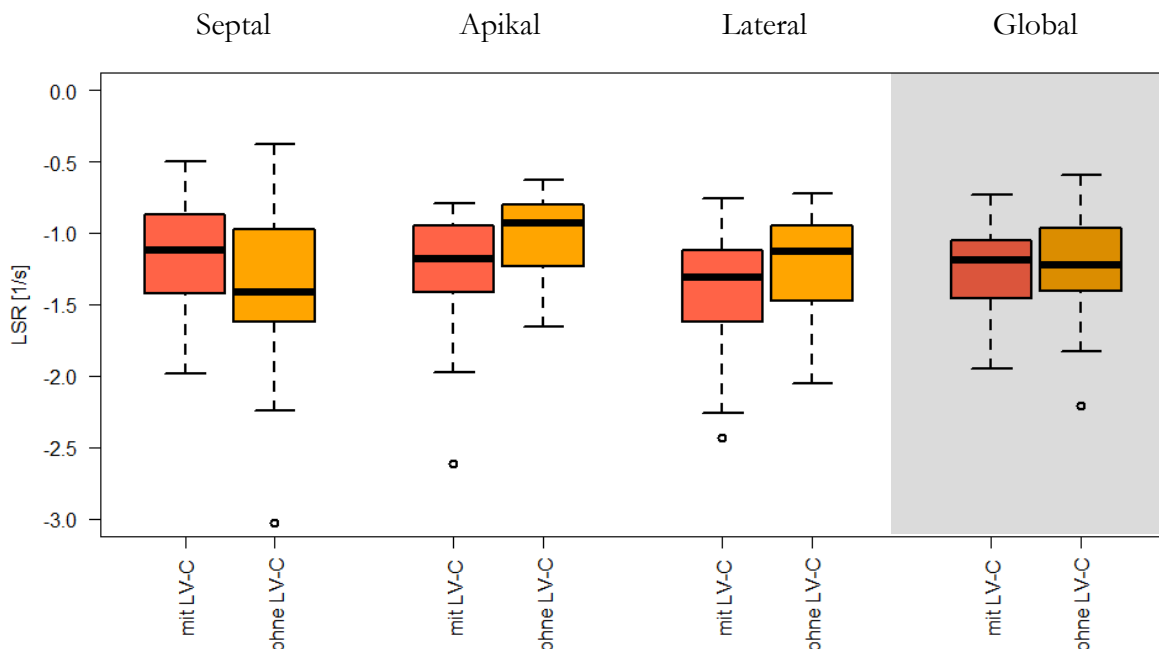


Abbildung 18: Box-Whisker-Plots der regionalen und globalen LSR zwischen den anatomischen Subgruppen mit und ohne LV-Cavum. Rot: mit LV-Cavum; Orange: ohne LV-Cavum.

### 3.2.4 Untersuchung der Hemifontan- und Fontan-Patienten

Zur umfassenden Analyse unserer Studienpopulation von HLHS-Patienten erfolgte ein Vergleich der myokardialen Deformationsparameter zwischen den beiden Patientengruppen der Hemifontan- (n = 14) und Fontan-Patienten (n = 41). In allen 55 Datensätzen wurden die longitudinalen Deformationsparameter für die regionalen Segmente septal, apikal und lateral und für das globale Segment gegenübergestellt.

Die gemessenen Werte in den regionalen Segmenten waren weder für den LS noch für die LSR signifikant unterschiedlich. Nur für die GLSR lag ein signifikanter Unterschied zwischen den Hemifontan- und Fontan-Patienten vor, während der GLS zwischen den beiden Patientengruppen nicht signifikant unterschiedlich war (Tab. 11 und 12).

| LS [%]            | Regional      |               |               | Global        |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                   | Septal        | Apikal        | Lateral       |               |
| <b>Hemifontan</b> | -18,43 ± 6,89 | -22,75 ± 6,20 | -24,56 ± 5,94 | -21,42 ± 3,58 |
| <b>Fontan</b>     | -17,24 ± 6,15 | -21,04 ± 5,35 | -23,41 ± 7,25 | -20,09 ± 3,27 |
| <b>p-Wert</b>     | 0,83          | 0,21          | 0,74          | 0,23          |

Tab. 11: Vergleich des regionalen und globalen LS zwischen den Hemifontan- und Fontan-Patienten. Angabe von Mittelwert mit Standardabweichung. Berechnung der p-Werte mittels Mann-Whitney-Test.

| LSR [1/s]         | Regional     |              |              | Global       |
|-------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                   | Septal       | Apikal       | Lateral      |              |
| <b>Hemifontan</b> | -1,40 ± 0,59 | -1,33 ± 0,52 | -1,52 ± 0,48 | -1,41 ± 0,35 |
| <b>Fontan</b>     | -1,17 ± 0,45 | -1,12 ± 0,31 | -1,27 ± 0,35 | -1,18 ± 0,29 |
| <b>p-Wert</b>     | 0,25         | 0,28         | 0,11         | <b>0,04</b>  |

Tab. 12: Vergleich der regionalen und globalen LSR zwischen den Hemifontan- und Fontan-Patienten. Angabe von Mittelwert mit Standardabweichung. Berechnung der p-Werte mittels Mann-Whitney-Test.

In den nachfolgenden Box-Whisker-Plots sind unsere Ergebnisse für die Gegenüberstellung der Hemifontan- und Fontan-Patienten graphisch aufgearbeitet. Sowohl beim LS als auch bei der LSR waren zwischen den Hemifontan- und Fontan-Patienten eine vergleichbare Verteilung der regionalen und globalen Segmente erkennbar (Abbildungen 19 und 20).

### Longitudinaler Strain [%]

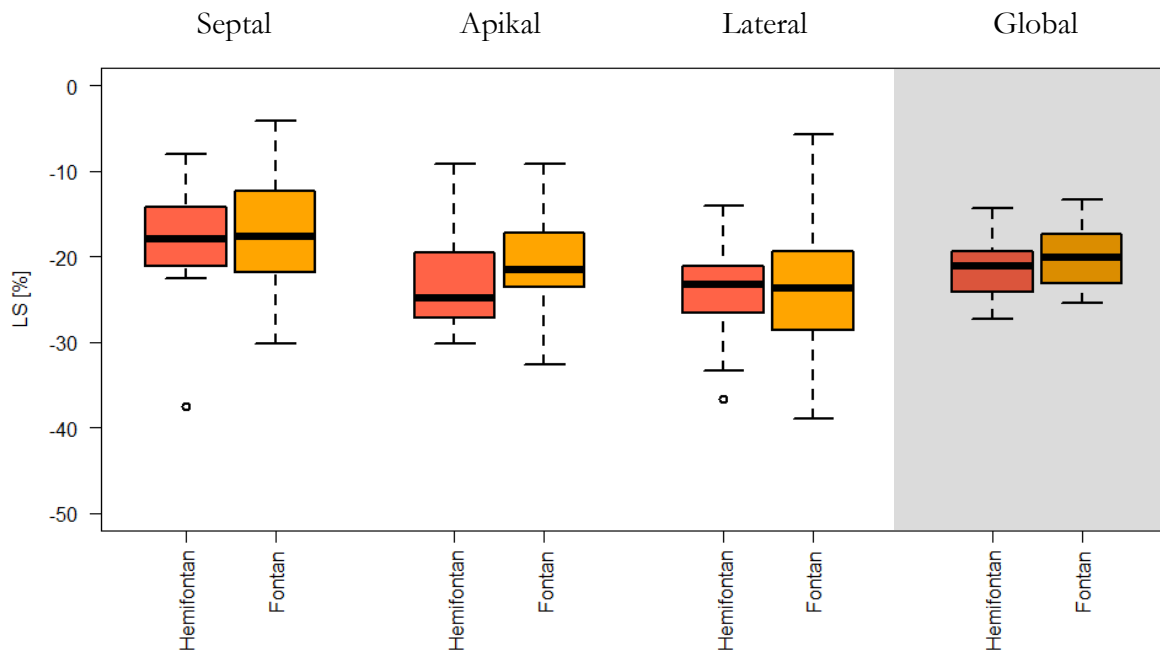


Abbildung 19: Box-Whisker-Plots der regionalen und globalen LS zwischen den Hemifontan- und Fontan-Patienten. Rot: Hemifontan; Orange: Fontan.

### Longitudinale Strainrate [1/s]

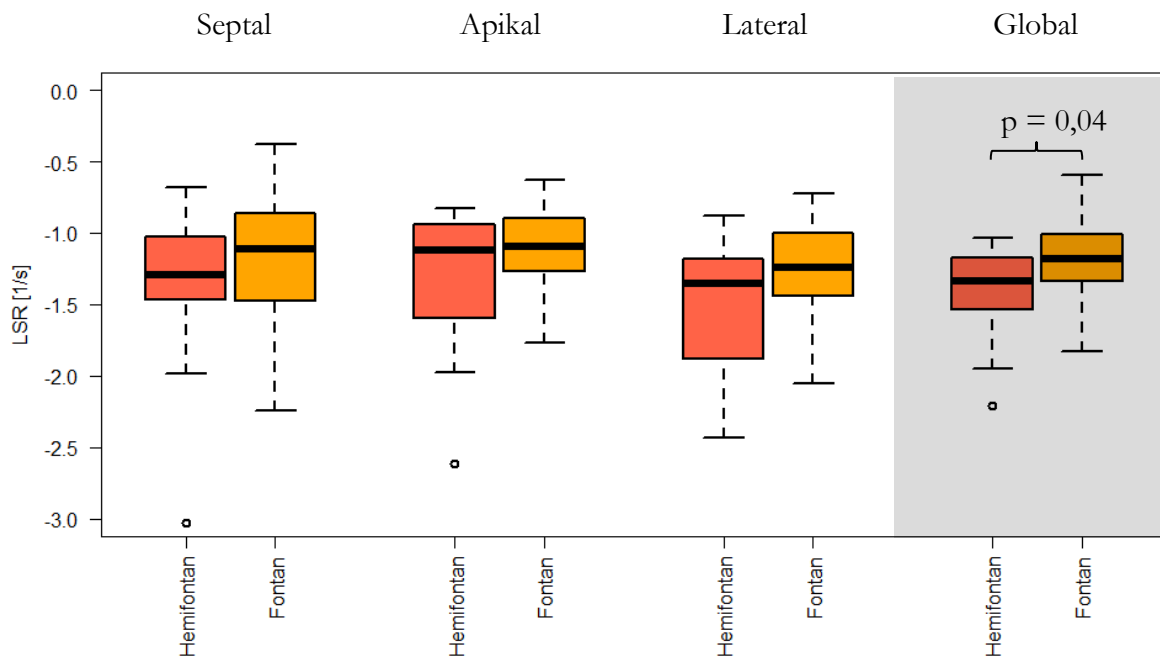


Abbildung 20: Box-Whisker-Plots der regionalen und globalen LSR zwischen den Hemifontan- und Fontan-Patienten. Rot: Hemifontan; Orange: Fontan.

Die Ejektionsfraktion der Hemifontan- und Fontan-Patienten (Hemifontan vs. Fontan: EF: 55% [50, 66] vs. 52% [31, 69];  $p = 0,80$ ) als auch der Vergleich der NYHA-Klassifikationen (Hemifontan vs. Fontan: NYHA (I/II/III/IV): 3/11/0/0 vs. 28/10/2/0;  $p = 0,40$ ) ergaben keine signifikanten Unterschiede. Somit ist in unserer Studie die GLSR der einzige signifikant unterschiedliche Parameter zwischen den Hemifontan- und Fontan-Patienten ( $-1,41 \text{ s}^{-1}$  vs.  $-1,18 \text{ s}^{-1}$ ;  $p = 0,04$ ). Da dieser Unterschied klinisch betrachtet zu vernachlässigen ist, wurden in den weiteren Analysen unserer Studie die Hemifontan- und Fontan-Patienten als ein Patientenkollektiv angesehen und nicht weiter zwischen den Patientengruppen differenziert.

### **3.3 Vergleich zwischen 2D-Feature Tracking und 2D-Speckle Tracking**

Bei dem Methodenvergleich zwischen 2D-FT und 2D-ST wurden für 46 HLHS-Patienten unserer Studienpopulation die myokardialen Deformationsparameter LS und LSR aus den regionalen Segmenten septal, apikal und lateral gegenübergestellt. Zusätzlich erfolgte eine vergleichende Betrachtung der globalen Deformationsparameter GLS und GLSR aus den beiden bildgebenden Verfahren. Aufgrund einer zu schlechten Bildqualität war im 2D-ST das apikale Segment bei 28% der untersuchten HLHS-Patienten nicht auswertbar. Diese Daten wurden in der Analyse der Ergebnisse ausgeschlossen.

#### **3.3.1 Vergleich der longitudinalen Deformationsparameter**

In unserer Studie lagen zwischen den beiden Methoden 2D-FT und 2D-ST signifikante Unterschiede für die Peak Values der longitudinalen Deformationsparameter vor. Der LS für das septale und laterale Segment als auch der GLS waren zwischen dem 2D-FT und 2D-ST signifikant verschieden (Tab. 13). Die Werte für die LSR zeigten ebenfalls für das septale, laterale und globale Segment signifikante Unterschiede (Tab. 14).

Der mittels 2D-FT bestimmte Deformationsparameter LS war im septalen Segment verglichen zu den anderen regionalen Segmenten reduziert, während die LSR aus dem 2D-FT diesen Unterschied im septalen Segment nicht aufweisen konnte. Dahingegen zeigten sich für das septale Segment im 2D-ST für die beiden Deformationsparameter LS und LSR im Vergleich zu den anderen regionalen Segmenten reduzierte Werte.

| LS [%] | Regional      |               |               | Global        |
|--------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|        | Septal        | Apikal        | Lateral       |               |
| 2D-FT  | -17,12 ± 5,85 | -20,96 ± 5,83 | -24,17 ± 6,37 | -20,37 ± 3,32 |
| 2D-ST  | -13,52 ± 5,37 | -21,51 ± 7,17 | -20,07 ± 3,93 | -18,35 ± 3,71 |
| p-Wert | <b>0,003</b>  | 0,98          | <b>0,0002</b> | <b>0,005</b>  |

Tab. 13: Vergleich des regionalen und globalen LS zwischen dem 2D-FT und 2D-ST. Angabe von Mittelwert mit Standardabweichung. Berechnung der p-Werte mittels Mann-Whitney-Test.

| LSR [1/s] | Regional     |              |              | Global       |
|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|           | Septal       | Apikal       | Lateral      |              |
| 2D-FT     | -1,20 ± 0,44 | -1,14 ± 0,34 | -1,31 ± 0,38 | -1,22 ± 0,28 |
| 2D-ST     | -0,92 ± 0,38 | -1,27 ± 0,64 | -1,14 ± 0,24 | -0,83 ± 0,57 |
| p-Wert    | <b>0,001</b> | 0,28         | <b>0,02</b>  | <b>0,001</b> |

Tab. 14: Vergleich der regionalen und globalen LSR zwischen dem 2D-FT und 2D-ST. Angabe von Mittelwert mit Standardabweichung. Berechnung der p-Werte mittels Mann-Whitney-Test.

Die unten angeführten Bland-Altman-Diagramme stellen den Methodenvergleich zwischen dem 2D-FT und 2D-ST graphisch dar. Insgesamt zeigten die myokardialen Deformationsparameter LS und LSR aus dem 2D-FT verglichen zum 2D-ST sowohl in den regionalen Segmenten, ausgenommen vom apikalen Segment, als auch im globalen Segment etwas höhere Werte (Abbildungen 21 und 22).

## Longitudinaler Strain [%]

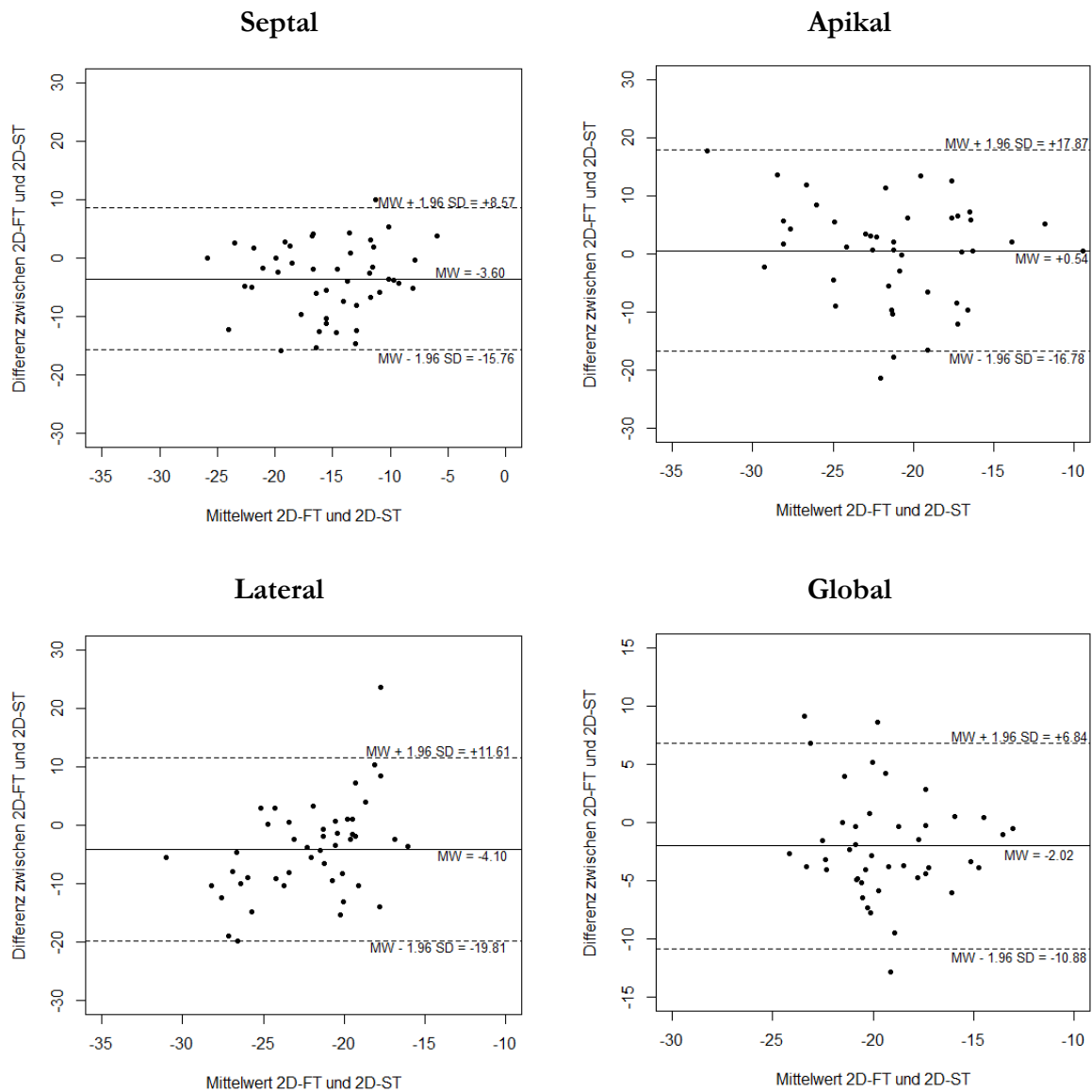


Abbildung 21: Bland-Altman-Diagramme zum Vergleich des regionalen und globalen LS zwischen dem 2D-FT und 2D-ST. Auf der Abszisse ist der Mittelwert der Werte aus dem 2D-FT und 2D-ST aufgetragen. Die Ordinate stellt für den LS die Differenz der Werte aus dem 2D-FT und 2D-ST ( $2D-FT - 2D-ST$ ) dar. Die horizontale Linie zeigt die Differenz der Mittelwerte und die gestrichelten Linien den Mittelwert (MW)  $\pm 1,96$  Standardabweichung (SD) der Differenz.

## Longitudinale Strainrate [1/s]

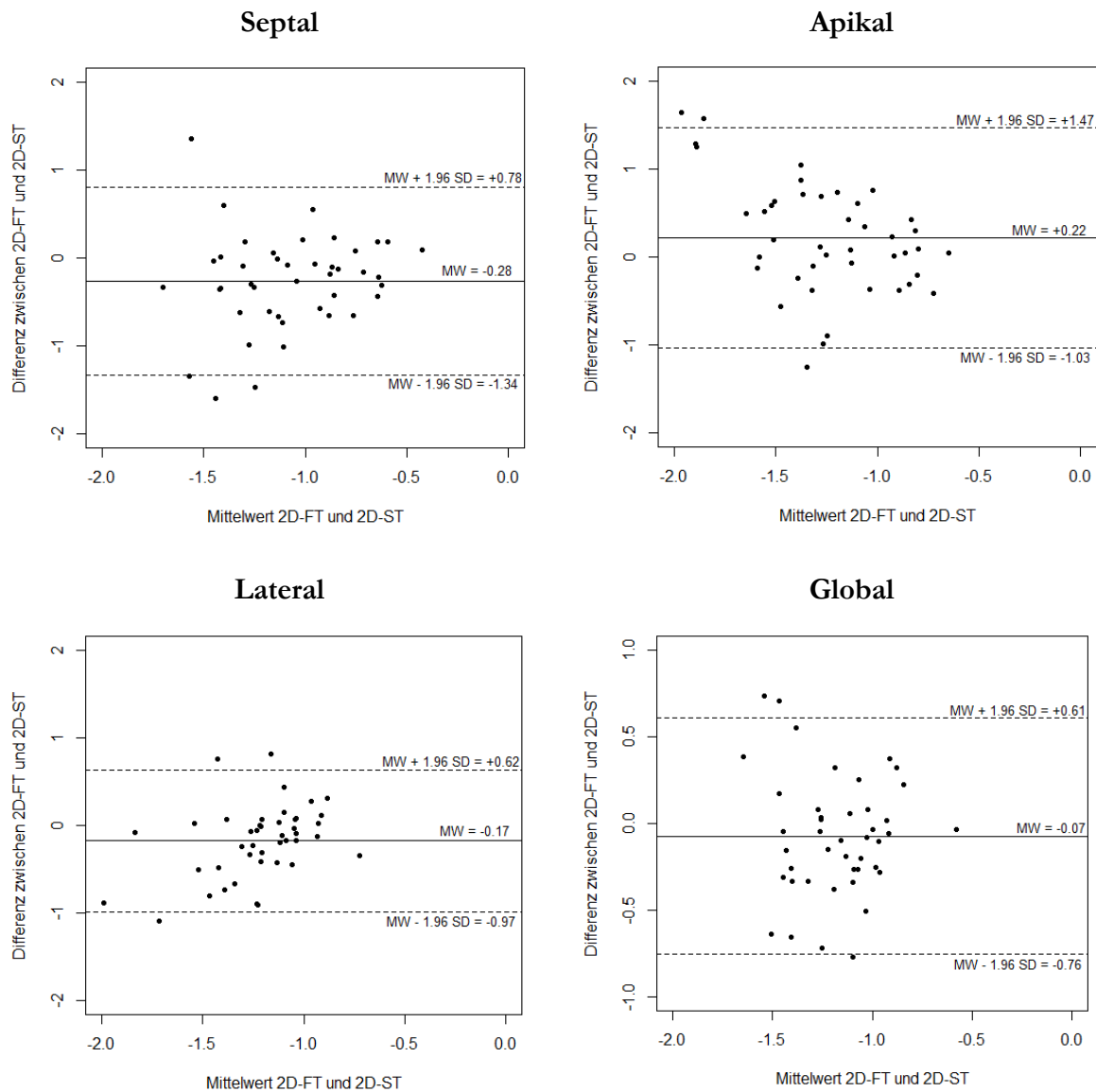


Abbildung 22: Bland-Altman-Diagramme zum Vergleich der regionalen und globalen LSR zwischen dem 2D-FT und 2D-ST. Auf der Abszisse ist der Mittelwert der Werte aus dem 2D-FT und 2D-ST aufgetragen. Die Ordinate stellt für die LSR die Differenz der Werte aus dem 2D-FT und 2D-ST ( $2D-FT - 2D-ST$ ) dar. Die horizontale Linie zeigt die Differenz der Mittelwerte und die gestrichelten Linien den Mittelwert (MW)  $\pm$  1,96 Standardabweichung (SD) der Differenz.

In den drei Segmenten lateral, apikal und septal zeigten die beiden Methoden eine ähnliche Anordnung des LS. So war der septale LS sowohl im 2D-FT und als auch im 2D-ST gegenüber den anderen regionalen Segmenten signifikant niedriger (2D-FT:  $p < 0,001$ ; 2D-ST:  $p < 0,001$ ). Bei der LSR war dieser Trend für das septale Segment nur im 2D-ST darzustellen (2DFT:  $p = 0,07$ ; 2D-ST:  $p < 0,001$ ) (Abbildungen 23 und 24).

## Longitudinaler Strain [%]

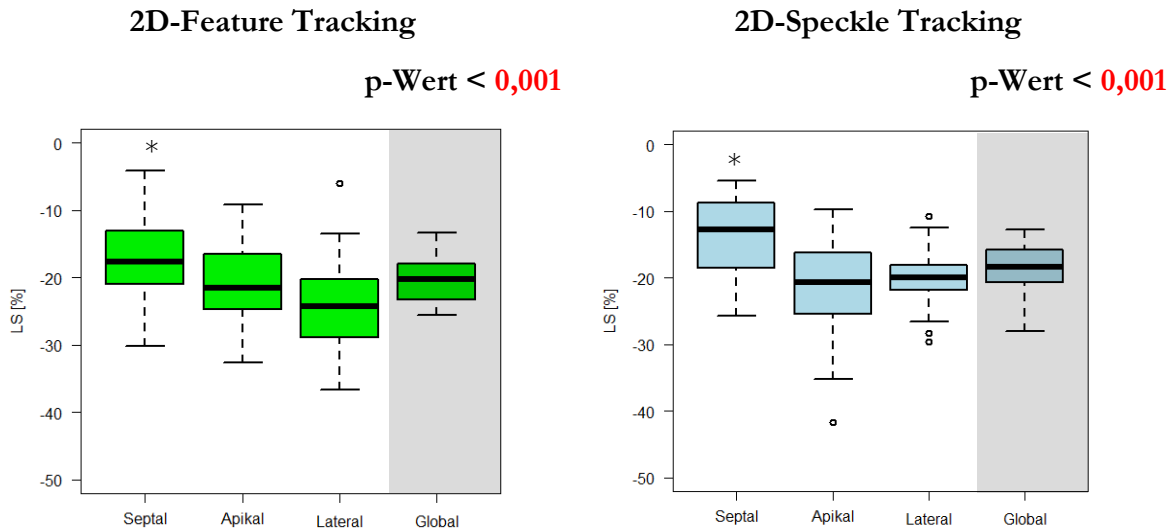


Abbildung 23: Box-Whisker-Plots des regionalen und globalen LS zwischen dem 2D-FT und 2D-ST. Berechnung des p-Wertes mittels Kruskal-Wallis-Test. Der Stern (\*) zeigt signifikante Unterschiede zwischen dem septalen Segment und den anderen beiden regionalen Segmenten an.

## Longitudinale Strainrate [1/s]

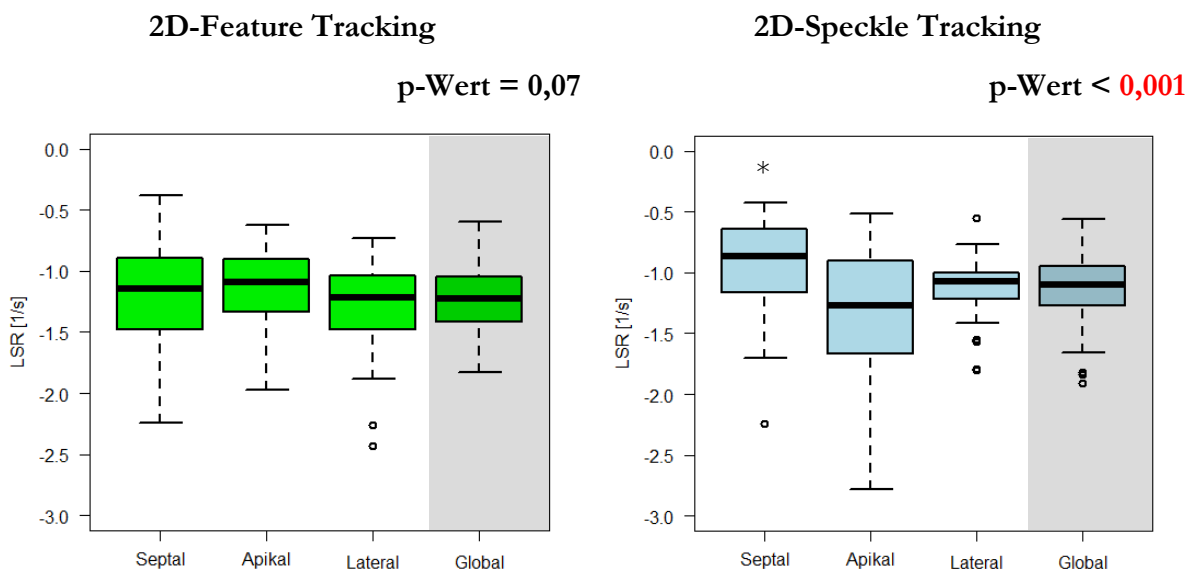


Abbildung 24: Box-Whisker-Plots der regionalen und globalen LSR zwischen dem 2D-FT und 2D-ST. Berechnung des p-Wertes mittels Kruskal-Wallis-Test. Der Stern (\*) zeigt signifikante Unterschiede zwischen dem septalen Segment und den anderen beiden regionalen Segmenten an.



### 3.3.2 Vergleich der ventrikulären Dyssynchronie

Die myokardiale Erregungsausbreitung im rechten Systemventrikel der HLHS-Patienten wurde zur Beurteilung der ventrikulären Dyssynchronie in beiden bildgebenden Verfahren unserer Studie analysiert. Dazu wurde der T2PLS im 2D-FT für die beiden Segmente basal inferoseptal und basal anterolateral erfasst. Beim 2D-ST wurde der T2PLS für die Segmente basal septal und basal lateral bestimmt. Zur Berechnung der ventrikulären Dyssynchronie wurde in beiden Methoden die Differenz der T2PLS-Werte aus den beiden Segmenten ermittelt.

Sowohl im septalen als auch im lateralen Segment waren die T2PLS-Werte zwischen 2D-FT und 2D-ST signifikant unterschiedlich. Insgesamt zeigten sich in unserer Studie im 2D-FT verglichen zum 2D-ST signifikant reduzierte T2PLS-Werte. Obwohl die errechnete ventrikuläre Dyssynchronie im 2D-FT im negativen und im 2D-ST im positiven Bereich lag, wurde in der statistischen Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen den bildgebenden Modalitäten festgestellt (Tab. 15).

|               | T2PLS [ms]    |              |                    |
|---------------|---------------|--------------|--------------------|
|               | BIS           | BAL          | Dyssynchronie [ms] |
| <b>2D-FT</b>  | 319,1 ± 115,9 | 335,5 ± 66,7 | -16,4 ± 125,9      |
| <b>2D-ST</b>  | 369,7 ± 64,1  | 362,6 ± 45,1 | 7,1 ± 68,9         |
| <b>p-Wert</b> | <b>0,002</b>  | <b>0,012</b> | 0,1                |

Tab. 15: Vergleich des T2PLS zwischen dem 2D-FT und 2D-ST zur Bestimmung der ventrikulären Dyssynchronie. T2PLS, time to peak longitudinal strain; BIS, basal inferoseptal; BAL, basal anterolateral. Angabe von Mittelwert mit Standardabweichung. Berechnung der p-Werte mittels Mann-Whitney-Test.

### 3.4 Korrelationen zwischen den myokardialen Deformationsparametern und demographischen und klinischen Parametern

Im Rahmen der quantitativen Analyse wurden zur weiteren Beurteilung der Ergebnisse unserer Studie die Deformationsparameter GLS und GLSR aus dem 2D-FT hinsichtlich möglicher Korrelationen zu demographischen und klinischen Parametern untersucht. Dazu zählten die demographischen Parameter Alter, Gewicht, Größe, Körperoberfläche und Geschlecht. Es bestand keine Korrelation zwischen diesen einzelnen demographischen Parametern und den Deformationsparametern GLS und GLSR (Tab. 16).

|                                    | LS     |               | LSR    |              |
|------------------------------------|--------|---------------|--------|--------------|
|                                    | r-Wert | p-Wert        | r-Wert | p-Wert       |
| <b>Demographisch</b>               |        |               |        |              |
| Alter [Jahre]                      | 0,18   | 0,19          | 0,25   | 0,07         |
| Gewicht [kg]                       | 0,14   | 0,30          | 0,19   | 0,17         |
| Körpergröße [cm]                   | 0,16   | 0,23          | 0,23   | 0,09         |
| Körperoberfläche [m <sup>2</sup> ] | 0,16   | 0,24          | 0,21   | 0,13         |
| <b>Klinisch</b>                    |        |               |        |              |
| EDVi [ml/m <sup>2</sup> ]          | 0,33   | <b>0,01</b>   | 0,24   | 0,07         |
| ESVi [ml/m <sup>2</sup> ]          | 0,42   | <b>0,001</b>  | 0,35   | <b>0,01</b>  |
| SVi [ml/m <sup>2</sup> ]           | 0,08   | 0,59          | 0,04   | 0,75         |
| Ejektionsfraktion [%]              | -0,45  | <b>0,0005</b> | -0,34  | <b>0,01</b>  |
| Herzfrequenz [Hz]                  | -0,03  | 0,85          | -0,43  | <b>0,001</b> |
| CI [l/min/m <sup>2</sup> ]         | 0,04   | 0,77          | -0,19  | 0,16         |
| EDMi [g/m <sup>2</sup> ]           | 0,25   | 0,06          | 0,24   | 0,08         |
| Sauerstoffsättigung [%]            | 0,22   | 0,10          | 0,13   | 0,36         |

Tab. 16: Korrelationen zwischen den Deformationsparametern GLS und GLSR mit demographischen und klinischen Parametern. Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten r nach Spearman und des p-Wertes mittels Mann-Whitney-Test. EDVi, indiziertes enddiastolisches Volumen; ESVi, indiziertes endsystolisches Volumen; SVi, indiziertes Schlagvolumen; CI, Cardiac Index; EDMi, indizierte enddiastolische Myokardmasse.

Bei der Untersuchung des Geschlechts der HLHS-Patienten unseres Studienkollektivs zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Deformationsparameter GLS und GLSR (Männlich vs. weiblich: GLS: -19,8% vs. -23,2%; p = 0,22; GLSR: -1,2 s<sup>-1</sup> vs. -1,2 s<sup>-1</sup>; p = 0,49) (Abbildung 25).

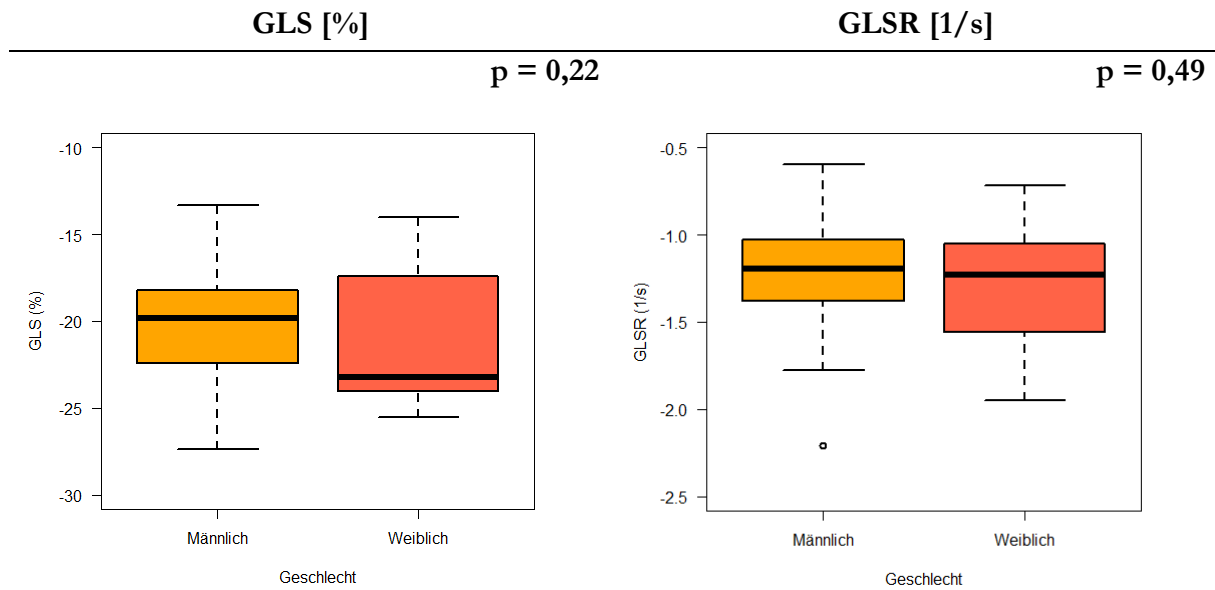


Abbildung 25: Korrelationen zwischen dem Geschlecht und den Deformationsparametern GLS und GLSR. Berechnung der p-Werte mittels Mann-Whitney-Test.

In unserer Studie konnte für das EDVi eine signifikant positive Korrelation zum GLS aufgezeigt werden, während der p-Wert für die Korrelation zur GLSR knapp außerhalb des Signifikanzniveaus lag (Abbildung 26).

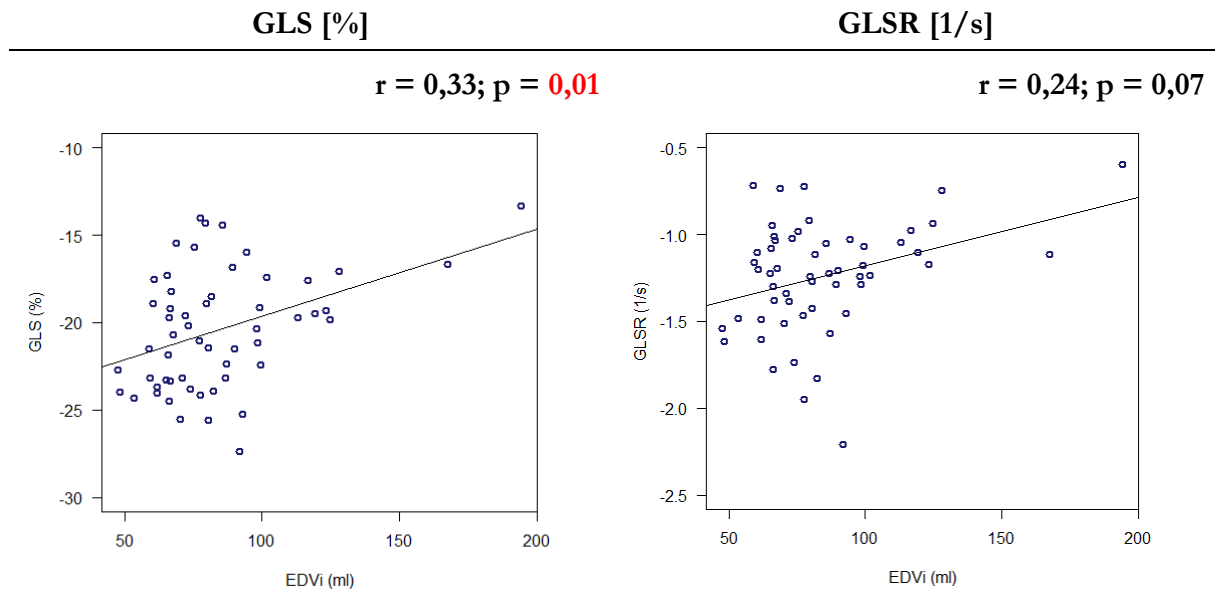


Abbildung 26: Korrelationen zwischen dem indizierten enddiastolischen Volumen und den Deformationsparametern GLS und GLSR. Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten  $r$  nach Spearman.

Auch bei der Analyse des ESVi konnte eine signifikant positive Korrelation zu den myokardialen Deformationsparameter GLS und GLSR gemessen werden (Abbildung 27).

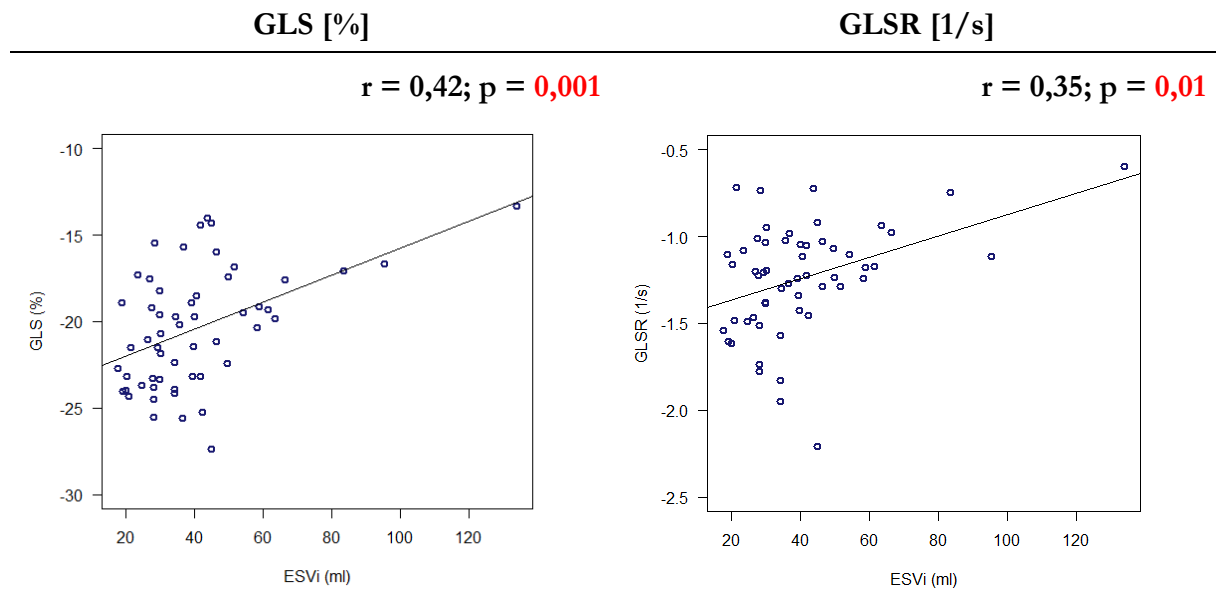


Abbildung 27: Korrelationen zwischen dem indizierten endsystolischen Volumen und den Deformationsparametern GLS und GLSR. Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten  $r$  nach Spearman.

Das SVi zeigte keine signifikante Korrelation zu den Deformationsparametern GLS und GLSR (GLS:  $r = 0,08$  und  $p = 0,59$ ; GLSR:  $r = 0,04$  und  $p = 0,75$ ). Dagegen korrelierte die Ejektionsfraktion in unserer Studie hoch signifikant mit den Deformationsparametern GLS und GLSR (Abbildung 28).

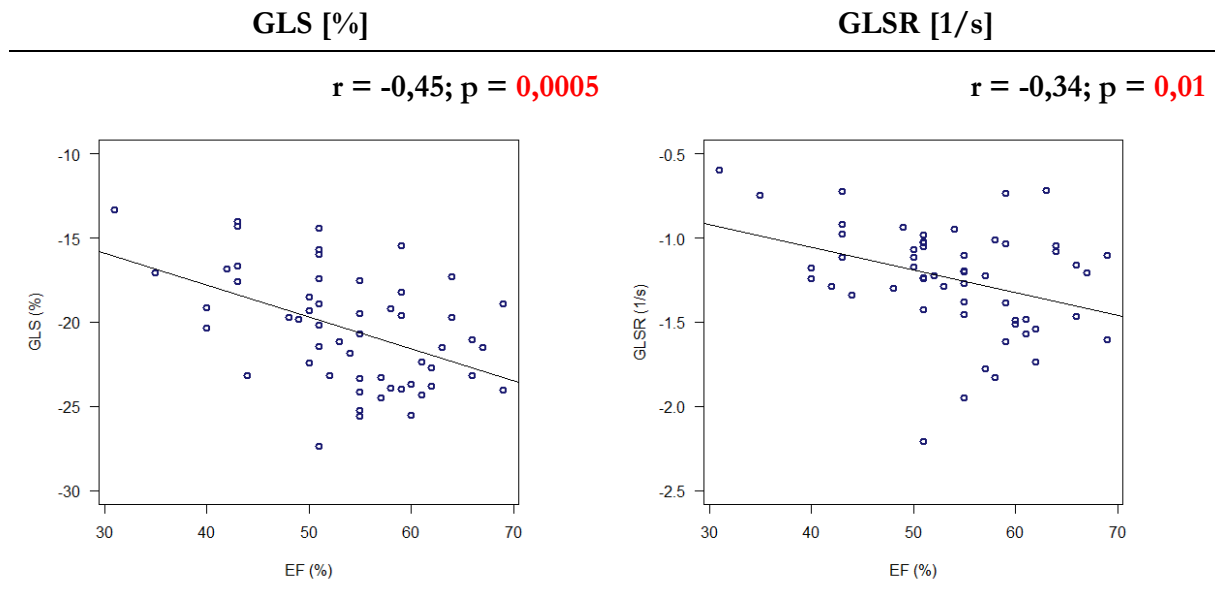


Abbildung 28: Korrelationen zwischen der Ejektionsfraktion und den Deformationsparametern GLS und GLSR. Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten  $r$  nach Spearman. EF, Ejektionsfraktion.

Die Analyse der Herzfrequenz hinsichtlich einer Korrelation mit den Deformationsparametern ergab eine signifikant negative Korrelation zur GLSR, während bei dem GLS keine signifikante Korrelation festgestellt werden konnte (Abbildung 29).

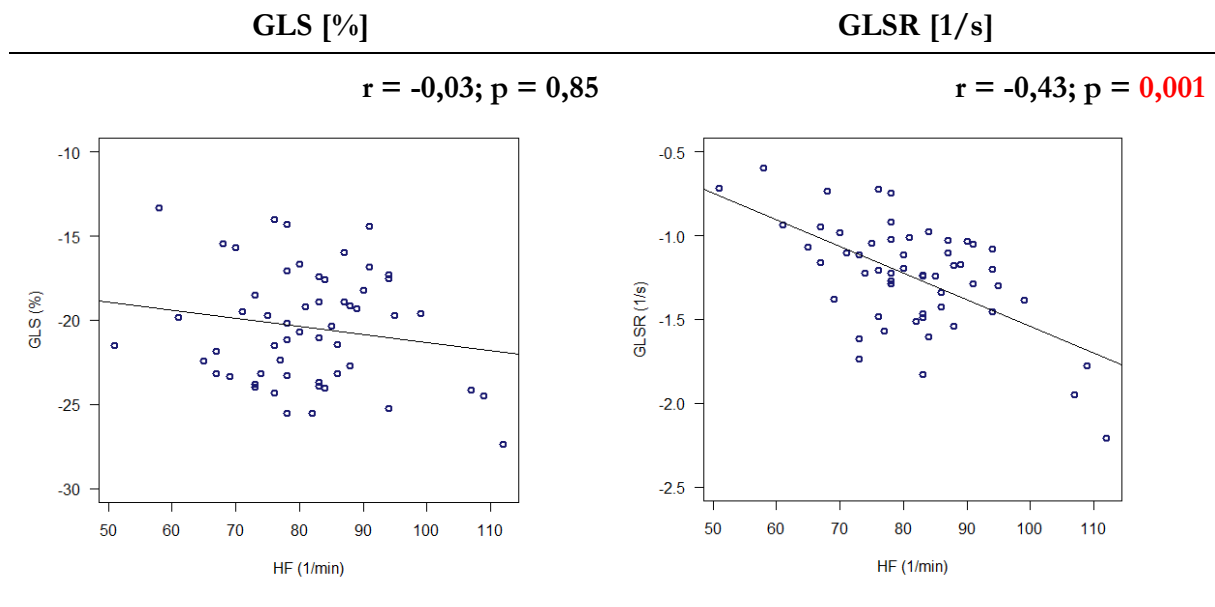


Abbildung 29: Korrelationen zwischen der Herzfrequenz und den Deformationsparametern GLS und GLSR. Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten  $r$  nach Spearman. HF, Herzfrequenz.

Die Parameter CI, EDMi und periphere Sauerstoffsättigung zeigten keine signifikanten Korrelationen zu den im 2D-FT ermittelten Deformationsparametern GLS und GLSR (CI GLS:  $r = 0,04$  und  $p = 0,77$ ; CI GLSR:  $r = -0,19$  und  $p = 0,16$ ; EDMi GLS:  $r = 0,25$  und  $p = 0,06$ ; EDMi GLSR:  $r = 0,24$  und  $p = 0,08$ ; Sauerstoffsättigung GLS:  $r = 0,22$  und  $p = 0,10$ ; Sauerstoffsättigung GLSR:  $r = 0,13$  und  $p = 0,36$ ).

## 4 Diskussion

Unsere Studie hat die Machbarkeit des 2D-FT zur Bestimmung der myokardialen Deformationsparameter für den rechten Systemventrikel an einer großen Studienpopulation von HLHS-Patienten untersucht. Neuste Studien haben die Bedeutung dieser myokardialen Deformationsparameter in der kardialen Routinediagnostik hervorgehoben und postulieren die zukünftige klinische Relevanz zur Einschätzung der kardialen Funktion bei angeborenen Herzfehlern [69–71, 73–76]. Die umfangreiche Analyse der Studiendaten soll das hämodynamische Verständnis dieses angeborenen Herzfehlers erweitern und Möglichkeiten aufzeigen, anhand des 2D-FT eine Aussage über den klinischen Zustand von HLHS-Patienten treffen zu können.

### 4.1 Bestimmung der myokardialen Deformationsparameter mittels 2D-Feature Tracking

#### 4.1.1 Aufstellung von Referenzwerten für HLHS-Patienten

In unserer Studie konnten für ein Patientenkollektiv von 55 HLHS-Patienten die myokardialen Deformationsparameter LS und LSR des rechten Systemventrikels in allen Segmenten erfolgreich bestimmt werden. Aufgrund einer exzellenten Visualisierung im 2D-FT wurden alle Datensätze der sieben regionalen Segmente in unsere Analyse miteingeschlossen.

Es liegen bereits Studien vor, die sich mit dem 2D-FT zur Analyse der ventrikulären Funktion bei angeborenen Herzfehlern befasst haben [73–76, 82–84]. Vergleichbar mit unserer Studie wurde von einer ausgezeichneten Durchführbarkeit der Methode berichtet. So hat Kempny et al. 28 Patienten mit einer chirurgisch korrigierten Fallot'schen Tetralogie mit 25 herzgesunden Probanden hinsichtlich der mittels 2D-FT ermittelten myokardialen Deformationsparameter verglichen [73]. Hier zeigte sich für den rechten Ventrikel bei Patienten mit einer korrigierten Fallot'schen Tetralogie ein reduzierter GLS. Diese Erkenntnis wurde von Anwar et al. bestätigt [82]. Im Vergleich zu herzgesunden Erwachsenen scheint der GLS des rechten Ventrikels von HLHS-Patienten herabgesetzt [80]. Allerdings ist der Vergleich des rechten Ventrikels eines herzgesunden Patienten mit dem rechten Systemventrikel eines HLHS-Patienten aufgrund der unterschiedlichen Kreislaufphysiologie grundsätzlich nur eingeschränkt durchführbar [73].

Erstmals hat Schmidt et al. im Jahr 2014 die Methode des 2D-FT bei Fontan-Patienten angewendet [74]. Für ein Studienkollektiv von 15 Patienten im Fontankreislauf wurden die

Deformationsparameter GLS und GLSR ermittelt. Dabei wurde die Schlussfolgerung aufgestellt, dass das 2D-FT zukünftig klinisch relevant sein könnte, da die Ergebnisse aus dem 2D-FT mit klinischen Parametern in Beziehung stehen würden. Im Gegensatz zu unserer Studie wurde hier aber nur ein einzelner Patient mit einem univentrikulären rechten Ventrikel in das Patientenkollektiv eingeschlossen. Diese Ergebnisse bestätigend zeigte Ghelani et al. in einer Machbarkeitsstudie für 134 Fontan-Patienten eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus dem 2D-FT für univentrikuläre Herzfehler [76]. Im Vergleich zu den univentrikulären Patienten von Ghelani (GLS: -14,6% und GLSR:  $-0,95 \text{ s}^{-1}$ ) waren in unserer Studie die Werte der myokardialen Deformationsparameter (GLS: -20,43% und GLSR:  $-1,24 \text{ s}^{-1}$ ) im deutlich negativeren Bereich. Die abweichenden Ergebnisse könnten auf die unterschiedliche Auswertungssoftware der Studie von Ghelani et al. zurückzuführen sein. Darüber hinaus könnte der Unterschied in der Tatsache begründet liegen, dass es sich bei der Studienpopulation von Ghelani et al. zwar um Fontan-Patienten gehandelt hat, jedoch keine Differenzierung zwischen univentrikulären linken und rechten Ventrikeln durchgeführt wurde. Zusätzlich lag das durchschnittliche Patientenalter bei Ghelani et al. mit 16,8 Jahren deutlich über unserer Studienpopulation mit 7,9 Jahren.

Vergleichen lassen sich die Ergebnisse der myokardialen Deformationsparameter aus unserer Studie mit den bereits publizierten Referenzwerten aus der Echokardiographie. Das 2D-ST ist wie das 2D-FT ursprünglich zur Analyse des linken Ventrikels entwickelt worden [63, 85], jedoch konnte der Nutzen für die Bestimmung der beiden myokardialen Deformationsparameter Strain und Strainrate auch für den rechten Ventrikel gezeigt und bereits auf univentrikuläre Herzen mit einem rechten Ventrikel angewendet werden [69, 86, 87]. Darüber hinaus wurde das 2D-ST bereits für HLHS-Patienten erfolgreich eingeführt [88–91] und wird in unserer Klinik bei den HLHS-Patienten zur Bestimmung der myokardialen Deformationsparameter des rechten Systemventrikels verwendet. Moiduddin et al. hat mittels 2D-ST den rechten Ventrikel von Herzgesunden und von univentrikulären Patienten hinsichtlich der myokardialen Deformationsparameter untersucht. Dabei konnte im Gegensatz zum rechten Ventrikel von herzgesunden Patienten für den rechten Systemventrikel der univentrikulären Patienten eine Reduzierung der myokardialen Deformationsparameter gezeigt werden [87]. Dies wurde in einer Metaanalyse von Levy et al. bestätigt, in der die Ergebnisse der myokardialen Deformationsparameter GLS und GLSR für den rechten Ventrikel von 226 Kindern aus 10 Studien zusammengefasst wurden [92]. Im Vergleich zu den herzgesunden Patienten dieser Metaanalyse aus der Echokardiographie lagen auch in unserer Studie aus dem 2D-FT geringere Werte für die myokardialen Deformationsparameter des rechten Systemventrikels der HLHS-Patienten vor (Metaanalyse vs. 2D-FT GLS: -29,5% vs. -20,43%; GLSR:  $-1,88 \text{ s}^{-1}$  vs.



1,24 s<sup>-1</sup>). Ein altersspezifischer Vergleich zu herzgesunden Kindern konnte in unserer Studie nicht durchgeführt werden, da für die kardiale MRT-Untersuchung von pädiatrischen Patienten eine Sedierung notwendig ist. Aus demselben Grund liegen derzeit auch keine altersspezifischen Referenzwerte der myokardialen Deformationsparameter aus dem 2D-FT für den rechten Ventrikel bei herzgesunden Kindern vor.

Der Vergleich zwischen den regionalen Deformationsparametern der sieben regionalen Segmente im 2D-FT aus unserer Studie zu den in der Literatur zu findenden Referenzwerten der sechs regionalen Segmente aus der Echokardiographie ist aufgrund der unterschiedlichen Anzahl der regionalen Segmente nur eingeschränkt möglich. In Studien aus dem 2D-ST konnten für die HLHS-Patienten in den septalen Segmenten reduzierte Werte der Deformationsparameter LS und LSR gemessen werden [72, 90, 93]. Auch die echokardiographischen Ergebnisse aus unserer Studie zeigten eine geringere Deformation in den septalen Segmenten. Damit einhergehend ist das septale Segment aus dem 2D-FT hervorzuheben, für das in unserer Studie im Vergleich zu den anderen regionalen Segmenten ebenfalls ein deutlich reduzierter LS vorlag. Eine mögliche Erklärung für dieses mehrfach publizierte Verformungsmuster beim rechten Systemventrikel der HLHS-Patienten könnte die Beeinträchtigung der septalen Deformation aufgrund des direkt angrenzenden und teils fibrotischen rudimentären linken Ventrikels der HLHS-Patienten sein [90, 93].

Die in unserer Studie mittels 2D-FT bestimmten regionalen und globalen Deformationsparameter für den rechten Systemventrikel der HLHS-Patienten sollen als Referenzwerte dienen und stellen die Basisdaten für zukünftige longitudinale Studien dar.

#### **4.1.2 Untersuchung der Intra- und Interobserver-Variabilität**

Da es sich bei unserer Studie um die erstmalige Anwendung des 2D-FT auf den rechten Systemventrikel an einer großen Studienpopulation von HLHS-Patienten handelte, war die Untersuchung der Reproduzierbarkeit unserer Ergebnisse ein wichtiger Bestandteil dieser Arbeit. Anhand des niedrigen Variationskoeffizienten konnte gezeigt werden, dass die Werte für die Deformationsparameter GLS und GLSR gut reproduzierbar sind. Die regionalen Deformationsparameter LS und LSR hingegen zeigten eine schlechtere Reproduzierbarkeit.

Die Ergebnisse aus unserer Studie lassen sich nur teilweise mit den publizierten Werten aus der Literatur vergleichen. Dies liegt vor allem an der Verwendung von unterschiedlichen Softwarepaketen zur Bestimmung der myokardialen Deformationsparameter [57, 94]. Hier zeigte Bourfiss et al. in einer Studie zur rechtsventrikulären Funktion von Patienten mit einer

rechtsventrikulären Kardiomyopathie bei der Bestimmung der myokardialen Deformationsparameter unterschiedliche Werte der Intra- und Interobserver-Variabilität bei der Verwendung verschiedener Softwarepakete (Multimodality Tissue Tracking, TomTec, Medis Suite, Circle Cardiovascular) [94]. Dementsprechend ist hier der Vergleich zu Studien mit der in unserer Arbeit benutzten Medis Suite Software vorzuziehen. Für die Analyse des gesunden rechten Ventrikels und für Patienten im Fontankreislauf wurde bereits eine gute Intraobserver-Variabilität gezeigt, während für die Interobserver-Variabilität eine etwas niedrigere Übereinstimmung festgestellt wurde [76, 95]. Auch in unserer Studie waren für die Deformationsparameter GLS und GLSR die Werte für den CV der Intraobserver-Variabilität im Vergleich zur Interobserver-Variabilität reduziert und zeigten damit eine bessere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Die höheren Werte bei der Interobserver-Variabilität könnten durch unterschiedliche Untersucher abhängige Kriterien bei der Verwendung der Auswertungssoftware bedingt sein und anhand eines noch klarer definierten Arbeitsprotokolls zur einheitlichen Anwendung der Software in zukünftigen Studien weiter optimiert werden.

Im Vergleich zu einer echokardiographischen Studie mit univentrikulären rechten Ventrikeln in der Fontan-Zirkulation von Petko et al. zeigten sich in unserer Studie beim CV der Intraobserver-Variabilität für die mittels 2D-FT ermittelten Deformationsparameter GLS und GLSR größere Werte (2D-ST vs. 2D-FT CV GLS: 2,9% vs. 10,3%; CV GLSR: 7,2% vs. 8,9%) [90]. Ursächlich könnte hier die in der Echokardiographie vorhandene größere Erfahrung der Untersucher in der bereits etablierten Technik zur Bestimmung der myokardialen Deformationsparameter sein. In zukünftigen Studien gilt es daher, die Intra- und Interobserver-Variabilität im 2D-FT zu optimieren, um noch zuverlässigere Werte für die myokardialen Deformationsparameter des rechten Systemventrikels der HLHS-Patienten zu gewinnen.

#### **4.1.3 Untersuchung der anatomischen Subgruppen**

Studien haben gezeigt, dass ein rudimentärer linker Ventrikel die kardiale Funktion [96] und das Outcome [97] der HLHS-Patienten beeinflusst. Bei HLHS-Patienten ohne einen rudimentären linken Ventrikel konnte eine höhere Überlebensrate als bei HLHS-Patienten mit einem rudimentären linken Ventrikel festgestellt werden [33]. In unserer Studie konnte bei der Analyse der globalen Deformationsparameter zwischen den anatomischen Subgruppen mit LV-Cavum und ohne LV-Cavum kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Jedoch wurde bei der Betrachtung des regionalen LS für das septale Segment ein signifikant reduzierter Strain-Wert in der Subgruppe

mit LV-Cavum gegenüber der Subgruppe ohne LV-Cavum gemessen. Dieses Ergebnis stimmt mit einer echokardiographischen Studie von Petko et al. aus dem 2D-ST überein. Petko et al. hat bei 29 HLHS-Patienten im Fontankreislauf die myokardialen Deformationsparameter LS und LSR bestimmt und das Patientenkollektiv hinsichtlich potenzieller Unterschiede innerhalb der anatomischen Subgruppen analysiert [93]. Auch in der Studie von Petko et al. konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden anatomischen Subgruppen mit LV-Cavum und ohne LV-Cavum für die globalen Deformationsparameter GLS und GLSR festgestellt werden. Darüber hinaus zeigte sich bei Petko et al. bei der regionalen Betrachtung der septalen Segmente basal septal und mid septal ein ebenfalls reduzierter LS für die Subgruppen mit LV-Cavum. Während in unserer Studie kein signifikanter Unterschied für die LSR innerhalb der anatomischen Subgruppen gezeigt werden konnte, ermittelte Petko et al. dagegen auch für die LSR des Segments mid septal bei der anatomischen Subgruppe mit LV-Cavum einen signifikant reduzierten Wert [93]. Die Ergebnisse für die septalen Deformationsparameter bekräftigen den bereits oben diskutierten Ansatz, dass der rudimentäre linke Ventrikel einen Einfluss auf die septale Deformation der HLHS-Patienten hat.

Für die HLHS-Patienten wurde gezeigt, dass die Differenzierung in die beiden anatomischen Subgruppen mit und ohne rudimentären linken Ventrikel keinen Einfluss auf die rechtsventrikuläre Funktion hat [98]. Auch in Bezug auf die globalen Deformationsparameter konnte in unserer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen festgestellt werden. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass die myokardialen Deformationsparameter eine geeignete Möglichkeit zur Beschreibung der rechtsventrikulären Funktion für HLHS-Patienten darstellen könnten.

#### **4.1.4 Untersuchung der Hemifontan- und Fontan-Patienten**

Unsere Studie zeigte keine signifikanten Unterschiede in den regionalen und globalen Deformationsparametern LS und LSR zwischen den Hemifontan- und Fontan-Patienten trotz der unterschiedlichen Kreislaufphysiologie. Nur der Wert für die GLSR war bei den Fontan-Patienten gegenüber den Hemifontan-Patienten signifikant reduziert. Auffällig sind die in unserer Studie etwas geringeren Werte der myokardialen Deformationsparameter für die Fontan-Patienten in den regionalen Segmenten verglichen zu den Hemifontan-Patienten. Auch hier liegt eine Übereinstimmung mit bereits publizierten Studien aus der Echokardiographie für die Hemifontan- und Fontan-Patienten vor. Tham et al. [99] postulierte in einer Studie des rechten Systemventrikels eine Reduzierung der myokardialen Deformationsparameter GLS und GLSR

während der einzelnen Schritte der dreistufigen Palliation bis hin zum Fontankreislauf, wohingegen die Werte für die Deformationsparameter bei einer gleichaltrigen, herzgesunden Kontrollgruppe konstant geblieben sind. Hier zeigte sich laut Tham et al. die Unfähigkeit des rechten Ventrikels, sich vollständig an chronisch erhöhten Druck anpassen zu können [99].

Auch die Analyse der Ejektionsfraktion zur Beschreibung der rechtsventrikulären Funktion ergab für unsere Studienpopulation vergleichbar mit den myokardialen Deformationsparametern keinen signifikanten Unterschied zwischen den Hemifontan- und Fontan-Patienten. Diese Übereinstimmung der Ergebnisse unterstützt zum einen unsere Entscheidung, die Hemifontan- und Fontan-Patienten im weiteren Verlauf unserer Studie als ein Patientenkollektiv zu betrachten, als auch unsere Hypothese, dass die myokardialen Deformationsparameter geeignet sein könnten, die rechtsventrikulären Funktion der HLHS-Patienten zu beschreiben.

## **4.2 Vergleich zwischen 2D-Feature Tracking und 2D-Speckle Tracking**

Das 2D-ST aus der Echokardiographie ist wie bereits erwähnt eine etablierte Methode zur Quantifizierung der ventrikulären Funktion bei angeborenen Herzfehlern. Auch für HLHS-Patienten konnte in Studien bereits gezeigt werden, dass die Bestimmung der myokardialen Deformationsparameter in allen Stadien der dreistufigen Palliation echokardiographisch durchführbar ist [88, 89, 99]. Unsere Ergebnisse der myokardialen Deformationsparameter aus dem 2D-ST sind vergleichbar mit den bereits in der Echokardiographie für HLHS-Patienten publizierten Daten der myokardialen Deformationsparameter GLS und GLSR [58, 72, 76, 88, 90, 91].

Durch den Einsatz des 2D-FT und des 2D-ST an derselben Patientenkohorte konnten wir erstmalig die beiden Methoden zur Messung der ventrikulären Deformation am rechten Systemventrikel direkt miteinander vergleichen.

### **4.2.1 Vergleich der longitudinalen Deformationsparameter**

Für den Deformationsparameter GLS lag in unserer Patientenkohorte insgesamt eine relativ gute Übereinstimmung zwischen dem 2D-FT und 2D-ST vor. Dabei überschätzte das 2D-FT in unserer Studie tendenziell die Strain-Werte aus dem 2D-ST. In einer Studie von Schmidt et al. wurden bereits für Fontan-Patienten die beiden bildgebenden Methoden aus der Echokardiographie und Magnetresonanztomographie zur Bestimmung der myokardialen Deformationsparameter miteinander verglichen [74]. Es wurde jedoch nur ein HLHS-Patient in die Studie eingeschlossen. Die Autoren berichteten von einer schlechten Übereinstimmung der beiden Methoden. Als eine

mögliche Begründung wurde die eingeschränkte Reproduzierbarkeit des 2D-ST aufgrund der schlechten akustischen Fenster insbesondere bei älteren Patienten angeführt. Jedoch wurden in der erwähnten Studie von Schmidt et al. nur Erwachsene mit einem Durchschnittsalter von 27,4 Jahren untersucht. Für HLHS-Patienten mit einem jüngeren Alter konnte in Studien aus der Echokardiographie eine durchaus niedrigere Intraobserver-Variabilität bei der Bestimmung des Deformationsparameters LS festgestellt werden [88, 89]. Somit könnte die höhere Übereinstimmung zwischen den beiden bildgebenden Methoden in unserer Studie mit der im Vergleich zur Literatur besseren Reproduzierbarkeit der Deformationsparameter im 2D-ST aufgrund des jüngeren Patientenalters unserer HLHS-Patienten zu erklären sein.

Bei der regionalen Betrachtung sind die im 2D-FT und 2D-ST signifikant geringeren Werte für den Deformationsparameter LS im septalen Segment hervorzuheben. Im Rahmen unseres Methodenvergleichs zwischen dem 2D-FT und 2D-ST innerhalb einer Patientenkohorte war aufgrund der unterschiedlichen Anzahl an regionalen Segmenten eine Anpassung der regionalen Gliederung zum besseren Vergleich unserer Ergebnisse erforderlich. Nichtsdestotrotz stimmte der reduzierte LS in dem zusammengefassten septalen Segment mit den Beobachtungen aus weiteren Studien für HLHS-Patienten überein und wurden bereits in unserer Studie bei der Aufstellung der Referenzwerte für die HLHS-Patienten und bei der Untersuchung der anatomischen Subgruppen eingehend diskutiert.

Im Gegensatz zum GLS war die Übereinstimmung der GLSR in unserem Methodenvergleich etwas geringer. Vergleichbar mit dem GLS überschätzte das 2D-FT auch hier die Werte der GLSR aus dem 2D-ST. Da die Strainrate die zeitliche Ableitung des Strain ist, könnte laut Pedrizzetti et al. die unterschiedliche zeitliche Auflösungen der beiden Methoden die Ursache für die vorliegende schlechtere Übereinstimmung sein [57, 58]. Insbesondere bei der Betrachtung von pädiatrischen Patienten kann die erhöhte Herzfrequenz während der MRT-Untersuchungen ein Problem darstellen. Während im 2D-ST eine mittlere Framerate von  $85 \text{ s}^{-1}$  bei einer mittleren Herzfrequenz von 81 Hz ausreichen sollte, lag die Anzahl der Herzphasen in den MRT-Untersuchungen im Median bei 25. Zur Bestimmung vergleichbarer Werte für die GLSR im 2D-FT zum 2D-ST wird eine höhere zeitliche Auflösung der MRT-Untersuchung als die in unserer Studie vorliegenden 28,8 ms vermutet [100].

In unserer Studie zeigte sich bei der Analyse der regionalen Deformationsparameter für die LSR aus dem 2D-FT für das septale Segment im Gegensatz zum LS kein signifikant reduzierter Wert. Allerdings konnte die reduzierte LSR des septalen Segments im 2D-ST unserer Kohorte ebenfalls festgestellt werden. Auch hier könnte die niedrigere zeitliche Auflösung der MRT-Untersuchung

die Ursache für die Diskrepanz zwischen den beiden bildgebenden Modalitäten erklären. Bei zukünftigen Anwendungen des 2D-FT auf den rechten Systemventrikel der HLHS-Patienten gilt es daher, die Unterschiede in der zeitlichen Auflösung zu berücksichtigen und im Rahmen der technischen Möglichkeiten zu optimieren. Eine Implementierung eines hochauflösenden 4-Kammer-Blickes in den MRT-Untersuchungen mit Herzphasen von über 50 würde zwar zurzeit die Untersuchungszeit noch verlängern, könnte aber zukünftig mit der neuen MRT-Technik des Compressed Sensing auch ohne verlängerte Scanzeit ins Studienprotokoll der HLHS-Patienten aufgenommen werden [101, 102].

Während die niedrige zeitliche Auflösung in der MRT-Untersuchung die Ergebnisse aus dem 2D-FT etwas limitieren, ist die gegenüber der Echokardiographie höhere räumliche Auflösung der MRT-Aufnahmen hervorzuheben. Dies ermöglichte in unserer Studie neben der leicht zu erfassenden Bildebene eine einwandfreie Visualisierung aller regionalen Segmente in den 55 untersuchten Datensätzen. Dies steht im Gegensatz zum 2D-ST, bei dem insbesondere die vollständige Darstellung der apikalen Segmente wiederholt Schwierigkeiten bereitet hat. In unserer Studie konnten daher fast ein Drittel der apikalen Segmente aus dem 2D-ST nicht ausgewertet werden.

#### **4.2.2 Vergleich der ventrikulären Dyssynchronie**

In Studien wurde gezeigt, dass eine reduzierte ventrikuläre Funktion bei Patienten im Fontankreislauf mit einer mechanischen Dyssynchronie korreliert [87, 103–105]. So postulierte bereits Gokhale et al. für 26 HLHS-Patienten im Fontankreislauf eine Korrelation der reduzierten rechtsventrikulären Funktion zur mechanischen Dyssynchronie und forderte anhand weiterer Studien eine Überprüfung der Ergebnisse, um daraus zukünftige Behandlungsoptionen für die HLHS-Patienten ableiten zu können [103]. Darüber hinaus konnte für HLHS-Patienten gezeigt werden, dass die anatomischen Subgruppen mit einem größeren rudimentären linken Ventrikel eine ausgeprägtere Verzögerung der septalen Wandbewegung zeigen und dementsprechend auch eine größere Dyssynchronie aufweisen [93].

Bei der Bestimmung des T2PLS zeigte sich in unserer Studie beim Vergleich zwischen den Werten aus dem 2D-FT und 2D-ST sowohl für das septale als auch für das laterale Segment signifikante Unterschiede. Zuerst sind als eine mögliche Erklärung die Unterschiede der regionalen Segmentierung in den beiden bildgebenden Verfahren anzuführen, wodurch die Vergleichbarkeit der septalen und lateralen Segmente eingeschränkt gewesen ist. Darüber hinaus lag für das 2D-FT im Gegensatz zum 2D-ST bei der Bestimmung der T2PLS-Werte kein EKG-Signal vor, sodass

hier der T2PLS nicht ab dem Beginn des QRS-Komplexes bestimmt werden konnte, sondern visuell und manuell der Anfangszeitpunkt der Systole festgelegt werden musste. Aus technischer Sicht war daher die Bestimmung des T2PLS im 2D-ST präziser als im 2D-FT. Nichtsdestotrotz wurde für die berechnete ventrikuläre Dyssynchronie zwischen dem 2D-FT und 2D-ST kein signifikanter Unterschied festgestellt, obwohl in unserer Studie im 2D-FT ein positiver T2PLS-Wert und im 2D-ST ein negativer T2PLS-Wert vorlagen. Auch in bereits publizierten Studien für den rechten Systemventrikel wurden im 2D-ST sowohl positive als auch negative Werte für die ventrikuläre Dyssynchronie beschrieben [87, 90].

Inwieweit die Bestimmung der ventrikulären Dyssynchronie mittels 2D-FT zur Untersuchung der rechtsventrikulären Funktion bei HLHS-Patienten in Zukunft sinnvoll ist, muss in weiteren Follow-up-Studien gezeigt werden. Die Berücksichtigung eines EKG getriggerten Signals auch beim 2D-FT könnte als eine technische Erweiterung aus wissenschaftlicher Sicht zur Optimierung der Ergebnisse erstrebenswert sein. Darüber hinaus könnte für die Beurteilung der ventrikulären Dyssynchronie im 2D-FT die alternative Verwendung des von der Medis Suite Software zur Verfügung gestellten Parameters Phase gegenüber dem T2PLS zu bevorzugen sein. Der Parameter Phase moduliert jedes Segment als eine Wellenform und vergleicht anschließend die gesamten Kurven miteinander, während beim T2PLS nur die Peak Values der jeweiligen Segmente zur Beurteilung der ventrikulären Dyssynchronie berücksichtigt werden. Insbesondere beim 2D-FT könnte der Parameter Phase die Fehleranfälligkeit aufgrund der niedrigeren zeitlichen Auflösung im MRT reduzieren. Zusätzlich ist zu hinterfragen, inwieweit der absolute T2PLS-Wert für einen einzelnen HLHS-Patienten überhaupt entscheidend und nicht vielmehr die Veränderung des T2PLS-Wertes in einer longitudinalen Betrachtung zu beachten ist.

### **4.3 Korrelationen zwischen den myokardialen Deformationsparametern und demographischen und klinischen Parametern**

In unserer Studie lagen keine signifikanten Korrelationen der myokardialen Deformationsparametern GLS und GLSR mit Gewicht, Größe, Körperoberfläche oder Geschlecht der Patienten vor. Damit stimmen unsere Ergebnisse mit einer Studie von Levy et al. überein, der in einer Metaanalyse aus 10 verschiedenen Studien keine Korrelationen der in der Echokardiographie ermittelten myokardialen Deformationsparameter GLS und GLSR des rechten Ventrikels herzgesunder Kinder mit ihrem Alter, Körperoberfläche oder Geschlecht aufzeigen konnte [92]. Zur Untersuchung der Korrelationen für die Deformationsparameter GLS und GLSR speziell zum Lebensalter gibt es eine Studie von Lorch et al., in welcher keine altersbedingten

Veränderungen des GLS beim linken Ventrikel herzgesunder Kinder in der Echokardiographie festgestellt wurden, während dagegen der Wert des Deformationsparameters GLSR in den ersten 10 Lebensjahren abnahm [106]. In unserer Studie zeigten sich keine Korrelationen der Deformationsparameter GLS und GLSR mit dem Alter. Möglicherweise könnte hier ein noch größeres Patientenkollektiv an HLHS-Patienten aussagekräftiger sein, da in unserer Studie nicht alle Altersstufen bis zum ältesten HLHS-Patienten mit 17 Jahren umfassend abgedeckt werden konnten.

Unsere Studie zeigte jedoch für die myokardialen Deformationsparameter GLS und GLSR gute Korrelationen mit der Ejektionsfraktion und den zur Berechnung der Ejektionsfraktion zugrundeliegenden Werten EDVi und ESVi. Nur für das EDVi lag keine signifikante Korrelation zur GLSR vor. Insbesondere diese Korrelationen mit der Ejektionsfraktion könnten von einer vielversprechenden klinischen Bedeutung sein. Bislang ist die Ejektionsfraktion der etablierte Parameter zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion des rechten Systemventrikels. Zur Analyse dieser rechtsventrikulären Ejektionsfraktion der HLHS-Patienten ist die kardiale MRT-Untersuchung der klinische Goldstandard. Es gibt bereits Studien, die die Bestimmung der myokardialen Deformationsparameter zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion untersucht und das klinische Potenzial der neuen Technik herausgestellt haben [69–71].

Chow et al. hat bei 26 Patienten mit einer Transposition der großen Arterien nach einer atrialen Switch-Operation den rechten Systemventrikel analysiert. Anhand der Ergebnisse wurde eine signifikante Korrelation des GLS mit der Ejektionsfraktion postuliert, während die GLSR keine Korrelation zeigte [69]. Vergleichbare Ergebnisse lieferte Smith et al., der bei Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie die rechtsventrikuläre Funktion untersucht hat. Vergleichbar mit den HLHS-Patienten liegt auch bei der pulmonalen Hypertonie eine chronische Druckbelastung des rechten Ventrikels vor. Dabei zeigte sich in der Studie von Smith et al. im echokardiographischen 3D-Speckle Tracking eine gute Korrelation zwischen dem Deformationsparameter GLS und der Ejektionsfraktion [70]. Zusätzlich wurde in einer weiteren Studie für Patienten mit einem volumenbeladenen rechten Ventrikel aufgrund einer Fallot'schen Tetralogie eine signifikante Korrelation zwischen dem GLS und der Ejektionsfraktion herausgearbeitet [71]. Die bessere Korrelation des Deformationsparameters GLS mit der Ejektionsfraktion könnte an der Lastabhängigkeit dieser beiden Parameter liegen, wohingegen die GLSR in einer Studie mittels 2D-ST aus unserer Klinik als ein lastunabhängiger Parameter der Kontraktilität bei den HLHS-Patienten beschrieben wurde [72]. Im Gegensatz dazu steht eine Studie von Koopman et al., in der für univentrikuläre Herzen keine Korrelationen der im 2D-ST ermittelten



Deformationsparameter GLS und GLSR mit der Ejektionsfraktion festgestellt werden konnten [107]. Somit ist die zukünftige Verwendung der Deformationsparameter GLS und GLSR in der Klinik zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion in weiteren Studien zu untersuchen. Unsere Ergebnisse unterstützen die zukünftige Anwendung des 2D-FT als einen vielversprechenden Ansatz zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion bei HLHS-Patienten. Für die Herzfrequenz konnte in unserer Studie keine signifikante Korrelation mit der GLS ermittelt werden. Unsere Ergebnisse liegen damit in Übereinstimmung mit einer Studie von Levy et al. [92]. In Abgrenzung dazu zeigte sich in unserer Studie zwischen der GLSR und der Herzfrequenz eine signifikante Korrelation. Eine mögliche Erklärung könnte hier die Definition der Strainrate als die zeitliche Veränderung des Strain-Wertes sein, wodurch die Strainrate in Übereinstimmung mit der Herzfrequenz ein zeitabhängiger Parameter ist.

#### **4.4 Limitationen**

Bei der kritischen Betrachtung unserer Arbeit sind einzelne Limitationen anzuführen, die sich im Verlaufe dieser Studie herausgestellt haben.

Sowohl die in unserer Studie verwendete 2D-FT Software als auch die für unseren Methodenvergleich benutzte 2D-ST Software sind ursprünglich für die Analyse des gesunden linken Ventrikels konzipiert worden. Daher stimmen die automatischen Segmentierungen in die sieben regionalen Segmente beim 2D-FT und in die sechs regionalen Segmente beim 2D-ST nicht immer detailliert mit den anatomischen Strukturen der HLHS-Patienten überein. Auch die eingeschränkte Vergleichbarkeit zwischen den beiden bildgebenden Verfahren aufgrund der unterschiedlichen Anzahl an regionalen Segmenten und die darauf in unserer Studie erfolgte Einteilung in die zusammengefassten Segmente septal, apikal und lateral sind bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Während sich im 2D-FT aufgrund der hohen räumlichen Auflösung in allen regionalen Segmenten eine ausreichende Visualisierung zeigte, konnten im 2D-ST nahezu ein Drittel der apikalen Segmente nicht analysiert werden, sodass die Genauigkeit der Ergebnisse aus dem 2D-ST für die apikalen Segmente kritisch hinterfragt werden sollte.

Für das 2D-FT ist als ein limitierender Faktor die reduzierte zeitliche Auflösung anzuführen. Im Gegensatz zum echokardiographischen 2D-ST war die Anzahl der MRT-Bilder pro Herzphase geringer. Darin könnte eine Erklärung für die gemessenen Unterschiede zwischen den beiden

bildgebenden Modalitäten liegen. Eine Erhöhung der Herzphasen in zukünftigen MRT-Untersuchungen könnte die Qualität der Ergebnisse optimieren.

Die in unserer Studie untersuchte Studienpopulation war für eine detaillierte Analyse der einzelnen anatomischen Subgruppen MA/AS, MS/AA, MS/AS und MA/AA nicht umfangreich genug, da für eine zuverlässige Aussage über die einzelnen anatomischen Subgruppen die Patientenzahl insbesondere in der Subgruppe MA/AS mit nur 4 Patienten zu klein gewesen ist. Auch ein Vergleich der NYHA-Klassen war in unserer Studie statistisch nicht sinnvoll, ist aber in zukünftigen Studien grundsätzlich zu fordern.

Des Weiteren ist zu beachten, dass in unserer Studie die Hemifontan- und Fontan-Patienten als ein Patientenkollektiv verstanden wurden. Trotz einer ausführlichen Analyse auf mögliche Unterschiede zwischen diesen beiden Patientengruppen konnte nur für die GLSR ein geringfügiger Unterschied festgestellt werden, der aus klinischer Sicht zu vernachlässigen war.

Anhand unserer Studie ist keine Aussage über Veränderungen der myokardialen Deformationsparameter des rechten Systemventrikels für die HLHS-Patienten im Langzeitverlauf möglich, da keine Daten von Langzeituntersuchungen vorlagen. Die in dieser Studie gewonnenen Basisdaten sollen als Grundlage für zukünftige longitudinale Studien dienen.

## 5 Zusammenfassung

Die Bestimmung der rechtsventrikulären Funktion ist für die Beurteilung des klinischen Zustandes der HLHS-Patienten und für ihre Prognose entscheidend. Neben der dazu etablierten Messung der Ejektionsfraktion konnte in echokardiographischen Studien gezeigt werden, dass auch die Bestimmung der myokardialen Deformationsparameter zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion geeignet sein könnte.

Das Ziel unserer Studie war deshalb die erstmalige Untersuchung der Machbarkeit des 2D-FT zur Bestimmung der myokardialen Deformationsparameter des rechten Systemventrikels an einer großen Studienpopulation von 55 HLHS-Patienten, die in unserer Klinik eine kardiale MRT-Untersuchung erhalten haben. Darüber hinaus sollten Unterschiede zwischen den anatomischen Subgruppen sowie zwischen den Hemifontan- und Fontan-Patienten identifiziert werden. Zur besseren Beurteilung unserer Ergebnisse für die myokardialen Deformationsparameter erfolgte innerhalb einer Kohorte zusätzlich ein Methodenvergleich des 2D-FT zum etablierten 2D-ST aus der Echokardiographie. Abschließend sollten zur Abschätzung des klinischen Potenzials der neuen Technik mögliche Korrelationen der myokardialen Deformationsparameter mit demographischen und klinischen Parametern analysiert werden.

Unserer Studie zeigte eine ausgezeichnete Durchführbarkeit des 2D-FT für den rechten Systemventrikel der HLHS-Patienten. Somit konnten umfangreiche Referenzwerte für die myokardialen Deformationsparameter der regionalen und globalen Segmente angegeben werden. In der Analyse der myokardialen Deformationsparameter hinsichtlich der anatomischen Subgruppen wurde für die HLHS-Patienten mit einem rudimentären linken Ventrikel im septalen Segment ein reduzierter LS festgestellt. Zwischen den Hemifontan- und Fontan-Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Deformationsparameter. Im Methodenvergleich zwischen dem 2D-FT und 2D-ST lag insbesondere für den regionalen und globalen LS eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse vor. Die Deformationsparameter GLS und GLSR zeigten im 2D-FT eine signifikante Korrelation mit der Ejektionsfraktion.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass das 2D-FT zur Beurteilung der myokardialen Deformationsparameter des rechten Systemventrikels bei HLHS-Patienten erfolgreich angewendet werden kann. Das klinische Potenzial dieses neuen Ansatzes, insbesondere zur erweiterten Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion, sieht in unserer Studie für die HLHS-Patienten vielversprechend aus. Inwieweit sich das 2D-FT als eine zuverlässige klinische Methode zukünftig etablieren kann, werden weitere Langzeitstudien zeigen müssen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Samánek M, Slavík Z, Zborilová B, Hrobonová V, Vorísková M, Skovránek J. Prevalence, treatment, and outcome of heart disease in live-born children: a prospective analysis of 91,823 live-born children. *Pediatr Cardiol.* 1989;10:205–11.
2. Tikkanen J, Heinonen OP. Risk factors for hypoplastic left heart syndrome. *Teratology.* 1994;50:112–7.
3. Morris CD, Outcalt J, Menashe VD. Hypoplastic left heart syndrome: natural history in a geographically defined population. *Pediatrics.* 1990;85:977–83.
4. Samánek M, Vorísková 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;20:411–7.
5. Pigula FA, Vida V, Del Nido P, Bacha E. Contemporary results and current strategies in the management of hypoplastic left heart syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;19:238–44.
6. Alsoufi B, Bennetts J, Verma S, Caldarone CA. New developments in the treatment of hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics.* 2007;119:109–17.
7. Yabrodi M, Mastropietro CW. Hypoplastic left heart syndrome: from comfort care to long-term survival. *Pediatr Res.* 2017;81:142–9.
8. Feinstein JA, Benson DW, Dubin AM, Cohen MS, Maxey DM, Mahle WT, et al. Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:S1-42.
9. Connor JA, Thiagarajan R. Hypoplastic left heart syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:23.
10. Haas NA, Kleideiter U. *Kinderkardiologie: Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwa.* 1st ed. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2011.
11. Bergersen L, Giroud JM, Jacobs JP, Franklin RCG, Béland MJ, Krogmann ON, et al. Report from The International Society for Nomenclature of Paediatric and Congenital Heart Disease: cardiovascular catheterisation for congenital and paediatric cardiac disease (Part 2 - Nomenclature of complications associated with interventional cardiology). *Cardiol Young.* 2011;21:260–5.
12. Jacobs JP, O'Brien SM, Chai PJ, Morell VO, Lindberg HL, Quintessenza JA. Management of 239 patients with hypoplastic left heart syndrome and related malformations from 1993 to 2007. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1691-6; discussion 1697.

13. Tchervenkov CI, Jacobs JP, Weinberg PM, Aiello VD, Béland MJ, Colan SD, et al. The nomenclature, definition and classification of hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young*. 2006;16:339–68.
14. Bardo DM, Frankel DG, Applegate KE, Murphy DJ, Saneto RP. Hypoplastic left heart syndrome. *Radiographics*. 2001;21:705–17.
15. Mackie SA, Aiyagari R, Zampi JD. Balloon atrial septostomy by a right internal jugular venous approach in a newborn with hypoplastic left heart syndrome with a restrictive atrial septum. *Congenit Heart Dis*. 2014;9:E140-2.
16. Gossett JG, Rocchini AP, Lloyd TR, Graziano JN. Catheter-based decompression of the left atrium in patients with hypoplastic left heart syndrome and restrictive atrial septum is safe and effective. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67:619–24.
17. Allan LD, Sharland G, Tynan MJ. The natural history of the hypoplastic left heart syndrome. *Int J Cardiol*. 1989;25:341–3.
18. Glauser TA, Zackai E, Weinberg P, Clancy R. Holt-Oram syndrome associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Clin Genet*. 1989;36:69–72.
19. Blake DM, Copel JA, Kleinman CS. Hypoplastic left heart syndrome: prenatal diagnosis, clinical profile, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165:529–34.
20. Haak MC, Twisk JWR, van Vugt JMG. How successful is fetal echocardiographic examination in the first trimester of pregnancy? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20:9–13.
21. Frommelt MA. Challenges and controversies in fetal diagnosis and treatment: hypoplastic left heart syndrome. *Clin Perinatol*. 2014;41:787–98.
22. Atz AM, Trivison TG, Williams IA, Pearson GD, Laussen PC, Mahle WT, et al. Prenatal diagnosis and risk factors for preoperative death in neonates with single right ventricle and systemic outflow obstruction: screening data from the Pediatric Heart Network Single Ventricle Reconstruction Trial(\*). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140:1245–50.
23. Copel JA, Tan AS, Kleinman CS. Does a prenatal diagnosis of congenital heart disease alter short-term outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997;10:237–41.
24. Levey A, Glickstein JS, Kleinman CS, Levasseur SM, Chen J, Gersony WM, Williams IA. The impact of prenatal diagnosis of complex congenital heart disease on neonatal outcomes. *Pediatr Cardiol*. 2010;31:587–97.
25. Kipps AK, Feuille C, Azakie A, Hoffman JIE, Tabbutt S, Brook MM, Moon-Grady AJ. Prenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome in current era. *Am J Cardiol*. 2011;108:421–7.

26. Mahle WT, Clancy RR, McGaurn SP, Goin JE, Clark BJ. Impact of prenatal diagnosis on survival and early neurologic morbidity in neonates with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*. 2001;107:1277–82.
27. Sivarajan V, Penny DJ, Filan P, Brizard C, Shekerdemian LS. Impact of antenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome on the clinical presentation and surgical outcomes: the Australian experience. *J Paediatr Child Health*. 2009;45:112–7.
28. Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, Brook MM, Hanley FL, Silverman NH. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation*. 2001;103:1269–73.
29. Morris SA, Ethen MK, Penny DJ, Canfield MA, Minard CG, Fixler DE, Nembhard WN. Prenatal diagnosis, birth location, surgical center, and neonatal mortality in infants with hypoplastic left heart syndrome. *Circulation*. 2014;129:285–92.
30. Norwood WI, Kirklin JK, Sanders SP. Hypoplastic left heart syndrome: experience with palliative surgery. *Am J Cardiol*. 1980;45:87–91.
31. Norwood WI, Lang P, Casteneda AR, Campbell DN. Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1981;82:511–9.
32. Norwood WI. Hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg*. 1991;52:688–95.
33. Furck AK, Uebing A, Hansen JH, Scheewe J, Jung O, Fischer G, et al. Outcome of the Norwood operation in patients with hypoplastic left heart syndrome: a 12-year single-center survey. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139:359–65.
34. Tweddell JS, Hoffman GM, Mussatto KA, Fedderly RT, Berger S, Jaquiss RDB, et al. Improved survival of patients undergoing palliation of hypoplastic left heart syndrome: lessons learned from 115 consecutive patients. *Circulation*. 2002;106:I82-9.
35. Khoo NS, Smallhorn JF, Kaneko S, Myers K, Kutty S, Tham EB. Novel insights into RV adaptation and function in hypoplastic left heart syndrome between the first 2 stages of surgical palliation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:128–37.
36. Hansen JH, Petko C, Bauer G, Voges I, Kramer H-H, 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;144:166–72.
37. Sano S, Ishino K, Kawada M, Arai S, Kasahara S, Asai T, et al. Right ventricle-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:504-9; discussion 509-10.
38. Greenleaf CE, Urencio JM, Salazar JD, Dodge-Khatami A. Hypoplastic left heart syndrome: current perspectives. *Transl Pediatr*. 2016;5:142–7.

39. Photiadis J, Sinzobahamvya N, Haun C, Schneider M, Zartner P, Schindler E, et al. Does the shunt type determine mid-term outcome after Norwood operation? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42:209-15;
40. Moss AJ, Adams FH, Allen HD. Moss and Adams Heart disease in infants, children, and adolescents: Including the fetus and young adult. 7th ed. Philadelphia, PA [etc.]: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; op. 2008.
41. Knirsch W, Bertholdt S, Stoffel G, Stiasny B, Weber R, Dave H, et al. Clinical course and interstage monitoring after the Norwood and hybrid procedures for hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2014;35:851–6.
42. Ruffer A, Arndt F, Potapov S, Mir TS, Weil J, Cesnjevar RA. Early stage 2 palliation is crucial in patients with a right-ventricle-to-pulmonary-artery conduit. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:816–22.
43. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1971;26:240–8.
44. Hosein RBM, Clarke AJB, McGuirk SP, Griselli M, Stumper O, Giovanni JV de, et al. Factors influencing early and late outcome following the Fontan procedure in the current era. The 'Two Commandments'? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:344-52; discussion 353.
45. Fredenburg TB, Johnson TR, Cohen MD. The Fontan procedure: anatomy, complications, and manifestations of failure. *Radiographics*. 2011;31:453–63.
46. Alsoufi B, Deshpande S, McCracken C, Kogon B, Vincent R, Mahle W, Kanter K. Results of heart transplantation following failed staged palliation of hypoplastic left heart syndrome and related single ventricle anomalies. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48:792-8; discussion 798-9.
47. Kotani Y, Kasahara S, Fujii Y, Yoshizumi K, Oshima Y, Otsuki S-I, et al. Clinical outcome of the Fontan operation in patients with impaired ventricular function. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36:683–7.
48. Bacha EA. Individualized approach in the management of patients with hypoplastic left heart syndrome (HLHS). *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2013;16:3–6.
49. Fortuna RS, Ruzmetov M, Geiss DM. Outcomes of the modified norwood procedure: hypoplastic left heart syndrome versus other single-ventricle malformations. *Pediatr Cardiol*. 2014;35:96–102.
50. 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;86:964–8.

51. Elder RW, Wu FM. Clinical Approaches to the Patient with a Failing Fontan Procedure. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18:44.
52. Kellenberger CJ, Yoo S-J, Büchel ERV. Cardiovascular MR imaging in neonates and infants with congenital heart disease. *Radiographics.* 2007;27:5–18.
53. Voges I, Jerosch-Herold M, Helle M, Hart C, Kramer H-H, Rickers C. 3-Tesla-Magnetresonanztomographie zur Untersuchung von Kindern und Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern. *Radiologe.* 2010;50:799-806, 808.
54. Helbing WA, Rebergen SA, Maliepaard C, Hansen B, Ottenkamp J, Reiber JH, Roos A de. Quantification of right ventricular function with magnetic resonance imaging in children with normal hearts and with congenital heart disease. *Am Heart J.* 1995;130:828–37.
55. Schuster A, Kutty S, Padiyath A, Parish V, Gribben P, Danford DA, et al. Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking detects quantitative wall motion during dobutamine stress. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011;13:58.
56. Leung DY, Ng ACT. Emerging clinical role of strain imaging in echocardiography. *Heart Lung Circ.* 2010;19:161–74.
57. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016;18:51.
58. Orwat S, Kempny A, Diller G-P, Bauerschmitz P, Bunck AC, Maintz D, et al. Cardiac magnetic resonance feature tracking: a novel method to assess myocardial strain. Comparison with echocardiographic speckle tracking in healthy volunteers and in patients with left ventricular hypertrophy. *Kardiol Pol.* 2014;72:363–71.
59. Neizel M, Lossnitzer D, Korosoglou G, Schäufele T, Lewien A, Steen H, et al. Strain-encoded (SENC) magnetic resonance imaging to evaluate regional heterogeneity of myocardial strain in healthy volunteers: Comparison with conventional tagging. *J Magn Reson Imaging.* 2009;29:99–105.
60. Mangion K, Clerfond G, McComb C, Carrick D, Rauhalampi SM, McClure J, et al. Myocardial strain in healthy adults across a broad age range as revealed by cardiac magnetic resonance imaging at 1.5 and 3.0T: Associations of myocardial strain with myocardial region, age, and sex. *J Magn Reson Imaging.* 2016;44:1197–205.
61. Oxenham HC, Young AA, Cowan BR, Gentles TL, Occleshaw CJ, Fonseca CG, et al. Age-related changes in myocardial relaxation using three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2003;5:421–30.
62. Singh GK, Cupps B, Pasque M, Woodard PK, Holland MR, Ludomirsky A. Accuracy and reproducibility of strain by speckle tracking in pediatric subjects with normal heart and



- single ventricular physiology: a two-dimensional speckle-tracking echocardiography and magnetic resonance imaging correlative study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:1143–52.
63. Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, Wash E, Cnota J, Fleck R, et al. Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:144–51.
  64. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: Consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:183–93.
  65. Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res.* 1973;33:233–43.
  66. Taylor RJ, Moody WE, Umar F, Edwards NC, Taylor TJ, Stegemann B, et al. Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: Normal values. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:871–81.
  67. Yu C-M, Sun J, Marwick TH, editors. *Myocardial Imaging: Tissue Doppler and Speckle Tracking.* Oxford: Blackwell; 2007.
  68. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5:133–48.
  69. Chow P-C, Liang X-C, Cheung EWY, Lam WWM, Cheung Y-F. New two-dimensional global longitudinal strain and strain rate imaging for assessment of systemic right ventricular function. *Heart.* 2008;94:855–9.
  70. Smith BCF, Dobson G, Dawson D, Charalampopoulos A, Grapsa J, Nihoyannopoulos P. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:41–51.
  71. Almeida-Morais L, Pereira-da-Silva T, Branco L, Timóteo AT, Agapito A, Sousa L de, et al. The value of right ventricular longitudinal strain in the evaluation of adult patients with repaired tetralogy of Fallot: a new tool for a contemporary challenge. *Cardiol Young.* 2017;27:498–506.
  72. Schlangen J, Petko C, Hansen JH, Michel M, Hart C, Uebing A, et al. Two-dimensional global longitudinal strain rate is a preload independent index of systemic right ventricular contractility in hypoplastic left heart syndrome patients after Fontan operation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7:880–6.

73. Kempny A, Fernández-Jiménez R, Orwat S, Schuler P, Bunck AC, Maintz D, et al. Quantification of biventricular myocardial function using cardiac magnetic resonance feature tracking, endocardial border delineation and echocardiographic speckle tracking in patients with repaired tetralogy of Fallot and healthy controls. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:32.
74. Schmidt R, Orwat S, Kempny A, Schuler P, Radke R, Kahr PC, et al. Value of speckle-tracking echocardiography and MRI-based feature tracking analysis in adult patients after Fontan-type palliation. *Congenit Heart Dis.* 2014;9:397–406.
75. Latus H, Hachmann P, Gummel K, Khalil M, Yerebakan C, Bauer J, et al. Impact of residual right ventricular outflow tract obstruction on biventricular strain and synchrony in patients after repair of tetralogy of Fallot: a cardiac magnetic resonance feature tracking study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48:83–90.
76. Ghelani SJ, Harrild DM, Gauvreau K, Geva T, Rathod RH. Echocardiography and magnetic resonance imaging based strain analysis of functional single ventricles: a study of intra- and inter-modality reproducibility. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32:1113–20.
77. Pruessmann KP, Weiger M, Scheidegger MB, Boesiger P. SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. *Magn Reson Med.* 1999;42:952–62.
78. Genth S, Zotz R, Darius H, Treese N, Sigmund M, Hanrath P, Meyer J. Vergleich der NYHA-Klassifikation mit der kardiopulmonalen Funktion bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. *Z Kardiol.* 1996;85:428–34.
79. Kawakubo M, Nagao M, Kumazawa S, Yamasaki Y, Chishaki AS, Nakamura Y, et al. Evaluation of ventricular dysfunction using semi-automatic longitudinal strain analysis of four-chamber cine MR imaging. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32:283–9.
80. Vo HQ, Marwick TH, Negishi K. MRI-Derived Myocardial Strain Measures in Normal Subjects. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11:196–205.
81. Salehi Ravesh M, Rickers C, Bannert FJ, Hautemann D, Al Bulushi A, Gabbert DD, et al. Longitudinal Deformation of the Right Ventricle in Hypoplastic Left Heart Syndrome: A Comparative Study of 2D-Feature Tracking Magnetic Resonance Imaging and 2D-Speckle Tracking Echocardiography. *Pediatr Cardiol.* 2018;86:964.
82. Anwar S, Harris MA, Whitehead KK, Keller MS, Goldmuntz E, Fogel MA, Mercer-Rosa L. The Impact of the Right Ventricular Outflow Tract Patch on Right Ventricular Strain in Tetralogy of Fallot: A Comparison with Valvar Pulmonary Stenosis Utilizing Cardiac Magnetic Resonance. *Pediatr Cardiol.* 2017;38:617–23.
83. Jing L, Wehner GJ, Suever JD, Charnigo RJ, Alhadad S, Stearns E, et al. Left and right ventricular dyssynchrony and strains from cardiovascular magnetic resonance feature

- tracking do not predict deterioration of ventricular function in patients with repaired tetralogy of Fallot. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18:49.
84. Padiyath A, Gribben P, Abraham JR, Li L, Rangamani S, Schuster A, et al. Echocardiography and cardiac magnetic resonance-based feature tracking in the assessment of myocardial mechanics in tetralogy of Fallot: an intermodality comparison. *Echocardiography*. 2013;30:203–10.
  85. Maret E, Todt T, Brudin L, Nylander E, Swahn E, Ohlsson JL, Engvall JE. Functional measurements based on feature tracking of cine magnetic resonance images identify left ventricular segments with myocardial scar. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:53.
  86. Teske AJ, Prakken NH, Boeck BW de, Velthuis BK, Martens EP, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic tissue deformation imaging of right ventricular systolic function in endurance athletes. *Eur Heart J*. 2009;30:969–77.
  87. Moiduddin N, Texter KM, Zaidi AN, Hershenson JA, Stefaniak CA, Hayes J, Cua CL. Two-dimensional speckle strain and dyssynchrony in single right ventricles versus normal right ventricles. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:673–9.
  88. Petko C, Uebing A, Furck A, Rickers C, Scheewe J, Kramer H-H. Changes of right ventricular function and longitudinal deformation in children with hypoplastic left heart syndrome before and after the Norwood operation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:1226–32.
  89. Michel M, Logoteta J, Entenmann A, Hansen JH, Voges I, Kramer H-H, Petko C. Decline of Systolic and Diastolic 2D Strain Rate During Follow-Up of HLHS Patients After Fontan Palliation. *Pediatr Cardiol*. 2016;37:1250–7.
  90. Petko C, Hansen JH, Scheewe J, Rickers C, Kramer H-H. Comparison of longitudinal myocardial deformation and dyssynchrony in children with left and right ventricular morphology after the Fontan operation using two-dimensional speckle tracking. *Congenit Heart Dis*. 2012;7:16–23.
  91. Miller TA, Puchalski MD, Weng C, Menon SC. Regional and global myocardial deformation of the fetal right ventricle in hypoplastic left heart syndrome. *Prenat Diagn*. 2012;32:949–53.
  92. Levy PT, Sanchez A, Machefsky A, Fowler S, Holland MR, Singh GK. Normal Ranges of Right Ventricular Systolic and Diastolic Strain Measures in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:549-560.e3.
  93. Petko C, Voges I, Schlangen J, Scheewe J, Kramer H-H, 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;21:677–83.

94. Bourfiss M, Vigneault DM, Aliyari Ghasebeh M, Murray B, James CA, Tichnell C, et al. Feature tracking CMR reveals abnormal strain in preclinical arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy: a multisoftware feasibility and clinical implementation study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19:66.
95. Schmidt B, Dick A, Treutlein M, Schiller P, Bunck AC, Maintz D, Baeßler B. Intra- and inter-observer reproducibility of global and regional magnetic resonance feature tracking derived strain parameters of the left and right ventricle. *Eur J Radiol.* 2017;89:97–105.
96. Wisler J, Khoury PR, Kimball TR. The effect of left ventricular size on right ventricular hemodynamics in pediatric survivors with hypoplastic left heart syndrome. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:464–9.
97. Walsh MA, McCrindle BW, Dipchand A, Manlhiot C, Hickey E, Caldarone CA, et al. Left ventricular morphology influences mortality after the Norwood operation. *Heart.* 2009;95:1238–44.
98. Petko C, Möller P, Hoffmann U, Kramer H-H, Uebing A. Comprehensive evaluation of right ventricular function in children with different anatomical subtypes of hypoplastic left heart syndrome after Fontan surgery. *Int J Cardiol.* 2011;150:45–9.
99. Tham EB, Smallhorn JF, Kaneko S, Valiani S, Myers KA, Colen TM, et al. Insights into the evolution of myocardial dysfunction in the functionally single right ventricle between staged palliations using speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:314–22.
100. Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E. Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: Principles, Normal Values, and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8:1444–60.
101. Jaimes C, Kirsch JE, Gee MS. Fast, free-breathing and motion-minimized techniques for pediatric body magnetic resonance imaging. *Pediatric Radiology.* 2018;48:1197–208.
102. Hollingsworth KG. Reducing acquisition time in clinical MRI by data undersampling and compressed sensing reconstruction. *Phys. Med. Biol.* 2015;60:R297.
103. Gokhale J, Husain N, Nicholson L, Texter KM, Zaidi AN, Cua CL. QRS duration and mechanical dyssynchrony correlations with right ventricular function after fontan procedure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:154–9.
104. Ho P-K, Lai CTM, Wong SJ, Cheung Y-F. Three-dimensional mechanical dyssynchrony and myocardial deformation of the left ventricle in patients with tricuspid atresia after Fontan procedure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:393–400.

105. López-Candales A, Dohi K, Bazaz R, Edelman K. Relation of right ventricular free wall mechanical delay to right ventricular dysfunction as determined by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol.* 2005;96:602–6.
106. Lorch SM, Ludomirsky A, Singh GK. Maturation and growth-related changes in left ventricular longitudinal strain and strain rate measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography in healthy pediatric population. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:1207–15.
107. Koopman LP, Geerdink LM, Bossers SSM, Duppen N, Kuipers IM, Harkel AD ten, et al. Longitudinal Myocardial Deformation Does Not Predict Single Ventricle Ejection Fraction Assessed by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Children with a Total Cavopulmonary Connection. *Pediatr Cardiol.* 2018;39:283–93.

## Danksagung

Diese Promotionsarbeit wurde in der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, durchgeführt. Deshalb danke ich dem Direktor Herrn Prof. Dr. med. H.-H. Kramer für die Möglichkeit der Durchführung dieser Dissertation in seiner Klinik.

Bedanken möchte ich mich insbesondere bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Carsten Rickers für sein Vertrauen bei der Überlassung des Dissertationsthemas, für seine sehr gute Betreuung und fachlichen Anregungen. Darüber hinaus bedanke ich mich für den umfangreichen Einblick in die klinische Forschung im Bereich der kardialen MRT.

Mein besonderer Dank gilt meiner Mitbetreuerin Frau PD Dr. habil. Dipl.-Phys. Mona Salehi Ravesh für die produktive Zusammenarbeit und ihre hervorragende Betreuung dieser Arbeit. Ihr umfangreiches Engagement und ihre fachliche Kompetenz haben mich auf jedem Schritt meiner Dissertation begleitet und entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Für ihren großen Anteil an den echokardiographischen Abschnitten dieser Dissertation und für ihre ausgezeichnete Unterstützung danke ich Frau PD Dr. med. Jana Logoteta.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Olav Jansen, Direktor der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel, für die Möglichkeit der Durchführung der MRT-Untersuchungen.

Weiterhin möchte ich mich ganz herzlich bei allen Patienten und Eltern bedanken, ohne deren Mitarbeit diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Danken möchte ich allen Mitarbeitern der MRT-Arbeitsgruppe, insbesondere Herrn Dr. med. Philip Wegner, Herrn Dr. rer. nat. Dipl.-Phys. Dominik Daniel Gabbert und Frau Traudel Hansen, für die vielen wertvollen Ratschläge und Hilfestellungen.

Mein herzlichster Dank gilt abschließend meinen Eltern, die mir meine Ausbildung erst ermöglicht haben und denen diese Arbeit gewidmet ist.

## Veröffentlichungen

---

Februar 2017

### **Abstract**

Salehi Ravesh M, Logoteta J, Al Bulushi A, Gabbert D, Wegner P, Hoffmann U, **Bannert FJ**, Kramer HH, Rickers C. Global and regional right ventricular function and deformation in children with hypoplastic left heart syndrome (HLHS) assessed by MR-Feature Tracking. 49. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK) 2017, Leipzig. Thorac cardiovasc Surg, 2017; 65: S111-S142.

Mai 2018

### **Originalarbeit**

Salehi Ravesh M, Rickers C, **Bannert FJ**, Hautemann D, Al Bulushi A, Gabbert DD, Wegner P, Kis E, Hansen JH, Jerosch-Herold M, Kramer HH, Logoteta J. Longitudinal deformation of the right ventricle in hypoplastic left heart syndrome: A comparative study of 2D-Feature Tracking magnetic resonance imaging and 2D-Speckle Tracking echocardiography. Pediatric Cardiology 2018; 86: 964.