

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Deutsches Herzzentrum München

Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler

**Grenzen der Messgenauigkeit von repetitiven quantitativen
Lungenperfusionsmessungen mittels Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie
bei angeborenen Herzfehlern und im Rahmen von Pulmonal-Transkatheter-
Herzklappenersatz**

Manuel Alexander Seligmann

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

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

Prüfer der Dissertation:

1. Priv. Doz. Dr. Sohrab Fratz
2. Univ.-Prof. Dr. Agnes Görlach

Die Dissertation wurde am 23.12.2013 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 22.10.2014 angenommen.

Meiner Mutter für ihre fortwährende Unterstützung

Abkürzungsverzeichnis

ASD	- Vorhofseptumdefekt
DORV	- Double outlet right ventricle
EKG	- Elektrokardiogramm
LCA	- Linke Koronararterie
LPA	- Linke Pulmonalarterie
LVEDVI	- Körperoberflächenbezogenes enddiastolisches linksventrikuläres Volumen
LVEF	- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
PA	- Pulmonalarterie
PDA	- Persistierender Ductus arteriosus Botalli
PFO	- Persistierendes Foramen ovale
PPVI	- Pulmonal Transkatheter Herzklappenersatz
PV-MR	- Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie
ROI	- Region of Interest
RPA	- Rechte Pulmonalarterie
RV	- Rechter Ventrikel
RVEDVI	- Körperoberflächenbezogenes enddiastolisches rechtsventrikuläres Volumen
RVEF	- Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVOT	- Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
TE	- Time to Echo (Echozeit)
TGA	- Transposition der großen Arterien
TOF	- Fallotsche Tetralogie

- TR - Time to Repeat (Pulswiederholzeit)
- VENC - Velocity Encoding (Flussempfindlichkeit)
- VSD - Ventrikelseptumdefekt

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1. Einleitung und Problemstellung.....	7
1.1 Quantitative Lungenperfusionssmessung mittels Phasenkontrast- Magnetresonanztomographie (PV-MR)	7
1.2 Pulmonal-Transkatheter-Herzklappenersatz (Percutaneous Pulmonary Valve Implantation, PPVI).....	10
2. Methodik.....	13
2.1 Patientenkollektiv.....	13
2.1.1 Kontrollgruppe.....	14
2.1.2 Gruppe mit unilateraler anatomischer Veränderung.....	14
2.1.3 Gruppe mit Pulmonal-Transkatheter-Herzklappenersatz.....	15
2.2 Flussmessung mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie.....	17
2.3 Statistische Auswertung.....	19
3. Ergebnisse.....	21
3.1 Kontrollgruppe.....	21
3.2 Gruppe mit unilateraler anatomischer Veränderung.....	22
3.3 Gruppe mit Pulmonal-Transkatheter-Herzklappenersatz.....	23
4. Diskussion.....	25
4.1 Grenzen der Messgenauigkeit.....	25
4.2 Limitationen.....	29
4.3 Pulmonal-Transkatheter-Herzklappenersatz (Percutaneous Pulmonary Valve Implantation, PPVI).....	31

5. Zusammenfassung.....	36
6. Abbildungsverzeichnis.....	37
7. Literaturverzeichnis.....	39
8. Danksagung.....	46

1. Einleitung und Problemstellung

1.1 Quantitative Lungenperfusionsmessung mittels Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie (PV-MR)

In den vergangenen Jahren wurde die Lungenperfusionsszintigraphie als Methode der Wahl zur quantitativen Evaluation der pulmonalen Perfusionsverhältnisse durch die Technik der Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie (PV-MR) weitestgehend abgelöst. Ursächlich für diese Entwicklung sind zum einen die fehlende Exposition mit ionisierender Strahlung sowie gleichzeitig die bessere Evaluation der anatomischen Strukturen bei der Untersuchung mittels PV-MR. Zum anderen zeigten vorangegangene Studien, dass nach Elimination potenzieller Fehlerquellen, wie zum Beispiel der routinemäßigen Durchführung einer Phantom-Korrektur, das PV-MR die genauere und zweckmäßigere Methode zur funktionalen Beurteilung der Lungenperfusion darstellt.

Silverman et al. verglichen in diesem Zusammenhang schon 1993 die Genauigkeit der beiden Messmethoden bei erwachsenen Patienten mit Lungenerkrankung vor einer singulären Lungentransplantation. Diese Autoren zeigten eine exzellente Korrelation der beiden Methoden, allerdings besaßen die Patienten alle eine normale pulmonalarterielle Anatomie. [30]

Fratz et al. beschrieben 2002 eine höhere Genauigkeit der Lungenperfusionsmessung mittels PV-MR bei Patienten nach Fontan Operation. Ursächlich hierfür ist eine mögliche Ungenauigkeit bei der Einschätzung der pulmonalen Perfusionsverhältnisse mittels Lungenperfusionsszintigraphie aufgrund einer asymmetrischen Blutverteilung aus der Vena cava superior und der Vena cava inferior. [10]

Roman et al. verglichen 2005 die beiden Messmethoden bei pädiatrischen Patienten mit

komplexer pulmonalarterieller Anatomie oder pulmonaler Hypertension. Diese Studie zeigte, dass bei einem signifikanten Anteil der Untersuchungen mittels PV-MR technische Fehler wie zum Beispiel eine falsch eingestellte Messebene oder eine Signalumkehrung aufgrund von turbulentem Fluss auftreten kann. Bei Vermeidung dieser technischen Fehler war die Genauigkeit jedoch auch in dieser Studie bei beiden Messmethoden vergleichbar genau. [28]

Schliesslich zeigten Sridharan et al. 2006 eine exzellente Korrelation von Lungenperfusionszintigraphie und Lungenperfusionsmessungen mittels PV-MR bei der Bestimmung des totalen seitendifferenten Blutflusses zwischen rechter und linker Lunge. Die Autoren dieser Studie sprachen die klinisch-diagnostische Empfehlung aus, bei einer MR-Evaluation der Hauptpulmonalarterien stets auch eine routinemäßige Messung der seitendifferenten Lungenperfusion durchzuführen, um eine eventuell noch notwendig werdende Lungenperfusionszintigraphie zu umgehen.

Nur bei einer auftretenden Diskrepanz zwischen den evaluierten MR-Daten und anderen diagnostischen Ergebnissen, wie zum Beispiel widersprüchlichen echokardiographischen Daten, empfahlen die Autoren die zusätzliche Durchführung einer Lungenperfusionszintigraphie. [31]

Heute gehört die quantitative Lungenperfusionsmessung mittels PV-MR zur klinischen Routine im Rahmen der Diagnostik von angeborenen Herzfehlern, insbesondere solcher mit rechtsseitiger Pathologie.

So beschreiben mehrere jüngere Studien die routinemäßige Anwendung der Methode zur Evaluation der pulmonalen Perfusionsverhältnisse bei angeborenen Herzfehlern im Allgemeinen [7, 17, 25] und der Beurteilung von signifikanten Stenosen im Bereich der Pulmonalarterien oder der Pulmonalvenen [26] sowie die Verwendung von quantitativen Lungenperfusionsmessungen mittels PV-MR für die Diagnostik und therapeutische

Entscheidungsfindung bei Patienten mit TOF. [3, 12, 18, 24]

Wie Fratz et al. 2008 beschreiben, wird die Methode der quantitativen Flussmessung mittels PV-MR im klinischen Alltag der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler des deutschen Herzzentrums München sehr häufig durchgeführt. [11] Eine Messung des Blutflusses in den Pulmonalarterien erfolgt hierbei insbesondere vor und nach Interventionen im Bereich des RVOT sowie der Pulmonalarterien. Dabei ist speziell der Pulmonal Transkatheter Herzklappenersatz zu nennen, der im deutschen Herzzentrum München die häufigste Indikation für quantitative Lungenperfusionmessungen mittels PV-MR darstellt. Hierbei werden wenn möglich quantitative Lungenperfusionmessungen mittels PV-MR einen Tag vor sowie einen Tag nach dem Eingriff durchgeführt. Aufgrund der daraus folgenden relativ hohen Fallzahl dieser speziellen Patienten und der Tatsache, dass bisher keine Studien zu den direkten Auswirkungen eines Pulmonal Transkatheter Herzklappenersatzes auf die pulmonalen Perfusionsverhältnisse existieren, konzentrierte sich unsere Studie im letzten Teil speziell auf diese Patienten und eventuelle Veränderungen im pulmonalen Perfusionsverhältnis durch die Intervention.

Die Durchführung einer quantitativen Lungenperfusionmessung mittels PV-MR sieht jeweils eine Bestimmung des ante- und retrograden Flussvolumens in Milliliter in der rechten sowie in der linken Pulmonalarterie vor. Hieraus ergibt sich das Regurgitationsvolumen und das Netto Flussvolumen. Beide Werte sind von großer Bedeutung für die Beurteilung der Hämodynamik im Bereich des RVOT sowie der Lungenperfuionsverhältnisse.

Obwohl die Methode längst zum klinischen Standard in der Evaluation der pulmonalen Perfusionsverhältnisse bei angeborenen Herzfehlern geworden ist, fehlt es bislang an verlässlichen Aussagen über die Zuverlässigkeit und Wiederholbarkeit von repetitiven

quantitativen Lungenperfusionmessungen mittels PV-MR. Ein Richtwert für die Messgenauigkeit dieser Methode wäre jedoch im klinischen Alltag eine nützliche Grundlage zur Beurteilung der Schwere von eventuellen anatomischen Veränderungen wie zum Beispiel signifikanter Stenosen im Bereich der Pulmonalarterien oder der Pulmonalvenen. Weiterhin würde ein Rückschluss auf pathologische Ereignisse oder die Auswirkungen einer Intervention im Bereich des RVOT allein anhand der gewonnenen quantitativen Flussdaten möglich.

Das Ziel dieser Studie war es deshalb, die Wiederholbarkeit von quantitativen Lungenperfusionmessungen mittels PV-MR zu bestimmen und hieraus klinisch gültige Grenzen der Messgenauigkeit abzuleiten.

1.2 Pulmonal-Transkatheter-Herzklappenersatz (Percutaneous Pulmonary Valve Implantation, PPVI)

Quantitative Lungenperfusionmessungen mittels PV-MR werden an der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler des Deutschen Herzzentrums München am häufigsten im Rahmen einer PPVI durchgeführt.

Khambadkone et al. beschreiben diese Methode erstmals 2005 als eine mit relativ niedrigem Risiko durchführbare Intervention mit deutlich quantifizierbarer Verbesserung sowohl der MRI-definierten ventrikulären Parameter und der pulmonalen Regurgitation als auch der subjektiven und objektiven körperlichen Belastungsfähigkeit. [16] Die hierbei unmittelbar verbesserten physiologischen Parameter sind eine Reduktion des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumens und ein reduzierter rechtsventrikulärer systolischer Druck, sowie ein verbesserter linksventrikulärer kardialer Ausstoß [5, 8, 22]

als auch eine verbesserte maximale Sauerstoffaufnahme bei kardiopulmonalem Stress [6, 33].

Wie aus der Studie von Lurz et al. 2008 hervorgeht, reduziert diese Interventionsmethode die Häufigkeit der Notwendigkeit einer operativen Revision des RVOT in der Mehrzahl der Fälle bei Patienten mit rechtventrikulären- bis pulmonalarteriellen Konduits. [22]

Die Komplikationen einer PPVI wurden in den vergangenen Jahren durch mehrere Studien beschrieben. Am häufigsten genannt wurden hierbei Homografrupturen bzw. Stentfrakturen, bakterielle Endokarditiden nach der Intervention, Dislokation des Stents mit der implantierten Klappe in einen dilatierten RVOT, Okklusion einer der beiden Hauptpulmonalarterien durch einen falschsitzenden Stent sowie eine äußere Kompression einer Koronararterie. [8, 19-21]

Die Technik der PPVI verlangt zuerst die Einbringung eines steifen Führungsdrahtes in eine der beiden Pulmonalarterien. Meist ist dies die Linke Pulmonalarterie (LPA). In den letzten Jahren wurde die Intervention zusätzlich ergänzt durch die Einbringung von einem oder mehreren konventionellen unbeschichteten Stents und/oder beschichteten Stents in die Hauptpulmonalarterie vor der eigentlichen PPVI. [9] Anschliessend wird der Stent mit der neuen Herzklappe in den ersten Stent eingebracht. Es hat sich gezeigt, dass diese neuere Praxis das haemodynamische Outcome verbessert sowie die Zahl der Stentfrakturen reduziert. [23]

Zur Aufdehnung der Stents werden hierbei normalerweise große Ballons verwendet, die oftmals in eine der beiden Pulmonalarterien hineinragen. Eine seltene jedoch bekannte Komplikation ist hierbei das sogenannte "Jailing", wobei ein zu weit distal gelegener Stent den Hauptfluss in eine der beiden Pulmonalarterien ablenkt. Vermutlich übt die PPVI jedoch auch ohne manifestes "Jailing" einen Einfluss auf das pulmonale Perfusionsverhältnis aus. Ursächlich für einen solchen Effekt könnte zum Beispiel die

Lage des Führungsdrahtes in einer der beiden Pulmonalarterien während der Intervention sein. Darüber hinaus könnten die Position der beiden implantierten Stents und der Dilatationsvorgang selbst das pulmonale Perfusionsverhältnis beeinflussen.

Ein signifikantes Ungleichgewicht des pulmonalen Perfusionsverhältnisses infolge der Intervention könnte einen negativen Effekt auf die Outcomeparameter haben, wie es zum Beispiel bei Patienten mit TOF bekannt ist. [27]

An der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler des Deutschen Herzzentrums München werden quantitative Lungenperfusionsmessungen jeweils einen Tag vor und einen Tag nach PPVI durchgeführt, mit der Absicht, genaue quantitative und anatomische Informationen über die Lungenperfusionsverhältnisse zu erhalten und so den Interventionserfolg besser beurteilen zu können. Die Studie untersucht deswegen zusätzlich den unmittelbaren Einfluss der PPVI auf die Lungenperfusionsverhältnisse anhand der vorher ermittelten klinisch gültigen Grenzen der Messgenauigkeit und versucht außerdem, mögliche Einfluss- bzw. Risikofaktoren für Veränderungen der Lungenperfusion durch PPVI herauszustellen.

2. Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Alle Patienten wurden zwischen August 2006 und Dezember 2011 im Rahmen ihrer klinischen Fragestellung untersucht. Die Untersuchungen waren Routineuntersuchungen, keiner der Patienten wurde rein aufgrund der Studie untersucht.

Zwei aufeinanderfolgende quantitative PV-MR Messungen der beiden Pulmonalarterien eines Patienten wurden als ein Fall klassifiziert. Hieraus ergab sich die Möglichkeit, dass Patienten mehr als einmal in die Studie aufgenommen werden konnten, sofern mehr als zwei relevante Messungen durchgeführt wurden. Insgesamt ergaben sich so 148 Fälle, die, je nach klinischem Verlauf, in drei Gruppen unterteilt wurden: Eine Kontrollgruppe, bestehend aus 80 Fällen, mit eindeutig ausgeschlossener anatomischer Veränderung in den Pulmonalarterien zwischen den zwei Messungen, eine Gruppe von 13 Fällen mit eindeutiger unilateraler anatomischer Veränderung zwischen den zwei Flussmessungen, sowie eine Gruppe von 55 Fällen mit Pulmonal-Transkatheter-Herzklappenersatz zwischen den zwei Messungen.

Bei jeder Messung wurde das ante- und retrograde Flussvolumen in Milliliter in der rechten sowie in der linken Pulmonalarterie ermittelt. Hieraus ergaben sich das Regurgitationsvolumen und das Netto Flussvolumen. Um eine Veränderung des Lungenperfusionsverhältnisses zwischen den zwei aufeinanderfolgenden Messungen darstellen zu können, wurde als representative Größe der prozentuale Fluss in der rechten Pulmonalarterie ermittelt. Dieser prozentuale Anteil wurde wie folgt errechnet:

$$\text{Prozentualer Fluss rechts} = 100 \times (\text{RPA Netto Flussvolumen} / (\text{RPA Netto Flussvolumen} + \text{LPA Netto Flussvolumen}))$$

2.1.1 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus 80 Fällen. Aufgrund der eindeutig ausgeschlossenen anatomischen Veränderung in den Pulmonalarterien war hier keine relevante Veränderung des Lungenperfluationsverhältnisses zwischen den zwei Messungen zu erwarten.

Als Grunderkrankungen in der Kontrollgruppe zeigten sich zweiundfünfzig Fälle mit korrigierter TOF oder Pulmonalatresie, sieben Fälle mit korrigierter Transposition der großen Arterien durch atriale Switchoperation, sechs Fälle mit korrigierter Transposition der großen Arterien durch arteriellen Switch, fünf Fälle mit Ross-Operation, vier Fälle mit Truncus arteriosus communis und sechs Fälle mit andersartigen angeborenen Herzfehlern.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der ersten Messung betrug 23.2 ± 9.8 Lebensjahre, das mittlere Alter zum Zeitpunkt der zweiten Messung betrug 24.4 ± 9.8 Lebensjahre. Der mittlere Abstand zwischen den zwei Messungen betrug 1.2 ± 0.6 Jahre.

2.1.2 Gruppe mit unilateraler anatomischer Veränderung

Die Interventionsgruppe bestand aus 13 Fällen mit einer anamnestisch eindeutig zu evaluierenden anatomischen Veränderung in einer der Pulmonalarterien aufgrund einer ärztlichen Intervention oder eines pathologischen Ereignisses zwischen den zwei PV-MR Messungen. Von einer Änderung des Lungenperfluationsverhältnisses war deswegen auszugehen.

Die Ursachen für die einseitige anatomische Veränderung in der Interventionsgruppe waren sechs Fälle mit einer unilateralen Stentimplantation in eine der beiden Pulmonalarterien, fünf Fälle mit unilateraler Ballondilatation einer der beiden Pulmonalarterien, und zwei Fälle mit zirkumfluenta Flüssigkeitsansammlung vor dem rechten Vorhof und der oberen Hohlvene mit langstreckiger Kompression der LPA.

Als Grunderkrankungen in der Interventionsgruppe zeigten sich vier Fälle mit korrigierter TOF, zwei Fälle mit Double outlet right ventricle (DORV) vom TOF-Typ, ASD, VSD, infundibulärer und valvulärer Pulmonalstenose, sowie RPA/LPA Abgangsstenose, zwei Fälle mit Truncus arteriosus communis Typ A1, zwei Fälle mit korrigierter TGA, PDA sowie PFO, ein Fall mit 18q-Syndrom und absent-pulmonary-valve-Syndrom, ein Fall mit Kritischer Aortenklappenstenose, Aortenisthmusstenose, LCA-Anomalie und Z.n. Ross-OP sowie ein Fall einer Pulmonalatresie mit VSD und PDA.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der ersten Messung betrug 21.9 ± 8.3 Jahre, das mittlere Alter zum Zeitpunkt der zweiten Messung betrug 22.7 ± 8.3 Jahre. Der mittlere Abstand zwischen den zwei Messungen betrug 0.8 ± 1.0 Jahre.

2.1.3 Gruppe mit Pulmonal-Transkatheter-Herzklappenersatz

Die Gruppe bestand aus 55 Fällen mit PPVI zwischen den zwei Messungen, ohne Auftreten von "Jailing" (Überstehen eines Stents in eine der beiden Pulmonalarterien mit resultierendem präferentiellen Fluss) und ohne zusätzliche Stenteinlage in eine der beiden Pulmonalarterien.

Als Grunderkrankungen in dieser Gruppe zeigten sich achtzehn Fälle mit korrigierter Fallot-Tetralogie, ein Fall mit Pulmonalatresie bei intaktem Ventrikelseptum, ein Fall mit Absent Pulmonary Valve Syndrome, elf Fälle mit Pulmonalatresie und

Ventrikelseptumdefekt, sechs Fälle mit DORV, drei Fälle mit korrigierter TGA, ein Fall mit TGA nach Rastelli-Operation, ein Patient mit TGA nach atrialem Switch, vier Fälle nach Ross-Operation und neun Fälle mit Truncus arteriosus communis.

Als Indikationen für die durchgeführte PPVI zeigten sich in achtunddreißig Fällen (69 %) Homo-/ Allograft Stenosen, in sechs Fällen (11%) Homo-/ Allograft Regurgitation, in sechs Fällen (11 %) kombinierte Homo-/ Allograft Stenosen sowie Regurgitation, in drei Fällen (5 %) native RV-Ausflusstraktstenosen, in einem Fall (2 %) eine kombinierte native RV-Ausflusstraktstenose und Regurgitation sowie in einem Fall (2 %) eine PPVI Stenose.

Das mittlere Alter bei PPVI betrug 22.5 ± 10.1 Jahre. Die Zeit zwischen der ersten Messung und der PPVI betrug 69 ± 105 Tage. Die Zeit zwischen PPVI und der zweiten Messung betrug 3 ± 7 Tage.

Die PPVI wurde wie vorher beschrieben durchgeführt [8]. Kurz zusammengefasst wird hierbei in einem ersten Schritt eine komplette Evaluation der Hämodynamik des Patienten inklusive Angiokardiografie durchgeführt. Nach Ausschluss einer potenziellen Kompression der Koronararterien [22] wird ein Stent in den RV-PA Conduit eingesetzt und wenn nötig eine Re-Dilatation mit einem Hochdruckballon durchgeführt, um einen Mindestdurchmesser von 18 mm zu gewährleisten. Anschliessend wird die in einen beschichteten Stent integrierte, bovine Herzklappe (Melody®, Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) implantiert und wenn nötig erneut dilatiert. Um das Ergebnis zu dokumentieren, wird anschliessend die komplette Evaluation der Hämodynamik sowie die Angiokardiografie erneut durchgeführt.

2.2 Flussmessung mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie

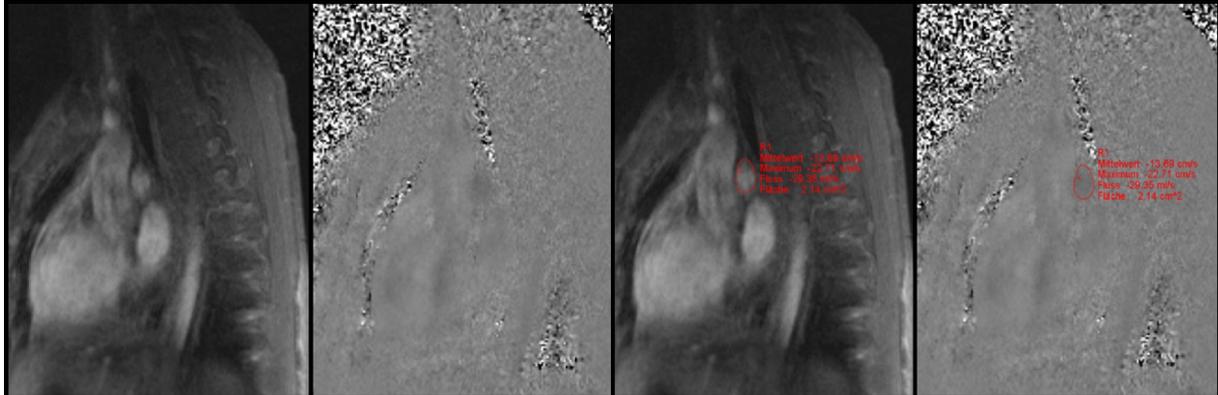


Abbildung 1: Magnituden- und Phasenkontrastbilder der rechten Pulmonalarterie (RPA) vor und nach Einzeichnung der Gefäßkontur; Phasenkontrastbild: Weißer Fluss aus der Bildebene heraus, Schwarzer Fluss in die Bildebene hinein; "Argus" Screenshots, Siemens. MRT Scanner "Avanto" 1.5 T; Siemens, Erlangen, Deutschland.

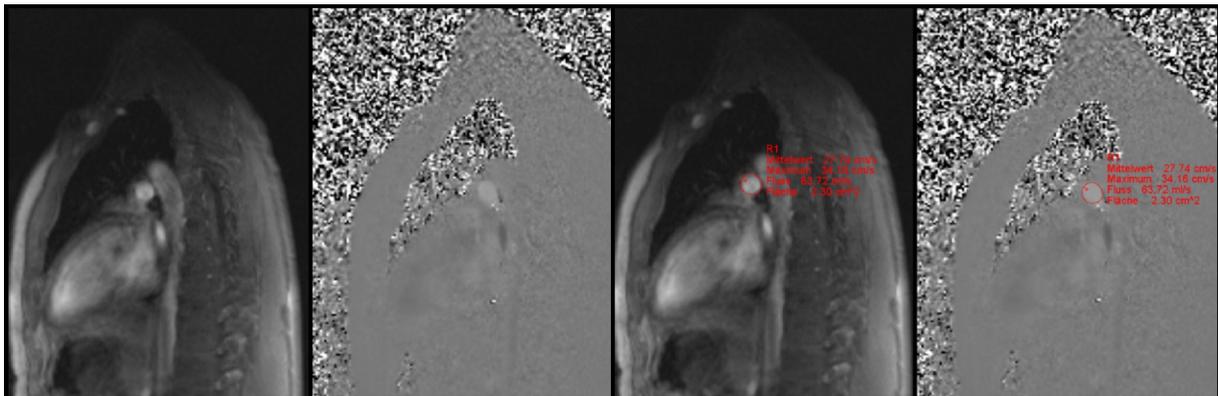


Abbildung 2: Magnituden- und Phasenkontrastbilder der linken Pulmonalarterie (LPA) vor und nach Einzeichnung der Gefäßkontur; Phasenkontrastbild: Weißer Fluss aus der Bildebene heraus, Schwarzer Fluss in die Bildebene hinein; "Argus" Screenshots, Siemens. MRT Scanner "Avanto" 1.5 T; Siemens, Erlangen, Deutschland.

Die Messungen erfolgten in einem 1,5 Tesla MRT Scanner und mit Standard 12-Kanal Körperspulen, die in der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie eingesetzt werden (MAGNETOM Avanto®, Software Version VB15, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany).

Es wurde eine konventionelle phasensensitive Gradientecho-Sequenz in doppelschräger Ebene, senkrecht zur dominanten Flussrichtung, verwendet um die antegraden und

retrograden Flussvolumina in der rechten und in der linken Pulmonalarterie zu messen. Die Subtraktion des Rückwärtsflusses vom Vorwärtsfluss ergab das Nettoflussvolumen. Die folgenden Messparameter wurden für die PV-MR Datengewinnung verwendet: TR/TE, 25/6 ms; Schichtdicke 5 mm; Flipwinkel 30 Grad; Empfängerbandbreite 31.25 kHz; ein rechteckiges Messfeld mit einer Auflösung von 260 bis 400 mm; einer Matrix von 256 x 256 und einer Erregungsanzahl von 3. Vor Beginn jeder Untersuchung wurde die Flussempfindlichkeit (Velocity encoding; VENC) entsprechend der zu erwartenden Flussgeschwindigkeit im betreffenden Gefäß festgelegt. Normalerweise betrug dieser Wert 1.5 m/sec für Arterien ohne Stenose. Bei anatomischer Stenose wurde dementsprechend ein höherer VENC verwendet. Unmittelbar nach Aquirierung der PV-MR Flussbilder wurden diese auf Aliasing hin untersucht. Im Falle eines positiven Aliasing wurde eine erneute Messung mit höherem VENC durchgeführt. Aus dieser Vorgehensweise resultierten VENC-Werte zwischen 1.5 und 4.0 m/sek. Die aufbereiteten Messdaten ergaben 30 Magnitudenbilder (anatomische Information) und 30 Phasenbilder (geschwindigkeitskodierte Information) pro Herzzyklus.

Während jeder Messung wurde ein EKG-Monitoring des Patienten durchgeführt. Die laufende Messung wurde abgebrochen, sobald 3 von 192 standardmäßig gemessenen QRS-Komplexen nicht korrekt getriggert wurden oder sich mehr als drei Extrasystolen zeigten. Die Phasenkontrastbilder wurden im Anschluss an die Messungen ausgewertet. Dafür wurde die Post-Processing Bearbeitungssoftware ARGUS verwendet (Syngo MultiModality Workplace, Version VE23B, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Nach Einzeichnung der Gefäßkontur in jedes einzelne Bild der 30 Phasenkontrastbilder, erhält man die mittlere Geschwindigkeit und die Spitzengeschwindigkeit in dieser eingezeichneten Region (Region of interest, ROI) über den gesamten Herzzyklus. Durch Multiplikation mit der Querschnittsfläche des Gefäßes, die der ROI entspricht, erhält man

die Flussmenge pro Herzschlag in dem entsprechenden Gefäß. Außerdem ist es wichtig zu bemerken, dass sorgfältig darauf geachtet wurde, die ROI des Gefäßes im Zentrum der Bildebene zu positionieren, um die Gradientengenauigkeit zu maximieren. Eine Positionierung der ROI in der phasenkodierenden Richtung außerhalb des Zentrums der Bildebene kann zu größeren Fehlern führen.

2.3 Statistische Auswertung

Der Pearson Korrelationskoeffizient wurde errechnet, um den linearen Zusammenhang der aufeinanderfolgenden Messungen zu untersuchen. Der Mann-Whitney U-Test diente zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung der Werte des pulmonalen Perfusionsverhältnisses zwischen den beiden Messungen. Für die Beurteilung der Übereinstimmung von Messmethoden ist eine alleinige Berücksichtigung der durchschnittlichen Differenz der Messwerte, also der Verzerrung, nicht ausreichend. Von entscheidender Bedeutung ist die Betrachtung der Streuung der Differenzen der einzelnen Messwertepaare. Deswegen wurde für jede der drei Gruppen eine Bland Altman Analyse durchgeführt [1, 14]. Hierbei wurde die Differenz der ermittelten Perfusionsverhältnisse für jeden Patienten zwischen beiden Messungen berechnet:

*Prozentualer Anteil RPA zum Zeitpunkt der ersten Messung/ Prozentualer Anteil RPA zum
Zeitpunkt der zweiten Messung*

Das Ergebnis wurde gegen den Mittelwert der beiden Messungen wie folgt grafisch aufgetragen:

$$\frac{\text{Prozentualer Anteil RPA zum Zeitpunkt der ersten Messung} + \text{Prozentualer RPA zum Zeitpunkt der zweiten Messung}}{2}$$

Der Mittelwert der beiden Messergebnisse stellt dabei die bestmögliche Schätzung des unbekanntem wahren Wertes dar. Bei einer hinreichend symmetrischen Verteilung der Differenzen liegen 95% der Werte im Bereich $d \pm 2 \times s$, wobei d die Verzerrung und s die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet. Diese Grenzen werden als Übereinstimmungsgrenzen („limits of agreement“) bezeichnet.[1, 14]

Um den Wiederholbarkeitskoeffizient $WK=1,96 \times s$ für die Kontrollgruppe ermitteln zu können, musste zunächst eine Normalverteilung der Messwerte in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der beiden Messungen nachgewiesen werden. Die Normalverteilung der Messwerte in der Kontrollgruppe wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov Test sowie dem Shapiro-Wilk Test untersucht.

Der Wiederholbarkeitskoeffizient $WK=1,96 \times s$ wurde errechnet, um die Grenzen der Messgenauigkeit von quantitativen Lungenperfusionsmessungen mittels PV-MR herauszustellen, wobei 1,96 hierbei das 97,5%-Quantil der Normalverteilung bezeichnet und die Differenz angibt, die von 95% der wiederholten Messungen an einer Messeinheit nicht überschritten wird [1, 2, 14]

3. Ergebnisse

3.1 Kontrollgruppe

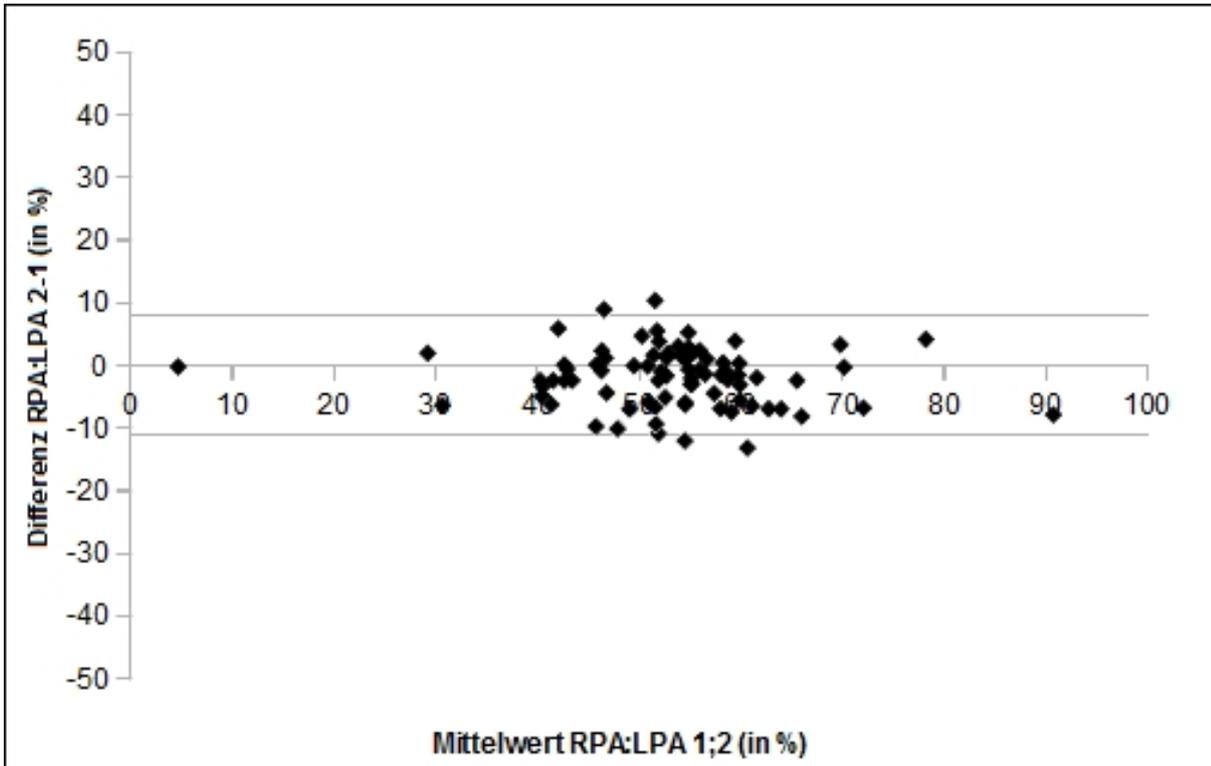


Abbildung 3: Bland-Altman Analyse der Kontrollgruppe. Mittlere Differenz -2 %; Upper Limit of Agreement 8 %; Lower Limit of Agreement -11 % (als graue Linien im Diagramm eingezeichnet).

In der Kontrollgruppe zeigte sich wie erwartet eine sehr niedrige Schwankungsbreite der Übereinstimmung zwischen den beiden Messungen. Das Upper Limit of Agreement lag bei 8%, das Lower Limit of Agreement lag bei -11%. Der Wiederholbarkeitskoeffizient ($WK = 1,96 \times s$) betrug $\pm 9,8 \%$.

Der Pearson Korrelationskoeffizient zeigte einen Wert von 0,91. Der Median betrug hier -2% bei einer Spannweite von + 10% bis - 13%.

Weiterhin zeigte sich eine unerwartete, signifikante Abnahme des prozentualen Flusses in der rechten Pulmonalarterie von $- 1,9 \pm 4,7 \%$ ($p=0,001$) von der ersten auf die zweite

Messung.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der ersten Messung betrug $23,2 \pm 9,8$ Lebensjahre, das mittlere Alter zum Zeitpunkt der zweiten Messung betrug $24,4 \pm 9,8$. Der mittlere Abstand zwischen den beiden Messungen betrug $1,2 \pm 0,6$ Jahre.

3.2 Gruppe mit unilateraler anatomischer Veränderung

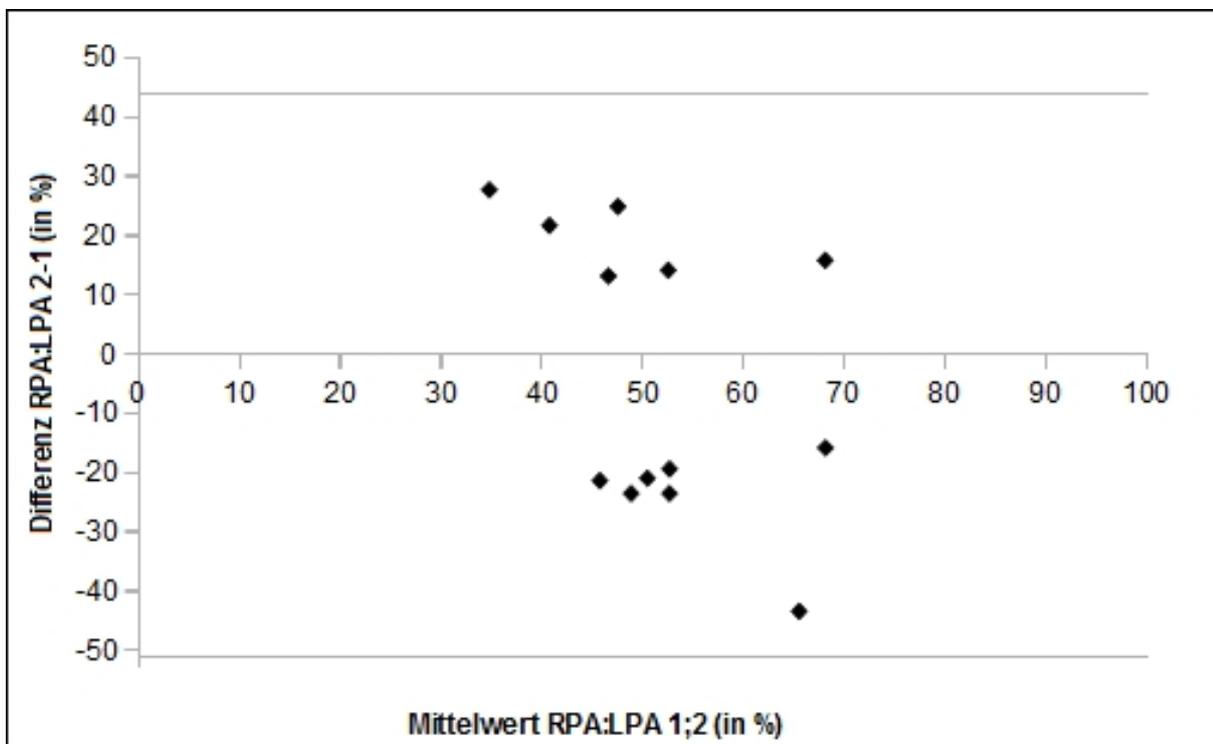


Abbildung 4: Bland-Altman Analyse der Gruppe mit unilateraler anatomischer Veränderung. Mittlere Differenz -16 %; Upper Limit of Agreement 44 %; Lower Limit of Agreement -51 % (als graue Linien im Diagramm eingezeichnet).

Die Gruppe mit unilateraler anatomischer Veränderung zeigte eine mittlere Differenz des prozentualen Flusses in der rechten Pulmonalarterie von $-1,7 \pm 23,8$ % ($p= 0,811$) zwischen den beiden Messungen. Der Median betrug hier -16% bei einer Spannweite von +28% bis -43%. Das Upper Limit of Agreement lag bei 44%, das Lower Limit of Agreement lag bei -51%. Der Pearson Korrelationskoeffizient zeigte einen Wert von -

0,18. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der ersten Messung betrug $21,9 \pm 8,3$ Lebensjahre, das mittlere Alter zum Zeitpunkt der zweiten Messung betrug $22,7 \pm 8,3$ Lebensjahre. Der mittlere Abstand zwischen den beiden Messungen betrug $0,8 \pm 1,0$ Jahre.

3.3 Gruppe mit Pulmonal-Transkatheter-Herzklappenersatz

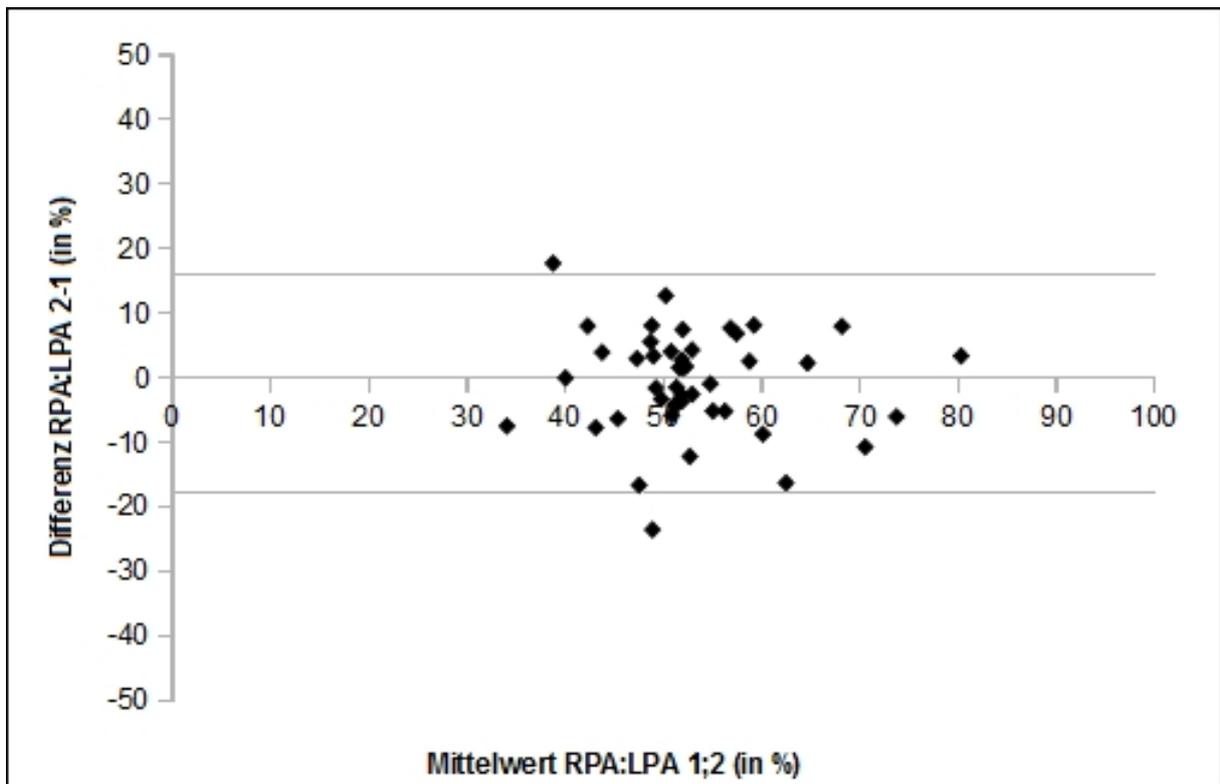


Abbildung 5: Bland-Altman Analyse der Gruppe mit Gruppe mit Pulmonal-Transkatheter-Herzklappenersatz. Mittlere Differenz -1 %; Upper Limit of Agreement 16 %; Lower Limit of Agreement -18 % (als graue Linien im Diagramm eingezeichnet).

Die Gruppe mit PPVI zeigte eine mittlere Differenz des prozentualen Flusses in der rechten Pulmonalarterie von $-0,6 \pm 7,6$ % ($p = 0,548$) zwischen den beiden Messungen.

Der Median betrug hier 0% bei einer Spannweite von +18% bis -24%. Das Upper Limit of Agreement lag bei 15%, das Lower Limit of Agreement lag bei -16%. Der Pearson Korrelationskoeffizient zeigte einen Wert von 0,67.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der ersten Messung betrug $22,3 \pm 10,2$ Lebensjahre, das mittlere Alter zum Zeitpunkt der zweiten Messung betrug $22,5 \pm 10,1$ Lebensjahre. Der mittlere Abstand zwischen den beiden Messungen betrug $0,2 \pm 0,3$ Jahre.

Die PPVI wurde in allen Fällen erfolgreich durchgeführt. Erwartungsgemäß stieg nach PPVI die RVEF von $52 \pm 15\%$ auf $56 \pm 16\%$ ($p=0,0003$) und das RVEDVI nahm von 98 ± 33 ml/m² auf 85 ± 34 ml/m², ($p < 0.001$) ab. Die LVEF nahm von $57 \pm 8 \%$ auf $59 \pm 8 \%$ ($p = 0.02$) ab, wobei sich das LVEDVI nahezu unverändert zeigte (prä-PPVI 77 ± 17 ml/m² vs. post PPVI 76 ± 16 ml/m², ($p = 0.587$)).

4. Diskussion

4.1 Grenzen der Messgenauigkeit

Die genaue Messung des pulmonalen Blutflusses ist bei vielen Patienten mit angeborenem Herzfehler indiziert. In der Vergangenheit wurde hierzu eine Lungenperfusionsszintigraphie durchgeführt. Allerdings sind die Patienten hierbei einer erhöhten Strahlenbelastung ausgesetzt, insbesondere bei wiederholten Messungen wie zum Beispiel nach Intervention im Bereich der Pulmonalarterien. Quantitative Lungenperfusionmessungen mittels PV-MR sind in der Lage, innerhalb kurzer Zeit den Blutfluss sehr genau zu bestimmen. Mehrere Studien belegen diesen Sachverhalt für Patienten mit normaler pulmonalarterieller Anatomie [30], Patienten mit stenotischen Pulmonalarterien [31] sowie für Patienten mit klassischer, partieller oder totaler Cavopulmonaler Verbindung. [10]

Der in der Kontrollgruppe ermittelte Wiederholbarkeitskoeffizient diente nun als Grundlage für die Erstellung eines klinischen Richtwertes für die Reproduzierbarkeit und Variabilität und damit auch der Messgenauigkeit bei aufeinanderfolgenden quantitativen Lungenperfusionmessungen mittels PV-MR. Der Vorteil eines solchen Richtwertes besteht in der Möglichkeit einer Aussage über eventuell stattgefunde anatomische Veränderungen im Bereich des RVOT und des Lungenkreislaufs allein anhand der gewonnenen quantitativen Flussdaten. Insbesondere bei der Beurteilung von Interventionsergebnissen sowie nach pathologischen Ereignissen im Bereich des RVOT würden solche Richtwerte der Messgenauigkeit eine wichtige Orientierungshilfe bieten.

Da in der Kontrollgruppe signifikante Änderungen der anatomischen Verhältnisse zwischen den beiden Messungen ausgeschlossen worden sind, erklären sich hier gemessene

Veränderungen im pulmonalen Perfusionsverhältnis hauptsächlich durch zwei Einflussfaktoren: Zum Einen aus der Ungenauigkeit (dem „Auflösungsvermögen“) der Methode der quantitativen Lungenperfusionmessung mittels PV-MR selbst, die selber wiederum aus verschiedenen Komponenten bestehen kann, und zum Anderen aus intraindividuellen Schwankungen der Ausprägung der beim Patienten zu messenden Variablen. [14]

Als Grundvoraussetzung für die Berechnung des Wiederholbarkeitskoeffizienten muss eine Normalverteilung der gemessenen Werte gegeben sein. Der Kolmogorov-Smirnov Test (Signifikanzniveau von $p = 0,2$) sowie der Shapiro-Wilk Test (Signifikanzniveau von $p = 0,872$) bestätigten diese Annahme für die gemessenen Lungenperfluationsverhältnisse zum Zeitpunkt der ersten sowie der zweiten Messung in der Kontrollgruppe.

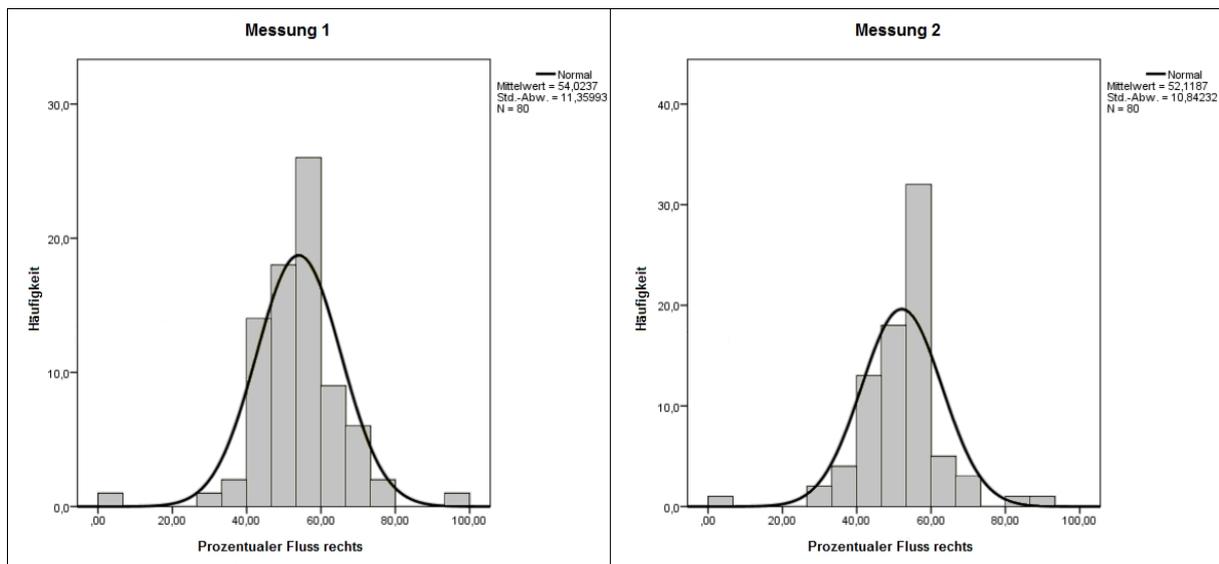


Abbildung 6: Säulendiagramme der gemessenen Lungenperfluationsverhältnisse in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der ersten sowie der zweiten Messung. Zu beiden Zeitpunkten zeigt sich eine Normalverteilung der Messwerte.

Der Wiederholbarkeitskoeffizient von +/- 9,8 % gibt die Differenz an, die von 95% der wiederholten quantitativen Lungenperfluationsmessungen mittels PV-MR nicht überschritten wird [5]. Das heißt, Veränderungen zwischen den beiden Lungenperfluationsmessungen,

die größer als diese Differenz ausfallen, können (mit 5%-igem Irrtumsvorbehalt) als „echte“ Veränderungen interpretiert werden, die nicht allein durch den Messfehler erklärbar sind. Das Intervall von $-9,8\%$ bis $+9,8\%$ Veränderung zwischen den beiden Messungen kann somit als klinischer Richtwert der Messgenauigkeit von quantitativen Lungenperfusionsmessungen mittels PV-MR verwendet werden [5]. Eine bei wiederholter Untersuchung gemessene Veränderung, die größer ausfällt als diese durch die Kontrollgruppe ermittelten Grenzen, sollte demnach eine Veränderung der anatomischen Verhältnisse zur Grundlage haben. Patienten ohne eine Veränderung des pulmonalen Perfusionsverhältnisses zwischen den zwei Messungen wurden auf diese Weise in 95% der Fälle korrekt erkannt (Spezifität).

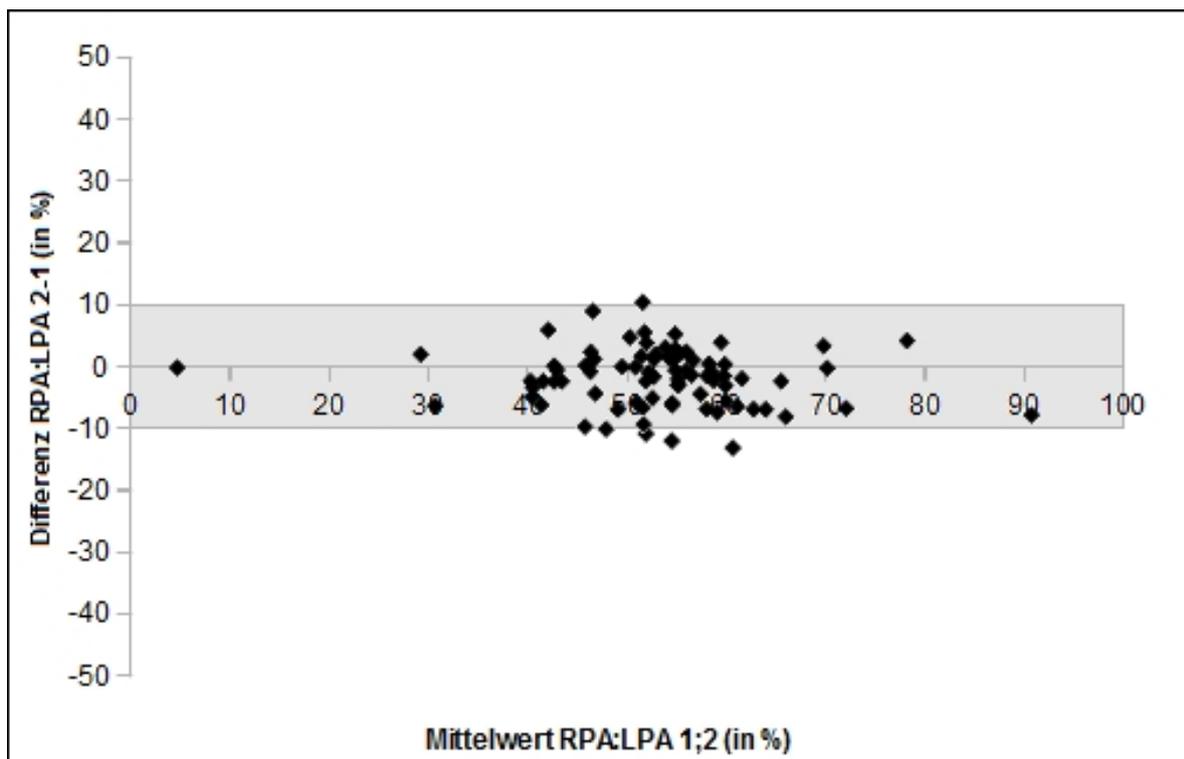


Abbildung 7: Bland-Altman Analyse der Kontrollgruppe. Das Intervall von $-9,8\%$ bis $+9,8\%$ (Wiederholbarkeitskoeffizient) ist als klinisch akzeptabler Bereich der Messungenauigkeit mit grauer Farbe unterlegt.

Bei Anwendung des Wiederholungskoeffizienten der Kontrollgruppe als klinisch akzeptable

Grenze der Messgenauigkeit in der Gruppe mit unilateraler anatomischer Veränderung bestätigt sich diese Betrachtungsweise. Alle hier gemessenen Werte liegen entsprechend ihres klinischen Verlaufs ausserhalb dieser Grenzen. Folglich wurden bei einer Verwendung dieses Bereichs zwischen $\pm 9,8\%$ als Grenzen der Messgenauigkeit 100% der Fälle mit relevanter Veränderung des Lungenperfuionsverhältnisses erkannt (Sensitivität).

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Methode der quantitativen Lungenperfuionsmessung mittels PV-MR eine exzellente Wiederholbarkeit zeigt und damit in der Lage ist, sehr zuverlässige Aussagen über relevante Veränderungen des pulmonalen Perfuionsverhältnisses zu treffen.

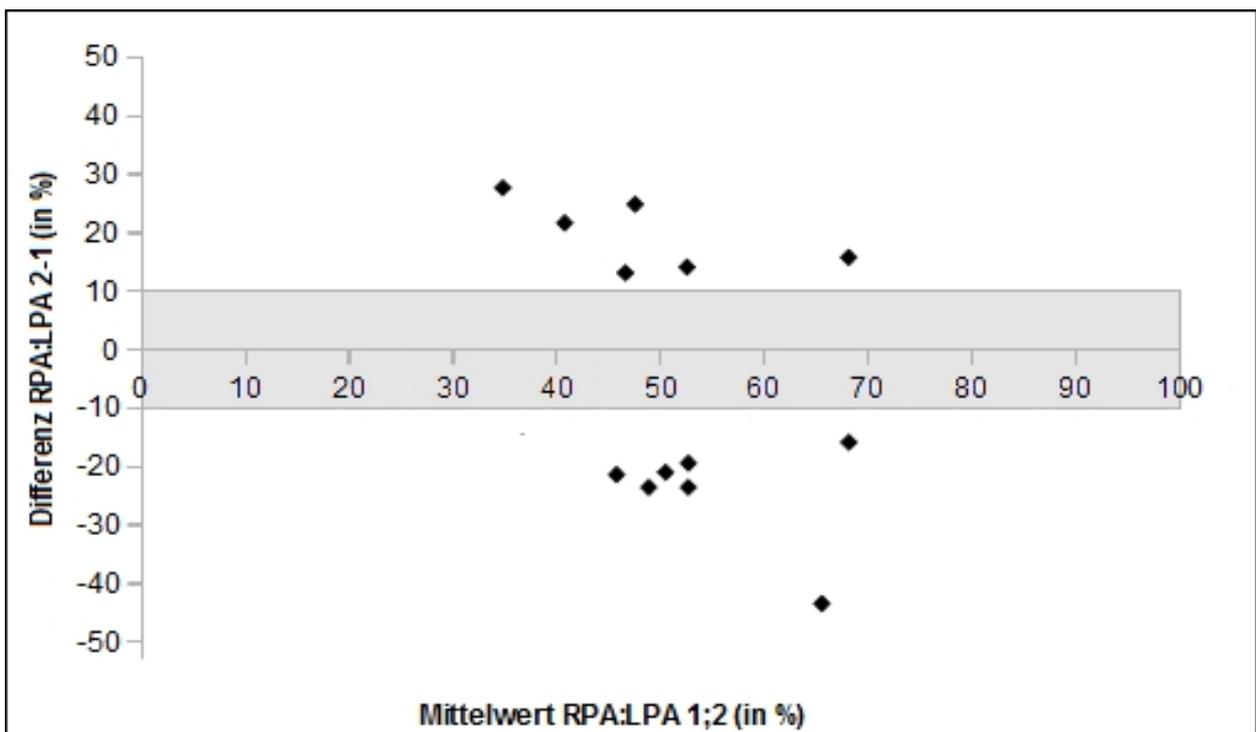


Abbildung 8: Bland-Altman Analyse der Gruppe mit unilateraler anatomischer Veränderung. Das Intervall von $-9,8\%$ bis $+9,8\%$ (Wiederholbarkeitskoeffizient) ist als klinisch akzeptabler Bereich der Messgenauigkeit mit grauer Farbe unterlegt.

Die statistische Analyse der negativen Kontrollgruppe ergab eine weitere Beobachtung,

welche wir zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht erklären können. Es ergab sich eine statistisch signifikante Abnahme des prozentualen Flusses in der rechten Pulmonalarterie ($- 1,9 \% \pm 4,7 \%$, $p = 0.001$) in der negativen Kontrollgruppe von der ersten auf die zweite Messung. Dieser Wert steht wahrscheinlich für eine signifikante Abnahme des prozentualen Anteils der rechten Lunge an der gesamten Lungenperfusion über den medianen Beobachtungszeitraum von 14 Monaten in einem großen Teil unseres Patientenkollektivs. Es bleibt hierbei unklar, ob diese Veränderung aufgrund einer Zunahme des Thoraxvolumens bei unserem sich noch im Wachstum befindlichen Patientenkollektiv erfolgt ist oder etwa durch die zugrunde liegende kardiale Pathologie. Unsere Studie war jedoch nicht auf diese Fragestellung ausgerichtet, sodass weitere Studien nötig sein werden um diesen Sachverhalt zu klären.

4.2 Limitationen

Trotz des großen klinischen Nutzens dieser Betrachtungsweise darf man nicht vergessen, die Limitationen dieser Methode zu erwähnen. Zum einen wäre hier ein kleiner absoluter Fluss durch eine oder durch beide Pulmonalarterien zu nennen. In diesem Fall würde eine kleine gemessene einseitige Differenz in Millilitern in zwei aufeinanderfolgenden Messungen eine große prozentuale Abweichung ergeben und damit auf eine große prozentuale Veränderung im pulmonalen Perfusionsverhältnis hindeuten, die in dieser Form nicht stattgefunden hat. Allerdings zeigt Analyse der hinsichtlich des Nettoflussvolumens zehn kleinsten Fälle in unserer Kontrollgruppe ein dieses Annahme entgegengesetztes Ergebnis: Der Wiederholbarkeitskoeffizient in dieser Untergruppe entsprach mit $1,96 \times 5 \% = \pm 9,8 \%$ dem der gesamten Kontrollgruppe. In der Bland-Altman Analyse zeigte sich ein Upper Limit of Agreement von 8% und ein Lower Limit of

Agreement von -10 % bei einer mittleren Differenz von -1 %.

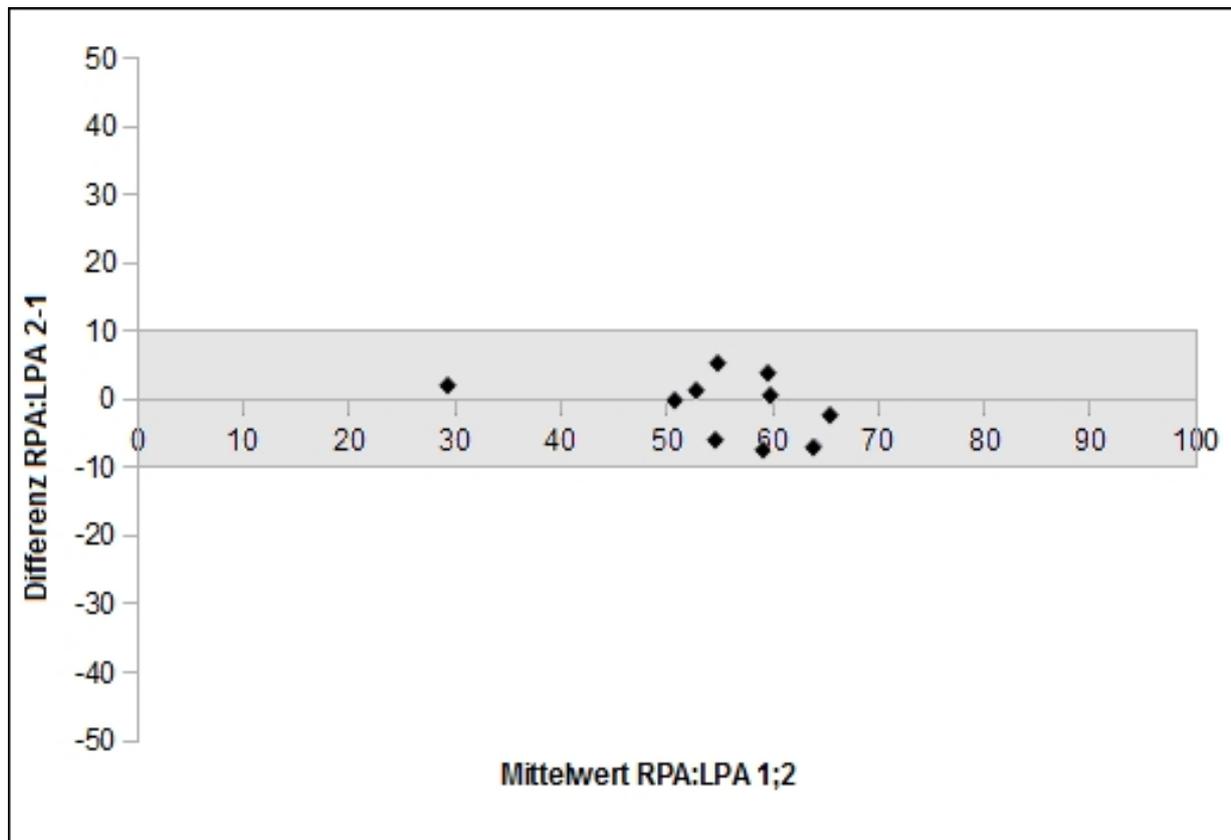


Abbildung 9: Bland-Altman Analyse der vom Nettoufflussvolumen her zehn kleinsten Fälle in der Kontrollgruppe. Das Intervall von -9,8 % bis +9,8 % (Wiederholbarkeitskoeffizient) ist mit grauer Farbe unterlegt und entspricht dem Wert in der Gesamtkontrollgruppe.

Das mittlere Alter unter diesen Fällen war 15.7 ± 11.2 Lebensjahre zum Zeitpunkt der ersten Messung und 16.9 ± 11.2 Lebensjahre zum Zeitpunkt der zweiten Messung. Der mittlere Abstand zwischen den zwei Messungen betrug 1.2 ± 0.6 Lebensjahre.

Eine weitere Limitation wäre ein Stent in einer der beiden Hauptpulmonalarterien. Aus diesem Grund wurde bei der Untersuchung solcher Patienten die ROI (Region of interest) direkt hinter das Ende des Stents noch vor die Bifurkation gelegt.

Patienten mit Extrasystolen oder einem komplexen Elektrokardiogramm wurden wie schon im Methodenteil aufgezeigt behandelt.

Weiterhin gibt es beschriebene Kontraindikationen für die Durchführung einer Untersuchung mittels PV-MR wie zum Beispiel Patienten mit implantiertem

Herzschrittmacher oder Defibrillator oder anderen metallischen Objekten innerhalb des Körpers.

4.3 Pulmonal-Transkatheter-Herzklappenersatz (Percutaneous Pulmonary Valve Implantation, PPVI)

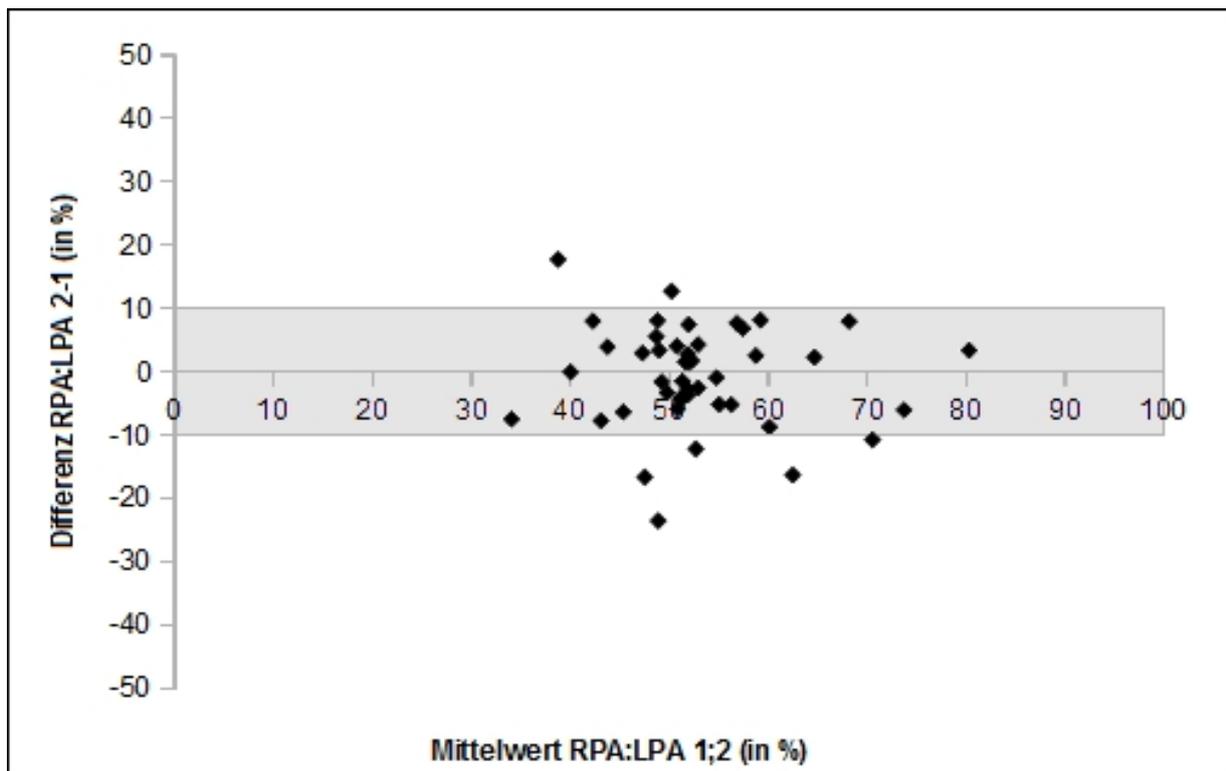


Abbildung 10: Bland-Altman Analyse der Gruppe mit Pulmonal-Transkatheter-Herzklappenersatz. Das Intervall von $-9,8\%$ bis $+9,8\%$ (Wiederholbarkeitskoeffizient) ist als klinisch akzeptabler Bereich der Messgenauigkeit mit grauer Farbe unterlegt.

Wendet man den in der Kontrollgruppe ermittelten Wiederholungskoeffizienten von $\pm 9,8\%$ als klinisch akzeptable Grenze der Messgenauigkeit von repetitiven quantitativen Lungenperfusionsmessungen mittels PV-MR auf die Gruppe mit PPVI an, so zeigt sich der spezielle Nutzen der Betrachtungsweise für die Beurteilung des klinischen Outcomes dieser Interventionsmethode. Das Lungenperfusionsverhältnis hat sich demnach in 7 der

55 untersuchten Fälle (13%), im Mittel um $16 \pm 4\%$, signifikant geändert. Anders ausgedrückt zeigte sich in 48 von 55 Fällen (87%) keine signifikante Änderung des Lungenperfusionsverhältnisses durch die PPVI, bei einer mittleren Veränderung des Perfusionsverhältnisses um $5 \pm 2\%$.

In dieser Gruppe von 7 Fällen ereignete sich die gemessene signifikante Veränderung der Flussrichtung nach PPVI in 5 Fällen in Richtung der LPA (mehr Fluss durch die LPA und/oder weniger Fluss durch die RPA) bei einer mittleren Veränderung von $-15,8 \pm 5\%$. Bei 2 der 7 Fälle ereignete sich die signifikante Veränderung in Richtung der RPA (mehr Fluss durch die RPA und/oder weniger Fluss durch die LPA) bei einer mittleren Veränderung von $15,3 \pm 4\%$.

Die klinischen und physiologischen Konsequenzen einer PPVI wurden in vielen vorangegangenen Studien untersucht und besprochen. Diese Studien konzentrierten sich auf Outcomeparameter wie zum Beispiel die körperliche Belastungsfähigkeit, die biventrikuläre Funktion, das ventrikuläre Volumen, den rechtsventrikulären Druck oder die Regurgitationsfraktion [5, 6, 22, 33].

Die in unserer Studie festgestellte Veränderung des pulmonalen Perfusionsverhältnisses in einem signifikanten Teil der Patienten wurde jedoch bisher in keiner anderen Studie dokumentiert. Diese Beobachtung in 13 % der von uns untersuchten Fälle führt zu der Frage nach den Gründen für die durch die Intervention verursachte signifikante Veränderung im pulmonalen Perfusionsverhältnis. Eine mögliche Erklärung könnte zum Beispiel eine schon vor der Intervention bestehende, klinisch unauffällige oder milde Stenose einer der beiden Hauptpulmonalarterien sein, welche durch die veränderten Fluss- und Druckverhältnisse im RVOT nach PPVI beeinflusst wird. Im Rahmen unserer Studie war es jedoch nicht möglich diese Möglichkeit zu untersuchen. Eine weitere und wahrscheinlichere Ursache wäre die Veränderung der präferenziellen Flussrichtung durch

die Lage der implantierten Stents. Es wäre anzunehmen, dass hierbei die Lage des Führungsdrahtes in einer der beiden Hauptpulmonalarterien während der Intervention die Lage des implantierten Stents und somit auch die Richtung des postinterventionellen präferenziellen Flusses beeinflusst. Um diese Vermutung zu untermauern, führten wir eine wiederholte Sichtung der Katheterbilder der betreffenden 13 Fälle durch. Es zeigte sich, dass die Richtung der gemessenen Veränderung in all diesen Fällen abhängig von der Lage des Führungsdrahtes in einer der beiden Hauptpulmonalarterien und somit von der Position des Ballons während der Implantation des am weitesten distal gelegenen Stents war.

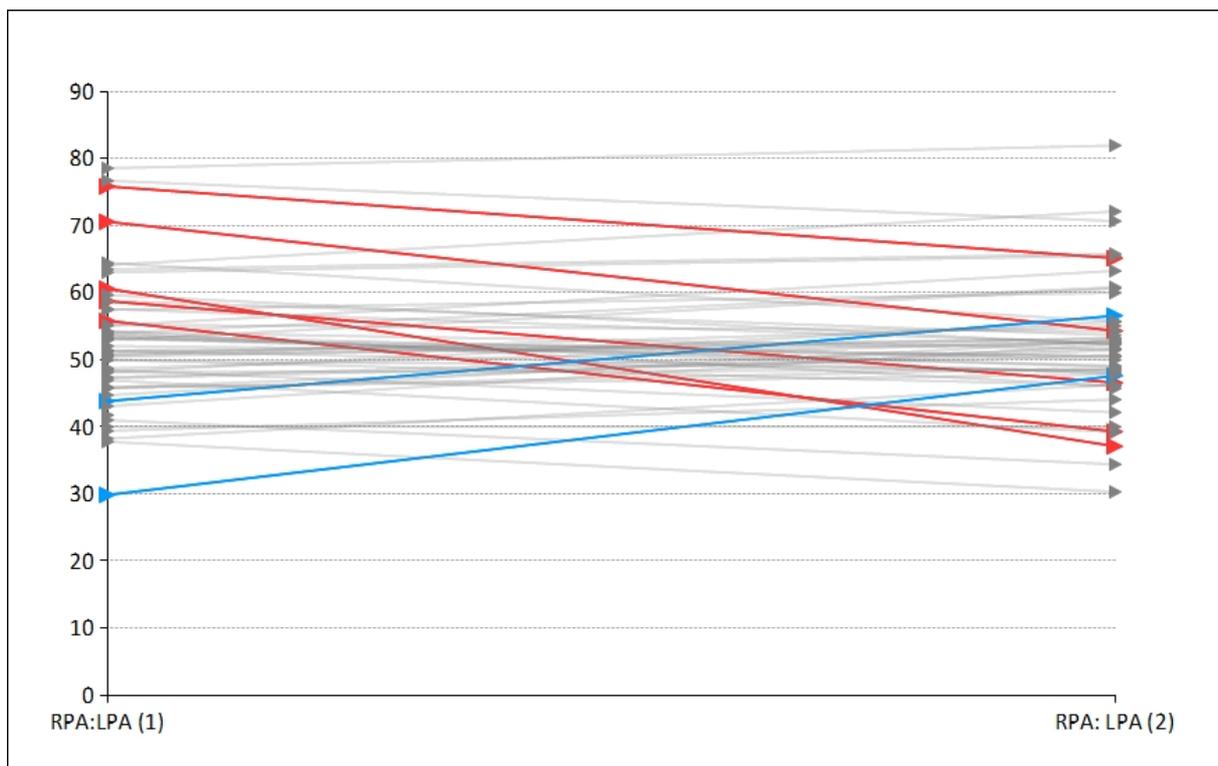


Abbildung 11: Grafische Darstellung der prozentualen Veränderung der Pulmonalen Perfusionsverhältnisse zwischen der ersten und der zweiten Messung in der Gruppe mit PPVI. Blaue Linien stehen für Fälle mit einer Veränderung von mehr als 8 % (Upper Limit of Agreement der kontrollgruppe). Rote Linien stehen für Fälle mit einer Veränderung von mehr als -11% (Lower Limit of Agreement der Kontrollgruppe). Graue Linien stehen für Fälle innerhalb der Grenzen des Upper un Lower Limits of Agreement der Kontrollgruppe.

Es war im Rahmen unserer Studie leider nicht möglich festzustellen, inwieweit sich das

veränderte pulmonale Perfusionsverhältnis dieser 13 Fälle sich auf die hämodynamischen Parameter wie zum Beispiel das rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen und den rechtsventrikulären systolischen Druck oder den linksventrikulären kardialen Ausstoß auswirkt. Außerdem wäre es sinnvoll zu untersuchen, ob sich diese Patienten von den Patienten mit unverändertem postinterventionellem pulmonalen Perfusionsverhältnis in der körperlichen Belastungsfähigkeit, zum Beispiel bei der maximalen Sauerstoffaufnahme unter kardiopulmonalem Stress, unterscheiden.

Allerdings gab es in der Vergangenheit verschiedene Studien, die sich mit den Auswirkungen der Revision einer TOF auf die pulmonalen Perfusionsverhältnisse befassten. Es wurde gezeigt, dass es durch die Reparatur der Pulmonalstenose im Rahmen der Operation zu einer Maldistribution der pulmonalen Perfusionsverhältnisse kommen kann. [13, 29, 32] Infolgedessen wurde darüber spekuliert, ob es hierdurch zu einer beeinträchtigten körperlichen Belastungsfähigkeit kommt.

So untersuchte die Studie von Rhodes et. al. 1998 die Daten von Belastungstest, echokardiografischen Untersuchungen und Lungenperfusions Scans um zu bestimmen, ob das bei Patienten mit TOF oft anzutreffende, exzessive Atemminutenvolumen aufgrund einer ventilations- perfusions- Mißverteilung auf dem Boden einer Stenose einer der beiden Hauptpulmonalarterien besteht. Patienten mit einer Stenose einer der beiden Hauptpulmonalarterien zeigten hier eine niedrigere maximale Sauerstoffaufnahme und ein höheres Atemminutenvolumen unter körperlicher Belastung als Patienten ohne solch eine Stenose. Außerdem zeigte sich eine starke Korrelation zwischen dem Grad der Maldistribution im Lungenperfusionsverhältnis und der Höhe des gesteigerten Atemminutenvolumens unter körperlicher Belastung. [27] Die Autoren dieser Studie folgerten daraus, dass der periphere pulmonale Gefäßwiderstand bei Patienten mit Pulmonalstenose schon vermindert ist und deswegen unter körperlicher Belastung nicht

mehr wesentlich gesenkt werden kann.

Dieser Umstand wirkt zum einen als limitierender Faktor auf den pulmonalen Blutfluss und führt zum anderen zu einem erhöhten Druck proximal der Stenose und einer erhöhten Regurgitationsfraktion. Letztendlich wird durch diesen Mechanismus die Volumen- und Druckbelastung des rechten Ventrikels gesteigert. [4, 15] Allerdings berücksichtigte diese Studie nur Kinder, welche mit zunehmendem Alter eine gewisse Adaptation zeigen könnten. Bis heute existieren keine Daten solcher Patienten mit einem längeren postoperativen Follow-Up.

Folglich könnten erwachsene Patienten mit einer Mißverteilung der pulmonalen Perfusionverhältnisse nach PPVI ein schlechteres Outcome in Bezug auf die körperliche Belastungsfähigkeit haben, als Patienten mit normalen pulmonalen Perfusionsverhältnissen nach PPVI. Daten über diese Vermutung fehlen jedoch bislang und es werden weitergehende klinische Studien nötig sein, um etwaige hämodynamische und klinische Konsequenzen eines veränderten pulmonalen Perfusionsverhältnisses nach PPVI zu evaluieren.

Abschliessend bleibt zu sagen, dass sich aufgrund unserer Ergebnisse eine klare Empfehlung für die Praxis der PPVI ableitet. So hat sich gezeigt, dass es bei einer bestehenden Stenose einer der beiden Hauptpulmonalarterien und gewünschter Steigerung des prozentualen Anteils dieser Pulmonalarterie am pulmonalen Perfusionsverhältnis empfehlenswert ist, den Führungsdraht während der Implantation des am meisten distal gelegenen Stents in der betroffenen Pulmonalarterie zum liegen kommen zu lassen.

5. Zusammenfassung

Die Studie liefert auf Basis von quantitativen Lungenperfusionsmessungen mittels PV-MR gewonnenen Messwerte in unserer Kontrollgruppe einen klinischen Richtwert zur Beurteilung von Veränderungen im pulmonalen Perfusionsverhältnis. Eine mittels PV-MR gemessene Veränderung um +/- 9,8% des pulmonalen Perfusionsverhältnisses zwischen zwei Messungen kann als eine klinisch relevante Veränderung der präferenziellen Lungenperfusion angesehen werden. Der Autor schätzt diesen Abstand zwischen + 9,8% und - 9,8% als ausreichend genau ein, um einen klinischen Richtwert zu etablieren. Eine gemessene Veränderung zwischen zwei quantitativen Lungenperfusionsmessungen mittels PV-MR, die über diesen klinischen Richtwert hinausgeht, kann so mit 5%-igem Irrtumsvorbehalt als echte Veränderung interpretiert werden, die nicht allein durch einen Fehler der Messmethode erklärbar ist.

Bei Betrachtung der Patienten mit PPVI unter diesem neuen Gesichtspunkt zeigte sich in 13% der Fälle eine signifikante Veränderung des pulmonalen Perfusionsverhältnisses. Es zeigte sich, dass die Richtung der gemessenen Veränderung in all diesen Fällen abhängig von der Lage des Führungsdrahtes und somit von der Position des Ballons während der Implantation des am weitesten distal gelegenen Stents war. Die Konsequenzen aus dieser Beobachtung, zum Beispiel im Bezug auf die körperliche Belastungsfähigkeit, sind zu diesem Zeitpunkt noch unklar und bedürfen einer weitergehenden Evaluation.

6. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Magnituden- und Phasenkontrastbilder der rechten Pulmonalarterie (RPA) vor und nach Einzeichnung der Gefäßkontur S. 4
- Abbildung 2: Magnituden- und Phasenkontrastbilder der linken Pulmonalarterie (LPA) vor und nach Einzeichnung der Gefäßkontur S. 4
- Abbildung 3: Bland-Altman Analyse der Kontrollgruppe. S. 5
- Abbildung 4: Bland-Altman Analyse der Gruppe mit unilateraler anatomischer Veränderung. S. 21
- Abbildung 5: Bland-Altman Analyse der Gruppe mit Gruppe mit Pulmonal-Transkatheter-Herzklappenersatz S. 22
- Abbildung 6: Säulendiagramme der gemessenen Lungenperfluationsverhältnisse in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der ersten sowie der zweiten Messung S. 25
- Abbildung 7: Bland-Altman Analyse der Kontrollgruppe mit dem Wiederholbarkeitskoeffizient als klinisch akzeptablen Bereich der Messungenaugigkeit in grauer Farbe S. 27
- Abbildung 8: Bland-Altman Analyse der Gruppe mit unilateraler anatomischer Veränderung mit dem Wiederholbarkeitskoeffizient als klinisch akzeptablen Bereich der Messungenaugigkeit in grauer Farbe S. 28
- Abbildung 9: Bland-Altman Analyse der hinsichtlich des Nettoflussvolumens her zehn kleinsten Fälle in der Kontrollgruppe S. 29
- Abbildung 10: Bland-Altman Analyse der Gruppe mit Pulmonal-Transkatheter-Herzklappenersatz mit dem Wiederholbarkeitskoeffizient als S. 31

klinisch akzeptablen Bereich der Messungenauigkeit in grauer
Farbe

Abbildung 11: Grafische Darstellung der prozentualen Veränderung der Pulmonalen Perfusionsverhältnisse zwischen der ersten und der zweiten Messung in der Gruppe mit PPVI S. 32

7. Literaturverzeichnis

1. Bland JM, Altman DG (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1:307-310
2. Bland JM, Altman DG (2003) Applying the right statistics: analyses of measurement studies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 22:85-93
3. Broberg C, Meadows AK (2011) Advances in imaging: the impact on the care of the adult with congenital heart disease. *Progress in cardiovascular diseases* 53:293-304
4. Chaturvedi RR, Kilner PJ, White PA, Bishop A, Szwarc R, Redington AN (1997) Increased airway pressure and simulated branch pulmonary artery stenosis increase pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot. Real-time analysis with a conductance catheter technique. *Circulation* 95:643-649
5. Coats L, Khambadkone S, Derrick G, Sridharan S, Schievano S, Mist B, Jones R, Deanfield JE, Pellerin D, Bonhoeffer P, Taylor AM (2006) Physiological and clinical consequences of relief of right ventricular outflow tract obstruction late after repair of congenital heart defects. *Circulation* 113:2037-2044

6. Coats L, Khambadkone S, Derrick G, Hughes M, Jones R, Mist B, Pellerin D, Marek J, Deanfield JE, Bonhoeffer P, Taylor AM (2007) Physiological consequences of percutaneous pulmonary valve implantation: the different behaviour of volume- and pressure-overloaded ventricles. *European heart journal* 28:1886-1893
7. Crean A (2007) Cardiovascular MR and CT in congenital heart disease. *Heart* 93:1637-1647
8. Eicken A, Ewert P, Hager A, Peters B, Fratz S, Kuehne T, Busch R, Hess J, Berger F (2011) Percutaneous pulmonary valve implantation: two-centre experience with more than 100 patients. *European heart journal* 32:1260-1265
9. Eicken A, Hess J (2012) Percutaneous pulmonary valve implantation: the Munich experience. *Interventional Cardiology* 4:193-201
10. Fratz S, Hess J, Schwaiger M, Martinoff S, Stern HC (2002) More accurate quantification of pulmonary blood flow by magnetic resonance imaging than by lung perfusion scintigraphy in patients with fontan circulation. *Circulation* 106:1510-1513
11. Fratz S, Hess J, Schuhbaeck A, Buchner C, Hendrich E, Martinoff S, Stern H (2008) Routine clinical cardiovascular magnetic resonance in paediatric and adult congenital heart disease: patients, protocols, questions asked and contributions made. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society*

- for Cardiovascular Magnetic Resonance 10:46
12. Geva T (2011) Repaired tetralogy of Fallot: the roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 13:9

 13. Grant GP, Garofano RP, Mansell AL, Leopold HB, Gersony WM (1991) Ventilatory response to exercise after intracardiac repair of tetralogy of Fallot. *The American review of respiratory disease* 144:833-836

 14. Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S (2007) Vergleich von Messmethoden. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 132:e69-e73

 15. Ilbawi MN, Idriss FS, DeLeon SY, Muster AJ, Gidding SS, Berry TE, Paul MH (1987) Factors that exaggerate the deleterious effects of pulmonary insufficiency on the right ventricle after tetralogy repair. Surgical implications. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 93:36-44

 16. Khambadkone S, Coats L, Taylor A, Boudjemline Y, Derrick G, Tsang V, Cooper J, Muthurangu V, Hegde SR, Razavi RS, Pellerin D, Deanfield J, Bonhoeffer P (2005) Percutaneous pulmonary valve implantation in humans: results in 59 consecutive patients. *Circulation* 112:1189-1197

17. Kilner PJ (2011) Imaging congenital heart disease in adults. *The British journal of radiology* 84 Spec No 3:S258-268
18. Klimes K, Abdul-Khaliq H, Ovroutski S, Hui W, Alexi-Meskishvili V, Spors B, Hetzer R, Felix R, Lange PE, Berger F, Gutberlet M (2007) Pulmonary and caval blood flow patterns in patients with intracardiac and extracardiac Fontan: a magnetic resonance study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 96:160-167
19. Kostolny M, Tsang V, Nordmeyer J, Van Doorn C, Frigiola A, Khambadkone S, de Leval MR, Bonhoeffer P (2008) Rescue surgery following percutaneous pulmonary valve implantation. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 33:607-612
20. Lurz P, Coats L, Khambadkone S, Nordmeyer J, Boudjemline Y, Schievano S, Muthurangu V, Lee TY, Parenzan G, Derrick G, Cullen S, Walker F, Tsang V, Deanfield J, Taylor AM, Bonhoeffer P (2008) Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome. *Circulation* 117:1964-1972
21. Lurz P, Bonhoeffer P, Taylor AM (2009) Percutaneous pulmonary valve implantation: an update. *Expert review of cardiovascular therapy* 7:823-833
22. Lurz P, Puranik R, Nordmeyer J, Muthurangu V, Hansen MS, Schievano S, Marek J,

- Bonhoeffer P, Taylor AM (2009) Improvement in left ventricular filling properties after relief of right ventricle to pulmonary artery conduit obstruction: contribution of septal motion and interventricular mechanical delay. *European heart journal* 30:2266-2274
23. Nordmeyer J, Lurz P, Khambadkone S, Schievano S, Jones A, McElhinney DB, Taylor AM, Bonhoeffer P (2011) Pre-stenting with a bare metal stent before percutaneous pulmonary valve implantation: acute and 1-year outcomes. *Heart* 97:118-123
24. Norton KI, Tong C, Glass RB, Nielsen JC (2006) Cardiac MR imaging assessment following tetralogy of fallot repair. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 26:197-211
25. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK, Society for Cardiovascular Magnetic R, Working Group on Cardiovascular Magnetic Resonance of the European Society of C (2004) Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *European heart journal* 25:1940-1965
26. Prakash A, Powell AJ, Geva T (2010) Multimodality noninvasive imaging for assessment of congenital heart disease. *Circulation Cardiovascular imaging* 3:112-125

27. Rhodes J, Dave A, Pulling MC, Geggel RL, Marx GR, Fulton DR, Hijazi ZM (1998) Effect of pulmonary artery stenoses on the cardiopulmonary response to exercise following repair of tetralogy of Fallot. *The American journal of cardiology* 81:1217-1219
28. Roman KS, Kellenberger CJ, Farooq S, MacGowan CK, Gilday DL, Yoo SJ (2005) Comparative imaging of differential pulmonary blood flow in patients with congenital heart disease: magnetic resonance imaging versus lung perfusion scintigraphy. *Pediatric radiology* 35:295-301
29. Sabiniewicz R, Romanowicz G, Bandurski T, Chojnicki M, Alszewicz-Baranowska J, Erecinski J, Lass P (2002) Lung perfusion scintigraphy in the diagnosis of peripheral pulmonary stenosis in patients after repair of Fallot tetralogy. *Nuclear medicine review Central & Eastern Europe* 5:11-13
30. Silverman JM, Julien PJ, Herfkens RJ, Pelc NJ (1993) Quantitative differential pulmonary perfusion: MR imaging versus radionuclide lung scanning. *Radiology* 189:699-701
31. Sridharan S DG, Deanfield J, Taylor AM (2006) Assessment of differential branch pulmonary blood flow: a comparative study of phase contrast magnetic resonance imaging and radionuclide lung perfusion imaging. *92:963-968*

32. Wu MT, Huang YL, Hsieh KS, Huang JT, Peng NJ, Pan JY, Huang JS, Yang TL (2007) Influence of pulmonary regurgitation inequality on differential perfusion of the lungs in tetralogy of Fallot after repair: a phase-contrast magnetic resonance imaging and perfusion scintigraphy study. *Journal of the American College of Cardiology* 49:1880-1886
33. Zahn EM, Hellenbrand WE, Lock JE, McElhinney DB (2009) Implantation of the melody transcatheter pulmonary valve in patients with a dysfunctional right ventricular outflow tract conduit early results from the u.s. Clinical trial. *Journal of the American College of Cardiology* 54:1722-1729

8. Danksagung

Ich habe es immer als besonderes Privileg empfunden; meine Doktorarbeit im Bereich der Kardiovaskulären Magnetresonanz an der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler des Deutschen Herzzentrums München schreiben zu dürfen. Die Doktorarbeit gab mir neben dem Medizinstudium die Chance, einen tiefen Einblick in den Bereich der Kinderkardiologie und angeborenen Herzfehler sowie der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie zu erlangen. Die Teamarbeit, der gegenseitige Gedankenaustausch, sowie die stets positive Arbeitsatmosphäre werden mir immer in guter Erinnerung bleiben.

Insbesondere Herrn PD Dr. med. Sohrab Fratz, aber selbstverständlich auch allen anderen Mitgliedern der Forschungsgruppe, Herrn Prof. Dr. med. Heiko Stern, Herrn Dr. Dr. med. Christian Meierhofer sowie Herrn Dr. med. Tobias Rutz gilt deswegen mein aufrichtiger Dank für die exzellente Betreuung und Unterstützung im Verlauf meiner Doktorarbeit.

Weiterhin gilt mein Dank den anderen Doktoranden unserer Forschungsgruppe, Herrn Timon Tavakkoli, Frau Henrike Rieger, Herrn Eike Philipp Schneider, Frau Eva Steinlechner sowie Frau Dorothea Müller für die gegenseitige Hilfe und die stets gute Arbeitsatmosphäre.

Frau Dipl.-Stat. Petra Wolf sowie Frau Dipl.-Stat. Ina Rondak vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie möchte ich herzlich für die Hilfe bei der statistischen Datenauswertung danken.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Mutter danken, für die Korrekturhilfe dieser Doktorarbeit, aber vor allem für ihre Liebe und Unterstützung.