

Aus der Klinik für Pädiatrische Kardiologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/ Saar
Direktor: Univ.- Professor Dr. Hashim Abdul- Khaliq

**Analyse der myokardialen Funktion mit der neuen 2D- Strain Echokardiografie
bei Patienten mit Eisenmenger- Syndrom
vor und nach der Behandlung mit Bosentan**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
(der Theoretischen Medizin, der Zahnheilkunde oder der Naturwissenschaften)*

**der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2010

vorgelegt von: Philipp Robert Scherber
geb. am: 17. Januar 1984 in Saarbrücken

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-------|
| 1. Abkürzungsverzeichnis | S. 5 |
| 2. Zusammenfassung | S. 8 |
| 3. Summary | S. 10 |
| 4. Einleitung | S. 12 |
| 4.1 Definition und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie | S. 13 |
| 4.2 Ätiologie und Pathogenese | S. 15 |
| 4.3 Pathophysiologie | S. 15 |
| 4.4 Symptomatik | S. 17 |
| 4.5 Sekundäre pulmonalarterielle Hypertonie bei angeborenen Herzfehlern | S. 19 |
| 4.5.1 Unterschied zwischen Eisenmenger- Syndrom und anderen Formen der PAH | S. 20 |
| 4.5.2 Diagnostik der sekundären PAH bei angeborenem Herzfehler | S. 21 |
| 4.5.3 Therapie der sekundären PAH bei angeborenem Herzfehler | S. 22 |
| 5. Ziel der Studie | S. 26 |
| 6. Patienten und Methode | |
| 6.1 Multizentrische Studie | S. 27 |
| 6.1.1 Studiendesign | S. 27 |
| 6.1.2 Einschlusskriterien | S. 29 |
| 6.2 Patienten | S. 30 |
| 6.3 Methode | S. 32 |
| 6.3.1 Gewebedoppler | S. 32 |
| 6.3.2 2D- Strain, Speckle- Tracking | S. 32 |
| 6.3.3 Strain- Imaging | S. 34 |
| 6.3.4 Datenaquisition | S. 36 |
| 6.3.5 Auswertung der Untersuchungen | S. 37 |

| | |
|--|-------|
| 7. Statistik | S. 44 |
| 8. Ergebnisse | S. 45 |
| 8.1 Analyse des Verlaufs der Bosentan- Therapie über 24 Wochen und Vergleich der Myokardfunktion zwischen PHT- Patienten und gesunden Probanden vor und nach 24- wöchiger Bosentan- Therapie | S. 45 |
| 8.2 Einfluss der Bosentan- Therapie auf hämodynamische und funktionelle kardiale Parameter | S. 51 |
| 8.2.1 Ventrikelfunktion | S. 51 |
| 8.2.2 6- Minuten- Gehstrecke | S. 51 |
| 8.2.3 Invasiv bestimmte hämodynamische Parameter | S. 52 |
| 8.2.4 Biochemische Parameter: proBNP | S. 53 |
| 8.3 Einfluss der Bosentan- Therapie auf die intraventrikulären Delays, Korrelation zwischen intraventrikulären Delays und Standardecho- Parametern | S. 54 |
| 8.3.1 Intraventrikuläre Delays des systolischen longitudinalen Strains im rechten Ventrikel von Patienten und gesunden Probanden im Vergleich | S. 54 |
| 8.3.2 Korrelation von intraventrikulären Delays im rechten Ventrikel mit Standardecho- Parametern | S. 55 |
| 8.3.3 Intraventrikuläre Delays des systolischen longitudinalen Strains im linken Ventrikel Patienten und gesunden Probanden im Vergleich | S. 56 |
| 8.4 Einfluss der Bosentan- Therapie auf die interventrikulären Delays | S. 58 |
| 8.5 Zusammenhang zwischen 2D- Strain- Parametern und herkömmlichen funktionellen, hämodynamischen und biochemischen Parametern | S. 60 |
| 8.5.1 Korrelation zwischen 2D- Strain- und Standardecho- Parametern | S. 60 |
| 8.5.2 proBNP | S. 64 |
| 8.5.2.1 Korrelation zwischen 2D- Strain- Parametern und der Höhe des proBNP- Spiegels | S. 64 |
| 8.5.2.2 Korrelation zwischen Standardecho- Parametern und der Höhe des proBNP- Spiegels | S. 65 |
| 8.5.3 6- Minuten- Gehtest | S. 65 |
| 8.5.3.1 Korrelation zwischen 2D- Strain- Parametern und der Distanz im 6- Minuten- Gehtest | S. 65 |

| | |
|---|--------|
| 8.5.3.2 Korrelation zwischen Standardecho- Parametern und Distanz im 6- Minuten- Gehtest | S. 66 |
| 8.5.4 Magnetresonanztomografie | S. 66 |
| 8.5.5 Herzkatheter | S. 71 |
| 9. Diskussion | S. 76 |
| 9.1 Myokardiale Funktion bei Eisenmenger- Patienten | S. 76 |
| 9.2 Einfluss der Bosentan- Therapie auf funktionelle und biochemische Parameter | S. 77 |
| 9.3 Einfluss der Bosentan- Therapie auf die myokardiale Funktion der freien Wände des RV und LV und das IVS | S. 77 |
| 9.4 Veränderungen auf histologischer und molekularer Ebene unter Bosentan- Therapie | S. 79 |
| 9.5 Zusammenhang zwischen 2D- Strain- Parametern und Standardecho- beziehungsweise MRT- Parametern | S. 80 |
| 9.6 Intra- und interventrikuläre Delays bei Eisenmenger- Patienten: Zusammenhang mit Standardecho- Parametern, Einfluss der Bosentan- Therapie – auch im Vergleich mit gesunden Probanden | S. 82 |
| 9.7 Diskussion der Methodik | S. 84 |
| 10. Literaturnachweise | S. 86 |
| 11. Anhang | S. 90 |
| 12. Publikationen | S. 110 |
| 13. Danksagung | S. 111 |
| 14. Lebenslauf | S. 112 |

1. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|---|
| AK | Aortenklappe |
| BNP | Brain natriuretisches Peptid |
| cAMP | Zyklisches Adenosinmonophosphat |
| CW- Doppler | Continous- wave Doppler |
| CYP 3A4 | Cytochrom P 3A4 |
| CYP 2C9 | Cytochrom P 2C9 |
| D | Displacement |
| DL | Longitudinales Displacement |
| DT | Transverses, transversales Displacement |
| DYN | = $1 \text{ g} \cdot \text{cm} / \text{s}^2$ |
| EDV | Enddiastolisches Volumen |
| EF | Ejektionsfraktion (kernspintomografisch ermittelt) |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ESV | Endsystolisches Volumen |
| ETA, ETB | Endothelin- Rezeptor Typ A, TypB |
| FPAH | Familiäre pulmonalerterielle Hypertonie |
| FAC | Fractional area change (= echokardiografisch ermittelte EF) |
| IPAH | Idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie |
| IP- Rezeptor | Inositolmonophosphat- Rezeptor |
| IVS | Interventrikuläres Septum |
| LAPVMED | Mittlerer linksatrialer- pulmonalvenöser Druck |
| LV | Linker Ventrikel |
| LVd | Echokardiografisch bestimmte enddiastolische Fläche des LV |
| LVDIA | Enddiastolischer Druck im LV |

| | |
|------------------|--|
| LVs | Echokardiografisch bestimmte endsystolische Fläche des LV |
| MK | Mitralklappe |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| NYHA | New York Heart Association |
| NO | Stickstoffmonoxid |
| PAH | Pulmonalarterielle Hypertonie |
| PAP | Pulmonalarterieller Druck |
| PDE- 5 | Phosphodiesterase- 5 |
| PGI ₂ | Prostaglandin I ₂ (= Prostacyclin) |
| PHT | Pulmonale Hypertonie |
| PK | Pulmonalklappe |
| proBNP | Vorstufe des BNP |
| PVR | Pulmonaler Gefäßwiderstand |
| PW- Doppler | Pulse- wave Doppler |
| RAMED | Mittlerer rechtsatrialer Druck |
| Rp | Pulmonaler Gefäßwiderstand |
| Rs | Systemischer Gefäßwiderstand |
| ROI | Region of Interest |
| RV | Rechter Ventrikel |
| RVd | Echokardiografisch bestimmte enddiastolische Fläche des RV |
| RVDIA | Enddiastolischer Druck im RV |
| RVEED | Rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter |
| RV- FAC | Fractional area change des RV |
| RVs | Echokardiografisch bestimmte endsystolische Fläche des RV |
| RVSP | Rechtsventrikulärer systolischer Druck |
| S | Strain |
| SL | Longitudinaler Strain |
| Sr | Strain- Rate |
| SrL | Longitudinale Strain- Rate |

| | |
|------------------|---|
| ST | Transverser, transversaler Strain |
| SvO ₂ | Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung |
| TAPSE | Tricuspid anular plane systolic excursion |
| TEE | Transösophagale Echokardiografie |
| TK | Trikuspidalklappe |
| TTE | Transthorakale Echokardiografie |
| VL | Velocity, Geschwindigkeit |
| VSD | Ventrikelseptumdefekt |

2. Zusammenfassung

Die manifeste PAH ist unabhängig von ihrer Genese auch in Zeiten des heutigen medizinischen Fortschritts noch immer ein Krankheitsbild, welches mit einer sehr schlechten Prognose behaftet ist und die Patienten auch im Alltag massiv beeinträchtigt.

Im Zusammenhang mit der multizentrischen Studie „Therapie der Pulmonalarteriopathie, orales Bosentan bei Patienten mit Eisenmenger- Syndrom“ des „Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler“ sollte die myokardiale Funktion der Eisenmenger- Patienten, insbesondere die der freien Wand des rechten und linken Ventrikels sowie die des interventrikulären Septums, anhand der neuen Speckle- Tracking Technik vor und während des 24- wöchigen Therapiezeitraums analysiert werden.

Gleichzeitig sollten die neuen gemessenen Parameter in diesem Zusammenhang durch den Vergleich mit den anderen bildgebenden Verfahren wie MRT, aber auch biochemischen und funktionellen Kriterien wie dem standardisierten 6- Minuten- Gehstest evaluiert werden.

Es war offensichtlich, dass vor der Therapie sowohl die systolische myokardiale Pumpfunktion als auch das Relaxationsverhalten bei Patienten mit Eisenmenger- Syndrom insbesondere im rechten Ventrikel, weniger im linken Ventrikel, eingeschränkt ist. Diese wesentlich reduzierte myokardiale RV- Funktion mag auch erklären, weshalb das Ansprechen auf und das Potential zur Funktionsverbesserung im LV wesentlich besser ist als im RV. In der freien Wand des LV verbessert sich die systolische myokardiale Funktion während der Therapie signifikant und unterscheidet sich nach Abschluss der Bosentan- Therapie nicht mehr von der des gesunden Kontrollkollektivs. Auch die diastolische LV- Funktion verbesserte sich während des Beobachtungszeitraums signifikant.

Diese Therapieerfolge auf myokardialer Ebene spiegeln sich wider in einer signifikanten Zunahme der im 6- Minuten- Gehstest zurückgelegten Gehstrecke sowie in einer signifikanten Reduktion der Höhe des proBNP- Spiegels.

Die Wertigkeit der neuen Messmethoden der myokardialen Funktion (Strain, Strain- Rate und Velocity) zeigte sich in der engen Korrelation zu sowohl Standarddecho- Parametern als auch kernspintomografisch ermittelten Volumina. Als besonders interessanter Aspekt konnte hierbei die große Bedeutung des Septums für die globale RV- Funktion, aber auch für die RV- LV- Interaktion herausgestellt werden. Gerade die Auswirkung der IVS- Dysfunktion auf den LV wurde in früheren Studien nicht beschrieben.

Die Untersuchungen zur zeitlichen Abfolge der Kontraktionsabläufe zeigten neben der intrarechtsventrikulären Dyssynchronie, welche bereits in einigen Arbeiten zuvor beschrieben wurde, dass sich auch die intralinksventrikulären Delays der Eisenmenger- Patienten signifikant von denen der gesunden Probanden unterscheiden. Die Verbesserung der myokardialen Funktion unter Bosentan- Therapie, die, wie zuvor beschrieben, im LV deutlicher ausfällt als im RV, ist assoziiert mit einer zunehmenden Synchronisation der Kontraktionsabläufe. Infolgedessen besteht nach der Therapie insbesondere im LV kein signifikanter Unterschied zwischen den Delays der Eisenmenger- Patienten und denen der Probanden. Gleichzeitig stellte sich heraus, dass nicht nur die absolute Höhe der systolischen und diastolischen 2D- Strain- Parameter sondern auch die Analyse der zeitlichen Abfolge entsprechender Parameter zwischen den Herzwänden ein geeignetes Mittel zur Früherkennung myokardialer Schäden darstellt, noch bevor diese morphologisch sichtbar und funktionell relevant werden.

Es kann also abschließend herausgestellt werden, dass Bosentan die körperliche Belastbarkeit steigert, was sich an einer signifikanten Erhöhung der Gehstrecke zeigt. Diese klinische Verbesserung hängt den vorliegenden Ergebnissen zu Folge sowohl mit einer Verbesserung der myokardialen rechtsventrikulären und linksventrikulären Funktion zusammen als auch entscheidend mit der Interaktion zwischen den beiden Ventrikeln. Dies konnte durch bereits standardisierte diagnostische Verfahren untermauert werden.

3. Summary

The clinically manifested pulmonary arterial hypertension (PAH) is an entity, which still has a bad prognosis and impairs the quality of life in paediatric and adult patients, independent of its pathogenesis. However, the medical therapy using different agents has improved the survival and quality of life in patients with different pathologies of PAH.

The multicentre and randomized study within the competent network of excellence for congenital heart disease in Germany was designed to evaluate the effect of Bosentan on physical performance and quality of life in patients with Eisenmenger syndrome and different congenital heart diseases. The myocardial function using the novel tissue Doppler imaging and 2D strain methods was evaluated within a cross sectional echocardiography project. Myocardial velocities and deformations as well as different time intervals in the RV and LV were analysed using the new Speckle- Tracking technology before and 24 weeks after the medical treatment. Simultaneously several other invasive and non- invasive parameters to evaluate the cardiopulmonary performance were performed such as cardiac MRI, heart catheterisation, 6- minute walk test and the measurements of proBNP in serum and compared to the measured echocardiographic parameters.

It was obvious that in Eisenmenger syndrome patients the systolic and diastolic myocardial functional parameters were limited before the treatment in both ventricles, however, more in the right ventricle. The main results in this study were the improvements of myocardial deformation in both right and left ventricle. The significantly reduced myocardial RV function before the therapy might also explain why the response on the medical therapy with Bosentan and myocardial remodelling was more seen in the LV rather than in the RV. In the left ventricular free wall the systolic myocardial function improved significantly during the therapy with Bosentan resulting in comparable values of the healthy controls. The diastolic LV function also significantly improved during the observation period. The significant improvements in myocardial function were associated with a significantly improved 6- minute walk test and significantly reduced serum values of the myocardial marker proBNP.

The value of the new methods (strain, strain rate and velocity) of analysing the myocardial function was reflected in the close correlations to both standardized echocardiographic parameters and the MRT based volume measurements. In this context the effect of the interventricular septum on the global RV function as well as on the interaction between the RV

and the LV was an especially interesting aspect. It was important to point out that the effect of IVS dysfunction on the left ventricle itself has not been reported in earlier studies.

An interesting aspect of this study was the detection of intra and interventricular dyssynchrony in patients with Eisenmenger syndrom, which was improved and normalized after 24 weeks of Bosentan therapy. The synchronized contractile function after the Bosentan therapy indicates an improvement of the contractile function in the RV and the LV.

Finally it can be concluded that Bosentan improves the physical performance, as shown in a significant increase of the distance in the 6- minute walk test, and decreases the proBNP serum values, which show the direct positive effect of Bosentan not only in the lung but also on the myocardial function in the right and left heart.

4. Einleitung

Die pulmonale Hypertonie (PHT) ist ein häufig verkanntes und viel zu spät diagnostiziertes Krankheitsbild, das mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Je nach Stadium der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) ist die Lebenserwartung vergleichbar mit der von hochmalignen, fortgeschrittenen Tumoren. Studien zufolge beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung bei Patienten mit PAH, NYHA- Klasse IV nur sechs Monate, was in etwa der eines fortgeschrittenen kolorektalen- oder Bronchial- Karzinoms entspricht ^{1,2}.

Die PHT rückt jedoch zunehmend in den Blickpunkt des internistisch- kardiologischen und pneumologischen Interesses.

Zum einen wird das Krankheitsbild durch verbesserte Diagnostik und Screeningverfahren häufiger und früher diagnostiziert. Zum anderen bieten neue Therapieansätze, insbesondere mit oral verfügbaren Endothelin- Rezeptor- Antagonisten (Bosentan), mittlerweile zahlreiche Möglichkeiten, sowohl das klinische Beschwerdebild beziehungsweise die Lebensqualität als auch die Prognose des Patienten zu verbessern [Abb.1].

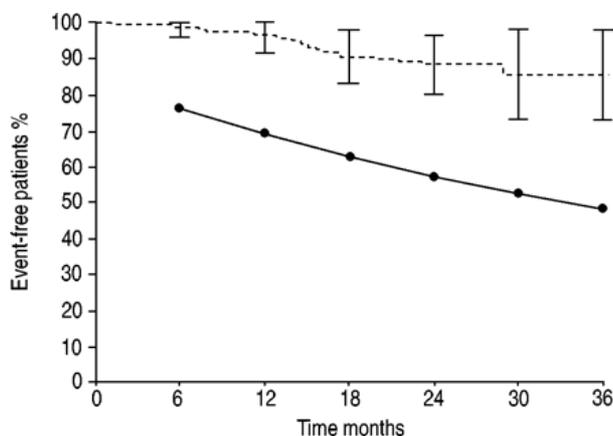


Abb.1: The Kaplan-Meier survival estimate at 2 yrs was 89% in PPH patients given first-line bosentan therapy. In contrast, the predicted 2-yr survival of these patients based on the NIH equation was 57%. At each 6-month interval, observed survival was significantly better than predicted, as indicated by the 99.9% confidence intervals of the Kaplan-Meier estimates. ³

Des Weiteren gilt, insbesondere bei der sekundären PHT bei angeborenen Herzfehlern, dass auch die Zahl der Patienten ständig zunimmt: Heute erreichen 90 % der Patienten mit angeborenem Herzfehler das Erwachsenenalter, das heißt ungefähr 120000 Patienten in Deutschland, wovon Schätzungen zu Folge 10-15% (circa 10.000- 15.000) eine pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) haben, die in einem Drittel der Fälle therapiewürdig ist ⁴.

Aufgrund der frühen Diagnostik und der frühen chirurgischen Therapie nimmt die Zahl der Kinder mit sekundärer PHT stetig ab; die Zahl der Erwachsenen mit sekundärer PHT scheint (noch) konstant zu bleiben.

4.1 Definition und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (PHT)

Pulmonale Hypertonie liegt dann vor, wenn die altersabhängigen pulmonalarteriellen Druckwerte erhöht sind oder postnatal nur unzureichend abfallen. Dies bedeutet allgemein einen pulmonalarteriellen Mitteldruck (PAPm) von >25 mmHg in Ruhe beziehungsweise >30 mmHg bei Belastung sowie eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstandes über den Normbereich von 2- 4 Wood- Einheiten hinaus.

[1 Wood = 1 mmHg/ (l * min)]

Für die PHT existieren je nach Gesichtspunkt verschiedene systematische Einteilungen:

1.) Klassifikation der pulmonalen Hypertonie gemäß der PAH- Weltkonferenz

(Venedig 2003):

Diese Klassifikation unterscheidet fünf übergeordnete Gruppen:

- Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH):

Sie wird ihrerseits unter ätiologischen Gesichtspunkten in fünf verschiedene Gruppen unterteilt:

1. Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH)

2. Familiäre pulmonalarterielle Hypertonie (FPAH)

3. Assoziierte pulmonalarterielle Hypertonie (APAH) bei Bindegewbserkrankungen, angeborenen systemisch- pulmonalen Shunts und anderen Herzfehlern, portaler Hypertension, HIV- Infektion, Medikamenten und Giftstoffen, anderen Erkrankungen von zum Beispiel Schilddrüse, Morbus Gaucher, Glykogenspeicherkrankheiten.

4. Pulmonalarterielle Hypertonie mit relevanter venöser oder kapillärer Beteiligung, wie bei der pulmonalen veno- okklusiven Erkrankung (PVOD) oder der pulmonalen kapillären Hämangiomatosis (PCH).

5. Persistierende pulmonalarterielle Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)

- Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens.

Hierzu zählen Erkrankungen des linken Vorhofs und des linken Ventrikels, aber auch Mitral- und Aortenklappenfehler.

- Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen – chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder interstitielle Lungenerkrankung – und/ oder Hypoxie. Als Ursachen für letztere wären das Schlafapnoe- Syndrom, alveoläre Hypoventilation, chronische Höhenkrankheit oder angeborene Fehlbildungen zu zählen.
- Pulmonale Hypertonie bei chronisch- thrombotischen und/ oder embolischen Erkrankungen (CTEPH)
Ursachen hierfür können der thrombembolische Verschluss proximaler oder distaler Lungenarterien, aber auch nicht- thrombotische Lungenembolien (zum Beispiel infolge Tumor, Parasiten oder Fremdkörper) sein.
- Pulmonale Hypertonie aufgrund anderer Primärerkrankungen (Sarkoidose, Histiozytosis X, Lymphangiomatosis)

2.) Klinische Einteilung der PHT :

Unter klinischen Gesichtspunkten unterscheidet man die folgenden Formen der PHT:

- akute und chronische PHT
- präkapilläre PHT und postkapilläre PHT (in Folge einer Linksherzerkrankung)
- PHT mit oder ohne Ventilations- Perfusions- Missverhältnis

3.) Histologische Einteilung:

Bei allen Formen der PHT finden sowohl rein funktionelle Veränderungen (Vasokonstriktion) als auch strukturelle Umbauprozesse (Remodelling) im pulmonalen Gefäßbett statt.

Dies sind im Allgemeinen folgende pathologische Veränderungen ⁵:

- Intimahyperplasie
- Mediahypertrophie
- Proliferation der Adventitia
- Obliteration kleiner Arterien – in situ Thrombosierungen
- Gelegentlich Vaskulitis

Je nach Ausprägung dieser Remodelling- Vorgänge werden histopathologisch drei Schweregrade unterschieden.

4.2 Ätiologie und Pathogenese der PAH

Die Ursachen einer PHT sind, wie der WHO- Klassifikation zu entnehmen ist, sehr vielfältig. Alle Formen führen jedoch schließlich zu einer endothelialen Dysfunktion und einer progressiven Lungengefäßerkrankung mit Media- und Intimaproliferation, die durch inflammatorische Gefäßschädigung, Thrombembolien und Thrombenaggregation aggraviert werden ⁵. Lediglich die auslösenden Mechanismen scheinen verschieden zu sein:

Bei der idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie (IPAH) oder der familiären pulmonalarteriellen Hypertonie (FPAH) scheinen genetische Veränderungen, unter anderem die Signalwege von Transforming Growth Factor- β (Bone Morphogenetic Protein Receptor 2; BMPR2) und Serotonin (5- Hydroxytryptamintransporter; 5- HTT) prädisponierend, welche allerdings erst bei Vorliegen weiterer Genmutationen oder anderer Risikofaktoren beziehungsweise Erkrankungen zur Manifestation der PAH führen ^{6,7}.

Dagegen scheint bei anderen Formen der PHT (zum Beispiel bei pulmonalvenöser Hypertonie, PHT bei Lungenerkrankungen oder angeborenem Herz- und Gefäßfehler) primär nicht die genetische Mutation einzelner weniger Zellen als ursächlich im Vordergrund zu stehen, sondern es werden hier die erhöhten „Scher- Kräfte“, denen das Gefäßbett durch Volumen- und/ oder Druckbelastung ausgesetzt wird, als wesentlicher Auslöser für die endotheliale Dysfunktion und den späteren Gefäßwandumbau angesehen ⁷.

Als endotheliale Dysfunktion bezeichnet man eine Verschiebung der Balance von endothelialen Relaxierungs- und gerinnungshemmenden Faktoren (Prostazyklin, NO, Thrombomodulin) sowie eine reduzierte Expression der NO- Synthase samt verminderter NO- Wirksamkeit in den erkrankten Pulmonalarterien zugunsten von kontraktionsfördernden und aggregations- beziehungsweise gerinnungsfördernden Faktoren (Angiotensin II, Endothelin, Thromboxan, Anti- Phospholipid- Antikörper) ^{5,8}.

4.3 Pathophysiologie der PAH

Das Lungengefäßsystem von einer Herz- und Lungen- gesunden Normalperson ist postnatal ein Niederdrucksystem mit hoher Dehnbarkeit und niedrigem Gefäßwiderstand. Folglich ist die rechte Herzkammer sehr dünnwandig und mit ihrer hohen Compliance in erster Linie von der Nachlast, weniger von der Vorlast, abhängig.

Aufgrund der ausgeprägten pulmonalen Gefäßregulation bleiben der pulmonalarterielle Druck und folglich auch die Nachlast für den rechten Ventrikel auch bei maximaler Steigerung des Herzzeitvolumens fast konstant.

Dieses Phänomen beruht einerseits auf der druckpassiven Dehnung der Lungengefäße („distension“) – durch Freisetzen vasodilatierender Mediatoren steigt der Widerstand auch bei Belastung nicht über 2- 4 Wood- Einheiten an – sowie andererseits auf der druckpassiven Perfusion von unter Ruhebedingungen nicht durchbluteten Lungenarealen („recruitment“).

Einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes können sowohl akute Ereignisse als auch chronische Prozesse zugrunde liegen:

Eine plötzliche Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes (pulmonary vascular resistance = PVR), zum Beispiel aufgrund akuter oberer Atemwegsobstruktion, massiver Lungenembolie, pulmonalarterieller Druckkrise nach Herztransplantation, ist Ursache einer akuten pulmonalen Hypertonie, in Folge derer bei unvorbereitetem, nicht hypertrophiertem rechten Ventrikel (RV) ein akutes Rechtsherzversagen entsteht.

Eine chronische pulmonale Hypertonie dagegen führt in Folge der Adaptation an eine Druck- und/ oder Volumenbelastung zu einer graduellen Vergrößerung des RV bis zum Cor pulmonale⁹. Ein Funktionsverlust des RV tritt erst dann ein, wenn die koronare Perfusion für den hypertrophierten RV inadäquat wird und wenn zusätzlich die linksventrikuläre Funktion nachlässt. Studien haben gezeigt, dass letzterer durch eine Volumenbelastung des RV eine Störung der diastolischen Relaxation und des Bluteinstroms erfährt, wogegen bei primärer Druckbelastung des RV der linke Ventrikel durch die Deviation des interventrikulären Septums (IVS) in diastolischer und systolischer Funktion beeinträchtigt ist¹⁰⁻¹².

Bei einer akut pulmonalarteriellen Krise mit nicht kompensierbarer Erhöhung des PVR und fehlender Kommunikation auf Vorhof- oder Ventrikelebene kann der pulmonalvenöse Rückstrom zur linken Herzkammer so stark abnehmen, dass es zu einem verminderten Herzzeitvolumen und Herzkreislaufchock kommt. Bei Patienten mit PHT und Eisenmenger-Reaktion findet sich in den meisten nicht korrigierten Fällen ein Rechts- Links- Shunt auf Vorhof-, Ventrikel- oder Gefäßebene, der einen akuten Abfall des Herzzeitvolumens, wenn auch mit einem erhöhten Anteil desoxygenierten Blutes im Systemkreislauf, kompensiert.

Somit wird auch verständlich, dass Patienten mit Eisenmenger- Syndrom und bestehender Kommunikation auf Herz- oder Gefäßebene aufgrund der „gesicherten“ systemischen Hämodynamik eine signifikant bessere Langzeitprognose haben als zum Beispiel Patienten mit primärer PHT ohne eine solche „Kurzschlussverbindung“¹³⁻¹⁵.

Der pulmonalarterielle Druck wird von drei Faktoren bestimmt:

$$\mathbf{PAP = LAP + Qp * Rp}$$

PAP = pulmonalarterieller Druck
LAP = links- atrialer Druck
Qp = pulmonaler Blutfluss
Rp = pulmonaler Gefäßwiderstand

4.4 Symptomatik der PAH

Die ersten klinischen Zeichen einer PAH unabhängig von ihrer Ätiologie sind oft eine Belastungsdyspnoe oder eine Synkope in Folge der eingeschränkten Fähigkeit, das unter Ruhebedingungen noch ausreichende Herzzeitvolumen unter Belastung zu steigern, was durch ein belastungsinduzierte periphere Vasodilatation verstärkt wird.

Wesentlich unspezifischere Erstsymptome, die häufig für die erst späte Diagnosestellung verantwortlich sind, sind eine ungewöhnliche Müdigkeit oder reduzierte Belastbarkeit im Alltag.

Ebenso lässt auch die bei nahezu allen Patienten mit signifikanter PAH je nach Schweregrad der Lungengefäßerkrankung zusätzlich auftretende Bronchialobstruktion differentialdiagnostisch häufig zuerst an eine obstruktive Lungenerkrankung oder Asthma bronchiale denken.

Pektanginöse Beschwerden beruhen auf einer rechtsventrikulären Ischämie aufgrund des eingeschränkten Koronarflusses, da der enddiastolische und systolische Druck erhöht sind, und dem erhöhten Energiebedarf der vergrößerten rechtsventrikulären Muskelmasse.

Bei weit fortgeschrittener Erkrankung deuten periphere Ödeme und/ oder eine Hepatomegalie auf eine Rechtsherzinsuffizienz hin.

Eine Ruhezyanose ist im Allgemeinen Ausdruck einer verminderten gemischtvenösen Sauerstoffsättigung (SvO₂). Ursächlich hierfür ist beim Eisenmenger- Patienten die Tatsache, dass ein großer Teil des zur rechten Herzkammer zurückfließenden Blutes entlang dem Druckgefälle direkt in den linken Ventrikel strömt und somit nicht in der Lunge reoxygeniert wird. Bei Patienten ohne intrakardialen oder aortopulmonalen Shunt sind erniedrigte SvO₂-Werte Ausdruck einer linksventrikulären Dysfunktion, da sich das Septum bei stark dilatiertem RV in den LV wölbt und somit dessen Füllung behindert ¹¹.

SvO₂- Werte unter 60 % korrelieren sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern mit einer erheblichen Prognoseverschlechterung und hoher Mortalität ¹⁶.

Eine weitere Ursache der erhöhten Morbidität und Mortalität bei PHT- und Eisenmenger-Patienten ist die Thrombozytendysfunktion infolge erhöhter Scherkräfte an Stenosen oder Stellen besonders hohen Druckgefälles mit konsekutiver Beschleunigung des Blutflusses. Diese Dysfunktion begünstigt dann die Entstehung von Thrombosen und Embolien. Gerade der Eisenmenger-Patient ist aufgrund seiner besonderen Gefäßsituation durch paradoxe Embolien besonders gefährdet. Nicht zuletzt besteht bei Patienten mit PAH auch ein erhöhtes Blutungsrisiko aus den Bronchien bei Verletzungen von Gefäßkollateralen im Bronchialsystem, die gerade bei diesem Krankheitsbild sehr zahlreich sind.

Leitsymptome bei Kleinkindern mit Rezirkulationsvitium und PHT sind Tachypnoe, vermehrtes Schwitzen und Infektanfälligkeit im Respirationstrakt.

4.5 Sekundäre pulmonalerterielle Hypertonie bei angeborenen Herzfehlern

Die sekundäre PAH bei angeborenem Herzfehler lässt sich ätiologisch und pathophysiologisch in die folgenden Untergruppen gliedern:

- PAH ohne Zyanose durch Links- Rechts- Shunt auf Vorhofebene
- PAH bei Eisenmenger- Syndrom mit Rechts- links- Shunt
- unilaterale PAH (wenn durch aortopulmonale Verbindungen der arterielle Systemdruck auf das Lungengefäßsystem weitergeben wird)
- postoperativ akute, passagere PAH (als Komplikation bei Shuntvitien, zum Beispiel nach Operation eines Truncus arteriosus oder eines Atrioventrikularseptumdefektes insbesondere in den ersten 48- 72 Stunden nach dem Eingriff)
- postoperativ chronische PAH
- PAH aufgrund pulmonalvenöser Hypertension
- PAH- Hämodynamik nach Fontan- Operation. (Da das Blut nach dieser Operation direkt von der V. cava inferior in die Lungenarterien geleitet wird kann schon ein minimaler Anstieg des pulmonalerteriellen Widerstandes zu kritischer Minderperfusion der Lunge führen.)

Das **Eisenmenger- Syndrom** ist Folge eines chronischen Links- Rechts- Shunts und konsekutiver pulmonalerterieller Druckerhöhung auf Systemniveau infolge einer intrakardialen oder aortopulmonalen Kommunikation und beschreibt die Shuntumkehr von rechts nach links durch dieselbe oder eine andere intra- oder extrakardiale Kommunikation. Diese Shuntumkehr entsteht, wenn in Folge der starken Umbauvorgänge und der Konstriktion der Lungengefäße der pulmonalvaskuläre Widerstand so hoch ist, dass der pulmonalerterielle Druck (PAP) den systemisch arteriellen Druck überschreitet und das venöse Blut gemäß des Druckgefälles direkt in den linken Ventrikel oder die Aorta fließt.

Das Eisenmenger- Syndrom hat eine schlechte Prognose, die jedoch besser ist als die Prognose von anderen Formen der PAH: Das Eisenmenger- Syndrom geht mit reduzierter Lebensqualität und einer jährlichen Mortalität von circa 11 % ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung einher. Hohe Mortalität konnte insbesondere dann aufgezeigt werden, wenn Patienten bereits stark herzinsuffizient sind, eine stark verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF < 50 %) haben und der RV deutlich hypertrophiert ist ¹⁷.

Patienten mit Eisenmenger- Syndrom entwickeln aufgrund ihrer zentralen Zyanose klinische Zeichen einer chronischen Hypoxämie wie Vermehrung der skleralen Gefäße und Uhrglasnägel.

Arrhythmien sind ein Spätsymptom, ventrikuläre Tachykardien die häufigste Ursache eines plötzlichen Herztodes.

4.5.1 Unterschied zwischen Eisenmenger- Syndrom und anderen Formen der PAH

| | Eisenmenger- Syndrom | Andere Formen der PAH |
|---------------------|--|---|
| Ursache | Intra- oder extrakardiale Kommunikation zwischen System- und Lungenkreislauf | Erhöhung des pulmonal- arteriellen Druckes ohne Kommunikation zwischen System- und Lungenkreislauf |
| Beispiele | Persistierendes Foramen ovale Ventrikelseptumdefekt Persistierender Ductus arteriosus Truncus arteriosus communis Aortenisthmusstenose | Ideopathische PAH Familiäre PAH PAH b. Bindegewebserkrg., Med., HIV, Speicherkrkh., pulmonal veno- okklusiven Erkrg., Persist. PAH des Neugeborenen |
| RV- Funktion | Besser , da 1.) physiologische Hypertrophie des fetalen RV aufgrund des postnatal anhaltend hohen PAP bestehen bleibt 2.) der Rechts- Links- Shunt bei eingetretener Eisenmenger- Reaktion dem RV als „Entlastungsventil“ dient | Schlechter , da 1.) der PAP erst mit zunehmendem Alter steigt und der postnatal initial hypotrophierte RV sekundär hypertrophiert 2.) dem RV ein „Entlastungsventil“ fehlt |
| Folge | Über Rechts- Links- Shunt bleibt auch bei schwerer PAH das Herzzeitvolumen annähernd unverändert, wenngleich die systemische Sauerstoffsättigung abnimmt | Bei schwerer, dekompensierter PAH sinkt das Herzzeitvolumen stark ab bis hin zum Schock |

Tab.1: Unterschied zwischen Eisenmenger- Syndrom und anderen Formen der PAH.

4.5.2 Diagnostik der sekundären PAH bei angeborenem Herzfehler

Die Diagnostik bei PAH bei angeborenem Herzfehler entspricht weitgehend der bei anderen Formen primärer oder sekundärer PHT:

Bei der körperlichen Untersuchung fällt typischerweise ein betont lauter zweiter Herzton auf sowie diastolische, systolische Geräusche über den entsprechenden Klappen bei Pulmonalklappen (PK)- beziehungsweise Trikuspidalklappen (TK)- Insuffizienz, meist einhergehend mit erweiterten und prominent pulsierenden Halsvenen. Palpierbare, verstärkte rechtsventrikuläre Aktionen sind die Folge der rechtsventrikulären Hypertrophie. Eine Hepatomegalie oder periphere Ödeme sind Zeichen der dekompensierten Rechtsherzbelastung. Je nach Schweregrad der Erkrankung sind atriale und ventrikuläre Arrhythmien nachweisbar.

Die wichtigste apparative, nicht- invasive Untersuchung zur Diagnostik der PAH und zum Nachweis angeborener Herzfehler ist die transthorakale Echokardiografie (TTE). Parameter, anhand derer der RV – auch im direkten Vergleich zum LV – beurteilt wird, sind die Dilatation (rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser- RVEED > 30 mm) sowie die Hypertrophie und das Kontraktionsverhalten. Des Weiteren lassen sich erfassen die Dilatation der V. cava inferior und des rechten Vorhofs, der diastolische Einstrom über die Trikuspidal- und Mitralklappe (E/A- ratio) sowie die Weite der zentralen Pulmonalgefäße. Die TTE dient außerdem der Schätzung des rechtsventrikulären systolischen Druckes (RVSP) [Normwert = 28 +/- 5 mmHg] und der Erfassung einer möglichen PK- oder TK- Insuffizienz.

Der 6- Minuten- Gehstest ist ein verlässlicher Parameter hinsichtlich Schweregrad, Verlaufs-/ Therapiekontrolle und ist bezüglich der Abschätzung der Prognose und Erfassung der Symptomatik sogar sensitiver als die Spiroergometrie¹⁸. Eine in sechs Minuten zurückgelegte Distanz von über 500 m gilt als normal, Werte unterhalb von 330 m sind mit einer schlechten Prognose behaftet [Abb.2].

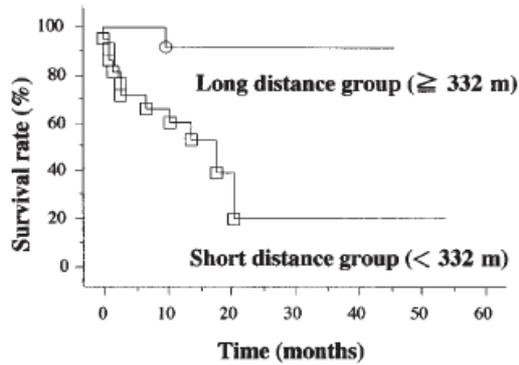


Abb.2: Kaplan- Meier Überlebenskurven von Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie bezüglich der im 6-Minuten- Gehtest durchschnittlich zurückgelegten Gehstrecke. Patienten, deren Gehstrecke weniger als 332 m betrug, hatten eine signifikant geringere Überlebensrate als jene, die eine größere Distanz zurücklegten.¹⁸

Im EKG finden sich oft Zeichen der rechtsventrikulären Hypertrophie mit Repolarisationsstörungen. Ein P- dextrocardiale ist ein Spätzeichen.

Im Röntgenbild des Thorax sind auffallend ein prominentes Pulmonalissegment und erweiterte Hilusgefäße mit transparenter Lungenperipherie durch Gefäßabbrüche. Die Herzgröße ist im kompensierten Zustand einer PAH meist noch normal.

Die Spiroergometrie hat vor allem prognostische Relevanz: Die wichtigsten Parameter sind die maximale O₂- Aufnahme und das Verhältnis zwischen Ventilation und CO₂- Abgabe. Mit schlechter Lebenserwartung gehen einher eine maximale O₂- Aufnahme von weniger als 10,4 l/min und ein maximaler systemischer Blutdruck <120 mmHg.

Die Herzkatheteruntersuchung ermöglicht intravaskuläre Druckmessungen und Blutgasanalysen sowie die konstante Messung des regionalen pulmonalen Blutflusses und die Errechnung von Herzzeitvolumen, pulmonalem und systemischem Gefäßwiderstand.

Das Magnetresonanztomogramm (MRT) gibt nicht- invasiv Aufschluss über die rechts- und linksventrikuläre Funktion und Ventrikelvolumina. Die Inert- Gas- Rückatmung erlaubt die nicht- invasive Messung des pulmonalen Blutflusses bei anatomisch besonders komplexen Situationen.

4.5.3 Therapie der sekundären PAH bei angeborenem Herzfehler

Da bei Patienten mit Eisenmenger- Syndrom nach Diller et al.¹⁹ die maximale Sauerstoffaufnahme mit dem Überleben korreliert und des Weiteren für das Eisenmenger- Syndrom eine erhöhte Mortalität bei Rechtsherz- Dysfunktion gezeigt werden konnte, ist von einer Therapie, die den pulmonalen vaskulären Widerstand (PVR) senkt und den pulmonalen

Blutfluss sowie die systemische Sauerstoffversorgung verbessert, ein Nutzen zu erwarten, zumal sich gezeigt hat, dass der erhöhte PVR bei den meisten Eisenmenger- Patienten nicht irreversibel fixiert ist und dass das Lungengefäßbett stattdessen noch eine gewisse Restreagibilität zum Beispiel auf NO und andere Vasodilatoren aufweist.

Zur medikamentösen Therapie der PAH werden folglich Vasodilatoren – Prostanoiden und Phosphodiesterase- 5- Hemmer – sowie Endothelin- Rezeptor- Antagonisten eingesetzt.

Prostanoiden sind Prostaglandine, die ihre Wirkung überwiegend über den IP- Rezeptor entfalten und über Aktivierung der Adenylatzyklase, Steigerung des intrazellulären cAMP- Spiegels auf glatte Muskelzellen relaxierend und antiproliferativ wirken. Des Weiteren wirken sie antiproliferativ auf Fibroblasten, schränken die Matrixsekretion von Fibroblasten und Endothelzellen ein, was für das vaskuläre Remodelling von Bedeutung ist. Sie besitzen darüber hinaus ein antikoagulatorisches und antiinflammatorisches Potential.

Wichtige, zur Therapie der PAH eingesetzte Vertreter dieser Gruppe, die sich alle vom PGI₂ (= Prostazyklin) ableiten, sind das Prostazyklin selbst sowie Epoprostenol und Iloprost.

Der Phosphodiesterase- 5- Inhibitor (PDE- 5) Sildenafil hemmt den Abbau des intrazellulären second- messengers cGMP und führt somit wie die Prostanoiden zu einer Vasodilatation bei gleichzeitig antiproliferativer Wirkung auf glatte Muskelzellen²⁰. Zahlreiche experimentelle Arbeiten zeigen, dass Sildenafil als selektiver pulmonaler Vasodilatator fungiert und einen attraktiven therapeutischen Ansatz darstellt²¹, da gerade die PDE- 5- Isoform in pulmonalem Gewebe bereits unter physiologischen Bedingungen hoch exprimiert ist und bei PAH heraufreguliert wird.

Bosentan und das Endothelin- System:

Endothelin- 1 wird überwiegend von Gefäßendothelzellen gebildet – in gesunden Lungen wenig, bei schwerer PHT allerdings in sehr großen Mengen – und wirkt parakrin auf glatte Muskelzellen, die Endothelin- Rezeptoren Typ A und Typ B (ETA und ETB) tragen²². In den glatten Muskelzellen der Pulmonalarterien vermitteln beide Rezeptortypen Vasokonstriktion und Proliferation²³, wohingegen auf Endothelzellen exprimierte ETB- Rezeptoren durch Abfangen von luminal freigesetztem Endothelin- 1 eine Clearing- Funktion übernehmen und zum Anderen eine Endothel- vermittelte Vasodilatation durch Freisetzung von NO und Prostazyklin auslösen [Abb.3].

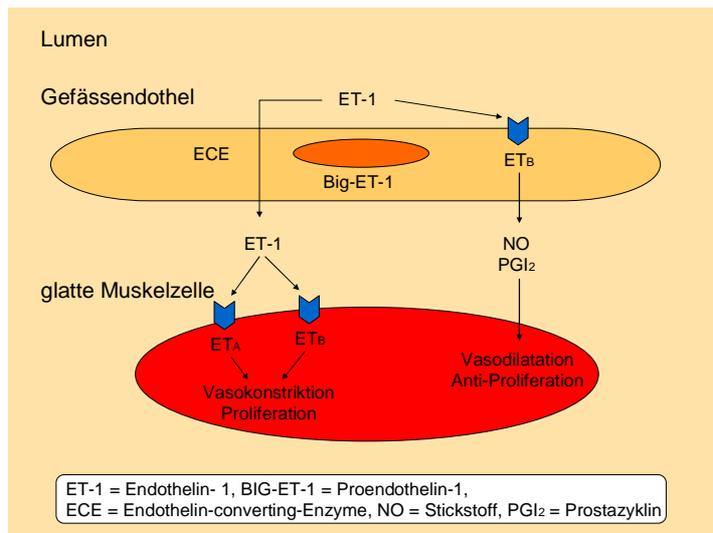


Abb.3: Auswirkungen der endothelialen und muskulären Endothelinwirkung auf funktionelle und strukturelle Veränderungen der Gefäße.

Bosentan, ein dualer Endothelin- Rezeptor- Antagonist (Blockade von ETA und ETB), hat pulmonal vasodilatierende Eigenschaften und ist zumindest in- vitro antiproliferativ wirksam. Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass Bosentan insbesondere bei Eisenmenger- Patienten die Belastungskapazität (maximale Sauerstoffaufnahme, 6- Minuten- Gehstest), den klinischen Zustand des Patienten^{24, 25} und das für Patienten mit PAH wichtige Größenverhältnis zwischen rechtem und linkem Ventrikel verbessert²⁶.

Die erste multizentrische, randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie, die eine positive Wirkung von Bosentan bei Eisenmenger- Patienten zeigt, ist die 2005 veröffentlichte „Breathe-5-Studie“²⁵. Patienten, die mit Bosentan in Standarddosierung behandelt wurden, zeigten dieser zu Folge nach 16 Wochen gegenüber dem Kontrollkollektiv eine signifikante Reduktion des PVR um $472 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$, eine signifikante Verbesserung der Gehstrecke um 53,1 m sowie eine signifikante Reduktion des mittleren PAP um 5,5 mmHg ohne einen Abfall der systemischen arteriellen Sauerstoffsättigung. Bei einem Drittel der mit Bosentan behandelten Patienten verbesserte sich die WHO- Klasse von III nach II. Eine erst 2008 veröffentlichte Studie, in der ein Teil der Patienten der Breathe-5-Studie nach den initial 16 Wochen weitere 24 Wochen mit Bosentan behandelt wurden, bestätigt die Effizienz dieser Therapie anhand der oben genannten Parameter²⁷.

Nicht nur unter Monotherapie sondern auch in Kombination mit inhalativen und parenteralen Prostanoiden oder mit Sildenafil sind solche Veränderungen nachweisbar^{28, 29}.

Ein besonderer Vorteil von Bosentan ist die orale Bioverfügbarkeit von 50 %, die somit die Anwendung in Tablettenform ermöglicht.

Bosentan wird mit einer Halbwertszeit von fünf Stunden vorwiegend hepatisch metabolisiert. Bosentan wird im Allgemeinen gut vertragen. Hinsichtlich der Nebenwirkungen ist aber auf eine potenzielle Hepatotoxizität hinzuweisen, die bei etwa 10 % der Patienten zu einem Anstieg der Transaminasen führt und bei allen Patienten eine vierwöchentliche Kontrolle der Leberwerte erforderlich macht. Des Weiteren wurden Fälle von Flüssigkeitsretention beschrieben und es ist darauf hinzuweisen, dass Bosentan CYP3A4 und 2C9 induziert und somit den Abbau zahlreicher Medikamente, unter anderem auch von Vitamin- K- Antagonisten (Phenprocoumon) und von Sildenafil, beschleunigt.

5. Ziel der Studie

Die Fragestellung dieser Studie ist, ob bei Patienten mit Eisenmangel- Syndrom, die mit oralem Bivalentem Eisen behandelt werden, eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der ventrikulären myokardialen Funktion, insbesondere des rechten Ventrikels, mittels Strain, Strain- Rate und Velocity nicht invasiv festgestellt werden kann.

Weiterhin wurde die Auswirkung der Therapie auf biochemische Marker (proBNP) untersucht. Die gemessenen nicht invasiven Echo- Parameter wurden auch hinsichtlich ihrer Aussagekraft mit Standardmethoden wie MRT und invasiver Druckmessung validiert.

6. Patienten und Methode

6.1 Multizentrische Studie

In der Studie wurden Echokardiografie- Untersuchungen von 33 Patienten mit angeborenen Herzfehlern und sekundärer pulmonaler Hypertonie (PHT) analysiert. Die Patienten waren in der multizentrischen Studie „Therapie der Pulmonalarteriopathie - orales Bosentan bei Patienten mit Eisenmenger- Syndrom“ des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten „Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler“ (FKZ 01GI0601) eingeschlossen und hatten zuvor ihre Einwilligung erklärt ³⁰.

6.1.1 Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine 24-wöchige open-label, einarmige, prospektive, multizentrische Studie bei 60 Patienten ab 14 Jahren, die ein Eisenmenger- Syndrom (Zyanose durch intra- oder extrakardialen Shunt bei pulmonaler Hypertension) aufweisen.

Ein Ziel des „Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler“ ist es, die Aufnahme und Auswertung echokardiografischer Daten zu standardisieren, wobei insbesondere neue Techniken wie Strain und Strain- Rate Imaging mittels Gewebedoppler- Echokardiografie oder Speckle- Tracking zur Anwendung kommen und für den klinischen Alltag standardisiert werden sollen. So war es möglich, anhand einer großen Zahl gesunder Probanden zunächst Normwerte für die echokardiografische Beurteilung, besonders des rechten Ventrikels, zu erstellen, da gerade diese aufgrund dessen komplexer Geometrie schwierig ist. Darauf folgend sollen anhand der in den Hauptprojekten des Kompetenznetzes eingeschlossenen Patienten diagnosebezogene echokardiografische Parameter isoliert werden, mit denen zuverlässig der natürliche oder postoperative/ -interventionelle Verlauf dargestellt werden kann.

Bei einem stationären Aufenthalt wurden vor Beginn der Bosentan- Therapie von allen Patienten neben einer umfassenden Anamnese samt der Erfassung kardialer Diagnosen und bisheriger Prozeduren folgende Befunde und Untersuchungsdaten erhoben:

- Erfassung der aktuellen Medikation
- Körperliche Untersuchung des Patienten und Einteilung in die für PHT modifizierte NYHA- Klassifikation
- Standardisiertes EKG und Langzeit- EKG
- Echokardiografie
- Lungenfunktionsprüfung mittels Bodyplethysmografie
- Laufband- oder Fahrradspiroergometrie
- 6- Minuten- Gehstest mit Erfassung der Gehdistanz sowie Herzfrequenz, Blutdruck und arterielle transkutane Sauerstoffsättigung vor, direkt am Ende der Untersuchung und nach einer Erholungsphase
- Laboranalysen inklusive Blut-, Urinuntersuchungen sowie Schwangerschaftstest
- Magnetresonanztomografie (MRT) zur Evaluation von u.a. Ventrikelfunktion, pulmonalem Blutfluss und Gefäßanatomie
- Herzkatheteruntersuchung zur Bestimmung der vaskulären pulmonalen Dilatationsreserve mit gleichzeitiger Blutentnahme zur Evaluation folgender vasoaktiver Mediatoren: atriales natriuretisches Peptid (ANP), brain- type natriuretisches Peptid (BNP), von Willebrand- Faktor (vWF), intercellular adhesio molecule (ICAM), vascular cell adhesion molecule (VCAM), E- Selektin, Endothelin, Thrombomodulin, FVIII:C, Nitrit, Nitrat, asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).
- Spezieller Fragebogen zur Erfassung subjektiv empfundener Lebensqualität und spezieller Nebenwirkungen der Bosentan- Therapie

Dieser stationäre Aufenthalt findet zu Beginn und nach 24 Wochen der Behandlung statt [Abb.4]. Die Behandlung mit Bosentan beginnt während des ersten stationären Aufenthaltes.

Die Anfangsdosis beträgt bei Erwachsenen zweimal täglich 62,5 mg³¹.

Vor der Entlassung aus dem stationären Aufenthalt wird nach einer Woche die initiale Verträglichkeit von Bosentan überprüft.

Zwischen den stationären Untersuchungen liegen Ambulanzbesuche, bei denen standardmäßig eine kardiologische Kontrolle mit körperlicher Untersuchung, Echokardiografie und Belastungsuntersuchungen erfolgt [Abb.4]. Bei einigen dieser Ambulanzbesuche ist ebenfalls eine Überprüfung der Laborparameter vorgesehen. Während der nach vier Wochen ambulant erfolgenden dritten Visite wird Bosentan auf seine Zieldosis (zweimal täglich 125 mg) erhöht.

Schließlich dient ein Telefonat dazu, nach Wirkungen und Nebenwirkungen bei der Behandlung zu fragen, sofern die zu diesem Termin vorgesehene Blutentnahme zur Überwachung der Organfunktion bei dem Hausarzt durchgeführt werden kann. Ansonsten ist statt des Telefonatkontaktes ein Ambulanzbesuch notwendig.

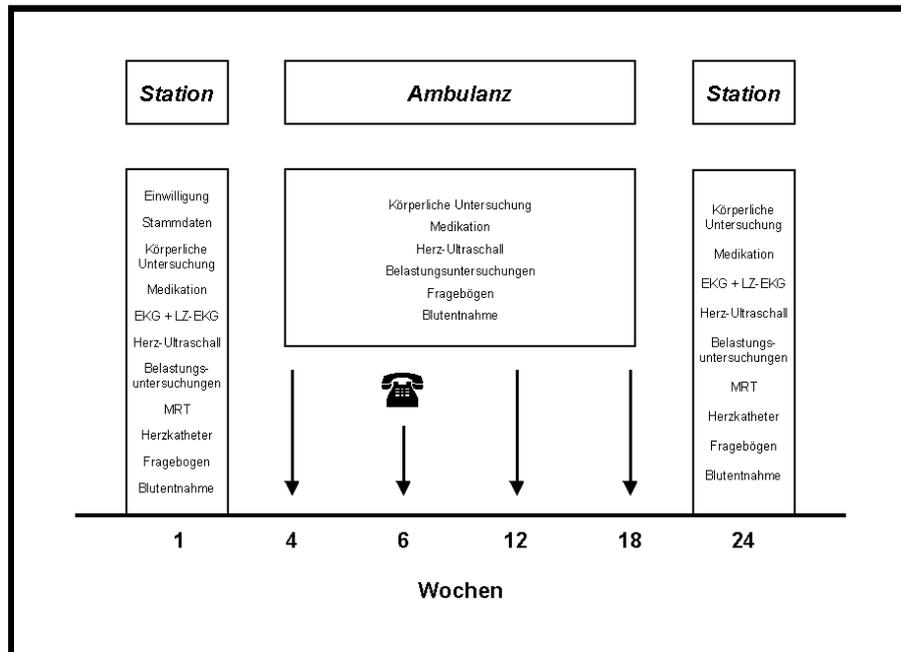


Abb.4: Veranschaulichung des zeitlichen Ablaufs der Studie.

Quelle: „Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) mit Bosentan bei Eisenmenger-Syndrom“ – *Patienteneinwilligung, Version vom 01.07.2005*

Das Monitoring der Studie hinsichtlich aller Abläufe erfolgte durch regelmäßige Kontrolle eines Beauftragten des „Kompetenznetz angeborene Herzfehler“ und des „Koordinierungszentrum für klinische Studien“ (KKS) der Charité.

6.1.2 Einschlusskriterien

Die vor Therapiebeginn erhobenen Befunde müssen nach klinischer Prüfung den folgenden Einschlusskriterien zur Patientenauswahl entsprechen:

Unspezifisch:

- Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung vorhanden.

Spezifisch:

- Patient ist 18 Jahre alt oder älter

- Zyanose mit $< 93\%$ transkutan- gemessener pulsoxymetrischer Sauerstoffsättigung
- klinische Indikation zur Invasivdiagnostik, die im Rahmen der Behandlung vorgesehen ist, ist gegeben und vertretbar (ergibt sich aus den klinischen Erfordernissen einer Beobachtung vor, während und nach medikamentöser Therapie)
- Vorliegen einer PAH, definiert durch die in der Invasivdiagnostik erhobenen Kriterien, mit $Rp:Rs > 0.75$, gemessen in Ruhe, vor Testung der pulmonalen vasodilatatorischen Reserve
- Vorhandensein einer der folgenden Diagnosen:
 - a) Anatomisch großer angeborener, nicht operierter Shunt- Defekt auf atrialer, ventrikulärer oder arterieller Ebene:
 - Partielle Lungenvenenfehlmündung (PAPVC = Partial Anomalous Pulmonary Venous Connection)
 - Atriumseptumdefekt (ASD)
 - Ventrikelseptumdefekt (VSD)
 - Sinus- venosus- Defekt (SVD)
 - Atriumventrikelseptumdefekt (AVSD)
 - Truncus arteriosus communis (TAC)
 - Aortopulmonaler Septumdefekt (APSD)
 - Persistierender Ductus arteriosus (PDA)
 - Kombinationen hiervon.
 - b) Operierte Shunt-Defekte (Diagnose wie oben) mit signifikantem Restdefekt.
 - c) Andere Diagnosen mit univentrikulärer Physiologie/ Hämodynamik.

6.2 Patienten

Die in der vorliegenden Arbeit einbezogenen 33 Patienten (16 weiblich, 17 männlich) wurden zufällig aus der Studie des Kompetenznetzes ausgewählt. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung betrug das mittlere Alter 32 ± 10 Jahre (16 bis 52 Jahre).

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die zugrunde liegenden klinischen Diagnosen [Tab.2]:

| Klinische Diagnose | Anzahl der Patienten |
|---|----------------------|
| Ventrikelseptumdefekt | 5 |
| Persistierender Ductus arteriosus | 6 |
| Aortenisthmusstenose | 3 |
| Truncus arteriosus communis | 4 |
| Double outlet right ventricle | 3 |
| Atriumseptumdefekt | 4 |
| Transposition der großen Arterien | 2 |
| Double inlet left ventricle + Transposition der großen Arterien | 1 |
| Links persistierende obere Hohlvene | 1 |
| Partielle Lungenvenenfehlmündung | 2 |
| Atriumventrikelseptumdefekt | 2 |

Tab.2: Klinische Diagnosen der 33 untersuchten Patienten.

Zur Vereinfachung beziehungsweise Vereinheitlichung der Bezeichnungen wird im Folgenden auch bei den Patienten mit Transposition der großen Arterien der subpulmonale Ventrikel als rechter Ventrikel und der Systemventrikel als linker Ventrikel bezeichnet.

Vor Beginn der Therapie wurden die Patienten nach ihrer körperlichen Belastbarkeit wie folgt in die vier NYHA- Klassen eingeteilt [Tab.3]:

| Klassifikation nach NYHA | Anzahl der Patienten |
|--------------------------|----------------------|
| NYHA – I | 1 |
| NYHA – II | 12 |
| NYHA – III | 16 |
| NYHA – IV | 2 |

(bei 2 Patienten war keine Einteilung erfolgt.)

Tab.3: Einteilung der untersuchten Patienten anhand ihrer körperlichen Belastbarkeit.

Der durchschnittliche rechtsventrikuläre Druck betrug vor Therapie 80,5 +/- 36 mmHg.

6.3 Methode

Die Analyse der myokardialen Funktion vor und nach der Bosentan- Therapie erfolgte mit der konventionellen und der neuen Gewebedoppler- Echokardiografie.

Die invasiv gemessenen Parameter und die MRT- Untersuchungen wurden mit den echokardiografischen Parametern verglichen.

6.3.1 Gewebedoppler

Das Dopplerverfahren ermöglicht die Erfassung von Blutflussgeschwindigkeit und –richtung anhand der Frequenzverschiebung zwischen ausgesendeter und an den Erythrozyten reflektierter Ultraschallwelle.

Der Gewebedoppler erfasst die Bewegung von Geweben, zum Beispiel dem Myokard, in dem die höher- frequenten, an den Erythrozyten reflektierten Ultraschallwellen unter Verwendung bestimmter Filtereinstellungen der Analyse entzogen werden, sodass nur die am Gewebe reflektierten Wellen geringerer Frequenz bei der Berechnung berücksichtigt werden.

Beim Farbgewebedoppler wird die Dopplerinformation farblich dargestellt über ein zweidimensionales Graubild gelegt, wobei die Farbcodierung der des Blutflussdopplers entspricht: Bewegungen auf den Schallkopf zu, das heißt im apikalen Vierkammerblick des Herzens in Richtung Apex, werden rot dargestellt; entgegen gesetzte Myokardbewegungen, also in Richtung Herzbasis, werden blau codiert. Aus der alleinigen Bildinformation ist noch keine quantitative Aussage über die Myokardfunktion möglich. Informationen über S, Sr und VL sind erst nach der Untersuchung erhältlich, wenn bei der sogenannten „Offline- Analyse“ Messzellen in die zu untersuchende Myokardregion gelegt werden.

6.3.2 2D- Strain, Speckle- Tracking

Speckle- Tracking ist eine Weiterentwicklung der Gewebedoppleranalyse, die die Messung von Myokardgeschwindigkeiten und die Errechnung von Strain- und Strain- Rate- Werten aus 2D- Bildern erlaubt. Diese neue Technik basiert nicht auf dem Dopplerprinzip zur Ermittlung der Myokardwandgeschwindigkeiten sondern darauf, dass einzelne Bildpunkte innerhalb einer Herzwand im 2d- Bild markiert werden und diese jeweils automatisch von Bild zu Bild

während des gesamten Herzzyklus weiterverfolgt werden, was als Tracking bezeichnet wird [Abb.5]. Durch die Erfassung von zurückgelegter Strecke und dafür benötigter Zeit ist es möglich, die gewünschten Myokardwandgeschwindigkeiten und daraus die Strain- und Strain-Rate- Werte zu errechnen und somit eine genauere Auskunft und Information über die regionale Myokardfunktion zu erhalten³².

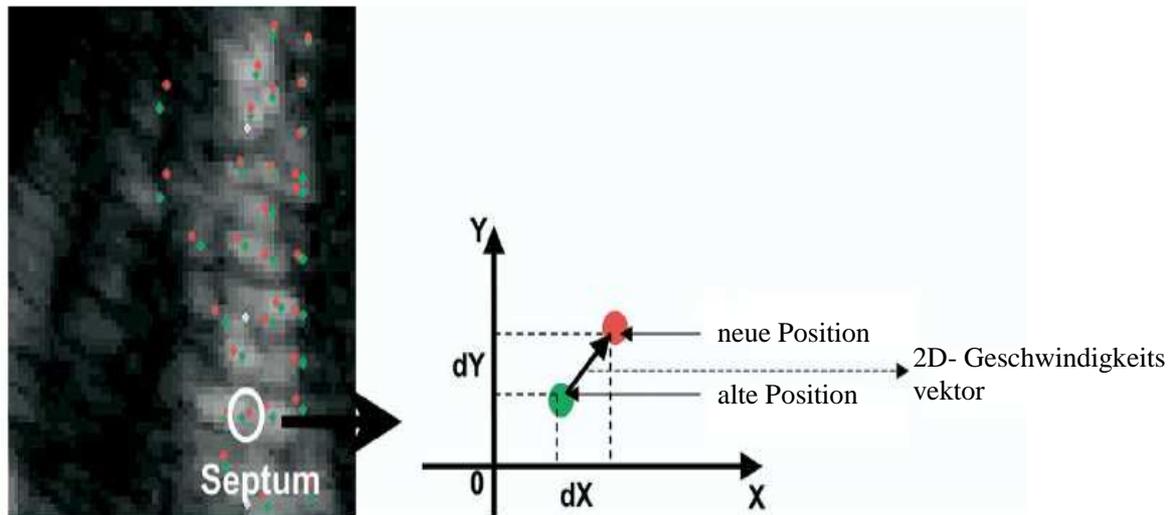


Abb.5: Veranschaulichung des „Tracking“ der Myokardbewegung im Septum.

Die wesentlichen Vorteile dieser Methode bestehen darin, dass einzelne Areale beziehungsweise Regionen des Myokards winkelunabhängig sowohl in longitudinaler als auch in transversaler Richtung gleichzeitig verfolgt werden können und dass das Tracking nicht entlang des Ultraschall- Strahls erfolgt, wodurch es im Gegensatz zum Gewebedoppler winkelunabhängig ist.

Voraussetzung für eine valide Messung ist das Vorhandensein von Loops (aufgezeichneten Kontraktionszyklen) für den RV und den LV in guter Qualität und ausreichender Erfassung der zu untersuchenden Myokardregion.

Limitiert wird das Speckle- Tracking jedoch durch eine zu niedrige Bildrate beziehungsweise durch eine zu geringe laterale Auflösung. Bei sehr geringer Bildrate können die Bildpunkte nicht mehr optimal von Bild zu Bild verfolgt werden – das Tracking wird somit unmöglich.

Andererseits führt eine zu hohe Bildrate zu reduzierter lateraler Auflösung und zur Erfassung sehr vieler Artefakte. Dadurch wird das Tracking in transversaler Richtung erschwert.

Optimale Bildraten für Speckle- Tracking liegen bei guter Bildqualität zwischen 40 und 70 Bildern pro Sekunde, bei schlechterer ein wenig höher³³.

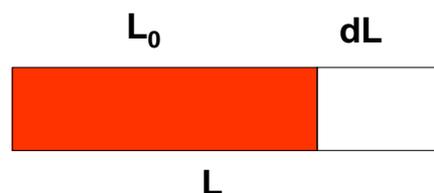
6.3.3 Strain- Imaging

Der Begriff „Strain- Imaging“ bezeichnet ein Verfahren zur lokalen und globalen Beurteilung der regionalen eindimensionalen Myokarddeformation durch Messung von Strain, Strain- Rate, Velocity (= Geschwindigkeit) der Myokardbewegung während eines Herzzyklus.

Strain (ϵ):

Strain ist definiert als Grad der Deformation eines Objektes bezüglich seiner ursprünglichen Größe. Bei eindimensionalen Objekten ist die einzig mögliche Deformation als Verlängerung beziehungsweise Verkürzung einer Strecke zwischen zwei benachbarten Punkten im Raum anzusehen.

Linearer Strain wird definiert durch die „Lagrangian- Formel“ [Abb.6]:



$$\epsilon = (L - L_0) / L_0 = dL / L_0$$

| |
|---|
| ϵ = Strain L_0 = Ausgangslänge L = Länge zum Zeitpunkt der Messung |
|---|

Abb.6: Definition von linearem Strain nach der Lagrangian- Formel.

Strain- Werte sind dimensionslos und werden in % angegeben.

Positiver Strain ist Ausdruck einer Ausdehnung, negativer Strain Folge einer Verkürzung eines Myokardabschnittes.

Longitudinaler Strain (SL) misst die Längenänderung der Herzwände während Systole und Diastole. Transversaler Strain beziehungsweise transverser Strain (ST) drückt die Veränderung der Wanddicke in transversaler Richtung aus. Daraus folgt, dass in der Systole SL negative Werte und ST positive Werte annehmen.

Strain- Rate ($\dot{\mathcal{E}}$):

Als Strain- Rate ($\dot{\mathcal{E}}$) bezeichnet man die zeitliche Veränderung, mit der die Deformation stattfindet. Sie ist äquivalent zur Verkürzungsgeschwindigkeit pro Faserlänge und hat die Einheit s^{-1} . Die SrL kann folgendermaßen ausgedrückt werden:

$$\dot{\mathcal{E}} = \frac{v_2 - v_1}{L_1}$$

Dabei stehen v_1 und v_2 für die Geschwindigkeiten der beiden Endpunkte der Strecke und L_1 für die Länge der Strecke. Negative Werte bedeuten dabei eine Verkürzung oder Verdünnung des Gewebesegmentes, positive Werte bedeuten Verdickung beziehungsweise Verlängerung.

Strain und Strain- Rate sind Parameter, die die Deformation eines Objektes beschreiben.

Displacement (D) und Velocity (VL):

Die Werte für Geschwindigkeit in der Myokardwand und Displacement nehmen von der Klappenebene zur Herzspitze hin ab, da basale Bereiche während Systole und Diastole ihre Position aufgrund der ausgedehnten Bewegung der Klappenebene stärker ändern (basal höheres Displacement). Systolisch gemessene Geschwindigkeiten haben ein positives Vorzeichen, diastolische Geschwindigkeiten (E-, A- Welle) nehmen negative Werte an.

Es ist zu beachten, dass durch Zug und Kompression benachbarter Segmente auch Segmente ohne jegliche Eigendynamik passiv mitbewegt werden und somit eine Geschwindigkeit aufweisen oder ihre Lage verändern können. Folglich messen longitudinale Geschwindigkeit und longitudinales Displacement den Effekt der Kontraktion auf die Wand in ihrer gesamten Länge, das heißt es genügt somit die höchste Geschwindigkeit, gemessen an der Herzbasis, zu erfassen um eine globale Aussage über die Bewegung in der entsprechenden Wand zu treffen.

Zahlreiche Studien haben bereits gezeigt, dass die am Anulus gemessene VL mit globalen Parametern, wie zum Beispiel der EF, übereinstimmt, die mit anderen Methoden (Radionuklid-Ventrikulographie, MRT, Echo) bestimmt wurden.

Im Gegensatz dazu sind Strain und Strain- Rate Parameter, die eine regionale Myokardfunktion wesentlich besser beschreiben, da sie die Eigenbewegung zwischen zwei Punkten miteinander in Beziehung setzen. Diese höhere regionale Sensitivität von Strain beziehungsweise Strain- Rate gegenüber der Geschwindigkeit kann nicht nur in klinischen Studien an herzkranken Patienten mit starker Dyskinesie innerhalb einer Herzwand praktisch nachgewiesen werden ³⁴, sondern kann auch mathematisch hergeleitet werden, wenn man berücksichtigt, dass Strain

durch Ableitung nach dem Ort aus dem Displacement hervorgeht und in Analogie dazu die Strain- Rate aus der Geschwindigkeit:

$$\mathbf{D} = [dL] \text{ nach örtlicher Ableitung} \rightarrow dL/L_0 = \varepsilon$$

$$\mathbf{VL} = [dL/dt] \text{ nach örtlicher Ableitung} \rightarrow dL/(L_0*dt) = \varepsilon/dt = \dot{\varepsilon}$$

Des Weiteren zeigen Strain- und Strain- Rate- Werte bei herzgesunden Individuen relativ gleich hohe Werte in apikalen, mittleren und basalen Segmenten im Gegensatz zu der Geschwindigkeitsabnahme beziehungsweise der Verringerung des Displacements von der Herzbasis zu Herzspitze³⁵⁻³⁹.

6.3.4 Datenaquisition

In der durchgeführten Studie wurden echokardiografische Untersuchungen zur Evaluation der links- und rechtsventrikulären myokardialen Funktion bei Patienten mit sekundärer PHT analysiert, die entsprechend der „Diagnostischen Standards des Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler: Transthorakale Echokardiographie- Gewebedoppler“ (www.kompetenznetz-ahf.de/fileadmin/documents/KN_AHF_LeitlinienGewebedoppler13_10_06.pdf) aufgenommen wurden.

Apparative Voraussetzungen:

Für die Durchführung der echokardiografischen Untersuchungen wurden elektronische Sektor-Scanner eingesetzt, deren Frequenz – in Abstimmung auf die Körpergröße – generell aber möglichst hoch sein sollte (3,5 bis 5 MHz).

Die Bildrate wurde so hoch gewählt, dass eine Echtzeitdarstellung möglich ist (mindestens 25 Bilder pro Sekunde).

Die Untersuchungen wurden mit dem „vivid 7“- System der Firma GE Vingmed, Norwegen durchgeführt. Die Auswertung der gesammelten Daten erfolgte mit der Software „Echo PAC 6.1.0“ der gleichen Firma.

Durchführung der Untersuchung:

Der Patient liegt während der Untersuchung mit leicht erhöhtem Oberkörper (45°) auf der linken Seite. Die simultane Aufzeichnung eines EKG' s bei möglichst konstanter Herzfrequenz (+/- 10 %) soll dem Auswertenden später ermöglichen, die erhobenen Messwerte anhand der R- Zacken in Bezug auf die verschiedenen Herzzyklusphasen zu interpretieren und zeitlich einzuordnen.

Folgende verschiedene Aufnahmetechniken und Aufnahmetypen waren relevant:

a) Zweidimensionale (2D)- und M- Mode- Echokardiografie:

- Lange Achse M- Mode- Standbild sowie 2D- Loop
- 4- Kammer- Blick 2D (Ventrikel)- Loop
- 4- Kammer- Blick 2D (Vorhöfe)- Loop
- Kurze Achse 2D (LV)- Loop und 2D (Pulmonalklappe)- Loop

Hierbei sollte auf eine Bildrate von 60- 100 Bildern pro Sekunde geachtet werden.

b) Doppler- Echokardiografie mittels PW-/ CW- Doppler:

- Standbilder der Mitral (MK)-, Trikuspidal (TK)-, Aorten (AK)- und Pulmonal (PK)- Klappe

c) 2D- Strain:

Für 2D- Strain ist eine möglichst gute Abgrenzung des Endokards im 2D- Bild entscheidend. Folgende Cineloops gehören zur standartisierten Datenaquisition:

- 4- Kammer- Blick 2D (Ausschnitt linker Ventrikel)
- 4- Kammer- Blick 2D (Ausschnitt rechter Ventrikel)
- Kurze Achse 2D

6.3.5 Auswertung der Untersuchungen

Von einem jeden der 33 Patienten mit sekundärer PHT wurden, sofern vorhanden, die echokardiografische Untersuchung der ersten Visite, das heißt vor Therapiebeginn, der dritten Visite vier Wochen nach Therapiebeginn sowie der Abschlussvisite nach 24- wöchiger Bosentan- Gabe ausgewertet. Insgesamt standen dabei 32 Untersuchungen der ersten Visite, 33 Untersuchungen der dritten Visite und 24 Untersuchungen der Abschlussvisite zur Verfügung.

Planimetrie:

Bei einer jeden Untersuchung wurde zunächst im apikalen Vier- Kammer- Blick (2D- Aufnahme) von linkem und rechtem Ventrikel die enddiastolische und endsystolische Fläche bestimmt. Daraus wurde die links- und rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion nach der Formel $EF = (EDV-ESV) / EDV * 100$ errechnet.

Dopplerflussmessungen:

Durch Ausmessen der maximalen Geschwindigkeit des Insuffizienzflusses über der Trikuspidalklappe in PW- beziehungsweise CW- Doppler- Aufnahmen konnte der rechtsventrikuläre systolische Druck abgeschätzt werden, der sich aus der Summe des transkupidalen Druckgradienten ($dP = 4 * v_{max}^2$) und dem rechtsatrialen Druck (5 mmHg) ergibt.

2D- Strain:

Für die Speckle- Tracking Analyse wurden ROIs („Region of interest“) im apikalen Vier- Kammer- Blick einer 2D- Aufnahme (Bildrate durchschnittlich 40- 80 Bilder pro Sekunde) in der freien Wand des rechten Ventrikels (RV) und des linken Ventrikels (LV) sowie im interventrikulären Septum (IVS) platziert [Abb.7].

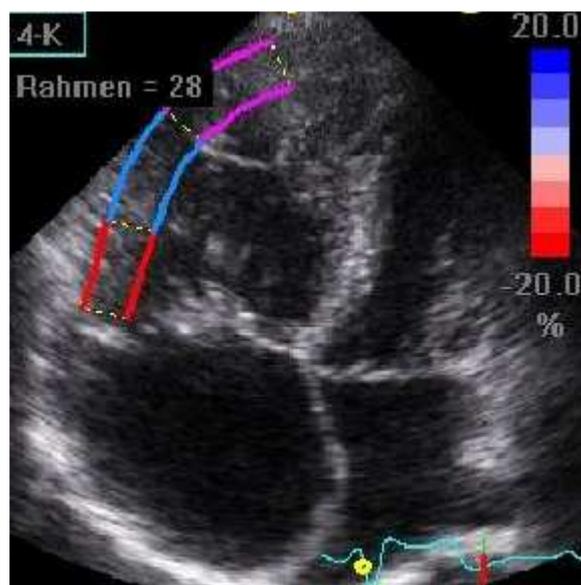


Abb.7: Speckle- Tracking in stark trabekularisierter freier Wand des RV.

Anhand dieser ROIs konnte nun die regionale Funktion der beiden lateralen Wände und des interventrikulären Septums (IVS) in jeweils drei Segmenten (basal, mittig und apikal) analysiert werden. Auf ein adäquates „Tracking“ des IVS bei Patienten mit Ventrikelseptumdefekt (VSD) war insbesondere dann zu achten, wenn der VSD nur teilweise oder gar nicht angeschnitten war. Bei perimembranösem VSD entfiel folglich die basale ROI. Um auch in diesen Fällen die regionale Funktion im mittleren und apikalen IVS möglichst exakt analysieren zu können, wurden die Segmente der ROI, welche nur auf den sichtbaren Teil des IVS beschränkt wurde, so verschoben, dass ein möglichst großes basales beziehungsweise apikales und ein möglichst kleines mittleres Segment entstanden [Abb.8].

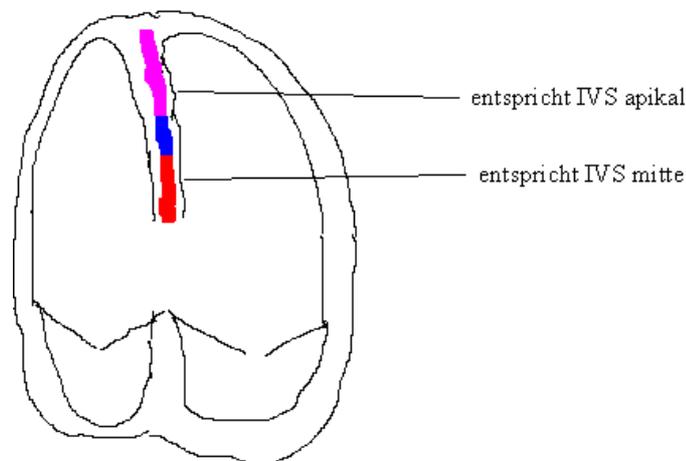


Abb.8: Speckle- Tracking und ROI- Lage im IVS bei VSD.

Die im basalen ROI- Segment gemessenen Werte repräsentierten nun sehr gut die Septumbewegung in der Mitte des IVS, die im apikalen ROI- Segment gemessenen Werte sehr gut die Bewegung im apikalen Teil des IVS.

Dies war das Ergebnis von insgesamt drei verschiedenen Ansätzen mit dem Ziel, die mittleren und apikalen Abschnitte des IVS möglichst optimal zu tracken (siehe „Diskussion der Methode“ im Kapitel „Diskussion“).

Insgesamt konnte ich bei der ersten Visite 260 von 288 Segmenten auswerten (91 von 96 in der freien Wand des RV, 76 von 96 im IVS, 93 von 96 in der freien Wand des LV).

In der dritten Visite waren 258 von 297 Segmente auswertbar (92 von 99 in der freien Wand des RV, 74 von 99 im IVS, 92 von 99 in der freien Wand des LV) und in der Abschlussvisite waren es 191 von 216 möglichen Segmenten (71 von 72 in der freien Wand des RV, 57 von 72 im IVS, 63 von 72 in der freien Wand des LV).

Gemessene Parameter:

Die segmentale Funktion der entsprechenden Wandabschnitte wurde nun anhand folgender vier übergeordneter Parameter bestimmt:

longitudinaler Strain (SL)

longitudinales Displacement (DL)

transversales Displacement (DT)

Strain- Rate (SrL)

Sie wurden jeweils basal (sofern kein VSD angeschnitten war), mittig, und apikal gemessen. Außerdem wurde aus den segmentalen Werten einer Wand ein „Mean- Wert“ (Durchschnitts-/ Mittelwert) für die gesamte Wand berechnet. Die longitudinale Geschwindigkeit (Velocity = VL) wurde nur in basalen Segmenten, beziehungsweise im mittleren Segment des IVS bei basalem VSD, gemessen.

Beim longitudinalen Strain wurde ein maximaler systolischer Wert (Peak S), der endsystolische Wert am Aorten- Klappenschluss (Peak ES) sowie ein absolutes (globales) Maximum (Peak G), eventuell noch nach dem Klappenschluss, gemessen [Abb.9].

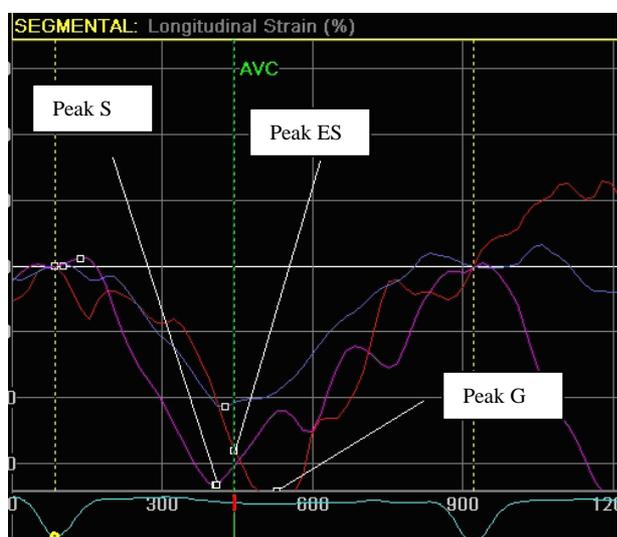


Abb.9: Darstellung des typischen Kurvenverlaufs des longitudinalen Strains.

Hinsichtlich des longitudinalen und transversalen Displacements wurden für jedes Segment maximale systolische Werte (DL-, DT- Peak S) sowie die endsystolischen Werte ermittelt (DL, DT- Peak ES) [Abb.10].

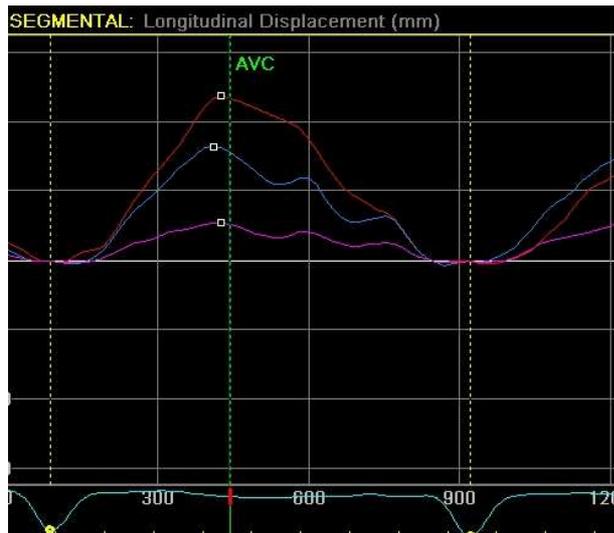


Abb.10: Darstellung des typischen Kurvenverlaufs von longitudinalem und transversalem Displacement.

Bei der Geschwindigkeit wurde die maximale systolische Geschwindigkeit der longitudinalen Myokardbewegung (Peak S), die maximale frühdiastolische Geschwindigkeit (Peak E = E-Welle) sowie die maximale spätdiastolische Geschwindigkeit (Peak A = A-Welle) gemessen [Abb.11].

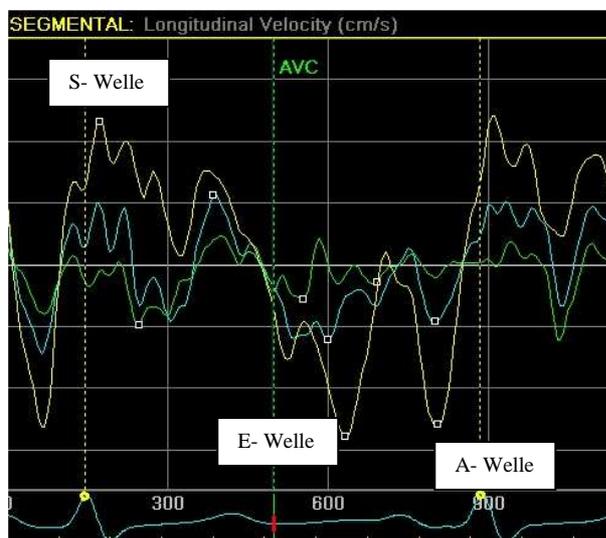


Abb.11: Darstellung des typischen Kurvenverlaufs der Geschwindigkeit mit positiver S- Welle und negativer E- bzw. A- Welle.

Auch bei der longitudinalen Strain- Rate wurde jeweils der maximale Wert in Systole (Peak S), früher (Peak E) und später Diastole (Peak A) notiert [Abb.12].

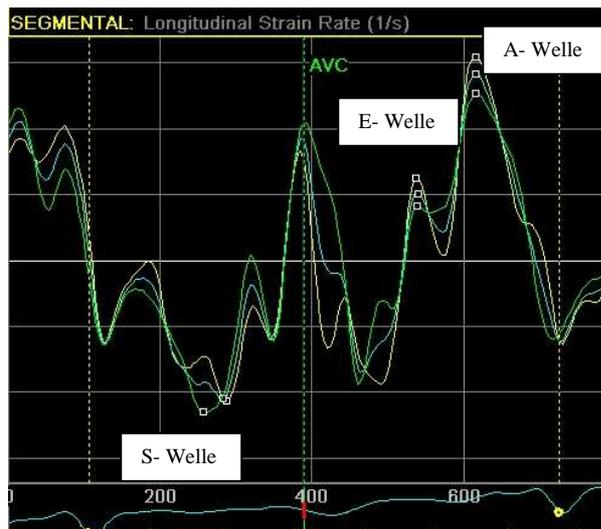


Abb.12: Darstellung des typischen Kurvenverlaufs der Strain- Rate mit negativer S- Welle und positiver E- bzw. A- Welle.

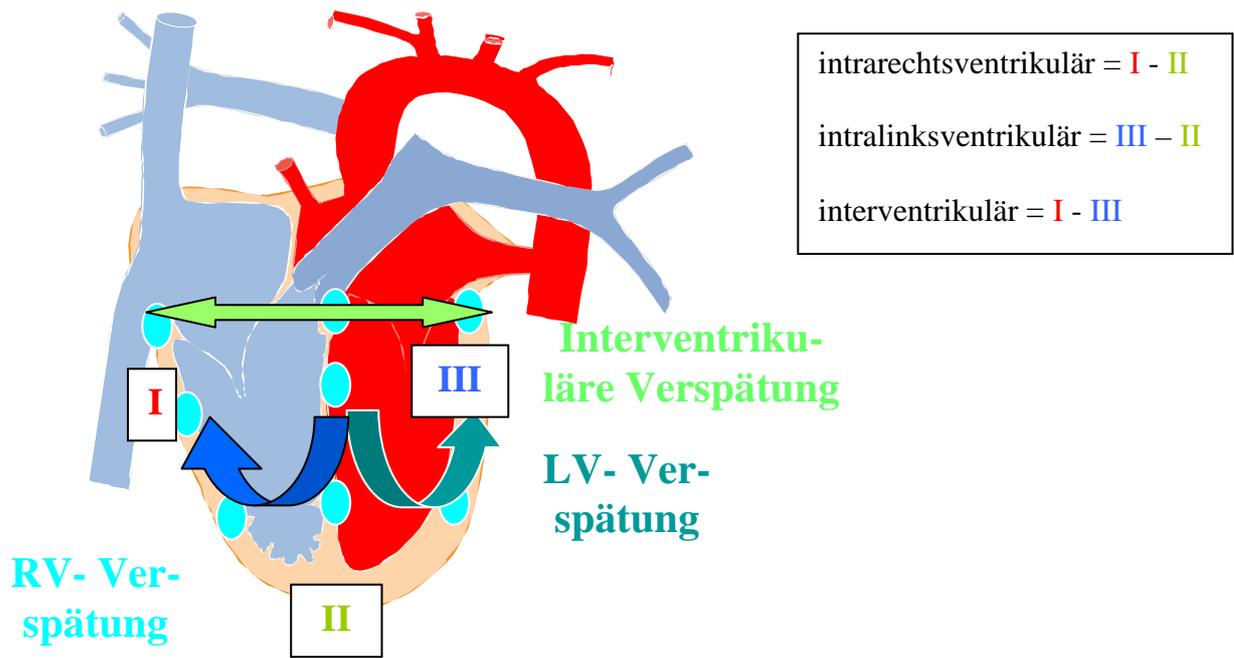
Zu jedem der oben aufgeführten Werte wurde des Weiteren das Zeitintervall, gemessen ab der R- Zacke des QRS- Komplexes, angegeben und entsprechende „Mean- Werte“, bezogen auf die gesamte Wand, berechnet (z.B. „SrL time to Peak A mean“ = Durchschnittszeitintervall aus dem basalen, dem mittleren und dem apikalen Zeitintervall bis zum Peak A der SrL in der freien Wand des RV).

Um den Zeitpunkt der Endsystole, das heißt den AK- Klappenschluss, genau festlegen zu können, wurde zuvor im Standbild der Aortenklappen- (AK-) Dopplerkurve das Zeitintervall von der R- Zacke bis zum Klappenschluss gemessen und anhand dieses Zeitintervalls der Zeitpunkt des Klappenschlusses in der 2D- Strain- Kurve erfasst.

Analyse dyssynchroner myokardialer Kontraktilität bei Eisenmenger- Patienten:

Die exakte Erfassung der Zeitpunkte der entsprechenden Peaks ermöglichte es nun systolische oder diastolische Verspätungen (Delays) zwischen rechter, linker Wand und dem IVS zu berechnen:

Dabei wurde für jeden Peak ein intraventrikulärer Delay im rechten Ventrikel durch Subtraktion des entsprechenden Zeitintervalls der elektromechanischen Kopplung (Beginn der Q- Zacke bis zur maximalen Deformation) im Septum von dem zugehörigen in der freien Wand des RV berechnet. In Analogie hierzu wurde ein intralinksventrikulärer Delay aus Subtraktion der Zeitintervalle im Septum von denen in der freien Wand des LV berechnet, sowie ein interventrikulärer Delay durch Subtraktion entsprechender Zeitintervalle der freien Wand des LV von denen der freien Wand des RV [Abb.13].



I, II, III entsprechen jeweils den Zeitintervallen bis zu gleichen Messparameter (z. B. maximale systolische Geschwindigkeit) im gleichen Segment in unterschiedlichen Herzwänden

Abb.13: Veranschaulichung der Berechnung der Delays im RV und LV.

7. Statistik

Die Erfassung der Messwerte erfolgte mit dem Softwareprogramm MS Excel, die statistische Aufarbeitung mit SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Neben einer deskriptiven Analyse der Daten wurde der Mann-Whitney- Test als nicht- parametrischer Vergleichstest für nicht- gepaarte Gruppen angewandt, um gleichnamige Variablen zwischen zwei Gruppen zu vergleichen. Mit Hilfe des Wilcoxon- Tests als nicht- parametrischem Test für gepaarte Stichproben konnte innerhalb einer Gruppe anhand gleichnamiger Variablen der Therapieverlauf analysiert werden.

Das Signifikanzniveau wurde auf fünf Prozent ($p < 0,05$) festgesetzt.

Die biometrische Bearbeitung der Studie hinsichtlich Studiendesign, biometrischer Vorgaben und späterer statistischer Auswertungen erfolgte am Institut für Biometrie und medizinische Informatik der Otto- von- Guericke- Universität Magdeburg (Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Johannes Bernarding, Dipl.-Ök. Brigitte Peters).

8. Ergebnisse

8.1 Analyse des Verlaufs der Bosentan- Therapie über 24 Wochen und Vergleich der Myokardfunktion zwischen PHT- Patienten und gesunden Probanden vor und nach 24- wöchiger Bosentan- Therapie

Das wesentliche Anliegen der vorliegenden Arbeit ist, wie bereits in der Einleitung oder der Zielsetzung erläutert:

- 1.) Der Vergleich der Myokardfunktion von Patienten mit Eisenmenger- Syndrom mit der von 33 gesunden Probanden mittels 2D- Strain.
- 2.) Die Evaluation der Auswirkungen der Bosentan- Therapie auf die regionale (longitudinaler Strain, Strain- Rate) und globale Myokardfunktion (Geschwindigkeit, longitudinales und transverses Displacement) im Kontext mit Veränderungen klinischer (6- Minuten- Gehtest) und biochemischer Parameter (proBNP).
- 3.) Die Ermittlung der Wertigkeit der im LV und im RV erhobenen 2D- Strain- Parameter durch den Vergleich mit anderen Messparametern der kardialen Leistung (Standarddecho, MRT).

In diesem Bestreben werden nun in einem ersten Schritt, neben der Erfassung der Absolutwerte der zuvor genannten regionalen und globalen Parameter, die Messwerte der ersten Visite vor Therapiebeginn mit denen nach vier- wöchiger Bosentan- Gabe und denen der Abschlussuntersuchung nach 24- wöchiger Therapie mit Hilfe des Wilcoxon- Tests für verbundene Stichproben verglichen.

Dann sollen die Messwerte vor beziehungsweise nach der 24- wöchigen Bosentan- Therapie mit Hilfe des Mann- Whitney- Tests für unverbundene Stichproben mit dem Kontrollkollektiv, bestehend aus 24 männlichen und 9 weiblichen gesunden Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von 16,5 +/- 7,1 Jahren (6- 31 Jahre), verglichen werden.

| gemessener Parameter, Segment | | Vergleich vor Therapie | | | Vergleich nach Therapie | | |
|-------------------------------|---|------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------|
| | | freie Wand des RV | interventrikuläres Septum | freie Wand des LV | freie Wand des RV | interventrikuläres Septum | Freie Wand des LV |
| globaler SL, Mean- Wert | P | < 0,001 | < 0,001 | 0,018 | < 0,001 | < 0,001 | n.s. |
| systolischer SL, Mean- Wert | P | < 0,001 | < 0,001 | 0,008 | < 0,001 | < 0,001 | n.s. |
| systolisches DL, basal | P | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | 0,003 |
| systolische SrL, basal | P | < 0,001 | < 0,001 | n.s. | < 0,001 | < 0,001 | n.s. |
| systolische SrL, mittig | P | < 0,001 | < 0,001 | n.s. | < 0,001 | < 0,001 | n.s. |
| systolische SrL, apikal | P | 0,011 | < 0,001 | 0,024 | 0,006 | 0,002 | n.s. |
| frühdiastrische SrL, basal | P | < 0,001 | < 0,001 | n.s. | < 0,001 | 0,002 | n.s. |
| frühdiastrische SrL, mittig | P | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | 0,001 |
| frühdiastrische SrL, apikal | P | 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | 0,003 | < 0,001 | < 0,001 |
| spätdiastrische SrL, basal | P | n.s. | n.s. | 0,001 | n.s. | n.s. | 0,005 |
| spätdiastrische SrL, mittig | P | n.s. | n.s. | < 0,001 | n.s. | n.s. | 0,011 |
| spätdiastrische SrL, apikal | P | n.s. | n.s. | 0,001 | n.s. | n.s. | n.s. |

Tab.4: Darstellung signifikanter Unterschiede der Myokardfunktion zwischen gesunden Probanden und PHT-Patienten vor und nach 24- wöchiger Bosentan Therapie. Weitere Details: siehe Anhang 1. (SL: longitudinaler Strain, DL: longitudinales Displacement, VL: longitudinale Velocity, SrL: Strain- Rate, n.s.: nicht signifikant)

linker Ventrikel

In der freien Wand des linken Ventrikels zeigt sich unter der Bosentan- Therapie eine Verbesserung des systolischen und globalen *longitudinalen Strains* [Abb.14].

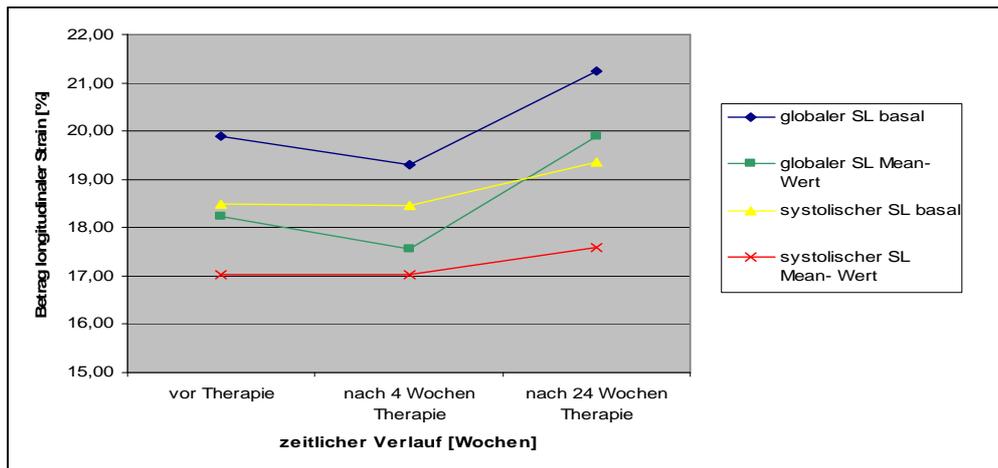


Abb.14: Verbesserung des systolischen und globalen longitudinalen Strains in der freien Wand des LV unter Bosentan- Therapie. (Mittelwert)

Die Verbesserung des systolischen *SL* nach Therapie ist im basalen Wandsegment ($p = 0,019$) und im Mittelwert der gesamten Wand ($p = 0,025$) signifikant. Die *SL*- Werte der Patienten unterscheiden sich vor der Therapie von denen der gesunden Probanden mit Ausnahme des basalen Segmentes signifikant. Nach der Therapie sind diese Unterschiede in keinem der analysierten Myokardabschnitte signifikant [Tab.4].

Auch die Werte der systolischen *Strain-Rate* verbessern sich während der Bosentan- Therapie deutlich im Vergleich mit den Werten vor Therapie. Sie unterscheiden sich nach Therapie nicht mehr signifikant von den Werten gesunder Probanden [Tab.4]. Exemplarisch ist auf die Steigerung der *SrL* im mittleren Wandsegment von $-1,29 \pm 0,58 \text{ s}^{-1}$ auf $-1,46 \pm 0,75 \text{ s}^{-1}$ im Vergleich zu $-1,34 \pm 0,37 \text{ s}^{-1}$ bei Gesunden zu verweisen.

Die Verbesserung der diastolischen Funktion in der freien Wand des LV fällt weniger deutlich aus und betrifft lediglich die globale Myokardfunktion, was anhand der Analyse von E- und A-Welle der *Geschwindigkeit* erkennbar wird [Abb.15]. Die nachfolgende Grafik veranschaulicht eine signifikante Zunahme der frühdiastolischen *Geschwindigkeit* ($p = 0,034$) in der freien LV-Wand von $-6,23 \pm 3,1 \text{ m/s}$ auf $-7,01 \pm 2,73 \text{ m/s}$ binnen der ersten vier Wochen. Dennoch unterscheidet sich die frühdiastolische *VL* nach der Therapie noch immer signifikant von der der gesunden Probanden [Tab.4].

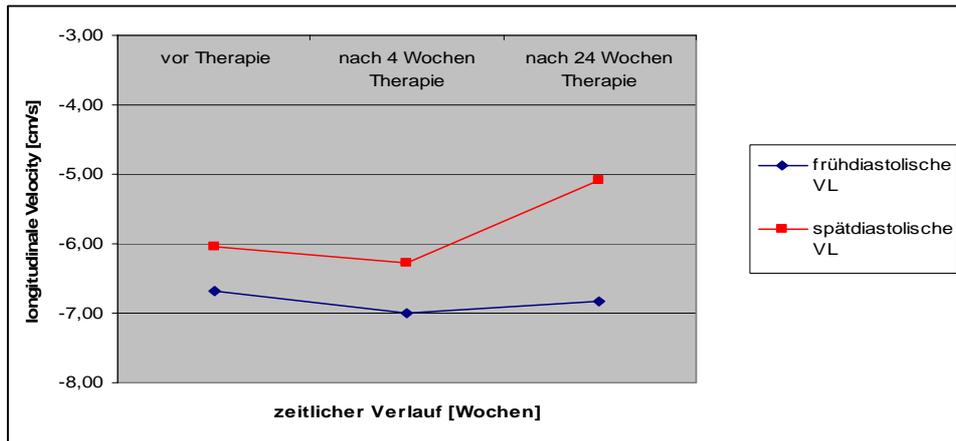


Abb.15: Darstellung der Veränderung der frühdiaastolischen und spätdiaastolischen Geschwindigkeit in der freien Wand des LV unter Bosentan- Therapie. (Mittelwert)

Es kann also im Vergleich mit den Werten vor Therapie zusammengefasst werden, dass, verglichen mit gesunden Probanden, die PHT- Patienten von der Bosentan- Therapie insbesondere aufgrund der Verbesserung der systolischen LV- Myokardfunktion profitieren.

Interventrikuläres Septum

Ähnlich wie in der freien LV- Wand kann auch im interventrikulären Septum eine Funktionsverbesserung des Myokards in der Systole verzeichnet werden. Der systolische *longitudinale Strain* im IVS von Patienten, in deren Aufnahmen kein an der Klappenebene gelegener VSD angeschnitten ist, nimmt schon in den ersten vier Therapiewochen signifikant zu ($p = 0,019$) [Abb.16].

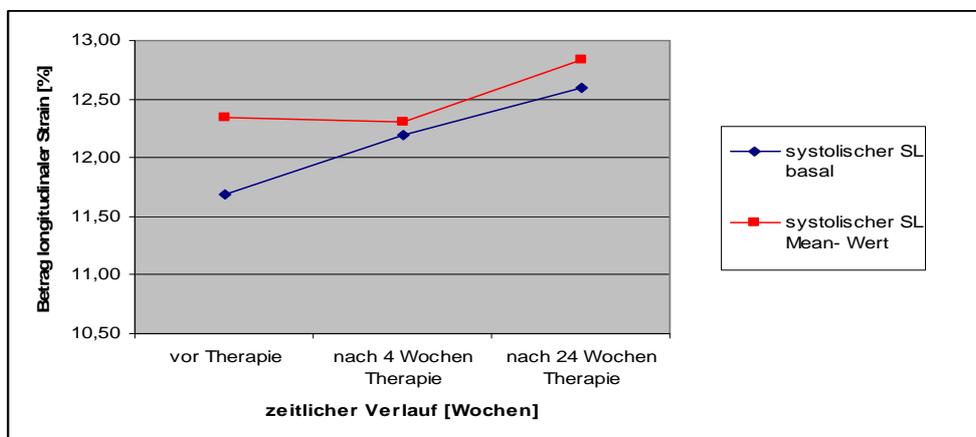


Abb.16: Verbesserung des systolischen longitudinalen Strains im IVS unter Bosentan- Therapie. (Mittelwert)

Dennoch unterscheiden sich die im Septum gemessenen *Strain*- Werte auch nach 24 Wochen noch signifikant von dem bei gesunden Probanden gemessenen systolischen und globalen *SL* [Tab.4].

Das systolische *longitudinale Displacement* hat schon nach vier Wochen signifikant zugenommen im basalen Wandsegment ($p = 0,019$) und im Mittelwert der gesamten Wand ($p = 0,039$) [Abb.17]. Dies weist auf eine Verbesserung der globalen systolischen Funktion des IVS hin. Aber auch das *DL* unterscheidet sich nach 24 Wochen noch signifikant von dem der gesunden Probanden [Tab.4].

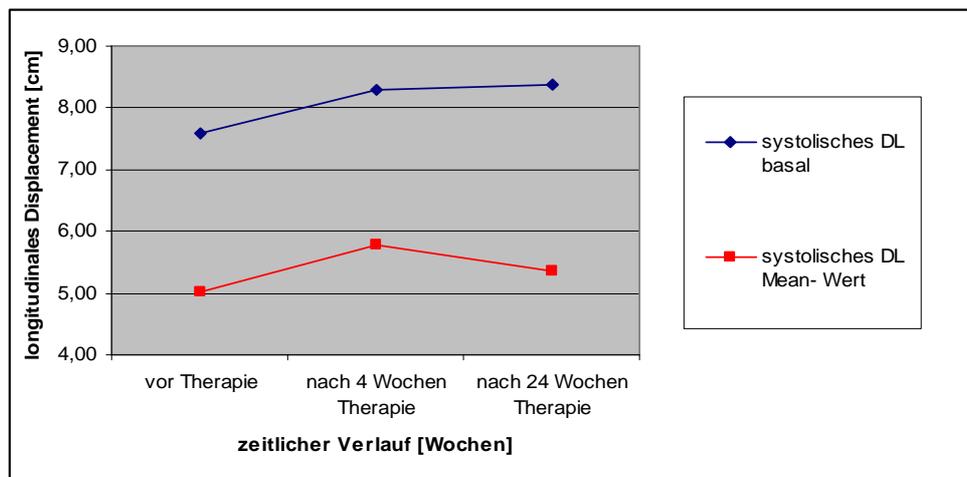


Abb. 17: Darstellung der Veränderung des systolischen longitudinalen Displacements im IVS unter Bosentan- Therapie. (Mittelwert)

Die diastolische Funktion des IVS, soweit anhand der Parameter *Strain- Rate* und *Geschwindigkeit* zu beurteilen, hat sich unter der Bosentan- Therapie, zumindest während der 24- wöchigen Beobachtungszeit, nicht wesentlich verbessert. Wie zu Beginn der Studie unterscheidet sich die regionale und globale diastolische Septumfunktion noch immer signifikant von der der gesunden Probanden [Tab.4].

Rechter Ventrikel

Auch in der freien Wand des rechten Ventrikels lässt sich unter der Bosentan- Therapie eine Verbesserung der systolischen Myokardfunktion verzeichnen. Der globale *longitudinale Strain* erhöht sich während der 24- wöchigen Bosentan- Therapie insbesondere im mittleren Wandsegment signifikant ($p = 0,002$). Auch der systolische *SL* verbessert in der freien RV- Wand deutlich ($p = 0,006$) [Abb.18]. Dennoch ist der *SL* in der freien Wand des RV, im

Gegensatz zu dem des LV, in allen Segmenten signifikant niedriger als vergleichbare regionale Parameter bei Gesunden ($p < 0,001$) [Tab.4].

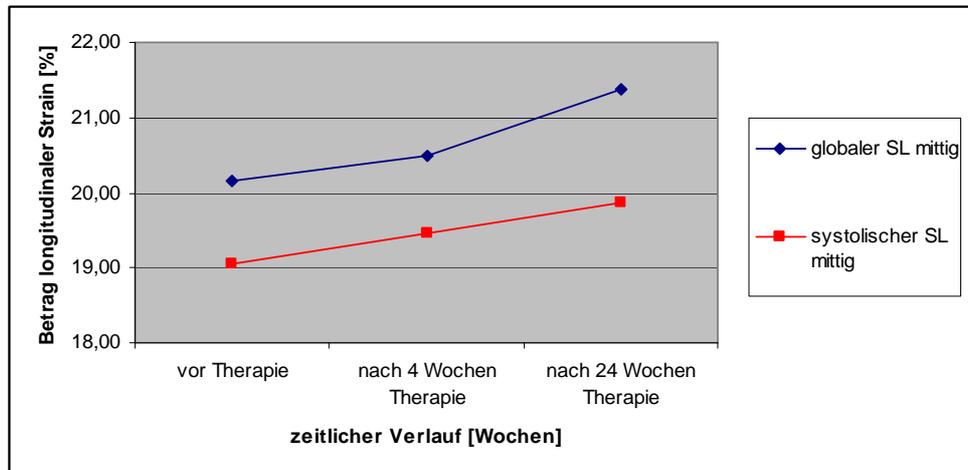


Abb.18: Verbesserung des systolischen und globalen longitudinalen Strains in der freien Wand des RV unter Bosentan- Therapie. (Mittelwert)

Das systolische *longitudinale Displacement* verbessert sich im RV in allen analysierten Wandabschnitten schon binnen der ersten vier Wochen signifikant (basal: $p = 0,004$; mittig: $p = 0,001$; apikal: $p = 0,023$).

Die diastolische *Geschwindigkeit* und *Strain- Rate* im RV ist nach der 24- wöchigen Therapie nicht signifikant verändert.

8.2 Einfluss der Bosentan- Therapie auf hämodynamische und funktionelle kardiale Parameter

8.2.1 Ventrikelfunktion (echokardiografisch ermittelte EF nach Simpson)

Die Ejektionsfraktion des rechten und linken Ventrikels zeigt bereits nach 24 Wochen Bosentan- Gabe eine Steigerung [Abb.19].

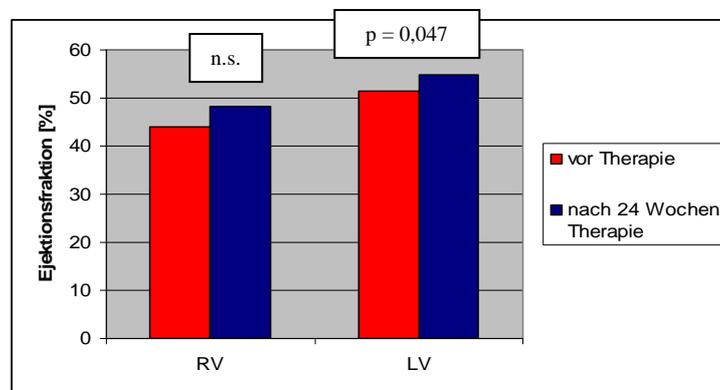


Abb.19: Zunahme der Ejektionsfraktion von rechtem und linkem Ventrikel unter Bosentan- Therapie.
(Mittelwert)
(**RV**: rechter Ventrikel, **LV**: linker Ventrikel)

8.2.2 6- Minuten Gehstrecke

Klinisch manifestiert sich die zuvor beschriebene Verbesserung der Ventrikelfunktion in einer zunehmenden Belastbarkeit der Patienten. Die durchschnittlich zurückgelegte Gehstrecke im 6-Minuten- Gehtest steigt von 373 m auf 452 m signifikant an ($R = 0,713$; $p < 0,001$) [Abb.20].

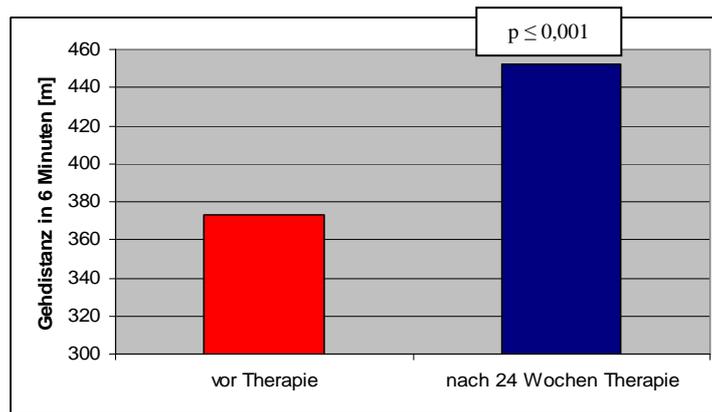


Abb.20: Zunahme der Gehstrecke im 6- Minuten- Gehtest unter Bosentan- Therapie. (Mittelwert)

8.2.3 Invasiv bestimmte hämodynamische Parameter

Die folgenden beiden Grafiken dienen der Veranschaulichung der invasiv bestimmten systolischen und diastolischen Drücke in beiden Ventrikeln, beiden Vorhöfen und dem Pulmonalarterienstamm. Dargestellt sind jeweils die ermittelten Druckwerte der 33 PHT-Patienten vor Beginn der Therapie sowie nach Abschluss der 24- wöchigen Bosentan- Gabe [Abb.21, 22].

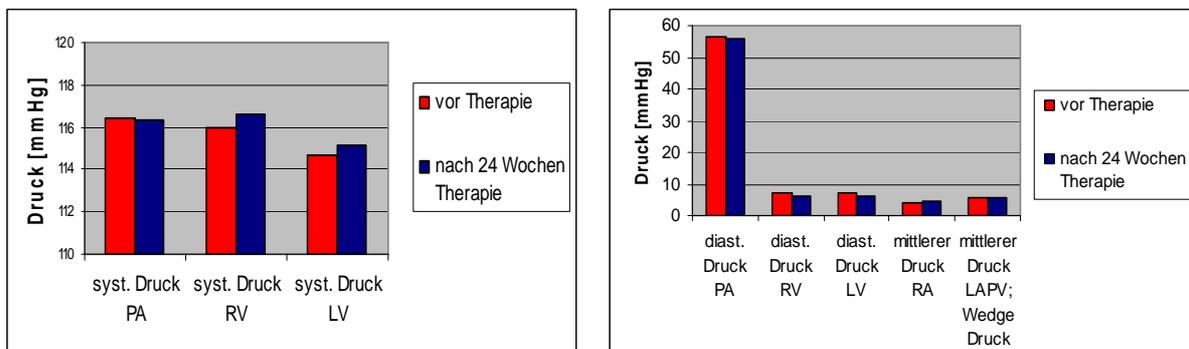


Abb.21, 22: Darstellung der Veränderung der invasiv ermittelten Druckwerte unter Bosentan- Therapie. (Mittelwert)

(**PA**: Stamm der Pulmonalarterie, **RV**: rechter Ventrikel, **LV**: linker Ventrikel, **RA**: rechter Vorhof
LAPV: Pulmonalvene, linker Vorhof)

Es fällt auf, dass die Druckwerte, im Gegensatz zu funktionellen und biochemischen Parametern, während der Therapie nahezu unverändert hoch bleiben. Lediglich die diastolischen Drücke, sowohl diejenigen der beiden Ventrikel als auch der diastolische Druck im Stamm der Pulmonalarterie, haben geringfügig abgenommen.

8.2.4 Biochemische Parameter: proBNP

Die Höhe des pro- BNP- Spiegels sinkt unter der 24- wöchigen Bosentan- Medikation signifikant von durchschnittlich 2486,29 pg/ml um mehr als 32 % auf 1432,92 pg/ml [Abb.23].

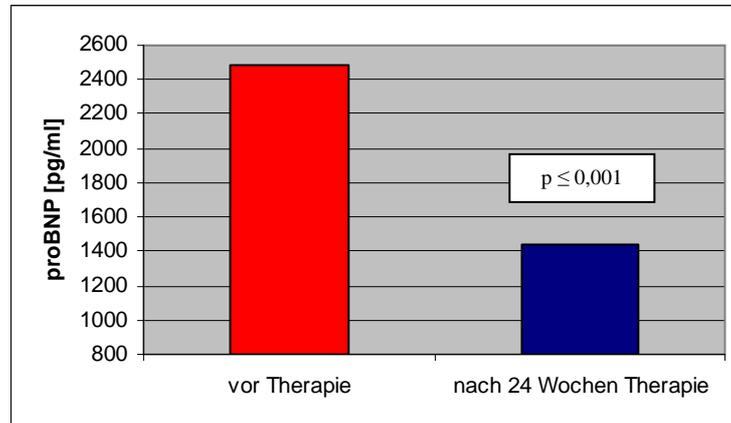


Abb.23: Abnahme des biochemischen Markers pro- BNP unter Bosentan- Therapie. (Mittelwert)

8.3 Einfluss der Bosentan- Therapie auf die intraventrikulären Delays, Korrelation zwischen intraventrikulären Delays und Standardecho-Parametern

8.3.1 Intraventrikuläre Delays des systolischen longitudinalen Strains im rechten Ventrikel von Patienten und gesunden Probanden im Vergleich

Bei dem intraventrikulären Delay des systolischen *longitudinalen Strains* im rechten Ventrikel lässt sich innerhalb der Kontrollgruppe ein Mittelwert von 7 ms errechnen, range -17,4 ms – 31,4 ms. Innerhalb der Kontrollgruppe liegen die Delays von fünf gesunden Probanden (15,15 %) außerhalb der zweifachen Standardabweichung (= 24,4 ms) [Abb.24].

Der durchschnittliche intraventrikuläre Delay des systolischen *longitudinalen Strains* im rechten Ventrikel verbessert sich bei den Patienten von 28,1 +/- 46 ms vor der Therapie [Abb. 24] auf 14,46 +/- 31 ms nach der Therapie. Vor der Therapie liegen die Delays von zehn der 29 analysierten Patienten (34,5 %) oberhalb der zweifachen Standardabweichung des Kontrollkollektivs [Abb.24].

Nach Abschluss der Therapie liegen die Delays von acht der 23 erfassten Patienten (34,8 %) außerhalb der zweifachen Standardabweichung des Kontrollkollektivs.

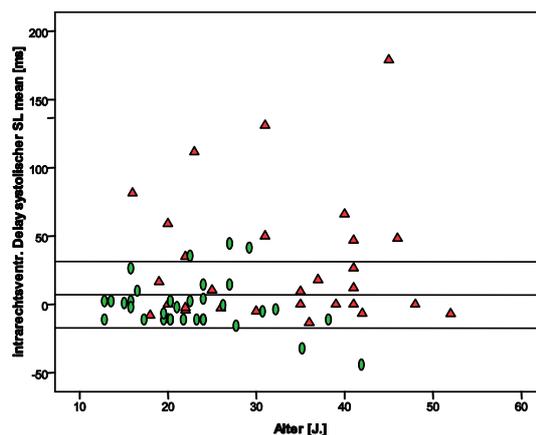


Abb.24: Vergleich der Delays des systolischen longitudinalen Strains im rechten Ventrikel zwischen gesunden Probanden und PHT- Patienten vor der Bosentan- Therapie.
(grüne Kreise: gesunde Probanden, rote Dreiecke: PHT- Patienten)

8.3.2 Korrelation von intraventrikulären Delays im rechten Ventrikel mit Standarddecho-Parametern

Der intraventrikuläre Delay des systolischen *longitudinalen Strains* korreliert im Mittelwert der gesamten freien RV- Wand signifikant mit der *endsystolischen Fläche* des RV ($R = 0,412$; $p = 0,029$) und noch deutlicher mit dessen *enddiastolischer Fläche* ($R = 0,463$; $p = 0,015$) [Tab.5].

Basal korreliert der Delay des systolischen *longitudinalen Strains* mit der *Trikuspidalklappen-Ringbewegung (TAPSE)* ($R = -0,742$; $p = 0,009$) [Tab.5].

Die basalen ($R = -0,740$; $p = 0,009$) und in Wand- beziehungsweise Septummitte gemessenen Delays des systolischen *longitudinalen Displacements* ($R = -0,479$; $p = 0,024$) sowie die Delays des systolischen *transversen Displacements* in mittleren Segmenten ($R = 0,624$; $p = 0,002$) und im Mean- Wert ($0,569$; $p = 0,006$) stehen ebenfalls in signifikantem Zusammenhang mit der *TAPSE* [Tab.5].

| gemessener Parameter, Segment | Planimetrie rechter Ventrikel | | | Ringbewegung der Trikuspidalklappe (M-mode) |
|--|-------------------------------|------------------------------|-------|--|
| | diastolische Fläche des RV | Systolische Fläche des RV | | |
| Delay des systolischen SL, basal | Korrelation nach Pearson | | | -0,742 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | 0,009 |
| | N | | | 11 |
| Delay des systolischen SL, mittig | Korrelation nach Pearson | 0,442 | 0,374 | |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,021 | 0,050 | n.s. |
| | N | 27 | 28 | |
| Delay des systolischen SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,463 | 0,412 | |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,015 | 0,029 | n.s. |
| | N | 27 | 28 | |
| Delay des systolischen DL, basal | Korrelation nach Pearson | | | -0,740 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | 0,009 |
| | N | | | 11 |
| Delay des systolischen DL, mittig | Korrelation nach Pearson | | | -0,479 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | 0,024 |
| | N | | | 22 |
| Delay des systolischen DT, mittig | Korrelation nach Pearson | | 0,131 | 0,624 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | 0,507 | 0,002 |
| | N | | 28 | 22 |
| Delay des systolischen DT, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | 0,569 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | 0,006 |
| | N | | | 22 |

Tab.5: Darstellung der Korrelation der intrarechtsventrikulären Delays mit planimetrischen Eigenschaften des rechten Ventrikels. Weitere Details: siehe Anhang 2

(SL: longitudinaler Strain, DL: longitudinales Displacement, DT: transverses Displacement, VL: longitudinale Velocity, SrL: Strain- Rate, n.s.: nicht signifikant)

8.3.3 Intraventrikuläre Delays des systolischen longitudinalen Strains im linken Ventrikel von Patienten und gesunden Probanden im Vergleich

Bei dem Delay des systolischen *longitudinalen Strains* im linken Ventrikel lässt sich innerhalb der Kontrollgruppe ein Mittelwert von 7,5 ms errechnen, range -20,7 ms – 35,7 ms. Innerhalb der Kontrollgruppe liegt der Delay von nur einem gesunden Probanden (3,03 %) oberhalb der zweifachen Standardabweichung (= 28,2 ms) [Abb.25].

Der durchschnittliche intraventrikuläre Delay des systolischen *longitudinalen Strains* im linken Ventrikel verbessert sich bei den Patienten von 17,5 +/- 45 ms vor der Therapie [Abb. 25] auf 9,37 +/- 31 ms nach der Therapie. Vor der Therapie liegen die Delays von sieben Patienten (24,1 %) außerhalb der zweifachen Standardabweichung des Kontrollkollektivs [Abb.25]. Nach der Bosentan- Therapie liegen die Delays von drei der 22 erfassten Patienten (13,6 %) außerhalb der zweifachen Standardabweichung des Kontrollkollektivs.

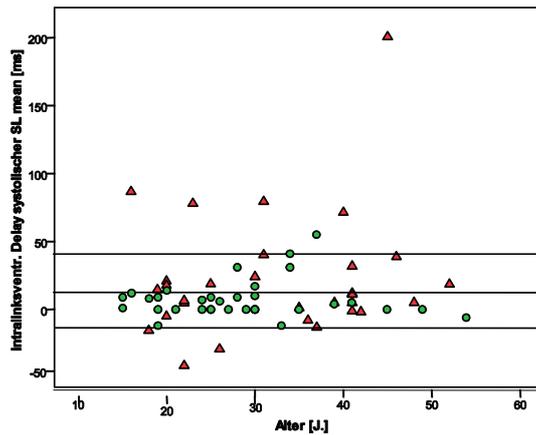


Abb. 25: Vergleich der Delays des systolischen longitudinalen Strains im linken Ventrikel zwischen gesunden Probanden und PHT- Patienten vor der Bosentan- Therapie.
(grüne Kreise: gesunde Probanden, rote Dreiecke: PHT- Patienten)

8.4 Einfluss der Bosentan- Therapie auf die interventrikulären Delays

Unter der Bosentan- Therapie lässt sich auch eine Abnahme der systolischen interventrikulären Delays, das heißt der Kontraktionsverzögerungen zwischen der freien Wand des rechten Ventrikels und der des linken Ventrikels, verzeichnen. Wie schon zuvor bei der Auswertung der intraventrikulären Delays aufgefallen ist, wird insbesondere die systolische Myokardfunktion synchronisiert. Diastolisch zeigt sich keine eindeutige Tendenz hinsichtlich einer Reduktion der Delays.

Der Delay der systolischen *Geschwindigkeit* sinkt von 36 +/- 69 ms vor der Bosentan- Therapie auf 21 +/- 96 ms nach Abschluss der Therapie. Es unterscheidet sich somit von dem in vorausgehenden Arbeiten ermittelten interventrikulären Delay von gesunden Normalpersonen (20 ms) nur noch unwesentlich [Abb.26].

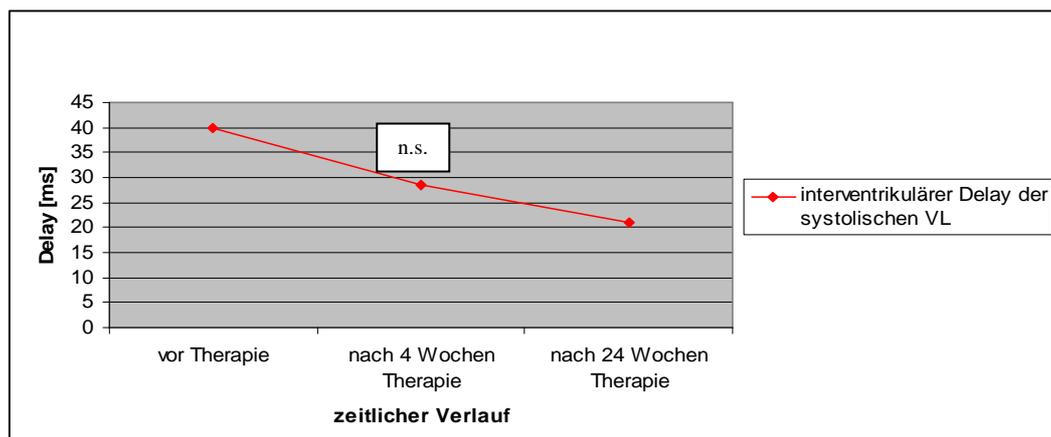


Abb.26: Abnahme des interventrikulären Delays der systolischen Geschwindigkeit unter Bosentan- Therapie. (Mittelwert)

Wie die nachfolgende Grafik [Abb.27] verdeutlicht, kann der Rückgang der systolischen Delays auch anhand der *Strain- Rate* verfolgt werden. Somit wird erkennbar, dass auch regional, also zwischen den einzelnen Wandabschnitten der freien rechtsventrikulären und linksventrikulären Wände, während der Therapie eine zunehmende Synchronisation erfolgt.

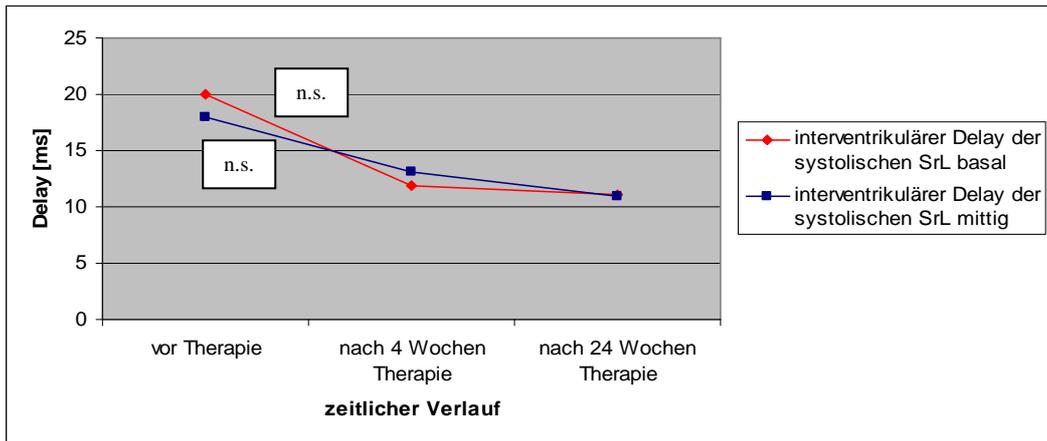


Abb. 27: Abnahme der interventrikulären Delays der systolischen Strain- Rate im basalen und mittleren Segment unter Bosentan- Therapie. (Mittelwert)

8.5 Zusammenhang zwischen 2D- Strain- Parametern und herkömmlichen funktionellen, hämodynamischen und biochemischen Parametern

8.5.1 Korrelation zwischen 2D- Strain- und Standardecho- Parametern

Rechter Ventrikel

In der freien Wand des rechten Ventrikels bestehen signifikante Korrelationen des *longitudinalen Strains* mit der *Trikuspidalklappen- Ringbewegung (TAPSE)*: global ($R = -0,465$; $p = 0,025$) und endsystolisch ($R = -0,454$; $p = 0,029$) [Tab.6]. Des Weiteren korreliert die systolische *Strain- Rate* signifikant mit der *TAPSE* ($R = -0,509$; $p = 0,013$) [Tab.6].

Die systolische *Geschwindigkeit* korreliert in der freien RV- Wand mit der *endsystolischen Ventrikelfläche* ($R = -0,418$; $p = 0,027$), die spätdiastolische *Geschwindigkeit* mit der *Fractional Area Change* des RV (*RV- FAC*) ($R = -0,544$; $p = 0,02$) [Tab.6].

| gemessener Parameter, Segment | | diastolische Fläche des RV | systolische Fläche des RV | Fractional Area Change des RV | Ringbewegung der Trikuspidalklappe (M-mode) |
|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|---|
| globaler SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | | -0,465 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | n.s. | 0,025 |
| | N | | | | 23 |
| endsystolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | | -0,454 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | n.s. | 0,029 |
| | N | | | | 23 |
| systolische VL | Korrelation nach Pearson | | -0,418 | | |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | 0,027 | n.s. | n.s. |
| | N | | 28 | | |
| spätdiastolische VL | Korrelation nach Pearson | | | -0,544 | |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | 0,020 | n.s. |
| | N | | | 18 | |
| systolische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | | -0,509 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | n.s. | 0,013 |
| | N | | | | 23 |

Tab.6: Darstellung der Korrelation von 2D- Strain Parametern der freien Wand des rechten Ventrikels mit planimetrischen Eigenschaften des RV. Weitere Details: siehe Anhang 3.
(SL: longitudinaler Strain, VL: longitudinale Velocity, SrL: Strain- Rate, n.s.: nicht signifikant)

Interventrikuläres Septum

Im Septum korreliert der *longitudinale Strain* (global, systolisch und endsystolisch) signifikant mit der *enddiastolischen (RVd)* ($R \geq 0,556$; $p \leq 0,003$) und *endsystolischen Fläche des RV (RVs)* ($R \geq 0,431$; $p \leq 0,022$) [Tab.7].

Außerdem korrelieren die frühdiastolische ($R = 0,496$; $p = 0,02$) und spätdiastolische *Geschwindigkeit* ($R = 0,476$; $p = 0,022$) im IVS sowie die früh- ($R = -0,548$; $p = 0,003$) und spätdiastolische *Strain- Rate* ($R = -0,474$; $p = 0,014$) mit der *enddiastolischen Fläche des RV* [Tab.7].

| gemessener Parameter, Segment | | diastolische Fläche des RV | systolische Fläche des RV |
|------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| globaler SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,556 | 0,431 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,003 | 0,022 |
| | N | 27 | 28 |
| systolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,602 | 0,467 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,001 | 0,012 |
| | N | 27 | 28 |
| endsystolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,625 | 0,498 |
| | Signifikanz (2- seitig) | <0,001 | 0,007 |
| | N | 27 | 28 |
| frühdiastrische VL | Korrelation nach Pearson | 0,446 | |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,020 | n.s. |
| | N | 27 | |
| spätdiastrische VL | Korrelation nach Pearson | 0,476 | 0,416 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,022 | 0,043 |
| | N | 23 | 24 |
| frühdiastrische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | -0,548 | |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,003 | n.s. |
| | N | 27 | |
| spätdiastrische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | -0,474 | |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,014 | n.s. |
| | N | 26 | |

Tab.7: Darstellung der Korrelation von 2D- Strain Parametern des interventrikulären Septums mit der enddiastolischen und der endsystolischen Fläche des RV.

Weitere Details: siehe Anhang.

(SL: longitudinaler Strain, VL: longitudinale Velocity, SrL: Strain- Rate, n.s.: nicht signifikant)

Linker Ventrikel

Der globale ($R = -0,488$; $p = 0,021$), systolische ($R = -0,438$; $p = 0,041$) und endsystolische *longitudinale Strain* ($R = -0,416$; $p = 0,054$) korreliert mit der *Mitralklappen- (MK-) Ringbewegung* (Tab.5). Außerdem besteht eine signifikante Korrelation zwischen der systolischen ($R = 0,753$; $p < 0,001$) beziehungsweise frühdiastrischen *Geschwindigkeit* ($R = -0,678$; $p = 0,001$) sowie der systolischen ($R = -0,457$; $p = 0,033$) und frühdiastrischen *Strain-Rate* ($R = 0,546$; $p = 0,009$) und der *MK- Ringbewegung* [Tab.8].

| gemessener Parameter, Segment | | diastolische Fläche des RV | Geschätzter Druck des RV | Ringbewegung der Mitralklappe (M- mode) |
|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|---|
| globaler SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | -0,488 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | 0,021 |
| | N | | | 22 |
| systolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | -0,438 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | 0,041 |
| | N | | | 22 |
| endsystolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | -0,416 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | 0,054 |
| | N | | | 22 |
| systolische VL | Korrelation nach Pearson | | | 0,753 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | <0,001 |
| | N | | | 22 |
| frühdiaastolische VL | Korrelation nach Pearson | | | -0,678 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | 0,001 |
| | N | | | 22 |
| systolische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | -0,457 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | 0,033 |
| | N | | | 22 |
| frühdiaastolische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | 0,546 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | 0,009 |
| | N | | | 22 |

Tab.8: Darstellung der Korrelation von 2D- Strain Parametern der freien Wand des linken Ventrikels mit der enddiastolischen Fläche und dem geschätzten Druck des RV sowie dem Ausmaß der MK-Ringbewegung. Weitere Details: siehe Anhang 5.
(SL: longitudinaler Strain, VL: longitudinale Velocity, SrL: Strain- Rate, n.s.: nicht signifikant)

8.5.2 proBNP

8.5.2.1 Korrelation zwischen 2D- Strain Parametern und der Höhe des proBNP- Spiegels

Rechter Ventrikel

Eine signifikante Korrelation zeigt sich in der freien Wand des RV zwischen der Höhe des *proBNP- Spiegels* und sowohl dem globalen ($R \geq 0,456$; $p \leq 0,015$), als auch dem systolischen ($R \geq 0,378$; $p \leq 0,047$) und endsystolischen ($R \geq 0,479$; $p \leq 0,010$) *longitudinalen Strain* – in allen drei Wandsegmenten und dem Mean- Wert. Des Weiteren besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des *proBNP- Spiegels* und der maximalen systolischen ($R = -0,661$; $p \leq 0,001$) und spätdiastolischen *Geschwindigkeit* ($R = 0,538$; $p = 0,010$) sowie der maximalen systolischen ($p \leq 0,002$) und spätdiastolischen *Strain- Rate* ($p \leq 0,028$).

Interventrikuläres Septum

Auch im IVS korrelieren signifikant positiv mit der Höhe des *proBNP- Spiegels* der globale, systolische und endsystolische *longitudinale Strain* im mittleren ($R \geq 0,401$; $p \leq 0,031$) und apikalen Segment ($R \geq 0,391$; $p \leq 0,036$) sowie im Mean- Wert ($R \geq 0,398$; $p \leq 0,032$).

Die systolische ($R = -0,417$; $p = 0,024$) sowie spätdiastolische *Geschwindigkeit* ($R = 0,413$; $p = 0,036$) und die frühdiastolische ($R = -0,427$; $p = 0,021$) beziehungsweise spätdiastolische *Strain- Rate* im mittleren IVS- Segment ($R = -0,518$; $p = 0,005$) und im Mean- Wert ($R = -0,417$; $p = 0,024$ beziehungsweise $R = -0,512$; $p = 0,005$) stehen ebenfalls in signifikantem Zusammenhang mit der Höhe des *proBNP- Spiegels*.

Linker Ventrikel

In der gesamten freien Wand des LV korrelieren signifikant mit der Höhe des *proBNP- Spiegels* sowohl der *longitudinale Strain* (global, systolisch, endsystolisch) ($R \geq 0,475$; $p \leq 0,011$) als auch die systolische ($R \geq 0,699$; $p \leq 0,001$) und frühdiastolische ($R \leq -0,413$; $p \leq 0,019$) *Strain- Rate*. Die A- Welle der *Strain- Rate* korreliert im LV im Gegensatz zum RV und dem IVS nicht signifikant mit der Höhe des *proBNP- Spiegels*.

8.5.2.2 Korrelation zwischen Standarddecho- Parametern und der Höhe des proBNP-Spiegels

Es besteht bei keinem der gemessenen Standarddecho- Parameter eine signifikante Korrelation zur Höhe des *proBNP- Spiegel*:

- *diastolische Fläche des RV (RVd)*
- *systolische Fläche des RV (RVs)*
- *Ejektionsfraktion des RV (RV- EF)*
- *Trikuspidalklappen- (Tk-) Ringbewegung*
- *enddiastolischer Durchmesser des LV (LVED)*
- *endsystolischer Durchmesser des LV (LVES)*
- *Ejektionsfraktion des LV (LV- EF)*
- *Mitralklappen- (Mk-) Ringbewegung*
- *geschätzter RV- Druck*

8.5.3 6- Minuten- Gehstest

8.5.3.1 Korrelation zwischen 2D- Strain Parametern und der Distanz im 6- Minuten- Gehstest

Rechter Ventrikel

In der freien Wand des RV korreliert die im *6- Minuten- Gehstest* zurückgelegte Wegstrecke signifikant mit der Höhe des *longitudinalen Strains* (global, systolisch, endsystolisch) im mittleren ($R \leq -0,388$; $p \leq 0,031$) und apikalen Segment ($R \leq -0,425$; $p \leq 0,022$) sowie im Mittelwert der gesamten Wand ($R \leq -0,375$; $p \leq 0,037$). Ebenfalls mit der Gehstrecke korrelieren die maximale systolische ($R = 0,493$; $p = 0,006$) und spätdiastolische *Geschwindigkeit* ($R = -0,471$; $p = 0,023$).

Linker Ventrikel

In allen Segmenten der freien LV- Wand korrelieren signifikant mit der im *6- Minuten- Gehstest* zurückgelegten Wegstrecke der globale ($R \leq -0,438$; $p \leq 0,014$), der systolische ($R \leq -0,406$; p

$\leq 0,02$) und der endsystolische *longitudinale Strain* ($R \leq -0,471$; $p \leq 0,007$). Außerdem korreliert mit dem Ergebnis des *6- Minuten- Gehtests* die systolische *Strain- Rate* im basalen ($R = -0,488$; $p = 0,005$) und mittleren Wandsegment ($R = -0,421$; $p = 0,018$) sowie im Mean-Wert aller drei Segmente ($R = -0,449$; $p = 0,011$).

8.5.3.2 Korrelation zwischen Standarddecho- Parametern und der Distanz im 6- Minuten- Gehtest

Rechter Ventrikel

Im RV korrelieren mit der Distanz im *6- Minuten- Gehtest* die *Fractional Area Change* ($R = 0,457$; $p = 0,022$) sowie die *Trikuspidalklappen- Ringbewegung* ($R = 0,462$; $p = 0,026$). Es besteht keine signifikante Korrelation zu den folgenden Standarddecho- Parametern:

- *diastolische Fläche des RV (RVd)*
- *systolische Fläche des RV (RVs)*
- *geschätzter RV- Druck*

Linker Ventrikel

Im LV besteht bei keinem der gemessenen Standarddecho- Parameter eine signifikante Korrelation zur Distanz der im *6- Minuten-Gehtest* zurückgelegten Wegstrecke:

- *enddiastolischer Durchmesser des LV (LVED)*
- *endsystolischer Durchmesser des LV (LVES)*
- *Ejektionsfraktion des LV (LV- EF)*
- *Mitralklappen- (Mk-) Ringbewegung*

8.5.4 Magnetresonanztomografie

Rechter Ventrikel

In der freien Wand des rechten Ventrikels findet man eine deutliche Korrelation zwischen sowohl globalem, systolischem als auch endsystolischem *longitudinalen Strain* und dem im

MRT bestimmten *endsystolischen* rechtsventrikulären *Volumen* ($R \geq 0,387$; $p \leq 0,042$) und der *Ejektionsfraktion* des RV ($R \leq -0,512$; $p \leq 0,005$) [Tab.9].

Die systolische und spätdiastolische *Strain- Rate* korrelieren signifikant mit dem *enddiastolischen* ($R = 0,492$; $p = 0,008$ beziehungsweise $R = -0,482$; $p = 0,011$) und noch deutlicher mit dem *endsystolischen Volumen* ($R = 0,634$; $p < 0,001$ beziehungsweise $R = -0,568$; $p = 0,002$) sowie mit der Höhe der *Ejektionsfraktion* des RV ($R = -0,600$; $p = 0,001$ beziehungsweise $R = 0,472$; $p = 0,013$) [Tab.9].

Eine signifikante Korrelation der systolischen ($R = -0,390$; $p = 0,044$) und spätdiastolischen *Geschwindigkeit* ($R = 0,489$; $p = 0,024$) in der freien RV- Wand besteht mit dem *endsystolischen Volumen* [Tab.9].

| gemessener Parameter, Segment | | EDV des RV | ESV des RV | EF des RV |
|----------------------------------|--------------------------|------------|------------|-----------|
| globaler SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,41 | 0,514 | -0,512 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,03 | 0,005 | 0,005 |
| | N | 28 | 28 | 28 |
| systolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | 0,387 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,042 | n.s. |
| | N | | 28 | |
| endsystolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | 0,483 | -0,541 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,009 | 0,003 |
| | N | | 28 | 28 |
| systolische VL | Korrelation nach Pearson | | -0,390 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,044 | n.s. |
| | N | | 27 | |
| spätdiastolische VL | Korrelation nach Pearson | | 0,489 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,024 | n.s. |
| | N | | 21 | |
| systolische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,492 | 0,634 | -0,600 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,008 | <0,001 | 0,001 |
| | N | 28 | 28 | 28 |
| spätdiastolische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | -0,482 | -0,568 | 0,472 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,011 | 0,002 | 0,013 |
| | N | 27 | 27 | 27 |

Tab.9: Korrelation von 2D- Strain Parametern der freien Wand des RV mit den im MRT bestimmten enddiastolischen und endsystolischen Flächen sowie der Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels. Weitere Details: siehe Anhang 6 (SL: longitudinaler Strain, VL: longitudinale Velocity, SrL: Strain- Rate, n.s.: nicht signifikant)

Interventrikuläres Septum

Im interventrikulären Septum fällt eine sehr deutliche Korrelation des globalen, systolischen und endsystolischen *longitudinalen Strains* mit der Größe der rechtsventrikulären enddiastolischen ($R \geq 0,518$; $p \leq 0,005$) und *endsystolischen Volumina* ($R \geq 0,468$; $p \leq 0,012$) sowie der *Ejektionsfraktion* des LV ($R \leq -0,396$; $p \leq 0,037$) auf, nicht aber mit der *Ejektionsfraktion* des RV [Tab.10].

Bei der *Strain- Rate* kann eine signifikante Korrelation mit dem rechtsventrikulären enddiastolischen und dem *endsystolischen Volumen* sowohl systolisch ($R = 0,475$; $p = 0,011$ beziehungsweise $R = 0,426$; $p = 0,024$) als auch frühdiastolisch (E- Welle) ($R = -0,391$; $p =$

0,040 beziehungsweise $R = -0,455$; $p = 0,015$) und spätdiastolisch (A- Welle) ($R = -0,549$; $p = 0,003$ beziehungsweise $R = -0,462$; $p = 0,015$) aufgezeigt werden [Tab.10]. Gleiches gilt auch für die A- Welle der *Geschwindigkeit* ($R = 0,480$; $p = 0,015$ beziehungsweise $R = 0,485$; $p = 0,014$) [Tab.10]. Die spätdiastolische *Strain- Rate* im IVS korreliert darüber hinaus signifikant mit dem *enddiastolischen* ($R = -0,460$; $p = 0,016$) und *endsystolischen Ventrikelvolumen* ($R = -0,492$; $p \leq 0,009$) des LV [Tab.10].

| Gemessener Parameter, Segment | | EDV des RV | ESV des RV | EF des RV | EDV des LV | ESV des LV | EF des LV |
|--------------------------------------|--------------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|
| globaler SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,523 | 0,468 | | | | -0,427 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,004 | 0,012 | n.s. | n.s. | n.s. | 0,023 |
| | N | 28 | 28 | | | | 28 |
| systolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,518 | 0,479 | | | 0,383 | -0,448 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,005 | 0,010 | n.s. | n.s. | 0,044 | 0,017 |
| | N | 28 | 28 | | | 28 | 28 |
| endsystolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,601 | 0,570 | | | | -0,396 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,001 | 0,002 | n.s. | n.s. | n.s. | 0,037 |
| | N | 28 | 28 | | | | 28 |
| spätdiastolische VL | Korrelation nach Pearson | 0,480 | 0,485 | | | | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,015 | 0,014 | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| | N | 25 | 25 | | | | |
| systolische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,475 | 0,426 | | | 0,406 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,011 | 0,024 | n.s. | n.s. | 0,032 | n.s. |
| | N | 28 | 28 | | | 28 | |
| frühdiaastolische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | -0,391 | -,0455 | | | | 0,475 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,040 | 0,015 | n.s. | n.s. | n.s. | 0,011 |
| | N | 28 | 28 | | | | 28 |
| spätdiastolische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | -0,549 | -0,462 | | -0,460 | -0,492 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,003 | 0,015 | n.s. | 0,016 | 0,009 | n.s. |
| | N | 27 | 27 | | 27 | 27 | |

Tab.10: Korrelation von 2D- Strain Parametern des IVS mit den im MRT bestimmten enddiastolischen und endsystolischen Flächen sowie der Ejektionsfraktion der beiden Ventrikel. Weitere Details: siehe Anhang 7 (SL: longitudinaler Strain, VL: longitudinale Velocity, SrL: Strain- Rate, n.s.: nicht signifikant)

Linker Ventrikel

In der freien Wand des linken Ventrikels besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem *longitudinalen Strain* (global, systolisch und endsystolisch) und den linksventrikulären enddiastolischen ($R \geq 0,437$; $p \leq 0,020$) beziehungsweise *endsystolischen Volumina* ($R \geq 0,473$; $p \leq 0,011$) sowie dem *endsystolischen Volumen* des rechten Ventrikels ($R \geq 0,425$; $p \leq 0,024$) (Tab.8). Außerdem korreliert die Höhe des *longitudinalen Strains* im LV signifikant mit der Höhe der im MRT bestimmten *Ejektionsfraktion* des LV ($R \leq -0,556$; $p \leq 0,002$) und des RV ($R \leq -0,609$; $p \leq 0,001$) [Tab.11].

Die Höhe der systolischen *Geschwindigkeit* in der freien linksventrikulären Wand korreliert signifikant mit dem *enddiastolischen* ($R = -0,498$; $p = 0,007$) und *endsystolischen* Volumen des LV ($R = -0,582$; $p = 0,001$), mit der *Ejektionsfraktion* des LV ($R = 0,469$; $p = 0,012$) und, sogar noch deutlicher, mit der *Ejektionsfraktion* des RV ($R = 0,554$; $p = 0,002$) [Tab.11]. Ebenso korreliert die frühdiastolische *Geschwindigkeit* mit dem *enddiastolischen* ($R = 0,545$; $p = 0,003$) und *endsystolischen* Volumen des LV ($R = 0,590$; $p = 0,001$), der *EF* des LV ($R = -0,387$; $p = 0,042$) und der des RV ($R = -0,474$; $p = 0,011$) [Tab.11].

Die systolische und die spätdiastolische *Strain-Rate* in der freien LV- Wand korrelieren signifikant mit dem *endsystolischen* Volumen des RV ($R = 0,417$; $p = 0,027$ beziehungsweise $R = -0,551$; $p = 0,003$) und mit der *Ejektionsfraktion* des RV ($R = -0,458$; $p = 0,014$ beziehungsweise $R = 0,468$; $p = 0,014$) [Tab.11].

| gemessener Parameter, Segment | | ESV des RV | EF des RV | EDV des LV | ESV des LV | EF des LV |
|-------------------------------------|-----------------------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|
| globaler SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,536 | -0,609 | 0,437 | 0,473 | -0,556 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,003 | 0,001 | 0,020 | 0,011 | 0,002 |
| | N | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 |
| systolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,522 | -0,665 | 0,534 | 0,579 | -0,663 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,004 | <0,001 | 0,003 | 0,001 | <0,001 |
| | N | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 |
| endsystolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,425 | -0,644 | 0,638 | 0,694 | -0,698 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,024 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 |
| systolische VL | Korrelation nach Pearson | | 0,554 | -0,498 | -0,582 | 0,469 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | 0,002 | 0,007 | 0,001 | 0,012 |
| | N | | 28 | 28 | 28 | 28 |
| frühdiastrische VL | Korrelation nach Pearson | | -0,474 | 0,545 | 0,590 | -0,387 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | 0,011 | 0,003 | 0,001 | 0,042 |
| | N | | 28 | 28 | 28 | 28 |
| systolische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,417 | -0,458 | | | |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,027 | 0,014 | n.s. | n.s. | n.s. |
| | N | 28 | 28 | | | |
| spätadiastrische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | -0,551 | 0,468 | | | |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,003 | 0,014 | n.s. | n.s. | n.s. |
| | N | 27 | 27 | | | |

Tab.11: Korrelation von 2D- Strain Parametern der freien Wand des LV mit den im MRT bestimmten enddiastolischen und endsystolischen Flächen sowie der Ejektionsfraktion der beiden Ventrikel. Weitere Details: siehe Anhang 8 (SL: longitudinaler Strain, VL: longitudinale Velocity, SrL: Strain- Rate, n.s.: nicht signifikant)

8.5.5 Herzkatheter

Rechter Ventrikel

In der freien Wand des rechten Ventrikels korreliert der globale ($R = 0,399$; $p = 0,043$) und der endsystolische *longitudinale Strain* ($R = 0,391$; $p = 0,048$) mit dem *mittleren rechtsatrialen Druck* [Tab.12].

Die maximale systolische in der freien RV- Wand korreliert sowohl mit der Höhe des *mittleren rechtsatrialen Druckes* ($R = -0,444$; $p = 0,026$) als auch mit der des *enddiastolischen rechtsventrikulären Druckes* ($R = -0,498$; $p = 0,026$); die maximale spätdiastolische *Geschwindigkeit* (A- Welle) lediglich mit dem *mittleren rechtsatrialen Druck* ($R = 0,439$; $p = 0,046$) [Tab.12].

Zwischen der *Strain- Rate* und dem *mittleren rechtsatrialen Druck* besteht lediglich in der Systole ein signifikanter Zusammenhang ($R = 0,472$; $p = 0,015$) [Tab.12].

| gemessener Parameter, Segment | | enddiastolischer Druck des RV | enddiastolischer Druck des LV | mittlerer rechtsatrialer Druck |
|--------------------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| globaler SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | 0,399 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,043 |
| | N | | | 26 |
| endsystolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | 0,391 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,048 |
| | N | | | 26 |
| systolische VL | Korrelation nach Pearson | -0,498 | | -0,444 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,026 | n.s. | 0,026 |
| | N | 20 | | 25 |
| spätdiastolische VL | Korrelation nach Pearson | | | 0,439 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,046 |
| | N | | | 21 |
| systolische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | 0,445 | 0,472 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,038 | 0,015 |
| | N | | 22 | 26 |

Tab.12: Korrelation von 2D- Strain Parametern der freien Wand des RV mit den im Herzkatheter bestimmten enddiastolischen Drücken beider Ventrikel sowie dem mittleren Druck des rechten Vorhofs. Weitere Details: siehe Anhang 9 (SL: longitudinaler Strain, VL: longitudinale Velocity, SrL: Strain- Rate, n.s.: nicht signifikant)

Interventrikuläres Septum

Im interventrikulären Septum korreliert der globale ($R = 0,449$; $p = 0,021$), systolische ($R = 0,413$; $p = 0,036$) und endsystolische *longitudinale Strain* ($R = 0,507$; $p \leq 0,008$) mit der Höhe des *mittleren rechtsatrialen Druckes* [Tab.13]. Des Weiteren korreliert im IVS der *longitudinale Strain* global ($R = 0,636$; $p \leq 0,001$), systolisch ($R = 0,527$; $p = 0,008$) und endsystolisch ($R = 0,602$; $p = 0,002$) mit der Höhe des *mittleren linksatrialen-pulmonalvenösen Druckes* (Wedge- Druck) [Tab.13].

Die systolische *Geschwindigkeit* ($R = -0,592$; $p = 0,002$) und die systolische *Strain- Rate* ($R = 0,432$; $p = 0,035$) sowie die frühdiastolische *Geschwindigkeit* (E- Welle) ($R = 0,565$; $p = 0,004$) und die frühdiastolische *Strain- Rate* ($R = -0,656$; $p = 0,001$) korrelieren im IVS mit der Höhe des *Wedge- Druckes* [Tab.13]. Mit dem *Wedge- Druck* und dem *mittleren rechtsatrialen Druck* korrelieren die spätdiastolische *Geschwindigkeit* ($R = 0,782$; $p = 0,001$ beziehungsweise $R = 0,688$; $p = 0,001$) sowie die spätdiastolische *Strain- Rate* ($R = -0,569$; $p = 0,005$ beziehungsweise $R = -0,500$; $p = 0,011$) [Tab.13].

| gemessener Parameter, Segment | | enddiastolischer Druck des LV | mittlerer rechtsatrialer Druck | mittlerer linksatrialer - pulmonal- ven. Druck; Wedge-Druck |
|---------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---|
| globaler SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | 0,449 | 0,636 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,021 | 0,001 |
| | N | | 26 | 24 |
| systolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | 0,413 | 0,527 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,036 | 0,008 |
| | N | | 26 | 24 |
| endsystolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | 0,507 | ,602 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,008 | 0,002 |
| | N | | 26 | 24 |
| systolische VL | Korrelation nach Pearson | | | -0,592 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,002 |
| | N | | | 24 |
| frühdiastrische VL | Korrelation nach Pearson | | | 0,565 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,004 |
| | N | | | 24 |
| spätdiastrische VL | Korrelation nach Pearson | | 0,688 | 0,782 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | <0,001 | <0,001 |
| | N | | 23 | 21 |
| systolische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | 0,432 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,035 |
| | N | | | 24 |
| frühdiastrische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | -0,656(|
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,001 |
| | N | | | 24 |
| spätdiastrische SrL, Mean-Wert | Korrelation nach Pearson | | -0,500 | -0,569 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,011 | 0,005 |
| | N | | 25 | 23 |

Tab.13: Korrelation von 2D- Strain Parametern des IVS mit dem im Herzkatheter bestimmten enddiastolischen Druck des linken Ventrikels sowie den mittleren Drücken der beiden Vorhöfe. Weitere Details: siehe Anhang 10 (SL: longitudinaler Strain, VL: longitudinale Velocity, SrL: Strain- Rate, n.s.: nicht signifikant)

Linker Ventrikel

In der freien Wand des linken Ventrikels korreliert der globale *longitudinale Strain* mit dem *mittleren linksatrialen- pulmonalvenösen Druck (Wedge-Druck)* ($R = 0,466$; $p = 0,022$) und dem *mittleren rechtsatrialen Druck* ($R = 0,389$; $p = 0,049$) [Tab.14]. Der systolische ($R =$

0,434; $p = 0,034$) und endsystolische *longitudinale Strain* ($R = 0,405$; $p = 0,050$) korrelieren mit dem *Wedge- Druck* [Tab.14].

Auch die systolische *Geschwindigkeit* ($R = -0,442$; $p = 0,030$) und die systolische *Strain- Rate* ($R = 0,468$; $p = 0,021$) korrelieren mit dem *Wedge- Druck* [Tab.14].

| gemessener Parameter, Segment | | mittlerer rechtsatrialer Druck | mittlerer linksatrialer-pulmonalven. Druck; Wedge-Druck |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------------|---|
| globaler SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,389 | 0,466 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,049 | 0,022 |
| | N | 26 | 24 |
| systolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,378 | 0,434 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,057 | 0,034 |
| | N | 26 | 24 |
| endsystolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,343 | 0,405 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,086 | 0,050 |
| | N | 26 | 24 |
| systolische VL | Korrelation nach Pearson | | -0,442 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,030 |
| | N | | 24 |
| frühdiaastolische VL | Korrelation nach Pearson | | 0,396 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,055 |
| | N | | 24 |
| spätdiaastolische VL | Korrelation nach Pearson | 0,395 | 0,135 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,056 | 0,548 |
| | N | 24 | 22 |
| systolische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,422 | 0,468 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,032 | 0,021 |
| | N | 26 | 24 |
| spätdiaastolische SrL, Mean-Wert | Korrelation nach Pearson | -0,473 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,017 | n.s. |
| | N | 25 | |

Tab.14: Korrelation von 2D- Strain Parametern der freien Wand des LV mit den im Herzkatheter bestimmten mittleren Drücken der beiden Vorhöfe. Weitere Details: siehe Anhang 11 (SL: longitudinaler Strain, VL: longitudinale Velocity, SrL: Strain- Rate, n.s.: nicht signifikant)

9. Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt, wie bereits einige frühere Studien, dass die deutlich eingeschränkte Herzfunktion von Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie auch durch neuere echokardiografische Verfahren, hier 2D- Strain, nachgewiesen beziehungsweise graduiert werden kann und dass eine deutliche Übereinstimmung zwischen diesen und bereits langjährig genutzten Standardecho- Parametern oder klinischen Untersuchungen besteht.

Die Behandlung mit Bosentan scheint neben der Verbesserung der Gehstrecke und der maximalen Sauerstoffaufnahme auch eine Verbesserung der regionalen systolischen myokardialen kontraktile Funktion zu bewirken.

9.1 Myokardiale Funktion bei Eisenmenger Patienten

Bei den untersuchten Eisenmenger- Patienten in dieser Studie scheinen in den beiden lateralen Herzwänden sowie im IVS gegenüber Herzen von gesunden Probanden sowohl eine deutlich verminderte systolische Kontraktion als auch eine Relaxationsstörung feststellbar zu sein. Ähnliche Beobachtungen wurden bei Eisenmenger- Patienten auch in anderen Untersuchungen mit verschiedenen anderen Methoden gemacht⁴⁰⁻⁴².

Messungen von systolischen Parametern wie Strain und Strain-Rate offenbaren, dass insbesondere das Kontraktionsverhalten des rechten Ventrikels, weniger das des linken, bei Patienten mit Eisenmenger- Syndrom deutlich eingeschränkt ist. Eine deutliche Reduktion des maximalen systolischen Strains in der freien RV- Wand ist bereits in zahlreichen Studien von López- Candales A. et al.⁴³⁻⁴⁵ nachgewiesen worden.

Bei der Untersuchung des Relaxationsverhaltens fallen ebenfalls Unterschiede zwischen dem rechten und dem linken Ventrikel auf: Die Wandgeschwindigkeiten in der Frühdiastole sind im RV deutlich geringer als im LV, wenngleich die frühdiastolischen Wandgeschwindigkeiten in beiden Ventrikeln signifikant niedriger sind als die entsprechenden in gesunden Herzen. Untersuchungen von Huez S. et al.⁴⁶ lieferten ähnliche Ergebnisse mit Hilfe des Gewebedoppler- Verfahrens.

9.2 Einfluss der Bosentan- Therapie auf funktionelle und biochemische Parameter

In der vorliegenden Studie konnte eine signifikante Steigerung der Gehstrecke von 373 m vor der Therapie auf 452 m nach der Bosentan- Therapie sowie eine Abnahme der Höhe des proBNP- Spiegels von 2486 pg/ml auf 1433 pg/ml nachgewiesen werden. Dies scheint auch mit der simultanen Verbesserung der myokardialen Funktion zusammenzuhängen.

Dies zeigt auch eine Veröffentlichung von Gan CT et al.⁴⁷, in der beschrieben wird, dass die Messungen des proBNP- Spiegels die rechtsventrikuläre myokardiale Struktur und Funktion widerspiegeln. Eine latente Erhöhung des proBNP- Spiegels ist assoziiert mit rechtsventrikulärer Dilatation begleitet von Hypertrophie und Verschlechterung der systolischen Funktion. Eine Abnahme unter Behandlung korreliert mit einer Abnahme des rechtsventrikulären Volumens und einer Steigerung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion.

9.3 Einfluss der Bosentan- Therapie auf die myokardiale Funktion der freien Wände des RV und LV und das IVS

Der erneute Vergleich von gesunden Probanden und den Patienten nach Abschluss der 24-wöchigen Bosentan- Therapie zeigt, dass das Korrelat zu dem klinisch festgestellten gesteigerten Wohlbefinden und der erhöhten Leistungsfähigkeit (6- Minuten- Gehstrecke) der Patienten eine messbare Steigerung der globalen und regionalen Myokardfunktion ist^{48,49}.

Dabei scheint von der Bosentan- Therapie die systolische Funktion des linken Ventrikels deutlicher zu profitieren als die des rechten Ventrikels. Wenngleich sich diese vor Therapie weniger deutlich von der systolischen LV- Funktion des Kontrollkollektiv unterschieden hat als die systolische RV- Funktion der Patienten von der der gesunden Probanden, kann nach den 24 Wochen Bosentan- Therapie kein signifikanter Unterschied im Kontraktionsverhalten der freien LV- Wand zwischen den Patienten und den Probanden gefunden werden. Auch die Verlaufskontrolle innerhalb der Patientengruppe zeigt eine signifikante Steigerung der systolischen Deformation der freien Wand des LV. Ursache dieses unterschiedlichen Behandlungserfolges könnte zum einen die Tatsache sein, dass die linksventrikuläre myokardiale Funktion, wie beschrieben, vor der Therapie besser war als die des RV. Ein

anderer Aspekt wäre, dass der RV durch die chronische Druckbelastung bereits stärker geschädigt ist als der LV und somit ein schlechteres Response auf die Therapie zeigt.

Die Analyse der Parameter Velocity und Strain- Rate zeigt in der freien Wand des LV eine signifikante Steigerung der frühdiastolischen Relaxationsgeschwindigkeit schon nach vier Therapiewochen. Im IVS und in der freien Wand des RV sind die Veränderungen der diastolischen Myokardfunktion nicht signifikant. Es wäre zu diskutieren, ob hier über den 24-wöchigen Beobachtungszeitraum hinaus weitere Messungen erfolgen sollten, um eindeutige Aussagen machen zu können, inwiefern Bosentan die diastolische Funktion der freien RV-Wand, beziehungsweise des IVS, beeinflusst.

Ähnliche Ergebnisse, eine verbesserte systolische Funktion des RV sowie eine verbesserte frühdiastolische Geschwindigkeit des Bluteinstroms in den LV nach Bosentan- Therapie, sind auch in einer schon im Jahre 2003 veröffentlichten Arbeit von Galiè N. et al.²⁶ beschrieben.

Bei der Auswertung der Untersuchungen zum Einfluss der Behandlung mit Bosentan war die Diskrepanz zwischen der signifikanten Verbesserung von funktionellen, biochemischen Parametern und der myokardialen Funktionen einerseits und andererseits gleichbleibend hohen Drücken sowohl intrakardial als auch in den Pulmonalarterien sehr auffallend. Dies lässt vermuten, dass entgegen bisheriger Untersuchungen, deren zufolge ETA- und ETB-Rezeptoren nur an Endothel und glatter Muskulatur der pulmonalarteriellen Gefäße wirken, entsprechende Rezeptoren auch am Myokard lokalisiert sind und somit die myokardiale Funktion direkt beeinflussen. Die genaue Literaturrecherche bezüglich dieser Feststellung führte letztendlich nur zu einer ganz aktuellen, erst 2010 veröffentlichten Arbeit⁵⁰, in der erstmals Endothelin A und B Rezeptoren am Myokard erwähnt werden, welche dort direkt zu Remodelling und myokardialer Dysfunktion führen und nicht erst sekundär über eine Erhöhungen des pulmonalarterien Widerstandes. Folglich gehen die Autoren dieser Arbeit auch von großen Erfolgen mit Bosentan oder selektiven ETA- Antagonisten bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz aus, auch wenn diese nicht pulmonalarteriell bedingt ist.

9.4 Veränderungen auf histologischer und molekularer Ebene unter Bosentan- Therapie

In diversen experimentellen Arbeiten wurden bereits die Mechanismen und Veränderungen auf zellulärer Ebene beschrieben, die aus einer chronischen Erhöhung des Endothelin- Spiegels bei Patienten mit chronischer pulmonalerterieller Hypertonie resultieren ²³ – Proliferation, Hypertrophie, Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur sowie eine erhöhte Expression und Mismatch zwischen ETA- und ETB- Rezeptoren sind, wie bereits in der Einleitung beschrieben, die pathogenetisch bedeutendsten. Dagegen waren die genauen Mechanismen, die sich unter längerfristiger Einnahme von Bosentan auf zellulärer Ebene abspielen – das sogenannte Reverse- Remodelling – wesentlich seltener Gegenstand von Untersuchung. In einer schon 2003 veröffentlichten Arbeit von Cozel M. ⁵¹ wird bereits beschrieben, dass die Blockade entsprechender Rezeptoren nicht nur kurzfristig zur Dilatation der pulmonalarteriellen Gefäße führt, sondern dass es nach längerfristiger Medikation tatsächlich zu den histologisch nachweisbaren, geringeren entzündlichen Veränderungen an Endothel und glatter Muskulatur und in deren Folge weniger fibrotischem Gewebeumbau kommt.

Noch seltener und auch erst in den letzten Jahren stellte man Untersuchungen an mit dem Ziel, die Auswirkungen von Bosentan auf den Zellstoffwechsel auf molekularer Ebene zu erfassen. Schroll S. et al. ⁵² erforschten in ihrer 2008 veröffentlichten Arbeit die Expression der Prostacyclin- Synthase an Ratten mit medikamentös induzierter pulmonalarterieller Hypertonie und jenen, die zusätzlich entweder mit Bosentan oder dem selektiven ETA- Rezeptorblocker Ambrisentan behandelt wurden. Ihre Versuche führten zu dem Ergebnis, dass in den kleinen Pulmonalarterien von Ratten mit pulmonalarterieller Hypertonie eine signifikant höhere Expression von Prostacyclin- Synthase- mRNA immunhistochemisch nachweisbar war.

Des Weiteren stellte sich heraus, dass unter den antihypertensiv behandelten Tieren die Expression der Prostacyclin- Synthase- mRNA bei denjenigen, die mit Bosentan behandelt wurden, signifikant niedriger war als bei den mit Ambrisentan behandelten. Interessant war jedoch, dass die Wahl des Medikamentes keine Auswirkungen auf die untersuchten hämodynamischen Parameter – RVSP, die rechtsventrikuläre Hypertrophie oder das Remodelling der Lungengefäße – hatte.

9.5 Zusammenhang zwischen 2D- Strain- Parametern und Standardecho- beziehungsweise MRT- Parametern

Bei der Evaluation des neuen 2D- Strain- Verfahrens anhand von Standardecho- Parametern fällt in der freien Wand des RV eine sehr deutliche Korrelation zwischen den systolischen Strain- Werten und dem Ausmaß der Trikuspidalklappen- Ringbewegung auf. Eine gute regionale systolische Funktion der freien rechtsventrikulären Wand manifestiert sich also in einer hohen Ringbewegung der Trikuspidalklappe. Diese Feststellung kann untermauert werden durch das Ergebnis einer bereits 2004 von Miller D. et al.⁵³ veröffentlichten Arbeit, in der herausgestellt wird, dass Messungen der TK- Ringbewegung sehr praktikabel sind und eine hohe Spezifität sowie einen hohen negativen prädiktiven Wert zur Erkennung einer RV- Dysfunktion bei PAH- Patienten haben.

In Analogie zu dem soeben beschriebenen, die freie Wand des RV betreffenden Ergebnis, wird in der vorliegenden Arbeit belegt, dass eine gute systolische Funktion der freien linksventrikulären Wand sich in einer ausgeprägten Mitralklappen- Ringbewegung widerspiegelt. Das ergeben Messungen von systolischer Geschwindigkeit, Strain- Rate und systolischem Strain und anschließende Korrelation mit dem Bewegungsausmaß der Mitralklappe.

Die Korrelation von 2D- Strain und Standardecho- Parametern von Septum und freier RV- Wand zeigt ein weiteres, hoch interessantes Ergebnis: Im IVS besteht im Vergleich zur freien Wand des RV ein sehr viel deutlicherer Zusammenhang zwischen der verminderten systolischen Funktion (SL) einerseits und einer großen, dilatierten endsystolischen sowie enddiastolischen Fläche des RV andererseits, aber auch zwischen einer verminderten früh- beziehungsweise spätdiastolischen Funktion (VL, SrL) und einer großen enddiastolischen Fläche des RV. Noch deutlicher wird dieser Zusammenhang bei der Korrelation der 2D- Strain- Parameter mit den im MRT bestimmten endsystolischen und enddiastolischen Volumina des RV. Auch hier stehen große endsystolische und enddiastolische Volumina in signifikantem Zusammenhang mit sowohl systolischen als auch diastolischen Parametern der globalen und regionalen Septumbewegung.

Es liegt also nahe, dass eine Abnahme der Septumfunktion beziehungsweise -deformation im Zusammenhang mit einer Druckbelastung im RV mit einer Instabilität und einem Shifting desselben nach links einher geht. Eine Abnahme der Septumfunktion trägt möglicherweise mehr zu einer weiteren Ausdehnung und Dilatation des rechten Ventrikels bei als eine Verschlechterung der Funktion der freien RV- Wand. Das interventrikuläre Septum mit seinem

rechts- und linksventrikulären Kompartiment spielt eine wichtige Rolle bei der globalen RV-Funktion und auch bei der RV- LV- Interaktion.

Des Weiteren zeigt sich bei der Analyse der kernspintomografisch erhobenen Daten, dass eine Abnahme der regionalen systolischen und diastolischen Septumfunktion auch im Zusammenhang mit einer erniedrigten globalen LV- Funktion steht: Geringe longitudinale Strain und frühdiastolische Strain- Rate Werte im IVS gehen auch mit einer niedrigeren Ejektionsfraktion des LV einher.

Zusammenfassend kann also betont werden, dass die chronische Druck- und Volumenbelastung mit einer regionalen und globalen RV- LV- Dysfunktion assoziiert ist. Insbesondere die Folge der soeben beschriebenen verminderten systolischen Septumfunktion auf den linken Ventrikel ist ein sehr interessanter Aspekt, zumal in früheren Studien nur die Auswirkungen einer diastolischen Dysfunktion des IVS auf den linken Ventrikel beschrieben wurden. In einer Arbeit von Wyman AE. et al.¹⁰ wird beschrieben, dass sich bei starker Volumenbelastung des RV das Septum in der Diastole ungewöhnlicher Weise in den LV konkav einbeult. Diese sogenannte paradoxe Septumbewegung führt dann zur Verkleinerung des diastolischen linksventrikulären Volumens und ist ebenfalls ein Grund für eine geringere diastolische Füllung und folglich geringere EF.

Die magnetresonanztomografisch fassbaren Veränderungen der pulmonalarteriellen Hypertonie auf die systolische und diastolische Funktion und Morphologie des rechten Ventrikels werden auch von Sinitsyn et al.⁵⁴ beschrieben: Die charakteristischen, im MRT zu erhebenden Befunde bei Herzen von Patienten mit PAH sind unter anderem die Hypertrophie des RV sowie eine sekundäre absolute und relative Verkleinerung des LV. Für diese Volumenabnahme sind nicht nur die zuvor erläuterte systolische myokardiale Dysfunktion des IVS und die paradoxe Septumbewegung verantwortlich sondern auch eine Einschränkung der Motilität und Deformation innerhalb der freien Wand des LV selbst. In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, dass erniedrigte Werte von longitudinalem Strain und Geschwindigkeit in der Systole signifikant mit kleinen endsystolischen und enddiastolischen LV- Volumina sowie einer geringen EF korrelieren.

Des Weiteren ist interessant, dass signifikante Zusammenhänge der Deformation der freien Wand des linken Ventrikels nur mit den im MRT erhobenen planimetrischen Eigenschaften des LV bestehen, nicht aber mit der echokardiografisch ermittelten Ejektionsfraktion (Fractional Area Change) oder endsystolischen beziehungsweise enddiastolischen Volumina des LV. Die Abgrenzbarkeit des Endokards und die genauere volumetrische Beurteilung des Cavums im LV und RV gelingen möglicherweise mit der MRT besser als mit der Echokardiografie. Zumindest

die verschiedenen RV- Kompartimente sind aufgrund der besseren Qualität der MRT- Daten sicher genauer zu erfassen.

Der direkte Vergleich der Sensitivität von MRT und Echokardiografie bei der Erfassung von Ventrikelvoluminen und Ejektionsfraktion könnte somit durchaus Gegenstand weiterer Untersuchungen werden.

9.6 Intra- und interventrikuläre Delays bei Eisenmenger- Patienten: Zusammenhang mit Standardecho- Parametern, Einfluss der Bosentan- Therapie – auch im Vergleich mit gesunden Probanden

Die Ergebnisse der Untersuchung der zeitlichen Abfolge der Kontraktion in den beiden freien Herzwänden und dem Septum, der sogenannten Delays, führen zu einigen interessanten Schlussfolgerungen. Bei der Literaturrecherche bezüglich des Themas Dyssynchronie war auffallend, dass in allen analysierten Arbeiten das Hauptaugenmerk lediglich auf die intrarechtsventrikulären Delays, das heißt die zeitliche Differenz der Kontraktionsabläufe zwischen Septum und freier RV- Wand, gelegt wurde. In der Arbeit von Kalogeropoulos AP et al.⁵⁵ wird beschrieben, dass intrarechtsventrikuläre Dysynchronie bei Herzen von Patienten mit PAH allgegenwärtig ist und dass maximale Kontraktionen im Septum bei diesen Herzen signifikant später erfolgen als bei Herzen von Gesunden. Dies bestätigen die in der vorliegenden Arbeit ermittelten deutlichen Unterschiede der maximalen kontraktilen Verspätung von sowohl globalem als auch systolischem longitudinalen Strain im RV zwischen Herzen von Eisenmenger- Patienten und gesunden Probanden.

Den zuvor beschriebenen Ergebnissen ist des Weiteren zu entnehmen, dass eine ausgeprägte intrarechtsventrikuläre Dyssynchronie in signifikantem Zusammenhang mit einer großen endsystolischen RV- Fläche sowie einer geringen Trikuspidalklappen- Ringbewegung steht. Untermauert werden können diese Ergebnisse durch Untersuchungen von López- Candales A. et al.⁴⁴: Diese stellen explizit den signifikanten Zusammenhang zwischen Delay und der endsystolischen Fläche des rechten Ventrikels heraus.

Zur Beantwortung der Frage, ob nun die Dyssynchronie ein früher Hinweis auf erst später fassbare morphologische und funktionelle Veränderungen, nämlich Dilatation und Minderung der Motilität der Ventrikel ist, oder ob Kontraktionen erst reaktiv im dilatierten Myokard verspätet ablaufen, möchte ich auf eine etwas später erschienene Veröffentlichung der zuvor

genannten Forschungsgruppe verweisen ⁴⁵: Hier ist nachzulesen, dass bereits eine leichte Zunahme des systolischen pulmonalarteriellen Druckes zu dyssynchronem Kontraktionsverhalten im subpulmonalen Ventrikel führt, wenngleich noch keine Veränderungen von Größe und Funktion des Ventrikels festzustellen sind. Neben den bereits herausgestellten günstigen Eigenschaften der Höhe der 2D- Strain- Parameter (SL, VL, SrL) in der Früherkennung myokardialer Dysfunktion liefert also auch die Analyse der elektromechanischen Interaktion in Form der Verspätung der maximalen Deformation beziehungsweise Kontraktion im jeweiligen Myokardabschnitt ein geeignetes Mittel, um Schädigungen des Myokard frühzeitig zu detektieren und das Response der Therapie, zum Beispiel mit Bosentan, zu beurteilen. Die myokardiale kontraktile Verspätung (Delay) ist somit direkt oder indirekt auch ein Spiegelbild der kontraktiven Funktion.

Inwieweit in diesem Zusammenhang eine therapeutische Konsequenz im Sinne einer Resynchronisation daraus abzuleiten ist, bleibt sicherlich aufgrund der erhobenen Daten und fehlenden Erfahrungen auf diesem Gebiet abzuwarten.

Vergleichbar mit den intraventrikulären Delays im RV unterscheiden sich auch die Delays im linken Ventrikel bei Patienten mit Eisenmenger- Syndrom signifikant von denen, die im LV gesunder Herzen gemessen werden. Dies unterstreicht die Dysfunktion des LV sekundär als Folge der chronischen Druck- und Volumenbelastung des rechten Ventrikels, welche bereits beim Vergleich der Absolutwerte von longitudinalem Strain, Strain- Rate und Displacement deutlich geworden ist.

Unter der Bosentan- Therapie verbessern sich die systolischen intraventrikulären Delays beider Ventrikel erheblich: Sowohl intrarechtsventrikulär als auch intralinksventrikulär beobachtet man binnen der 24- wöchigen Therapie eine Reduktion der Delays auf fast die Hälfte der Zeit, die vor der Therapie gemessen wurde. Insbesondere im LV ist nach dem 24- wöchigen Beobachtungszeitraum fast der Wert erreicht, der auch bei gesunden Herzen ermittelt werden kann.

Eine ähnliche Entwicklung zeigt auch der Vergleich der interventrikulären Delays vor und nach der Therapie: Während in der freien Wand des LV vor der Bosentan- Therapie noch im Mittel 36 ms vor der freien Wand des RV die maximale systolische Deformation erreicht wird, beträgt die Kontraktionsverzögerung der freien rechten Herzwand nach Ablauf der 24 Wochen nur noch durchschnittlich 21 ms gegenüber der freien LV- Wand. Dies entspricht dem Delay, der bereits von anderen Autoren bei gesunden Herzen – hier beträgt der intraventrikuläre Delay 20 ms – beschrieben worden ist ³⁸.

9.7 Diskussion der Methodik

Bei der Erhebung der Daten konnte ich auf Echokardiografie- Untersuchungen zurückgreifen, die deutschlandweit in mehreren, dem „Kompetenznetz Angeborene Herzfehler“ angeschlossenen Zentren standardisiert aufgenommen wurden. Wie bereits im Kapitel „Methode“ zuvor beschrieben, sollte die Aufzeichnung dieser Untersuchungen ganz bestimmten, genau festgelegten Standards entsprechen. Diesbezüglich ist mir aufgefallen, dass eine bedeutend große Anzahl der aufgezeichneten Loops unter anderem nicht den Vorgaben hinsichtlich der zu wählenden Bildrate (zwischen 60 und 100 Bildern pro Sekunde) entsprachen. Dies war ein Grund, weshalb, wie bereits beschrieben, zum Beispiel in der dritten Visite nahezu 40 von 297 Segmenten nicht auszuwerten waren. Ein weiterer Grund stellte die Tatsache dar, dass einige Untersuchungsreihen vorlagen, die bezüglich der Erfassung aller geforderten Wand- und Septumabschnitte unvollständig waren. Besonders limitierend wirkte sich letzt genanntes auf die Errechnung und Auswertung der Delays aus. In Folge des Fehlens eines Parameters und dessen zugehöriger Zeit von nur einem Segment können zwei Delays nicht berechnet werden. Dies führt sehr schnell zu einer deutlichen Reduktion der Anzahl an zur Auswertung bereitstehenden Daten.

Es sollte diesbezüglich noch einmal darauf hingewiesen werden, wie wichtig eine den Vorgaben konforme, vollständige Untersuchungsreihe für eine gelungene und letztlich vollständige Datenaquisition ist, beziehungsweise wie wenig valide und, gerade bei schlechter Bildqualität, Untersucher- abhängig die Auswertung der Loops ansonsten ist.

Ein weiteres Problem, vor das ich mich initial gestellt sah, war das möglichst korrekte Tracking des IVS in Aufnahmen, bei denen im basalen Segment ein VSD angeschnitten war. Wie im Kapitel „Methode“ nachzulesen, bedurfte es bei meiner Auswertung letztlich dreier verschiedener Ansätze, bis es schließlich gelungen ist, die Bewegung in Septummitte und nahe der Herzspitze möglichst genau zu erfassen:

Primär wurde die ROI an der Klappenebene fixiert und über den VSD hinweg bis zur Herzspitze gelegt und die im basalen ROI- Segment gemessenen Werte ausgeschlossen. Dabei stellte sich heraus, dass durch die ausgeprägte Bewegung der Klappenebene im mittleren und apikalen IVS- Segment falsch- hohe Werte gemessen wurden, da die drei Segmente des ROI miteinander verbunden sind und somit mittig und apikal eine gewisse passive Beweglichkeit hinzukam.

Auch der zweite Versuch – die ROI wurde erst oberhalb des VSD angelegt und über die Herzspitze hinausgezogen, sodass das basale ROI- Segment das mittlere IVS und das mittlere ROI- Segment das apikale IVS repräsentierte – scheiterte an eher zu niedrigen Werten, da das

über das apikale Ende des Septums herausragende ROI- Ende völlig starr war und so die Gesamtbewegung der ROI negativ beeinflusste.

Erst als die ROI nur auf den sichtbaren Teil des IVS beschränkt wurde und ihre Segmente, wie im Kapitel „Methode“ erläutert, verschoben wurden, waren die gemessenen Werte der tatsächlichen Bewegung entsprechend.

Diesbezüglich wäre es also günstig, zukünftigen Untersuchern entsprechende Hinweise zu geben beziehungsweise einheitliche Vorgaben hinsichtlich der Auswertung zu machen, um auch in solchen Spezialfällen hinsichtlich der Auswertung einen gewissen Standard zu erreichen und die Abhängigkeit der Ergebnisse von der auswertenden Person zu vermindern.

10. Literaturnachweise

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):343-349.
2. Kato I, Severson RK, Schwartz AG. Conditional median survival of patients with advanced carcinoma: surveillance, epidemiology, and end results data. *Cancer.* 2001;92(8):2211-2219.
3. McLaughlin VV. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan. *Eur J Clin Invest.* 2006;36 Suppl 3:10-15.
4. Schulze-Neick I. PAH bei angeborenen Herzfehlern. *Deutsche medizinische Wochenschrift*; Heft 12/2006; Suppl 9:322-324
5. Veysier-Belot C, Cacoub P. Role of endothelial and smooth muscle cells in the physiopathology and treatment management of pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res.* 1999;44(2):274-282.
6. Rosenkranz S. PHT: Klassifikation, Pathophysiologie, nicht-invasive Diagnostik. *Deutsche medizinische Wochenschrift*; Heft 12/2006; Suppl 9:295-299
7. Tuder RM, Cool CD, Yeager M, Taraseviciene-Stewart L, Bull TM, Voelkel NF. The pathobiology of pulmonary hypertension. Endothelium. *Clin Chest Med.* 2001;22(3):405-418.
8. Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Chest.* 1998;114(3 Suppl):208S-212S.
9. Craig RJ, Selzer A. Natural history and prognosis of atrial septal defect. *Circulation.* 1968;37(5):805-815.
10. Weyman AE, Wann S, Feigenbaum H, Dillon JC. Mechanism of abnormal septal motion in patients with right ventricular volume overload: a cross-sectional echocardiographic study. *Circulation.* 1976;54(2):179-186.
11. Agata Y, Hiraishi S, Misawa H, Takashi S, Yashiro K. Two-dimensional echocardiographic determinants of interventricular septal configurations in right or left ventricular overload. *Am Heart J.* 1985;110(4):819-825.
12. Ryan T, Petrovic O, Dillon JC, Feigenbaum H, Conley MJ, Armstrong WF. An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5(4):918-927.
13. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant.* 1996;15(1 Pt 1):100-105.
14. Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis.* 2005;16(1):19-25.
15. Adhyapak SM, Pujar SV, Mahala BK, Shetty PK. Echocardiographic evaluation of the morphology and function of the right ventricle in Eisenmenger's syndrome and idiopathic pulmonary hypertension. *Indian Heart J.* 2006;58(4):341-344.
16. Sandoval J, Bauerle O, Gomez A, Palomar A, Martinez Guerra ML, Furuya ME. Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(2):466-474.

17. Salehian O, Schwerzmann M, Rambihar S, Silver D, Siu S, Webb G, Liu P. Left ventricular dysfunction and mortality in adult patients with Eisenmenger syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2007;2(3):156-164.
18. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):487-492.
19. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis MA. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation.* 2005;112(6):828-835.
20. Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri C, Zannoli R, Branzi A, Galie N. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol.* 2005;100(2):131-138.
21. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353(20):2148-2157.
22. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res.* 2004;61(2):227-237.
23. Amiri F, Virdis A, Neves MF, Iglarz M, Seidah NG, Touyz RM, Reudelhuber TL, Schiffrin EL. Endothelium-restricted overexpression of human endothelin-1 causes vascular remodeling and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2004;110(15):2233-2240.
24. Durongpisitkul K, Jakrapanichakul D, Sompradikul S. A retrospective study of bosentan in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *J Med Assoc Thai.* 2008;91(2):196-202.
25. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006;114(1):48-54.
26. Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A, Fourme T, Simonneau G, Pulido T, Espinola-Zavaleta N, Rocchi G, Manes A, Frantz R, Kurzyna M, Nagueh SF, Barst R, Channick R, Dujardin K, Kronenberg A, Leconte I, Rainisio M, Rubin L. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(8):1380-1386.
27. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie N, Granton J, Berger RM, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol.* 2008;127(1):27-32.
28. Seyfarth HJ, Pankau H, Hammerschmidt S, Schauer J, Wirtz H, Winkler J. Bosentan improves exercise tolerance and Tei index in patients with pulmonary hypertension and prostanoid therapy. *Chest.* 2005;128(2):709-713.
29. Lunze K, Gilbert N, Mebus S, Miera O, Fehske W, Uhlemann F, Muhler EG, Ewert P, Lange PE, Berger F, Schulze-Neick I. First experience with an oral combination therapy using bosentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension. *Eur J Clin Invest.* 2006;36 Suppl 3:32-38.
30. KNAHF, e.V. Therapie der Pulmonalarteriopathie: Abschnitt I B - orales Bosentan bei Patienten mit Eisenmenger- Syndrom: Antrag an die Ethikkommission.
31. Schranz D. PHT im Kindesalter. *Intensivmedizin,* Heft 2/ 2006:177-193
32. Amundsen BH, Crosby J, Steen PA, Torp H, Slordahl SA, Stoylen A. Regional myocardial long-axis strain and strain rate measured by different tissue Doppler and

- speckle tracking echocardiography methods: a comparison with tagged magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr*. 2008.
33. Stoylen A. Strain rate imaging. *Norwegian University of Science and Technology*. <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/Ultrasound/index.html#temporal>
 34. Skulstad H, Urheim S, Edvardsen T, Andersen K, Lyseggen E, Vartdal T, Ihlen H, Smiseth OA. Grading of myocardial dysfunction by tissue Doppler echocardiography: a comparison between velocity, displacement, and strain imaging in acute ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1672-1682.
 35. Boettler P, Hartmann M, Watzl K, Maroula E, Schulte-Moenting J, Knirsch W, Dittrich S, Kececioglu D. Heart rate effects on strain and strain rate in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(11):1121-1130.
 36. Weidemann F, Eyskens B, Jamal F, Mertens L, Kowalski M, D'Hooge J, Bijnens B, Gewillig M, Rademakers F, Hatle L, Sutherland GR. Quantification of regional left and right ventricular radial and longitudinal function in healthy children using ultrasound-based strain rate and strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(1):20-28.
 37. Goebel B, Arnold R, Koletzki E, Ulmer HE, Eichhorn J, Borggreffe M, Figulla HR, Poerner TC. Exercise tissue Doppler echocardiography with strain rate imaging in healthy young individuals: feasibility, normal values and reproducibility. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007;23(2):149-155.
 38. Yu CM, Lin H, Ho PC, Yang H. Assessment of left and right ventricular systolic and diastolic synchronicity in normal subjects by tissue Doppler echocardiography and the effects of age and heart rate. *Echocardiography*. 2003;20(1):19-27.
 39. Hiarada K, Orino T, Yasuoka K, Tamura M, Takada G. Tissue doppler imaging of left and right ventricles in normal children. *Tohoku J Exp Med*. 2000;191(1):21-29.
 40. Lopez-Candales A, Rajagopalan N, Gulyasy B, Edelman K, Bazaz R. Differential strain and velocity generation along the right ventricular free wall in pulmonary hypertension. *Can J Cardiol*. 2009;25(3):e73-77.
 41. Pirat B, McCulloch ML, Zoghbi WA. Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method. *Am J Cardiol*. 2006;98(5):699-704.
 42. Rajagopalan N, Simon MA, Mathier MA, Lopez-Candales A. Identifying right ventricular dysfunction with tissue Doppler imaging in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2008;128(3):359-363.
 43. Lopez-Candales A, Dohi K, Bazaz R, Edelman K. Relation of right ventricular free wall mechanical delay to right ventricular dysfunction as determined by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol*. 2005;96(4):602-606.
 44. Lopez-Candales A, Dohi K, Rajagopalan N, Suffoletto M, Murali S, Gorcsan J, Edelman K. Right ventricular dyssynchrony in patients with pulmonary hypertension is associated with disease severity and functional class. *Cardiovasc Ultrasound*. 2005;3:23.
 45. Lopez-Candales A, Rajagopalan N, Dohi K, Gulyasy B, Edelman K, Bazaz R. Abnormal right ventricular myocardial strain generation in mild pulmonary hypertension. *Echocardiography*. 2007;24(6):615-622.
 46. Huez S, Vachier JL, Unger P, Brimiouille S, Naeije R. Tissue Doppler imaging evaluation of cardiac adaptation to severe pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2007;100(9):1473-1478.
 47. Gan CT, McCann GP, Marcus JT, van Wolferen SA, Twisk JW, Boonstra A, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. NT-proBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2006;28(6):1190-1194.
 48. Agapito AF, Sousa L, Oliveira JA, Feliciano J, Cacela D, Quininha J. Eisenmenger syndrome in the adult--experience with new drugs for the treatment of pulmonary hypertension. *Rev Port Cardiol*. 2005;24(3):421-431.

49. Poindron D, Godart F, Duhamel A, Richard A, Francart C, Breviere GM, Rey C. The effect of an endothelin receptor antagonist in Eisenmenger syndrome: a single-center experience of 11 patients. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2006;99(5):457-462.
50. Rehsia NS, Dhalla NS. Potential of endothelin-1 and vasopressin antagonists for the treatment of congestive heart failure. *Heart Fail Rev.* 2010;15(1):85-101.
51. Clozel M. Effects of bosentan on cellular processes involved in pulmonary arterial hypertension: do they explain the long-term benefit? *Ann Med.* 2003;35(8):605-613.
52. Schroll S, Arzt M, Sebah D, Stoelcker B, Luchner A, Budweiser S, Blumberg FC, Pfeifer M. Effects of selective and unselective endothelin-receptor antagonists on prostacyclin synthase gene expression in experimental pulmonary hypertension. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68(4):270-276.
53. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(5):443-447.
54. Sinitsyn VE, Mareeva GI. Magnetic resonance tomography of the heart in primary pulmonary hypertension. *Biull Vsesoiuznogo Kardiol Nauchn Tsentra AMN SSSR.* 1988;11(2):102-105.
55. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Howell S, Pernetz MA, Fisher MR, Lerakis S, Martin RP. Evaluation of right intraventricular dyssynchrony by two-dimensional strain echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(9):1028-1034.

11. Anhang

Anhang 1

Darstellung signifikanter Unterschiede der Myokardfunktion zwischen gesunden Probanden und PHT- Patienten vor und nach 24- wöchiger Bosentan Therapie

| gemessener Parameter, Segment | | Vergleich vor Therapie | | | Vergleich nach Therapie | | |
|-------------------------------|---|------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------|
| | | freie Wand des RV | interventrikuläres Septum | freie Wand des LV | freie Wand des RV | interventrikuläres Septum | freie Wand des LV |
| globaler SL, basal | P | < 0,001 | < 0,001 | n.s. | < 0,001 | < 0,001 | n.s. |
| globaler SL, mittig | P | < 0,001 | < 0,001 | 0,017 | < 0,001 | < 0,001 | n.s. |
| globaler SL, apikal | P | < 0,001 | < 0,001 | 0,003 | < 0,001 | < 0,001 | n.s. |
| globaler SL, Mean- Wert | P | < 0,001 | < 0,001 | 0,018 | < 0,001 | < 0,001 | n.s. |
| systolischer SL, basal | P | < 0,001 | < 0,001 | n.s. | < 0,001 | < 0,001 | n.s. |
| systolischer SL, mittig | P | < 0,001 | < 0,001 | 0,021 | < 0,001 | < 0,001 | n.s. |
| systolischer SL, apikal | P | < 0,001 | < 0,001 | 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | n.s. |
| systolischer SL, Mean- Wert | P | < 0,001 | < 0,001 | 0,008 | < 0,001 | < 0,001 | n.s. |
| <hr/> | | | | | | | |
| systolisches DL, basal | P | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | 0,003 |
| <hr/> | | | | | | | |
| systolische VL, basal | P | 0,002 | < 0,001 | 0,007 | 0,014 | < 0,001 | 0,004 |
| frühdiaastolische VL, basal | P | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | 0,016 | < 0,001 | < 0,001 |
| spätdiaastolische VL, basal | P | 0,016 | n.s. | 0,013 | 0,034 | n.s. | n.s. |
| <hr/> | | | | | | | |
| systolische SrL, basal | P | < 0,001 | < 0,001 | n.s. | < 0,001 | < 0,001 | n.s. |
| systolische SrL, mittig | P | < 0,001 | < 0,001 | n.s. | < 0,001 | < 0,001 | n.s. |
| systolische SrL, apikal | P | 0,011 | < 0,001 | 0,024 | 0,006 | 0,002 | n.s. |
| frühdiaastolische SrL, basal | P | < 0,001 | < 0,001 | n.s. | < 0,001 | 0,002 | n.s. |
| frühdiaastolische SrL, mittig | P | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | 0,001 |
| frühdiaastolische SrL, apikal | P | 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | 0,003 | < 0,001 | < 0,001 |
| spätdiaastolische SrL, basal | P | n.s. | n.s. | 0,001 | n.s. | n.s. | 0,005 |
| spätdiaastolische SrL, mittig | P | n.s. | n.s. | < 0,001 | n.s. | n.s. | 0,011 |
| spätdiaastolische SrL, apikal | P | n.s. | n.s. | 0,001 | n.s. | n.s. | n.s. |

(SL: longitudinaler Strain, DL: longitudinales Displacement, VL: longitudinale Velocity, SrL: Strain- Rate, n.s.. nicht signifikant)

Anhang 2

Darstellung der Korrelation der intrarechtsventrikulären Delays mit planimetrischen Eigenschaften des rechten Ventrikels und des rechten Vorhofs

| gemessener Parameter, Segment | Planimetrie rechter Ventrikel | | | Planimetrie rechter Vorhof | |
|---|-------------------------------|------------------------------|--|-------------------------------|------------------------------|
| | diastolische Fläche des RV | systolische Fläche des RV | Ringbewegung der Trikuspidalklappe (M-mode) | diastolische Fläche des RA | systolische Fläche des RA |
| Delay des systolischen SL, basal | Korrelation nach Pearson | | -0,742 | | |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | 0,009 | n.s. |
| | N | | 11 | | |
| Delay des systolischen SL, mittig | Korrelation nach Pearson | 0,442 | 0,374 | -0,301 | |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,021 | 0,050 | n.s. | n.s. |
| | N | 27 | 28 | 22 | |
| Delay des systolischen SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,463 | 0,412 | | |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,015 | 0,029 | n.s. | n.s. |
| | N | 27 | 28 | | |
| Delay des systolischen DL, basal | Korrelation nach Pearson | | -0,740 | | |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | 0,009 | n.s. |
| | N | | 11 | | |
| Delay des systolischen DL, mittig | Korrelation nach Pearson | | -0,479 | | |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | 0,024 | n.s. |
| | N | | 22 | | |
| Delay des systolischen DT, mittig | Korrelation nach Pearson | | 0,131 | 0,624 | |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | 0,507 | 0,002 | n.s. |
| | N | | 28 | 22 | |
| Delay des systolischen DT, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | 0,569 | |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | 0,006 | n.s. |
| | N | | | 22 | |
| Delay der spätdiastolischen VL | Korrelation nach Pearson | | | | -0,465 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | n.s. | 0,029 |
| | N | | | | 22 |
| Delay der spätdiastolischen SrL, basal | Korrelation nach Pearson | | | | -0,577 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | n.s. | 0,039 |
| | N | | | | 13 |

(SL: longitudinaler Strain, DL: longitudinales Displacement, DT: transverses Displacement, VL: longitudinale Velocity, SrL: Strain- Rate, n.s.: nicht signifikant)

Anhang 3

Darstellung der Korrelation von 2D- Strain Parametern der freien Wand des rechten Ventrikels mit planimetrischen Eigenschaften des RV

| gemessener Parameter, Segment | | diastolische Fläche des RV | systolische Fläche des RV | FAC des RV | Ringbewegung der Trikuspidalklappe (M-mode) |
|--------------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|------------|---|
| globaler SL, mittig | Korrelation nach Pearson | | | | -0,462 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | n.s. | 0,027 |
| | N | | | | 23 |
| systolischer SL, mittig | Korrelation nach Pearson | | | | -0,477 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | n.s. | 0,021 |
| | N | | | | 23 |
| endsystolischer SL, mittig | Korrelation nach Pearson | | | | -0,469 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | n.s. | 0,024 |
| | N | | | | 23 |
| globaler SL, apikal | Korrelation nach Pearson | 0,400 | 0,394 | | -0,410 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,048 | 0,046 | n.s. | 0,058 |
| | N | 25 | 26 | | 22 |
| globaler SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | | -0,465 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | n.s. | 0,025 |
| | N | | | | 23 |
| systolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | | |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| | N | | | | |
| endsystolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | | -0,454 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | n.s. | 0,029 |
| | N | | | | 23 |
| systolische VL | Korrelation nach Pearson | | -0,418 | | |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,027 | n.s. | n.s. |
| | N | | 28 | | |
| spätdiastolische VL | Korrelation nach Pearson | | | -0,544 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,020 | n.s. |
| | N | | | 18 | |
| systolische SrL, basal | Korrelation nach Pearson | | | | -0,554 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | n.s. | 0,007 |
| | N | | | | 22 |

| | | | | | |
|--------------------------------|-----------------------------|-------|------|------|--------|
| systolische SrL, mittig | Korrelation nach Pearson | 0,392 | | | -0,532 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,043 | n.s. | n.s. | 0,009 |
| | N | 27 | | | 23 |
| systolische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | | -0,509 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | n.s. | 0,013 |
| | N | | | | 23 |

(SL: longitudinaler Strain, VL: longitudinale Velocity, SrL: Strain- Rate, n.s.: nicht signifikant)

Anhang 4

Darstellung der Korrelation von 2D- Strain Parametern des interventrikulären Septums mit der enddiastolischen und der endsystolischen Fläche des RV

| gemessener Parameter, Segment | | diastolische Fläche des RV | systolische Fläche des RV |
|--------------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|
| globaler SL, mittig | Korrelation nach Pearson | 0,532 | 0,432 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,004 | 0,022 |
| | N | 27 | 28 |
| systolischer SL, mittig | Korrelation nach Pearson | 0,558 | 0,426 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,002 | 0,024 |
| | N | 27 | 28 |
| endsystolischer SL, mittig | Korrelation nach Pearson | 0,578 | 0,458 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,002 | 0,014 |
| | N | 27 | 28 |
| globaler SL, apikal | Korrelation nach Pearson | 0,620 | 0,479 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,001 | 0,010 |
| | N | 27 | 28 |
| systolischer SL, apikal | Korrelation nach Pearson | 0,578 | 0,430 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,002 | 0,022 |
| | N | 27 | 28 |
| endsystolischer SL, apikal | Korrelation nach Pearson | 0,613 | 0,470 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,001 | 0,012 |
| | N | 27 | 28 |
| globaler SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,556 | 0,431 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,003 | 0,022 |
| | N | 27 | 28 |
| systolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,602 | 0,467 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,001 | 0,012 |
| | N | 27 | 28 |
| endsystolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,625 | 0,498 |
| | Signifikanz (2-seitig) | <0,001 | 0,007 |
| | N | 27 | 28 |
| frühdiaastolische VL | Korrelation nach Pearson | 0,446 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,020 | n.s. |
| | N | 27 | |
| spätdiaastolische VL | Korrelation nach Pearson | 0,476 | 0,416 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,022 | 0,043 |
| | N | 23 | 24 |

| | | | |
|------------------------------------|-----------------------------|--------|--------|
| frühdiastrische SrL, mittig | Korrelation nach Pearson | -0,549 | |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,003 | n.s. |
| | N | 27 | |
| spätdiastrische SrL, mittig | Korrelation nach Pearson | -0,488 | -0,447 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,011 | 0,019 |
| | N | 26 | 27 |
| frühdiastrische SrL, apikal | Korrelation nach Pearson | -0,500 | |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,008 | n.s. |
| | N | 27 | |
| spätdiastrische SrL, apikal | Korrelation nach Pearson | -0,419 | |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,037 | n.s. |
| | N | 25 | |
| frühdiastrische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | -0,548 | |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,003 | n.s. |
| | N | 27 | |
| spätdiastrische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | -0,474 | |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,014 | n.s. |
| | N | 26 | |

(SL: longitudinaler Strain, VL: longitudinale Velocity, SrL: Strain- Rate, n.s.: nicht signifikant)

Anhang 5

Darstellung der Korrelation von 2D- Strain Parametern der freien Wand des linken Ventrikels mit der enddiastolischen Fläche und dem geschätzten Druck des RV sowie dem Ausmaß der MK- Ringbewegung

| gemessener Parameter, Segment | | diastolische Fläche des RV | geschätzter Druck des RV | Ringbewegung der Mitralklappe (M- mode) |
|--------------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|---|
| globaler SL, apikal | Korrelation nach Pearson | 0,454 | 0,502 | -0,475 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,023 | 0,048 | 0,029 |
| | N | 25 | 16 | 21 |
| systolischer SL, apikal | Korrelation nach Pearson | 0,540 | ,518(*) | -0,487 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,005 | 0,040 | 0,025 |
| | N | 25 | 16,000 | 21,000 |
| endsystolischer SL, apikal | Korrelation nach Pearson | 0,618 | | -0,433 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,001 | n.s. | 0,050 |
| | N | 25 | | 21 |
| globaler SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | -0,488 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,021 |
| | N | | | 22 |
| systolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | -0,438 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,041 |
| | N | | | 22 |
| endsystolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | -0,416 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,054 |
| | N | | | 22 |
| systolische VL | Korrelation nach Pearson | | | 0,753 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | <0,001 |
| | N | | | 22 |
| frühdiaastolische VL | Korrelation nach Pearson | | | -0,678 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,001 |
| | N | | | 22 |
| systolische SrL, basal | Korrelation nach Pearson | | | -0,563 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,006 |
| | N | | | 22 |
| frühdiaastolische SrL, basal | Korrelation nach Pearson | | | 0,503 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,017 |
| | N | | | 22 |

| | | | | |
|--|-------------------------------------|------|------|--------|
| systemische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | -0,457 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | 0,033 |
| | N | | | 22 |
| frühdiastrische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | 0,546 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | n.s. | 0,009 |
| | N | | | 22 |

(**SL**: longitudinaler Strain, **VL**: longitudinale Velocity, **SrL**: Strain- Rate, **n.s.**: nicht signifikant)

Anhang 6

Korrelation von 2D- Strain Parametern der freien Wand des RV mit den im MRT bestimmten enddiastolischen und endsystolischen Flächen sowie der Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels

| gemessener Parameter, Segment | | EDV des RV | ESV des RV | EF des RV |
|-------------------------------|--------------------------|------------|------------|-----------|
| globaler SL, basal | Korrelation nach Pearson | 0,398 | 0,407 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,04 | 0,035 | n.s. |
| | N | 27 | 27 | |
| systolischer SL, basal | Korrelation nach Pearson | | | |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | n.s. |
| | N | | | |
| endsystolischer SL, basal | Korrelation nach Pearson | | 0,389 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,045 | n.s. |
| | N | | 27 | |
| globaler SL, mittig | Korrelation nach Pearson | | 0,44 | -0,447 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,019 | 0,017 |
| | N | | 28 | 28 |
| systolischer SL, mittig | Korrelation nach Pearson | | 0,44 | -0,494 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,019 | 0,008 |
| | N | | 28 | 28 |
| endsystolischer SL, mittig | Korrelation nach Pearson | | 0,434 | -0,497 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,021 | 0,007 |
| | N | | 28 | 28 |
| globaler SL, apikal | Korrelation nach Pearson | 0,482 | 0,577 | -0,488 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,011 | 0,002 | 0,01 |
| | N | 27 | 27 | 27 |
| systolischer SL, apikal | Korrelation nach Pearson | 0,454 | 0,54 | -0,493 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,017 | 0,004 | 0,009 |
| | N | 27 | 27 | 27 |
| endsystolischer SL, apikal | Korrelation nach Pearson | 0,467 | 0,539 | -0,48 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,014 | 0,004 | 0,011 |
| | N | 27 | 27 | 27 |
| globaler SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,41 | 0,514 | -0,512 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,03 | 0,005 | 0,005 |
| | N | 28 | 28 | 28 |
| systolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | 0,387 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,042 | n.s. |
| | N | | 28 | |

| | | | | |
|-------------------------------------|-----------------------------|--------|--------|--------|
| endsystolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | 0,483 | -0,541 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | 0,009 | 0,003 |
| | N | | 28 | 28 |
| systolische VL | Korrelation nach Pearson | | -0,39 | |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | 0,044 | n.s. |
| | N | | 27 | |
| spätdiastolische VL | Korrelation nach Pearson | | 0,489 | |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | 0,024 | n.s. |
| | N | | 21 | |
| Systolische SrL, basal | Korrelation nach Pearson | 0,455 | 0,52 | -0,458 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,017 | 0,005 | 0,016 |
| | N | 27 | 27 | 27 |
| spätdiastolische SrL, basal | Korrelation nach Pearson | | -0,424 | 0,389 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | 0,031 | 0,05 |
| | N | | 26 | 26 |
| systolische SrL, mittig | Korrelation nach Pearson | 0,46 | 0,584 | -0,542 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,014 | 0,001 | 0,003 |
| | N | 28 | 28 | 28 |
| spätdiastolische SrL, mittig | Korrelation nach Pearson | | -0,465 | |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | 0,019 | n.s. |
| | N | | 25 | |
| systolische SrL, apikal | Korrelation nach Pearson | 0,505 | 0,649 | -0,555 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,007 | <0,001 | 0,003 |
| | N | 27 | 27 | 27 |
| spätdiastolische SrL, apikal | Korrelation nach Pearson | -0,541 | -0,582 | |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,008 | 0,004 | n.s. |
| | N | 23 | 23 | |
| systolische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,492 | 0,634 | -0,6 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,008 | <0,001 | 0,001 |
| | N | 28 | 28 | 28 |
| spätdiastolische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | -0,482 | -0,568 | 0,472 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,011 | 0,002 | 0,013 |
| | N | 27 | 27 | 27 |

(SL: longitudinaler Strain, VL: longitudinale Velocity, SrL: Strain- Rate, n.s.: nicht signifikant)

Anhang 7

Korrelation von 2D- Strain Parametern des IVS mit den im MRT bestimmten enddiastolischen und endsystolischen Flächen sowie der Ejektionsfraktion der beiden Ventrikel

| Gemessener Parameter, Segment | | EDV des RV | ESV des RV | EF des RV | EDV des LV | ESV des LV | EF des LV |
|--------------------------------|--------------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|
| endsystolischer SL, basal | Korrelation nach Pearson | 0,586 | 0,642 | | | | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,045 | 0,024 | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| | N | 12 | 12 | | | | |
| globaler SL, mittig | Korrelation nach Pearson | 0,544 | 0,481 | | | | -0,389 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,003 | 0,010 | n.s. | n.s. | n.s. | 0,041 |
| | N | 28 | 28 | | | | 28 |
| systolischer SL, mittig | Korrelation nach Pearson | 0,534 | 0,490 | | | 0,381 | -0,432 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,003 | 0,008 | n.s. | n.s. | 0,046 | 0,022 |
| | N | 28 | 28 | | | 28 | 28 |
| endsystolischer SL, mittig | Korrelation nach Pearson | 0,608 | 0,574 | | | | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,001 | 0,001 | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| | N | 28 | 28 | | | | |
| globaler SL, apikal | Korrelation nach Pearson | 0,578 | 0,531 | | | 0,399 | -0,466 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,001 | 0,004 | n.s. | n.s. | 0,035 | 0,012 |
| | N | 28 | 28 | | | 28 | 28 |
| systolischer SL, apikal | Korrelation nach Pearson | 0,539 | 0,502 | | | 0,415 | -0,488 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,003 | 0,007 | n.s. | n.s. | 0,028 | 0,008 |
| | N | 28 | 28 | | | 28 | 28 |
| endsystolischer SL, apikal | Korrelation nach Pearson | 0,639 | 0,610 | -0,381 | | | -0,438 |
| | Signifikanz (2-seitig) | <0,001 | 0,001 | 0,045 | n.s. | n.s. | 0,020 |
| | N | 28 | 28 | 28 | | | 28 |
| globaler SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,523 | 0,468 | | | | -0,427 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,004 | 0,012 | n.s. | n.s. | n.s. | 0,023 |
| | N | 28 | 28 | | | | 28 |
| systolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,518 | 0,479 | | | 0,383 | -0,448 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,005 | 0,010 | n.s. | n.s. | 0,044 | 0,017 |
| | N | 28 | 28 | | | 28 | 28 |
| endsystolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,601 | 0,570 | | | | -0,396 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,001 | 0,002 | n.s. | n.s. | n.s. | 0,037 |
| | N | 28 | 28 | | | | 28 |
| spätdiastolische VL | Korrelation nach Pearson | 0,480 | 0,485 | | | | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,015 | 0,014 | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| | N | 25 | 25 | | | | |

| | | | | | | | |
|------------------------------------|-----------------------------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|
| systolische SrL, basal | Korrelation nach Pearson | | | | 0,608 | | |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | n.s. | 0,036 | n.s. | n.s. |
| | N | | | | 12 | | |
| systolische SrL, mittig | Korrelation nach Pearson | 0,524 | 0,447 | | 0,418 | 0,465 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,004 | 0,017 | n.s. | 0,027 | 0,013 | n.s. |
| | N | 28 | 28 | | 28 | 28 | |
| frühdiastrische SrL, mittig | Korrelation nach Pearson | -0,395 | -0,452 | | | | 0,479 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,038 | 0,016 | n.s. | n.s. | n.s. | 0,010 |
| | N | 28 | 28 | | | | 28 |
| spätdiastrische SrL, mittig | Korrelation nach Pearson | -0,580 | -0,496 | | -0,381 | -0,384 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,002 | 0,009 | n.s. | 0,050 | 0,048 | n.s. |
| | N | 27 | 27 | | 27 | 27 | |
| systolische SrL, apikal | Korrelation nach Pearson | 0,440 | 0,408 | | | | -0,376 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,019 | 0,031 | n.s. | n.s. | n.s. | 0,048 |
| | N | 28 | 28 | | | | 28 |
| frühdiastrische SrL, apikal | Korrelation nach Pearson | | -0,432 | 0,383 | | | 0,449 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,022 | 0,044 | n.s. | n.s. | 0,017 |
| | N | | 28 | 28 | | | 28 |
| spätdiastrische SrL, apikal | Korrelation nach Pearson | -0,608 | -0,516 | | -0,564 | -0,615 | 0,405 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,001 | 0,007 | n.s. | 0,003 | 0,001 | 0,040 |
| | N | 26 | 26 | | 26 | 26 | 26 |
| systolische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,475 | 0,426 | | | 0,406 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,011 | 0,024 | n.s. | n.s. | 0,032 | n.s. |
| | N | 28 | 28 | | | 28 | |
| frühdiastrische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | -0,391 | -0,455 | | | | 0,475 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,040 | 0,015 | n.s. | n.s. | n.s. | 0,011 |
| | N | 28 | 28 | | | | 28 |
| spätdiastrische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | -0,549 | -0,462 | | -0,460 | -0,492 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,003 | 0,015 | n.s. | 0,016 | 0,009 | n.s. |
| | N | 27 | 27 | | 27 | 27 | |

(SL: longitudinaler Strain, VL: longitudinale Velocity, SrL: Strain- Rate, n.s.: nicht signifikant)

Anhang 8

Korrelation von 2D- Strain Parametern der freien Wand des LV mit den im MRT bestimmten enddiastolischen und endsystolischen Flächen sowie der Ejektionsfraktion der beiden Ventrikel

| gemessener Parameter, Segment | | ESV des RV | EF des RV | EDV des LV | ESV des LV | EF des LV |
|--------------------------------|--------------------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|
| globaler SL, basal | Korrelation nach Pearson | 0,447 | -0,573 | 0,511 | 0,505 | -0,429 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,017 | 0,001 | 0,005 | 0,006 | 0,023 |
| | N | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 |
| systolischer SL, basal | Korrelation nach Pearson | 0,455 | -0,565 | 0,544 | 0,523 | -0,501 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,015 | 0,002 | 0,003 | 0,004 | 0,007 |
| | N | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 |
| endsystolischer SL, basal | Korrelation nach Pearson | 0,383 | -0,563 | 0,638 | 0,631 | -0,546 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,044 | 0,002 | <0,001 | <0,001 | 0,003 |
| | N | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 |
| globaler SL, mittig | Korrelation nach Pearson | 0,508 | -0,586 | 0,443 | 0,473 | -0,549 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,006 | 0,001 | 0,018 | 0,011 | 0,002 |
| | N | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 |
| systolischer SL, mittig | Korrelation nach Pearson | 0,481 | -0,633 | 0,518 | 0,565 | -0,652 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,010 | <0,001 | 0,005 | 0,002 | <0,001 |
| | N | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 |
| endsystolischer SL, mittig | Korrelation nach Pearson | 0,389 | -0,614 | 0,624 | 0,680 | -0,687 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,041 | 0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 |
| globaler SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,536 | -0,609 | 0,437 | 0,473 | -0,556 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,003 | 0,001 | 0,020 | 0,011 | 0,002 |
| | N | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 |
| systolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,522 | -0,665 | 0,534 | 0,579 | -0,663 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,004 | <0,001 | 0,003 | 0,001 | <0,001 |
| | N | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 |
| endsystolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,425 | -0,644 | 0,638 | 0,694 | -0,698 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,024 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | N | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 |
| systolische VL | Korrelation nach Pearson | | 0,554 | -0,498 | -0,582 | 0,469 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,002 | 0,007 | 0,001 | 0,012 |
| | N | | 28 | 28 | 28 | 28 |

| | | | | | | |
|---------------------------------|--------------------------|--------|--------|-------|-------|--------|
| frühdiastrische VL | Korrelation nach Pearson | | -0,474 | 0,545 | 0,590 | -0,387 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,011 | 0,003 | 0,001 | 0,042 |
| | N | | 28 | 28 | 28 | 28 |
| systolische SRL, basal | Korrelation nach Pearson | 0,440 | -0,490 | | | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,019 | 0,008 | n.s. | n.s. | n.s. |
| | N | 28 | 28 | | | |
| spätdiastrische SrL, basal | Korrelation nach Pearson | -0,393 | 0,388 | | | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,038 | 0,041 | n.s. | n.s. | n.s. |
| | N | 28 | 28 | | | |
| systolische SrL, mittig | Korrelation nach Pearson | 0,345 | -0,400 | | | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,072 | 0,035 | n.s. | n.s. | n.s. |
| | N | 28 | 28 | | | |
| spätdiastrische SrL, mittig | Korrelation nach Pearson | -0,550 | 0,398 | | | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,003 | 0,040 | n.s. | n.s. | n.s. |
| | N | 27 | 27 | | | |
| systolische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,417 | -0,458 | | | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,027 | 0,014 | n.s. | n.s. | n.s. |
| | N | 28 | 28 | | | |
| spätdiastrische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | -0,551 | 0,468 | | | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,003 | 0,014 | n.s. | n.s. | n.s. |
| | N | 27 | 27 | | | |

(SL: longitudinaler Strain, VL: longitudinale Velocity, SrL: Strain- Rate, n.s.: nicht signifikant)

Anhang 9

Korrelation von 2D- Strain Parametern der freien Wand des RV mit den im Herzkatheter bestimmten enddiastolischen Drücken beider Ventrikel sowie den mittleren Drücken beider Vorhöfe

| gemessener Parameter, Segment | | enddiastolischer Druck des RV | enddiastolischer Druck des LV | mittlerer rechtsatrialer Druck | mittlerer linksatrialer - pulmonal- ven. Druck; Wedge-Druck |
|--------------------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---|
| globaler SL, mittig | Korrelation nach Pearson | | | 0,451 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,021 | n.s. |
| | N | | | 26 | |
| systolischer SL, mittig | Korrelation nach Pearson | | | 0,442 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,024 | n.s. |
| | N | | | 26 | |
| endsystolischer SL, mittig | Korrelation nach Pearson | | | 0,449 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,022 | n.s. |
| | N | | | 26 | |
| globaler SL, apikal | Korrelation nach Pearson | | | 0,475 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,019 | n.s. |
| | N | | | 24 | |
| systolischer SL, apikal | Korrelation nach Pearson | | | 0,443 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,030 | n.s. |
| | N | | | 24 | |
| endsystolischer SL, apikal | Korrelation nach Pearson | | | 0,443 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,030 | n.s. |
| | N | | | 24 | |
| globaler SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | 0,399 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,043 | n.s. |
| | N | | | 26 | |
| endsystolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | 0,391 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,048 | n.s. |
| | N | | | 26 | |
| systolische VL | Korrelation nach Pearson | -0,498 | | -0,444 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,026 | n.s. | 0,026 | n.s. |
| | N | 20 | | 25 | |
| spätdiastolische VL | Korrelation nach Pearson | | | 0,439 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,046 | n.s. |
| | N | | | 21 | |

| | | | | | |
|--------------------------------|-----------------------------|-------|-------|-------|-------|
| systolische SrL, mittig | Korrelation nach Pearson | | 0,470 | 0,491 | |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | 0,027 | 0,011 | n.s. |
| | N | | 22 | 26 | |
| Systolische SrL, apikal | Korrelation nach Pearson | 0,521 | | 0,489 | 0,491 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,027 | n.s. | 0,015 | 0,020 |
| | N | 18 | | 24 | 22 |
| systolische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | 0,445 | 0,472 | |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | 0,038 | 0,015 | n.s. |
| | N | | 22 | 26 | |

(SL: longitudinaler Strain, VL: longitudinale Velocity, SrL: Strain- Rate, n.s.: nicht signifikant)

Anhang 10

Korrelation von 2D- Strain Parametern des IVS mit dem im Herzkatheter bestimmten enddiastolischen Druck des linken Ventrikels sowie den mittleren Drücken der beiden Vorhöfe

| gemessener Parameter, Segment | | enddiastolischer Druck des LV | mittlerer rechtsatrialer Druck | mittlerer linksatrialer - pulmonal- ven. Druck; Wedge-Druck |
|--------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---|
| systolischer SL, basal | Korrelation nach Pearson | 0,754 | 0,622 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,019 | 0,041 | n.s. |
| | N | 9 | 11 | |
| endsystolischer SL, basal | Korrelation nach Pearson | | 0,624 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,040 | n.s. |
| | N | | 11 | |
| globaler SL, mittig | Korrelation nach Pearson | | 0,468 | 0,656 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,016 | 0,001 |
| | N | | 26 | 24 |
| systolischer SL, mittig | Korrelation nach Pearson | | 0,405 | 0,536 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,040 | 0,007 |
| | N | | 26 | 24 |
| endsystolischer SL, mittig | Korrelation nach Pearson | | 0,485 | 0,600 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,012 | 0,002 |
| | N | | 26 | 24 |
| globaler SL, apikal | Korrelation nach Pearson | | 0,440 | 0,621 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,024 | 0,001 |
| | N | | 26 | 24 |
| systolischer SL, apikal | Korrelation nach Pearson | | 0,396 | 0,531 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,045 | 0,008 |
| | N | | 26 | 24 |
| endsystolischer SL, apikal | Korrelation nach Pearson | | 0,500 | 0,620 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,009 | 0,001 |
| | N | | 26 | 24 |
| globaler SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | 0,449 | 0,636 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,021 | 0,001 |
| | N | | 26 | 24 |
| systolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | 0,413 | 0,527 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,036 | 0,008 |
| | N | | 26 | 24 |
| endsystolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | 0,507 | ,602 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,008 | 0,002 |
| | N | | 26 | 24 |

| | | | | |
|-----------------------------------|--------------------------|------|--------|---------|
| systolische VL | Korrelation nach Pearson | | | -0,592 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,002 |
| | N | | | 24 |
| frühdiaastolische VL | Korrelation nach Pearson | | | 0,565 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,004 |
| | N | | | 24 |
| spätdiaastolische VL | Korrelation nach Pearson | | 0,688 | 0,782 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | <0,001 | <0,001 |
| | N | | 23 | 21 |
| systolische SrL, mittig | Korrelation nach Pearson | | | 0,430 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,036 |
| | N | | | 24 |
| frühdiaastolische SrL, mittig | Korrelation nach Pearson | | -0,371 | -0,674 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,062 | <0,001 |
| | N | | 26 | 24 |
| spätdiaastolische SrL, mittig | Korrelation nach Pearson | | -0,542 | -0,619 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,005 | 0,002 |
| | N | | 25 | 23 |
| systolische SrL, apikal | Korrelation nach Pearson | | | 0,428 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,037 |
| | N | | | 24 |
| frühdiaastolische SrL, apikal | Korrelation nach Pearson | | | -0,565 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,004 |
| | N | | | 24 |
| spätdiaastolische SrL, apikal | Korrelation nach Pearson | | -0,458 | -0,536 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,025 | 0,010 |
| | N | | 24 | 22 |
| systolische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | 0,432 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,035 |
| | N | | | 24 |
| frühdiaastolische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | | | -0,656(|
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. | 0,001 |
| | N | | | 24 |
| spätdiaastolische SrL, Mean-Wert | Korrelation nach Pearson | | -0,500 | -0,569 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,011 | 0,005 |
| | N | | 25 | 23 |

(SL: longitudinaler Strain, VL: longitudinale Velocity, SrL: Strain- Rate, n.s.: nicht signifikant)

Anhang 11

Korrelation von 2D- Strain Parametern der freien Wand des LV mit den im Herzkatheter bestimmten mittleren Drücken der beiden Vorhöfe

| gemessener Parameter, Segment | | mittlerer rechtsatrialer Druck | mittlerer linksatrialer- pulmonalven. Druck; Wedge- Druck |
|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---|
| globaler SL, mittig | Korrelation nach Pearson | 0,417 | 0,430 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,034 | 0,036 |
| | N | 26 | 24 |
| systolischer SL, mittig | Korrelation nach Pearson | 0,422 | 0,437 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,032 | 0,033 |
| | N | 26 | 24 |
| endsystolischer SL, mittig | Korrelation nach Pearson | 0,363 | 0,403 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,068 | 0,051 |
| | N | 26 | 24 |
| globaler SL, apikal | Korrelation nach Pearson | 0,423 | 0,422 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,035 | 0,045 |
| | N | 25 | 23 |
| systolischer SL, apikal | Korrelation nach Pearson | 0,441 | 0,384 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,027 | 0,071 |
| | N | 25 | 23 |
| endsystolischer SL, apikal | Korrelation nach Pearson | 0,451 | 0,363 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,024 | 0,089 |
| | N | 25 | 23 |
| globaler SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,389 | 0,466 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,049 | 0,022 |
| | N | 26 | 24 |
| systolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,378 | 0,434 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,057 | 0,034 |
| | N | 26 | 24 |
| endsystolischer SL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,343 | 0,405 |
| | Signifikanz (2- seitig) | 0,086 | 0,050 |
| | N | 26 | 24 |
| systolische VL | Korrelation nach Pearson | | -0,442 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | 0,030 |
| | N | | 24 |
| frühdiaastolische VL | Korrelation nach Pearson | | 0,396 |
| | Signifikanz (2- seitig) | n.s. | 0,055 |
| | N | | 24 |

| | | | |
|---------------------------------|--------------------------|--------|--------|
| spätdiastolische VL | Korrelation nach Pearson | 0,395 | 0,135 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,056 | 0,548 |
| | N | 24 | 22 |
| systolische SrL, basal | Korrelation nach Pearson | 0,487 | 0,515 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,012 | 0,010 |
| | N | 26 | 24 |
| frühdiaastolische SrL, basal | Korrelation nach Pearson | | -0,409 |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | 0,047 |
| | N | | 24 |
| spätdiastolische SrL, basal | Korrelation nach Pearson | | |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. |
| | N | | |
| spätdiastolische SrL, mittig | Korrelation nach Pearson | | |
| | Signifikanz (2-seitig) | n.s. | n.s. |
| | N | | |
| spätdiastolische SrL, apikal | Korrelation nach Pearson | -0,471 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,020 | n.s. |
| | N | 24 | |
| systolische SrL, Mean- Wert | Korrelation nach Pearson | 0,422 | 0,468 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,032 | 0,021 |
| | N | 26 | 24 |
| spätdiastolische SrL, Mean-Wert | Korrelation nach Pearson | -0,473 | |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,017 | n.s. |
| | N | 25 | |

(SL: longitudinaler Strain, VL: longitudinale Velocity, SrL: Strain- Rate, n.s.: nicht signifikant)

12. Publikation

Auszüge der vorliegenden Arbeit waren bereits Thema eines Vortrags mit dem Titel „Verbesserung der regionalen und globalen rechts- und linksventrikulären Funktion bei EMAH Patienten mit Eisenmenger- Syndrom nach Therapie mit Bosentan“ anlässlich der 42. Jahrestagung der „Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK)“ vom 02. bis 05. Oktober 2010 in Weimar. Der Vortrag stand zusammen mit drei weiteren Vorträgen in der Konkurrenz um den ersten Preis im „Wettbewerb junger Wissenschaftler“ der DGPK.

Eine Publikation befindet sich zum jetzigen Zeitpunkt noch in Arbeit und wird in Kürze folgen.

13. Danksagung:

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. H. Abdul-Khaliq für die freundliche Überlassung des Themas, die wertvollen Anregungen und Korrekturen bei der Durchführung der Arbeit recht herzlich zu danken.

Ein besonderer Dank gilt ebenfalls Herrn Dr. med. A. Rentzsch, Frau Dr. med. T. Rädle- Hurst sowie M. Müller und K. Hötzer für die Anleitung zur Auswertung der echokardiografischen Untersuchungen. Desweiteren möchte ich in diesem Zusammenhang Frau Dipl.- Ök. B. Peters vom Institut für Biometrie und medizinische Informatik der Otto- von- Guericke- Universität Magdeburg für die wertvolle Hilfe bei den statistischen Auswertungen danken.

Für die Überlassung der echokardiografischen Aufzeichnungen und der klinischen und diagnostischen Untersuchungsergebnisse, die die Grundlage meiner Arbeit darstellen, bedanke ich mich bei allen beteiligten Mitarbeitern des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten „Kompetenznetz Angeborene Herzfehler“, insbesondere dem Leiter der Studie „Therapie der pulmonal- arteriellen Hypertonie mit Bosentan“ Herrn PD Dr. med. I. Schulze- Neick.

Recht herzlich bedanke ich mich auch bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, Dr. med. E. Häuser- Scherber und Dr. med. A. Scherber, sowie allen Freunden für die moralische Unterstützung.

14. Lebenslauf

Name: Philipp Robert Scherber
Geburtsdatum: 17. Januar 1984
Geburtsort: Saarbrücken
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Adresse: Paracelsusstrasse 10, 66424 Homburg
Telefon: 0049 175 2405842
E-mail: philipp.scherber@gmx.de

Schulbildung: 1990- 1994 Grundschole Heusweiler
1994- 2001 Marienschule Saarbrücken
2001- 2003 Willi- Graf- Gymnasium Saarbrücken
Abschluss Abitur

Studium: ab 2003 bis 2009 Studium der Humanmedizin an der
Medizinischen Fakultät der Universität des
Saarlandes in Homburg

September 2005 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

seit Februar 2007 Promotionsarbeit bei
Prof. Dr. med. Hashim Abdul- Khaliq
Titel: „Analyse der myokardialen Funktion mit der
neuen 2D- Strain Echokardiografie bei Patienten mit
Eisenmenger- Syndrom vor und nach der Behandlung
mit Bosentan.“

Oktober, November 2009 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruf: seit Januar 2010 Assistenzarzt in der
Klinik für Allgemeine Chirurgie, Visceral-
Gefäß- und Kinderchirurgie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg
Prof. Dr. Dr. h. c. M. Schilling

Kenntnisse/ Fähigkeiten/ Interessen:

Fremdsprachen:

Englisch

- EF Language Travel Certificate,
Higher Intermediate Level;
- Intensivsprachkurs am Sprachenzentrum in
Saarbrücken

Spanisch, Französisch

Interessen:

Wandern, Reisen, Skifahren, Cello