

Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler der Technischen Universität
München
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. P. Ewert)

**Thema: Einfluss der Reduktion des rechtsventrikulären Volumens auf die
kardiopulmonale Belastbarkeit: Ein Vergleich der korrigierten Fallot'schen
Anomalie und der Ebstein Anomalie**

Moritz Baquet

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

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

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. S. Fratz (schriftliche Beurteilung)
apl. Prof. Dr. A. Hager (mündliche Prüfung)
2. Univ.-Prof. Dr. P. Ewert

Die Dissertation wurde am 16.04.2016 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.12.2015 angenommen.

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	9
1.1 Fallot'sche Tertalogie	9
1.1.1 Anatomie und Pathophysiologie	9
1.1.2 Klinik	11
1.1.3 Diagnostik	11
1.1.4 Operative Verfahren	13
1.2 Morbus Ebstein	14
1.2.1 Anatomie und Pathophysiologie	15
1.2.2 Klinik	16
1.2.3 Diagnostik	18
1.2.4 Operative Verfahren	21
2 Problemstellung	22
3 Material und Methoden	23
3.1 Studiendesign	23
3.2 Untersuchungskollektiv	24
3.3 Operative Verfahren	26
3.3.1 Fallot'sche Tertalogie	26
3.3.2 Morbus Ebstein	29
3.4 Untersuchungsmethoden	32
3.4.1 Kardiopulmonaler Belastungstest (CPET)	32
3.4.2 Kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT)	36
4 Ergebnisse	40
4.1 Untersuchungskollektiv	40
4.2 Pulmonale Regurgitation	41
4.3 Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen	43
4.4 Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion	45
4.5 Rechtsventrikulärer Schlagvolumenindex	47
4.6 Maximale Sauerstoffaufnahme	49

5 Diskussion	51
5.1 Fallot'sche Tertalogie	52
5.2 Ebstein'sche Anomalie	59
5.3 Ebstein'sche Anomalie versus Fallot'sche Tertalogie	65
6 Zusammenfassung	68
7 Limitationen unserer Studie	69
8 Literaturverzeichnis	70
9 Danksagung	81
10 Curriculum Vitae	82

Abkürzungsverzeichnis

ASD	Atriumseptumdefekt
CaO ₂	arterielle Sauerstoffkonzentration
cMRT	kardiale Magnetresonanztomographie
CPET	kardiopulmonaler Belastungstest
CvO ₂	venöse Sauerstoffsättigung
EKG	Elektrokardiographie
HZV	Herzzeitvolumen
LV	linker Ventrikel
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
cMRT	kardiale Magnetresonanztomographie
Peak VO ₂	maximale Sauerstoffaufnahme
PFO	persistierendes Foramen ovale
PR	pulmonale Regurgitation
PRF	pulmonale Regurgitationsfraktion
PS	Pulmonalstenose
Q	Auswurfraction des linken Ventrikels
rTOF	korrigierte Fallot'sche Tetralogie
RV	rechter Ventrikel
RVEDV	rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
RVEDVI	rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
RVEF	rechtventrikuläre Ejektionsfraktion
RVESV	rechtsventrikuläres endsystolisches Schlagvolumen
RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt

RVOTO	rechtsventrikulärer Ausflusstraktobstruktion
RVSV	rechtsventrikuläres Schlagvolumen
RVSVI	rechtsventrikulärer Schlagvolumenindex
TOF	Falot'sche Tetralogie
TRF	trikuspidale Regurgitationsfraktion
VSD	Ventrikelseptumdefekt

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Schematische Darstellung der physiologischen und pathologischen Anatomie (Fallot'sche Tetralogie)
- Abbildung 2 Schematische Darstellung der physiologischen und pathologischen Anatomie (Ebstein Anomalie)
- Abbildung 3 Einschlusskriterien für Ebstein-Patienten
- Abbildung 4 Einschlusskriterien für rTOF-Patienten
- Abbildung 5 Contegra-Conduit (Medtronic)
- Abbildung 6 „Single-Stich-Technik“ nach Sebening (Augustin N., 1997)
- Abbildung 7 Einheitliches Laufband-Belastungsprotokoll
- Abbildung 8 Einheitliches Fahrrad-Ergometrie-Belastungsprotokoll
- Abbildung 9 Kardiales MRT zur Planung der axialen Schichtbilder
- Abbildung 10 Axiale Darstellung der End-Diastole des linken und rechten Ventrikels
- Abbildung 11 Prozentuale Darstellung der Regurgitationsfraktion über die Pulmonalklappe bei rToF-Patienten vor und nach Pulmonalklappenersatz
- Abbildung 12 Prozentuale Darstellung der Regurgitationsfraktion über die Trikuspidalklappe bei Ebstein-Patienten vor und nach Trikuspidalklappenkorrektur bzw –ersatz
- Abbildung 13 Die rechtsventrikulären enddiastolischen Volumina in Bezug auf die Körperoberfläche vor und nach Pulmonalklappenersatz bei Patienten mit rToF
- Abbildung 14 Die rechtventrikulären enddiastolischen Volumina in Bezug auf die Körperoberfläche bei Ebstein-Patienten prä- und postoperativ.
- Abbildung 15 Darstellung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion in %, bei Patienten mit Ebstein-Anomalie nach operativer Korrektur bzw. Ersatz der Trikuspidalklappe.
- Abbildung 16 Darstellung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion in %, bei rTOF-Patienten vor und nach operativem Pulmonalklappenersatz.

- Abbildung 17 Rechtsventrikuläre Schlagvolumina bezogen auf die Körperoberfläche der rTOF-Patienten vor und nach Pulmonalklappenersatz.
- Abbildung 18 Rechtsventrikuläre Schlagvolumina bezogen auf die Körperoberfläche bei Ebstein-Patienten vor und nach Trikuspidalklappenkorrektur bzw. –ersatz.
- Abbildung 19 Darstellung der maximalen Sauerstoffaufnahme der rTOF-Patienten vor und nach Pulmonalklappenersatz.
- Abbildung 20 Darstellung der maximalen Sauerstoffaufnahme der Ebstein-Patienten vor und nach Trikuspidalklappenkorrektur bzw. –ersatz.
- Abbildung 21 Einige Faktoren die das Fortschreiten der pulmonalen Regurgitation nach der Korrektur der TOF beeinflussen (Geva et al., 2011)

Tabellenverzeichnis

Tabelle1	Baseline Charakteristika
Tabelle2	cMRT und CPET Messdaten der Ebstein- und rTOF-Patienten

1 Einleitung

1.1 Fallot'sche Tetralogie

Die Fallot'sche Tetralogie (ToF) wurde 1888 von Etienne L.A. Fallot definiert. Sie ist der häufigste angeborene zyanotische Herzfehler mit ca. 10% (Knuf et al. 2010) aller kongenitalen Herzfehler und stellt 75% aller zyanotischen Herzvitien (Pschyrembel; 1998).

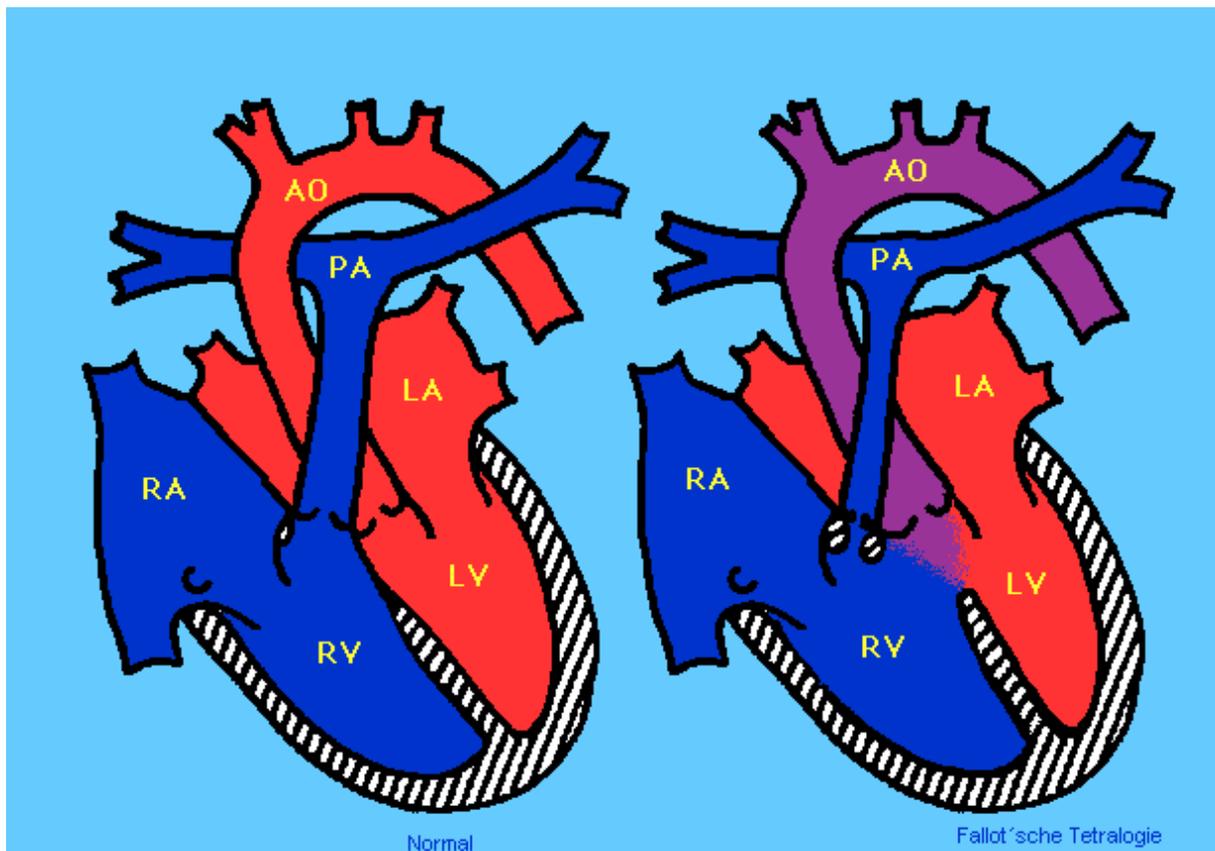


Abbildung 1: Schematische Darstellung der normalen und pathologischen Anatomie (mit freundlicher Genehmigung von Christian Daumal, Webmaster von www.heartandcoeur.com)

RA = rechtes Atrium, LA = linkes Atrium, RV = rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel, AO = Aorta, PA = Pulmonalarterie

1.1.1 Anatomie und Pathophysiologie

Dieses Vitium entsteht als Folge einer Hypoplasie des Infundibulumseptums. Bis zum Ende der 5. Schwangerschaftswoche entspringt die Ausstrombahn des Herzens aus beiden Herzhöhlen. Das aus Endokardwülsten des Conus cordis entstehende Infundibulumseptum teilt den Conus in Aorta und Pulmonalarterie. Bei der Fallot'schen Tetralogie verlagert sich das Septum durch mangelnde Rotation

gegenüber den Ventrikeln zu weit nach anterior (Schumacher 2001, Lev et al. 1954, Goor et al. 1970). Es entstehen zwei Septumanteile, der posteriore Anteil und der kleinere anteriore Anteil durch den die Infundibulumstenose verursacht wird. Aufgrund der Lage des Infundibulumseptums kann kein kontinuierliches Interventrikularseptum gebildet werden, es resultieren ein perimembranöser Ventrikelseptumdefekt (VSD) und eine dextroponierte Aorta.

Die Pulmonalstenose (PS) entsteht durch die Umlagerung des infundibulären Septums nach rechts-anterior-cranial, hieraus und aus der Hypertrophie der septalen Herzwand resultiert eine subvalvuläre, muskuläre Stenose im Bereich des rechtsventrikulären Ausflusstrakts (RVOT) (Schumacher, 2001). Dies stellt die häufigste Variante der PS dar, es kommen aber auch valvuläre und supra-valvuläre Stenosen vor. Die schwerwiegendste Fehlbildung stellt eine atretische Pulmonalarterie dar, hier erfolgt die Lungenperfusion über einen offenen Ductus arteriosus botalli vom linken Ventrikel aus. Durch die Verengung des RVOT entsteht konsekutiv durch die Druckbelastung des rechten Ventrikels eine muskuläre Hypertrophie.

Aufgrund der überreitenden Aorta kann sich kein kontinuierliches Interventrikularseptum ausbilden und es entwickelt sich ein membranöser VSD. Der VSD ist im oberen Abschnitt des Septums lokalisiert wird aber häufig von vielen kleinen Perforationen begleitet und hat oft siebförmigen Charakter. Als nicht pathologische Variante liegt bei knapp 1/3 der TOF-Patienten ein rechts angelegter Aortenbogen vor (Bock et al. 1965).

Hämodynamisch ist das Maß der rechtsventrikulären Ausflusstraktobstruktion (RVOTO) für die Ausprägung der klinischen Symptome und der Zyanose entscheidend (Derby et al. 2005). Bei geringer RVOTO und nahezu regelrechter Lungenperfusion besteht ein reiner Links-Rechts-Shunt über den VSD, man spricht hier von einem azyanotischen oder „Pink-Fallot“. Im Säuglingsalter sind diese Patienten meist symptomfrei und entwickeln erst durch das Wachstum eine relevante PS.

Besteht jedoch ein Rechts-Links-Shunt bedingt durch die RVOTO und die Druckanpassung des rechten Ventrikels bewirkt dies eine Hypoxämie die zu einer zentralen Zyanose führt. Diese ist besonders stark ausgeprägt bei hochgradiger RVOTO und unter Belastung. Hier steigt das Herzzeitvolumen (HZV) und der periphere Gefäßwiderstand nimmt ab somit steigt das Shuntvolumen und es gelangt

vermehrt venöses Blut über den VSD direkt in die Aorta und in den Systemkreislauf. Durch die Minderdurchblutung der Pulmonalgefäße kann es zu einer Hypoplasie der Lungenstrombahn kommen

1.1.2 Klinik

Symptomatik

Postpartal zeigen die Säuglinge eine Tachy- bzw. Dyspnoe und eine zentrale Zyanose mit grau-blauem Hautkolorit, danach benannte Fallot die Erkrankung „maladie bleue“ (Fallot et al. 1963). Die resultierende Leistungsminderung kann zu Trinkproblemen und Gedeihstörungen führen. Hypoxische Anfälle treten bei 45% aller Patienten ab dem dritten Lebensmonat auf und sind in ihrer Ausprägung sehr variabel, sie können Minuten bis zu einer halben Stunde andauern. Als Folgen können Bewusstlosigkeit, hypoxische Hirnschäden oder hier meist im ersten Lebensjahr der Tod eintreten (Derby et al. 2005). Die hypoxischen Anfälle ereignen sich meist spontan am Morgen können aber auch unter Belastung vorkommen. Kompensatorisch nehmen die Kinder eine Hockstellung ein um den peripheren Gefäßwiderstand zu erhöhen und so die Lungenperfusion zu verbessern. Bei chronischer zentraler Zyanose kommt es zur Ausbildung von Trommelschlegelfingern und Uhrglasnägeln. Diese sind aufgrund der frühzeitigen operativen Korrektur des Herzfehlers heute kaum noch zu sehen, außerdem werden hierdurch Fehlentwicklung von Organen wie der Lunge und dem Gehirn verhindert (Rabinovitch et al. 1981, Newburger et al. 1984, Castaneda et al. 1989, Hirsch et al. 2000).

Bei der körperlichen Untersuchung fallen neben der Zyanose ein hebender rechter Ventrikel und ein systolisches Schwirren über dem RVOT, bei mindestens mittelgradiger Pulmonalarterienstenose auf.

1.1.3 Diagnostik

Auskultation

Der erste Herzton ist meist laut, der zweite Herzton ist betont im 3.-4. ICR links parasternal. Auskultatorisch findet man ein hochfrequentes, raues, spindelförmiges Systolikum mit Punctum maximum im 2.-4. ICR links-parasternal welches

hauptsächlich durch die infundibuläre Pulmonalstenose entsteht (Schumacher 2001). Je höhergradiger die PS, desto leiser und kürzer ist das Systolikum hörbar (Schumacher; 2001).

Elektrokardiographie

Elektrokardiographisch stellt sich eine Rechtsherzhypertrophie als frontale rechts axis Deviation zwischen $+100^\circ$ bis 180° dar. Bei großem Rechts-Links-Shunt kann sich aufgrund der Volumenbelastung des linken Ventrikels eine Verschiebung der Herzachse nach links zeigen. Bei den Patienten tritt häufig ein inkompletter Rechtsschenkelblock auf, komplette Rechtsschenkelblöcke kommen vermehrt bei älteren Patienten vor (Higgins et al. 1972). Weiterhin lassen sich Erregungsrückbildungsstörungen über dem rechten Ventrikel beobachten (Schumacher; 2001).

Röntgendiagnostik

Auf dem Röntgenbild findet man bei älteren Patienten das sogenannte „Holzschuhherz“, das die Rechtsherzhypertrophie widerspiegelt. Abhängig vom Schweregrad der RVOTO zeigt sich peripher eine verminderte Lungengefäßzeichnung als Folge der verminderten pulmonalen Perfusion (Derby et al 2005).

Echokardiographie

Zur Erstdiagnostik wird heute meist die Echokardiographie herangezogen. Hiermit lassen sich Aussagen über die Größe der Herzhöhlen, die Morphologie und Funktion der Herzklappen und der Pumpfunktion des Herzens machen. Es können also die RVOTO, der VSD, die Lage der Aorta und die rechtsventrikuläre Hypertrophie beurteilt werden. Auch assoziierte Fehlbildungen wie ein ASD oder ein rechtsseitiger Aortenbogen können dargestellt werden (Schumacher 2001). Im Doppler oder Farbdopplerverfahren können außerdem der Druckgradient über dem RVOT und die Shunt-Richtung beurteilt werden. Postoperativ wird der Doppler zur Kontrolle eines suffizienten Klappenschlusses der Pulmonalklappe eingesetzt.

Magnetresonanztomographie

Eine weitere nicht invasive Diagnostik stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) dar, mit ihr lassen sich detaillierte Angaben zur Volumetrie und Funktion des Ventrikels machen. Da das MRT ebenso genaue Darstellungen der RVOTO, des VSD und der rechtsventrikulären Hypertrophie erlaubt als eine multislice Computertomographie gilt es als nicht invasiver Goldstandard (Vogel et al. 1997). Es misst Flussvolumina und Geschwindigkeiten, hiermit können die PS, das Shuntvolumen und postoperativ die Pulmonalinsuffizienz bewertet werden (Fogel et al 2000). Durch die individuelle Einstellung des MRT in Form von gewinkelten Schnittebenen, höheren Feldstärken und Gradienten sowie einer Minimierung an Atemartefakten und einer genaueren Elektrokardiographie-Triggerung hat es einen festen Platz in der Diagnostik.

Spiroergometrie

Zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Sauerstoffaufnahme werden die Patienten per Fahrradergometer oder Laufbandergometrie einem symptomlimitierten kardiopulmonalen Belastungstest unterzogen.

Herzkatheteruntersuchung

Die Herzkatheteruntersuchung stellt eine invasive Diagnostik dar und wird besonders präoperativ zur genauen Beurteilung der herznahen Gefäße und Koronargefäße herangezogen. Außerdem können die Ventrikelfunktion, Volumina, Sauerstoffsättigung, Ejektionsfraktion und Drücke in den Herzkammern direkt gemessen werden. Speziell werden Koronaranomalien und Aorto-pulmonale-Kollateralen untersucht.

1.1.4 Operative Verfahren

1954 führte Lillehei die erste nicht palliative Korrektur-OP durch, diese war mit einer sehr hohen Mortalität im frühen Kindesalter vergesellschaftet (Lillehei et al. 1955). Aus diesem Grund wurden bei hochgradig zyanotischen Patienten vor dem 4. Lebensjahr Palliativoperationen durchgeführt. Diese bestanden aus Anastomosen zwischen Körper- und Lungenkreislauf (Blalock-Taussig-Anastomose, Waterston-

Anastomose). Nach dem 4. Lebensjahr wurde dann in einer zweiten Op der Herzfehler korrigiert. Erst in den `70er Jahren gelangen primäre Korrektur Operationen durch Barras-Boyes (Barratt-Boyes et al. 1973) und Castaneda (Castaneda et al. 1974) an Patienten im Alter von unter drei Monaten.

Heute wird die Indikation zur operativen Therapie unabhängig vom Alter des Patienten bei generalisierter zentraler Zyanose (arterielle Sauerstoffsättigung < 80%, Hämatokrit >60%) oder nach erstmalig aufgetretenem hypoxämischen Anfall gestellt (Schumacher 2001).

Eine genaue Beschreibung der operativen Verfahren die bei TOF-Patienten durchgeführt werden, sowie die verschiedenen Methoden des Pulmonalklappenersatzes in der sogenannten Korrekturoperation wird im Teil „Material und Methoden“ geliefert.

1.2 Morbus Ebstein

Die Ebstein Anomalie ist ein seltener kongenitaler Herzfehler und betrifft weniger als 1% der Patienten mit angeborenen kardialen Fehlbildungen, stellt aber andererseits 40% der Trikuspidalklappenanomalien dar (Ammash et al. 1997). Charakteristisch findet sich ein Vitium der Trikuspidalklappe. Hieraus resultierten in den meisten Fällen eine Trikuspidalklappeninsuffizienz, morphologische Veränderungen am rechten Atrium und Ventrikel bis hin zur RVOTO. Der Grad der Trikuspidalklappenfehlfunktion und somit auch der klinische Verlauf können stark variieren (Becker et al. 1971, Dearani et al 2000).

Im Jahr 1866 beschrieb Wilhelm Ebstein erstmals die oben genannten Trikuspidalklappenanomalien, auf Geheiß von Alfred Arnstein wurden diese 1927 als Ebstein'sche Krankheit bezeichnet (Mann et al. 1979).

Für die Entstehung einer Ebstein Anomalie sind sowohl genetische wie auch Umweltfaktoren verantwortlich (Correa-Villasenor et al. 1994). Die Anomalie tritt vermehrt familiär auf, so wird von einem Fall berichtet in dem sechs Familienmitglieder in zwei generationen am Morbus Ebstein erkrankten (Balaji et al. 1991). Außerdem gibt es Hinweise, dass die Einnahme von Lithium in der Schwangerschaft zu der Fehlbildung führen kann (Sipek et al. 1989, Zalstein et al.

1990). Auch die fetale Infektion mit dem Parvovirus wird mit der Ebstein Anomalie assoziiert (White et al. 1995).

1.2.1 Anatomie und Pathophysiologie

Ebstein Anomalie

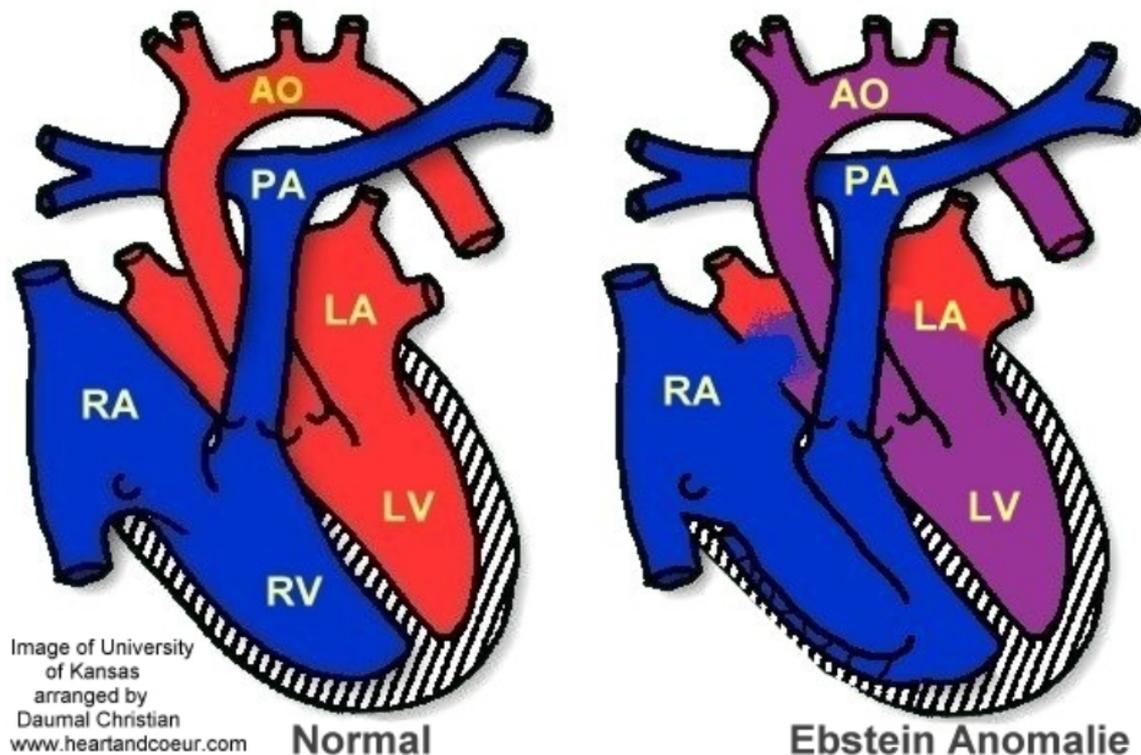


Abbildung 2: Schematische Darstellung der physiologischen und pathologischen Anatomie. (mit freundlicher Genehmigung von Christian Daumal, Webmaster von www.heartandcoeur.com)

RA = rechtes Atrium, LA = linkes Atrium, RV = rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel, AO = Aorta, PA = Pulmonalarterie

Der Morbus Ebstein beschreibt ein Trikuspidalklappenvitium bei dem die drei Klappensegel am Anulus fibrosus ansetzen, das septale und murale Segel sind jedoch apikal des Klappenrings in unterschiedlichem Ausmaß mit dem Endokard des rechten Ventrikels verwachsen (Tethering). Das anteriore Klappensegel ist meist hypertrophiert und fibrotisch verändert (Schumacher 2001). Des Weiteren ist der Trikuspidalklappenanulus infolge der Klappenebenenverschiebung nach apikal, so gut wie immer erweitert (Hetzler et al. 1998). Das septale und/oder posteriore Segel sind/ist häufig verdickt, dysplastisch und hypoplastisch wobei das septale Segel in den meisten Fällen nicht angelegt ist. Der Punkt der maximalen apikalen

Verlagerung der Klappenebene liegt in der Commissur zwischen dem septalen und posterioren Segel (Anderson et al.1979). Das anteriore Klappensegel entspringt normal am Klappenannulus ist meist jedoch hyperplastisch, fibrosiert und muskularisiert. Die Ziliarmuskeln sind nahezu immer missgebildet (Anderson et al. 1978). Aufgrund der Fehlbildungen entsteht eine Insuffizienz der Trikuspidalklappe. Aufgrund der nach apikal verlagerten Trikuspidalklappenebene wird der rechte Ventrikel in zwei Bereiche aufgeteilt, den funktionellen rechten Ventrikel und den atrialisierten Teil zwischen dem Klappenannulus und dem tatsächlichen Ursprung der Trikuspidalklappensegel. Das Ventrikelmyokard ist dünner und teilweise fibrosiert, dadurch stellt sich der hypoplastische rechte Ventrikel häufig dilatiert dar wie auch das rechte Atrium (Anderson et al. 1978, Anderson et al. 1979, Zuberbuhler et al. 1979). Als Folge der Verkleinerung des eigentlichen RV wird die Lunge minderperfundierte was zu einer Hypoplasie des Pulmonalklappenringes und des Pulmonalgefäßsystems führen kann (Zuberbuhler et al 1979). Der verkleinerte, dünnwandige und dilatierete rechte Ventrikel ist häufig funktionell insuffizient was seine Ejektionsfraktion zusätzlich einschränkt.

Hämodynamisch kommt es als Folge der Trikuspidalklappeninsuffizienz zur Regurgitation von Blut aus dem rechten Ventrikel in das rechte Atrium während der Systole. Hieraus resultierten ein erhöhtes Blutvolumen und ein erhöhter Blutdruck im rechten Vorhof konsekutiv dilatiert dieser. Ein M. Ebstein ist in 30-90% der Fälle mit einem ASD und persistierendem Foramen ovale (PFO) assoziiert, daher kann es zu einem Rechts-Links Shunt mit Zyanose kommen (Anderson et al. 1979, MacLellan-Tobert et al. 1997).

1.2.2 Klinik

Symptomatik

Die entscheidende Komponente für die Schwere der klinischen Symptome ist der Grad der Trikuspidalklappenfehlbildung. Hier spielt besonders das Ausmaß der Trikuspidalinsuffizienz, die Lage der Trikuspidalklappen-Ebene, die Größe des rechten Ventrikels und das Bestehen eines Recht-Links-Shunts über eine interatriale Verbindung eine große Rolle. Je nach Ausprägung kann das Spektrum vom

intrauterinen Fruchttod über einen Patienten mit schwerer zentraler Zyanose bis zur absoluten Symptombefreiheit reichen (Adams et al. 1956). Im Neugeborenenalter wird die Symptomatik aufgrund des noch physiologisch erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstandes von einer diffusen zentralen Zyanose und Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz bestimmt. Nach dem Absinken des pulmonalen Gefäßwiderstands bessert sich das Krankheitsbild. Am 5. bis 10. Lebenstag kommt es erneut zu Exazerbation mit Leistungsknick, Zyanose, Palpitationen und Herzrhythmusstörungen bis hin zu Synkopen (Schumacher; 2001).

Die Zyanose entsteht indem das venöse Blut in der Systole retrograd aus dem rechten Ventrikel über die insuffiziente Trikuspidalklappe in das rechte Atrium und von dort über das PFO bzw. den ASD in den systemischen Kreislauf gelangt. Da der rechte Ventrikel das Blut zu einem großen Teil retrograd in das rechte Atrium auswirft gelangt weniger Blut über die Lungenstrombahn in das linke Herz, somit sinkt das Herzzeitvolumen beträchtlich. Die Patienten sind in Ihrer Leistungsfähigkeit gegenüber Gesunden deutlich eingeschränkt (Driscoll et al 1993, Barberet et al 1985). Speziell bei Kindern kommt es unter Anstrengung oder Stress zur Zyanose und Dyspnoe da der vaskuläre Widerstand der Pulmonalgefäße noch höher ist und so den Rechts-Links-Shunt verstärkt. Unter körperlicher Belastung und während paroxysmaler Tachykardien kann es zur präkordialen Angina pectoris, hypoxämischen Anfällen oder starkem Reizhusten kommen. Im Falle der chronischen Rechtsherzinsuffizienz zeigen die Patienten Ödeme, eine Leberstauung und Aszites (Schumacher; 2001)

Des Weiteren beobachtet man supraventrikuläre Arrhythmien welche in knapp 15% der Patienten durch ein WPW-Syndrom ausgelöst werden. Die akzessorischen Leitungsbahnen verlaufen fast ausschließlich rechts. Durch die Regurgitation des Blutes in das rechte Atrium dilatiert dieser, was als Ursache von Vorhofflattern und -flimmern angesehen wird (Hebe et al 2000). Da die Dilatation mit dem Alter voranschreitet sieht man diese Arrhythmien eher beim Erwachsenen. Bei Patienten mit bestehendem ASD führen sie zu einem erhöhten Risiko für eine paradoxe Embolie da sie thrombogen wirken (Attenhofer et al. 2002).

1.2.3 Diagnostik

Auskultation

Meist findet sich bei der Auskultation ein normaler bis leiser häufig gespaltener I. Herzton. Der II. Herzton ist normal oder weit gespalten mit einem abgeschwächten Pulmonalisschlusston, speziell bei hochgradig zyanotischen Patienten mit sehr geringem pulmonalen Blutfluss. Es kommen auch Vorhoftöne in Form eines III. oder IV. Herztones vor und es entsteht ein Dreier- oder Viererrhythmus (Schumacher 2001).

Proportional zur Trikuspidalinsuffizienz entsteht ein früh- bis mesosystolisches Decrescendo mit dem Punctum maximum im 3.-4. Intercostalraum links welches bei Inspiration verstärkt wird. Bei einer bestehenden Kardiomegalie findet man das Geräusch auch häufig rechts parasternal direkt über der Trikuspidalklappe. Im Falle hochgradiger Vitien und konsekutiv relativer Trikuspidalklappenstenose hört man ein rauhes, schabendes bis kratzendes, ohrnahes Mesodiastolikum welches ebenfalls während des Inspiriums lauter wird. Bei einer RVOTO hört man ein rauhes, spindelförmiges Systolikum links parasternal. Milde Formen zeigen häufig keinen typischen Auskultationsbefund.

Elektrokardiogramm

Als Hypertrophiezeichen bei Rechtsherzinsuffizienz weisen die meisten Patienten eine rechts axis Deviation auf. Als Ausdruck einer rechtsatrialen Hypertrophie findet sich ein P-dextrocardiale, speziell rechtspräkordial in V2 und V3 (P-trikuspidale). Da die Veränderungen der P-Welle mit dem Grad der Anomalie korrelieren, gelten diese als ungünstiger prognostischer Faktor, wogegen eine normal konfigurierte P-Welle mit einer guten Prognose verbunden ist (Schumacher 2001).

Bei dem Großteil der Patienten liegt ein Sinusrhythmus vor, durch die Rechtsherzhypertrophie kommt es bei ca. 95% der Patienten jedoch zu einem inkompletten Rechtsschenkelblock und die Hälfte aller Patienten entwickelt einen AV-Block Grad I (Schumacher 2001). Wie oben beschrieben kommt es zu tachykarden Rhythmusstörungen bei bis zu 50% der Patienten, diese bestehen aus supraventrikulären paroxysmalen Tachykardien, Vorhofflimmern und -flattern mit schneller Überleitung. Des Weiteren kommen supraventrikuläre Extrasystolen und ventrikuläre Extrasystolen vor. Typischer Weise ist ein WPW-Syndrom mit der

Ebstein'schen Anomalie vergesellschaftet es kommt bei 5-10% aller Ebstein-Patienten vor. Es tritt passager oder intermittierend auf sowie mit Linksschenkelblock oder Reentry-Tachykardien (Simcha et al. 1971).

Röntgendiagnostik

Im Röntgen-Thorax stellt sich ein mäßig bis stark vergrößertes Herz dar. Der Befund kann über Jahre konstant bleiben, eine Progredienz und steigender Herz-Thorax-Quotient korreliert mit einer klinischen Verschlechterung. Patienten mit hochgradiger Trikuspidalklappenfehlbildung zeigen im Röntgenbild ein „Bocksbeutelherz“ es ist Folge der rechts atrialen Hypertrophie und der Verdrängung des linken Ventrikels nach links lateral und dorsal durch den atrialisierten dilatierten Teil des rechten Ventrikels, so wird die Herzkontur häufig komplett vom rechten Herzen geformt. Auffällig sind ein kleiner Aortenkopf rechts und ein schmales Pulmonalissegment links. Bei zyanotischen Patienten sieht man eine deutlich minderperfundierte Lunge (Schumacher 2001).

Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie hat bei der Diagnostik der Ebstein Anomalie stark an Bedeutung gewonnen, sie wird zur pränatalen Diagnostik, zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose, intraoperativ zur Ergebniskontrolle und zur Verlaufskontrolle genutzt. Eine noch genauere Darstellung der Morphologie gelingt mit der transösophagealen Echokardiographie.

Charakteristischerweise stellt sich in der transthorakalen Echokardiographie ein dilatierter Trikuspidalklappenring und ein erweiterter rechter Vorhof dar. Um den Grad der Fehlbildung abschätzen zu können ist es wichtig die Größe des funktionellen rechten Ventrikels, des rechten Atriums und die Größe und Beweglichkeit der Trikuspidalklappensegel zu kennen. Mit dem Farbdoppler lässt sich das Ausmaß der Trikuspidalklappeninsuffizienz sowie bei bestehendem Shunt die Shuntrichtung und der Gradient beurteilen. Der linke Ventrikel erscheint meist verkleinert aufgrund der Komprimierung durch das rechte Herz und die geringe Pumpleistung infolge des erniedrigten Herzzeitvolumens. Außerdem wichtig sind die detaillierte Darstellung der Trikuspidalklappensegel und der Wand des rechten Ventrikels und Atrium, diese sind häufig in ihrer Dicke vermindert und dyskinetisch.

Postoperativ können sowohl Restinsuffizienzen und das Rekonstruktionsergebnis als auch der Verlauf der Erkrankung evaluiert werden (Schumacher 2001).

Magnetresonanztherapie

Dieses Schnittbildverfahren bietet eine exakte Abbildung der kardialen Morphologie, sowie der extrakardialen Strukturen (Link et al. 1988). Die Schnittbilder des Herzens können in allen räumlichen Ebenen angefertigt werden. Hierdurch lassen sich auch komplexe Deformitäten der Klappen und des Myokards genau darstellen. Die cine-MRT bietet zusätzlich das Potenzial einer präzisen Volumenbestimmung der Ventrikel (Mogelvang et al. 1988, Sakuma et al. 1993, Ostrzega et al. 1989). Heute wird die kardiale MRT als Methode der Wahl bei der Bestimmung der Pumpfunktion, des Ventrikelvolumens sowie der Myokardmasse angesehen (Bellenger et al. 2000). Im klinischen Alltag dient es der Beurteilung der RV-Funktion, der Kontrolle der angeborenen Läsion wie auch der postoperativen Kontrolle. Es wird sowohl die Anatomie als auch die Funktion des Herzens untersucht (Rebergen et al 2000).

Spiroergometrie

Zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Sauerstoffaufnahme werden die Patienten auf einem Fahrradergometer oder einem Laufband einem symptomlimitierten kardiopulmonalen Belastungstest unterzogen.

Herzkatheter

In der Herzkatheteruntersuchung wird unter Kontrastmittelinjektion in den rechten Ventrikel der retrograde Blutfluss über die Trikuspidalklappe in das rechte Atrium sichtbar. Durch die Trikuspidalklappeninsuffizienz und den starken Reflux stellt sich das rechte Atrium meist dilatiert dar. Besteht zusätzlich ein Atriumseptumdefekt kann das venöse Blut aus dem rechten Vorhof in den linken Vorhof shunten und gelangt so ohne die Lunge zu passieren in den Systemkreislauf, was ebenfalls direkt durch den Kontrastmittelübertritt visualisiert wird. Eine verspätete Füllung der Pulmonalarterien wird bei hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz und vermindertem Herzzeitvolumen gesehen. Die direkte Druckmessung im rechten Herzen zeigt oft erhöhte Drücke im rechten Atrium und erniedrigte bis normale Drücke im rechten Ventrikel. Im Erwachsenenalter wird präoperativ eine

Linksherzkatheteruntersuchung durchgeführt um Anomalien der Koronargefäße darstellen zu können.

1.2.4 Operative Verfahren

Bevor Korrekturoperationen möglich waren wurden Palliativeingriffe bei Patienten mit Morbus Ebstein durchgeführt, in Form von Anastomosen zwischen systemischem und pulmonalem Kreislauf (Blalock-Taussig- oder Glenn- Anastomose), oder aber bestehende ASDs verschlossen. Hierdurch wurde der pulmonale Blutfluss erhöht und eine bessere Oxygenierung erreicht (Wright et al. 1954, Glenn et al. 1954, Mitri et al. 1962, Starnes et al. 1991).

1962 implantierte Barnard erstmals eine künstliche Trikuspidalklappe bei einem Ebsteinpatienten, die Ergebnisse waren jedoch nicht zufriedenstellend. Nach dem Klappenersatz verstarben die Patienten an Herzversagen, Lungenembolien oder tachykarden Rhythmusstörungen (Watson et al. 1974, Meisner et al. 1968, McFaul et al. 1976).

Im Deutschen Herzzentrum München wurden zunächst die Korrekturoperationen nach Hardy und De Vega eingesetzt die im Wesentlichen aus einer Raffung des Trikuspidalklappenrings bestanden.

Seit 1976 wird im Deutschen Herzzentrum München in den meisten Fällen die Sebening-Technik („Single-Stitch“) angewand.

2 Problemstellung

Patienten entwickeln nach initialer chirurgischer Korrektur einer Fallot'schen Fehlbildung häufig eine Pulmonalklappeninsuffizienz, welche zur Volumenbelastung und konsekutiv zur Dilatation des rechten Ventrikels führt.

Eine rechtsventrikuläre Volumenbelastung beobachten wir ebenfalls bei Patienten mit Ebstein Anomalie, verursacht wird diese durch die Regurgitation über die inkompetente Trikuspidalklappe.

Während der körperlichen Belastung steigt die Herzfrequenz an und die Systole verlängert sich auf Kosten der Diastole. Während der Diastole kommt es zur pulmonalen Regurgitation über die inkompetente Klappe, der Rückfluss über die Trikuspidalklappe findet in der Systole statt. Aufgrund dessen gehen wir davon aus, dass unter körperlicher Belastung die Relevanz der Trikuspidalklappeninsuffizienz zunimmt und diese Patienten in höherem Ausmaß eingeschränkt sind. Wohingegen unserer Meinung nach die Relevanz der Pulmonalklappeninsuffizienz aufgrund der verkürzten Diastole unter Belastung abnimmt.

Daher erwarten wir eine signifikante Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit in der Ebstein Gruppe nach Herzklappenoperation. Patienten mit Fallot'scher Anomalie werden nach oben beschriebener Hypothese in Bezug auf die maximale Belastbarkeit in geringerem Maße profitieren.

Die aktuelle Studie vergleicht die Korrelationen zwischen der kardiopulmonalen Belastbarkeit, dem rechtsventrikulären enddiastolischen Volumen, und der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion nach Pulmonal- bzw. Trikuspidalklappenoperation.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei unserer Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Alle Daten zu Operationen der ausgewählten Patienten mit einer Ebstein-Anomalie, sind aus der Gesamtheit der Krankenakten derer Patienten gewonnen die im Zeitraum zwischen dem 01.01.1999 und dem 01.01.2009 im Deutschen Herzzentrum operativ behandelt worden sind. Es wurden alle Patienten, die die Kriterien für unsere Studie erfüllen rekrutiert. Die genauen Einschlusskriterien sind in den Flussdiagrammen Abb. 3 und Abb. 4 dargestellt. Die Daten zur prä- und postoperativen MRT-Untersuchung stammen aus der radiologischen Abteilung des Deutschen Herzzentrum München. Die Daten der Spiroergometrie-Untersuchung haben wir aus der Funktionsdiagnostik der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler des Deutschen Herzzentrum München erhalten.

Die operativen Daten der TOF-Patienten, die bereits zu einem früheren Zeitpunkt eine Korrektur-OP erhalten haben und die sich im oben genannten Zeitraum aufgrund einer sekundären Pulmonalinsuffizienz einer Re-Operation unterzogen haben, stammen aus den Krankenakten des Deutschen Herzzentrum München. Hier wurden die Kardio- MRT- und Spiroergometriebefunde aus der Radiologischen Abteilung und der Funktionsdiagnostik bezogen. Zusätzlich wurden Daten vom Deutschen Kompetenznetz der Universität Hannover mitanalysiert. Die Daten wurden uns in Form von Excel-Dateien (Microsoft®Excel 2003) übermittelt.

Bei allen Patienten wurden die Daten der zuletzt präoperativen und der ersten postoperativen MRT- und Spiroergometrieuntersuchung verwendet.

Nach Festlegung der klinischen Basisparameter werden die Krankenblätter analysiert und die Patienten selektiert. Die relevanten Daten wurden in einer Excel-Tabelle aufgelistet. Die kontinuierlich gesammelten Daten sind als mittlere Standardabweichung oder als Mittelwert dargestellt. Kategorische Daten sind dargestellt als Anzahl oder Proportionen (%). Unterschiede zwischen den Gruppen wurden auf ihre Signifikanz durch den Mann-Whitney-U-Test geprüft (Kontinuierliche Daten). Kategorische Daten wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Zur Analyse

wurde die statistische Software SPSS Statistics Desktop V22 (SPSS, IBM, New York, USA) benutzt.

3.2 Untersuchungskollektiv

In die Studie wurden 10 Patienten mit einer Ebstein-Anomalie, die sich einer Korrekturoperation unterzogen haben eingeschlossen. Sowie 10 Patienten mit TOF, bei welchen bereits eine sogenannte Korrekturoperation durchgeführt worden ist und die konsekutiv eine dominierende Pulmonalinsuffizienz entwickelten die in einer zweiten Operation behoben werden konnte.

Alle Patienten unterzogen sich innerhalb des Untersuchungszeitraums einer Korrekturoperation. Im Fall der rTOF-Patienten war dies ein Pulmonalklappenersatz aufgrund der Pulmonalinsuffizienz und im Fall der Ebstein-Patienten eine Trikuspidalklappen-Rekonstruktion bzw. ein Trikuspidalklappenersatz. Bei jedem Patienten wurde eine kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) und ein kardiopulmonaler Belastungstest (CPET) präoperativ sowie postoperativ durchgeführt.

In der Gruppe der rTOF-Patienten wurden alle Patienten von der Studie ausgeschlossen die nach der initialen Korrekturoperation einen maximalen Gradienten von ≥ 25 mmHg über dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt aufwiesen. Um lediglich Patienten mit reiner Pulmonalklappeninsuffizienz zu rekrutieren und Ergebnisbeeinflussungen durch eine Pulmonalstenose zu vermeiden. Auch Patienten die postoperativ weiterhin eine klinisch signifikante Pulmonalinsuffizienz zurückbehielten, wurden nicht eingeschlossen.

Tabelle 1 Baseline Charakteristika

Study group	rTOF n=10	Ebstein n=10
Sex (m:w)	5:5	6:4
Age (yrs)	20±7	39±19
cMRI pre-op (month)	2.7±2.1	2.6±2.4
cMRI post-op (month)	11.6±7	8.9±6.4
CPET pre-op (month)	3.5±2.4	5.5±4.4
CPET post-op (month)	13.6±4.8	9.5±4.9

Werte in mean ± SD oder absoluten Zahlen

Einschlusskriterien für Ebstein-Patienten im Flussdiagramm

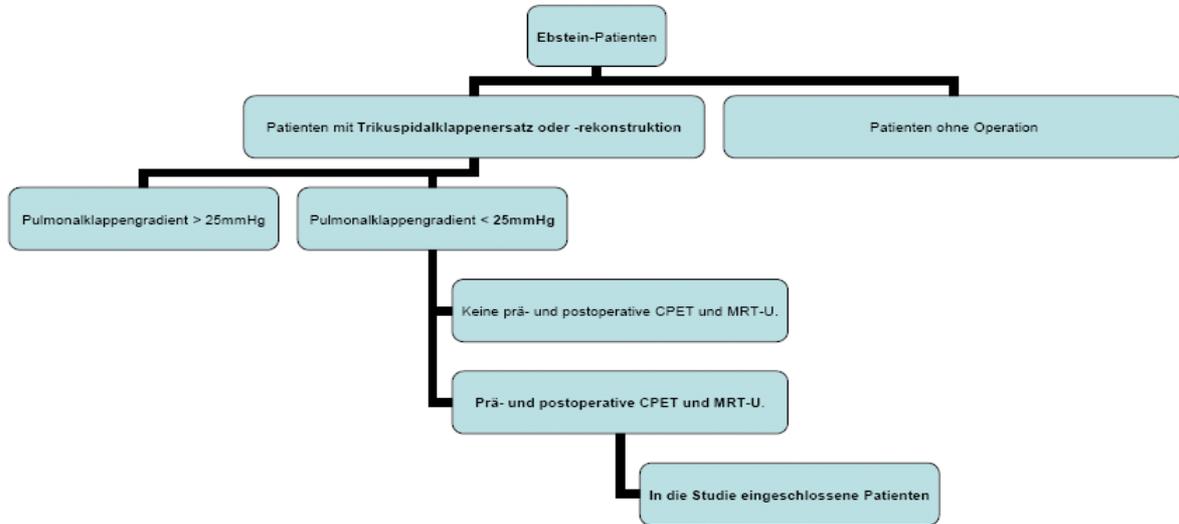


Abb. 3: Einschlusskriterien für Ebstein-Patienten

Einschlusskriterien für rTOF-Patienten im Flussdiagramm

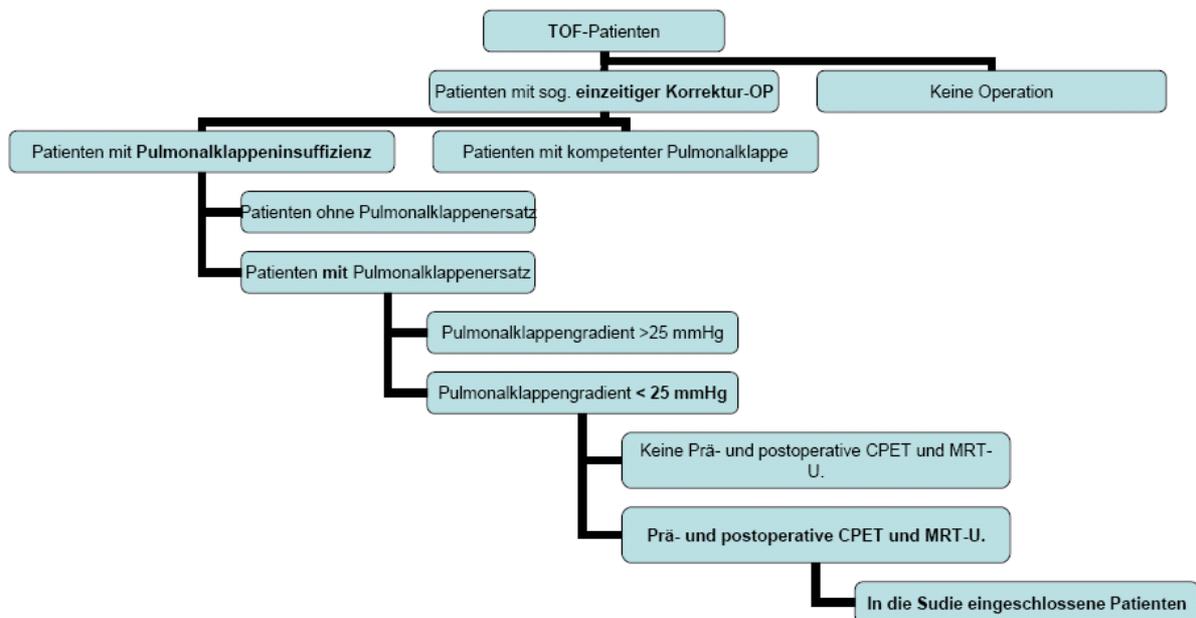


Abb. 4: Einschlusskriterien für rTOF-Patienten

3.3 Operative Verfahren

3.3.1 Fallot'sche Tetralogie

Die erste chirurgische Therapie der Fallot'schen Tetralogie war eine Anastomose der A. subclavia mit der Pulmonalarterie im Jahre 1945, durchgeführt von Blalock auf Anregung von Taussig (Blalock et al. 1945). Es folgten mehrere Modifikationen von Shuntoperationen. Die erste erfolgreiche Korrekturoperation erfolgte im Jahre 1954 durch Lillehei und Varco mit Hilfe der so genannten „controlled cross circulation“ (Lillehei et al. 1955). Eine Korrektur mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine erfolgte durch Kirklin ein Jahr später (Kirklin et al. 1955).

Zurzeit wird im Deutschen Herzzentrum München folgendes Protokoll bei der Korrektur von TOF verfolgt: Der symptomatische Patient stellt unabhängig vom Alter eine Indikation zur Korrekturoperation dar. Bei asymptomatischen Patienten erfolgt die Korrektur zwischen dem 3. und dem 12. Lebensmonat bei einem Gewicht von 6-8 kg elektiv. Bei Patienten mit hypoplastischen Pulmonalarterien wird zuerst eine Palliation im Sinne eines aortopulmonalen Shunts durchgeführt um das Wachstum der Lungenarterien anzuregen.

Technik der Korrekturoperation

Nach medianer Sternotomie und Perikarderöffnung werden zunächst die Aorta und beide Hohlvenen kanüliert. Alternativ kann bei Kindern um 3 kg, die in hypothermem Kreislaufstillstand operiert werden, auch eine venöse Kanüle im rechten Vorhof verwendet werden. Das Herz wird durch die antegrade Gabe von kardioplegischer Lösung nach Bretschneider in die Aortenwurzel still gelegt. Der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt wird durch eine limitierte Ventrikulotomie eröffnet. Danach erfolgt die Resektion von hypertrophierter Muskulatur. Die Pulmonalklappe wird entweder durch die Ventrikulotomie oder durch eine getrennte Inzision im Stamm der Pulmonalarterie inspiziert und vorhandene Verschmelzungen im Bereich der Klappe werden mit dem Skalpell inzidiert. Danach erfolgt eine Sondierung des Anulus der Pulmonalklappe durch Hegarstifte. Eine Abweichung von der Normgröße wird innerhalb von zwei Standarddeviationen toleriert. Der Verschluss des Ventrikelseptumdefektes erfolgt mit einem Dacron-Flicken mit Einzelnähten mit Teflons oder alternativ mit

fortlaufender Naht. Nach Entlüftung des linken Herzens kann die Aortenklemme aufgemacht werden. Die Inzision im Pulmonalarterienstamm wird direkt oder durch Kunstmaterial verschlossen. Bei Abgangsstenose der linken Pulmonalarterie wird die Inzision in diese verlängert und anschließend mit Patch verschlossen. Der Verschluss der Ventrikulotomie erfolgt durch Patchmaterial am schlagenden Herzen. Nach der Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine wird der Druck in der rechten Herzkammer gemessen. Ein Druckverhältnis RV/LV von weniger als 0,7 wird akzeptiert. Im anderen Fall muss nach der Ursache der Druckerhöhung im rechten Ventrikel gesucht werden. Bei grenzwertigem Anulus wird ein transanulärer Patch implantiert. Andere Ursachen können Abgangsstenosen der Pulmonalarterien, residualer VSD, residuale RVOTO oder hypoplastische Pulmonalarterien sein. Eine signifikante Hypoplasie besteht bei einem McGoon-Verhältnis (Durchmesser der linken und rechten Pulmonalarterie / Durchmesser der Aorta descendens in Zwerchfellhöhe) unter 1,2 (Piehler et al. 1980). Wird der Index nach Nakata (Nakata et al. 1984) verwendet (Fläche der beiden Pulmonalarterien vor ihrer Verzweigung geteilt durch Körperoberfläche), sind Pulmonalarterien unter dem Wert 150 mm²/m² als hypoplastisch anzusehen. In diesem Falle kann eine Kommunikation im VSD-Patch geschaffen werden.

Die chronische pulmonale Regurgitation aufgrund der Pulmonalinsuffizienz nach intrakardialer Korrektur der Fallot'schen Anomalie betrifft bis zu 36% der Langzeitüberlebenden (Geva et al. 2004, Bertels et al. 2010). Daher benötigen diese Patienten einen Pulmonalklappenersatz zur Reduktion der Volumenbelastung des rechten Ventrikels.

Technik des Pulmonalklappenersatz

Zur Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts bei Patienten mit einer Fallot'schen Fehlbildung werden unterschiedliche Verfahren genutzt. Zurzeit stehen vier verschiedene Varianten zur Verfügung. Menschliche Pulmonalklappen bzw. Aortenklappen so genannte Homografts die bereits verstorbenen Personen entnommen wurden. Eine weitere Option sind Klappen aus tierischem Material. Diese Heterografts stammen vom Rind oder Schwein. Des Weiteren werden tissue-ingenieerte Klappen und mechanische Herzklappen implantiert.

Für alle diese Klappen gilt, dass sie eine begrenzte Haltbarkeit haben, ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen und kein Wachstumspotenzial besitzen. Außerdem

besitzen sie kein Potential zur Regeneration bei Traumatisierung, so dass nicht selten Patienten im Verlauf eine Stenose bzw. Insuffizienz des implantierten Conduits entwickeln.

In unserem Patientenkollektiv wurde vier der Patienten mit rechtsventrikulärer Ausflusstraktobstruktion ein Homograft implantiert. In drei Fällen implantierte man Pulmonalklappen und einmal wurde ein aortaler Homograft eingesetzt.

Die Vorteile des Homografts sind eine relative Resistenz gegenüber Infektionen, eine hohe Biokompatibilität und physiologische hämodynamische Flusseigenschaften. Allerdings wurde auch eine beschleunigte Degeneration und Klappendysfunktion beobachtet was Reoperationen nötig machte. Ein weiterer Nachteil dieser Klappen ist die limitierte Verfügbarkeit, die Nachfrage ist 10% höher als das Angebot.

Den übrigen 6 Patienten wurde ein Contegra®-Conduit implantiert, ein klappentragendes Rinderjugularvenensegment, das von der Klappenmorphologie einer humanen Pulmonalklappe entspricht, mit drei halbmondförmigen Taschenklappen.



Abbildung 5 Contegra®-Conduit (Quelle: Medtronic GmbH Köln)

Die hohe Verfügbarkeit und die Erhältlichkeit aller Größen stellen die wesentlichen Vorteile des Conduits dar. In Studien zeigte sich ein gehäuftes Auftreten von Aneurysmata, als Gründe werden Restenosen oder die venöse Morphologie des Conduits angegeben. Daher sind sie bei Patienten die postoperativ absehbar einen erhöhten rechts ventrikulären Druck aufweisen kontraindiziert. Das Contegra®-Conduit macht außerdem eine höhere Anzahl an Reinterventionen und Reoperationen notwendig, bedingt durch die Restenosierung und venöse Morphologie (Boethig et al. 2005, Yankah et al. 1995, Boudjemline et al. 2003)

3.2.2 Morbus Ebstein

Zur operativen Therapie der Trikuspidalklappeninsuffizienz sind im Falle unseres Patientenkollektivs zwei Verfahren angewendet worden, der Klappenersatz durch ein Homograft (menschliche Spenderklappe) oder eine Trikuspidalklappenrekonstruktion. Die Trikuspidalklappenrekonstruktion ist bei sechs der zehn Patienten am Deutschen Herzzentrum München durchgeführt worden. Hier wendet man die Sebening Technik („Single-Stich“) an (Augustin et al. 1997, Augustin et al. 1998, Gams et al. 1977, Schmidt-Habelmann et al 1981).

Durch die Verbringung des anterioren Trikuspidalklappensegels in den antero-lateralen Abschnitt der atrialisierten rechten Kammer und die dortige Fixierung entsteht eine kompetente Klappe. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass auf diese Weise der Anteil des atrialisierten Ventrikels verkleinert wird und dieser Teil nun wieder als funktioneller rechter Ventrikel arbeitet. Mit Hilfe einer Naht zwischen anteriorem und posteriorem Segel bzw. der Ventrikelwand entsteht eine Monocuspide-Klappe. Zusätzlich wird der Klappenannulus im anterioren Abschnitt verstärkt da Dilatationen des Klappenrings häufig zu Reoperationen führen.

Die Klappenplastik bietet bei Kleinkindern und Jugendlichen den Vorteil, dass die Klappe wachstumsfähig bleibt. Weiterhin ist keine orale Antikoagulation mit Marcumar notwendig, Patientinnen mit Kinderwunsch profitieren ebenfalls von diesem Verfahren. Durch die im Vergleich zum Klappenersatz geringe Traumatisierung des Klappen umgebenden Gewebes sind Verletzungen des Reizleitungssystems selten. Wenn eine Rekonstruktion möglich ist wird diese dem Ersatz der Trikuspidalklappe vorgezogen.

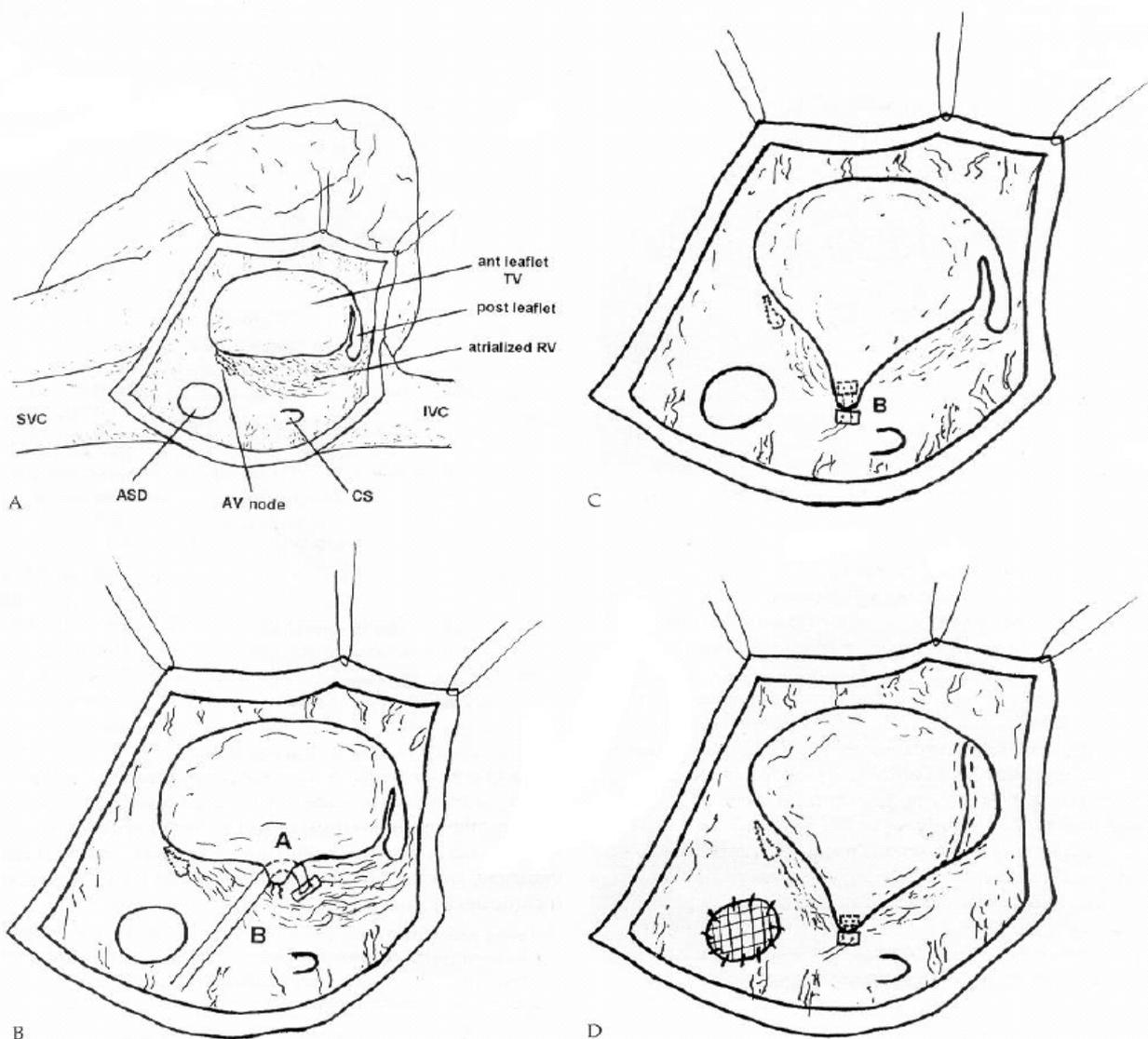


Fig 2. (A) Anatomic morphology of Ebstein's anomaly. (B) Single-stitch technique: mattress suture is placed at point A; (C) point A is brought to point B after suture is tightened; and (D) anteroinferior commissure and atrial septal defect (ASD) are closed. Valvuloplasty is completed. (ANT = anterior; AV = atrioventricular; CS = coronary sinus; IVC = inferior vena cava; post = posterior; RV = right ventricle; SVC = superior vena cava; TV = tricuspid valve.)

Abbildung 6 „Single-Stich-Technik“ nach Sebening (Augustin N.; 1997)

In unserer Studiengruppe haben vier Patienten einen Trikuspidalklappenersatz durch eine biologische Prothese (Xenograft) erhalten. Auch mit dieser Methode werden gute Langzeitergebnisse, eine niedrige Komplikationsrate und eine geringe Zahl an Reoperationen erreicht.

Dennoch besteht im Vergleich zur Klappenrekonstruktion ein erhöhtes Reoperations-Risiko und es wird von einer postoperativen Pannusbildung oberhalb der Prothese, als häufigste Komplikation berichtet. Weiter treten postoperativ plötzliche Todesfälle, verursacht durch Herzrhythmusstörungen auf (Hong et al. 1993). Aus diesem Grund

wird bei 10% der Patienten nach der Operation die Implantation eines Herzschrittmachers notwendig (Augustin et al. 1997). 4-17% der Patienten müssen sich als Folge degenerativer Veränderung der Klappenprothese oder einer wieder aufgetretenen Trikuspidalinsuffizienz einer Reoperation unterziehen. Diese kann in Form einer neuerlichen Klappenplastik oder durch Implantation einer Kunstklappe erfolgen.

3.4 Untersuchungsmethoden

3.4.1 Kardiopulmonaler Belastungstest (CPET)

Alle Patienten unterziehen sich einem prä- und postoperativen kardiopulmonalem Belastungstest auf einem Laufband oder einem Fahrradergometer in aufrechter Sitzposition. Der CPET war symptom-limitiert.

Der Laufband-Belastungstest wird laut den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie durchgeführt. Zu Beginn absolvieren die Patienten eine Referenzphase für eine Dauer von 1,5 Minuten mit einer Geschwindigkeit von 2 km/h und einer Steigung von 0%. Anschließend startet die Belastung mit einer Geschwindigkeit von 2,5 km/h und einer Steigung von 0,5%. Diese Belastung wird alle 90 Sekunden um 3% Steigung und 0,5 km/h gesteigert. Die maximale Steigung liegt bei 21%, die maximale Geschwindigkeit wird nicht limitiert. Bei auftretender Erschöpfung des Patienten wird der Test beendet und der Patient läuft für weitere 5 Minuten bei 2 m/h und 0% Steigung aus.

Einheitliches Laufband-Belastungsprotokoll

nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie
(DGPK-Laufband-Protokoll),
ausgearbeitet von W. Baden, Tübingen und K.O. Dubowy, Bad Oeynhausen

Phase	Stufe	Geschwindigkeit	Steigung	Zeit
Referenzphase		2	0	1:30
Belastungsphase	1	2,5	0	1:30
	2	3	3	3:00
	3	3,5	6	4:30
	4	4	9	6:00
	5	4,5	12	7:30
	6	5	15	9:00
	7	5,5	18	10:30
	8	6	21	12:00
	9	6,5	21	13:30
	10	7	21	15:00
	11	7,5	21	16:30
	12	8	21	18:00
	13			19:30
	14	+0,5 km/h /Stufe	21
Erholungsphase		Auslaufen 2km/h	0	5:00

Abbildung 7 Einheitliches Laufband-Belastungsprotokoll
(<http://www.medizin.uni-tuebingen.de>)

Der Fahrradergometer-Belastungstest wird auf einem Wirbelstromgebremsten Gerät durchgeführt. In einer 3 minütigen Ruhephase bestimmt man laut Protokoll die Baseline, anschließend beginnt eine Aufwärmphase von 3 Minuten bei Null Watt Belastung. Danach startet eine symptomlimitierte rampenförmige Belastung mit einem Anstieg von 5, 10, 15 oder 20W/min je nach Einschätzung der physischen Belastbarkeit des Patienten durch den Untersucher. Auch dieser Test wird bei Erschöpfung des Patienten abgebrochen. Es folgt eine Nachbelastung mit 20 Watt für 3 Minuten und 2 weitere Minuten ohne Belastung auf dem Fahrradergometer. Das

Ziel ist eine Belastungsdauer von 8-12 Minuten zu erreichen, wie in der Abbildung 8 angegeben.

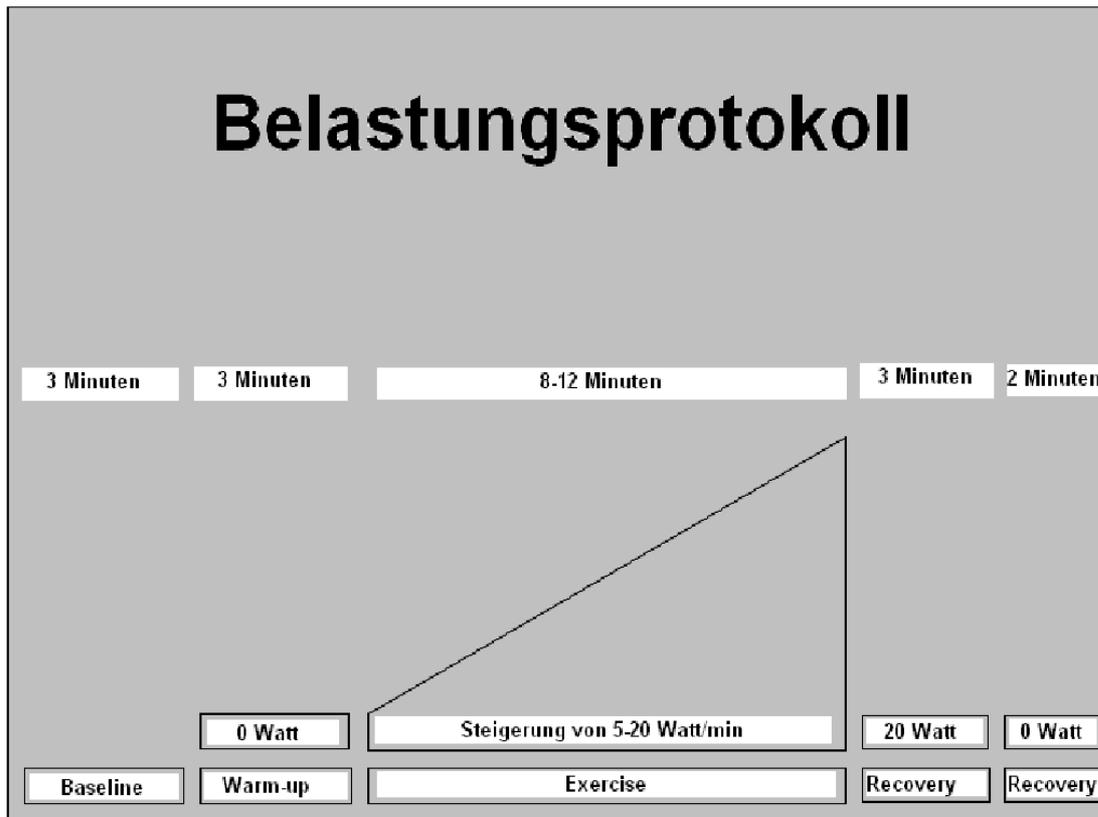


Abb. 8: Belastungsprotokoll der Fahrradergometrie

Die „Breath-by-Breath“ Messung des respiratorischen Gasaustauschs wird anhand eines „metabolic chart“ analysiert (Vmax 229, SensorMedics, Viasys Healthcare, Yorba Linda, California).

Während der Untersuchung werden kontinuierlich die Herzfrequenz, der Blutdruck und die Sauerstoffsättigung gemessen.

Der Peak VO₂ wird als die maximale Sauerstoffaufnahme innerhalb von 30 Sekunden-Zeitintervallen während der gesamten Untersuchung definiert.

Der Peak VO₂ berechnet sich aus der arteriellen Sauerstoffkonzentration(CaO₂), der venösen Sauerstoffkonzentration(CvO₂) und dem Auswurfvolumen des linken Ventrikels (Q) nach der Fick'schen Formel :

$$\text{VO}_2 \text{ max} = Q (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2)$$

Die Normwerte sind abhängig von Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht nach den Formeln von Cooper und Storer (Cooper C.B., 2001, Storer T.W.; 2001) für Patienten ab 18 Jahren berechnet:

Females: peak VO₂ = 5,8

$$+ (62,6 * \text{height (m)} - 45,5) * (37,03 - 0,371 * \text{age (years)}) / \text{weight (kg)}$$

Males: peak VO₂ = 5,8

$$+ (71,6 * \text{height (m)} - 45,5) * (44,22 - 0,394 * \text{age (years)}) / \text{weight (kg)}$$

Für Patienten im Alter zwischen 12-17 Jahren verwenden wir die Formeln von Cooper und Weiler-Ravell: (Cooper D.M. und Weiler-Ravell D 1984)

Females: peak VO₂ = 22,5 * height (cm) – 1837,8 / weight (kg)

Males: peak VO₂ = 43,6 * height (cm) – 4547,1 / weight (kg)

Bei Patienten unter 12 Jahren berechnen sich die Werte aus den zusammengefassten Daten der beiden Geschlechter (Müller et al. 2009):

Peak VO₂ = 37,1 * height (cm) – 3770,6 / weight (kg)

3.4.2 Kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT)

Das cMRT ist im klinischen Alltag eine Routineuntersuchung zur Evaluation angeborener Herzfehler. Heute erreichen viele Menschen mit kongenitalen Herzvitien das Erwachsenenalter, Komplikationen treten zwar später auf dennoch sind sie leider die Regel. Hier hat das cMRT eine große Aussagekraft für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs und der Behandlungsstrategie.

Bildaquirierung

Das cMRT wird mit einem 1,5 Tesla-Scanner (MAGNETOM Avanto[®], Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) durchgeführt. Die Patienten werden in Rückenlage und unter anhalten des Atems in Expirationslage untersucht. Die Schichtdicken der axialen Mehrphasen SSFP MRT Bilder betragen abhängig vom Körpergewicht 4,5mm, 6mm oder 8mm. Pro Herzzyklus werden 25 Phasenbilder ermittelt. Um getriggerte Sequenzen zu erhalten werden EKG-Elektroden an dem Brustkorb angelegt, außerdem wird eine MRT-Spule am Thorax angebracht.

Zu Beginn einer jeden Untersuchung werden Aufnahmen zur Lokalisierung des rechten und linken Ventrikels in koronarer, sagittaler und transversaler Ebene aufgenommen. Zur Erstellung von axialen Schichten werden koronare und sagittale Schichtaufnahmen verwendet. Danach können die axialen Bilder anhand des koronaren MRT geplant werden, wie in Abbildung 9 beschrieben. Die Schichten werden so geplant, dass das gesamte Herz abgedeckt wird. Hierzu sollte der Stapel an Schichten einen Raum umfassen der kurz unterhalb des Diaphragmas beginnt und bis zur Pulmonalarterienbifurkation reicht.

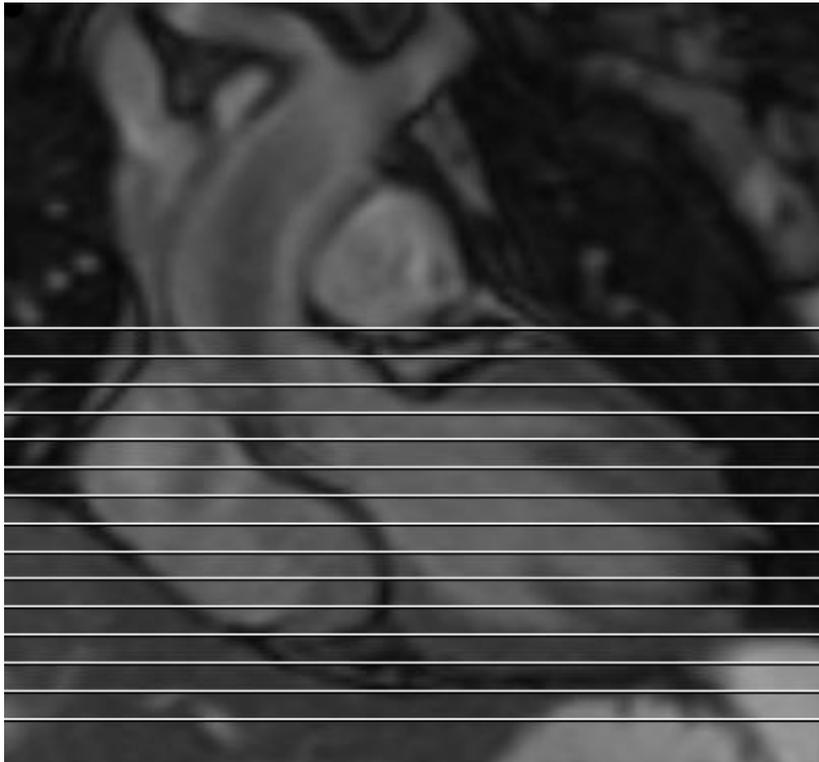


Abbildung 9: Koronares MRT zur Planung der axialen Schichtbilder

Bildanalyse

Die Messungen werden in 2 Schichtebenen durchgeführt, in der axialen und in der linksventrikulären kurzen Achse.

Jede einzelne der in Abbildung 9 gezeigten Schichten besteht aus 25 Phasen die einem Herzzyklus entsprechen.

Mit Hilfe der Auswertungssoftware Argus (Siemens, Erlangen) werden die Ventrikelvolumina berechnet. Die End-Diastole wird durch die Software als erste Phase des Herzzyklus festgelegt, hier ist das Füllungsvolumen des Ventrikels in der Regel maximal. Die Festlegung der End-Systole hingegen wird für jede Untersuchung vom Untersucher neu bestimmt. Hierzu wird die Phase bestimmt in der das Ventrikelvolumen den minimalen Wert annahm. Die Phasen der End-Systole des rechten und linken Ventrikels entsprechen sich nicht unweigerlich. Zu Beginn werden in allen Schichten, die Anteile des Ventrikels zeigen, entlang der Kontur des Endokards die Form des Ventrikellumens beschrieben. Zunächst in der end-systolischen dann in der end-diastolischen Phase, so lassen sich die Ventrikelvolumen bestimmen.

Die Kontur der Papillarmuskeln und das Trabelwerk werden ebenfalls abgezeichnet da diese nicht in die Volumenberechnung mit eingehen. Nach Abgrenzung der

Ventrikel gegen die Herzklappen und Erfassung der inneren Begrenzungen der beiden Ventrikel in der End-Diastole und der End-Systole in allen Schichten, werden das end-diastolische Volumen, das end-systolische Volumen, das Schlagvolumen und die Ejektionsfraktion durch die Software berechnet. Die Ejektionsfraktion wird bestimmt in dem man das Schlagvolumen durch das end-diastolische Volumen dividiert. Zusätzlich werden Flussgradienten und Regurgitationsvolumina über Herzklappen gemessen.

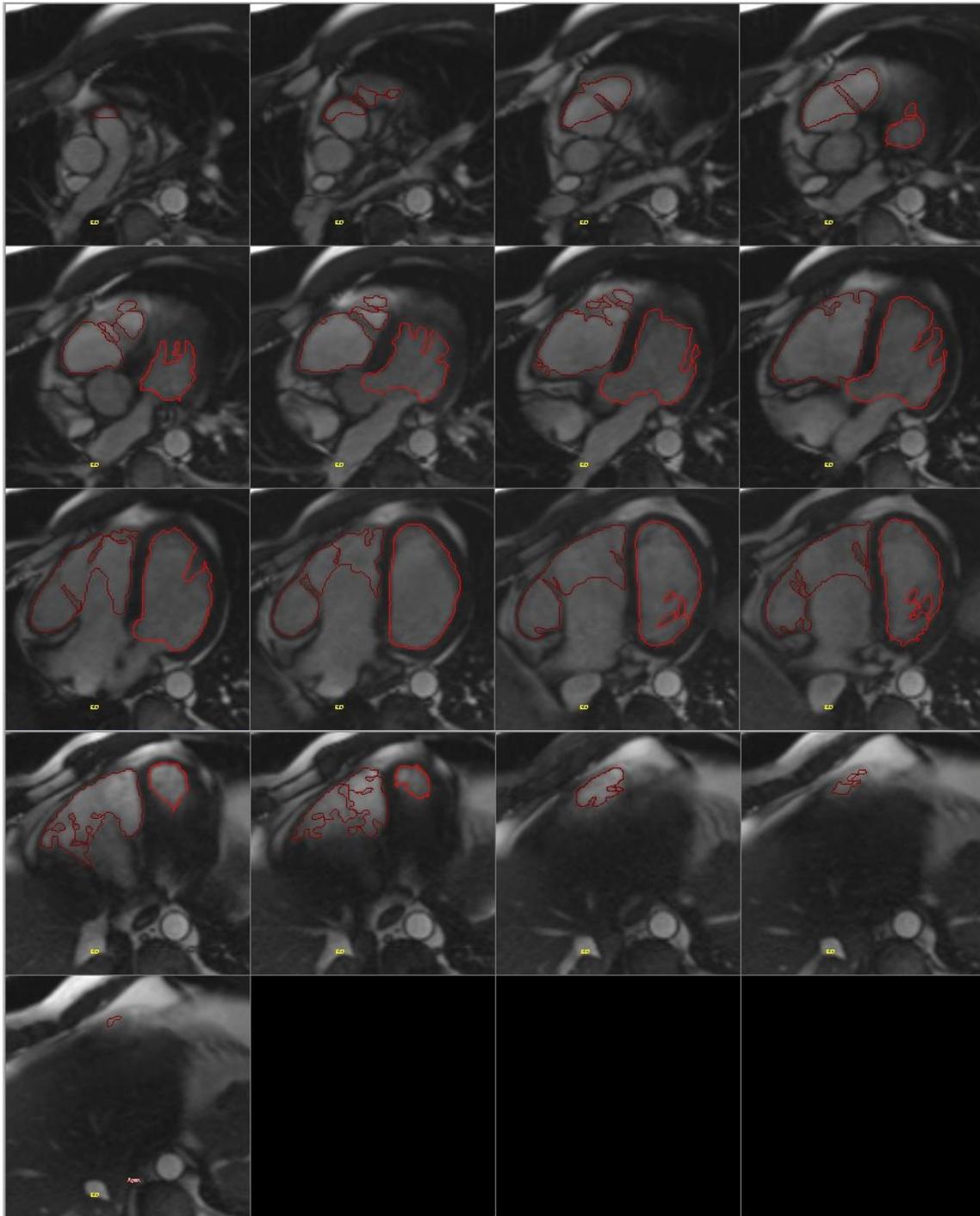


Abbildung 10: axiale Darstellung der End-Diastole des linken und rechten Ventrikels

4 Ergebnisse

4.1 Untersuchungskollektiv

Die Patienten mit Ebstein-Anomalie, waren im Durchschnitt 39 ± 19 Jahre alt, vier von Ihnen waren weiblichen und sechs männlichen Geschlechts. Bei der Korrekturoperation war der jüngste Patient 6 Jahre alt und der älteste 70 Jahre. Der Mittelwert lag hier bei 38,5 Jahren mit einer Standardabweichung von 19,4 Jahren.

Die cMRT fand durchschnittlich $2,6\pm 2,4$ Monate präoperativ und $8,9\pm 6,4$ Monate postoperativ statt (im Mittel lagen $13\pm 8,2$ Monate zwischen den Untersuchungen). Der CPET wurde im Schnitt $5,5\pm 4,4$ Monate präoperativ und $9,5\pm 4,9$ Monate postoperativ durchgeführt (die Zeitspanne zwischen prä- und postoperativer Untersuchung betrug $14,7\pm 7,3$ Monate).

Von den 10 r-TOF-Patienten waren 5 weiblich und 5 männlich, das Durchschnittsalter lag bei 20 ± 7 Jahren. Zum Zeitpunkt der Re-Operation waren die Patienten im Durchschnitt $17,1\pm 7,7$ Jahre alt, der jüngste Patient wurde im Alter von 3 Jahren der älteste Patient im Alter von 30 Jahren operiert.

Die cMRT wurde $2,7\pm 2,1$ Monate präoperativ und $11,6\pm 7$ Monate postoperativ durchgeführt, der durchschnittliche Zeitraum zwischen den Untersuchungen betrug $14,3\pm 6,3$ Monate. Der CPET fand $3,5\pm 2,4$ Monate präoperativ und $13,6\pm 4,8$ Monate postoperativ statt, der durchschnittliche Zeitraum zwischen prä- und postoperativer Untersuchung lag bei $17,3\pm 7,6$ Monaten.

4.2 Pulmonale Regurgitation

Die Regurgitation über die Pulmonalklappe in der rTOF-Gruppe und die Insuffizienz der Trikuspidalklappe in der Morbus Ebstein Gruppe konnten durch die Operation bis auf ein Minimum gesenkt oder komplett beseitigt werden. Eine signifikante Senkung der prozentualen Regurgitationsfraktion konnte im cMRT in beiden Gruppen festgestellt werden (rTOF $p = < 0,01$; Ebstein $p = < 0,01$).

Bei einer präoperativen prozentualen Regurgitationsfraktion von $46,4 \pm 6\%$ in der rTOF-Gruppe, konnten die Werte postoperativ auf $5,3 \pm 10\%$ reduziert werden (Abbildung 11).

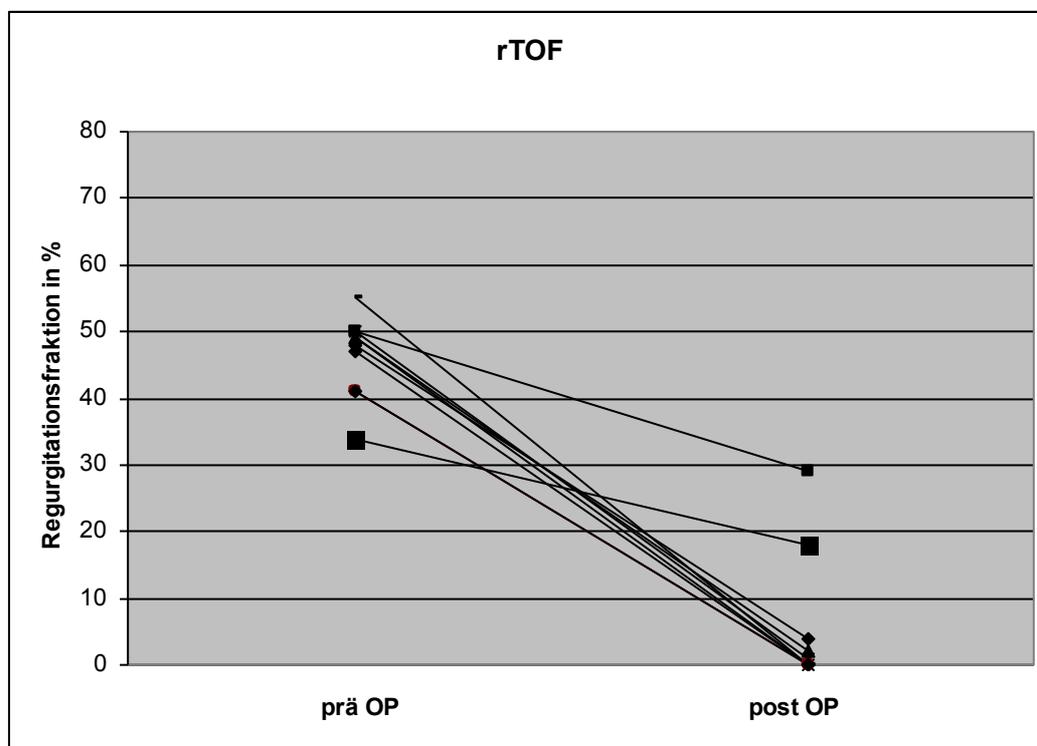


Abb. 11: Prozentuale Darstellung der Regurgitationsfraktion über die Pulmonalklappe bei rTOF-Patienten vor und nach Pulmonalklappenersatz.

Das Kollektiv der Ebstein-Patienten zeigte ebenfalls eine deutliche Reduktion der Regurgitationsfraktion über der Trikuspidalklappe von $55,8 \pm 17\%$ auf $4,9 \pm 11,6\%$ postoperativ (Abbildung 12).

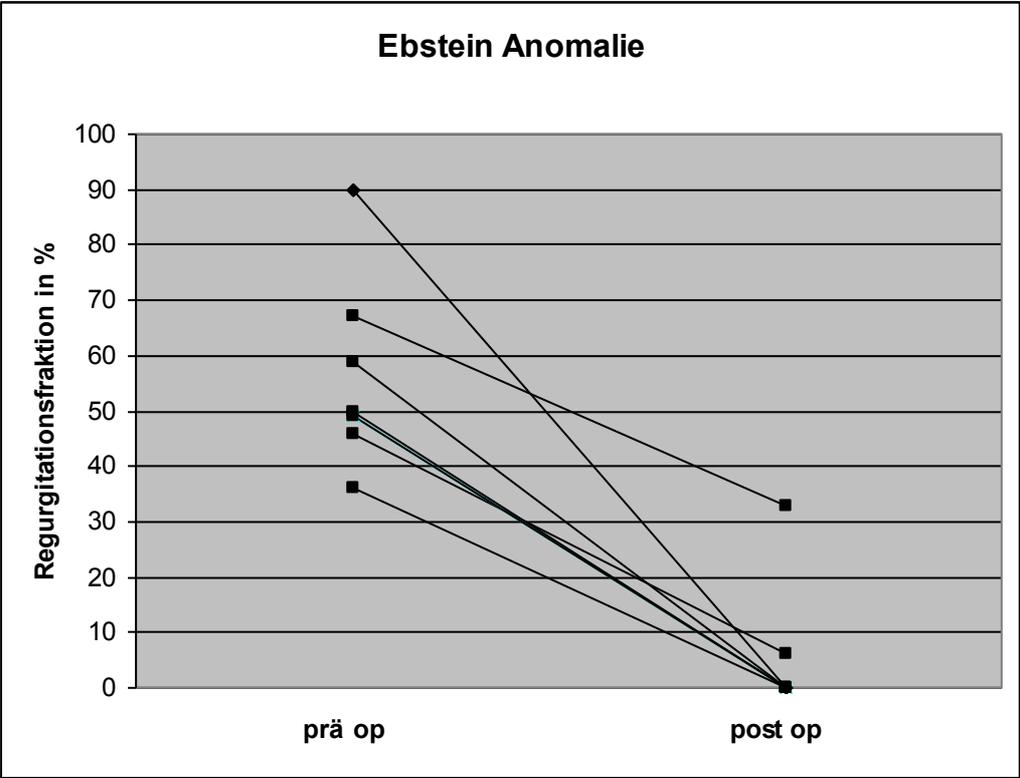


Abb. 12: Prozentuale Darstellung der Regurgitationsfraktion über die Trikuspidalklappe bei Ebstein-Patienten vor und nach Trikuspidalklappenkorrektur bzw. -ersatz.

4.3 Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen

Die Messung des enddiastolischen rechtsventrikulären Volumens, nach dem chirurgischen Klappenersatz bzw. der Klappenkorrektur, zeigte sowohl bei den rTOF-Patienten als auch bei den Patienten mit Ebstein'scher Anomalie signifikant gesenkte Volumina (p r-TOF= .005, p Ebstein = .007).

In der Gruppe mit rTOF-Patienten sank der RVEDVI von im Mittel 174 ± 30 ml/m² präoperativ auf 120 ± 24 ml/m² postoperativ (Abbildung 13).

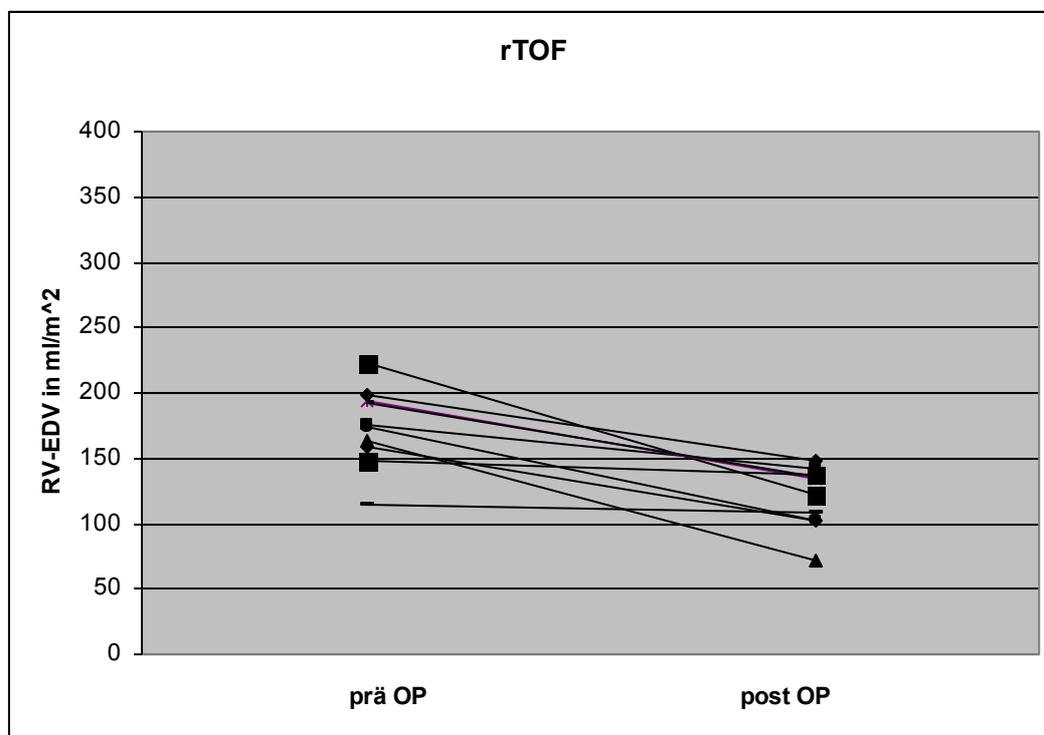


Abb. 13: Die rechtsventrikulären enddiastolischen Volumina in Bezug auf die Körperoberflächen, vor und nach Pulmonalklappenersatz bei Patienten mit rTOF.

Im Kollektiv der operativ behandelten Ebstein-Patienten reduziert sich das RVEDV von durchschnittlich 190 ± 83 ml/m² auf 121 ± 60 ml/m² (Abbildung 14).

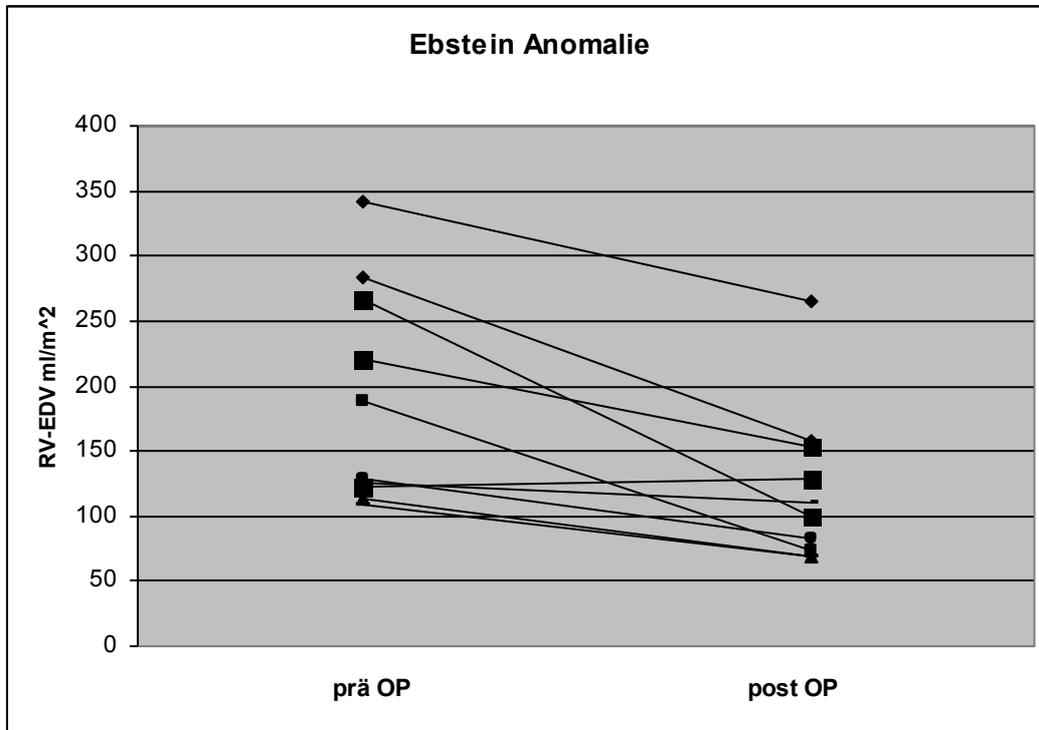


Abb. 14: Die rechtventrikulären enddiastolischen Volumina in Bezug auf die Körperoberfläche, bei Ebstein-Patienten prä- und postoperativ.

Von den 20, in die Studie eingeschlossenen Patienten, zeigen 16 ein gesenktes RVEDV nach der Klappenoperation.

4.4 Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion

Die Untersuchung der prozentualen rechtsventrikulären Ejektionsfraktion erbringt in der Gruppe der Ebstein-Patienten eine signifikante Senkung der Ejektionsfraktion von $51\pm 7\%$ vor der Klappenoperation auf $40\pm 14\%$ postoperativ ($p=0,011$) (Abbildung 15).

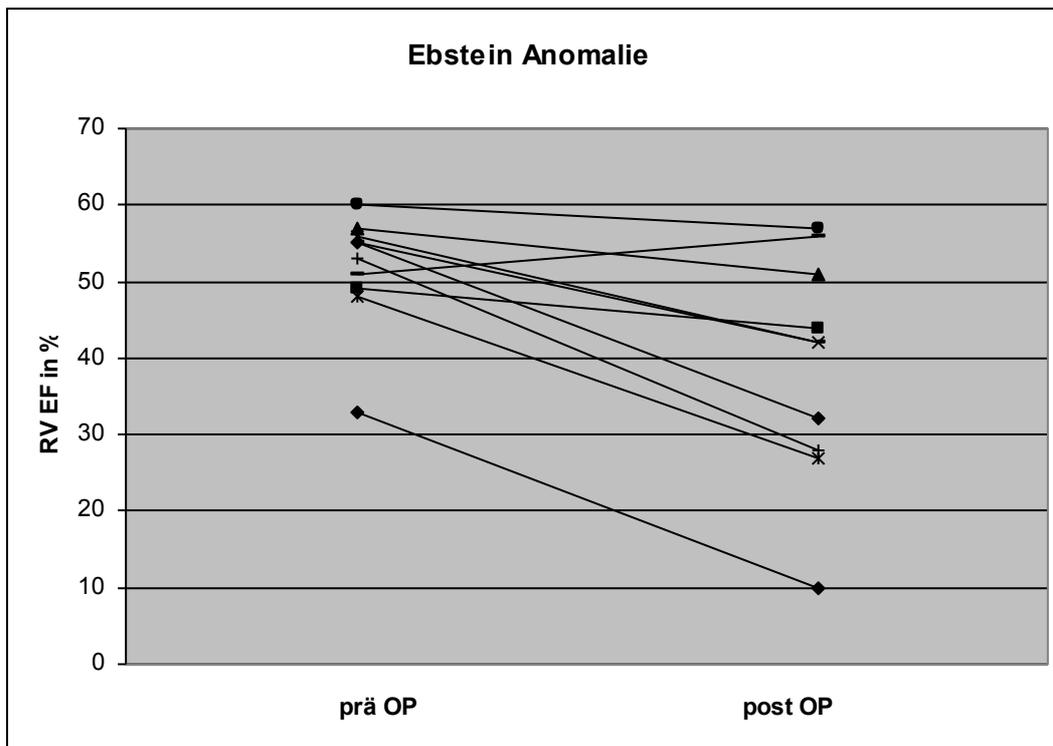


Abb. 15: Darstellung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion in %, bei Patienten mit Ebstein-Anomalie nach operativer Korrektur bzw. Ersatz der Trikuspidalklappe.

Diesbezüglich sind in der rTOF-Gruppe keine signifikante Änderungen zu beschreiben, hier bleibt die RV EF(%) mit $45\pm 9\%$ präoperativ und $44\pm 7\%$ nach Korrektur weitgehend unverändert ($p=0,385$). (Abbildung 16).

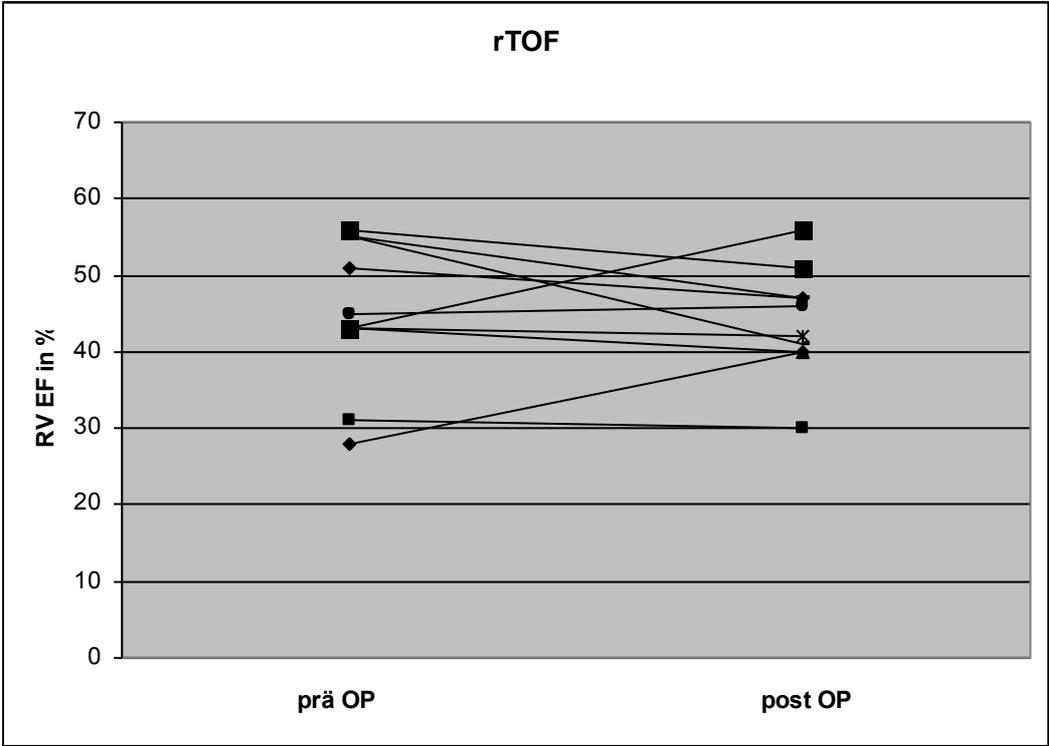


Abb 16: Darstellung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion in %, bei rTOF-Patienten vor und nach operativem Pulmonalklappenersatz.

4.5 Rechtventrikulärer Schlagvolumenindex

Der präoperative rechtsventrikuläre Schlagvolumenindex beträgt in der rTOF-Gruppe $77,6 \pm 22 \text{ ml/m}^2$, postoperativ zeigt die Messung ein durchschnittliches Volumen von $50,9 \pm 13 \text{ ml/m}^2$ ($p \leq 0,01$) (Abbildung 17).

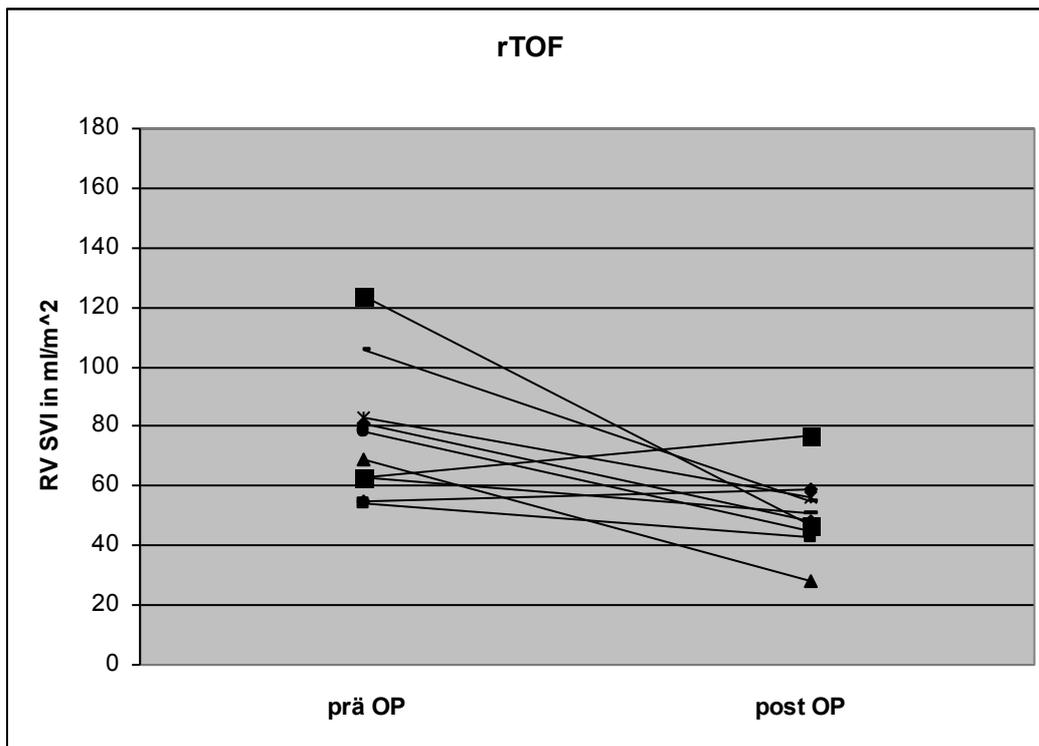


Abb 17: Rechtsventrikuläre Schlagvolumina bezogen auf die Körperoberfläche, der rTOF-Patienten vor und nach Pulmonalklappenersatz.

In der Ebstein-Gruppe kann eine noch stärkere Reduktion des Schlagvolumenindex im cMRT gemessen werden hier nimmt das Volumen von $94 \pm 33 \text{ ml/m}^2$ auf $44,4 \pm 12 \text{ ml/m}^2$ postoperativ ab ($p= 0,12$); (Abbildung 18).

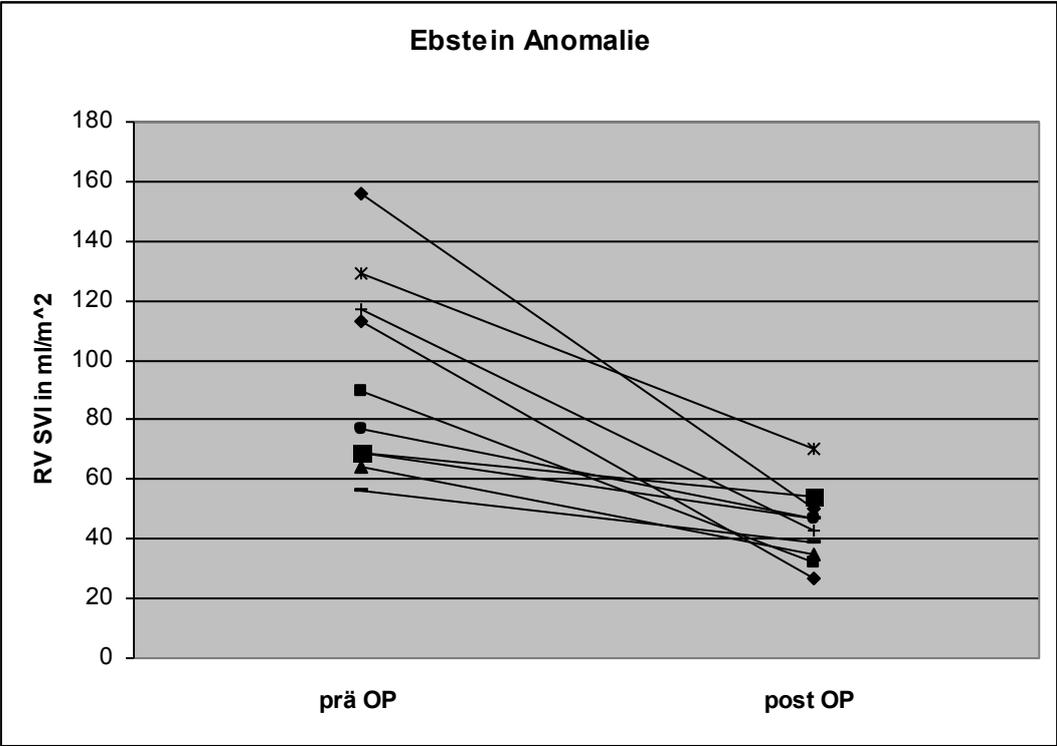


Abb. 18: Rechtventrikuläre Schlagvolumina bezogen auf die Körperoberfläche bei Ebstein-Patienten vor und nach Trikuspidalklappenkorrektur bzw. -ersatz.

4.6 Maximale Sauerstoffaufnahme

Die Messung des Peak VO₂ im CPET zur Bestimmung der aeroben Leistungsfähigkeit wird in beiden Gruppen bei allen 20 Patienten durchgeführt. Weder in der Ebstein- noch in der rTOF-Gruppe ist eine signifikante Steigerung der Peak VO₂ Werte messbar.

Im Kollektiv der rTOF-Patienten steigt der Peak VO₂ minimal von 29,8±7 ml/kg/min präoperativ auf 30,2±7 ml/kg/min postoperativ (p= 0,540) (Abbildung 19).

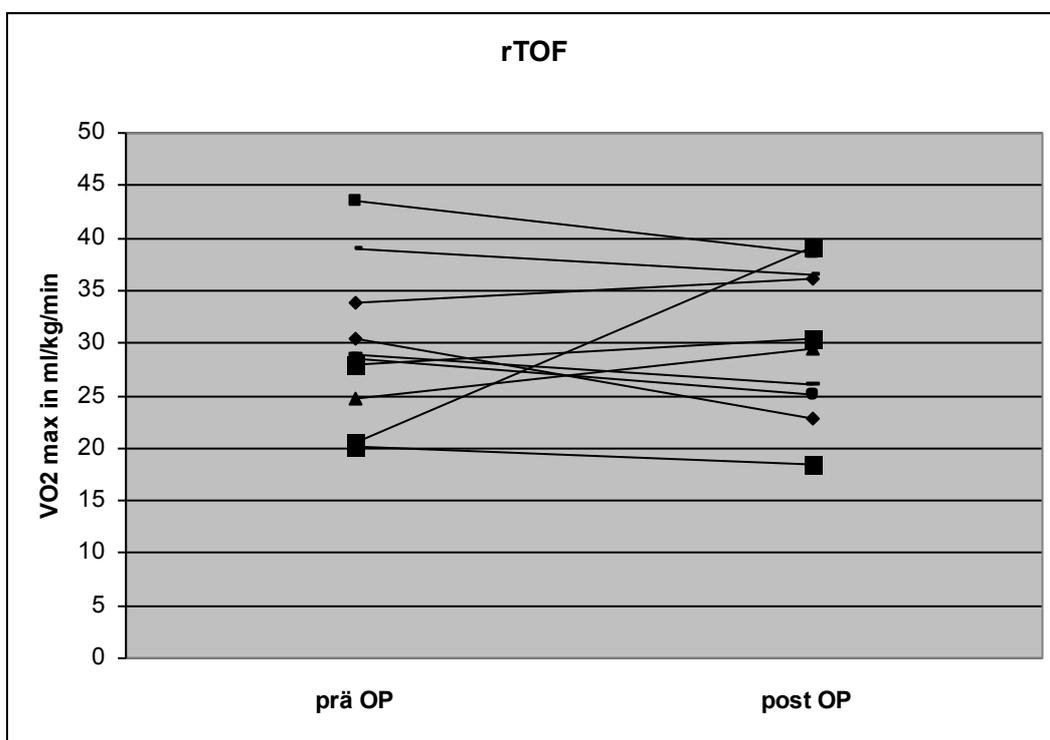


Abb. 19: Darstellung der maximalen Sauerstoffaufnahme der rTOF-Patienten vor und nach Pulmonalklappenersatz.

Der Peak VO₂ steigt in der Gruppe der Ebstein-Patienten marginal stärker an, von anfänglich 20,6±4,8 ml/kg/min auf 22±7,5 ml/kg/min postoperativ (p = 0.385) (Abbildung 20).

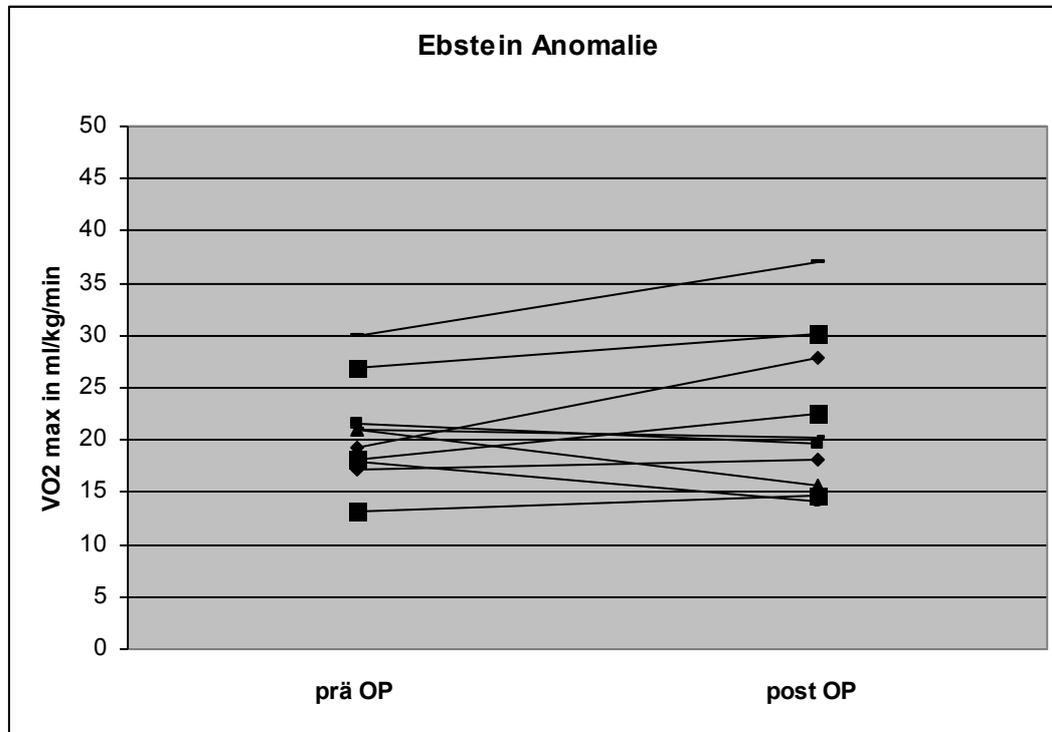


Abb. 20: Darstellung der maximalen Sauerstoffaufnahme der Patienten mit Ebstein-Anomalie vor und nach operativer Trikuspidalklappenkorrektur bzw – ersatz.

Tabelle 2 cMRT und CPET Messdaten der Ebstein- und rTOF-Patienten

	rTOF n=10			Ebstein n=10		
	pre-op	post-op	p-value	pre-op	post-op	p-value
RVEDVI (ml/m²)	174±30	120±24	<0.01	190±83	121±60	<0.01
RVEF (%)	45±9	44±7	0.39	51±7	40±14	0.01
RVSVI (ml/m²)	77,6±22	50.9±13	<0.01	94±33	44.4±12	0.12
Regurgitationsfraktion (%)	46.4±6	5.3±10	<0.01	55.8±17	4.9±12	<0.01
VO₂ max (ml/kg/min)	29.8±7	30.2±7	0.54	20.6±5	22±8	0.39

Werte in mean ± SD oder n(%)

5 Diskussion

Sowohl Patienten mit Ebstein'scher Anomalie wie auch Patienten mit Fallot'scher Tetralogie, nach initialer Korrekturoperation, weisen eine Volumenbelastung des rechten Ventrikels auf. Im Falle der Ebstein-Patienten aufgrund einer Trikuspidalklappeninsuffizienz sowie einer inkompetenten Pulmonalklappe nach primärem chirurgischen Eingriff bei Fallot-Patienten. Unter körperlicher Belastung und tachykardem Herzrhythmus verkürzt sich die Diastole zugunsten der Systole. Wir nehmen daher an, dass die Relevanz der Trikuspidalklappeninsuffizienz unter Belastung zunimmt und die Patienten in größerem Ausmaß in Ihrer körperlichen Belastbarkeit eingeschränkt sind. Die Regurgitation über die inkompetente Pulmonalklappe sollte laut unserer Hypothese unter Belastung aufgrund der verkürzten Diastole eher abnehmen. Daher erwarten wir eine signifikante Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit in der Ebstein Gruppe nach Herzklappenoperation. Patienten mit Fallot'scher Anomalie werden nach oben beschriebener Annahme in Bezug auf die maximale Belastbarkeit in geringerem Maße profitieren.

Unsere Ergebnisse zeigen in beiden Gruppen nach dem operativen Eingriff, dass das RVEDV signifikant reduziert ist (rTOF $p=0,005$; Ebstein $p=0,007$), da die Regurgitationsfraktion über die Pulmonalklappe und Trikuspidalklappe durch die Operation ebenfalls signifikant gesenkt oder komplett behoben wird (rTOF $p<0,01$; Ebstein $p<0,01$).

Für die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion haben wir nur im Kollektiv der Ebstein-Patienten signifikant gesenkte Werte festgestellt (Ebstein $p=0,011$), bei den Patienten mit rTOF war eine Tendenz zur verringerten Ejektionsfraktion zu beobachten (rTOF $p= 0,385$).

Die cardiopulmonale Belastbarkeit, die im CPET anhand des Peak VO₂ gemessen wird stellt sich in keiner der beiden Gruppen signifikant verbessert dar (rTOF $p=0,540$; Ebstein $p=0,385$).

5.1 Fallot'sche Tetralogie

Alle Patienten in der rTOF-Gruppe sind nach der initialen Korrekturoperation aufgrund einer dominierenden Pulmonalinsuffizienz und bei einem maximalen Gradienten von ≤ 25 mmHg über der Pulmonalklappe mit einem Pulmonalkappenersatz versorgt worden. Des Weiteren liegen von jedem Patienten eine kardiale MRT-Untersuchung und ein CPET prä- und postoperativ vor. Durch die starke Selektion beobachten wir nun ein sehr spezielles Kollektiv.

Patienten, deren Fallot'sche Tetralogie im Kleinkindalter operativ korrigiert wurde zeigen in 87% der Fälle in der Echokardiographie nach der Beseitigung der RVOT-Obstruktion eine pulmonale Regurgitation (Hayes et al. 1993). Der Prozentsatz konnte zwar durch die interventionelle Ballonvalvuloplastie gesenkt werden, jedoch nur marginal (O'Connor et al. 1992).

Diese Volumenbelastung des rechten Ventrikels wird in der Adoleszenz und im jungen Erwachsenenalter gut toleriert (Murphy et al. 1993). Die chronische pulmonale Regurgitation (PR) nimmt über die Zeit zu (Kuehne et al. 2001, Kuehne et al. 2003, Siwek et al. 1985), wie Abbildung 21 (Geva et al. 2011) zeigt und führt im Verlauf zu einer progressiven RV-Dilatation. Als Spätfolgen der rechtsventrikulären Volumenbelastung treten eine verminderte kardiorespiratorische Belastbarkeit, eine verschlechterte RV-Funktion, ein höheres Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und den Plötzlichen Herztod auf (Tsang et al. 2010, Carvalho et al. 1992, Gatzoulis 2000, Geva et al. 2004, Murphy et al. 1993).

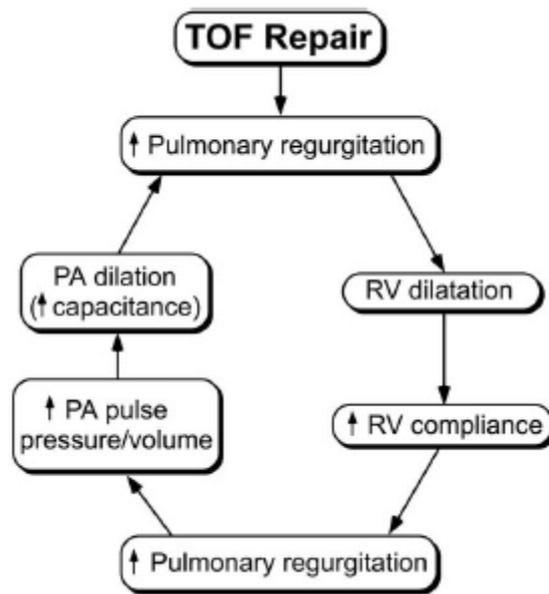


Abb 21: Einige Faktoren die das Fortschreiten der pulmonalen Regurgitation nach der Korrektur der TOF beeinflussen (Geva et al. 2011)

Aktuell wird diskutiert wann der richtige Zeitpunkt für den Pulmonalklappenersatz ist, ob der chirurgische Klappenersatz oder die perkutane Pulmonalklappenimplantation angewandt werden und welche objektiven Parameter hilfreich sein können, den richtigen Zeitpunkt für den Eingriff zu bestimmen.

Die Studien von Dave et al, Warner et al und Frigiola et al. weisen nach, dass eine frühe Pulmonalklappenimplantation direkt mit einem besseren Outcome nach der Operation zusammen hängt. Man geht davon aus, dass der rechte Ventrikel bei chronischer PR nach einem längeren Zeitraum und starker Dilatation irreversibel geschädigt wird. Der frühe Eingriff führt zu normalen RV-Größe, -Volumina und -Funktion, weniger Arrhythmien und verbesserter kardiopulmonaler Belastbarkeit (Frigiola et al. 2008, Dave et al. 2005).

Conte et al. belegen das Patienten mit einer lang andauernden PR-Exposition keinen großen Vorteil durch einen Pulmonalklappenersatz (PKE) haben in Bezug auf die RV-Funktion (Conte et al. 1999).

Es konnte bislang aber nicht bewiesen werden, dass die frühe Pulmonalklappenimplantation bei relevanter PR ein verbessertes Langzeitüberleben bewirkt.

Unsere Studie hat gezeigt, dass nach Implantation eines Pulmonalklappenconduits die PRF signifikant gesenkt bzw. aufgehoben ist.

Sowohl Coats et al. als auch Wessel et al. bestätigen eine negative Korrelation zwischen der PR und der RV-Funktion, wie auch zwischen der PR und der kardiopulmonalen Belastbarkeit (Coats et al. 2007). In einer Studie von Carvalho et al. wird gezeigt, dass Patienten mit stark verminderten VO₂ max Werten signifikant höhere PR-Volumina aufweisen (Carvalho et al. 1992).

In einer prospektiven klinischen Studie von Lurz et al. wurde der Outcome nach perkutanem PKE bei Patienten mit Pulmonalklappenstenose und Patienten mit Pulmonalklappeninsuffizienz verglichen und beurteilt.

Während Patienten mit führender Stenosierung der Pulmonalklappe hinsichtlich der kardiopulmonalen Belastbarkeit und der RVEF profitieren, konnte für die Patienten mit Pulmonalklappeninsuffizienz keine signifikante Verbesserung festgestellt werden. Es wurden 30 Patienten mit Pulmonalklappeninsuffizienz im Alter von 22±11 Jahren die prä- und postoperativ eine cMRT und einen CPET erhalten hatten beobachtet. Zu den Einschlusskriterien zählten ein systolischer Gradient über dem RVOT von < 50 mmHg und eine PRF > 25% im cMRT.

Lurz et al. sehen keinen Zusammenhang zwischen der PRF und der kardiopulmonalen Belastbarkeit der Patienten, da in dieser Studie der VO₂ max nach PKE nicht signifikant verbessert wird (Lurz et al. 2010, Lurz et al. 2011).

Wie in unserer Hypothese beschrieben konnten wir in unserer Untersuchung ebenfalls keine signifikante negative Korrelation zwischen der PRF und der maximalen kardiopulmonalen Belastbarkeit ermitteln.

In den meisten Studien die sich mit Pulmonalklappenersatz nach rTOF beschäftigen, konnten ein signifikant vermindertes RVEDV und RVESV beobachtet werden (Ghez et al. 2007, Frigiola et al. 2008, Coats et al. 2007). Wir haben uns in dieser Studie auf das RVEDVI konzentriert und konnten ebenfalls signifikant geringere Volumina messen als vor dem PKE. In unserem Patientenkollektiv lag das RVEDVI präoperativ im Mittel bei 174±30ml/m². Therrien et al. empfehlen einen PKE bevor das RVEDVI einen Wert von 170ml/m² erreicht (Therrien et al 2000), Dave et al und Frigiola et al. propagieren, dass ein Klappenersatz ab einem RVEDVI von 150ml/m² vorgenommen werden soll (Frigiola et al. 2008).

Sie konnten zeigen das ein früher PKE bei geringgradig dilatierem RV, die RV-Funktion und –Volumina normalisieren kann, wohingegen dies bei Patienten mit

einem RVEDVI $\geq 170\text{ml/m}^2$ nur zu verbesserten Werten, jedoch nicht zur Normalisierung führte.

Somit hat das RVEDVI eine Bedeutung in der präoperativen Planung bezüglich des Zeitpunkts der Operation und der Prognose. Nach der Operation gilt es als Parameter für die Reduktion der Volumenbelastung des RV.

Die prospektive klinische Studie von Frigiola et al. vergleicht ebenfalls die kardiopulmonale Belastbarkeit und die Ventrikelfunktion bei 71 rTOF-Patienten prä- und postoperativ anhand eines cMRTs und eines CPETs. Einschlusskriterien bezüglich des RVOT-Gradienten oder dem Grad der PR wurden hier nicht festgelegt, daher können auch Patienten mit stenosierender und insuffizienter Komponente untersucht worden sein. Und es stellt sich die Frage ob die signifikante Verbesserung der RVEF wirklich dem niedrigen RVEDVI geschuldet ist. Unter Belastung zeigt sich allerdings auch hier kein deutlicher Anstieg des VO₂ max (Frigiola et al 2008).

Wir finden, wie im Falle der PRF keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem gesenkten RVEDVI und der kardiopulmonalen Belastbarkeit der Patienten.

Obwohl wir in dieser Untersuchung keine Verbesserung der kardiopulmonalen Belastbarkeit durch die Reduktion der Volumenbelastung des RV feststellen, haben andere Studien gezeigt, dass durch die Volumenreduktion des RV viele Komplikationen, Arrhythmien oder der „Plötzliche Herztod“ vermindert oder vermieden werden können (Dave et al. 2005, Coats et al. 2007, Bouzas et al. 2005)

Man ist sich einig das eine frühe Korrekturoperation nach der Geburt und ein PKE vor der dritten Lebensdekade, bzw. vor irreversibler Schädigung des RV erfolgen sollte, um eine normale Ventrikelfunktion und –volumina zu erzielen (Dave et al. 2005, Tsang et al. 2010, Frigiola et al. 2008, Warner et al. 2003).

Einheitliche Kriterien für die Indikation eines PKE sind bis zum heutigen Tag nicht eruiert worden.

Allerdings gilt es die Vorteile eines frühen PKE gegen die Risiken einer Reoperation abzuwägen, da die Klappenconduits eine begrenzte Funktionsdauer haben (Discigil et al. 2001) und es zum Versagen des Implantats kommen kann welches bei jüngeren Patienten häufiger auftritt (Calderone et al 2000)

Neben dem richtigen Zeitpunkt für den PKE wird aktuell diskutiert ob die Senkung der Volumenbelastung des rechten Ventrikels auch in einer Verbesserung der

kardiopulmonalen Belastbarkeit resultiert. Hierüber existieren zurzeit kontroverse Meinungen. Als Parameter für die ventrikuläre Funktion wird die Ejektionsfraktion und zur Beurteilung der maximalen kardiopulmonalen Belastbarkeit der VO_2 max herangezogen.

Die Untersuchung unseres Patientenkollektivs anhand eines cMRTs und eines CPETs, zeigte weder eine signifikante Senkung der RV-EF noch einen deutlichen Anstieg des VO_2 max.

Unsere Ergebnisse stimmen bezüglich der kardiopulmonalen Belastbarkeit mit Resultaten von Lurz et al., Coats et al. und einigen weiteren Studien überein (Lurz et al. 2011, Coats et al. 2007).

Coats et al. untersuchte 16 rTOF-Patienten vor und nach PKE mit einer cMRT und einem CPET. Er erklärt die ausbleibende Verbesserung der maximalen Belastbarkeit nach PKE damit, dass eine Volumenbelastung des rechten Ventrikels zur Dilatation führt und ihm somit die kontraktile Reserve welche unter Belastung benötigt wird fehle. Dies erklärt laut Coats auch den Unterschied zu Patienten mit Pulmonalklappenstenose hier zeigt sich ein hypertroph verändertes Myokard (Coats et al. 2007).

In unserer Studie führt eine gesenkte Vorlast und Volumenverkleinerung des dilatierten rechten Ventrikels nicht zur signifikanten Senkung der RVEF oder zur Verbesserung der maximalen kardiopulmonalen Belastbarkeit. Unserer Ansicht nach ist die Pulmonalklappeninsuffizienz nicht die limitierende Komponente unter körperlicher Anstrengung, da sich die Diastolendauer verkürzt und das Regurgitationsvolumen abnimmt. Patienten mit relevanter RVOTO zeigen eine signifikante Verbesserung der kardiorespiratorischen Belastbarkeit nach PKE, da die Relevanz der Pulmonalklappenstenose unter Belastung aufgrund der verlängerten Systole steigt (Lurz et al. 2011).

Lurz et al. sehen in der RV-EF einen prädominanten Prädiktor für den VO_2 max bei Patienten mit rTOF und PR (Lurz et al. 2011). Dagegen spricht das in Studien von Frigiola et al. wie auch bei Ghez et al. eine signifikant verbesserte postoperative RV-EF beobachtet wird, der VO_2 max jedoch unverändert bleibt (Frigiola et al. 2008, Ghez et al. 2007).

Frigiola et al. und Ghez et al. schildern einen signifikanten Anstieg der RV-EF nach PKE, Frigola et al. führen dies zurück auf einen frühen PKE im Alter von $\leq 17,5$ Jahren und ein RVEDVI von $\leq 150 \text{ ml/m}^2$ präoperativ (Frigiola et al. 2008, Ghez et al. 2007). Frigiola et al. und Coats et al. fanden ebenfalls eine signifikant bessere Füllung des linken Ventrikels, in Form eines erhöhten LVEDV und eine gesteigerte LV-EF in Ruhe (Frigiola et al. 2008, Coats et al. 2007). Diese Messungen wurden im körperlichen Ruhezustand durchgeführt sie geben Aufschluss über die hämodynamischen Verhältnisse in Ruhe und unter geringer Belastung. Keine Untersuchung konnte einen signifikanten Anstieg des $\text{VO}_2 \text{ max}$ nach PKE bei Patienten mit rTOF und Pulmonalklappeninsuffizienz ermitteln. Einige Studien zeigen eine signifikante Verbesserung der ventilatorischen anaeroben Schwelle (Eyskens et al. 2000) oder der VE/VCO_2 -Slope, ein Parameter für die submaximale Belastbarkeit (Frigiola et al. 2008). Das VE/VCO_2 scheint am besten die alltägliche körperliche Belastung der Patienten darzustellen hat allerdings auch einen hohen prädiktiven Aussagewert in Bezug auf Morbidität und Mortalität bei Patienten mit TOF (Giardini et al. 2007).

Wir sehen in der PR nicht den wesentlichen Grund für die verminderte kardiorespiratorische Belastbarkeit. Unter Belastung steigt die Herzfrequenz auf Kosten der Diastole an und der venöse Rückfluss zum Herzen nimmt außerdem zu was die PR unter Belastung vermindert.

Weitere Faktoren die einen Einfluss auf die Belastbarkeit nach dem PKE haben sind das chirurgische Verfahren, Fehlbildungen der Lungenstrombahn und interventrikuläre Wechselwirkungen (Schumacher 2001).

Zusammenfassend kann der PKE, wenn er früh durchgeführt wird zur Normalisierung der Ventrikelgröße und -volumina führen. In einzelnen Studien zeigte sich auch eine Verbesserung der Ventrikelfunktion (Frigiola et al. 2008, Discigil et al. 2001, Warner et al. 2003) und der submaximalen Belastbarkeit. Bislang konnte allerdings entsprechend unserer Hypothese keine Verbesserung der maximalen kardiorespiratorischen Belastbarkeit festgestellt werden. Das zeigt uns, dass die Pulmonalklappeninsuffizienz nicht der wesentliche limitierende Faktor bezüglich der maximalen kardiopulmonalen Belastbarkeit unter den rTOF Patienten ist. Trotzdem trägt der Klappenersatz zur Verbesserung der submaximalen Belastung und der

subjektiven Belastbarkeit bei. Daher gilt es herauszufinden welche weiteren Faktoren einen Einfluss auf die körperliche Belastbarkeit nach Pulmonalklappenersatz haben. Kardiale MRT-Untersuchungen unter körperlicher Anstrengung könnten Hinweise auf die hämodynamischen Zustände liefern sowie morphologische Unterschiede und Perfusionsänderungen im Myokard aufzeigen.

5.2 Ebstein'sche Anomalie

In dieses Untersuchungskollektiv wurden Patienten mit einer angeborenen Ebstein'schen Anomalie, die 0,4% – 1% der angeborenen Herzfehler ausmacht, eingeschlossen. Alle Patienten unterzogen sich einer prä- sowie post-operativen kardialen MRT-Untersuchung und CPETs. Studien haben gezeigt, dass ein cMRT bei Patienten mit Ebstein'scher Anomalie gut geeignet ist die RV-Größe und -Funktion zu beurteilen (Yalonetsky et al. 2011, Tobler et al. 2011).

Eine RVOTO mit einem Gradienten >25 mmHg sowie Zeichen einer Trikuspidalklappenstenose waren Ausschlusskriterien. Daher betrachten wir nun ein sehr stark selektiertes Kollektiv an dem wir die RV-Funktion und die kardiopulmonale Belastbarkeit vor und nach Trikuspidalklappenersatz bzw. –korrektur beurteilen.

Die Ebstein'sche Anomalie beschreibt häufig eine Deformität der Trikuspidalklappensegel und Verlagerung der Klappe nach apikal, daraus resultiert eine Insuffizienz der Trikuspidalklappe, sowie ein verkleinerter funktioneller rechter Ventrikel. Die Volumenbelastung führt zur Dilatation des rechten Herzens. Durch die inkompetente Klappe fließt ein Großteil des RVSV retrograd in das rechte Atrium (Pingpong-Effekt). Aufgrund des geringen pulmonalen Blutflusses zeigen die Patienten präoperativ eine verminderte arterielle Sauerstoffsättigung und eine reduzierte kardiopulmonale Belastbarkeit (Barber et al. 1985, MacLellan-Tobert et al 1997). Wir nehmen an das die Lungenperfusion unter Belastung weiter abnimmt, da die verlängerte Systolendauer ein erhöhtes Regurgitationsvolumen über die Trikuspidalklappe bewirkt und somit einen erheblichen Anteil an der verminderten Leistungsfähig der Patienten hat. Häufig bestehende ASD's verschlechtern die Oxygenierung des sauerstoffarmen Blutes zusätzlich. Außerdem treten nicht selten Herzrhythmusstörungen auf, speziell supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen (Danielson et al. 1992), sowie zusätzliche kardiovaskuläre Fehlbildungen bei ca. 40% der Patienten (Correa-Villasenor et al. 1994).

Aktuell wird diskutiert ob Patienten mit einer Ebstein'schen Anomalie von einer Trikuspidalklappenoperation hinsichtlich der kardiopulmonalen Belastbarkeit und rechtsventrikulären Funktion profitieren. Des Weiteren sind Parameter mit

prädiktivem Wert bezüglich der postoperativen kardiopulmonalen Belastbarkeit von Interesse.

Wir zeigen nun in dieser Studie erstmals prä- und postoperative cMRT-Messungen der RV-Volumina sowie der RV-Funktion und korrelieren diese mit der Auswertung der CPET-Werte bei Patienten mit Ebstein'scher Anomalie nach Trikuspidalklappenoperation.

Durch die operative Korrektur der Trikuspidalklappeninsuffizienz und die damit verbundene Verminderung der Volumenbelastung, wurde das RVEDV signifikant von 190 ± 83 ml/m² auf 121 ± 60 ml/m² gesenkt, dies spiegelt sich auch in einer signifikanten Reduktion der TVR wider.

Des Weiteren beobachteten wir postoperativ eine signifikant verminderte RVEF, aufgrund der deutlich gesenkten Volumenbelastung durch die kompetente Trikuspidalklappe.

Trotz der signifikant verminderten Regurgitationsfraktion und des dadurch verbesserten anterograden Blutflusses, konnte bezüglich der kardiopulmonalen Belastbarkeit, die in der Spiroergometrie anhand des Vo₂ max dargestellt wird, keine signifikante Verbesserung nach der Operation festgestellt werden.

Tobler et al. haben in einer kürzlich veröffentlichten retrospektiven klinischen Studie bei 27 nicht operierten erwachsenen Morbus Ebstein Patienten in einer cMRT-Untersuchung neue prädiktive Parameter zur Beurteilung der kardiopulmonalen Belastbarkeit untersucht.

Sie konnten zeigen, dass das atrialisierte RVEDV der einzige unabhängige Faktor zur Beurteilung der Schwere der Krankheit ist. Es korreliert präoperativ negativ mit dem VO₂ max, interessant ist es ob diese Korrelation auch in postoperativen cMRTs und CPETs Bestand hat. Außerdem konnten Sie keine Verbindung zwischen dem RVEDV und der RVEF feststellen (Tobler et al. 2013). Dieser Sachverhalt bestätigt sich auch in unseren postoperativen Messungen. Allerdings wurde in der Studie von Tobler et al. nicht beurteilt ob eine Trikuspidalklappenstenose oder eine RVOTO vorlag, somit ist nicht auszuschließen das eine verbesserte körperliche Belastbarkeit durch eine Elimination der Stenose zustande kam.

Wir beobachten eine stark reduzierte RVEF im Vergleich zu den präoperativen Werten die als das Resultat einer kompetenten Trikuspidalklappe und damit reduzierten Vorlast des RVs zu sehen ist. Chauvaud et al. kommt in einer prä- und post-operativ durchgeführten kardialen CT-Untersuchung an 26 Patienten mit Ebstein'scher Anomalie zu gleichen Ergebnissen. Der Schlagvolumenindex nimmt im gleichen Sinne ab. Diese Ergebnisse sprechen für eine deutliche Reduktion der rechtsventrikulären Volumenbelastung und Effektivität der Operation (Chauvaud et al. 2006). Die Untersuchungsergebnisse beschreiben die Hämodynamik in Ruhe, bzw. unter leichter körperlicher Belastung, geben jedoch keine wegweisende Auskunft über die Gradienten, Volumina und Flüsse unter maximaler Belastung.

Unsere Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation im Durchschnitt 39 ± 19 Jahre alt, was bedeutet das Sie über einen sehr langen Zeitraum der erhöhten Volumenbelastung ausgesetzt waren und eine eventuelle irreversible Schädigung des Ventrikelmyokards im Rahmen einer dilatativen Kardiomyopathie nicht auszuschließen ist, sodass auch eine Rechtsherzinsuffizienz einen zusätzlichen Einfluss auf die postoperative Belastbarkeit haben kann.

Außerdem ist der linke Ventrikel präoperativ durch das dilatierte rechte Herz in den begrenzten Abmessungen des Perikards deutlich hypoplastisch und nicht an das erhöhte postoperative Pumpvolumen gewöhnt (Tobler et al. 2013).

Daliento et al. beschreiben schon bei Neugeborenen eine Fibrose des gesamten Herzmuskels (Daliento et al. 1997).

Dies wirft die Frage auf ob der chirurgische Eingriff im Hinblick auf eine normale postoperative RV-Funktion, eine normale kardiorespiratorische Belastbarkeit und Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen nicht zu spät durchgeführt wird (Brown et al. 2008)?

MacLellan-Tolbert et al. zeigten eine negative Korrelation zwischen der präoperativen Herzgröße und dem postoperativen VO₂ max (MacLellan-Tobert et al. 1997). Silver et al. beschreibt postoperativ einen verbesserten Cardiac Index und interpretiert dies als Verbesserung der linksventrikulären Funktion, auch unsere Studie zeigt eine gestiegene LVEF in 5 der 10 Patienten in Ruhe. Unter Belastung scheinen die oben diskutierten Parameter keinen Bestand zu haben (Silver et al. 1984).

Brown et al. sieht eine Lungenfunktionsstörung und ein abnormales Lungenwachstum als weitere Ursache (Brown et al. 2008). Trojnarska et al. widersprechen dem, sie konnten bei nicht operierten Patienten keine signifikanten Unterschiede bezüglich einer Ventilationsstörung in der Lungenfunktion gegenüber den Kontrollen feststellen (Trojnarska et al 2006). In zukünftigen Studien kann zur weiteren Abklärung von morphologischen pulmonalen Veränderungen eine Bodyplethysmographie die Frage nach einer Diffusionsstörung klären.

Viele Studien berichten des Weiteren über eine signifikante Verbesserung des klinischen Status nach der Korrektur Operation (Quaegebeur et al. 1991, Boston et al. 2006, Da Silva et al. 2007, Palmen et al. 2008). Ungefähr 90% der Patienten werden postoperativ in die NYHA-Klasse I oder II eingestuft. Die NYHA-Klassifikation beruht auf der subjektiven Einschätzung des klinischen Zustandes durch den Patienten. Fratz et al. belegten, dass die NYHA-Klasse nicht mit der objektiven kardiopulmonalen Belastbarkeit von Jugendlichen und Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern korreliert.

Trotz der postoperativ signifikant reduzierten TRF, die präoperativ unter Belastung laut unserer Hypothese deutlich an Relevanz gewinnt, konnten in dem von uns beobachteten Kollektiv kein signifikanter Anstieg der maximalen kardiopulmonalen Belastbarkeit (VO₂ max) festgestellt werden.

Chen et al. beobachtet in 95% der operierten Patienten keine Limitationen in der kardiopulmonalen Belastbarkeit. Palmen et al. vergleicht ebenfalls die prä- und postoperative kardiopulmonale Belastbarkeit bei 28 Patienten, im Mittel 10 Jahre nach der Trikuspidalklappenrekonstruktion. Er findet ebenfalls eine signifikant verbesserte Belastbarkeit postoperativ und begründet diese mit der Reduktion der TVR. Eine Normalisierung des VO₂ max trat in keinem der Fälle auf. Hier ist allerdings anzumerken dass im Vorhinein keine Stenosierung der Trikuspidalklappe und des RVOT ausgeschlossen wurde. Es ist folglich wie bereits oben erwähnt nicht auszuschließen, dass die Verbesserung des VO₂ max durch die Elimination der Stenose bedingt ist (Chen et al. 2004).

Eine verlängerte Belastungsdauer und ein signifikant verbesserter VO₂ max wurden auch von Driscoll et al. beobachtet. Er führt diesen jedoch im Wesentlichen auf den

Verschluss des ASDs und die damit verbundene bessere Oxygenierung des Blutes zurück und nur zu einem kleineren Anteil auf die kompetente TK und den erhöhten pulmonalen Blutfluss. Hier ist allerdings zu erwähnen das lediglich 4 Patienten einen prä- und postoperativen CPET absolvierten und daher eine klare Aussage nur schwer zu treffen ist (Driscoll et al. 1988).

Diese Ergebnisse stimmen überein mit den Messungen von Müller et al. Sie beobachteten entsprechend unserer Hypothese in einer longitudinalen Studie an 21 Ebstein-Patienten vor und nach Trikuspidalklappenoperation, einen signifikanten Anstieg der maximalen kardiopulmonalen Belastbarkeit. Es zeigte sich ein wesentlicher Anstieg des VO_2 max um mehr als 9 Prozent, wie auch eine signifikante Verbesserung der VE/V_{CO_2} . Dieser Quotient beschreibt die submaximale Belastbarkeit des Patienten und ist ein guter Parameter für die Belastungsfähigkeit im alltäglichen Leben. Wodurch sich auch die signifikant verbesserten Einstufungen der Patienten in der NYHA-Klassifikation erklären (Müller et al. 2011). Wie auch in unserem Kollektiv wurden bestehende ASDs und PFOs bereits in vorhergehenden Eingriffen verschlossen oder aber in selber Sitzung behandelt. Ob die signifikante Verbesserung der kardiopulmonalen Belastbarkeit ein Resultat der Herzklappenoperation oder des ASD-Verschlusses ist lässt sich letztlich nicht klären.

Unsere Daten zeigen signifikant verbesserte Werte der TRF und des RVEDV unter Ruhebedingungen in der cMRT-Messung und einen tendenziellen Anstieg des VO_2 max. Wir konnten in der aktuellen Studie keinen signifikanten Anstieg der maximalen kardiopulmonalen Belastbarkeit beschreiben, das ist in erster Linie dem hochselektierten Patientengut und der damit sehr geringen Fallzahl geschuldet. Daher ist es erstrebenswert größere Patientenpopulationen zu untersuchen mit einem multizentrischen, prospektiven Studiendesign und klar festgelegten Studienprotokollen bezüglich der MRT- und CPET-Messwerte. Des Weiteren sollten cMRT-Untersuchungen unter Belastung erfolgen und Aufschluss über die Volumetrie, die Gradienten über den Herzklappen und dem RVOT sowie der Ventrikelfunktion unter körperlicher Anstrengung geben. Außerdem gilt es präoperativ Parameter zu bestimmen die uns eine Aussage über die postoperative Belastbarkeit treffen lassen.

Anhand unserer Untersuchungen konnten wir keine Korrelation zwischen der RVEF und dem VO_2 max feststellen, weder prä- noch postoperativ. Hierin decken sich

unsere Ergebnisse mit denen von Tobler et al. (Tobler et al 2013), was wie bereits oben beschrieben auf die geringe Fallzahl unserer Untersuchung zurückzuführen ist, da in größeren Kollektiven wie bei Müller et al. signifikante Verbesserungen der maximalen kardiorespiratorischen Belastbarkeit nachgewiesen werden konnten.

Unsere Ergebnisse zeigen des Weiteren, dass die maximale kardiale Belastbarkeit von mehreren Faktoren abhängig ist, auch eine Herzinsuffizienz, die Entwicklung der Lungenstrombahn und der Links-Rechts-Shunt beeinflussen das postoperative Ergebnis, neben der Reduktion der Volumenbelastung.

5.3 Ebstein versus rTOF

Die Volumenbelastung des rechten Ventrikels aufgrund einer Klappeninsuffizienz weisen Patienten die mit einer Ebstein'schen Anomalie geboren wurden, wie auch Patienten mit einer Fallot'schen Fehlbildung nach initialer Korrekturoperation auf. Erstere haben von Geburt an eine inkompetente Trikuspidalklappe, unter den Fallot-Patienten entsteht die insuffiziente Pulmonalklappe durch die operative Behebung der RVOTO. Unter körperlicher Belastung und tachykardem Herzrhythmus verkürzt sich die Dauer der Diastole zugunsten der Systole. Wir nehmen daher an, dass die Relevanz der Trikuspidalklappeninsuffizienz unter Belastung zunimmt und die Patienten in größerem Ausmaß in Ihrer körperlichen Belastbarkeit eingeschränkt sind. Die Regurgitation über die inkompetente Pulmonalklappe sollte laut unserer Hypothese unter Belastung aufgrund der verkürzten Diastole eher abnehmen. Daher erwarteten wir eine signifikante Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit in der Ebstein Gruppe nach Herzklappenoperation. Patienten mit Fallot'scher Anomalie werden nach oben beschriebener Theorie in Bezug auf die maximale Belastbarkeit in geringerem Maße oder gar nicht profitieren.

Vor der Herzklappenoperation sehen wir in unserer Studie in beiden Gruppen pathologisch vergrößerte rechte Ventrikel. Durch eine Klappenkorrektur bzw. einen – ersatz wird in beiden Kollektiven eine kompetente Klappe geschaffen. Unsere Untersuchung belegt, dass postoperativ in beiden Gruppen die Regurgitationsfraktion und der RVEDVI signifikant gesenkt werden konnten. Durch die verminderte Vorlast nimmt das Ventrikelvolumen also deutlich ab. Im Fall der Ebstein-Patienten lagen präoperativ deutlich ausgeprägtere dilatative Veränderungen des RVs vor.

Die bereits präoperativ verringerte RVEF zeigte eine leicht sinkende Tendenz unter den Fallot-Patienten, während wir im Kollektiv der Ebstein-Patienten eine signifikante Senkung der RVEF postoperativ beobachten konnten. Wir führen dieses Ergebnis auf die Reduktion der Regurgitation über die Trikuspidal- bzw Pulmonalklappe sowie den Verschluss des ASDs zurück.

Dieser Sachverhalt spiegelt sich auch in der signifikanten Verbesserung der subjektiven Einschätzung der Leistungsfähigkeit anhand der NYHA-Klassifikation

wider, welche in beiden Kollektiven beobachtet wurde (Boston et al. 2006, Frigiola et al. 2008). Ebenso belegten Müller et al. und Frigiola et al. für Ebstein- wie auch für Fallot-Patienten eine Verbesserung der submaximalen kardiopulmonalen Belastbarkeit, welche die Anforderungen des alltäglichen Lebens gut reflektiert (Frigiola et al. 2008, Müller et al. 2011).

Bezüglich der maximalen körperlichen Belastbarkeit erwarteten wir aufgrund der höheren Relevanz der Trikuspidalklappeninsuffizienz unter Belastung eine signifikante Verbesserung. Dagegen nimmt die Bedeutung der Pulmonalklappeninsuffizienz mit zunehmender Belastung ab, aufgrund der verkürzten Diastole, daher war hier keine ausgeprägte Steigerung zu erwarten.

Wir konnten in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied bezüglich des VO_2 max zwischen der Ebstein-Gruppe und der Fallot-Gruppe nach Klappenersatz- bzw. Rekonstruktion und Verschluss eines atrialen Shunts feststellen. Unter maximaler kardiopulmonaler Belastung scheint keine adäquate Auswurfleistung des rechten Ventrikels gewährleistet zu sein, da weder in der Ebstein- noch in der Fallot-Gruppe eine signifikante Verbesserung des VO_2 max postoperativ zu beschreiben ist.

Ein weiterer Grund warum die Signifikanz verfehlt wurde stellt die geringe Patientenanzahl pro Gruppe dar, da Patienten mit einer stenosierenden Komponente des Klappenvitiums nicht in die Studie eingeschlossen wurden und aufwendige Vor- und Nachuntersuchungen notwendig waren.

Wir sehen dass es in keiner der beiden Gruppen eine negative Korrelation des VO_2 max mit der RVEF gibt. Arbeiten die sich ausschließlich mit Ebstein-Patienten beschäftigten konnten bei größeren Patienten-Kollektiven postoperativ einen signifikant verbesserten VO_2 max zeigen.

Unsere Ergebnisse zeigen des Weiteren, dass die maximale kardiale Belastbarkeit von mehreren Faktoren abhängig ist, auch eine Herzinsuffizienz, die vorbestehende dilatative Kardiomyopathie, die Entwicklung der Lungenstrombahn und der Links-Rechts-Shunt beeinflussen das postoperative Ergebnis, neben der Reduktion der Volumenbelastung.

Nach unserem Wissen ist dies die erste Studie, die vergleichend die rechts ventrikuläre Funktion und die kardiopulmonale Belastbarkeit bei Fallot-Patienten

nach Pulmonalklappenersatz mit Ebstein-Patienten nach
Trikuspidalklappenkorrektur bzw. -ersatz untersucht.

6 Zusammenfassung

Unsere Studie hat gezeigt, dass weder rTOF-Patienten nach Pulmonalklappenersatz noch Ebstein-Patienten nach Trikuspidalklappenersatz oder –rekonstruktion eine signifikante Verbesserung der maximalen kardiopulmonalen Belastbarkeit aufweisen.

7 Limitationen

Aufgrund der speziellen Fragestellung bei Patienten mit selten auftretenden Krankheitsbildern, jeweils zwei prä- und post-operativen Untersuchungen, die nicht routinemäßig durchgeführt werden als Einschlusskriterium sowie weitere hämodynamische Ausschlusskriterien, konnte nur eine geringe Anzahl an Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Die Daten wurden multizentrisch erhoben, daher können mögliche Unterschiede in der Messung und Auswertung der Daten nicht ausgeschlossen werden.

Des Weiteren wurden ein Teil der Patienten einem ergometrischen Laufbandtest, der andere Teil einer Fahrradergometrie zu Evaluation der maximalen Belastbarkeit unterzogen.

Dies ist eine retrospektive Studie wodurch ein Selektions-Bias nicht ausgeschlossen werden kann.

Allerdings behandeln wir eine noch nicht endgültig abgeklärte Fragestellung, die in der Zukunft anhand einer prospektiven klinischen Studie mit höheren Patientenzahlen, multizentrisch, einheitlichen Diagnostikprotokollen sowie gleichen Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt werden sollte.

8 Literaturverzeichnis

- 1 J. C. Adams, and R. Hudson, 'A Case of Ebstein's Anomaly Surviving to the Age of 79', *Br Heart J*, 18 (1956), 129-32.
- 2 N. M. Ammash, C. A. Warnes, H. M. Connolly, G. K. Danielson, and J. B. Seward, 'Mimics of Ebstein's Anomaly', *Am Heart J*, 134 (1997), 508-13.
- 3 K. R. Anderson, and J. T. Lie, 'Pathologic Anatomy of Ebstein's Anomaly of the Heart Revisited', *Am J Cardiol*, 41 (1978), 739-45.
- 4 The Right Ventricular Myocardium in Ebstein's Anomaly: A Morphometric Histopathologic Study', *Mayo Clin Proc*, 54 (1979), 181-4.
- 5 C. H. Attenhofer Jost, E. Oechslin, B. Seifert, F. Maly, R. Fatio, J. Turina, and R. Jenni, 'Remodelling after Surgical Repair of Atrial Septal Defects within the Oval Fossa', *Cardiol Young*, 12 (2002), 506-12.
- 6 N. Augustin, P. Schmidt-Habelmann, M. Wottke, H. Meisner, and F. Sebening, 'Results after Surgical Repair of Ebstein's Anomaly', *Ann Thorac Surg*, 63 (1997), 1650-6.
- 7 N. Augustin, C. Schreiber, M. Wottke, and H. Meisner, '[Ebstein's Anomaly: When Should a Patient Have Operative Treatment?]', *Herz*, 23 (1998), 287-92.
- 8 S. Balaji, N. R. Dennis, and B. R. Keeton, 'Familial Ebstein's Anomaly: A Report of Six Cases in Two Generations Associated with Mild Skeletal Abnormalities', *Br Heart J*, 66 (1991), 26-8.
- 9 G. Barber, G. K. Danielson, C. T. Heise, and D. J. Driscoll, 'Cardiorespiratory Response to Exercise in Ebstein's Anomaly', *Am J Cardiol*, 56 (1985), 509-14.
- 10 B. G. Barratt-Boyes, and J. M. Neutze, 'Primary Repair of Tetralogy of Fallot in Infancy Using Profound Hypothermia with Circulatory Arrest and Limited Cardiopulmonary Bypass: A Comparison with Conventional Two Stage Management', *Ann Surg*, 178 (1973), 406-11.
- 11 A. E. Becker, M. J. Becker, and J. E. Edwards, 'Pathologic Spectrum of Dysplasia of the Tricuspid Valve. Features in Common with Ebstein's Malformation', *Arch Pathol*, 91 (1971), 167-78.

- 12 N. G. Bellenger, F. Grothues, G. C. Smith, and D. J. Pennell, 'Quantification of Right and Left Ventricular Function by Cardiovascular Magnetic Resonance', *Herz*, 25 (2000), 392-9.
- 13 R. A. Bertels, N. A. Blom, and M. J. Schalij, 'Edwards Sapien Transcatheter Heart Valve in Native Pulmonary Valve Position', *Heart*, 96 (2010), 661.
- 14 A. Blalock, and H. B. Taussig, 'Landmark Article May 19, 1945: The Surgical Treatment of Malformations of the Heart in Which There Is Pulmonary Stenosis or Pulmonary Atresia. By Alfred Blalock and Helen B. Taussig', *JAMA*, 251 (1984), 2123-38.
- 15 K. Bock, H. Richter, M. Zerres, and E. M. Meister, '[Tetralogy of Fallot in Early Childhood--Indications and Results of Palliative Surgery]', *Kinderarztl Prax*, 39 (1971), 338-45.
- 16 D. Boethig, W. R. Thies, H. Hecker, and T. Breyermann, 'Mid Term Course after Pediatric Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction: A Comparison of Homografts, Porcine Xenografts and Contegras', *Eur J Cardiothorac Surg*, 27 (2005), 58-66.
- 17 U. S. Boston, J. A. Dearani, P. W. O'Leary, D. J. Driscoll, and G. K. Danielson, 'Tricuspid Valve Repair for Ebstein's Anomaly in Young Children: A 30-Year Experience', *Ann Thorac Surg*, 81 (2006), 690-5; discussion 95-6.
- 18 Y. Boudjemline, D. Bonnet, G. Agnoletti, and P. Vouhe, 'Aneurysm of the Right Ventricular Outflow Following Bovine Valved Venous Conduit Insertion', *Eur J Cardiothorac Surg*, 23 (2003), 122-4.
- 19 B. Bouzas, P. J. Kilner, and M. A. Gatzoulis, 'Pulmonary Regurgitation: Not a Benign Lesion', *Eur Heart J*, 26 (2005), 433-9.
- 20 M. L. Brown, J. A. Dearani, G. K. Danielson, F. Cetta, H. M. Connolly, C. A. Warnes, Z. Li, D. O. Hodge, D. J. Driscoll, and Center Mayo Clinic Congenital Heart, 'The Outcomes of Operations for 539 Patients with Ebstein Anomaly', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 135 (2008), 1120-36, 36 e1-7.
- 21 C. A. Caldarone, B. W. McCrindle, G. S. Van Arsdell, J. G. Coles, G. Webb, R. M. Freedom, and W. G. Williams, 'Independent Factors Associated with Longevity of Prosthetic Pulmonary Valves and Valved Conduits', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 120 (2000), 1022-30; discussion 31.

- 22 J. S. Carvalho, E. A. Shinebourne, C. Busst, M. L. Rigby, and A. N. Redington, 'Exercise Capacity after Complete Repair of Tetralogy of Fallot: Deleterious Effects of Residual Pulmonary Regurgitation', *Br Heart J*, 67 (1992), 470-3.
- 23 A. R. Castaneda, J. Lamberti, R. M. Sade, R. G. Williams, and A. S. Nadas, 'Open-Heart Surgery During the First Three Months of Life', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 68 (1974), 719-31.
- 24 A. R. Castaneda, J. E. Mayer, Jr., R. A. Jonas, J. E. Lock, D. L. Wessel, and P. R. Hickey, 'The Neonate with Critical Congenital Heart Disease: Repair--a Surgical Challenge', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 98 (1989), 869-75.
- 25 S. M. Chauvaud, A. C. Hernigou, E. R. Mousseaux, D. Sidi, and J. L. Hebert, 'Ventricular Volumes in Ebstein's Anomaly: X-Ray Multislice Computed Tomography before and after Repair', *Ann Thorac Surg*, 81 (2006), 1443-9.
- 26 J. M. Chen, R. S. Mosca, K. Altmann, B. F. Printz, K. Targoff, P. A. Mazzeo, and J. M. Quaegebeur, 'Early and Medium-Term Results for Repair of Ebstein Anomaly', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 127 (2004), 990-8; discussion 98-9.
- 27 L. Coats, S. Khambadkone, G. Derrick, M. Hughes, R. Jones, B. Mist, D. Pellerin, J. Marek, J. E. Deanfield, P. Bonhoeffer, and A. M. Taylor, 'Physiological Consequences of Percutaneous Pulmonary Valve Implantation: The Different Behaviour of Volume- and Pressure-Overloaded Ventricles', *Eur Heart J*, 28 (2007), 1886-93.
- 28 S. Conte, R. Jashari, B. Eyskens, M. Gewillig, M. Dumoulin, and W. Daenen, 'Homograft Valve Insertion for Pulmonary Regurgitation Late after Valveless Repair of Right Ventricular Outflow Tract Obstruction', *Eur J Cardiothorac Surg*, 15 (1999), 143-9.
- 29 C. B. Cooper, 'Exercise in Chronic Pulmonary Disease: Aerobic Exercise Prescription', *Med Sci Sports Exerc*, 33 (2001), S671-9.
- 30 A. Correa-Villasenor, C. Ferencz, C. A. Neill, P. D. Wilson, and J. A. Boughman, 'Ebstein's Malformation of the Tricuspid Valve: Genetic and Environmental Factors. The Baltimore-Washington Infant Study Group', *Teratology*, 50 (1994), 137-47.
- 31 J. P. da Silva, J. F. Baumgratz, L. da Fonseca, S. M. Franchi, L. M. Lopes, G. M. Tavares, A. M. Soares, L. F. Moreira, and M. Barbero-Marcial, 'The Cone Reconstruction of the Tricuspid Valve in Ebstein's Anomaly. The Operation: Early and Midterm Results', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 133 (2007), 215-23.

- 32 L. Daliento, A. Angelini, S. Y. Ho, C. Frescura, P. Turrini, M. C. Baratella, G. Thiene, and R. H. Anderson, 'Angiographic and Morphologic Features of the Left Ventricle in Ebstein's Malformation', *Am J Cardiol*, 80 (1997), 1051-9.
- 33 G. K. Danielson, D. J. Driscoll, D. D. Mair, C. A. Warnes, and W. C. Oliver, Jr., 'Operative Treatment of Ebstein's Anomaly', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 104 (1992), 1195-202.
- 34 H. H. Dave, E. R. Buechel, A. Dodge-Khatami, A. Kadner, V. Rousson, U. Bauersfeld, and R. Pretre, 'Early Insertion of a Pulmonary Valve for Chronic Regurgitation Helps Restoration of Ventricular Dimensions', *Ann Thorac Surg*, 80 (2005), 1615-20; discussion 20-1.
- 35 J. A. Dearani, and G. K. Danielson, 'Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Ebstein's Anomaly and Tricuspid Valve Disease', *Ann Thorac Surg*, 69 (2000), S106-17.
- 36 C. D. Derby, and C. Pizarro, 'Routine Primary Repair of Tetralogy of Fallot in the Neonate', *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 3 (2005), 857-63.
- 37 B. Discigil, J. A. Dearani, F. J. Puga, H. V. Schaff, D. J. Hagler, C. A. Warnes, and G. K. Danielson, 'Late Pulmonary Valve Replacement after Repair of Tetralogy of Fallot', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 121 (2001), 344-51.
- 38 D. J. Driscoll, C. D. Mottram, and G. K. Danielson, 'Spectrum of Exercise Intolerance in 45 Patients with Ebstein's Anomaly and Observations on Exercise Tolerance in 11 Patients after Surgical Repair', *J Am Coll Cardiol*, 11 (1988), 831-6.
- 39 D. J. Driscoll, R. R. Wolfe, W. M. Gersony, C. J. Hayes, J. F. Keane, L. Kidd, W. M. O'Fallon, D. R. Pieroni, and W. H. Weidman, 'Cardiorespiratory Responses to Exercise of Patients with Aortic Stenosis, Pulmonary Stenosis, and Ventricular Septal Defect', *Circulation*, 87 (1993), 1102-13.
- 40 B. Eyskens, T. Reybrouck, J. Bogaert, S. Dymarkowsky, W. Daenen, M. Dumoulin, and M. Gewillig, 'Homograft Insertion for Pulmonary Regurgitation after Repair of Tetralogy of Fallot Improves Cardiorespiratory Exercise Performance', *Am J Cardiol*, 85 (2000), 221-5.
- 41 A. Fallot, '[Contribution to the Pathological Anatomy of Blue Disease (Cardiac Cyanosis)]', *Mars Med*, 100 (1963), 779-97.
- 42 M. A. Fogel, 'Assessment of Cardiac Function by Magnetic Resonance Imaging', *Pediatr Cardiol*, 21 (2000), 59-69.

- 43 A. Frigiola, V. Tsang, C. Bull, L. Coats, S. Khambadkone, G. Derrick, B. Mist, F. Walker, C. van Doorn, P. Bonhoeffer, and A. M. Taylor, 'Biventricular Response after Pulmonary Valve Replacement for Right Ventricular Outflow Tract Dysfunction: Is Age a Predictor of Outcome?', *Circulation*, 118 (2008), S182-90.
- 44 A. Frigiola, V. Tsang, J. Nordmeyer, P. Lurz, C. van Doorn, A. M. Taylor, P. Bonhoeffer, and M. de Leval, 'Current Approaches to Pulmonary Regurgitation', *Eur J Cardiothorac Surg*, 34 (2008), 576-80; discussion 81-2.
- 45 E. Gams, H. Meisner, S. U. Paek, and F. Sebening, '[Surgical Repair of Ebstein's Disease (Author's Transl)]', *Thoraxchir Vask Chir*, 25 (1977), 361-7.
- 46 M. A. Gatzoulis, J. T. Elliott, V. Guru, S. C. Siu, M. A. Warsi, G. D. Webb, W. G. Williams, P. Liu, and P. R. McLaughlin, 'Right and Left Ventricular Systolic Function Late after Repair of Tetralogy of Fallot', *Am J Cardiol*, 86 (2000), 1352-7.
- 47 T. Geva, 'Repaired Tetralogy of Fallot: The Roles of Cardiovascular Magnetic Resonance in Evaluating Pathophysiology and for Pulmonary Valve Replacement Decision Support', *J Cardiovasc Magn Reson*, 13 (2011), 9.
- 48 T. Geva, B. M. Sandweiss, K. Gauvreau, J. E. Lock, and A. J. Powell, 'Factors Associated with Impaired Clinical Status in Long-Term Survivors of Tetralogy of Fallot Repair Evaluated by Magnetic Resonance Imaging', *J Am Coll Cardiol*, 43 (2004), 1068-74.
- 49 O. Ghez, V. T. Tsang, A. Frigiola, L. Coats, A. Taylor, C. Van Doorn, P. Bonhoeffer, and M. De Leval, 'Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction for Pulmonary Regurgitation after Repair of Tetralogy of Fallot. Preliminary Results', *Eur J Cardiothorac Surg*, 31 (2007), 654-8.
- 50 A. Giardini, S. Specchia, T. A. Tacy, G. Coutsoumbas, G. Gargiulo, A. Donti, R. Formigari, M. Bonvicini, and F. M. Picchio, 'Usefulness of Cardiopulmonary Exercise to Predict Long-Term Prognosis in Adults with Repaired Tetralogy of Fallot', *Am J Cardiol*, 99 (2007), 1462-7.
- 51 W. W. Glenn, and J. F. Patino, 'Circulatory by-Pass of the Right Heart. I. Preliminary Observations on the Direct Delivery of Vena Caval Blood into the Pulmonary Arterial Circulation; Azygos Vein-Pulmonary Artery Shunt', *Yale J Biol Med*, 27 (1954), 147-51.
- 52 D. A. Goor, J. E. Edwards, and C. W. Lillehei, 'The Development of the Interventricular Septum of the Human Heart; Correlative Morphogenetic Study', *Chest*, 58 (1970), 453-67.

- 53 C. J. Hayes, W. M. Gersony, D. J. Driscoll, J. F. Keane, L. Kidd, W. M. O'Fallon, D. R. Pieroni, R. R. Wolfe, and W. H. Weidman, 'Second Natural History Study of Congenital Heart Defects. Results of Treatment of Patients with Pulmonary Valvar Stenosis', *Circulation*, 87 (1993), 128-37.
- 54 J. Hebe, 'Ebstein's Anomaly in Adults. Arrhythmias: Diagnosis and Therapeutic Approach', *Thorac Cardiovasc Surg*, 48 (2000), 214-9.
- 55 C. B. Higgins, and D. G. Mulder, 'Tetralogy of Fallot in the Adult', *Am J Cardiol*, 29 (1972), 837-46.
- 56 Helmut Hildebrandt, and Willibald Pschyrembel, *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch : Mit 250 Tabellen*. 258., neu bearb. Aufl. edn (Berlin [u.a.]: de Gruyter, 1998), pp. XXIII, 1745 S.
- 57 J. C. Hirsch, R. S. Mosca, and E. L. Bove, 'Complete Repair of Tetralogy of Fallot in the Neonate: Results in the Modern Era', *Ann Surg*, 232 (2000), 508-14.
- 58 Y. M. Hong, and J. H. Moller, 'Ebstein's Anomaly: A Long-Term Study of Survival', *Am Heart J*, 125 (1993), 1419-24.
- 59 J. W. Kirklin, J. W. Dushane, R. T. Patrick, D. E. Donald, P. S. Hetzel, H. G. Harshbarger, and E. H. Wood, 'Intracardiac Surgery with the Aid of a Mechanical Pump-Oxygenator System (Gibbon Type): Report of Eight Cases', *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 30 (1955), 201-6.
- 60 M. Knuf, W. Kuroczynski, F. Schone, C. Martin, R. Huth, Mv Rhein, C. F. Vahl, and C. Kampann, 'Significance of Patient Categorization for Perioperative Management of Children with Tetralogy of Fallot, with Special Regard to Co-Existing Malformations', *Cardiol J*, 17 (2010), 20-8.
- 61 L. D. Krymsky, 'Pathologic Anatomy of Congenital Heart Disease', *Circulation*, 32 (1965), 814-27.
- 62 T. Kuehne, M. Saeed, C. B. Higgins, K. Gleason, G. A. Krombach, O. M. Weber, A. J. Martin, D. Turner, D. Teitel, and P. Moore, 'Endovascular Stents in Pulmonary Valve and Artery in Swine: Feasibility Study of Mr Imaging-Guided Deployment and Postinterventional Assessment', *Radiology*, 226 (2003), 475-81.
- 63 T. Kuehne, M. Saeed, G. Reddy, H. Akbari, K. Gleason, D. Turner, D. Teitel, P. Moore, and C. B. Higgins, 'Sequential Magnetic Resonance Monitoring of Pulmonary Flow with Endovascular Stents Placed across the Pulmonary Valve in Growing Swine', *Circulation*, 104 (2001), 2363-8.

- 64 M. Lev, 'The Phylogenesis and Ontogenesis of Congenital Malformations of the Heart', *Trans Am Coll Cardiol*, 3 (1954), 177-202.
- 65 C. W. Lillehei, M. Cohen, H. E. Warden, R. C. Read, J. B. Aust, R. A. Dewall, and R. L. Varco, 'Direct Vision Intracardiac Surgical Correction of the Tetralogy of Fallot, Pentalogy of Fallot, and Pulmonary Atresia Defects; Report of First Ten Cases', *Ann Surg*, 142 (1955), 418-42.
- 66 C. W. Lillehei, M. Cohen, H. E. Warden, and R. L. Varco, 'The Direct-Vision Intracardiac Correction of Congenital Anomalies by Controlled Cross Circulation; Results in Thirty-Two Patients with Ventricular Septal Defects, Tetralogy of Fallot, and Atrioventricularis Communis Defects', *Surgery*, 38 (1955), 11-29.
- 67 K. M. Link, M. A. Herrera, V. J. D'Souza, and A. G. Formanek, 'Mr Imaging of Ebstein Anomaly: Results in Four Cases', *AJR Am J Roentgenol*, 150 (1988), 363-7.
- 68 P. Lurz, A. Giardini, A. M. Taylor, J. Nordmeyer, V. Muthurangu, D. Odendaal, B. Mist, S. Khambadkone, S. Schievano, P. Bonhoeffer, and G. Derrick, 'Effect of Altering Pathologic Right Ventricular Loading Conditions by Percutaneous Pulmonary Valve Implantation on Exercise Capacity', *Am J Cardiol*, 105 (2010), 721-6.
- 69 P. Lurz, J. Nordmeyer, A. Giardini, S. Khambadkone, V. Muthurangu, S. Schievano, J. B. Thambo, F. Walker, S. Cullen, G. Derrick, A. M. Taylor, and P. Bonhoeffer, 'Early Versus Late Functional Outcome after Successful Percutaneous Pulmonary Valve Implantation: Are the Acute Effects of Altered Right Ventricular Loading All We Can Expect?', *J Am Coll Cardiol*, 57 (2011), 724-31.
- 70 S. G. MacLellan-Tobert, D. J. Driscoll, C. D. Mottram, D. W. Mahoney, P. C. Wollan, and G. K. Danielson, 'Exercise Tolerance in Patients with Ebstein's Anomaly', *J Am Coll Cardiol*, 29 (1997), 1615-22.
- 71 R. J. Mann, and J. T. Lie, 'The Life Story of Wilhelm Ebstein (1836-1912) and His Almost Overlooked Description of a Congenital Heart Disease', *Mayo Clin Proc*, 54 (1979), 197-204.
- 72 R. C. McFaul, Z. Davis, E. R. Giuliani, D. G. Ritter, and G. K. Danielson, 'Ebstein's Malformation. Surgical Experience at the Mayo Clinic', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 72 (1976), 910-5.
- 73 H. Meisner, W. Klinner, P. Schmidt-Habelmann, and F. Sebening, '[on the Surgery of Ebstein's Disease]', *Langenbecks Arch Chir*, 320 (1968), 307-21.

- 74 M. Mitri, D. R. Murphy, A. R. Dobell, and G. M. Karn, 'Cavopulmonary Anastomosis in the Management of Certain Irreparable Congenital Heart Lesions', *Surgery*, 52 (1962), 513-9.
- 75 J. Mogelvang, M. Stubgaard, C. Thomsen, and O. Henriksen, 'Evaluation of Right Ventricular Volumes Measured by Magnetic Resonance Imaging', *Eur Heart J*, 9 (1988), 529-33.
- 76 J. Muller, F. Christov, C. Schreiber, J. Hess, and A. Hager, 'Exercise Capacity, Quality of Life, and Daily Activity in the Long-Term Follow-up of Patients with Univentricular Heart and Total Cavopulmonary Connection', *Eur Heart J*, 30 (2009), 2915-20.
- 77 J. Muller, A. Kuhn, M. Vogt, C. Schreiber, J. Hess, and A. Hager, 'Improvements in Exercise Performance after Surgery for Ebstein Anomaly', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 141 (2011), 1192-5.
- 78 J. G. Murphy, B. J. Gersh, D. D. Mair, V. Fuster, M. D. McGoon, D. M. Ilstrup, D. C. McGoon, J. W. Kirklin, and G. K. Danielson, 'Long-Term Outcome in Patients Undergoing Surgical Repair of Tetralogy of Fallot', *N Engl J Med*, 329 (1993), 593-9.
- 79 S. Nakata, Y. Imai, Y. Takanashi, H. Kurosawa, K. Tezuka, M. Nakazawa, M. Ando, and A. Takao, 'A New Method for the Quantitative Standardization of Cross-Sectional Areas of the Pulmonary Arteries in Congenital Heart Diseases with Decreased Pulmonary Blood Flow', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 88 (1984), 610-9.
- 80 B. K. O'Connor, R. H. Beekman, A. Lindauer, and A. Rocchini, 'Intermediate-Term Outcome after Pulmonary Balloon Valvuloplasty: Comparison with a Matched Surgical Control Group', *J Am Coll Cardiol*, 20 (1992), 169-73.
- 81 E. Ostrzega, J. Maddahi, H. Honma, J. V. Crues, 3rd, K. J. Resser, Y. Charuzi, and D. S. Berman, 'Quantification of Left Ventricular Myocardial Mass in Humans by Nuclear Magnetic Resonance Imaging', *Am Heart J*, 117 (1989), 444-52.
- 82 M. Palmen, P. L. de Jong, L. M. Klieverik, A. C. Venema, F. J. Meijboom, and A. J. Bogers, 'Long-Term Follow-up after Repair of Ebstein's Anomaly', *Eur J Cardiothorac Surg*, 34 (2008), 48-54.
- 83 J. M. Piehler, G. K. Danielson, D. C. McGoon, R. B. Wallace, R. E. Fulton, and D. D. Mair, 'Management of Pulmonary Atresia with Ventricular Septal Defect and Hypoplastic Pulmonary Arteries by Right Ventricular Outflow Construction', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 80 (1980), 552-67.

- 84 J. M. Quaegebeur, N. Sreeram, A. G. Fraser, A. J. Bogers, O. F. Stumper, J. Hess, E. Bos, and G. R. Sutherland, 'Surgery for Ebstein's Anomaly: The Clinical and Echocardiographic Evaluation of a New Technique', *J Am Coll Cardiol*, 17 (1991), 722-8.
- 85 S. A. Rebergen, and A. de Roos, 'Congenital Heart Disease. Evaluation of Anatomy and Function by Mri', *Herz*, 25 (2000), 365-83.
- 86 H. Sakuma, N. Fujita, T. K. Foo, G. R. Caputo, S. J. Nelson, J. Hartiala, A. Shimakawa, and C. B. Higgins, 'Evaluation of Left Ventricular Volume and Mass with Breath-Hold Cine Mr Imaging', *Radiology*, 188 (1993), 377-80.
- 87 P. Schmidt-Habelmann, H. Meisner, E. Struck, and F. Sebening, 'Results of Valvuloplasty for Ebstein's Anomaly', *Thorac Cardiovasc Surg*, 29 (1981), 155-7.
- 88 Gebhard Schumacher, R. Schreiber, and Bühlmeyer Schumacher Hess, *Klinische Kinderkardiologie : Diagnostik Und Therapie Der Angeborenen Herzfehler ; Mit 126 Tabellen*. 3., vollkommen überarb. und erw. Aufl edn (Berlin [u.a.]: Springer, 2001), pp. XVIII, 588 S.
- 89 M. A. Silver, S. R. Cohen, C. L. McIntosh, R. O. Cannon, 3rd, and W. C. Roberts, 'Late (5 to 132 Months) Clinical and Hemodynamic Results after Either Tricuspid Valve Replacement or Anuloplasty for Ebstein's Anomaly of the Tricuspid Valve', *Am J Cardiol*, 54 (1984), 627-32.
- 90 A. Simcha, and R. E. Bonham-Carter, 'Ebstein's Anomaly. Clinical Study of 32 Patients in Childhood', *Br Heart J*, 33 (1971), 46-9.
- 91 A. Sipek, 'Lithium and Ebstein's Anomaly', *Cor Vasa*, 31 (1989), 149-56.
- 92 L. G. Siwek, R. E. Applebaum, M. Jones, and R. E. Clark, 'Acute Control of Pulmonary Regurgitation with a Balloon "Valve". An Experimental Investigation', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 90 (1985), 404-9.
- 93 V. A. Starnes, P. T. Pitlick, D. Bernstein, M. L. Griffin, M. Choy, and N. E. Shumway, 'Ebstein's Anomaly Appearing in the Neonate. A New Surgical Approach', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 101 (1991), 1082-7.
- 94 T. W. Storer, 'Exercise in Chronic Pulmonary Disease: Resistance Exercise Prescription', *Med Sci Sports Exerc*, 33 (2001), S680-92.
- 95 J. Therrien, S. C. Siu, P. R. McLaughlin, P. P. Liu, W. G. Williams, and G. D. Webb, 'Pulmonary Valve Replacement in Adults Late after Repair of Tetralogy of Fallot: Are We Operating Too Late?', *J Am Coll Cardiol*, 36 (2000), 1670-5.

- 96 D. Tobler, S. Yalonetsky, A. M. Crean, J. T. Granton, L. Burchill, C. K. Silversides, and R. M. Wald, 'Right Heart Characteristics and Exercise Parameters in Adults with Ebstein Anomaly: New Perspectives from Cardiac Magnetic Resonance Imaging Studies', *Int J Cardiol*, 165 (2013), 146-50.
- 97 O. Trojnarska, A. Szyszka, A. Gwizdala, A. Siniawski, Z. Oko-Sarnowska, E. Chmara, E. Straburzynska-Migaj, S. Katarzynski, and A. Cieslinski, 'Adults with Ebstein's Anomaly--Cardiopulmonary Exercise Testing and Bnp Levels Exercise Capacity and Bnp in Adults with Ebstein's Anomaly', *Int J Cardiol*, 111 (2006), 92-7.
- 98 F. H. Tsang, X. Li, Y. F. Cheung, K. T. Chau, and L. C. Cheng, 'Pulmonary Valve Replacement after Surgical Repair of Tetralogy of Fallot', *Hong Kong Med J*, 16 (2010), 26-30.
- 99 A. van Straten, H. W. Vliegen, M. G. Hazekamp, J. J. Bax, P. H. Schoof, J. Ottenkamp, E. E. van der Wall, and A. de Roos, 'Right Ventricular Function after Pulmonary Valve Replacement in Patients with Tetralogy of Fallot', *Radiology*, 233 (2004), 824-9.
- 100 H. W. Vliegen, A. van Straten, A. de Roos, A. A. Roest, P. H. Schoof, A. H. Zwinderman, J. Ottenkamp, E. E. van der Wall, and M. G. Hazekamp, 'Magnetic Resonance Imaging to Assess the Hemodynamic Effects of Pulmonary Valve Replacement in Adults Late after Repair of Tetralogy of Fallot', *Circulation*, 106 (2002), 1703-7.
- 101 M. Vogel, M. Gutberlet, S. Dittrich, N. Hosten, and P. E. Lange, 'Comparison of Transthoracic Three Dimensional Echocardiography with Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Right Ventricular Volume and Mass', *Heart*, 78 (1997), 127-30.
- 102 K. G. Warner, P. K. O'Brien, J. Rhodes, A. Kaur, D. A. Robinson, and D. D. Payne, 'Expanding the Indications for Pulmonary Valve Replacement after Repair of Tetralogy of Fallot', *Ann Thorac Surg*, 76 (2003), 1066-71; discussion 71-2.
- 103 H. Watson, 'Natural History of Ebstein's Anomaly of Tricuspid Valve in Childhood and Adolescence. An International Co-Operative Study of 505 Cases', *Br Heart J*, 36 (1974), 417-27.
- 104 F. V. White, J. Jordan, P. S. Dickman, and A. S. Knisely, 'Fetal Parvovirus B19 Infection and Liver Disease of Antenatal Onset in an Infant with Ebstein's Anomaly', *Pediatr Pathol Lab Med*, 15 (1995), 121-9.

- 105 J. L. Wright, H. B. Burchell, J. W. Kirklin, and E. H. Wood, 'Congenital Displacement of the Tricuspid Valve (Ebstein's Malformation): Report of a Case with Closure of an Associated Foramen Ovale for Correction of the Right-to-Left Shunt', *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 29 (1954), 278-84.
- 106 S. Yalonetsky, D. Tobler, M. Greutmann, A. M. Crean, B. J. Wintersperger, E. T. Nguyen, E. N. Oechslin, C. K. Silversides, and R. M. Wald, 'Cardiac Magnetic Resonance Imaging and the Assessment of Ebstein Anomaly in Adults', *Am J Cardiol*, 107 (2011), 767-73.
- 107 A. C. Yankah, V. Alexi-Meskishvili, Y. Weng, F. Berger, P. Lange, and R. Hetzer, 'Performance of Aortic and Pulmonary Homografts in the Right Ventricular Outflow Tract in Children', *J Heart Valve Dis*, 4 (1995), 392-5.
- 108 E. Zalstein, G. Koren, T. Einarson, and R. M. Freedom, 'A Case-Control Study on the Association between First Trimester Exposure to Lithium and Ebstein's Anomaly', *Am J Cardiol*, 65 (1990), 817-8.
- 109 J. R. Zuberbuhler, S. P. Allwork, and R. H. Anderson, 'The Spectrum of Ebstein's Anomaly of the Tricuspid Valve', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 77 (1979), 202-11.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich nochmals bei allen bedanken, die mir bei der Entstehung dieser Arbeit geholfen haben.

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich für die Bereitstellung dieser Arbeit bei Prof. Dr. med. John Hess und Prof. Dr. med. Peter Ewert den Direktoren der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler.

Bei meinem Doktorvater, PD Dr. med. Sohrab Fratz möchte ich mich ganz herzlich für die vielfältigen fachlichen Anregungen und Ratschläge während der gesamten Zeit bedanken.

Besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinen Betreuern Sebastian Haag, Judith Reiser und Pinar Bambul, die mir mit stetiger Hilfsbereitschaft, Geduld und wertvollem Rat zur Seite standen und entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Schaf-Gruppe sowie der MRT-Gruppe sei zudem für Ihre freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der Betreuung und Durchführung der Studie gedankt.

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Moritz Baquet
Geboren: 08.06.1984
Geburtsort: Andernach
Nationalität: Deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung

1991-1995 Grundschule Niederdürenbach
1995-2004 Peter-Joerres-Gymnasium Bad Neuenahr-Ahrweiler und Erwerb
der Allgemeinen Hochschulreife

Studium der Humanmedizin

10/2006 Ludwig-Maximilian-Universität München
03/2008 Ärztliche Vorprüfung (1. Staatsexamen, LMU München)
04/2008 Technische Universität München
02/2011-01/2012 Praktisches Jahr
05/2012 Ärztliche Prüfung (2. Staatsexamen, TU München)

Praktisches Jahr

02/2011-04/2011 Innere Medizin / Kardiologie, Deutsches Herzzentrum München,
Klinik an der TU München
04/2011-06/2011 Innere Medizin / Hämatologie, Medizinische Klinik III am Klinikum
rechts der Isar
06/2011-09/2011 Institut für Radiologie, Klinikum rechts der Isar
10/2011-01/2012 Chirurgie / Allgemeinchirurgie, Department of Surgery, University
of Kwazulu-Natal Durban, South Africa

Berufserfahrung

- 11/2012-08/2013 Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik I, am Klinikum Ingolstadt unter Prof. Dr. med. Pfafferott.
- 08/2013-04/2014 Assistenzarzt in der Kardiologie, Klinik Augustinum unter Prof. Dr. med. Block
- seit 05/2014 Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik I am Universitätsklinikum München der Ludwig Maximilian Universität unter Prof. Dr. med. Massberg