Aus der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin (Prof. Dr. med. T. Paul) der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Quantifizierung der rechtsventrikulären Funktion mittels dreidimensionaler Echokardiographie im Vergleich zur kardialen MRT

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Thomas Brudel

aus

Berlin

Göttingen 2021

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück
Referent/in	Prof. Dr. med. C. Dellas
Ko-Referent/in:	PD Dr. med. S. J. Backhaus
Drittreferent/in:	

Datum der mündlichen Prüfung: 30.03.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Quantifizierung der rechtsventrikulären Funktion mittels dreidimensionaler Echokardiographie im Vergleich zur kardialen MRT" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 19.05.2021

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbil	dungsverzeichnisII
Tabel	lenverzeichnis III
Abkü	rzungsverzeichnisIV
1	Einleitung1
1.1	Überblick
1.2	Problematik
1.3	Stand der Forschung
1.4	Ziel der Arbeit
2	Patienten und Methoden8
2.1	Überblick
2.2	Grundlegende Technik der 3D-Echokardiographie und Scheibchensummation nach Simpson
2.3	Untersuchungsparameter
2.4	Patientenkollektiv
2.5	Datenerhebung
2.6	Datenauswertung/Datennachverarbeitung14
2.7	Statistische Datenauswertung17
3	Ergebnisse 18
3.1	Stichprobe
3.2	3DE- und MRT-Daten
3.3	Vergleich der 3DE mit der MRT22
3.3.1	Auswertung des enddiastolischen Volumens24
3.3.2	Auswertung des endsystolischen Volumens25
3.3.3	Auswertung der Ejektionsfraktion
3.3.4	Auswertung der Kappa-Koeffizienten
3.3.5	Auswertung des Intraclass Correlation Coefficient
3.4	Vergleich der TAPSE mit der RVEF aus 3DE und MRT28
4	Diskussion
5	Zusammenfassung40
6	Anhang 41
7	Literaturverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Variabilität der RV-Dimensionen je nach Schnittebene im 2DE	2
Abbildung 2: Exemplarische MRT-Segmentierung RV in der Enddiastole (links) und in der	
Endsystole (rechts) mit eingezeichneter Endokardkontur	13
Abbildung 3: apikaler Vierkammerblick mit Fokus auf den RV (links oben); 3DE-Aufnahme	
(rechts unten)	14
Abbildung 4: Konturierung des rechtventrikulären Endokards im Programm <i>Q-Lab</i>	16
Abbildung 5: Streudiagramm mit Regressionsgerade EDVi	24
Abbildung 6: Bland-Altman-Plot für den EDVi aus 3DE und MRT mit Verzerrung	25
Abbildung 7: Streudiagramm mit Regressionsgerade ESVi	25
Abbildung 8: Bland-Altman-Plot für den ESVi aus 3DE und MRT mit Verzerrung	26
Abbildung 9: Streudiagramm mit Regressionsgerade EF	26
Abbildung 10: Bland-Altman-Plot für die EF aus 3DE und MRT mit Verzerrung	27
Abbildung 11: Streudiagramm mit Regressionsgerade TAPSE-EF	29
Abbildung 12: Übersicht über alle 21 Patienten und deren jeweilige Werte für die EF aus der	
3DE sowie MRT und die TAPSE aus der 2DE	30
Abbildung 13: Übereinstimmung der Tendenz der EF aller drei Messverfahren anhand der	
jeweiligen Grenzwerte	31
Abbildung 14: Tendenz der EF anhand der jeweiligen Grenzwerte in 3DE vs. MRT	31
Abbildung 15: Tendenz der EF im 3DE vs. TAPSE anhand der jeweiligen Grenzwerte	31
Abbildung 16: Tendenz der EF in der MRT vs. TAPSE anhand der jeweiligen Grenzwerte	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenkollektiv	12
Tabelle 2: Diagnosegruppen mit prozentualer Verteilung n = 21	18
Tabelle 3: ICC für die Interrater-Validität	19
Tabelle 4: 3DE-Befunde deskriptiv	20
Tabelle 5: MRT-Befunde deskriptiv	21
Tabelle 6: Weitere Parameter aus der 2D-Echokardiographie	22
Tabelle 7: Differenzen zwischen 3DE- und MRT-Aufnahmen	23
Tabelle 8: Kappa-Koeffizienten	27
Tabelle 9: ICC Übereinstimmung 3DE vs. MRT	28
Tabelle 10: Aktuelle Referenzwerte für die linksventrikuläre Funktion im Vergleich 3DE und	
MRT	36
Tabelle 11: Aktuelle Referenzwerte für die rechtsventrikuläre Funktion im Vergleich 3DE und	
MRT	37
Tabelle A1: Vollständige Diagnosen der Patienten	41

Abkürzungsverzeichnis

2DE	Zweidimensionale Echokardiographie
3DE	Dreidimensionale Echokardiographie
4CV	4-Kammer-Blick / four-chamber-view
EDV	Enddiastolisches Volumen
EDVi	Index des EDV (EDV/KOF)
EF	Ejektionsfraktion
ЕМАН	Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern
ESV	Endsystolisches Volumen
ESVi	Index des ESV (ESV/KOF)
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
ISTA	Aortenisthmusstenose
KOF	Körperoberfläche
LV	Linker Ventrikel
MRT	Magnetresonanztomographie
RV	Rechter Ventrikel
RVEDV	Rechtsventrikuläres Enddiastolisches Volumen
RVEF	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVESV	Rechtsventrikuläres Endsystolisches Volumen
RVP	Rechtsventrikulärer Druck / right ventricular pressure
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
UMG	Universitätsmedizin Göttingen

1 Einleitung

1.1 Überblick

Der rechte Ventrikel (RV) ist bei zahlreichen angeborenen Herzfehlern pathophysiologisch verändert und damit in seiner Funktion beeinträchtigt. Mit einer Prävalenz von ca. 1 % aller Lebendgeborenen in Deutschland (Daten aus dem Zeitraum 2006-2007) stellen angeborene Herzfehler die häufigste isolierte Organmalformation des Menschen dar (Schwedler et al. 2011). Komplexe angeborene Herzfehler, wie beispielsweise die Fallot'sche Tetralogie (2,7 pro 10.000 Lebendgeburten) oder die Transposition der großen Arterien (2,3 pro 10.000 Lebendgeburten), kommen dagegen deutlich seltener vor (Schwedler et al. 2011). Dennoch sind diese besonders häufig durch eine pathophysiologische Belastung des RV gekennzeichnet, welche die Morbidität und Mortalität bei diesen Patienten entscheidend beeinflusst (Davlouros 2006).

Daher müssen diese Patienten besonders sorgfältig und engmaschig ärztlich untersucht werden, um den Therapieerfolg langfristig zu wahren. Dabei spielt die Magnetresonanztomographie (MRT) des Herzen – kardiale MRT – als apparative Diagnostik eine tragende Rolle, da diese aktuell den Goldstandard in der Quantifizierung des RV darstellt (Dutta und Aronow 2017).

Die Versuche, den RV mit seiner komplexen Form und Lage mittels konventionellem 2D-Ultraschall zu erfassen und valide zu vermessen, waren bislang nicht zufriedenstellend. Die zweidimensionale Echokardiographie (2DE) kann den RV nur qualitativ, nicht quantitativ, darstellen und hat damit eine begrenzte Aussagekraft über die RV-Funktion im klinischen Verlauf (Jenkins et al. 2007). Die Anatomie des RV bedingt die Tatsache, dass das Auffinden der korrekten Schnittebene in einer 2DE-Aufnahme, die nur eine Ebene darstellen kann, teilweise zu falschen Annahmen in Bezug auf die Dimensionen führt. Da zur Orientierung der linke Ventrikel verwendet wird, der aber in den verschiedenen Schnittebenen annähernd gleich groß erscheint, ist es daher besonders schwierig, die korrekte Ebene zu finden. Bei der Auswertung einer der Achsen B oder C (siehe Abbildung 1) wird der RV in seinen Volumina deutlich unterschätzt und somit die RV-Funktion ebenfalls schlechter eingeschätzt, als sie in der Realität ist.



Abbildung 1: Variabilität der RV-Dimensionen je nach Schnittebene im 2DE. Die durch Linie A beschriebene Schnittachse sollte gefunden werden, um die RV-Dimension korrekt darzustellen (modifiziert nach Rudski et al. 2010).

Seit einigen Jahren beschäftigen sich diverse Arbeitsgruppen weltweit mit der Entwicklung ergänzender apparativer Verfahren, um den RV quantitativ auszuwerten (z. B. Kjaergaard et al. 2006; Horton et al. 2009). Dabei liegt der Fokus vieler Wissenschaftler aktuell auf der 3D-Echtzeit-Echokardiographie, im Folgenden nur dreidimensionale Echokardiographie (3DE) genannt. Diese neue Technik in der Ultraschalldiagnostik stellt eine wegweisende Komponente als Ergänzung zur konventionellen 2D-Echokardiographie dar (Lang et al. 2015). Mithilfe der neuen Technik der dreidimensionalen Darstellung gelingt nun auch eine anatomisch korrekte Quantifizierung im Sinne einer Volumetrie ohne die bisherigen geometrischen Annäherungen. Mangels Alternativen im 2DE wurden diese oft fehlerbehafteten Näherungen der realen Dimensionen benutzt (Bartel und Müller 2010).

1.2 Problematik

Die Bestimmung der rechtsventrikulären Funktion ist aufgrund der komplexen Anatomie des RV schwierig und wenig etabliert. Lange Zeit wurde der rechte Ventrikel in seiner Relevanz vernachlässigt. Noch im Jahr 1952 wurde durch Experimente am Tiermodell geschlussfolgert, dass eine normale Kontraktilität und Wandbewegung des rechten Ventrikels nicht für eine adäquate Kreislaufzirkulation nötig ist (Kagan 1952).

Heute weiß man, dass der RV besonders von Vor- und Nachlast abhängig arbeitet (Dandel und Hetzer 2016). Unter chronischer Volumenbelastung vergrößert sich der RV in der Länge sowie Breite und verdrängt dadurch den linken Ventrikel als Apex bildende Struktur (Louie et al. 1990). Bei chronischer Druckbelastung des RV wird das interventrikuläre Septum in Richtung des linken Ventrikels gedrückt und die Kurzachsenform des linken Ventrikels ändert sich von annähernd rund in eine "D^c-förmige Struktur. Dies beeinflusst die Funktion des linken Ventrikels negativ (Ryan et al. 1985). Daher wird mehr und mehr die Forschung auf die Funktion des rechten Ventrikels fokussiert. So beschäftigen sich seit gut zwei Jahrzehnten diverse Forschungsgruppen mit der Frage nach geeigneten Methoden zur Messung der rechtsventrikulären Funktion mittels der Echokardiographie.

Die Messung der linksventrikulären Funktionsparameter und Volumina ist bereits seit Jahren etabliert. Der RV des Herzens legt sich jedoch physiologisch nahezu sichelförmig um den linken Ventrikel herum und kann anders als dieser nicht mit einem annähernd ellipsoiden geometrischen Modell in Einklang gebracht werden. Ferner besteht der RV aus drei anatomisch und funktional gegliederten Regionen: dem Einflusstrakt, dem trabekularisierten Körper und dem Ausflusstrakt. Daher sind die Darstellung und Auswertung der Volumina des RV mit den gängigen Methoden zur Quantifizierung des linken Ventrikels nicht möglich. Es gibt bislang nur wenig validierte Daten, die als Referenzwerte für die Quantifizierung des RV in der Echokardiographie herangezogen werden können (Lang et al. 2015).

Die MRT ist die Methode der Wahl zur Verlaufskontrolle für erwachsene Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern (Kilner et al. 2010). Aufgrund der komplexen Form des RV ist die Darstellung und quantitative Analyse seiner Funktionsparameter bislang fast ausschließlich mittels MRT-Aufnahmen möglich gewesen. Die MRT bildet somit auch den aktuellen Goldstandard für die Quantifizierung des RV (Bonello und Kilner 2012).

Die MRT-Untersuchungen des Herzens – gerade bei Kindern – sind aufwendig und stellen eine große Herausforderung an die Patienten, aber auch an das Personal und die Ressourcen der Klinik, dar. Säuglinge und Kleinkinder müssen sediert oder gar narkotisiert werden, da sie in der Regel nicht in der Lage sind, für 10-15 Minuten bewegungslos im MRT-Gerät zu liegen (Rebergen und Roos 2000). Dies ist für die nötige Qualität der dynamischen Aufnahmen allerdings notwendig. Daten aus dem Jahre 2011 lassen einen Zusammenhang zwischen wiederholten Allgemeinanästhesien (≥2 pro Patienten) in der Kindheit und späteren Lernschwierigkeiten in der Schullaufbahn vermuten (Flick et al. 2011). Zur selben Zeit wurde bereits vermutet, dass viele volatile Anästhetika aber auch Propofol im Rahmen von Allgemeinanästhesien eine neuronale Apoptose auslösen können. Möglicherweise besteht auch bei Sedierungen mittels Propofol ein ähnlicher Zusammenhang. Hierzu gibt es allerdings bislang keine validen Daten, sondern nur Vermutungen, die aus tierexperimentellen Studien stammen (Davidson 2011). Dennoch dienten auch diese Vermutungen als Motivation, die 3D-Echokardiographie als eine alternative Methode zur MRT, in Bezug auf die Quantifizierung des RV zu untersuchen.

Im Gegensatz zur MRT stellt die Echokardiographie eine kostengünstige, schnelle und einfache Methode dar, um kardiologische Diagnostik zu betreiben (Ponikowski et al. 2016). Kontraindikationen gibt es keine. So ist beispielsweise die Anwendung bei Patienten mit Metallimplantaten oder Klaustrophobie ohne Probleme möglich. Dies sind häufige Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (Hendel et al. 2006). Einen weiteren häufigen Ausschlussgrund stellt, aufgrund der Kontraindikation für das Kontrastmittel Gadolinium, eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) auf <30 ml/min/1,73 m² dar (Haneder et al. 2015). Darüber hinaus ist die Echokardiographie mobil und durch die Kompaktheit der modernen Ultraschallgeräte auch unproblematisch bettseitig direkt am Patienten anwendbar. Dazu werden keine Sedativa benötigt, sodass mögliche Komplikationen entfallen und eine intensive kardiorespiratorische Überwachung der Patienten nicht notwendig ist.

1.3 Stand der Forschung

Die Untersuchung der Anwendbarkeit der 3DE für die Darstellung und quantitative Analyse des RV stellt aktuell ein großes Forschungsgebiet dar. Mitte der 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts wurden die ersten In-vivo-Versuche der dreidimensionalen Erfassung des Volumens sowie der Funktionsparameter des rechten Ventrikels an Hunden vorgenommen (Jiang et al. 1994). Seit ca. 1998 gibt es die ersten Versuche, den RV am Menschen im klinischen Setting mittels der 3DE darzustellen (Fujimoto et al. 1998). Danach wurden weitere Anläufe gestartet, den rechten Ventrikel 3D-echokardiographisch abzubilden, zu vermessen und die funktionalen Parameter zu erfassen (Endo et al. 2006).

So befassen sich gegenwärtig viele Wissenschaftler gleichzeitig mit verschiedenen Ansätzen, die Qualität der Aufnahmen und somit auch die Validität der Auswertungen zu verbessern. Die Arbeitsgruppe um Jenkins (2007) untersuchte 50 Patienten mit linksventrikulären Wandbewegungsstörungen und verglich die Ergebnisse der RV-Volumetrie und der RVEF aus 2DE, 3DE und MRT. Darüber hinaus untersuchten sie die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und stellten fest, dass die Daten aus der 3DE die besten Ergebnisse diesbezüglich darstellten. Die Arbeitsgruppe um Tamborini (2008) untersuchte die Durchführbarkeit der 3DE an 200 Patienten und verglich die Daten mit Parametern aus der 2DE, wie beispielsweise die *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE) und die *fractional shortening area*. Sie erhielt positive Korrelationen für die RVEF aus der 3DE und die TAPSE aus der 2DE und konnte zeigen, dass die 3DE als neue quantitative Methode durchführbar, relativ einfach anzuwenden und verhältnismäßig schnell ist. Horton (2009) gab Hinweise die 2DE betreffend und zeigte Strategien mittels weiterer Methoden auf, zum Beispiel mit der *fractional area change* (FAC) und der *strain*, – also der Verformung des Myokards – die RV-Funktion abzubilden. Er verwies ebenfalls auf die 3DE als neue Methode, um die Volumina und die Funktion des RV technisch einfach und anwendbar für den Untersucher darzustellen.

Aufgrund dieser und weiterer Studien zur Anwendbarkeit der 3DE zur Volumetrie des RV haben einige Arbeitsgruppen diese Methode bereits in der klinischen Anwendung getestet und über die Vorteile der 3DE im klinischen Setting berichtet. Die Arbeitsgruppe um Grewal (2010) untersuchte eine Studienpopulation von 25 Patienten mit Pulmonalinsuffizienz, nach Korrektur-Operation bei Fallot'scher Tetralogie bzw. nach Valvulotomie bei Pulmonalstenose. Sie zeigten eine gute Korrelation der Messwerte zwischen der 3DE und der MRT bei diesem Patientenkollektiv mit komplexen angeborenen Herzfehlern. Weiter kann bei Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie die 3DE als eine geeignete Methode zur Diagnosestellung sowie Verlaufsbeobachtung angesehen werden (Vonk Noordegraaf et al. 2015). Weitere Untersuchungen zeigten die Vorteile der single-beat-3DE bei Patienten mit Vorhofseptumdefekt oder Trikuspidalinsuffizienz auf, vor allem wenn zusätzlich ein Vorhofflimmern vorlag (Park et al. 2016). Dies ist mit der Tatsache zu erklären, dass eine 3D-Aufnahme häufig aus mehreren Aufnahmen über mehrere Herzschläge hinweg zusammengesetzt wird und es daher bei Arrhythmien zu Bildartefakten führen kann. Die Möglichkeit, eine 3D-Komplettvolumen-Aufnahme aus nur einem Herzschlag zu generieren, kann diese Bildartefakte verhindern.

Die wenigen, validen Referenzwerte stellen die besondere Herausforderung dar, die sich allen Arbeitsgruppen bot. Daher wurde sich in der Regel an Vergleiche mit den Daten aus der MRT gehalten. Es gibt zwar seit einigen Jahren Referenzwert-Tabellen für die Auswertung des RV in der 3D-Echokardiographie (Rudski et al. 2010), allerdings sind diese Tabellen aus Metaanalysen multipler Studien entstanden und umfassen beispielsweise bei der RVEF nur 524 gesunde Probanden, aus deren Funktionsparametern die errechneten Referenzwerte gebildet wurden. Neuer sind die Daten aus dem Jahr 2015, in dem die amerikanische Gesellschaft für Echokardiographie eine überarbeitete Version der Leitlinie veröffentlichte. Dort wurden die Werte bezogen auf die 3D-RV-Volumetrie aktualisiert und aus insgesamt 15 Studien 1162 gesunde Probanden ausgewertet, um die neuen Referenzwerte erstellen zu können (Lang et al. 2015).

1.4 Ziel der Arbeit

In vorangegangenen Studien konnte belegt werden, dass die 3DE in Kombination mit der Scheibchensummationsmethode nach Simpson anderen Herangehensweisen überlegen ist und die besten Vergleichsergebnisse in Bezug auf die Werte aus der kardialen MRT zeigt (Gopal et al. 2007; Jenkins et al. 2007). Daher wurde in dieser Dissertation die 3DE in Kombination mit der Scheibchensummationsmethode nach Simpson als geeignete Methode zur Quantifizierung der rechtsventrikulären Funktion betrachtet und angewandt.

Es galt herauszufinden, inwieweit die Funktionsparameter und Volumina des RV mittels 3DE zu messen sind und die Werte aus der MRT dabei möglichst genau reproduziert werden können.

Speziell der Funktionsparameter der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF) sowie die Volumina rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen (RVEDV) und rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen (RVESV) wurden in den Fokus gerückt. Darüber hinaus wurden weitere Parameter (TAPSE, rechtsventrikulärer Druck (RVP), RV-Strain und rechtsventrikuläre Diameter) bestimmt. Diese werden häufig als Alternativen bezeichnet, um die rechtsventrikuläre Funktion bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern zu beurteilen (Schneider und Binder 2018).

In dieser Dissertation wurde speziell die Anwendbarkeit der Software *Q-Lab* (Philips Healthcare, Hamburg), die in der Göttinger Abteilung für Kinderkardiologie benutzt wird, im klinischen Setting untersucht. Gerade die Erfassung des RV im Ultraschall stellt in der klinischen Routine eine Problematik dar, die noch nicht zufriedenstellend gelöst ist. Die Abteilung ist mit High-End-Echokardiographiegeräten der Firma Philips ausgestattet. Die Aufnahme von 3D-Bildern ist prinzipiell einfach möglich ohne den Routineschallkopf wechseln zu müssen. Während der LV umgehend am Ultraschallgerät analysiert werden kann, existierte für den RV zum Zeitpunkt der Dissertation keine automatische oder semiautomatische 3D-Analysekompomente bei o. g. Firma. Die vorhandenen Software-Komponenten anderer Firmen für die Evaluation des RV sind häufig teuer in der Anschaffung und ebenfalls messtechnisch noch nicht vollends ausgereift. Zudem können mit diesen externen Programmen die Analysen erst nach Abschluss der Untersuchung an

speziellen Befundcomputern erfolgen. Ideal wäre die Möglichkeit der unmittelbaren Auswertung, möglichst halb- bzw. vollautomatisch am Echokardiographiegerät. Durch die vorhandene Infrastruktur aus Echokardiographiegeräten der Firma Philips und den Software-Komponenten zur Volumenbestimmung sollte ein möglichst leicht anwendbares, kostengünstiges und akkurates Verfahren zur Quantifizierung der rechtsventrikulären Funktion mittels 3DE etabliert werden.

Da eine MRT bei Kindern oft eine besondere Herausforderung darstellt und im ungünstigsten Fall mit einer Narkose für die Dauer der Untersuchung einhergeht, war ein weiteres Ziel, eine klinisch anwendbare Lösung für die sehr jungen Patienten mit angeborenen Herzfehlern zu entwickeln.

Für Kinder gibt es aktuell eigene Referenzwerte für die MRT. Für die 3DE jedoch gibt es diese bislang nicht, da die 3DE an Kindern noch nicht ausreichend getestet wurde. Daher wurde in dieser Studie zunächst die Machbarkeit der neuen Methode an erwachsenen Probanden mit angeborenen Herzfehlern getestet.

Das Ziel dieser Dissertation war, eine geeignete Methode zur Quantifizierung des RV mittels 3D-Echokardiographie zu finden, die einfach, schnell, kostengünstig und patientenorientiert in die vorhandene Infrastruktur der Abteilung implementiert werden kann. Dazu wurde gemeinsam mit der Firma Philips überlegt, eine geeignete Softwarekomponente zur direkten Analyse der 3D-RV-Aufnahmen am Gerät zu entwickeln. Als Grundlage wurde eine bereits existierende Software von Philips, die ursprünglich im Rahmen der Volumetrie von abdominellen Raumforderungen eingesetzt wird, benutzt und in dieser Dissertation in leicht abgewandelter Weise auf die Volumetrie des RV appliziert.

2 Patienten und Methoden

2.1 Überblick

Die 3DE-Datensätze wurden aus einem heterogenen Patientenkollektiv aus dem Register der Göttinger Ambulanz für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern (GoEMAH-Register) zusammengestellt. Es wurden ausschließlich Patienten mit 3DE-Aufnahmen und mit vorhandenen MRT-Untersuchungen eingeschlossen. Die Rohdaten aus der 3DE wurden mithilfe des externen Programmes *QLab* (Philips Healthcare, Hamburg) bezüglich der Volumina sowie der Funktionsparameter des RV ausgewertet. Somit konnten die Daten errechnet und erstellt werden, um sie mit den erhobenen Daten aus den MRT-Befunden zu vergleichen.

2.2 Grundlegende Technik der 3D-Echokardiographie und Scheibchensummation nach Simpson

Die dreidimensionale Echokardiographie (3DE) stellt die größte Verbesserung der Echokardiographie der letzten Jahre dar. Seit 2002 ist sie kommerziell nutzbar. Im Gegensatz zur konventionellen 2DE ist es durch die neue Technik zum ersten Mal möglich alle kardialen Strukturen ohne geometrische Annahmen oder Spekulationen realistisch abzubilden (Buck et al. 2009).

Wenn man von der dreidimensionalen Echokardiographie spricht, muss man zwischen zwei grundlegend verschiedenen Aufnahmetechniken unterscheiden. Zum einen gibt es die verschiedenen Techniken der Rekonstruktion, bei der verschiedene Ebenen in 2D aufgenommen werden und später – offline – zu einem 3D-Datensatz zusammengefügt werden. Wesentlich neuer ist die 3D-Echtzeit-Echokardiographie. In dieser Dissertation wird die dreidimensionale Echokardiographie behandelt und somit immer die 3D-Echtzeit-Echokardiographie gemeint.

Einen ersten Prototyp eines Ultraschallgerätes für 3DE-Aufnahmen gab bereits seit 1980. 1989 wurde die sogenannte *Echo-CT* in Deutschland entwickelt, bei der es sich um eine transösophageale Sonde gekoppelt mit der 3D-Darstellungstechnik aus der CT bzw. MRT der damaligen Zeit handelte. Durch den computergesteuerten Rückzug der Sonde aus dem Osophagus wurden parallele Aufnahmen gleicher Schichtdicke angefertigt und dann offline auf einem externen Computer zu einem dreidimensionalen Bild zusammengesetzt (Wollschlager et al. 1989) Dieses Verfahren wurde jedoch klinisch nie eingesetzt, sondern stellt lediglich den Beginn einer rasanten technischen Entwicklung dar. Eine revolutionäre neue Technik stellte die multidimensionale Array Technologie dar, bei der in mehreren Ebenen (Dimensionen) viele Felder von Schallbündeln (arrays) ausgesandt und empfangen werden können. Diese Schallbündel überlagen sich gegenseitig und können in ihrer ausgesandten Richtung elektronisch im dreidimensionalen Raum bewegt werden. Dazu wird die Technik des parallelen Prozessierens angewandt, die es das Empfangen von mehreren Ultraschallimpulsen, bei zeitgleich nur der Aussendung von einem Schallimpuls ermöglicht. Dadurch kann entweder die Bildauflösung erhöht werden, wenn die empfangenen Impulse in der Schnittebene nebeneinander angezeigt werden, oder es kann in mehreren Dimensionen gescannt werden. Die multidimensionale Array Technologie wird zur Erzeugung der dreidimensionalen Aufnahmen genutzt (Buck et al. 2009). Die anfänglichen Probleme mit der Auflösung der ersten 3DE-Bilder sind darin begründet, dass das mehrdimensionale Scannen gegen die mögliche höhere Auflösung eingetauscht wurde. Später wurden Verfahren entwickelt, die es ermöglichen, in der Produktion der Ultraschall-Kristallelemente reine, gleichförmig angeordnete Kristalle in mehr als 3000 aktiven Elementen zu produzieren und damit die Effizienz in Bezug auf die Detailauflösung und die Eindringtiefe, selbst bei höheren Frequenzen, zu steigern. Diese neue Technik ermöglichte nun dreidimensionale Aufnahmen mit guter Bildqualität. Um diese Vorteile anwenden zu können, werden spezielle Matrix-Array-Schallköpfe benötigt, die den 3D-Datensatz in einem pyramidenförmigen Sektor aufnehmen und im günstigsten Fall dafür lediglich einen Herzschlag benötigen (Flachskampf und Angermann 2007). Im Gegensatz dazu bestehen konventionelle Sektorschallköpfe lediglich aus 64-128 Elementen in linearer Anordnung.

Dabei sollte erwähnt werden, dass die 3DE als ergänzende Methode zur konventionellen 2DE angesehen werden sollte und nicht als alleinstehende neue Methode der Wahl betrachtet werden darf.

Die Scheibchensummation nach Simpson beschreibt ein Verfahren, mit dem es möglich ist, Volumina von Körpern zu berechnen, die keine einfache geometrische Form aufweisen. Es werden jeweils Ebenen gebildet, deren Flächen integrativ berechnet werden, um dann multipliziert mit der vorher definierten Höhe, ein Volumen zu erzeugen. Das Gesamtvolumen des beschriebenen Körpers ergibt sich durch Addition aller Scheibchenvolumina. Die aktuellen Leitlinien der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie beschreiben die biplanare Methode (apikaler Vier- und Zweikammerblick) der Scheibchensummation nach Simpson als die empfohlene Methode zur Volumetrie des linken Ventrikels in der 2D-Echokardiographie (Lang et al. 2015).

2.3 Untersuchungsparameter

Im Folgenden werden die verwendeten Volumina und Funktionsparameter aus der 3DE und 2DE beschrieben. Das enddiastolische Volumen (EDV) beschreibt die Menge an Blut, die sich zum Ende der Füllungsphase des Herzens, also direkt nach dem Schluss der Segelklappen, im Ventrikel befindet. Das endsystolische Volumen (ESV) hingegen bezeichnet das Volumen, welches zum Ende der Austreibungsphase, also kurz nachdem sich die Taschenklappen geschlossen haben, im Ventrikel verbleibt.

Beide Volumina können mithilfe der Körperoberfläche (KOF) zu Indexwerten umgerechnet werden und werden in ml/m² angegeben:

$$(EDV_i = EDV/KOF)$$
 bzw. $(ESV_i = ESV/KOF)$

Diese umgerechneten Volumenindizes sind optimal zum Vergleich mit den Indexvolumina aus der MRT geeignet. Aus den genannten Volumina kann nun mittels der unten beschriebenen Formel die Ejektionsfraktion (EF) berechnet werden. Dabei gilt es die Menge des ausgeworfenen Blutes während der Austreibungsphase des Ventrikels, gemessen am EDV, prozentual zu beschreiben, um damit Rückschlüsse auf die globale Organperfusion (LVEF) bzw. die rechtsventrikuläre Funktion (RVEF) ziehen zu können.

Als geschlechts- und altersunabhängige Referenzwerte gelten in der 3DE für das RVEDVi 89 ml/m² bzw. für das RVESVi 45 ml/m² jeweils als oberer Grenzwert. Für die RVEF in der 3DE wurden 44 % als unterer Grenzwert beschrieben (Rudski et al. 2010). Aktueller sind die Leitlinien der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie aus dem Jahre 2015. Dort wird ein unterer Grenzwert von 45 % für die RVEF im 3DE beschrieben (Lang et al. 2015).

Ein weiterer Funktionsparameter aus der 2DE ist die *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE). Diese wird im M-Mode als Bewegung des lateralen Trikuspidalklappenrings während der Systole im apikalen 4-Kammerblick in Richtung der Herzspitze in mm

gemessen und gilt als semi-repräsentativ für die Funktion des gesamten RV. Die Auslenkung sollte >17 mm betragen (Lang et al. 2015). Darüber hinaus gibt es die *strain* (,Verformung'), die eine Beschreibung der regionalen Myokardfunktion abbildet. Es wird die prozentuale myokardiale verkürzende oder elongierende longitudinale Deformation in der Systole mit einem unteren Grenzwert von -20 % angegeben (Portnoy und Rudski 2015). Weitere Parameter sind der rechtsventrikuläre Druck (RVP – *right ventricular pressure*) mit einem oberen Grenzwert von 36 mmHg und die RV-Diameter, welche quer basal (max. 41 mm), quer medial (max. 35 mm) und longitudinal (max. 83 mm) gemessen werden und als Hinweise auf eine RV-Dilatation dienen können (Lang et al. 2015).

2.4 Patientenkollektiv

Alle Patienten des Göttinger EMAH-Registers (GoEMAH), bei denen im Rahmen der klinischen echokardiographischen Routine ein 3DE-Datensatz im Zeitraum vom 24.04.2014 bis 03.02.2016 erstellt wurde und zudem eine MRT im maximalen zeitlichen Abstand von sechs Monaten erfolgte, waren für die Analyse geeignet. Es wurden zunächst insgesamt 30 Patienten für die Studie ausgewählt. Als Ausschlusskriterien galten: Abstand Echokardiographie zur MRT länger als sechs Monate oder zwischenzeitliche therapeutische Intervention (Medikation, Angiographie, Operation und/oder weitere Interventionen), schwere strukturelle Anomalien des RV (z. B. Ebstein-Anomalie), keine MRT-Aufnahmen sowie eine schlechte Bildqualität der 3DE-Aufnahmen. Letztendlich konnten die Auswertungen bei 21 Patienten erfolgen.

Für das GoEMAH-Register liegt ein positives Ethikvotum (11/3/15) vor. Für diese Dissertation liegt ebenfalls eine Genehmigung der Ethik-Kommission der Universitätsmedizin DOK_290_2015). Göttingen vor (Antragsnummer Die "Datenschutzmaßnahmen bei Forschungsvorgaben und in klinischen Prüfungen" sind eingehalten und jederzeit respektiert worden. Alle erhobenen Daten wurden erst nach einer Pseudonymisierung ausgewertet.

Zur detaillierten Aufschlüsselung sind im Folgenden die einzelnen Ausschlussgründe aufgelistet (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Patientenkollektiv

n = 30 Patienten mit 3DE und MRT

n = 9 Patienten ausgeschlossen	→	Schlechte Qualität der 3DE-Aufnahmen n = 8
		Ebstein-Anomalie $n = 1$

n = 21 Patienten ausgewertet

Es wurde darauf geachtet, dass ein möglichst heterogenes Kollektiv aus Patienten mit verschiedenen kardialen Diagnosen gebildet wurde. Damit konnte ein breites Abbild der Anwendbarkeit der neuen Auswertungsmethode erzielt werden. Allerdings wurden schwerwiegende Fehlbildungen, wie beispielsweise die Ebstein-Anomalie (bei der die Trikuspidalklappe in Richtung der Herzspitze verlagert angelegt ist) aus der Erhebung ausgeschlossen. Bei diesen speziellen Konfigurationen wäre die Vergleichbarkeit der rechtsventrikulären Volumina – und damit gleichzeitig der Funktionsparameter – nur eingeschränkt möglich gewesen. Die ausgewerteten Patienten wurden, um das Kollektiv einfacher zu beschreiben, in verschiedene Diagnosegruppen eingeteilt (siehe Seite 18, Tabelle 2).

Eine genaue Auflistung der verschiedenen Diagnosen der Patienten enthält Tabelle A1, diese befindet sich im Anhang.

2.5 Datenerhebung

Alle MRT-Aufnahmen stammen aus der Universitätsmedizin Göttingen, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie. Hierfür wurden ein 1,5 T Magnetom Symphony (Siemens Healthcare, Erlangen) sowie teilweise ein 3 T Magnetom Skyra (Siemens Healthcare, Erlangen) genutzt.

Es wurden SSFP-Sequenzen (*steady state free precession*) aufgenommen, die in der kardialen MRT-Bildgebung häufig benutzt werden. Diese Sequenzen zeichnen sich dadurch aus, dass die Protonen einen kleinen Winkel (<90°) haben und daher schnell in ihre Ausgangsposition zurückkippen. Dies bedingt eine kurze Messdauer mit einem guten Kontrast zwischen Blut und Endokard. Aus den Datensätzen wurden retrospektiv EKG-getriggert Cine-Aufnahmen in gleichbleibenden Intervallen mit einer Schichtdicke von 8-10mm generiert. In der Endexspiration wurden die Patienten zu einem Atemanhalte-

Manöver aufgefordert, um atembedingte Artefakte zu minimieren. Die daraus erzeugten Volumina wurden aus den Kurzachsenstapeln mittels der Scheibchen-Summationsmethode nach Simpson berechnet (Hombach 2006) (siehe Abbildung 2).

In den vorliegenden MRT-Befunden sind die Volumina als Indizes – bezogen auf die Körperoberfläche (KOF nach Du Bois) des Patienten (Du Bois und Du Bois 1989) – angegeben. Die Volumenindizes (RVEDVi, RVESVi) wurden zusammen mit der RVEF herausgefiltert, um diese quantitativ mit den aus der 3DE erstellten Werten zu vergleichen.



Abbildung 2: Exemplarische MRT-Segmentierung RV in der Enddiastole (links) und in der Endsystole (rechts) mit eingezeichneter Endokardkontur

Die 3DE-Aufnahmen wurden alle von einer DEGUM-Stufe-2 zertifizierten Kardiologin aufgenommen. Zur Erstellung der Echokardiographie-Datensätzen in 2D sowie in 3D wurde ein Phillips *EPIQ 7* Ultraschallsystem mit einem *xMATRIX X5-1* Schallkopf (Philips Healthcare, Hamburg) mit 5-1 MHz verwendet. Mittels dieses Schallkopfes ist es möglich, einen apikalen Vier-Kammerblick (4-CV/*four chamber view*) mit Focus auf den RV bzw. die freie RV-Wand aufzunehmen (siehe Abbildung 3). Zur Optimierung der Aufnahmequalität wurden die Patienten gebeten für die Dauer der Aufnahme – von optimal nur drei Herzzyklen – den Atem anzuhalten. Somit konnten jeweils, ohne weitere Geräteeinstellung oder andere Schallfenster, die gewünschten drei 3D-Komplettvolumen-Aufnahmen pro Patienten erstellt werden. Dadurch wurden ohne Durchfächern eines Längsachsenfensters die entsprechenden 3DE-Aufnahmen generiert. Dies erhöhte die Aufnahmequalität und erwies sich als nützlich in der klinischen Anwendbarkeit. Bereits 2006 wurde diese Methode für ein Projekt zur Quantifizierung der rechtsventrikulären Funktion angewandt (Johnson et al. 2006).



Abbildung 3: apikaler Vierkammerblick mit Fokus auf den RV (links oben); 3DE-Aufnahme (rechts unten)

Zur Erfassung der Grunddaten der Patienten wurden Tabellen mit Microsoft Excel (Microsoft Excel für Mac 2011, Microsoft Corporation, Redmond, USA) angelegt und die benötigten Informationen aus dem klinikeigenen Dokumentationssystem *ixserv* sowie Arztbriefen, MRT- und Echokardiographiebefunden zusammengestellt. Weitere Daten wurden aus den Papierakten der Patienten ergänzt.

2.6 Datenauswertung/Datennachverarbeitung

Die Auswertungen der Aufnahmen aus der Magnetresonanztomographie wurden von Ärzten/MTRAs, mit langjähriger Erfahrung in der Auswertung von MRT-Aufnahmen durchgeführt und dokumentiert. Aus diesen MRT-Befunden wurden die Vergleichswerte extrahiert und zusammengetragen, um diese später mit den Werten aus den 3DE-Aufnahmen zu vergleichen.

diese Zur Auswertung der Aufnahmen der 3DE wurden auf einen aus Nachverarbeitungsrechner importiert und mittels der Software *QLab* (Version 10.4, Philips Healthcare, Hamburg) analysiert. Dieses Programm vereint mehrere Komponenten, die bislang hauptsächlich zur Quantifizierung des LV genutzt wurden. Da das Programm noch keine Möglichkeit der automatischen Erfassung der Volumina des RV bietet, wurde eine weitere Software-Komponente - GI3DQ (Philips Healthcare, Hamburg) - integriert, die ursprünglich für die Volumetrie abdomineller Raumforderungen programmiert wurde. Durch die große strukturelle Variabilität von verschiedensten Entitäten raumfordernder Prozesse und deren Anordnung zwischen den intraabdominellen Organen ist diese Software-Komponente in der Lage, auch komplexe dreidimensionale Strukturen darzustellen und zu vermessen.

Die Bestimmung des entsprechenden Echoframes in der Enddiastole erfolgte nach Aufsuchen des entsprechenden Standbildes zum Zeitpunkt der größten Ausdehnung des rechten Ventrikels bzw. kurz vor Schluss der Trikuspidalklappe. Die Bestimmung des entsprechenden Echoframes in der Endsystole erfolgte nach Aufsuchen des entsprechenden Standbildes zum Zeitpunkt der kleinsten Ausdehnung des rechten Ventrikels und kurz vor dem Schluss der Pulmonalklappe. Die Komponente GI3DQ ermöglichte die speziellen 3DE-Aufnahmen einzeln, nacheinander in Längsachsenschnitten (apikaler 2-Kammerblick), Kurzachsenschnitten (parasternale kurze Achse) und dem Vier-Kammer-Blick (4-CV/four-chamber-view) zu betrachten. Das Programm erstellte diese drei Ebenen aus dem 3DE-Datensatz. Mittels des Tools Stacked Contours wurden im Längsachsenschnitt die Herzspitze (Apex) und die Herzklappenebene (Basis) als vertikale Begrenzungen gesetzt. Das Programm generierte daraufhin sieben Ebenen in den korrespondierenden Kurzachsenschnitten zwischen diesen Begrenzungspunkten, die nacheinander in einem weiteren Fenster angezeigt wurden. Im Anschluss konnte die Begrenzung des rechtsventrikulären Endokards manuell mit dem Cursor umfahren und somit die innere Kontur des rechten Ventrikels markiert werden. Schließlich wurde ein zweidimensionales Polygon auf die Ebene gelegt, welches aus der umfahrenden Kontur erzeugt wurde. Dieses konnte bei Bedarf noch exakter angepasst werden, falls das Endokard nicht zufriedenstellend genau markiert wurde. Nach Bestätigung der Kontur wurde die Fläche für diese Ventrikelebene bestimmt. Dieser Arbeitsschritt wiederholte sich für die übrigen Ebenen, sodass sieben Flächen bestimmt wurden. Im Längsachsenfenster wurden die zuvor erstellten anterioren und posterioren Eckpunkte angezeigt und die Konturen konnten nochmals optimiert werden. Somit konnte sichergestellt werden, dass in jeder Achsenansicht die Kontur des rechtsventrikulären Endokards möglichst genau erfasst wurde. Das Programm errechnete aus der Höhe der einzelnen Scheibchen und den erstellten Flächen, mittels der Scheibchensummationsmethode nach Simpson, ein Gesamtvolumen für den RV (siehe Abbildung 4).



Abbildung 4: Konturierung des rechtventrikulären Endokards im Programm Q-Lab

Dieses Vorgehen wurde in der Enddiastole und der Endsystole am selben 3D-Datensatz jeweils dreimal wiederholt. Das Moderatorband, das Trabekelwerk und die Papillarmuskeln des RV, als intracavitäre Strukturen, wurden nicht vom Volumen abgezogen. Da jeweils drei 3DE-Datensätze von jedem Patienten zur Verfügung standen, wurden alle drei Datensätze auf die gleiche Art (s. o.) ausgewertet und es konnten somit für jeden Patienten insgesamt neun Volumina für RVEDV und RVESV, die zu Mittelwerten zusammengefasst wurden, generiert werden. Mittels der errechneten Körperoberfläche (KOF-Formel nach Mosteller 1987) der einzelnen Patienten wurden RVEDV sowie RVESV in RVEDVi (IndexRVEDV – RVEDV/KOF) und RVESVi (IndexRVESV – RVESV/KOF) umgerechnet. Dies geschah zur besseren Vergleichbarkeit der Auswertung mit den MRT-Daten, da in der MRT-Befundung diese Indizes verwendet werden.

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit und zum Test der Interrater Variabilität wurde dieser Prozess bei allen in die Auswertung eingeschlossenen Patienten von zwei Untersuchern (ein Untersucher mit langjähriger Erfahrung >5 Jahre, ein Untersucher mit wenig Erfahrung <5 Jahre) unabhängig voneinander durchgeführt. Um eine mögliche Verzerrung der Daten auszuschließen, wurden die Ergebnisse erst nach Abschluss aller Segmentierungen zusammengetragen und schließlich zu Mittelwerten zusammengefügt, die in der statistischen Auswertung als 3DE-Daten genutzt wurden.

Weitere Parameter wurden aus den endgültigen Echokardiographie-Befunden, Arztbriefen und Echokardiographiedatensätzen extrahiert und ergänzt. Dazu zählten die TAPSE, der rechtsventrikuläre Druck (RVP), die RV-Strain und die rechtventrikulären Diameter. Von den Parametern aus der 2D-Echokardiographie wurde im Besonderen die TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion* nach Kaul et al. 1984) betrachtet. Diese ist einfach zu bestimmen und liefert gut reproduzierbare Daten (Lang et al. 2015). Darüber hinaus stellt die TAPSE die meist-angewandte Methode zur Quantifizierung der rechtsventrikulären Funktion im 2DE dar (Schneider und Binder 2018).

2.7 Statistische Datenauswertung

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics Version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Einige Diagramme wurden mit Microsoft Excel (Microsoft Excel für Mac 2011, Microsoft Corporation, Redmond, USA) erstellt. Neben den deskriptiven Statistiken der verschiedenen Parameter wurden Korrelationsanalysen mit dazugehörigen Korrelationskoeffizienten nach Pearson sowie entsprechende Graphen erstellt und verglichen. Die Bewertung der linearen Korrelation wurde unterteilt in schwach (< 0,20), leicht (0,21 - 0,40), moderat (0,41 - 0,60), gut (0,61 - 0,80) und sehr gut (0,81 - 1,00). Grouven et al. bezeichneten 2007 das Verfahren nach Bland und Altman als die am besten geeignete Methode zum Vergleich zweier Messmethoden mit metrischen Variablen (Bland und Altman 1986; Grouven et al. 2007b). Daher wurde diese Methode hier ebenfalls zur Anwendung gebracht.

Die Daten der beiden Untersucher wurden bezüglich der Interrater Variabilität mittels des *Intraclass Correlation Coefficient* (ICC) verglichen. Aus diesen Werten wurden wiederum Mittelwerte gebildet, die dann für den Vergleich mit den MRT-Werten verwendet wurden.

Teilweise wurden darüber hinaus innerhalb der verschiedenen Parameter zwei Gruppen anhand des beschriebenen Grenzwertes gebildet. So entstanden beispielsweise innerhalb der ausgewerteten Daten für die RVEF eine Gruppe mit einer guten RVEF (≥45 %) und eine mit einer schlechten RVEF (<45 %). Für diese gebildeten Gruppen wurde jeweils – im Vergleich zur RVEF aus der MRT – der Kappa-Koeffizient berechnet, welcher für die Auswertung der Übereinstimmungsgüte von nominalskalierten Werten den Goldstandard darstellt (Grouven et al. 2007a). Weiter wurden die ICC-Werte für die Analyse zwischen den gemessenen Werten aus der MRT und der 3DE berechnet und ausgewertet. Für die Bewertung der Kappa-Koeffizienten sowie der Werte des ICC wurde die gleiche Einteilung wie für die lineare Korrelation genutzt.

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobe

Zu Beginn der Planung wurden 30 Patienten identifiziert, die in die Auswertung eingeschlossen werden sollten. Von diesen ursprünglich 30 Patienten mussten 9 (\approx 29,9 %) ausgeschlossen werden. Bei 8 Patienten war die Aufnahmequalität der 3DE-Aufnahmen zu schlecht für eine quantitative Auswertung. Bei einem Patienten mit einer Ebstein-Anomalie war eine Auswertung in Bezug auf die Vergleichbarkeit der RV-Volumina nicht möglich, da die anatomischen Gegebenheiten (atrialisierter RV) nicht mit denen anderer Patienten vergleichbar waren.

Somit bestand das zur Auswertung herangezogene Patientenkollektiv aus 21 Probanden (siehe Tabelle 2). Davon waren zwölf (57,1 %) männlich, mit einem Durchschnittsalter von 28,2 Jahren (Spanne 22-42 Jahre). Neun (42,9 %) waren weiblich mit einem Durchschnittsalter von 27,1 Jahren (Spanne 20-45 Jahre). Insgesamt lag das Durchschnittsalter aller Probanden bei 27,7 Jahren (Spanne 20-45 Jahre).

Die Auswahl der Patienten erfolgte aus dem Göttinger EMAH-Register und ist in Kapitel 2.4 ausführlich erörtert.

Tabelle 2: Diagnosegruppen mit prozentualer Verteilung n = 21

Aortenisthmusstenose	n = 4	19,0 %
Primäre Aortenklappenerkrankungen	n = 4	19,0 %
Fallot'sche Tetralogie	n = 3	14,3 %
Primäre Pulmonalklappenerkrankungen	n = 2	9,5 %
Transposition der großen Arterien (D-TGA je 1x Z. n. art. Switch und 1x Vorhofumkehr-OP n. Mustard)	n = 2	9,5 %
Z. n. Coronarfistel	n = 1	4,8 %
Partielle Lungenvenenfehlmündung	n = 1	4,8 %
Pulmonalatresie mit VSD und Z. n. zentralem aorto-pulmonalem Shunt	n = 1	4,8 %
Oberer Sinus-Venosus Defekt	n = 1	4,8 %
Vorhofseptumdefekt (ASD) Sekundum-Typ (Prea-OP)	n = 1	4,8 %
Keine kardialen Vorerkrankungen	n = 1	4,8 %
Gesamt	n = 21	100 %

Je nach der Qualität der Schallbedingungen der Patienten betrug die Aufnahmedauer der 3DE-Aufnahmen im Mittel nur wenige Sekunden. Es wurden 3D-Komplettvolumen-Aufnahmen über 3x3 Herzzyklen generiert. Im Mittel wurden 24 Minuten benötigt, um die 3DE-Schleifen mittels der Software *QLab* (Philips Healthcare, Hamburg) ohne semiautomatische Konturerkennung auszuwerten. Es wurden innerhalb dieser Zeit je drei Segmentierungen in je drei 3DE-Schleifen vorgenommen. So wurden von jedem Untersucher insgesamt 9 Segmentierungen pro Patienten durchgeführt.

Für die Segmentierung zur Volumetrie aus den MRT-Aufnahmen benötigte eine geschulte Medizinisch-technische Radiologieassistentin (MTRA) mit langjähriger Erfahrung in der Segmentierung von MRT-Aufnahmen im Mittel 26 Minuten (Spanne von 22 bis 30 Minuten) pro Patienten. In dieser Zeit wurden der RV und der LV quantifiziert. Der zeitliche Aufwand zur Segmentierung des LV beträgt allerdings – bedingt durch die automatische Konturierung – nur einen Bruchteil der Gesamtdauer und ist daher zu vernachlässigen. Dazu kommt die Tatsache, dass aus der MRT nur eine Aufnahmesequenz – im Gegensatz zu den drei Schleifen aus der 3DE – für die Volumetrie ausgewertet wurde.

3.2 3DE- und MRT-Daten

Alle nachfolgend erwähnten Parameter beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf den rechten Ventrikel (RV).

Zunächst wurden die jeweiligen Analysen der zwei Untersucher patientenbezogen miteinander verglichen, um die Interrater Variabilität abzubilden. Dazu wurde der *Intraclass Correlation Coefficient* (ICC) herangezogen und ausgewertet. Diese Koeffizienten ergaben gute bis sehr gute Übereinstimmungen der Ergebnisse der zwei Untersucher (siehe Tabelle 3). Für die weiteren Analysen wurden für jeden Patienten die Mittelwerte aus den Daten der Untersucher gebildet. Alle folgenden Werte sind die Mittelwerte aus der 3DE der beiden Untersucher.

Tabelle 3: ICC für die Interrater-Validität

	EDVi	ESVi	EF
ICC	0,864	0,941	0,710
(95 % Konfidenzintervall)	(0,666-0,945)	(0,854-0,976)	(0,286-0,883)

Im Mittel ergaben sich folgende Werte (\pm SD) für die 3DE-Befundung. Für den EDVi-3DE 76 ml/m² (\pm 21,5). Der Mittelwert für den ESVi-3DE ergab 41,1 ml/m² (\pm 15,6). Die Auswertung des Mittelwertes für die EF-3DE zeigte 46,6 % (\pm 7,5).

Die patientenbezogenen Einzelwerte der 3DE-Befundung sind in Tabelle 4 aufgelistet.

	3DE – EDVi in ml/m ²	3DE – ESVi in ml/m ²	3DE – EF in %
Pat. 1	54,5	25,5	53
Pat. 2	54,5	18,5	66
Pat. 3	47,5	22,5	53
Pat. 4	81	48	41
Pat. 5	73	45,5	37
Pat. 6	122,5	61	49
Pat. 7	81,5	45,5	44
Pat. 8	57	27,5	51
Pat. 9	99	58	41
Pat. 10	55	25	53
Pat. 11	68,5	35	49
Pat. 12	79,5	41	49
Pat. 13	90,5	51,5	42
Pat. 14	60	35,5	40
Pat. 15	86,5	44,5	48
Pat. 16	46,5	21	54
Pat. 17	84	46,5	44
Pat. 18	86	47,5	44
Pat. 19	115	80,5	30
Pat. 20	96,5	55,5	42
Pat. 21	58	28,5	51
Mittelwert (± SD)	76 (± 21,5)	41,1 (± 15,6)	46,6 (± 7,5)

Tabelle 4: 3DE-Befunde deskriptiv

Die aus den MRT-Befunden erhobenen Daten ergaben folgende Mittelwerte (\pm SD). Für den EDVi-MRT zeigte sich ein Wert von 103,7 ml/m² (\pm 31,4). Das Ergebnis bezogen auf den ESVi-MRT war 50,6 ml/m² (\pm 19,7). Der Mittelwert für die EF-MRT belief sich auf 52 % (\pm 8,5).

Tabelle 5 zeigt die Einzelwerte der MRT-Auswertung für jeden Patienten.

	MRT – EDVi in ml/m ²	MRT – ESVi in ml/m ²	MRT – EF in %
Pat. 1	66	23	64
Pat. 2	79	29	63
Pat. 3	54	20	63
Pat. 4	114	63	45
Pat. 5	88	51	42
Pat. 6	160	65	59
Pat. 7	103	49	52
Pat. 8	93	39	58
Pat. 9	153	88	43
Pat. 10	77	25	68
Pat. 11	105	52	50
Pat. 12	80	37	54
Pat. 13	139	83	40
Pat. 14	102	48	53
Pat. 15	168	78	53
Pat. 16	68	30	57
Pat. 17	127	64	50
Pat. 18	101	56	45
Pat. 19	114	58	48
Pat. 20	106	66	37
Pat. 21	81	38	53
Mittelwert (± SD)	103,7 (± 31,4)	50,6 (± 19,7)	52 (± 8,5)

Tabelle 5: MRT-Befunde deskriptiv

In Tabelle 6 zeigen die aus der 2DE erstellen oder berechneten Parameter, dass 85,7 % aller Patienten eine TAPSE \geq 17 mm hatten. 60 % der Patienten mit messbarem RVP hatten einen Wert von \leq 36 mmHg. Bei 56,3 % der Patienten wurde ein guter Wert für die *strain* (<-20) gefunden. Bezüglich der im 4-Kammerblick gemessenen RV Diameter wiesen nur 38,1 % einen normalen Wert \leq 41mm quer-basal auf, quer-medial waren es 47,6 % (Normalwert \leq 35 mm) und in der Längsachse hatten 95,2 % der Patienten einen normalen Wert von \leq 83 mm.

Demgegenüber stehen 66,7 % aller Patienten, die durch die MRT mit einer schlechten EF klassifiziert wurden. In der 3DE wurden 47,6 % der ausgewerteten Patienten mit einer schlechten RVEF bestimmt.

	TAPSE	RVP	RV-strain	Diameter quer	Diameter quer	Diameter
	(mm)	(mmHg)		basal (mm)	medial (mm)	längs (mm)
Pat. 1	26,5	26	-23,5	37	32	65
Pat. 2	26,4	n. m.	n. m.	44	33	66
Pat. 3	25,2	22	-30,4	30	25	45
Pat. 4	18,1	23	-20,2	46	39	60
Pat. 5	16	44	-20,3	35	23	67
Pat. 6	30,4	23	-24,5	49	42	70
Pat. 7	33	55	-13,8	51	40	78
Pat. 8	23,9	n. m.	-28,7	33	24	70
Pat. 9	20	47	n. m.	51	48	74
Pat. 10	22,3	29	-27,1	33	33	72
Pat. 11	21,5	24	n. m.	44	33	61
Pat. 12	18	19	n. m.	39	31	65
Pat. 13	21	69	-18,7	58	61	77
Pat. 14	16,1	53	-16,5	46	37	67
Pat. 15	28	38	-17,7	58	47	54
Pat. 16	22,6	n. m.	-24,7	37	25	58
Pat. 17	16,5	17	-18	53	38	85
Pat. 18	20,7	31	-20,4	44	42	64
Pat. 19	7,7	n. m.	-13	54	47	70
Pat. 20	18,9	n. m.	-18,9	53	39	77
Pat. 21	32,1	n. m.	n. m.	32	30	83
Mittelwert (± SD)	22,1 (± 5,9)	34,7 (± 15,1)	-21,0 (± 4,9)	44,1 (± 8,6)	36,6 (± 9,2)	68 (± 9,3)

Tabelle 6: Weitere Parameter aus der 2D-Echokardiographie

n. m bedeutet nicht messbar, bzw. beim RVP, dass keine Regurgitation über der Trikuspidalklappe dargestellt werden konnte und somit kein rechtsventrikulärer Druck abgeschätzt werden konnte.

3.3 Vergleich der 3DE mit der MRT

Für die Analyse der Wertepaare aus der 3DE und der MRT wurden verschiedene statistische Analyseverfahren eingesetzt, um die Messmethoden zu vergleichen.

Zunächst wurden die direkten Differenzen der einzelnen Messwerte jedes Patienten errechnet und zu Mittelwerten zusammengefasst (siehe Tabelle 7). Dies diente der einfachen Veranschaulichung der durchschnittlichen Abweichung der Messwerte zwischen den verschiedenen Methoden.

Im Anschluss wurden die entsprechenden linearen Korrelationen berechnet und die jeweiligen Korrelationskoeffizienten nach Pearson für die Volumenindizes EDVi und ESVi sowie für die EF angegeben. Daraufhin wurden jeweils einzeln für die Volumenindizes (EDVi, ESVi) und die EF Bland-Altman-Analysen erstellt und ausgewertet. Die Berechnung der Übereinstimmungsgrenzen wird im Fall der EDVi exemplarisch erläutert und gilt für alle weiteren Bland-Altman-Analysen.

Zur Ermittlung der Übereinstimmungsgüte von Bewertungen wurden die Messwerte in eine nominale Skala umgewandelt, um die entsprechenden Kappa-Koeffizienten berechnen zu können. Dazu wurden die Messwerte anhand der jeweils gültigen Referenzwerte (s. o.) in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe bildete jeweils alle Patienten mit ,guten' Werten ab, die andere Gruppe beschrieb die Patienten mit ,schlechten' Werten (also unterhalb des jeweils gültigen Referenzwertes). Dies sollte die Möglichkeit der Erfassung von Patienten mit schlechten Werten veranschaulichen. Zuletzt wurden noch ICC berechnet, die ein Maß der Übereinstimmung für metrische Variablen darstellen.

	$3DE - MRT EDVi in ml/m^2$	3DE – MRT ESVi in ml/m ²	3DE – MRT EF in %
Pat. 1	-11,5	2,5	-11
Pat. 2	-24,5	-10,5	3
Pat. 3	-6,5	2,5	-11
Pat. 4	-33	-15	-4
Pat. 5	-15	-5,5	-5
Pat. 6	-37,5	-4	-11
Pat. 7	-21,5	-3,5	-9
Pat. 8	-36	-11,5	-7
Pat. 9	-54	-30	-2
Pat. 10	-22	0	-16
Pat. 11	-36,5	-17	-2
Pat. 12	-0,5	4	-6
Pat. 13	-48,5	-31,5	2
Pat. 14	-42	-12,5	-13
Pat. 15	-81,5	-33,5	-5
Pat. 16	-21,5	-9	-3
Pat. 17	-43	-17,5	-6
Pat. 18	-15	-8,5	-1
Pat. 19	1	22,5	-18
Pat. 20	-9,5	-10,5	5
Pat. 21	-23	-9,5	-3
Mittelwert (± SD)	-27,7 (± 9,7)	-9,4 (± 12,9)	-5,7 (± 5,9)

Tabelle 7: Differenzen zwischen 3DE- und MRT-Aufnahmen

Im Vergleich der Werte aus der 3DE in Bezug auf die direkten Differenzen der jeweiligen Messwerte zeigte sich eine durchschnittliche Unterschätzung des EDVi um 27,7 ml/m² sowie eine durchschnittliche Unterschätzung des ESVi um 9,4 ml/m² gegenüber der kardialen MRT. Weiter ergab sich ebenfalls eine durchschnittliche Unterschätzung der EF um ca. 5,7 Prozentpunkte.

3.3.1 Auswertung des enddiastolischen Volumens

Die Werte des enddiastolischen Volumens zeigten eine gute Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,783 (p < 0,001) zwischen den Daten aus der 3DE und der MRT (siehe Abbildung 5). Hier ließ sich eine Regressionsgleichung von y = 1,14x + 16,82 aufstellen. Durch die Bland-Altman-Analyse ergaben sich Übereinstimmungsgrenzen von -67,1 ml/m² und +11,7 ml/m² bei einer systematischen Unterschätzung des end-diastolischen Volumens von ca. 27,7 ml/m² (siehe Abbildung 6).



Abbildung 5: Streudiagramm mit Regressionsgerade EDVi

Für die Auswertung der Bland-Altman-Diagramme wurden mithilfe der Formel (d \pm 2*s), wenn d = der Mittelwert der Differenzen (3DE-MRT) und s die Standardabweichung der Differenzen ist, die Übereinstimmungsgrenzen, also das 95 % Konfidenzintervall des Mittelwertes berechnet.

$$d-2*s = -27,7-2*19,7 = -67,1$$
 und $d+2*s = -27,7+2*19,7 = 11,7$

Das bedeutet, dass der EDVi in der 3DE in 95 % der Fälle bis zu 67,1 ml/m² kleiner bzw. bis zu 11,7 ml/m² größer gemessen wurden als die MRT den EDVi bestimmt.



Abbildung 6: Bland-Altman-Plot für den EDVi aus 3DE und MRT mit Verzerrung. d = Mittelwert der EDVi-Differenzen (3DE-MRT) und Übereinstimmungsgrenzen $d \pm 2xs$, wobei s die Standardabweichung der Differenzen ist (s = 19,7).

3.3.2 Auswertung des endsystolischen Volumens

Für die Werte des endsystolischen Volumens konnte eine gute Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,759 (p < 0,001) zwischen den Daten aus der 3DE und der MRT hergestellt werden. Hier ließ sich eine Regressionsgleichung von y = 0,96x + 11,16 aufstellen (siehe Abbildung 7). Durch die Bland-Altman-Analyse ergaben sich Übereinstimmungsgrenzen von -35,2 ml/m² und +16,4 ml/m² bei einer systematischen Unterschätzung des endsystolischen Volumens von ca. 9,4 ml/m² (siehe Abbildung 8).

Das bedeutet, dass der ESVi in der 3DE in 95 % der Fälle bis zu 35,2 ml/m² kleiner bzw. bis zu 16,4 ml/m² größer gemessen wurde als die MRT den ESVi bestimmt.



Abbildung 7: Streudiagramm mit Regressionsgerade ESVi



Abbildung 8: Bland-Altman-Plot für den ESVi aus 3DE und MRT mit Verzerrung. d = Mittelwert der ESVi-Differenzen (3DE-MRT) und Übereinstimmungsgrenzen d \pm 2xs, wobei s die Standardabweichung der Differenzen ist (s = 12,9).

3.3.3 Auswertung der Ejektionsfraktion

Auch für die Werte der Ejektionsfraktion konnte eine gute Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,733 (p < 0,001) zwischen den Daten aus der 3DE und der MRT hergestellt werden. Hier ließ sich eine Regressionsgleichung von y = 0,83x + 13,76 aufstellen (siehe Abbildung 9). Durch die Bland-Altman-Analyse ergaben sich Übereinstimmungsgrenzen von -17,5 Prozentpunkten und +6,1 Prozentpunkten bei einer systematischen Unterschätzung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion von ca. 5,7 Prozentpunkte (siehe Abbildung 10).



Abbildung 9: Streudiagramm mit Regressionsgerade EF



Abbildung 10: Bland-Altman-Plot für die EF aus 3DE und MRT mit Verzerrung. d = Mittelwert der EF-Differenzen (3DE-MRT) und Übereinstimmungsgrenzen d \pm 2xs, wobei s die Standardabweichung der Differenzen ist (s = 5,9).

Das bedeutet, dass die EF-Werte aus der 3DE in 95 % der Fälle bis zu 17,5 Prozentpunkte kleiner bzw. bis zu 6,1 Prozentpunkte größer gemessen werden als die MRT die EF bestimmt.

3.3.4 Auswertung der Kappa-Koeffizienten

Zur statistischen Auswertung der Messmethoden mittels des Kappa-Koeffizienten wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Es wurde nur zwischen einer guten EF und einer schlechten EF unterschieden. Zur Ermittlung der Grenzwerte wurden die aktuellen Richtlinien herangezogen (Lang et al. 2015). Hier wird ein unterer Grenzwert von 45 % für die RVEF angegeben. Dieser wurde aus verschiedenen Studien zusammengetragen und gilt sowohl für die zweidimensionale Echokardiographie als auch für die 3DE. Zur Kategorisierung der MRT-Werte in gut bzw. schlecht wurden die aktuellen Leitlinien zur Auswertung von kardialen MRT-Aufnahmen herangezogen (Eitel et al. 2014).

	EF 3DE	TAPSE	RVP	Strain	Diameter	Diameter	Diameter
	vs.	vs.	vs.	vs.	Quer_basal	Quer_medial	längs
	EF MRT	EF MRT	EF MRT	EF MRT	vs. EF MRT	vs. EF MRT	vs. EF MRT
Карра-	0,40	-0,080	0,167	-0,049	0,294	0,25	-0,091
Koeffizient							

Hier zeigten sich nur schwache bis leichte Übereinstimmungen für die verschiedenen Variablen (siehe Tabelle 8). Die Kappa-Werte konnten nur durch Herabstufung der Daten in nominale Werte errechnet werden und bildeten somit nicht die Übereinstimmung der einzelnen Zahlenwerte ab, sondern lediglich die Unterscheidung zwischen einer guten und einer schlechten EF. Es sollte somit dargestellt werden, ob mit der neuen Methode (3DE) die grobe Einteilung in gute und schlechte EF abzubilden ist.

3.3.5 Auswertung des Intraclass Correlation Coefficient

Zur genaueren Analyse der Messwerte zwischen den Untersuchern und auch den Messmethoden wurde der *Intraclass Correlation Coefficient* (ICC) berechnet. Dieser bildet die Übereinstimmung von metrischen Variablen ab und zeigte bei der Interrater-Variabilität sehr gute Werte (siehe Tabelle 3, Seite 19), aufgrund derer für den Vergleich der Messmethoden Mittelwerte gebildet wurden. Hierbei zeigten sich ebenfalls sehr gute Übereinstimmungen zwischen den Werten aus der 3DE und der MRT (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: ICC Übereinstimmung 3DE vs. MRT

	EDVi 3DE vs. MRT	ESVi 3DE vs. MRT	EF 3DE vs. MRT
ICC	0,844	0,850	0,842
(95% Konfidenzintervall)	(0,616-0,937)	(0,630-0,939)	(0,611-0,936)

3.4 Vergleich der TAPSE mit der RVEF aus 3DE und MRT

Als weiteren geeigneten Parameter zur Abschätzung der rechtsventrikulären Funktion wird oftmals die TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*) bestimmt. Auch bei den Patienten, die in dieser Dissertation untersucht wurden, wurde die TAPSE während der Echokardiographie gemessen. Die Werte wurden in einer Korrelationsanalyse bezüglich der errechneten EF aus der MRT gegenübergestellt und verglichen. Darüber hinaus wurden Kappa-Koeffizienten berechnet, die bereits zuvor beschrieben wurden. Ziel der Bestimmung war es, die TAPSE als weiteren geeigneten Parameter zu definieren, um auf die rechtsventrikuläre Funktion schließen zu können, falls eine 3DE nicht möglich ist. Für die Werte der TAPSE aus der 2DE in Bezug auf die EF aus der MRT konnte eine moderate Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,448 (p = 0,042) hergestellt werden. Hier ließ sich eine Regressionsgleichung von y = 0,63x + 38,43 aufstellen (siehe Abbildung 11).



Abbildung 11: Streudiagramm mit Regressionsgerade TAPSE-EF

In Abbildung 12 sind alle 21 ausgewerteten Patienten aufgetragen. Zu jedem Patienten ist die EF aus der 3DE und der MRT dargestellt sowie die zugehörige TAPSE, die in der 2DE gemessen wurde. Die Grenzwerte sind jeweils als gestrichelte Linien dargestellt und dienen als Bezugswerte. In 47,6 % der Fälle lagen alle drei Messwerte oberhalb des Grenzwertes. Bei einem Patienten (4,8 %) lagen alle drei Messwerte unterhalb des Grenzwertes. Das heißt bei 52,4 % der Patienten stimmte die Tendenz innerhalb der drei Messverfahren dahingehend überein, dass die Werte jeweils auf der gleichen Seite der Grenzwerte lagen (siehe Abbildung 13). Betrachtet man hingegen die beiden Methoden zur Messung der EF, ergaben sich bei sechs Patienten (28,6 %) gleichgerichtete Werte unterhalb des Grenzwertes sowie bei 47,6 % gleichgerichtete Werte oberhalb des Grenzwertes. Insgesamt stimmten die beiden Messmethoden 3DE und MRT dementsprechend in 76,2 % der Fälle bezüglich der Zuordnung unter- bzw. oberhalb des jeweiligen Grenzwertes überein (siehe Abbildung 14). Dabei fällt ferner auf, dass es sieben Werte der EF gibt, die sich sehr nahe am entsprechenden Grenzwert befinden. Bezogen auf die Übereinstimmung der 3DE und der TAPSE liegen 71,4 % der Wertepaare auf der gleichen Seite des jeweiligen Grenzwertes (siehe Abbildung 15). In Bezug auf die MRT im Vergleich zur TAPSE sind es 57,1 % der Wertepaare, die auf der gleichen Seite des jeweiligen Grenzwertes liegen (siehe Abbildung 16).



Abbildung 12: Übersicht über alle 21 Patienten und deren jeweilige Werte für die EF aus der 3DE sowie MRT und die TAPSE aus der 2DE.

In gestrichelten Linien sind die jeweils gültigen Grenzwerte markiert.



Abbildung 13: Übereinstimmung der Tendenz der EF aller drei Messverfahren anhand der jeweiligen Grenzwerte



Abbildung 14: Tendenz der EF anhand der jeweiligen Grenzwerte in 3DE vs. MRT



Abbildung 15: Tendenz der EF im 3DE vs. TAPSE anhand der jeweiligen Grenzwerte



Abbildung 16: Tendenz der EF in der MRT vs. TAPSE anhand der jeweiligen Grenzwerte

4 Diskussion

Zur Verlaufsbeobachtung und Akutdiagnostik von kardiologischen Patienten wird die 2D-Echokardiographie schon lange als Goldstandard eingesetzt, um die kardiale Funktion zu beurteilen, dabei stand meist der linke Ventrikel im Vordergrund. Nun wird immer mehr auf den rechten Ventrikel fokussiert und versucht, geeignete Untersuchungsmethoden zur Erfassung der rechtsventrikulären Funktion in den klinischen Alltag zu implementieren.

Die Quantifizierung der rechtsventrikulären Funktionsparameter in der 3DE wurde im Rahmen dieser Dissertation im Vergleich zur kardialen MRT untersucht. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Anwendbarkeit der vorhandenen Hard- und Softwarekomponenten innerhalb der Abteilung für Pädiatrische Kardiologie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) gelegt. Die Software, die zur Volumetrie genutzt wurde, stellt einen interessanten Ansatz zur Visualisierung und Quantifizierung der RV-Funktion dar. Sie wurde allerdings speziell für diese Dissertation von der Firma Philips bereitgestellt und diente bislang nicht der Auswertung kardialer Bildgebung. Dennoch konnte die Übereinstimmung der Messmethoden mittels sehr guter Werte des Intraclass Correlation Coefficient für die Volumenindizes (EDVi 0,844; ESVi 0,850) sowie der EF (0,842) gezeigt werden.

Das ausgewählte Patientenkollektiv bildet ein breites Spektrum an typischen kardiologischen Erkrankungen in einer EMAH-Sprechstunde ab. Die angewandten Methoden zur statistischen Auswertung, vor allem der ICC, sind valide Instrumente, um das Maß der Übereinstimmung abzubilden und sogar besser für diese Art Vergleich zweier Messmethoden geeignet als reine Korrelationsanalysen, wie sie in vielen anderen Studien angewandt werden. Ferner zeigt die Anwendung der Softwarekomponente, die üblicherweise für die abdominelle Volumetrie von Raumforderungen eingesetzt wird, dass es zu den bislang kommerziell verfügbaren Programmen, die von vielen anderen Autoren zur Quantifizierung des RV genutzt wurden, durchaus gut anwendbare Alternativen gibt. Auch in diesem Zusammenhang sei erneut darauf hingewiesen, dass die manuelle Konturierung des Endokards, wie sie in dieser Dissertation angewendet wurde, gute bis sehr gute Übereinstimmungen im Vergleich zu den Ergebnissen der MRT Untersuchungen zeigte.

Im Vergleich zwischen 3DE und MRT in Bezug auf die zeitliche Komponente seitens der Segmentierung zeigte sich, dass die 3DE im Mittel 24 Minuten benötigte. Für die Segmentierung in der MRT wurden 26 Minuten im Mittel aufgebracht. Für die Auswertung der 3DE wurden neun Segmentierungen vorgenommen und bei der Auswertung aus der MRT wurden der RV und der LV segmentiert. Dadurch erhält man 2:36 Minuten für die Segmentierung des RV in der 3DE bzw. ca. 26 Minuten für die Segmentierung des RV in der MRT (vgl. Seite 19, Absatz 2 bezüglich des zeitlichen Anteils für den LV). Dies deckt sich in Bezug auf die 3DE-Segmentierung mit den Daten von Jenkins (2007), die 3:45 Minuten für sechs Ebenen im Vergleich zur vorliegenden Arbeit mit sieben Ebenen angeben. Jenkins sowie viele weitere Arbeitsgruppen benutzten allerdings für die Segmentierung der 3DE-Aufnahmen die semiautomatische Konturerkennung der Endokardgrenzen mit der Software der Firma TomTec (TomTec Imaging Systems GmbH,

Unterschleißheim). Aktuell gibt es noch keine Vorgaben für die manuelle Segmentierung der RV-Funktion. Es sollte in nachfolgenden Untersuchungen darauf geachtet werden, ein einheitliches Protokoll zur Auswertung der Messergebnisse für die 3DE einzuhalten.

Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigen gute Korrelationen in Bezug auf die EF sowie auf die Volumina des RV im Vergleich von 3DE und MRT. Dies konnte auch in vielen vorangegangenen Studien gezeigt werden (Fujimoto et al. 1998; Johnson et al. 2006; Medvedofsky et al. 2015). Jedoch schließen diese Kollegen oft durch gute Korrelationen auch auf gute Übereinstimmung. Ein guter Korrelationskoeffizient zeigt einen positiven linearen Zusammenhang zwischen zwei Messwerten und nicht die Übereinstimmung der einzelnen Messwerte. Für das Maß der Übereinstimmung sollte vielmehr der ICC berechnet werden, der eine valide statistische Methode abbildet. Dieser zeigte in der vorliegenden Dissertation sehr gute Übereinstimmungen, ist jedoch unterrepräsentiert in den Arbeiten der anderen Forschungsgruppen, nur wenige nutzten diese Analysemethode ebenfalls (Kim et al. 2015). Die Diskrepanz der sehr guten Werte für die Volumina und die weniger guten Werte für die EF lässt sich mit der Addition der Ungenauigkeiten der Volumina erklären, die schließlich zu den schlechteren Übereinstimmungswerten bei der EF beitrug.

Bland-Altman-Analysen hingegen beschreiben die Übereinstimmungsgüte besonders genau. Die berechneten Werte zeigen ein großes 95 % -Konfidenzintervall speziell bei den Werten der EDVi und bilden eine systematische Unterschätzung der Volumina und der EF ab. Dies wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen ebenfalls beschrieben und passt somit ins Bild der Unterschätzung der RV-Funktionsparameter in der 3DE im Vergleich zur MRT (Jenkins et al. 2007; Leibundgut et al. 2010; Bell et al. 2013). Eine Meta-Analyse aus

dem Jahr 2010 stellte darüber hinaus fest, dass die Volumina deutlicher von der 3DE unterschätzt werden, wenn die Werte für EDVi und ESVi größer sind (Shimada et al. 2010). Diese Unterschätzung der Volumina des RV in der 3DE konnten auch bei Untersuchungen bezüglich der LV-Volumetrie im Vergleich der 3DE und der MRT festgestellt werden. Dort wird vermutet, dass die begrenzte räumliche Aufnahmequalität zur Fehleinschätzung der Endokardkonturen und damit zu dem Fehler bei der Volumetrie führt. Weiter wird die unvollständige Darstellung der Ventrikelspitze als Fehlerquelle angeführt (Bartel und Müller 2010). Diese Einschränkungen könnten auch auf die Quantifizierung des RV zutreffen und die Unterschätzung der Volumina zumindest teilweise erklären.

Ein weiteres Verfahren zur Berechnung der Übereinstimmung stellt der Kappa-Koeffizient dar, der jedoch nur für nominalskalierte Daten berechnet werden kann. Daher bildet dieser nicht die direkte Übereinstimmung der metrischen Messwertepaare ab, sondern lediglich die Möglichkeit der Gruppierung der Patienten in den jeweiligen Kategorien anhand der gültigen Grenzwerte in gut und schlecht. Im Rahmen dieser Dissertation konnten am untersuchten Patientenkollektiv keine guten kategorialen Übereinstimmungen mit der RVEF gezeigt werden.

Im Folgenden soll erneut auf die Wertigkeit der RVEF eingegangen werden. Viele Autoren sehen die RVEF als geeigneten Parameter für die rechtsventrikuläre Globalfunktion. Auch in der klinischen Arbeit spielt die EF nicht nur bei der Beurteilung der LV-Funktion eine herausragende Rolle. Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2015 stellt jedoch heraus, dass die RVEF durch die 3DE gemessen die systolische Funktion des RV überschätzt, vor allem in Situationen mit gesteigerter Vorlast, beispielsweise einer schweren Trikuspidalinsuffizienz oder bei großen Vorhofseptumdefekten. Bei diesen Krankheitsbildern ist die "wahre" Kontraktilität des RV häufig schlechter als die RVEF suggeriert. Weiter kann die Qualität der 3DE-Aufnahmen des RV durch septale Bewegungen, schlechte Schallfenster und Herzrhythmusstörungen erschwert werden. Daher muss die Frage gestellt werden, ob die RVEF aus der 3DE tatsächlich der geeignete Standardwert für die systolische RV-Funktion ist. Anderseits stellen Portney und Rudski (2015) fest, dass die RVEF den Auswurf des RV – als den entscheidenden Faktor der Organperfusion – ausgezeichnet abbildet.

Bei der Untersuchung der weiteren Parameter aus der 2DE konnte keiner durch die Kappa-Koeffizienten als geeignet eingestuft werden, die rechtsventrikuläre Funktion abzubilden, falls eine 3DE nicht möglich ist. Dies widerspricht gerade in Bezug auf die TAPSE den Untersuchungsergebnissen von Forfia (2006), die die TAPSE in Bezug auf das Überleben bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie untersuchten und die TAPSE zusammenfassend als "stabilen" – also geeigneten – Parameter für die RV Funktion beschreiben. Auch 2010 und 2015 wird diese Einschätzung noch in den jeweils aktuellen Leitlinien der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie (Rudski et al. 2010; Lang et al. 2015) bestätigt und die TAPSE als ein geeigneter Parameter, um die globale Funktion des RV abzubilden, dargestellt. Dutta und Aronow (2017) beschrieben die Limitationen der TAPSE ausführlich und fassen zusammen, dass die TAPSE nur ein kleines Segment der RV-Wand abbildet und somit bei Patienten mit regionalen Wandbewegungsstörungen irreführend sein kann. Ferner wusste man bereits, dass die TAPSE zumindest postoperativ nach kardiochirurgischen Eingriffen nicht länger geeignet ist, die RV-Funktion einzuschätzen (DiLorenzo et al. 2015). Maffessanti (2012) zeigte sogar, dass die postoperative TAPSE signifikant schlechter war als präoperativ. Die 3DE-RVEF konnte jedoch im Vergleich vor und nach der Operation gleichermaßen erfolgreich ausgewertet werden

Bei vielen der aktuellen Studien, die sich mit der Quantifizierung des RV befassen und dabei die 3DE mit der MRT vergleichen, wurde mit großer Übereinstimmung festgestellt, dass die Volumina in der 3DE unterschätzt werden. Auch in dieser Dissertation konnte diese Beobachtung gemacht werden. Jedoch muss kritisch hinterfragt werden, ob die Annahme, dass die Volumina aus den beiden Untersuchungsmethoden tatsächlich zu 100 % übereinstimmen sollen, überhaupt sinnvoll ist.

Betrachtet man die LV-Diagnostik, ist die Echokardiographie seit langem der Goldstandard in der Quantifizierung. Vergleicht man beispielsweise die Grenzwerte für die LVEF so zeigt sich, dass man einen reinen Zahlenwert für die Ejektionsfraktion aus der 3DE und der MRT nicht vergleichen kann, da z. B. ein Wert von 53 % im 3DE als ,gut' in der MRT allerdings als ,schlecht' bezeichnet wird (siehe Tabelle 10). Bartel und Müller bezeichnen die beschränkte räumliche Auflösung und die fehlerhafte Darstellung der Ventrikelspitze im 3DE als Fehlerquellen (Bartel und Müller 2010).

	31	ЭE	MRT	
	Männer	Frauen	Männer*	Frauen*
LVEDVi in ml/m ²	31- <u>67</u>	26- <u>58</u>	68- <u>112</u>	62- <u>98</u>
LVESVi in ml/m ²	9- 29	8- 24	16- <u>44</u>	13- <u>37</u>
LVEF in %	<u>49</u> -73	<u>52</u> -72	<u>57</u> -77	<u>57</u> -81

Tabelle 10: Aktuelle Referenzwerte für die linksventrikuläre Funktion im Vergleich 3DE und MRT

nach Lang et al. 2015 (3DE) bzw. Eitel et al. 2014 (MRT) Grenzwerte unterstrichen

* hier wurden die Referenzwerte für Männer und Frauen zwischen 18-35 Jahren verwendet

Auch bei Betrachtung der Grenzwert-Tabellen für die Auswertung des RV in Bezug auf die Volumina und die EF lassen sich sofort die Parallelen erkennen. Tabelle 11 zeigt genau diese Diskrepanz zwischen den Grenzwerten auch für die RV-Funktion im Vergleich der Methoden 3DE und MRT anhand der aktuell gültigen Referenzwert-Tabellen. Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigen ebenfalls, dass die Daten für die RV-Volumina und die EF unterhalb der absoluten Zahlenwerte aus der MRT liegen. Abbildung 12 zeigt eine Übersicht über alle Patienten in Bezug auf die EF gemessen in der 3DE und der MRT sowie die TAPSE aus der 2DE. Dieses Diagramm verdeutlicht, dass bei 76,2 % der Patienten eine korrekte Aussage getroffen werden konnte, ob die EF ober- bzw. unterhalb des Grenzwertes liegt. Darüber hinaus zeigt sich, dass es sieben Werte der EF gibt, die sich äußerst nahe am entsprechenden Grenzwert bewegen und damit in Bezug auf die Einordnung fehleranfällig erscheinen. Falls die Grenzwerte in den kommenden Jahren weiter angepasst werden, könnten sich auch im untersuchten Patientenkollektiv einige Zuordnungen zugunsten der "besseren" Übereinstimmung verschieben und die Anzahl der "richtig" zugeordneten EF-Werte weiter steigen.

Anhand dieser Differenzen zwischen den Referenzwerten und somit auch den Grenzwerten für die verschiedenen Messmethoden stellt sich die Frage, ob die Herangehensweise, die exakten Werte zu replizieren, überhaupt ein sinnvoller Weg ist. Es könnte sinnvoller sein, einen gewissen "Ausgleichsfaktor" zu finden, mit dem man die 3DE-Werte multipliziert, um diese mit den entsprechenden Zahlenwerten aus der MRT vergleichen zu können.

	3DE		MRT	MRT		
	Männer	Frauen	Männer*	Frauen*		
RVEDVi in ml/m ²	35- <u>87</u>	32- <u>74</u>	74- <u>134</u>	67- <u>111</u>		
RVESVi in ml/m ²	10- <u>44</u>	8- <u>36</u>	26- <u>62</u>	25- 45		
RVEF in %	<4	<u>15</u>	<u>47</u> -67	<u>55</u> -67		

Tabelle 11: Aktuelle Referenzwerte für die rechtsventrikuläre Funktion im Vergleich 3DE und MRT

nach Lang et al. 2015 (3DE) bzw. Eitel et al. 2014 (MRT) Grenzwerte unterstrichen

* hier wurden die Referenzwerte für Männer und Frauen zwischen 18-35 Jahren verwendet

Limitationen

Als Limitation muss die geringe Patientenzahl, die schlussendlich ausgewertet werden konnte, gesehen werden. Daher ist die repräsentative Übertragbarkeit der Ergebnisse auf ein umfangreicheres Patientenkollektiv nur eingeschränkt möglich. Im Rahmen dieser Dissertation mussten 30 % der geeigneten Patienten für die Untersuchung durch schlechte Aufnahmequalität der 3DE-Aufnahmen ausgeschlossenen werden. Dieser Aspekt ließe sich zum Beispiel durch standardisierte Aufnahmeprotokolle optimieren.

Die Tatsache, dass die Berechnung der KOF in den beiden Untersuchungsmethoden mittels unterschiedlicher Formeln vorgenommen wurde, (in der 3DE nach Mosteller und in der MRT nach Du'Bois (Mosteller 1987; Du Bois und Du Bois 1989)) kann ebenfalls kritisch betrachtet werden. Jedoch zeigte sich anhand des Vergleiches der Mittelwerte (\pm SD) retrospektiv, dass sich die verschiedenen KOF-Formeln bei dem ausgewerteten Patientenkollektiv nicht signifikant unterschieden. Es zeigten sich 1,82 m² (\pm 0,23) für die KOF nach Mosteller und 1,82 m² (\pm 0,22) für die KOF nach Du'Bois. Dazu wurde ein ICC (95 % KI) von 0,999 (0,997 - 1,000) berechnet, der eine sehr gute Übereinstimmung der Werte anzeigte. In den aktuellen Leitlinien der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie wird ebenfalls die KOF-Formel nach Mosteller für die Umrechnung der Volumina aus der 3DE benutzt (Lang et al. 2015). Somit kann man die statistische Auswertung als valide betrachten, sollte aber in folgenden Studien darauf Rücksicht nehmen und die gleiche KOF-Formel für beide Messmethoden verwenden. Weiter wurde in dieser Dissertation, anders als in vielen anderen aktuellen Arbeiten (Grapsa et al. 2010; van der Zwaan et al. 2010), auf eine semiautomatische Konturerkennung der Endokardgrenzen des RV verzichtet. Die manuelle Detektion der Endokardgrenzen wurde in vorangegangenen Studien allerdings mit guten Werten für die Übereinstimmung der Messwerte aus den beiden Verfahren 3DE und MRT belegt (Gopal et al. 2007; Khoo et al. 2009).

Die Volumetrie in der 3DE ist erheblich von der Erfahrung der Untersucher abhängig. Daten aus dem Jahr 2012 belegen, dass erst nach 120 3DE-Auswertungen brauchbare Übereinstimmungen mit den Auswertungen eines erfahrenen Untersuchers zu erwarten sind (Afilalo et al. 2012). Auch diese Limitation sollte bei der Bewertung von Messwertwiederholungen in dieser Dissertation berücksichtigt werden.

Fazit

Die Quantifizierung der rechtventrikulären Funktionsparameter mittels 3DE stellt noch immer eine große Herausforderung dar. Diverse Methoden werden derzeit erprobt, wieder verworfen oder verfeinert. Der Ansatz, die Volumina auf einer externen Workstation auszuwerten, ist weit verbreitet. Die semiautomatische Konturerkennung scheint dabei der manuellen, wie sie in dieser Dissertation Verwendung fand, überlegen zu sein. Die Übereinstimmung mit den Messwerten aus den MRT-Untersuchungen war teilweise ausgezeichnet und zeigt, dass die 3DE durchaus in der Lage ist valide Daten für die Auswertung der rechtsventrikulären Funktionsparameter zu generieren.

Dennoch lässt sich festhalten, dass die angewandte Methode weiter verbessert werden muss. Dafür wäre innerhalb der *Q-Lab*-Software eine weitere longitudinale Ebene zur Korrektur der Endokardkonturen sinnvoll. Die korrekte Abgrenzung des rechtsventrikulären Endokards konnte in einigen Auswertungen nicht eindeutig vorgenommen werden.

Darüber hinaus bedarf es weiterer Studien zur Erstellung neuer valider Referenzwerte für die rechtsventrikuläre Quantifizierung in der 3DE, die aus deutlich größeren Kollektiven gesunder Probanden bestehen sollten.

Im Vergleich der Messmethoden zeichnet sich die 3DE durch einen kostengünstigen Einsatz, die Möglichkeit der bettseitigen Anwendung sowie nützliche Mobilität aus, da keine Großgeräte erforderlich sind. In nachfolgenden Studien sollte ebenfalls die "Grenzwert-Problematik" näher beleuchtet und versucht werden einen gängigen Korrekturfaktor für die Werte aus der 3DE zu finden, um diese besser methodenübergreifend mit der MRT vergleichbar zu machen.

Letztendlich lässt sich festhalten, dass die 3DE nicht die neue alleinige Technik der Quantifizierung des RV darstellt, sondern vielmehr als eine Erweiterung zur 2DE gesehen werden muss. Nur in Kombination kann die RV-Funktion sicher und multimodal valide quantifiziert werden.

Als Ausblick bezüglich der klinischen Anwendbarkeit, gibt es für die 3DE sinnvolle Bereiche zum Beispiel in der Nachsorge komplexer angeborener Herzfehler. An der UMG wird im Rahmen des Nachsorgeprogrammes der EMAH-Sprechstunde beispielsweise alle fünf Jahre eine MRT des Herzens durchgeführt, um Veränderungen festzustellen und gegebenenfalls therapeutische Interventionen durchführen zu können. Wenn nun regelmäßig parallel zu der MRT eine 3DE durchgeführt würde, könnte man zunächst die Aufnahmequalität im Sinne der ausreichenden Untersuchbarkeit des Patienten individuell abbilden. Im weiteren Verlauf könnte die Übereinstimmung der Werte der RV-Quantifizierung zwischen der MRT und der 3DE verglichen und bei guter Übereinstimmung die 3DE zukünftig als regelmäßige Verlaufsuntersuchung genutzt werden. Dies würde zu einer Entlastung der radiologischen Abteilungen bezüglich der Auslastung, der aktuell hochgradig gefragten MRT-Technik, führen und könnte ebenfalls bei akuten Verschlechterungen eines Patienten als schnelle, verfügbare und mobile Untersuchungstechnik eingesetzt werden.

5 Zusammenfassung

Die echokardiographische Bestimmung der rechtsventrikulären Funktion ist aufgrund der komplexen Anatomie des rechten Ventrikels schwierig und wenig etabliert. Aktuell muss eine lange, teure und mit Kontraindikationen behaftete MRT-Untersuchung geplant und durchlaufen werden. Zurzeit gibt es leider keine etablierten alternativen Methoden, um die rechtsventrikuläre Funktion quantitativ zu beurteilen.

Eine neue Methode stellt die 3D-Echokardiographie dar. Sie ermöglicht eine unmittelbare Beurteilung der qualitativen RV-Funktion sowie darüber hinaus eine Möglichkeit der Quantifizierung des RV. Es wurden von 21 Patienten 3D-Komplettvolumen-Aufnahmen erstellt und die Volumenindizes (EDVi, ESVi) mittels manueller Konturerkennung offline bestimmt. Die RVEF wurde aus diesen berechnet. Dabei wurden die korrespondierenden MRT-Werte patientenbezogen als Vergleichsparameter herangezogen.

Nach der Auswertung der Daten konnte festgestellt werden, dass sich die Korrelationen (für EDVi r = 0,783 p < 0,001; ESVi r = 0,759 p > 0,001; EF r = 0,733 p < 0,001) sowie die Übereinstimmung mit den Werten der MRT gut bis sehr gut darstellten (ICC (95 % KI) EDVi 0,844 (0,616-0,937); ESVi 0,850 (0,630-0,939); EF 0,842 (0,611-0,936)). Eine Untersuchung der Interrater Variabilität erbrachte ebenfalls gute Ergebnisse der Übereinstimmung (ICC (95 % KI) EDVi 0,864 (0,666-0,945); ESVi 0,941 (0,854-0,976); EF 0,710 (0,286-0,883)). Jedoch wurden die RV-Volumenindizes (EDVi, ESVi) sowie die EF im Vergleich mit den entsprechenden Werten in der MRT systematisch unterschätzt (3DE vs. MRT Mittelwerte in ml/m² bzw. % (± SD) EDVi 76 (± 21,5) vs. 103,7 (± 31,4); ESVi 41,1 (± 15,6) vs. 50,6 (± 19,7); EF 46,6 (± 7,5) vs. 52 (± 8,5)). Weiter konnte kein geeigneter Parameter aus der konventionellen 2D-Echokardiographie (TAPSE, RVP, RV-Strain, RV-Diameter quer und längs) gefunden werden, um die RV-Funktion valide abzubilden.

Die Auswertung mittels der vorhandenen Softwarekomponenten ist abschließend als machbar zu bewerten. Dennoch gibt es diverse Möglichkeiten zur Optimierung des Verfahrens, die weiter untersucht werden müssen. Die 3DE ist ein zukunftsträchtiges Verfahren zur Quantifizierung der rechtsventrikulären Funktion und wird vermutlich bereits in einigen Jahren zum neuen Standard in der kardiologischen Diagnostik von Patienten mit komplex-angeborenen Herzfehlern gehören.

6 Anhang

Tabelle A1: Vollständige Diagnosen der Patienten

Pat. 1	Z. n. ISTA-Korrektur + Subclavia-Patchplastik 1990; bikuspide AK
Pat. 2	Komb. AK-Vitium, geringe AI, geringe AS; biskuspide AK; Aorta asc. Aneurysma
Pat. 3	Komb. AK-Vitium, mittelgradige AS, geringgradige AI; Ektasie AoWurzel
Pat. 4	Fallot'sche Tetralogie; Z. n. Korrektur-OP 1995; geringgradige PI
Pat. 5	Pulmonalatresie mit VSD; Z. n. zentralem aorto-pulmonalem Shunt 1995; geringe TI
Pat. 6	ASD Sekundum-Typ Prae-OP
Pat. 7	Z. n. ISTA-Resektion 1991; bikuspide AK geringes komb. Vitium; geringe MI
Pat. 8	Z. n. ISTA-Korrektur 1992; geringgradige komb. AK-Vitium; Asthma bronchiale
Pat. 9	Fallot'sche Tetralogie; Z. n. Korrektur-OP 1979; komb. mittelgradiges PK-Vitium mit eingeschränkter RV-Funktion
Pat. 10	ISTA; bikuspide AK
Pat. 11	komb. PK-Vitium, Z. n. Korrektur-OP 1996; geringgradige ISTA
Pat. 12	Z. n. Verschluss Coronarfistel 1992; mittelgradige AI; Koronare-1-Gefäßerkrankung
Pat. 13	Z. n. Implantation Melody-Klappe 2013; Z. n. Kommissurotomie AK bei hochgradiger AS 1993; Z. n. Ross-OP 1997
Pat. 14	Z. n. Kommissurotomie und Septummyektomie nach Morrow, mit Aorta asc. Patchplastik 1993; Z. n. Ross-OP mit Homograft-Implantation 1997
Pat. 15	Oberer Sinus-venosus-Defekt mit hämodynamisch relevanter Lungenvenenfehlmündung
Pat. 16	Keine kardialen Vorerkrankungen
Pat. 17	Partielle Lungenvenenfehlmündung in obere Hohlvene; PFO
Pat. 18	Fallotsche Tetralogie; Z. n. Korrektur-OP 1977; PK Ersatz mittels Homograft 2013
Pat. 19	D-TGA; Z. n. Vorhofumkehr-OP nach Mustard 1982
Pat. 20	D-TGA mit Z. n. arterieller Switch-OP mit Verschluss des Ventrikelseptumdefekts 9/81
Pat. 21	Bikuspide Aortenklappe mit leichtgradiger Insuffizienz

7 Literaturverzeichnis

- Afilalo J, Grapsa J, Durighel G, ORegan D, Dawson D, Levine RA, Nihoyannopoulos P (2012): Learning curve for quantification of right ventricular size and systolic function in pulmonary arterial hypertension: comparison of cardiac magnetic resonance and three-dimensional echocardiography. J Cardiovasc Magn Reson <u>14</u>, P81
- Bartel T, Müller S (2010): Die Entwicklung der 3D-Echokardiographie Stellenwert in der kardiologischen Diagnostik. J Für Kardiologie - Austrian J Cardiol <u>17</u>, 147–152
- Bell A, Rawlins D, Bellsham-Revell H, Miller O, Razavi R, Simpson J (2013): Assessment of right ventricular volumes in hypoplastic left heart syndrome by real-time three-dimensional echocardiography: Comparison with cardiac magnetic resonance imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging <u>15</u>
- Bland J, Altman Douglas G (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet <u>327</u>, 307–310
- Bonello B, Kilner PJ (2012): Review of the role of cardiovascular magnetic resonance in congenital heart disease, with a focus on right ventricle assessment. Archives of cardiovascular diseases Vol. <u>105</u> N° 11, 605-613
- Buck T, Franke A, Monaghan MJ: 3D-Echocardiography. Springer Verlag, Berlin 2009
- Dandel M, Hetzer R (2016): Echocardiographic assessment of the right ventricle: Impact of the distinctly load dependency of its size, geometry and performance. Int J Cardiol <u>221</u>, 1132–1142
- Davidson AJ (2011): Anesthesia and neurotoxicity to the developing brain: the clinical relevance. Paediatr Anaesth <u>21</u>, 716–721
- Davlouros PA (2006): The right ventricle in congenital heart disease. Heart <u>92</u>, i27-i38
- DiLorenzo MP, Bhatt SM, Mercer-Rosa L (2015): How best to assess right ventricular function by echocardiography. Cardiol Young <u>25</u>, 1473–1481
- Du Bois D, Du Bois EF (1989): A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutr Burbank Los Angel Cty Calif <u>5</u>, 303–311; discussion 312-313
- Dutta T, Aronow WS (2017): Echocardiographic evaluation of the right ventricle: Clinical implications. Clin Cardiol <u>40</u>, 542-548
- Eitel I, Thiele H, Schulz-Menger J. (2015): Kardiale Magnetresonanztomographie, Pocket Guide. Leitlinie der DGK http://leitlinien.dgk.org/2015/pocket-guide-der-ag21-kardialemagnetresonanztomographie/; Zugriff am 17.02.2017
- Endo Y, Maddukuri PV, Vieira MLC, Pandian NG, Patel AR (2006): Quantification of right ventricular volumes and function by real time three-dimensional echocardiographic longitudinal axial plane method: validation in the clinical setting. Echocardiogr Mt Kisco N <u>23</u>, 853–859

- Flachskampf FA, Angermann CE (Hrsg.): Praxis der Echokardiographie: das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik; 80 Tabellen; [inklusive DVD]. 2., komplett überarb. und erw. Auflage; Thieme, Stuttgart 2007
- Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Wilder RT, Voigt RG, Olson MD, Sprung J, Weaver AL, Schroeder DR, Warner DO (2011): Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. Pediatrics <u>128</u>, e1053–e1061
- Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Housten-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamera E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP et al. (2006): Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med <u>174</u>, 1034–1041
- Fujimoto S, Mizuno R, Nakagawa Y, Dohi K, Nakano H (1998): Estimation of the right ventricular volume and ejection fraction by transthoracic three-dimensional echocardiography. A validation study using magnetic resonance imaging. Int J Card Imaging <u>14</u>, 385–390
- Gopal AS, Chukwu EO, Iwuchukwu CJ, Katz AS, Toole RS, Schapiro W, Reichek N (2007): normal values of right ventricular size and function by real-time 3-dimensional echocardiography: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. J Am Soc Echocardiogr <u>20</u>, 445–455
- Grapsa J, O'Regan DP, Pavlopoulos H, Durighel G, Dawson D, Nihoyannopoulos P (2010): Right ventricular remodelling in pulmonary arterial hypertension with three-dimensional echocardiography: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol <u>11</u>, 64–73
- Grewal J, Majdalany D, Syed I, Pellikka P, Warnes CA (2010): Three-dimensional echocardiographic assessment of right ventricular volume and function in adult patients with congenital heart disease: comparison with magnetic resonance imaging. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr <u>23</u>, 127–133
- Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S (2007a): Der Kappa-Koeffizient. DMW Dtsch Med Wochenschr <u>132</u>, e65–e68
- Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S (2007b): Vergleich von Messmethoden. DMW Dtsch Med Wochenschr <u>132</u>, e69–e73
- Haneder S, Kucharczyk W, Schoenberg SO, Michaely HJ (2015): Safety of magnetic resonance contrast media: a review with special focus on nephrogenic systemic fibrosis. Top Magn Reson Imaging TMRI <u>24</u>, 57–65
- Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Hendel RC, Carr JC, Gerstad NA, Gillam LD, Hodgson JMcB, Kim RJ et al. (2006): ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 Appropriateness Criteria for Cardiac Computed Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging*: A Report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. J Am Coll Cardiol <u>48</u>, 1475–1497

- Hombach V: Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Kursbuch und Repetitorium; mit 15 Tabellen. Schattauer Verlag, Stuttgart 2006
- Horton KD, Meece RW, Hill JC (2009): Assessment of the right ventricle by echocardiography: a primer for cardiac sonographers. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr <u>22</u>, 776–792; quiz 861–862
- Jenkins C, Chan J, Bricknell K, Strudwick M, Marwick TH (2007): Reproducibility of right ventricular volumes and ejection fraction using real-time three-dimensional echocardiography: comparison with cardiac MRI. CHEST J <u>131</u>, 1844–1851
- Jiang L, Siu SC, Handschumacher MD, Luis Guererro J, Vazquez de Prada JA, King ME, Picard MH, Weyman AE, Levine RA (1994): Three-dimensional echocardiography. In vivo validation for right ventricular volume and function. Circulation <u>89</u>, 2342–2350
- Johnson T, Hoch M, Huber A, Römer U, Reiser M, Schönberg S, Netz H (2006): Quantifizierung der rechtsventrikulären Funktion bei angeborenen Herzfehlern: Korrelation von 3D-Echokardiographie und MRT als sich ergänzende Methoden. RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr <u>178</u>, 1014–1021
- Kagan A (1952): Dynamic responses of the right ventricle following extensive damage by cauterization. Circulation <u>5</u>, 816–823
- Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM (1984): Assessment of right ventricular function using twodimensional echocardiography. Am Heart J <u>107</u>, 526–531
- Khoo NS, Young A, Occleshaw C, Cowan B, Zeng ISL, Gentles TL (2009): Assessments of right ventricular volume and function using three-dimensional echocardiography in older children and adults with congenital heart disease: comparison with cardiac magnetic resonance imaging.
 J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr <u>22</u>, 1279–1288
- Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD (2010): Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. Eur Heart J <u>31</u>, 794–805
- Kim J, Cohen SB, Atalay MK, Maslow AD, Poppas A (2015): Quantitative assessment of right ventricular volumes and ejection fraction in patients with left ventricular systolic dysfunction by real time three-dimensional echocardiography versus cardiac magnetic resonance imaging. Echocardiogr Mt Kisco N <u>32</u>, 805–812
- Kjaergaard J, Petersen CL, Kjaer A, Schaadt BK, Oh JK, Hassager C (2006): Evaluation of right ventricular volume and function by 2D and 3D echocardiography compared to MRI. Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol <u>7</u>, 430–438
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T et al. (2015): Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr <u>28</u>, 1-39.e14
- Leibundgut G, Rohner A, Grize L, Bernheim A, Kessel-Schaefer A, Bremerich J, Zellweger M, Buser P, Handke M (2010): Dynamic assessment of right ventricular volumes and function by

real-time three-dimensional echocardiography: a comparison study with magnetic resonance imaging in 100 adult patients. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr <u>23</u>, 116–126

- Louie EK, Bieniarz T, Moore AM, Levitsky S (1990): Reduced atrial contribution to left ventricular filling in patients with severe tricuspid regurgitation after tricuspid valvulectomy: A Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol <u>16</u>, 1617–1624
- Maffessanti F, Gripari P, Tamborini G, Muratori M, Fusini L, Alamanni F, Zanobini M, Fiorentini C, Caiani EG, Pepi M (2012): Evaluation of right ventricular systolic function after mitral valve repair: A two-dimensional doppler, speckle-tracking, and three-dimensional echocardiographic study. J Am Soc Echocardiogr <u>25</u>, 701–708
- Medvedofsky D, Addetia K, Patel AR, Sedlmeier A, Baumann R, Mor-Avi V, Lang RM (2015): Novel approach to three-dimensional echocardiographic quantification of right ventricular volumes and function from focused views. J Am Soc Echocardiogr <u>28</u>, 1222–1231
- Mosteller RD (1987): Simplified calculation of body-surface area. N Engl J Med 317, 1098
- Park J-B, Lee S-P, Lee J-H, Yoon YE, Park E-A, Kim H-K, Lee W, Kim Y-J, Cho G-Y, Sohn D-W (2016): Quantification of right ventricular volume and function using single-beat threedimensional echocardiography: A validation study with cardiac magnetic resonance. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J <u>37</u>, 2129–2200
- Portnoy SG, Rudski LG (2015): Echocardiographic evaluation of the right ventricle: a 2014 perspective. Curr Cardiol Rep <u>17</u>, 21
- Rebergen SA, Roos A de (2000): Congenital heart disease. Evaluation of anatomy and function by MRI. Herz <u>25</u>, 365–383
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB (2010): Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 23, 685–713
- Ryan T, Petrovic O, Dillon JC, Feigenbaum H, Conley MJ, Armstrong WF (1985): An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. J Am Coll Cardiol <u>5</u>, 918–924
- Schneider M, Binder T (2018): Echocardiographic evaluation of the right heart. Wien Klin Wochenschr <u>130</u>, 413–420
- Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense H-W (2011): Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany. Clin Res Cardiol <u>100</u>, 1111–1117

- Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ, Shiota T (2010): Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: A meta-analysis study. J Am Soc Echocardiogr <u>23</u>, 943–953
- Tamborini G, Brusoni D, Torres Molina JE, Galli CA, Maltagliati A, Muratori M, Susini F, Colombo C, Maffessanti F, Pepi M (2008): Feasibility of a new generation three-dimensional echocardiography for right ventricular volumetric and functional measurements. Am J Cardiol <u>102</u>, 499–505
- van der Zwaan HB, Helbing WA, McGhie JS, Geleijnse ML, Luijnenburg SE, Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ (2010): Clinical value of real-time three-dimensional echocardiography for right ventricular quantification in congenital heart disease: validation with cardiac magnetic resonance imaging. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr <u>23</u>, 134–140
- Vonk Noordegraaf A, Haddad F, Bogaard HJ, Hassoun PM (2015): Noninvasive imaging in the assessment of the cardiopulmonary vascular unit. Circulation <u>131</u>, 899–913
- Wollschlager H, Zeiher AM, Klein H, Kasper W, Wollschlager S, Geibel A, Just H: Transesophageal echo computer tomography: a new method for dynamic 3-D imaging of the heart (echo-CT). In: [1989] Proceedings. Computers in Cardiology. 1989, 39

Danksagung

Ich möchte mich mit den folgenden Zeilen bei meinen Förderern, Unterstützern und Mentoren bedanken.

In erster Linie gilt meine tiefe Dankbarkeit und Demut meiner Doktormutter und Betreuerin Prof. Dr. med. Claudia Dellas, die mich freundlich als Doktorand angenommen und mit mir ein Thema erarbeitet hat, welches ich mit Faszination, Wissbegierde und Freude bearbeiten konnte. Im weiteren Verlauf hat sie meine vielen Nachfragen jederzeit mit Geduld und Ausdauer beantwortet und mich im Rahmen der Recherche, der konzeptionellen Arbeit, der Datenerhebung und -auswertung sowie der Anfertigung der Dissertation unheimlich hilfreich und ausdauernd unterstützt. Die Erreichbarkeit und schnellen Antworten haben wegweisend zum Gelingen des Projektes und meiner Fertigstellung der Dissertation beigetragen.

Darüber hinaus gilt mein Dank Dr. med. Michael Steinmetz (Abteilung für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin), der für unser Projekt die Auswertungen der MRT-Aufnahmen übernahm bzw. ärztlich betreute. Er gab mir Gelegenheit bei MRT-Untersuchungen anwesend zu sein, um die Abläufe zu studieren und einen Einblick in die Untersuchungssituation zu gewinnen.

Dem Institut für medizinische Statistik der UMG danke ich für die Hilfestellung bei der Anfertigung der statistischen Auswertung im Rahmen der offenen Sprechstunde.

Weiter gilt mein ausgesprochen großer Dank den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung der kinderkardiologischen Leitstelle und der EMAH-Ambulanz der UMG, die mich tatkräftig und jederzeit hilfsbereit dabei unterstützt haben, Zugang zu Räumlichkeiten oder Akteneinsichten zu erhalten.

Der Firma Philips danke ich für die Bereitstellung einer Demolizenz der verwendeten Software, die bereitwillig verlängert wurde, als die Auswertung noch weiter voranschreiten sollte. Darüber hinaus bestand reger Austausch über den Fortschritt und Möglichkeiten der Verbesserung für die angestrebte Auswertung.