

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

**ANALYSE DER BLUTFLUSSDYNAMIK DER THORAKALEN AORTA MITTELS  
4-DIMENSIONALER PHASENKONTRAST-MAGNETRESONANZTOMOGRAFIE  
BEI PATIENTEN MIT HYPOPLASTISCHEM LINKSHERZSYNDROM  
IN DER FONTAN-ZIRKULATION**

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

vorgelegt von  
**Patrick Trotz**  
aus Kiel

Kiel, **2018**

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Carsten Rickers
2. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. Christian Riedel
Tag der mündlichen Prüfung:	16.12.2019
Zum Druck genehmigt, Kiel, den	15.09.2019

gez.: Priv.-Doz. Dr. Gunther Fischer  
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Das hypoplastische Linksherzsyndrom</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 Definition, Pathophysiologie/Pathogenese.....	1
1.1.2 Präoperative Diagnostik und Therapie.....	4
1.1.3 Operative Versorgung/Palliation.....	6
1.1.3.1 Norwood-Prozedur.....	8
1.1.3.2 Hemi-Fontan-Prozedur / Glenn-Anastomose .....	9
1.1.3.3 Fontan-Operation .....	11
1.1.4 Klinische Ergebnisse .....	11
<b>1.2 Bildgebende Verfahren</b> .....	<b>13</b>
1.2.1 Magnetresonanztomografie (MRT) .....	13
1.2.2 Zweidimensionale Phasenkontrast-Blutflussmessung (2D-PC-MRT) .....	14
1.2.3 Vierdimensionale Phasenkontrast-Blutflussmessung (4D-Fluss-MRT).....	16
<b>1.3 Wissenschaftliche Zielsetzung</b> .....	<b>19</b>
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>21</b>
<b>2.1 Patientenkollektiv und Kontrollgruppe</b> .....	<b>21</b>
<b>2.2 Studienprotokoll</b> .....	<b>22</b>
<b>2.3 Untersuchungsmethoden</b> .....	<b>22</b>
2.3.1 Kardiale MRT .....	22
2.3.2 Untersuchung bioelastischer Parameter .....	25
2.3.3 Analysen anhand von 4D-Fluss-Messungen .....	31
2.3.3.1 Analyse geometrischer Parameter.....	33
2.3.3.2 Analyse erweiterter Flussparameter .....	35
<b>2.4 Statistische Auswertung</b> .....	<b>37</b>
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>39</b>
<b>3.1 Probencharakteristika</b> .....	<b>39</b>
<b>3.2 HLHS-Patientencharakteristika</b> .....	<b>39</b>
3.2.1 Gesamtkollektiv.....	39
3.2.2 Subgruppenkollektiv .....	42
<b>3.3 Anatomie und Geometrie der thorakalen Aorta</b> .....	<b>43</b>
3.3.1 Gesamtlänge und Position des Aortenbogens.....	43
3.3.2 Querschnittsfläche und Durchmesser .....	45

3.3.3 Wanddicke .....	48
3.3.4 Geometrische Krümmung und effektive Torsion .....	48
<b>3.4 Bioelastische Eigenschaften der thorakalen Aorta.....</b>	<b>51</b>
3.4.1 Distensibilität .....	51
3.4.2 Pulswellengeschwindigkeit (PWV).....	54
3.4.3 Elastizitätsmodul .....	56
<b>3.5 Flussdynamik innerhalb der thorakalen Aorta.....</b>	<b>57</b>
3.5.1 Helizitätsdichte.....	57
3.5.2 Relative Helizität.....	64
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>67</b>
4.1 Anatomie und Geometrie .....	68
4.2 Bioelastische Eigenschaften.....	71
4.3 Blutflussdynamik.....	73
4.4 Ausblick.....	77
4.5 Limitationen der Studie.....	78
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>81</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>83</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>97</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>98</b>

## Abkürzungsverzeichnis

2D	2-Dimensional
4D	4-Dimensional
AA	Aortenatresie, Aortenklappenatresie
AAo	<i>(engl.)</i> „Ascending Aorta“ (aszendierende Aorta/Aorta ascendens)
Abb.	Abbildung
AP	Anterior-Posterior
asc.	ascendens (z. B. in Aorta ascendens)
BDCPA	<i>(engl.)</i> „Bi-Directional Cavo-Pulmonary Anastomosis“ (obere cavo-pulmonale Anastomose)
BT	Blalock-Taussig
CI	<i>(engl.)</i> „Cardiac Index“ (Herzindex)
Cine	<i>(frz.)</i> „Cinématographique“ (Kinematografisch)
CSA	<i>(engl.)</i> „Cross-Sectional Area“ (Querschnittsfläche)
DA	Ductus arteriosus (Botalli)
DAo	<i>(engl.)</i> „Descending Aorta“ (deszendierende Aorta/Aorta descendens)
desc.	descendens (z. B. in Aorta descendens)
Dia.	Diaphragma (Zwerchfell)
DTPA	<i>(engl.)</i> „Diethylenetriaminepentaacetic Acid“ (Diethylentriaminpentaessigsäure)
EDM	Enddiastolische Masse
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
Einc	<i>(engl.)</i> „Incremental Elastic Modulus“ (Inkrementeller Elastizitätsmodul)
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	Endsystolisches Volumen
FH	<i>(engl.)</i> „Foot-Head“ (Fuß-Kopf)
FOV	<i>(engl.)</i> „Field of View“
Gd	Gadolinium
HF	Herzfrequenz
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
i	indiziert
IVC	<i>(engl.)</i> „Inferior Vena Cava“ (Vena cava inferior)

KOF	Körperoberfläche
LA	Linkes Atrium, Linker Vorhof
LPA	Linke Pulmonalarterie
LV	Linker Ventrikel
LVOT	<i>(engl.)</i> „Left Ventricular Outflow Tract“ (Linksventrikulärer Ausflusstrakt)
MA	Mitralatresie, Mitralklappenatresie
Mag	<i>(engl.)</i> „Magnitude“
MPA	Mittlere Pulmonalarterie
MRI	<i>(engl.)</i> „Magnetic Resonance Imaging“
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
NO	Stickstoffmonoxid
PA	Pulmonalarterie (z.B. in Pulmonalarterien-Bifurkation)
PC	<i>(engl.)</i> „Phase Contrast“ (Phasenkontrast)
PC-MRA	<i>(engl.)</i> „Phase Contrast Magnetic Resonance Angiography“ (Phasenkontrast-Magnetresonanztomografie)
PDA	Persistierender Ductus arteriosus (Botalli)
PWV	<i>(engl.)</i> „Pulse Wave Velocity“ (Pulswellengeschwindigkeit)
RA	Rechtes Atrium, Rechter Vorhof
RL	<i>(engl.)</i> „Right-Left“ (Rechts-Links)
rLV	Rudimentärer Linker Ventrikel
RPA	Rechte Pulmonalarterie
RR	„Riva-Rocci“ (Blutdruck)
RV	Rechter Ventrikel
RV-PA	Rechtsventrikulär-pulmonalarteriell
SD	<i>(engl.)</i> „Standard Deviation“ (Standardabweichung)
SV	Schlagvolumen
SVC	<i>(engl.)</i> „Superior Vena Cava“ (Vena cava superior)
Tab.	Tabelle
TCPC	<i>(engl.)</i> „Total Cavo-Pulmonary Connection“ (totale cavo-pulmonale Anastomose)
TE	<i>(engl.)</i> „Time to Echo“ (Echozeit)
TR	<i>(engl.)</i> „Repetition Time“ (Repetitionszeit)

TRAK	<i>(engl.)</i> „Time Resolved MR-Angiography with Keyhole“ (4D-MR-Angiografie)
V <sub>enc</sub>	<i>(engl.)</i> „Velocity Encoding“ (Geschwindigkeitskodierung)
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WSS	<i>(engl.)</i> „Wall Shear Stress“ (Wandschubspannung)

## Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Schematische Darstellung der anatomischen und funktionellen Subgruppen des HLHS. ....2
- Abb. 2:** Zeitlicher Ablauf der klassischen, palliativen Operationsschritte. Nicht dargestellt sind Hybridverfahren und Herztransplantation. ....7
- Abb. 3:** Schematische Darstellung des Hybridverfahrens: Es wird eine bilaterale pulmonalarterielle Bündelung mit Implantation eines Stents in den Ductus arteriosus kombiniert. Zusätzlich wurde in der Abbildung eine Verbindung beider Vorhöfe mittels Stenting erreicht. DA-Stent: Ductus arteriosus Stent; LPA: linke Pulmonalarterie; RPA: rechte Pulmonalarterie. (*Modifiziert nach Lippincott Williams & Wilkins, 2007 Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult*) .....7
- Abb. 4:** Das Norwood-Verfahren ist der erste Schritt des palliativen Behandlungskonzepts. Dabei findet entweder der (modifizierte) Blalock-Taussig-Shunt (BT-Shunt) (**A**) oder ein rechtsventrikulärer-pulmonalarterieller (RV-PA-/Sano-) Shunt (**B**) Anwendung. Der zentrale (aortale) Shunt ist nicht abgebildet. IVC: Vena cava inferior; LA: linker Vorhof; LPA: Linke Pulmonalarterie; RA: rechter Vorhof; rLV: rudimentärer linker Ventrikel; RPA: rechte Pulmonalarterie; RV: rechter Ventrikel; SVC: Vena cava superior. (*Modifiziert nach Lippincott Williams & Wilkins, 2007 Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult*) .....8
- Abb. 5:** Die obere cavo-pulmonale Anastomose ist der zweite Schritt der Palliation. Diese wird entweder als bidirektionale Glenn-Anastomose (**A**) oder durch eine Hemi-Fontan-Prozedur (**B**) erreicht. IVC: Vena cava inferior; RPA: rechte Pulmonalarterie; SVC: Vena cava superior. (*Modifiziert nach Lippincott Williams & Wilkins, 2007 Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult*) .....9
- Abb. 6:** Der dritte Operationsschritt zur Vervollständigung der Fontan-Zirkulation kann entweder durch einen intrakardialen Tunnel (meist nach Hemi-Fontan-Prozedur) (**A**) oder durch ein extrakardiales Conduit (meist nach bidirektionaler Glenn-Anastomose) (**B**) jeweils mit Fenestrierung erfolgen. Aorta desc.: Aorta descendens. (*Modifiziert nach Lippincott Williams & Wilkins, 2007 Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult*) ..... 10
- Abb. 7:** Schematische Bildakquisition mittels 2D-PC-MRT mit unidirektionalem sog. „through-plane“ (engl. für „durch die Ebene“)  $V_{enc}$ . Referenz- und fluss-sensitive Bilder werden direkt nacheinander akquiriert und voneinander subtrahiert. Man erhält Phasendifferenz-Aufnahmen mit Informationen zur Quantifizierung der Blutflussgeschwindigkeiten kodiert in Graustufen (hier beispielhaft in der Aorta ascendens (AAo), der mittleren Pulmonalarterie (MPA) und der Aorta descendens (DAo) gezeigt). Je Herzschlag (R-R-Intervall) wird nur eine Teilmenge ( $N_{seg}$ ) erhoben. Deshalb werden die Daten über mehrere Herzschläge mittels EKG-Triggerung in derselben Phase des Herzzyklus aufgenommen. *Modifiziert nach Markl et al. 2012 (77)* ..... 15
- Abb. 8:** Schematische Darstellung der Unterschiede zwischen 2D-PC-, 3D-PC- und 4D-Fluss-MRT bezogen auf die zunehmende Komplexität der Daten und Erhöhung der Messzeiten. Vorteile von 3D-PC- und 4D-Fluss-MRT sowie Möglichkeiten der Messzeitminimierung sind unten beispielhaft angegeben. Die z-Achse beschreibt die Zeitauflösung der 4D-Fluss-MRT-Datensätze. Mag: Magnitude-Bild;  $v_x/v_y/v_z$ :



- flusssensitive Aufnahmen der drei Raumdimensionen; z: zeitliche Auflösung.  
*Modifiziert nach Markl et al. 2016 (82)* ..... 17
- Abb. 9:** Visualisierung des Blutflusses innerhalb der thorakalen Aorta eines HLHS-Patienten mit deutlicher Erweiterung des Aortenbogens mittels Stromlinien (engl. „streamlines“). Erkennbar sind die bereits frühsystolisch auftretende Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit im Isthmus (**A**) und die starke Helixbildung im Uhrzeigersinn mit Flussbeschleunigung im Bogen und nachfolgend im Isthmus sowie im Uhrzeigersinn gerichteter helikaler Fluss in der Aorta descendens in der Systole, welcher sich vom physiologischerweise vorherrschenden gegen den Uhrzeigersinn gerichteten Fluss unterscheidet (**B**). Der helikale Blutfluss ist auch diastolisch noch sichtbar (**C**)..... 18
- Abb. 10:** Cine-Sequenzen mit sagittaler (sog. „Candy Cane“), axialer und koronarer Ausrichtung. Schematische Darstellung der Schnittebenen (links), der definierten Messpunkte und Bestimmung der Querschnittsflächen (rechts). 1) Neo-Aorta ascendens, 2) Aortenbogen, 3) Aorta descendens auf Höhe der Pulmonalarterien-Bifurkation, 4) Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas. *Nach Voges et al. 2015 (96)*..... 26
- Abb. 11:** Axiale Aufnahme der Aorta. Beispielhafte Bestimmung der Querschnittsfläche der Neo-Aorta ascendens in maximaler Ausdehnung (endsystolisch)..... 27
- Abb. 12:** Axiale Aufnahme der Aorta. Beispielhafte Bestimmung der Querschnittsfläche der Neo-Aorta ascendens in minimaler Ausdehnung (enddiastolisch). ..... 28
- Abb. 13:** Koronare Aufnahme (**A**) sowie axiale Aufnahmen (**B,C**) der Aorta. Beispielhafte Bestimmung der Querschnittsflächen des Aortenbogens (**A**), der Aorta descendens auf Höhe der Pulmonalarterien-Bifurkation (**B**) und der Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas (**C**) jeweils in maximaler Ausdehnung (endsystolisch)..... 28
- Abb. 14:** Sagittale (sog. „Candy Cane“) Aufnahme einer Aorta. Beispielhafte Darstellung der beiden Abstandsbestimmungen zwischen den drei Schnittpunkten der Geraden mit der Aorta. Distanzen (engl. „Length“, Länge)  $\Delta x_1$  von sinutubulärem Übergang bis auf Höhe der Pulmonalarterien-Bifurkation und  $\Delta x_2$  bis zur Höhe des Diaphragmas. .... 29
- Abb. 15:** Proximale (rot) und distale Flusskurve (blau) bei maximaler Kreuzkorrelation bereits beispielhaft in ihrem Aufstrich (entspricht dem raschen Anstieg des Flusses) übereinander gebracht. Die Zeitverzögerung (Delay [ms] =  $\Delta t_{1,2}$ ) wird im oberen Bereich beispielhaft angezeigt. .... 30
- Abb. 16:** Sagittale, nachbearbeitete Aufnahmen des Herzens und der thorakalen Aorta mit deren Abgängen. Schematische Darstellung des manuellen Setzens der Landmarken (**A**) entlang der thorakalen Aorta. Das Programm verbindet diese Punkte automatisch (**B**) und glättet die sich ergebene Verlaufskurve, die sogenannte Mittellinie (engl. „centerline“), mit einer Splinefunktion (**C**)..... 32
- Abb. 17:** Sagittale, nachbearbeitete Aufnahme des Herzens und der thorakalen Aorta mit deren Abgängen. Schematische Berechnungsareale entlang der thorakalen Aorta in sagittaler Ansicht (links) und Darstellung des Berechnungsabschnitts (Ausschnitt). Beispielsweise sind vier Abschnitte eingezeichnet. Tatsächlich können Parameter entlang der Mittellinie an jeder beliebigen Position bestimmt werden..... 33
- Abb. 18:** Schematische Darstellung von Krümmung (links) und Torsion (rechts). Das links dargestellte Gefäß krümmt sich, bleibt dabei jedoch in einer Raumebene. Das rechts dargestellte Gefäß zeigt ein Herauskippen der Kurve aus der Raumebene, welches über die Torsion quantifizierbar ist..... 34
- Abb. 19:** Vereinfachte Darstellung eines zweidimensionalen Geschwindigkeitsvektorfeldes in Rotation um eine zentrale Achse in (0,0) (**A**) und dessen

dreidimensionale Projektion (**B**). Der Vektor  $\omega$  gibt die Wirbelstärke des Vektorfeldes an. (Modifiziert nach Loodog in der Wikipedia auf Englisch, CC BY 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2438212#>) ..... 35

**Abb. 20:** Schematische Darstellung von Wirbelstärke (**A**), Helizitätsdichte mit im Uhrzeigersinn gerichteten Helix (**B**) und gegen den Uhrzeigersinn gerichteten Helix (**C**) sowie relativer Helizität (**D**). Der Vektor der Wirbelstärke liegt auf der Helixachse.  $\omega$ : Wirbelstärke;  $v$ : Flussgeschwindigkeit..... 37

**Abb. 21:** Grafische Verteilungsdarstellung der anatomischen (links) und funktionellen Subgruppen (rechts) der HLHS-Patienten..... 42

**Abb. 22:** Verhältnis der auf die Körperoberfläche indizierten Querschnittsflächen (engl. „cross-sectional areas“, CSA) zwischen HLHS-Patienten und herzgesunden Probanden in der Aorta ascendens (**A**), im Aortenbogen (**B**), in der Aorta descendens auf Höhe der PA-Bifurkation (**C**) und in der Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas (**D**). P-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt. .... 46

**Abb. 23:** Durchmesser der thorakalen Aorta bei HLHS-Patienten und herzgesunden Probanden zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung. P-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt. .... 47

**Abb. 24:** Verhältnis von maximaler effektiver Torsion zur myokardialen Masse und zum Herzindex. P-Werte mittels Varianzanalyse bestimmt..... 51

**Abb. 25:** Distensibilität der HLHS-Patienten an verschiedenen Positionen der thorakalen Aorta. P-Werte mittels Kruskal-Wallis-Test und Mann-Whitney-U-Test bestimmt. 52

**Abb. 26:** Verhältnis von Distensibilität auf Höhe des Diaphragmas zur minimalen effektiven Torsion bezogen auf die gesamte thorakale Aorta und zur minimalen effektiven Torsion der Aorta ascendens. P-Werte mittels Varianzanalyse bestimmt. .... 54

**Abb. 27:** Verhältnis des Elastizitätsmoduls im Aortenbogen zur myokardialen Masse des rechten Ventrikels. P-Werte mittels Varianzanalyse bestimmt..... 57

**Abb. 28:** Vergleich der maximalen Helizitätsdichte mit der maximalen effektiven Torsion sowohl der HLHS-Patienten in Kombination mit herzgesunden Probanden wie auch der HLHS-Patienten allein zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung, bezogen auf die gesamte thorakale Aorta sowie nur auf die Aorta ascendens. P-Wert mittels Varianzanalyse bestimmt..... 61

**Abb. 29:** Vergleich der Spitzenhelizitätsdichte mit der maximalen effektiven Torsion innerhalb der gesamten thorakalen Aorta und der aufsteigenden Aorta der HLHS-Patienten und herzgesunden Probanden zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung. P-Wert mittels Varianzanalyse bestimmt..... 62

**Abb. 30:** Vergleich der maximalen Helizitätsdichte innerhalb der gesamten thorakalen Aorta und der aufsteigenden Aorta mit der Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung. P-Wert mittels Varianzanalyse bestimmt. .... 63

**Abb. 31:** Verhältnis von minimaler und maximaler relativer Helizität zur maximalen Helizitätsdichte innerhalb der thorakalen Aorta der HLHS-Patienten. P-Werte mittels Varianzanalyse bestimmt..... 66

## 1 Einleitung

### 1.1 Das hypoplastische Linksherzsyndrom

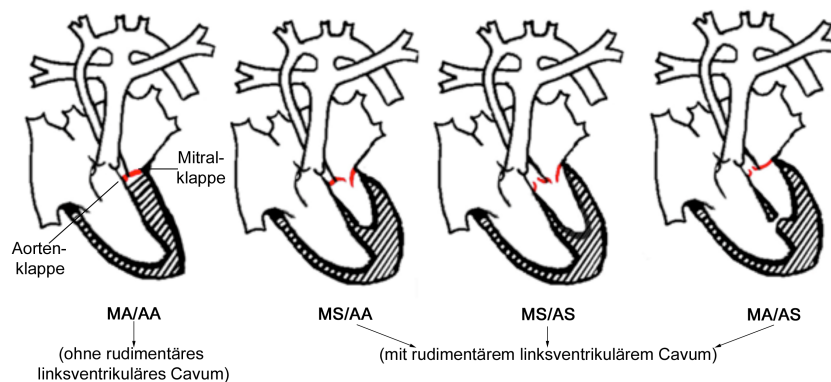
Das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) tritt mit einer Inzidenz von 1 zu 5.000 Lebendgeburten auf. Es hat einen Anteil von ca. 1-4 % aller angeborenen Herzfehler (1,2) und zählt zu den schwersten Herzfehlern. In den letzten Jahrzehnten konnte eine Verbesserung des Überlebens verzeichnet werden – insbesondere von Kindern, die ihr erstes Lebensjahr erreichen (3).

Der Begriff des HLHS schließt eine Reihe von Fehlbildungen ein, besonders der Mitralk- und Aortenklappe, und führt in allen Fällen zu einer Unterentwicklung bis zum kompletten Fehlen der linken Herzkammer. Norwood *et al.* legten den Grundstein einer reproduzierbaren, palliativ-chirurgischen Behandlungsmethode (4), die ein Langzeitüberleben der betroffenen Kinder erst möglich machte und im Laufe der Jahre weiter modifiziert wurde. Heute besteht die übliche palliative Versorgung von Patienten mit HLHS aus drei aufeinanderfolgenden Operationsschritten (5), auf die in Abschnitt 1.1.3 näher eingegangen wird.

#### 1.1.1 Definition, Pathophysiologie/Pathogenese

Unter dem hypoplastischen Linksherzsyndrom versteht man eine Kombination aus Fehlbildungen, die in ihrer Gesamtheit den linken Ventrikel (LV), den linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT), die aufsteigende Aorta sowie den Aortenbogen betreffen. Aus dem Vorliegen einer Stenose beziehungsweise Atresie von Mitralk- und Aortenklappe in Kombination je nach Bestehen oder Fehlen eines rudimentären linksventrikulären Cavums ergeben sich die funktionellen Subgruppen des HLHS.

Mitralklappenatresie/Aortenklappenatresie	(MA/AA)
Mitralklappenstenose/Aortenklappenatresie	(MS/AA)
Mitralklappenstenose/Aortenklappenstenose	(MS/AS)
Mitralklappenatresie/Aortenklappenstenose und Ventrikelseptumdefekt (VSD)	(MA/AS)



**Abb. 1:** Schematische Darstellung der anatomischen und funktionellen Subgruppen des HLHS.

Die Subgruppe mit kombinierter Mitralklappenatresie und Aortenklappenatresie (MA/AA) zählt zur häufigsten Form des hypoplastischen Linksherzsyndroms und führt zu einer kompletten Bildungshemmung eines linksventrikulären Cavums (6). Mit einer Überlebensrate von ca. 86% liegt diese Subgruppe im Mittelfeld, vor jener mit Mitralklappenstenose und Aortenklappenatresie (MS/AA) mit 58% und hinter jener mit Mitralklappenstenose und Aortenklappenstenose (MS/AS) mit 88% (7).

Ursächlich für die Unterentwicklung der linksventrikulären Strukturen wird eine embryonale Fehlentwicklung der Aortenklappe bzw. des linksventrikulären Ausflusstraktes diskutiert (8). Weiter besteht eine Assoziation mit genetischen Ursachen und anderen extrakardialen Anomalien von bis zu 28% (9). In den letzten Jahren konnten komplexe Zusammenhänge zwischen genetischen Polymorphismen, Transkriptionsfaktoren und herunterregulierten Genen festgestellt werden, die neuen Einblick in die Entwicklung des Krankheitsbildes, dessen Therapie und potentielle Heilung ermöglichen (10).

Die hypoplastisch angelegte Aortenklappe führt zu einem reduzierten bis komplett sistierten Blutfluss innerhalb des linken Ventrikels. Daraus folgt dessen Hypoplasie inklusive die der angrenzenden Strukturen, der Mitralklappe, der Aorta ascendens und des Aortenbogens (11). Hinzu kommt ein bei Feten mit HLHS häufig Größenreduziertes Foramen ovale (12), das in der Fetalperiode eine erhebliche Rolle bei der Füllung des LV einnimmt und somit möglicherweise erheblich zu dessen Größenwachstum beiträgt.

Auch eine endokardiale Fibroelastose, eine immunologische Erkrankung unklarer Genese mit knorpelartiger, vor allem linksventrikulär auftretender Endokardverdickung innerhalb der ersten Lebensjahre (13), als Ursache wird diskutiert, insbesondere in Kombination mit einer fetalen restriktiven Kardiomyopathie (14).

Der hypoplastische linke Ventrikel kann infolge seines reduzierten Herzzeitvolumens die Systemperfusion nicht gewährleisten und somit ist ein Überleben des Neugeborenen direkt von einem alternierenden Blutfluss durch ein offenes Foramen ovale, einen offenen Ductus arteriosus oder das Bestehen eines Vorhofseptumdefekts abhängig. Dabei müssen sowohl Lungen- wie auch Systemperfusion durch den muskelschwächeren rechten Ventrikel (RV) aufrechterhalten werden. Durch eine kombinierte Trikuspidalklappeninsuffizienz, entweder kongenital oder erworben, kann der RV weiter belastet werden (15,16). Eine Volumenmehrbelastung des RV ist dabei höchstens längerfristig eine negative Belastungssituation für das Herz.

Die Versorgung des Herzens über die Koronarien wird bei Vorliegen einer Aortenklappenatresie hauptsächlich durch retrograden Fluss gewährleistet.

Ohne ein adäquates Offenbleiben der genannten Strukturen und eine ausreichende Übernahme der Aufgaben eines Systemventrikels durch den rechten Ventrikel ist ein Überleben des Neugeborenen nicht möglich. Ist das Vorhofseptum intakt oder ein ausreichender Links-Rechts-Shunt nicht gewährleistet, kommt es infolgedessen zu einer pulmonalvenösen Stauung mit Lungenödem und Hypoxämie. Unmittelbar postpartal kann es dabei zu einem rapiden Sättigungsabfall mit Symptomen einer kardialen Dekompensation bis hin zum kardiogenen Schock kommen.

Wird das HLHS nach der Geburt nicht adäquat behandelt, verschließt sich der Ductus arteriosus einige Tage nach der Geburt regelrecht und der Lungengefäßwiderstand nimmt physiologischerweise ab. Folglich ist die Perfusion von Systemkreislauf und Koronarien nicht mehr möglich und ein kardiogener Schock unausweichlich.

### **1.1.2 Präoperative Diagnostik und Therapie**

Bereits ab der 18. Schwangerschaftswoche, selten sogar noch früher, kann in den meisten Fällen eine Herzfehlbildung pränatal mittels fetaler Echokardiografie erkannt werden (17). Diese bietet als Routineuntersuchung während der Schwangerschaft die Möglichkeit, eine Detektion von Herzfehlern deutlich zu verbessern (18) und kann beim HLHS über den Vier-Kammer-Blick teilweise bereits zwischen der 12.-14. Schwangerschaftswoche transvaginal oder transabdominal durchgeführt werden (19,20). Die rechtzeitige Detektion von angeborenen Herzfehlern hat Einfluss auf Morbidität und Mortalität während des peri- und postnatalen Managements. Die pränatale Diagnostik mittels fetaler Echokardiografie führt nicht nur zu einer früheren und besseren Planung der Geburt in spezialisierten Zentren und einer Überwachung auf Intensivstation peri- sowie postnatal, sie ist zudem auch mit einem verbesserten präoperativen klinischen Zustand wie auch mit einem verbesserten Überleben nach der ersten palliativen Operation im Vergleich zu Kindern assoziiert, die erst nach der Geburt mit HLHS diagnostiziert wurden (21). Die Gesamtkrankenhausmortalität ist jedoch nicht abhängig davon, ob das HLHS prä- oder postpartal diagnostiziert wird (22).

Eine Flussanalyse innerhalb des fetalen Herzens während der Schwangerschaft kann helfen, interventionsbedürftige Patienten zu erkennen (23). Somit können bereits in utero die linksventrikuläre systolische Funktion und Linksherz-Doppler-Eigenschaften durch Ballonvalvuloplastie einer Aortenstenose verbessert werden (24).

Wurde pränatal keine pathologische Diagnose gestellt, sollte bei Auffälligkeiten des Neugeborenen die Farbdoppler-Echokardiografie zur Diagnostik ihren Einsatz finden. Durch Farbdoppler-gestützte Analysen der Hämodynamik innerhalb des Herzens können Rückschlüsse auf Links-Rechts-Shunts auf Vorhofebene, Rechts-Links-Shunts über den Ductus arteriosus sowie den Blutfluss innerhalb der Aorta gezogen werden; daher ist dies ein wichtiger Teil der Diagnostik (25).

Laboruntersuchungen, Blutdruckmessungen an allen Extremitäten und Pulsoxymetrie können Hinweise auf die Perfusion geben. Elektrokardiografie (EKG) kann angeborene Herzfehler nicht darstellen. Röntgenuntersuchungen können zur präoperativen Darstellung der Ausgangslage hinzugezogen werden. Zum Zeitpunkt der Geburt sind

jedoch noch keine strukturellen Veränderungen des Herzens erkennbar. Als Routineuntersuchung ohne direkte Indikation, insbesondere vor Entlassung, sollte die Röntgenuntersuchung nicht genutzt werden (26).

Präoperativ ist die Stabilisierung des Säuglings durch ausreichende System- und Koronarperfusion sowie einen ausgeglichenen Säure-Base-Haushalt wichtig (27). Vor diesem Hintergrund sollte postnatal oder spätestens zum Diagnosezeitpunkt mit einer symptomatischen Therapie begonnen werden. Dabei hat kontinuierlich intravenös appliziertes Prostaglandin E<sub>2</sub> einen hohen Stellenwert, da es den sich sonst physiologischerweise verschließenden Ductus arteriosus offenhält und einen adäquaten systemischen Blutfluss gewährleistet (1). Vasodilatoren wie Stickstoffmonoxid-Donatoren (NO-Donatoren) und  $\alpha$ -Blocker können ergänzend zur weiteren Therapie genutzt werden und die Notwendigkeit einer präoperativen Beatmung verhindern (28).

Ein nicht ausreichend großer Vorhofseptumdefekt führt zu pulmonalvenöser Hypertension. Wenn eine Shuntverbindung über das offene Foramen ovale oder einen Vorhofseptumdefekt nicht möglich ist, kann eine kathetergestützte oder operative Intervention durchgeführt werden (29). Durch die Ballonatrioseptostomie kann in manchen Fällen eine Stabilisierung unmittelbar vor geplanter kardio-angiologischer Rekonstruktion erreicht werden; insgesamt haben Neugeborene mit HLHS und einem intakten oder hoch restriktiven Vorhofseptum jedoch eine sehr schlechte Überlebensprognose (30).

Sollte ein HLHS pränatal nicht diagnostiziert worden sein, wird das Neugeborene meist mit Erschöpfung, Trinkschwäche und den Auswirkungen eines kardiogenen Schocks beziehungsweise kardialer Dekompensation symptomatisch. Der Anstieg des Serumlaktats, Blutdruckabfall, Symptome einer Sepsis sowie einer schweren metabolischen Azidose sind typisch. Dabei können auch Volumen- und Sauerstoffgabe, inotropische Unterstützung sowie Intubation und maschinell unterstützte Beatmung im Rahmen einer Rekompensations-Therapie notwendig werden.

Eine zu leichtfertig begonnene Sauerstofftherapie oder Beatmung führt über eine Verringerung des Lungengefäßwiderstandes zu einer Lungenüberflutung mit

konsekutiver Herzinsuffizienz und negativen Auswirkungen auf die Systemperfusion und ist daher zu vermeiden (31).

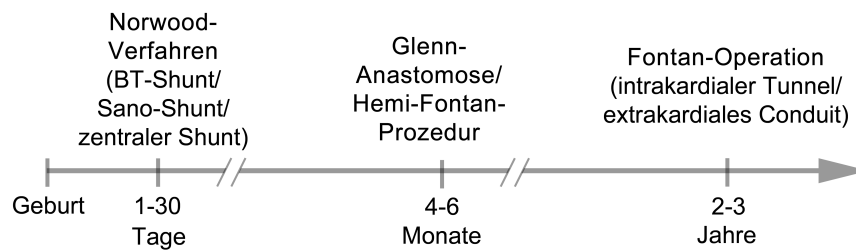
In der Vergangenheit wurde auch die Möglichkeit der compassionate/comfort care als eine der Palliation gleichwertigen Option mit solchen Familien besprochen, die Herausforderungen an sich selbst oder an die Patienten gegenüber der Erfolgswahrscheinlichkeit und Lebensqualität als unverhältnismäßig sehen (32). Durch die signifikante Verbesserung der Operationsergebnisse kommt es jedoch immer weiter zu einem Paradigmenwechsel hin zur operativen Palliation (33,34). Ob compassionate/comfort care nach wie vor als Option angesprochen werden sollte, wird kontrovers diskutiert und voraussichtlich vor allem Patienten mit restriktivem Vorhofseptum betreffen.

### **1.1.3 Operative Versorgung/Palliation**

Über die letzten Jahrzehnte haben sich drei Möglichkeiten der neonatalen Behandlung vom HLHS durchgesetzt. Diese sind eine operative Palliation mittels Norwood-Prozedur, ein Hybridverfahren aus bilateraler Pulmonalarterienbündelung mit kathetergestützter Stentimplantation in den Ductus arteriosus sowie eine orthotope Herztransplantation (31). Eine kurativ operative Behandlung ist nach wie vor nicht möglich.

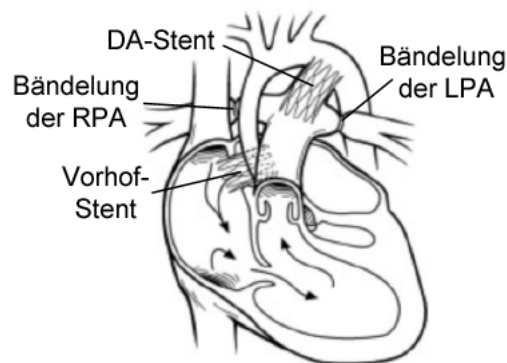
Als Behandlung der Wahl wird heute die herzerhaltende, dreistufige Palliativoperation angesehen (31). An erster Stelle steht die bereits erwähnte Norwood-Prozedur, gefolgt von der Hemi-Fontan-Prozedur beziehungsweise der Glenn-Anastomose und vervollständigt durch die Fontan-Operation (siehe Abbildung 2). Dabei werden Lungen- und Körperkreislauf durch eine totale cavo-pulmonale Anastomose in Serie geschaltet. Das venöse Blut umgeht durch passiven Einstrom in die Pulmonalarterien die rechte Herzkammer. Fontan und Baudet führten eine ähnliche Prozedur 1971 bei Trikuspidalatresie durch und etablierten dadurch den Begriff des Fontan-Kreislaufs (35). Die Fontan-Operation, wie sie heute durchgeführt wird, wurde erst 1988 durch de Leval *et al.* mit Schaffung eines totalen cavo-pulmonalen Bypasses und 1990 durch Bridges *et al.* sowie Marcelletti *et al.* mit Erstbeschreibung der Fenestration und des extrakardialen Tunnels möglich (36–38).





**Abb. 2:** Zeitlicher Ablauf der klassischen, palliativen Operationsschritte. Nicht dargestellt sind Hybridverfahren und Herztransplantation.

Das Hybridverfahren (**Abb. 3**) wird in der Regel als primäre Intervention zur Überbrückung bis zur Operabilität genutzt. Es findet insbesondere bei instabilen Kreislaufverhältnissen trotz medikamentöser Therapie sowie bei Frühgeborenen oder Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht Anwendung.

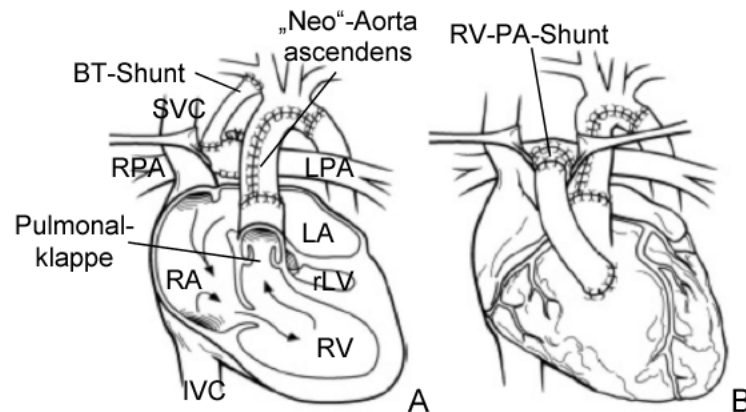


**Abb. 3:** Schematische Darstellung des Hybridverfahrens: Es wird eine bilaterale pulmonalarterielle Bündelung mit Implantation eines Stents in den Ductus arteriosus kombiniert. Zusätzlich wurde in der Abbildung eine Verbindung beider Vorhöfe mittels Stenting erreicht. DA-Stent: Ductus arteriosus Stent; LPA: linke Pulmonalarterie; RPA: rechte Pulmonalarterie. (Modifiziert nach Lippincott Williams & Wilkins, 2007 Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult)

Eine Herztransplantation sollte nur bei später insuffizienter Fontan-Zirkulation oder einem präoperativ erwarteten schlechten Ergebnis erwogen werden, da sie Limitationen durch eine begrenzte Lebensdauer des Spenderorgans und weitere Komplikationen durch die Transplantation selbst mit sich bringt (39).

### 1.1.3.1 Norwood-Prozedur

In den 1980er Jahren wurde die palliative Operation erstmals von Norwood und Kollegen in Philadelphia beschrieben (4,40,41). Der optimale Zeitpunkt zur palliativen Operation ist häufig klinikspezifisch und nicht eindeutig geklärt; nach 30 Tagen steigen jedoch die Risiken unter anderem durch Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes und Reduktion der ventrikulären Funktion (5).



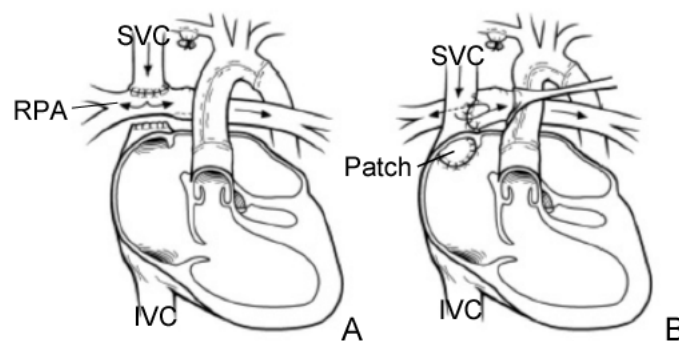
**Abb. 4:** Das Norwood-Verfahren ist der erste Schritt des palliativen Behandlungskonzepts. Dabei findet entweder der (modifizierte) Blalock-Taussig-Shunt (BT-Shunt) (A) oder ein rechtsventrikulärer-pulmonaler (RV-PA-/Sano-) Shunt (B) Anwendung. Der zentrale (aortale) Shunt ist nicht abgebildet. IVC: Vena cava inferior; LA: linker Vorhof; LPA: Linke Pulmonalarterie; RA: rechter Vorhof; rLV: rudimentärer linker Ventrikel; RPA: rechte Pulmonalarterie; RV: rechter Ventrikel; SVC: Vena cava superior. (Modifiziert nach Lippincott Williams & Wilkins, 2007 Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult)

Abbildung 4 zeigt schematisch das Norwood-Verfahren. Die hypoplastische Aorta wird zu Beginn von ihrem Stamm abgesetzt. Dabei werden die abgehenden Koronararterien erhalten. Durch Fremdmaterial, in der Regel einen bovinen Perikardflicken, wird der abgesetzte Aortenbogen erweitert, um einen ausreichenden Gefäßdurchmesser zu erhalten. Daraufhin wird mit dem Pulmonalarterienstamm zusammen eine sogenannte Neo-Aorta rekonstruiert. Diese entspringt nun dem rechten Ventrikel. Die ehemalige Pulmonalklappe wird zur Neo-Aortenklappe. Um die Lungenzirkulation aufrechtzuerhalten, wird ein kleiner Shunt aus Gore-Tex genutzt, der auf die Lungenarterie genäht wird, um Lungen- und Systemkreislauf miteinander zu verbinden. Dabei unterscheidet man einen zentralen Shunt (von der Aorta ausgehend), einen modifizierten Blalock-Taussig-Shunt (von der rechten Arteria subclavia ausgehend, sog.

BT-Shunt) – wie er von Norwood *et al.* vorgesehen war – und einen RV-PA-beziehungsweise Sano-Shunt (direkt aus dem rechten Ventrikel) (42). Das 12-Monats-Überleben ohne Transplantat ist beim Sano-Shunt signifikant höher als beim modifizierten Blalock-Taussig-Shunt, wohingegen ersterer mit erhöhtem Interventionsbedarf und Komplikationen einhergeht; Funktion und Größe des rechten Ventrikels 14 Monate nach Implantation unterscheiden sich dagegen unabhängig vom verwendeten Shunt nicht (43). Eine neuere Studie legt jedoch nahe, dass die rechtsventrikuläre systolische Funktion nach Nutzen eines BT-Shunts längerfristig besser ist als nach Implantation eines Sano-Shunts (44).

Um die Mortalität der Patienten nach der Norwood-Operation zu minimieren und um einen frühzeitigen Interventionsbedarf zu erkennen, kann ein Heim-Monitor mit Überwachung der arteriellen Sauerstoffsättigung und Erfassung des Körpergewichts etabliert werden (45).

### 1.1.3.2 Hemi-Fontan-Prozedur / Glenn-Anastomose

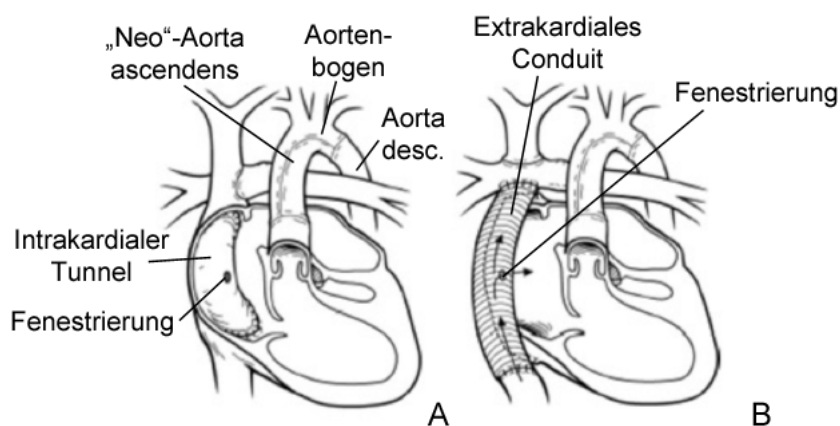


**Abb. 5:** Die obere cavo-pulmonale Anastomose ist der zweite Schritt der Palliation. Diese wird entweder als bidirektionale Glenn-Anastomose (**A**) oder durch eine Hemi-Fontan-Prozedur (**B**) erreicht. IVC: Vena cava inferior; RPA: rechte Pulmonalarterie; SVC: Vena cava superior. (Modifiziert nach Lippincott Williams & Wilkins, 2007 Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult)

Im Alter von 4-6 Monaten wird als zweiter Schritt eine obere cavo-pulmonale Anastomose (bidirektionale cavo-pulmonale Anastomose, engl. „bi-directional cavo-pulmonary anastomosis“, BDCPA) angelegt. Dabei wird eine Verbindung zwischen oberer Hohlvene und rechter Pulmonalarterie geschaffen. Der zuvor angelegte

aortopulmonale BT-Shunt (bzw. Sano-Shunt) ist nicht mehr in der Lage, für eine ausreichende Lungenperfusion zu sorgen. Er wird ligiert oder entfernt. Der neuangelegte Shunt bedingt einen passiven Blutfluss aus der oberen Körperhälfte in die Pulmonalarterie. Das Blut der unteren Körperhälfte fließt weiterhin regulär in den rechten Vorhof, welcher allerdings nun einer geringeren Volumenbelastung ausgesetzt ist.

Es werden zwei Operationstechniken unterschieden. Nach einem sogenannten bidirektionalen Glenn-Shunt (siehe Abbildung 5A) wird meist ein extrakardiales Conduit (chirurgisch angelegtes Rohr aus Gore-Tex) genutzt, um den Fontan-Kreislauf zu vervollständigen. Andererseits kann in der Hemi-Fontan-Prozedur das vorhofnahe Ende der oberen Hohlvene mit einem Patch verschlossen werden, ohne sie dabei abzusetzen (**Abb. 5B**). Zum Zeitpunkt der Fontan-Operation wird dieser Patch entfernt und es entsteht ein lateraler intraatrialer (intrakardialer) Tunnel. Die von Norwood und Jacobs erdachte Hemi-Fontan-Prozedur nutzt eine Seit-zu-Seit-Anastomose zwischen der oberen Hohlvene und der rechten Pulmonalarterie. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Operationstechniken (5).



**Abb. 6:** Der dritte Operationsschritt zur Vervollständigung der Fontan-Zirkulation kann entweder durch einen intrakardialen Tunnel (meist nach Hemi-Fontan-Prozedur) (**A**) oder durch ein extrakardiales Conduit (meist nach bidirektionaler Glenn-Anastomose) (**B**) jeweils mit Fenestrierung erfolgen. Aorta desc.: Aorta descendens. (*Modifiziert nach Lippincott Williams & Wilkins, 2007 Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult*)

### 1.1.3.3 Fontan-Operation

Im letzten Schritt wird mittels einer totalen Anastomose beziehungsweise einer totalen cavo-pulmonalen Verbindung (engl. „total cavo-pulmonary connection“, TCPC) der Fontan-Kreislauf komplettiert. Abbildung 6 zeigt die möglichen Vorgehensweisen. In der Regel wird dabei entweder ein extrakardiales Conduit bei Glenn-Prozedur (**Abb. 6B**) oder ein lateraler intraatrialer Tunnel bei Hemi-Fontan-Prozedur (**Abb. 6A**) genutzt. Eine Serienschaltung von Lungen- und Systemkreislauf ist die Folge. Das gesamte ungesättigte, venöse Blut fließt nun passiv über die Pulmonalarterien in den Lungenkreislauf. Um eine Überflutung der Lungen durch vermehrtes Volumen und eine Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes zu vermeiden, kann eine sogenannte Fenestrierung zum rechten Vorhof durchgeführt werden. Durch diese Verbindung fließt überschüssiges ungesättigtes Blut bei Druckerhöhung im Tunnel passiv in den rechten Vorhof und gelangt über den RV in den Systemkreislauf. Während die Fenestrierung zwar mit geringerer Sauerstoffsättigung einhergeht, ist die Prognose bei fenestrierten gegenüber nicht-fenestrierten Patienten äquivalent (46). Das Fenster verschließt sich in manchen Fällen selbstständig oder kann bei anhaltenden Zyanosen interventionell per Okkluder verschlossen werden.

Sollte in Folge einer nicht ausreichenden Kreislauftsituation unter medikamentöser Unterstützung oder weiterer Risikofaktoren (siehe oben) die Norwood-Prozedur nicht als primäre Intervention möglich sein, kann das sogenannte Hybridverfahren erwogen werden. Durch eine bilaterale Bändelung der Pulmonalarterien wird der pulmonale Zustrom eingeschränkt. Erweitert wird dies durch eine Stentimplantation in den Ductus arteriosus. Sollte dabei der Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene nicht ausreichen, wird zusätzlich eine interventionelle Atrioseptostomie nach Rashkind oder eine Stentimplantation in das Vorhofseptum durchgeführt. Darauf folgend wird in einer weiteren Operation die Neo-Aorta rekonstruiert und eine Glenn'sche obere cavo-pulmonale Anastomose angelegt.

### 1.1.4 Klinische Ergebnisse

Seit Einführung der oben genannten palliativen Operationsmethode ließ sich die Mortalitätsrate innerhalb der letzten 30 Jahre senken. Dies lässt sich insbesondere auf

ein besseres perioperatives Management sowie eine kontinuierliche Verbesserung beziehungsweise Modifikation der Operationsschritte zurückführen (47–49). Im Children's Hospital of Philadelphia konnte laut Mahle *et al.* das operative Überleben von 56,2% (im Zeitraum von 1984 bis 1988) auf 71,3% (im Zeitraum von 1995 bis 1998) und im Jahr 1998 auf 77,4% gesteigert werden (50).

Am riskantesten ist nach wie vor der erste Schritt, die Norwood-Operation, mit einer perioperativen Mortalität von bis zu 26% (5,6,50).

Da es sich bei der Prozedur auch weiterhin um einen palliativen und keinen kurativen Ansatz handelt, müssen Komplikationen der Fontan-Zirkulation besonders beachtet werden. Dabei sind zu nennen: Die Unmöglichkeit einer sportlichen Belastung, Arrhythmien, Herzversagen, rechtsatriale Dilatation, Lebervenen- und/oder Leberarterienhypertonie, portale Hypertonie, Koagulopathien und Thromboembolien, pulmonal-arteriovenöse Malformationen, venovenöse Shunts und lymphatische Dysfunktionen wie Aszites, Ödeme, ein Eiweißverlustsyndrom oder eine Bronchitis fibroplastica (51–55). Veränderungen der Aorta umfassen meist Dilatationen, Stenosen und Aneurysmata (56). Auch Spätfolgen wie Leberfunktionsstörungen und/oder -zirrhose werden beschrieben (57,58).

Diese Komplikationen, einzeln sowie als Summe, werden als „failing fontan“ bezeichnet (59). Generell kann man zwei Formen voneinander unterscheiden: Eine eingeschränkte ventrikuläre Funktion und eine erhaltene ventrikuläre Funktion mit Zeichen der Pathophysiologie eines „failing fontans“ (60). Als Ursachen werden ein erhöhtes zentralvenöses Druckniveau, Stenosen der Anastomosen oder eine mangelhafte kardiale Auswurfleistung diskutiert. Auch Veränderungen der Aorta sind denkbare Einflussfaktoren. Dieser Zustand ist schwer zu behandeln. Häufig ist zuletzt nur noch die Herztransplantation möglich (60–62). Patienten in einer „failing fontan“-Zirkulation besitzen eines der höchsten Risikopotentiale (62).

In langjährigen Follow-Up-Studien konnte 25 Jahre nach der Fontan-Komplettierung jedoch eine Überlebensrate von bis zu 76% gezeigt werden (50,55,63). Im Allgemeinen leben Patienten in Fontan-Zirkulation ein vergleichsweise uneingeschränktes Leben

(51); knapp 57% der Patienten sprechen von einer exzellenten oder guten Lebensqualität (64). Trotzdem wird auch bei asymptomatischen Patienten ein lebenslanges Monitoring auf Komplikationen und Spätfolgen empfohlen (65).

### **1.2 Bildgebende Verfahren**

Zweidimensionale (2D-) Doppler-Echokardiografie und Herzkatheteruntersuchung zählen durch langjährig gute Erfolge als Goldstandard der Diagnostik insbesondere zur präoperativen Vorbereitung, auch wenn es für die Nachsorgeuntersuchung von Kindern und Erwachsenen nach palliativer Versorgung des HLHS kein evidenzbasiertes, festgelegtes Regime gibt (5). Beide Methoden haben durch ihre zweidimensionale Darstellung nur eine eingeschränkte Aussagestärke. So können mit der Echokardiografie Obstruktionen des Aortenbogens besonders nach der Norwood-Operation mit hoher Spezifität aber nur eingeschränkter Sensitivität nachgewiesen werden (66). Die dadurch erhöhte Mortalität macht eine frühzeitige Herzkatheteruntersuchung nötig, welche wiederum durch ihre Invasivität und Strahlenbelastung problematisch ist. Generell wird insbesondere wegen seiner Invasivität von einem routinemäßigen Einsatz des Herzkatheters immer weiter Abstand genommen. Die Vorteile der Herzkatheteruntersuchung, die in einer Kombinationsmöglichkeit aus Diagnostik und therapeutischen Maßnahmen – wie Fenestrierungsverschluss oder -vergrößerung, Coil-Embolisation von Kollateralen und Dilatation von Obstruktionen – bestehen, bleiben weiterhin gegeben (5). In den letzten Jahren entwickelte sich ein Paradigmenwechsel von invasiven Diagnostika wie der Herzkatheteruntersuchung hin zur risikoärmeren Magnetresonanztomografie (MRT).

#### **1.2.1 Magnetresonanztomografie (MRT)**

Wie bei der konventionellen 2D-Doppler-Echokardiografie können Flussgeschwindigkeiten innerhalb von Gefäßen oder über Herzklappen mittels MRT gemessen werden (67). Während die Qualität einer echokardiografischen 2D-Aufnahme unter anderem sehr stark von den Schallbedingungen, den Schallfenstern des Patienten sowie der Expertise und der Geschicklichkeit des Untersuchers abhängt (68), kann eine MRT mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung relativ unabhängig von den bereits

erwähnten Bedingungen und frei von ionisierender Strahlung durchgeführt werden. Dabei erfasst sie die gesamte Hämodynamik und die kardiale Auswurfleistung. Gleichzeitig dient die MRT zur Visualisierung der Pulmonalarterien und möglicher Kollateralflüsse. Da die Echokardiografie diese Informationen nicht bei jedem Patienten reproduzierbar und akkurat gewährleisten kann, wird häufig eine MRT-Untersuchung alle 3 bis 5 Jahre empfohlen, insbesondere zur anatomischen und funktionellen Beurteilung der Aorta (5).

Darüber hinaus ist die MRT im Vergleich zur Herzkatheteruntersuchung nicht invasiv und mit keinen zusätzlichen Risiken für den Patienten verbunden, sieht man von spezifischen Risiken einer Medikamentengabe, wie Kontrastmittel oder Sedativa, ab. Die prä- und postoperative Anatomie und Funktion kann mittels MRT exakt dargestellt (69–71) und funktionelle Eigenschaften, wie die Bioelastizität der Aorta, bestimmt werden (56).

Zusätzlich gilt zu beachten, dass die Durchführung einer 2D-Doppler-Echokardiografie mit einem geringen zeitlichen und finanziellen Aufwand im Vergleich zu einer MRT verbunden ist, welche besonders bei komplexen Herzvitien mit für die Fragestellung spezifischen Protokollen durchgeführt wird und einer hohen Akquisitionszeit bedarf (72). Bei den per se kleineren Herzstrukturen der Kinder und einer erhöhten Ruhfrequenz wird die MRT-Untersuchung häufig in Sedierung mittels gut verträglicher Sedativa und Anästhetika durchgeführt (73). Bei Akquisition einer klassischen MR-Angiografie wird ferner die Injektion eines Kontrastmittels (Gd-DTPA, engl. „Gadolinium diethylenetriaminepentaacetic acid“, Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure) nötig.

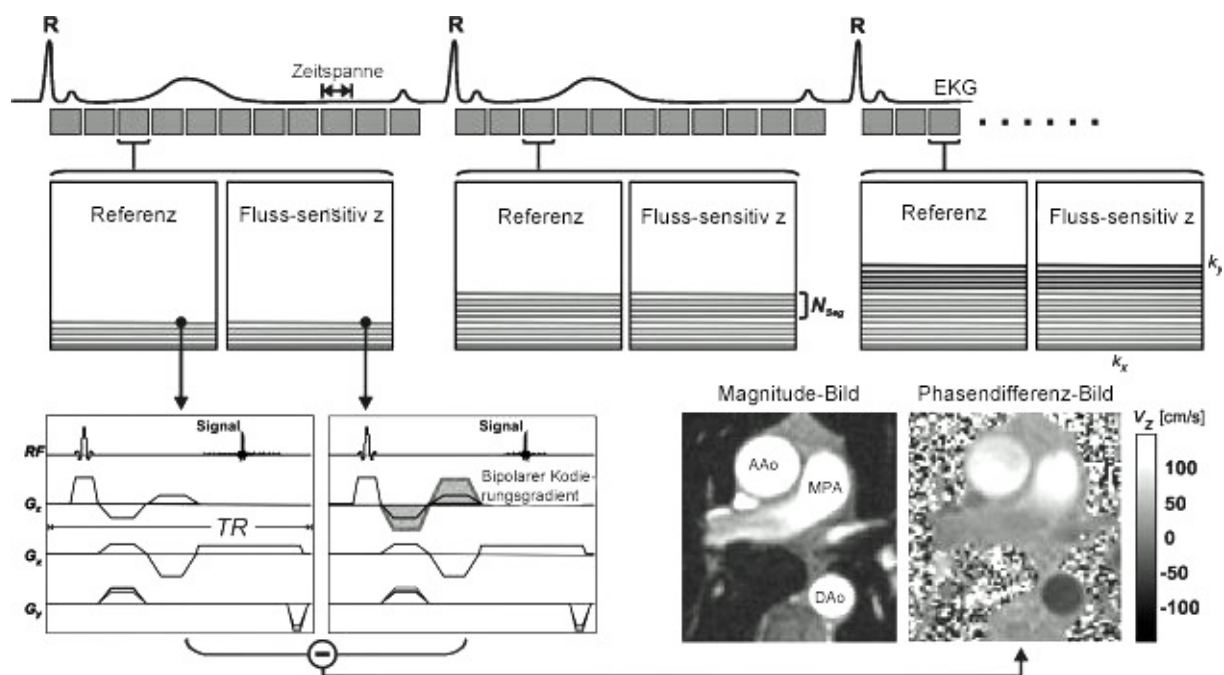
### **1.2.2 Zweidimensionale Phasenkontrast-Blutflussmessung (2D-PC-MRT)**

Die am weitesten verbreitete Technik zur Blutflussmessung mittels MRT ist die zweidimensionale Phasenkontrast-MRT (im weiteren Verlauf 2D-PC-MRT genannt), bei der in einer festgelegten Ebene in rascher Folge Schnittbilder aufgenommen werden (sogenanntes Cine-Verfahren von frz. „cinématographique“, kinematografisch). Diese gilt zur Quantifizierung von Durchflussvolumina als Goldstandard (74) und ist bereits



seit knapp zwei Jahrzehnten ein zunehmend bedeutenderer Bestandteil der klinisch-kardiologischen Routine. Dadurch ist es möglich, den regionalen Blutfluss im Herzen und den großen Gefäßen zu erfassen (75).

2D-PC-MRT basiert auf der Verwendung bipolarer, das heißt gleichstarker aber gegeneinander ausgerichteter Gradientenfelder in zeitlicher Abfolge, bei der die stationären Spins der Wasserstoffatome im Blut aus ihrer Präzessionsphase (Phase der Richtungsänderung der Rotationsachse des rotierenden Wasserstoffatoms) zunächst gedreht und im zweiten Zeitabschnitt um den gleichen Betrag zurückgedreht werden. Nicht-stationäre Spins dagegen, etwa in fließendem Blut, erfahren unterschiedliche Magnetfelder in den beiden Zeitabschnitten und es verbleibt eine nicht-verschwindende Restdrehung, welche gemessen wird und proportional zur Geschwindigkeit des Flusses ist (76). Zuvor muss ein sogenannter  $V_{enc}$  (engl. „velocity encoding“, entspricht der maximal erwarteten Flussgeschwindigkeit; aktuelle 2D-Echokardiografie-Befunde dienen als Referenz) festgelegt werden.



**Abb. 7:** Schematische Bildakquisition mittels 2D-PC-MRT mit unidirektionalem sog. „through-plane“ (engl. für „durch die Ebene“)  $V_{enc}$ . Referenz- und fluss-sensitive Bilder werden direkt nacheinander akquiriert und voneinander subtrahiert. Man erhält Phasendifferenz-Aufnahmen mit Informationen zur Quantifizierung der Blutflussgeschwindigkeiten kodiert in Graustufen (hier beispielhaft in der Aorta ascendens (AAo), der mittleren Pulmonalarterie (MPA) und der Aorta descendens (DAo) gezeigt). Je Herzschlag (R-R-Intervall) wird nur eine Teilmenge ( $N_{seg}$ ) erhoben. Deshalb werden die Daten über mehrere Herzschläge mittels EKG-Triggerung in derselben Phase des Herzzyklus aufgenommen. *Modifiziert nach Markl et al. 2012 (77)*

Dazu werden Schichten ausgewählt, die orthogonal zum Gefäßverlauf und der Flussrichtung liegen. Es folgt die Aufnahme von flusssensitiven und flusskompensierten Pulssequenzen. Durch Subtraktion voneinander wird eine Isolation der bewegungsinduzierten Phasenveränderungen erreicht. Abbildung 7 zeigt den schematisch dargestellten Ablauf einer 2D-PC-MRT.

In Folge der Dynamik von Spins fließender Blutbestandteile gegenüber statischer Spins im umliegenden Gewebe können ähnlich wie bei der Computertomografie sogenannte Phasenkontrast-Magnetresonanzangiografien (PC-MRA, engl. „Phase Contrast Magnetic Resonance Angiography“) durchgeführt werden.

Die Kodierung erfolgt in Graustufen, wobei Schwarz und Weiß jeweils entgegengesetzten Flussmaxima entsprechen. Durch manuelle Markierung der Gefäßquerschnitte oder automatische Konturerkennung können die Informationen über Flussrichtung und Flussgeschwindigkeit quantifiziert werden. Phasenkontrast-Flussmessungen sind einfach durchzuführen und liefern verlässliche Ergebnisse (78).

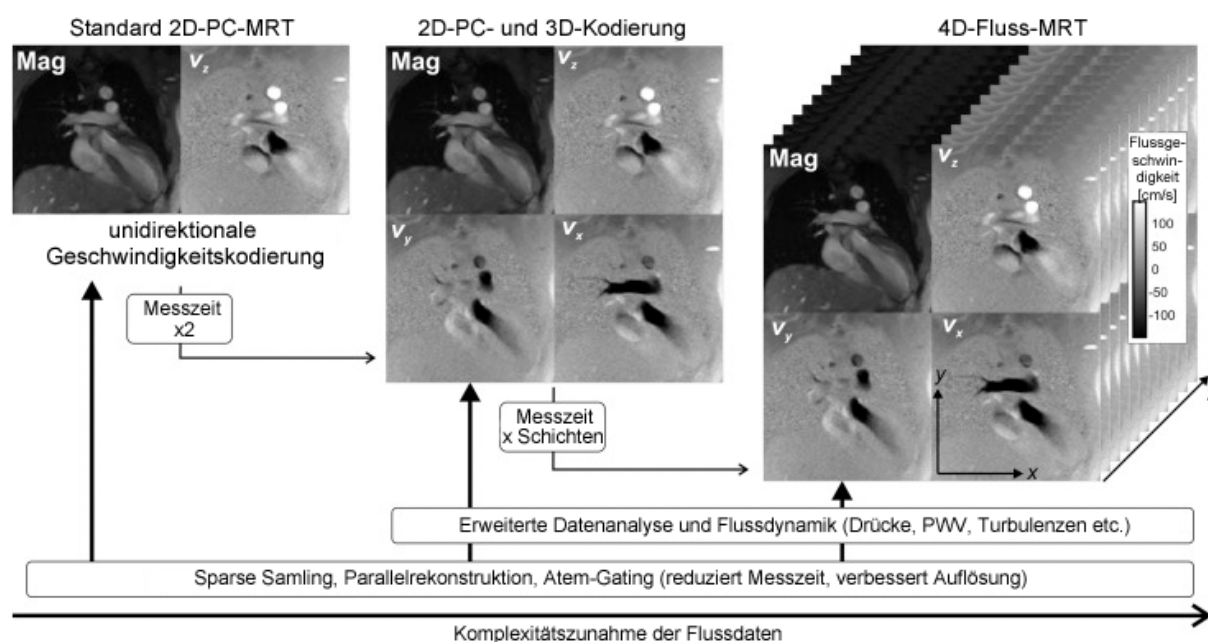
### **1.2.3 Vierdimensionale Phasenkontrast-Blutflussmessung (4D-Fluss-MRT)**

Bei der vierdimensionalen Phasenkontrast-Blutflussmessung (im weiteren Verlauf 4D-Fluss-MRT genannt) handelt es sich um eine Erweiterung der zeitlich aufgelösten PC-Messung in einer 2D-Ebene auf dreidimensionale räumliche Abdeckung. Abbildung 8 zeigt die Unterschiede zwischen der 2D-PC-, der 3D-PC- und der 4D-Fluss-MRT auf.

Die Flussdaten werden anhand von dreidimensionalen Bildpunkten, sogenannten Voxel (engl. „Volumetric Pixel“), wiedergegeben. Auf diese Weise werden ein Magnitude-Bild und drei Phasenkontrast-Bilder erzeugt, die Aussagen über Anatomie und geometrische Veränderungen von Herz und Gefäßen ermöglichen. Ein großer Vorteil gegenüber der 2D-PC-MRT ist die gleichzeitige Erfassung von Parametern des Blutflusses, vor allem die Flussgeschwindigkeit, welche insbesondere retrospektiv an jeder Stelle des untersuchten kardiovaskulären Systems visualisierbar und quantifizierbar sind (74) – sowohl in physiologischer wie auch pathologischer Situation (79).

In Studien konnte gezeigt werden, dass Ergebnisse der 4D-Fluss-MRT nicht signifikant von Ergebnissen der 2D-PC-MRT divergieren (80,81). Gleichzeitig wird im Gegensatz zur gewöhnlichen Angiografie kein intravenöses Kontrastmittel benötigt. Damit ist die 4D-Fluss-MRT nicht invasiv und frei von ionisierender Strahlung.

Komplexe Fragestellungen und Messzeiten von ca. 10 Minuten und mehr sind nicht ungewöhnlich und gerade eine manuelle Rekonstruktion der Sequenz limitiert den Einsatz der 4D-Fluss-MRT momentan in der klinischen Routine.

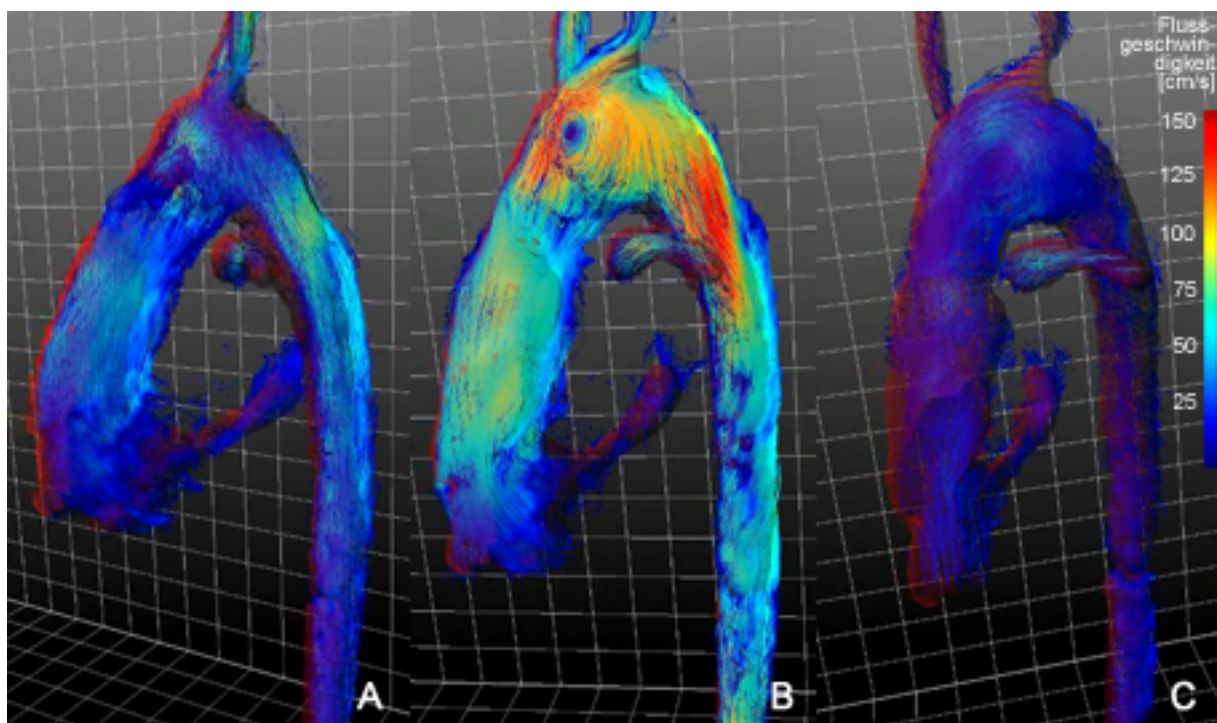


**Abb. 8:** Schematische Darstellung der Unterschiede zwischen 2D-PC-, 3D-PC- und 4D-Fluss-MRT bezogen auf die zunehmende Komplexität der Daten und Erhöhung der Messzeiten. Vorteile von 3D-PC- und 4D-Fluss-MRT sowie Möglichkeiten der Messzeitminimierung sind beispielhaft angegeben. Die z-Achse beschreibt die Zeitauflösung der 4D-Fluss-MRT-Datensätze. Mag: Magnitude-Bild;  $v_x/v_y/v_z$ : flusssensitive Aufnahmen der drei Raumdimensionen; z: zeitliche Auflösung. *Modifiziert nach Markl et al. 2016 (82)*

Im Feld der Analyse kardiovaskulärer Hämodynamik kommt es zu einer zunehmenden Bedeutung von neuen erweiterten Flussparametern, wie der Helizität (engl. „helicity“), die bereits 1969 von Moffatt für die Fluidodynamik eingeführt wurde (83), sowie der Helizitätsdichte (engl. „helicity density“) und der relativen Helizität oder auch relativen Helizitätsdichte (engl. „relative helicity/relative helicity density“). Ihr Nutzen zur Charakterisierung, Visualisierung und Quantifizierung von helikalen Flussmustern konnte mehrfach bestätigt werden (84–87).

Alle Flussparameter sind dabei mögliche Quantifizierungen von visuell darstellbaren Drehströmungen entlang der Aorta während des Vorwärtsstroms des Blutes. Diese können sich entweder im oder gegen den Uhrzeigersinn darstellen.

Helikaler Fluss findet sich unter anderem bei Pathologien, wie Aortenaneurysmata (79), wo der auf die Aortenwand treffende Blutstrom das Aneurysmawachstum fördert (88), sowie auch physiologischerweise in der gesamten Aorta (89). Bei gesunden Probanden findet sich eine gleichbleibende Flussrotation entlang der gesamten Aorta mit hoher im Uhrzeigersinn gerichteten Helizität im Aortenbogen und gegenteiliger Helizität in der Aorta ascendens und descendens (87). Ein Zusammenhang zwischen veränderter anatomischer Struktur der Aorta sowie deren Gefäßwand und genannten Flussparametern wird angenommen (85,87). So findet sich eine veränderte Hämodynamik nach operativer Veränderung des Gefäßes in der gesamten Aorta und nicht nur im Bereich der Operation (88). Abbildung 9 zeigt den Einfluss von anatomisch-geometrischen Veränderungen der Aorta auf das helikale Flussmuster und die Hämodynamik.



**Abb. 9:** Visualisierung des Blutflusses innerhalb der thorakalen Aorta eines HLHS-Patienten mit deutlicher Erweiterung des Aortenbogens mittels Stromlinien (engl. „streamlines“). Erkennbar sind die bereits frühsystolisch auftretende Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit im Isthmus (A) und die starke Helixbildung im Uhrzeigersinn

mit Flussbeschleunigung im Bogen und nachfolgend im Isthmus sowie im Uhrzeigersinn gerichteter helikaler Fluss in der Aorta descendens in der Systole, welcher sich vom physiologischerweise vorherrschenden gegen den Uhrzeigersinn gerichteten Fluss unterscheidet (**B**). Der helikale Blutfluss ist auch diastolisch noch sichtbar (**C**).

Die in der Arbeitsgruppe entwickelte Auswertungssoftware ist der zurzeit erste bekannte Ansatz zur systematischen Analyse sämtlicher genannter Parameter in einem Arbeitsablauf.

### 1.3 Wissenschaftliche Zielsetzung

Nach operativer Palliation des HLHS werden standardmäßig Anatomie der Fontanzirkulation sowie Volumetrie und Funktion des rechten Ventrikels durch Echokardiografie wie auch per Herzkatheter untersucht. Gleichsam werden Flussmessungen innerhalb der aufsteigenden Aorta, des Aortenbogens und der absteigenden Aorta durchgeführt. Unterstützt wird genanntes Untersuchungsprotokoll an vielen Zentren durch die kardiale MRT.

Die genannten fluid-dynamischen und geometrischen Parameter könnten genutzt werden, um den Operationserfolg der Norwood-Prozedur zu quantifizieren. Dieser spiegelt sich unter anderem in einer ausreichenden Systemperfusion durch die operativ geschaffene, rekonstruierte Neo-Aorta wieder. Als Risiken sind diesbezüglich hauptsächlich Stenosen beziehungsweise Dilatationen des Aortenbogens sowie die Dilatation der Aortenwurzel mit korrespondierender Neo-Aortenklappen-Insuffizienz zu nennen (90–92). Die bereits 1998 durch Mahle *et al.* festgestellte Wachstumstendenz und Durchmesserzunahme der Neo-Aorta (93) beeinflusst die bioelastischen Eigenschaften der Aorta und reduziert dadurch ihre Windkesselfunktion (56). Eine rechtsventrikuläre Funktionseinschränkung durch die Abnahme der Dehnbarkeit beziehungsweise Veränderung der Elastance (Maß für die Dehnbarkeit) der Aorta ist nachgewiesen (94), insbesondere bezogen auf die Reservekapazität bei Belastung (95).

Ferner hat ein Spiralfluss innerhalb der Aorta möglicherweise einen physiologischen Einfluss auf den Sauerstofftransport (86) und wird von ihren anatomisch-geometrischen Gegebenheiten alterniert. Vor diesem Hintergrund konnte die

Quantifizierung der relativen Helizität bei herzgesunden Probanden bereits gut bestimmt werden (87), bei Patienten mit HLHS ist die Quantifizierung der komplexen Hämodynamik innerhalb der thorakalen Aorta jedoch noch größtenteils unbekannt. Gleichsam wurden Helizität und Helizitätsdichte in keiner der genannten Studien im kardiovaskulären System bestimmt.

Ziel dieser Dissertation war die Untersuchung und Quantifizierung der Dynamik des aortalen Blutflusses sowie deren treibende Kräfte bei Patienten mit HLHS und einem gesunden Vergleichskollektiv. Korrelationen zwischen rechtsventrikulärer Funktion, Anatomie, Geometrie und hämodynamischer sowie bioelastischer Parameter der Aorta sollten untersucht werden.

Diesbezüglich sollte folgende Hypothese untersucht werden:

- Die Blutflussdynamik der Neo-Aorta steht im Zusammenhang mit ihren anatomisch-strukturellen, geometrischen und funktionellen Eigenschaften.

Als sekundäre Fragestellung sollte untersucht werden, ob eine (anatomisch-geometrisch oder funktionell) veränderte Neo-Aorta aufgrund der veränderten Hämodynamik einen Einfluss auf die Funktion des rechten Systemventrikels hat.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv und Kontrollgruppe

Insgesamt wurden 42 HLHS-Patienten und 11 herzgesunde Probanden in diese monozentrische Studie eingeschlossen. Diese wurden zwischen Februar 2008 und August 2017 an einem 3-Tesla MR-Tomografen des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel untersucht.

Als Ausschlusskriterien der im genannten Zeitraum ebenfalls mittels MRT untersuchten HLHS-Patienten wurden festgelegt:

1. Eine nicht durchgeführte oder akzidentiell gelöschte 4D-Fluss-MRT-Sequenz
2. Fehlende oder fehlerhafte axiale, koronare oder sagittale Aufnahmen
3. Eine unzureichende Bildqualität
4. Keine aktuellen MRT-Aufnahmen nach Komplettierung der Fontan-Zirkulation
5. Programmfehler bei der Auswertung komplexer Flussparameter

Einer der Patienten (2,4%) erhielt im Rahmen der ersten Operation einen Sano-Shunt (Durchmesser: 4,0 mm), zwei Patienten (4,8%) erhielten einen zentralen aortopulmonalen Shunt (Durchmesser: 3,0 und 3,5 mm), die übrigen Patienten (92,9%) wurden mittels modifiziertem BT-Shunt (Durchmesser: Median 3,5 mm; 3,0-4,0 mm) palliativ behandelt. Alle genannten Shunt-Verbindungen wurden während des zweiten Operationsschrittes wieder entfernt. Dieser wurde bei 40 Patienten (95,2%) als Hemi-Fontan-Prozedur durchgeführt, bei einem Patienten als bidirektionale Glenn-Anastomose (2,4%) und bei einem weiteren Patienten (2,4%) wurde an der rechten Pulmonalarterie eine Hemi-Fontan-Prozedur und an der linken Pulmonalarterie eine Glenn-Operation durchgeführt. Es wurde im letzten Operationsschritt (Fontan-Operation) bei 40 Patienten (95,2%) ein lateraler intrakardialer Tunnel mit 4,0 mm durchmessender Fenestrierung in den rechten Ventrikel und bei zwei Patienten (4,8%) ein extrakardialer Tunnel mit 4,0 mm durchmessender Fenestrierung in den rechten Ventrikel angelegt.

Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung in der Fontan-Zirkulation.

Bei 6 Patienten (14,3%) wurde die Fenestrierung interventionell mittels Amplatzer Septal Occluder (ASO) und bei einem Patienten (2,4%) mittels Cook-PDA-Coil verschlossen. Bei einem Patienten (2,4%) verschloss sich die Fenestrierung spontan. Bei den übrigen 34 Patienten (81%) stellte sich die Fenestrierung offen dar.

Bei der Kontrollgruppe handelte es sich um herzgesunde Kinder, Familienmitglieder, Freunde oder Bekannte der Mitarbeiter der Arbeitsgruppe kardiovaskuläre MRT der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Demografien können 3.1 Probencharakteristika auf S. 39 entnommen werden).

### **2.2 Studienprotokoll**

Ein genehmigter Antrag der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein lag vor der Untersuchung der HLHS-Patienten sowie der freiwilligen Probanden vor (AZ A168/07, A181/07, A181/07-Amendment).

Die Erziehungsberechtigten der Patienten sowie die freiwilligen Mitglieder der Kontrollgruppe beziehungsweise deren Erziehungsberechtigte wurden sowohl mündlich wie auch schriftlich ausführlich über den genauen Untersuchungsablauf und eventuelle Risiken aufgeklärt. Es wurde ihnen Möglichkeit für Fragen gegeben. Eine von den Erziehungsberechtigten unterschriebene, widerrufbare Einwilligung liegt für jeden Patienten vor.

### **2.3 Untersuchungsmethoden**

#### **2.3.1 Kardiale MRT**

Für diese Studie wurden aufgenommene Datensätze durch einen 3-Tesla MR-Tomografen genutzt (Achieva 3.0T, TX-series, Philips Healthcare, Best, Niederlande), in



Kombination mit einer auf den Thorax aufgebrachten 6- beziehungsweise 32-Kanal-Herzspule oder einer Extremitätenspule, wenn die Körpergröße der Patienten das Nutzen der Herzspule nicht möglich machte (SENSE™ Cardiac Coil und SENSE™ Flex-M Coil, Philips Healthcare, Best, Niederlande).

Eine EKG-Triggerung für alle weiteren Messungen erreichten wir per 4-Punkt-EKG, das während der Untersuchung kontinuierlich mittels MR-kompatiblen Monitor (MRI Monitor, Invivo Healthcare, Chalfont St. Giles, Großbritannien) abgeleitet wurde. Weiter wurden durch genannten Monitor Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck, Atemfrequenz und periphere Sauerstoffsättigung kontinuierlich überwacht.

Um eine störungsfreie MRT-Untersuchung zu ermöglichen, wurden besonders unruhige oder ängstliche Patienten oder Kinder unter sieben Jahren mittels Midazolam (0,1 mg/kg Körpergewicht) prämediziert und daraufhin mittels Propofol-Bolus (1%) und Midazolam sediert. Die Sedierung wurde per Propofol-Perfusor (1%) mit einer Laufrate von 3-5 mg/kg Körpergewicht/h aufrechterhalten. Atemmanöver konnten bei sedierten Patienten folglich nicht durchgeführt werden und die Untersuchung erfolgte bei Spontanatmung.

Eine MRT-Untersuchung von HLHS-Patienten gehört in unserer Klinik zum Routine-Follow-Up alle 3-5 Jahre. Tabelle 1 zeigt das üblicherweise durchgeführte Protokoll in dargestellter Reihenfolge. 4D-Fluss-Messungen wurden bei den eingeschlossenen Patienten zusätzlich zum Standardprotokoll der kardialen MRT durchgeführt.

Zur Berechnung der volumetrischen Daten sowie der Masse zum Abschätzen der systolischen Funktion des rechten Ventrikels wurden Gradienten-Echo-Cine-Sequenzen über die kurze Herzachse genutzt. Die verwendeten Parameter waren: Repetitionszeit (TR)/Echozeit (TE) = 3,6/1,8 ms, Flipwinkel ( $\alpha$ ) = 15°, 25-30 Herzphasen und 10-20 Schichten (Schichtdicke 5 mm).

### Untersuchungsprotokoll

---

Survey Übersichtsaufnahme  
EKG-getriggerte Survey Übersichtsaufnahme  
    Axiale Aufnahme  
    Sagittale Aufnahme\*  
    Koronare Aufnahme\*  
Interactive Übersichtsaufnahme  
4-Kammer-Blick Cine-Aufnahme  
    Kurzachsen-Aufnahme  
    Candy Cane-Aufnahme  
    Zwerchfelldarstellung  
2D-PC-Flussmessung Aorta ascendens,  
    2D-PC-Flussmessung Aortenisthmus  
    2D-PC-Flussmessung Aorta descendens\*  
2D-PC-Flussmessung Arteria pulmonalis sinistra und dextra  
2D-PC-Flussmessung Vena pulmonalis sinistra und dextra  
    Lock Locker-Sequenz prä-Kontrastmittel\*\*  
    Ruhe-Perfusionssequenz mit Kontrastmittel\*\*  
    Lock Locker-Sequenz post-Kontrastmittel (1)\*\*  
    Stress-Perfusionssequenz 10 min nach Adenosinabgabe\*\*  
    4D TRAK\*\*  
    4D-Flusssequenz („4D flow“)\*\*  
    Lock Locker-Sequenz post-Kontrastmittel (2)\*\*  
    Lock Locker-Sequenz post-Kontrastmittel (3)\*\*  
3D-Phase Sensitive Inversion Recovery mit Navigator-gating des Zwerchfells  
    zur Narbendarstellung\*\*/\*\*  
    Myokardiales Tagging Kurzachse\*\*\*  
    Myokardiales Tagging Langachse\*\*\*

---

**Tab. 1:** Überblick eines üblichen MRT-Untersuchungsprotokolls der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des UKSH, Campus Kiel. \* optional, sofern Zeit vorhanden ist; \*\* optional, sofern Kontrastmittel injiziert wurde; \*\*\* optional, zu Forschungszwecken

Je nach Patient und Messqualität mit gegebenenfalls notwendiger Wiederholung von Sequenzen bedurfte die komplette MRT-Untersuchung ca. 1,5-2 Stunden. Davon machten die anatomische Bildgebung und die 4D-Fluss-Messung im Schnitt ca. 4 Minuten beziehungsweise ca. 8-10 Minuten aus.

### **2.3.2 Untersuchung bioelastischer Parameter**

Um die bioelastischen Eigenschaften der Aorta zu beschreiben, wurden die aortalen Querschnittsflächen, die Pulswellengeschwindigkeit (engl. „pulse wave velocity“, PWV), die Distensibilität sowie der inkrementelle Elastizitätsmodul (engl. „incremental elastic modulus“,  $E_{inc}$ ) bestimmt.

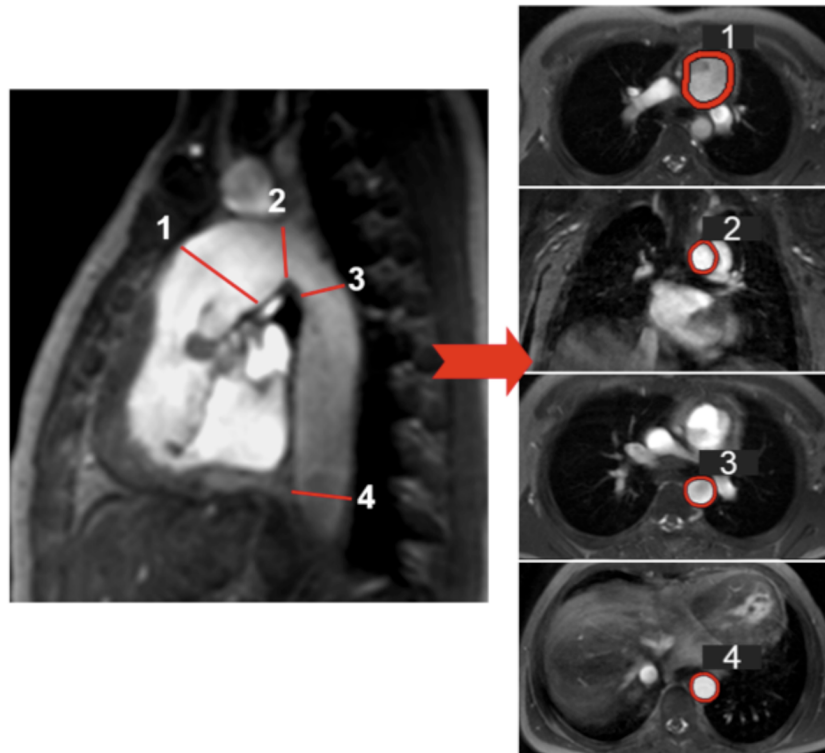
Zur Bestimmung der Querschnittsflächen sowie Berechnung der Aortenwanddicke an definierten Abschnitten der thorakalen Aorta wurden Gradienten-Echo- und Spin-Echo-Sequenzen in sagittaler, axialer und koronarer Ausrichtung genutzt.

Die MRT-Messparameter der 2D-PC-Messung waren wie folgt: TR/TE = ca. 4,4/2,5 ms, 25 Herzphasen, Field of View (FOV) 280 x 224 mm<sup>2</sup>, Voxelgröße 1,88 x 2,34 x 5 mm<sup>3</sup>, keine Zwischenschichtabstände, Gesamtzeit ca. 20-30 s.

Für die Bestimmung der PWV wurden 2D-PC-MRT-Aufnahmen in axialer Ausrichtung der Aorta genutzt. Diese wurden in zwei Schnitten akquiriert. Der erste Schnitt wurde vom sinutubulären Übergang bis zur Aorta descendens auf Höhe der Pulmonalarterien-Bifurkation (PA-Bifurkation) in einem annähernd rechten Winkel, der zweite Schnitt orthogonal zur Aorta auf Höhe des Diaphragmas gesetzt. Weiter wurden Gradienten-Echo-Cine-Sequenzen in sagittaler Ausrichtung (sog. „Candy Cane“, aufgrund der geometrischen Form der Aorta mit Ähnlichkeit einer Zuckerstange) akquiriert.

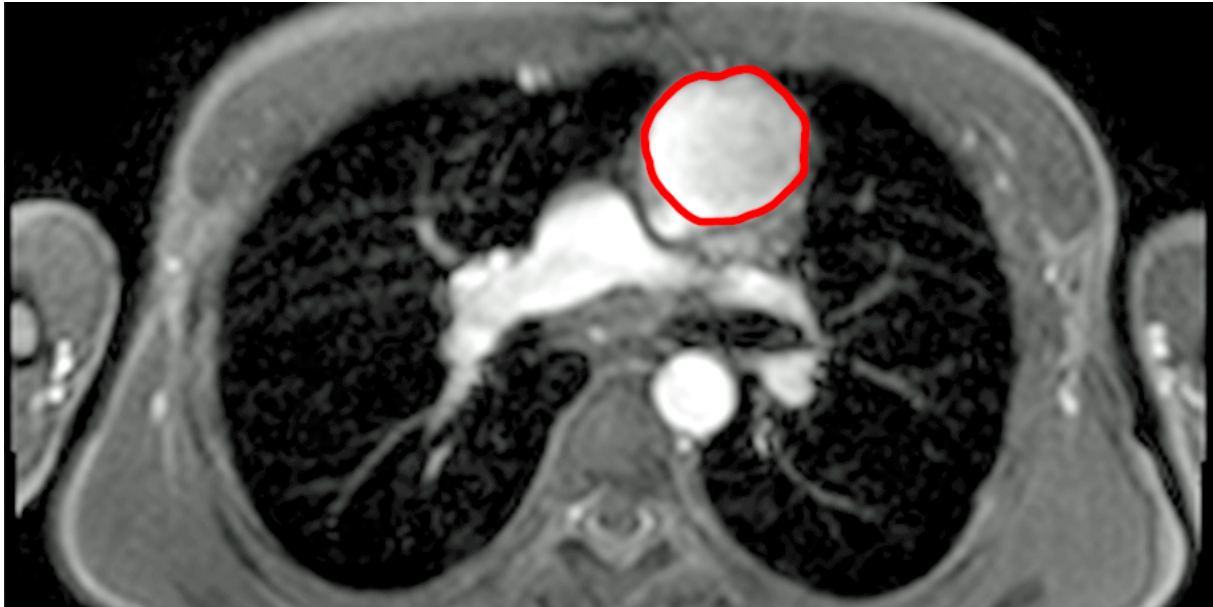
Die eingestellten Parameter für die Phasenkontrastaufnahmen waren: TR/TE ca. 4,4/2,7 ms, 80 Herzphasen, FOV 270 x 270 mm<sup>2</sup>, Voxelgröße 1,64 x 1,4 x 7 mm<sup>3</sup>,  $V_{enc} = 200$  cm/s, Gesamtzeit ca. 45-75 s.

Die Analyse der Datensätze wurde per MR-spezifischer Software (Extended MR WorkSpace, Version 2.6.3.5, Philips Medical Systems Nederland B.V., Best, Niederlande) durchgeführt.



**Abb. 10:** Cine-Sequenzen mit sagittaler (sog. „Candy Cane“), axialer und koronarer Ausrichtung. Schematische Darstellung der Schnittebenen (links), der definierten Messpunkte und Bestimmung der Querschnittsflächen (rechts). 1) Neo-Aorta ascendens, 2) Aortenbogen, 3) Aorta descendens auf Höhe der Pulmonalarterien-Bifurkation, 4) Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas. *Nach Voges et al. 2015 (96)*

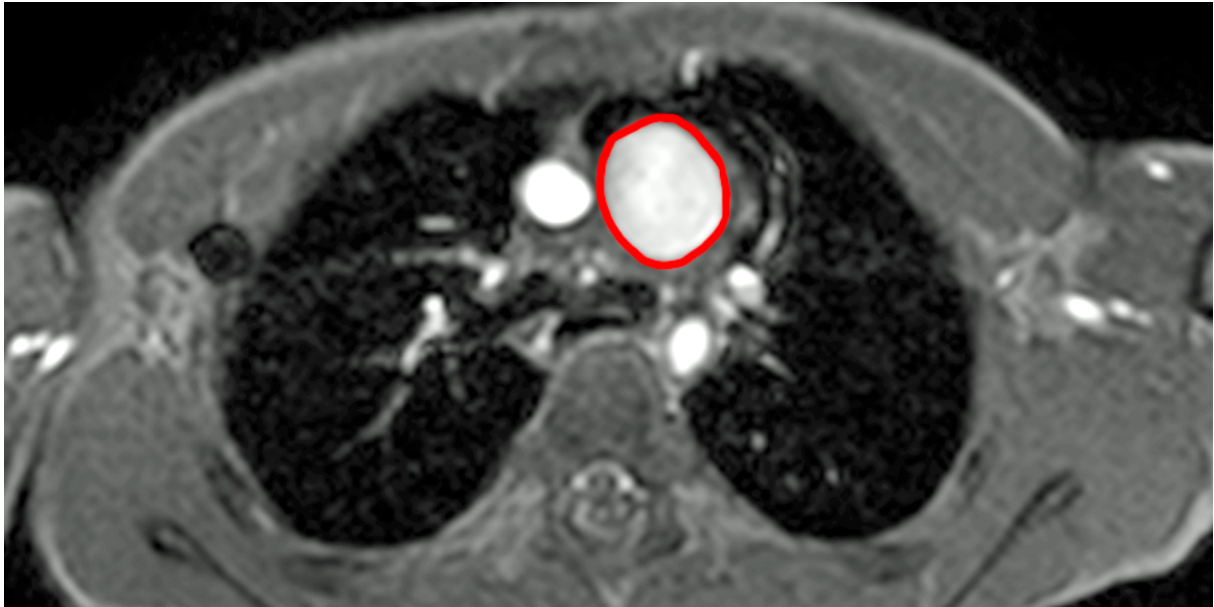
Die Aortenquerschnittsflächen wurden jeweils in ihrer maximalen (endsystolischen) und minimalen (enddiastolischen) Ausdehnung bestimmt (Medis® Suite MR Version 2.1.12.2 mit QMass® MR Software Version 8.1, Medis, Leiden, Niederlande). Abbildungen **11** und **12** zeigen dies beispielhaft an der Aorta ascendens, Abbildung **13** an den übrigen Ebenen der thorakalen Aorta. Die Querschnittsflächen wurden an vier definierten Abschnitten der thorakalen Aorta gemessen (**Abb. 10**). Die Messpunkte umfassten die Aorta ascendens unter Ausschluss der nativen Aorta, den Aortenbogen auf Höhe des Isthmus, die Aorta descendens auf Höhe der Pulmonalarterien-Bifurkation und die Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas. Im weiteren Verlauf wurden die Querschnittsflächen auf die Körperoberfläche der Patienten indiziert.



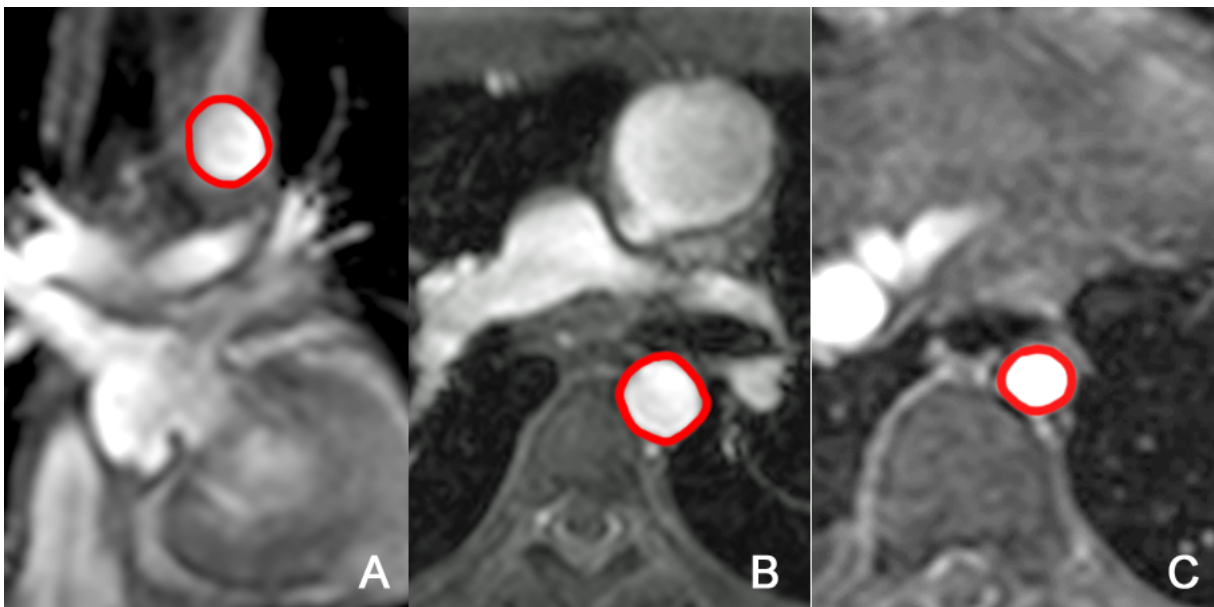
**Abb. 11:** Axiale Aufnahme der Aorta. Beispielhafte Bestimmung der Querschnittsfläche der Neo-Aorta ascendens in maximaler Ausdehnung (endsystolisch).

Zur Berechnung der Distensibilität ( $D$ , auch Dehnbarkeit genannt) bedarf es der bestimmten Querschnittsflächen ( $A_{max}$ ,  $A_{min}$ ) sowie der nicht-invasiv, oszillometrisch am rechten Arm gemessenen systolischen ( $P_{max}$ ) und diastolischen Blutdrücke ( $P_{min}$ ) des Patienten (96). Da sich die Ergebnisse im tausendstel Bereich befinden, wird zur besseren Anschaulichkeit der Faktor  $10^{-3}$  genutzt.

$$D [10^{-3} \text{ mmHg}^{-1}] = \frac{(A_{max} - A_{min})}{[A_{min} \cdot (P_{max} - P_{min})]}$$



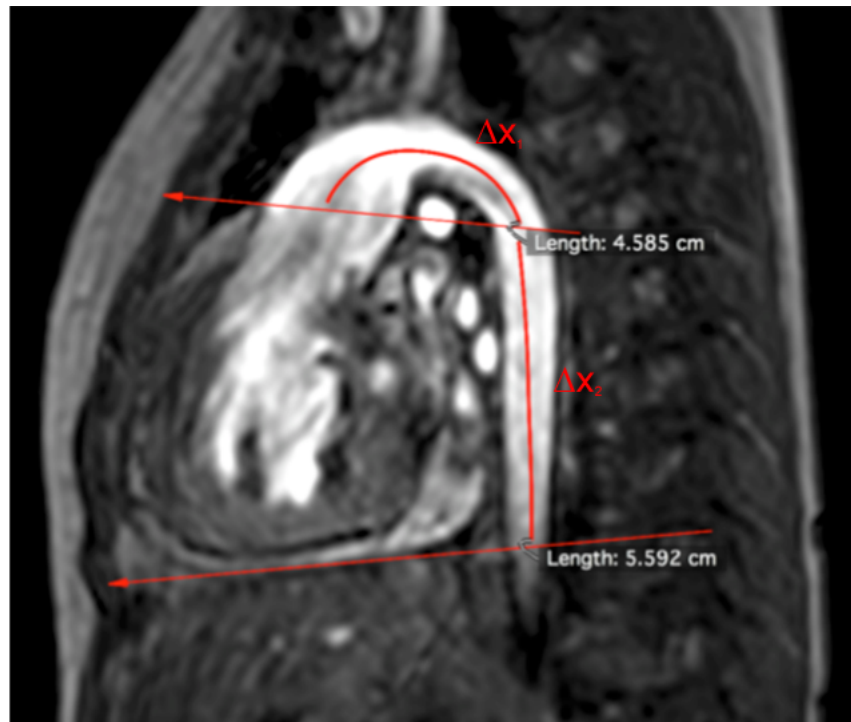
**Abb. 12:** Axiale Aufnahme der Aorta. Beispielhafte Bestimmung der Querschnittsfläche der Neo-Aorta ascendens in minimaler Ausdehnung (enddiastolisch).



**Abb. 13:** Koronare Aufnahme (A) sowie axiale Aufnahmen (B,C) der Aorta. Beispielhafte Bestimmung der Querschnittsflächen des Aortenbogens (A), der Aorta descendens auf Höhe der Pulmonalarterien-Bifurkation (B) und der Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas (C) jeweils in maximaler Ausdehnung (endsystolisch).

Die Flussmessungen per Phasenkontrast-Sequenzen wurden in der Aorta ascendens auf Höhe des sinutubulären Übergangs, der Aorta descendens auf Höhe der Pulmonalarterien-Bifurkation und der Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas

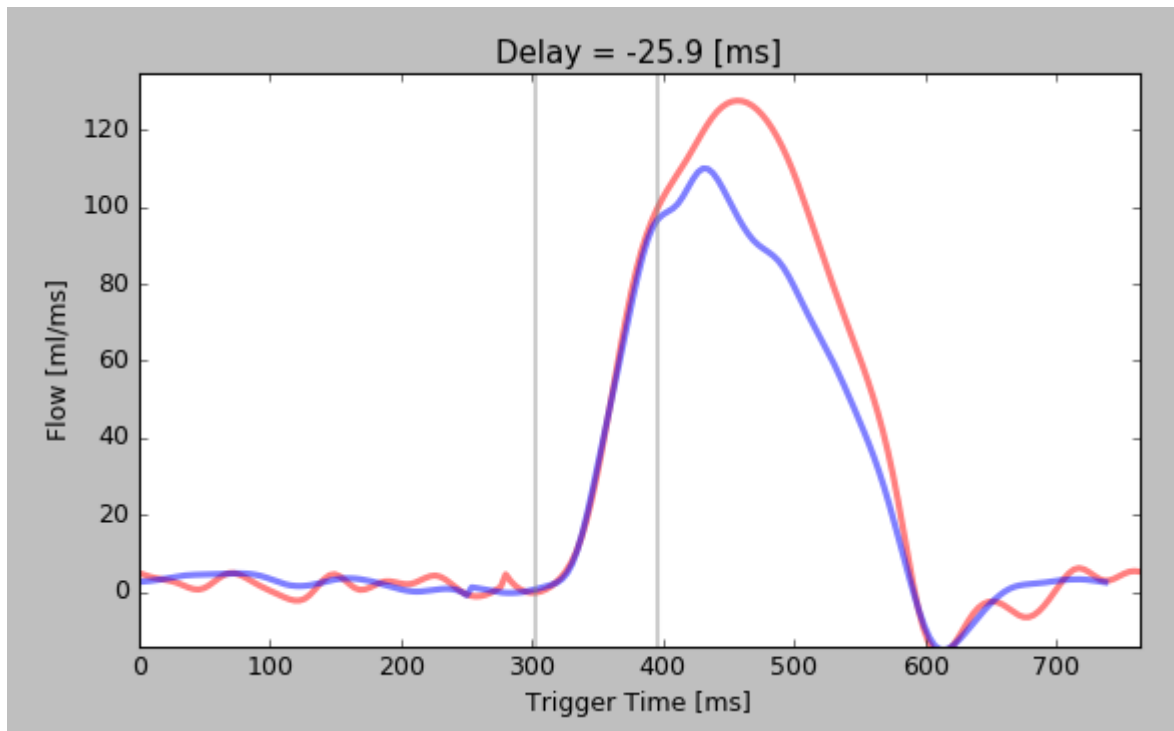
durchgeführt (**Abb. 14**). Für jeden Messpunkt wurden entsprechende Flusskurven erstellt.



**Abb. 14:** Sagittale (sog. „Candy Cane“) Aufnahme einer Aorta. Beispielhafte Darstellung der beiden Abstandsbestimmungen zwischen den drei Schnittpunkten der Geraden mit der Aorta. Distanzen (engl. „Length“, Länge)  $\Delta x_1$  von sinutubulärem Übergang bis auf Höhe der Pulmonalarterien-Bifurkation und  $\Delta x_2$  bis zur Höhe des Diaphragmas.

Durch akquirierte sagittale sog. „Candy Cane“-Aufnahmen wurden die Abstände zwischen den einzelnen Messpunkten bestimmt. Über eine DICOM-Betrachtungssoftware (OsiriX Version 5.8.2, Pixmeo, Genf, Schweiz) wurden im ersten Schritt die oben genannten Schnitte als Gerade eingezeichnet und im zweiten Schritt freihändig Punkte entlang der Gefäßmitte der Aorta gesetzt. Diese wurden durch die Software zu einer Linie verbunden. Daraus ließen sich die Distanzen ( $\Delta x_1, \Delta x_2$ ) bestimmen.

Die zur Berechnung der PWV weiter benötigte Zeitverzögerung ( $\Delta t_1, \Delta t_2$ ) zwischen den Aufstrichen (engl. „upstroke“) proximaler und distaler Flusskurven wurde mittels Python-basierter Software (Tk\_pwv\_app, Version 11/27/2016, Michael Jerosch-Herold, PhD, Harvard, Boston, USA) bestimmt.



**Abb. 15:** Proximale (rot) und distale Flusskurve (blau) bei maximaler Kreuzkorrelation bereits beispielhaft in ihrem Aufstrich (entspricht dem raschen Anstieg des Flusses) übereinander gebracht. Die Zeitverzögerung (Delay [ms] =  $\Delta t_{1,2}$ ) wird im oberen Bereich beispielhaft angezeigt.

Durch manuelles Übereinanderbringen und zusätzlicher Kreuzkorrelationsmaximierung der Aufstriche der Flusskurven kann die Zeitverzögerung bestimmt werden. Diese Methode wurde durch Fielden *et al.* validiert (97).

Die PWV berechnet sich nach:

$$PWV \text{ [m/s]} = \frac{\Delta x}{\Delta t}$$

Da die PWV in Folge von veränderter Gefäßgeometrie als Marker für die elastischen Eigenschaften der Aorta beeinflusst werden kann, wurde der Elastizitätsmodul ( $E_{inc}$ ) bestimmt. Er beschreibt den Zusammenhang von Spannung und Dehnung und steigt mit dem Widerstand, den in diesem Falle die Aorta ihrer Verformung entgegensetzt.

Der Elastizitätsmodul wurde mittels Moens-Korteweg-Formel berechnet (96,97).



$$PWV \text{ [m/s]} = \sqrt{\frac{E_{inc} \cdot h}{2 \cdot \rho \cdot r_i}} \Leftrightarrow E_{inc} \text{ [kPa]} = \frac{PWV^2 \cdot 2 \cdot \rho \cdot r_i}{h}$$

Hierbei ist die PWV gleich der Wurzel aus inkrementellem Elastizitätsmodul ( $E_{inc}$ ) und der Gefäßwand mit konstantem Verhältnis von Wanddicke ( $h$ ), innerem Gefäßradius ( $r_i$ ) und Blutdichte ( $\rho$ ). Letztere wird als 1 g/ml definiert.

Die bereits zur Bestimmung der Aortenquerschnittsflächen akquirierten Gradienten-Echo- und Spin-Echo-Sequenzen in axialer und koronarer Ausrichtung wurden genutzt, um endo- ( $A_i$ ) und epivaskuläre Querschnittsflächen ( $A_o$ ) an der höchsten Stelle des Aortenbogens und der Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas in der enddiastolischen Phase einzuzeichnen. Dadurch können Wanddicke und innerer Gefäßradius ( $r_i$ ) bestimmt werden.

$$h \text{ [mm]} = \frac{A_o - A_i}{\pi \cdot (r_o + r_i)}$$

Die Formel wurde durch die Kombination der Formel für Kreisflächen hergeleitet.

$$A \text{ [mm}^2\text{]} = \pi \cdot r^2 \Leftrightarrow r \text{ [mm]} = \sqrt{\frac{A}{\pi}}$$

### 2.3.3 Analysen anhand von 4D-Fluss-Messungen

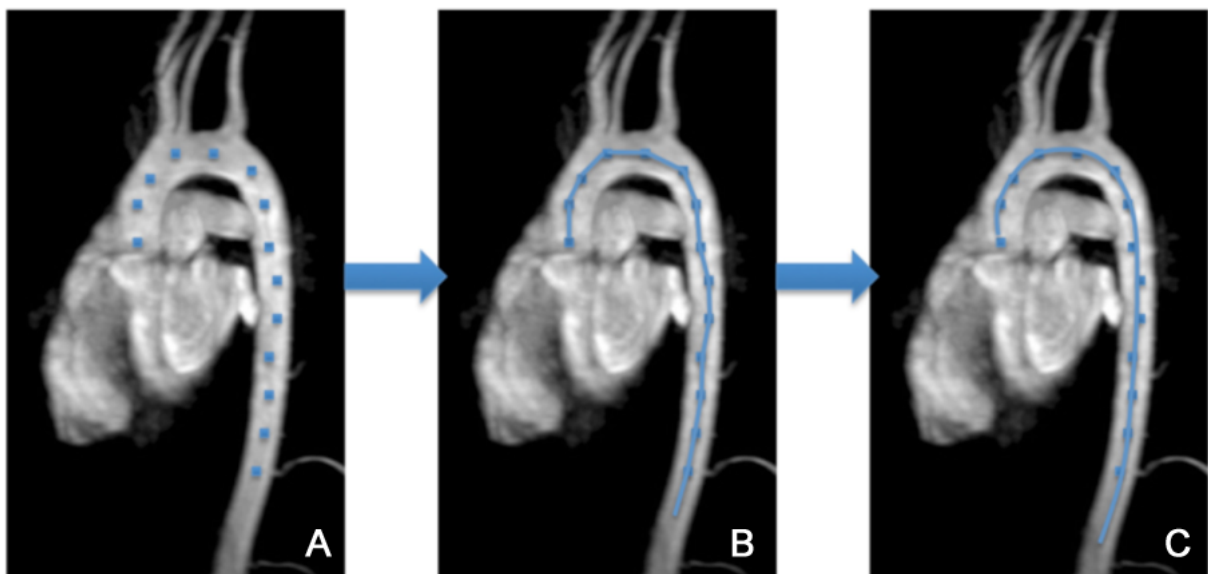
Auf Übersichtsbildern (aus sog. „Survey-Sequenzen“) wurde das zu untersuchende Volumen in allen drei Raumebenen (engl. „right-left“, RL, „anterior-posterior“, AP, „foot-head“, FH) mit Abdeckung der gesamten thorakalen Aorta anguliert. Die Messung wurde retrospektiv EKG-getriggert und bei Sedierung unter Spontanatmung durchgeführt.

Es wurden Gradienten-Echo-Sequenzen in axialer, koronarer und sagittaler Ausrichtung genutzt. Ein Magnitude-Bild diente als Referenzquelle und drei flussensitive Phasenkontrastmessungen beinhalteten die Flussdaten für jede der drei Raumebenen.

Folgende Parameter wurden gewählt: TR/TE = 4,7-5,4/2,2-2,8 ms,  $\alpha = 10^\circ$ , 25-30 Herzphasen, FOV 250 x 250 x 60-90 mm<sup>3</sup>, Voxelgröße 2,2 x 2,2 x 2,2 mm<sup>3</sup>, keine Zwischenschichtabstände,  $V_{enc} = 150-200$  cm/s, Gesamtzeit ca. 8-12 min.

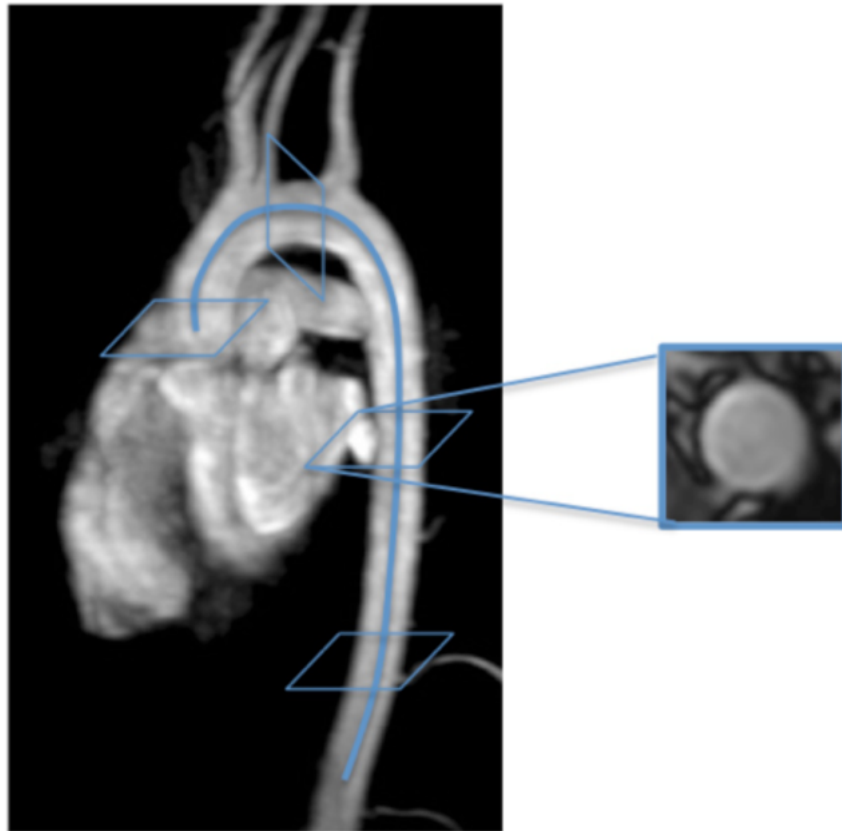
Zur systematischen quantitativen Analyse der Strömungsdynamik und der Gefäßgeometrie im Aortenverlauf wurde eine speziell dafür in unserem Hause entwickelte Software eingesetzt. Die Software basiert auf der Entwicklungsplattform MeVisLab (Version 2.5.1, MeVis Medical Solutions AG, Bremen, Deutschland).

Die Aorta wurde durch Berechnung der Iso-Oberflächen aus PC-Magnetresonanz-Angiografie (PC-MRA), also aus anatomischen Magnitude-Bildern und dem Geschwindigkeitsbetrag, segmentiert. Daraufhin wurde aus den 4D-Fluss-MRT-Daten ein 11-dimensionaler Bildraum berechnet, der zusätzlich zu den drei Raumdimensionen und der Zeitdimension drei Flussgeschwindigkeits-Dimensionen, drei Wirbelstärken-Dimensionen und eine Dimension der turbulenten kinetischen Energiedichte enthielt. Basierend auf einer manuell gesetzten Mittellinie (**Abb. 16**) wurde innerhalb des beschriebenen Bildraumes eine multiplanare Reformatierung der Aorta durchgeführt. Parameter wurden zu jeder Phase des Herzzyklus in orthogonalen Schichten mit einer Dicke von 2,2 mm entlang des Gefäßverlaufes berechnet (**Abb. 17**).



**Abb. 16:** Sagittale, nachbearbeitete Aufnahmen des Herzens und der thorakalen Aorta mit deren Abgängen. Schematische Darstellung des manuellen Setzens der Landmarken (A) entlang der thorakalen Aorta. Das Programm verbindet diese Punkte automatisch

(B) und glättet die sich ergebene Verlaufskurve, die sogenannte Mittellinie (engl. „centerline“), mit einer Splinefunktion (C).



**Abb. 17:** Sagittale, nachbearbeitete Aufnahme des Herzens und der thorakalen Aorta mit deren Abgängen. Schematische Berechnungsareale entlang der thorakalen Aorta in sagittaler Ansicht (links) und Darstellung des Berechnungsabschnitts (Ausschnitt). Beispielsweise sind vier Abschnitte eingezeichnet. Tatsächlich können Parameter entlang der Mittellinie an jeder beliebigen Position bestimmt werden.

Es wurden für diese Studie die Helizitätsdichte und relative Helizitätsdichte als erweiterte Flussparameter bestimmt. Gleichzeitig wurden Gesamtlänge der thorakalen Aorta, Aortendurchmesser, Krümmung, (geometrische) Torsion und effektive Torsion als geometrische Parameter bestimmt.

### 2.3.3.1 Analyse geometrischer Parameter

Krümmung, Torsion und effektive Torsion sind Eigenschaften eines Kurvenverlaufs, hier der Mittellinie der Aorta. Die Krümmung [1/cm] ergibt sich anschaulich als Kehrwert des Krümmungsradius [cm]. Eine einfach gekrümmte Kurve liegt in einer Ebene. Die Torsion bemisst, wie stark eine Kurve aus dieser Ebene herausgekippt ist. Dies

verdeutlicht Abbildung **18**. Analog zum Krümmungsradius kann auch ein Torsionsradius [cm] definiert werden, dessen Kehrwert die Torsion [1/cm] ergibt. Krümmung und Torsion beschreiben gemeinsam das lokale Kurvenverhalten; anders als die Krümmung kann die Torsion auch negative Werte annehmen. Nach der Vorzeichenkonvention, die in dieser Arbeit verwendet wurde, beschreibt ein positiver Wert eine Windung im Uhrzeigersinn und ein negativer Wert eine Windung gegen den Uhrzeigersinn.



**Abb. 18:** Schematische Darstellung von Krümmung (links) und Torsion (rechts). Das links dargestellte Gefäß krümmt sich, bleibt dabei jedoch in einer Raumebene. Das rechts dargestellte Gefäß zeigt ein Herauskippen der Kurve aus der Raumebene, welches über die Torsion quantifizierbar ist.

Grundlage zur Quantifizierung des Kurvenverhaltens eines Pfades ist der Pfadtangentenvektor ( $\mathbf{t}$ ) der Kurve, der die Richtung der Kurve an jedem Kurvenpunkt angibt. Ist die Krümmung ( $\kappa$ ) einer Kurve an einem bestimmten Punkt ungleich Null, sind der Hauptnormaleneinheitsvektor ( $\mathbf{n}$ ) und der Binormaleneinheitsvektor ( $\mathbf{b}$ ) des Weiteren definiert als:

$$\mathbf{n} = \frac{\mathbf{t}'}{\kappa'} \quad \mathbf{b} = \mathbf{t} \times \mathbf{n}$$

Die Torsion ( $\tau$ ) kann als eine Größe interpretiert werden, die angibt, wie schnell der Binormaleneinheitsvektor um den Tangentialvektor rotiert:

$$\mathbf{b}' = -\tau \mathbf{n} \quad \leftrightarrow \quad \tau = -\mathbf{n} \cdot \mathbf{b}'$$

Aufgrund dieser Zusammenhänge kann die Torsion auch bei schwach gekrümmten, aber stetig sich schnell windenden Kurven hoch sein. Um eine Größe zu erhalten, welche darüber hinaus auch von der Stärke der Krümmung abhängt, wurde in dieser Arbeit erstmalig die effektive Torsion ( $\tau_e$ ) [ $1/\text{cm}^2$ ] als neue Größe eingesetzt. Sie sei definiert als Produkt aus Krümmung und Torsion.

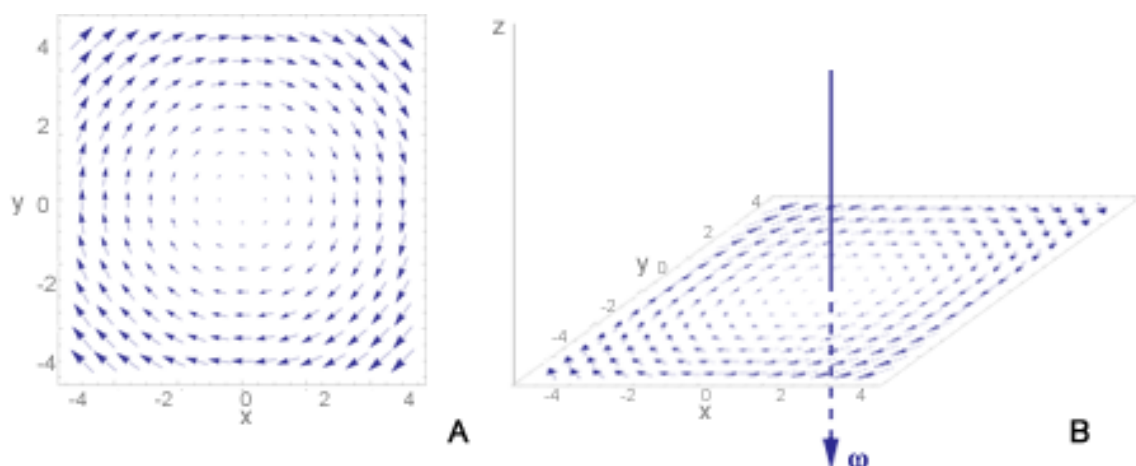
$$\tau_e = \kappa \cdot \tau$$

### 2.3.3.2 Analyse erweiterter Flussparameter

Die Grundlage zur Quantifizierung von Wirbeln ist die Wirbelstärke (engl. „vorticity“,  $\omega(\mathbf{r}, t)$ ) (87) (**Abb. 19** und **Abb. 20A**):

$$\omega(\mathbf{r}, t) [\text{s}^{-1}] = \text{rot } \mathbf{v}(\mathbf{r}, t) = \nabla \times \mathbf{v}(\mathbf{r}, t)$$

Die Wirbelstärke ist ein Maß für die mittlere Rotationsfrequenz. Ein idealer Wirbel, das heißt ein Wirbel, der mit fester Winkelgeschwindigkeit  $\omega_0$  rotiert, hat eine Wirbelstärke von  $\omega = 2\omega_0$ . Rotiert ein idealer Wirbel mit 8 Umdrehungen pro Sekunde, so beträgt seine Wirbelstärke demnach etwa  $\omega = 100 \text{ s}^{-1}$ .



**Abb. 19:** Vereinfachte Darstellung eines zweidimensionalen Geschwindigkeitsvektorfeldes in Rotation um eine zentrale Achse in (0,0) (**A**) und dessen dreidimensionale Projektion (**B**). Der Vektor  $\omega$  gibt die Wirbelstärke des Vektorfeldes an. (Modifiziert nach Loodog in der Wikipedia auf Englisch, CC BY 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2438212#>)

Die Helizität ( $H$ ) ist definiert als das Volumenintegral aus dem Produkt der Vektoren von Flussgeschwindigkeit ( $\mathbf{v}(\mathbf{r}, t)$ ) und Wirbelstärke ( $\boldsymbol{\omega}(\mathbf{r}, t)$ ) in einem dreidimensionalen euklidischen Raum ( $\mathbf{R}^3$ ) (83). Sie kombiniert die oben beschriebene Rotation mit einer Vorwärtsbewegung (**Abb. 20B** und **C**).

$$H [\text{cm}^4/\text{s}^2] = \int \mathbf{v}(\mathbf{r}, t) \cdot \boldsymbol{\omega}(\mathbf{r}, t) dV$$

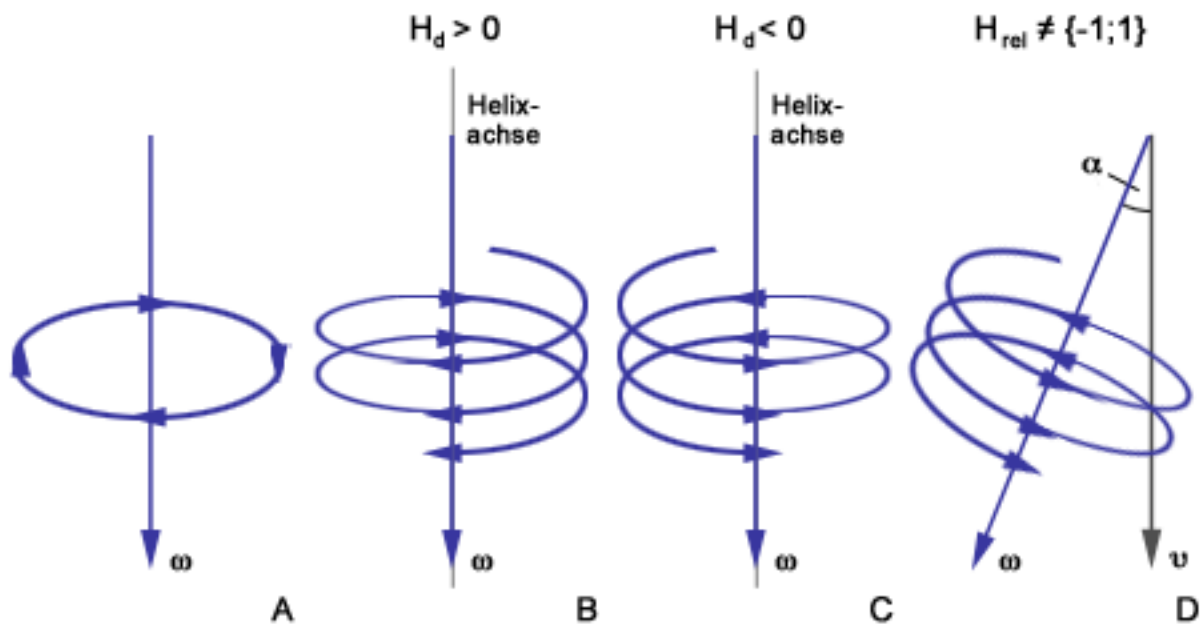
Die durchschnittliche Helizitätsdichte ( $H_d$ , im weiteren Verlauf als Helizitätsdichte bezeichnet) beschreibt die integrierte Helizität, bezogen auf das untersuchte Volumen ( $V$ ).

$$H_d [\text{cm}^4/\text{s}^2] = \frac{\int \mathbf{v}(\mathbf{r}, t) \cdot \boldsymbol{\omega}(\mathbf{r}, t) dV}{V}$$

Die relative Helizität ( $H_{rel}$ ), auch relative Helizitätsdichte genannt, ist dimensionslos und entspricht dem Verhältnis aus Helizitätsdichte und dem Produkt der Beträge der Vektorfelder von Flussgeschwindigkeit und Wirbelgröße (**Abb. 20D**).

$$H_{rel} = \frac{H_d}{|\mathbf{v}(\mathbf{r}, t)| |\boldsymbol{\omega}(\mathbf{r}, t)|} = \cos(\alpha)$$

Sie steht im Zusammenhang zum Winkel  $\alpha$  zwischen Geschwindigkeitsvektor und Wirbelstärkenvektor. Der Winkel liegt im Bereich  $[0^\circ, 180^\circ]$ , entsprechend einem Wertebereich der relativen Helizität zwischen -1 und +1.



**Abb. 20:** Schematische Darstellung von Wirbelstärke (A), Helizitätsdichte mit im Uhrzeigersinn gerichteten Helix (B) und gegen den Uhrzeigersinn gerichteten Helix (C) sowie relativer Helizität (D). Der Vektor der Wirbelstärke liegt auf der Helixachse.  $\omega$ : Wirbelstärke;  $v$ : Flussgeschwindigkeit.

Das Vorzeichen von Helizitätsdichte und relativer Helizität beschreibt die Drehrichtung des Flusses; ist es positiv, so stellen sich die Stromlinien als im Uhrzeigersinn gerichtete Helices dar. Im Umkehrschluss stellen sie sich als gegen den Uhrzeigersinn gerichtete Helices dar, sofern das Vorzeichen negativ ist (87,84,98). Abbildung 20 veranschaulicht dies.

## 2.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mittels MS-Excel-Tabelle (Microsoft, Seattle, USA) erfasst. Für die statistische Auswertung wurde das Programm R (R© für Mac OS X, Version 3.2.3, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich, <https://www.r-project.org>) genutzt.

Die Beschreibung der Messwerte erfolgte über folgende Messzahlen: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum. Ausgewählte Messwerte wurden in Box-Whisker-Diagrammen oder in Streudiagrammen grafisch dargestellt.

Der Vergleich zwischen zwei Gruppen wurde mittels Mann-Whitney-U-Test, in einem Falle mittels Chi-Quadrat-Test, und der Vergleich zwischen drei Gruppen mittels Kruskal-Wallis-Test statistisch ausgewertet. Die Subgruppe MA/AS trat nur mit 3 Fällen auf, deshalb wurde sie bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. Zu jeder Stichprobe wurde das Vorliegen einer Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft. Korrelationen wurden mittels Pearson- beziehungsweise Spearman-Korrelationskoeffizienten bewertet und als *rho* gekennzeichnet. Signifikanztestungen der Korrelationen wurden mittels Varianzanalyse durchgeführt. Der P-Wert wurde bei allen Verfahren auf die dritte Nachkommastelle gerundet. Ein innerhalb der Abbildungen angegebener  $p = 0$  entsprach einem  $p < 0,001$ .

Das Signifikanzniveau für alle Tests wurde mit  $\alpha = 0,05$  angenommen. Dieses wurde bei multiplen Testungen je untersuchter Nullhypothese nach Bonferroni-Holm adjustiert (99). Statistisch signifikante Ergebnisse wurden im Text rot hervorgehoben.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Probencharakteristika

Insgesamt lagen dieser Studie 53 MRT-Untersuchungen zugrunde. Davon entsprachen 42 HLHS-Patienten und 11 herzgesunden Probanden. Die Stichproben beider Gruppen wurden zum Vergleich gegenübergestellt. Die Betrachtung von Geschlechtsverteilung, Alter, Gewicht, Körperoberfläche (KOF), Herzfrequenz (HF) und systolischem wie diastolischem Blutdruck ( $RR_{\text{sys}}$ ,  $RR_{\text{diast}}$ ) zeigt Tabelle 2 (der Blutdruck wurde vor dem Hintergrund der Freiwilligkeit innerhalb der Kontrollgruppe nicht bestimmt).

	Patientengruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
<b>Anzahl (n)</b>	42	11	-
<b>Geschlecht</b>			
- männlich	39 (69%)	4 (36,4%)	0,09
- weiblich	13 (31%)	7 (63,6%)	
<b>Alter [Jahre]</b>	6,87 ±3,57	17,23 ±12,59	<b>0,006</b>
<b>Gewicht [kg]</b>	23,84 ±12,93	50 ±26,56	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Körpergröße [cm]</b>	116,65 ±22,65	149,02 ±28,84	<b>0,002</b>
<b>KOF [m<sup>2</sup>]</b>	0,87 ±0,31	1,42 ±0,52	<b>0,001</b>
<b>HF [min<sup>-1</sup>]</b>	84,38 ±10,53	79,82 ±14,32	0,163
<b><math>RR_{\text{sys}}</math> [mmHg]</b>	82,76 ±11,38	-	-
<b><math>RR_{\text{diast}}</math> [mmHg]</b>	44,64 ±8,56	-	-

**Tab. 2:** Vergleich zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe. Angegeben sind MW ±SD. P-Wert mittels Mann-Whitney-U-Test, für die Geschlechtsverteilung mittels Chi-Quadrat-Test bestimmt.

#### 3.2 HLHS-Patientencharakteristika

##### 3.2.1 Gesamtkollektiv

In der Geschlechtsverteilung der HLHS-Patienten zeigte sich ein Verhältnis von 69% männlichen zu 31% weiblichen Patienten. In einem medianen Alter von 4,85 (2,9-17) Jahren wurde die MRT-Untersuchung durchgeführt. Alle Patienten befanden sich in der

Fontan-Zirkulation. Die palliative Versorgung mittels TCPC wurde im Median mit 2,55 (1,7–5,1) Jahren abgeschlossen.

	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Modifizierte Norwood-OP</b>	5 [Tage]	2 [Tage]	163 [Tage]
<b>Hemi-Fontan/Glenn-OP</b>	3,9 [Monate]	1,8 [Monate]	20,4 [Monate]
<b>Fontan-OP (TCPC)</b>	2,55 [Jahre]	1,7 [Jahre]	5,1 [Jahre]

**Tab. 3:** Zeitliche Einteilung der Operationsschritte bis zur Komplettierung der Fontan-Zirkulation. Darstellung in Median, Minimum, Maximum.

40 Patienten (95,2%) wurden nach hausinternen Standards 2–3 Tage stationär aufgenommen. Jeder Patient erhielt eine körperliche Untersuchung, ein 12-Kanal- und ein Langzeit-EKG sowie eine Echokardiografie. 36 Patienten (85,7%) erhielten im Rahmen ihres Aufenthalts zum MRT-Scan eine Herzkatheteruntersuchung.

Tabellen 4 und 5 zeigen die per MRT berechneten und auf die Körperoberfläche indizierten Volumetriedaten der Patienten und zum Vergleich geschlechtsspezifische und altersentsprechende Referenzwerte. Die Referenzwerte wurden 2013 in Kiel etabliert und sind gültig für Kinder von 3-8 Jahren. Beim Vergleich zwischen männlichen und weiblichen HLHS-Patienten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den indizierten Volumetriedaten und ihrer abgeleiteten Parameter (**Tab. 6**).

	<b>Männlich</b>	<b>Referenzwerte</b>
<b>EDVi [ml/m<sup>2</sup>]</b>	82,75 ±34,25	80 ±9,5
<b>ESVi [ml/m<sup>2</sup>]</b>	39,64 ±25,71	38 ±7,5
<b>SVi [ml/m<sup>2</sup>]</b>	43,11 ±11,8	42 ±4,5
<b>EDMi [g/m<sup>2</sup>]</b>	67,86 ±28,92	78 ±11,5
<b>EF [%]</b>	54,75 ±10,03	54 ±4,5
<b>CI [l/min/m<sup>2</sup>]</b>	3,62 ±1,08	-

**Tab. 4:** Gegenüberstellung der auf die KOF indizierten Volumetriedaten männlicher HLHS-Patienten mit geschlechtsspezifischen, altersentsprechenden Referenzdaten. Darstellung in MW ±SD.

	Weiblich	Referenzwerte
EDVi [ml/m <sup>2</sup> ]	74,25 ±17,51	70 ±8,5
ESVi [ml/m <sup>2</sup> ]	32,65 ±9,66	35 ±7
SVi [ml/m <sup>2</sup> ]	41,6 ±11,05	41 ±4
EDMi [g/m <sup>2</sup> ]	67,91 ±17,7	62 ±6,5
EF [%]	56,1 ±8,29	57 ±4
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	3,52 ±0,88	-

**Tab. 5:** Gegenüberstellung der auf die KOF indizierten Volumetriedaten weiblicher HLHS-Patienten mit geschlechtsspezifischen, altersentsprechenden Referenzdaten. Darstellung in MW ±SD.

	Männlich	Weiblich	p-Wert
EDVi [ml/m <sup>2</sup> ]	82,75 ±34,25	74,25 ±17,51	0,654
ESVi [ml/m <sup>2</sup> ]	39,64 ±25,71	32,65 ±9,66	0,498
SVi [ml/m <sup>2</sup> ]	43,11 ±11,8	41,6 ±11,05	0,738
EDMi [g/m <sup>2</sup> ]	67,86 ±28,92	67,91 ±17,7	0,498
EF [%]	54,75 ±10,03	56,1 ±8,29	0,722
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	3,62 ±1,08	3,52 ±0,88	0,654

**Tab. 6:** Gegenüberstellung der indizierten Volumetriedaten weiblicher und männlicher HLHS-Patienten. Darstellung in MW ±SD. P-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

	HLHS-Pat. ges.
EDVi [ml/m <sup>2</sup> ]	80,12 ±30,11
ESVi [ml/m <sup>2</sup> ]	37,48 ±22,12
SVi [ml/m <sup>2</sup> ]	42,64 ±11,46
EDMi [g/m <sup>2</sup> ]	67,88 ±25,75
EF [%]	55,17 ±9,44
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	3,59 ±1,01

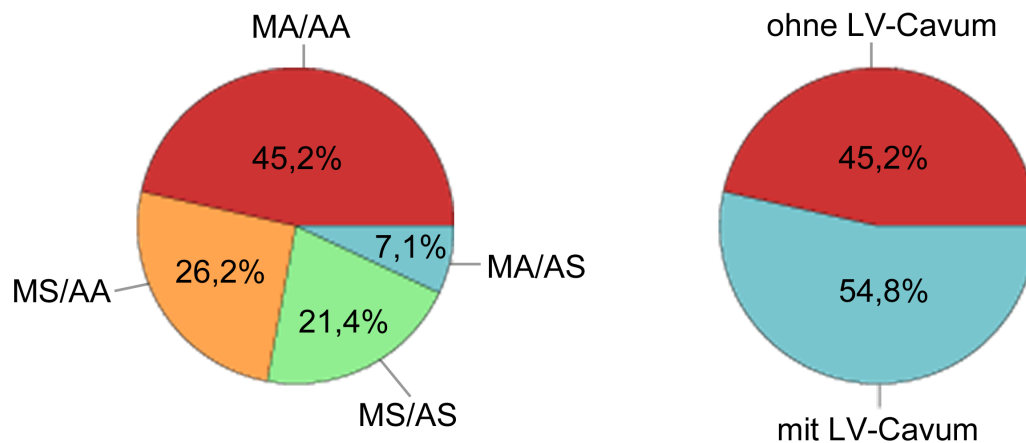
**Tab. 7:** Auf die KOF indizierte Volumetriedaten der HLHS-Patienten. Darstellung in MW ±SD.

### 3.2.2 Subgruppenkollektiv

Bezogen auf die Subtypen des HLHS zeigte sich bei der Patientengruppe die in Tabelle 8 und in Abbildung 21 dargestellte Verteilung.

	AA	AS
<b>MA</b>	19 (45,2%)	3 (7,1%)
<b>MS</b>	11 (26,2%)	9 (21,4%)

**Tab. 8:** Subgruppenverteilung der HLHS-Patienten. AA: Aortenklappenatresie; AS: Aortenklappenstenose; MA: Mitralklappenatresie; MS: Mitralklappenstenose.



**Abb. 21:** Grafische Verteilungsdarstellung der anatomischen (links) und funktionellen Subgruppen (rechts) der HLHS-Patienten.

Kein LV-Cavum zeigten in der Gruppe MA/AA 19 Patienten (45,2%), 23 Patienten wiesen ein rudimentäres LV-Cavum auf, wovon 11 Patienten (26,2%) der Gruppe MS/AA, 9 Patienten (21,4%) der Gruppe MS/AS und 3 Patienten (7,1%) der Gruppe MA/AS zugehörig waren (**Abb. 21**).

Im direkten Vergleich der einzelnen Subgruppen bezogen auf Alter, Gewicht, Körpergröße und Körperoberfläche konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Subgruppe	MA/AA	MS/AA	MS/AS	MA/AS	p-Wert
Anzahl (n)	19	11	9	3	-
Alter [Jahre]	7,34 ±3,54	6,05 ±3,49	7,09 ±4,21	6,2 ±3,05	0,332
Gewicht [kg]	25,93 ±14,04	20,44 ±10,18	24,2 ±15,03	22,03 ±10,93	0,633
Körpergröße [cm]	119,68 ±22,37	109,41 ±22,17	118,89 ±24,96	117,33 ±25,81	0,329
KOF [m <sup>2</sup> ]	0,91 ±0,32	0,78 ±0,28	0,88 ±0,35	0,85 ±0,31	0,545

**Tab. 9:** Gegenüberstellung der anatomischen Subgruppen der HLHS-Patienten. Darstellung in MW ±SD. P-Werte mittels Kruskal-Wallis-Test bestimmt.

Bei Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne rudimentäres linksventrikuläres Cavum bezüglich Alter, Gewicht, Körpergröße und Körperoberfläche zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den funktionellen Gruppen (**Tab. 10**).

Subgruppe	mit LV-Cavum	ohne LV-Cavum	p-Wert
Anzahl (n)	23	19	-
Alter [Jahre]	6,47 ±3,62	7,34 ±3,54	0,225
Gewicht [kg]	22,12 ±11,97	25,93 ±14,04	0,411
Körpergröße [cm]	114,15 ±23,07	119,68 ±22,37	0,39
KOF [m <sup>2</sup> ]	0,83 ±0,3	0,91 ±0,32	0,411

**Tab. 10:** Gegenüberstellung der funktionellen Gruppen der HLHS-Patienten mit und ohne rudimentäres linksventrikuläres Cavum. Darstellung in MW ±SD. P-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt.

### 3.3 Anatomie und Geometrie der thorakalen Aorta

#### 3.3.1 Gesamtlänge und Position des Aortenbogens

Es wurden die genutzten Schichten entlang der manuell eingezeichneten Mittellinie bestimmt. Da ein Schichtabstand von 2,2 mm gewählt wurde, ergibt sich aus der Anzahl der Schichten die Gesamtlänge der thorakalen Aorta im untersuchten Abschnitt zwischen Aortenklappe und Zwerchfell. Die Position der Aortenspitze innerhalb des Gesamtverlaufes wurde prozentual bestimmt.

Die absolute sowie auf die Körperoberfläche indizierte Gesamtlänge der thorakalen Aorta unterschied sich signifikant zwischen den HLHS-Patienten und den herzgesunden Probanden. Die Spitze der Aorta, als Marker für die Position des Aortenbogens, fand sich bei beiden Gruppen vergleichbar nach etwa einem Viertel des Verlaufs der thorakalen Aorta (**Tab. 11**).

	HLHS-Patienten	Kontrollgruppe	p-Wert
<b>Anzahl</b>	42	11	-
<b>Aortenlänge [mm]</b>	196,12 ±31,79	231,82 ±35,68	<b>0,006</b>
<b>Aortenlänge/KOF [mm/m<sup>2</sup>]</b>	244,35 ±65,4	190,25 ±88,13	<b>0,037</b>
<b>Position Aortenbogen [%]</b>	27,04 ±6,77	29,31 ±9,35	0,583

**Tab. 11:** Absolute Aortenlänge, auf die Körperoberfläche indizierte Aortenlänge und Position des Aortenbogens in Prozent der thorakalen Aortenlänge der HLHS-Patienten und herzgesunden Probanden. Darstellung in MW ±SD. P-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt.

Die anatomischen sowie funktionellen Subgruppen der HLHS-Patienten unterschieden sich bezogen auf Aortenlänge und Position des Aortenbogens nicht signifikant (**Tab. 12**, **Tab. 13**).

Subgruppe	MA/AA	MS/AA	MS/AS	MA/AS	p-Wert
<b>Anzahl</b>	19	11	9	3	-
<b>Aortenlänge [mm]</b>	196,16 ±31,36	193,64 ±32,83	208,11 ±32,3	169 ±22,72	0,624
<b>Aortenlänge/KOF*</b>	232,16 ±64,26	262,81 ±58,45	258,86 ±80,05	210,4 ±42,9	0,478
<b>Position Aortenbogen [%]</b>	26,03 ±8,35	28,32 ±6,22	27,81 ±4,84	26,45 ±2,02	0,291

**Tab. 12:** Absolute Aortenlänge, auf die Körperoberfläche indizierte Aortenlänge und Position des Aortenbogens in Prozent der thorakalen Aortenlänge der anatomischen Subgruppen der HLHS-Patienten. Darstellung in MW ±SD. P-Werte mittels Kruskal-Wallis-Test bestimmt. \*[mm/m<sup>2</sup>]

	mit LV-Cavum	ohne LV-Cavum	p-Wert
<b>Anzahl</b>	23	19	-
<b>Aortenlänge [mm]</b>	196,09 ±32,84	196,16 ±31,36	0,93
<b>Aortenlänge/KOF [mm/m<sup>2</sup>]</b>	254,43 ±66,01	232,16 ±64,26	0,394

<b>Position Aortenbogen [%]</b>	27,88 ±5,18	26,03 ±8,35	0,143
---------------------------------	-------------	-------------	-------

**Tab. 13:** Absolute Aortenlänge, auf die Körperoberfläche indizierte Aortenlänge und Position des Aortenbogens in Prozent der thorakalen Aortenlänge der funktionellen Gruppen der HLHS-Patienten. Darstellung in MW ±SD. P-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt.

### 3.3.2 Querschnittsfläche und Durchmesser

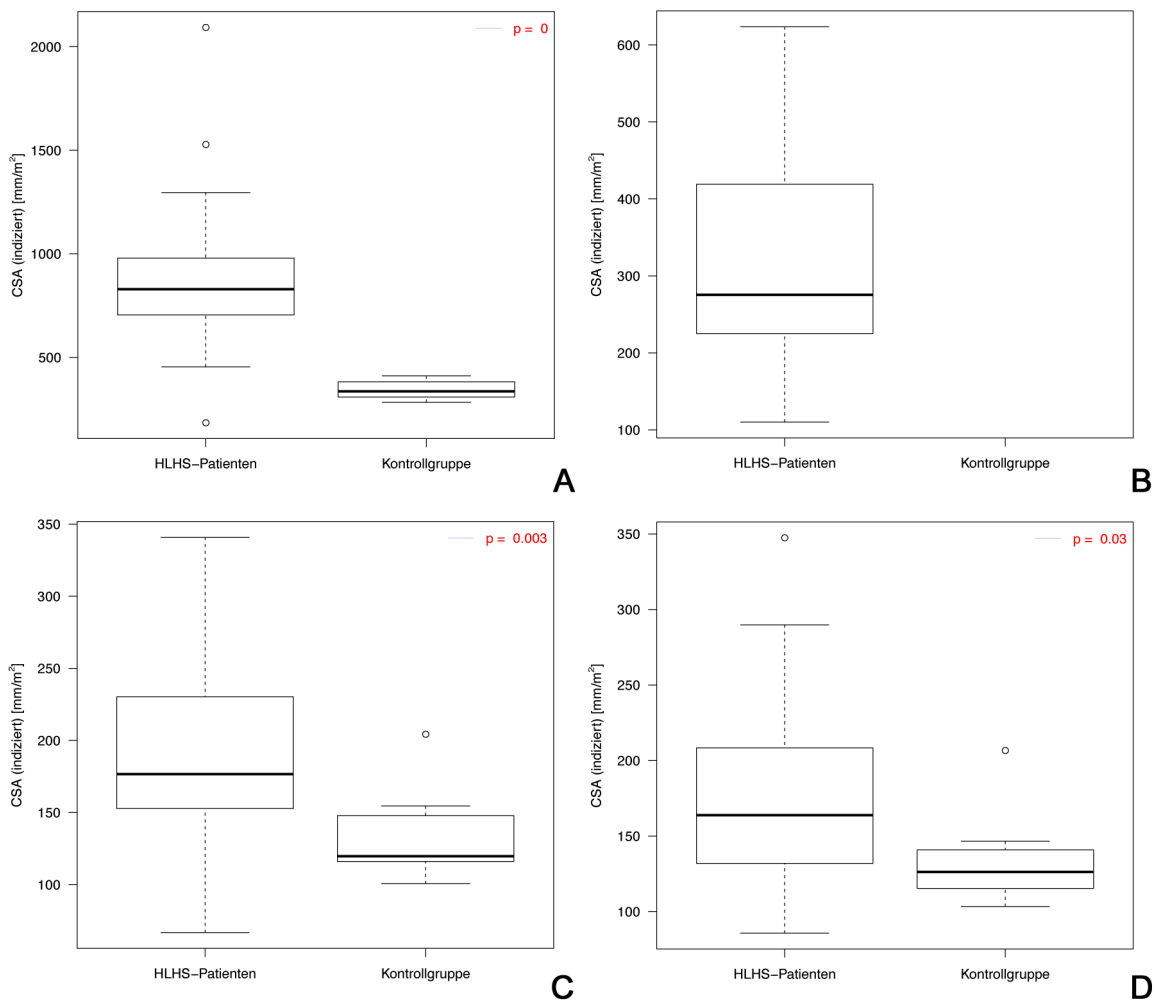
Bei insgesamt 42 Patienten wurden die Querschnittsflächen (engl. „cross-sectional areas“, CSA) der Neo-Aorta ascendens sowie der weiteren thorakalen Aorta bestimmt. Diese wurden ebenfalls bei 8 Probanden auf Höhe der Aorta ascendens, der Aorta descendens auf Höhe der PA-Bifurkation und der Aorta descendens auf Höhe des Zwerchfells bestimmt. Die zur Bestimmung der Querschnittsflächen auf Höhe des Aortenbogens nötigen koronaren Aufnahmen wurden bei den Probanden nicht durchgeführt. Zur weiteren statistischen Analyse wurden die Querschnittsflächen auf die Körperoberfläche indiziert. Im Vergleich zu den herzgesunden Probanden zeigte sich in allen Messpunkten eine Erweiterung der Aorta der HLHS-Patienten, die sich auf Höhe der Aorta ascendens und der Aorta descendens auf Höhe der PA-Bifurkation sowie des Diaphragmas als signifikant darstellte (**Tab. 14**). Abbildung 22 zeigt das Verhältnis der auf die Körperoberfläche indizierten Querschnittsflächen zwischen HLHS-Patienten und herzgesunden Probanden.

	<b>HLHS-Patienten</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Anzahl</b>	42	8	
<b>Max. Querschnittsfläche [cm<sup>2</sup>]</b>			
Aorta ascendens	738,57 ±314,02	493,5 ±211,02	0,036
Aortenbogen	240,35 ±86,58*	-**	-
Aorta desc. (PA-Bifurkation)	165,76 ±84,7	195,75 ±98,78	0,467
Aorta desc. (Diaphragma)	148,9 ±69,56	191 ±88,23	0,153
<b>Min. Querschnittsfläche [cm<sup>2</sup>]</b>			
Aorta ascendens	636,64 ±286,01	388 ±192,84	0,017
Aortenbogen	182,35 ±74,23	-**	-
Aorta desc. (PA-Bifurkation)	115,17 ±64,96	155,75 ±82,69	0,145
Aorta desc. (Diaphragma)	98,57 ±54,27	145 ±73,31	0,04

**Querschnittsfläche [cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>]**

Aorta ascendens	875,03 ±304,45	343,48 ±45,37	< 0,001
Aortenbogen	311,93 ±128,33	-.**	-
Aorta desc. (PA-Bifurkation)	190,34 ±59,84	134,02 ±32,91	0,003
Aorta desc. (Diaphragma)	174,26 ±57,01	134,36 ±32,14	0,027

**Tab. 14:** Maximale endsystolisch bestimmte und minimale enddiastolisch bestimmte Querschnittsfläche sowie auf die Körperoberfläche indizierte maximale Querschnittsfläche der HLHS-Patienten und herzgesunden Probanden zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung. Darstellung als MW ±SD. Die P-Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet. \*[n=37]; \*\*[n=0]



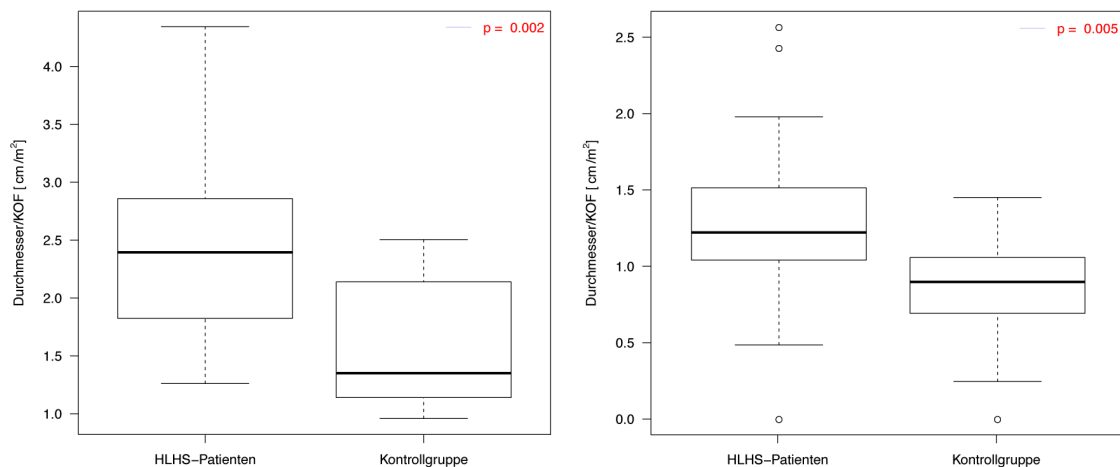
**Abb. 22:** Verhältnis der auf die Körperoberfläche indizierten Querschnittsflächen (engl. „cross-sectional areas“, CSA) zwischen HLHS-Patienten und herzgesunden Probanden in der Aorta ascendens (A), im Aortenbogen (B), in der Aorta descendens auf Höhe der PA-Bifurkation (C) und in der Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas (D). P-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt.



Zwischen HLHS-Patienten und der Kontrollgruppe konnte ein hochsignifikanter Unterschied der auf die Körperoberfläche indizierten Aortendurchmesser festgestellt werden. (Tab. 15, Abb. 23)

	HLHS-Patienten	Kontrollgruppe	p-Wert
<b>Anzahl</b>	42	11	-
<b>Max. Durchmesser [cm]</b>	1,97 ±0,5	2,06 ±0,34	0,232
<b>Min. Durchmesser [cm]</b>	1,03 ±0,32	1,16 ±0,68	0,292
<b>Max. Durchmesser/KOF [cm/m<sup>2</sup>]</b>	2,41 ±0,69	1,64 ±0,61	<b>0,002</b>
<b>Min. Durchmesser/KOF [cm/m<sup>2</sup>]</b>	1,28 ±0,45	0,83 ±0,43	<b>0,005</b>
<b>Position max. Durchmesser [%]</b>	11,94 ±8,1	14,54 ±24,03	0,074
<b>Position min. Durchmesser [%]</b>	79,67 ±15,89	60,78 ±34,83	0,107

**Tab. 15:** Durchmesser der thorakalen Aorta bei HLHS-Patienten und herzgesunden Probanden zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung. Darstellung als MW ±SD. P-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt.



**Abb. 23:** Durchmesser der thorakalen Aorta bei HLHS-Patienten und herzgesunden Probanden zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung. P-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt.

### 3.3.3 Wanddicke

Die Dicke der Aortenwand wurde im Rahmen der Berechnung des Elastizitätsmoduls (siehe auch 3.4.3 Elastizitätsmodul) bestimmt. Sie konnte bei 38 Patienten im Aortenbogen und bei 42 Patienten auf Höhe des Diaphragmas bestimmt werden. Bei der Kontrollgruppe war sie bei 7 Patienten auf Höhe des Diaphragmas bestimmbar (**Tab. 16**).

	HLHS-Patienten	Kontrollgruppe	p-Wert
<b>Wanddicke [mm]</b>			
Aortenbogen	1,81 ±0,35 [n=38]	- [n=0]	-
Höhe Diaphragma	1,5 ±0,26 [n=42]	1,22 ±0,27 [n=7]	<b>0,019</b>
<b>Wanddicke/KOF [mm/m<sup>2</sup>]</b>			
Aortenbogen	2,33 ±0,7 [n=38]	- [n=0]	-
Höhe Diaphragma	1,88 ±0,56 [n=42]	0,92 ±0,35 [n=7]	<b>&lt; 0,001</b>

**Tab. 16:** Wanddicke der Aorta absolut und auf die KOF indiziert, jeweils auf Höhe der Spitze des Aortenbogens und des Diaphragmas der HLHS-Patienten und herzgesunden Probanden. Darstellung in MW ±SD. P-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt.

### 3.3.4 Geometrische Krümmung und effektive Torsion

Bei der Bestimmung der maximalen und minimalen geometrischen Krümmung sowie der effektiven Torsion, jeweils bezogen auf die gesamte thorakale Aorta sowie die ascendierende Aorta, zeigt Tabelle 17, dass die Patientengruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe aufgrund der hohen Streuung keine signifikanten Unterschiede aufwies.

	HLHS-Patienten	Kontrollgruppe	p-Wert
<b>Anzahl</b>	42	11	-
<b>Krümmung [1/cm]</b>			
Maximum	0,39 ±0,06	0,4 ±0,07	0,792
Minimum	0,02 ±0,01	0,02 ±0,02	0,43
Maximum (asc.)	0,38 ±0,06	0,4 ±0,07	0,629
Minimum (asc.)	0,14 ±0,06	0,13 ±0,07	0,792

**Effektive Torsion [1/cm<sup>2</sup>]**

Maximum	0,11 ±0,06	0,08 ±0,06	0,105
Minimum	-0,07 ±0,04	-0,06 ±0,03	0,392
Maximum (asc.)	0,08 ±0,05	0,07 ±0,06	0,599
Minimum (asc.)	-0,06 ±0,05	-0,04 ±0,04	0,211

**Tab. 17:** Maximale und minimale Krümmung und effektive Torsion bezogen auf die gesamte thorakale Aorta und ascendierende Aorta der HLHS-Patienten und herzgesunden Probanden. Darstellung in MW ±SD. P-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt.

Im Vergleich der anatomischen HLHS-Subgruppen untereinander ließen sich keine signifikanten Unterschiede der Krümmung darstellen. Die minimale effektive Torsion über die gesamte thorakale und ascendierende Aorta unterschied sich innerhalb der anatomischen Subgruppen ( $p = 0,031$  und  $p = 0,02$ ), bei adjustiertem Signifikanzniveau nach Bonferroni-Holm, ebenfalls nicht signifikant. Dies ist Tabelle **18** zu entnehmen.

Subgruppe	MA/AA	MS/AA	MS/AS	MA/AS	p-Wert
<b>Anzahl</b>	19	11	9	3	-
<b>Krümmung [1/cm]</b>					
Maximum	0,37 ±0,07	0,4 ±0,05	0,4 ±0,06	0,4 ±0,04	0,326
Minimum	0,02 ±0,01	0,02 ±0,01	0,01 ±0	0,02 ±0,01	0,219
Maximum (asc.)	0,37 ±0,06	0,4 ±0,05	0,39 ±0,06	0,4 ±0,04	0,352
Minimum (asc.)	0,14 ±0,05	0,15 ±0,06	0,13 ±0,06	0,23 ±0,02	0,556
<b>Effektive Torsion [1/cm<sup>2</sup>]</b>					
Maximum	0,09 ±0,05	0,12 ±0,06	0,11 ±0,05	0,12 ±0,04	0,206
Minimum	-0,06 ±0,03	-0,1 ±0,05	-0,06 ±0,02	-0,12 ±0,03	0,031
Maximum (asc.)	0,07 ±0,05	0,08 ±0,06	0,1 ±0,06	0,06 ±0,02	0,428
Minimum (asc.)	-0,04 ±0,04	-0,09 ±0,05	-0,05 ±0,03	-0,12 ±0,03	0,02

**Tab. 18:** Maximale und minimale Krümmung und effektive Torsion bezogen auf die gesamte thorakale Aorta und ascendierende Aorta bei den anatomischen Subgruppen. Darstellung in MW ±SD. P-Werte mittels Kruskal-Wallis-Test bestimmt.

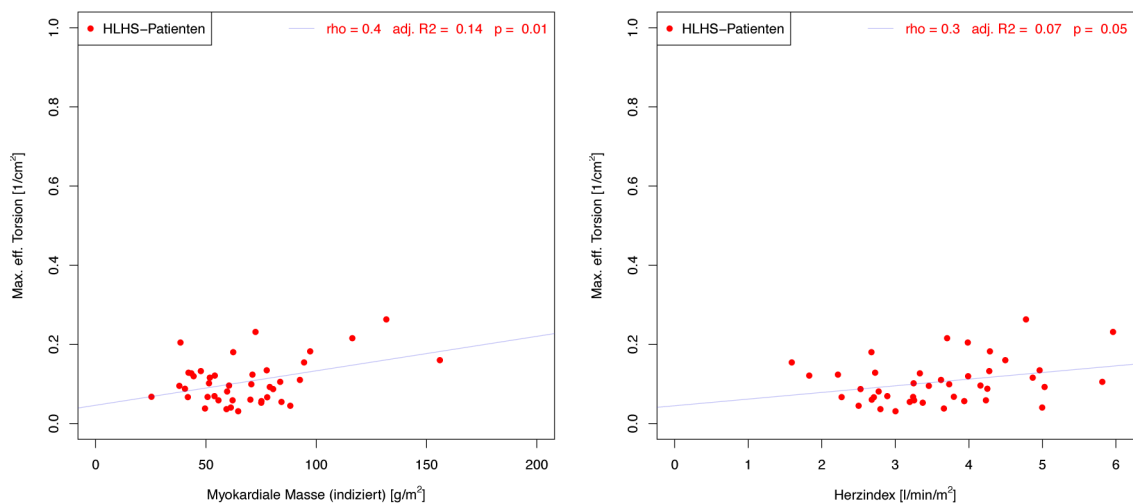
Hinsichtlich des Bestehens eines LV-Cavums gegenüber jenen Patienten, die kein rudimentäres LV-Cavum aufwiesen, zeigten sich ebenfalls bereits erwähnte Unterschiede der minimalen effektiven Torsion bezogen auf die gesamte thorakale

Aorta und auf die ascendierende Aorta ( $p = 0,025$  und  $p = 0,025$ ), bei adjustiertem Signifikanzniveau jedoch ohne Signifikanz. Auch bei den funktionellen Subgruppen konnten keine signifikanten Unterschiede der Krümmung gezeigt werden (**Tab. 19**).

	mit LV-Cavum	ohne LV-Cavum	p-Wert
<b>Anzahl</b>	23	19	-
<b>Krümmung [1/cm]</b>			
Maximum	0,4 ±0,05	0,37 ±0,07	0,118
Minimum	0,02 ±0,01	0,02 ±0,01	0,423
Maximum (asc.)	0,39 ±0,05	0,37 ±0,06	0,112
Minimum (asc.)	0,15 ±0,06	0,14 ±0,05	0,2
<b>Effektive Torsion [1/cm<sup>2</sup>]</b>			
Maximum	0,12 ±0,06	0,09 ±0,05	0,061
Minimum	-0,09 ±0,04	-0,06 ±0,03	0,025
Maximum (asc.)	0,08 ±0,06	0,07 ±0,05	0,519
Minimum (asc.)	-0,08 ±0,05	-0,04 ±0,04	0,025

**Tab. 19:** Maximale und minimale Krümmung und effektive Torsion bezogen auf die gesamte thorakale Aorta und ascendierende Aorta der funktionellen Subgruppen. Darstellung in MW ±SD. P-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt.

Die maximale effektive Torsion korrelierte signifikant mit der myokardialen Masse und schwach mit dem Herzindex ( $p = 0,01$ ,  $\rho = 0,4$ , adj.  $R^2 = 0,14$  und  $p = 0,05$ ,  $\rho = 0,3$ , adj.  $R^2 = 0,07$ ). Siehe dazu Abbildung 24.



**Abb. 24:** Verhältnis von maximaler effektiver Torsion zur myokardialen Masse und zum Herzindex. P-Werte mittels Varianzanalyse bestimmt.

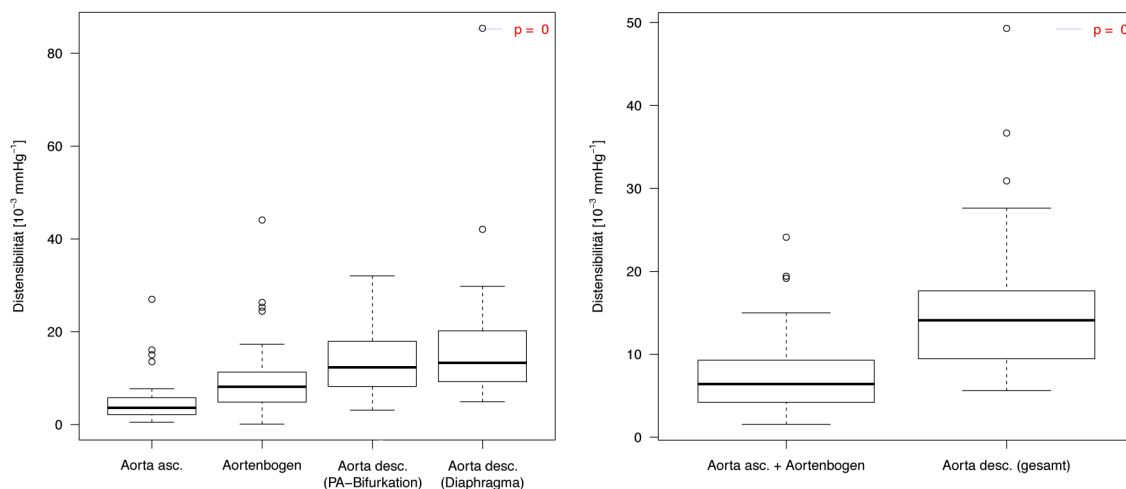
### 3.4 Bioelastische Eigenschaften der thorakalen Aorta

#### 3.4.1 Distensibilität

Tabelle 20 zeigt die deskriptiven Daten der Distensibilität der HLHS-Patienten. Im Vergleich der einzelnen Abschnitte konnte eine signifikant zunehmende Distensibilität entlang der thorakalen Aorta gezeigt werden (**Abb. 25**).

	HLHS-Patienten	p-Wert
<b>Anzahl</b>	42	
<b>Distensibilität [<math>10^{-3}</math> mmHg<math>^{-1}</math>]</b>		
Aorta ascendens	5,06 ±4,93	} < 0,001
Aortenbogen	10,17 ±8,55*	
Aorta desc. (PA-Bifurkation)	13,64 ±7,03	
Aorta desc. (Diaphragma)	16,46 ±13,38	
Aorta ascendens + Aortenbogen	7,72 ±5,15*	} < 0,001
Aorta desc. (PA-Bif. + Diaphragma)	15,05 ±8,59	

**Tab. 20:** Distensibilität der HLHS-Patienten an verschiedenen Positionen der thorakalen Aorta sowie gemittelt über die Aorta ascendens und den Aortenbogen sowie die gesamte Aorta descendens. Darstellung in MW ±SD. P-Werte mittels Kruskal-Wallis-Test und Mann-Whitney-U-Test bestimmt. \*[n=37]



**Abb. 25:** Distensibilität der HLHS-Patienten an verschiedenen Positionen der thorakalen Aorta. P-Werte mittels Kruskal-Wallis-Test und Mann-Whitney-U-Test bestimmt.

Der Vergleich der anatomischen Subgruppen der HLHS-Patienten zeigte keine signifikanten Unterschiede bezogen auf die Distensibilität der thorakalen Aorta (**Tab. 21**)

Subgruppe	MA/AA	MS/AA	MS/AS	MA/AS	p-Wert
<b>Anzahl</b>	19	11	9	3	-
<b>Distensibilität [<math>10^{-3} \text{ mmHg}^{-1}</math>]</b>					
Aorta ascendens	5,07 ±5,75	4,58 ±4,19	4,75 ±4,3	7,65 ±5,2	0,998
Aortenbogen	7,7 ±6,05*	14,4 ±12,08**	6,87 ±2,92	20,61 ±9,01	0,074
Aorta desc. <sub>1</sub>	14,18 ±7,94	14,49 ±6,96	12,31 ±6,4	11,08 ±3,84	0,615
Aorta desc. <sub>2</sub>	14,89 ±9,48	14,35 ±5,78	14,32 ±7,75	40,54 ±38,92	0,957
Aorta asc. + -bogen	6,66 ±4,3*	9,67 ±6,27**	5,81 ±3,36	14,13 ±5,76	0,15
Aorta desc. ges.	14,54 ±8,21	14,42 ±4,66	13,31 ±6,79	25,81 ±20,54	0,671

**Tab. 21:** Distensibilität der thorakalen Aorta an verschiedenen Punkten (Aorta desc.<sub>1</sub> = Aorta descendens auf Höhe der PA-Bifurkation, Aorta desc.<sub>2</sub> = Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas) sowie gemittelt über die Aorta ascendens und den Aortenbogen sowie die gesamte Aorta descendens, bezogen auf die anatomischen Subgruppen der HLHS-Patienten. Darstellung in MW ±SD. P-Werte mittels Kruskal-Wallis Test bestimmt. \*[n=16] \*\*[n=9]

Bezogen auf die funktionellen Subgruppen mit und ohne linksventrikuläres Cavum, zeigt Tabelle **22** keine signifikanten Unterschiede.

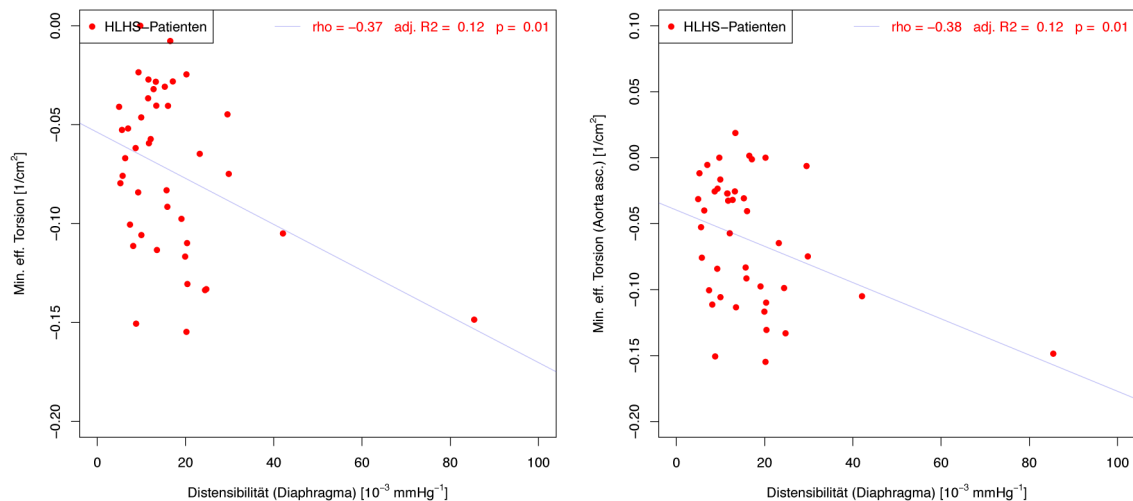
	mit LV-Cavum	ohne LV-Cavum	p-Wert
<b>Anzahl</b>	23	19	-
<b>Distensibilität [<math>10^{-3}</math> mmHg<math>^{-1}</math>]</b>			
Aorta ascendens	5,05 ±4,27	5,07 ±5,75	0,783
Aortenbogen	12,06 ±9,77*	7,7 ±6,05**	0,073
Aorta desc. <sub>1</sub>	13,19 ±6,32	14,18 ±7,94	0,783
Aorta desc. <sub>2</sub>	17,76 ±16	14,89 ±9,48	0,561
Aorta asc. + -bogen	8,65 ±5,67*	6,66 ±4,3**	0,165
Aorta desc. ges.	15,47 ±9,05	14,54 ±8,21	0,565

**Tab. 22:** Distensibilität der thorakalen Aorta an verschiedenen Punkten (Aorta desc.<sub>1</sub> = Aorta descendens auf Höhe der PA-Bifurkation, Aorta desc.<sub>2</sub> = Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas) sowie gemittelt über die Aorta ascendens und den Aortenbogen sowie die gesamte Aorta descendens, bezogen auf die funktionellen Subgruppen der HLHS-Patienten. Darstellung in MW ±SD. P-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt. \*[n=21] \*\*[n=16]

Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Distensibilität in den vier genannten Messpunkten und dem Patientenalter zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung sowie der Körperoberfläche und des Aortendurchmessers.

Weiter konnte eine signifikant schwach-negative Korrelation zwischen der minimalen effektiven Torsion, bezogen auf die gesamte thorakale Aorta sowie bezogen auf die Aorta ascendens, und der Distensibilität auf Höhe des Diaphragmas festgestellt werden ( $p = 0,01$ ,  $\rho = -0,37$ ,  $\text{adj. } R^2 = 0,12$  und  $p = 0,01$ ,  $\rho = -0,38$ ,  $\text{adj. } R^2 = 0,12$ , **Abb. 26**).

Signifikante Zusammenhänge der Distensibilität auf allen Höhen der thorakalen Aorta mit Volumetrieparametern des rechten Ventrikels, seiner Masse sowie dem Herzindex konnten nicht festgestellt werden.



**Abb. 26:** Verhältnis von Distensibilität auf Höhe des Diaphragmas zur minimalen effektiven Torsion bezogen auf die gesamte thorakale Aorta und zur minimalen effektiven Torsion der Aorta ascendens. P-Werte mittels Varianzanalyse bestimmt.

### 3.4.2 Pulswellengeschwindigkeit (PWV)

Die PWV konnte bei insgesamt 40 Patienten bestimmt werden. Zur Bestimmung bei herzgesunden Probanden fehlten die notwendigen 2D-PC-Flussmessungen. Die deskriptiven Daten der PWV der HLHS-Patienten wurden in Tabelle 23 dargestellt (dabei bezeichnet  $PWV_1$  die PWV zwischen sinutubulärem Übergang der Neo-Aorta ascendens und der Aorta descendens auf Höhe der PA-Bifurkation und  $PWV_2$  die PWV zwischen Aorta descendens auf Höhe der PA-Bifurkation und der Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas). Die PWV veränderte sich im Verlauf der thorakalen Aorta bis zur Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas nicht signifikant.

	HLHS-Patienten	p-Wert
<b>Anzahl</b>	40	-
<b>PWV [m/s]</b>		
$PWV_1$	$2,87 \pm 0,68$	} 0,416
$PWV_2$	$2,85 \pm 1,34$	

**Tab. 23:** PWV der HLHS-Patienten zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung. Darstellung in MW  $\pm$ SD. P-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt. ( $PWV_1$ : PWV zwischen sinutubulärem Übergang der Neo-Aorta ascendens und Aorta descendens auf Höhe der PA-Bifurkation;  $PWV_2$ : PWV zwischen Aorta descendens auf Höhe der PA-Bifurkation und Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas)



Auch der Vergleich zwischen den anatomischen sowie funktionellen Subgruppen der HLHS-Patienten zeigte keine signifikanten Unterschiede der PWV, was aus Tabelle 24 und 25 ersichtlich wird.

Subgruppe	MA/AA	MS/AA	MS/AS	MA/AS	p-Wert
<b>Anzahl</b>	17	11	9	3	-
<b>PWV [m/s]</b>					
PWV <sub>1</sub>	2,77 ±0,72	3,16 ±0,77	2,74 ±0,56	2,75 ±0,27	0,263
PWV <sub>2</sub>	3 ±0,8*	3,45 ±0,64	3,18 ±1,05**	2,81 ±0,13	0,232

**Tab. 24:** PWV der anatomischen Subgruppen der HLHS-Patienten zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung. Darstellung in MW ±SD. P-Werte mittels Kruskal-Wallis-Test bestimmt. (PWV<sub>1</sub>: PWV zwischen sinutubulärem Übergang der Neo-Aorta ascendens und Aorta descendens auf Höhe der PA-Bifurkation; PWV<sub>2</sub>: PWV zwischen Aorta descendens auf Höhe der PA-Bifurkation und Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas) \*[n=15]; \*\*[n=8]

	mit LV-Cavum	ohne LV-Cavum	p-Wert
<b>PWV [m/s]</b>			
PWV <sub>1</sub>	2,94 ±0,66 [n=23]	2,77 ±0,72 [n=17]	0,432
PWV <sub>2</sub>	3,26 ±0,78 [n=22]	3 ±0,8 [n=15]	0,194

**Tab. 25:** PWV der funktionellen Subgruppen der HLHS-Patienten zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung. Darstellung in MW ±SD. P-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt. (PWV<sub>1</sub>: PWV zwischen sinutubulärem Übergang der Neo-Aorta ascendens und Aorta descendens auf Höhe der PA-Bifurkation; PWV<sub>2</sub>: PWV zwischen Aorta descendens auf Höhe der PA-Bifurkation und Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas)

Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der PWV in den zwei genannten Abschnitten und dem Patientenalter zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung sowie der Körperoberfläche und dem Aortendurchmesser. Auch die geschlechtsspezifische Gegenüberstellung der PWV zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Darüber hinaus konnte kein Zusammenhang zwischen der PWV und der effektiven Torsion, sowohl auf die gesamte thorakale Aorta wie auf die ascendierende Aorta bezogen, festgestellt werden. Gleichzeitig bestand kein statistisch signifikanter

Zusammenhang zwischen der PWV und Volumetrieparametern des rechten Ventrikels, seiner Masse sowie dem Herzindex.

### 3.4.3 Elastizitätsmodul

Der Elastizitätsmodul konnte bei 37 HLHS-Patienten bestimmt werden. Tabelle 26 zeigt keine signifikante Veränderung des Elastizitätsmoduls entlang der thorakalen Aorta. Im Vergleich innerhalb der anatomischen und funktionellen Subgruppen zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Tab. 27, Tab. 28).

	HLHS-Patienten	p-Wert
<b>Anzahl</b>	37	-
<b>Elastizitätsmodul [kPa]</b>		
Aortenbogen	84,07 ±47,25	} 0,931
Aorta desc. (Diaphragma)	79,36 ±38,87	

**Tab. 26:** Elastizitätsmodul, bestimmt im Aortenbogen und der Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas bei den HLHS-Patienten. Darstellung in MW ±SD. P-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt.

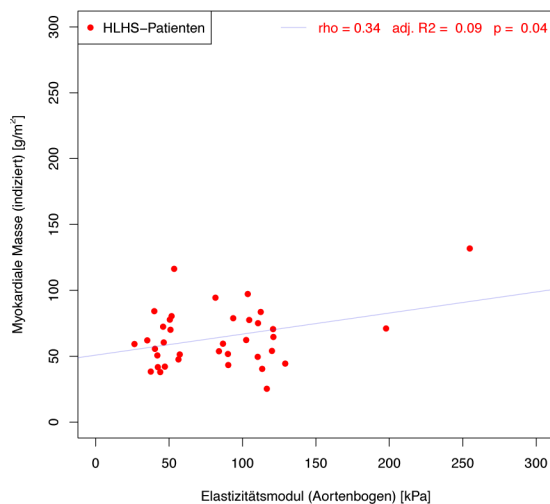
Subgruppe	MA/AA	MS/AA	MS/AS	MA/AS	p-Wert
<b>Anzahl</b>	15	11	9	3	-
<b>Elastizitätsmodul [kPa]</b>					
Aortenbogen	77,04 ±48,63	108,83 ±57,22*	67,6 ±32,47	86,12 ±4,3	0,272
Aorta desc. (Dia.)	69,15 ±35,24	95,15 ±42,07	79,39 ±45,88**	72,45 ±7,72	0,323

**Tab. 27:** Elastizitätsmodul, bestimmt im Aortenbogen und der Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas bei den anatomischen Subgruppen der HLHS-Patienten. Darstellung in MW ±SD. P-Werte mittels Kruskal-Wallis-Test bestimmt. \*[n=10] \*\*[n=8]

	mit LV-Cavum	ohne LV-Cavum	p-Wert
<b>Anzahl</b>	22	15	-
<b>Elastizitätsmodul [kPa]</b>			
Aortenbogen	88,87 ±46,81	77,04 ±48,63	0,435
Aorta desc. (Diaphragma)	86,32 ±40,46	69,15 ±35,24	0,202

**Tab. 28:** Elastizitätsmodul, bestimmt im Aortenbogen und der Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas bei den funktionellen Subgruppen der HLHS-Patienten. Darstellung in MW  $\pm$ SD. P-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt.

Abbildung 27 weist auf einen gleichzeitig bestehenden schwach-positiv signifikanten Zusammenhang zwischen Elastizitätsmodul des Aortenbogens und der myokardialen Masse des rechten Ventrikels hin ( $p = 0,04$ ,  $\rho = 0,34$ ,  $\text{adj. } R^2 = 0,09$ ).



**Abb. 27:** Verhältnis des Elastizitätsmoduls im Aortenbogen zur myokardialen Masse des rechten Ventrikels. P-Werte mittels Varianzanalyse bestimmt.

Signifikante Zusammenhänge mit Parametern der Patientendemografie sowie der Anatomie und Geometrie der thorakalen Aorta zeigten sich nicht.

### 3.5 Flussdynamik innerhalb der thorakalen Aorta

#### 3.5.1 Helizitätsdichte

Zur Differenzierung der komplexen Flussmuster wurde mit der Analyse der Helizitätsdichte begonnen. Sowohl bei maximaler wie auch bei minimaler Helizitätsdichte, bezogen auf die gesamte thorakale Aorta und bezogen auf die ascendierende Aorta, zeigten sich im Vergleich von HLHS Patienten zur Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede. Die Position des Maximums und Minimums der Helizitätsdichte, bezogen auf die Aortenlänge in Prozent, war vergleichbar (**Tab. 29**).

	HLHS-Patienten	Kontrollgruppe	p-Wert
<b>Anzahl</b>	42	11	-
<b>Helizitätsdichte [cm/s<sup>2</sup>]</b>			
Maximum	3019,83 ±2427,45	1713,55 ±885,79	0,236
Minimum	-1304,51 ±972,05	-1303,95 ±946,61	0,957
Maximum (Aorta asc.)	1246,58 ±1469,61	1162,86 ±1137,68	0,837
Minimum (Aorta asc.)	-847,37 ±587,03	-752,18 ±738,16	0,468
Position Maximum [%]	35,43 ±9,31	35,75 ±16,95	0,462
Position Minimum [%]	32,4 ±21,04	48,25 ±31,01	0,159

**Tab. 29:** Helizitätsdichte der HLHS-Patienten und herzgesunden Probanden. Die Position der Maxima und Minima bezieht sich auf die Gesamtlänge der thorakalen Aorta in Prozent. Darstellung in MW ±SD. P-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt.

Die Helizitätsdichten der anatomischen und funktionellen Subgruppen der HLHS-Patienten unterschieden sich nicht signifikant. Gleiches gilt für die Position der Maxima und Minima entlang der thorakalen Aorta. Dies wird aus den Tabellen 30 und 31 ersichtlich. Durch die Adjustierung des Signifikanzniveaus mittels Bonferroni-Holm-Prozedur war der Unterschied der Position des Helizitätsdichtenminimums ( $p = 0,029$ ) nicht signifikant.

Subgruppe	MA/AA	MS/AA	MS/AS	MA/AS	p-Wert
<b>Anzahl</b>	19	11	9	3	-
<b>Helizitätsdichte [cm/s<sup>2</sup>]</b>					
Maximum	3576,42 ±2564,37	2720,86 ±2661,34	2339,02 ±1930,52	2633,43 ±2355,17	0,498
Minimum	-1590,29 ±1205,8	-938,38 ±559,66	-1054,51 ±645,26	-1587,1 ±1067,08	0,308
Maximum (Aorta asc.)	1434,22 ±1636,11	1276,17 ±1838,34	827,27 ±500,48	1207,61 ±1072,72	0,881
Minimum (Aorta asc.)	-812,87 ±495,78	-847,14 ±609,15	-832,08 ±653,65	-1112,6 ±1081,64	0,986

## Ergebnisse

Position Maximum [%]	34,45 ±9,51	36,67 ±9,02	38,71 ±8,52	27,25 ±9,98	0,638
Position Minimum [%]	39,76 ±21,82	24,25 ±18,92	30,52 ±20,78	21,4 ±14,1	0,081

**Tab. 30:** Helizitätsdichte der anatomischen Subgruppen der HLHS-Patienten. Die Position der Maxima und Minima bezieht sich auf die Gesamtlänge der thorakalen Aorta in Prozent. Darstellung in MW ±SD. P-Werte mittels Kruskal-Wallis-Test bestimmt.

	mit LV-Cavum	ohne LV-Cavum	p-Wert
<b>Anzahl</b>	23	19	-
<b>Helizitätsdichte [cm/s<sup>2</sup>]</b>			
Maximum	2560,04 ±2261,1	3576,42 ±2564,37	0,248
Minimum	-1068,44 ±665,21	-1590,29 ±1205,8	0,238
Maximum (Aorta asc.)	1091,57 ±1333,9	1434,22 ±1636,11	0,689
Minimum (Aorta asc.)	-875,87 ±662,74	-812,87 ±495,78	0,98
Position Maximum [%]	36,24 ±9,28	34,45 ±9,51	0,631
Position Minimum [%]	26,33 ±18,72	39,76 ±21,82	0,029

**Tab. 31:** Helizitätsdichte der funktionellen Subgruppen der HLHS-Patienten. Die Position der Maxima und Minima bezieht sich auf die Gesamtlänge der thorakalen Aorta in Prozent. Darstellung in MW ±SD. P-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt.

Im Weiteren wurde die Helizitätsdichte sowohl mit anatomisch-geometrischen, wie auch mit bioelastischen Eigenschaften der thorakalen Aorta sowie volumetrisch bestimmten rechtsventrikulären Funktionsparametern verglichen. Die Gegenüberstellung der maximalen Helizitätsdichte mit dem maximalen sowie minimalen Aortendurchmesser, sowohl bezogen auf die gesamte thorakale Aorta wie auch auf die Aorta ascendens, zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

Im Vergleich der maximalen Helizitätsdichte mit der maximalen effektiven Torsion, unter Einschluss sowohl der HLHS-Patienten wie auch der herzgesunden Probanden, zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang beider Parameter. Auch die HLHS-Patienten für sich betrachtet wiesen im Vergleich genannter Parameter eine signifikante Korrelation auf. Zog man den bereits oben durchgeführten Vergleich zwischen maximaler Helizitätsdichte und der maximalen effektiven Torsion, beide nur auf den Bereich der Aorta ascendens bezogen, ergab sich bei den HLHS-Patienten eine

signifikante Korrelation beider Parameter ( $p = 0,01$ ,  $\rho = 0,41$ ,  $\text{adj. } R^2 = 0,15$ ). Diese findet sich auch unter Hinzunahme der herzgesunden Probanden der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ,  $\rho = 0,4$ ,  $\text{adj. } R^2 = 0,15$ ). Dieser Zusammenhang sowie die zugehörigen p-Werte werden in Abbildung **28** deutlich.

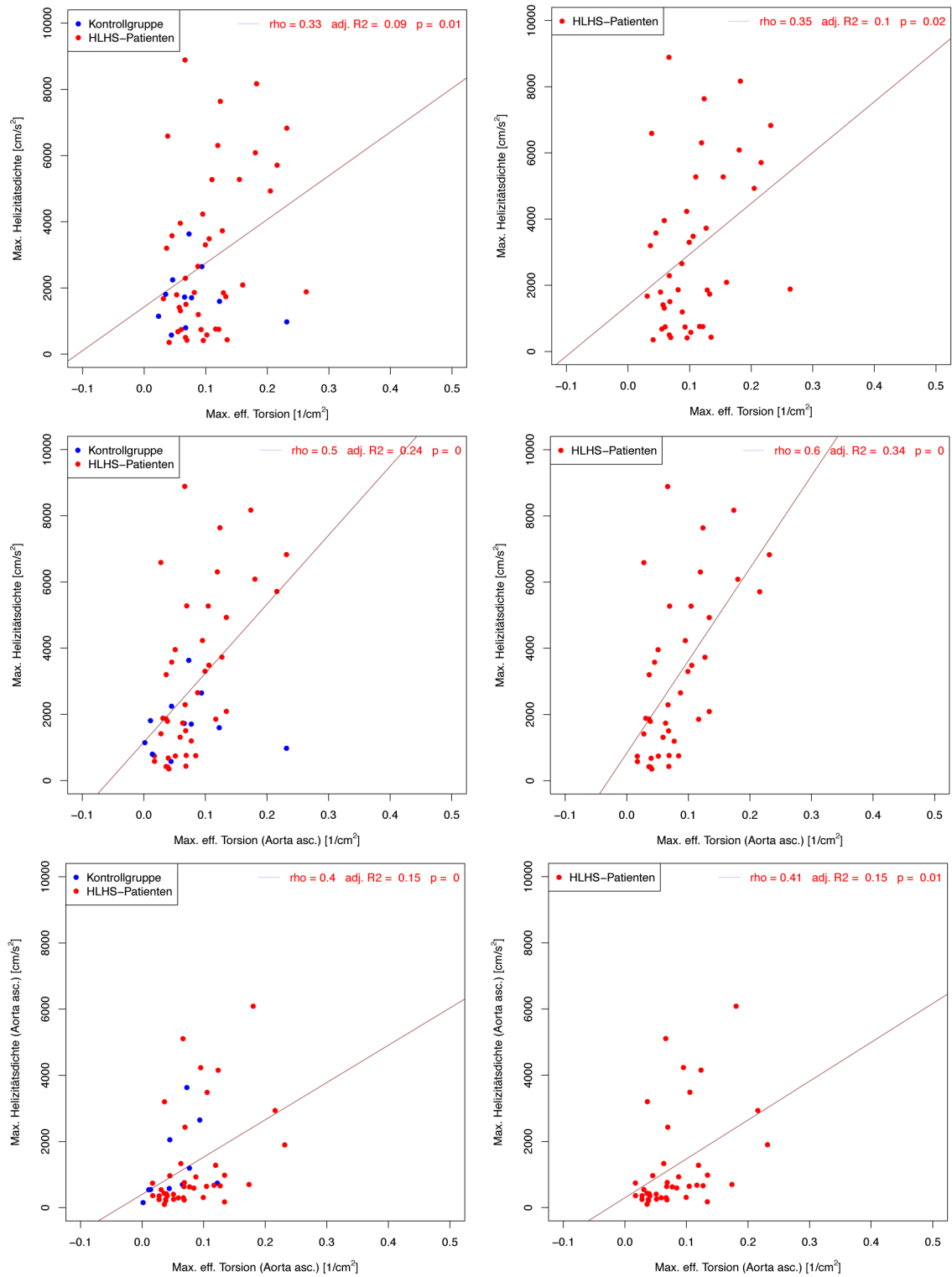
Bei Gegenüberstellung der maximalen Krümmung mit der maximalen Helizitätsdichte konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Im Weiteren wurde überprüft, ob die maximale und minimale Helizitätsdichte mit der Position der maximalen sowie minimalen effektiven Torsion, bezogen auf die gesamte thorakale Aorta, korreliert. Dabei ergab sich keine statistische Signifikanz.

Setzte man die Beträge der maximalen und minimalen Helizitätsdichten in eine Reihenfolge, so ergab sich die Spitzenhelizitätsdichte. Diese unterschied sich im Vergleich der HLHS-Patienten und der herzgesunden Probanden nach Signifikanzniveauadjustierung nicht signifikant voneinander (**Tab. 32**).

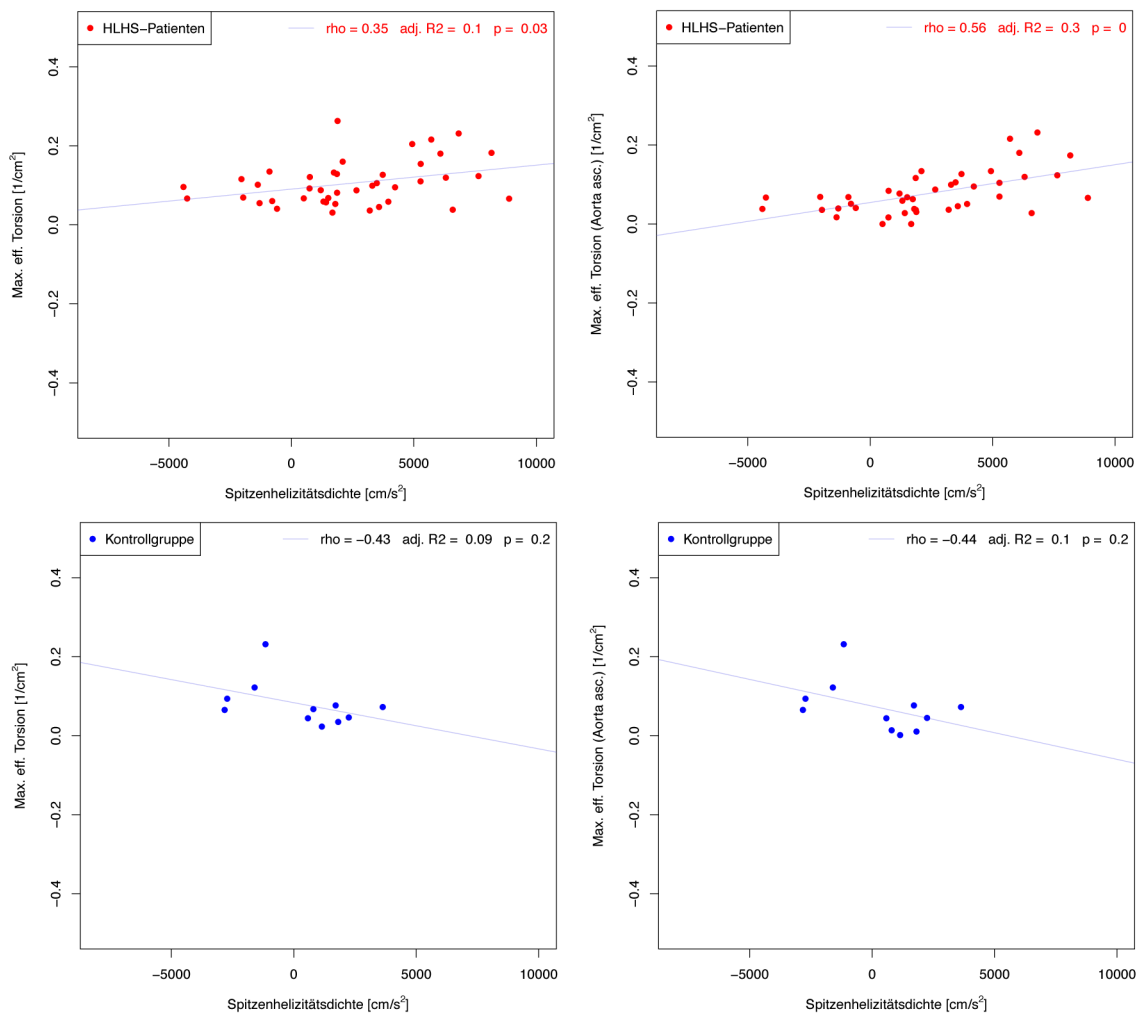
	<b>HLHS-Patienten</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Anzahl</b>	42	11	-
<b>Spitzenhelizitätsdichte [cm/s<sup>2</sup>]</b>			
Gesamte thorakale Aorta	608,65 ±1979,27	795,79 ±1546,36	0,537
Aorta ascendens	2441,35 ±3190,52	326,71 ±2116,98	0,035

**Tab. 32:** Spitzenhelizitätsdichte innerhalb der gesamten thorakalen Aorta und der ascendierenden Aorta bei HLHS-Patienten und herzgesunden Probanden. P-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt.



**Abb. 28:** Vergleich der maximalen Helizitätsdichte mit der maximalen effektiven Torsion sowohl der HLHS-Patienten in Kombination mit herzgesunden Probanden wie auch der HLHS-Patienten allein zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung, bezogen auf die gesamte thorakale Aorta sowie nur auf die Aorta ascendens. P-Wert mittels Varianzanalyse bestimmt.

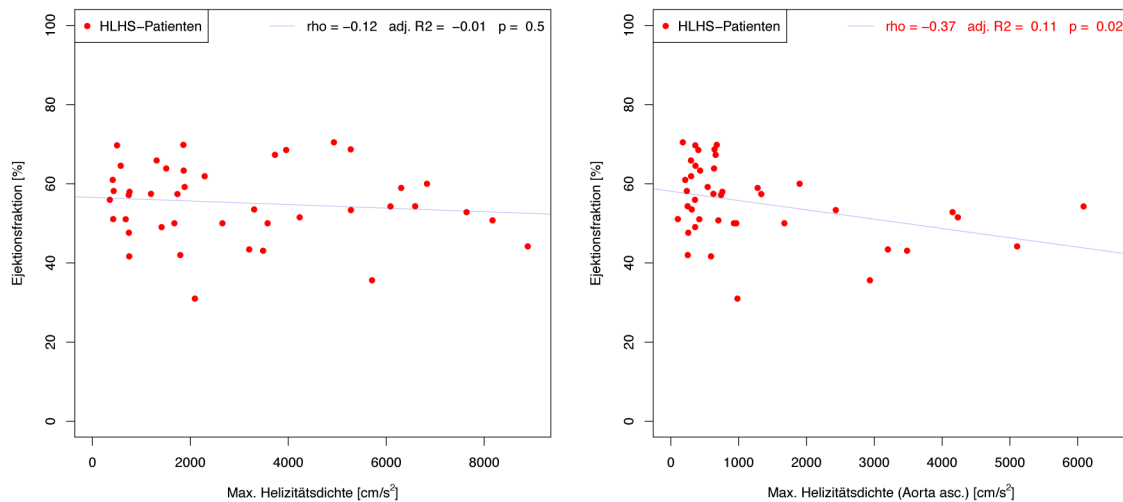
Abbildung 29 zeigt eine schwach-positive, signifikante Korrelation der Spitzenhelizitätsdichte mit der maximalen effektiven Torsion, bezogen auf die gesamte thorakale Aorta ( $p = 0,03$ ,  $\rho = 0,35$ ,  $\text{adj. } R^2 = 0,1$ ), und eine positive, hochsignifikante Korrelation mit derselben, bezogen nur auf die Aorta ascendens ( $p < 0,001$ ,  $\rho = 0,56$ ,  $\text{adj. } R^2 = 0,3$ ). Gleichzeitig wurde die Vorzeichenabhängigkeit der Spitzenhelizitätsdichte von der maximalen effektiven Torsion als signifikanter Zusammenhang ersichtlich. Auch wenn die Korrelation zwischen Spitzenhelizitätsdichte und maximaler effektiver Torsion bei der Kontrollgruppe nicht signifikant war, so erkannte man visuell einen inversen Trend im Vergleich zum Zusammenhang beider Parameter bei HLHS-Patienten.



**Abb. 29:** Vergleich der Spitzenhelizitätsdichte mit der maximalen effektiven Torsion innerhalb der gesamten thorakalen Aorta und der ascendierenden Aorta der HLHS-Patienten und herzgesunden Probanden zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung. P-Wert mittels Varianzanalyse bestimmt.



Die maximale Helizitätsdichte zeigt, bezogen auf die gesamte thorakale Aorta, keinen Zusammenhang mit der Ejektionsfraktion; innerhalb der ascendierenden Aorta konnte jedoch eine signifikante negative Korrelation festgestellt werden, wie Abbildung 30 zeigt.



**Abb. 30:** Vergleich der maximalen Helizitätsdichte innerhalb der gesamten thorakalen Aorta und der ascendierenden Aorta mit der Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung. P-Wert mittels Varianzanalyse bestimmt.

Der Vergleich der maximalen wie auch der minimalen Helizitätsdichte sowie Spitzenhelizitätsdichte, jeweils bezogen auf die gesamte thorakale Aorte und die ascendierende Aorta mit der Distensibilität (Aorta ascendens, Aortenbogen, Aorta descendens auf Höhe der PA-Bifurkation und Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas), der Pulswellengeschwindigkeit (zwischen sinutubulärem Übergang der Neo-Aorta ascendens und Aorta descendens auf Höhe der PA-Bifurkation sowie zwischen Aorta descendens auf Höhe der PA-Bifurkation und der Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas) sowie dem Elastizitätsmodul (Aortenbogen und Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas), zeigte keine signifikanten Korrelationen.

Genauso ergab sich bei Gegenüberstellung mit dem auf die Körperoberfläche indizierten enddiastolischen, endsystolischen und Schlagvolumen, des kardialen Index sowie der indizierten kardialen Masse des rechten Ventrikels keinerlei signifikante Korrelation.

### 3.5.2 Relative Helizität

Die relative Helizität konnte bei 42 Patienten und bei 11 Probanden der Kontrollgruppe bestimmt werden. Während bei maximaler relativer Helizität kein signifikanter Unterschied zwischen HLHS Patienten und Kontrollgruppe bestand, zeigte die minimale relative Helizität zwar einen Unterschied, welcher jedoch nach Adjustierung des Signifikanzniveaus als nicht signifikant zu werten war (**Tab. 33**).

	HLHS-Patienten	Kontrollgruppe	p-Wert
<b>Anzahl</b>	42	11	-
<b>Relative Helizität</b>			
Maximum	0,46 ±0,17	0,39 ±0,16	0,254
Minimum	-0,43 ±0,18	-0,3 ±0,17	0,049
Maximum (asc.)	0,31 ±0,11	0,25 ±0,14	0,203
Minimum (asc.)	-0,3 ±0,12	-0,21 ±0,15	0,02
Position Maximum [%]	53,47 ±28,9	35,91 ±18,17	0,07
Position Minimum [%]	47,23 ±24,44	51,85 ±26,35	0,626

**Tab. 33:** Relative Helizität mit Maxima und Minima jeweils bezogen auf die gesamte thorakale Aorta und die ascendierende Aorta sowie die Position der Maxima und Minima als Prozent der Aortenlänge bei HLHS-Patienten und herzgesunden Probanden. Darstellung in MW ±SD. P-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt.

Auch bei Gegenüberstellung der anatomischen sowie funktionellen Subgruppen des HLHS konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Werte werden in Tabelle 34 und 35 dargestellt.

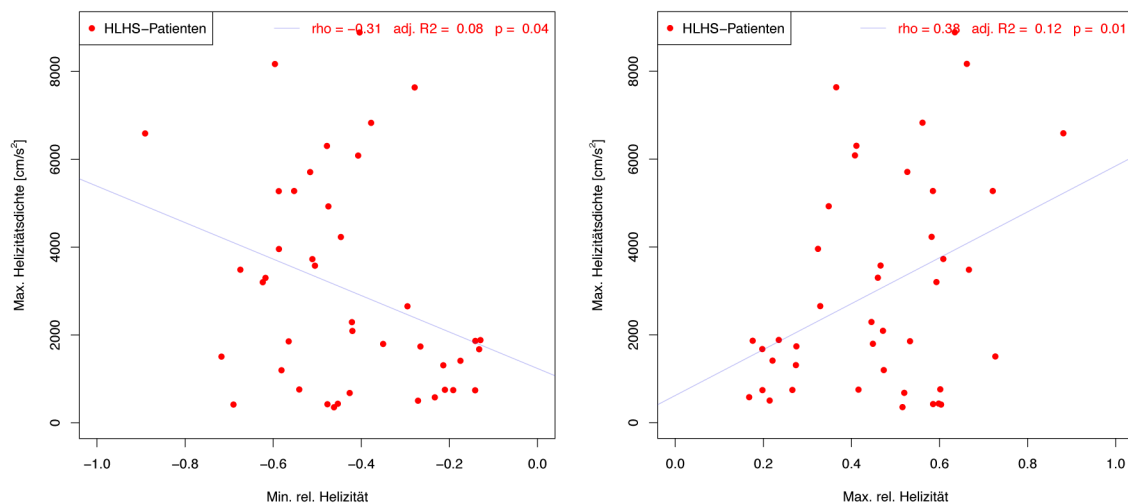
Subgruppe	MA/AA	MS/AA	MS/AS	MA/AS	p-Wert
<b>Anzahl</b>	19	11	9	3	-
<b>Relative Helizität</b>					
Maximum	0,48 ±0,16	0,42 ±0,21	0,47 ±0,16	0,45 ±0,24	0,807
Minimum	-0,47 ±0,17	-0,38 ±0,21	-0,4 ±0,17	-0,41 ±0,23	0,401
Maximum (asc.)	0,31 ±0,13	0,3 ±0,11	0,32 ±0,1	0,3 ±0,13	0,836
Minimum (asc.)	-0,34 ±0,11	-0,26 ±0,15	-0,28 ±0,08	-0,34 ±0,18	0,165
Position Max. [%]	56,45 ±28,03	45,72 ±33	56,54 ±30,76	53,89 ±18,97	0,626
Position Min. [%]	50,24 ±26,25	46,11 ±25,12	37,77 ±18,06	60,72 ±28,54	0,448

**Tab. 34:** Relative Helizität mit Maxima und Minima jeweils bezogen auf die gesamte thorakale Aorta und die ascendierende Aorta sowie die Position der Maxima und Minima als Prozent der Aortenlänge bei den anatomischen Subgruppen der HLHS-Patienten. Darstellung in MW  $\pm$ SD. P-Werte mittels Kruskal-Wallis-Test bestimmt.

	mit LV-Cavum	ohne LV-Cavum	p-Wert
<b>Anzahl</b>	23	19	-
<b>Relative Helizität</b>			
Maximum	0,45 $\pm$ 0,19	0,48 $\pm$ 0,16	0,901
Minimum	-0,39 $\pm$ 0,19	-0,47 $\pm$ 0,17	0,238
Maximum (asc.)	0,31 $\pm$ 0,1	0,31 $\pm$ 0,13	0,94
Minimum (asc.)	-0,28 $\pm$ 0,13	-0,34 $\pm$ 0,11	0,13
Position Maximum [%]	51,02 $\pm$ 29,99	56,45 $\pm$ 28,03	0,515
Position Minimum [%]	44,75 $\pm$ 23,13	50,24 $\pm$ 26,25	0,483

**Tab. 35:** Relative Helizität mit Maxima und Minima jeweils bezogen auf die gesamte thorakale Aorta und die ascendierende Aorta sowie die Position der Maxima und Minima als Prozent der Aortenlänge bei den funktionellen Subgruppen der HLHS-Patienten. Darstellung in MW  $\pm$ SD. P-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt.

Sowohl die minimale wie auch die maximale relative Helizität hatten einen schwachen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,04$ ,  $\rho = -0,31$ ,  $\text{adj. } R^2 = 0,08$  und  $p = 0,01$ ,  $\rho = 0,38$ ,  $\text{adj. } R^2 = 0,12$ ) mit der maximalen Helizitätsdichte entlang des Verlaufs der thorakalen Aorta. Diesen zeigt Abbildung 31.



**Abb. 31:** Verhältnis von minimaler und maximaler relativer Helizität zur maximalen Helizitätsdichte innerhalb der thorakalen Aorta der HLHS-Patienten. P-Werte mittels Varianzanalyse bestimmt.

Die Gegenüberstellung von maximaler und minimaler relativer Helizität und dem maximalen und minimalen Aortendurchmesser zeigte keine signifikante Korrelation.

Bei Gegenüberstellung der maximalen sowie der minimalen relativen Helizität mit den Parametern der Bioelastizität der Aorta – Distensibilität (Aorta ascendens, Aortenbogen, Aorta descendens auf Höhe der PA-Bifurkation und Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas), PWV (zwischen sinutubulärem Übergang der Neo-Aorta ascendens und Aorta descendens auf Höhe der PA-Bifurkation sowie zwischen Aorta descendens auf Höhe der PA-Bifurkation und der Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas), Elastizitätsmodul (Aortenbogen und Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas) – konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden.

## 4 Diskussion

Das hypoplastische Linksherzsyndrom zählt mit einem Anteil von etwa 1-4% zu den schwersten angeborenen Herzfehlern (1,2). Nach wie vor ist die dreistufige palliative Operation mit Implementierung einer Serienschaltung von Lungen- und Körperkreislauf die empfohlene Therapie (31). Eine kurative Behandlung ist weiterhin nicht möglich. Im Zuge der Norwood-Prozedur werden die hypoplastisch angelegte ascendierende Aorta und Teile des Aortenbogens zur Neo-Aorta rekonstruiert (4,31,40).

Der rekonstruierte Aortenbogen hat einen großen Einfluss auf die Langzeitprognose von Patienten mit HLHS, da die umfangreiche Chirurgie zu einer unnatürlichen Geometrie mit einer vermehrten Gefäßsteifigkeit führt (56,100). Daher ist es klinisch relevant, die Rekonstruktion der Aorta auf ihre anatomisch-geometrischen und bioelastischen Eigenschaften zu evaluieren und deren Einflüsse auf die Blutflussdynamik und die Funktion des rechten Ventrikels in Systemposition zu analysieren.

Mehrere Studien haben bereits erfolgreich die Hämodynamik des Aortenbogens bei Patienten mit bikuspiden Aortenklappen und gesunden Probanden anhand des helikalen Blutflusses visualisiert und quantifiziert (85–87,98). Keine dieser oder anderer publizierten Studien beurteilten jedoch den Zustand der Neo-Aorta bei HLHS-Patienten anhand der helikalen Flussmuster oder anhand der geometrischen Torsion des Aortenbogens.

Diese Dissertation stellt die erste Studie in großer Fallzahl dar, welche die Hämodynamik anhand von erweiterten Flussparametern beschreibt und diese in den Kontext von Anatomie und Geometrie der Aorta setzt. Es war daher das Ziel dieser Studie in einer reproduzierbaren, prospektiven Erhebung, die Helizitätsdichte und die relative Helizität als quantifizierbare Parameter der helikalen Hämodynamik innerhalb der rekonstruierten thorakalen Aorta zu untersuchen. Dazu wurden HLHS-Patienten mit einer Normalpopulation verglichen und Zusammenhänge zwischen Blutflussdynamik, der anatomisch-geometrischen Situation und den bioelastischen Eigenschaften bestimmt. Der Fokus lag dabei auf der ascendierenden Aorta, da diese aus dem ehemaligen Pulmonalarterienstamm, Teilen der nativen Aorta und Patchmaterial

(bovines Perikard) besteht und im Rahmen der Norwood-Operation am stärksten verändert wurde. Mittels sogenannter 4D-Fluss-MRT-Technik ist es heute bereits während einer klinischen Routine-MRT möglich, Daten der Blutflussdynamik leicht zu akquirieren (ca. 10 Minuten zusätzliche Scanzeit). Damit ist es möglich, ein besseres Verständnis der postoperativen Blutflussdynamik zu erhalten und das operative Rekonstruktionsergebnis diesbezüglich zu evaluieren.

### 4.1 Anatomie und Geometrie

Das Ziel der rekonstruierenden Norwood-Operation ist es, eine balancierte Perfusion von Lungen- und Systemkreislauf zu erreichen sowie den rechten Ventrikel nicht einer zu hohen Druck- und/oder Volumenbelastung auszusetzen, da andernfalls die postoperative Mortalität ansteigt (101). Die Volumen- und Druckbelastung des rechten Ventrikels wird vom Operateur durch einen ausreichend großen Aortenquerschnitt minimiert und der Erfolg der Norwood-Operation hängt zu großem Teil mit der Rekonstruktion des Aortenbogens zusammen (93).

Die untersuchten HLHS-Patienten in dieser Studie wiesen eine signifikant längere thorakale Aorta im Vergleich zur Kontrollgruppe auf sowohl absolut als auch auf die Körperoberfläche indiziert (**Tab. 11**, S. 44). Dies kann damit zusammenhängen, dass die Wachstumstendenz des nativen Aortengewebes unmittelbar in Nachbarschaft des implantierten Patches unverändert ist und die Länge daher zusätzlich zunimmt. Mahle *et al.* haben 1998 herausgefunden, dass der rekonstruierte Aortenbogen im Bereich des nativen Restgewebes an Umfang ähnlich der herzgesunden Normalpopulation zunimmt, das implantierte Material dagegen nicht (93). Durch eine exzessiv lange Aorta kann die Basis des Herzens gegen den Uhrzeigersinn rotieren und dadurch einen Knick in den Pulmonalarterien verursachen (102).

Die Position der Aortenspitze als Marker für die Position des Aortenbogens, bezogen auf die Gesamtlänge der Aorta, bei HLHS-Patienten und Kontrollgruppe war vergleichbar (**Tab. 11**, S. 44). Eine Längenzunahme ist daher im Bereich der rekonstruierten Aorta ascendens und der Aortenbogenanteile unwahrscheinlich und muss sich in den darauffolgenden Anteilen entwickeln. Innerhalb der anatomischen und funktionellen

Subgruppen zeigten sich keine Unterschiede der Aortenlänge und der Position des Aortenbogens.

Wie auch schon in früheren Studien dargestellt (56,91,96), zeigen die Ergebnisse dieser Studie eine signifikante Erweiterung der auf die Körperoberfläche indizierten Querschnittsflächen und Durchmesser der Aorta (**Tab. 14/Tab. 15/Abb. 22/Abb. 23**, S. 46-47). Ein zu großer Aortendurchmesser kann zu einer Stenosierung vor allem der linken Pulmonalarterie führen, selbst Jahre nach Vervollständigung der palliativen Operation (103), mit daraus resultierender Druckerhöhung und Rückstau in den Fontan-Kreislauf. Auf der anderen Seite steht das Risiko einer Restenose nach Norwood-Operation, die bei 11-37% der Patienten auftritt und häufig eine interventionelle oder chirurgische Revision erfordert (104). Bei Rekonstruktion der Aorta muss daher einerseits darauf geachtet werden, nicht zu viel Perikard zu implantieren, während andererseits auf das potentielle Risiko einer Restenose und damit verbundenen Minderperfusion eingegangen wird. Dabei spielt die Art des in der Norwood-Operation genutzten Gewebes eine Rolle (105). Daher sind gegebenenfalls neue Materialien wegweisend, wie dezellularisierte porcine Extrazellulärmatrix aus Dünndarmmukosa, die Potential haben sollen, das körpereigene Gewebewachstum anzuregen (106). Weitere Studien müssen den Erfolg dieses Gewebes jedoch noch evaluieren.

Die Position des weitesten Aortendurchmessers befand sich sowohl bei HLHS-Patienten wie auch bei herzgesunden Probanden in der Aorta ascendens, die Position des schmalsten Durchmessers im Bereich des Aortenisthmus, das heißt unmittelbar distal des Abgangs der linken Arteria subclavia (**Tab. 15**, S. 47/**Abb. 23**, S. 47).

Die für HLHS-Patienten bestimmten Aortenwanddicken entsprachen weitestgehend publizierten Werten (107). Die signifikant niedrigere mittlere Wanddicke bei herzgesunden Probanden resultierte am ehesten aus aufnahmebedingten Messungenauigkeiten, da sie zum Teil bei unzureichender Bildqualität in den axialen Cine-Aufnahmen ermittelt werden musste.

Die thorakale Aorta entwickelte sich sowohl bei HLHS-Patienten wie auch bei herzgesunden Probanden, bezogen auf ihre Krümmung und effektive Torsion,

komparabel (**Tab. 17**, S. 49). Im Vergleich zueinander ließ sich eine visuell erkennbare höhere maximale und minimale effektive Torsion sowohl bezogen auf die gesamte thorakale Aorta wie auch nur in der ascendierenden Aorta bei HLHS-Patienten erkennen. Es zeigte sich allerdings keine statistische Signifikanz. Dies spricht zum einen für ein annähernd physiologisches Operationsergebnis ohne auffällig häufige Knicke und Windungen im Verlauf der thorakalen Aorta innerhalb der Patientengruppe, kann sich zum anderen jedoch aus der kleinen Fallzahl herzgesunder Probanden statistisch ergeben. Innerhalb der anatomischen und funktionellen Subgruppen unterschieden sich Krümmung und effektive Torsion nicht signifikant; dies war durch eine ähnliche Operationstechnik auch nicht zu erwarten. Ein zu flacher Aortenbogen mit geringerer Krümmung kann Einfluss auf die Steifigkeit der proximalen Aorta sowie die Vermehrung der ventrikulären Masse haben (108). Gleichzeitig kann es durch ein Abknicken zu turbulentem Fluss mit Flussgeschwindigkeitserhöhung und Steigerung der WSS kommen (109).

Eine weitere Auswirkung der postoperativen Geometrie zeigte der Zusammenhang zwischen maximaler effektiver Torsion und Zunahme der indizierten myokardialen Masse des rechten Ventrikels (**Abb. 24**, S. 51). Dies kann als Ausdruck einer kompensatorischen Hypertrophie des rechten Ventrikels gedeutet werden. Wahrscheinlich ist dieser Umstand durch eine torsionsbedingte Veränderung der Hämodynamik oder der bioelastischen Eigenschaften sowie mit dem winkelassoziierten erhöhten Energieverlust (108) und folglich erhöhter notwendiger Herzarbeit zu erklären. Da die rechtsventrikuläre Masse im Median 10,5 Jahre nach Komplettierung der Fontan-Zirkulation nicht signifikant von herzgesunden Probanden divergierte (110), kann analog zum linken Ventrikel der Normalpopulation davon ausgegangen werden, dass eine Erhöhung der myokardialen Masse mit dem Risiko einer eingeschränkten Pumpfunktion oder dem Risiko des plötzlichen Herztodes einhergeht (111,112). Dazu konnte ein positiver Zusammenhang zwischen maximaler effektiver Torsion und dem Herzindex festgestellt werden, was am ehesten einer Kompensation des Herzens im Sinne einer Hypertrophie und Steigerung der Herzfrequenz zur Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens entspricht.



## 4.2 Bioelastische Eigenschaften

Die elastischen Nachstellkräfte der Aorta nehmen physiologischerweise im Verlauf des Lebens sowie bei Hypertonie oder Pathologien, zum Beispiel der Arteriosklerose, ab; der daraus folgende Einfluss auf die Windkesselfunktion der Aorta führt zu einer Erhöhung des systolischen und einer Verminderung des diastolischen Blutdrucks und gilt damit als pathophysiologischer Faktor (113). Dazu ist der Elastizitätsverlust der Aortenwand mit der Schwere einer Aortenregurgitation und einer linksventrikulären Hypertrophie assoziiert (114,115). Auch postoperativ gebildetes Narbengewebe kann einen Einfluss auf die elastischen Eigenschaften haben (56). Stefanadis *et al.* haben 1993 und 1995 in einem tierexperimentellen Rahmen gezeigt, dass die Entfernung der Vasa vasorum die elastischen Eigenschaften der Aorta signifikant reduzieren kann (116). Bereits eine temporäre Unterbindung, wie sie im Rahmen der Norwood-Operation vorkommen kann, kann zu einer Distensibilitätsreduktion in der ascendierenden Aorta führen (117).

Elastische Eigenschaften der Aorta, wie die Distensibilität, PWV und der Elastizitätsmodul, sind in einer Vielzahl von Studien bereits beschrieben worden (56,94,96,100,114). In der vorliegenden Studie konnte eine Dehnbarkeitszunahme im Verlauf der thorakalen Aorta dargestellt werden (**Tab. 20**, S. 51/**Abb. 25**, S. 52). Die anatomischen und funktionellen Subgruppen der HLHS-Patienten unterschieden sich hinsichtlich der elastischen Eigenschaften der Aorta nicht. Da die dreistufige Palliativoperation bei jedem der Patienten spezifisch, letztlich jedoch ähnlich durchgeführt wurde, war ein Unterschied zwischen den Gruppen nicht zwingend zu erwarten. Gleichwohl zeigte sich visuell der Trend, dass die Distensibilität der Aortenbögen, besonders in der funktionellen Gruppe, divergierte (**Tab. 22**, S. 53). Ob dies durch eine Variation der Hämodynamik durch die zum Teil erhaltene Pumpleistung des rudimentären linken Ventrikels zustande kommt, müssen weitere Studien klären. Es ergab sich in dieser Studie kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Veränderung der elastischen Eigenschaften und des Durchmessers der thorakalen Aorta. Voges *et al.* konnten diesen 2015 beschreiben (96). Diese statistisch unterschiedlichen Ergebnisse können durch eine geringere Variation der Aortendiameter in unserem Kollektiv sowie die geringere Fallzahl vermutet werden.

Insbesondere bei angeborenen Herzfehlern finden sich strukturelle Wandveränderungen, vor allem in der Media der ascendierenden Aorta, die zu Dilatation und damit Veränderungen der elastischen Eigenschaften prädisponieren können (118). So ist beispielweise bei Patienten mit univentrikulärem Herzen die PWV in der Aorta ascendens erhöht und die Distensibilität erniedrigt und zeigt Abhängigkeit zu einem erhöhten Aortendurchmesser (119). Die Aortenbögen der HLHS-Patienten sind dagegen noch stärker in ihrer Elastizität eingeschränkt als jene bei anderen univentrikulären Herzfehlern (100), insbesondere bei Patienten, die der Behandlung einer Aortenbogenobstruktion bedürfen (94). Somit können das junge Alter der Patientengruppe und das daraus resultierende Fehlen von strukturellen Wandveränderungen der Aorta am ehesten als Erklärung herangezogen werden. Eine Entwicklung derselben bei den HLHS-Patienten im Laufe weiterer Jahre ist wahrscheinlich, daher müssen weitere longitudinale Studien den genannten Zusammenhang eruieren.

Bei 98 Patienten mit Dilatation der ascendierenden Aorta konnte von Bail *et al.* 2007 gezeigt werden, dass eine Reduktionsaortoplastik gute Langzeitergebnisse und erhaltene elastische Eigenschaften der Aorta zeigte (120). Ob diese Technik auch bei den dilatierten ascendierenden Aorten der HLHS-Patienten zum Einsatz kommen oder ob sie eine reduzierte Elastizität verbessern kann, ist zurzeit noch nicht evaluiert worden.

Denkbar ist ebenfalls der Einfluss veränderter Distensibilität, PWV oder eines veränderten Elastizitätsmoduls auf die Blutflussdynamik der gesamten Aorta und daraus folgend eine Prädisposition von distal gelegenen Dilatationen der Aorta descendens. Bei Aortenaneurysmata konnte beispielsweise ein Zusammenhang zwischen verminderter WSS und Aneurysmawachstum hergestellt werden (121), welche wiederum mit einer veränderten Hämodynamik assoziiert ist (122). Die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Aneurysmenbildung und Blutflussdynamik beziehungsweise abgeleiteten Markern, wie zum Beispiel dem WSS, könnte ein gewinnbringendes Ziel weiterer Studien sein.

Vor allem die Geometrie der Aorta zeigt einen Zusammenhang mit der Distensibilität (**Abb. 26**, S. 54). Dies wird durch die minimale effektive Torsion und die Distensibilität

auf Höhe des Diaphragmas deutlich. Je stärker die Aorta gegen den Uhrzeigersinn gewunden ist, desto größer wird die Distensibilität und damit die Dehnbarkeit des Gefäßes auf Höhe des Diaphragmas. Die physiologische Aorta weist dagegen eher einen im Uhrzeigersinn gewundenen Charakter auf. Einflüsse der Operation auf diese Effekte lassen sich postulieren, jedoch nicht beweisen.

Dem gegenüber zeigte die PWV keine signifikanten Unterschiede zwischen der Aorta ascendens und der Aorta descendens sowie im Vergleich der anatomischen und funktionellen Subgruppen (**Tab. 23-Tab. 25**, S. 54-55).

Da die PWV von anatomisch-geometrischen Veränderungen jedoch in ihrer Aussagekraft eingeschränkt werden kann, wurde in dieser Studie der Elastizitätsmodul bestimmt. Auch hier zeigten sich keine Veränderungen zwischen Aortenbogen und Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas sowie im Vergleich der anatomischen und funktionellen Subgruppen (**Tab. 26-Tab. 28**, S. 56-57). Es bestand jedoch eine Korrelation mit der indizierten myokardialen Masse und dem Elastizitätsmodul im Aortenbogen (**Abb. 27**, S. 57). Da ein höherer Elastizitätsmodul einer erhöhten Steife der Aorta entspricht, wird ersichtlich, dass sich dadurch insbesondere die Nachlast des Herzens erhöhen und der Ventrikel kompensatorisch hypertrophieren kann, dessen Masse also zunimmt. Der Zusammenhang von Hypertrophie und Elastizitätsabnahme wurde von Grotenhuis *et al.* 2007 sowie Niwa *et al.* 2013 nachgewiesen (114,115).

### 4.3 Blutflussdynamik

Lorenz *et al.* haben bei 12 herzgesunden Probanden und 16 Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe im Jahr 2014 die helikale Hämodynamik in der Aorta analysiert und mittels Helizität, Helizitätsdichte und relativer Helizität quantifiziert (87). Die kleine Fallzahl und die auf einzelne Höhen der Aorta beschränkte Bestimmung der Parameter limitierte diese Studie jedoch.

Bei der Quantifizierung der helikalen Flussmuster innerhalb der Aorta zeigte die Helizitätsdichte in dieser Studie keine Unterschiede zwischen Patienten mit HLHS und herzgesunden Probanden (**Tab. 29**, S. 58). Da sich die indizierten Aortendurchmesser

jedoch signifikant unterschieden sowie die rekonstruierten Aortenbögen der HLHS-Patienten visuell inhomogener wirkten, ist zu vermuten, dass größere Fallzahlen zu signifikanten Ergebnissen beitragen werden. Weiterer Einfluss auf das Fehlen von statistisch signifikanten Unterschieden, bezogen auf die Quantifizierung der helikalen Flussmuster, kann auf das junge Alter der HLHS-Patienten ( $6,87 \pm 3,57$  Jahre) zurückgeführt werden. Das Alter hat einen Einfluss auf Veränderungen der Blufussdynamik (123,124). Ob dieser Einfluss bei HLHS-Patienten gravierender ist als bei einem gesunden Vergleichskollektiv, müssen weitere longitudinale Studien zeigen. Zwischen den anatomischen und funktionellen Subgruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede, welche durch das generell ähnliche Operationsvorgehen nicht zu erwarten waren (**Tab. 30/Tab. 31**, S. 59).

Darüber hinaus konnte ein klarer Zusammenhang zwischen Geometrie der thorakalen Aorta und der Flussdynamik hergestellt werden (**Abb. 28**, S. 61). Anders ausgedrückt, hat das Ergebnis der Operation einen Effekt auf die Hämodynamik. Das heißt, geometrische Veränderungen des Gefäßverlaufes der ascendierenden Aorta haben einerseits einen frühen Zusammenhang mit der maximalen Helizitätsdichte in der Aorta ascendens wie auch einen späten Zusammenhang mit derselben in der gesamten thorakalen Aorta und haben somit einen Effekt auf die Hämodynamik selbst. Je stärker das Gefäß insbesondere auf Höhe der ascendierenden Aorta gewunden ist, desto größer ist die Helizitätsdichte und damit die Stärke des helikalen Flussmusters.

Kilner *et al.* zeigten 1993 durch 3D-PC-MRT an 10 herzgesunden Probanden, dass sich die Hämodynamik im oberen Aortenbogen in der Spätsystole als im Uhrzeigersinn gerichteter helikaler Fluss darstellte und innerhalb der übrigen Aorta offenbar mit der Krümmung des Gefäßes zusammenhing (89). Die Ergebnisse wurden teilweise durch Markl *et al.* 2004 ebenfalls visualisiert und für Pathologien der Aorta weitergeführt (79).

Auch die physiologische Torsion hat einen Einfluss auf die Hämodynamik und kann als Determinante eines besseren Sauerstofftransports durch besseren Sauerstofffluss an der Gefäßwand angesehen werden und kann damit Einfluss auf das Ausbleiben von Arteriosklerose in der Aorta ascendens haben. Dieser Umstand konnte in einer Modellstudie von Liu *et al.* 2010 dargestellt werden (86). Dabei wurde gezeigt, dass sich

die berechnete Hämodynamik eines anhand von MRT-Aufnahmen konstruierten Modelles ohne Torsion des Aortenbogens grundlegend von den anderen beiden Modellen mit Torsion unterschied.

Den Reijer *et al.* untersuchten 2010 18 Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe sowie 10 herzgesunde Probanden und fanden heraus, dass der Einfallswinkel des Blutes aus dem linken Ventrikel mit Dilatationen der Aorta korreliert (125). Daraus lässt sich ableiten, dass ein veränderter Winkel durch das Anbringen der Aorta auf die Neo-Aortenklappe sowie Krümmung und Torsion des Gefäßes einen Einfluss auf Veränderungen der Anatomie durch vermutliche Alternierung der Hämodynamik haben können.

Eine explizite Betrachtung der Torsion im Verhältnis zur Hämodynamik bei HLHS-Patienten ist bisher nicht durchgeführt worden.

Die Spitzenhelizitätsdichte kann zur Beschreibung des Vorzeichens, also der Rotationsrichtung des helikalen Blutflusses, genutzt werden. Nach Adjustierung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Holm zeigte sich zwar kein statistisch signifikantes Ergebnis, der Trend in der Aorta ascendens war im Vergleich der HLHS-Patienten ( $H_d = 2441,35 \pm 3190,52$ ) zu herzgesunden Probanden ( $H_d = 326,71 \pm 2116,98$ ) jedoch erkennbar. Eine größere Gruppe an herzgesunden Probanden dürfte aller Voraussicht nach die Unterschiede statistisch signifikant werden lassen. Des Weiteren wies die Spitzenhelizitätsdichte ebenfalls einen positiven Zusammenhang mit der maximalen effektiven Torsion, insbesondere in der ascendierenden Aorta, auf. Daraus lässt sich das Vorzeichenverhalten der Spitzenhelizitätsdichte ableiten. Je stärker die Aorta im Uhrzeigersinn gewunden ist, also je größer die maximale effektive Torsion ist, desto eher stellt sich die Rotation des Blutes im Uhrzeigersinn dar. Visuell lässt sich ein inverser Zusammenhang bei herzgesunden Probanden vermuten (**Abb. 29**, S. 62), dieser bedarf jedoch einer größeren Fallzahl.

Weiter konnte in dieser Studie ein hochsignifikanter negativer Zusammenhang der maximalen Helizitätsdichte in der ascendierenden Aorta und der Ejektionsfraktion dargestellt werden. Je größer die maximale Helizitätsdichte, also je stärker der helikale Blutfluss im Uhrzeigersinn, desto geringer die Ejektionsfraktion, also die

rechtsventrikuläre systolische Funktion der HLHS-Patienten (**Abb. 30**, S. 63). So hat zwar laut Eicken *et al.* die Morphologie des rechten Ventrikels keinen signifikanten Effekt auf die EF (110), wohl aber die Anatomie und Geometrie der Aorta mit konsekutiver Veränderung der Hämodynamik.

Die relative Helizität ist ein in der Theorie der Fluidodynamik, insbesondere bei Flusssimulationen, häufig genutzter Parameter (83,126,127). Nur wenige klinische Studien erhoben die relative Helizität (87,98,128). Klinische Implikationen sind bisher nicht bekannt.

Grundsätzlich erleichtert die Dimensionslosigkeit der relativen Helizität, wie bereits zuvor ausgeführt, den Vergleich zwischen Individuen, da Normierungen auf Körperoberfläche oder Größe entfallen. In dieser Studie konnte der Zusammenhang zwischen maximaler und minimaler relativer Helizität und der maximalen Helizitätsdichte und damit der Stärke der Helixbewegung des Blutflusses innerhalb der thorakalen Aorta beobachtet werden (**Abb. 31**, S. 66). Anschaulich heißt dies, dass je eher die Helix um  $90^\circ$  gegenüber der Hauptrichtung des Blutflusses verkippt ist, desto geringer ist die Vorwärtsbewegung des Blutflusses und dadurch resultiert eine geringere maximale Helizitätsdichte. Im Umkehrschluss ist die maximale Helizitätsdichte umso größer, je kongruenter der Vektor der Wirbelstärke und die Helixachse und damit der Vektor der Blutflussgeschwindigkeit sind. Eine relative Helizität, die nicht bei -1 oder +1 liegt, bei der also die Vektoren der Wirbelstärke und der Blutflussgeschwindigkeit nicht kongruent sind, deutet auf vermehrte Rückbewegungen des Blutes und eventuell auch vermehrte Turbulenzen hin. Je näher der Winkel zwischen dem Vektor der Wirbelstärke und der Blutflussgeschwindigkeit  $90^\circ$  kommt, desto größer kann dieser Effekt sein. Ob eine Veränderung der relativen Helizität einen Einfluss auf die Erweiterung der Aortenwurzel hat, wurde von Wang *et al.* 2016 an Marfan-Patienten untersucht. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass sich die relative Helizität im Bereich der aufsteigenden Aorta zwischen Marfan-Patienten und Probanden unterschied; ein direkter Zusammenhang wurde nicht geliefert (128). Auch in dieser Studie fand sich keine Korrelation zwischen Aortendurchmesser und relativer Helizität.

Es ließen sich in dieser Studie keine Unterschiede der relativen Helizität zwischen HLHS-Patienten und herzgesunden Probanden feststellen, genauso wenig zwischen den anatomischen und funktionellen Subgruppen (**Tab. 33-Tab. 35**, S 64-65). Beides lässt sich durch ein gutes Operationsergebnis erklären, das innerhalb des HLHS-Kollektivs nur minimal individuell divergiert. Langzeitbeobachtungen der Parameter müssen in weiteren Studien die Abweichung beider Gruppen voneinander darstellen.

Die klinische Aussagekraft der relativen Helizität ist durch diese Arbeit noch nicht ausgeschöpft. Zwar zeigten sich Zusammenhänge mit anderen Parametern der Hämodynamik innerhalb der thorakalen Aorta, doch eine klinische Implikation dieses Parameters muss in weiteren Studien näher evaluiert werden.

Die Helizitätsdichte kann dagegen genutzt werden, um die anatomisch-geometrischen Gegebenheiten der thorakalen Aorta postoperativ zu evaluieren und ihre Einflüsse auf die Flussdynamik des Blutes innerhalb des Gefäßes darzustellen und zu quantifizieren und gleichzeitig eine reduzierte systolische Funktion des RV zu erkennen.

Dies kann dazu beitragen, frühzeitig morphologische Komplikationen wie Stenosen oder Dilatationen anhand einer alternierenden Hämodynamik, wie auch funktionelle Komplikationen eines rechtsventrikulären Funktionsverlustes bis hin zum sogenannten „failing fontan“, also einem lebensbedrohlichen Versagen des Fontankreislaufs aus hämodynamischen Gründen, zu erkennen.

Ob lediglich Veränderungen der Anatomie und Geometrie die Hämodynamik beeinflussen oder ob eine Alternierung der Hämodynamik im Umkehrschluss genauso zum Beispiel Dilatationen verursachen kann, müssen weitere Studien zeigen.

#### **4.4 Ausblick**

Die 4D-Fluss-MRT ist eine neue Technik, deren klinischer Nutzen bisher größtenteils noch nicht ausgeschöpft ist. Dabei sind ihre potentiellen Möglichkeiten als sehr groß einzuschätzen. Das 2015 erschienene Konsensus-Papier von Dyverfeldt *et al.* liefert dazu einen Überblick (74). Insbesondere in theoretischer Betrachtung der Technik kam es in

den letzten Jahren zu einem starken Erkenntnisgewinn und neuen Entwicklungen, die ideal geeignet erscheinen, Operationstechniken zu bewerten und gegebenenfalls Modifikationen vorzunehmen (98).

In dieser Studie wurden Parameter aufgezeigt, die eine Beschreibung und klinisch-kontextsensitive Bewertung der Hämodynamik ermöglichen. Trotzdem ist die Flussdynamik komplex und ihre Zusammenhänge und Einflüsse sind vermutlich größer als bisher angenommen. Ob die in dieser Studie bestimmten Parameter ausreichen, um auch in Zukunft Veränderungen der Hämodynamik zu beobachten, müssen weitere Studien zeigen.

Parameter der Flussdynamik können auf vielfältige Weise betrachtet und analysiert werden. Die Existenz von weiteren, bisher unbekanntem Möglichkeiten innerhalb der 4D-Fluss-MRT zur Beschreibung der Hämodynamik ist nicht auszuschließen. Bei einer sich immer weiter in den Fokus des klinischen Interesses bewegenden 4D-Fluss-MRT ist die Suche eines bestmöglichen Parameters für Evaluation, Verlauf, Monitoring und eventuell sogar Prognose von HLHS-Patienten und auch Patienten anderer Krankheitsbilder ein Anreiz für weitere Forschung.

### **4.5 Limitationen der Studie**

Das HLHS ist ein seltenes Krankheitsbild. Deshalb sind die untersuchten Fallzahlen in vielen Studien gering. Die in dieser Studie untersuchten und eingeschlossenen 42 HLHS-Patienten sind jedoch adäquat, um verlässliche Aussagen über die Hämodynamik der thorakalen Aorta in der Fontan-Zirkulation zu machen. Die Patientenzahl konnte innerhalb relativ kurzer Zeit rekrutiert werden, da sich das Kinderherzzentrum in Kiel auf die Behandlung des HLHS spezialisiert hat. Die Kontrollgruppe setzte sich jedoch aus relativ wenigen freiwilligen Probanden zusammen, da insbesondere Kinder schwer zu rekrutieren sind. Weiter waren Bewegungen bei Kindern nicht immer zu vermeiden, was die Scanqualität einschränkte. Eine Sedierung von gesunden Kindern war aus ethischen Gründen nicht vertretbar.



Dazu kam die Inhomogenität beider Gruppen insbesondere bezogen auf das Alter. Einerseits ließen sich dadurch außer auf die Körperoberfläche oder andere Parameter indizierte Daten schwerer miteinander vergleichen, auf der anderen Seite kann das junge Alter der Patienten als Ursache angenommen werden, dass es bisher zu keinen gravierenden Veränderungen in der Flussdynamik kam.

Sämtliche Ergebnisse wurden für Teilmengen des Probandenkollektivs neu berechnet (nur Probandenalter < 25 Jahre, n = 8; nur Probandenalter < 15 Jahre, n = 6). Dabei stellten sich keine grundsätzlichen Veränderungen der zuvor signifikanten Ergebnisse oder neue Signifikanzen im direkten Vergleich zwischen Patienten- und Probandengruppe dar. Der Grund hierfür kann in der kleinen Fallzahl gesucht werden. Weiter bedarf es eines für Probanden angepassten Studienprotokolls mit standardmäßiger Erhebung, insbesondere des Blutdrucks, 2D-PC-MRT-Aufnahmen von Aorta ascendens, Aortenisthmus und Aorta descendens sowie kontinuierlich bestimmte koronare Aufnahmen. Dies führt zu einer höheren Gesamtmesszeit.

Bisher ist es mit der vorgestellten neuen Auswertungssoftware noch nicht möglich, die Parameter über andere Aortenabschnitte außer der Aorta ascendens zu mitteln. Dies kann in Zukunft von Interesse sein, um von jedem Abschnitt ein Flussprofil erstellen und in ausreichender Zahl Referenzwerte generieren zu können.

Die Gesamtauswertezeit pro Patient lag bei 2-3 Stunden, was die klinische Anwendbarkeit der Analysesoftware noch limitiert. Weitere Verbesserungen bis hin zur Automatisierung der bisher manuellen Prozesse sind nötig, um diese einfache Methode zur Bestimmung der Flussparameter zu etablieren.

Diese Studie sollte als Basis für weitere longitudinale Studien dienen. Es war nicht vorgesehen, einen Langzeitverlauf der vorgestellten Parameter der Hämodynamik von HLHS-Patienten zu untersuchen. Weitere Studien werden benötigt, um die Entwicklung genannter Parameter über die Jahre zu beobachten und Veränderungen in den jeweiligen klinischen Kontext zu stellen. Dies ist von besonderer Relevanz, da Veränderungen der anatomisch-geometrischen Situation der Aorta und der

rechtsventrikulären Funktion meistens erst deutlich später zu klinischen Problemen führen.

## 5 Zusammenfassung

Die Behandlung des hypoplastischen Linksherzsyndroms umfasst drei aufeinanderfolgende palliative Operationen in den ersten Lebensjahren, die das weitere Leben der Patienten maßgeblich beeinflussen. Deshalb ist die Evaluation der Operationsergebnisse zur Abschätzung möglicher Langzeitfolgen essentiell.

Parameter der Hämodynamik konnten in der Studie bei 42 Kindern in der Fontan-Zirkulation und 11 herzgesunden Probanden mittels moderner vierdimensionaler Phasenkontrast-Magnetresonanztomografie (4D-Fluss-MRT) erfolgreich bestimmt werden. Erstmals konnte in dieser Patientengruppe der Zusammenhang zwischen Veränderungen der Anatomie und der Geometrie, besonders in der ascendierenden Aorta, mit der Helizitätsdichte ( $p < 0,001$ ) sowie deren negative Einflüsse auf die Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels gezeigt werden ( $p = 0,02$ ). Dadurch kann das Operationsergebnis diesbezüglich spezifisch evaluiert werden.

Im Weiteren konnten durch eine speziell dafür in unserem Hause entwickelte Software Anatomie und Geometrie der Aorta bestimmt werden. Dabei konnte eine deutliche Durchmesserzunahme in allen Abschnitten der thorakalen Aorta im Vergleich zur herzgesunden Kontrollgruppe festgestellt werden. Die effektive Torsion auf der anderen Seite hatte einen Einfluss auf die Masse des rechten Ventrikels sowie den Herzindex.

Die Windkesselfunktion der Aorta ist abhängig von bioelastischen Parametern, wie zum Beispiel Distensibilität und Pulswellengeschwindigkeit, welche in dieser Studie ebenfalls bestimmt wurden. Die Distensibilität war in der ascendierenden Aorta und im Aortenbogen im Vergleich zur übrigen thorakalen Aorta hochsignifikant verringert. Durch Verminderung der bioelastischen Eigenschaften wurde die Nachlast und Masse erhöht und ein negativer Effekt auf den rechten Systemventrikel ausgeübt. Es fanden sich in unserer Studie keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der Bioelastizität der Aorta und Parametern der Blutflussdynamik in der Neo-Aorta.

Innerhalb der HLHS-Subgruppen zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der genannten Parameter der Blutflussdynamik. Eine spezifische Anpassung des

Operationsverfahrens für anatomische HLHS-Subgruppen erscheint nach jetzigem Stand deshalb nicht notwendig.

Die Funktion des rechten Ventrikels als Systemventrikel ist für die Patienten essentiell und überlebenswichtig. Die pathologisch veränderte Blutflussdynamik in der Aorta und deren negativer Einfluss auf die Ejektionsfraktion ist ein zentrales Ergebnis dieser Studie und sollte in weiterführenden Untersuchungen zur Evaluation und zukünftigen Verbesserung der Operationstechnik genutzt werden. Die in dieser Studie vorgestellten Parameter stellen außerdem Basisdaten für Langzeitbeobachtungen dar und können möglicherweise prognostisch, insbesondere für die Funktion des rechten Ventrikels, sinnvoll sein. Hiermit wurde deshalb eine bedeutsame Erkenntnis zum weiteren Verständnis der Hämodynamik bei Patienten in der Fontan-Zirkulation gewonnen sowie die Grundlage für weitere longitudinale Studien gelegt.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Barron DJ, Kilby MD, Davies B, Wright JGC, Jones TJ, Brawn WJ. Hypoplastic left heart syndrome. *Lancet Lond Engl.* 15. August 2009;374(9689):551–64.
2. Lindinger A, Schwedler G, Hense H-W. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr.* September 2010;222(5):321–6.
3. Siffel C, Riehle-Colarusso T, Oster ME, Correa A. Survival of Children With Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Pediatrics.* Oktober 2015;136(4):e864-870.
4. Norwood WI, Kirklin JK, Sanders SP. Hypoplastic left heart syndrome: experience with palliative surgery. *Am J Cardiol.* Januar 1980;45(1):87–91.
5. Feinstein JA, Benson DW, Dubin AM, Cohen MS, Maxey DM, Mahle WT, u. a. Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations. *J Am Coll Cardiol.* 3. Januar 2012;59(1 Suppl):S1-42.
6. Tweddell JS, Hoffman GM, Mussatto KA, Fedderly RT, Berger S, Jaquiss RDB, u. a. Improved survival of patients undergoing palliation of hypoplastic left heart syndrome: lessons learned from 115 consecutive patients. *Circulation.* 24. September 2002;106(12 Suppl 1):I82-89.
7. Glatz JA, Fedderly RT, Ghanayem NS, Tweddell JS. Impact of mitral stenosis and aortic atresia on survival in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* Juni 2008;85(6):2057–62.
8. Brenner JI, Kuehl K. Hypoplastic left heart syndrome and other left heart disease: evolution of understanding from population-based analysis to molecular biology and back again – a brief overview. *Cardiol Young.* Dezember 2011;21(S2):23–7.
9. Natowicz M, Chatten J, Clancy R, Conard K, Glauser T, Huff D, u. a. Genetic Disorders and Major Extracardiac Anomalies Associated With the Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Pediatrics.* 1. November 1988;82(5):698–706.
10. Bruinsma T, Curwick K, Elman L, Grootwassink J, O'Toole T. HLHS is caused by the up regulation of HIF1 $\alpha$  due to hypoxia caused by a polymorphism in eNOS. *Celebr Scholarsh Creat Day [Internet].* 23. April 2015; Verfügbar unter: [https://digitalcommons.csbsju.edu/elce\\_cscday/61](https://digitalcommons.csbsju.edu/elce_cscday/61)

11. Allan LD, Sharland G, Tynan MJ. The natural history of the hypoplastic left heart syndrome. *Int J Cardiol*. Dezember 1989;25(3):341-3.
12. Feit LR, Copel JA, Kleinman CS. Foramen ovale size in the normal and abnormal human fetal heart: an indicator of transatrial flow physiology. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 1. September 1991;1(5):313-9.
13. Sellers FJ, Keith JD, Manning JA. The Diagnosis of Primary Endocardial Fibroelastosis. *Circulation*. 1. Januar 1964;29(1):49-59.
14. Lurie PR. Changing concepts of endocardial fibroelastosis. *Cardiol Young*. April 2010;20(2):115-23.
15. Barber G, Helton JG, Aglira BA, Chin AJ, Murphy JD, Pigott JD, u. a. The significance of tricuspid regurgitation in hypoplastic left-heart syndrome. *Am Heart J*. Dezember 1988;116(6 Pt 1):1563-7.
16. Stamm C, Anderson RH, Ho SY. The morphologically tricuspid valve in hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. Oktober 1997;12(4):587-92.
17. DeVore GR. The prenatal diagnosis of congenital heart disease--a practical approach for the fetal sonographer. *J Clin Ultrasound JCU*. Mai 1985;13(4):229-45.
18. Stümpflen I, Stümpflen A, Wimmer M, Bernaschek G. Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultrasonographic screening on detection of congenital heart disease. *Lancet Lond Engl*. 28. September 1996;348(9031):854-7.
19. Dolkart LA, Reimers FT. Transvaginal fetal echocardiography in early pregnancy: normative data. *Am J Obstet Gynecol*. September 1991;165(3):688-91.
20. Gembruch U, Knöpfle G, Bald R, Hansmann M. Early diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 1. September 1993;3(5):310-7.
21. Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, Brook MM, Hanley FL, Silverman NH. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation*. 6. März 2001;103(9):1269-73.
22. Mahle WT, Clancy RR, McGaurn SP, Goin JE, Clark BJ. Impact of prenatal diagnosis

- on survival and early neurologic morbidity in neonates with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*. Juni 2001;107(6):1277–82.
23. Mäkikallio K, McElhinney DB, Levine JC, Marx GR, Colan SD, Marshall AC, u. a. Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome: patient selection for fetal intervention. *Circulation*. 21. März 2006;113(11):1401–5.
24. Selamet Tierney ES, Wald RM, McElhinney DB, Marshall AC, Benson CB, Colan SD, u. a. Changes in left heart hemodynamics after technically successful in-utero aortic valvuloplasty. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. Oktober 2007;30(5):715–20.
25. Berning RA, Silverman NH, Villegas M, Sahn DJ, Martin GR, Rice MJ. Reversed shunting across the ductus arteriosus or atrial septum in utero heralds severe congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. Februar 1996;27(2):481–6.
26. Bosse K, Krasemann T. Is a routine chest X-ray indicated before discharge following paediatric cardiac surgery? *Cardiol Young*. August 2009;19(4):370–1.
27. Johnson BA, Mussatto K, Uhing MR, Zimmerman H, Tweddell J, Ghanayem N. Variability in the Preoperative Management of Infants with Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Pediatr Cardiol*. 1. Mai 2008;29(3):515–20.
28. Stieh J, Fischer G, Scheewe J, Uebing A, Dütschke P, Jung O, u. a. Impact of preoperative treatment strategies on the early perioperative outcome in neonates with hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1. Mai 2006;131(5):1122-1129.e2.
29. Rychik J, Rome JJ, Collins MH, DeCampi WM, Spray TL. The hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum: atrial morphology, pulmonary vascular histopathology and outcome. *J Am Coll Cardiol*. 1. August 1999;34(2):554–60.
30. Vlahos AP, Lock JE, McElhinney DB, Velde ME van der. Hypoplastic Left Heart Syndrome With Intact or Highly Restrictive Atrial Septum. *Circulation* [Internet]. 18. Mai 2004 [zitiert 3. Oktober 2018]; Verfügbar unter: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000128690.35860.C5>
31. Haas NA, Jux C, Photiadis J, Kramer H-H. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS) [Internet]. 2013 [zitiert 3. Oktober 2018]. Verfügbar unter:

- [http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/29%20LL%20Hypoplastisches%20Linksherzsyndrom.pdf](http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/29%20LL%20Hypoplastisches%20Linksherzsyndrom.pdf)
32. Zahka KG, Spector M, Hanisch D. Hypoplastic left-heart syndrome Norwood operation, transplantation, or compassionate care. *Clin Perinatol*. März 1993;20(1):145–54.
  33. Wernovsky G. The paradigm shift toward surgical intervention for neonates with hypoplastic left heart syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. September 2008;162(9):849–54.
  34. Kon AA. Healthcare providers must offer palliative treatment to parents of neonates with hypoplastic left heart syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. September 2008;162(9):844–8.
  35. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1. Mai 1971;26(3):240–8.
  36. de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. November 1988;96(5):682–95.
  37. Bridges ND, Lock JE, Castaneda AR. Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure. Modification of the Fontan operation for patients at increased risk. *Circulation*. 1. November 1990;82(5):1681–9.
  38. Marcelletti C, Corno A, Giannico S, Marino B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. August 1990;100(2):228–32.
  39. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiore B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official report--1999. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. Juli 1999;18(7):611–26.
  40. Norwood WI, Lang P, Castaneda AR, Campbell DN. Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Oktober 1981;82(4):511–9.



41. Norwood WI, Lang P, Hansen DD. Physiologic repair of aortic atresia-hypoplastic left heart syndrome. *N Engl J Med*. 6. Januar 1983;308(1):23–6.
42. Sano S, Ishino K, Kawada M, Honjo O. Right ventricle-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2004;7:22–31.
43. Ohye RG, Sleeper LA, Mahony L, Newburger JW, Pearson GD, Lu M, u. a. Comparison of shunt types in the Norwood procedure for single-ventricle lesions. *N Engl J Med*. 27. Mai 2010;362(21):1980–92.
44. Ruotsalainen HK, Pihkala J, Salminen J, Hornberger LK, Sairanen H, Ojala T. Initial shunt type at the Norwood operation impacts myocardial function in hypoplastic left heart syndrome†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1. August 2017;52(2):234–40.
45. Ghanayem NS, Tweddell JS, Hoffman GM, Mussatto K, Jaquiss RDB. Optimal timing of the second stage of palliation for hypoplastic left heart syndrome facilitated through home monitoring, and the results of early cavopulmonary anastomosis. *Cardiol Young*. Februar 2006;16(S1):61–6.
46. Fiore AC, Tan C, Armbrecht E, Huddleston CB, Kim E, Goel N, u. a. Comparison of fenestrated and nonfenestrated patients undergoing extracardiac Fontan. *Ann Thorac Surg*. März 2014;97(3):924–31; discussion 930-931.
47. Azakie A, Merklinger SL, McCrindle BW, Van Arsdell GS, Lee K-J, Benson LN, u. a. Evolving strategies and improving outcomes of the modified Norwood procedure: a 10-year single-institution experience. *Ann Thorac Surg*. 1. Oktober 2001;72(4):1349–53.
48. Boneva RS, Botto LD, Moore CA, Yang Q, Correa A, Erickson JD. Mortality Associated With Congenital Heart Defects in the United States: Trends and Racial Disparities, 1979–1997. *Circulation*. 15. Mai 2001;103(19):2376–81.
49. Morris SA, Ethen MK, Penny DJ, Canfield MA, Minard CG, Fixler DE, u. a. Prenatal Diagnosis, Birth Location, Surgical Center, and Neonatal Mortality in Infants with Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Circulation*. 17. Oktober 2013;CIRCULATIONAHA.113.003711.
50. Mahle WT, Spray TL, Wernovsky G, Gaynor JW, Clark BJ. Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome: A 15-year experience

- from a single institution. *Circulation*. 7. November 2000;102(19 Suppl 3):III136-141.
51. Fredenburg TB, Johnson TR, Cohen MD. The Fontan Procedure: Anatomy, Complications, and Manifestations of Failure. *RadioGraphics*. 1. März 2011;31(2):453–63.
52. Monagle P, Cochrane A, McCrindle B, Benson L, Williams W, Andrew M. Editorial: Thromboembolic Complications After Fontan Procedures—The Role Of Prophylactic Anticoagulation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1. März 1998;115(3):493–8.
53. Shirai LK, Rosenthal DN, Reitz BA, Robbins RC, Dubin AM. Arrhythmias And Thromboembolic Complications After The Extracardiac Fontan Operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1. März 1998;115(3):499–505.
54. Freedom RM, Hamilton R, Yoo S-J, Mikailian H, Benson L, McCrindle B, u. a. The Fontan procedure: analysis of cohorts and late complications. *Cardiol Young*. Juli 2000;10(4):307–31.
55. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE, Triedman JK, Walsh EP, Lock JE, u. a. Long-Term Survival, Modes of Death, and Predictors of Mortality in Patients With Fontan Surgery. *Circulation*. 1. Januar 2008;117(1):85–92.
56. Voges I, Jerosch-Herold M, Hedderich J, Westphal C, Hart C, Helle M, u. a. Maladaptive Aortic Properties in Children After Palliation of Hypoplastic Left Heart Syndrome Assessed by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. *Circulation*. 14. September 2010;122(11):1068–76.
57. Baek JS, Bae EJ, Ko JS, Kim GB, Kwon BS, Lee SY, u. a. Late hepatic complications after Fontan operation; non-invasive markers of hepatic fibrosis and risk factors. *Heart*. 1. November 2010;96(21):1750–5.
58. Nieuwenhuizen RC van, Peters M, Lubbers LJ, Trip MD, Tijssen JGP, Mulder BJM. Abnormalities in liver function and coagulation profile following the Fontan procedure. *Heart*. 1. Juli 1999;82(1):40–6.
59. Deal BJ, Jacobs ML. Management of the failing Fontan circulation. *Heart*. 15. Juli 2012;98(14):1098–104.

60. Griffiths ER, Kaza AK, Wyler von Ballmoos MC, Loyola H, Valente AM, Blume ED, u. a. Evaluating Failing Fontans for Heart Transplantation: Predictors of Death. *Ann Thorac Surg.* 1. August 2009;88(2):558–64.
61. Carey JA, Hamilton JRL, Hilton CJ, Dark JH, Forty J, Parry G, u. a. Orthotopic cardiac transplantation for the failing fontan circulation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1. Juli 1998;14(1):7–14.
62. Mitchell MB, Campbell DN, Boucek MM. Heart transplantation for the failing Fontan circulation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 1. Januar 2004;7(1):56–64.
63. d’Udekem Y, Iyengar AJ, Galati JC, Forsdick V, Weintraub RG, Wheaton GR, u. a. Redefining Expectations of Long-Term Survival After the Fontan Procedure: Twenty-Five Years of Follow-Up From the Entire Population of Australia and New Zealand. *Circulation.* 9. September 2014;130(11 suppl 1):S32–8.
64. Bordin G, Padalino MA, Perentaler S, Castaldi B, Maschietto N, Michieli P, u. a. Clinical Profile and Quality of Life of Adult Patients After the Fontan Procedure. *Pediatr Cardiol.* August 2015;36(6):1261–9.
65. Hartyánszky I, Varga S, Havasi K, Babik B, Katona M, Bogáts G. [Perspectives in the management of congenital heart defects in adult patients]. *Orv Hetil.* 18. Januar 2015;156(3):92–7.
66. Fraisse A, Colan SD, Jonas RA, Gauvreau K, Geva T. Accuracy of echocardiography for detection of aortic arch obstruction after stage I Norwood procedure. *Am Heart J.* 1. Februar 1998;135(2):230–6.
67. Markl M, Kilner PJ, Ebbers T. Comprehensive 4D velocity mapping of the heart and great vessels by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 14. Januar 2011;13:7.
68. Fyrenius A, Wigström L, Bolger AF, Ebbers T, Öhman KP, Karlsson M, u. a. Pitfalls in Doppler Evaluation of Diastolic Function: Insights from 3-Dimensional Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 1. Oktober 1999;12(10):817–26.
69. Didier D, Higgins CB, Fisher MR, Osaki L, Silverman NH, Cheitlin MD. Congenital heart disease: gated MR imaging in 72 patients. *Radiology.* 1. Januar 1986;158(1):227–35.

70. Helbing WA, Rebergen SA, Maliepaard C, Hansen B, Ottenkamp J, Reiber JHC, u. a. Quantification of right ventricular function with magnetic resonance imaging in children with normal hearts and with congenital heart disease. *Am Heart J*. 1. Oktober 1995;130(4):828–37.
71. Rebergen SA, Roos A de. Congenital Heart Disease. Evaluation of Anatomy and Function by MRI. *Herz*. 1. Juni 2000;25(4):365–83.
72. Geiger J, Arnold R, Frydrychowicz A, Markl M, Langer M. 'Whole Heart' fluss-sensitive 4D-MRT: Analyse der Hämodynamik bei komplexen angeborenen Herzfehlern im gesamten Herz- und Gefäßsystem. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr*. März 2010;182(S 01):VO314\_4.
73. Odegard KC, DiNardo JA, Tsai-Goodman B, Powell AJ, Geva T, Laussen PC. Anaesthesia considerations for cardiac MRI in infants and small children. *Pediatr Anesth*. 1. Juni 2004;14(6):471–6.
74. Dyverfeldt P, Bissell M, Barker AJ, Bolger AF, Carlhäll C-J, Ebbers T, u. a. 4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 10. August 2015;17:72.
75. Stankovic Z, Allen BD, Garcia J, Jarvis KB, Markl M. 4D flow imaging with MRI. *Cardiovasc Diagn Ther*. April 2014;4(2):173–92.
76. Moran PR. A flow velocity zeugmatographic interlace for NMR imaging in humans. *Magn Reson Imaging*. 1. Januar 1982;1(4):197–203.
77. Markl M, Frydrychowicz A, Kozerke S, Hope M, Wieben O. 4D flow MRI. *J Magn Reson Imaging*. 1. November 2012;36(5):1015–36.
78. Lotz J, Meier C, Leppert A, Galanski M. Cardiovascular Flow Measurement with Phase-Contrast MR Imaging: Basic Facts and Implementation. *RadioGraphics*. 1. Mai 2002;22(3):651–71.
79. Markl M, Draney MT, Hope MD, Levin JM, Chan FP, Alley MT, u. a. Time-resolved 3-dimensional velocity mapping in the thoracic aorta: visualization of 3-directional blood flow patterns in healthy volunteers and patients. *J Comput Assist Tomogr*. August 2004;28(4):459–68.
80. Uribe S, Beerbaum P, Sørensen TS, Rasmusson A, Razavi R, Schaeffter T. Four-

- dimensional (4D) flow of the whole heart and great vessels using real-time respiratory self-gating. *Magn Reson Med.* 1. Oktober 2009;62(4):984–92.
81. Nordmeyer S, Riesenkampff E, Crelier G, Khasheei A, Schnackenburg B, Berger F, u. a. Flow-sensitive four-dimensional cine magnetic resonance imaging for offline blood flow quantification in multiple vessels: A validation study. *J Magn Reson Imaging.* 1. September 2010;32(3):677–83.
82. Markl M, Schnell S, Wu C, Bollache E, Jarvis K, Barker AJ, u. a. Advanced flow MRI: emerging techniques and applications. *Clin Radiol.* 1. August 2016;71(8):779–95.
83. Moffatt HK. The degree of knottedness of tangled vortex lines. *J Fluid Mech.* Januar 1969;35(1):117–29.
84. Degani D, Seginer A, Levy Y. Graphical visualization of vortical flows by means of helicity. *AIAA J.* 1990;28(8):1347–52.
85. Morbiducci U, Ponzini R, Rizzo G, Cadioli M, Esposito A, Cobelli FD, u. a. In Vivo Quantification of Helical Blood Flow in Human Aorta by Time-Resolved Three-Dimensional Cine Phase Contrast Magnetic Resonance Imaging. *Ann Biomed Eng.* 1. März 2009;37(3):516.
86. Liu X, Fan Y, Deng X. Effect of Spiral Flow on the Transport of Oxygen in the Aorta: A Numerical Study. *Ann Biomed Eng.* 1. März 2010;38(3):917–26.
87. Lorenz R, Bock J, Barker AJ, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Wallis W, Korvink JG, u. a. 4D flow magnetic resonance imaging in bicuspid aortic valve disease demonstrates altered distribution of aortic blood flow helicity. *Magn Reson Med.* 1. April 2014;71(4):1542–53.
88. Frydrychowicz A, Markl M, Hirtler D, Harloff A, Schlensak C, Geiger J, u. a. Aortic Hemodynamics in Patients With and Without Repair of Aortic Coarctation: In Vivo Analysis by 4D Flow-Sensitive Magnetic Resonance Imaging. *Invest Radiol.* Mai 2011;46(5):317.
89. Kilner PJ, Yang GZ, Mohiaddin RH, Firmin DN, Longmore DB. Helical and retrograde secondary flow patterns in the aortic arch studied by three-directional magnetic resonance velocity mapping. *Circulation.* 1. November 1993;88(5):2235–47.
90. Soongswang J, McCrindle BW, Jones TK, Vincent RN, Hsu DT, Kuhn MA, u. a.

- Outcomes of transcatheter balloon angioplasty of obstruction in the neo-aortic arch after the Norwood operation. *Cardiol Young*. Januar 2001;11(1):54–61.
91. Cohen MS, Marino BS, McElhinney DB, Robbers-Visser D, van der Woerd W, Gaynor JW, u. a. Neo-aortic root dilation and valve regurgitation up to 21 years after staged reconstruction for hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 6. August 2003;42(3):533–40.
92. Zeltser I, Mentzer J, Gaynor JW, Spray TL, Clark BJ, Kreutzer J, u. a. Impact of Re-Coarctation Following the Norwood Operation on Survival in the Balloon Angioplasty Era. *J Am Coll Cardiol*. 7. Juni 2005;45(11):1844–8.
93. Mahle WT, Rychik J, Weinberg PM, Cohen MS. Growth characteristics of the aortic arch after the Norwood operation. *J Am Coll Cardiol*. 1. Dezember 1998;32(7):1951–4.
94. Schlangen J, Fischer G, Petko C, Hansen JH, Voges I, Rickers C, u. a. Arterial elastance and its impact on intrinsic right ventricular function in palliated hypoplastic left heart syndrome. *Int J Cardiol*. 15. Oktober 2013;168(6):5385–9.
95. Kelly RP, Tunin R, Kass DA. Effect of reduced aortic compliance on cardiac efficiency and contractile function of in situ canine left ventricle. *Circ Res*. 1. September 1992;71(3):490–502.
96. Voges I, Jerosch-Herold M, Wegner P, Hart C, Gabbert D, Bulushi AA, u. a. Frequent Dilatation of the Descending Aorta in Children With Hypoplastic Left Heart Syndrome Relates to Decreased Aortic Arch Elasticity. *J Am Heart Assoc*. 27. Oktober 2015;4(10):e002107.
97. Fielden SW, Fornwalt BK, Jerosch-Herold M, Eisner RL, Stillman AE, Oshinski JN. A new method for the determination of aortic pulse wave velocity using cross-correlation on 2D PCMR velocity data. *J Magn Reson Imaging*. 1. Juni 2008;27(6):1382–7.
98. Rickers C, Kheradvar A, Sievers H-H, Falahatpisheh A, Wegner P, Gabbert D, u. a. Is the Lecompte technique the last word on transposition of the great arteries repair for all patients? A magnetic resonance imaging study including a spiral technique two decades postoperatively. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 1. Juni 2016;22(6):817–25.

99. Holm S. A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scand J Stat.* 1979;6(2):65–70.
100. Cardis BM, Fyfe DA, Mahle WT. Elastic Properties of the Reconstructed Aorta in Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Ann Thorac Surg.* 1. März 2006;81(3):988–91.
101. McGuirk SP, Stickley J, Griselli M, Stumper OF, Laker SJ, Barron DJ, u. a. Risk assessment and early outcome following the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1. Mai 2006;29(5):675–81.
102. Smith CR. Techniques in cardiac transplantation. *Prog Cardiovasc Dis.* 1990;32(6):383–404.
103. Dasi LP, Sundareswaran KS, Sherwin C, Zelicourt D de, Kanter K, Fogel MA, u. a. Larger aortic reconstruction corresponds to diminished left pulmonary artery size in patients with single-ventricle physiology. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1. März 2010;139(3):557–61.
104. Chessa M, Dindar A, Vettukattil JJ, Stumper O, Wright JGC, Silove ED, u. a. Balloon angioplasty in infants with aortic obstruction after the modified stage I Norwood procedure. *Am Heart J.* 1. August 2000;140(2):227–31.
105. Vitanova K, Cleuziou J, Ohain JP von, Burri M, Eicken A, Lange R. Recoarctation After Norwood I Procedure for Hypoplastic Left Heart Syndrome: Impact of Patch Material. *Ann Thorac Surg.* 1. Februar 2017;103(2):617–21.
106. Quarti A, Nardone S, Colaneri M, Santoro G, Pozzi M. Preliminary experience in the use of an extracellular matrix to repair congenital heart diseases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 1. Dezember 2011;13(6):569–72.
107. Mensel B, Kühn J-P, Schneider T, Quadrat A, Hegenscheid K. Mean thoracic aortic wall thickness determination by cine MRI with steady-state free precession: validation with dark blood imaging. *Acad Radiol.* August 2013;20(8):1004–8.
108. Redheuil A, Yu W-C, Mousseaux E, Harouni AA, Kachenoura N, Wu CO, u. a. Age-Related Changes in Aortic Arch Geometry: Relationship With Proximal Aortic Function and Left Ventricular Mass and Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 13. September 2011;58(12):1262–70.
109. Koo HJ, Kang J-W, Ha H, Yang DH, Choo S-J, Chung CH, u. a. Demonstration of

- Turbulence at the Site of Ascending Aorta Graft Kinking Using 4-Dimensional Flow Magnetic Resonance Imaging. *Cardiovasc Imaging Asia*. 1. Oktober 2017;1(4):251–4.
110. Eicken A, Fratz S, Gutfried C, Balling G, Schwaiger M, Lange R, u. a. Hearts late after fontan operation have normal mass, normal volume, and reduced systolic function: A magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol*. 17. September 2003;42(6):1061–5.
111. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol*. 1. November 1998;32(5):1454–9.
112. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, Gottdiener JS, Kitzman DW, Gardin JM, u. a. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 16. Juni 2004;43(12):2207–15.
113. Belz GG. Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovasc Drugs Ther*. Februar 1995;9(1):73–83.
114. Grotenhuis HB, Ottenkamp J, Westenberg JJM, Bax JJ, Kroft LJM, Roos A de. Reduced Aortic Elasticity and Dilatation Are Associated With Aortic Regurgitation and Left Ventricular Hypertrophy in Nonstenotic Bicuspid Aortic Valve Patients. *J Am Coll Cardiol*. 17. April 2007;49(15):1660–5.
115. Niwa K. Aortopathy in Congenital Heart Disease in Adults: Aortic Dilatation with Decreased Aortic Elasticity that Impacts Negatively on Left Ventricular Function. *Korean Circ J*. 1. April 2013;43(4):215–20.
116. Stefanadis CI, Karayannacos PE, Boudoulas HK, Stratos CG, Vlachopoulos CV, Dontas IA, u. a. Medial necrosis and acute alterations in aortic distensibility following removal of the vasa vasorum of canine ascending aorta. *Cardiovasc Res*. 1. Juni 1993;27(6):951–6.
117. Stefanadis C, Vlachopoulos C, Karayannacos P, Boudoulas H, Stratos C, Filippides T, u. a. Effect of Vasa Vasorum Flow on Structure and Function of the Aorta in Experimental Animals. *Circulation*. 15. Mai 1995;91(10):2669–78.
118. Niwa K, Perloff JK, Bhuta SM, Laks H, Drinkwater DC, Child JS, u. a. Structural



- Abnormalities of Great Arterial Walls in Congenital Heart Disease: Light and Electron Microscopic Analyses. *Circulation*. 23. Januar 2001;103(3):393–400.
119. Biglino G, Schievano S, Steeden JA, Ntsinjana H, Baker C, Khambadkone S, u. a. Reduced ascending aorta distensibility relates to adverse ventricular mechanics in patients with hypoplastic left heart syndrome: Noninvasive study using wave intensity analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1. Dezember 2012;144(6):1307–14.
120. Bail DHL, Walker T, Gruler M, Ziemer G. Preserved Windkessel function in patients following reduction aortoplasty of the ascending aorta. *Echocardiogr Mt Kisco N*. Mai 2007;24(5):457–63.
121. Boussel L, Rayz V, McCulloch C, Martin A, Acevedo-Bolton G, Lawton M, u. a. Aneurysm Growth Occurs at Region of Low Wall Shear Stress: Patient-Specific Correlation of Hemodynamics and Growth in a Longitudinal Study. *Stroke*. 1. November 2008;39(11):2997–3002.
122. Frauenfelder T, Lotfey M, Boehm T, Wildermuth S. Computational Fluid Dynamics: Hemodynamic Changes in Abdominal Aortic Aneurysm After Stent-Graft Implantation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1. August 2006;29(4):613–23.
123. Bogren HG, Mohiaddin RH, Kilner PJ, Jimenez-Borreguero LJ, Yang GZ, Firmin DN. Blood flow patterns in the thoracic aorta studied with three-directional MR velocity mapping: The effects of age and coronary artery disease. *J Magn Reson Imaging*. 1. September 1997;7(5):784–93.
124. Bogren HG, Buonocore MH. 4D magnetic resonance velocity mapping of blood flow patterns in the aorta in young vs. elderly normal subjects. *J Magn Reson Imaging*. 1. November 1999;10(5):861–9.
125. den Reijer PM, Sallee D, van der Velden P, Zaaijer ER, Parks WJ, Ramamurthy S, u. a. Hemodynamic predictors of aortic dilatation in bicuspid aortic valve by velocity-encoded cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 13. Januar 2010;12:4.
126. Pelz RB, Shtilman L, Tsinober A. The helical nature of unforced turbulent flows. *Phys Fluids*. 1. November 1986;29(11):3506–8.
127. Rogers MM, Moin P. Helicity fluctuations in incompressible turbulent flows. *Phys Fluids*. 1. September 1987;30(9):2662–71.

128. Wang H-H, Chiu H-H, Tseng W-YI, Peng H-H. Does altered aortic flow in marfan syndrome relate to aortic root dilatation? J Magn Reson Imaging. 1. August 2016;44(2):500–8.

## **Danksagung**

Meinen Dank möchte ich all jenen aussprechen, die mir diese Dissertation ermöglicht haben und mich an deren Gelingen unterstützten.

Ich möchte Herrn Prof. Dr. med. Hans-Heiner Kramer herzlich danken, dem Direktor der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Er hat mir ermöglicht, die Dissertation in seiner Klinik durchzuführen und mich zur wissenschaftlichen Arbeit ermuntert.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Carsten Rickers, gilt mein Dank für die Unterstützung bei der Entwicklung des interessanten Themas, seine engagierte und freundliche Betreuung und das Heranführen an die klinische Forschung.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich meinem Betreuer Herrn Dr. rer. nat. Dipl.-Phys. Dominik Daniel Gabbert aussprechen, der mir stets mit Freude und Begeisterung zur Seite stand und mich mit viel Geduld und großer fachlicher Expertise unterstützte.

Ohne die Mitglieder der Arbeitsgruppe kardiovaskuläre MRT, in jetziger und ehemaliger Zusammensetzung, wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen. Deshalb möchte ich auch Herrn Philip Wegner, Frau Traudel Hansen und Frau Dr. rer. nat. Dipl.-Phys. Mona Salehi Ravesh sowie Frau Anne Schöber und Herrn Felix Wadle herzlich danken.

Dem Direktor des Instituts für Neuroradiologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Herrn Prof. Dr. med. Olav Jansen, gilt ein Dankeschön für die Möglichkeit der Durchführung unserer MRT-Untersuchungen.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden dafür, dass sie für mich da waren, mich unterstützt, aufgebaut und an mich geglaubt haben.

Ein letzter großer und herzlicher Dank gilt allen Kindern und deren Familien, denn ihre Gesundheit und ihr Wohl waren Anreiz und Quelle von Beharrlichkeit und ohne sie wäre diese Studie niemals möglich gewesen.

## **Eidesstattliche Erklärung**

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

„Analyse der Blutflussdynamik der thorakalen Aorta mittels 4-dimensionaler Phasenkontrast-Magnetresonanztomografie bei Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom in der Fontan-Zirkulation“

abgesehen von Ratschlägen meines Doktorvaters und meiner sonstigen akademischen Lehrer, nach Form und Inhalt meine eigene Arbeit ist, und dass ich außer den in der Arbeit aufgeführten keine weiteren Hilfsmittel benutzt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe des Literaturzitats gekennzeichnet.

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

Kiel, den