

Aus der Klinik für Innere Medizin – Kardiologie
des Deutschen Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

**Methodische Untersuchung zur Reproduzierbarkeit,
Sensitivität und Spezifität 3-dimensionaler
echokardiographischer
Endokardbewegungsanalysen im Hinblick auf die
Beurteilung der Synchronizität der Wandbewegung**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katrin Stutterheim
aus Rüdersdorf

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. E. Fleck
 2. Prof. Dr. med. K. Tiemann
 3. Prof. Dr. med. C.E. Angermann

Datum der Promotion: 19.03.2010

Widmung

Meine Dissertation widme ich in memoriam Jörg Werchau.

1	Einleitung	6
1.1	Allgemeine Betrachtung	6
1.1.1	Bildgebende Diagnostik	6
1.1.2	3D-Echokardiographie	6
1.1.3	Kardiale Resynchronisationstherapie	11
1.1.4	Echokardiographische drei Ebenen der kardialen Asynchronie	15
1.1.5	3D-Echokardiographie bei kardialer Resynchronisationstherapie	17
1.2	Ziel der Studie	19
2	Methoden	20
2.1	Patienten	20
2.2	Datenakquisition	22
2.3	Rekonstruktion und Analyse des linken Ventrikels	22
2.4	Interindividuelle Varianz	27
2.5	Qualitative Analyse mittels Volumen-Zeit-Kurven	27
2.6	Quantitative Auswertung mittels statistischer Analyse	30
3	Ergebnisse	33
3.1	Auswertung der interindividuellen Varianz	33
3.1.1	Qualitative Auswertung der interindividuellen Varianz	33
3.1.2	Quantitative Auswertung der interindividuellen Varianz	42
3.1.3	Auswertung der interindividuellen Varianz mittels Bland-Altman-Plot	43
3.2	Interventionsgruppe	46
3.2.1	Qualitative Auswertung der Interventionsgruppe	46

3.3	Vergleich der Kontrollgruppe mit der Interventionsgruppe und Vergleich der Interventionsgruppe im intrinsischen Modus mit dem besten Modus	52
3.4	Zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse	54
4	Diskussion	55
4.1	Diskussion der Ergebnisse	55
4.2	3D-Echokardiographie und kardiale Resynchronisationstherapie	59
4.3	Limitationen	60
4.4	Ausblick	61
5	Zusammenfassung	63
6	Literaturverzeichnis	66

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Betrachtung

1.1.1 Bildgebende Diagnostik

In der Untersuchung des Herzens hat die bildgebende Diagnostik einen zentralen Stellenwert. Eine dreidimensionale Darstellung des Herzens scheint unmittelbar einleuchtende Vorteile zu haben. Die wichtigsten bisherigen Untersuchungsmethoden sind die Echokardiographie, die Angiokardiographie, die Magnetresonanztomographie (Magnetic Resonance Imaging, MRI), die Computertomographie und die nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden. Echokardiographie, Angiokardiographie und Szintigraphie sind die am längsten etablierten Verfahren und liefern primär zweidimensionale Bilder (1).

1.1.2 3D-Echokardiographie

Die Echokardiographie ist eine relativ kostengünstige und flexible Technik zur Darstellung der Herzhöhlen und Herzklappen, die sich auch zur bed-side-Diagnostik eignet. Die diagnostische Zuverlässigkeit der 2D-Echokardiographie ist aber sehr von der Erfahrung des Untersuchers abhängig (2), unter anderem weil der Untersucher eine räumliche Zuordnung der Schnitte zur Anatomie geistig durchführen muss. Einsatzgebiet der 3D-Echokardiographie sind Untersuchungen von Patienten mit Klappenerkrankungen, ASD und VSD und auch in der Herzchirurgie (3-9). In der 3D-Echokardiographie beruht der prinzipielle quantitative Vorteil darauf, dass der 3D-Datensatz im Vergleich zum 2D-Datensatz vollständiger ist (10). Weiterhin kann in dem 3D-Datensatz die nachträgliche Analyse in jeder gewünschten Schnittebene des Herzens durchgeführt werden. Das ermöglicht genauere ventrikuläre Volumenbestimmungen und auch Massenberechnungen der Ventrikelwände und des Septums (10).

Erste Versuche einer 3D-Rekonstruktion aus der Echokardiographie wurden bereits Mitte der 70er Jahre durchgeführt (2). Dekker et al. (11;12) waren 1974 die ersten, welche mit einem dreidimensionalen Ultraschall das Herz untersuchten.

Zur Rekonstruktion des 3D-Datensatzes sind mehrere Schritte notwendig (2;13). Hierbei gibt es zwei verschiedene Methoden. Bei der einen Methode befinden sich die tomographischen Schnittebenen während einer Rotation parallel zueinander in gleichem Abstand entlang einer Achse. Bei der anderen Technik befinden sich die tomographischen Schnittebenen entlang einer bogenförmigen Bewegung bei gleichbleibendem Winkelabstand. Am meisten gebräuchlich vor der Entwicklung der jetzt eingesetzten Matrixschallköpfe war die Methode der Datenakquisition mit einer rotierenden Schallsonde. Hierbei erfolgt die Akquirierung von 2D-Bildern bei stabiler Schallkopfposition EKG-getriggert und in stabiler Atemlage, meist in Ausatmung. Wegen der großen Bilddatenmengen und der begrenzten Rechenleistung früherer Computer musste die Rekonstruktion früher offline erfolgen. Die ersten experimentellen Untersuchungen waren jedoch aus klinischer Sicht manchmal enttäuschend und die Bilder schwer zu interpretieren (2). Die Limitationen bestanden hauptsächlich in der Bildqualität und in dem hohen Zeitaufwand. Bereits kleine Verschiebungen des Schallkopfes, sowie die begrenzte Genauigkeit von EKG- und Atemtriggerung kann zu Artefakten und einer schlechteren Bildqualität führen (10). Selbst bei in vitro-Untersuchungen unter optimalen Bedingungen, unter Ausschaltung von Herzschlag und Atmung, fanden Nadkarni et al. (14) einige Limitationen. Artefakte der 2D-Untersuchungen fanden sich im 3D-Datensatz wieder und die endokardiale Wand war häufig nur schlecht abgrenzbar (14;15). Ein weiterer Nachteil war der sehr hohe zeitliche Aufwand. Bereits die Bildaufnahme benötigte relativ viel Zeit, welche durch bessere technische Möglichkeiten reduziert werden konnte. Hierbei war der schnelle rotierende Schallkopf (fast rotational scanning) ein großer Fortschritt (16). Anfangs musste die quantitative Auswertung offline ausschließlich per Hand vom Untersucher erfolgen. Dies war extrem arbeits- und zeitaufwendig (10;14;17).

Trotz dieser anfänglich enttäuschenden Ergebnisse wurde die Entwicklung der 3D- Echokardiographie weiter verfolgt. Die Fortschritte bei der Entwicklung miniaturisierter Matrixschallköpfe sind eine Voraussetzung zur synchronen Erfassung von Schnitten (18). Die Steigerung von Speicher- und Rechenleistung moderner Computer erlaubt die Akquisition und die Echtzeitverarbeitung der enormen Bilddatenmengen. Weiterentwicklungen der Software erlauben eine halbautomatische Konturierung und automatische Berechnung und Darstellung regionaler Funktionsparameter (18;19). Die neue Technologie, die dem 3-dimensionalen Ultraschall den Zugang zur klinischen Routine ebnet, heißt „Live-3D“ oder „Echtzeit-3D“. Sie beinhaltet eine 3D-Echtzeitakquisition, -rekonstruktion und -analyse (20).

Eine Vielzahl von wissenschaftlichen Untersuchungen *in vitro* und *in vivo* zeigten eine hohe Genauigkeit der 3D-Echokardiographie. Hierbei handelte es sich um eine Reihe an Validierungsstudien (21). In diesen Studien wurden sowohl die intrakavitären Volumina, die Schlagvolumina als auch die Massen der Ventrikelwände untersucht und mit den Messungen anderer Methoden verglichen. In diesen Studien wurde die 3D-Echokardiographie im Vergleich zur 2D-Echokardiographie, zur Magnetresonanztomographie *in vivo* und *in vitro* (14;15;19;22-33) untersucht, sowie bei *in vitro*-Untersuchungen mit den wahren Volumina und Massen der explantierten Herzen und Modelle (12;24-26;32;34-37) verglichen.

Zum Beispiel untersuchten Nadkarni et al. 1999 in London/ Kanada (14) *in vitro* den linken Ventrikel mittels 3D-Echokardiographie und verglichen ihn mit der 2D-Echokardiographie. Hierbei fanden sie, dass die Messungen der Intra- und Interobserver-Variabilität der 3D-Echokardiographie im Vergleich zur 2D-Echokardiographie zweimal so genau waren. Die Volumenbestimmungen waren dabei genauer als die Bestimmungen der Ventrikelmassen. Sapin et al. (15) verglichen 1993 im Staat New York/ USA *in vitro* gemessene linksventrikuläre Volumina mittels 3D- und 2D-Echokardiographie mit der Methode der Cineventrikulographie. Hier waren die Messungen der 3D-Echokardiographie genauer als die 2D-Echokardiographie und vergleichbar mit den Daten der Cineventrikulographie. 1994 führten Gopal et al. in New York / USA und

Berlin / Deutschland (24) relevante Untersuchungen durch. Sie verglichen in vitro die mittels 3D-Echokardiographie gemessene Ventrikelmasse des linken Ventrikels mit der wahren Masse und fanden eine hohe Korrelation. Auch untersuchten sie 15 gesunde Probanden mittels 3D-Echokardiographie und MRI und bestimmten die linksventrikulären Massen (24). Auch hier fand sich im Vergleich zwischen den beiden Methoden eine gute Korrelation. In vivo untersuchten Siu et al. 1993 in Boston/USA (12) linksventrikuläre Volumina, Schlagvolumina und Ejektionsfraktionen am offenen Thorax von Hunden. Hierbei herrschten optimale Bedingungen bei Sinusrhythmus und Aufzeichnung in Apnoe. Im Vergleich mit den wahren Volumina fand sich eine exzellente Übereinstimmung. Der mittlere Fehler war statistisch nicht different von Null. Diastolische und systolische Volumina, welche mittels 3D-Echokardiographie ermittelt wurden, korrelierten eng mit den wahren Volumina.

Rodevand et al. (35) verglichen 1997 in Oslo/ Norwegen 3 verschiedene 3D-Echokardiographie-Methoden untereinander sowie mit der 2D-Echokardiographie. Hierbei untersuchten sie das linksventrikuläre Volumen in vitro am Modell mit den verschiedenen Methoden der Echokardiographie und verglichen die Ergebnisse untereinander sowie mit dem wahren Volumen. Zusammenfassend konnte von ihnen festgestellt werden, dass alle Methoden der 3D-Echokardiographie sehr gute Ergebnisse hatten und genauer waren als die 2D-Echokardiographie. Die Methode mit der multiplanen, rotierenden Sonde senkrecht zur longitudinalen Achse des Ventrikels erwies sich im Ergebnis dieser Untersuchungen als die genaueste Methode.

Im Rahmen seiner Dissertation am Deutschen Herzzentrum Berlin untersuchte J.A. Flöter 2004 mittels transösophagealer 3D-Echokardiographie und MRI Herzinnenvolumina und Ventrikelmassen der freien Wand und des Septums (38;38). Die Ergebnisse zeigten eine genaue Übereinstimmung zwischen 3D-TTE und MRI bei Probanden mit Sinusrhythmus. Lediglich bei Patienten mit Vorhofflimmern zeigten sich leichte Unterschiede, welche bei den Bestimmungen der Herzinnenvolumina deutlicher waren als bei den Massenbestimmungen. Die Massenbestimmungen des Septums in Systole

und Diastole und der freien Ventrikelwände in Systole zeigten genaue Übereinstimmungen. Die Standardabweichung bei den Massen der freien Ventrikelwand und den Herzinnenvolumina unterschied sich jedoch fast um das Zweifache.

Über die Volumenmessungen mittels 3D-Echokardiographie hinausgehend ist es vor allem durch die Entwicklung der Echtzeit-3D-Echokardiographie und die verbesserte Software möglich auch regionale Wandbewegungsstörungen zu erfassen (39;40). Mit dieser Methode können asymmetrische Ventrikel deutlich besser untersucht werden (41). Sie erlaubt die Darstellung von asynchronen Wandbewegungen und eine Quantifizierung durch Volumen-Zeit-Kurven regionaler Abschnitte des Ventrikels. Dadurch ist eine dynamische Darstellung der Ventrikelkontraktion und -dehnung über einen gesamten Herzzyklus möglich (42). Im direkten Vergleich mit dem MRI findet sich in der Erstellung der Volumen-Zeit-Kurven von Normalpersonen und Patienten mittels Echtzeit-3D-Echokardiographie eine hohe Übereinstimmung (42;43).

Es wurden weitere Validierungsstudien für die Echtzeit-3D-Echokardiographie durchgeführt (44;45). Zum Beispiel untersuchten Schmidt et. al. 2001 in vitro diese Methode an Schafherzen und fanden eine sehr hohe Genauigkeit der linksventrikulären Volumina und der Massen der Ventrikelwände sowie eine hohe Übereinstimmung der intra- und interindividuellen Variabilität (45). Qin et. al. führten ebenfalls eine in vitro-Untersuchung der Echtzeit-3D-Echokardiographie durch. Sie verglichen diese Methode in vivo mit der 2D-Echokardiographie und dem MRI. Hierbei wurden die linksventrikulären Volumina von Herzen mit einem linksventrikulären Aneurysma untersucht und verglichen. Es fand sich eine hohe Genauigkeit der mittels Echtzeit-3D-Echokardiographie bestimmten Volumina bei asymmetrischen Ventrikeln (44).

Das Magnetic Resonanz Imaging (MRI) ist ein sich rasch entwickelndes nicht-invasives Bildgebungsverfahren, das als Referenzmethode gilt und mit der 3D-Echokardiographie und der schnellen Computertomographie konkurriert. Patienten mit einem Herzschrittmacher konnten bisher jedoch nicht mittels MRI untersucht werden. Obwohl Studien belegen, dass die

Funktion von neueren und besseren Schrittmachern durch Untersuchungen mittels 1,5 Tesla-MRI-Geräten nicht beeinträchtigt wird (46-48), besteht immer noch eine relative Kontraindikation. Die Computertomographie wiederum ist strahlenbelastend. Für Patienten mit Herzschrittmachern ist die „Live 3D-Echokardiographie“ deshalb die Methode der Wahl zur nicht-invasiven Verlaufskontrolle und Steuerung neuer elektrischer Therapieverfahren, wie der Resynchronisationstherapie.

1.1.3 Kardiale Resynchronisationstherapie

Die kardiale Resynchronisation ist eine neu entwickelte Therapie, welche in Ergänzung zur optimierten pharmakologischen Therapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Linksschenkelblock zum Einsatz kommt (49;50). Viele Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz entwickeln bei Fortschreiten der Erkrankung einen Linksschenkelblock mit zunehmender QRS-Verbreiterung. Dieser gilt als negativer prognostischer Faktor, der mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (49;51). Es kommt zu einer verzögerten AV-Überleitungszeit. Die zusätzliche Verzögerung der linksventrikulären elektrischen Aktivierung führt zu einer kontraktile Dysfunktion und einem asynchronen mechanischen Kontraktionsablauf mit negativen hämodynamischen Auswirkungen (52). Es erfolgt eine interne Volumenverschiebung von früh aktivierten Regionen (Septum) zu spät aktivierten Regionen (freie Wand). In der Folge wird das Kontraktionsmaximum in den spät aktivierten Arealen erst nach Beendigung der Ejektionsphase erreicht. Dies bedingt ein reduziertes Ejektionsvolumen. Ein dadurch erhöhtes enddiastolisches Volumen erhöht die Wandspannung. Die Funktion des linken Ventrikels ist bei erhaltenem oder erhöhtem Energiebedarf reduziert. Eine Papillarmuskeldyskoordination kann zur Entwicklung oder auch Zunahme einer Mitralklappeninsuffizienz führen. Durch diesen pathophysiologischen Mechanismus ist die Füllungszeit des Herzens verkürzt. Hämodynamische und echokardiographische Untersuchungen konnten zeigen, dass das Auftreten eines Linksschenkelblockes und einer verzögerten AV-Überleitung im Sinne eines Circulus vitiosus die Herzinsuffizienz weiter verschlimmern kann (51).

Basierend auf den Erkenntnissen der pathophysiologischen Mechanismen der Herzinsuffizienz entstand das Konzept, durch Schrittmacherstimulation die Leitungsstörung zu korrigieren und dadurch die negativen hämodynamischen Auswirkungen zu reduzieren (51). Hierbei ökonomisiert die kardiale Resynchronisationstherapie (cardiac resynchronization therapy, CRT) die Herzfunktion durch eine Koordinierung des Kontraktionsablaufes. Das Prinzip beruht auf der gleichzeitigen Schrittmacher-gesteuerten Stimulation der aufgrund des Linksschenkelblockes verspätet erregten Myokardareale (49).

Für diese kardiale Resynchronisationstherapie wird ein biventrikulärer Herzschrittmacher eingesetzt. Eine Schrittmacherelektrode wird an der lateralen oder posterolateralen Wand des linken Ventrikels platziert. Eine zweite konventionell rechtsventrikulär implantierte Elektrode ergänzt den Schrittmacher zu einem „biventrikulärem“ System. Bei Vorliegen eines Sinusrhythmus erfolgt die atrial getriggerte ventrikuläre Stimulation (VDD). Zusätzlich kann die atrioventrikuläre Überleitungszeit (AV-Zeit) optimiert werden (49).

Nach den Leitlinien des American College of Cardiology, der American Heart Association und der North American Society of Pacing and Electrophysiology besteht eine Indikation für die kardiale Resynchronisationstherapie bei Vorliegen einer medikamentös refraktären, symptomatischen Herzinsuffizienz der Funktionsklasse NYHA III-IV, idiopathischer oder ischämischer Kardiomyopathie und einer Verbreiterung des QRS-Komplexes $\geq 130\text{ms}$ (53). Zusätzlich müssen eine systolische Funktionseinschränkung mit einer reduzierten Ejektionsfraktion von $\leq 35\%$ und eine Linksherzvergrößerung mit einem linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser $\geq 55\text{mm}$ diagnostiziert sein. Bei Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung sollte vor Implantation eines biventrikulären Herzschrittmachers eine therapierbare Belastungsischämie ausgeschlossen werden (49;51).

Die europäischen(54) und deutschen Leitlinien(55) unterscheiden sich hiervon lediglich in ihren Kriterien für die Verbreiterung des QRS-Komplexes und dem Vorliegen eines Sinusrhythmus. Die europäischen Leitlinien von

2007(54) empfehlen eine Verbreiterung des QRS-Komplexes von ≥ 120 ms, bei den deutschen Leitlinien von 2003(55) liegt die Empfehlung noch bei einer QRS-Breite von ≥ 150 ms. In den übrigen Kriterien unterscheiden sich die amerikanischen, europäischen und deutschen Leitlinien zur Indikationsstellung für die kardiale Resynchronisationstherapie nicht.

In der prospektiven, randomisierten, multizentrischen PATH-CHF-Studie untersuchten Auricchio et. al. (56), ob Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) jeglicher Ätiologie von einer Schrittmachertherapie profitieren. Bereits erste Analysen während der Studie zeigten, dass sich diese Erwartungen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz und Linksschenkelblock von einer kardialen Resynchronisationstherapie tatsächlich einstellten (56). Nach Abschluss der Studie zeigte sich, dass Patienten mit Linksschenkelblock von einer linksventrikulären oder biventrikulären Stimulation deutlich besser profitieren als von einer alleinigen rechtsventrikulären Stimulation (57). Am überzeugendsten ist der Effekt bei Patienten mit einer QRS-Zeit von > 150 ms (58). Diese Patienten profitieren am deutlichsten von einer linksventrikulären Stimulation und optimierter AV-Überleitungszeit (57). Die optimierte uni- und biventrikuläre Schrittmachertherapie verbessert bei 80% der Patienten mit verbreitertem QRS-Komplex die linksventrikuläre Funktion (59). Hierbei ist der individuell ausgewählte und eingestellte Schrittmachermodus entscheidend (60). Die Verbesserung der linksventrikulären Funktion geschieht sowohl akut durch eine Steigerung des linksventrikulären Drucks (LV dP/dt) um bis zu 28% und des Pulsdrucks um bis zu 16%, als auch chronisch, gemessen an einer anhaltend verbesserten Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie um 23%. Dies ist verbunden mit einer Verlängerung der Gehstrecke um 60m im 6-Minuten-Gehtest und einer Verbesserung des Lebensqualitätsscores und des NYHA-Stadiums (59).

In der prospektiven, randomisierten, multizentrischen PATH-CHF II-Studie untersuchten Stellbrink et. al. (61) den Einfluss des optimalen Stimulationsortes im linken Ventrikel. Die Patienten mit moderater bis schwerer Herzinsuffizienz (NYHA \geq II) wurden in 2 Gruppen (QRS-Zeit > 150 ms und QRS-Zeit < 150 ms) unterteilt. Als Stimulationsorte wurden die

anteriore Ventrikelwand versus freie Ventrikelwand gewählt und der jeweilige hämodynamische Effekt untersucht. Butter et. al. zeigten 2001 auf, dass die Stimulation an der freien Ventrikelwand deutlich bessere Effekte zeigte, als die Stimulation an der anterioren Wand (62). Die Wahl des Stimulationsortes hat demnach einen entscheidenden Einfluss auf den klinischen Effekt der Resynchronisationstherapie. Auch zeigte die PATH-CHF II-Studie, dass bei Patienten mit einer QRS-Breite von >150ms bereits nach 3 Monaten Therapie eine Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung nachweisbar war, bei Patienten mit einer QRS-Breite von 120-150ms jedoch erst nach einem Jahr (51).

Im Rahmen der PATH-CHF II-Studie untersuchten Butter et. al. Patienten, welche nur linksventrikulär stimuliert wurden (63). Hierbei zeigte sich, dass sich das linksventrikuläre Schlagvolumen und die Ejektionsfraktion verbesserten. Kein Effekt fand sich jedoch auf das linksventrikuläre enddiastolische Volumen.

Cleland et. al. führten von Januar 2001 bis März 2003 eine multizentrische, internationale, randomisierte Vergleichsstudie durch, bei der sie Patienten mit Herzerkrankungen im Stadium NYHA III und IV untersuchten, welche entweder nur medikamentös behandelt wurden oder eine Kombination aus medikamentöser Therapie und CRT erhielten (64). Auch hier zeigte sich ein Benefit in der Gruppe, welche eine kardiale Resynchronisationstherapie erhielten. Es fand sich eine Besserung der linksventrikulären Funktion mit Anstieg des Blutdruckes und eine Besserung der Lebensqualität. Die Endpunkte Krankenhausaufenthalt aufgrund einer kardialen Komplikation oder Tod waren reduziert.

Ferner fanden Zhang et. al. heraus, dass bei Patienten, welche auf die kardiale Resynchronisationstherapie ansprechen die Masse und Dicke des linken Ventrikels abnimmt (65).

Diese Studien bildeten unter anderem die Grundlage für die derzeitige Technik und Indikation der kardialen Resynchronisationstherapie.

1.1.4 Echokardiographische drei Ebenen der kardialen Asynchronie

Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz kommt es zu einer elektrischen Erregungsausbreitungsstörung und verlangsamer linksventrikulärer Aktivierung über das Septum. Charakteristisch für diese gestörte Erregungsausbreitung ist die pathologische Septumbewegung mit einem unkoordinierten Kontraktionsablauf, einem verspäteten linksventrikulären Auswurf und konsekutiv verkürzter diastolischer Füllungszeit.

Nach Cazeau et al. (66) können drei Ebenen der Asynchronie echokardiographisch unterschieden werden.

1. Atrioventrikuläre Asynchronie: Bei Sinusrhythmus erfolgt die ventrikuläre Aktivierung aufgrund einer verlängerten PQ-Zeit im Vergleich zur Vorhofkontraktion verspätet.
2. Interventrikuläre Asynchronie: Aufgrund einer verspäteten linksventrikulären Aktivierung im Gegensatz zum rechten Ventrikel kommt es zu einem verspäteten Beginn und einem verspäteten Ende der linksventrikulären Austreibungsphase.
3. Intraventrikuläre Asynchronie: Es erfolgt eine verspätete ventrikuläre Aktivierung einiger Segmente. Diese tritt meist posterolateral auf und geht einher mit einer verspäteten, postsystolischen Kontraktion im Vergleich zu früher erregten, meist septal gelegenen linksventrikulären Arealen.

Diese drei beschriebenen Ebenen der Asynchronie sind miteinander verbunden und häufig, aber nicht immer gleichzeitig nachweisbar (67). Die atrioventrikuläre und interventrikuläre Asynchronie sind relativ einfach mittels konventioneller Doppler-Echokardiographie zu identifizieren. Für die atrioventrikuläre Asynchronie ist die diastolische Füllungszeit ein wichtiger Parameter, die meist unter 40-45% der entsprechenden Zykluslänge liegt. Eine grobe, quantitative Einstufung der interventrikulären Asynchronie erfolgt hierbei durch die relativ einfache und robuste nicht-invasive Messung der

Differenz zwischen den links- und rechtsventrikulären Präejektionsintervallen (67).

Zur Beurteilung der intraventrikulären Asynchronie gilt bisher der Gewebedoppler (TDI) als das sensitivste Verfahren mit der höchsten zeitlichen Auflösung. Dieser gilt jedoch immer noch als schwierige Expertenmethode. Hierbei ist nicht die Identifizierung eines asynchronen Kontraktionsablaufes anhand der TDI-Kurven schwierig, sondern insbesondere die detaillierte quantitative Analyse erfordert mehr Erfahrung. Es werden die regionalen systolischen Geschwindigkeitsmaxima analysiert und die zeitliche Differenz der regionalen Geschwindigkeitsmaxima zwischen zwei gegenüberliegenden Segmenten verglichen. Die hohe zeitliche Auflösung des TDI ist ein Vorteil, kann jedoch auch nachteilig sein, da selbst geringe physiologische Variationen im Kontraktionsverlauf als Asynchronie interpretiert werden können. Auch kann der genaue zeitliche Bewegungsablauf und somit die Identifizierung des verspätet erregten Wandsegments nicht allein durch die Analyse der systolischen Geschwindigkeitsmaxima erfolgen. Eine zuverlässigere Darstellung des wahren Kontraktionsablaufes ist mittels einer Gewebedoppler basierten Deformationsanalyse möglich. Aufgrund der Winkelabhängigkeit und Artefaktanfälligkeit ist die Datenerhebung und –analyse jedoch sehr zeitaufwendig und stellt hohe Anforderungen an die Bildqualität sowie an die Erfahrung des Untersuchers (67).

Auch die konventionellen Verfahren der Echokardiographie, insbesondere der parasternale M-Mode, geben wichtige Informationen zur Beurteilung der intraventrikulären Asynchronie. Diese sind jedoch nicht bei allen Patienten in ausreichender Qualität ableitbar. Im 2D-Bild findet sich bei einem Linksschenkelblock eine Schaukelbewegung des linken Ventrikels. Es fällt jedoch schwer, allein mit menschlichem Auge den genauen zeitlichen Kontraktionsablauf sicher einzuordnen. Mittels Konturerkennungsalgorithmus gelingt eine untersucherunabhängige Quantifizierung des Kontraktionsablaufes im 2D-Bild (67).

Typisches M-Mode Phänomen bei Linksschenkelblock ist die frühe septale

Einwärtsbewegung, gefolgt von einer spätsystolischen passiven Auswärtsbewegung und nach dem Aortenklappenschluss einer zweiten passiven septalen Einwärtsbewegung. Zur Quantifizierung der Asynchronie wird die Verzögerung zwischen der maximalen septalen und posterioren Wandkontraktion gemessen, die sogenannte septal-posteriore Wandverzögerung. Der parasternale M-Mode ist jedoch häufig durch die eingeschränkte Bildqualität limitiert und kann nur bei guter Abgrenzbarkeit der Endokardgrenzen herangezogen werden (67).

Die konventionellen Ultraschallmethoden sind daher bisher nur unzureichend zur genauen Beurteilung der intraventrikulären Asynchronie geeignet. Die neuen 3D-Verfahren in der Echokardiographie erweitern die bisherigen Analysemethoden, insbesondere der 2D-Echokardiographie. Die 3D-Echokardiographie ermöglicht eine Analyse aller linksventrikulären Segmente. Mit Hilfe semiautomatischer Auswerteprogramme kann der Kontraktionsablauf sehr exakt quantitativ analysiert und mittels segmentaler Volumen-Zeit-Kurven visualisiert werden.

1.1.5 3D-Echokardiographie bei kardialer Resynchronisationstherapie

Durch die Entwicklung der Live-3D-Echokardiographie ist die Untersuchung und Beurteilung von asynchronen Wandbewegungen und regionalen Wandbewegungsstörungen bei asymmetrischen Ventrikeln möglich. Dies bietet insbesondere eine nicht-invasive Möglichkeit der Untersuchung und Optimierung bei der kardialen Resynchronisationstherapie. Bereits Breithardt et. al. versuchten in der PATH-CHF-Studie mittels 2D-Echokardiographie festzustellen, welche Patienten von einer kardialen Resynchronisationstherapie profitieren (68). Mit dieser Technik gelingt es jedoch nur dem geübten Untersucher den zeitlichen Kontraktionsablauf des Ventrikels sicher einzustufen. Insbesondere bei ausgeprägten Wandbewegungsstörungen ist die visuelle Beurteilung stark erschwert (49). Frielingsdorf et. al. untersuchten mittels 3D-Echokardiographie regionale Wandbewegungsstörungen durch die Bestimmung der regionalen Wanddicke an Patienten mit hypertensiver Kardiomyopathie (69). Durch die

Echtzeit-3D-Echokardiographie ist nun eine genauere Methode zur Beurteilung der Wandbewegung vorhanden. Diese Methode erlaubt eine genauere Identifizierung der am meisten betroffenen Areale mit Wandbewegungsstörungen. Durch die so gewonnenen Ergebnisse ist eine gezielte Platzierung der Schrittmachersonden möglich (70-72). Die Volumen-Zeit-Kurven der einzelnen Segmente, die über einen gesamten Herzzyklus gemessen werden, ermöglichen eine Quantifizierung der Wandbewegungsstörung und der Effekt der CRT kann daran anschließend durch die Schrittmachereinstellung optimiert und kontrolliert werden (20;70). Es ist durch die Volumen-Zeit-Kurven möglich alle Segmente des linken Ventrikels gleichzeitig miteinander zu vergleichen. Ein wichtiger Parameter hierbei ist der Punkt des minimalen Volumens. Bei gesunden Patienten ist dieser während eines Herzzyklus in allen Segmenten zeitgleich. Bei Patienten mit asynchroner Wandbewegung hat dieser Punkt eine große Streuung (73). Butter et. al. nutzten die mittels 3D-Echokardiographie erstellten Volumen-Zeit-Kurven zur Kontrolle des Effektes der linksventrikulären Stimulation durch CRT bei Patienten mit schweren dilatativen Herzerkrankungen (63).

1.2 Ziel der Studie

In der hier vorgelegten Studie wurden unterschiedliche 3D-echokardiographische Ansätze zur Analyse und Quantifizierung von regionalen Wandbewegungsstörungen des Herzens untersucht. Diese Untersuchung wurde an Patienten mit normaler Wandbewegung (Kontrollgruppe) und Patienten mit eingeschränkter Wandbewegung und biventrikulärem Schrittmacher (Interventionsgruppe) durchgeführt. In der Interventionsgruppe wurden Analysen im intrinsischen Modus und unter dem am besten möglichen Schrittmachermodus der Resynchronisationstherapie verglichen.

Hypothesen zu den Parametern der 3D-echokardiographischen Beurteilung der Resynchronisationstherapie waren:

1. Messparameter, welche die Asynchronie der Wandbewegung beschreiben, sollten sich signifikant zwischen der Kontrollgruppe mit gesunden Probanden und denen aus der Interventionsgruppe mit Patienten mit asynchroner Wandbewegung unterscheiden.
2. Durch die Intervention mit einem biventrikulären Herzschrittmacher sollte sich eine signifikante Änderung der Messparameter, welche die Asynchronie beschreiben, finden.

2 Methoden

2.1 Patienten

Es wurden eine Kontrollgruppe und eine Interventionsgruppe durch die Untersuchungstechnik der transthorakalen 3D-Echokardiographie untersucht.

Die Kontrollgruppe besteht aus 12 Probanden, 11 Männer und eine Frau, im Alter von 27-65 Jahren. Diese 12 Probanden sind gesund.

Vier Probanden der Kontrollgruppe wurden zusätzlich von einem zweiten Untersucher gemessen. Diese wurden per Zufall ausgewählt. Siehe hierzu Tabelle 1:

Tabelle 1: Kontrollgruppe

Proband	m/w	Alter	2. Untersucher
1	w	59	
2	m	62	+
3	m	28	+
4	m	27	
5	m	28	+
6	m	61	
7	m	35	
8	m	56	
9	m	61	
10	m	65	
11	m	32	
12	m	37	+

Wie in Tabelle 2 aufgeführt, besteht die Interventionsgruppe aus 11 Patienten, fünf Frauen und sechs Männer im Alter von 48-76 Jahren. Ein Patient ist an einer koronaren Herzerkrankung und 10 Patienten sind an einer dilatativen Kardiomyopathie erkrankt. Alle erhielten eine Resynchronisationstherapie mit einem biventrikulären Herzschrittmacher. Diese Schrittmacher können auf einen intrinsischen Modus und verschiedene hämodynamisch optimierte Modi eingestellt werden. Die Messungen erfolgten sowohl im intrinsischen Modus, im besten Modus und zum Teil auch in anderen optimierten Modi. Die Auswahl der optimierten Modi, welche ausgewertet wurden, erfolgte nach dem Zufallsprinzip. Insgesamt 12 Datensätze von vier Patienten wurden ebenfalls von einem zweiten Untersucher gemessen. Auch hier wurden die Datensätze per Zufall ausgewählt.

Tabelle 2: Interventionsgruppe; DKMP = Dilatative Kardiomyopathie, CAD = Koronare Herzerkrankung, BIV = Biventrikuläre Stimulation, LV = Linksventrikuläre Stimulation, die Ziffern geben das eingestellte AV-Intervall (Artrio-Ventrikuläre Intervall) an.

Patient	m/w	Alter	Diagnose	Bester Modus	Schrittmachermodus bei 2 Untersuchern
1	m	48	DKMP	BIV120	BIV120
2	m	67	DKMP	BIV120	LV120(1), LV120(2), LV120(3)
3	w	64	DKMP	BIV180	
4	m	61	CAD	BIV140	
5	m	45	DKMP	BIV100-40	
6	m	49	DKMP	BIV100	
7	m	50	DKMP	LV140	BIV60, BIV100, BIV140, DDI, LV60, LV100, LV140A
8	w	48	DKMP	BIV100	BIV140
9	w	57	DKMP	BIV100	
10	w	76	DKMP	RV140	
11	w	64	DKMP	BIV100-20	

2.2 Datenakquisition

Die Patienten und die Probanden wurden mit dem 3D-Echokardiographiegerät, Sonos 7500, Live 3D der Firma Philips transthorakal in Linksseitenlage untersucht. Der verwendete Schallkopf war ein Matrixschallkopf (x4 Matrixprobe). Die Datenaufnahme erfolgte EKG-getriggert und möglichst in Atemanhaltetechnik. Es wurden jeweils mehrere Datensätze aufgenommen und gespeichert.

Bei den Patienten der Interventionsgruppe, welche eine Resynchronisationstherapie mit einem biventrikulären Herzschrittmacher erhalten hatten, wurde die Untersuchung wiederholt durchgeführt, im intrinsischen Modus und unter den verschiedenen hämodynamisch optimierten Stimulationsmodi.

Anschließend wurden die Datensätze auf eine CD-ROM gebrannt. Zur Bearbeitung und Auswertung wurden die Daten von der CD-Rom in die 4D LV Analysis Software, Version 1.2., der Firma Tomtec importiert.

2.3 Rekonstruktion und Analyse des linken Ventrikels

Zur Bearbeitung wurde für den jeweiligen Schrittmachermodus die jeweils bildtechnisch qualitativ beste Aufnahme ausgewählt. Dabei wurde vor allem darauf geachtet, dass möglichst wenig Artefakte störten, der Ventrikel vollständig war und das Endokard möglichst überall gut abgrenzbar war. Die Auswertung erfolgte anhand des 4D LV Analyse-Programmes in mehreren Einzelschritten.

1. Schritt: Segmentierung des Datensatzes. Der Datensatz wurde entlang der Ventrikellängsachse in acht Segmente geschnitten.
2. In jedem Segment mussten zur anatomischen Orientierung die Mitte der Mitralklappe, die Aortenklappe und der Apex markiert werden.

3. Anschließend wurde die Endsystole und Enddiastole definiert. Hierbei richteten wir uns nach dem Öffnen und Schließen der Mitralklappe.

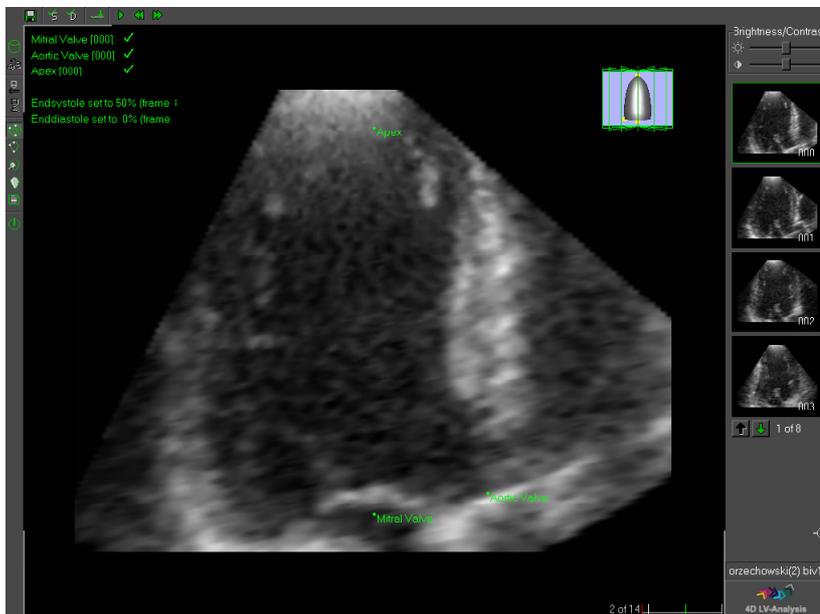


Abbildung 1: Festlegen von Diastole und Systole sowie Setzen der Markierungen von Mitralklappe, Aortenklappe und Apex

4. In allen acht Schnittebenen wurden jeweils in der Systole und Diastole lokale Markierungen gesetzt. Es erfolgte auch jeweils eine Markierung des Anulus der Mitralklappe und des Apex.
5. Das Programm bestimmt basierend auf den Markierungen ellipsenförmige Suchbereiche (ROI, region of interest). Das Achsenverhältnis, die Orientierung der Hauptachse und die Größe der Ellipsen muss so gewählt sein, dass das Endokard vollständig überdeckt ist aber die ROI möglichst minimal ist. Die entsprechenden Anpassungen wurden in Diastole und Systole manuell vorgenommen.

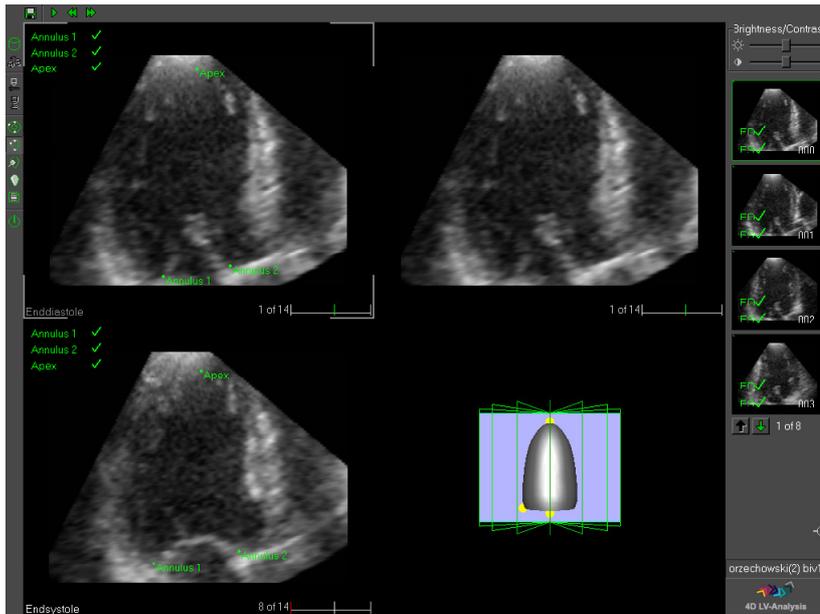


Abbildung 2: Setzen der Markierungen des Anulus der Mitralklappe und des Apex in Diastole und Systole

6. Anschließend konnten in dem Programmteil Contour Revision die Ellipsen anhand der zuvor gesetzten Markierungen eingeblendet werden. Diese elliptischen Suchfenster überdeckten jedoch häufig nicht das gesamte Endokard oder beinhalteten zuviel Umgebung der Wand. Deshalb mussten sie zum Teil manuell korrigiert werden. Nach optimaler Positionierung der elliptischen Suchregion wurde der automatische Contour Detection Process gestartet. Das Programm bestimmt die konvexe Linie als Schätzfunktion der Endokardgrenze. Vor allem bei sehr asymmetrischen Ventrikeln und bei konkaven Wandabschnitten wich diese Linie an lokalen Stellen mehr oder weniger von dem Endokard ab. Eine Reposition der elliptischen Suchregion oder eine manuelle Korrektur musste in mehreren Fällen erfolgen.

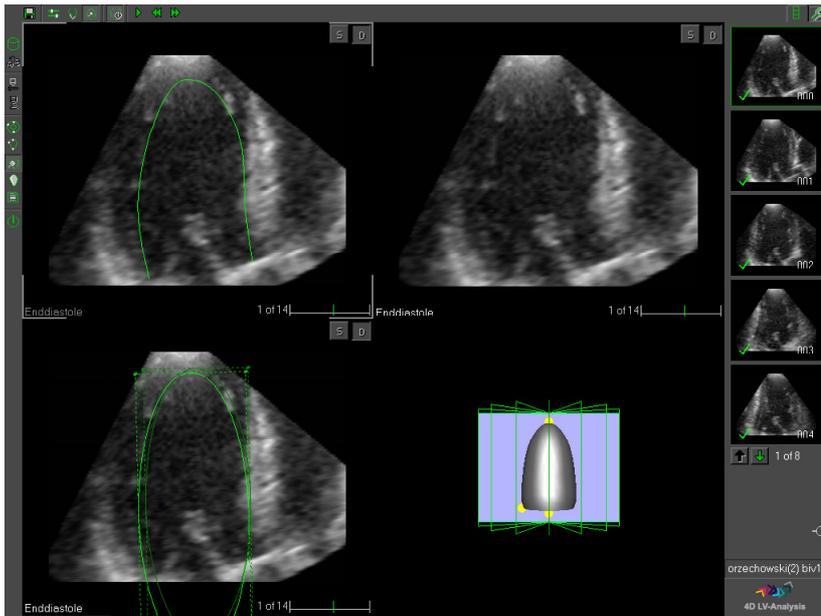


Abbildung 3: Berechnete Endokardkontur in Diastole anhand der Ellipsen ROI

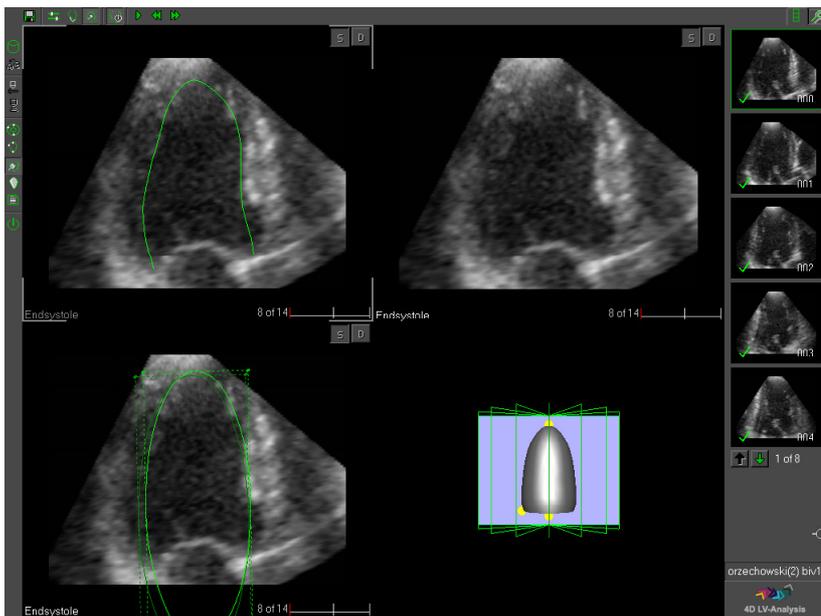


Abbildung 4: Berechnete Endokardkontur in Systole anhand der Ellipsen ROI

Nachdem dieser Arbeitsschritt in allen 16 Schnittebenen durchgeführt wurde, berechnete das 4D-Analyse-Programm aus dem Endokardliniengitter 3D-Flächen, die sogenannten Beutel der linken Ventrikel. Aus den Beuteln wurden die Volumina und die Auswurffraktion des linken Ventrikels, sowie für ein 16-Segmentmodell (74) regionale Partialvolumina und die regionalen partiellen Auswurffraktionen berechnet. Für die Auswertung eines Datensatzes wurden ca. 20-30 Minuten benötigt.

Die generierten Datensätze der Endokardbeutel sowie die Partialvolumina und partiellen regionalen Auswurffraktionen wurden zur Weiterverarbeitung mit MATLAB 7.0 exportiert. Zusätzlich wurde der gesamte erstellte Datensatz gespeichert.

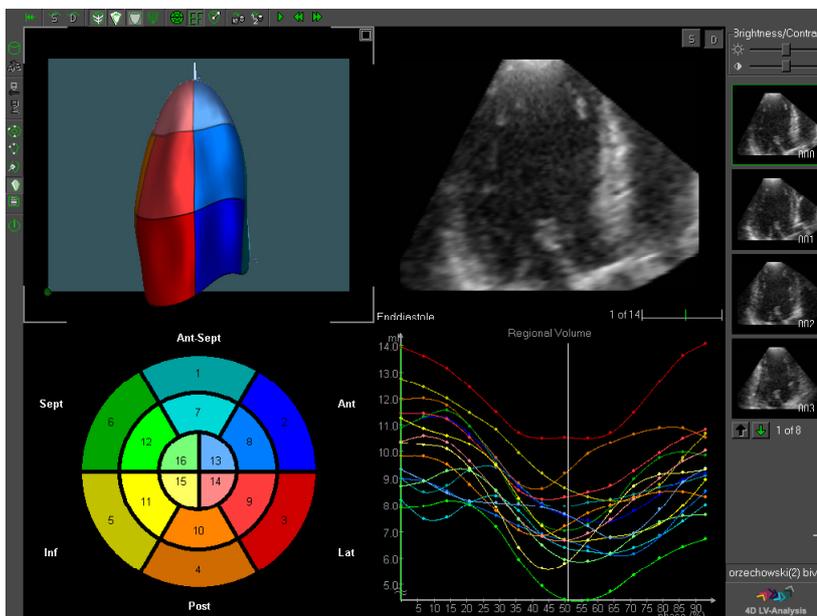


Abbildung 5: Gerendeter Beutel links oben, Bull-eye-Schema des Segmentmodells links unten und Darstellung der Kurven der regionalen Volumina rechts unten.

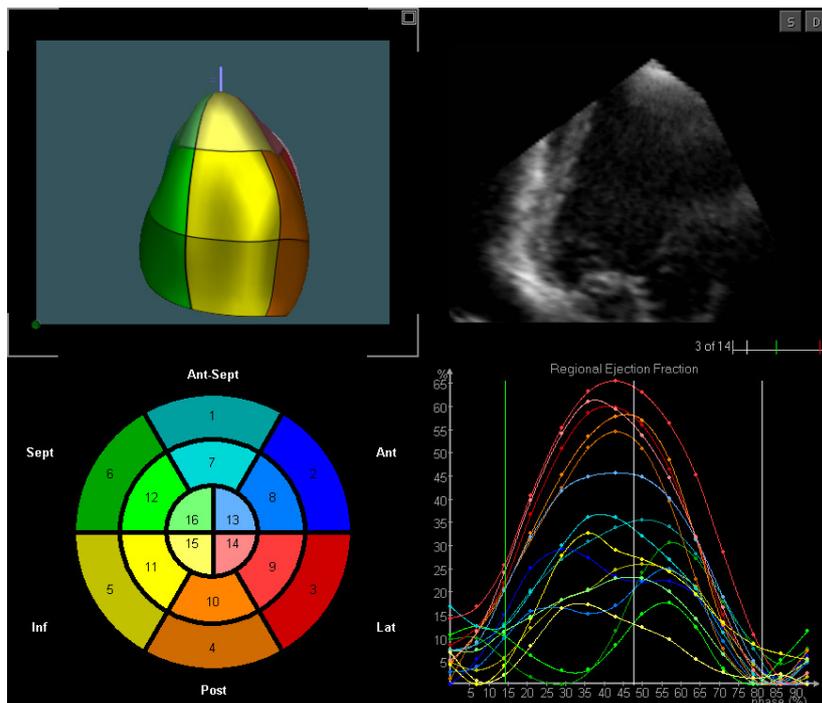


Abbildung 6: Gerendeter Beutel links oben, Bull-eye-Schema des Segmentmodells links unten und Kurven der regionalen Auswurffractionen rechts unten.

2.4 Interindividuelle Varianz

Zur Bestimmung der interindividuellen Varianz wurden für die vorliegende Arbeit 16 Datensätze von einem zweiten Untersucher ausgewertet, davon vier Datensätze aus der Kontrollgruppe. Aus der Interventionsgruppe wurden von vier Patienten insgesamt 12 verschiedene Stimulationsmodi von einem zweiten Untersucher ausgewertet. Diese Datensätze wurden per Zufall ausgewählt. Zur Verifizierung der Ergebnisse wurden diese Datensätze miteinander verglichen. Die beiden Untersucher haben die Region of Interest (ROI) unabhängig voneinander und daher auch unterschiedlich gewählt. Beide Untersucher haben vereinzelte Datensätze manuell korrigiert, Untersucher Zwei allerdings etwas häufiger.

2.5 Qualitative Analyse mittels Volumen-Zeit-Kurven

Zur qualitativen Auswertung der erhobenen Daten werden die Partialejektionsfraktionen und die Partialvolumina in der Grafik mit Volumen-

Zeit-Kurven dargestellt. Hierbei werden die einzelnen Segmente in verschiedenen Farben voneinander abgesetzt. Jedes Segment hat eine bestimmte Farbe. Diese Farbe entspricht dem Farbschema der im gerenderten Beutel und Bull-eye-Schema dargestellten Segmente, siehe Abbildung 5 und 6.

Als Beispiel ist in Abbildung 7 eine Volumen-Zeit-Kurve der partialen Ejektionsfraktionen eines Probanden aus der Kontrollgruppe grafisch dargestellt, in Abbildung 8 findet sich die Volumen-Zeit-Kurve der partialen Schlagvolumina des gleichen Probanden.

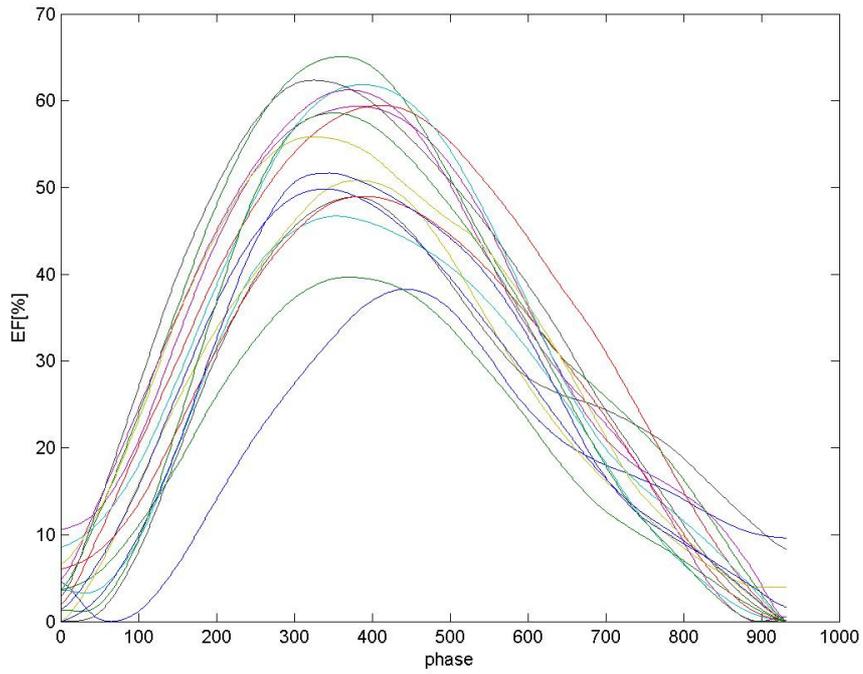


Abbildung 7: Volumen-Zeit-Kurve der partialen Ejektionsfraktionen eines Probanden aus der Kontrollgruppe (Kontrolle 7)

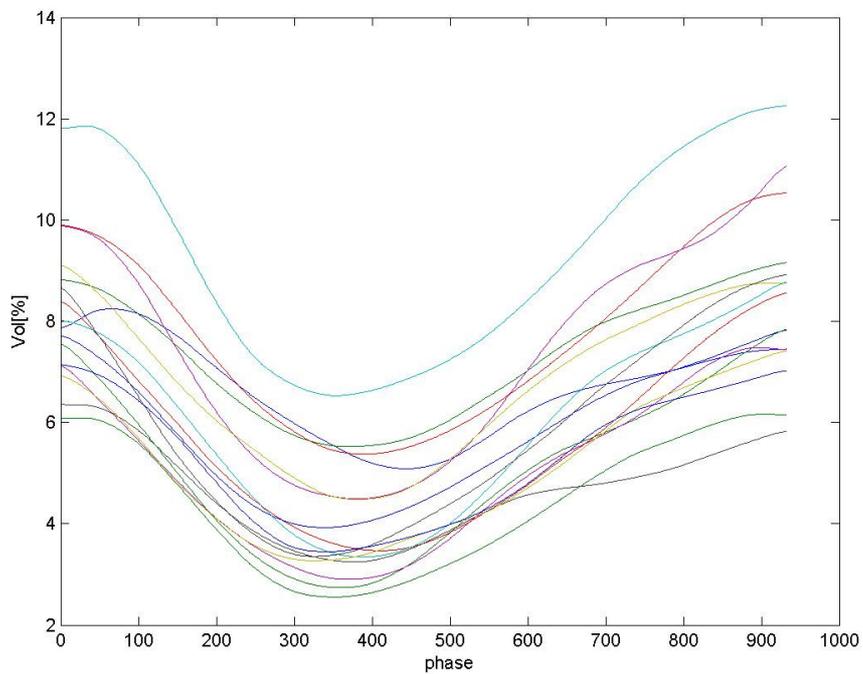


Abbildung 8: Volumen-Zeit-Kurve der partialen Schlagvolumina eines Probanden aus der Kontrollgruppe (Kontrolle 7)

2.6 Quantitative Auswertung mittels statistischer Analyse

Zur quantitativen Auswertung der Daten wurden vier verschiedene statistische Parameter zur Analyse der Kurven der partiellen Ejektionsfraktionen und Schlagvolumina herangezogen. Diese Parameter sind die Varianz der Zeit der minimalen Partialvolumina, ein Normalisierter Wert, der Median von quadrierten Korrelationen (med Korrelation) und die Standardabweichung der quadrierten Korrelationen (stabw Korrelation). Die Beschreibung dieser Parameter folgt unten. Die Hypothese ist, dass sich bei asynchronen Bewegungen eine größere Streuung der Werte findet.

Der erste Parameter ist die Varianz der Zeit zum Punkt der minimalen Volumina der einzelnen Segmente während eines Herzschlages, die Varianz der Zeit der minimalen Partialvolumina. In Abbildung 9 sind die Volumen-Zeit-Kurven der partiellen Schlagvolumina eines Probanden aus der Kontrollgruppe dargestellt. Hier liegen die Zeitpunkte der minimalen Partialvolumina dicht beieinander.

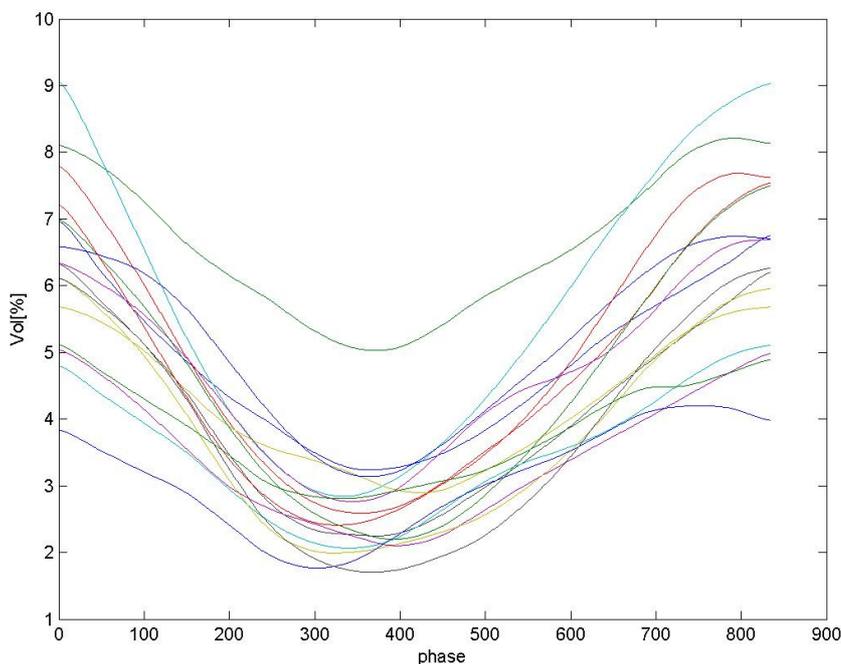


Abbildung 9: Volumen-Zeit-Kurve der Partialvolumina eines Probanden aus der Kontrollgruppe (Kontrolle 1)

Bei asynchroner Wandbewegung während des Herzschlages ist das minimale Partialvolumen jedes einzelnen Segmentes zu einem anderen Zeitpunkt erreicht. Daher findet sich eine Streuung der Zeitpunkte der minimalen Partialvolumina, welche je nach Ausprägung der Asynchronie stärker oder weniger stark ausgeprägt sind. In Abbildung 10 findet sich hierzu ein Beispiel eines Probanden der Interventionsgruppe im intrinsischen Herzschrittmachermodus.

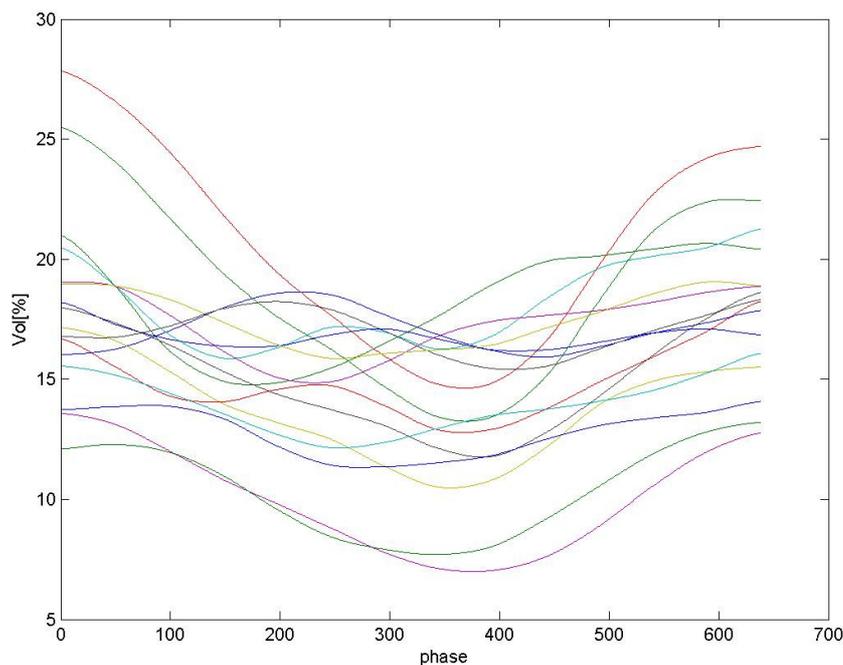


Abbildung 10: Volumen-Zeit-Kurve der Partialvolumina eines Patienten aus der Interventionsgruppe im intrinsischen Herzschrittmachermodus (CRT 4 DDI)

Da normalisierte Werte besser vergleichbar sind, wurde ein weiterer Parameter berechnet. Für die Berechnung von normalisierten Werten wurde zunächst die mittlere Standardabweichung der Segmente über die Standardabweichung der Phasen ($st2$) sowie der Median der Segmente über die Mediane der Phasen ($medt2$) mit Hilfe von dem Programm MATLAB errechnet. Die normalisierten Werte wurden nach der Formel $st2/medt2$ wiederum mittels MATLAB berechnet.

Unter der Hypothese, dass sich bei asynchronen Bewegungen schlechte und stark streuende Korrelationen der Partialvolumina finden, wurden von den

Partialvolumina von sich gegenüber liegenden Segmenten, zum Beispiel den Segmenten 7 und 10 sowie 4 und 6 (siehe Abbildung 5 und 6), quadrierte Korrelationen errechnet. Aus diesen Korrelationen wurden dann der Median (med Korrelation) und die Standardabweichung (stabwe Korrelation) ermittelt. Auch diese beiden Parameter wurden zur Auswertung herangezogen.

Zur Auswertung der Daten wurden diese vier Parameter ausgewählt und die Gruppen auf signifikante Unterschiede geprüft. Dies erfolgte mit dem t-Test in dem Tabellenkalkulationsprogramm von Microsoft-Excel. Zuvor wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test für kontinuierliche Werte geprüft, ob die Gruppen normalverteilt sind.

Zur Überprüfung der interindividuellen Varianz wurde für die vier Parameter jeweils ein Diagramm nach Bland-Altman (75) erstellt.

Weiterhin wurden die Gruppen der zwei Untersucher zur Bestimmung der interindividuellen Varianz und die beiden Gruppen der Interventionsgruppe im intrinsischen Modus im Vergleich zum besten Modus jeweils mit dem paarweisen 2-seitigen t-Test geprüft. Der Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe im intrinsischen Modus erfolgte mit dem unabhängigen 2-seitigen t-Test.

Im Folgenden werden die Ergebnisse systematisch dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Auswertung der interindividuellen Varianz

3.1.1 Qualitative Auswertung der interindividuellen Varianz

Bei der qualitativen Auswertung von gesunden Probanden und bei guter Bildqualität der Datensätze korrelieren die von zwei verschiedenen Untersuchern durch die jeweiligen Messungen erstellten Volumen-Zeit-Kurven besser. Ein Beispiel hierzu findet sich in Abbildung 11 und 12 für die partialen Ejektionsfraktionen und in Abbildung 13 und 14 für die partialen Schlagvolumina des gleichen Probanden. Die vom zweiten Untersucher gemessenen Patienten werden durch den Buchstaben „a“ gekennzeichnet.

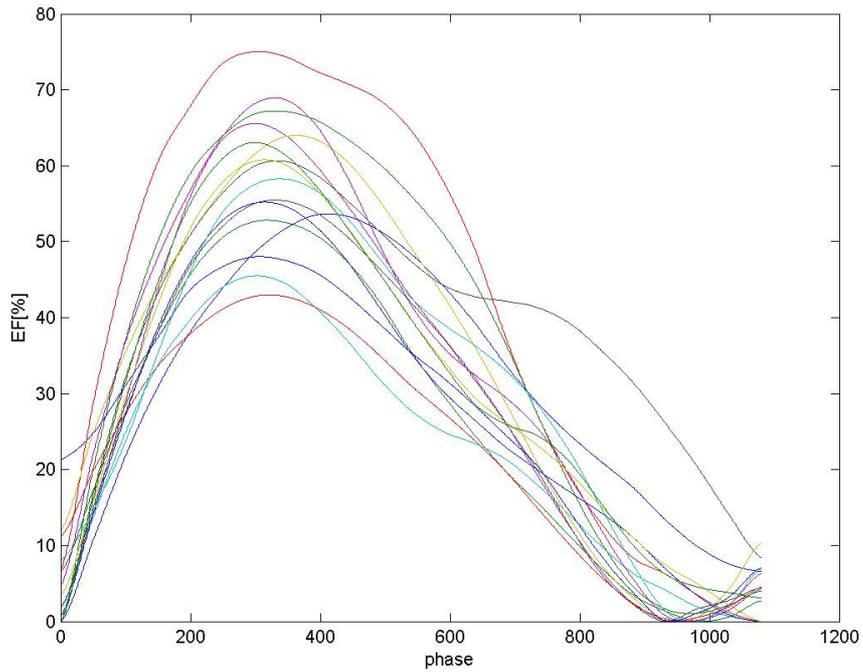


Abbildung 11: Volumen-Zeit-Kurve der partialen Ejektionsfraktionen eines Probanden aus der Kontrollgruppe von einem ersten Untersucher gemessen (Kontrolle 12)

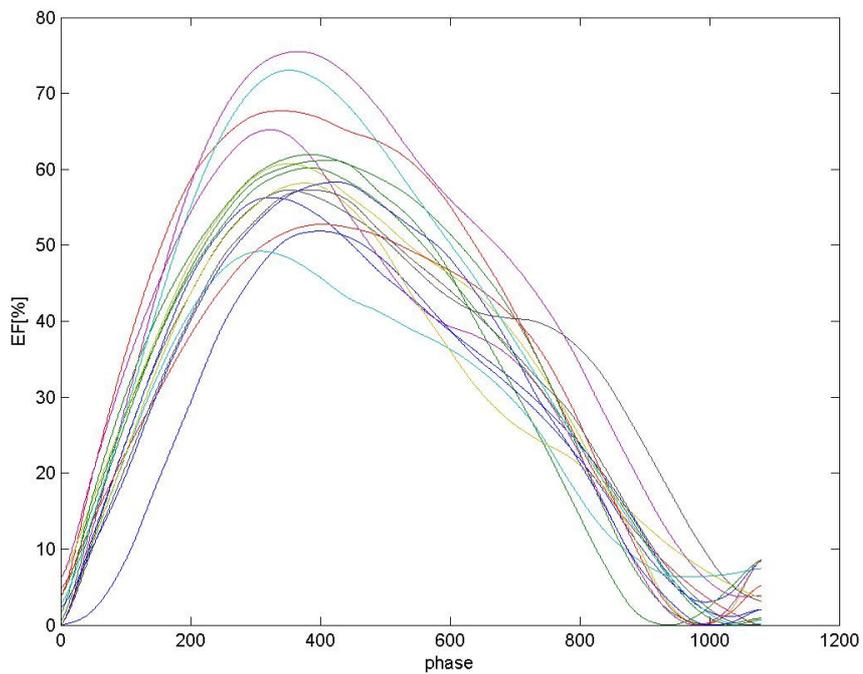


Abbildung 12: Volumen-Zeit-Kurve der partialen Ejektionsfraktionen des gleichen Probanden aus der Kontrollgruppe von einem zweiten Untersucher gemessen (Kontrolle 12a)

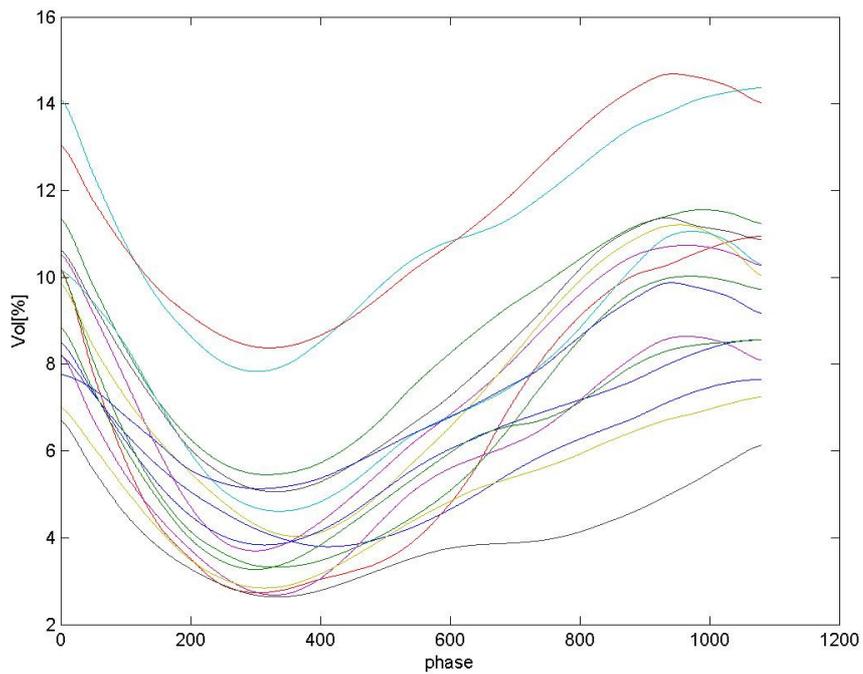


Abbildung 13: Volumen-Zeit-Kurve der partialen Schlagvolumina des gleichen Probanden aus der Kontrollgruppe von einem ersten Untersucher gemessen (Kontrolle 12)

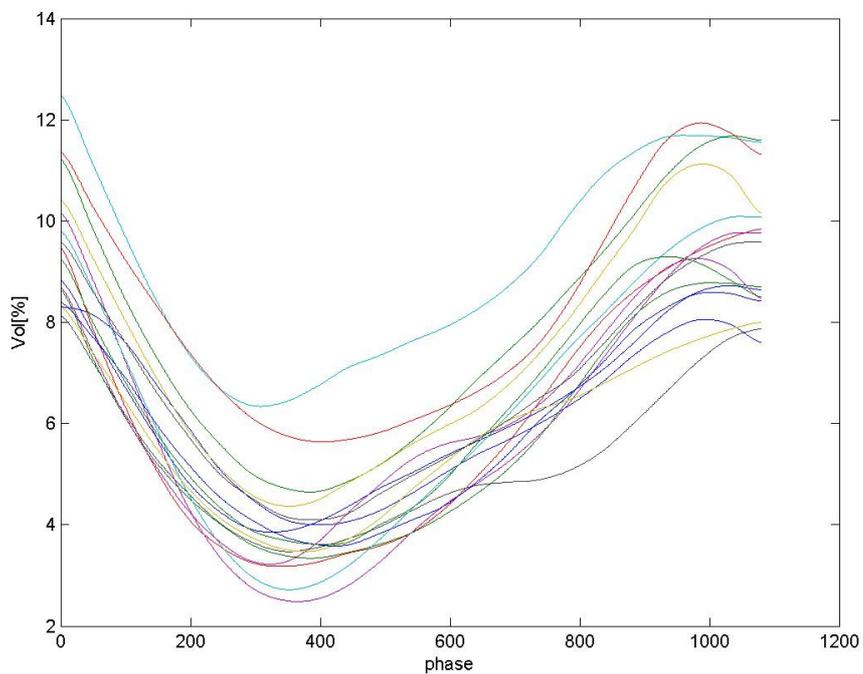


Abbildung 14: Volumen-Zeit-Kurve der partialen Schlagvolumina des gleichen Probanden aus der Kontrollgruppe von dem zweiten Untersucher gemessen (Kontrolle 12a)

Bei der Auswertung der Ausgangsdatensätze erwies sich jedoch die manuelle Korrektur als sehr problematisch. Hierbei kam es zum Teil zu extremen Abweichungen. Ein sehr aussagekräftiges Beispiel wird in den Abbildungen 15 bis 18 gezeigt. In Abbildung 15 findet sich die Volumen-Zeit-Kurve der partialen Ejektionsvolumina eines Probanden aus der Kontrollgruppe von einem Untersucher ausgewertet. In Abbildung 16 findet sich die Volumen-Zeit-Kurve des gleichen Probanden von einem zweiten Untersucher ausgewertet. Dieser hat den Datensatz nachträglich manuell korrigiert.

In Abbildung 17 ist die Volumen-Zeit-Kurve der partialen Schlagvolumina des gleichen Probanden, vom ersten Untersucher gemessen, dargestellt. In Abbildung 18 findet sich wiederum die Volumen-Zeit-Kurve der partialen Schlagvolumina des gleichen Patienten vom zweiten Untersucher gemessen und ebenfalls manuell korrigiert.

An diesen Beispielen wird offenbar, dass manuelle Korrekturen bei der Auswertung der Datensätze nicht sinnvoll sind.

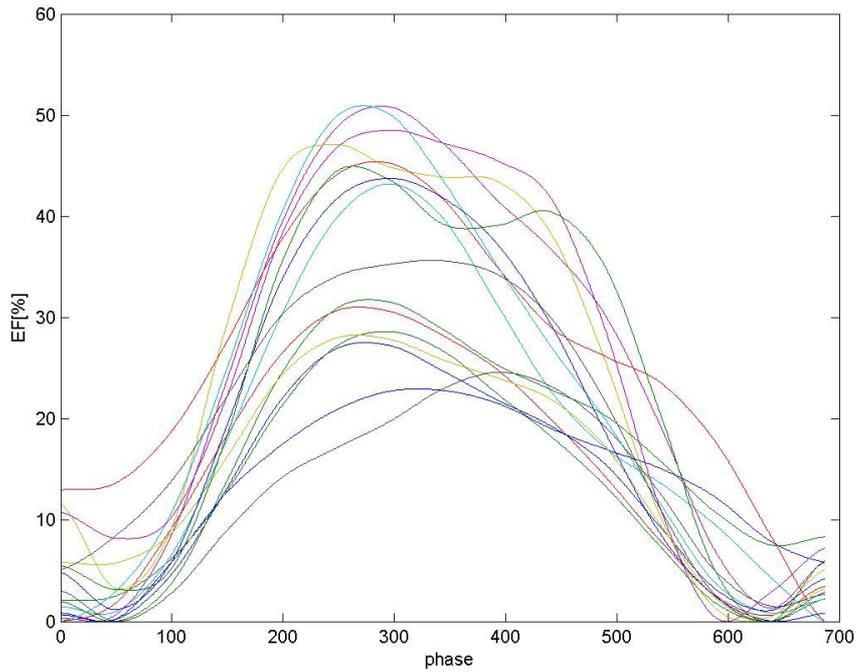


Abbildung 15: Volumen-Zeit-Kurve der partialen Ejektionsfraktionen eines weitem Probanden aus der Kontrollgruppe von einem ersten Untersucher gemessen (Kontrolle 4)

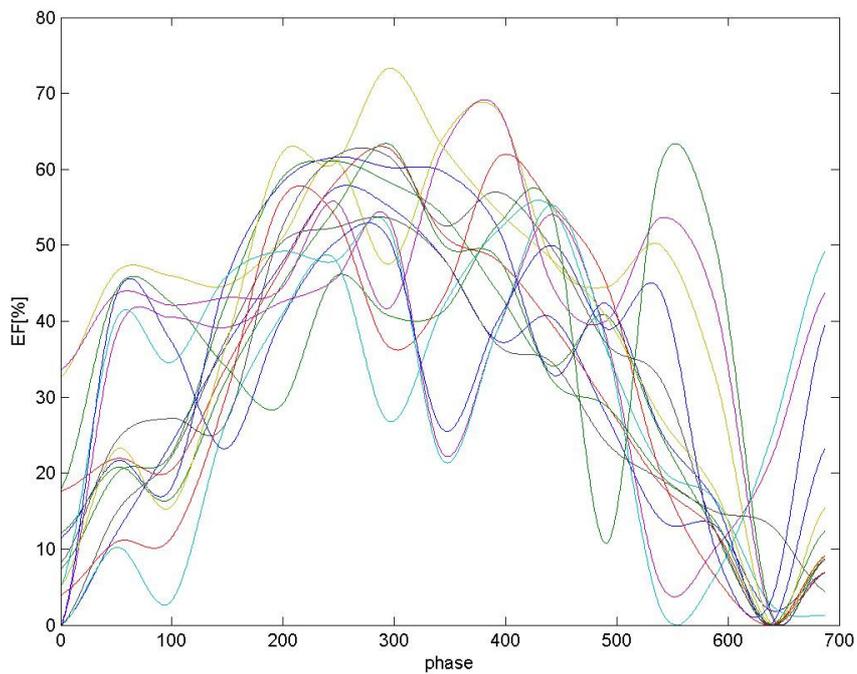


Abbildung 16: Volumen-Zeit-Kurve der partialen Ejektionsfraktionen des gleichen Probanden aus der Kontrollgruppe von einem zweiten Untersucher gemessen und nachträglich manuell korrigiert (Kontrolle 4a)

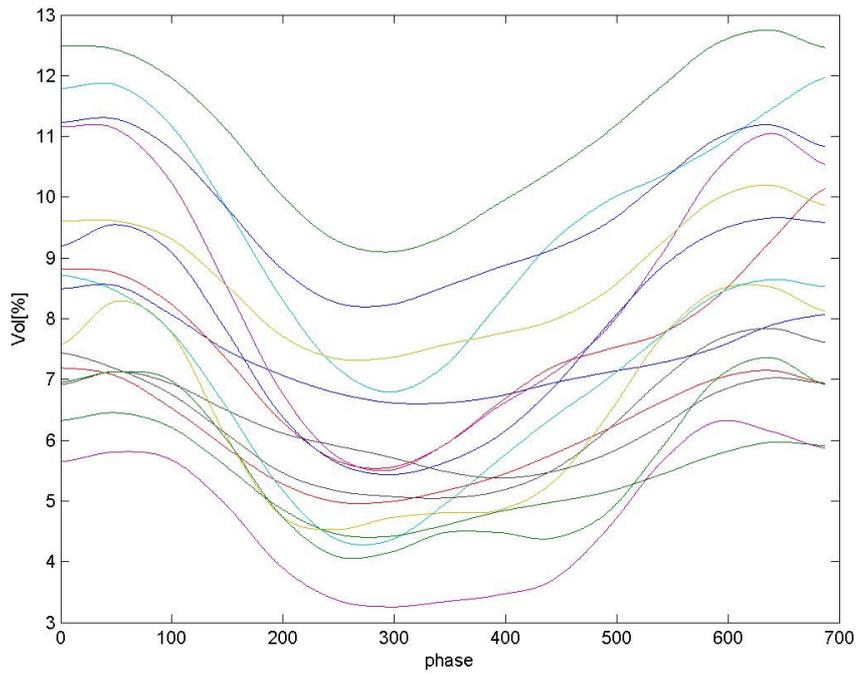


Abbildung 17: Volumen-Zeit-Kurve der partialen Schlagvolumina des gleichen Probanden aus der Kontrollgruppe von einem ersten Untersucher gemessen (Kontrolle 4)

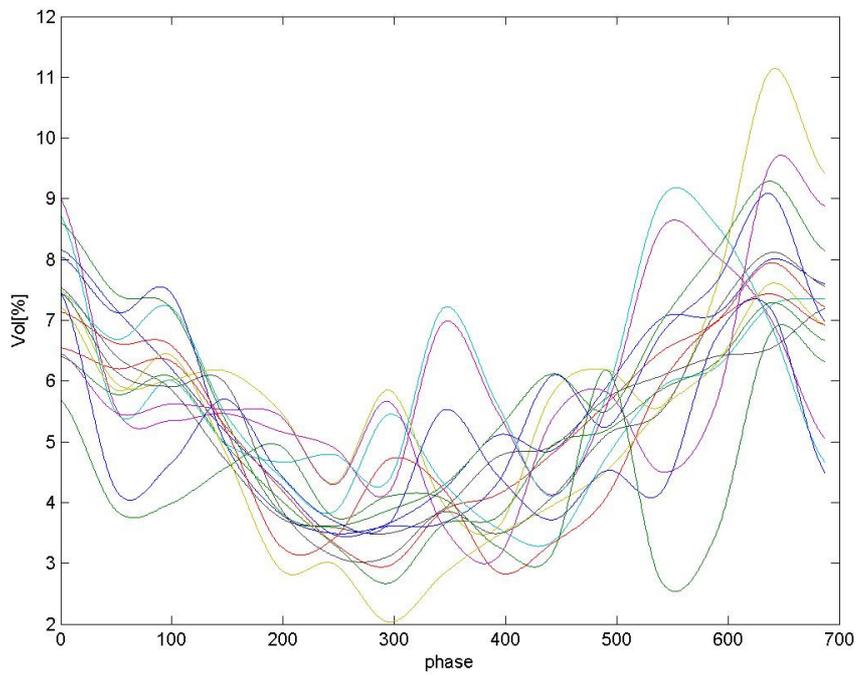


Abbildung 18: Volumen-Zeit-Kurve der partialen Schlagvolumina des gleichen Probanden aus der Kontrollgruppe von dem zweiten Untersucher gemessen und ebenfalls nachträglich manuell korrigiert (Kontrolle 4a)

Aus den Datensätzen der CRT-Patienten wurden per Zufall insgesamt 12 ausgewählt und von zwei Untersuchern ausgewertet. Da hier die interindividuelle Varianz interessierte und nicht der Effekt des Schrittmachers, wurde nicht darauf geachtet, um welchen Schrittmachermodus es sich handelte.

Ein Beispiel eines von zwei Untersuchern ausgewerteten Datensatzes findet sich in den Abbildungen 19 und 20 für die partialen Ejektionsfraktionen und in Abbildung 21 und 22 für die partialen Schlagvolumina des gleichen Patienten. Die vom zweiten Untersucher ausgewerteten Datensätze werden durch den Buchstaben „a“ gekennzeichnet.

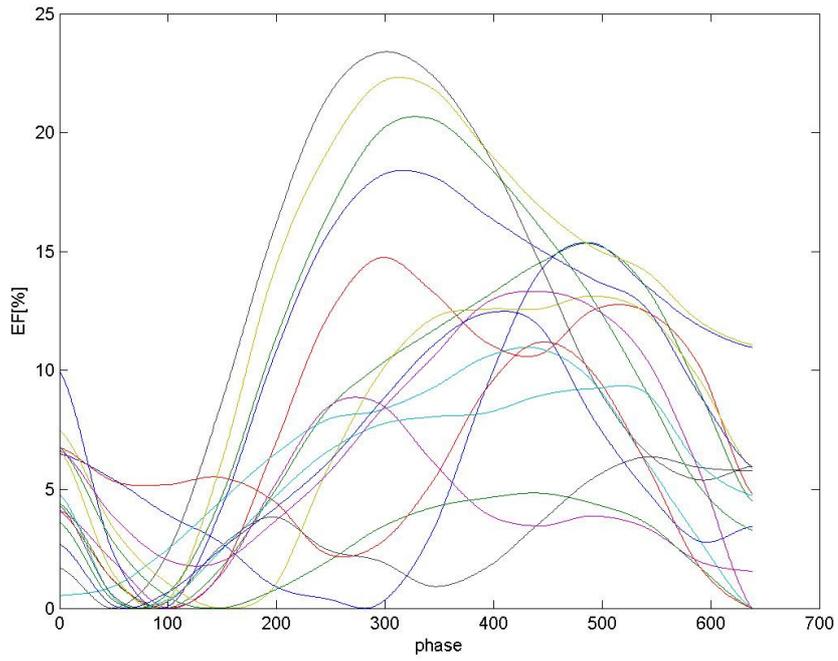


Abbildung 19: Volumen-Zeit-Kurve der partialen Ejektionsfraktionen eines Patienten aus der Interventionsgruppe mit dem Schrittmachermodus BIV120 von einem ersten Untersucher gemessen (CRT 1 BIV120 EF)

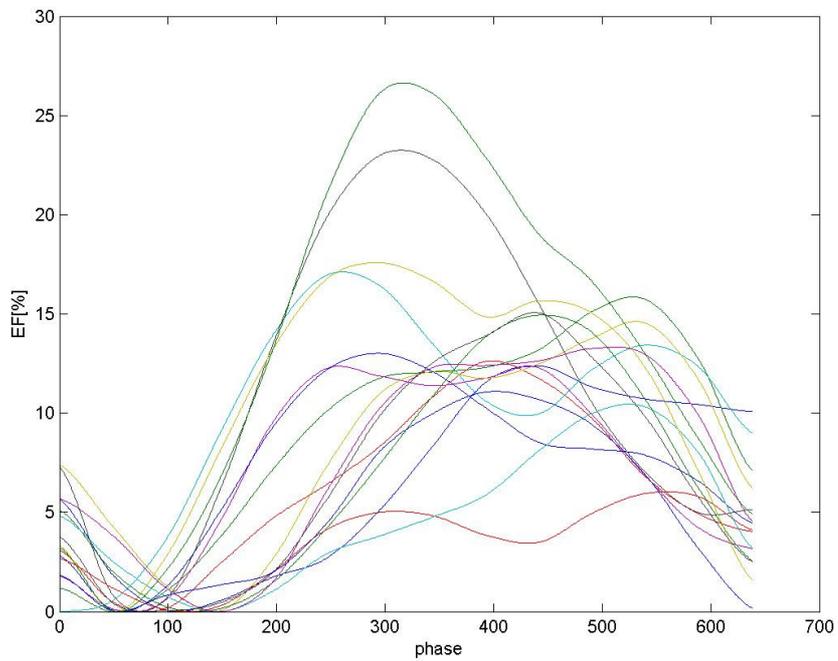


Abbildung 20: Volumen-Zeit-Kurve der partialen Ejektionsfraktionen eines Patienten aus der Interventionsgruppe mit dem Schrittmachermodus BIV120 von einem zweiten Untersucher gemessen (CRT 1a BIV120 EF)

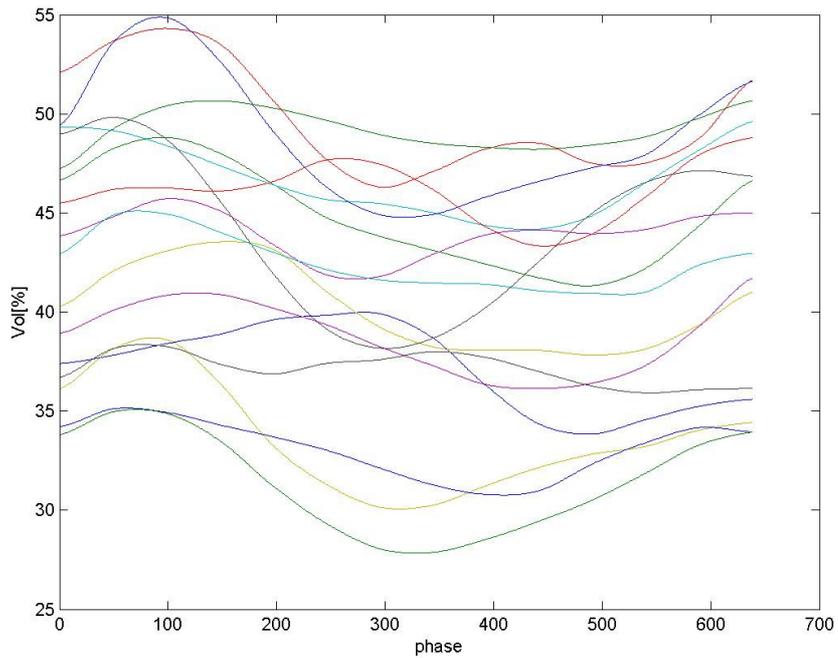


Abbildung 21: Volumen-Zeit-Kurve der partialen Schlagvolumina des gleichen Patienten aus der Interventionsgruppe mit dem Schrittmachermodus BIV120 von einem ersten Untersucher gemessen (CRT 1 BIV 120 regVol)

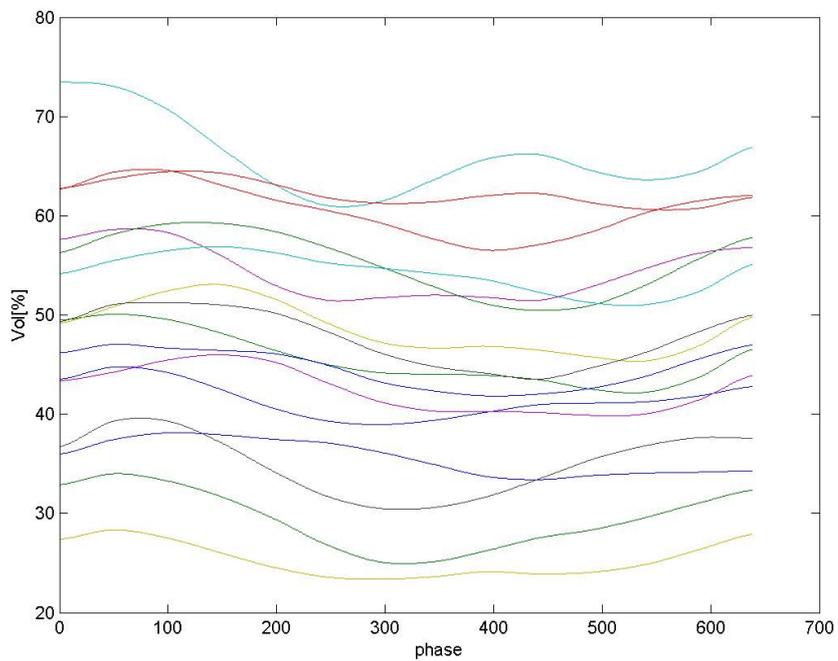


Abbildung 22: Volumen-Zeit-Kurve der partialen Schlagvolumina des gleichen Patienten aus der Interventionsgruppe mit dem Schrittmachermodus BIV120 von einem zweiten Untersucher gemessen (CRT 1a BIV 120 regVol)

3.1.2 Quantitative Auswertung der interindividuellen Varianz

Mittels paarweisem, 2-seitigem t-Test wurden zunächst die Daten von zwei Untersuchern miteinander verglichen. Ein p-Wert von kleiner 0,05 wurde als signifikant und ein p-Wert von 0,001 als hochsignifikant gewertet.

Tabelle 3: Interindividueller Vergleich, p-Wert von allen von zwei Untersuchern ausgewerteten Datensätzen aus paarweisem t-Test berechnet, Mittelwerte aller Werte \pm Standardabweichung, Mittelwerte der Differenzen \pm Standardabweichung zwischen den Messwerten der beiden Untersucher.

	p-Wert	Mittelwerte aller Werte \pm Standardabweichung	Mittelwerte der Differenzen \pm Standardabweichung
Varianz der min. Partialvolumina	0,3529	294,72 \pm 147,68	-41,3125 \pm 172,37
Normalisierte Werte	0,3028	0,407 \pm 0,1297	-0,0341 \pm 0,128
Med Korrelation	0,0065	0,6632 \pm 0,2206	0,1677 \pm 0,213
Stabw Korrelation	0,3650	0,2324 \pm 0,0907	-0,0215 \pm 0,092

Insgesamt wurden von jedem Untersucher jeweils 16 Datensätze ausgewertet. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3 dargestellt. Bei der Auswertung aller gemessenen Werte finden sich bei den Parametern Varianz der minimalen Partialvolumina, normalisierte Werte und Standardabweichung der Korrelationen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Es findet sich jedoch ein signifikanter Unterschied für den Median der Korrelationen der Partialvolumina zwischen den beiden Untersuchern. Es fällt auf, dass hier das Verhältnis der mittleren Differenzen zur Streuung der Differenzen am geringsten ist. Aufgrund dessen ist der Median der Korrelationen der Partialvolumina ein guter Parameter, er ist aber sehr sensitiv für einen untersucherabhängigen, systematischen Fehler.

Für eine Gegenüberstellung der Messungen der beiden Untersucher wurde für die jeweiligen statistischen Parameter der Median der Werte der beiden Untersucher getrennt berechnet, siehe hierzu Tabelle 4.

Tabelle 4: Median der statistischen Parameter der beiden Untersucher gegenübergestellt.

	Median, Untersucher 1	Median, Untersucher 2
Varianz der min. Partialvolumina	204	311,5
Normalisierte Werte	0,3526	0,4331
Med Korrelation	0,7874	0,6196
Stabw Korrelation	0,23	0,2237

3.1.3 Auswertung der interindividuellen Varianz mittels Bland-Altman-Plot

Eine graphische Darstellung der interindividuellen Varianz erfolgte mittels Bland-Altman-Plot. Es wurde jeweils ein Diagramm der vier verschiedenen statistischen Parameter erstellt, siehe Abbildungen 23 bis 26. Auf der X-Achse finden sich die Mittelwerte der statistischen Parameter der beiden Untersucher und auf der Y-Achse die Differenzen zwischen den beiden Untersuchern. Eingefügt ist der jeweilige Mittelwert der Differenzen und der Mittelwert der Differenzen \pm der zweifachen Standardabweichung.

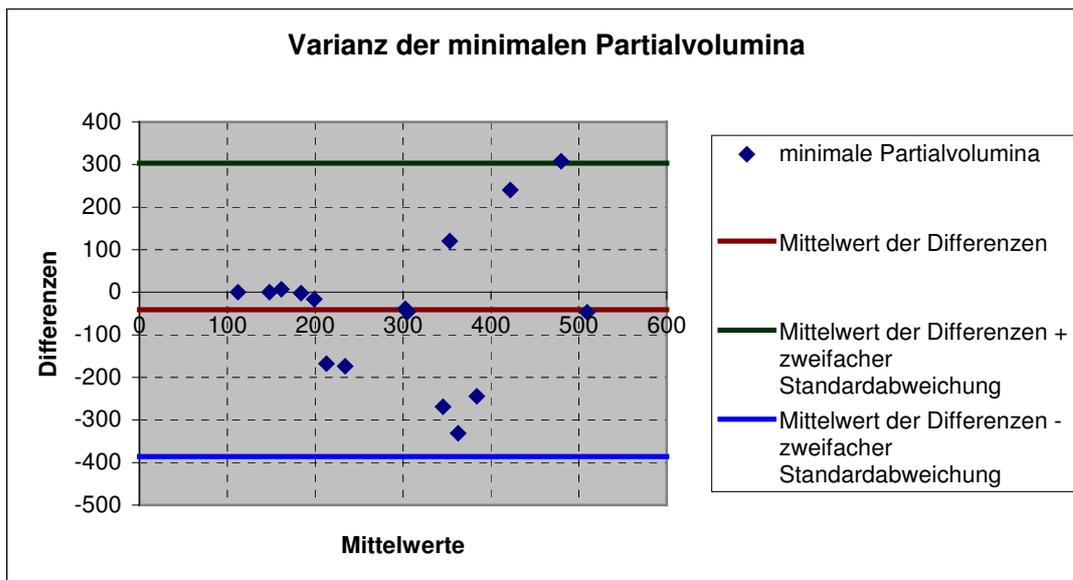


Abbildung 23: Bland Altman Plot der Varianz der minimalen Partialvolumina

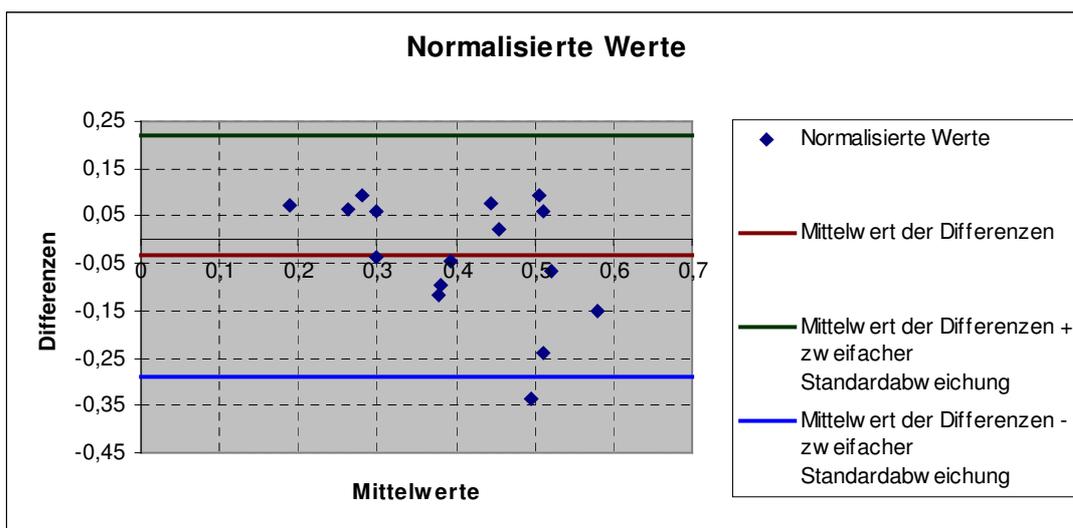


Abbildung 24: Bland Altman Plot der errechneten normalisierten Werte

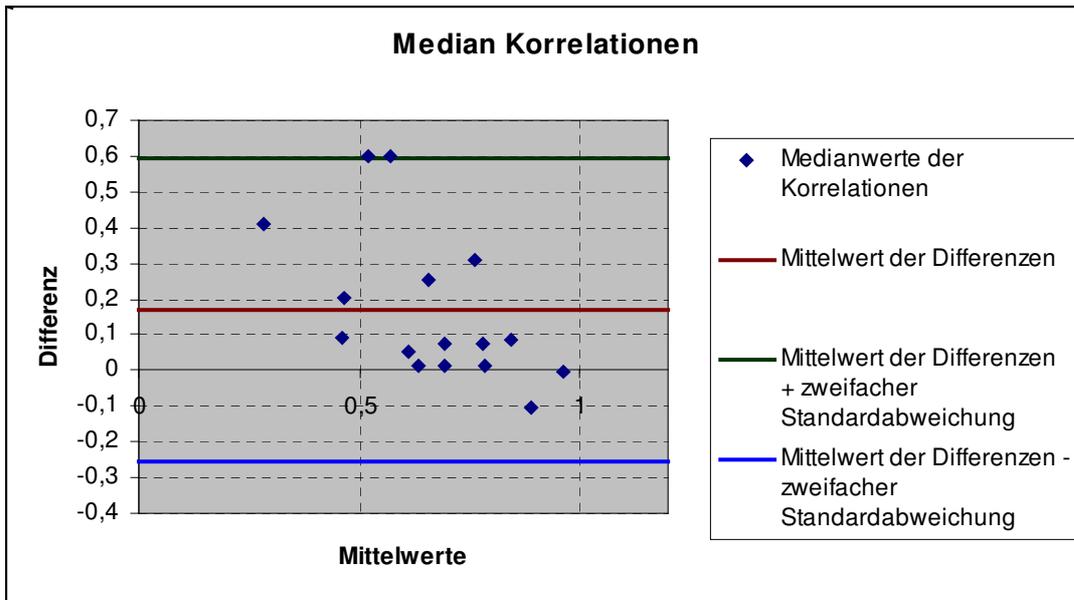


Abbildung 25: Bland Altman Plot der errechneten Medianwerte der quadrierten Korrelationen der Partialvolumina

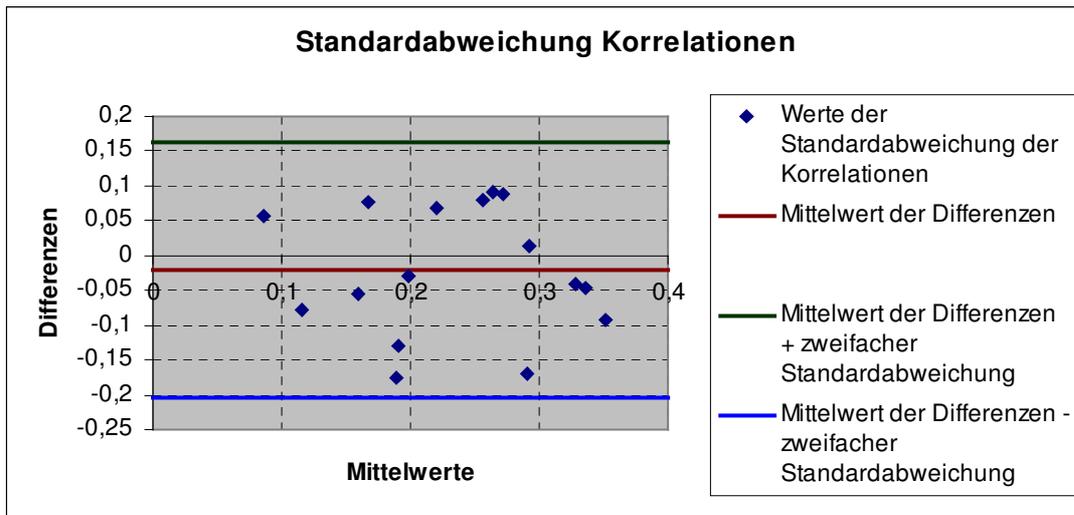


Abbildung 26: Bland Altman Plot der errechneten Standardabweichung der quadrierten Korrelationen der Partialvolumina

Hier finden sich insgesamt sehr gute Ergebnisse und eine gute Übereinstimmung der interindividuellen Varianz. Sehr gut sind die Übereinstimmungen für die Standardabweichung der quadrierten Korrelationen der Partialvolumina. Bei der Auswertung der Varianz der minimalen Partialvolumina ist ein Wert grenzwertig und bei den Medianen der Korrelationen der Partialvolumina finden sich zwei grenzwertige Daten. Bei den normalisierten Werten findet sich ein Wert unterhalb der zweifachen Standardabweichung.

3.2 Interventionsgruppe

3.2.1 Qualitative Auswertung der Interventionsgruppe

Bei der Auswertung der Datensätze von den Patienten, die eine kardiale Resynchronisationstherapie mit einem biventrikulären Schrittmacher erhielten, interessierte, ob sich durch die 3-D-Echokardiographie ein Effekt der Therapie darstellen lässt. In der Auswertung wurde daher der intrinsische Modus mit dem besten Schrittmachermodus verglichen. Hierbei fiel auf, dass sich bei einigen Patienten ein guter Effekt zeigt, bei anderen Patienten jedoch kaum ein Effekt der Schrittmachertherapie sichtbar wird.

Ein Beispiel für einen gut darstellbaren Effekt durch die kardiale Resynchronisationstherapie anhand von Volumen-Zeit-Kurven findet sich in Abbildung 27 (intrinsischer Modus) und 28 (bester Schrittmachermodus) für die partialen Ejektionsfraktionen eines Patienten und der partialen Schlagvolumina des gleichen Patienten in Abbildung 29 (intrinsischer Modus) und 30 (bester Modus).

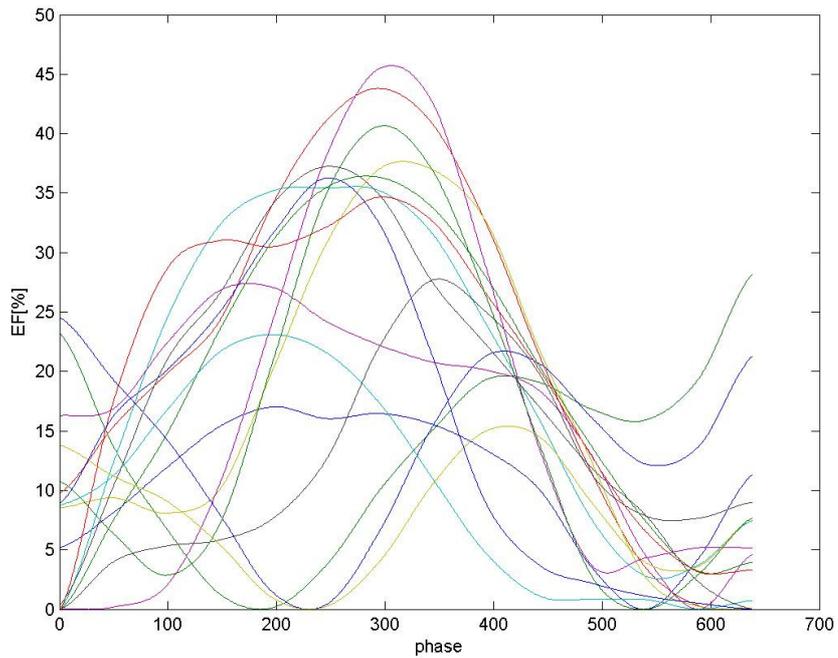


Abbildung 27: Volumen-Zeit-Kurve der partialen Ejektionsfraktionen eines Patienten aus der Interventionsgruppe mit intrinsischem Schrittmachermodus (CRT 7 DDI EF)

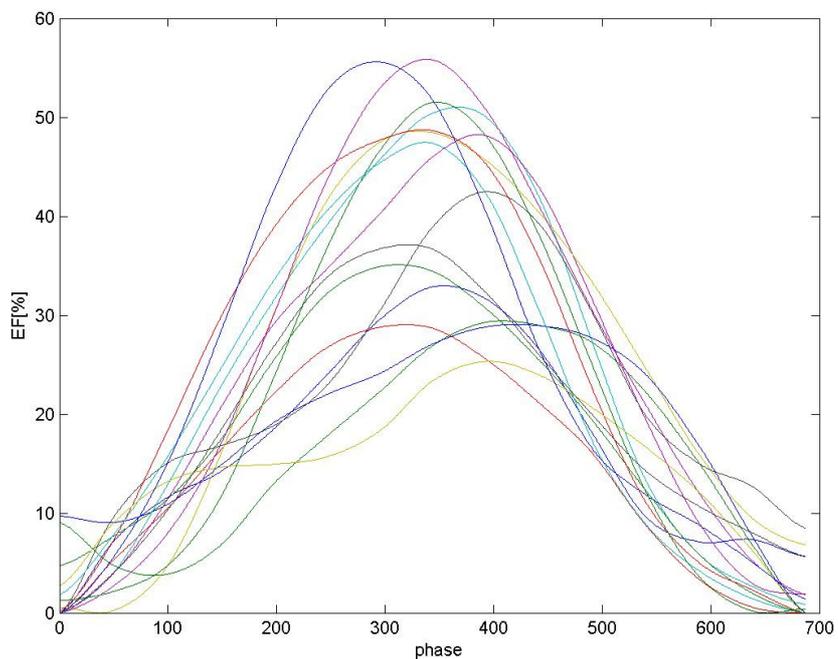


Abbildung 28: Volumen-Zeit-Kurve der partialen Ejektionsfraktionen des gleichen Patienten aus der Interventionsgruppe mit gutem Ansprechen auf die kardiale Resynchronisationstherapie bei dem besten Schrittmachermodus, hier LV140A (CRT 7 LV140A EF)

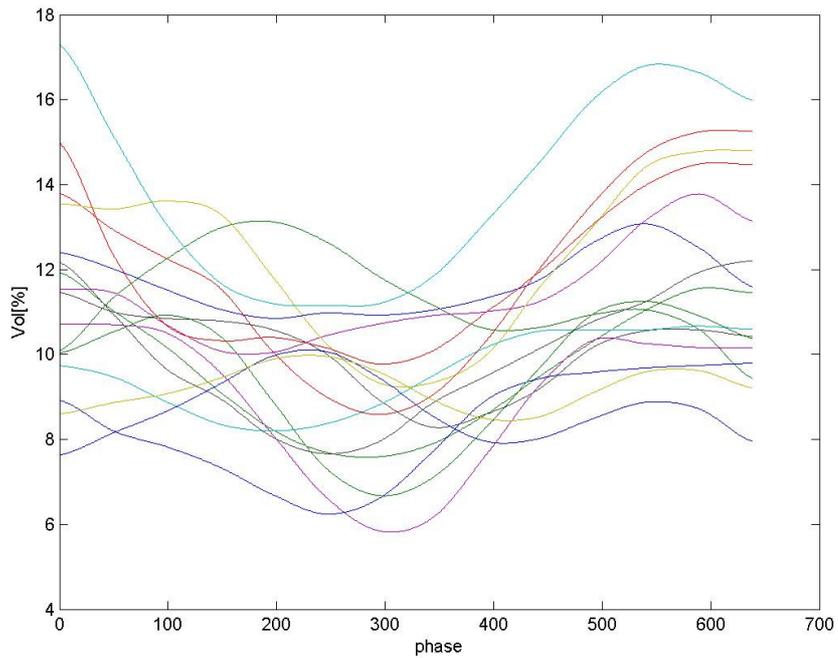


Abbildung 29: Volumen-Zeit-Kurve der partialen Schlagvolumina des gleichen Patienten aus der Interventionsgruppe mit intrinsischem Schrittmachermodus (CRT 7 DDI regVol)

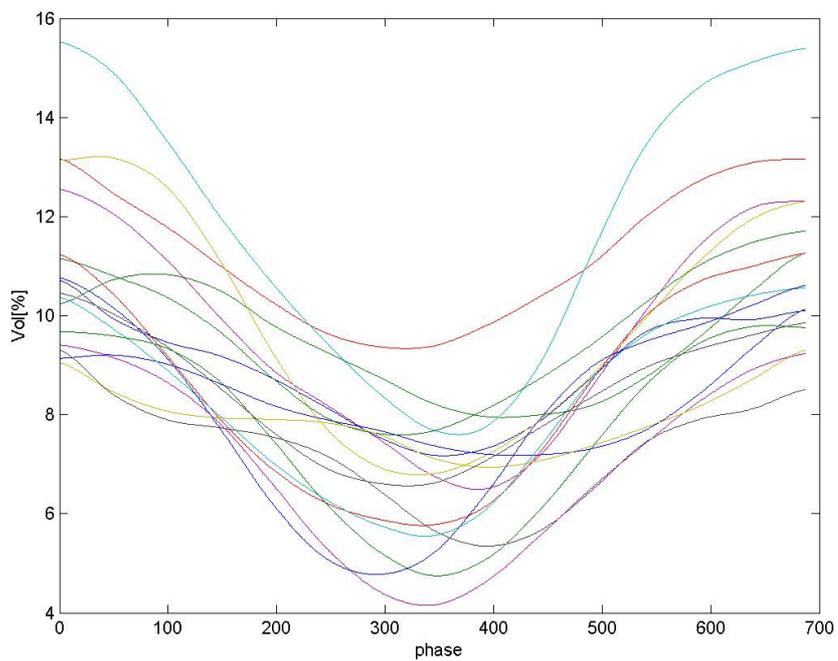


Abbildung 30: Volumen-Zeit-Kurve der partialen Schlagvolumina des gleichen Patienten aus der Interventionsgruppe mit gutem Ansprechen auf die kardiale Resynchronisationstherapie mit dem besten Schrittmachermodus, hier LV140A (CRT 7 LV140A regVol)

In Abbildung 31 bis 34 findet sich entsprechend ein Beispiel für einen Patienten, bei dem kaum ein Effekt der CRT zu erkennen ist. Es ist jedoch anzunehmen, dass Patienten, bei denen von Anfang an die Asynchronie der Wandbewegung nur leicht ausgeprägt ist, nicht von der Resynchronisationstherapie profitieren.

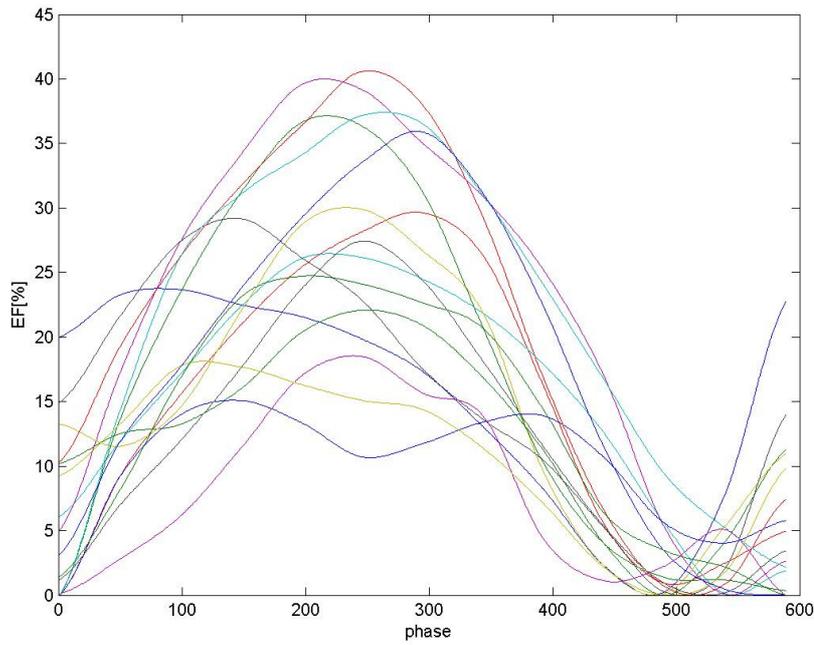


Abbildung 31: Volumen-Zeit-Kurve der partialen Ejektionsfraktionen eines anderen Patienten aus der Interventionsgruppe mit intrinsischem Schrittmachermodus (CRT 2 DDI EF)

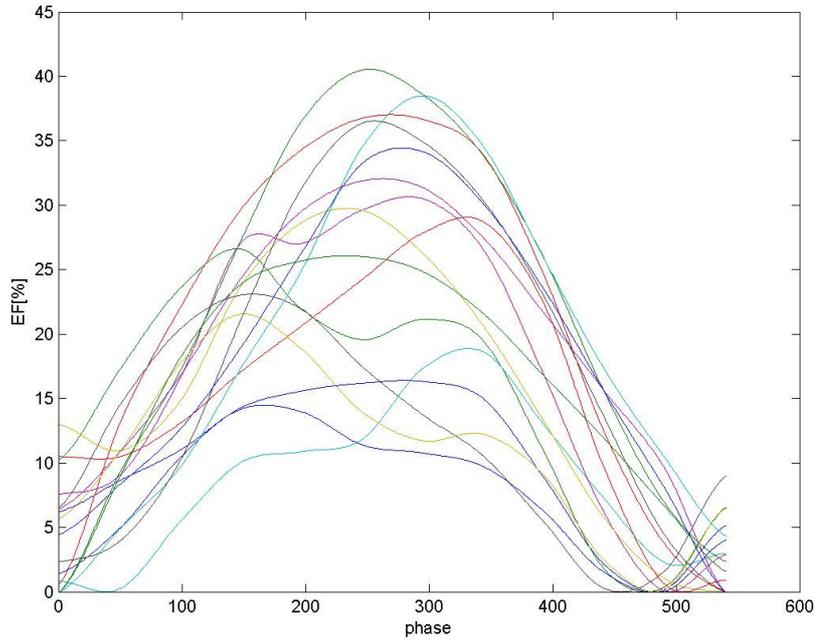


Abbildung 32: Volumen-Zeit-Kurve der partialen Ejektionsfraktionen des anderen Patienten aus der Interventionsgruppe mit nur geringem Ansprechen auf die kardiale Resynchronisationstherapie bei bestem Schrittmachermodus, hier BIV120 (CRT 2 BIV 120 EF)

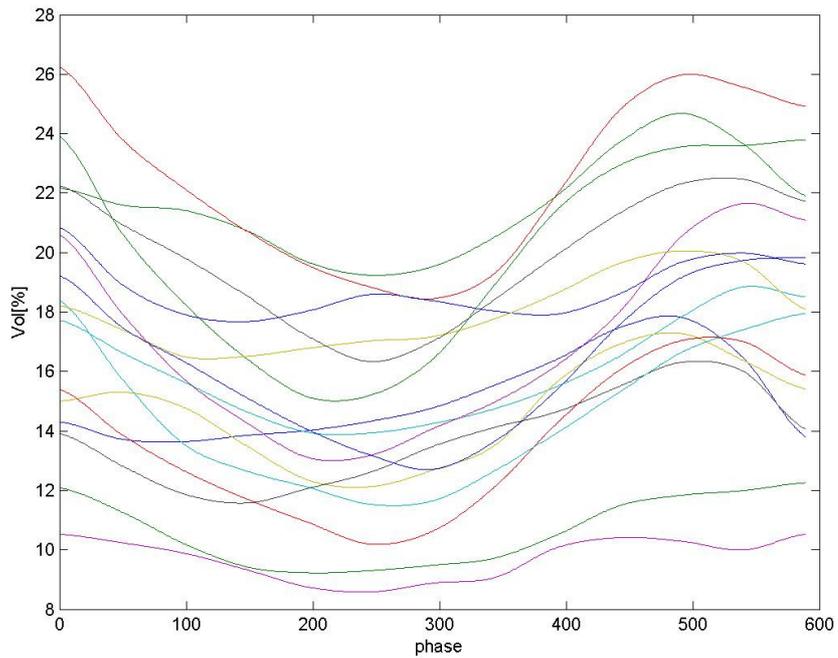


Abbildung 33: Volumen-Zeit-Kurve der partialen Schlagvolumina des anderen Patienten aus der Interventionsgruppe mit intrinsischem Schrittmachermodus (CRT 2 DDI regVol)

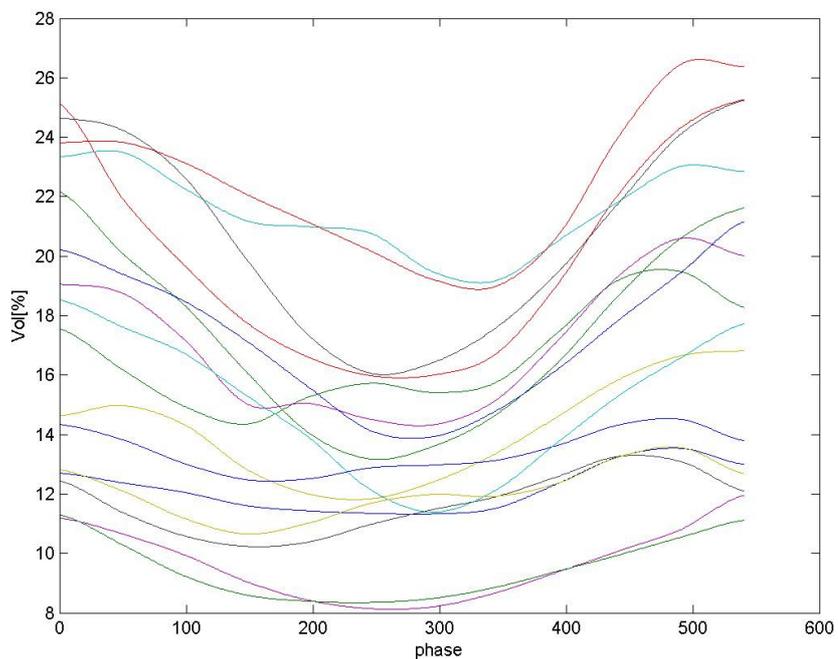


Abbildung 34: Volumen-Zeit-Kurve der partialen Ejektionsfraktionen des anderen Patienten aus der Interventionsgruppe mit nur geringem Ansprechen auf die kardiale Resynchronisationstherapie bei bestem Schrittmachermodus, hier BIV120 (CRT 2 BIV120 regVol)

3.3 Vergleich der Kontrollgruppe mit der Interventionsgruppe und Vergleich der Interventionsgruppe im intrinsischen Modus mit dem besten Modus

Für den Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe im intrinsischen Modus wurde der unabhängige, 2-seitige t-Test benutzt. Die Interventionsgruppe im intrinsischen Modus wurde mit dem bestem Schrittmachermodus wieder mittels paarweisem t-Test verglichen. Ein p-Wert von kleiner 0,05 wurde als signifikant und ein p-Wert von 0,001 als hochsignifikant gewertet.

Tabelle 5: Vergleich Kontrollgruppe mit Interventionsgruppe im intrinsischen Modus (DDI), p-Wert aus t-Test berechnet. Mittelwerte der Kontrollgruppe und Mittelwerte intrinsischer Modus, jeweils \pm Standardabweichung.

	p-Wert Kontrolle/ DDI	MW Kontrolle \pm Standardabweichung	MW DDI \pm Standardabweichung
Varianz der min. Partialvolumina	0,0061	175,06 \pm 59,32	318,82 \pm 136,51
Normalisierte Werte	<0,0001	0,2627 \pm 0,637	0,4898 \pm 0,0693
Med Korrelation	0,0001	0,9074 \pm 0,0507	0,6484 \pm 0,1503
Stabw Korrelation	<0,0001	0,1107 \pm 0,0586	0,2817 \pm 0,0819

Im Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe im intrinsischen Modus, siehe Tabelle 5, fanden sich hochsignifikante Unterschiede bei den Parametern Normalisierte Werte, Median der Korrelationen und Standardabweichung der Korrelation der Partialvolumina. Für die Varianz der minimalen Volumina findet sich ein signifikanter Unterschied.

Tabelle 6: Vergleich der Interventionsgruppe im intrinsischen Modus (DDI) mit dem besten Schrittmachermodus, p-Wert aus t-Test berechnet. Mittelwerte im intrinsischen Modus und im besten Modus, jeweils \pm Standardabweichung, sowie Mittelwerte der Differenzen zwischen Intrinsischem und bestem Modus \pm Standardabweichung.

	p-Wert DDI/ bester Modus	MW DDI \pm Standardabweichung	MW Bester Modus \pm Standardabweichung	MW Differenz DDI/ bester Modus \pm Standardabweichung
Varianz der min. Partialvolumina	0,2766	318,82 \pm 136,51	244,82 \pm 136,08	74 \pm 213,3
Normalisierte Werte	0,1164	0,4898 \pm 0,0693	0,436 \pm 0,1211	0,0539 \pm 0,104
Med Korrelation	0,0374	0,6484 \pm 0,1503	0,7758 \pm 0,1292	-0,1274 \pm 0,1762
Stabw Korrelation	0,2846	0,2817 \pm 0,0819	0,2443 \pm 0,0846	0,374 \pm 0,1097

Bei der Interventionsgruppe im intrinsischen Modus im Vergleich zum besten Schrittmachermodus finden sich keine signifikanten Unterschiede für die Varianz der minimalen Partialvolumina, Normalisierte Werte und Standardabweichung der Korrelationen der Partialvolumina.

Für den Median der Korrelationen der Partialvolumina findet sich jedoch wiederum ein signifikanter Unterschied. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 6 aufgeführt. Insgesamt finden sich in der Auswertung der beiden Interventionsgruppen aber keine Unterschiede im Vergleich zu den Gruppen der interindividuellen Varianz.

3.4 Zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse

Bei der Auswertung der qualitativen Ergebnisse mittels Volumen-Zeit-Kurven und der quantitativen Ergebnisse mittels Student-t-Test, siehe Tabelle 4, fanden sich wie erwartet signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe im intrinsischen Modus. Somit konnte die erste Hypothese, die besagt, dass Messparameter, welche die Asynchronie der Wandbewegung beschreiben, sich signifikant zwischen der Kontrollgruppe mit gesunden Probanden von denen aus der Interventionsgruppe mit Patienten mit asynchroner Wandbewegung unterscheiden sollten, bestätigt werden.

Für den Median der Korrelationen fanden im Vergleich zwischen intrinsischem Modus und bestem Schrittmachermodus innerhalb der Interventionsgruppe signifikante Unterschiede ($p=0,0374$), aber auch im Vergleich zwischen zwei Untersuchern ($p=0,065$).

Darüber hinaus finden sich, außer bei dem Median der Korrelationen, keine signifikanten Unterschiede in der Interventionsgruppe zwischen dem intrinsischen Modus und dem besten Modus.

Somit konnte die zweite Hypothese, welche aussagt, dass sich durch die Intervention mit einem biventrikulären Herzschrittmacher sich eine signifikante Änderung der Messparameter, welche die Asynchronie beschreiben, finden sollte, nur partiell für den Median der Korrelationen bestätigt werden. Hierbei handelt es sich um einen sehr sensitiven Parameter, welcher aber auch anfällig gegen die manuelle Fehlerstreuung ist.

Als ein großes Problem stellte sich die manuelle Korrektur heraus. Durch den Einsatz dieser Funktion kann es zu gravierenden Abweichungen kommen. Dies konnte in den Volumen-Zeit-Kurven, siehe Abbildung 16 und 18, besonders deutlich dargestellt werden.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Die hier vorgelegte Arbeit konzentrierte sich auf die Untersuchung, inwieweit sich die Methode der transthorakalen Echtzeit-3D-Echokardiographie zur Untersuchung und Beurteilung von asynchronen Wandbewegungsstörungen eignet. Darüber hinaus wurde untersucht, ob diese Methode auch zur Untersuchung und Verlaufskontrolle von Patienten, welche aufgrund kardialer Erkrankungen unter einer Linksherzinsuffizienz mit einhergehenden asynchronen Wandbewegungsstörungen leiden und daher mit CRT behandelt werden, einsetzbar ist.

Es konnte belegt werden, dass die Methode der 3D-Echokardiographie sensitiv für die Ermittlung von Wandbewegungsstörungen ist. Die erste Hypothese war, dass sich die 3D-echokardiographisch untersuchten Parameter der gesunden Probanden von denen der Patienten mit asynchroner Wandbewegungsstörung unterscheiden. Durch die Bestätigung dieser Hypothese kann festgestellt werden, dass sich die Echtzeit-3D-Echokardiographie prinzipiell zur Untersuchung von Patienten mit regionalen Wandbewegungsstörungen eignet.

Zunächst wurde die interindividuelle Varianz zwischen zwei unabhängigen Untersuchern bestimmt. Die Auswertung ergab einen signifikanten Unterschied für den Median der Korrelationen der Partialvolumina zwischen den beiden Untersuchern. Bei den übrigen drei statistischen Parametern finden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Im Bland-Altman-Plot wurden diese Ergebnisse graphisch dargestellt und die insgesamt sehr guten Ergebnisse der interindividuellen Übereinstimmung bestätigt.

Bei guter bildtechnischer Qualität des Ausgangsdatensatzes konnten gute Übereinstimmungen der Volumen-Zeit-Kurven gefunden werden (siehe Abbildung 11 bis 14).

Unter der Fragestellung, ob sich diese Methode zur Beurteilung des Effektes der CRT eignet, interessierte hauptsächlich die Auswertung des intrinsischen Modus im Vergleich zum optimalen Modus des Herzschrittmachers. In der statistischen Auswertung fanden sich hochsignifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen und so konnte die erste Hypothese bestätigt werden. Auch in der qualitativen Auswertung mittels Volumen-Zeit-Kurven konnten diese oben angeführten Unterschiede klar bestätigt werden.

Es besteht weiterhin die Annahme, dass die Echtzeit-3D-Echokardiographie zur Beurteilung der asynchronen Wandbewegungsstörung geeignet ist.

Daraus ergab sich die zweite Hypothese, dass sich durch die Intervention mit einem biventrikulären Herzschrittmacher im Rahmen der kardialen Resynchronisationstherapie eine signifikante Änderung der Messparameter, welche die Asynchronie beschreiben, mittels Echtzeit-3D-Echokardiographie nachweisen lässt. Unter dieser Fragestellung erfolgte die Auswertung der Datensätze von Patienten mit Wandbewegungsstörungen, welche mit der CRT behandelt wurden, im intrinsischen und jeweils besten Modus des Schrittmachers. Bei diesem Vergleich fand sich statistisch für die Parameter Varianz der minimalen Partialvolumina, Normalisierte Werte und Standardabweichung der Korrelationen der Partialvolumina kein signifikanter, aber dennoch wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Es findet sich jedoch wiederum für den Median der Korrelationen der Partialvolumina ein signifikanter Unterschied. Da dieser Parameter sowohl Gruppenunterschiede als auch individuelle Unterschiede erfasst, ist er möglicherweise sehr sensitiv.

In der qualitativen Auswertung mittels der erstellten Volumen-Zeit-Kurven fiel auf, dass bei einigen Patienten ein Effekt der Resynchronisationstherapie sichtbar war (siehe Abbildung 27 bis 30), bei anderen Patienten jedoch nicht (siehe Abbildung 31 bis 34).

Aufgrund dieser Ergebnisse konnte die zweite Hypothese zunächst nur mit Einschränkung bestätigt werden. Eine Validierung der Wandbewegung ist mittels 3D-Echtzeitechokardiographie bisher unzureichend. Die 3D-Echokardiographie ist nicht ausreichend spezifisch für die Analyse von regionalen Wandbewegungsstörungen. Ursache könnte sein, dass die

untersuchte Gruppe zu klein für ein signifikantes Ergebnis war. Es besteht die Annahme, dass Patienten, bei denen die Asynchronie von Anfang an nur gering ausgeprägt ist, nur wenig von der Resynchronisationstherapie profitieren (siehe Abbildung 31-34). Bei der kleinen Patientengruppe kann es bei nur zwei Nonrespondern schon dazu führen, dass kein signifikanter Nachweis einer Besserung durch die Resynchronisationstherapie nachweisbar ist.

Auch in anderen Studien, zum Beispiel von Butter et. al. (63), Stellbrink et. al. (76) und auch Kapetanakis et. al. (41), wurden Nonresponder der CRT beschrieben. Sie machten die Erfahrung, dass Patienten mit einem hohen enddiastolischem Volumen (mehr als 350 ml) häufig nicht von der CRT profitieren (63;76). Ein weiterer Patient aus der Gruppe der Nonresponder hatte eine schwere Aortenstenose mit einhergehender schweren Koronaren Herzerkrankung (41).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich keine wesentlichen Unterschiede im Vergleich zwischen den beiden Untersuchern für die Parameter Varianz der minimalen Partialvolumina, Normalisierte Werte und Standardabweichung der Korrelationen der Partialvolumina ergaben. Auch im Vergleich der Interventionsgruppe mit CRT im intrinsischen Modus zu dem besten Schrittmachermodus konstatieren wir für die gleichen Parameter vergleichbare Resultate. Ein signifikanter Unterschied ist jedoch für den Parameter Median der Korrelationen der Partialvolumina sowohl bei der Auswertung der interindividuellen Varianz als auch im Vergleich der Interventionsgruppe im intrinsischen Schrittmachermodus mit dem besten Schrittmachermodus festzustellen. Es sei darauf hingewiesen, dass bei diesem Parameter das Verhältnis der mittleren Differenzen zur Streuung der Differenzen am geringsten ist. Aufgrund dessen kann der Median der Korrelationen der Partialvolumina als guter Parameter für diese Untersuchung eingestuft werden, wobei anzumerken ist, dass er auch sehr sensitiv für einen systematischen Fehler ist.

Bei der Auswertung der Volumen-Zeit-Kurven fanden sich jedoch zum Teil extreme Abweichungen, wie in Abbildung 14 und 16 dargestellt, bei Datensätzen, welche durch eine zusätzliche nachträgliche manuelle

Korrektur bearbeitet wurden. Hier wird ein methodisches Problem sichtbar. Manuelle Korrekturen werden an einem Markierungspunkt der errechneten Endokardlinien und somit an einem bestimmten Ort zu einem bestimmten Zeitpunkt durchgeführt. Diese Veränderung beeinflusst auch die Umgebung dieses Punktes. Diese Nachbarschaft ist jedoch durch die automatische oder manuelle Korrektur nicht definiert. Daher ist ein Ausgleich in der Konturlinie in den anderen nachbarschaftlichen Ebenen nicht gelöst. Dadurch kommt es zu lokalen Oszillationen, siehe Abbildung 14 und 16. Das Auswertungsprogramm sollte zukünftig in der Lage sein, Unebenheiten der Umgebung zu glätten. Eine Interpolation zwischen manueller und automatischer Korrektur ist notwendig. Inzwischen gibt es neue und bessere Programme, bei denen dieses Problem nicht mehr oder nur noch eingeschränkt auftritt.

Manuelle Nachkorrekturen wurden insbesondere bei Datensätzen mit schlechter Bildqualität von dem zweiten, unabhängigen Untersucher durchgeführt. Die Auswertung mittels transthorakaler 3D-Echokardiographie ist von der Qualität des Datenausgangssatzes stark abhängig.

In der Literatur findet sich eine Reihe von Validierungsstudien über Echtzeit-3D-Echokardiographie *in vitro* (44;45) und *in vivo* (19;39;41;42;44;70;73). Im Mittelpunkt dieser Studien stand meist die Auswertung der linksventrikulären Volumenbestimmung. Insbesondere im Vergleich mit dem MRI zeigten sich sehr gute Übereinstimmungen der linksventrikulären Volumenbestimmung mittels transthorakaler Echtzeit-3D-Echokardiographie mit halbautomatischer Konturierung mit den Ergebnissen des MRI (19;19;41;42). Auch bei der Untersuchung der Interobserver-Variabilität fanden sich sehr gute Übereinstimmungen der Messungen (19).

Untersucht wurde darüber hinaus, inwieweit sich die Methode der Echtzeit-3D-Echokardiographie zur Analyse von asymmetrischen Ventrikeln eignet. Yu et. al. fanden heraus, dass sich insbesondere die Auswertung der erstellten Volumen-Zeit-Kurven zur Analyse von Wandbewegungsstörungen bei asynchronen Ventrikeln eignet (73). Einige Arbeitsgruppen setzten die Echtzeit-3D-Echokardiographie bei Patienten, welche eine kardiale Resynchronisationstherapie erhielten, ein. Dass sich die Echtzeit-3D-

Echokardiographie zur Analyse und Quantifizierung von globaler linksventrikulärer Dyssynchronie eignet, zeigten Kapetanakis et. al. an Patienten mit und ohne CRT (41). Butter et. al. nutzten die transösophageale Echtzeit-3D-Echokardiographie zur Beurteilung des Effektes der CRT. Hierbei untersuchten sie den Effekt der CRT für das Schlagvolumen, die Ejektionsfraktion und das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (63). Zhang et. al. untersuchten 13 Patienten, welche nach den Kriterien der New-York-Heart-Association eine CRT erhielten, mittels Echtzeit-3D-Echokardiographie mit und ohne Stimulation (77). Sie werteten die Zeit zu dem Punkt des minimalen Volumens in jedem Segment aus. Ihre Untersuchungen ergaben, dass es durch die CRT zu einer akuten Volumenänderung im linken Ventrikel kommt.

In der einschlägigen deutsch- und englischsprachigen Literatur konnte bisher keine Untersuchung ermittelt werden, welche zeigt, inwieweit sich die transthorakale Echtzeit-3D-Echokardiographie eignet, um einen Therapieerfolg der CRT sicher zu quantifizieren. Ein Vergleich zwischen der Variabilität zwischen zwei Untersuchern mit der CRT im intrinsischen Modus und bestem Modus wurde anscheinend bisher so noch nicht durchgeführt.

4.2 3D-Echokardiographie und kardiale Resynchronisationstherapie

Die Entwicklung des 3D-Ultraschalls hat in der Kardiologie einen besonderen Stellenwert, da mit sämtlichen anderen bildgebenden Verfahren die Darstellung des Herzens schwierig beziehungsweise nicht immer verfügbar oder möglich ist.

Mit der Entwicklung der Live- oder auch Echtzeit-3D-Echokardiographie wurde es möglich, über Volumenbestimmungen des Ventrikels und Massenbestimmungen der Ventrikelwände sowie des Septums hinausgehend, auch asymmetrische Ventrikel und regionale Wandbewegungsstörungen zu untersuchen (41). Vor allem für Patienten mit Herzinsuffizienz und dilatativer Kardiomyopathie findet sich jetzt die Möglichkeit einer genauen, nichtinvasiven Untersuchungsmethode. Mit dieser Methode ist es darüber hinaus möglich, Volumen-Zeit-Kurven zu

erstellen, mit deren Hilfe eine noch genauere Erfassung der regionalen Wandbewegungsstörungen ermöglicht wird (42;43).

Ein relativ neues Therapieverfahren für diese Patienten ist die kardiale Resynchronisationstherapie mit einem biventrikulären Herzschrittmacher. Durch diese Therapie soll der asynchrone Kontraktionsablauf des Herzens, vor allem des linken Ventrikels, verbessert werden. Durch eine gezielte Platzierung der Schrittmachersonde und durch einen individuell optimal eingestellten Schrittmachermodus kann hier der Effekt der kardialen Resynchronisationstherapie optimiert werden.

Yu et. al. verglichen bei Patienten mit CRT die Echokardiographie im M-Mode mit der TDI und der Echtzeit-3D-Echokardiographie (73). Sie und andere Untersuchungsgruppen fanden heraus, dass sich diese Methode insbesondere durch die Darstellung der durch die Echtzeit-3D-Echokardiographie erstellten Volumen-Zeit-Kurven für die Untersuchung von asynchronen Ventrikeln eignet (42;43;70;73). Es ist möglich, die Kurven aller 16 Segmente, wie von der American Society of Echocardiography definiert, zeitgleich während eines Herzzyklus darzustellen. Insbesondere der Zeitpunkt des minimalen Volumens ist hier sehr hilfreich. Dieser streut bei Patienten mit asynchroner Wandbewegung des linken Ventrikels im Gegensatz zu gesunden Patienten stark (73).

4.3 Limitationen

Die Möglichkeiten der Auswertung der Echtzeit-3D-Echokardiographie sind weiterhin stark von der Bildqualität des Ausgangsdatensatzes abhängig (39). Bei höherem Datenrauschen des Ultraschalls nimmt die bildtechnische Qualität des Datensatzes ab. Es wird für den Untersucher schwierig, das Endokard abzugrenzen. Auch die halbautomatisierte Auswertung ist von einem niedrigen Rauschen und guter Bildqualität abhängig. Hier kann der Einsatz von Kontrastmittel hilfreich sein (40;73). Um eine möglichst gute Bildqualität zu erreichen muss der Patient während der Aufnahme kurz den Atem anhalten und die Ultraschallsonde von dem Untersucher in stabiler Position gehalten werden (19). Schwierig ist auch die Untersuchung bei

Patienten mit einer Absoluten Arrhythmie. Bei großen Herzen, wie zum Beispiel bei dilatativer Kardiomyopathie, ist es manchmal nicht möglich, das gesamte Herz aufzunehmen (39).

Die Datenaufnahme und –verarbeitung mittels Echtzeit-3D-Echokardiographie ist schnell, verläuft aber noch nicht in wirklicher Echtzeit. Auch die offline-Auswertung der Daten ist, obwohl diese jetzt halbautomatisch erfolgt, weiterhin noch zeitaufwendig (19).

Ein großes Problem, welches bisher in der Literatur noch nicht beschrieben wurde, ist die manuelle Korrektur. Hierbei wird durch das Programm die Interpolation zwischen den Phasen aufgehoben und es entstehen erhebliche Abweichungen.

Ein Problem dieser Studie ist die relativ kleine Gruppe der Patienten in der Interventionsgruppe. Nonresponder der CRT können die Ergebnisse der 3D-Echokardiographie hier natürlich rasch verfälschen. Nonresponder können Patienten sein, bei denen bereits von Anfang an nur eine relativ geringe Asynchronie der Wandbewegung vorliegt und die daher kaum von der Resynchronisationstherapie profitieren.

Insgesamt muss jedoch gesagt werden, dass bei dem derzeitigen Stand der Technik die Echtzeit-3D-Echokardiographie noch verbessert werden muss. Eine genaue Wandbewegungsanalyse ist mit dem derzeitigen Stand der Technik noch fehleranfällig. Zum jetzigen Zeitpunkt besteht noch weiterer Entwicklungsbedarf in der Echtzeit-3D-Echokardiographie.

Inzwischen gibt es neue technologische Entwicklungen, zum Beispiel wurde die Konturfindung weiterentwickelt. Es bleibt abzuwarten, inwieweit die hier beschriebenen Probleme gelöst werden.

4.4 Ausblick

Trotz der oben aufgeführten Limitationen hat die Echtzeit-3D-Echokardiographie ein hohes Potenzial zur Beurteilung von asynchronen, regionalen Wandbewegungsstörungen. Im Gegensatz zu den anderen bildgebenden Methoden ist es mittels der 3D-Echokardiographie möglich,

nicht nur die beiden sich gegenüberliegenden Ventrikelwände, sondern alle linksventrikulären Regionen auszuwerten (20). Auch ist eine QRS-Verlängerung im EKG allein nicht ausreichend um eine linksventrikuläre mechanische Dyssynchronie zu erkennen (73). Mittels 3D-Echokardiographie ist es möglich regionale Wandbewegungsstörungen zu sehen, welche noch nicht durch einen verlängerten QRS-Komplex zu identifizieren sind. In Zukunft ist es denkbar durch die quantitative Echtzeit-3D-Echokardiographie Patienten mit regionaler Asynchronie auch ohne QRS-Verlängerung zu identifizieren, welche eventuell von einer CRT profitieren (20;73;77).

Weitere Fortschritte in der technischen Forschung und Computerentwicklung der Hardware und Software lassen erwarten, dass die Matrixschallköpfe noch kleiner werden und die Zeit der quantitativen Analyse weiter reduziert werden kann (20). Durch eine Weiterentwicklung der Software gibt es inzwischen neue und bessere Programme, bei denen die halbautomatische Auswertung weiter verbessert und damit die Probleme der manuellen Korrektur möglicherweise gelöst wurden. Bei semiautomatischer Auswertung ist der Median der Korrelationen vielleicht ein geeigneter Parameter für die quantitative Analyse linksventrikulärer regionaler Asynchronien.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde insbesondere im Hinblick auf die Beurteilung der Synchronizität der Wandbewegung untersucht, inwieweit sich die 3D-Echokardiographie methodisch für Endokardbewegungsanalysen eignet. Hierzu wurden mittels 3D-Echokardiographie Probanden mit normaler Wandbewegung (Kontrollgruppe) und Patienten mit eingeschränkter Wandbewegung und biventrikulärem Herzschrittmacher (Interventionsgruppe) untersucht.

Die Datenakquisition erfolgte mit Hilfe der transthorakalen Echokardiographie mit dem 3D-Echokardiographiergerät, Sonos 7500, Live 3D von der Firma Philips, welches mit einem Matrixschallkopf ausgestattet ist. Anschließend wurde mit Hilfe des 4D-LV-Analyse-Programmes der linke Ventrikel rekonstruiert und analysiert. Die Auswertung geschah mittels eines halbautomatischen Konturierungsprogrammes. Zusätzlich bestand jedoch auch die Option der manuellen Korrektur. Das 4D-Analyse-Programm berechnete aus dem Endokardliniengitter 3D-Flächen, die sogenannten Beutel der linken Ventrikel. Aus diesen Beuteln wurden die regionalen Partialvolumina und die regionalen partiellen Auswurffractionen ermittelt. Diese Daten wurden zur Weiterverarbeitung mit MATLAB 7.0 exportiert. Mit Hilfe des Expertensystems MATLAB 7.0 wurden statistische Parameter berechnet. Zusätzlich wurden Volumen-Zeit-Kurven für die partialen Ejektionsfractionen und partialen Schlagvolumina erstellt. Für die statistische Auswertung wurden dann vier Parameter verwendet.

Zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit der Wandbewegungsanalysen mittels 3D-Echokardiographie wurden vier Datensätze aus der Kontrollgruppe und 12 Datensätze aus der Interventionsgruppe von zwei Untersuchern ausgewertet und miteinander verglichen. Hierbei wurden die ausgewählten Parameter mittels paarweisem t-Test ausgewertet und die entsprechenden Volumen-Zeit-Kurven miteinander verglichen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der beiden Untersucher, außer bei dem Parameter Median der Korrelationen.

Die Spezifität wurde untersucht, indem die Daten der Kontrollgruppe mit denen der Interventionsgruppe im intrinsischen Modus mittels des Student-t-Testes ausgewertet wurden. Hier konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Auch in der quantitativen Auswertung mittels der erstellten Volumen-Zeit-Kurven stellten sich deutlich sichtbare Unterschiede heraus.

Zur quantitativen Beurteilung der Sensitivität wurden die vier herangezogenen statistischen Parameter aus der Interventionsgruppe im intrinsischen Modus mit dem jeweils besten Schrittmachermodus mittels t-Test verglichen und statistisch ausgewertet. Durch den Vergleich der Volumen-Zeit-Kurven der partialen Ejektionsfraktionen und der partialen Schlagvolumina der Interventionsgruppe im intrinsischen Schrittmachermodus mit dem jeweils besten Schrittmachermodus erfolgte die qualitative Auswertung.

Die Ergebnisse zeigten, dass sich für die statistischen Parameter Varianz der minimalen Partialvolumina, der normalisierten Werte und der Standardabweichung der Korrelationen keine signifikanten, aber wesentliche Unterschiede im Vergleich zwischen zwei Untersuchern als auch in der Gegenüberstellung der Interventionsgruppe mit CRT im intrinsischen Modus zu dem besten Modus ergaben. Es findet sich jedoch ein signifikanter Unterschied für den Median der Korrelationen der Partialvolumina zwischen den beiden Untersuchern als auch im Vergleich der Interventionsgruppe intrinsischer Schrittmachermodus mit dem besten Schrittmachermodus. Dieser Parameter ist jedoch auch sehr sensitiv für einen systematischen Fehler. Bei zukünftigen Untersuchungen, nach Verbesserung der Methodik, ist dennoch davon auszugehen, dass der Median der Korrelationen ein guter Parameter ist.

Insgesamt muss festgestellt werden, dass die Möglichkeiten der Auswertung der Echtzeit-3D-Echokardiographie stark von der Bildqualität des Ausgangsdatensatzes abhängig sind. Bei höherem Datenrauschen des Ultraschalls nimmt die bildtechnische Qualität des Datensatzes ab und es wird für den Untersucher schwierig, das Endokard abzugrenzen. Die offline-Auswertung der Daten ist, obwohl diese jetzt halbautomatisch erfolgt,

weiterhin zeitaufwendig. Ein sehr großes Problem stellte die Option der manuellen Korrektur des Konturierungsprogrammes dar. Hier kam es zum Teil zu extremen Abweichungen, welche in den Volumen-Zeit-Kurven graphisch deutlich dargestellt werden konnten.

Zusammenfassend muss gesagt werden, dass bei dem derzeitigen Stand der Technik die Echtzeit-3D-Echokardiographie noch kritisch gesehen werden muss. Eine genaue Wandbewegungsanalyse ist gegenwärtig noch nicht ausreichend gegeben. Es besteht weiterer Entwicklungsbedarf in der 3D-Echokardiographie. Weitere Fortschritte in der technischen Forschung und Computerentwicklung der Hardware und Software lassen erwarten, dass die Matrixschallköpfe noch kleiner werden und die Zeit der quantitativen Analyse weiter reduziert werden kann. Durch die Weiterentwicklung der Software gibt es inzwischen neue und bessere Programme, welche die Probleme der halbautomatischen Auswertung weiter verringert haben und die Probleme der manuellen Korrektur konnten möglicherweise gelöst werden. Hierdurch können die in dieser Arbeit noch vorliegenden Einschränkungen für die Zukunft relativiert werden. Der Median der Korrelationen hat das Potenzial für einen guten Parameter in der Auswertung von Wandbewegungsstörungen mittels 3D-Echokardiographie.

Trotz einiger Limitationen bei dem aktuellen Stand der Technik hat die Echtzeit-3D-Echokardiographie ein hohes Potenzial zur Beurteilung von asynchronen, regionalen Wandbewegungsstörungen.

6 Literaturverzeichnis

1. Flachskampf FA. [3D echocardiography]. *Z Kardiol* 2000;89 Suppl 1:104-9.:104-9.
2. Pinto FJ, Veiga F, Lopes MG, de Padua F. Dynamic three-dimensional echocardiography: a new era in ultrasound technology. *Rev Port Cardiol* 1997;16:787-6.
3. Qin JX, Shiota T, McCarthy PM et al. Real-time three-dimensional echocardiographic study of left ventricular function after infarct exclusion surgery for ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2000;102:III101-III106.
4. Magni G, Hijazi ZM, Pandian NG et al. Two- and three-dimensional transesophageal echocardiography in patient selection and assessment of atrial septal defect closure by the new DAS-Angel Wings device: initial clinical experience. *Circulation* 1997;96:1722-8.
5. Belohlavek M, Foley DA, Gerber TC, Greenleaf JF, Seward JB. Three-dimensional ultrasound imaging of the atrial septum: normal and pathologic anatomy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1673-8.
6. Flachskampf FA, Kuhl H, Franke A et al. [Three-dimensional reconstruction of heart valves]. *Herz* 1995;20:236-42.
7. Qin JX, Shiota T, McCarthy PM et al. Importance of mitral valve repair associated with left ventricular reconstruction for patients with ischemic cardiomyopathy: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *Circulation* 2003;108 Suppl 1:II241-6.:II241-II246.
8. Schwartz SL, Cao QL, Azevedo J, Pandian NG. Simulation of intraoperative visualization of cardiac structures and study of dynamic surgical anatomy with real-time three-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1994;73:501-7.
9. Vogel M, Ho SY, Lincoln C, Anderson RH. Transthoracic three-dimensional echocardiography for the assessment of straddling tricuspid or mitral valves. *Cardiol Young* 2000;10:603-9.

10. Flachskampf FA, Franke A, Kuhl HP, Krebs W, Hoika J, Hanrath P. [3-D echocardiography: technical toy in search of a clinical application or logical evolution of diagnostic equipment?]. *Z Kardiol* 1997;86:336-45.
11. Dekker DL, Piziali RL, Dong E Jr. A system for ultrasonically imaging the human heart in three dimensions. *Comput Biomed Res* 1974;7:544-53.
12. Siu SC, Rivera JM, Guerrero JL et al. Three-dimensional echocardiography. In vivo validation for left ventricular volume and function. *Circulation* 1993;88:1715-23.
13. Lange A, Palka P, Burstow DJ, Godman MJ. Three-dimensional echocardiography: historical development and current applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:403-12.
14. Nadkarni SK, Boughner DR, Drangova M, Fenster A. Three-dimensional echocardiography: assessment of inter- and intra-operator variability and accuracy in the measurement of left ventricular cavity volume and myocardial mass. *Phys Med Biol* 2000;45:1255-73.
15. Sapin PM, Schroeder KD, Smith MD, DeMaria AN, King DL. Three-dimensional echocardiographic measurement of left ventricular volume in vitro: comparison with two-dimensional echocardiography and cineventriculography. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1530-7.
16. Shiota T, McCarthy PM, White RD et al. Initial clinical experience of real-time three-dimensional echocardiography in patients with ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;84:1068-73.
17. Belohlavek M, Tanabe K, Jakrapanichakul D, Breen JF, Seward JB. Rapid three-dimensional echocardiography : clinically feasible alternative for precise and accurate measurement of left ventricular volumes. *Circulation* 2001;103:2882-4.
18. Krenning BJ, Voormolen MM, Roelandt JR. Assessment of left ventricular function by three-dimensional echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2003;1:12.
19. Kuhl HP, Schreckenber M, Rulands D 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;43:2083-90.

20. von Bardeleben RS, Kuhl HP, Mohr-Kahaly S, Franke A. Second-generation real-time three-dimensional echocardiography. Finally on its way into clinical cardiology? *Z Kardiol* 2004;93 Suppl 4:IV56-64.:IV56-IV64.
21. Franke A, Kuhl HP, Hanrath P. [Imaging techniques in cardiology: three-dimensional echocardiography]. *Z Kardiol* 2000;89:150-9.
22. Geil S, Rao L, Menzel T et al. [Determination of left ventricular mass by transthoracic three-dimensional echocardiography in patients with dilated cardiomyopathy]. *Z Kardiol* 1999;88:922-31.
23. Gopal AS, Keller AM, Rigling R, King DL, Jr., King DL. Left ventricular volume and endocardial surface area by three-dimensional echocardiography: comparison with two-dimensional echocardiography and nuclear magnetic resonance imaging in normal subjects. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:258-70.
24. Gopal AS, Keller AM, Shen Z et al. Three-dimensional echocardiography: in vitro and in vivo validation of left ventricular mass and comparison with conventional echocardiographic methods. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:504-13.
25. Hubka M, Lipiecki J, Bolson EL et al. Three-dimensional echocardiographic measurement of left ventricular wall thickness: In vitro and in vivo validation. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:129-35.
26. Mele D, Maehle J, Pedini I, Alboni P, Levine RA. Three-dimensional echocardiographic reconstruction: description and applications of a simplified technique for quantitative assessment of left ventricular size and function. *Am J Cardiol* 1998;81:107G-10G.
27. Pini R, Giannazzo G, Di Bari M et al. Transthoracic three-dimensional echocardiographic reconstruction of left and right ventricles: in vitro validation and comparison with magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 1997;133:221-9.
28. Kuhl HP, Bucker A, Franke A et al. Transesophageal 3-dimensional

echocardiography: in vivo determination of left ventricular mass in comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:205-15.

29. Kim WY, Sogaard P, Egeblad H, Andersen NT, Kristensen B. Three-dimensional echocardiography with tissue harmonic imaging shows excellent reproducibility in assessment of left ventricular volumes. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:612-7.
30. Nguyen LD, Leger C. Four-dimensional reconstruction of the left ventricle using a fast rotating classical phased array scan head: preliminary results. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:593-600.
31. Schmidt MA, Ohazama CJ, Agyeman KO et al. Real-time three-dimensional echocardiography for measurement of left ventricular volumes. *Am J Cardiol* 1999;84:1434-9.
32. Heusch A, Koch JA, Krogmann ON, Korbmacher B, Bourgeois M. Volumetric analysis of the right and left ventricle in a porcine heart model: comparison of three-dimensional echocardiography, magnetic resonance imaging and angiocardiography. *Eur J Ultrasound* 1999;9:245-55.
33. Gutberlet M, Abdul-Khaliq H, Grothoff 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;175:942-51.
34. Hubka M, Bolson EL, McDonald JA, Martin RW, Munt B, Sheehan FH. Three-dimensional echocardiographic measurement of left and right ventricular mass and volume: in vitro validation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002;18:111-8.
35. Rodevand O, Bjornerheim R, Aakhus S, Kjekshus J. Left ventricular volumes assessed by different new three-dimensional echocardiographic methods and ordinary biplane technique. *Int J Card Imaging* 1998;14:55-63.
36. Teupe C, Takeuchi M, Ram SP, Pandian NG. Three-dimensional echocardiography: in-vitro validation of a new, voxel-based method for rapid quantification of ventricular volume in normal and aneurysmal left ventricles. *Int J Cardiovasc Imaging* 2001;17:99-105.

37. Teupe C, Takeuchi M, Yao J, Pandian N. Determination of left ventricular mass by three-dimensional echocardiography: in vitro validation of a novel quantification method using multiple equi-angular rotational planes for rapid measurements. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002;18:161-7.
38. Flöter, J. A. Volumetrische Bestimmung und Vergleich der rechten und linken Ventrikel bei Sinusrhythmus und bei Vorhofflimmern mittels transösophagealer Echokardiographie und Magnetresonanztomographie. 1-79. 2004.

Ref Type: Thesis/Dissertation

39. Collins M, Hsieh A, Ohazama CJ et al. Assessment of regional wall motion abnormalities with real-time 3-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:7-14.
40. Qin JX, Shiota T, Thomas JD. Determination of left ventricular volume, ejection fraction, and myocardial mass by real-time three-dimensional echocardiography. *Echocardiography* 2000;17:781-6.
41. Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, Gall N, Cooklin M, Monaghan MJ. Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation* 2005;112:992-1000.
42. Zeidan Z, Erbel R, Barkhausen J, Hunold P, Bartel T, Buck T. Analysis of global systolic and diastolic left ventricular performance using volume-time curves by real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:29-37.
43. Zeidan Z, Buck T, Barkhausen J, Bartel T, Erbel R. Real-time three-dimensional echocardiography for improved evaluation of diastolic function using volume-time curves. *Herz* 2002;27:237-45.
44. Qin JX, Jones M, Shiota T et al. Validation of real-time three-dimensional echocardiography for quantifying left ventricular volumes in the presence of a left ventricular aneurysm: in vitro and in vivo studies. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:900-7.
45. Schmidt MA, Freidlin RZ, Ohazama CJ et al. Anatomic validation of a novel method for left ventricular volume and mass measurements with use of real-time 3-dimensional echocardiography. *J Am Soc*

Echocardiogr 2001;14:1-10.

46. Roguin A, Zviman MM, Meininger GR et al. Modern pacemaker and implantable cardioverter/defibrillator systems can be magnetic resonance imaging safe: in vitro and in vivo assessment of safety and function at 1.5 T. *Circulation* 2004;110:475-82.
47. Shellock FG, Fieno DS, Thomson LJ, Talavage TM, Berman DS. Cardiac pacemaker: in vitro assessment at 1.5 T. *Am Heart J* 2006;151:436-43.
48. Shellock FG, Fischer L, Fieno DS. Cardiac pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: in vitro magnetic resonance imaging evaluation at 1.5-tesla. *J Cardiovasc Magn Reson* 2007;9:21-31.
49. Breithardt OA, Sinha AM, Franke A, Hanrath P, Stellbrink C. [Echocardiography in cardiac resynchronization therapy: identification of suitable patients, follow-up and therapy optimization]. *Herz* 2003;28:615-27.
50. Sogaard P, Kim WY, Jensen HK et al. Impact of acute biventricular pacing on left ventricular performance and volumes in patients with severe heart failure. A tissue doppler and three-dimensional echocardiographic study. *Cardiology* 2001;95:173-82.
51. Stellbrink C, Breithardt OA. [Cardiac resynchronization therapy-current status and future perspectives]. *Herz* 2003;28:607-14.
52. Jarcho JA. Resynchronizing ventricular contraction in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1594-7.
53. Butter C. [Resynchronization therapy for heart insufficiency]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:2153-7.
54. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;28:2256-95.

55. Stellbrink C, Auricchio A, Lemke B et al. [Policy paper to the cardiac re-synchronization therapy]. *Z Kardiol* 2003;92:96-103.
56. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S et al. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol* 1999;83:130D-5D.
57. Auricchio A, Stellbrink C, Block M et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 1999;99:2993-3001.
58. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2109-16.
59. Huth C, Friedl A, Klein H, Auricchio A. [Pacing therapies for congestive heart failure considering the results of the PATH-CHF study]. *Z Kardiol* 2001;90 Suppl 1:10-5.:10-5.
60. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026-33.
61. Stellbrink C, Auricchio A, Butter C et al. Pacing therapies in congestive heart failure II study. *Am J Cardiol* 2000;86:K138-K143.
62. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C et al. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001;104:3026-9.
63. Butter C, Wellnhofer E, Seifert M et al. Time course of left ventricular volumes in severe congestive heart failure patients treated by optimized AV sequential left ventricular pacing alone--a 3-dimensional echocardiographic study. *Am Heart J* 2006;151:115-23.
64. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J*

Med 2005;352:1539-49.

65. Zhang Q, Fung JW, Auricchio A et al. Differential change in left ventricular mass and regional wall thickness after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:1423-30.
66. Cazeau S, Bordachar P, Jauvert G et al. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:137-43.
67. Breithardt OA, Flachskampf FA, Daniel WG. [Echocardiography to optimize patient selection for cardiac resynchronization therapy]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:762-7.
68. Breithardt OA, Stellbrink C, Kramer AP et al. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:536-45.
69. Fielingsdorf J, Franke A, Kuhl HP et al. Evaluation of regional systolic function in hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart disease: a three-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:778-86.
70. Krenning BJ, Szili-Torok T, Voormolen MM et al. Guiding and optimization of resynchronization therapy with dynamic three-dimensional echocardiography and segmental volume--time curves: a feasibility study. *Eur J Heart Fail* 2004;6:619-25.
71. Szili-Torok T, Krenning BJ, Voormolen MM, Roelandt JR. Dynamic three-dimensional echocardiography combined with semi-automated border detection offers advantages for assessment of resynchronization therapy. *Cardiovasc Ultrasound* 2003;1:14.
72. Szili-Torok T, Kimman GJ, Scholten MF et al. Interatrial septum pacing guided by three-dimensional intracardiac echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2139-43.
73. Yu CM, Bax JJ, Monaghan M, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic evaluation of cardiac dyssynchrony for predicting a favourable response to cardiac resynchronisation therapy. *Heart* 2004;90 Suppl

74. Muller S, Bartel T, Pachinger O, Erbel R. [3-D echocardiography: new developments and future prospects]. *Herz* 2002;27:227-36.
75. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
76. Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A et al. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1957-65.
77. Zhang Q, Yu CM, Fung JW et al. Assessment of the effect of cardiac resynchronization therapy on intraventricular mechanical synchronicity by regional volumetric changes. *Am J Cardiol* 2005;95:126-9.

Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. E. Fleck für die freundliche Überlassung des Themas und die Gewährleistung des Projektes.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Herrn Dr. Ernst Wellenhofer für die engagierte Betreuung der Arbeit und seine Geduld, insbesondere bei statistischen Problemen.

Sehr herzlich bedanke ich mich bei Frau Prof. Dr. Kerstin Stutterheim für die Unterstützung bei Formulierungen und das Korrekturlesen, obwohl es manchmal schwer für sie war, den Inhalt der Arbeit zu verstehen.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern Karin und Oswald Stutterheim.

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

Erklärung

Hiermit erkläre ich, Katrin Stutterheim, an Eides Statt, dass die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Methodische Untersuchung zur Reproduzierbarkeit, Sensitivität und Spezifität 3-dimensionaler echokardiographischer Endokardbewegungsanalysen im Hinblick auf die Beurteilung der Synchronizität der Wandbewegung“ von mir selbst ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Bielefeld, 11.07.2009