

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

**Untersuchung der Ventrikel- und Vorhoffunktion bei Kindern, Jugendlichen
und Erwachsenen mit Transposition der großen Arterien nach
arterieller Switch-Operation – eine MRT-Studie**

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

vorgelegt von
Roman Schuwerk
aus Wangen im Allgäu

Kiel 2022

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. Inga Voges, Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Tim Attmann, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 23.05.2023

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 07.03.2023

gez.: Prof. Dr. Inga Voges
(Vorsitzende der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Die Transposition der großen Arterien.....	2
1.1.1 Epidemiologie.....	2
1.1.2 Allgemeine Anatomie und Pathophysiologie	2
1.1.3 Diagnostik	4
1.1.4 Assoziierte Fehlbildungen bei einer TGA.....	6
1.1.5 Therapie.....	10
1.1.6 Nachsorge und klinisches Ergebnis.....	14
1.2 Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie.....	15
1.2.1 Verwendete MRT-Sequenzen.....	15
1.2.2 Methode der Ventrikelvolumetrie.....	16
1.2.3 Längsachsenfunktion der Ventrikel	19
1.2.4 Das Tissue-Tracking	20
1.2.5 Stellenwert der kardialen MRT bei einer TGA	25
1.3 Studienlage und wissenschaftliche Zielsetzung	26
2 Material und Methoden	28
2.1 Studiengruppen.....	28
2.1.1 TGA-Patienten	28
2.1.2 Kontrollgruppe.....	29
2.1.3 Klinische Angaben der Studienpopulation	29
2.1.4 Subgruppen-Analyse.....	30
2.2 MRT-Aufnahmen	30
2.3 MRT-Analysen	31
2.3.1 MRT-Software.....	31
2.3.2 Ventrikelvolumina und Myokardmassen.....	31
2.3.3 MAPSE und TAPSE	33
2.3.4 Long-axis-Strain	34
2.3.5 Strain-Analyse mittels MRT-Feature-Tracking.....	35
2.4 Statistische Auswertung	40

3	Ergebnisse	41
3.1	Studienpopulation	41
3.1.1	Zeitpunkt der arteriellen Switch-Operation und assoziierte Fehlbildungen	41
3.1.2	Pulmonalarterienstenose	42
3.1.3	Aortenklappeninsuffizienz	42
3.1.4	Koronararterienanatomie	43
3.2	Ventrikelvolumina und Myokardmassen	44
3.2.1	Linker Ventrikel	44
3.2.2	Rechter Ventrikel	45
3.3	MAPSE, TAPSE und Long-axis-Strain	47
3.4	Strain-Analysen	48
3.4.1	Linker Ventrikel	48
3.4.2	Rechter Ventrikel	54
3.4.3	Linker und rechter Vorhof	55
3.5	Machine-Learning-Verfahren	56
3.6	Subgruppen-Analyse	59
4	Diskussion	60
4.1	Zielsetzung der Studie	60
4.2	Angewandte Methodik	61
4.2.1	Studiendesign und Studienpopulation	61
4.2.2	Volumetrie und Feature-Tracking	62
4.3	Statistische Auswertungen	62
4.4	Ventrikelvolumina und Myokardmassen	63
4.4.1	Linker Ventrikel	63
4.4.2	Rechter Ventrikel	64
4.5	MAPSE, TAPSE und Long-axis-Strain	65
4.6	Strain-Analyse	65
4.6.1	Linker Ventrikel	65
4.6.2	Rechter Ventrikel	67
4.6.3	Linker und rechter Vorhof	68
4.7	Mögliche Ursachen ventrikulärer Funktionsstörungen	68
4.8	Subgruppen-Analyse	69

4.9	Limitationen	69
4.10	Fazit	71
5	<i>Zusammenfassung</i>	73
6	<i>Literaturverzeichnis</i>	75
	<i>Veröffentlichungen</i>	87
	<i>Eidesstattliche Versicherung</i>	88
	<i>Danksagung</i>	89

Abkürzungsverzeichnis

ASO	Arterielle Switch-Operation
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BSA	<i>Body surface area</i> (Körperoberfläche)
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	endsystolisches Volumen
GCS	globaler zirkumferentieller Strain
GLS	globaler longitudinaler Strain
GRS	globaler radialer Strain
LA	<i>left atrium</i> (linker Vorhof)
LAD	<i>left anterior descending artery</i> (Ramus interventricularis anterior)
LAS	<i>Long-axis-Strain</i>
LCx	<i>left circumflex artery</i> (Ramus circumflexus)
LVCI	<i>left ventricular cardiac index</i> (linksventrikulärer Herzindex)
LVCO	<i>left ventricular cardiac output</i> (linksventrikuläres Herzzeitvolumen)
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEDVi	indiziertes linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVESVi	indiziertes linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVMM	linksventrikuläre enddiastolische Muskelmasse
LVMMi	indizierte linksventrikuläre enddiastolische Muskelmasse
LVSV	linksventrikuläres Schlagvolumen
LVSVi	linksventrikulärer Schlagvolumenindex
MAPSE	<i>Mitral annular plane systolic excursion</i>
MRT	Magnetresonanztomografie
NYHA	New York Heart Association
RA	<i>right atrium</i> (rechter Vorhof)
RCA	rechte Koronararterie

RGF	Regurgitationsfraktion
RVCI	<i>right ventricular cardiac index</i> (rechtsventrikulärer Herzindex)
RVCO	right ventricular cardiac output (rechtsventrikuläres Herzzeitvolumen)
RVEDV	rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
RVEDVi	indiziertes rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
RVEF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVESV	rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen
RVESVi	indiziertes rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen
RVMM	rechtsventrikuläre enddiastolische Muskelmasse
RVMMi	indizierte rechtsventrikuläre enddiastolische Muskelmasse
RVSV	rechtsventrikuläres Schlagvolumen
RVSVi	rechtsventrikulärer Schlagvolumenindex
SSFP	<i>Steady-state free precession</i>
SV	Schlagvolumen
T	Tesla
TAPSE	<i>Tricuspid annular plane systolic excursion</i>
TGA	Transposition der großen Arterien
VSD	Ventrikelseptumdefekt

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Herzanatomie bei einer TGA	4
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Leiden-Klassifikation	8
Abbildung 3: Darstellung der Koronararterienanatomie bei einer TGA	9
Abbildung 4: Die arterielle Switch-Operation.....	12
Abbildung 5: Darstellung des 2-, 3- und 4-Kammerblickes.....	17
Abbildung 6: Die kurze Achse	18
Abbildung 7: Kardiale Strain-Analyse	22
Abbildung 8: Darstellung der Strain-Analyse anhand des zirkumferentiellen und radialen Strain	24
Abbildung 9: Bestimmung der Ventrikelvolumina und Ventrikelmassen.....	32
Abbildung 10: Bestimmung der MAPSE und TAPSE	34
Abbildung 11: Bestimmung des Long-axis-Strain	35
Abbildung 12: Bestimmung des longitudinalen Strain des linken Ventrikels	37
Abbildung 13: Bestimmung des longitudinalen Strain des rechten Ventrikels und der Vorhöfe	38
Abbildung 14: Bestimmung des linksventrikulären zirkumferentiellen und radialen Strain ...	39
Abbildung 15: Box-Plot zur Illustration von MAPSE und TAPSE bei Patienten und Kontrollen	47
Abbildung 16: Schematische Darstellung der statistischen Auswertungen	57
Abbildung 17: Ergebnisse der Machine-Learning-Analysen	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Basischarakteristika der Studienpopulation	41
Tabelle 2: Einteilung der Pulmonalarterienstenosen anhand ihrer Lokalisation.....	42
Tabelle 3: Einteilung der Aortenklappeninsuffizienzen anhand ihrer Schweregrade	43
Tabelle 4: Aufstellung der Koronararterienanatomie der TGA-Kohorte	43
Tabelle 5: Linksventrikuläre Volumina und Myokardmasse	45
Tabelle 6: Rechtsventrikuläre Volumina und Myokardmasse	46
Tabelle 7: Linksventrikulärer longitudinaler Strain.....	49
Tabelle 8: Linksventrikuläre longitudinale Strain-Rate	49
Tabelle 9: Linksventrikulärer zirkumferentieller Strain	50
Tabelle 10: Linksventrikuläre zirkumferentielle Strain-Rate	51
Tabelle 11: Linksventrikulärer radialer Strain.....	52
Tabelle 12: Linksventrikuläre radiale Strain-Rate	53
Tabelle 13: Rechtsventrikulärer longitudinaler Strain und Strain-Rate.....	54
Tabelle 14: Longitudinaler Strain und Strain-Rate der Vorhöfe	55

1 Einleitung

Etwa jedes 100. Neugeborene wird mit einem angeborenen Herzfehler geboren. Damit stellen kongenitale Herzfehler die häufigsten Fehlbildungen eines einzelnen Organs beim Menschen dar (1), wodurch die klinische Relevanz dieser Thematik verdeutlicht wird. Die Transposition der großen Arterien (TGA) beschreibt einen seltenen (1), jedoch besonders schwerwiegenden angeborenen Herzfehler, der ohne adäquate Therapie in der Regel letal endet (2). Um das Überleben der Patienten zu verbessern, wurden über die Jahre verschiedenste operative Therapieansätze eingeführt und weiterentwickelt (3, 4). Von diesen unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten konnte sich bis heute die arterielle Switch-Operation (ASO) als Standard-Therapie der TGA etablieren (5, 6).

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie (MRT) stellt ein modernes und anerkanntes Verfahren zur Untersuchung des menschlichen Herzens dar. Mithilfe der MRT können sowohl Ventrikel- und Klappenfunktionen beurteilt als auch Flussanalysen der großen Gefäße durchgeführt werden (7). Ferner sind mittels moderner Feature-Tracking-Verfahren gezielte Bewegungs- und Deformationsanalysen der Herzkammern möglich (8). Die kardiale MRT ist besonders geeignet zur Beurteilung des Herzens bei eingeschränkten Schallbedingungen in der Echokardiografie bzw. bei komplexen Herzstrukturen. Aus diesem Grund stellt sie eine Standard-Untersuchungsmethode bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern dar (9). Bei der TGA wird die MRT neben der Echokardiografie als weitere Untersuchungsmodalität routinemäßig in die Verlaufskontrollen eingebunden (7).

Heutzutage zeigen TGA-Patienten nach einer ASO insgesamt einen guten klinischen Verlauf (10-12). Dennoch werden bei TGA-Patienten im Langzeitverlauf kardiale Funktionsstörungen beobachtet (13, 14). Bisher existieren nur wenige Arbeiten, die die ventrikuläre Funktion von TGA-Patienten nach ASO untersuchten. Diese fokussierten sich hauptsächlich auf den linken Ventrikel (14, 15). Vor allem wurden bisher nur wenige Studien publiziert, die mittels kardiovaskulärer MRT die ventrikuläre Funktion nach ASO untersuchten (16-19). Zur Tissue-Tracking-Analyse kam bisher insbesondere die Echokardiografie zum Einsatz (15, 19-22). Den Autoren der vorliegenden Arbeit sind keine Studien bekannt, die das MRT-Feature-Tracking zur Analyse von ASO-Patienten verwendet haben.

Aus diesem Grund sollte mit der vorliegenden Studie die kardiale Funktion von TGA-Patienten unter Zuhilfenahme der kardiovaskulären MRT näher beleuchtet werden.

1.1 Die Transposition der großen Arterien

Um die TGA als Krankheitsbild besser verstehen zu können, wird im Folgenden ein kurzer Überblick über diese Fehlbildung gegeben. Dazu werden zunächst allgemeine Aspekte dieses Herzfehlers erläutert und dann verschiedene diagnostische und therapeutische Verfahren beschrieben.

1.1.1 Epidemiologie

Angeborene Herzfehler treten in Deutschland mit einer Prävalenz von etwa 1,08% auf, wobei der Ventrikelseptumdefekt (VSD) mit etwa 48,9% sowie der Vorhofseptumdefekt mit etwa 17% unter allen Herzfehlern die häufigsten Fehlbildungen darstellen (1).

Die TGA tritt unter allen kongenitalen Herzfehlern mit einer Rate von etwa 2,2% auf und ist damit nach der Fallot'schen Tetralogie die zweithäufigste zyanotische Fehlbildung (1). Jungen sind von einer TGA in etwa doppelt so häufig betroffen wie Mädchen (5, 23).

1.1.2 Allgemeine Anatomie und Pathophysiologie

Normalerweise entspringt beim menschlichen Herzen die Aorta aus dem linken Ventrikel und die Pulmonalarterie aus dem rechten Ventrikel. Die linke Herzkammer fungiert somit als Systemventrikel. Das sauerstoffreiche Blut wird durch den linken Ventrikel in die Aorta und damit in den Körperkreislauf gepumpt. Sauerstoffarmes Blut gelangt vom rechten Ventrikel über die Pulmonalarterie in die Lunge (24).

Bei der TGA hingegen sind Aorta und Pulmonalarterie in ihrer Position vertauscht, sodass die Aorta aus der rechten Herzkammer und die Pulmonalarterie aus der linken Kammer entspringt. Man spricht bei dieser Konstellation auch von einer *ventrikulo-arteriellen Diskordanz*. Die Aortenklappe ist bei der TGA dextroponiert, d.h. rechts anterior der Pulmonalklappe gelegen. Daher wird dieser Herzfehler auch als D-TGA bezeichnet (6).

Der systemvenöse Rückstrom aus der oberen und unteren Hohlvene sowie dem Sinus coronarius gelangt in den rechten Vorhof. Von dort fließt das sauerstoffarme Blut über den rechten Ventrikel in die Aorta und damit in den Körperkreislauf. Das oxygenierte Blut aus der

Lunge gelangt über die Pulmonalvenen in den linken Vorhof, von wo es über den linken Ventrikel weiter in die Pulmonalarterie und damit zurück in die Lunge gepumpt wird (25).

Das Ergebnis dieser Fehlbildung ist also ein Parallelschaltung des systemischen und pulmonalen Kreislaufs. Das sauerstoffarme Blut aus dem Systemkreislauf wird direkt in die Aorta gepumpt, während das oxygenierte Blut aus der Lunge wieder zurück in die Pulmonalarterie geleitet wird (7) (siehe Abbildung 1).

In der fetalen Zirkulation gelangt ausreichend oxygeniertes Blut zum einen über den Ductus venosus, die untere Hohlvene und das rechte Herz und zum anderen über das Foramen ovale, das linke Herz, die Pulmonalarterie und den Ductus arteriosus in den Systemkreislauf, so dass die fetale Entwicklung durch den Herzfehler nicht beeinträchtigt ist (6).

Nach der Geburt brauchen die Neugeborenen zur Sauerstoffversorgung ein offenes Foramen ovale oder einen offenen Ductus arteriosus, wodurch die Sauerstoffversorgung des Körpers in gewissem Umfang noch gewährleistet werden kann (7). Der physiologische Schluss des Ductus arteriosus postnatal führt bei einem zu kleinen Defekt auf Vorhofebene und damit einem zu geringem Shunt auf Vorhofebene zu einer schweren zyanotischen Stoffwechsellage des Neonaten (6), die sich bereits in den ersten Stunden des Lebens zeigt (7).

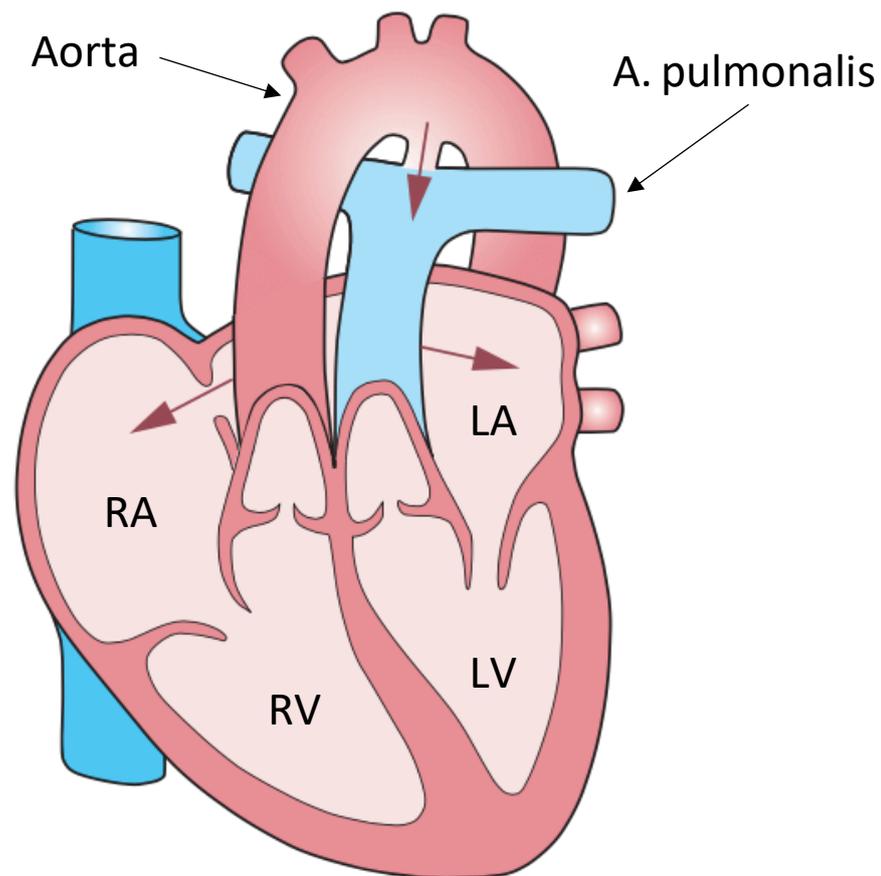


Abbildung 1: Herzanatomie bei einer TGA

Bei der TGA entspringt die Aorta dem rechten Ventrikel (RV), die A. pulmonalis hingegen vom linken Ventrikel (LV). Somit fließt das sauerstoffarme Blut über die Aorta in den Körperkreislauf, das oxygenierte Blut fließt über die Pulmonalarterie zurück in die Lunge. Mit roten Pfeilen markiert sind mögliche Shunt-Verbindungen beider Kreisläufe, zum einen ein Vorhofseptumdefekt und zum anderen der Ductus arteriosus zwischen Aorta und Pulmonalarterie.

RA (rechter Vorhof); LA (linker Vorhof)

Abbildung modifiziert nach Haas und Kleideiter, 2011 (26), mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlags.

1.1.3 Diagnostik

Heutzutage ist es möglich, die TGA bereits vor der Geburt mit Hilfe der Echokardiographie zu diagnostizieren (5). Bereits in den 80er-Jahren begann man, Fehlbildungen des Herzens im Rahmen von Ultraschall-Untersuchungen von Schwangeren festzustellen (27).

Mithilfe des 4-Kammerblicks in der fetalen Echokardiographie können ein Teil der schweren Herzfehlbildungen, wie etwa das Hypoplastische Linksherzsyndrom, bereits im Mutterleib diagnostiziert werden (28, 29). Durch die zusätzliche Beurteilung der ventrikulären

Ausflusstrakte können weitere Herzfehlbildungen (30, 31) wie beispielsweise die Fallot'sche Tetralogie oder die TGA besser entdeckt werden, die sich im 4-Kammerblick unauffällig darstellen (29).

Mehrere Arbeiten berichten einen Anstieg der pränatalen Diagnoseraten der TGA auf über 40% (32, 33). Ferner konnte beobachtet werden, dass durch eine pränatale Diagnose der TGA sowohl die präoperative als auch postoperative Mortalität gesenkt werden kann (33, 34).

Postnatal fallen die Neugeborenen mit einer TGA aufgrund der unzureichenden Durchmischung des desoxygenierten und oxygenierten Blutes durch eine schwere Zyanose auf, die oftmals das einzige Symptom in den ersten Lebensstunden ist. Eine lang andauernde, schwere Zyanose und Gewebhypoxie sowie die daraus resultierende Azidose beeinträchtigen die ventrikuläre Funktion und können ein Multiorganversagen hervorrufen (5).

Da das Elektrokardiogramm (EKG) oder eine Röntgen-Aufnahme des Thorax oft nur unspezifische Ergebnisse liefern, sollte bei Verdacht auf einen zyanotischen Herzfehler umgehend eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt werden (5).

Die Echokardiographie liefert einen umfassenden Eindruck über die anatomische und hämodynamische Situation des Patienten und ist in der Regel die einzige erforderliche Modalität zur präoperativen Einschätzung (7, 35). In der Untersuchung sollte insbesondere auf den Ursprung der großen Arterien und deren Stellung zueinander geachtet werden (5, 7). Die Aorta und Pulmonalarterie zeigen im physiologischen Zustand einen spiralförmigen Gefäßverlauf, wohingegen sie bei einer TGA in der Regel parallel aus dem Herzen entspringen (7).

Die Darstellung möglicher Verbindungen zwischen den beiden Kreisläufen, wie etwa ein Vorhofseptumdefekt oder ein offener Ductus arteriosus, ist ein wichtiges Ziel der echokardiographischen Untersuchung. Bei einer für die Oxygenierung unzureichend großen Verbindung zwischen den Vorhöfen kann eine *Ballonatrioseptostomie* nötig sein (7).

Nur selten, z.B. bei dem Verdacht auf assoziierte kardiovaskuläre Fehlbildungen und unklare Druck- und Widerstandsverhältnisse im Lungenkreislauf, ist eine Herzkatheter-Untersuchung indiziert (5, 7, 35).

1.1.4 Assoziierte Fehlbildungen bei einer TGA

Die TGA ist in 50% der Fälle mit weiteren kardialen Anomalien assoziiert, wodurch die Komplexität des Herzfehlers erhöht wird (7, 23). Auf diese soll im folgenden Abschnitt näher eingegangen werden.

1.1.4.1 Der Ventrikelseptumdefekt und die Aortenisthmusstenose

Die häufigste kardiale Fehlbildung, die mit einer TGA assoziiert ist, ist der VSD (5-7, 25). Dieser tritt bei einer TGA je nach Quelle mit einer Rate zwischen 40-70% auf (5, 6, 23). Die VSDs können in Größe und Anzahl variieren. Kleinere VSDs können hämodynamisch unbedeutend sein oder sich spontan verschließen (7).

Eine weitere häufige Fehlbildung ist die Aortenisthmusstenose, die in etwa 5% mit einer TGA assoziiert ist (5, 23).

1.1.4.2 Koronararterienanomalien und ihre Klassifikation

Die Anatomie der Koronararterien ist bei der TGA sehr variabel (36, 37). Ihre Kenntnis ist für die chirurgische Behandlung von wesentlicher Bedeutung (7). Varianten im Ursprung und Verlauf der Koronararterien können die chirurgische Therapie im Rahmen der ASO erschweren (25, 38, 39) und koronararterielle Komplikationen begünstigen (38, 39). Aus diesem Grund muss die Koronararterienanatomie vor der ASO bestmöglich diagnostiziert werden. Wichtige Aspekte hierbei sind der Ursprung der Koronararterien aus den einzelnen Sinus der Aortenwurzel oder ein etwaiger intramuraler Verlauf (25). Letzterer gilt als einer der wichtigsten Risikofaktoren für koronararterielle Komplikationen bei der Operation oder im postoperativen Verlauf (38, 39). Zur Darstellung der Koronararterienanatomie ist die Echokardiographie in der Regel ausreichend (7).

Es existieren unterschiedliche Klassifikationssysteme zur genauen Beschreibung der Koronararterienanatomie (40). Eine etablierte Klassifikation der Koronararterienanatomie ist die *Leiden-Klassifikation* (41). Diese Klassifikation beschreibt die anatomische Beziehung der Koronararterien zu den drei Koronarsinus der Aortenklappe. Zwei Koronarsinus weisen in

Richtung der Pulmonalarterie und werden als *facing sinus* bezeichnet. Der dritte, von der Pulmonalarterie abgewandte, Sinus wird als *nonfacing sinus* bzw. als *noncoronary sinus* bezeichnet (41).

Im ersten Schritt zur Bestimmung der Koronaranatomie nimmt der Untersucher sinnbildlich im *nonfacing sinus* der Aortenwurzel Platz und blickt zur Pulmonalarterie. Nun wird der Sinus zu seiner Rechten als *Sinus 1*, der Sinus zu seiner Linken als *Sinus 2* definiert. Die drei koronararteriellen Hauptgefäße werden in ihrer Bezeichnung abgekürzt. Der Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie, auch *left anterior descending artery* (LAD) genannt, wird als *L* abgekürzt, der Ramus circumflexus der linken Koronararterie (LCx) als *Cx* und die rechte Koronararterie (RCA) als *R* (41).

Um nun die Anatomie gemäß der Leiden-Klassifikation zu bestimmen, wird erst die Nummer des jeweiligen Sinus und anschließend die aus ihm hervorgehende Koronararterie genannt.

Im Falle einer normalen Herz-Anatomie liegt der Koronararterientyp *1R – 2LCx* vor. Hier entspringt die RCA aus dem ersten Sinus und die linke Koronararterie mit ihrer Aufzweigung in LAD und LCx aus dem zweiten (41) (siehe Abbildung 2).

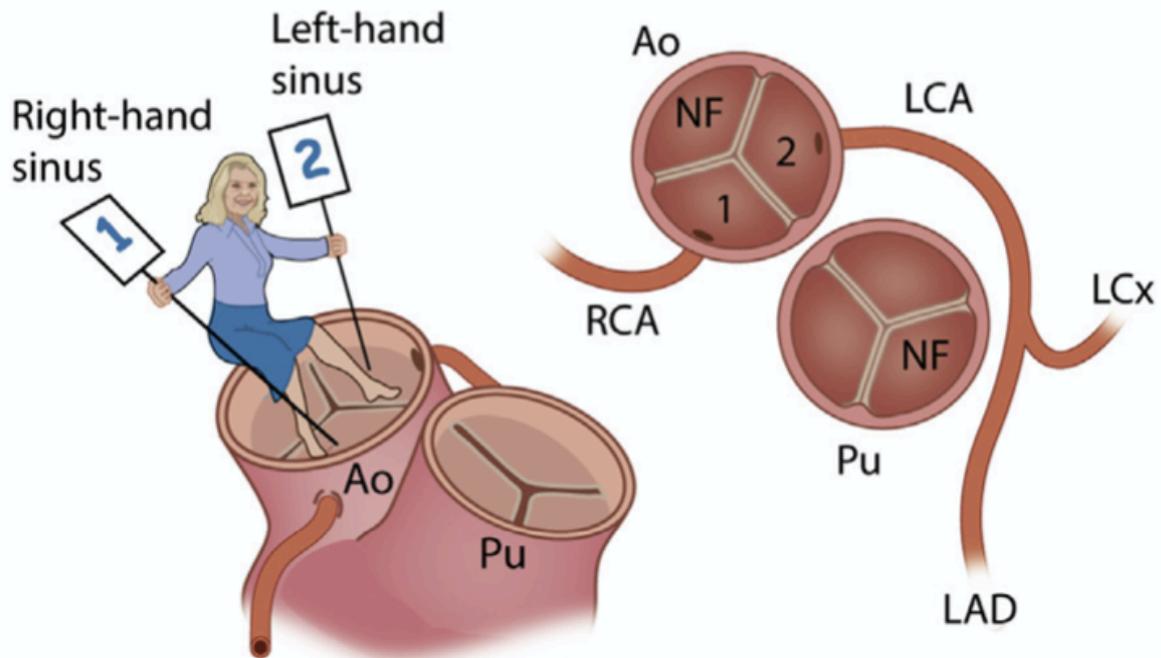


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Leiden-Klassifikation

Links im Bild ist die Anwendung der Leiden-Klassifikation skizziert. Der vom Untersucher aus gesehen rechte Sinus wird als ‚Sinus 1‘, der linke als ‚Sinus 2‘ definiert.

Rechts im Bild ist die Koronararterienanatomie am Beispiel eines physiologischen Herzens dargestellt. Zu erkennen ist der Abgang der rechten Koronararterie (RCA) aus dem ersten Sinus und der Ursprung der linken Koronararterie (LCA) aus dem zweiten Sinus.

Ao (Aortenklappe); Pu (Pulmonalklappe); LAD (Ramus interventricularis anterior); LCx (Ramus circumflexus); NF (non facing sinus)

Abbildung modifiziert nach Gittenberger-de Groot et al., 2018 (41), mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlags.

Ein großer Vorteil der Leiden-Klassifikation besteht darin, dass die Anatomie der Koronararterien unabhängig von der Stellung der großen Arterien zueinander beschrieben werden kann (25, 40, 41). Aus diesem Grund wurde diese Kodierung auch ursprünglich zur Beschreibung einer TGA entwickelt (41). Der typische Koronararterienverlauf bei einer TGA ist gemäß der Leiden-Klassifikation $1LCx - 2R$ mit Abgang der LCA und der Cx aus dem ersten Sinus und Abgang der RCA aus dem zweiten Sinus (41) (siehe Abbildung 3).

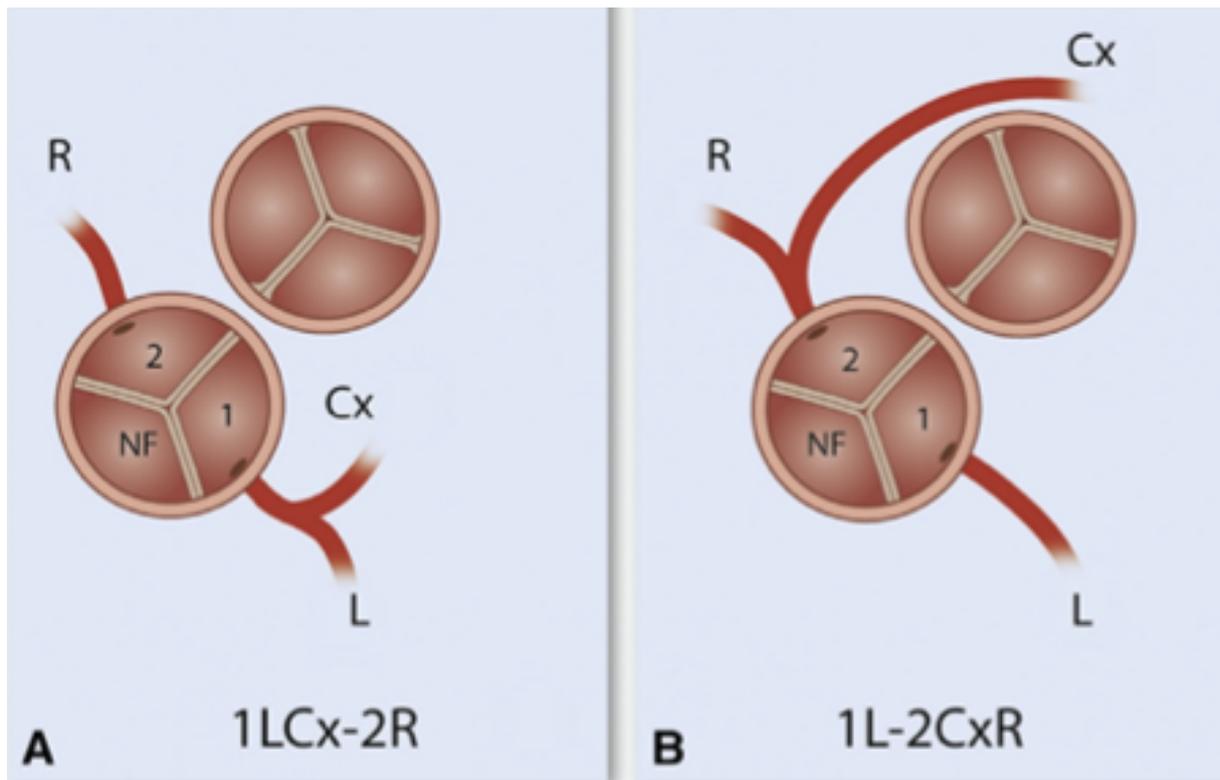


Abbildung 3: Darstellung der Koronararterienanatomie bei einer TGA

In Bild A ist die gewöhnliche Koronararterienanatomie einer TGA mit gemeinsamem Abgang der Left anterior descending artery (L) und des Ramus circumflexus (Cx) aus dem ersten Sinus und Abgang der rechten Koronararterie (R) aus dem zweiten Sinus dargestellt.

Bild B zeigt eine Variante mit Abgang der Left anterior descending artery aus dem ersten Sinus und gemeinsamem Ursprung des Ramus circumflexus und der rechten Koronararterie aus dem zweiten Sinus.

Abbildung modifiziert nach Gittenberger-de Groot et al., 2018 (41), mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlags.

1.1.4.3 Extrakardiale Fehlbildungen

Angeborene Herzfehler sind oftmals mit extrakardialen Fehlbildungen assoziiert, wobei Anomalien des zentralen Nervensystem, der Nieren und der Harnwege, des Genitalsystems sowie des Gastrointestinaltraktes dabei zu den häufigsten Fehlbildungen zählen (42).

Des Weiteren sind angeborene Herzfehlbildungen oft mit chromosomalen Anomalien assoziiert, weswegen pränatal diagnostizierte Herzfehler eine Indikation zur chromosomalen Untersuchung darstellen (42).

Speziell für die TGA wird jedoch von einer geringen Rate sowohl an assoziierten extrakardialen Fehlbildungen (42) als auch an chromosomalen Störungen berichtet (5, 33, 42). Daher ist die

fötale Karyotypisierung bei TGA-Patienten nicht zwingend indiziert. Die Möglichkeit hierzu sollte jedoch individuell besprochen werden (5).

1.1.5 Therapie

Ohne chirurgische Therapie versterben bis zu 90% der TGA Patienten innerhalb des ersten Lebensjahres (2). Um das Überleben der Neugeborenen mit einer TGA zu sichern, muss direkt postnatal die Sauerstoffversorgung des Neugeborenen gesichert werden, um den Herzfehler anschließend korrigierend zu operieren (5, 7). Das folgende Kapitel dient dazu, einen Überblick über die verschiedenen medizinischen und chirurgischen Therapieformen einer TGA zu geben.

1.1.5.1 Perinatales Management

Neugeborene mit TGA sollten postnatal auf einer kinderkardiologischen Intensivstation eines Kinderherzzentrums überwacht und ggf. stabilisiert werden (5).

Bei der Überwachung des Neugeborenen sollte vor allem auf die Oxygenierung geachtet werden. Eine intravenöse Gabe von Prostaglandin E1 zum Offenhalten des Ductus arteriosus wird im Rahmen der Erstversorgung des Neonaten begonnen. Sollte die echokardiographische Diagnostik eine intrakardiale Shuntverbindung zeigen, die eine ausreichende Durchmischung von sauerstoffreichem und sauerstoffarmem Blut erwarten lässt, kann die Behandlung mit Prostaglandinen unter Überwachung der Sauerstoffsättigung beendet werden (5).

1.1.5.2 Das Rashkind-Manöver

Sollte keine intrakardiale Shuntverbindung vorliegen, die das Durchmischen von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut gewährt, ist eine Ballonatrioseptostomie erforderlich (7, 43). Bei diesem auch als *Rashkind-Manöver* bezeichneten Verfahren wird unter echokardiografischer Kontrolle mit Hilfe eines Ballonkatheters ein Vorhofseptumdefekt geschaffen oder ein bestehender erweitert, sodass sich pulmonalvenöses mit systemvenöses Blut vermischen kann (5, 7, 43).

1.1.5.3 Die atriale Switch-Operation

In den frühen 1950er Jahren wurden erstmals Versuche für eine anatomische Korrektur der TGA durchgeführt. Allerdings waren die operativen Ergebnisse ernüchternd, da sich insbesondere die Translokation der Koronararterien an die *Neo-Aorta* als schwierig erwies (7). Aus diesem Grund stellten Åke Senning und William Mustard in den folgenden Jahren die atriale Switch-Operation als chirurgische Methode zur Behandlung der TGA vor (3, 44). Bei der atrialen Switch-Operation, auch Vorhofumkehr-Operation genannt, erfolgt die Umleitung des system- und pulmonalvenösen Blutes auf Vorhofebene. Dazu wird der systemvenöse Rückfluss der unteren und oberen Hohlvene zur Mitralklappe und damit zum linken Ventrikel geleitet und gelangt von dort in die Pulmonalarterie. Der pulmonalvenöse Blutfluss hingegen wird zur Trikuspidalklappe und somit zum rechten Ventrikel geführt, der das oxygenierte Blut in die Aorta pumpt (3, 6). Das Resultat dieses Eingriffs ist eine normale Kreislaufphysiologie, jedoch bleibt der rechte Ventrikel der Systemventrikel und der linke Ventrikel arbeitet weiter als subpulmonaler Ventrikel (23). Als Folge kommt es zu Komplikationen im Langzeitverlauf, wie Dysfunktion des rechten Systemventrikels und Trikuspidalklappeninsuffizienzen. Ferner können atriale und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen sowie plötzlicher Herztod auftreten (45, 46).

1.1.5.4 Die arterielle Switch-Operation

Im Jahre 1976 stellte die Arbeitsgruppe um Adib Jatene mit der ASO eine neue operative Methode zur Behandlung der TGA vor (4).

Bei der ASO werden die Aorta und die Pulmonalarterie basisnah abgesetzt und anschließend in ihrer Position vertauscht. Dabei wird die Aorta mit der Pulmonalklappe verbunden, die aus dem linken Ventrikel entspringt. Die Pulmonalarterie wird mit der Aortenwurzel anastomosiert, die aus dem rechten Ventrikel entspringt. Während der Operation müssen die Koronararterien von der nativen Aortenwurzel abgesetzt und in die Wurzel der nativen, dem linken Ventrikel entspringenden Pulmonalklappe reimplantiert werden (4). Die Umsetzung der Koronararterien in die sogenannte Neo-Aorta stellt den anspruchsvollsten Schritt der ASO dar (7).

Im Bereich der End-zu-End-Anastomose der neuen Pulmonalarterie nach ASO kann es zu Pulmonalarterienstenosen und Koronararterienkompression kommen (47). Eine wichtige

Weiterentwicklung bei der ASO ist die Einführung des *Lecompte-Manövers* (5, 48). Bei der Umsetzung der großen Gefäße wird hierbei die Aorta hinter die Pulmonalarterienbifurkation verlagert, wodurch sich der Pulmonalarteriestamm nun anterior der Aorta in ihre Äste aufspaltet. Durch dieses Verfahren sollen spannungsfreie Anastomosen ermöglicht und die Gefahr der Kompression von Koronararterien verringert werden (48) (siehe Abbildung 4).

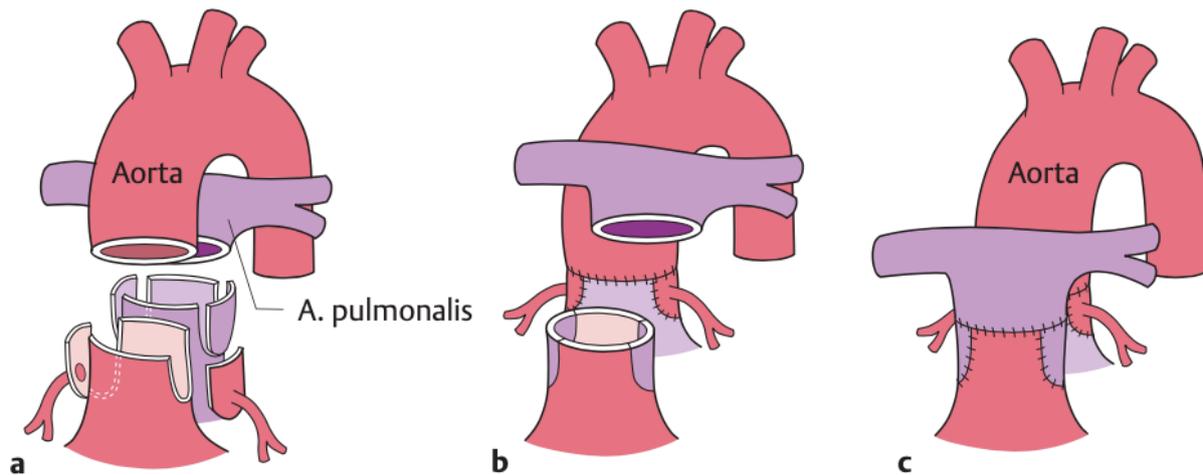


Abbildung 4: Die arterielle Switch-Operation

a) Im ersten Schritt der arteriellen Switch-Operation werden die Aorta und die Pulmonalarterie durchtrennt und die Koronararterien aus der Aortenwurzel abgesetzt.

b) Nun wird die Aorta hinter die Pulmonalarterie verlagert (*Lecompte-Manöver*) und mit der Pulmonalarterienwurzel anastomosiert. Die Koronararterien werden in die neue Aortenwurzel (*Neo-Aorta*) implantiert.

c) Im letzten Schritt wird die Pulmonalarterie mit der nativen Aortenwurzel anastomosiert.

Abbildung modifiziert nach Haas und Kleideiter, 2011 (49), mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlags.

1.1.5.5 Primäre vs. sekundäre Switch-Operation

Der Zeitpunkt der ASO ist von entscheidender Bedeutung bei der Therapie der TGA (23). Bei Geburt ist die Muskelmasse des linken und des rechten Ventrikels in etwa gleich (5). Da der linke Ventrikel bei Abfall der Nachlast mit Abfall des Lungengefäßwiderstandes nach der Geburt hypotrophiert (23), sollte bei einer TGA mit intaktem Ventrikelseptum die primäre ASO innerhalb der ersten zwei bis drei Lebenswochen erfolgen (50, 51). Eine spätere ASO erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass der linke Ventrikel mit der hohen Nachlast durch den hohen

Widerstand im Systemkreislauf nach der Operation nicht zurecht kommt (52). Bei Vorliegen eines VSD bleiben der Druck und somit die Muskelmasse des linken Ventrikels erhöht, so dass eine ASO auch zu einem späteren Zeitpunkt möglich ist (53, 54). Mit Einführung der ASO wurden daher insbesondere Patienten mit assoziierten Herzfehlbildungen wie beispielsweise einem VSD operiert (4, 55).

Um die linke Herzkammer zu trainieren und auf die systemische Nachlast nach ASO vorzubereiten, führte Magdi Yacoub 1977 erstmals ein *Pulmonalarterienbanding* vor einer späteren ASO durch (56). Hierbei wird ein Bändchen um die Pulmonalarterie gelegt und dadurch das Gefäßlumen einengt (5, 56). Durch diesen Eingriff steigt der Druck im subpulmonalen linken Ventrikel an und nimmt mit dem Wachstums des Kindes weiter zu. Im Alter von etwa sechs Monaten führte Yacoub anschließend sekundär die ASO erfolgreich durch. Durch dieses Verfahren konnten auch Patienten mit intaktem Ventrikelseptum jenseits der Neugeborenenperiode der ASO zugeführt werden (56). Bei der *Rapid two-stage ASO* hingegen erfolgt nach initialem Pulmonalarterien-Banding eine zweizeitige Korrektur-Operation etwa ein bis zwei Wochen später (57). Indikationen für eine zweizeitige Korrektur bei einer TGA sind beispielsweise ein Alter des Patienten über drei Lebenswochen oder eine indizierte linksventrikuläre Masse von unter 35 g/m^2 (58). Weitere Indikationen für eine späte, sekundäre ASO sind ein schwerer Krankheitsverlauf in der Neugeborenenphase durch Komplikationen wie eine nekrotisierende Enterokolitis, Leber- oder Nierenversagen oder ein für die primäre ASO zu geringes Geburtsgewicht (57).

1.1.5.6 Vergleich von Vorhofumkehr und arterieller Switch-Operation

Die Vorhofumkehr war in den 1960er bis 1980er Jahren die chirurgische Therapie der Wahl bei TGA-Patienten (7). Die neue Operationsmethode der ASO zeigte zu Beginn eine höhere operative Mortalität als die zum damaligen Zeitpunkt gut etablierte Vorhofumkehr-Operation (je nach Quelle 5-12,9 % für die Vorhofumkehr und 19-21,6% für die ASO) (7, 23, 59, 60). Heutzutage liegt die perioperative Mortalität der ASO bei unter 5% (61, 62). Risikofaktoren für eine erhöhte operative Mortalität sind eine komplexe Herzanatomie, Koronaranomalien sowie eine verlängerte Bypass-Zeit (62). Die 10-Jahres-Überlebensrate nach ASO liegt bei über 90% (61, 62).

Heute stellt die ASO die chirurgische Therapie der Wahl für Patienten mit TGA dar (5, 6). Durch die ASO wird die anatomische Korrektur des Herzfehlers erreicht. Der stärkere linke Ventrikel arbeitet nach der ASO als Systemventrikel mit großem Vorteil für die Langzeitprognose der Patienten. TGA-Patienten nach der ASO haben im Vergleich zu solchen nach Vorhofumkehr eine deutlich verbesserte Langzeitprognose und Lebensqualität mit einer erheblich geringeren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Komplikationen wie Dysfunktion des Systemventrikels, Herzinsuffizienz oder Rhythmusstörung (63, 64). Auch die Rate an späteren Re-Interventionen ist nach ASO geringer (63).

1.1.6 Nachsorge und klinisches Ergebnis

Patienten nach einer ASO sollten etwa alle ein bis zwei Jahre klinisch nachuntersucht werden (6, 65). Neben einer Anamnese, der körperlichen Untersuchung, einer EKG- und echokardiographischen Untersuchungen sollte im Rahmen der Nachsorge auch eine MRT-Untersuchung des Herzens erfolgen (5, 6).

Obwohl heutzutage Patienten nach ASO ein sehr gutes klinisches Ergebnis zeigen (10-12), treten dennoch im weiteren Verlauf Komplikationen auf (14, 66). Mehrere Arbeiten konnten eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion bei Patienten nach ASO im Vergleich zu gesunden Kontrollen beobachten (13, 14, 20). Ferner gibt es Anzeichen dafür, dass auch die rechtsventrikuläre Funktion (67) und die Funktion der Vorhöfe nach ASO gestört sein kann (68).

Weitere mögliche Folgen einer ASO sind supra-avalvuläre Pulmonalstenosen (69), die Entwicklung einer Insuffizienz der Aortenklappe (64, 66, 70) oder die Dilatation des Aortenbulbus (71). Auch sind kardiale Arrhythmien nach ASO beschrieben (14, 63). Koronare Perfusionsstörungen können ebenfalls den Langzeitverlauf nach ASO verkomplizieren (39). Komplikationen wie Gefäßstenosen, Klappeninsuffizienzen oder Koronarstenosen erfordern gegebenenfalls Re-Operationen oder Re-Interventionen (14, 66).

1.2 Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie

Die kardiovaskuläre MRT wird heute regelhaft in die postoperativen Nachkontrollen von TGA-Patienten eingebunden. Die MRT ist nicht invasiv und setzt den Patienten keiner Strahlenbelastung aus. Durch die genauen und reproduzierbaren Ergebnisse der MRT-Aufnahmen können insbesondere die ventrikuläre Größe und Funktion ermittelt, aber auch Klappenpathologien beurteilt und Fluss-Analysen durchgeführt werden. Darüber hinaus ermöglicht die MRT die Beurteilung der myokardialen Perfusion und den Nachweis von myokardialen Fibrosen (7).

Metallische Fremdkörper, wie beispielsweise Gefäß-Stents, stellen zwar für gewöhnlich keine Gefahr für die MRT-Untersuchung dar, können jedoch Bildartefakte verursachen, die den Informationsgewinn einer MRT-Untersuchung einschränken (7). Eine weitere Limitation der MRT liegt in der Dauer der Untersuchung, da diese unter Umständen bis zu 60 Minuten lang sein kann. In dieser Zeit sollte der Proband möglichst still liegen, um Bewegungsartefakte während der Aufnahme zu vermeiden. Hierfür müssen junge Kinder und kognitiv eingeschränkte Patienten in der Regel sediert werden (7, 9).

1.2.1 Verwendete MRT-Sequenzen

Für die Volumetrie des Herzens wird eine *Gradientenecho-Sequenz* verwendet, in der sich fließendes Blut hell darstellt. Mithilfe einer EKG-Triggerung werden mehrere Bilder über den Herzzyklus generiert, die in Form von *Cine-Aufnahmen* in einer Schleife abgespielt werden, sodass die Herzbewegungen über einen Herzzyklus dargestellt werden. Durch Atemhaltemanöver versucht man dabei, Bewegungsartefakte durch die Atmung während der Aufnahme zu verringern (9).

Eine Abwandlung und Weiterentwicklung der herkömmlichen Gradientenecho-Sequenz stellen sogenannte *steady-state free precession-Sequenzen (SSFP)* dar. SSFP-Sequenzen sind schneller und generieren einen stärkeren Kontrast zwischen Blut und Myokard. Zudem sind diese Sequenzen weniger anfällig für Flussartefakte, jedoch anfälliger für Artefakte, beispielsweise durch implantiertes Fremdmaterial (9). Zwei-Dimensionale SSFP-Sequenzen werden am häufigsten für die anatomische Bildgebung bei angeborenen Herzfehlern verwendet (72).

Die meisten kardiovaskulären MRT-Aufnahmen werden mit einem 1.5-Tesla- (T) bzw. einem 3T-MRT-Gerät generiert. Das 3T-Gerät erzielt durch seine hohe Feldstärke eine höhere räumliche Auflösung und ist daher besonders geeignet für kleine Patienten. Jedoch sind MRT-Geräte mit einer höheren Feldstärke auch anfälliger für Artefakte (73).

1.2.2 Methode der Ventrikelvolumetrie

Die kardiovaskuläre MRT gilt als Gold-Standard-Verfahren für die Bestimmung von Ventrikelvolumen und Ventrikelmasse (9, 74). Sie ist besonders hilfreich in Situationen, in denen die Echokardiografie aufgrund schlechter Schallbedingungen nur eingeschränkte Informationen liefert. Auch eignet sich die kardiovaskuläre MRT besonders gut zur anatomischen und funktionellen Beurteilung des rechten Ventrikels, der in der Echokardiographie oft schwer darzustellen ist, und von komplexen univentrikulären Herzen (9).

Die wichtigsten Schnittebenen zur Beurteilung der Ventrikel bei Patienten mit TGA stellen der 4-Kammerblick (horizontal lange Achse), der linksventrikuläre 2-Kammerblick (vertikal lange Achse) und der linksventrikuläre 3-Kammerblick mit dem Mitralklappeneinstrom und dem linksventrikulären Ausflusstrakt dar (siehe Abbildung 5). Zusätzlich werden Aufnahmen zur Darstellung des rechten Ventrikels und des rechtsventrikulären Ausflusstraktes akquiriert (9).

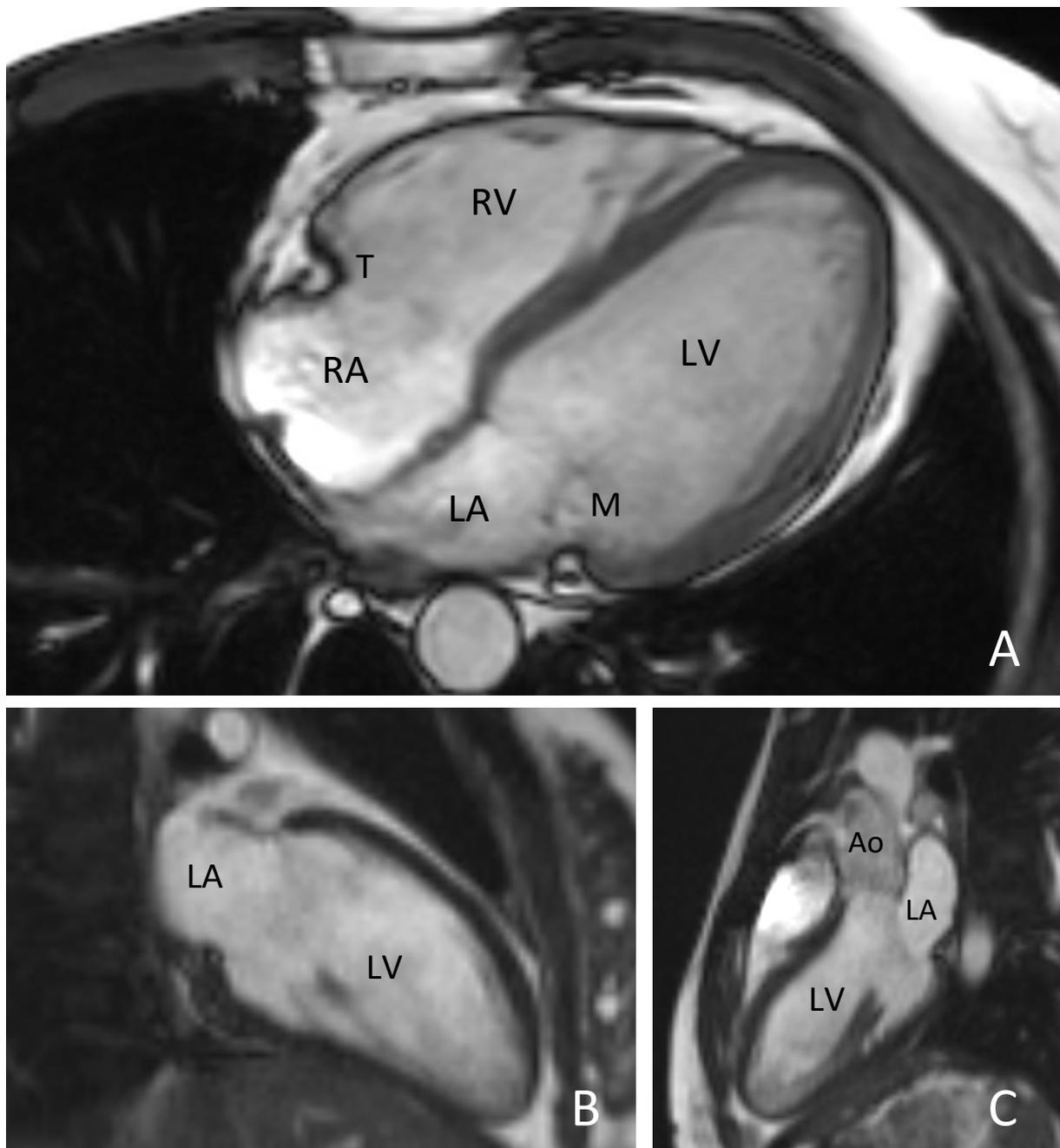


Abbildung 5: Darstellung des 2-, 3- und 4-Kammerblickes

In Abbildung A ist der 4-Kammerblick dargestellt mit linkem Ventrikel (LV), rechtem Ventrikel (RV), linkem Vorhof (LA) sowie rechtem Vorhof (RA). Zwischen den Vorhöfen und Kammern sind die Mitralklappe (M) und die Trikuspidalklappe (T) schwach angedeutet zu erkennen.

Abbildung B zeigt den 2-Kammerblick mit linkem Ventrikel und linkem Vorhof.

Abbildung C stellt den 3-Kammerblick mit dem linksventrikulären Ausflusstrakt und der Aorta (Ao) dar.

Die *kurze Achse* ist eine weitere entscheidende Schnittebene. Hierzu wird eine Serie von Schnitten parallel zu den Atrioventrikularklappen von basal bis apikal angefertigt. Die Serie an Schnittebenen sollte dabei beide Ventrikel komplett erfassen (9, 75, 76) (siehe Abbildung 6).

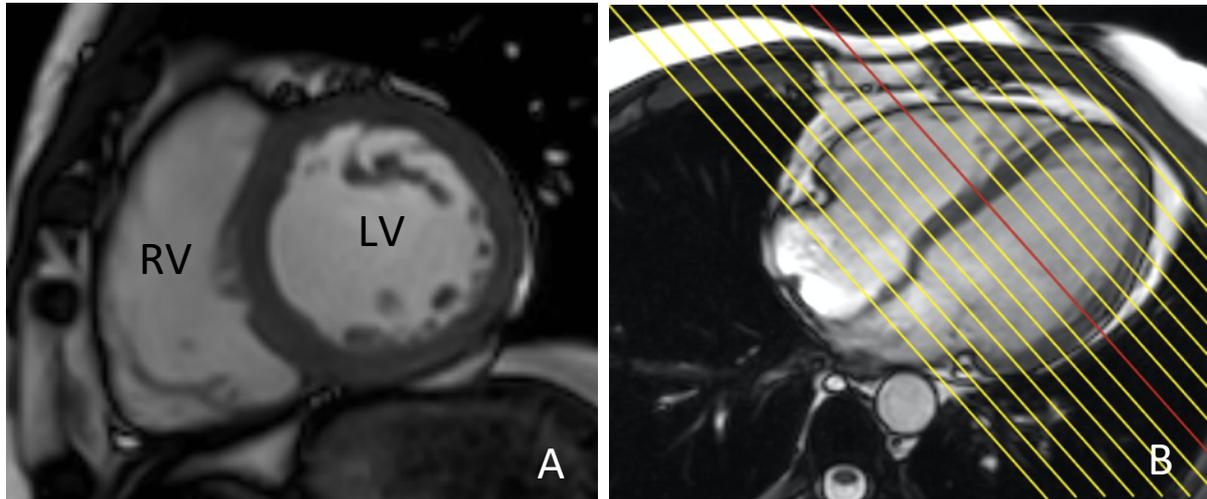


Abbildung 6: Die kurze Achse

Bild A: Ansicht der kurzen Achse. Zu erkennen ist der linke Ventrikel (LV) mitsamt den Papillarmuskeln, der rechte Ventrikel (RV) sowie das dazwischen liegende Septum.

Bild B: Planung der Kurzschnittschnitte über den 4-Kammerblick. In Gelb zu erkennen ist die Serie an Schnittebenen parallel zu den Atrioventrikularklappen von basal bis apikal, welche beide Ventrikel komplett erfasst. Die rote Schnittebene stellt die in Bild A gezeigte Ebene dar.

Für die Bestimmung der Ventrikelvolumina und Ventrikelmassen werden spezielle MRT-Auswertungsprogramme verwendet. Hierzu werden in der Regel Kurzschnittschnitte genutzt und die kardialen Konturen eingezeichnet (9, 72, 76). Alternativ kann auch eine Reihe an axialen Schnitten für die Volumetrie verwendet werden, wodurch sich jedoch unterschiedliche Messergebnisse ergeben (77).

Bei den Analysen herrscht Uneinigkeit darüber, ob die Papillarmuskeln und das Trabekelwerk in die Ventrikelvolumina miteingeschlossen werden sollten oder nicht. Durch Hinzunahme der Papillarmuskeln und des Trabekelwerks zum Blutvolumen ergeben sich höhere enddiastolische und endsystolische Volumina. Obwohl durch den Ausschluss dieser Strukturen aus den Messungen genauere Ergebnisse zu erwarten wären, ist dieses Verfahren äußerst zeitaufwendig und anspruchsvoll, wodurch sich die Reproduzierbarkeit der Messungen verringert (9, 78).

1.2.3 Längsachsenfunktion der Ventrikel

Die ventrikuläre Verkürzung in der Längsachse während der Systole trägt wesentlich zur Pumpfunktion des linken Ventrikels bei (79). Zur Quantifizierung der Längsachsenfunktion beider Ventrikel stehen verschiedene Untersuchungsmöglichkeiten zur Verfügung (80-82). Gerade bei eingeschränkten Schallbedingungen in der Echokardiografie sind einfach zu bestimmende Parameter in der Beurteilung der kardialen Funktion entscheidend (80). Nachfolgend werden einige Messverfahren der Längsachsenfunktion beider Ventrikel vorgestellt.

1.2.3.1 MAPSE und TAPSE

Eine etablierte Möglichkeit zur Beurteilung der Längsachsenfunktion des linken Ventrikels stellt die Messung der *Mitral annular plane systolic excursion* (MAPSE) dar. Die MAPSE beschreibt die Verschiebung der Mitralklappenebene in Richtung Herzspitze während der systolischen Kontraktion und wird typischerweise mithilfe der Echokardiografie gemessen (81). Der klinische Nutzen der MAPSE für die Beurteilung der linksventrikulären Funktion konnte mehrfach in Studien gezeigt werden (83-85). So ist ein geringer Wert der MAPSE mit einer geringeren linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) assoziiert (84). Zudem scheint sie als Prädiktor für kardiale Ereignisse, beispielsweise bei Patienten nach ST-Elevationsmyokardinfarkt, der Ejektionsfraktion (EF) überlegen zu sein (86). Ein Vorteil der MAPSE liegt in ihrer vergleichsweise einfachen Bestimmbarkeit, da die Messung aufgrund der hohen Echogenität des Mitralklappenannulus auch unter schlechten Schallbedingungen erfolgen kann (81). Obwohl die MAPSE ursprünglich für die Echokardiografie beschrieben wurde, konnte ihr Einsatz auch bei kardialen MRT-Untersuchungen mehrfach gezeigt werden (86-88).

Aufgrund der komplexen Form der rechten Herzkammer ist dessen echokardiografische Funktionsanalyse und Volumenbestimmung schwierig. Die *Tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE) ist als einfach zu bestimmender Parameter zur Evaluation der rechtventrikulären Längsachsenfunktion in der Echokardiographie etabliert (80). Die TAPSE beschreibt die Verschiebung des Trikuspidalklappenannulus in der Systole (89). Sie zeigt eine

gute Korrelation zur rechtventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF) (89, 90) und kann ebenfalls mittels kardialer MRT bestimmt werden (87, 88).

1.2.3.2 Long-axis-Strain

Ein weiterer Parameter zur Beurteilung der Längsachsenfunktion des linken Ventrikels ist der *Long-axis-Strain* (LAS). Der LAS ist definiert als die prozentuale Längenänderung des Ventrikels zwischen der Enddiastole und Endsystole (82).

Mehrere Arbeiten untersuchten den klinischen Einsatz des LAS. In Studien zu verschiedenen Arten von Kardiomyopathien konnte gezeigt werden, dass der LAS für die Unterscheidung zwischen Patienten mit einer Kardiomyopathie und gesunden Kontrollen gut geeignet ist (82, 91) und hierbei den herkömmlichen Parametern, wie der EF und der MAPSE, überlegen zu sein scheint (91). Ferner konnte der LAS in einer Studie als ein Marker für das Outcome von Patienten mit nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie identifiziert werden (82).

1.2.4 Das Tissue-Tracking

Das grundlegende Prinzip der Tissue-Tracking-Methode liegt im Erkennen und Festlegen bestimmter Bildpunkte des Herzgewebes in kardialen Aufnahmen, die anschließend über die Bilderserie des Herzzyklus hinweg verfolgt werden. Die Verschiebung eines Punktes ist Folge der Verformung und Verschiebung des Gewebes an jener Stelle. Mithilfe des Tissue Trackings sind somit gezielte Bewegungs- und Deformationsanalysen der Herzkammern möglich (8).

Nachfolgend soll das Grundprinzip dieser Methodik näher erläutert und auf ihren Einsatz in der kardialen Bildgebung sowohl mittels Echokardiographie als auch MRT verwiesen werden.

1.2.4.1 Strain und Strain-Rate

Die Kenntnis mehrerer Punkte der Gewebebewegung erlaubt die Berechnung des *Gewebe-Strain*. Der Strain St beschreibt dabei, ob die Länge eines Stück Gewebes zum Zeitpunkt 1 ($L1$) im Vergleich zur initialen Länge $L0$ kleiner oder größer wird (8).

Der Strain zum Zeitpunkt 1 in Prozent der Ausgangslänge L_0 wird nach der folgenden Formel berechnet:

$$St = \frac{L_1 - L_0}{L_0} \times 100$$

Ist die Länge L_1 kleiner, ist der Strain negativ, wird sie größer, ergibt sich ein positiver Strain-Wert (8).

Neben dem Strain-Wert, der die Längenänderung des betrachteten Bereichs zwischen zwei Zeitpunkten beschreibt, kann auch die maximale Geschwindigkeit der Längenänderung oder Verformung, die *Strain-Rate*, als Funktionsmaß dienen. Die Strain-Rate beschreibt die augenblickliche Längenänderung des Gewebes im Verhältnis zur Zeit ungeachtet der Ausgangslänge des Gewebesegments (8).

Der Strain-Wert für ein Gewebe-Segment kann grundsätzlich in alle Richtungen berechnet werden. Insgesamt werden drei gängige Strains im klinischen Alltag verwendet (siehe Abbildung 7):

1. Der longitudinale Strain beschreibt die Längenänderung des betrachteten Gewebes in der Längsachse.
2. Der zirkumferentielle Strain beschreibt die Änderung des Kreisumfanges.
3. Der radiale Strain schließlich charakterisiert die Größenänderung über die Änderung der Breite (8).

In der Systole nimmt sowohl die Länge als auch Umfang des Ventrikels durch die Kontraktion des Herzens ab, die Ventrikelwand jedoch wird dicker. Somit ergeben sich für den longitudinalen und zirkumferentiellen Strain negative Werte, wohingegen der radiale Strain positive Ergebnisse liefert (8).

In der Praxis werden für den longitudinalen und zirkumferentiellen Strain in der Regel die endokardialen Strain-Werte betrachtet, da diese den funktionellen Zweck der Myokardkontraktion, nämlich die Verkleinerung der endokardialen Oberfläche der Herzkammer, um das Schlagvolumen (SV) auszuwerfen, am besten beschreiben, (8, 92).

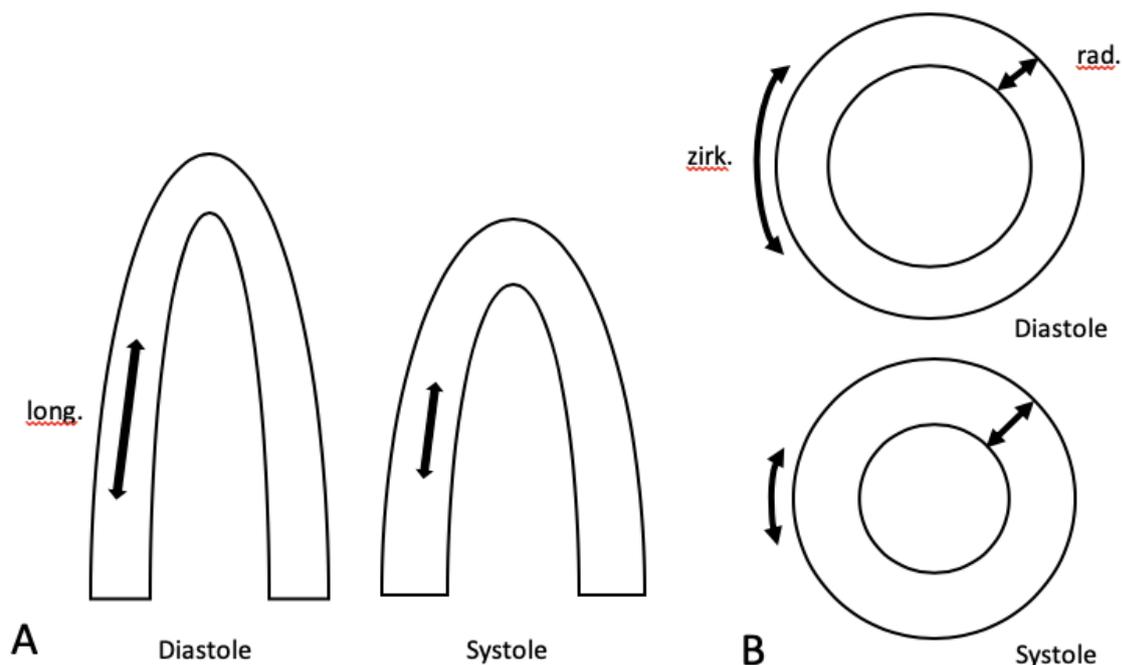


Abbildung 7: Kardiale Strain-Analyse

Bild A zeigt eine schematische Darstellung des longitudinalen Strain (*long.*) in der Diastole und Systole. Bild B skizziert den zirkumferentiellen (*zirk.*) und den radialen Strain (*rad.*). Man beachte die Verkleinerung in longitudinaler und zirkumferentieller Ebene in der Systole, wohingegen in radialer Richtung eine Vergrößerung zu erkennen ist. Abbildung nachempfunden nach Maréchaux, 2013 (93).

1.2.4.2 Die Speckle-Tracking-Echokardiografie und das MRT-Feature-Tracking

Die Echokardiografie stellte das erste Verfahren in der kardialen Bildgebung dar, das die Methode des Tissue-Trackings anwandte (94). Die echokardiographische Form des Tissue-Trackings wird als *Speckle-Tracking* bezeichnet. Beim Speckle-Tracking werden Bildpunkte (sog. Speckles), die durch Rückstreuung der Ultraschallwellen an myokardialem Gewebe entstehen, über den Herzzyklus hinweg verfolgt (8). Ein Vorteil der Echokardiografie stellt die hohe zeitliche Auflösung dar, mit der die Bewegung der Speckles verfolgt werden kann. Jedoch hängt das Speckle Tracking stark von der Bildqualität ab, woraus bei schlechten Schallbedingungen ungenaue Messergebnisse resultieren (8, 95).

Cine-Aufnahmen der kardialen MRT eignen sich ebenfalls gut für das Tissue-Tracking. Bei der MRT wird dieses Verfahren *Feature-Tracking* genannt. Mithilfe dieser Technik werden bestimmte Bildpunkte in den Aufnahmen festgelegt und über den Herzzyklus verfolgt. Besonders die endokardialen Strukturen eignen sich gut für eine Strain-Analyse (8). Für die Berechnung der Strain-Werte werden spezielle MRT-Auswertungsprogramme verwendet (96, 97) (siehe Abbildung 8).

1.2.4.3 Das 17-Segment-Modell

In der Kardiologie ist neben der Beurteilung der globalen Funktion des Herzens auch die Untersuchung der regionalen Funktion einzelner Ventrikelanteile von klinischem Interesse. Um verschiedene Abschnitte des linken Ventrikels vergleichen zu können, wurde von der *American Heart Association* das *17-Segment-Modell* entwickelt (98). Nach diesem Modell wird der linke Ventrikel aufgrund der unterschiedlichen Muskelmassen und der Koronarperfusion der einzelnen Bereiche in 17 Abschnitte eingeteilt. Dazu werden die basalen und mittventrikulären Abschnitte in jeweils sechs Segmente und der apikale Bereich in vier Segmente unterteilt. Die Herzspitze selbst bildet das 17. Segment (98) (siehe Abbildung 8). Die Werte für den Strain bzw. die Strain-Rate können sowohl für die einzelnen Segmente separat als auch als Durchschnittswert aller Segmente als globaler Wert angegeben werden (95).

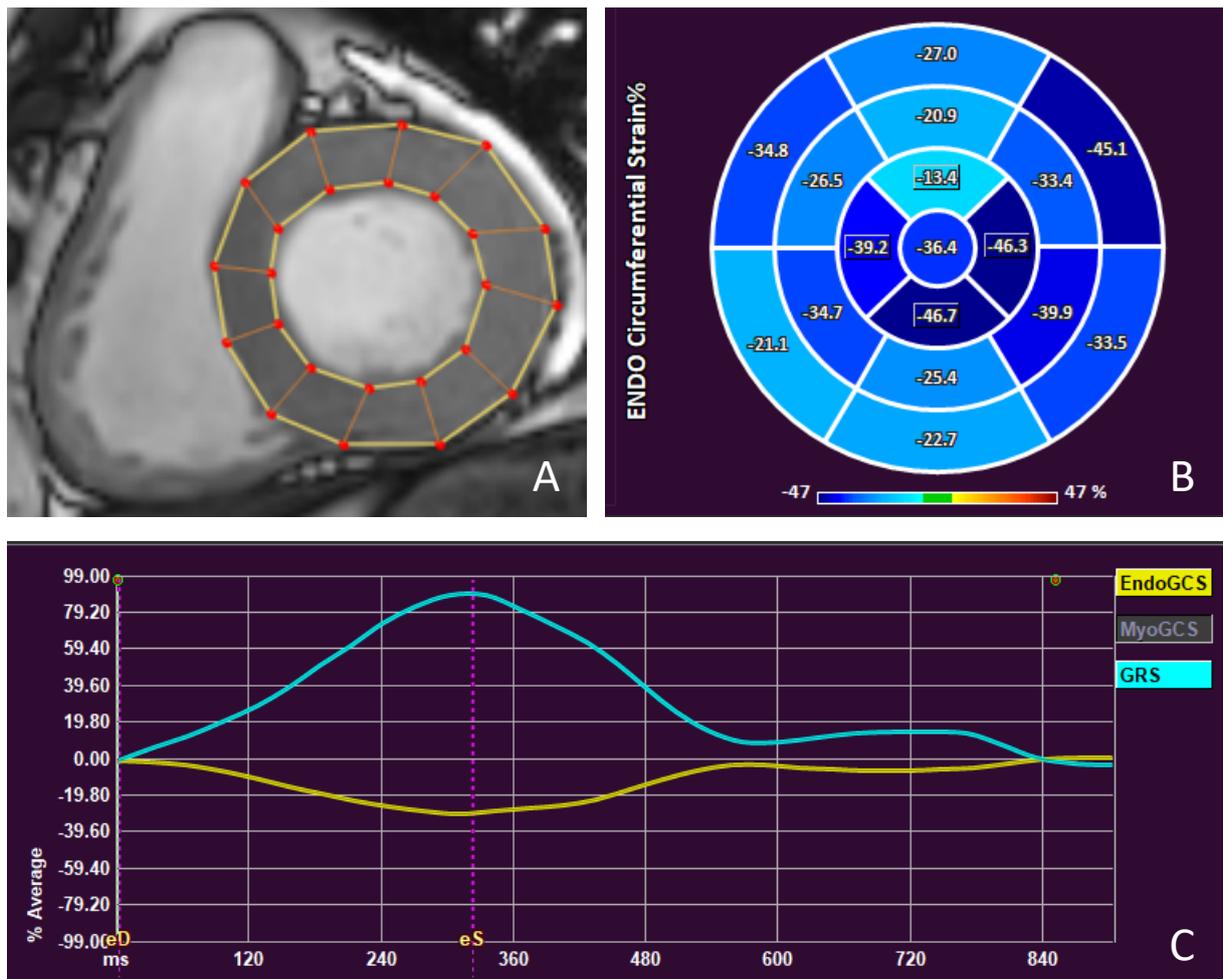


Abbildung 8: Darstellung der Strain-Analyse anhand des zirkumferentiellen und radialen Strain

Dargestellt ist in Abbildung A die exemplarische Strain-Analyse des zirkumferentiellen und radialen Strain in der kurzen Achse durch Einzeichnen der endo- und epikardialen Konturen.

Bild B zeigt die resultierenden Strain-Werte Anhand des 17-Segment-Modells. Dabei bilden die äußeren 6 Segmente die basalen Segmente ab, die nach innen folgenden 6 Segmente die mittventrikulären Segmente und die inneren 4 Segmente die apikalen Segmente. Das innerste Segment repräsentiert den Apex.

Bild C zeigt die Ergebnisse der Strain-Analyse für den endokardialen globalen zirkumferentiellen Strain (EndoGCS) in gelb sowie für den globalen radialen Strain (GRS) in blau über einen Herzzyklus. Zu beachten ist der negative Ausschlag des GCS und der positive Ausschlag des GRS.

1.2.4.4 Klinischer Einsatz des Tissue-Trackings

In mehreren Arbeiten zum linken Ventrikel konnte der klinische Nutzen der Strain-Analysen gezeigt werden. In echokardiografischen Studien zum Speckle-Tracking konnte vor allem der globale longitudinale Strain (GLS) als guter Marker für die linksventrikuläre Funktion identifiziert werden. Zudem scheint der GLS als Prädiktor für Herzinsuffizienz und Mortalität der EF überlegen zu sein (99-101). In einer Arbeit zur hypertrophen Kardiomyopathie

beispielsweise konnte bei Patienten, die eine normale EF und scheinbar normale systolische Funktion hatten, frühe Abnormalitäten der verschiedenen Strain-Arten beobachtet werden (102).

Insbesondere die Bestimmung des longitudinalen Strain liefert somit wichtige zusätzliche Informationen zur Ventrikelfunktion und sollte daher in die routinemäßige echokardiografische Untersuchung miteingeschlossen werden (103).

Die Beurteilung der diastolischen Funktion des Herzens stellt eine sehr wichtige, aber schwierige Aufgabe dar (103, 104). Die Vorhöfe spielen bei der Füllung des Herzens in der Diastole eine entscheidende Rolle (104). Es konnte gezeigt werden, dass sich aus der Strain-Analyse des linken Vorhofs Rückschlüsse auf die diastolischen Funktion des linken Ventrikels ziehen lassen. Ein verminderter Vorhofstrain konnte dabei eine diastolische Dysfunktion anzeigen (104). Der Vorhofstrain scheint zur Differenzierung zwischen Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Relaxation und gesunden Kontrollen geeignet zu sein (105). Ferner konnte gezeigt werden, dass Strain-Analysen der Vorhöfe mittels MRT-Feature-Tracking gut praktikabel sind (106).

1.2.5 Stellenwert der kardialen MRT bei einer TGA

Vor einer geplanten ASO ist eine kardiovaskuläre MRT in der Regel nicht notwendig, da die umfassende Darstellung der kardialen Anatomie und Funktion meist durch die Echokardiografie ausreichend möglich ist (7, 35). Eine Indikation zur präoperativen MRT-Untersuchung kann jedoch beim operativem Vorgehen mit vorangehendem Pulmonalarterien-Banding gegeben sein. Hierbei kann die linksventrikuläre Masse und Funktion vor einer ASO mithilfe der MRT evaluiert werden (7).

Postoperativ hingegen ist die kardiale MRT-Untersuchung eine wichtige Ergänzung zur Echokardiografie, um Patienten nach ASO nichtinvasiv untersuchen zu können (7).

Die kardiovaskuläre MRT liefert wichtige Informationen zur Beurteilung der Ventrikelfunktion, Ventrikelvolumina und Ventrikelmassen. Mit ihrer Hilfe können auch Klappeninsuffizienzen oder Stenosen genauer als mit der Echokardiographie quantifiziert werden (107).

Die Darstellung der Pulmonalarterien nach ASO ist mit der MRT in der Regel besser möglich als mit der Echokardiografie (108-110). Ferner lassen sich mithilfe der Magnetresonanz-Angiografie Informationen über die Anatomie der Koronararterien gewinnen (111, 112).

Die kardiale MRT-Untersuchung sollte routinemäßig in die postoperative Nachsorge von TGA-Patienten integriert werden, wobei die Häufigkeit der Untersuchungen von der klinischen Situation des Patienten abhängt (7). Die MRT erlaubt dabei auch die Beurteilung der myokardialen Perfusion nach Koronartransfer im Rahmen der ASO und kann Hinweise für das Vorliegen einer klinisch relevanten Koronarstenose geben (113).

1.3 Studienlage und wissenschaftliche Zielsetzung

Wenngleich die linke Herzkammer bei TGA-Patienten nach ASO als Systemventrikel arbeitet, berichten verschiedene Studien von im Verlauf auftretender linksventrikulärer Funktionsstörung (13, 14, 20). So konnte bei TGA-Patienten nach ASO eine im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen verringerte LVEF (13, 14) sowie eine verminderte fraktionelle Verkürzung des linken Ventrikels beobachtet werden (13). Zusätzlich gibt es Hinweise auf eine diastolische Funktionsstörung des linken Ventrikels nach ASO (18). Zusätzlich gibt es Hinweise auf eine diastolische Funktionsstörung des linken Ventrikels nach ASO (18). Ferner konnten Klitisie et al. bei Patienten mit TGA nach ASO im Vergleich zu gesunden Kontrollen eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktionsparameter beobachten (67). Franzoso et al. berichteten von einer eingeschränkten passiven und aktiven Entleerungsfunktion des linken Vorhofs bei Patienten nach ASO in der Analyse mittels kardiovaskulärer MRT (68). Auch Voges et al. schilderten eine gestörte passive Entleerungsfunktion des linken Vorhofs (18).

Weitere Arbeiten untersuchten anhand der Speckle-Tracking-Echokardiografie die linksventrikuläre Funktion nach ASO, wobei insbesondere beim linksventrikulären longitudinalen Strain eingeschränkte Werte in der TGA-Kohorte im Vergleich zu gesunden Probanden beobachtet werden konnten (20-22).

Die hier angeführten Studien untersuchten oft nur Teilaspekte der ventrikulären oder atrialen Funktion bei TGA-Patienten nach ASO. Die meisten von ihnen verwendeten echokardiografische Analysemethoden und nur wenige Arbeiten nutzten die kardiovaskuläre MRT zur Untersuchung von ASO-Patienten. Zudem kam das Feature-Tracking zur Untersuchung von TGA-Patienten nach ASO, soweit bekannt, bisher nicht zum Einsatz.

Ziel dieser Studie war es daher, eine umfassende Analyse der biventrikulären und atrialen Funktion mittels kardiovaskulärer MRT bei einer großen Gruppe von TGA-Patienten nach ASO durchzuführen. Eine große TGA-Kohorte sollte vergleichend mit einer gesunden Kontrollgruppe untersucht werden. Zudem sollten TGA-Patienten mit einfacher und komplexer TGA sowie solche mit typischer und untypischer Koronararterienanatomie vergleichend untersucht werden.

Mit den angestrebten Analysen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Unterscheiden sich die Ventrikelvolumina und davon abgeleitete Funktionsmaße sowie die Masse von linkem und rechtem Ventrikel von TGA-Patienten und gesunden Kontrollen?
2. Gibt es Unterschiede in der ventrikulären Längsachsenfunktion zwischen TGA-Patienten und gesunden Kontrollen?
3. Lassen sich mithilfe des Feature-Tracking Unterschiede in der Funktion der Ventrikel und Vorhöfe zwischen TGA-Patienten und gesunden Kontrollen feststellen?
4. Gibt es regionale Funktionsunterschiede innerhalb des linken Ventrikels bei TGA-Patienten?
5. Haben klinische Risikofaktoren der TGA-Patienten, wie assoziierte kardiale Fehlbildungen oder Koronararterienanomalien, Einfluss auf die kardialen Funktionsmaße?

2 Material und Methoden

In diesem Kapitel erfolgt eine ausführliche Darstellung der für die vorliegende Studie verwendeten Methoden sowie eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Untersuchungsschritte. Neben den Studiengruppen sollen die verwendeten Analyseverfahren der MRT sowie die statistische Auswertung beschrieben werden.

2.1 Studiengruppen

Die vorliegende Studie wurde an der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, durchgeführt. Eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten oder ihrer Sorgeberechtigten zur Teilnahme an der Untersuchung lag vor. Diese konnte jederzeit widerrufen werden.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel genehmigt (AZ: D 562/19).

Insgesamt wurden in die Studie 180 Probanden eingeschlossen, die sich aus TGA-Patienten und herzgesunden Kontrollprobanden zusammensetzten. Nachfolgend werden die beiden Studiengruppen vorgestellt.

2.1.1 TGA-Patienten

In die Studie wurden insgesamt 103 TGA-Patienten nach ASO eingeschlossen. Die Patienten erhielten im Rahmen der Nachsorge im Zeitraum von 2006 bis 2020 eine kardiale MRT-Untersuchung.

Patienten, deren MRT-Untersuchung unvollständig oder von mangelnder Qualität war, wurden ausgeschlossen.

2.1.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus 77 herzgesunden Probanden.

Die MRT-Aufnahmen von 65 Probanden unter 20 Jahren wurden am Royal Brompton Hospital, London, Großbritannien, angefertigt. Sie wurden im Zeitraum von 2016 bis 2019 angefertigt und für die Studie in anonymisierter Form für die Analyse zur Verfügung gestellt.

Die übrigen 12 Probanden im Alter über 20 Jahren wurden für vorangehende Studien bzw. eigens für die vorliegende Studie aus freiwilligen Teilnehmern zwischen den Jahren 2008 und 2020 an der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, rekrutiert und mittels MRT untersucht.

2.1.3 Klinische Angaben der Studienpopulation

Um die Studienpopulation näher beschreiben zu können, wurden folgende klinische Angaben erhoben. Bei allen Teilnehmern wurden das Geschlecht und das Alter zum Zeitpunkt der MRT-Aufnahmen dokumentiert. Zudem wurden die Körpergröße und das Körpergewicht erfasst und daraus der Body-Mass-Index (BMI) und die Körperoberfläche (BSA) berechnet. Zusätzlich wurde die Herzfrequenz während der MRT-Aufnahme aufgezeichnet.

Um die TGA-Kohorte anhand weiterer Risikofaktoren näher zu klassifizieren, wurden klinische Informationen hinzugezogen. Dazu wurden Angaben zum Zeitpunkt der ASO und ob die Patienten mittels primärer oder sekundärer Switch-Operation mit vorangegangenem Pulmonalarterienbanding therapiert wurden, ermittelt. Ebenso wurden weitere assoziierte Fehlbildungen der Patienten, wie ein zusätzlicher VSD oder eine Aortenisthmusstenose, erfasst. Beim Vorliegen mindestens einer der beiden genannten Fehlbildungen wurde die TGA als *komplexe TGA*, andernfalls als *einfache TGA* klassifiziert.

Zusätzlich wurde die native Koronararterienanatomie nach der Leiden-Klassifikation erfasst (41). Zudem wurde anhand der klinischen Angaben zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchungen auf Zeichen einer Herzinsuffizienz, wie beispielsweise Dyspnoe oder Ödeme, geachtet und die Patienten gemäß der Herzinsuffizienz-Klassifikation der *New York Heart Association* (NYHA) (114) eingestuft.

Es wurde auch dokumentiert, ob in den MRT-Aufnahmen eine Stenose im Pulmonalarteriensystem oder eine Aortenklappeninsuffizienz vorlagen. Die Pulmonalarterienstenosen wurden hinsichtlich ihrer Lokalisation in supra- und subvalvuläre Stenosen klassifiziert. Im Falle einer Stenose auf mehreren Ebenen wurde sie als kombinierte Stenose eingestuft.

Die Aortenklappeninsuffizienzen wurden anhand der Regurgitationsfraktion (RGF) wie folgt in Schweregrade eingeteilt: RGF <5 %: triviale Insuffizienz, RGF 5-20%: leichte Insuffizienz, RGF 20-40%: mittelgradige Insuffizienz und RGF >40%: schwere Insuffizienz .

2.1.4 Subgruppen-Analyse

Die 103 TGA-Patienten wurden anhand der klinischen Risikofaktoren für die weiteren Analysen in Subgruppen eingeteilt.

Zum einen wurden Patienten anhand weiterer assoziierter Fehlbildungen wie ein VSD oder eine Aortenisthmusstenose als komplexe TGA, andernfalls als einfache TGA klassifiziert.

Bei der Koronararterienanatomie wurde zwischen Patienten mit typischer Anatomie (Typ 1LCx – 2R nach der Leiden-Klassifikation) und jenen mit untypischem Koronararterienverlauf unterschieden.

2.2 MRT-Aufnahmen

Für die Aufnahmen wurden 1,5T- und 3T-MRT-Geräte (Achieva, Philips Medical Systems, Hauptsitz Hamburg; MAGNETOM AERA, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen) und für die Bildakquisition spezielle herstellereigenspezifische Spulen für die Herzbildgebung verwendet.

Während der Aufnahmen wurde bei den Patienten kontinuierlich ein EKG abgeleitet, nichtinvasiv der Blutdruck bestimmt und die Sauerstoffsättigung gemessen. Im Zuge der Überwachung von Atemfrequenz und Atemexkursion wurden die einzelnen Aufnahmen nach Möglichkeit während Atemhalte-Manöver angefertigt. Insbesondere jüngere Kinder wurden für die Aufnahmezeit mittels Propofol und Midazolam sediert, um mögliche Bewegungsartefakte zu minimieren.

Für die Aufnahmen wurden Gradienten-Echo-Sequenzen bzw. SSFP-Sequenzen verwendet. Das MRT-Protokoll beinhaltete neben der Aufnahme des 4-Kammerblicks noch die Akquisition

von Kurzachsen-Aufnahmen, welche das gesamte Herz von basal bis apikal einschlossen. Die Schichtdicke und das Field of View variierten aufgrund der unterschiedlichen Größe der einzelnen Probanden: Schichtdicke: 5-8 mm, Field of View: 250-420 mm, Voxelgröße: 1,2x1,2x5-8 mm, Repetitionszeit/Echozeit = 2,8/1,4 ms, Anregungswinkel (Flipwinkel): 40°, zeitliche Auflösung: 31 ms.

2.3 MRT-Analysen

Um einen umfangreichen Überblick über die durchgeführten MRT-Analysen zu gewinnen, werden in diesem Kapitel die verwendeten Auswertungsprogramme vorgestellt und anschließend die einzelnen Schritte der Datenerhebung erläutert. Hierbei wird besonders auf die Ventrikelvolumetrie und die Feature-Tracking-Analyse eingegangen.

2.3.1 MRT-Software

Für die Auswertung der MRT-Daten wurden die Software *Medis Suite MR* (Medis Medical Imaging, Leiden, Niederlande) und *cvi42* (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Canada) verwendet.

2.3.2 Ventrikelvolumina und Myokardmassen

Zur Bestimmung der Volumina beider Ventrikel wurde in den Cine-Aufnahmen zunächst die Phase der Enddiastole und der Endsystole bestimmt. Die Enddiastole wurde im 4-Kammerblick als jene Phase definiert, in welcher sich die Mitralklappe zu schließen begann. Die Endsystole wurde als die Phase festgelegt, in welcher der jeweilige Ventrikel das kleinste Lumen aufwies.

Für die Bestimmung der Ventrikelvolumina und Ventrikelmassen wurden die Kurzachsen-Aufnahmen verwendet. Zuerst wurden in der Enddiastole die endokardialen Konturen des linken Ventrikels in allen Schichten von basal nach apikal eingezeichnet und dabei die Papillarmuskeln sowie das Trabekelwerk zum Blutvolumen gezählt (siehe Abbildung 9). Anschließend erfolgte die Einzeichnung der epikardialen Konturen in allen Schichten der

kurzen Achse, wobei das Septum zum linken Ventrikel gezählt wurde. Ebenso wurden für den rechten Ventrikel die endokardialen sowie epikardialen Konturen in allen Schichten in der enddiastolischen Phase eingezeichnet (9, 72, 76).

Anschließend wurden in der Phase der Endsystole die endokardialen Konturen beider Ventrikel über allen Schichten eingezeichnet (siehe Abbildung 9). Für jede Schicht wurden die enddiastolischen und endsystolischen Volumina durch Multiplikation von Fläche mit Schichtdicke bestimmt. Durch Summation dieser Volumina wurde das enddiastolische bzw. endsystolische Volumen des jeweiligen Ventrikels bestimmt. Mit diesem auch als *Simpson-Methode* bekannten Verfahren wurden so die enddiastolischen und endsystolischen Volumina sowie die Ventrikelmassen mit Hilfe der Analyse-Software berechnet (72).

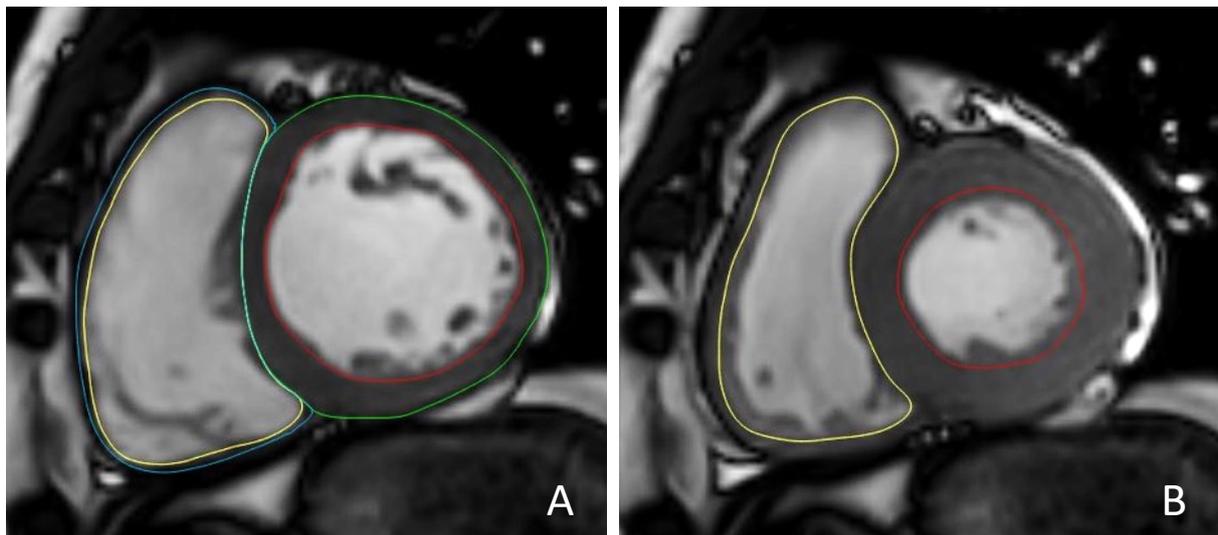


Abbildung 9: Bestimmung der Ventrikelvolumina und Ventrikelmassen

Exemplarische Bestimmung der Volumina und Massen anhand einer Schicht der kurzen Achse in der Enddiastole (Bild A) und Endsystole (Bild B). Es erfolgt die Einzeichnung der endokardialen (rote Linie) und epikardialen Konturen (grüne Linie) des linken Ventrikels. Ebenso sind beim rechten Ventrikel das Endokard (gelbe Linie) sowie das Epikard (blaue Linie) eingezeichnet.

Folgende Parameter wurden aus der Volumetrie des linken und rechten Ventrikels bestimmt:

1. Enddiastolisches Volumen (EDV)
2. Endsystolisches Volumen (ESV)
3. $SV = (EDV - ESV)$
4. $EF = (EDV - ESV) / EDV$
5. Herzzeitvolumen = $SV \times \text{Herzfrequenz}$
6. Enddiastolische Muskelmasse

Im Anschluss wurden die Volumina und Ventrikelmassen in Relation zur BSA gesetzt. Somit konnten die indizierten enddiastolischen und endsystolischen Volumina sowie die indizierte Myokardmasse beider Ventrikel bestimmt werden. Zusätzlich wurden von beiden Ventrikeln der Schlagvolumenindex sowie der Herzindex, das auf die BSA indizierte Herzzeitvolumen, bestimmt.

Die maximale Wanddicke des linken Ventrikels wurde in der Enddiastole an der breitesten Stelle des Myokards mittels einer Senkrechten gemessen.

2.3.3 MAPSE und TAPSE

Die MAPSE wurde, ähnlich wie bereits beschrieben (115), im 4-Kammerblick bestimmt. Hierzu wurde erst der laterale Mitralklappenannulus in der Enddiastole identifiziert. Anschließend wurde ausgehend vom Anulus eine Verbindungslinie durch den Apex des Herzens zu einem extrakardialen Referenzpunkt an der inneren Thoraxwand gelegt. Von diesem Referenzpunkt wurde anschließend in der endsystolischen Phase erneut eine Verbindungslinie zum lateralen Mitralklappenannulus gezogen. Der Referenzpunkt wurde außerhalb des Herzens gewählt, um isoliert die Bewegung des Mitralklappenannulus beurteilen zu können, ohne die Bewegungen des Apex miteinzubeziehen. Die Längendifferenz der beiden Verbindungslinien der Enddiastole und Endsystole ergab somit die MAPSE (siehe Abbildung 10).

Die TAPSE wurde ähnlich wie die MAPSE auch im 4-Kammerblick bestimmt. Hierfür wurde der laterale Trikuspidalklappenannulus in der Enddiastole identifiziert und ebenfalls eine Verbindungslinie durch den Apex zum selben Referenzpunkt extrakardial gelegt. Gleiches

Verfahren galt für die Endsystole. Die Längendifferenz der Verbindungslinien ergab die TAPSE (siehe Abbildung 10).

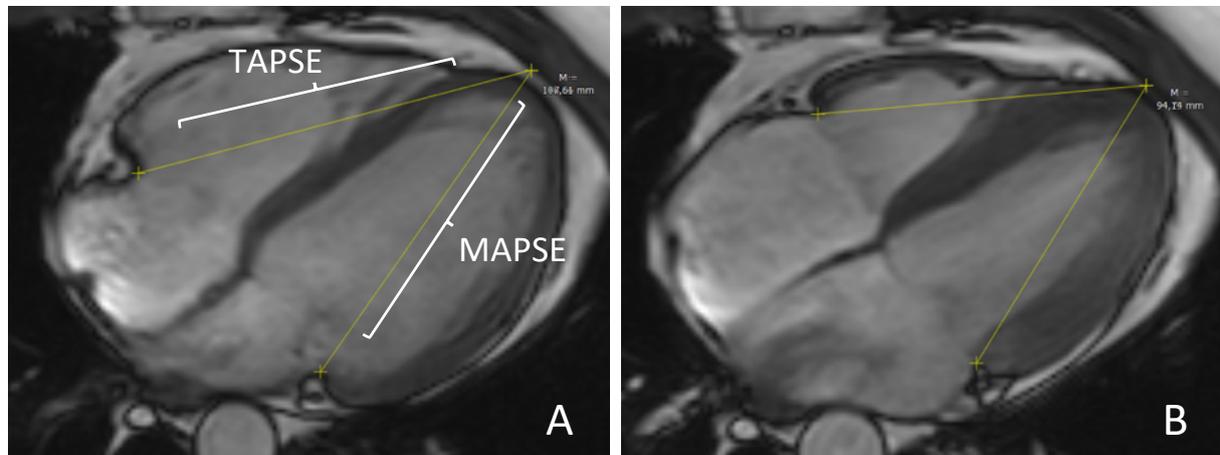


Abbildung 10: Bestimmung der MAPSE und TAPSE

Zur Bestimmung der MAPSE und TAPSE werden in der Enddiastole (Bild A) vom Mitralklappenannulus und Trikuspidalklappenannulus ausgehend Verbindungslinien zu einem extrakardialen Referenzpunkt an der Herzspitze gezogen. Ebenso wird in der Endsystole (Bild B) verfahren. Die Differenz der Messlinien in beiden Phasen ergeben die MAPSE und TAPSE.

2.3.4 Long-axis-Strain

Der LAS des linken Ventrikels wurde ebenfalls aus dem 4-Kammerblick bestimmt (82). Zunächst wurde in der Enddiastole der septale und laterale Mitralanulus identifiziert und anschließend eine Verbindungslinie zwischen diesen gezogen. Von der Mitte dieser Verbindungslinie aus wurde daraufhin die Distanz bis zur epikardialen Kontur des Apex gemessen (L Diastole). Ebenso wurde in der Phase der Endsystole (L Systole) verfahren (siehe Abbildung 11).

Der LAS wurde mit folgender Formel berechnet:

$$LAS = \frac{L \text{ Systole} - L \text{ Diastole}}{L \text{ Diastole}} \times 100 \text{ (82)}$$

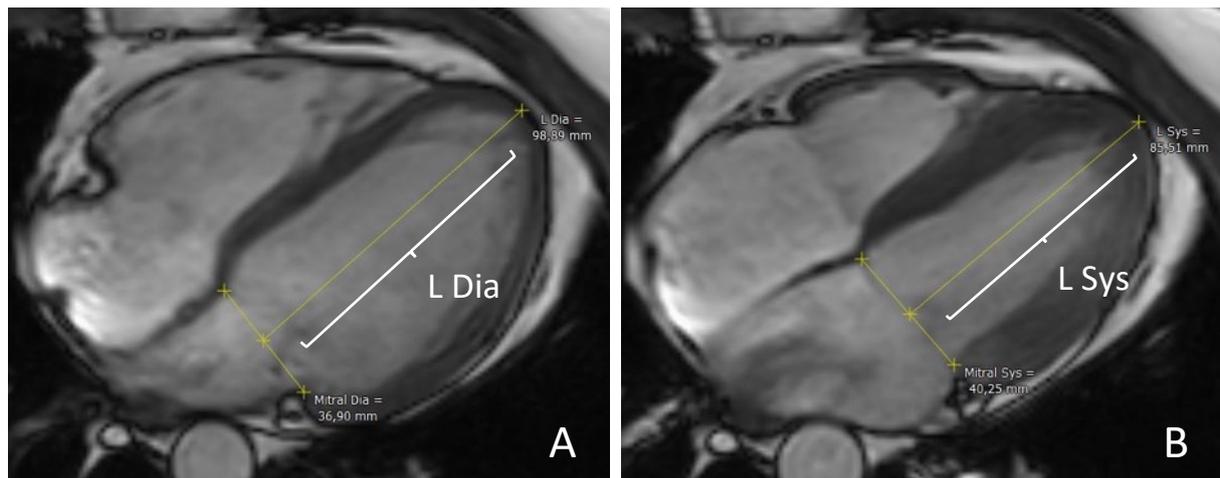


Abbildung 11: Bestimmung des Long-axis-Strain

Zur Messung des Long-axis-Strain (LAS) wird zuerst in der Enddiastole (Bild A) eine Verbindungslinie der Mitralklappenannuli geschaffen. Von deren Mittelpunkt aus wird die Distanz zur epikardialen Kontur des Apex bestimmt (L Dia). Anschließend wird in der Endsystole (Bild B) die gleiche Distanz bestimmt (L Sys). Der LAS wird mithilfe der oben genannten Formel bestimmt.

2.3.5 Strain-Analyse mittels MRT-Feature-Tracking

Für die Strain-Analysen des longitudinalen und zirkumferentiellen Strain wurden jeweils die endokardialen Strain-Werte verwendet. Beim radialen Strain hingegen war die zusätzliche Einzeichnung der epikardialen Konturen erforderlich.

Für die segmentalen Analysen wurde der linke Ventrikel gemäß dem 17-Segment-Model (98) aufgeteilt, während beim rechten Ventrikel zwischen der septalen und der freien Wand unterschieden wurde. Die Vorhöfe hingegen wurden nicht weiter segmentiert. Die globalen Strain- und Strain-Rate-Werte wurden aus dem Durchschnitt aller segmentalen Werte berechnet.

Im Folgenden wird eine genaue Beschreibung der Messung der verschiedenen Strain-Arten beider Ventrikel und der Vorhöfe gegeben.

2.3.5.1 Longitudinaler Strain

Der longitudinale Strain wurde im 4-Kammerblick bestimmt und wurde, anders als der LAS, mittels Feature-Tracking bestimmt. Begonnen wurde in der endsystolischen Phase mit der

Einzeichnung der endokardialen Strukturen des linken Ventrikels, gefolgt von der Einzeichnung der endokardialen Konturen in der Enddiastole. Wie auch schon bei der Volumetrie, wurden hier ebenfalls die Papillarmuskeln und das Trabekelwerk zum Blutvolumen gezählt, sodass die Kontur entlang der kompakten Ventrikelwand gezogen wurde. Das Auswertungsprogramm passte daraufhin automatisch die Konturen über alle Phasen des Herzzyklus an. Anschließend erfolgte in allen Phasen eine Kontrolle der vom Messprogramm vorgeschlagenen Konturen, da insbesondere bei eingeschränkter Bildqualität die automatische Konturfindung fehlerhafte Ergebnisse bezüglich der Abgrenzung von Papillarmuskel, Trabekelwerk und Ventrikelwand zum Blut liefern kann. In solchen Fällen wurden die Konturen der jeweiligen Phasen manuell korrigiert und nachgezeichnet. Anschließend wurde die Strain-Analyse gestartet, um den segmentalen Strain und die dazugehörige Strain-Rate zu erheben (siehe Abbildung 12).

Nach dem gleichen Verfahren wurde der longitudinale Strain für den rechten Ventrikel bestimmt. Zusätzlich wurden die longitudinalen Strain-Werte beider Vorhöfe gemessen (siehe Abbildung 13).

Wie bereits in der Einleitung unter Kapitel 1.2.4.1 erläutert, ist in der Praxis vor allem die Bestimmung des endokardialen Strain etabliert (8, 92). Daher wurde auf die Einzeichnung der epikardialen Kontur im 4-Kammerblick und auf die Analyse des epikardialen Strain verzichtet.

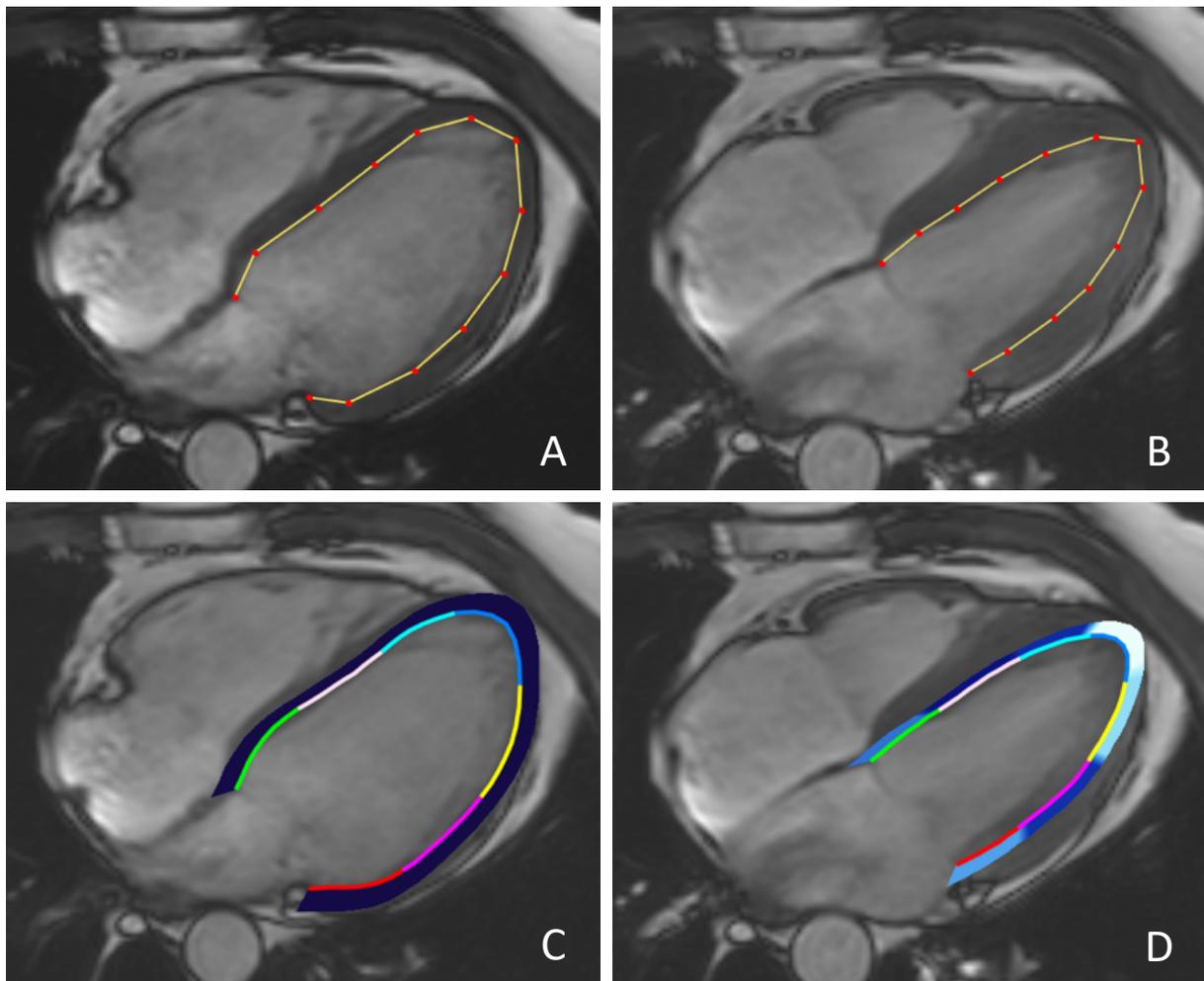


Abbildung 12: Bestimmung des longitudinalen Strain des linken Ventrikels

Zur Bestimmung des linksventrikulären longitudinalen Strain werden im 4-Kammerblick sowohl in der Enddiastole (Bild A) wie auch in der Endsystole (Bild B) die endokardialen Konturen des linken Ventrikels eingezeichnet. Nach automatischer Anpassung über alle Phasen durch das Programm und manueller Korrektur wird die Strain-Analyse gestartet. Farblich unterlegt ist die Strain-Analyse der einzelnen Segmente des linken Ventrikels in der Enddiastole (Bild C) und in der Endsystole (Bild D) zu erkennen.

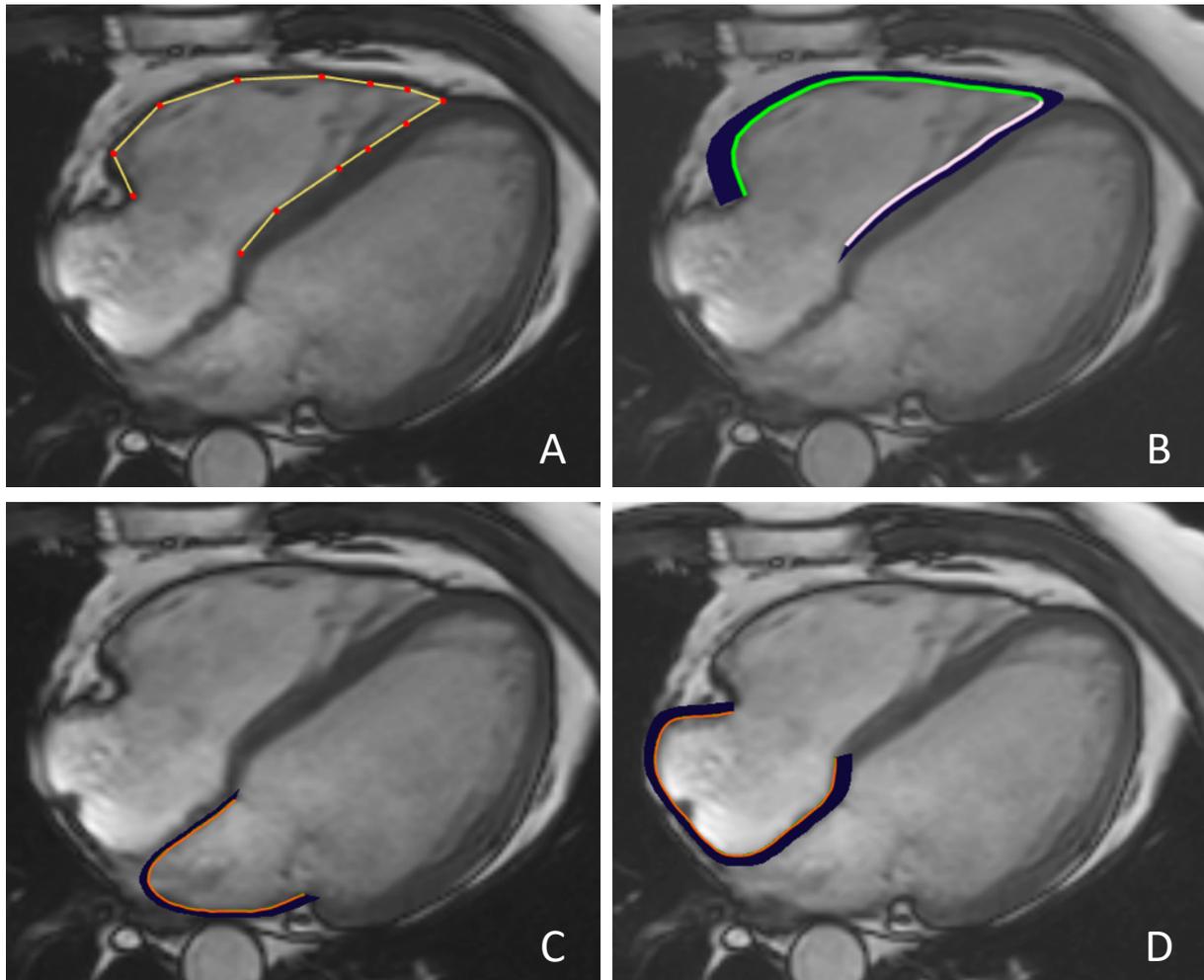


Abbildung 13: Bestimmung des longitudinalen Strain des rechten Ventrikels und der Vorhöfe

Für die Strain-Analyse des rechten Ventrikels werden die endokardialen Konturen in der Enddiastole (Bild A) und der Endsystole eingezeichnet. Bild B zeigt die Strain-Analyse des rechten Ventrikels in der Enddiastole mit der Unterteilung in zwei Segmente. Bild C liefert die Ergebnisse der Strain-Analyse des linken Vorhofs und Bild D die Ergebnisse des rechten Vorhofs. Die beiden Vorhöfe wurden nicht weiter segmentiert.

2.3.5.2 Zirkumferentieller und radialer Strain

Zur Bestimmung des linksventrikulären zirkumferentiellen und radialen Strain wurde die kurze Achse verwendet. Für den radialen Strain war zusätzlich zur Kennzeichnung der endokardialen Kontur auch die Einzeichnung der epikardialen Kontur erforderlich.

Durchgeführt wurde die Strain-Analyse in drei Schichten des Ventrikels. Zunächst erfolgten die Messungen in den basalen Abschnitten des Ventrikels, anschließend mittventrikulär und zuletzt erfolgten sie apikal. Hierzu wurden anfangs in allen drei Schichten in der Endsystole die endokardialen sowie die epikardialen Konturen eingezeichnet. Gleichermaßen wurde in

der Enddiastole vorgegangen. Wie bereits bei den vorherigen Messungen für den longitudinalen Strain wurden die Papillarmuskeln bei der Einzeichnung des Endokards zum Blutvolumen gezählt und die endokardiale Kontur unmittelbar entlang der kompakten linksventrikulären Wand eingezeichnet. Zuletzt wurde in allen drei Schichten zusätzlich mittels Referenzpunkt der Übergang zwischen dem anterioren und anteroseptalen Segment bestimmt, woraufhin das Programm die übrigen Segmente definieren konnte.

Wie bereits beim longitudinalen Strain beschrieben, erfolgte hier ebenso durch das Programm die Anpassung der Konturen über allen Phasen. Dabei wurden ebenfalls die vorgeschlagenen Konturzeichnungen des Programms kontrolliert und gegebenenfalls manuell korrigiert.

Nach Konturzeichnung konnten die segmentalen zirkumferentiellen und radialen Strain- und Strain-Rate-Werte aller drei Abschnitten des Ventrikels (basal, mittventrikulär, apikal) bestimmt werden (siehe Abbildung 14).

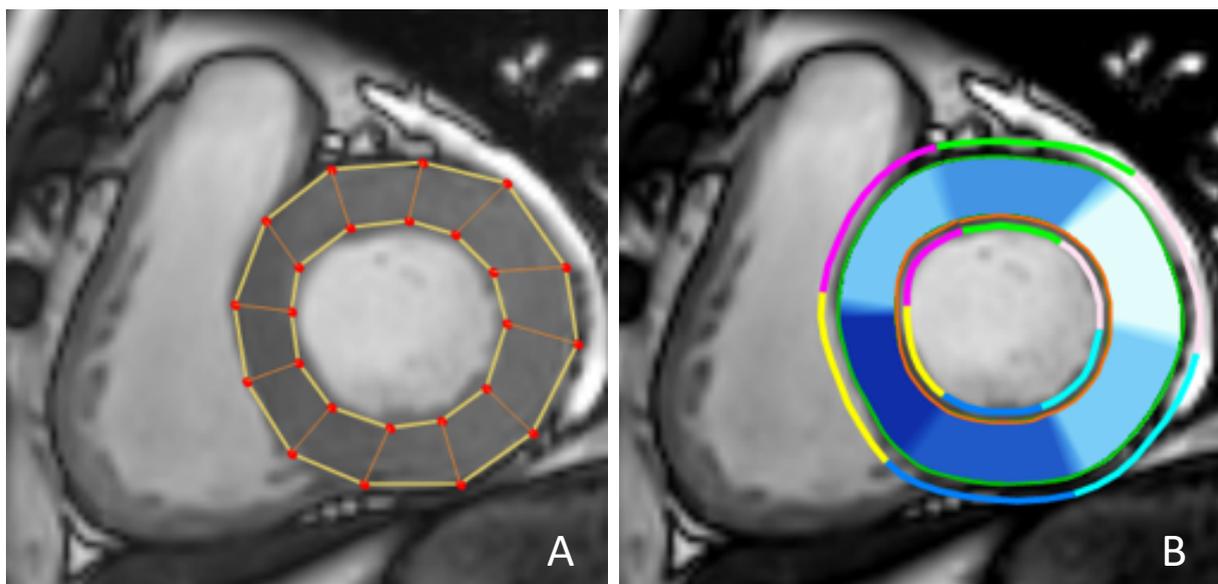


Abbildung 14: Bestimmung des linksventrikulären zirkumferentiellen und radialen Strain

Für die Bestimmung des zirkumferentiellen und radialen Strain und der Strain-Rate des linken Ventrikels werden Kurzachsenschnitte verwendet. Im ersten Schritt erfolgt die Einzeichnung sowohl der endokardialen, als auch epikardialen Konturen, hier am Beispiel eines basalen Ventrikelabschnitts, in der Endsystole (Bild A). In der Enddiastole wird ebenso vorgegangen. Anschließend erfolgt die Strain-Analyse. Zu erkennen sind die sechs farblich hervorgehobenen, basalen Segmente des linken Ventrikels (Bild B).

2.4 Statistische Auswertung

Sämtliche statistische Analysen wurden mit den Statistikprogrammen *MedCalc* Version 19.3.1 (MedCalc Software Ltd, Belgium) und *R* (Version 3.5.0) durchgeführt. Sämtliche Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung oder als Median und Spannweite vom kleinsten zum größten Wert angegeben. Da die meisten der Variablen eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung zeigten (Shapiro-Wilk-Test), wurden die statistischen Analysen nicht-parametrisch durchgeführt. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet. Assoziationen zwischen den Parametern wurde mittels Spearman-Rank-Korrelation evaluiert.

Machine-learning-Methoden, insbesondere sog. *random decision trees* (package *randomForest*, 5000 replicates), identifizierten in einem zweiten Schritt die relevantesten Variablen zur Unterscheidung der TGA-Kohorte und Kontrollgruppe (R package 'Boruta' with 5000 replicates and default parameters from 'Random Forest' and 'ranger') (116, 117). Mit Hilfe der Präselektion durch Machine-Learning-Verfahren unter Beachtung der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests wurden Variablen herausgefiltert, die in der TGA-Kohorte und Kontrollgruppe unterschiedlich waren. Diese wurden für die sich anschließende logistische Regression und der Erstellung des Regressionsmodells verwendet. P-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

Die nicht-parametrischen Tests in Kombination mit den Machine-Learning-Methoden wurde angewandt, um das Problem des *multiplen Testens* möglichst zu vermeiden. Durch multiples Testen vieler Hypothesen in einer Stichprobe steigt die globale Wahrscheinlichkeit einer zufällig nachgewiesenen Signifikanz (sog. Alphafehler-Kumulierung) und damit einer falschen Schlussfolgerung erheblich an (118, 119).

Nach dem selben Muster wurde die statistische Auswertung der TGA-Subgruppen durchgeführt. Hierbei wurden zum einen einfache und komplexe TGA-Patienten gegenübergestellt und zum anderen TGA-Patienten mit und ohne typischem Verlauf der Koronararterien.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand insgesamt aus 180 Teilnehmern (103 TGA-Patienten und 77 herzgesunde Probanden).

In der TGA-Kohorte befanden sich 29 weibliche und 74 männliche Patienten. Die gesunde Kontrollgruppe bestand aus 26 weiblichen und 51 männlichen Probanden.

Die Basischarakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 1 aufgeführt. Zwischen den beiden Studiengruppen fanden sich keinerlei Unterschiede im Hinblick auf Alter, Körpergröße, Gewicht, Herzfrequenz sowie BMI und BSA.

Tabelle 1: Basischarakteristika der Studienpopulation

Parameter	TGA-Kohorte (n=103)	Kontrollkohorte (n=77)	p-Wert
<i>weiblich</i>	29 (28,2%)	26 (33,8%)	
<i>männlich</i>	74 (71,8%)	51 (66,2%)	
<i>Alter bei MRT (J)</i>	16,7 (4,3 – 39,6)	15,4 (6,3 – 43,2)	0,11
<i>Körpergröße (cm)</i>	165,5 ± 18,7	164,9 ± 16,2	0,46
<i>Körpergewicht (kg)</i>	61,2 ± 22,45	58,2 ± 15,9	0,36
<i>Herzfrequenz (1/min)</i>	75,9 ± 18,3	76,9 ± 14,4	0,36
<i>BMI (kg/m²)</i>	21,5 ± 5,6	21,1 ± 4,2	0,84
<i>BSA (m²)</i>	1,7 ± 0,4	1,6 ± 0,3	0,26

Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung; Alter im Median und der Spannweite angegeben; Berechnung des p-Wertes mittels Mann-Whitney-U-Test. BMI (body mass index); BSA (body surface area)

3.1.1 Zeitpunkt der arteriellen Switch-Operation und assoziierte Fehlbildungen

Von den insgesamt 103 TGA-Patienten wurden 85 (82,5%) mit einer primären ASO therapiert. 18 Patienten (17,5%) wurden mit einem zweizeitigen Vorgehen mit vorangehendem Pulmonalarterien-Banding und anschließender sekundärer ASO behandelt. Der Zeitpunkt der

primären ASO lag im Median bei 7 Tagen (Spannweite: 1-107 Tage), wohingegen die sekundäre ASO im Median in einem Alter von 450,5 Tagen (Spannweite: 99-869 Tage) erfolgte. 66 Patienten (64,1%) hatten eine einfache TGA und 37 Patienten (35,9%) wiesen eine komplexe TGA auf. In der Gruppe der komplexen TGA-Patienten hatten 30 Patienten (29,1%) zusätzlich einen VSD und 11 Patienten (10,7%) eine Aortenisthmusstenose.

102 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der MRT-Aufnahmen im Stadium 1 der NYHA-Klassifikation (114). Lediglich bei einem Patienten konnte aufgrund unvollständiger klinischer Dokumentation keine Aussage über eine eventuell bestehende Herzinsuffizienz getroffen werden.

3.1.2 Pulmonalarterienstenose

Bei 43 Patienten (41,7%) konnte eine Pulmonalarterienstenose diagnostiziert werden. Eine detaillierte Darstellung der einzelnen Untergruppen nach Lokalisation liefert Tabelle 2.

Tabelle 2: Einteilung der Pulmonalarterienstenosen anhand ihrer Lokalisation

	Anzahl	Anteil
<i>Keine Stenose</i>	60	58,3%
<i>Pulmonalstenosen gesamt</i>	43	41,7%
<i>Supravalvulär</i>	30	29,1%
<i>Valvulär</i>	4	3,9%
<i>Subvalvulär</i>	1	0,97%
<i>Kombiniert</i>	8	7,77%

3.1.3 Aortenklappeninsuffizienz

65 Patienten (63,1%) wiesen zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchungen keine bzw. lediglich eine triviale Aortenklappeninsuffizienz auf. 38 Patienten (36,9%) zeigten eine zumindest leichte Aortenklappeninsuffizienz. Die genaue Aufstellung der einzelnen Schweregrade anhand der RGF zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Einteilung der Aortenklappeninsuffizienzen anhand ihrer Schweregrade

Schweregrad	RGF	Anzahl	Anteil
<i>keine bzw. trivial</i>	< 5%	65	63,1%
<i>leichtgradig</i>	5 – 20%	31	30,1%
<i>mittelgradig</i>	20 – 40%	6	5,8%
<i>schwergradig</i>	> 40%	1	1%

RGF (Regurgitationsfraktion)

3.1.4 Koronararterienanatomie

Der häufigste Koronar-Typ in der TGA-Kohorte war *1LCx – 2R* mit gemeinsamem Abgang der LAD und der LCx aus dem Koronarsinus 1 und Abgang der rechten Koronararterie aus dem Koronarsinus 2. Dieser Typ lag bei 68 Patienten (66%) vor. Der zweithäufigste Koronar-Typ in der Population war *1L – 2CxR*, bei dem lediglich die LAD aus dem ersten Sinus entspringt und die LCx und die RCA ihren gemeinsamen Ursprung aus dem zweiten Koronarsinus haben. Diese Variante kam in 20 der untersuchten Fälle (19,4%) vor. Bei weiteren neun Patienten (8,7%) lag ein sonstiger Koronartyp vor und bei sechs Patienten (5,8%) konnte die ursprüngliche Koronararterienanatomie vor der ASO retrospektiv nicht erhoben werden. Die Verteilung der Koronararterienanatomie in der untersuchten Kohorte ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Aufstellung der Koronararterienanatomie der TGA-Kohorte

Koronararterientyp	Anzahl	Anteil
<i>1LCx – 2R</i>	68	66%
<i>1L – 2CxR</i>	20	19,4%
<i>1RL – 2Cx</i>	1	0,97%
<i>Singuläres Koronarostium</i>	7	6,8%
<i>LAD und Cx aus zwei getrennten Ostien</i>	1	0,97%
<i>Anatomie nicht bestimmbar</i>	6	5,8%

L, LAD (Left anterior descending); Cx (Ramus circumflexus); R (rechte Koronararterie)

3.2 Ventrikelvolumina und Myokardmassen

3.2.1 Linker Ventrikel

Die Ergebnisse der linksventrikulären Volumetrie sind in Tabelle 5 aufgelistet.

Sowohl das linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Volumen (LVEDV; LVESV) als auch das indizierte linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Volumen (LVEDVi, LVESVi) war in der TGA-Kohorte größer als in der Kontrollgruppe. Die LVEF war bei den TGA-Patienten allerdings geringer. Zusätzlich wies die TGA-Gruppe eine größere indizierte linksventrikuläre enddiastolische Myokardmasse (LVMMi) auf als die Kontrollgruppe.

Das linksventrikuläre Schlagvolumen (LVSV), der linksventrikuläre Schlagvolumenindex (LVSVi), das linksventrikuläre Herzzeitvolumen (LVCO) sowie der linksventrikuläre Herzindex (LVCI) unterschieden sich zwischen den beiden Studienkohorten nicht. Auch konnte kein Unterschied in der maximalen Wanddicke des linken Ventrikels gefunden werden.

Tabelle 5: Linksventrikuläre Volumina und Myokardmasse

Parameter	TGA-Patienten	Kontrollen	p-Wert
<i>LVEDV (ml)</i>	<i>155,41 ± 51,07</i>	<i>136,67 ± 39,88</i>	<i>0,0098</i>
<i>LVEDVi (ml/m²)</i>	<i>92,76 ± 20,19</i>	<i>82,78 ± 14,00</i>	<i>0,0006</i>
<i>LVESV (ml)</i>	<i>73,59 ± 31,34</i>	<i>54,91 ± 18,97</i>	<i><0,0001</i>
<i>LVESVi (ml/m²)</i>	<i>43,48 ± 13,94</i>	<i>33,14 ± 7,71</i>	<i><0,0001</i>
<i>LVSV (ml)</i>	<i>81,82 ± 25,37</i>	<i>81,75 ± 23,10</i>	<i>0,92</i>
<i>LVSVi (ml/m²)</i>	<i>49,28 ± 10,78</i>	<i>49,64 ± 8,33</i>	<i>0,53</i>
<i>LVEF (%)</i>	<i>53,74 ± 7,94</i>	<i>60,18 ± 4,87</i>	<i><0,0001</i>
<i>LVCO (l/min)</i>	<i>6,08 ± 1,98</i>	<i>6,21 ± 1,89</i>	<i>0,62</i>
<i>LVCI (l/min/m²)</i>	<i>3,69 ± 0,97</i>	<i>3,79 ± 0,83</i>	<i>0,42</i>
<i>LVMM (g)</i>	<i>95,83 ± 37,74</i>	<i>86,00 ± 26,15</i>	<i>0,17</i>
<i>LVMMi (g/m²)</i>	<i>56,82 ± 14,51</i>	<i>52,05 ± 9,86</i>	<i>0,0375</i>
<i>Max. Wanddicke (mm)</i>	<i>8,23 ± 1,86</i>	<i>7,84 ± 1,36</i>	<i>0,32</i>

Alle Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung; Berechnung des p-Wertes mittels Mann-Whitney-U-Test; LVEDV (linksventrikuläres enddiastolisches Volumen); LVEDVi (indiziertes linksventrikuläres enddiastolisches Volumen); LVESV (linksventrikuläres endsystolisches Volumen); LVESVi (indiziertes linksventrikuläres endsystolisches Volumen); LVSV (linksventrikuläres Schlagvolumen); LVSVi (linksventrikulärer Schlagvolumenindex); LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); LVCO (linksventrikuläres Herzzeitvolumen); LVCI (linksventrikulärer Herzindex); LVMM (linksventrikuläre Muskelmasse); LVMMi (indizierte linksventrikuläre Muskelmasse)

3.2.2 Rechter Ventrikel

Die volumetrische Analyse des rechten Ventrikels ergab eine geringere RVEF bei der TGA-Kohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe. Ebenso war der rechtsventrikuläre Schlagvolumenindex (RVSVi) sowie der rechtsventrikuläre Herzindex (RVCI) bei den Patienten reduziert.

Es zeigten sich keine Unterschiede der enddiastolischen und endsystolischen Volumina zwischen den Gruppen. Auch bei der rechtsventrikulären Muskelmasse war in beiden Gruppen kein Unterschied zu erkennen.

Die Ergebnisse der rechtsventrikulären Volumetrie-Analyse zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Rechtsventrikuläre Volumina und Myokardmasse

Parameter	TGA-Patienten	Kontrollen	p-Wert
<i>RVEDV (ml)</i>	<i>145,91 ± 46,04</i>	<i>148,29 ± 43,19</i>	<i>0,67</i>
<i>RVEDVi (ml/m²)</i>	<i>86,94 ± 15,66</i>	<i>89,80 ± 15,86</i>	<i>0,27</i>
<i>RVESV (ml)</i>	<i>70,34 ± 25,94</i>	<i>67,73 ± 22,64</i>	<i>0,52</i>
<i>RVESVi (ml/m²)</i>	<i>41,60 ± 10,04</i>	<i>40,80 ± 9,04</i>	<i>0,61</i>
<i>RVSV (ml)</i>	<i>75,57 ± 23,18</i>	<i>80,57 ± 22,85</i>	<i>0,12</i>
<i>RVSVi (ml/m²)</i>	<i>45,34 ± 8,71</i>	<i>49,00 ± 9,05</i>	<i>0,0067</i>
<i>RVEF (%)</i>	<i>52,34 ± 6,04</i>	<i>54,67 ± 5,15</i>	<i>0,0073</i>
<i>RVCO (l/min)</i>	<i>5,61 ± 1,90</i>	<i>6,11 ± 1,90</i>	<i>0,05</i>
<i>RVCI (l/min/m²)</i>	<i>3,39 ± 0,80</i>	<i>3,73 ± 0,89</i>	<i>0,0105</i>
<i>RVMM (g)</i>	<i>37,18 ± 14,03</i>	<i>34,58 ± 11,07</i>	<i>0,30</i>
<i>RVMMi (g/m²)</i>	<i>22,13 ± 5,46</i>	<i>21,24 ± 5,43</i>	<i>0,36</i>

Alle Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung; Berechnung des p-Wertes mittels Mann-Whitney-U-Test; RVEDV (rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen); RVEDVi (indiziertes rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen); RVESV (rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen); RVESVi (indiziertes rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen); RVSV (rechtsventrikuläres Schlagvolumen); RVSVi (rechtsventrikulärer Schlagvolumenindex); RVEF (rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion); RVCO (rechtsventrikuläres Herzzeitvolumen); RVCI (rechtsventrikulärer Herzindex); RVMM (rechtsventrikuläre Muskelmasse); RVMMi (indizierte rechtsventrikuläre Muskelmasse)

3.3 MAPSE, TAPSE und Long-axis-Strain

Sowohl die MAPSE ($9,85 \pm 3,67$ vs. $14,12 \pm 3,25$, $p < 0,0001$; Angaben in mm) als auch die TAPSE ($10,17 \pm 3,56$ vs. $20,82 \pm 4,8$, $p < 0,0001$; Angaben in mm) zeigten sich in der TGA-Gruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollkohorte vermindert. Ebenso zeigte sich der linksventrikuläre LAS in der TGA-Kohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt ($-14,64 \pm 4,07$ vs. $-17,57 \pm 3,09$, $p < 0,0001$; Angaben in %).

Die Ergebnisse von MAPSE und TAPSE in beiden Studiengruppen werden durch Abbildung 15 veranschaulicht.

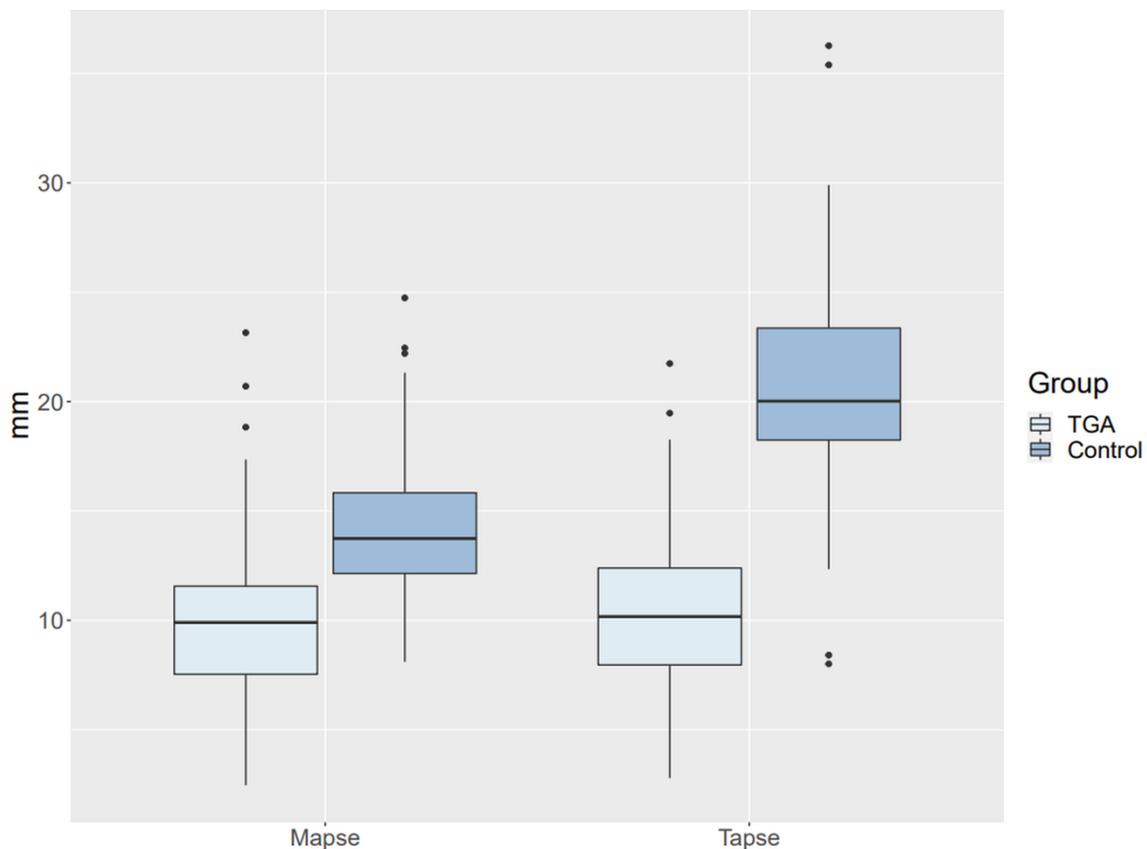


Abbildung 15: Box-Plot zur Illustration von MAPSE und TAPSE bei Patienten und Kontrollen
Dargestellt sind links im Bild die Ergebnisse der Analysen zur MAPSE und rechts zur TAPSE. Dabei ist die TGA-Kohorte in hellblau, die gesunde Vergleichsgruppe in dunkelblau dargestellt. Sowohl für die MAPSE als auch für die TAPSE zeigen sich bei der TGA-Kohorte verminderte Werte.

3.4 Strain-Analysen

Während für den rechten Ventrikel und beide Vorhöfe der longitudinale Strain ermittelt wurde, wurden für den linken Ventrikel noch zusätzlich der zirkumferentielle und radiale Strain bestimmt. Dabei wurden die Strain-Werte sowie die korrespondierenden Strain-Rates der einzelnen Segmente erhoben. Die globalen Werte wurden aus dem Durchschnitt aller segmentalen Werte berechnet.

3.4.1 Linker Ventrikel

Beim linken Ventrikel wurden insgesamt drei verschiedene Strain-Arten erhoben. Der longitudinale Strain wurde dabei im 4-Kammerblick gemessen, wohingegen der zirkumferentielle und der radiale Strain in der kurzen Achse erhoben wurden. In den nachfolgenden Abschnitten werden die Ergebnisse aller drei Strain-Analysen tabellarisch aufgeführt.

3.4.1.1 Longitudinaler Strain

Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe war der linksventrikuläre GLS in der TGA-Kohorte reduziert. Ebenso zeigte sich der longitudinale Strain der TGA-Gruppe in sämtlichen basalen und mittventrikulären Segmenten vermindert, wohingegen er in einem apikalen Segment in der Patientengruppe erhöht war.

Bezüglich der globalen Strain-Rate war kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu erkennen, jedoch zeigte sich die Strain-Rate in den septalen Abschnitten basal und mittventrikulär bei den Patienten reduziert. Lediglich ein apikales Segment wies in der Patienten-Gruppe eine höhere Strain-Rate auf.

Die Ergebnisse der globalen und segmentalen Strain-Analyse zeigen Tabelle 7 und Tabelle 8.

Tabelle 7: Linksventrikulärer longitudinaler Strain

Segmente	TGA-Patienten	Kontrollen	p-Wert
GLS (%)	-21,18 ± 4,49	-23,93 ± 3,41	<0,0001
Basal inferoseptal (%)	-16,01 ± 8,56	-24,33 ± 4,79	<0,0001
Basal anterolateral (%)	-22,08 ± 8,97	-25,13 ± 8,24	0,009
Mittinferoseptal (%)	-17,45 ± 8,21	-27,21 ± 8,06	<0,0001
Mittanterolateral (%)	-23,53 ± 9,27	-26,56 ± 8,83	0,0165
Apikal septal (%)	-19,35 ± 8,30	-15,97 ± 7,25	0,0076
Apikal lateral (%)	-23,65 ± 10,61	-23,33 ± 9,87	0,83
Apex (%)	-26,39 ± 8,77	-25,00 ± 8,37	0,42

Alle Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung; Berechnung des p-Wertes mittels Mann-Whitney-U-Test; GLS (globaler longitudinaler Strain)

Tabelle 8: Linksventrikuläre longitudinale Strain-Rate

Segmente	TGA-Patienten	Kontrollen	p-Wert
GLS-Rate (1/s)	-1,21 ± 0,42	-1,26 ± 0,28	0,056
Basal inferoseptal (1/s)	-0,92 ± 0,54	-1,24 ± 0,38	<0,0001
Basal anterolateral (1/s)	-1,32 ± 0,60	-1,29 ± 0,48	0,82
Mittinferoseptal (1/s)	-1,02 ± 0,57	-1,41 ± 0,52	<0,0001
Mittanterolateral (1/s)	-1,30 ± 0,63	-1,36 ± 0,54	0,24
Apikal septal (1/s)	-1,11 ± 0,54	-0,97 ± 0,39	0,19
Apikal lateral (1/s)	-1,34 ± 0,57	-1,26 ± 0,49	0,42
Apex (1/s)	-1,50 ± 0,66	-1,31 ± 0,46	0,0387

Alle Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung; Berechnung des p-Wertes mittels Mann-Whitney-U-Test; GLS-Rate (globale longitudinale Strain-Rate)

3.4.1.2 Zirkumferentieller Strain

Die Analyse des zirkumferentiellen Strain des linken Ventrikels ergab einen verringerten GCS in der TGA-Gruppe. Ebenso zeigten in der Patientengruppe vor allem die basalen und

mittventrikulären septalen und anterioren Segmente sowie ein apikales Segment verminderte zirkumferentielle Strain-Werte.

Bei der globalen zirkumferentiellen Strain-Rate hingegen konnte in den Studiengruppen keine Unterschiede festgestellt werden. Dennoch wiesen die basal septalen Segmente und das mittventrikulär anteriore Segment in der TGA-Gruppe verminderte Strain-Rate-Werte auf. Zudem waren bei zwei apikalen Segmenten der Patientengruppe verminderte Strain-Rate-Werte zu beobachten.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 und Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 9: Linksventrikulärer zirkumferentieller Strain

Segmente	TGA-Patienten	Kontrollen	p-Wert
GCS (%)	-29,28 ± 4,30	-31,32 ± 3,63	0,0009
Basal anterior (%)	-23,93 ± 9,62	-27,10 ± 10,51	0,022
Basal anteroseptal (%)	-23,35 ± 8,05	-28,65 ± 7,93	<0,0001
Basal inferoseptal (%)	-26,77 ± 8,14	-33,60 ± 5,80	<0,0001
Basal inferior (%)	-24,96 ± 8,85	-24,87 ± 7,82	0,86
Basal inferolateral (%)	-34,51 ± 7,65	-34,37 ± 6,73	0,82
Basal anterolateral (%)	-36,03 ± 8,60	-37,38 ± 7,34	0,35
Mittanterior (%)	-21,21 ± 8,04	-26,59 ± 7,42	<0,0001
Mittanteroseptal	-21,39 ± 8,17	-22,92 ± 7,29	0,20
Mittinferoseptal (%)	-26,20 ± 7,44	-28,90 ± 7,60	0,034
Mittinferior (%)	-22,73 ± 7,80	-21,26 ± 7,68	0,36
Mittinferolateral (%)	-32,60 ± 8,78	-31,81 ± 6,57	0,39
Mittanterolateral (%)	-27,34 ± 7,51	-27,36 ± 7,44	0,80
Apikal anterior (%)	-35,12 ± 12,84	-36,42 ± 12,96	0,77
Apikal septal (%)	-29,16 ± 12,41	-32,47 ± 12,23	0,08
Apikal inferior (%)	-37,84 ± 10,08	-43,59 ± 10,50	<0,0001
Apikal lateral (%)	-45,48 ± 10,54	-43,88 ± 11,96	0,36

Alle Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung; Berechnung des p-Wertes mittels Mann-Whitney-U-Test; GCS (globaler zirkumferentieller Strain)

Tabelle 10: Linksventrikuläre zirkumferentielle Strain-Rate

Segmente	TGA-Patienten	Kontrollen	p-Wert
<i>GCS-Rate (1/s)</i>	<i>-1,71 ± 0,47</i>	<i>-1,77 ± 0,41</i>	<i>0,12</i>
<i>Basal anterior (1/s)</i>	<i>-1,37 ± 0,60</i>	<i>-1,47 ± 0,51</i>	<i>0,11</i>
<i>Basal anteroseptal (1/s)</i>	<i>-1,33 ± 0,46</i>	<i>-1,49 ± 0,47</i>	<i>0,028</i>
<i>Basal inferoseptal (1/s)</i>	<i>-1,49 ± 0,53</i>	<i>-1,65 ± 0,42</i>	<i>0,0065</i>
<i>Basal inferior (1/s)</i>	<i>-1,31 ± 0,50</i>	<i>-1,29 ± 0,45</i>	<i>0,92</i>
<i>Basal inferolateral (1/s)</i>	<i>-1,82 ± 0,59</i>	<i>-1,89 ± 0,51</i>	<i>0,32</i>
<i>Basal anterolateral (1/s)</i>	<i>-1,90 ± 0,62</i>	<i>-2,04 ± 0,56</i>	<i>0,07</i>
<i>Mittanterior (1/s)</i>	<i>-1,29 ± 0,64</i>	<i>-1,47 ± 0,49</i>	<i>0,0043</i>
<i>Mittanteroseptal (1/s)</i>	<i>-1,27 ± 0,52</i>	<i>-1,31 ± 0,44</i>	<i>0,30</i>
<i>Mittinferoseptal (1/s)</i>	<i>-1,49 ± 0,49</i>	<i>-1,58 ± 0,53</i>	<i>0,25</i>
<i>Mittinferior (1/s)</i>	<i>-1,35 ± 0,63</i>	<i>-1,24 ± 0,46</i>	<i>0,62</i>
<i>Mittinferolateral (1/s)</i>	<i>-2,00 ± 0,75</i>	<i>-1,82 ± 0,61</i>	<i>0,16</i>
<i>Mittanterolateral (1/s)</i>	<i>-1,64 ± 0,63</i>	<i>-1,53 ± 0,50</i>	<i>0,42</i>
<i>Apikal anterior (1/s)</i>	<i>-2,21 ± 1,03</i>	<i>-2,21 ± 1,14</i>	<i>0,83</i>
<i>Apikal septal (1/s)</i>	<i>-1,83 ± 1,18</i>	<i>-2,04 ± 0,88</i>	<i>0,034</i>
<i>Apikal inferior (1/s)</i>	<i>-2,21 ± 0,94</i>	<i>-2,63 ± 1,02</i>	<i>0,0018</i>
<i>Apikal lateral (1/s)</i>	<i>-2,82 ± 1,13</i>	<i>-2,71 ± 1,20</i>	<i>0,42</i>

Alle Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung; Berechnung des p-Wertes mittels Mann-Whitney-U-Test; GCS-Rate (globale zirkumferentielle Strain-Rate)

3.4.1.3 Radialer Strain

Die Ergebnisse der radialen Strain-Analyse sowie der zugehörigen Strain-Rates sind in Tabelle 11 und Tabelle 12 aufgelistet.

Zwischen beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied des GRS des linken Ventrikels zu erkennen. Lediglich in einem basalen Segment war der radiale Strain in der TGA-Kohorte größer, wohingegen er in mehreren apikalen Abschnitten kleiner war.

Die globale radiale Strain-Rate wies in beiden Kohorten ebenfalls keine Unterschiede auf. Zwar zeigten sich in der Patientengruppe, ähnlich wie beim radialen Strain, im basalen Abschnitt

erneut Segmente mit größerer radialer Strain-Rate, jedoch war in einem weiteren basalen und mittventrikulären Segment, sowie auch in drei apikalen Bereichen die Strain-Rate reduziert.

Tabelle 11: Linksventrikulärer radialer Strain

Segmente	TGA-Patienten	Kontrollen	p-Wert
GRS (%)	53,93 ± 15,56	57,40 ± 21,27	0,17
Basal anterior (%)	55,93 ± 33,60	60,02 ± 24,83	0,06
Basal anteroseptal (%)	41,12 ± 25,29	38,09 ± 18,70	0,79
Basal inferoseptal (%)	42,11 ± 21,27	27,50 ± 13,75	<0,0001
Basal inferior (%)	56,93 ± 27,74	51,52 ± 22,23	0,26
Basal inferolateral (%)	56,89 ± 30,90	57,66 ± 25,49	0,52
Basal anterolateral (%)	57,58 ± 31,03	55,12 ± 25,95	0,90
Mittanterior (%)	57,87 ± 25,30	59,49 ± 21,75	0,53
Mittanteroseptal (%)	51,97 ± 22,42	55,89 ± 17,69	0,28
Mittinferoseptal (%)	51,69 ± 23,19	55,79 ± 14,60	0,07
Mittinferior (%)	63,20 ± 24,94	61,10 ± 22,68	0,65
Mittinferolateral	67,45 ± 27,55	61,47 ± 23,64	0,20
Mittanterolateral	61,41 ± 28,89	65,20 ± 24,55	0,18
Apikal anterior (%)	55,01 ± 33,42	76,70 ± 36,04	<0,0001
Apikal septal (%)	45,20 ± 25,91	68,01 ± 35,24	<0,0001
Apikal inferior (%)	40,76 ± 26,43	58,68 ± 34,27	0,0001
Apikal lateral (%)	58,01 ± 32,89	66,16 ± 34,95	0,07

Alle Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung; Berechnung des p-Wertes mittels Mann-Whitney-U-Test; GRS (globaler radialer Strain)

Tabelle 12: Linksventrikuläre radiale Strain-Rate

Segmente	TGA-Patienten	Kontrollen	p-Wert
<i>GRS-Rate (1/s)</i>	<i>2,34 ± 0,74</i>	<i>2,20 ± 0,48</i>	<i>0,44</i>
<i>Basal anterior (1/s)</i>	<i>2,11 ± 0,89</i>	<i>2,41 ± 0,85</i>	<i>0,023</i>
<i>Basal anteroseptal (1/s)</i>	<i>2,01 ± 1,08</i>	<i>1,59 ± 0,58</i>	<i>0,036</i>
<i>Basal inferoseptal (1/s)</i>	<i>1,88 ± 0,81</i>	<i>1,18 ± 0,50</i>	<i><0,0001</i>
<i>Basal inferior (1/s)</i>	<i>2,18 ± 0,87</i>	<i>1,90 ± 0,68</i>	<i>0,043</i>
<i>Basal inferolateral (1/s)</i>	<i>2,21 ± 0,89</i>	<i>2,15 ± 0,92</i>	<i>0,55</i>
<i>Basal anterolateral (1/s)</i>	<i>2,20 ± 0,90</i>	<i>2,16 ± 0,91</i>	<i>0,70</i>
<i>Mittanterior (1/s)</i>	<i>2,62 ± 1,11</i>	<i>2,32 ± 0,70</i>	<i>0,11</i>
<i>Mittanteroseptal (1/s)</i>	<i>2,38 ± 1,01</i>	<i>2,24 ± 0,59</i>	<i>0,72</i>
<i>Mittinferoseptal (1/s)</i>	<i>2,34 ± 0,94</i>	<i>2,16 ± 0,59</i>	<i>0,33</i>
<i>Mittinferior (1/s)</i>	<i>2,66 ± 0,97</i>	<i>2,40 ± 0,75</i>	<i>0,14</i>
<i>Mittinferolateral (1/s)</i>	<i>2,11 ± 1,02</i>	<i>2,33 ± 0,82</i>	<i>0,003</i>
<i>Mittanterolateral (1/s)</i>	<i>2,70 ± 1,15</i>	<i>2,43 ± 0,88</i>	<i>0,15</i>
<i>Apikal anterior (1/s)</i>	<i>2,40 ± 1,38</i>	<i>2,60 ± 1,02</i>	<i>0,025</i>
<i>Apikal septal (1/s)</i>	<i>2,18 ± 1,57</i>	<i>2,74 ± 1,23</i>	<i>0,0001</i>
<i>Apikal inferior (1/s)</i>	<i>1,97 ± 1,23</i>	<i>2,29 ± 1,01</i>	<i>0,007</i>
<i>Apikal lateral (1/s)</i>	<i>2,78 ± 1,72</i>	<i>2,24 ± 0,83</i>	<i>0,07</i>

Alle Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung; Berechnung des p-Wertes mittels Mann-Whitney-U-Test; GRS-Rate (globale radiale Strain-Rate)

3.4.2 Rechter Ventrikel

Die Strain-Analyse für den longitudinalen Strain des rechten Ventrikels ergaben keine Unterschiede. Weder der GLS noch die segmentalen Strain-Werte unterschieden sich in den Studiengruppen.

Zudem konnten keinerlei Unterschiede bei der globalen longitudinalen Strain-Rate und den Strain-Rate-Werten der einzelnen Segmente beobachtet werden (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Rechtsventrikulärer longitudinaler Strain und Strain-Rate

Segmente	TGA-Patienten	Kontrollen	p-Wert
Strain			
GLS (%)	-20,00 ± 5,06	-19,75 ± 4,38	0,88
Freie Wand (%)	-24,25 ± 5,95	-25,13 ± 5,82	0,15
Septum (%)	-15,74 ± 5,91	-14,34 ± 5,13	0,15
Strain-Rate			
GLS-Rate (1/s)	-1,02 ± 0,34	-1,00 ± 0,26	0,82
Freie Wand (1/s)	-1,19 ± 0,38	-1,23 ± 0,36	0,40
Septum (1/s)	-0,84 ± 0,37	-0,77 ± 0,27	0,26

Alle Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung; Berechnung des p-Wertes mittels Mann-Whitney-U-Test; GLS (globaler longitudinaler Strain); GLS-Rate (globale longitudinale Strain-Rate)

3.4.3 Linker und rechter Vorhof

Sowohl für den linken Vorhof als auch den rechten Vorhof war in der Patientengruppe der globale longitudinale Strain eingeschränkt.

Die Analyse der globalen Strain-Rates des linken und des rechten Vorhofs hingegen ergab zwischen den Studienkohorten keine Unterschiede (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Longitudinaler Strain und Strain-Rate der Vorhöfe

Segmente	TGA-Patienten	Kontrollen	p-Wert
<i>Globaler Strain LA (%)</i>	<i>24,18 ± 8,04</i>	<i>37,81 ± 10,30</i>	<i><0,0001</i>
<i>Globale Strain-Rate LA (1/s)</i>	<i>1,33 ± 0,49</i>	<i>1,41 ± 0,34</i>	<i>0,05</i>
<i>Globaler Strain RA (%)</i>	<i>23,89 ± 11,12</i>	<i>34,47 ± 10,87</i>	<i><0,0001</i>
<i>Globale Strain-Rate RA (1/s)</i>	<i>1,37 ± 0,55</i>	<i>1,36 ± 0,38</i>	<i>0,51</i>

Alle Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung; Berechnung des p-Wertes mittels Mann-Whitney-U-Test; LA (linker Vorhof); RA (rechter Vorhof)

3.5 Machine-Learning-Verfahren

Für einen Vergleich der einzelnen Werte zwischen TGA-Patienten und Kontrollen wurde zunächst der Mann-Whitney-U-Test als nicht-parametrischer Test angewandt, da die einzelnen untersuchten Parameter vorwiegend nicht normalverteilt waren.

Aufgrund der Vielzahl untersuchter Parameter wurden in Ergänzung zum nicht-parametrischen Test zusätzlich moderne Machine-Learning-Methoden (*Boruta package* im R package *randomForest*) (116, 117) angewandt, um die *relevantesten Parameter* zur Unterscheidung von Patienten- und Kontrollgruppe vor dem Hintergrund der Problematik des multiplen Testens zu identifizieren (118, 119).

Im ersten Schritt wurden aus der umfangreichen Anzahl an verschiedenen Variablen alle Parameter der Ventrikelvolumetrie und der Strain-Analysen auf ihre diskriminierende Relevanz hin überprüft. Anschließend wurde unter Verwendung der mittels *Boruta package* präselektierten Variablen eine schrittweise logistische Regression, adjustiert für Geschlecht, Gewicht, Herzfrequenz und Körperoberfläche, durchgeführt.

Das endgültige Regressionsmodell zeigte schließlich, dass sich insbesondere die TAPSE und der longitudinale Strain des linken Vorhofs bei TGA-Patienten am deutlichsten von den gesunden Kontrollen unterscheiden. Die übrigen analysierten Parameter zeigten in den Machine-Learning-Analysen hingegen keine signifikanten Unterschiede in den beiden Studienkohorten.

In Abbildung 16 ist der Ablauf der statistischen Analyse schematisch dargestellt. Die Ergebnisse der Machine-Learning-Analysen und die selektierten Variablen sind in Abbildung 17 dargestellt.

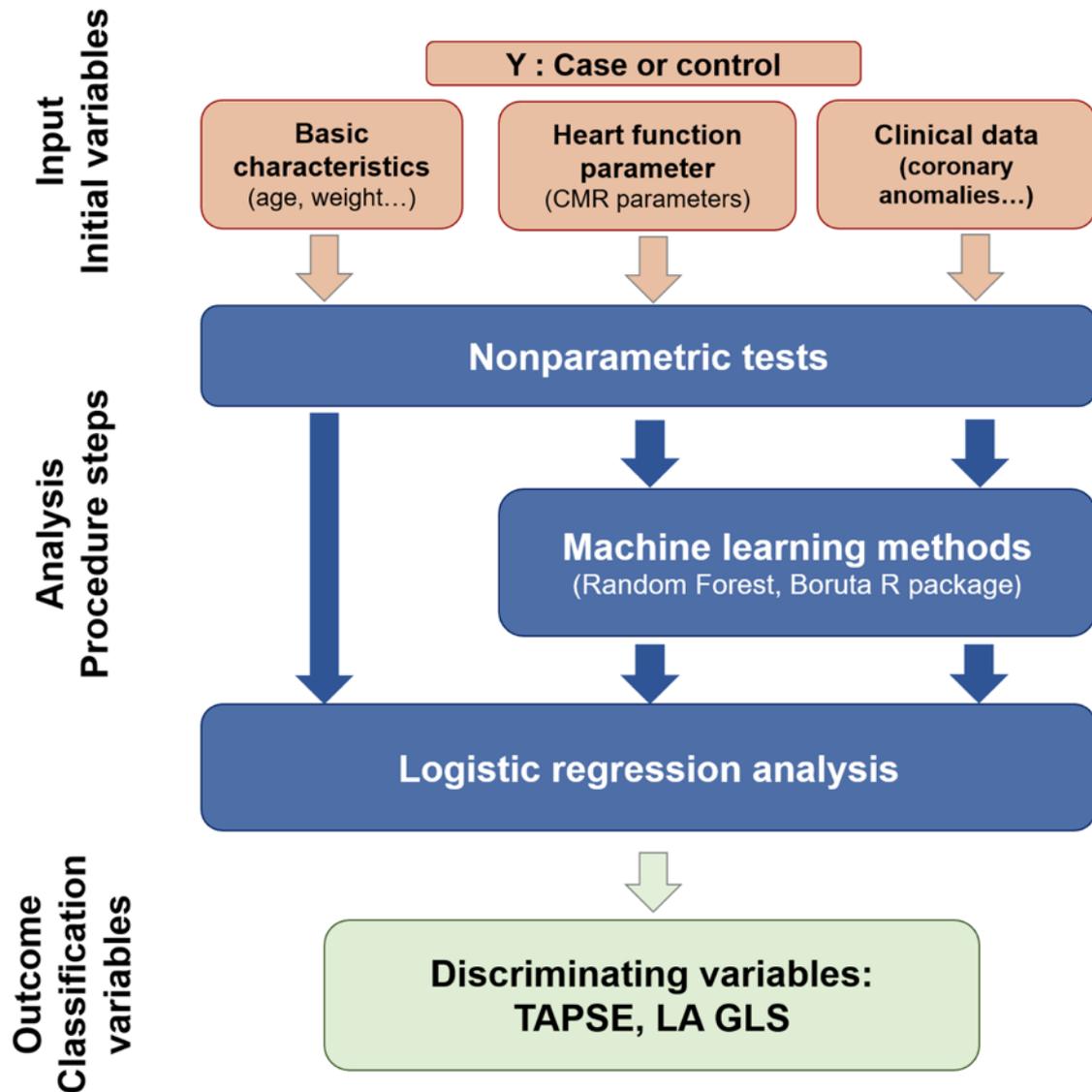


Abbildung 16: Schematische Darstellung der statistischen Auswertungen

Im ersten Schritt der statistischen Auswertungen wurden die Basisparameter der Patienten, die erhobenen Funktionsparameter sowie klinische Faktoren mittels nicht-parametrischem Test und anschließend mittels Machine-Learning-Verfahren analysiert und so eine Präselektion der entscheidenden Parameter durchgeführt. Aus den präselektierten Variablen erfolgte eine schrittweise logistische Regression, adjustiert für Geschlecht, Gewicht, Herzfrequenz und Körperoberfläche. Im endgültigen Modell konnte gezeigt werden, dass sich insbesondere die TAPSE und der globale longitudinale Strain des linken Vorhofs (LA GLS) am deutlichsten in den beiden Studienkohorten unterscheiden.

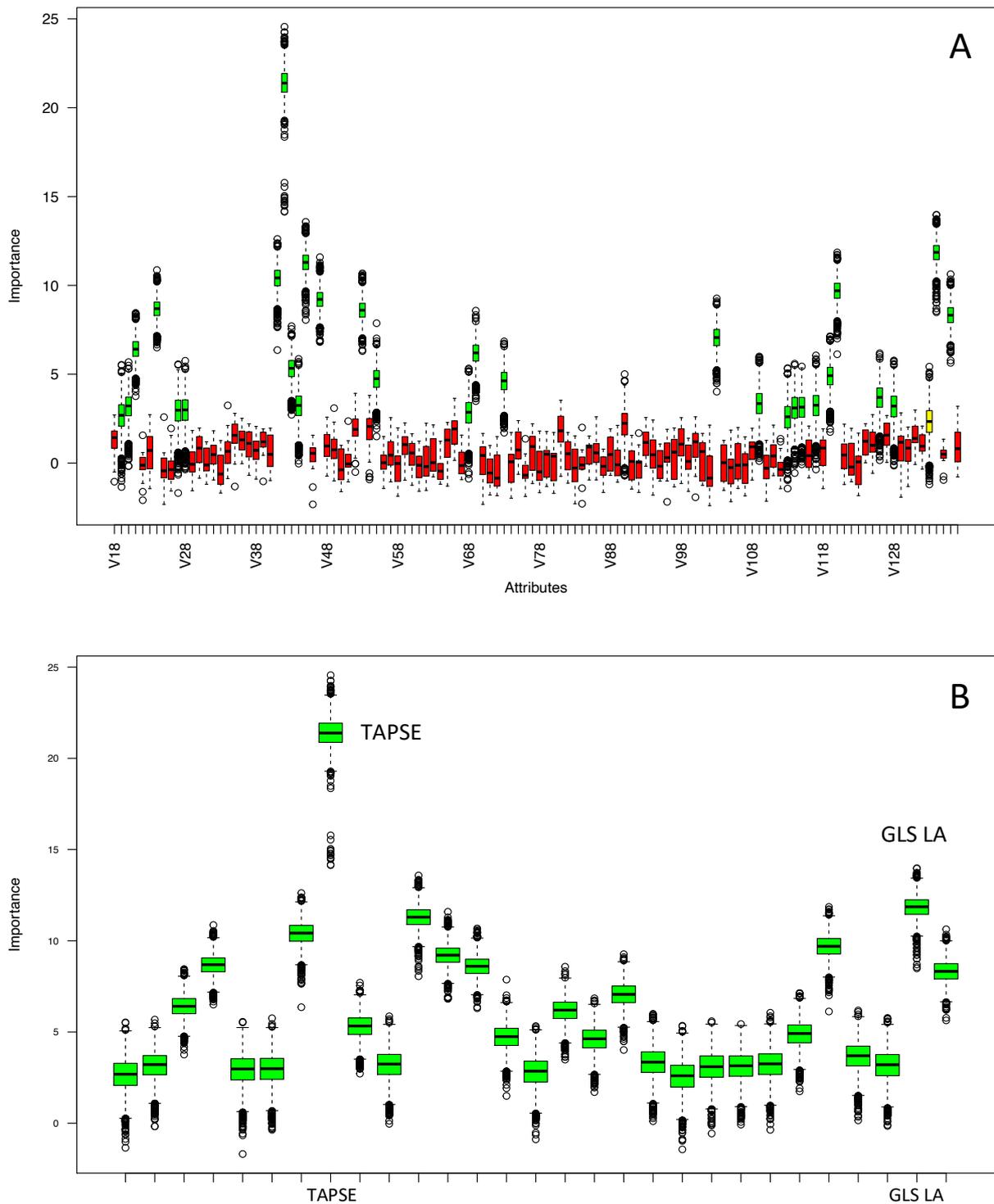


Abbildung 17: Ergebnisse der Machine-Learning-Analysen

Bild A zeigt das Ergebnis der Machine-Learning-Analysen sämtlicher Parameter der Volumetrien und Strain-Analysen anhand ihrer Relevanz (Importance). Die in grün gezeigten Parameter stellen die entscheidenden Werte in der Unterscheidung der beiden Studiengruppen dar. Die roten und gelben Parameter erscheinen in dieser Stichprobe als nicht relevant für die weiteren Analysen.

Bild B zeigt die übrig gebliebenen relevanten Parameter nach der Vorselektion der Boruta-Analysen. Zu erkennen ist, dass sich vor allem die TAPSE und der longitudinale Strain des linken Vorhofs (GLS LA) besonders stark in beiden Gruppen unterscheiden.

3.6 Subgruppen-Analyse

Die Subgruppen-Analyse umfasste zum einen den Vergleich von Patienten mit einer einfachen und komplexen TGA mit assoziiertem VSD und/oder Aortenisthmusstenose und zum anderen die Gegenüberstellung von Patienten mit typischem und untypischem Verlauf der Koronararterien.

In der Auswertung der einfachen und komplexen TGA-Patienten zeigten die nicht-parametrischen Tests in Kombination mit den Machine-Learning-Methoden, dass insbesondere die linksventrikuläre Masse ($p=0,004$) und der globale radiale Strain im basalen anterioren Segment ($p=0,01$) in der Kohorte der einfachen TGA signifikant höher war im Vergleich zur komplexen TGA.

Hingegen konnten beim Vergleich der Patienten mit typischem und untypischem Verlauf der Koronararterien keine Unterschiede in der kardialen Funktion festgestellt werden.

4 Diskussion

4.1 Zielsetzung der Studie

Die ASO ist heutzutage die chirurgische Therapie der Wahl zur Behandlung der TGA (6). Obwohl generell von einem gutem Langzeitverlauf von Patienten nach ASO berichtet wird (10-12), legen Studien nahe, dass die Patienten ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre und atriale Dysfunktion haben (13, 14, 67, 68). Ebenso werden Pulmonalarterienstenosen (69) und Aortenklappeninsuffizienzen nach ASO beobachtet (64, 66, 70).

Das moderne Feature-Tracking-Verfahren der kardiovaskulären MRT zur Analyse segmentaler myokardialer Bewegungs- und Deformationsparameter kam bisher bei TGA-Patienten nach ASO kaum zum Einsatz. Burkhardt et al. nutzten zwar das MRT-Feature-Tracking zur Untersuchung von TGA-Patienten, jedoch wurden diese mittels atrialer Switch-Operation therapiert (120).

Das Ziel dieser Studie war daher die umfassende Erhebung und Analyse verschiedenster biventrikulärer und atrialer Funktionsparameter der kardiovaskulären MRT bei Patienten nach ASO. Unter Verwendung vielfältiger MRT-Methoden, wie der Volumetrie der Ventrikel, der Analyse der Längsachsenfunktion der Ventrikel sowie dem Einsatz des Feature-Trackings zur Analyse von Strain und Strain-Rate, wurde eine große Kohorte an TGA-Patienten umfassend und im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe untersucht. Darüberhinaus wurde nach Unterschieden in der Ventrikelfunktion innerhalb der TGA-Gruppe gesucht, die durch den Koronartyp (typischer vs. atypischer Koronartyp nach der Leiden-Klassifikation) oder die Komplexität der Erkrankung (einfache vs. komplexe TGA) bedingt sind.

4.2 Angewandte Methodik

4.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Aufgrund der vergleichsweise geringen Prävalenz einiger seltener angeborener Herzfehler (1) sind Studien zu diesen Krankheitsbildern oftmals nur schwer durchführbar. So ist auch die Prävalenz der TGA gering (1), wodurch sich nur verhältnismäßig wenige Patienten finden, die sich in Studien einschließen lassen. Während Studien aus der Erwachsenen-Kardiologie oft auf große Datenbanken zurückgreifen können, ist dies in der Kinderkardiologie in der Regel nur begrenzt möglich. Da die ASO 1975 erstmals vorgestellt wurde und erst im Verlauf der folgenden Jahre die atriale Switch-Operation als Standard-Therapie der TGA ablösen konnte (5, 7, 23), ist es zudem schwierig, ausreichend alte Patienten zu untersuchen, um Aussagen über den Langzeitverlauf treffen zu können.

Viele der Studien zur Ventrikelfunktion bei TGA nach ASO sind echokardiografische Arbeiten, wohingegen nur wenige MRT-Studien existieren. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die kardiovaskuläre MRT eine zeitaufwendige und kostspielige Methode darstellt. Dennoch gehört sie mittlerweile zur klinischen Routinediagnostik bei TGA-Patienten (7). Durch den großen Aufwand von MRT-Untersuchungen ist es umso schwerer, eine geeignete große Kohorte in eine Studie einzuschließen.

Ferner sind die bisher publizierten Studien oftmals nur an einer kleinen Anzahl von Patienten durchgeführt worden (13, 15-17, 19, 20, 67, 68). In dieser Studie ist es gelungen, mit insgesamt 103 TGA-Patienten nach ASO eine vergleichsweise große Kohorte für eine umfassende MRT - Untersuchung zu rekrutieren.

Für funktionelle MRT-Analysen ist der Vergleich mit gesunden Kontrollen erforderlich. Es ist daher eine Stärke der vorliegenden Arbeit, dass mit 77 herzgesunden Probanden eine große Vergleichskohorte in die Studie eingeschlossen werden konnte. Die beiden Kohorten wiesen zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchungen keine Unterschiede in den Basisparametern *Alter* und *BSA* auf und erschienen daher für die vergleichende Funktionsanalyse geeignet.

4.2.2 *Volumetrie und Feature-Tracking*

Die hier angewandte Methode der Ventrikelvolumetrie mittels kardiovaskulärer MRT ist in der klinischen Routine und der wissenschaftlichen Literatur etabliert (9, 74). Für die Ventrikelvolumetrie mittels MRT ist eine hohe Reproduzierbarkeit der Messergebnisse sowohl für gesunde Herzen (76) als auch malformierte Herzen dokumentiert (121)

Bereits mehrfach konnte der klinische Nutzen der Strain-Analyse für die Einschätzung der linksventrikulären Funktion gezeigt werden, beispielsweise im Rahmen einer Herzinsuffizienzabklärung oder bei Angaben zur Mortalität (99-101). Zusätzlich verglichen mehrere Arbeiten die Ergebnisse der Speckle-Tracking-Echokardiografie und des Feature-Trackings. Hierbei scheinen vor allem der linksventrikuläre GLS und GCS sowie der rechtsventrikuläre GLS zwischen den beiden Tissue-Tracking-Methoden gut miteinander übereinzustimmen (122-124).

Das Feature-Tracking scheint daher eine geeignete Methode für die Analyse der Ventrikelfunktion von Patienten nach ASO zu sein.

4.3 Statistische Auswertungen

In der vorliegenden Arbeit wurden mit über 140 Messwerten eine Vielzahl unterschiedlicher Parameter untersucht. Aus diesem Grund wurde neben nicht-parametrischer Tests zusätzlich Machine-Learning-Methoden in die Analysen miteinbezogen, um, wie bereits beschrieben, die Problematik des multiplen Testens (118, 119) möglichst gering zu halten. Die Methode zur Feature-Selection ('boruta' und 'randomForest') wurde dazu verwendet, um jene Parameter zu identifizieren, die die beiden Gruppen am besten diskriminieren.

4.4 Ventrikelvolumina und Myokardmassen

4.4.1 Linker Ventrikel

In der vorliegenden Stichprobe zeigte sich kein wesentlicher Unterschied der linksventrikulären Volumina zwischen beiden Studiengruppen. Grotenhuis et al. untersuchten in zwei verschiedenen Arbeiten TGA-Patienten nach ASO ebenfalls mittels kardiovaskulärer MRT. In beiden Studien konnten vergrößerte indizierte enddiastolische und endsystolische Ventrikelvolumina bei den Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen werden. Jedoch wurden in diese Arbeiten lediglich 15 bzw. 30 TGA-Patienten eingeschlossen und eine andere statistische Methode verwendet. Ebenso wurden lediglich Patienten nach primärer ASO eingeschlossen (17, 19). Zudem wurden in einer der Arbeiten Patienten mit assoziierten kardialen Fehlbildungen ausgeschlossen (19).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigten auch keinen Unterschied für die LVMMi zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Damit können die Ergebnisse von Grotenhuis et al. bestätigt werden, die ebenfalls keine abnorme linksventrikuläre Muskelmasse bei TGA-Patienten fanden (17, 19). Voges et al. hingegen konnten in ihrer Arbeit an 51 TGA-Patienten mittels kardiovaskulärer MRT eine gesteigerte linksventrikuläre Masse beobachten. Zusätzlich fanden sie Hinweise auf eine mögliche linksventrikuläre diastolische Dysfunktion (18).

Für die LVEF ergab sich kein Unterschied zwischen TGA-Patienten und Kontrollen. Damit können andere Studien bestätigt werden, die ebenfalls keine Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollen nachweisen konnten (11, 12, 15). Andere echokardiografische und MRT-Arbeiten berichten hingegen von einer eingeschränkten LVEF bei TGA-Patienten (13, 17).

Eine mögliche Erklärung für die Unterschiede bezüglich linksventrikulärer Größe, Muskelmasse und systolischer Funktion zwischen den hier diskutierten Studien könnten Unterschiede im Ausmaß der Aortenklappeninsuffizienz zwischen der Studiengruppen sein. (64, 66, 70).

Grotenhuis et al. konnten eine Korrelation zwischen dem Grad der Aortenklappeninsuffizienz und den gesteigerten enddiastolischen und endsystolischen Volumina beobachten (17). Durch den diastolischen Rückfluss des Blutes durch die insuffiziente Klappe zurück in den Ventrikel

kommt es zu einer Volumenbelastung desselben, die eine Vergrößerung des Ventrikels erklären kann (17, 125). Neben einer Ventrikeldilatation kann eine Aortenklappeninsuffizienz auch eine Hypertrophie der Ventrikelmuskulatur verursachen (125). Eine lange bestehende Aortenklappeninsuffizienz kann durch die Ventrikeldilatation schließlich auch zu Ventrikelfunktionsstörungen und einer eingeschränkten LVEF führen (17).

In der vorliegenden Studienpopulation wies der Großteil der Patienten lediglich eine triviale oder eine leichtgradige Aorteninsuffizienz auf. Nur einzelne Patienten hatten eine mittel- bis schwergradige Aortenklappeninsuffizienz. Die Vergrößerung des linken Ventrikels und Unterschiede in der LVEF, die durch die konventionellen Tests angezeigt werden, erklären sich in der vorliegenden Patientengruppe also wahrscheinlich nicht durch Unterschiede im Ausmaß der Aortenklappeninsuffizienz.

4.4.2 Rechter Ventrikel

Statistisch ergaben sich für die rechtsventrikulären absoluten und indizierten systolischen und diastolischen Ventrikelvolumina keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen. Ebenso konnte für die RVEF kein Unterschied nachgewiesen werden.

Studien, die die rechtsventrikuläre Funktion bei TGA Patienten untersucht haben, liegen nur in geringer Anzahl vor. Grotenhuis et al. untersuchten mittels kardialer MRT die rechtsventrikuläre Funktion bei ASO-Patienten. Auch sie konnten keine Unterschiede der rechtsventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Ventrikelvolumina feststellen. Ferner konnten sie ebenfalls keine Unterschiede bei der RVEF und dem RSVi ermitteln und bestätigen damit die Beobachtungen der vorliegenden Studie. Allerdings war in ihrer Arbeit die rechtsventrikuläre Ventrikelmasse in der TGA-Kohorte erhöht, anders als in der vorliegenden Studie, und sie konnten zusätzlich Anzeichen einer diastolischen Funktionsstörung des rechten Ventrikels beobachten. Hierbei gilt es jedoch zu beachten, dass diese Studie lediglich eine Anzahl von 17 Patienten einschloss (16).

In ihrer echokardiografischen Arbeit untersuchten Klitsie et al. verschiedenste Parameter zur Evaluation der systolischen und diastolischen Funktion des rechten Ventrikels. Auch sie konnten Anzeichen einer eingeschränkten rechtsventrikulären Funktion bei ASO-Patienten feststellen. Allerdings wurden die postoperativen Nachkontrollen lediglich über einen

Zeitraum von wenigen Monaten nach der ASO durchgeführt und die eingeschlossene TGA-Kohorte setzte sich aus nur 26 Probanden zusammen (67).

4.5 MAPSE, TAPSE und Long-axis-Strain

Sowohl die MAPSE als klassischer Längsachsenparameter als auch der LAS als zusätzlicher Messwert zur Beurteilung der Längsachsenfunktion des linken Ventrikels waren bei den Patienten reduziert. Dieser Befund erwies sich jedoch als nicht signifikant. Die TAPSE als Parameter zur Beurteilung der Längsachsenfunktion des rechten Ventrikels hingegen zeigte sich bei TGA-Patienten signifikant vermindert im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Klitsie et al. untersuchten mit Hilfe der Echokardiografie ebenfalls die MAPSE und TAPSE bei ASO-Patienten. Sie konnten hierbei, im Einklang mit der vorliegenden Arbeit, auch keine Reduktion der MAPSE, jedoch schlechtere Werte der TAPSE bei TGA-Patienten entdecken. Allerdings wurde nur eine begrenzte Patientenzahl eingeschlossen und der Beobachtungszeitraum der Studie erstreckte sich lediglich über wenige Monate postoperativ (67). Kempny et al. untersuchten 145 ASO-Patienten echokardiografisch im Langzeitverlauf, wobei sie bei 15% der Patienten eine eingeschränkte MAPSE beobachten konnten. Zusätzlich war die TAPSE in 67% der untersuchten Fälle im Vergleich zu Referenzwerten vermindert (11). Den Autoren der vorliegenden Studie sind keine weiteren Arbeiten bekannt, die den LAS zur Beurteilung der Ventrikelfunktion von ASO-Patienten nutzten.

4.6 Strain-Analyse

4.6.1 Linker Ventrikel

4.6.1.1 Longitudinaler und zirkumferentieller Strain

Die TGA-Patienten dieser Studie zeigten im Vergleich zu den Kontrollen niedrigere Werte für den GLS und GCS. Ein signifikanter Unterschied lag jedoch nicht vor. Andere Arbeiten hingegen schildern eingeschränkte GLS-Werte bei TGA-Patienten nach ASO (15, 19-22). Dabei gilt jedoch zu beachten, dass die genannten Studien zur Strain-Analyse die Speckle-Tracking-

Echokardiographie verwendet haben, im Gegensatz zum MRT-Feature-Tracking in der vorliegenden Studie.

Die Ergebnisse dieser Studie stützen die Erkenntnisse von Pettersen et al. und Di Salvo et al., welche ebenso keine Unterschiede des GCS zwischen Patienten und Kontrollen feststellen konnten (20, 21). Wang et al. berichten jedoch von einem verminderten GCS in der Patientengruppe (15). Grotenhuis et al. berichten sogar von vergrößerten GCS-Werten der TGA-Patienten, wonach zumindest nach diesem Parameter die Ventrikelfunktion der Patienten sogar besser zu sein scheint (19).

Wang et al. beobachteten zusätzlich noch verminderte globale longitudinale und zirkumferentielle Strain-Rates (15), wohingegen in der vorliegenden Studie keine Unterschiede dieser Werte festgestellt werden konnten.

Bei der Betrachtung der einzelnen segmentalen Strain-Werte fiel auf, dass vor allem beim linksventrikulären longitudinalen und zirkumferentiellen Strain insbesondere die anterioren und septalen Segmente in der Patienten-Gruppe zumindest in den nicht-parametrischen Tests leicht eingeschränkt waren. Dies war vor allem in den basalen und mittventrikulären Abschnitten des linken Ventrikels zu erkennen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Di Salvo et al., in deren Studie beim longitudinalen Strain vermehrt die anterioren und septalen Segmente funktionell eingeschränkt waren (21). Als mögliche Erklärung verweisen Di Salvo et al. hierfür auf eine Arbeit von Hauser et al., die mittels Koronarangiographie ein auffällig kleines Kaliber der LAD bei TGA-Patienten beobachten konnten. Zudem hatten diese Patienten eine Dominanz der rechten Koronararterie in der Versorgung des Herzens (126). Die LAD ist vorwiegend für die Versorgung der Herzvorderwand und des Ventrikelseptums verantwortlich (127) und könnte bei TGA-Patienten für die eingeschränkte Funktion der septalen und anterioren Abschnitte verantwortlich sein.

Eine weitere Erklärung für eine eingeschränkte septale Myokardfunktion könnte die Tatsache sein, dass ein Teil der TGA-Kohorte (n=30, 29,13%) einen VSD-Verschluss mittels Patch erhielt, der zu einer Funktionsstörung des Septums beitragen könnte. Auf eine Subgruppen-Analyse zwischen den Patienten mit und ohne VSD zur genauen Untersuchung der septalen Segmente wurde in dieser Studie verzichtet, da die beiden Kohorten in den Basisparametern, wie etwa Alter und BSA, zu stark voneinander differierten und damit eine Vergleichbarkeit erschwerten.

4.6.1.2 Radialer Strain

Der linkventrikuläre GRS wies in beiden Studienkohorten keinen Unterschied auf. Jedoch ist zu bedenken, dass für den radialen Strain eine schlechte Intra- und Interobserver-Reproduzierbarkeit ermittelt wurde. Dies konnte sowohl in echokardiografischen Studien zum Speckle-Tracking (128), wie auch in Arbeiten zum MRT-Feature-Tracking gezeigt werden (129). Im Gegensatz zum longitudinalen und zirkumferentiellen Strain wird für den radialen Strain von einer schlechten Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen Speckle-Tracking und Feature-Tracking berichtet (122-124). Dies liegt möglicherweise an technischen Aspekten der MRT-Aufnahmen. Die verwendeten Gradienten-Echo- und SSFP-Sequenzen schaffen einen guten Kontrast zwischen Myokard und Blut (9). Aus diesem Grund ist das Tissue-Tracking vor allem für die Strain-Analyse der endokardialen Konturen sehr gut geeignet. Für die Bestimmung des radialen Strain ist jedoch zusätzlich die Einzeichnung der epikardialen Konturen erforderlich. Diese erweist sich allerdings häufig als schwierig, da die genaue Identifikation des Epikards stark von der Bildqualität und den umliegenden Strukturen des Herzens abhängt, wodurch es zu Messungenauigkeiten kommen kann (8). Aus diesem Grund lassen sich die Ergebnisse zur radialen Strain-Analyse des linken Ventrikels nur eingeschränkt interpretieren.

4.6.2 Rechter Ventrikel

Für den rechten Ventrikel konnten sowohl bei den globalen als auch segmentalen Werten des longitudinalen Strain keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden. Gleiches gilt für die globale und die segmentale Strain-Rate. Dies lässt vermuten, dass der rechtsventrikuläre longitudinale Strain im Gegensatz zur TAPSE bei den TGA-Patienten nicht eingeschränkt ist. Diese Unterschiede könnten auf die technischen Limitationen des Feature-Trackings zurückzuführen sein, wie beispielsweise die bereits erwähnte eingeschränkte zeitliche Auflösung (8).

4.6.3 Linker und rechter Vorhof

Sowohl der linke als auch der rechte Vorhof zeigte bei der TGA-Kohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe reduzierte longitudinale Strain-Werte, allerdings erwies sich nur der longitudinale Strain des linken Vorhofs als signifikant vermindert. Diese Daten unterstützen Erkenntnisse von Franzoso et al., die eine eingeschränkte Vorhoffunktion bei ASO-Patienten, insbesondere eine gestörte aktive und passive Entleerung beider Vorhöfe, beobachten konnten (68). Voges et al. berichten ebenfalls von einer eingeschränkten passiven Entleerung des linken Vorhofs bei ASO-Patienten und schlussfolgerten, dass dies auf eine gestörte linksventrikuläre diastolische Funktion hinweisen kann (18). Der signifikant verminderte longitudinale Strain des linken Vorhofs in der TGA-Kohorte in der hier vorgelegten Studie könnte ebenfalls auf eine gestörte diastolische Funktion des linken Ventrikels hinweisen.

4.7 Mögliche Ursachen ventrikulärer Funktionsstörungen

Die Gründe einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion bei TGA-Patienten können mannigfaltig sein. Eine mögliche Ursache stellen myokardiale Perfusionsstörungen nach komplexer Reimplantation der Koronararterien im Rahmen der ASO dar. Vor allem ein intramuraler Verlauf der Koronararterien erschwert die chirurgische Therapie und ist mit einer erhöhten Rate an Koronarkomplikationen assoziiert (38, 39). In mehreren Arbeiten wurde die myokardiale Perfusion bei ASO-Patienten mittels szintigrafischer Verfahren untersucht und vermehrt Abnormalitäten der Perfusion beobachtet (13, 130). Zusätzlich entdeckten Hauser et al. eine verminderte koronare Fluss-Reserve bei ASO-Patienten (126).

Als weitere Ursachen einer linksventrikulären Dysfunktion sind assoziierte kardiale Fehlbildungen, wie ein VSD oder eine Aortenisthmusstenose (6), oder Residualläsionen, wie eine Aortenklappeninsuffizienz, denkbar (66).

Ebenso gibt es Erklärungsversuche für die eingeschränkte diastolische Funktion von TGA-Patienten. Wang et al. berichtet von einer gesteigerten linksventrikulären Steifigkeit von TGA-Patienten (15). Grotenhuis et al. und Suther et al. beobachteten Anzeichen einer vermehrten Ventrikelfibrose von ASO-Patienten, was eine mögliche Erklärung der eingeschränkten diastolischen Funktion sein könnte (19, 131).

Die signifikant reduzierten Ergebnisse für die TAPSE in der Patientengruppe lassen vermuten, dass vor allem die rechtsventrikuläre Längsachsenfunktion der TGA-Patienten eingeschränkt ist. Jedoch ist dies wohl nicht spezifisch für ASO-Patienten, sondern scheint mit dem herzchirurgischen Eingriff zur Korrektur von angeborenen Herzfehlern assoziiert zu sein (132). In Arbeiten zu anderen Krankheitsbildern, welche sich jedoch vorwiegend mit der linksventrikulären Längsachsenfunktion beschäftigten, wird berichtet, dass eine eingeschränkte Längsachsenfunktion systolische und diastolische Funktionsstörungen früh anzeigen kann (102, 133).

4.8 Subgruppen-Analyse

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass sich die globale biventrikuläre und biatriale Funktion und Deformation in der Gruppe der einfachen und komplexen TGA-Patienten nicht signifikant unterscheiden. Damit bestätigen diese Ergebnisse die Erkenntnisse von van Wijk et al., die mithilfe der Echokardiografie den linksventrikulären GLS analysiert haben und hier ebenfalls keine Unterschiede zwischen Patienten mit einfacher und komplexer TGA feststellen konnten (22).

Ebenfalls konnten keine Unterschiede der ventrikulären Funktion zwischen Patienten mit typischer und untypischer Koronararterienanatomie festgestellt werden. Dies bestätigt eine Studie von Tobler et al., die mithilfe der kardiovaskulären MRT die Koronararterienanatomie und die myokardiale Funktion analysierten und dabei keine Auffälligkeiten bei Patienten mit Koronararterienanomalien fanden (134).

4.9 Limitationen

Die retrospektive Auswertung der klinischen Parameter war teilweise lückenhaft, da insbesondere bei älteren Patienten detaillierte Daten aus der Kindheit nicht verfügbar waren. So konnte bei sechs Patienten keine Aussage über die vorliegende postnatale Koronar Anatomie vor ASO getroffen werden. Bei lediglich einem Patienten konnten keine Angaben über das NYHA-Stadium gemacht werden. Bei dem weitaus größten Teil der Patienten lagen die klinischen Daten vollständig vor.

Die MRT-Aufnahmen der TGA-Patienten reichten zurück bis ins Jahr 2006. Insbesondere ältere MRT-Aufnahmen waren aufgrund schlechter Bildqualität nicht optimal zu analysieren. Ebenso schränkte implantiertes Fremdmaterial mit daraus resultierenden Bildartefakten bei manchen Patienten die Analyse ein. Qualitativ besonders eingeschränkte MRT-Aufnahmen wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Im Vergleich zur Echokardiografie ist die räumliche Auflösung der MRT zwar besser, die zeitliche Auflösung jedoch schlechter. Zu beachten ist außerdem, dass Cine-Aufnahmen das gemittelte Ergebnis aus mehreren Herzaktionen hintereinander darstellen. Dieser Umstand in Verbindung mit einer geringeren zeitlichen Auflösung kann zu ungenauen Messwerten führen (8).

Teilweise gestaltete sich die Auswertung von einzelnen Schnittbildern in der kurzen Achse insbesondere in den apikalen Abschnitten schwierig, während in den basalen und mittventrikulären Bereichen aufgrund der Größe des Ventrikels die Unterscheidung zwischen Myokard, Blut und umliegenden Strukturen in der Regel gut möglich war.

Da die MRT-Aufnahmen in der Vergangenheit nicht nach einem standardisierten Protokoll abliefen, sind bei manchen Patienten nicht alle erforderlichen Schnittebenen angefertigt worden. So waren für einen Teil der Patienten keine Aufnahmen des 2- und 3-Kammerblickes verfügbar. Aus diesem Grund wurden für die Strain-Analysen lediglich der 4-Kammerblick und die kurze Achse verwendet. Da für die vollständige Analyse des linksventrikulären longitudinalen Strain der 2- und 3-Kammerblick erforderlich ist, beschränkte sich die Auswertung hierbei ebenfalls auf den 4-Kammerblick. Daher können für den longitudinalen Strain keine Aussagen zu anterioren und anteroseptalen bzw. inferioren und inferolateralen Wandabschnitten getroffen werden. Kurzachsenschnitte lagen vollständig vor, sodass für den zirkumferentiellen und radialen Strain alle Segmente analysiert werden konnten.

Der Vorhof-Strain wurden lediglich im 4-Kammerblick bestimmt, wohingegen andere Arbeiten zumindest für die linksatriale Strain-Analyse neben dem 4-Kammerblick auch noch den 2-Kammerblick verwendeten (105, 106).

Die vorliegende Studie liefert einen umfassenden Eindruck über die batriale und biventrikuläre Funktion von TGA-Patienten nach ASO. Da es sich hierbei jedoch um eine

Querschnittsstudie handelt, stellt diese Arbeit lediglich eine Momentaufnahme der kardialen Funktionen dar. Rückschlüsse auf die zeitliche Entwicklung der Herzfunktion erlauben die hier präsentierten Ergebnisse nicht.

4.10 Fazit

In der vorliegenden Studie wurden an einer großen Patientenkohorte verschiedene Parameter zur Ventrikel- und Vorhoffunktion unter Zuhilfenahme der kardiovaskulären MRT evaluiert. Sie stellt eine der ersten Arbeiten dar, in denen das Feature-Tracking-Verfahren zur Analyse der Ventrikelfunktion von TGA-Patienten nach ASO zum Einsatz kam.

Aufgrund der Vielzahl der analysierten Parameter wurden in dieser Arbeit zusätzlich zu nicht-parametrischen statistischen Testverfahren Machine-Learning-Verfahren angewendet. So sollten die Variablen herausgefiltert werden, die sich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe am deutlichsten unterscheiden. Diese Variablen wurden für die Erstellung eines logistischen Regressionsmodells herangezogen. Das endgültige Regressionsmodell zeigte, dass lediglich die rechtsventrikuläre Längsachsenfunktion, gemessen als TAPSE, sowie der longitudinale Strain des linken Vorhofs bei den Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert waren. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die Längsachsenfunktion der rechten Kammer sowie die diastolische Funktion des linken Ventrikels am bedeutsamsten gestört sind und auf diese Funktionsparameter im Langzeitverlauf besonders zu achten ist.

Die Analyse der Subgruppen konnte keine signifikanten Unterschiede in der biventrikulären und biatrialen Funktion zwischen Patienten mit einfacher und komplexer TGA sowie Patienten mit normaler Koronararterienanatomie und solchen mit Koronaranomalien feststellen.

Die Langzeitprognose von TGA-Patienten nach ASO ist gut (10-12). Die Tatsache, dass die Ventrikelfunktion nach ASO gut erhalten und eine ventrikuläre Dysfunktion nur durch sorgfältige Analyse erkennbar ist, trägt sicher zur guten Prognose dieser Patientengruppe bei. Es ist jedoch zu betonen, dass sich eine bedeutsame ventrikuläre Dysfunktion erst bei längerer Nachbeobachtung der Patienten einstellen könnte. Da die vorliegende Arbeit lediglich eine Querschnittsstudie darstellt, lassen sich keine Aussagen über den Langzeitverlauf der kardialen Funktion der ASO-Patienten treffen. Der Nachbeobachtungszeitraum der TGA-

Patienten lag im Median bei 16,7 Jahren. Ventrikuläre Dysfunktionen könnten auch erst im späteren Verlauf auftreten.

Diese Studie soll daher Grundlage und Ansporn sein für longitudinale Studien zur Verlaufskontrolle bei immer älter werdenden TGA-Patienten.

5 Zusammenfassung

Die Transposition der großen Arterien (TGA) stellt einen seltenen, jedoch schweren angeborenen Herzfehler dar und wird zur Gruppe der zyanotischen Herzfehler gezählt (1). Die Standard-Therapie für dieses Krankheitsbild ist die arterielle Switch-Operation (ASO) (5).

Im Rahmen der postoperativen Nachkontrollen von TGA-Patienten nach ASO wird die kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie (MRT) routinemäßig eingesetzt. Die MRT ist in der Lage, umfassende Informationen über die kardiale Anatomie und Funktion zu liefern (7). Obwohl insgesamt von einem guten klinischen Ergebnis bei Patienten nach ASO berichtet wird (10-12), gibt es Studien, die auf eine eingeschränkte Ventrikel- und Vorhoffunktion hinweisen (13, 67, 68).

Ziel dieser Studie war die umfassende Analyse der kardialen Funktion von TGA-Patienten nach ASO mittels kardiovaskulärer MRT. TGA-Patienten, die in der Vergangenheit mittels ASO therapiert wurden und im Rahmen der klinischen Nachkontrollen eine kardiovaskuläre MRT-Untersuchung erhielten, wurden in die Studie eingeschlossen und mit einer geeigneten Kontrollgruppe herzgesunder Probanden verglichen.

Insgesamt wurden 103 Patienten nach ASO mit einem Medianalter von 16,7 Jahren und 77 Kontrollprobanden mit einem Medianalter von 15,4 Jahren in die Studie eingeschlossen. Für alle Patienten und Probanden lagen MRT-Bilddatensätze zur standardisierten Auswertung vor. Es wurden Volumina und Massen beider Ventrikel bestimmt sowie Parameter zur Beurteilung der Längsachsenfunktion erhoben. Außerdem wurden mittels MRT-Feature-Tracking Bewegungs- und Deformationsparameter (sog. Strain-Parameter) des linken und rechten Ventrikels sowie beider Vorhöfe gemessen.

Zur Auswertung der Daten wurden neben klassischen nicht-parametrischen Tests auch Machine-Learning-Methoden angewandt, um aus der Vielzahl der Funktionsparameter die entscheidenden zu selektieren und auf dieser Grundlage ein logistisches Regressionsmodell zu bilden.

Mittels nicht-parametrischer Tests zeigten sich Marker der links- und rechtsventrikulären Funktion der TGA-Patienten wie die biventrikuläre Ejektionsfraktion und die Längsachsenparameter vermindert. Ebenfalls zeigten sich der globale longitudinale und

zirkumferentielle Strain des linken Ventrikels sowie der Strain des linken und rechten Vorhofs reduziert. Im logistischen Regressionsmodell zeigten sich jedoch nur die *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* und der globale longitudinale Strain des linken Vorhofs in der TGA-Kohorte signifikant reduziert.

Es kann daher geschlossen werden, dass die biventrikuläre Funktion der TGA-Patienten nach ASO in einem Nachuntersuchungszeitraum von im Median 16,7 Jahren gut erhalten ist.

6 Literaturverzeichnis

1. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in germany: Results of the first registration year of the pan study (july 2006 to june 2007). *Klin Padiatr.* 2010;222(5):321-6.
2. Liebman J, Cullum L, Belloc NB. Natural history of transposition of the great arteries. Anatomy and birth and death characteristics. *Circulation.* 1969;40(2):237-62.
3. Mustard WT, Keith JD, Trusler GA, Fowler R, Kidd L. The surgical management of transposition of the great vessels. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1964;48(6):953-8.
4. Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, Souza LC, Neger F, Galantier M, Sousa JE. Anatomic correction of transposition of the great vessels. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976;72(3):364-70.
5. Sarris GECG, Balmer CS, Bonou PG, Comas JVS, da Cruz EU, Chiara LDI, Di Donato RMUAE, Fragata JP, Jokinen TEF, Kirvassilis GU, Lytrivi IU, Milojevic MN, Sharland GU, Siepe MG, Stein JA, Buchel EVS, Vouhe PRF. Clinical guidelines for the management of patients with transposition of the great arteries with intact ventricular septum. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51(1):e1-e32.
6. Warnes CA. Transposition of the great arteries. *Circulation.* 2006;114(24):2699-709.
7. Cohen MS, Eidem BW, Cetta F, Fogel MA, Frommelt PC, Ganame J, Han BK, Kimball TR, Johnson RK, Mertens L, Paridon SM, Powell AJ, Lopez L. Multimodality imaging guidelines of patients with transposition of the great arteries: A report from the american society of echocardiography developed in collaboration with the society for cardiovascular magnetic resonance and the society of cardiovascular computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(7):571-621.
8. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016;18(1):51.
9. Fratz S, Chung T, Greil GF, Samyn MM, Taylor AM, Valsangiacomo Buechel ER, Yoo SJ, Powell AJ. Guidelines and protocols for cardiovascular magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: Scmr expert consensus group on congenital heart disease. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:51.
10. Vandekerckhove KD, Blom NA, Lalezari S, Koolbergen DR, Rijlaarsdam ME, Hazekamp MG. Long-term follow-up of arterial switch operation with an emphasis on function and dimensions of left ventricle and aorta. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(4):582-8.
11. Kempny A, Wustmann K, Borgia F, Dimopoulos K, Uebing A, Li W, Chen SS, Piorkowski A, Radley-Smith R, Yacoub MH, Gatzoulis MA, Shore DF, Swan L, Diller GP. Outcome in adult patients after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Int J Cardiol.* 2013;167(6):2588-93.

12. Khairy P, Clair M, Fernandes SM, Blume ED, Powell AJ, Newburger JW, Landzberg MJ, Mayer JE, Jr. Cardiovascular outcomes after the arterial switch operation for d-transposition of the great arteries. *Circulation*. 2013;127(3):331-9.
13. Hui L, Chau AK, Leung MP, Chiu CS, Cheung YF. Assessment of left ventricular function long term after arterial switch operation for transposition of the great arteries by dobutamine stress echocardiography. *Heart*. 2005;91(1):68-72.
14. Tobler D, Williams WG, Jegatheeswaran A, Van Arsdell GS, McCrindle BW, Greutmann M, Oechslin EN, Silversides CK. Cardiac outcomes in young adult survivors of the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(1):58-64.
15. Wang C, Li VW, So EK, Cheung YF. Left ventricular stiffness in adolescents and young adults after arterial switch operation for complete transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol*. 2020;41(4):747-54.
16. Grotenhuis HB, Kroft LJ, van Elderen SG, Westenberg JJ, Doornbos J, Hazekamp MG, Vliegen HW, Ottenkamp J, de Roos A. Right ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in arterial switch patients without pulmonary artery stenosis. *Heart*. 2007;93(12):1604-8.
17. Grotenhuis HB, Ottenkamp J, Fontein D, Vliegen HW, Westenberg JJ, Kroft LJ, de Roos A. Aortic elasticity and left ventricular function after arterial switch operation: Mr imaging--initial experience. *Radiology*. 2008;249(3):801-9.
18. Voges I, Jerosch-Herold M, Hedderich J, Hart C, Petko C, Scheewe J, Andrade AC, Pham M, Gabbert D, Kramer HH, Rickers C. Implications of early aortic stiffening in patients with transposition of the great arteries after arterial switch operation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):245-53.
19. Grotenhuis HB, Cifra B, Mertens LL, Riessenkampff E, Manlhiot C, Seed M, Yoo SJ, Grosse-Wortmann L. Left ventricular remodelling in long-term survivors after the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(1):101-7.
20. Pettersen E, Fredriksen PM, Urheim S, Thaulow E, Smith HJ, Smevik B, Smiseth O, Andersen K. Ventricular function in patients with transposition of the great arteries operated with arterial switch. *Am J Cardiol*. 2009;104(4):583-9.
21. Di Salvo G, Al Bulbul Z, Issa Z, Fadel B, Al-Sehly A, Pergola V, Al Halees Z, Al Fayyadh M. Left ventricular mechanics after arterial switch operation: A speckle-tracking echocardiography study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17(3):217-24.
22. van Wijk SW, Driessen MMP, Meijboom FJ, Takken T, Doevendans PA, Breur JM. Evaluation of left ventricular function long term after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol*. 2019;40(1):188-93.
23. Hornung TS, Derrick GP, Deanfield JE, Redington AN. Transposition complexes in the adult: A changing perspective. *Cardiol Clin*. 2002;20(3):405-20.

24. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus Lernatlas der Anatomie: Innere Organe. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012:88-101.
25. Anderson RH, Weinberg PM. The clinical anatomy of transposition. *Cardiol Young*. 2005;15 Suppl 1:76-87.
26. Haas NA, Kleideiter U. Kinderkardiologie: Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011:135.
27. Allan LD, Crawford DC, Chita SK, Tynan MJ. Prenatal screening for congenital heart disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292(6537):1717-9.
28. Sharland GK, Allan LD. Screening for congenital heart disease prenatally. Results of a 2 1/2-year study in the south east thames region. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99(3):220-5.
29. Sharland G. Routine fetal cardiac screening: What are we doing and what should we do? *Prenat Diagn*. 2004;24(13):1123-9.
30. Wigton TR, Sabbagha RE, Tamura RK, Cohen L, Minogue JP, Strasburger JF. Sonographic diagnosis of congenital heart disease: Comparison between the four-chamber view and multiple cardiac views. *Obstet Gynecol*. 1993;82(2):219-24.
31. Kirk JS, Riggs TW, Comstock CH, Lee W, Yang SS, Weinhouse E. Prenatal screening for cardiac anomalies: The value of routine addition of the aortic root to the four-chamber view. *Obstet Gynecol*. 1994;84(3):427-31.
32. Escobar-Diaz MC, Freud LR, Bueno A, Brown DW, Friedman KG, Schidlow D, Emani S, Del Nido PJ, Tworetzky W. Prenatal diagnosis of transposition of the great arteries over a 20-year period: Improved but imperfect. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(6):678-82.
33. van Velzen CL, Haak MC, Reijnders G, Rijlaarsdam ME, Bax CJ, Pajkrt E, Hruda J, Galindo-Garre F, Bilardo CM, de Groot CJ, Blom NA, Clur SA. Prenatal detection of transposition of the great arteries reduces mortality and morbidity. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(3):320-5.
34. Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J, Sidi D. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation*. 1999;99(7):916-8.
35. Blume ED, Altmann K, Mayer JE, Colan SD, Gauvreau K, Geva T. Evolution of risk factors influencing early mortality of the arterial switch operation. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6):1702-9.
36. Shafer RM, Puddu GG. Coronary arterial anatomy in complete transposition of the great vessels. *The American journal of cardiology*. 1966;17(3):355-61.
37. Wernovsky G, Sanders SP. Coronary artery anatomy and transposition of the great arteries. *Coron Artery Dis*. 1993;4(2):148-57.

38. Pasquali SK, Hasselblad V, Li JS, Kong DF, Sanders SP. Coronary artery pattern and outcome of arterial switch operation for transposition of the great arteries: A meta-analysis. *Circulation*. 2002;106(20):2575-80.
39. Legendre A, Losay J, Touchot-Kone A, Serraf A, Belli E, Piot JD, Lambert V, Capderou A, Planche C. Coronary events after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation*. 2003;108 Suppl 1:II-186-90.
40. Suzuki T. Modification of the arterial switch operation for transposition of the great arteries with complex coronary artery patterns. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;57(6):281-92.
41. Gittenberger-de Groot AC, Koenraadt WMC, Bartelings MM, Bokenkamp R, DeRuiter MC, Hazekamp MG, Bogers A, Quaegebeur JM, Schalij MJ, Vliegen HW, Poelmann RE, Jongbloed MRM. Coding of coronary arterial origin and branching in congenital heart disease: The modified leiden convention. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(6):2260-9.
42. Tennstedt C, Chaoui R, Korner H, Dietel M. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: Results of a seven year necropsy study. *Heart*. 1999;82(1):34-9.
43. Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries. *Jama*. 1966;196(11):991-2.
44. Senning A. Surgical correction of transposition of the great vessels. *Surgery*. 1959;45(6):966-80.
45. Wilson NJ, Clarkson PM, Barratt-Boyes BG, Calder AL, Whitlock RM, Easthope RN, Neutze JM. Long-term outcome after the mustard repair for simple transposition of the great arteries. 28-year follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(3):758-65.
46. Dos L, Teruel L, Ferreira IJ, Rodriguez-Larrea J, Miro L, Girona J, Albert DC, Gonçalves A, Murtra M, Casaldaliga J. Late outcome of senning and mustard procedures for correction of transposition of the great arteries. *Heart*. 2005;91(5):652-6.
47. Kreutzer G, Neirotti R, Galindez E, Coronel AR, Kreutzer E. Anatomic correction of transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1977;73(4):538-42.
48. Lecompte Y, Zannini L, Hazan E, Jarreau MM, Bex JP, Tu TV, Neveux JY. Anatomic correction of transposition of the great arteries: New technique without use of a prosthetic conduit. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1981;82(4):629-31.
49. Haas NA, Kleideiter U. *Kinderkardiologie: Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011:140.
50. Di Donato RM, Fujii AM, Jonas RA, Castaneda AR. Age-dependent ventricular response to pressure overload. Considerations for the arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;104(3):713-22.

51. Duncan BW, Poirier NC, Mee RB, Drummond-Webb JJ, Qureshi A, Mesia CI, Graney JA, Malek CL, Latson LA. Selective timing for the arterial switch operation. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(5):1691-6; discussion 7.
52. Editorial: Transposition of the great arteries. *Br Med J.* 1976;1(6018):1104-5.
53. Lev M, Rimoldi HJ, Paiva R, Arcilla RA. The quantitative anatomy of simple complete transposition. *Am J Cardiol.* 1969;23(3):409-16.
54. Tynan M. Transposition of the great arteries. Changes in the circulation after birth. *Circulation.* 1972;46(4):809-15.
55. Yacoub MH, Radley-Smith R, Hilton CJ. Anatomical correction of complete transposition of the great arteries and ventricular septal defect in infancy. *Br Med J.* 1976;1(6018):1112-4.
56. Yacoub MH, Radley-Smith R, Maclaurin R. Two-stage operation for anatomical correction of transposition of the great arteries with intact interventricular septum. *Lancet.* 1977;1(8025):1275-8.
57. Jonas RA, Giglia TM, Sanders SP, Wernovsky G, Nadal-Ginard B, Mayer JE, Jr., Castaneda AR. Rapid, two-stage arterial switch for transposition of the great arteries and intact ventricular septum beyond the neonatal period. *Circulation.* 1989;80(3 Pt 1):I203-8.
58. Lacour-Gayet F, Piot D, Zoghbi J, Serraf A, Gruber P, Mace L, Touchot A, Planche C. Surgical management and indication of left ventricular retraining in arterial switch for transposition of the great arteries with intact ventricular septum. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(4):824-9.
59. Raissadati A, Nieminen H, Sairanen H, Jokinen E. Outcomes after the mustard, senning and arterial switch operation for treatment of transposition of the great arteries in finland: A nationwide 4-decade perspective. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52(3):573-80.
60. Kiener A, Kelleman M, McCracken C, Kochilas L, St Louis JD, Oster ME. Long-term survival after arterial versus atrial switch in d-transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(6):1827-33.
61. Haas F, Wottke M, Poppert H, Meisner H. Long-term survival and functional follow-up in patients after the arterial switch operation. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(5):1692-7.
62. Daebritz SH, Nollert G, Sachweh JS, Engelhardt W, von Bernuth G, Messmer BJ. Anatomical risk factors for mortality and cardiac morbidity after arterial switch operation. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(6):1880-6.
63. Görler H, Ono M, Thies A, Lunkewitz E, Westhoff-Bleck M, Haverich A, Breyman T, Boethig D. Long-term morbidity and quality of life after surgical repair of transposition of the great arteries: Atrial versus arterial switch operation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12(4):569-74.
64. Ruys TP, van der Bosch AE, Cuypers JA, Witsenburg M, Helbing WA, Bogers AJ, van Domburg R, McGhie JS, Geleijnse ML, Henrichs J, Utens E, Van der Zwaan HB, Takkenberg JJ,

Roos-Hesselink JW. Long-term outcome and quality of life after arterial switch operation: A prospective study with a historical comparison. *Congenit Heart Dis.* 2013;8(3):203-10.

65. Wernovsky G, Rome JJ, Tabbutt S, Rychik J, Cohen MS, Paridon SM, Webb G, Dodds KM, Gallagher MA, Fleck DA, Spray TL, Vetter VL, Gleason MM. Guidelines for the outpatient management of complex congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* 2006;1(1-2):10-26.

66. Angeli E, Raisky O, Bonnet D, Sidi D, Vouhe PR. Late reoperations after neonatal arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(1):32-6.

67. Klitsie LM, Roest AA, Kuipers IM, Hazekamp MG, Blom NA, Ten Harkel AD. Left and right ventricular performance after arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(5):1561-7.

68. Franzoso FD, Wohlmuth C, Greutmann M, Kellenberger CJ, Oxenius A, Voser EM, Valsangiacomo Buechel ER. Atrial function after the atrial switch operation for transposition of the great arteries: Comparison with arterial switch and normals by cardiovascular magnetic resonance. *Congenit Heart Dis.* 2016;11(5):426-36.

69. Nellis JR, Turek JW, Aldoss OT, Atkins DL, Ng BY. Intervention for supra-avalvular pulmonary stenosis after the arterial switch operation. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(1):154-62.

70. Lo Rito M, Fittipaldi M, Haththotuwa R, Jones TJ, Khan N, Clift P, Brawn WJ, Barron DJ. Long-term fate of the aortic valve after an arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(4):1089-94.

71. Schwartz ML, Gauvreau K, del Nido P, Mayer JE, Colan SD. Long-term predictors of aortic root dilation and aortic regurgitation after arterial switch operation. *Circulation.* 2004;110(11 Suppl 1):II-128-II-32.

72. Valsangiacomo Buechel ER, Grosse-Wortmann L, Fratz S, Eichhorn J, Sarikouch S, Greil GF, Beerbaum P, Bucciarelli-Ducci C, Bonello B, Sieverding L, Schwitter J, Helbing WA, Galderisi M, Miller O, Sicari R, Simpson J, Thaulow E, Edvardsen T, Brockmeier K, Qureshi S, Stein J. Indications for cardiovascular magnetic resonance in children with congenital and acquired heart disease: An expert consensus paper of the imaging working group of the aepc and the cardiovascular magnetic resonance section of the eacvi. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):281-97.

73. Bernstein MA, Huston J, 3rd, Ward HA. Imaging artifacts at 3.0t. *J Magn Reson Imaging.* 2006;24(4):735-46.

74. Leiner T, Bogaert J, Friedrich MG, Mohiaddin R, Muthurangu V, Myerson S, Powell AJ, Raman SV, Pennell DJ. Scmr position paper (2020) on clinical indications for cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020;22(1):76.

75. Robbers-Visser D, Boersma E, Helbing WA. Normal biventricular function, volumes, and mass in children aged 8 to 17 years. *J Magn Reson Imaging.* 2009;29(3):552-9.

76. Buechel EV, Kaiser T, Jackson C, Schmitz A, Kellenberger CJ. Normal right- and left ventricular volumes and myocardial mass in children measured by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2009;11:19.
77. Fratz S, Schuhbaeck A, Buchner C, Busch R, Meierhofer C, Martinoff S, Hess J, Stern H. Comparison of accuracy of axial slices versus short-axis slices for measuring ventricular volumes by cardiac magnetic resonance in patients with corrected tetralogy of fallot. *Am J Cardiol.* 2009;103(12):1764-9.
78. Papavassiliu T, Kuhl HP, Schroder M, Suselbeck T, Bondarenko O, Bohm CK, Beek A, Hofman MM, van Rossum AC. Effect of endocardial trabeculae on left ventricular measurements and measurement reproducibility at cardiovascular mr imaging. *Radiology.* 2005;236(1):57-64.
79. Carlsson M, Ugander M, Mosen H, Buhre T, Arheden H. Atrioventricular plane displacement is the major contributor to left ventricular pumping in healthy adults, athletes, and patients with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(3):H1452-9.
80. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the american society of echocardiography endorsed by the european association of echocardiography, a registered branch of the european society of cardiology, and the canadian society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713.
81. Hu K, Liu D, Herrmann S, Niemann M, Gaudron PD, Voelker W, Ertl G, Bijnsens B, Weidemann F. Clinical implication of mitral annular plane systolic excursion for patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(3):205-12.
82. Arenja N, Riffel JH, Fritz T, Andre F, Aus dem Siepen F, Mueller-Hennessen M, Giannitsis E, Katus HA, Friedrich MG, Buss SJ. Diagnostic and prognostic value of long-axis strain and myocardial contraction fraction using standard cardiovascular mr imaging in patients with nonischemic dilated cardiomyopathies. *Radiology.* 2017;283(3):681-91.
83. Hoglund C, Alam M, Thorstrand C. Atrioventricular valve plane displacement in healthy persons. An echocardiographic study. *Acta Med Scand.* 1988;224(6):557-62.
84. Simonson JS, Schiller NB. Descent of the base of the left ventricle: An echocardiographic index of left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2(1):25-35.
85. Pai RG, Bodenheimer MM, Pai SM, Koss JH, Adamick RD. Usefulness of systolic excursion of the mitral anulus as an index of left ventricular systolic function. *Am J Cardiol.* 1991;67(2):222-4.
86. Mayr A, Pamminger M, Reindl M, Greulich S, Reinstadler SJ, Tiller C, Holzknrecht M, Nalbach T, Plappert D, Kranewitter C, Klug G, Metzler B. Mitral annular plane systolic excursion by cardiac mr is an easy tool for optimized prognosis assessment in st-elevation myocardial infarction. *Eur Radiol.* 2020;30(1):620-9.

87. Bulluck H, Ngamkasem H, Sado D, Treibel TA, Fontana M, Maestrini V, Moon J, Hausenloy DJ, Herrey AS, White SK. A simple technique to measure tapse and mapse on cmr and normal values. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014;16(Suppl 1):P22.
88. Puricelli F, Gati S, Banya W, Daubeney PEF, Pennell DJ, Voges I, Krupickova S. Normal values of mapse and tapse in the paediatric population established by cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021.
89. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J*. 1984;107(3):526-31.
90. Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, Gavazzi A, Tavazzi L. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000;85(7):837-42.
91. Riffel JH, Andre F, Maertens M, Rost F, Keller MG, Giusca S, Seitz S, Kristen AV, Muller M, Giannitsis E, Korosoglou G, Katus HA, Buss SJ. Fast assessment of long axis strain with standard cardiovascular magnetic resonance: A validation study of a novel parameter with reference values. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:69.
92. Pedrizzetti G, Mangual J, Tonti G. On the geometrical relationship between global longitudinal strain and ejection fraction in the evaluation of cardiac contraction. *J Biomech*. 2014;47(3):746-9.
93. Maréchaux S. Speckle-tracking strain echocardiography: Any place in routine daily practice in 2014? *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(12):629-34.
94. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(10):1021-9.
95. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Koliass TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2d speckle tracking echocardiography: Consensus document of the eacvi/ase/industry task force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):1-11.
96. Taylor RJ, Moody WE, Umar F, Edwards NC, Taylor TJ, Stegemann B, Townend JN, Hor KN, Steeds RP, Mazur W, Leyva F. Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: Normal values. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(8):871-81.
97. Andre F, Steen H, Matheis P, Westkott M, Breuninger K, Sander Y, Kammerer R, Galuschky C, Giannitsis E, Korosoglou G, Katus HA, Buss SJ. Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:25.

98. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the council on clinical cardiology of the american heart association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42.
99. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: Comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(5):356-64.
100. Motoki H, Borowski AG, Shrestha K, Troughton RW, Tang WH, Thomas JD, Klein AL. Incremental prognostic value of assessing left ventricular myocardial mechanics in patients with chronic systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(20):2074-81.
101. Russo C, Jin Z, Elkind MS, Rundek T, Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(12):1301-9.
102. Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R, Lafitte S. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: Application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(6):1175-81.
103. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314.
104. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. La strain for categorization of lv diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(7):735-43.
105. Kowallick JT, Kutty S, Edelmann F, Chiribiri A, Villa A, Steinmetz M, Sohns JM, Staab W, Bettencourt N, Unterberg-Buchwald C, Hasenfuß G, Lotz J, Schuster A. Quantification of left atrial strain and strain rate using cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking: A feasibility study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):60.
106. Dick A, Schmidt B, Michels G, Bunck AC, Maintz D, Baeßler B. Left and right atrial feature tracking in acute myocarditis: A feasibility study. *Eur J Radiol*. 2017;89:72-80.
107. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (cmr): Consensus panel report. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2004;6(4):727-65.
108. Beek FJ, Beekman RP, Dillon EH, Mali WP, Meiners LC, Kramer PP, Meyboom EJ. Mri of the pulmonary artery after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Pediatr Radiol*. 1993;23(5):335-40.
109. Blakenberg F, Rhee J, Hardy C, Helton G, Higgins SS, Higgins CB. Mri vs echocardiography in the evaluation of the jatene procedure. *J Comput Assist Tomogr*. 1994;18(5):749-54.

110. Hardy CE, Helton GJ, Kondo C, Higgins SS, Young NJ, Higgins CB. Usefulness of magnetic resonance imaging for evaluating great-vessel anatomy after arterial switch operation for d-transposition of the great arteries. *Am Heart J.* 1994;128(2):326-32.
111. Kim WY, Danias PG, Stuber M, Flamm SD, Plein S, Nagel E, Langerak SE, Weber OM, Pedersen EM, Schmidt M, Botnar RM, Manning WJ. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med.* 2001;345(26):1863-9.
112. Tangcharoen T, Bell A, Hegde S, Hussain T, Beerbaum P, Schaeffter T, Razavi R, Botnar RM, Greil GF. Detection of coronary artery anomalies in infants and young children with congenital heart disease by using mr imaging. *Radiology.* 2011;259(1):240-7.
113. Ntsinjana HN, Tann O, Hughes M, Derrick G, Secinaro A, Schievano S, Muthurangu V, Taylor AM. Utility of adenosine stress perfusion cmr to assess paediatric coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(8):898-905.
114. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E. Leitlinien zur therapie der chronischen herzinsuffizienz. *Z Kardiol.* 2005;94(8):488-509.
115. Doesch C, Sperb A, Sudarski S, Lossnitzer D, Rudic B, Tülümen E, Heggemann F, Schimpf R, Schoenberg SO, Borggreffe M, Papavassiliu T. Mitral annular plane systolic excursion is an easy tool for fibrosis detection by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108(6-7):356-66.
116. Breiman L. Random forests. *Machine learning.* 2001;45(1):5-32.
117. Kursa MB, Rudnicki WR. Feature selection with the boruta package. *J Stat Softw.* 2010;36(11):1-13.
118. Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian journal of statistics.* 1979;6(2):65-70.
119. Victor A, Elsässer A, Hommel G, Blettner M. Judging a plethora of p-values: How to contend with the problem of multiple testing--part 10 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(4):50-6.
120. Burkhardt BEU, Kellenberger CJ, Franzoso FD, Geiger J, Oxenius A, Valsangiacomo Buechel ER. Right and left ventricular strain patterns after the atrial switch operation for d-transposition of the great arteries-a magnetic resonance feature tracking study. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:39.
121. Luijnenburg SE, Robbers-Visser D, Moelker A, Vliegen HW, Mulder BJ, Helbing WA. Intra-observer and interobserver variability of biventricular function, volumes and mass in patients with congenital heart disease measured by cmr imaging. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2010;26(1):57-64.
122. Kempny A, Fernandez-Jimenez R, Orwat S, Schuler P, Bunck AC, Maintz D, Baumgartner H, Diller GP. Quantification of biventricular myocardial function using cardiac magnetic

resonance feature tracking, endocardial border delineation and echocardiographic speckle tracking in patients with repaired tetralogy of fallot and healthy controls. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:32.

123. Padiyath A, Gribben P, Abraham JR, Li L, Rangamani S, Schuster A, Danford DA, Pedrizzetti G, Kutty S. Echocardiography and cardiac magnetic resonance-based feature tracking in the assessment of myocardial mechanics in tetralogy of fallot: An intermodality comparison. *Echocardiography.* 2013;30(2):203-10.

124. Amaki M, Savino J, Ain DL, Sanz J, Pedrizzetti G, Kulkarni H, Narula J, Sengupta PP. Diagnostic concordance of echocardiography and cardiac magnetic resonance-based tissue tracking for differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(5):819-27.

125. Bekeredjian R, Grayburn PA. Valvular heart disease: Aortic regurgitation. *Circulation.* 2005;112(1):125-34.

126. Hauser M, Bengel FM, Kühn A, Sauer U, Zylla S, Braun SL, Nekolla SG, Oberhoffer R, Lange R, Schwaiger M, Hess J. Myocardial blood flow and flow reserve after coronary reimplantation in patients after arterial switch and ross operation. *Circulation.* 2001;103(14):1875-80.

127. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus Lernatlas der Anatomie: Innere Organe. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012:112-5.

128. Risum N, Ali S, Olsen NT, Jons C, Khouri MG, Lauridsen TK, Samad Z, Velazquez EJ, Sogaard P, Kisslo J. Variability of global left ventricular deformation analysis using vendor dependent and independent two-dimensional speckle-tracking software in adults. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(11):1195-203.

129. Lu JC, Connelly JA, Zhao L, Agarwal PP, Dorfman AL. Strain measurement by cardiovascular magnetic resonance in pediatric cancer survivors: Validation of feature tracking against harmonic phase imaging. *Pediatr Radiol.* 2014;44(9):1070-6.

130. Weindling SN, Wernovsky G, Colan SD, Parker JA, Boutin C, Mone SM, Costello J, Castañeda AR, Treves ST. Myocardial perfusion, function and exercise tolerance after the arterial switch operation. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(2):424-33.

131. Suther KR, Hopp E, Geier O, Brun H, Nguyen B, Tomterstad AH, Smevik B, Fiane AE, Lindberg HL, de Lange C. Diffuse myocardial fibrosis in adolescents operated with arterial switch for transposition of the great arteries - a cmr study. *Int J Cardiol.* 2019;276:100-6.

132. Klitsie LM, Hazekamp MG, Roest AA, Van der Hulst AE, Gesink-van der Veer BJ, Kuipers IM, Blom NA, Ten Harkel AD. Tissue doppler imaging detects impaired biventricular performance shortly after congenital heart defect surgery. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(3):630-8.

133. Nishikage T, Nakai H, Lang RM, Takeuchi M. Subclinical left ventricular longitudinal systolic dysfunction in hypertension with no evidence of heart failure. *Circ J.* 2008;72(2):189-94.

134. Tobler D, Motwani M, Wald RM, Roche SL, Verocai F, Iwanochko RM, Greenwood JP, Oechslin EN, Crean AM. Evaluation of a comprehensive cardiovascular magnetic resonance protocol in young adults late after the arterial switch operation for d-transposition of the great arteries. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16(1):98.

Veröffentlichungen

Kongressvortrag

EACVI – Best of Imaging 2020, 12. Dezember 2020, Abstract presentation

Schuwerk R, Freitag-Wolf S, Krupickova S, Gabbert D, Uebing A, Langguth P, Voges I.

„Ventricular and atrial function in transposition of the great arteries after arterial switch operation - a comprehensive cardiovascular magnetic resonance study“

Publizierte Artikel in Fachzeitschriften

Schuwerk R, Freitag-Wolf S, Krupickova S, Gabbert D, Uebing A, Langguth P, Voges I. Ventricular and atrial function in transposition of the great arteries after arterial switch operation - a comprehensive cardiovascular magnetic resonance study. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2021;22(Supplement_1).

Schuwerk R, Freitag-Wolf S, Krupickova S, Gabbert DD, Uebing A, Langguth P, Voges I. Ventricular and atrial function and deformation is largely preserved after arterial switch operation. Heart. 2021;107(20):1644-50.

Strodka F, Logoteta J, Schuwerk R, Salehi Ravesh M, Gabbert DD, Uebing AS, Krupickova S, Voges I. Myocardial deformation in patients with a single left ventricle using 2d cardiovascular magnetic resonance feature tracking: A case-control study. Int J Cardiovasc Imaging. 2021;37(8):2549-59.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass meine Dissertation mit dem Titel

„Untersuchung der Ventrikel- und Vorhoffunktion bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Transposition der großen Arterien nach arterieller Switch-Operation – eine MRT-Studie“,

abgesehen von Ratschlägen meiner Betreuerin und meiner sonstigen akademischen Lehrer, nach Form und Inhalt meine eigene Arbeit ist, dass ich keine anderen als die in der Arbeit aufgeführten Quellen und Hilfsmittel benutzt habe und dass meine Arbeit bisher keiner anderen akademischen Stelle als Dissertation vorgelegen hat, weder ganz noch in Teilen.

Kiel, den 28. März 2022

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein Dank gilt all jenen, welche mir diese Dissertation ermöglicht und mich bei ihrer Durchführung unterstützt haben.

Insbesondere danke ich dem Direktor der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Herrn Prof. Dr. med. Anselm Uebing für die Möglichkeit der Durchführung der vorliegenden Dissertation und für seine konstruktiven Beiträge zu der Arbeit.

Mein größter Dank gilt meiner Betreuerin und Doktormutter Frau PD Dr. med. Inga Voges für die gemeinsame Erarbeitung des Themas und die exzellente Betreuung während der Forschungsarbeiten. Durch ihre unermüdliche Geduld, mich bei meinem Projekt mit vielen wertvollen Hilfestellungen und Ratschlägen zu unterstützen, hat sie entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Weiter bedanke ich mich bei Frau Dr. rer. nat. Sandra Freitag-Wolf für die umfassende Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Ferner möchte ich allen Mitarbeitern der MRT-Arbeitsgruppe danken, insbesondere Herrn Dr. rer. nat. Dominik Gabbert sowie Herrn Julian Risch, für die Unterstützung bei der Datenerhebung sowie weitere nützliche Anregungen für die vorliegende Doktorarbeit.