

Aus der Klinik für Angeborene Herzfehler/ Kinderkardiologie  
des Deutschen Herzzentrums Berlin

Dissertation

Vergleich der Volumetrie des linken Vorhofes  
mittels 3-D-Echokardiographie versus Magnetresonanztomographie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor medicinae (Dr.med)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Yousof Ghanem

aus Syrien-Tartous

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. F. Berger
2. Prof. Dr. med. K. Brockmeier
3. Prof. Dr. med. C. Özcelik

Datum der Promotion: 19.11.2010

Vergleich der Volumetrie des  
linken Vorhofes  
mittels 3-D-Echokardiographie versus Magnetresonanztomographie

## Abkürzungen

Abb.:	Abbildung
ANOVA:	Analysis of Variance
axi6:	Kurze Achse
b:	Regressionskoeffizient
bzw.:	beziehungsweise
ca.:	circa
2-CH:	2-Kammerblick
4-CH:	4-Kammerblick
CI:	Confidence Interval/Kofidenzintervall
CT:	Computertomographie
2-D:	2-Dimensionen oder 2-dimensional
3-D:	3-Dimensionen oder 3-dimensional
4-D:	4-Dimensionen oder 4-dimensional
DKMP:	Dilatative Kardiomyopathie
ED:	Enddiastolisch
EDV:	Enddiastolisches Volumen
EF :	Ejektionsfraktion
EKG:	Elektrokardiogramm
ES:	Endsystolisch
ESV:	Endsystolisches Volumen
LA:	Linker Vorhof
LA-EDV:	Enddiastolisches Volumen des linken Vorhofes
LA-EF:	Ejektionsfraktion des linken Vorhofes
LA-ESV:	Endsystolisches Volumen des linken Vorhofes
LA-SV:	Schlagvolumen des linken Vorhofes
LV:	Linker Ventrikel
LVOTO:	Obstruktion des linken ventrikulären Ausflusstraktes
MK:	Mitralklappe
M-Mode:	Monodimension oder Motion-Time-Mode
MRT:	Magnetresonanztomographie
P:	Probability
PDA:	Ductus arteriosus persistens/persistierender Ductus Arteriosus Botalli
R= r:	Korrelationskoeffizient

RA:	Rechter Vorhof
RT3DE:	Real-Time-3-Dimension-Echokardiographie
RV:	Rechter Ventrikel
SD:	Standard Deviation
SV:	Schlagvolumen
z.B.:	zum Beispiel
Z.n.:	Zustand nach

# Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung.....	8
2 Einleitung.....	11
2.1 Embryologische Entwicklung des LA .....	11
2.2 Die phasenabhängige Funktion und die Volumina des LA.....	11
2.3 Gründe der LA-Vergrößerung.....	13
2.4 Klinische Relevanz der Vergrößerung des LA ohne und mit Vorhandensein eines angeborenen Herzfehlers.....	13
2.5 Messung der LA-Volumina.....	14
3 Zielsetzung der Promotionsarbeit.....	16
4 Materialien und Methoden.....	17
4.1 Probanden.....	17
4.2 Technik der Real-Time-3-D-Echokardiographie (RT3DE).....	17
4.2.1 Beschreibung des Echogerätes und des 3-D-Echo-Schallkopfes.....	17
4.2.2 Untersuchungsablauf.....	18
4.2.3 Auswertung der LA-Parameter mittels RT3DE.....	19
4.3 Magnetresonanztomographie (MRT).....	22
4.3.1 Beschreibung des MRT-Gerätes und der Untersuchungsmethode.....	22
4.3.2 Auswertung der MRT- Bilder.....	23
4.4 Technische Aspekte.....	25
4.5 Untersuchungsablauf.....	26
4.6 Statistische Auswertung.....	27
5 Ergebnisse .....	29
5.1 Probanden.....	29
5.2 Volumen des linken Herzohres.....	29
5.3 Deskriptive Statistik der LA-Parameter.....	29

5.4 Wiederholbarkeit der MRT- und RT3DE-Befunde.....	30
5.4.1 Intraobserver-Variabilität.....	30
5.4.2 Interobserver-Variabilität.....	30
5.5 Vergleich der RT3DE- mit den MRT-Befunden.....	31
5.5.1 Systematische Fehler zwischen MRT und RT3DE.....	31
5.5.2 Korrelation zwischen RT3DE- und MRT-Befunden.....	32
6 Diskussion.....	41
7 Limitationen der Studie.....	45
8 Schlussfolgerung.....	46
9 Literaturverzeichnis.....	47
10 Danksagung.....	51
11 Erklärung.....	52
12 Lebenslauf.....	53

# 1 Zusammenfassung der Arbeit

**Hintergrund.** Viele Erkrankungen und Störungen des Herzens spiegeln sich in einer Vergrößerung des linken Vorhofes (LA) wider. Diese können sowohl angeboren als auch erworben sein. Insbesondere die erworbenen Erkrankungen älterer Menschen haben ihren Ursprung in einer Störung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels (LV). Alle diese Erkrankungen haben gemeinsam, dass sie die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen sowie die Entstehung von Thromben begünstigen und somit zu einer Lebensgefährdung führen. Um diesen Zusammenhang objektivieren zu können, ist eine verlässliche Methode zur Messung der LA-Volumina sowohl bei herzkranken Menschen als auch bei älteren, herzgesunden Menschen notwendig. Die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Computertomographie (CT) gelten derzeit als Goldstandard zur Messung der kardialen Volumina. Beide haben jedoch aufgrund ihrer Kosten einerseits, sowie ihrer Strahlenbelastung andererseits, Nachteile als Methode zur Messung der LA-Volumina und eignen sich daher nicht zum allgemeinen Screening. Aus diesen Gründen war es das Ziel dieser Arbeit, die Real-Time-3-dimensionalen-Echokardiographie (RT3DE) gegenüber der Magnetresonanztomographie (MRT) als Methode zur Messung der LA-Volumina bei herzgesunden und herzkranken Menschen, unter wissenschaftlichen Aspekten zu überprüfen. Es soll gezeigt werden, dass es sich hierbei um eine verlässliche Methode handelt, die nicht strahlenbelastend und nicht invasiv ist und sich zum Screening eignet.

**Methodik.** Es wurde der LA von 50 anatomisch und funktionell herzgesunden Probanden mittels RT3DE und MRT am gleichen Tag konsekutiv innerhalb von 2 Stunden untersucht. Die gespeicherten MRT- und RT3DE-Befunde wurden von zwei Untersuchern mit Hilfe von zwei Software-Programmen ausgewertet und die LA-Volumina durch zwei verschiedene Methoden berechnet.

Für die Auswertung der MRT-Befunde wurde die ViewForum Software® [*Philips Healthcare*] angewendet. Die LA-Volumina wurden mit der Disksummationsmethode nach Simpson berechnet.

Im Gegensatz dazu wurde für die Auswertung der RT3DE-Befunde das Software-Programm Tom Tec (Version 2.1)® verwendet und für die Berechnung der LA-Volumina der Rota-plane Algorithmus des linken Ventrikels (LV) zu Hilfe genommen.

Folgende LA-Volumina wurden analysiert: Enddiastolisches Volumen (EDV), endsystolisches Volumen (ESV), Schlagvolumen (SV) und Ejektionsfraktion (EF).



Mittels MRT sind die Konturen des LA und des linken Herzohres sehr klar darstellbar. Aus diesem Grund haben wir die MRT als Referenzmethode gewählt, zumal sie in der Literatur als Goldstandard für die Messung der Herzvolumina beschrieben ist.

Die Konturen des LA ließen sich mit Hilfe der RT3DE in unterschiedlichen Bildqualitäten darstellen. Weil das linke Herzohr mittels RT3DE oft nicht darstellbar war, wurde dieser Vorhofanteil von der Auswertung der MRT- und RT3DE-Befunde ausgeschlossen.

Die ermittelten Ergebnisse beider Vergleichsgruppen sind statistisch ausgewertet und miteinander verglichen worden. Dazu zählen die Mittelwerte der LA-Volumina und ihre Standarddeviationen, sowie die Überprüfung der Wiederholbarkeit der Messungen der LA-Volumina anhand der Intraobserver- und Interobserver-Variabilität. Diese Variabilität ist durch Variabilitätskoeffizienten, mittlere relative Differenz, Konfidenzintervalle, Wiederholungskoeffizienten und Übereinstimmung nach Bland-Altman untersucht worden. Die Relevanz der Ergebnisse wurde durch den Oneway-ANOVA und den paired Student t-Test überprüft. Anhand der Regressionslinien, der Berechnung der Korrelationskoeffizienten, der mittleren relativen Unterschiede, der Konfidenzintervalle und durch die Übereinstimmung nach Bland-Altman ist die Beziehung zwischen MRT- und RT3DE-Ergebnissen untersucht und die Relevanz mittels paired Student t-Test eruiert worden. Wir haben einen P-Wert  $<0,05$  als statistisch signifikant angenommen.

Die Auswirkung der Qualität der Echobilder auf die Wiederholbarkeit der Ergebnisse mittels RT3DE wurde untersucht und ebenfalls mit den MRT-Befunden verglichen.

**Resultate.** Die Probandengruppe setzte sich zusammen aus 31 Frauen und 19 Männern. Das durchschnittliche Lebensalter betrug  $25,3 \pm 8,3$  Jahre. Das durchschnittliche LA-EDV betrug  $68,3 \pm 16,38$  ml nach Berechnung mittels MRT und  $44,14 \pm 13,37$  ml nach Berechnung mittels RT3DE.

Der Intraobserver-Variabilitätskoeffizient betrug im Durchschnitt für alle LA-Parameter 8% unter Verwendung der RT3DE und 4,49% bei Verwendung der MRT. Die mittlere relative Intraobserver-Differenz für das EDV betrug 1,8% mittels RT3DE und 3,27% mittels MRT mit relevantem P-Wert [ $P < 0,01$ ].

Der Interobserver-Variabilitätskoeffizient betrug für alle LA-Parameter durchschnittlich 6,9% bei Verwendung der MRT gegenüber 8% bei Verwendung der RT3DE. Letzterer war jedoch stark von der Qualität der Echobilder abhängig und reichte von 5,69% bei guter und 9,7% bei schlechter Bildqualität.

Der Vergleich zwischen den MRT- und RT3DE-Ergebnissen nach Bland-Altman zeigte, dass die mit Hilfe der RT3DE ermittelten EDV, ESV und SV gegenüber den mittels MRT ermittelten Ergebnissen um  $24,65 \pm 18,23$  ml,  $12,91 \pm 10,37$  ml bzw.  $11,84 \pm 13,7$  ml abwichen. Für das EDV, ESV und SV betragen die Korrelationskoeffizienten zwischen MRT- und RT3DE-Ergebnissen 0,823, 0,759 bzw. 0,723. In Echobildern mit guter Qualität waren es 0,853, 0,844 bzw. 0,764. Es wurden die folgenden drei linearen Regressionsformeln für EDV, ESV und SV abgeleitet:

$$\text{LA-EDV mittels MRT} = 24 + 1 \times \text{LA-EDV mittels RT3DE (ml)}.$$

$$\text{LA-ESV mittels MRT} = 14 + 0,95 \times \text{LA-ESV mittels RT3DE (ml)}.$$

$$\text{LA-SV mittels MRT} = 15 + 0,9 \times \text{LA-SV mittels RT3DE (ml)}.$$

**Schlussfolgerung.** Die 3-dimensionale-Echtzeitechokardiographie (RT3DE) ist unter Verwendung der Tom Tec 4D LV Software® im Vergleich zur MRT eine verlässliche, nicht-invasive, kostengünstige und zum Screening geeignete Methode zur Messung der LA-Volumina bei herzgesunden Menschen. Unter Verwendung der oben aufgeführten linearen Regressionsformeln für die Berechnung des LA-EDV, LA-ESV und LA-SV ist mit hoher Verlässlichkeit eine vergleichbar genaue Quantifizierung der Volumina zu erreichen.

## 2 Einleitung

### 2.1 Embryologische Entwicklung des LA

Der unpaare primitive Herzschlauch entsteht am 21.-23. Schwangerschaftstag. Die Herzsleife entwickelt sich am 23. Schwangerschaftstag und hat einen unpaarigen Vorhof, der aus der primitiven paarigen Vorhofanlage stammt[1]. Am 33. Schwangerschaftstag beginnt die Septierung. Zunächst entsteht das Septum primum superioposterior und wächst bis zum Endokardkissen zu. Zwischenzeitlich wird das Ostium Primum durch das Septum primum verschlossen und es entsteht ein Ostium secundum durch Fenestration des Septum primum. Das Ostium secundum erlaubt einen notwendigen Shunt vom RA in den LA. In der Folge entspringt die sekundäre Membran aus dem superioanterioren Teil des RA zwischen dem Septum primum und der Sinus-venosus-Klappe und wächst nach unten, in Richtung des Endokardkissens. Dabei wird das Ostium secundum bedeckt, jedoch bleibt es weiterhin funktionell offen. Dieser Prozess ist bis zum 42. Schwangerschaftstag abgeschlossen[2, 3].

Die Vorhöfe des definitiven Herzens haben mehrere Ursprünge. Die Herzohren sind die Reste des primitiven Vorhofes, während die glattwandigen hinteren Bereiche der Vorhöfe durch die Einbeziehung der ursprünglichen Venen entstehen, im linken Vorhof durch die Inkorporation der primären Lungenvenen und im rechten Vorhof durch die Inkorporation des Sinus venosus.

### 2.2 Die phasenabhängige Funktion und die Volumina des LA

Die mechanische Funktion des linken Vorhofes innerhalb eines Herzzyklus kann in drei Phasen unterteilt werden[4]. Die erste Phase befindet sich innerhalb der ventrikulären Systole und der systolischen, isovolumetrischen Relaxation. Dabei fungiert der linke Vorhof als eine Art Reservoir, welches das Blut aus den Lungenvenen empfängt und die daraus resultierende Energie als Druck speichert. Die zweite Phase liegt innerhalb der ventrikulären Frühdiastole, wobei der linke Vorhof im Sinne eines Conduits fungiert. In dieser Phase fließt das Blut aufgrund des Druckgradienten passiv, von den Lungenvenen durch den LA über die Mitralklappe, in den LV. Die dritte Phase befindet sich innerhalb der ventrikulären Spätdiastole. Der LA wirkt hier als eine Art Boosterpumpe. In dieser Phase kontrahiert sich der LA und pumpt aktiv einen Teil des Blutes vom LA in den LV, was ca. 20% des LV-Schlagvolumens entspricht[5], sodass die Größe des LA sich innerhalb eines Herzzyklus

verändert[6, 7]. In klinischen Untersuchungen (z.B. mit Echokardiographie, MRT bzw. CT) wird das größte Volumen des LA gemessen. Die folgenden verschiedenen Volumina des LA werden zur Beschreibung der phasenabhängigen Funktion des LA wie folgt definiert[7, 8]:

1. Das maximale Volumen des LA liegt zeitlich direkt vor der Öffnung der Mitralklappe vor.  
Es entspricht in etwa dem Reservoirvolumen.
2. Das minimale Volumen des LA liegt zum Zeitpunkt des Mitralklappenschlusses vor.
3. Das gesamte Entleerungsvolumen des LA ist die Differenz zwischen dem maximalen und dem minimalen Volumen.
4. Das passive Entleerungsvolumen des LA errechnet sich aus der Differenz zwischen dem maximalen LA-Volumen und dem LA-Volumen direkt vor der Kontraktion des linken Vorhofes (am Anfang der P-Welle im EKG).
5. Das aktive Entleerungsvolumen des LA beschreibt den Unterschied zwischen dem LA-Volumen direkt vor der Kontraktion des linken Vorhofes und dem minimalen Volumen desselben.
6. Das passive Conduitvolumen des LA berechnet sich aus der Differenz zwischen dem LV-Schlagvolumen und dem gesamten Entleerungsvolumen des LA.

Die relativen Anteile dieser Phasen in der Füllung des LV sind von der diastolischen Funktion des linken Ventrikels abhängig[5, 9, 10] und verändern sich daher mit dem Alter[8, 11-13]. Bei Menschen mit einer normalen diastolischen Funktion des linken Ventrikels sind diese relativen Anteile wie folgt verteilt: Die Reservoir-Funktion bildet 40% des LV-Schlagvolumens, die Conduitfunktion 35%, die kontraktile Funktion 25%[9]. Bei einer gestörten diastolischen LV-Funktion verändern sich diese relativen Anteile[5, 10, 14], wobei die Anteile der Reservoir- und kontraktilen Funktion zunehmen und der Anteil der Conduitfunktion abnimmt. Sollten die Füllungsdrücke des LV massiv zunehmen, würde der LA eher als Conduit fungieren[9].

## 2.3 Gründe der LA-Vergrößerung

Eine Volumen- oder Druckbelastung führt zu einer Vergrößerung des linken Vorhofes. Für die Volumenbelastung des LA gibt es verschiedene Gründe: Links-Rechts-Shunt bei angeborenen Herzfehlern (wie Ventrikelseptumdefekt, PDA, aorto-pulmonale Kollateralen), Mitralklappeninsuffizienz[15] und ein chronisch erhöhtes Herzzeitvolumen[16, 17]. Für eine Druckbelastung des LA können zunehmende Füllungsdrücke im LV[18, 19] oder eine Mitralklappenstenose verantwortlich sein[20]. Gründe für erhöhte Füllungsdrücke im LV können eine diastolische Dysfunktion des LV (z.B. Kardiomyopathie, Z.n. einem Myokardinfarkt.), eine erhöhte Nachlast des LV (z.B. Aortenklappenstenose, LVOTO), perikardiale Probleme und eine Linksherzinsuffizienz sein.

## 2.4 Klinische Relevanz der Vergrößerung des LA ohne und mit Vorhandensein eines angeborenen Herzfehlers

**Diastolische LV-Funktion:** Die Vergrößerung des LA ohne Vorhandensein eines angeborenen Herzfehlers oder valvulärer Probleme kann möglicherweise als ein Parameter für die diastolische Funktion des LV dienen. Bei einer zunehmenden Steifigkeit des LV nimmt der Druck im LA zu. Dieser verursacht eine zunehmende Wandspannung des LA und führt zu einer Dilatation desselben [21], sodass die Vergrößerung des LA in diesem Fall die dauerhaft gestörten diastolischen Drücke im LV reflektiert[22].

**Vorhofflimmern:** Eine LA-Vergrößerung ist einer der Risikofaktoren für die Entstehung von Vorhofflimmern[23-25]. In einer Studie konnte gezeigt werden [26], dass eine Zunahme des anteroposterioren Durchmessers des LA von 5 mm mit einem um 39% erhöhten Risiko assoziiert ist, ein Vorhofflimmern zu entwickeln. In einer weiteren Studie[27] wurde bestätigt, dass gesunde Menschen, die einen vergrößerten LA haben, ein erhöhtes Risiko tragen, Vorhofflimmern zu entwickeln.

**Schlaganfall:** Die Vergrößerung des LA ist ein Risikofaktor dafür, einen Schlaganfall zu erleiden [28], welcher die dritthäufigste Mortalitätsursache überhaupt darstellt (*American Heart Association*, 2003). Die Größenzunahme des LA ist als Vorbote für einen ersten Schlaganfall bei älteren Patienten anzusehen, auch wenn diese keine neurologischen Ereignisse in der Vorgeschichte, keine Rhythmusstörungen oder valvulären Veränderungen aufweisen.[29]

**Herzinsuffizienz:** Die Größenzunahme des LA bei Vorhandensein einer Herzinsuffizienz reflektiert die Zunahme der Herzinsuffizienz[30, 31]. Eine Relation zwischen der Größe des

LA und der Mortalität bei den Hochrisikogruppen von Patienten mit DKMP, LV-Dysfunktion, Vorhofflimmern und Myokardinfarkt ist bewiesen[28, 32-35].

## 2.5 Messung der LA-Volumina

Vor dem Hintergrund der Relation zwischen der Vergrößerung des LA und der Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und Thromben besonders bei älteren Menschen, stellt sich die Frage nach einer verlässlichen und kostengünstigen Methode zur LA-Darstellung und zur Messung der LA-Volumina. Diese Methode sollte insbesondere bei älteren Menschen zum Screening der LA-Volumina geeignet sein, um das Risiko für die Entstehung von Thromben oder Rhythmusstörung abschätzen zu können, so dass prophylaktische Maßnahmen rechtzeitig eingeleitet werden können. Zur Darstellung der Anatomie und Bestimmung der Volumina des Herzens sind die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Computertomographie (CT) bisher als Goldstandard verwendet worden[36-40]. Jedoch haben beide Untersuchungsmethoden Einschränkungen und sind nicht zuletzt aus Kostengründen zum Screening ungeeignet. Als Gründe für die eingeschränkte Anwendbarkeit der Magnetresonanztomographie als Screening-Methode sind außer der hohen Kosten, die Notwendigkeit einer Sedierung bei kleinen Kindern, die Kontraindikationen bei Patienten mit Schrittmacher oder anderen elektronischen Geräten und die Notwendigkeit des Transportes in die MRT-Einheit zu nennen [41, 42]. Bei der Computertomographie sind es eine erhöhte Strahlenexposition[36], Nebenwirkungen des Kontrastmittels, die Notwendigkeit einer Sedierung bei kleinen Kindern und der Transport in die CT-Einheit. Aufgrund dieser Faktoren hat die Suche nach einer zum Screening geeigneten Methode zur Messung der LA-Volumina die Echokardiographie als kostengünstige Alternative zum Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen gemacht. Die Echokardiographie wird als Standard für die funktionelle und anatomisch-morphologische Diagnostik in der Kardiologie eingesetzt. Sie ist eine nicht-invasive, risikoarme, nicht-medikamentöse, nicht-strahlenbelastende, am Bett durchführbare und kostengünstige Untersuchungsmethode. Der linke Vorhof ist im M-Mode (Motion-Time-mode), mit 2-D-Echokardiographie (2-dimensionale Echokardiographie) und 3-D-Echtzeitechokardiographie (RT3DE) untersuchbar. Der M-Mode dokumentiert die dynamischen Veränderungen eindimensionaler Ultraschallinformationen von Strukturen des Herzens und ihrer Dimensionen über die Zeit. 2-D-Echokardiographie erlaubt die Echtzeitdarstellung sektorförmiger Schnittbilder des Herzens [43]. Die 3-D-Echtzeitechokardiographie ermöglicht die räumliche und dynamische Darstellung des Herzens ohne Zeitverzögerung und ohne nachträgliche Rekonstruktionen[43, 44].

Die mittels RT3DE erhobenen Befunde zur Messung der LA-Volumina sind mit MRT-Befunden besser vergleichbar, als jene der 2-D-Echokardiographie [39]. Die Entwicklung der echokardiographischen Methoden zur Messung der LA-Volumina ist von der Weiterentwicklung der Echokardiographie selbst abhängig. Es wurden die LA-Volumina anhand des anteroposterioren Durchmessers des LA unter Verwendung kubischer Formeln, der monoplanen 2-D-Echokardiographie mit Verwendung ellipsoidaler Formeln, der biplanen 2-D-Echokardiographie, der modifizierten biplanen Simpsonformel und anhand konventionell rekonstruierter 3-D-Bilder gemessen[45, 46]. Es ist bewiesen, dass der anteroposteriore Durchmesser des LA nur unbefriedigend mit den LA-Volumina korreliert. Daher ist es empfohlen, ihn zu Messzwecken zu vermeiden[45, 46]. Biplane 2-D-Echokardiographie und rekonstruierte 3-D-Echokardiographie sind im Vergleich zur CT und MRT validiert[40, 47]. Die 3-dimensionale-Echtzeitechokardiographie (RT3DE) wurde für die Messung der linksventrikulären Volumina und Funktion gegenüber MRT validiert[48, 49]. Zur Bestimmung der LA-Volumina wurde von Bauer et al.[50] die RT3DE gegenüber MRT unter Verwendung der Disksummationsmethode nach Simpson validiert. Moderne echokardiographische Geräte sind mit der Tom Tec 4D LV Software® (RT3DE) zur direkten Echtzeitdarstellung des 3-dimensionalen LV und direkten Berechnung der LV-Volumina ausgestattet. In dieser Arbeit wird die Tom Tec 4D LV Software® gegenüber MRT zur Messung der LA-Volumina untersucht und verglichen. Durch die Etablierung der Tom Tec 4D LV Software® könnte es möglich werden, die LV- und LA-Volumina 3-dimensional und in Echtzeit direkt auf dem Bildschirm des Echogerätes darzustellen und zu berechnen.

### 3 Zielsetzung der Promotionsarbeit

In der Vergangenheit wurde der Zusammenhang zwischen der LA-Vergrößerung und der Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und Thrombosebildungen vor allem bei älteren Menschen beobachtet, welche lebensbedrohliche Risiken mit sich bringen [22-27, 29-35]. Ein Schlaganfall, welcher eine Folge der Thrombosebildung im LA und konsekutiver cerebraler Embolie sein kann[28], ist die dritthäufigste Mortalitätsursache überhaupt (*American Heart Association*, 2003). MRT und CT sind als Goldstandard für die Messung der LA-Volumina beschrieben worden und sind dennoch aus verschiedenen Gründen (s. Seite 14) zur Messung der LA-Volumina im Rahmen eines Screenings nicht optimal.

Ein optimale Methode zur Messung der LA-Volumina bei herzkranken Patienten und bei älteren herzgesunden Menschen im Rahmen einer Verlaufskontrolle bzw. eines Screenings sollte nicht strahlenbelastend, nicht invasiv, wiederholbar und kostengünstig sein. Diese Methode sollte mit einem etablierten Goldstandard (MRT) verglichen werden und vergleichbare Ergebnisse liefern oder mit den Ergebnissen des Standards linear korreliert sein. Daher ist die Validierung der Real-Time-3-D- Echokardiographie (RT3DE) gegenüber der Magnetresonanztomographie (MRT) zur Messung der LA-Volumina das Ziel der vorliegenden Arbeit. Jedoch gilt es zunächst zu zeigen, dass die mittels RT3DE gelieferten Ergebnisse mit denen des Goldstandards (MRT, CT) vergleichbar sind und sich reproduzieren lassen. Die vorliegende Arbeit wird folgende Fragen beantworten:

1. Ist die Messung der LA-Volumina mittels RT3DE und MRT ohne relevante Intraobserver- und Interobserver-Variabilität?
2. Gibt es einen *Bias* (systematischen Fehler) zwischen den MRT- und den RT3DE-Ergebnissen?
3. Ist die Korrelation zwischen den MRT- und den RT3DE-Ergebnissen ausreichend?
4. Hat die Qualität der Echobilder einen Einfluss auf die Wiederholbarkeit der RT3DE, auf Bias und Korrelation zwischen MRT und RT3DE?



## 4 Material und Methodik

### 4.1 Probanden

In die Studie wurden 50 gesunde und erwachsene Probanden ohne kardiale Vorerkrankungen eingeschlossen. Jeder Proband wurde mittels RT3DE und MRT am gleichen Tag im Zeitraum von 2 Stunden untersucht, um hämodynamische Veränderungen zwischen beiden Untersuchungen zu vermeiden. Nach Erhalt einer Zustimmung der lokalen Ethikkommission, wurde von allen Probanden nach ausführlicher Aufklärung eine schriftliche Einwilligungserklärung eingeholt, um diese zur freiwilligen Teilnahme an dieser Studie zuzulassen.

### 4.2 Techniken der Real-Time-3-D-Echokardiographie (RT3DE)

#### 4.2.1 Beschreibung des Echogerätes und des 3D Echoschallkopfes

Die RT3DE-Untersuchung wurde mit einem *Vivid 7 Dimension '06* Echo-Gerät (*GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK*) durchgeführt. Abbildung 1 zeigt das verwendete Echogerät in der Ambulanz für angeborene Herzfehler am Deutschen Herzzentrum Berlin.



Abbildung 1: Echogerät (*GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK*)

Das Ultraschallgerät verfügt über einen 3MHZ-4D-matrix-array Schallkopf. Der Ultraschallkopf hat die Maße 13,5 x 4 x 3 cm und enthält 1024 Kristalle, die im Schallkopf kreisförmig und symmetrisch angeordnet sind. Die Auflösung ist deshalb in jeder Ausrichtung des Schallkopfes gleich. Die reflektierten Ultraschallwellen werden elektronisch durch ein pyramidenförmiges Volumen gesteuert. Um ein pyramidenförmiges Volumen zu erhalten ist dieser Ultraschallkopf mit einer hohen Anzahl von den Sende- und Empfangseinheiten ausgestattet, die es im Gegenteil zum konventionellen Ultraschallkopf möglich machen, pro Sendesignal mehrere Empfangssignale zu verarbeiten.



Abbildung 2: 3-D-Ultraschallkopf (3 MHz-4D-Matrix-Phased-Array)

#### 4.2.2 Untersuchungsablauf

Jeder Proband ist von einem Untersucher mittels Echokardiographie untersucht worden. Der linke Vorhof wurde in einem apikalen Fenster geschallt. Für jeden Probanden wurden 3 *Full Volume Loops* bei Atemstillstand innerhalb von 4 aufeinander folgenden Herzzyklen aufgezeichnet. Nach der Aufnahme der LA-Loops wurden diese an eine Echo PAC Workstation® (Dimension `06, GE) zur direkten bzw. späteren Auswertung geschickt. Die Echountersuchung für jeden Probanden nahm eine Zeit von ca. 15 Minuten in Anspruch.

### 4.2.3 Auswertung der LA-Parameter mittels RT3DE

Folgende LA-Parameter wurden ausgewertet:

1. LA-EDV, größtes LA-Volumen am Ende der ventrikulären Systole direkt vor der Öffnung der MK.
2. LA-ESV, kleinstes LA-Volumen am Ende der ventrikulären Diastole direkt vor dem Schluss der MK.
3. LA-SV, die Differenz zwischen LA-EDV und LA-ESV. (rechnerisch)
4. LA-EF =  $(LA-EDV - LA-ESV) / LA-EDV \times 100$ . (rechnerisch)

Die LA-Loops sind an der Echo PAC Workstation® (*Dimension '06, GE*) aufgerufen worden und unter Verwendung der Software (*Tom Tec Imaging Systems, Unterschleisheim, Germany, Version 2.1®*), die im klinischen Alltag für die Messung der LV-Volumina (TomTec 4D LV analysis Software®) verwendet wird, erfolgte die Analyse der LA-Volumina. Jeder LA-Loop wurde bei gleichzeitiger Registrierung des EKG in 3 Ebenen (2-Kammer, 4-Kammer und lange Achse) zur Analyse dargestellt (Abb.3, Abb.4). Diese 3 Ebenen stehen im Winkel von 60° zueinander und haben gemeinsame Punkte, die in der Mitte des Ringes der Mitralklappe und im Vorhofdach stehen, sowohl endsystolisch als auch enddiastolisch (Abb.7).

Die TomTec Software® hat automatisch die enddiastolischen und endsystolischen LA-Grenzen markiert, welche für die manuelle Umfahrung der LA-Grenzen hilfreich waren. Zwei unterschiedliche Untersucher haben die endokardialen Grenzen des linken Vorhofes, die nicht 100% den automatisch markierten LA-Grenzen entsprachen, manuell in den 3 Ebenen (4-Kammer Blick, 2-Kammer Blick und lange Achse) in der enddiastolischen und endsystolischen Phase, unter Ausschluss der Lungenvenen und des linken Herzohres, umzeichnet. Damit kann die TomTec Software® den 4D LV-Algorithmus initialisieren. Anschließend wurde durch eine räumliche und zeitliche Interpolation der 3 endsystolischen und der 3 enddiastolischen umzeichneten LA-Konturen ein pulsierendes ballonähnliches 3-D-Volumen rekonstruiert. Eine Korrektur der umzeichneten Grenzen ist nach diesem Schritt immer noch möglich. Am Ende der Analyse wurden eine Zeit-Volumen-Kurve und die Werte der oben beschriebenen LA-Parameter neben dem 3-D-rekonstruierten LA am Monitor der Echo PAC Workstation dargestellt.

Die TomTec 4D LV Software® wurde ursprünglich für die Messung der LV-Volumina in der Praxis angewendet, daher entsprechen die automatisch definierten enddiastolischen Bilder den

endsystolischen Bildern für den LA und die automatisch definierten endsystolischen Bilder den enddiastolischen Bildern für den LA.

Die 2 Untersucher haben ohne Kenntnisse der MRT-Ergebnisse die 150 Loops (für jeden Probanden 3 Loops) mittels TomTec Software® zweifach analysiert. Damit konnten die Intraobserver- und Interobserver-Variabilität untersucht werden.

Da die Qualität der Echobilder die Ergebnisse der Analyse beeinflussen kann, wurden die 150 Echobilder (für jeden Probanden 3 Loops) entsprechend der Bildqualität in 3 Subgruppen unterteilt:

**Subgruppe 1** (Echobilder mit guter Qualität):

Die inneren Konturen des linken Vorhofes sind auf diesen Bildern in allen 3 Ebenen (2 Kammerblick, 4-Kammerblick und lange Achse) klar und scharf dargestellt. Die Anzahl der eingeschlossenen Loops in dieser Subgruppe betrug 21.

**Subgruppe 2** (Echobilder mit mäßiger Qualität):

Die inneren Konturen des linken Vorhofes sind auf diesen Bildern gut dargestellt, wobei ein kleiner Teil der inneren Konturen verschwommen ist. Die Anzahl der eingeschlossenen Loops in dieser Subgruppe betrug 48.

**Subgruppe 3** (Echobilder mit schlechter Qualität):

Die inneren Konturen des linken Vorhofes sind auf diesen Bildern nicht scharf sondern verschwommen dargestellt und vereinzelt fehlt ein kleiner Teil der Konturen. Die Anzahl der eingeschlossenen Loops in dieser Subgruppe betrug 15.

Das folgende Beispiel erläutert die Auswahlmethode der Loops in dieser Unterteilung: Zwischen den 3 Loops eines Probanden wurde ein Loop mit guter Qualität und zwei *Loops* mit mäßiger Qualität generiert. Aus diesen 3 Loops wurden der qualitativ hochwertige Loop und ein Loop mit mäßiger Qualität in die Unterteilung aufgenommen, der zweite Loop mit mäßiger Qualität hingegen nicht. Daher ist die Summe der *LA-Loops* in diesen 3 Subgruppen größer 50 und kleiner 150.

Abbildungen 3-5 zeigen die angewendete Auswertungsmethode des LA anhand des Software Programmes (Tom Tec, Version 2.1®).

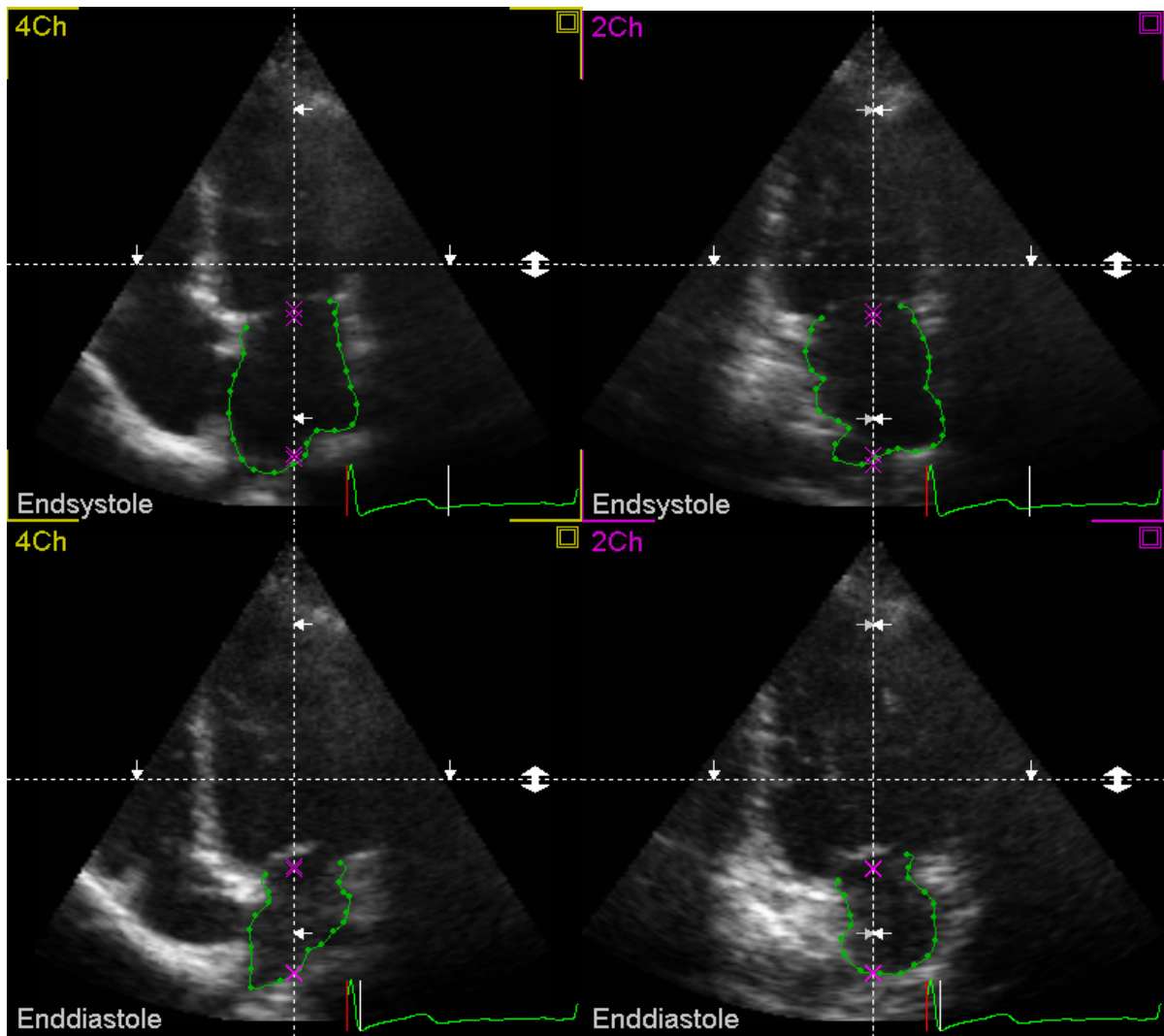


Abbildung 3: Links: 4-Kammerblick, oben endsystolisch, unten enddiastolisch.

Rechts: 2-Kammerblick, oben endsystolisch, unten enddiastolisch.

(2CH: 2-Kammerblick, 4CH: 4-Kammerblick)

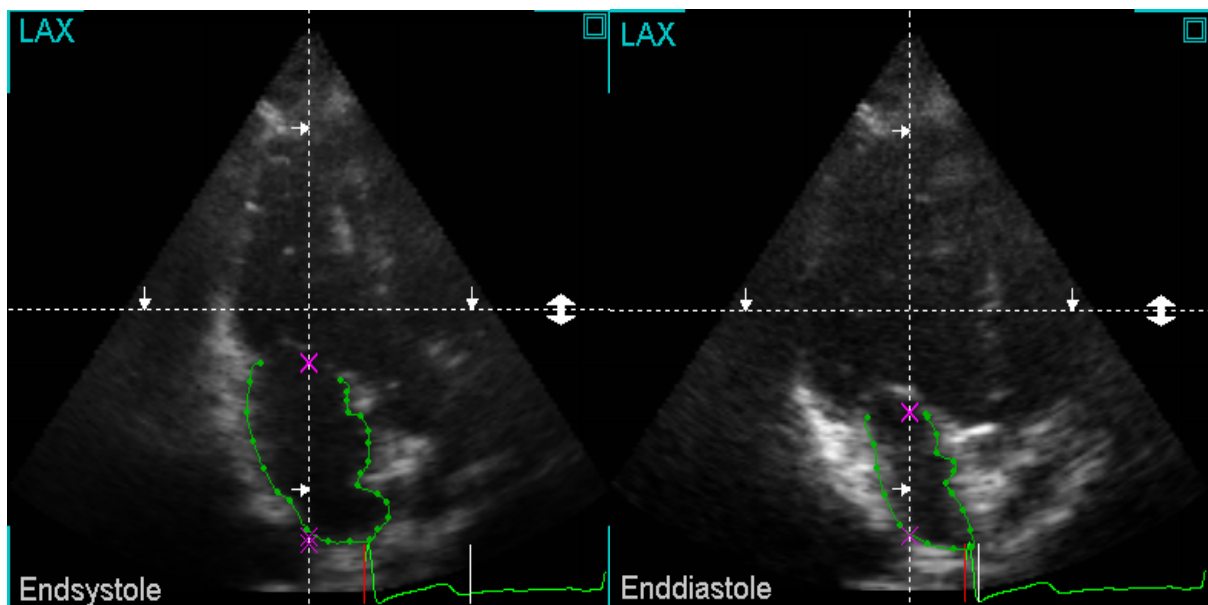


Abbildung 4: Lange Achse (LAX), links endsystolisch, rechts enddiastolisch.

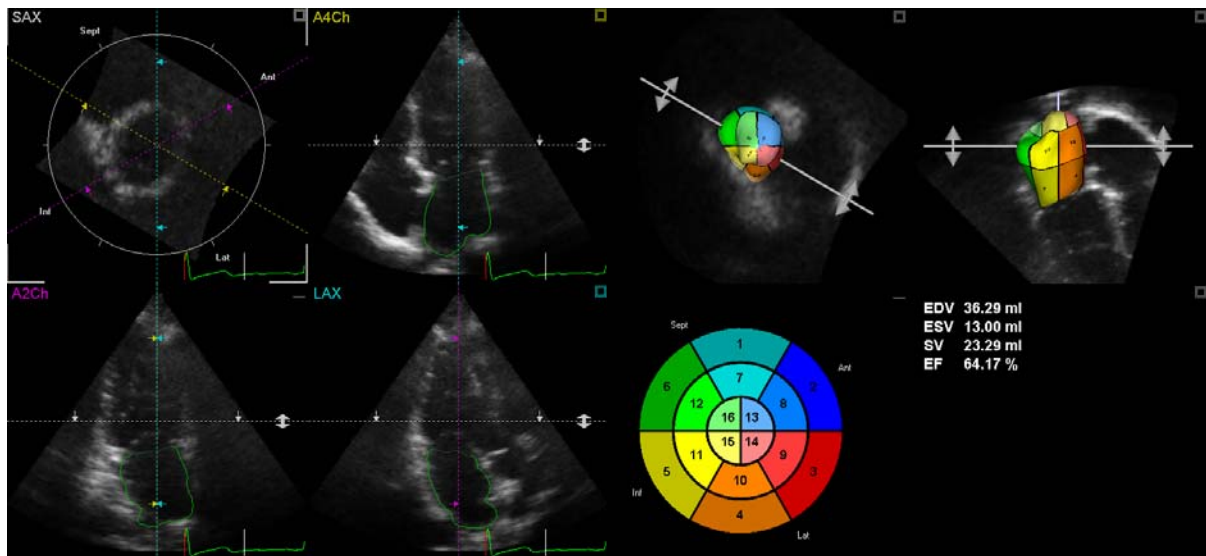


Abbildung 5: Die linken Bilder zeigen den LA endsystolisch in der langen Achse, im 2-Kammer- und im 4-Kammerblick.

Die rechten Bilder zeigen die Ergebnisse und den 3-dimensional rekonstruierten LA.

(2-CH: 2-Kammerblick, 4-CH: 4-Kammerblick, SAX: kurze Achse, LAX: lange Achse, EDV: enddiastolisches Volumen, ESV: endsystolisches Volumen, EF: Ejektionsfraktion, SV: Schlagvolumen, ED: enddiastolisch, ES: endsystolisch).

## 4.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

### 4.3.1 Beschreibung des MRT-Gerätes und der Untersuchungsmethode

Die MRT-Untersuchungen wurden mit einem 1.5 Tesla® System (*Intera, Philips Medical Systems, Best, the Netherlands*) unter Verwendung einer kardialen Spule (*Surface Array Coil*) durchgeführt.

Das gesamte Herz abbildende Kurzachsen- sowie 4-Kammer-Blick-Schichtstapel wurden EKG-getriggert mittels *steady state free Precession (SSFP)* und MRT-Sequenzen in Atemanhaltetechnik angefertigt[51]. Die Scan-Parameter waren folgende: Schichtdicke 6 mm, gap 0 mm, *TR/TE (repetition und echo time) = möglichst kurz*, matrix 160-256 x 140-212 mm, FOV (field of view) 280-400 x 220-320 mm, 25 Phasen pro Herzzyklus, *flip*-Winkel 60

Grad. Die Atemanhaltetechnik ist Standard und dient dem Ziel, respiratorische Artefakte auszuschließen. (Abb.6)



Abbildung 6: MRT-Gerät im DHZB.

(DHZB: Deutsches Herzzentrum Berlin)

#### 4.3.2 Auswertung der MRT- Bilder

Anhand der MRT-Bilddaten wurden die gleichen LA-Parameter ausgewertet wie bei der Echokardiographie. (Seite 19).

Zur Auswertung der MRT-Bilder wurde die Software *ViewForum®* (*Philips Healthcare*) verwendet. In allen den LA darstellenden Schichten wurde sowohl in den Kurzachsen als auch in den 4-Kammer-Blick-Schnitten das LA-Blutvolumen in der Enddiastole und Endsystole manuell umfahren. Danach wurden das enddiastolische Volumen und das endsystolische Volumen des LA von der Software (*View Forum®*) mit Hilfe der *Simpsons-Regel*[52], durch Addition der Volumina der einzelnen Schichten berechnet. Gleichzeitig wurden die LA-Schlagvolumina und die LA-Ejektionsfraktion automatisch berechnet. Das



linke Herzhöhle und die Lungenvenen wurden in Analogie zur echokardiographischen Methode ausgeschlossen, trotzdem diese Strukturen im MRT gut zu erkennen waren.

Abbildungen 7 und 8 zeigen ein Beispiel für das manuelle Umzeichnen des LA und für die Darstellung der endgültigen mit Hilfe der *ViewForum®* Software ermittelten Ergebnisse.

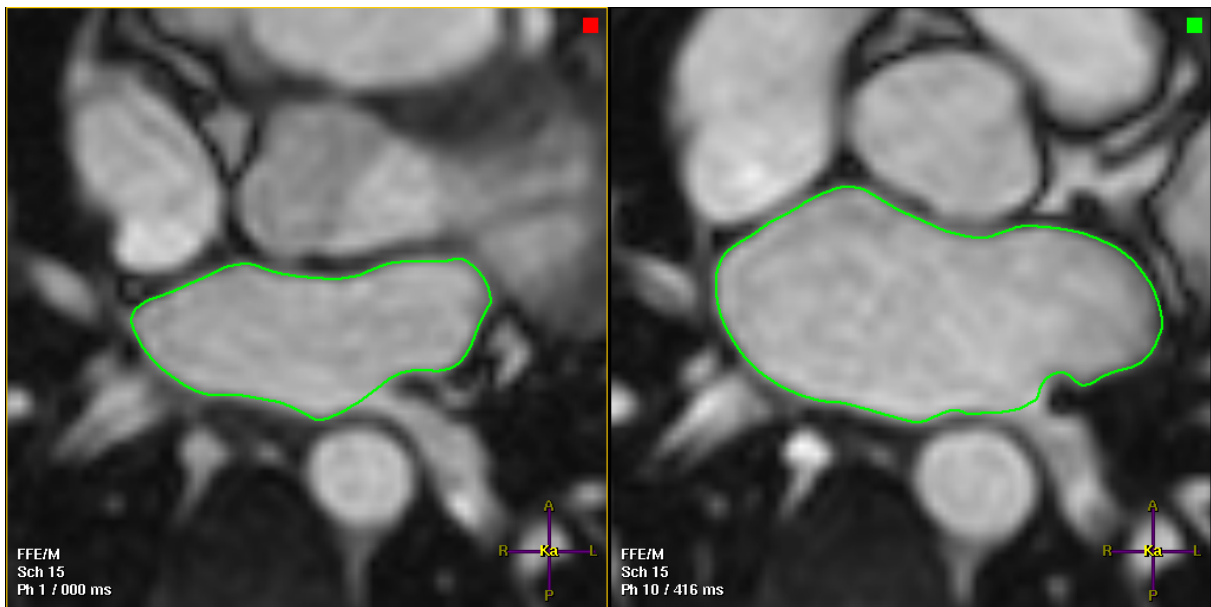


Abbildung 7: Umfahren des LA, links: atriale Endsystole, rechts: atriale Enddiastole.

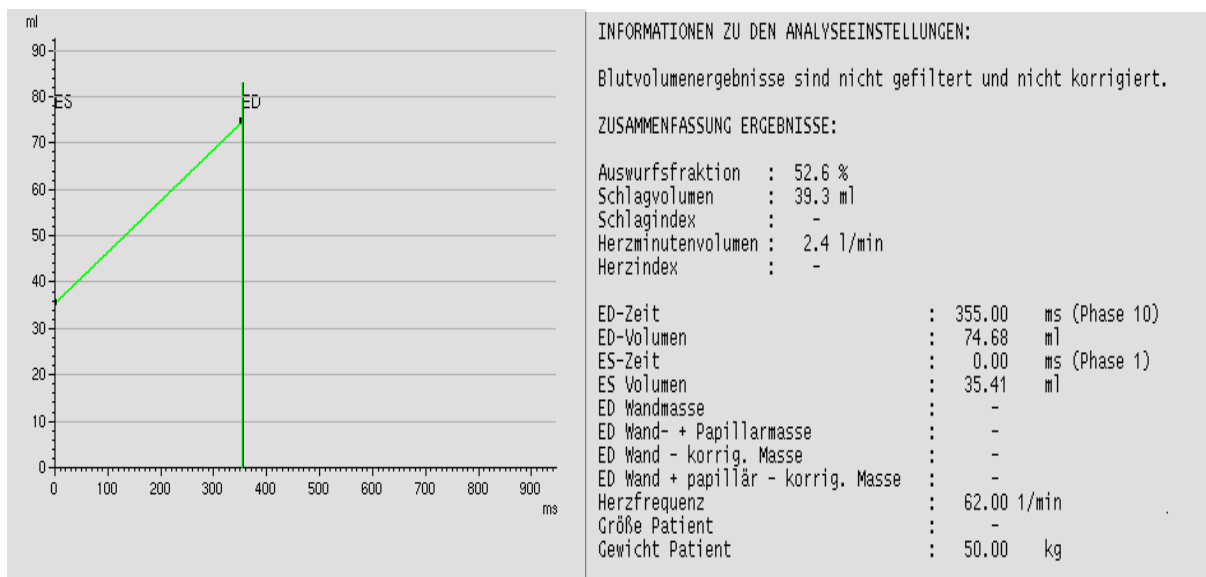


Abbildung 8: Darstellung der gemessenen LA-Parameter im *ViewForum®* Programm.



#### 4.4 Technische Aspekte

Das linke Herzohr konnte im MRT gut dargestellt werden, mit der RT3DE ließ sich das linke Herzohr hingegen oft nur schlecht oder gar nicht darstellen, weshalb es von der Messung und Auswertung der LA-Parameter in MRT und RT3DE ausgeschlossen wurde. Um das Volumen des linken Herzohres zu bestimmen und den durch Ausschluss des linken Herzohres bedingten methodischen Fehler abzuschätzen, wurden die LA-Volumina mit und ohne Herzohr mit der MRT ermittelt und anschließend ins Verhältnis gesetzt. Die MRT hat den LA und die Lungenvenen sehr klar dargestellt, jedoch war die Abgrenzung zwischen dem LA und den Lungenvenen bei fehlenden klaren anatomischen Grenzen teilweise schwierig. Diese Schwierigkeit trat besonders auf, wenn die Einmündung der Lungenvene erweitert war. Daher wurden die endokardialen Grenzen des LA mit Hilfe der Herzsilhouette umzeichnet. Die gleiche Methode wurde für die Abgrenzung des linken Herzohres verwendet. (Abbildung 9)

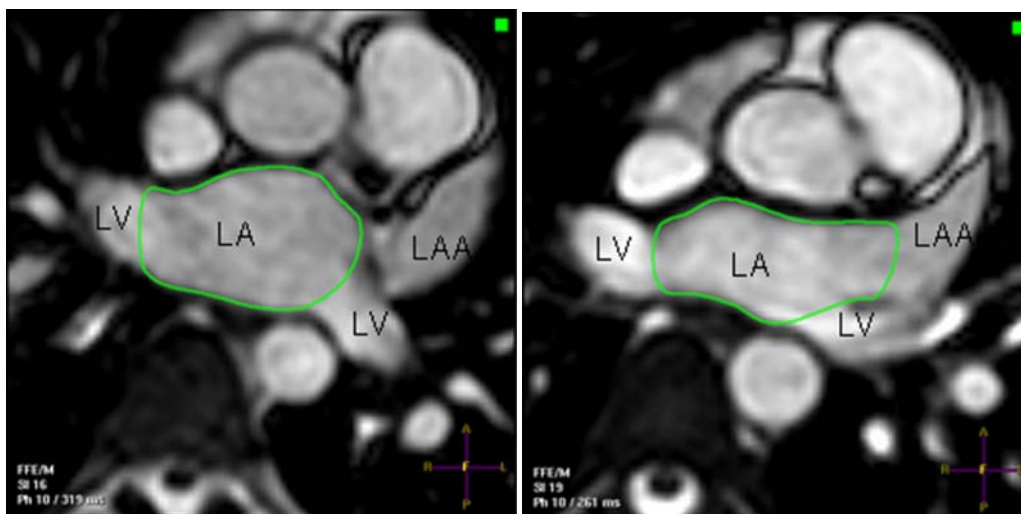


Abbildung 9: Darstellung der Abgrenzung des LV und LAA vom LA in MRT-Bildern.

( LA: linker Vorhof, LAA: linkes Herzohr, LV: Lungenvene)

## 4.5 Untersuchungsablauf

Für jeden Probanden zeigt Abbildung 10 die Untersuchungsbedingungen, die für die LA-Darstellung ausgewählten Ebenen und die Häufigkeit der LA-Auswertung in jeder Ebene.

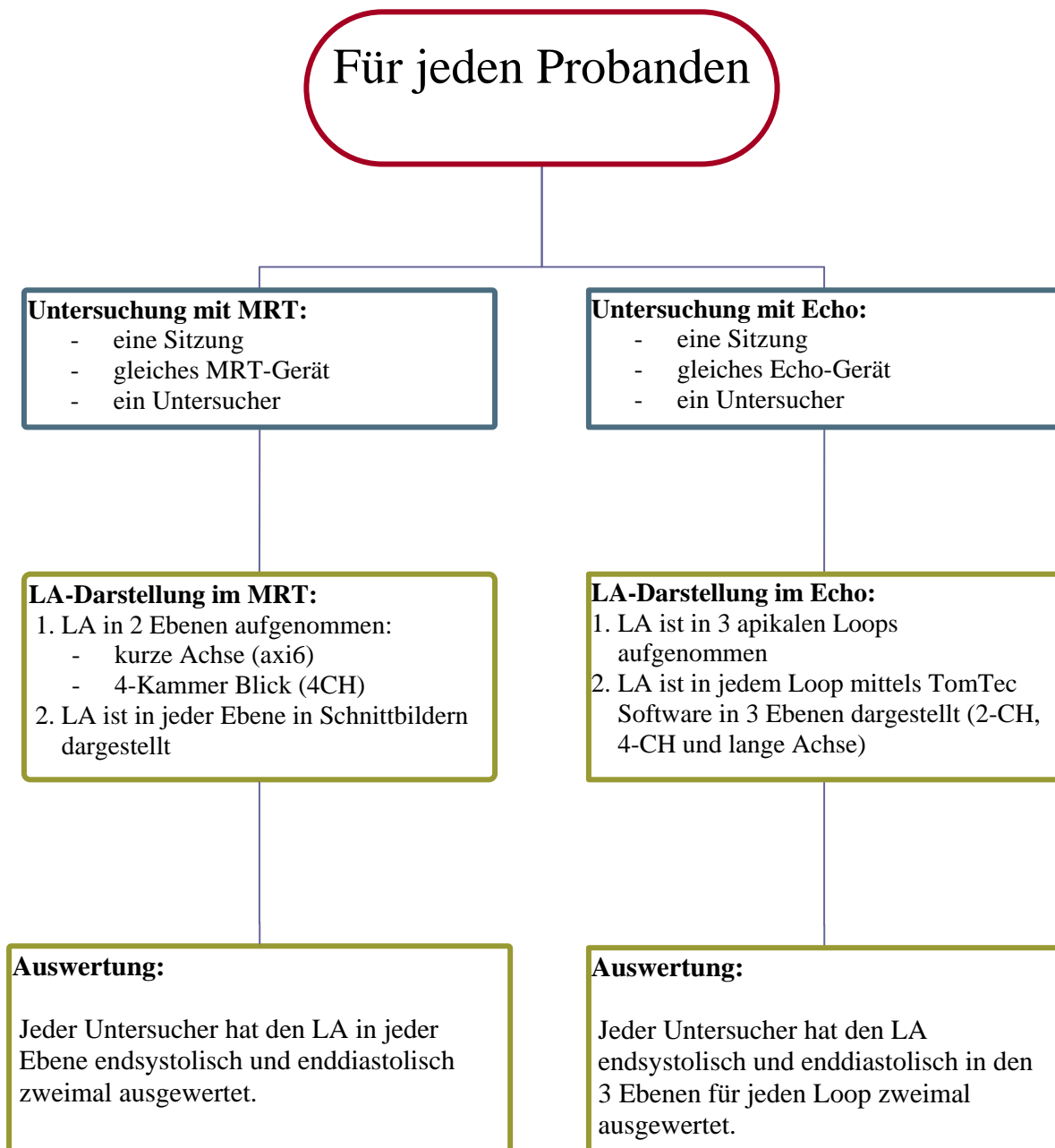


Abbildung 10: Schematische Darstellung des Untersuchungs- und Auswertungsverlaufs.

(axi6: Kurze Achse, 2-CH: 2 Kammer-Blick, 4-CH: 4 Kammer-Blick).

## 4.6 Statistische Auswertungen

Mit Hilfe des *SPSS®*-Programms (Version 15) wurden die Daten ausgewertet und die statistischen Abbildungen angefertigt. Die Tabellen sind mit Hilfe des Microsoft Word® Programms erstellt. Die Daten der Probanden und die Werte der LA-Parameter sind in Mittelwert  $\pm$  Standarddeviation aufgeführt. Die Werte der LA-Parameter beschreiben den Mittelwert der Ergebnisse, die von beiden Untersuchern gemessen wurden. Die Intraobserver-Variabilität wurde durch Variabilitätskoeffizienten, mittlere relative Differenz und 95% Wiederholungskoeffizienten eruiert. Ihre Relevanz wurde anhand Oneway ANOVA, paired t-Test bzw. Konfidenzintervalle (CI) überprüft. Die Interobserver-Variabilität wurde durch Variabilitätskoeffizienten, mittlere relative Differenz und Übereinstimmung nach Bland-Altman untersucht. Ihre Relevanz wurde durch Oneway ANOVA, paired t-Test bzw. Konfidenzintervalle ermittelt. Das gilt für die RT3DE- und MRT-Ergebnisse.

Die Relation zwischen den RT3DE- und MRT-Ergebnissen ist durch lineare Regressionsanalyse, Korrelationskoeffizienten und die Übereinstimmung nach Bland-Altman beurteilt worden. Ihre Relevanz ist anhand des Student t-Tests, paired Student t-Tests und der Konfidenzintervalle überprüft.

Es wurde ein  $P < 0,05$  als statistisch relevant angenommen.

Die Auswirkung der Qualität der Echobilder auf die Interobserver-Variabilität und auf die Relation der RT3DE- und MRT-Ergebnisse wurde anhand der oben aufgeführten statistischen Verfahren untersucht.

Die Tabelle 1 zeigt eine Auflistung der angewendeten statistischen Analysen.

Tabelle 1

<b>Statistische Auswertung</b>
<p><b>Für die MRT- und RT3DE-Ergebnisse wurde die folgende Analyse angewendet:</b></p> <p><b>1. Deskriptive Statistik.</b></p> <p><b>2. Intraobserver-Variabilität:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variabilitätskoeffizient (Oneway ANOVA)</li> <li>- Mittlere relative Differenz für EDV (Paired t-Test, CI)</li> <li>- 95% Wiederholungskoeffizient für EDV nach Bland-Altman</li> </ul> <p><b>3 Interobserver-variabilität:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vervariabilitätskoeffizient (Oneway ANOVA)</li> <li>- Mittlere relative Differenz (Paired t-Test, CI)</li> <li>- 95% Übereinstimmungsgrenze (Plot of Differences) nach Bland-Altman</li> </ul> <p><b>Es wurde für die RT3DE-Ergebnisse die folgende zusätzliche Analyse durchgeführt:</b></p> <p><b>4.</b> Überprüfung der Auswirkung der <b>Bildqualität</b> auf die Interobserver-Variabilität anhand der unter (3) aufgeführten Parameter für alle LA-Parameter in der Subgruppe 1 und für das EDV in der Subgruppe 2 und Subgruppe 3.</p>
<p><b>Der Vergleich der Echobefunde mit den MRT-Befunden wurde hinsichtlich folgender Punkte überprüft:</b></p> <p><b>1.</b> Lineare Regressionsanalyse und Korrelationskoeffizient (r) wurden zwischen den MRT- und den Echo-Befunden für alle LA-Parameter überprüft (t-Test).</p> <p><b>2.</b> Mittlere absolute und relative Unterschiede zwischen MRT- und RT3DE-Befunden wurden berechnet. (paired t-Test, 95% CI).</p> <p><b>3.</b> Übereinstimmung nach Bland-Altman (Plot of Differences) wurde zwischen MRT- und RT3DE-Befunden für alle LA-Parameter untersucht (paired t-Test).</p> <p><b>4.</b> Die Auswirkung der Echobildqualität auf die Relation zwischen den MRT- und RT3DE-Befunden wurde anhand des Regressionskoeffizienten (b), Korrelationskoeffizienten (r), der absoluten Unterschiede und der Übereinstimmung nach Bland-Altman für alle LA-Parameter in der Subgruppe 1 und für EDV in der Subgruppe 2 und Subgruppe 3 untersucht.</p>

(ANOVA: Analyse of Variance, Axi6: Kurze Achse, b: Regressionskoeffizient, 4-CH: 4-Kammerblick, Diff.: Differenz, EVD: Enddiastolisches Volumen, r: Korrelationskoeffizient)

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Probanden

Insgesamt konnten 50 herzgesunde Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen werden. Von diesen waren 31 weiblich und 19 männlich. Alle Probanden hatten während der Untersuchung einen physiologischen Sinusrhythmus. Die Herzfrequenz in Ruhe und im Liegen betrug  $69 \pm 10,2$  Schlag/min. Das Durchschnittsalter betrug  $25,3 \pm 8,3$  Jahre. Körpergewicht, Körpergröße und Körperoberfläche variierten zwischen  $68,5 \pm 11,4$  kg,  $172,1 \pm 8$  cm bzw.  $1,8 \pm 0,2$  m<sup>2</sup>. (Tabelle 2)

### 5.2 Volumen des linken Herzohres

Das mittels MRT errechnete EDV des LA mit dem Einschluss und Ausschluss des linken Herzohres betrug  $71 \pm 18,4$  ml bzw.  $68,8 \pm 16,38$  ml, was einen mittleren Unterschied von 2,2 ml und einen mittleren relativen Unterschied von 3,1% bedeutet. Aufgrund dieses geringen Unterschieds und der schlechten Darstellung des linken Herzohres mittels RT3DE sind alle LA-Volumina sowohl in der MRT als auch in der RT3DE ohne Einschluss des linken Herzohres berechnet und statistisch analysiert worden.

### 5.3 Deskriptive Statistiken der LA-Volumina

Die Analyse der RT3DE-Daten mittels TomTec 4D LV Software® ergab die folgenden Ergebnisse: EDV  $44,14 \pm 13,37$  ml, EDV-Index  $24,52 \pm 6,4$  ml/m<sup>2</sup>, ESV  $16,83 \pm 6,48$  ml, SV  $27,26 \pm 8,2$  ml, EF  $62,03 \pm 5,79$  %. (Tabelle 3)

Die mittels ViewForum Software® analysierten MRT-Daten zeigten die folgenden Ergebnisse: EDV  $68,80 \pm 16,38$  ml, EDV-Index  $38,2 \pm 8,5$  ml, ESV  $29,74 \pm 8,10$  ml, SV  $39,1 \pm 10$  ml und EF  $56,81 \pm 5,8$  %. Ein Vergleich zwischen den EDV-Werten in der Kurzachse (axi6) und den EDV-Werten im 4-Kammerblick zeigte einen mittleren Unterschied von 1,2 ml und einen relativen Unterschied von 1,73%. (Tabelle 3)

## 5.4 Wiederholbarkeit der RT3DE- und MRT-Befunde

### 5.4.1 Intraobserver-Variabilität

Die Intraobserver-Variabilität in MRT- und RT3DE-Befunden wurde für alle LA-Parameter durch den Variabilitätskoeffizienten überprüft. Der mittlere Wert der Variabilitätskoeffizienten betrug im MRT 4,49% und im RT3DE 8% mit einem P-Wert  $<0,01$ . Die Variabilitätskoeffizienten für jeden einzelnen LA-Parameter mit dazugehörigen P-Werten zeigt Tabelle 4.

Wir haben zusätzlich für das EDV im RT3DE und im MRT die Intraobserver-Variabilität in Bezug auf die mittlere relative Differenz, das 95% Konfidenzintervall (95% CI) und den 95% Wiederholungskoeffizient untersucht. Die mittleren relativen Differenzen im RT3DE und im MRT betragen 1,8% mit  $P<0,05$  bzw. 3,27% mit  $p<0,02$ . Tabelle 5 zeigt weitere Details für das 95% CI und den 95% Wiederholungskoeffizienten.

In Abbildung 11 ist dargestellt, dass 95% bzw. 99% der Unterschiede im LA-EDV, die mittels RT3DE und durch den zweiten Untersucher gemessen wurden, unter 2,961 ml bzw. unter 3,56 ml lagen.

### 5.4.2 Interobserver-Variabilität

Anhand der Variabilitätskoeffizienten, der mittleren relativen Differenz, der 95% Konfidenzintervalle (95% CI) und 95% Übereinstimmungsgrenzen nach Bland-Altman wurde die Interobserver-Variabilität für alle LA-Parameter im MRT und im RT3DE untersucht.

Der Variabilitätskoeffizient betrug durchschnittlich 6,9% im MRT und 8% im RT3DE mit einem  $P<0,01$ . Die einzelnen Variabilitätskoeffizienten für jeden LA-Parameter ermittelt aus MRT- und in RT3DE-Befunden sind in Tabelle 6 dargestellt.

Es wurden niedrige mittlere relative Differenzen für alle LA-Parameter im MRT und im RT3DE ermittelt, wobei die P-Werte für ESV, EF und SV im MRT und für EDV, ESV und EF im RT3DE relevant waren. Tabelle 6 zeigt die Details der mittleren relativen Differenz, der 95% CI und der 95% Grenzen der Übereinstimmung nach Bland-Altman mit den P-Werten.

Abbildung 12 und Abbildung 13 zeigen, dass 95% der Differenzen des EDV, mittels RT3DE bzw. MRT errechnet, nach Bland-Altman zwischen -5,68 und +9,06 ml bzw. zwischen -13,17 und 10,89 ml lagen.

Die Interobserver-Variabilität wurde in allen drei Subgruppen (Subgruppe 1: Bilder mit guter Qualität, Subgruppe 2: Bilder mit mäßiger Qualität, Subgruppe 3: Bilder mit schlechter

Qualität) untersucht. Der Variabilitätskoeffizient in der Subgruppe 1 betrug im Durchschnitt 5,69%, wohingegen er in den gesamten RT3DE-Bildern durchschnittlich bei 8% lag.

Für das EDV lag der Variabilitätskoeffizient in der Subgruppe 1 bei 4,9%, in der Subgruppe 2 bei 8%, in der Subgruppe 3 bei 9,7% und in den gesamten RT3DE-Befunden bei 8%.

Tabelle 6 zeigt die Details der Variabilitätsparameter in diesen drei Subgruppen.

## 5.5 Vergleich der RT3DE- mit den MRT-Befunden

Es wurden die RT3DE-Befunde mit den MRT-Befunden anhand des *Bias* (systematischer Fehler), der Korrelation und der linearen Regression verglichen. Aus diesen Ergebnissen konnten 3 lineare Regressionsformeln für die Messung des EDV, ESV und SV mittels RT3DE unter Verwendung der TomTec Software® abgeleitet werden. Die Auswirkung der Qualität der Echobilder auf den Vergleich zwischen MRT und RT3DE wurde durch die gleichen Parameter (den systemischen Fehler, die Korrelation und die lineare Regressionslinie) untersucht.

### 5.5.1 Systematische Fehler zwischen MRT und RT3DE

Im Vergleich zum MRT unterschätzt die RT3DE das EDV im Durchschnitt um 24,65 ml in den gesamten Befunden, um 26,62 ml in der Subgruppe 1, um 24,05 ml in der Subgruppe 2 und um 22,95 ml in der Subgruppe 3. Für das ESV betrug die Unterschätzung mittels RT3DE 12,91 ml in den gesamten Befunden und 14,28 ml in der Subgruppe 1. Die Unterschätzung mittels RT3DE für das SV betrug 11,84 ml in den gesamten Befunden und 12,8 ml in der Subgruppe 1. Der P-Wert war bei all diesen Ergebnissen  $<0,01$ . Weitere Details zu den relativen Differenzen (relativen Unterschätzungen mittels RT3DE), der 95% Konfidenzintervalle und der P-Werte zeigt die Tabelle 7.

Nur für die EF gab es eine Überschätzung mittels RT3DE von 5,22% in den gesamten Befunden und von 6,29% in der Subgruppe 1, dabei war  $P < 0,01$  (Tabelle 7)

Abbildungen 14 und 15 stellen die 95% und 99% Übereinstimmungsgrenzen nach Bland-Altman anhand der EDV- bzw. ESV-Differenzen zwischen MRT und RT3DE (RT3DE-MRT) dar. Die mittleren Differenzen betragen -24,65 ml für das EDV bzw. -12,91 ml für das ESV. 95% der Differenzen lagen zwischen -6,42 ml und -42,88 ml bzw. zwischen -2,54 ml und -23,28 ml.

## 5.5.2 Korrelation zwischen RT3DE- und MRT-Befunden

### EDV

Der Korrelationskoeffizient (r) betrug 0,82 insgesamt, 0,85 in der Subgruppe 1, 0,84 in der Subgruppe 2 und 0,79 in der Subgruppe 3. Der Regressionskoeffizient (b) betrug insgesamt 1,009, 1,001 in der Subgruppe1, 1,009 in der Subgruppe2 und 0,759 in der Subgruppe3. Der P-Wert lag bei allen diesen Ergebnissen unter 0,01. Aufgrund dieser Korrelation zwischen MRT und RT3DE konnte die folgende lineare Regressionsformel zur Berechnung des LA-EDV abgeleitet werden:

$$\text{LA-EDV mittels MRT} = 24 + 1 \times \text{LA-EDV mittels RT3DE}$$

Abbildung 16 zeigt die Korrelationsdaten und die Regressionslinie zwischen MRT und RT3DE für das EDV.

### ESV

Unter Einbeziehung aller Bilder betrug der Korrelationskoeffizient (r) 0,759, in der Subgruppe 1 0,884. Der Regressionskoeffizient (b) lag insgesamt bei 0,948 und bei 1,012 in der Subgruppe 1. Es konnte die folgende lineare Regressionsformel zur Berechnung des ESV abgeleitet werden:

$$\text{LA-ESV mittels MRT} = 14 + 0,95 \times \text{LA-ESV mittels RT3DE}$$

Diese lineare Regression zwischen MRT und RT3DE für das ESV ist in Abbildung 17 dargestellt.

### SV

Unter Einbeziehung aller Befunde lagen der Korrelationskoeffizient (r) und der Regressionskoeffizient (b) bei 0,723 bzw. 0,88, in der Subgruppe1 bei 0,764 bzw. 0,838.

Die folgende lineare Regressionsformel zur Berechnung des SV wurde abgeleitet:

$$\text{LA-SV mittels MRT} = 15 + 0,9 \times \text{LA-SV mittels RT3DE}$$

Abbildung 18 zeigt diese lineare Regression zwischen MRT und RT3DE für SV.

### EF

Der Korrelationskoeffizient (r) und der Regressionskoeffizient betrug unter Berücksichtigung aller Befunde 0,392 bzw. 0,398 und 0,625 bzw. 0,487 in der Subgruppe1.

Abbildung 19 zeigt die Korrelationsdaten und die Regressionslinien zwischen MRT und RT3DE für die EF in den gesamten Befunden. Die Tabelle 8 zeigt die Daten der Korrelation und der Regression mit den P-Werten insgesamt und in den drei Subgruppen.



Tabelle 2: Deskriptive Statistik der klinischen Befunde der Probanden

Klinische Parameter	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung
Alter (Jahre)	25,3 $\pm$ 8,3
Gewicht (kg)	68,5 $\pm$ 11,4
Körpergröße (cm)	172,1 $\pm$ 8
Herzfrequenz (s/min)	69 $\pm$ 10,2
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	1,8 $\pm$ 0,2
Geschlecht:- männlich	19 (38%)
- weiblich	31 (62%)

( s/min: Schlag pro Minute)

Tabelle 3: Deskriptive Statistik der LA-Parameter mittels MRT und RT3DE

	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung	Median
EDV mittels RT3DE (ml)	44,14 $\pm$ 13,37	42,84
EDV-Index mittels RT3DE(ml/m <sup>2</sup> )	24,52 $\pm$ 6,4	23,80
ESV mittels RT3DE (ml)	16,83 $\pm$ 6,48	15,31
ESV-Index mittels RT3DE (ml/m <sup>2</sup> )	9,35 $\pm$ 3,1	8,51
SV mittels RT3DE (ml)	27,26 $\pm$ 8,2	25,97
EF mittels RT3DE (%)	62,03 $\pm$ 5,79	62,10
EDV mittels MRT in Kurzachse (ml)	69,4 $\pm$ 17,2	70,90
EDV mittels MRT in 4-Kammer (ml)	68,2 $\pm$ 16,14	67,90
EDV mittels MRT (ml)	68,80 $\pm$ 16,38	68,34
EDV-Index mittels MRT (ml/m <sup>2</sup> )	38,2 $\pm$ 8,5	37,96
ESV mittels MRT (ml)	29,74 $\pm$ 8,10	30,09
ESV-Index mittels MRT (ml/m <sup>2</sup> )	16,52 $\pm$ 4,5	16,72
SV mittels MRT (ml)	39,1 $\pm$ 10	40,06
EF mittels MRT (%)	56,81 $\pm$ 5,8	57,02

(EDV: Enddiastolisches Volumen, ESV, Endsystolisches Volumen, SV: Schlagvolumen, EF: Ejektionsfraktion)

Tabelle 4: Intraobserver-Variabilitätskoeffizienten mit P-Value nach Oneway ANOVA

Intraobserver-Variabilitäts-Koeffizient	EDV	ESV	SV	EF	Mittelwert
RT3DE	5,39% P<0,01	10,25% P<0,01	10,35% P<0,01	6% P<0,01	8% P<0,01
MRT	3,25% P<0,01	4,65% P<0,01	6,05% P<0,01	4% P<0,01	4,49% P<0,01

(EDV: enddiastolisches Volumen, EF: Ejektionsfraktion, ESV: endsystolisches Volumen, P: Probability, SV: Schlagvolumen)

Tabelle 5: Intraobserver-Variabilitätsparameter für LA-EDV

Intraobserver-Variabilitäts-Parameter Für EDV	m.Diff. (ml)	m.rel. Diff. (%)	P	CI 95% untere Grenze (ml)	CI 95% obere Grenze (ml)	95% Wiederholungs-Koeffizient (ml)
RT3DE	0,8	1,8	<0,05	0,12	1,49	5,3
MRT	-2,25	-3,27	<0,02	-3,35	-1,15	9,7

(CI: Konfidenzintervall, m.Diff: Mittlere Differenz, m.rel.Diff.: Mittlere relative Differenz, P: Probability)

Tabelle 6: Interobserver-Variabilitätsparameter in den MRT-, in den gesamten RT3DE-Befunden sowie in den jeweiligen Subgruppen

Inter-observer-Variabilität	Variabilitäts Koeffizient (%)	m.Diff.	m.rel. Diff. (%)	P	CI 95% untere u. obere Grenze (ml)	95% Übereinstimmungsgrenzen nach Bland-Altman (ml)
<b>MRT</b>						
LA-EDV	6,33 P<0,01	-1,14 ml	-1,66	0,19	-2,85 0,56	-1,14 ± 12,03
LA-ESV	7,23 P<0,01	0,89 ml	2,99	<0,05	0,07 1,71	0,89 ± 5,76
LA-EF	4,8 P<0,01	-1,77%	-3,06	<0,01	-2,75 -0,79	-1,77 ± 6,88
LA-SV	9,15 P<0,01	-1,85 ml	-4,73	<0,01	-3,16 -0,54	-1,85 ± 9,35
Mittelwert	6,9					
<b>RT3DE</b>						
LA-EDV	6,55 P<0,01	1,69 ml	3,83	<0,01	0,65 2,73	1,69 ± 7,37
LA-ESV	11 P<0,01	1,44 ml	8,56	<0,01	0,83 2,05	1,44 ± 4,35
LA-EF	5,85 P<0,01	-1,74%	-2,797	<0,02	-3,09 -0,39	-1,74 ± 9,6
LA-SV	8,66 P<0,01	0,32 ml	1,17	0,509	-0,62 1,26	0,32 ± 6,59
Mittelwert	8					
LA-EDV Subgruppe 1	4,9 P<0,01	2,13 ml	4,91	<0,01	1,21 3,05	2,13 ± 4,19
LA-ESV Subgruppe 1	9 P<0,01	1,24 ml	8,05	<0,01	0,55 1,93	1,24 ± 3,14
LA-EF Subgruppe 1	3,06 P<0,01	-0,95 %	-1,48	0,156	-2,22 0,324	0,95 ± 5,82
LA-SV Subgruppe 1	5,8 P<0,01	1,16 ml	4,17	<0,01	0,3 2,02	1,16 ± 3,94
Mittelwert	5,69					
LA-EDV Subgruppe 2	8 P<0,01	1,28 ml	2,95	0,063	-0,07 2,62	1,28 ± 9,11
LA-EDV Subgruppe 3	9,7 P>0,01	0,87 ml	1,77	0,637	-2,98 4,72	0,87 ± 13,6

(CI: Konfidenzintervall, EDV: enddiastolisches Volumen, EF: Ejektionsfraktion, ESV: endsystolisches Volumen, m.Diff.: mittlere Differenz, m.rel.Diff.: mittlere relative Differenz, P: Probability, SV: Schlagvolumen, Subgruppe1: Echobilder mit guter Qualität, Subgruppe2: Echobilder mit mäßiger Qualität, Subgruppe3: Echobilder mit schlechter Qualität, u.: und)

Tabelle 7: Bias-Parameter zwischen MRT und RT3DE in den gesamten Befunden und in den drei Subgruppen

Agreement zw. MRT + RT3DE	m.Diff	m.rel. Diff (%)	P	CI 95% u.Grenze o.Grenze
<b>Gesamte Befunde</b>				
LA-EDV	-24,65 ml	-35,83	<0,01	-27,29 -22,01
LA-ESV	-12,91 ml	-43,41	<0,01	-14,41 -11,41
LA-EF	5,22 %	9,19	<0,01	+3,41 +7,03
LA-SV	-11,84 ml	-30,28	<0,01	-13,92 -9,85
<b>Subgruppen</b>				
LA-EDV Subgruppe 1	-26,62 ml	-38,69	<0,01	-16,29 -12,28
LA-ESV Subgruppe 1	-14,28 ml	-48,02	<0,01	-16,16 -12,4
LA-EF Subgruppe 1	6,29 %	11,07	<0,01	+3,75 +8,82
LA-SV Subgruppe 1	-12,8 ml	-30,69	<0,01	-15,97 -9,63
LA-EDV Subgruppe 2	-24,05 ml	-34,96	<0,01	-26,58 -21,52
LA-EDV Subgruppe 3	-22,95 ml	-33,58	<0,01	-27,79 -18,11

(CI: Konfidenzintervall, EDV: enddiastolisches Volumen, EF: Ejektionsfraktion, ESV: endsystolisches Volumen, LA: linker Vorhof, m.Diff.: mittlere Differenz, m.rel.Diff.: mittlere relative Differenz , o.Grenze: obere Grenze, P: Probability, Subgruppe1: Echobilder mit guter Qualität, Subgruppe2: Echobilder mit mäßiger Qualität, Subgruppe3: Echobilder mit schlechter Qualität, SV: Schlagvolumen, u.Grenze: untere Grenze, zw.: zwischen)

Tabelle 8: Ergebnisse der Korrelation zwischen MRT und RT3DE in den gesamten Befunden und in den jeweiligen Subgruppen

Korrelation zw. MRT + RT3DE	R	P	Lineare Regressions-Formel	P
<b>Gesamte Befunde</b>				
LA-EDV	0,823	<0,01	$M=24,26+1,009 \times E$	<0,01
LA-ESV	0,759	<0,01	$M=13,78+0,948 \times E$	<0,01
LA-EF	0,392	<0,01	$M=32,12+0,398 \times E$	<0,01
LA-SV	0,723	<0,01	$M=15,11+0,88 \times E$	<0,01
<b>Subgruppen</b>				
LA-EDV Subgruppe 1	0,853	<0,01	$M=26,56+1,001 \times E$	<0,01
LA-ESV Subgruppe 1	0,844	<0,01	$M=14,09+1,012 \times E$	<0,01
LA-EF Subgruppe 1	0,625	<0,01	$M=26,35+0,487 \times E$	<0,05
LA-SV Subgruppe 1	0,764	<0,01	$M=17,44+0,838 \times E$	<0,01
LA-EDV Subgruppe 2	0,84	<0,01	$M=23,64+1,009 \times E$	<0,01
LA-EDV Subgruppe 3	0,787	<0,01	$M=34,83+0,759 \times E$	<0,01

(LA: Linker Vorhof, E: Ergebnis mittels RT3DE, EDV: Enddiastolisches Volumen, EF: Ejektionsfraktion, ESV: Endsystolisches Volumen, M: Ergebnis mittels MRT, R: Korrelationskoeffizient, P: Probability, zw.: zwischen)

**95% und 99% Coefficient of Repeatability  
für absolute EDV-Diff. mit RT3DE**

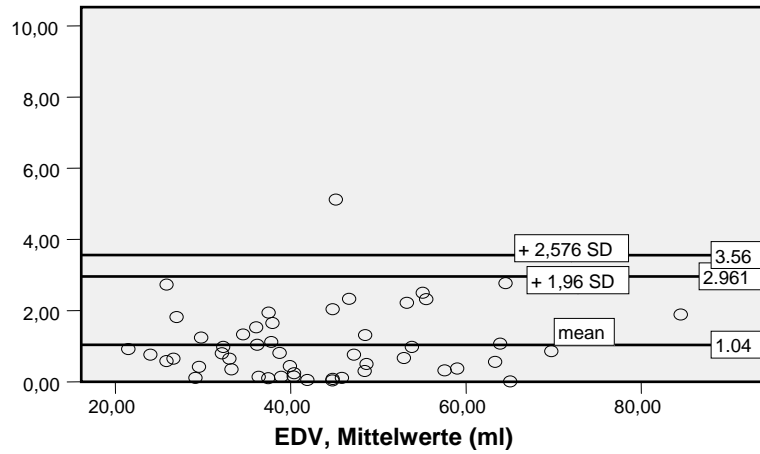


Abbildung 11: (EDV-Diff.: Differenzen im Enddiastolischen Volumen, SD: Standard Deviation).

**Zwischen beiden Untersuchern: Plot of Difference  
nach Bland-Altman für LA-EDV mittels RT3DE.**

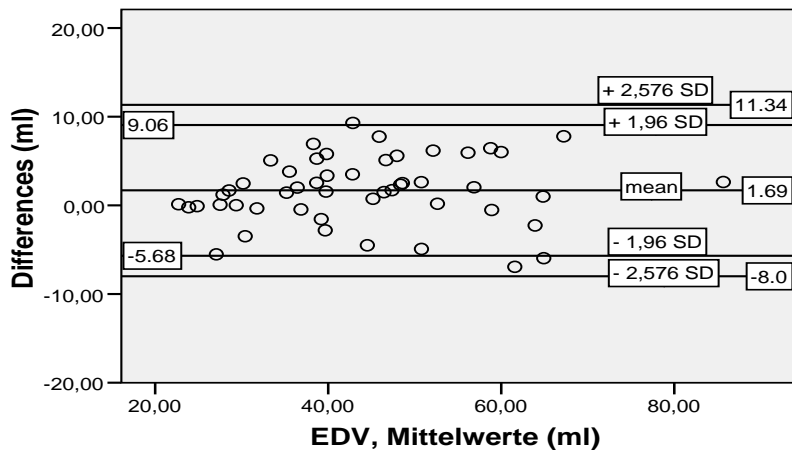


Abbildung 12: (SD: Standard Deviation)

**Zwischen beiden Untersuchern: Plot of Difference  
nach Bland-Altman für LA-EDV mittels MRT**

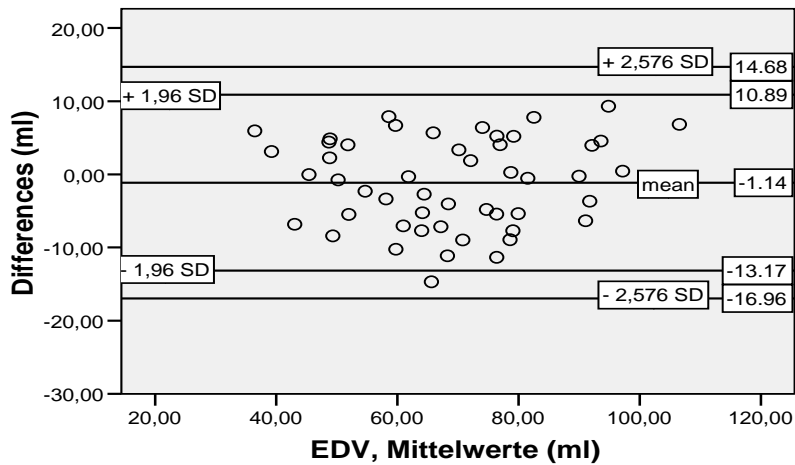


Abbildung 13: (SD: Standard Deviation)

**Agreementpunkte nach Bland-Altman für EDV-Differences (RT3DE-MRT)**

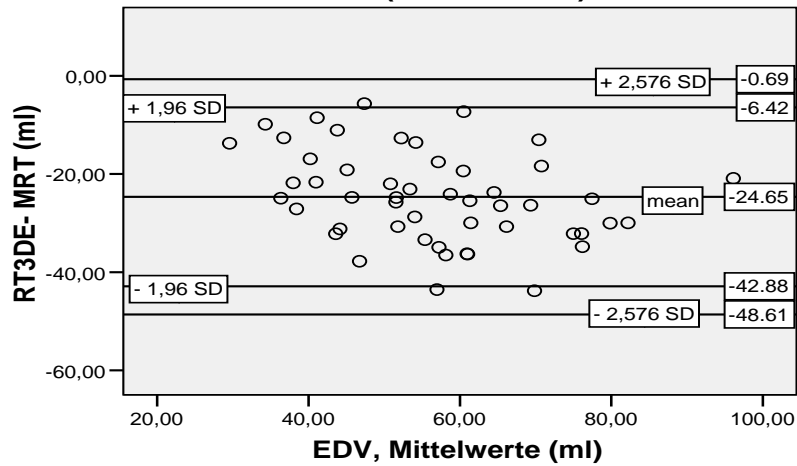


Abbildung 14: (SD: Standard Deviation)

**Agreementpunkte nach Bland-Altman für ESV-Differences (RT3DE- MRT)**

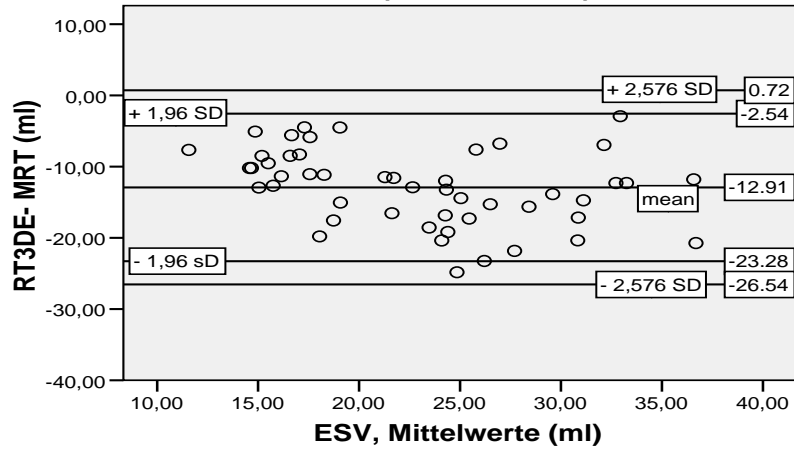


Abbildung 15: (SD: Standard Deviation)

**Regressionslinie für EDV zwischen MRT und RT3DE**

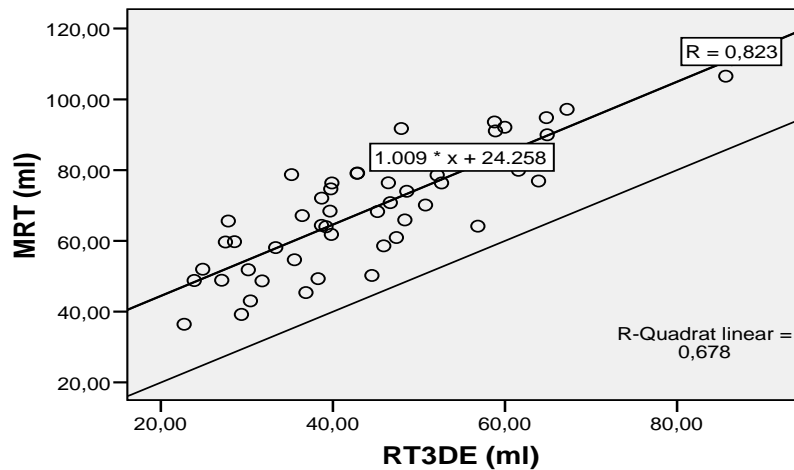


Abbildung 16: (R: Korrelationskoeffizient)

**Regressionslinie für ESV zwischen RT3DE und MRT**

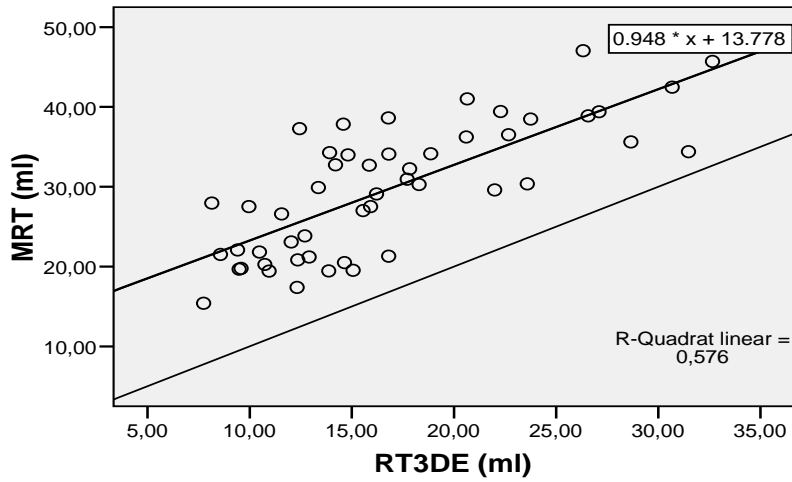


Abbildung 17: (R: Korrelationskoeffizient)

**Regressionslinie für SV zwischen RT3DE und MRT**

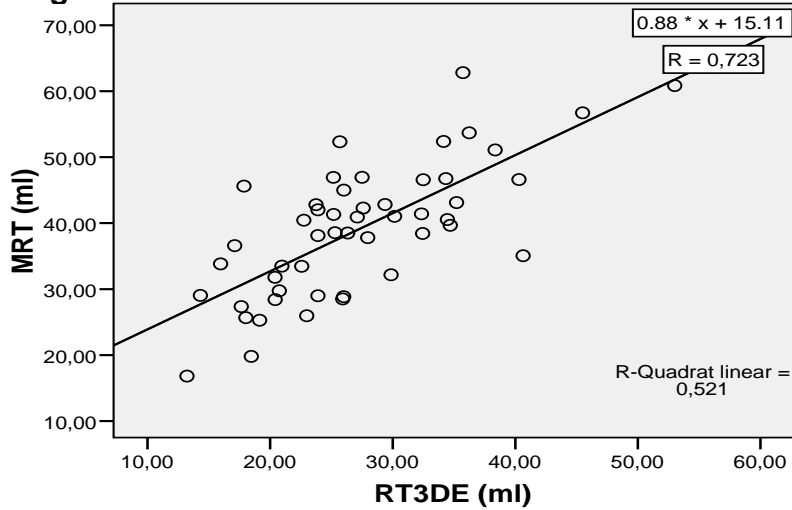


Abbildung 18: (R: Korrelationskoeffizient)

**Regressionslinie für EF zwischen RT3DE und MRT**

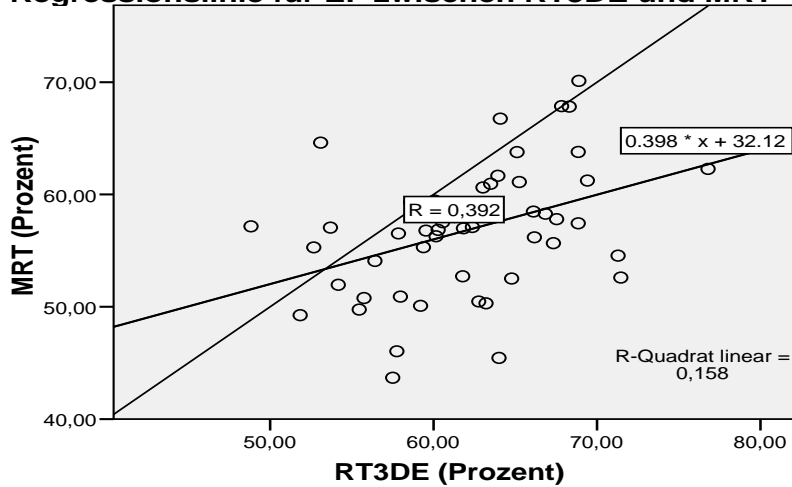


Abbildung 19: (R: Korrelationskoeffizient)



## 6 Diskussion

Aufgrund der in verschiedenen Studien beschriebenen Assoziation eines vergrößerten LA mit Herzrhythmusstörungen, dem Risiko für Thrombosebildung und anderen Komplikationen, lässt sich die Relevanz zur Bestimmung der LA-Volumina ableiten[22-27, 29-35]. Es wurden verschiedene Methoden zur Messung der LA-Volumina untersucht. Die Messung mittels MRT und CT gelten derzeit als Goldstandard für die Bestimmung der Herzvolumina [36-40, 53, 54]. Beide Methoden haben jedoch Nachteile und sind nicht zum generellen Screening geeignet. Für die MRT sind insbesondere die hohen Kosten, der Bedarf einer Sedierung bei kleinen Kindern und die Kontraindikationen bei Vorhandensein eines Schrittmachers zu nennen[41, 42]. Die Bestimmung der LA-Volumina mittels CT bringt eine Strahlenbelastung, mögliche Kontrastmittelnebenwirkungen sowie ebenfalls den Bedarf einer Sedierung bei kleinen Kindern mit sich[36]. All diese Nachteile können durch die Echokardiographie vermieden werden. Aus diesem Grund ist es das Ziel dieser Arbeit gewesen, die Messung der LA-Volumina mittels RT3DE und MRT zu vergleichen und darüber festzustellen, ob sich die RT3DE als alternative Methode zur Bestimmung der LA-Volumina eignet. Es wurde zunächst die Messung des anterioposterioren Durchmessers des LA echokardiographisch durchgeführt, um die LA-Volumina berechnen zu können. In späteren Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass der anteroposteriore Durchmesser nicht ausreichend mit den LA-Volumina korreliert[45, 46]. Im Verlauf wurden für die Messung der LA-Volumina daher die monoplane, biplane und 3-D-rekonstruierte-Echokardiographie untersucht. Alle diese drei echokardiographischen Methoden korrelieren gut mit den LA-Volumina, die mittels Goldstandard (MRT) gemessen wurden. Diese Korrelation war für die biplane und 3-D-rekonstruierte-Echokardiographie besser als für die monoplane Echokardiographie. Sie waren in der Praxis jedoch sehr zeitaufwändig [40, 45-47]. Im klinischen Alltag hat die Bedeutung der 3-D-Echtzeitechokardiographie (RT3DE) zugenommen. Die RT3DE mit Verwendung des TomTec 4 D LV-Algorithmus und anderen Methoden ist für die Messung der LV- und der RV-Volumina validiert worden[39, 48, 49, 55, 56]. Mehrere Studien wurden zur Validierung der RT3DE-gestützten Messung der LA-Volumina durchgeführt[50, 57]. Bisher wurden jedoch keine Studien durchgeführt, um die RT3DE zur Messung der LA-Volumina basierend auf dem kommerziell verfügbaren TomTec 4 D LV-Algorithmus zu validieren. Diese Validierung war das Ziel der vorliegenden Arbeit.

Anhand der niedrigen Intraobserver- und Interobserver-Variabilität für alle LA-Parameter (EDV, ESV, SV und EF) konnte bewiesen werden, dass sämtliche LA-Parameter mittels

RT3DE unter Verwendung des TomTec 4D LV-Algorithmus wiederholbar zu analysieren sind. Die Qualität der Bilder ist von verschiedenen Faktoren abhängig (Gerätetyp, Erfahrung des Untersuchers, Konstitution des Patienten). Der Interobserver-Variabilitätskoeffizient reicht von 4,9% für das EDV in der Subgruppe 1 (Echobilder mit guter Qualität) bis zu 9,7% in der Subgruppe 3 (Echobilder mit schlechter Qualität), jedoch ist dieser Koeffizient trotz allem erfreulich niedrig. Diese niedrige Intraobserver- und Interobserver-Variabilität unter Verwendung von RT3DE sind auch in anderen Studien sowohl für den LV als auch für den LA gezeigt worden[50, 54, 58].

Das zweite wesentliche Ergebnis dieser Arbeit besteht in der Korrelation zwischen der Referenzmethode (MRT) und der RT3DE zur Bestimmung von EDV, ESV und SV. Die RT3DE zeigte hierbei eine systematische Unterschätzung von ca. 25 ml für das EDV, 13 ml für das ESV und 12 ml für das SV. Die Auswirkung der Qualität der Echobilder auf diese Korrelation und auf die systematische Unterschätzung war dabei zu vernachlässigen. Der Korrelationskoeffizient ( $r$ ) reichte von 0,853 in der Subgruppe 1 bis zu 0,787 in der Subgruppe 3 und war somit in allen Gruppen gut.

Für die LA-EF war die Intraobserver- und Interobserver-Variabilität im MRT und im RT3DE niedrig. Trotzdem war die Korrelation zwischen MRT und RT3DE für die LA-EF nicht befriedigend. Die LA-EF sowie das LA-SV sind rechnerische Werte, welche aus dem LA-EDV und LA-ESV wie folgt errechnet wurden:  $SV = EDV - ESV$ ,  $EF = (EDV - ESV / EDV) \times 100 = SV / EDV \times 100$ . Aus beiden Formeln ist ersichtlich, dass die EF eine Ableitung des SV ist. Diese entsteht aus der Teilung des SV durch das EDV und führt mitunter zu einer Verzerrung der EF-Befunde in der RT3DE verglichen mit der MRT.

Die Unterschätzung der Herzvolumina mittels RT3DE im Vergleich zum MRT wurde in anderen Studien sowohl für das LV-Volumen als auch für das LA-Volumen nachgewiesen.

Kühl et al. [59] haben eine gute Korrelation zwischen RT3DE und MRT für die Messung der LV-EDV und LV-ESV beschrieben. RT3DE hat im Vergleich zur MRT beide Werte unterschätzt ( $-13.6 \pm 18,9$  ml bzw.  $-12.8 \pm 20,5$  ml). Soliman et al. [55] haben unter Verwendung der RT3DE basierend auf der 4-D-Tomtec Software® eine Unterschätzung von 9,4 und 4,8 ml im Vergleich zur MRT für das LV-EDV bzw. das LV-ESV ermittelt. Diese Unterschätzung wurde vom gleichen Autor unter Verwendung einer anderen Software (QLAB V4.2® =Semiautomated border detection with biplane projektion) nochmals dokumentiert, dabei betrug die Unterschätzung 16,4 ml für das LV-EDV bzw. 8,5 ml für das LV-ESV und war somit stärker ausgeprägt.

Eine Erklärung für die in dieser Studie zugrunde liegende Unterschätzung könnte darin liegen, dass der verwendete Rota-Plane LV-Algorithmus, der in der Routinediagnostik zur Messung der LV-Volumina angewendet wird, nicht alle Ecken des LA abdecken kann, da der LA eher eine kubische und weniger eine ellipsoide Form hat. Diese kubische Anatomie des LA kann teilweise erklären, weshalb die monoplane 2-D-Echokardiographie unter Verwendung einer ellipsoiden Formel die LA-Volumina unterschätzt [45]. Die in dieser Arbeit verwendete TomTec Software® rechnet und rekonstruiert die 3-D LA-Volumina basierend auf einer Interpolation zwischen den 3 Ebenen (lange Achse, 2-Kammer- und 4-Kammerblick). Die Lücken zwischen diesen Ebenen werden symmetrisch dargestellt und berechnet, sodass eine vorhandene asymmetrische Erweiterung des LA evtl. nicht dargestellt wird, wenn die Erweiterung keine dieser drei Ebenen trifft.

Li et al. [57] haben gezeigt, dass diese Unterschätzung umgekehrt proportional zur Anzahl der echokardiographischen Ebenen ist, in denen der LA untersucht wurde. In 2 Ebenen betrug die Unterschätzung 10,4 ml, in 4 Ebenen 8,8 ml, in 8 Ebenen 2,1 ml und in 16 Ebenen 1,9 ml. Diese Befunde wurden an herzgesunden Probanden dokumentiert. Jedoch benötigte die Analyse der 16 Ebenen die doppelte Zeit (14 Minuten) im Vergleich zur Analyse der 8 Ebenen (7 Minuten). In diesem Punkt sehen wir den Algorithmus mit 8 Ebenen (dazwischen  $22,5^\circ$ ) als den besten Kompromiss zwischen dem Zeitaufwand (7 Minuten) und der Unterschätzung (2,1 ml) an.

Andere Studien[50, 55, 59] zeigten ebenfalls eine Unterschätzung für LV-Volumina jedoch weniger als für LA-Volumina, obwohl der LV eine ellipsoide und keine kubische Form hat.

Bauer et al. [50] haben die Volumina von mit Flüssigkeiten gefüllten Ballons im RT3DE gemessen und die Disksummationsmethode nach Simpson verwendet. Bei dieser Methode betrug die Unterschätzung 10 ml im Vergleich zu den wahren Volumina. Die gleiche Methode wurde in der Folge für die Messung des LA-EDV und LV-EDV angewendet, dabei ist eine Unterschätzung von 14,8 ml bzw. 8,3 ml im Vergleich zum MRT ermittelt worden. Bei dieser Methode sollten die asymmetrische Form des LA sowie alle Ecken erfasst werden. Dies weist darauf hin, dass die kubische Form des LA allein, die Unterschätzung nicht ausreichend erklärt und andere Gründe vermutet werden müssen.

In einer weiteren Studie (Gouton et al, 2008, zur Veröffentlichung eingereicht) wurden mittels RT3DE und MRT die Volumina von Ballons gemessen, die ebenfalls mit Flüssigkeiten gefüllt waren und eine ellipsoide Form besaßen. Dabei wurden die gleichen Auswertungs- und Berechnungsmethoden verwendet, wie in der vorliegenden Arbeit. Die MRT-Auswertung ergab identische Ergebnisse im Vergleich zu den tatsächlichen Volumina der Ballons.

Die RT3DE-Auswertung ergab eine Unterschätzung von 18% bis 11%, je nachdem ob die inneren Konturen oder die Mitte der Konturen der Ballons umfahren wurden. Dies ist ein weiterer Hinweis dafür, dass zur Unterschätzung der LA-Volumina mittels RT3DE außer der kubischen Form des LA weitere Ursachen verantwortlich sein können.

In dieser Studie war die relative Unterschätzung mit 35,83% (24,65 ml) größer als in der Ballonstudie von Gouton et al. (11-18%), obwohl die gleichen Methoden zur Auswertung verwendet wurden. Dies ist ein Hinweis dafür, dass die kubische Form des LA bei der Unterschätzung der LA-Volumina eine Rolle spielt. Eine Neubewertung der TomTec Software® in weiteren Studien wäre sinnvoll, um die Möglichkeiten zur Verringerung der Abweichungen zwischen MRT und RT3DE zu eruieren.

Dennoch ist mit dem jetzigen kommerziell verfügbaren TomTec 4D LV-Algorithmus unter Nutzung der Korrekturfaktoren von 25 ml, 13 ml und 12 ml für LA-EDV, LA-ESV und LA-SV die Berechnung dieser Volumina verlässlich möglich.

## 7 Limitationen der Studie

Die erste Limitation besteht in dem Ausschluss des linken Herzohres von der Berechnung der LA-Volumina. Dieser Teil wurde in die Messung nicht einbezogen, weil er im Echo oft nicht darstellbar war und die Auswertung der MRT-Befunde ohne diesen Teil nur einen geringen Unterschied (1,3 ml) zeigte. Nicht zu vergessen ist, dass dieses geringe Volumen des linken Herzohres bei Probanden gemessen wurde, die eine normale kardiale Anatomie und Funktion hatten. Dies verhält sich im Fall einer LA-Vergrößerung anders, welche zu einem vergrößerten Volumen des linken Herzohres führen kann. Folglich könnte der Einschluss des linken Herzohres in der Messung der LA-Volumina notwendig werden. Es stellt sich dabei die Frage, ob eine Vergrößerung des linken Herzohres seine echokardiographische Darstellbarkeit verbessert und dadurch einfacher mit analysiert werden könnte. Um diese Frage beantworten zu können, sind weitere Studien notwendig.

Die zweite Limitation besteht in der Berechnung der LA-Volumina mittels MRT und mittels RT3DE anhand zweier unterschiedlicher Methoden. Im MRT wurde die Disksummationsmethode nach Simpson angewendet, in der RT3DE hingegen der TomTec 4D LV-Algorithmus. Diese beiden Methoden wurden auch in der Studie von Gouton et al. (Gouton et al, 2008, zur Veröffentlichung eingereicht) zur Messung der Ballonvolumina angewendet. Mit den MRT-Messungen konnten die tatsächlichen Volumina der Ballons ermittelt werden, während die RT3DE-Auswertung eine Unterschätzung von 18 bis 11% gezeigt hat, je nachdem ob die inneren Konturen oder die Mitte der Konturen der Ballons umfahren wurden. Diese verschiedenen Messmethoden zwischen MRT und RT3DE können für die systematische Unterschätzung der LA-EDV, LA-ESV und LA-SV mittels RT3DE im Vergleich zum MRT einen bedeutenden Faktor darstellen.

Die dritte Limitation der Studie zeigt sich in der Qualität der Echobilder. Sie spielt allerdings eine untergeordnete Rolle für die Frage der Wiederholbarkeit der RT3DE-Messungen, der Korrelation zwischen MRT und RT3DE und die Unterschätzung der LA-Volumina mittels RT3DE. Die Echobilder mit guter Qualität zeigten zwar eine bessere Wiederholbarkeit und bessere Korrelation mit der MRT im Vergleich zu den Echobildern mit schlechter Qualität, jedoch waren die Wiederholbarkeit der Echobilder mit schlechter Qualität und die Korrelation mit der MRT trotzdem noch ausreichend gut.

## 8 Schlussfolgerung

Mit Hilfe der RT3DE können die linken Vorhöfe gut abgebildet werden, wobei die Messungen der LA-Volumina (EDV, ESV und SV) mit Hilfe des kommerziell verfügbaren TomTec 4D LV-Algorithmus zuverlässig reproduzierbar waren und eine gute Korrelation mit den MRT-Ergebnissen zeigten. Somit konnte die Messung der LA-Volumina anhand des TomTec 4D LV-Algorithmus validiert werden. Allerdings ist es aufgrund der zuvor beschriebenen Unterschätzung mittels der RT3DE notwendig, Korrekturfaktoren zu den ermittelten Messwerten zu addieren. Für die einzelnen Parameter ergeben sich aus unserer Berechnung die folgenden Korrekturfaktoren: 25 ml für das EDV, 13 ml für das ESV und 12ml für das SV. Unter Berücksichtigung dieser Formel ist es möglich, Ergebnisse zu erhalten, die mit denen aus der MRT-Diagnostik vergleichbar sind. Die quantitative Größenzunahme des LA könnte damit als Kontrollparameter für den Verlauf kardialer Probleme, sowie als Indikator für die Entwicklung lebensbedrohlicher Komplikationen, wie z.B. Rhythmusstörungen und Thrombosebildung herangezogen werden. Wir konnten nämlich zeigen, dass sich die Größe des LA mit Hilfe der RT3DE, unter Berücksichtigung der Korrekturfaktoren reproduzierbar und verlässlich messen lässt und die Ergebnisse mit dem Goldstandard (MRT) vergleichbar sind.

Für den Patienten ist die Messung mittels RT3DE nicht invasiv und ohne Strahlenbelastung durchführbar und im Vergleich zum MRT und CT stellt die RT3DE eine kostensparende und direkt am Patientenbett durchführbare Alternative dar. Aufgrund dieser Eigenschaften und der in dieser Arbeit erfolgten Validierung gegenüber der MRT, könnte sich die RT3DE als Routinemethode zur regelmäßigen Kontrolle der LA-Volumina bei herzkranken Patienten und zum Screening bei älteren Menschen eignen.

In einigen modernen Echogeräten ist die TomTec 4D LV Software® bereits integriert, sodass eine direkte 3-dimensionale Routinedarstellung des LV mit sofortiger Berechnung seiner Volumina möglich ist, was dann genauso für die 3-dimensionale Darstellung des LA unter Verwendung der TomTec 4D LV Software® gilt.

Die genaue Beschreibung physiologischer Grenzen einer LA-Vergrößerung, muss Gegenstand weiterer Studien sein, um lebensbedrohliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen. Die RT3DE mit Verwendung der TomTec 4D LV Software® könnte diesbezüglich die optimale Methode darstellen.

## 9 Literaturverzeichnis:

1. Manning, A. and J.C. McLachlan, *Looping of chick embryo hearts in vitro*. J Anat, 1990. **168**: p. 257-63.
2. Van Mierop, L.H., *Anatomy of the heart*. Clin Symp, 1965. **17**(3): p. 67-90.
3. Van Mierop, L., *Morphological development of the heart*. In: Berne RM (ed) Handbook of the physiology, the cardiovascular system. American Physiology society, Bethesda, 1979: p. 1-28.
4. Pagel, P.S., et al., *Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography*. Anesthesiology, 2003. **98**(4): p. 975-94.
5. Mitchell, J.H. and W. Shapiro, *Atrial function and the hemodynamic consequences of atrial fibrillation in man*. Am J Cardiol, 1969. **23**(4): p. 556-67.
6. Braunwald, E., C.J. Frahm, and J. Ross, Jr., *Studies on Starling's law of the heart. V. Left ventricular function in man*. J Clin Invest, 1961. **40**: p. 1882-90.
7. Jarvinen, V., et al., *Assessment of left atrial volumes and phasic function using cine magnetic resonance imaging in normal subjects*. Am J Cardiol, 1994. **73**(15): p. 1135-8.
8. Spencer, K.T., et al., *Effects of aging on left atrial reservoir, conduit, and booster pump function: a multi-institution acoustic quantification study*. Heart, 2001. **85**(3): p. 272-7.
9. Prioli, A., et al., *Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans*. Am J Cardiol, 1998. **82**(6): p. 756-61.
10. Appleton, C.P., L.K. Hatle, and R.L. Popp, *Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study*. J Am Coll Cardiol, 1988. **12**(2): p. 426-40.
11. Nikitin, N.P., et al., *Effect of age and sex on left atrial morphology and function*. Eur J Echocardiogr, 2003. **4**(1): p. 36-42.
12. Thomas, L., et al., *Compensatory changes in atrial volumes with normal aging: is atrial enlargement inevitable?* J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(9): p. 1630-5.
13. Thomas, L., et al., *Changes in regional left atrial function with aging: evaluation by Doppler tissue imaging*. Eur J Echocardiogr, 2003. **4**(2): p. 92-100.
14. Greenberg, B., et al., *The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output*. Am Heart J, 1979. **98**(6): p. 742-51.
15. Pape, L.A., et al., *Relation of left atrial size to pulmonary capillary wedge pressure in severe mitral regurgitation*. Cardiology, 1991. **78**(4): p. 297-303.
16. Hoogsteen, J., et al., *Left atrial and ventricular dimensions in highly trained cyclists*. Int J Cardiovasc Imaging, 2003. **19**(3): p. 211-7.
17. Lai, Z.Y., et al., *Left ventricular filling profiles and angiotensin system activity in elite baseball players*. Int J Cardiol, 1998. **67**(2): p. 155-60.
18. Appleton, C.P., et al., *Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction*. J Am Coll Cardiol, 1993. **22**(7): p. 1972-82.
19. Simek, C.L., et al., *Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic function*. J Am Soc Echocardiogr, 1995. **8**(1): p. 37-47.

20. Kennedy, J.W., et al., *Quantitative angiocardigraphy. IV. Relationships of left atrial and ventricular pressure and volume in mitral valve disease*. *Circulation*, 1970. **41**(5): p. 817-24.
21. Pritchett, A.M., et al., *Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **45**(1): p. 87-92.
22. Tsang, T.S., et al., *Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden*. *Am J Cardiol*, 2002. **90**(12): p. 1284-9.
23. Tsang, T.S., et al., *Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women*. *Mayo Clin Proc*, 2001. **76**(5): p. 467-75.
24. Tani, T., et al., *Left atrial volume and the risk of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004. **17**(6): p. 644-8.
25. Losi, M.A., et al., *Determinants of atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. *Am J Cardiol*, 2004. **94**(7): p. 895-900.
26. Vaziri, S.M., et al., *Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study*. *Circulation*, 1994. **89**(2): p. 724-30.
27. Psaty, B.M., et al., *Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults*. *Circulation*, 1997. **96**(7): p. 2455-61.
28. Cabin, H.S., et al., *Risk for systemic embolization of atrial fibrillation without mitral stenosis*. *Am J Cardiol*, 1990. **65**(16): p. 1112-6.
29. Barnes, M.E., et al., *Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation*. *Mayo Clin Proc*, 2004. **79**(8): p. 1008-14.
30. Takemoto, Y., et al., *Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients > or = 65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function*. *Am J Cardiol*, 2005. **96**(6): p. 832-6.
31. Gottdiener, J.S., et al., *Left atrial volume, geometry, and function in systolic and diastolic heart failure of persons > or =65 years of age (the cardiovascular health study)*. *Am J Cardiol*, 2006. **97**(1): p. 83-9.
32. Rossi, A., et al., *Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **40**(8): p. 1425.
33. Moller, J.E., et al., *Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction*. *Circulation*, 2003. **107**(17): p. 2207-12.
34. Beinart, R., et al., *Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **44**(2): p. 327-34.
35. Sabharwal, N., et al., *Usefulness of left atrial volume as a predictor of mortality in patients with ischemic cardiomyopathy*. *Am J Cardiol*, 2004. **94**(6): p. 760-3.
36. Gutberlet, M., et al., *[The use of cross-sectional imaging modalities in the diagnosis of heart valve diseases]*. *Z Kardiol*, 2001. **90 Suppl 6**: p. 2-12.
37. Roest, A.A., et al., *Postoperative evaluation of congenital heart disease by magnetic resonance imaging*. *J Magn Reson Imaging*, 1999. **10**(5): p. 656-66.
38. Boxt, L.M., *Magnetic resonance and computed tomographic evaluation of congenital heart disease*. *J Magn Reson Imaging*, 2004. **19**(6): p. 827-47.
39. Jenkins, C., et al., *Reproducibility of right ventricular volumes and ejection fraction using real-time three-dimensional echocardiography: comparison with cardiac MRI*. *Chest*, 2007. **131**(6): p. 1844-51.
40. Kircher, B., et al., *Left atrial volume determination by biplane two-dimensional echocardiography: validation by cine computed tomography*. *Am Heart J*, 1991. **121**(3 Pt 1): p. 864-71.



41. Faris, O.P. and M. Shein, *Food and Drug Administration perspective: Magnetic resonance imaging of pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator patients*. *Circulation*, 2006. **114**(12): p. 1232-3.
42. Shellock, F.G. and J.V. Crues, *MR procedures: biologic effects, safety, and patient care*. *Radiology*, 2004. **232**(3): p. 635-52.
43. Buck, T., *Echokardiographische Verfahren*. In: *Echokardiographie, Lehrbuch und Atlas von Bartel und Müller*, 2007. **1.Auflage**: p. 13-26.
44. Flachskampf, F.A., [*3D echocardiography*]. *Z Kardiol*, 2000. **89 Suppl 1**: p. 104-9.
45. Khankirawatana, B., S. Khankirawatana, and T. Porter, *How should left atrial size be reported? Comparative assessment with use of multiple echocardiographic methods*. *Am Heart J*, 2004. **147**(2): p. 369-74.
46. Lester, S.J., et al., *Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size*. *Am J Cardiol*, 1999. **84**(7): p. 829-32.
47. Rodevan, O., et al., *Left atrial volumes assessed by three- and two-dimensional echocardiography compared to MRI estimates*. *Int J Card Imaging*, 1999. **15**(5): p. 397-410.
48. Lee, D., et al., *Real-time 3-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular volume: correlation with magnetic resonance imaging--a validation study*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2001. **14**(10): p. 1001-9.
49. Nikitin, N.P., et al., *New generation 3-dimensional echocardiography for left ventricular volumetric and functional measurements: comparison with cardiac magnetic resonance*. *Eur J Echocardiogr*, 2006. **7**(5): p. 365-72.
50. Bauer, F., et al., [*Measurement of left atrial and ventricular volumes in real-time 3D echocardiography. Validation by nuclear magnetic resonance*]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2001. **94**(1): p. 31-8.
51. Stern, H., *Kardiale Magnetresonanz*. In: *Klinische Kinderkardiologie von schumacher, Hess und Bühlmeier*, 2008. **4.Auflage**: p. 110-111.
52. Reiter, G., et al., *On the value of geometry-based models for left ventricular volumetry in magnetic resonance imaging and electron beam tomography: a Bland-Altman analysis*. *Eur J Radiol*, 2004. **52**(2): p. 110-8.
53. Keller, A.M., A.S. Gopal, and D.L. King, *Left and right atrial volume by freehand three-dimensional echocardiography: in vivo validation using magnetic resonance imaging*. *Eur J Echocardiogr*, 2000. **1**(1): p. 55-65.
54. Riehle, T.J., et al., *Real-time three-dimensional echocardiographic acquisition and quantification of left ventricular indices in children and young adults with congenital heart disease: comparison with magnetic resonance imaging*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008. **21**(1): p. 78-83.
55. Soliman, O.I., et al., *A comparison between QLAB and TomTec full volume reconstruction for real time three-dimensional echocardiographic quantification of left ventricular volumes*. *Echocardiography*, 2007. **24**(9): p. 967-74.
56. Gutberlet, M., et al., [*Evaluation of left ventricular volumes in patients with congenital heart disease and abnormal left ventricular geometry. Comparison of MRI and transthoracic 3-dimensional echocardiography*]. *Rofo*, 2003. **175**(7): p. 942-51.
57. Li, F., et al., *Impact of the number of image planes of real-time three-dimensional echocardiography on the accuracy of left atrial and ventricular volume measurements*. *Ultrasound Med Biol*, 2008. **34**(1): p. 40-6.
58. Jenkins, C., K. Bricknell, and T.H. Marwick, *Use of real-time three-dimensional echocardiography to measure left atrial volume: comparison with other echocardiographic techniques*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005. **18**(9): p. 991-7.
59. Kuhl, H.P., et al., *High-resolution transthoracic real-time three-dimensional echocardiography: quantitation of cardiac volumes and function using semi-automatic*

*border detection and comparison with cardiac magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol, 2004. 43(11): p. 2083-90.*

## 10 Danksagung

Es ist mir eine große Freude, an dieser Stelle denjenigen meinen herzlichen Dank auszusprechen, die mir bei dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Zunächst Herrn Prof. Dr. med. Felix Berger, dem ich für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung danke. Die wissenschaftliche Arbeit unter seiner Anleitung war für mich eine große Bereicherung.

Frau Anke Olsson und Herrn Jan Clausen gilt mein besonderer Dank, da sie mir bei der Editierung meiner Arbeit eine wertvolle und unersetzliche Hilfe waren.

Herrn Prof. Dr. Titus Kühne, Herrn Dr.med. Stefan Rzecziński und Frau Dr.med. Eugenie Riesenkampff möchte ich für die Hilfe bei der Interpretation der MRT-Befunde, deren Auswertung und der statistischen Auswertung danken.

Nicht zuletzt danke ich Frau Dr.med. Marielle Gouton, für die kollegiale Zusammenarbeit und den lebhaften wissenschaftlichen Austausch.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der MRT-Abteilung und der Ambulanz der Kinderkardiologie am Deutschen Herzzentrum Berlin möchte ich für freundliche Atmosphäre und unermüdliche Hilfe danken, insbesondere Frau Dr.med. Nicole Nagdymann, Herrn Dr.med Mustafa Yegitbasi, Frau Diana Franke und Frau Bianca Mandt.

Meiner Familie gilt ganz besonderer Dank, da sie mich jederzeit maximal unterstützte und moralisch immer wieder motivieren konnte.

## 11 Erklärung

Ich, Yousof Ghanem, erkläre, dass ich die vorliegende Dissertation zum Thema:

**„Vergleich der Volumetrie des linken Vorhofes mittels 3D-Echokardiographie versus  
Magnetresonanztomographie“**

selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst habe, dass sie auch in allen Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin,

Yousof Ghanem

## 12 Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."