

Aus der  
Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

**3D-echokardiographische Charakterisierung des  
rechtsventrikulären Deformationsverhaltens mittels  
neuartiger Strain-Parameter: Software-Entwicklung und  
prognostische Evaluierung an einem herzchirurgischen  
Patientenkollektiv**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Heller, Tim Fabian**

**2024**

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Magunia
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. M. Droppa
Tag der Disputation:	30.01.2024

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Anatomie und Physiologie des rechten Ventrikels.....	1
1.2	Rechtsventrikuläre Dysfunktion .....	3
1.2.1	Pathogenese.....	3
1.2.2	Funktionelle Morphologie und Kompensationsmechanismen .....	5
1.2.3	Prognostische Bedeutung im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen .....	9
1.3	Echokardiographische RV-Beurteilung.....	10
1.3.1	Intraoperative transösophageale Echokardiographie.....	10
1.3.2	3D-Echokardiographie .....	14
1.3.3	Semi-automatische Endokarddetektion mittels Speckle-Tracking	16
1.4	Parameter zur Analyse der RV-Funktion.....	17
1.4.1	Etablierte Parameter.....	17
1.4.2	Strain .....	20
1.5	Zielsetzung .....	23
2	Material und Methoden.....	24
2.1	Patienten und Kollektive.....	24
2.1.1	Studieneinschluss.....	24
2.1.2	Ausschlusskriterien.....	24
2.2	Klinische Parameter und Outcome-Daten .....	25
2.2.1	Epidemiologische Daten .....	25
2.2.2	Labordiagnostische Daten .....	25
2.2.3	Klinische Parameter.....	26
2.2.4	Postoperativer Verlauf und Outcome.....	30
2.3	Intraoperative Echokardiographie.....	30

2.3.1	Untersucher .....	30
2.3.2	Geräte.....	30
2.3.3	Untersuchungszeitpunkt und Aufnahmen .....	30
2.3.4	Analyse etablierter Parameter der RV-Funktion .....	31
2.3.5	Analyse etablierter Parameter der LV-Funktion .....	36
2.3.6	Entwicklung der Software zur Analyse des RV-Strain .....	37
2.3.7	Import der Mesh-Datensätze .....	45
2.3.8	Parameter-Ausgabe.....	45
2.3.9	Reproduzierbarkeitsanalyse .....	46
2.4	Statistik.....	47
3	Ergebnisse .....	49
3.1	Software-Validierung .....	49
3.1.1	Strain-Analyse .....	49
3.1.2	Vergleich der longitudinalen fixed- und variable-Strain-Berechnung .....	49
3.1.3	Vergleich der zirkumferenziellen constant- und tilted-Strain-Berechnung.....	51
3.2	Patientenkollektiv .....	52
3.2.1	Basischarakteristika.....	52
3.2.2	Klinische Daten.....	54
3.2.3	Echokardiographische Parameter.....	58
3.3	3D-RV-Strain .....	59
3.3.1	Regionale longitudinale RV-Strains .....	59
3.3.2	Regionale zirkumferenzielle RV-Strains .....	63
3.3.3	Globale RV-Strains .....	64
3.4	Assoziation mit dem Outcome.....	65
3.4.1	Primärer Endpunkt.....	65

3.4.2	Sekundärer Endpunkt.....	67
3.5	Reproduzierbarkeitsanalyse.....	70
3.5.1	Intraobserver-Reliabilität.....	70
3.5.2	Interobserver-Reliabilität.....	73
4	Diskussion.....	75
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	75
4.2	Einordnung in die aktuelle Datenlage.....	77
4.3	Klinische Implikationen.....	92
4.4	Limitationen der Studie.....	97
5	Zusammenfassung.....	98
6	Literaturverzeichnis:.....	100
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	115
8	Eigene Veröffentlichungen.....	116
9	Danksagung.....	117
10	Lebenslauf (entfernt).....	118

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Stitching Artefakt .....	13
Abbildung 2:	Etablierte Parameter der RV-Funktion .....	17
Abbildung 3:	Strain-Berechnung .....	18
Abbildung 4:	Achsausrichtung des Ventrikels .....	29
Abbildung 5:	Tracking der enddiastolischen Endokardgrenzen .....	29
Abbildung 6:	Anpassung des Trackings der Trikuspidalklappe .....	30
Abbildung 7:	Tracking der systolischen Endokardkonturen .....	30
Abbildung 8:	Darstellung der Meshes .....	31
Abbildung 9:	Definition der longitudinalen und zirkumferenziellen Strains ..	34
Abbildung 10:	Berechnung der longitudinalen Strains .....	35
Abbildung 11:	Konfigurationsdatei .....	37
Abbildung 12:	Berechnung der longitudinalen Strains .....	38
Abbildung 13:	Berechnung der zirkumferenziellen Strains .....	39
Abbildung 14:	Analysedatei .....	41
Abbildung 15:	Sprünge der longitudinalen Strains .....	45
Abbildung 16:	Statistischer Vergleich der Berechnungsmethoden .....	45
Abbildung 17:	Statistischer Vergleich der Berechnungsmethoden .....	46
Abbildung 18:	Flussdiagramm zur Auswahl der Patienten .....	47
Abbildung 19:	Geschlechter und Altersverteilung des Kollektivs .....	48
Abbildung 20:	Darstellung der Ergebnisse der etablierten Echoparameter ..	53
Abbildung 21:	Ergebnisse der regionalen Strain-Analyse .....	55
Abbildung 22:	Ergebnisse der globalen RV-Strains .....	57
Abbildung 23:	Zusammensetzung des primären Endpunktes .....	58
Abbildung 24:	Omnibus-Test der Koeffizienten .....	62
Abbildung 25:	Korrelations-Diagramme und Bland-Altman-Diagramme der Intraobserver-Analysen .....	64
Abbildung 26:	Korrelations-Diagramme und Bland-Altman-Diagramme der Interobserver-Analysen .....	66

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Generelle Indikationen für die TEE (Hahn et al., 2013, Douglas et al. 2011) .....	11
Tabelle 2:	Darstellung der absoluten und relativen Kontraindikationen (Hahn et al., 2013, Hilberath et al., 2010) .....	12
Tabelle 3:	Übersicht über verwendete Laborparameter und deren Referenzbereiche .....	23
Tabelle 4:	Funktionelle Einteilung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA) (Dolgin et al., 1994) .....	24
Tabelle 5:	Darstellung und Beschreibung der zur Berechnung des EuroSCORE II verwendeten Faktoren (Nashef et al., 2012).....	25
Tabelle 6:	Übersicht über die Einteilung des Schweregrades der Trikuspidalklappeninsuffizienz (Arsalan et al., 2015, Nishimura et al. 2014).....	32
Tabelle 7:	Klinische Charakteristika .....	49
Tabelle 8:	Daten zu Operationen und intraoperativen Verlauf .....	51
Tabelle 9:	Echokardiographische Parameter .....	52
Tabelle 10:	Regionale longitudinale 3D-RV-Strain-Analyse .....	54
Tabelle 11:	Regionale zirkumferenzielle 3D-RV-Strain-Analyse .....	56
Tabelle 12:	Globale 3D-RV-Strains .....	57
Tabelle 13:	Univariable und multivariable logistische Regressionsanalyse zur Untersuchung der Assoziation mit dem primären Endpunkt	59
Tabelle 14:	Univariable und multivariable logistische Regressionsanalysen zur Untersuchung der Assoziation mit dem sekundären Endpunkt.....	61
Tabelle 15:	Ergebnisse der Messungen zur Intraobserver-Reliabilität .....	63
Tabelle 16:	Ergebnisse der Messungen zur Interobserver-Reliabilität .....	65

## Abkürzungsverzeichnis

2D-STE	zweidimensionale Speckle-Tracking Echokardiographie	EDV	enddiastolisches Volumen
3D-STE	dreidimensionale Speckle-Tracking Echokardiographie	EF	Ejektionsfraktion
ASE	American Society of Echocardiography	EKG	Elektrokardiogramm
BMI	Body-Mass-Index	ESC	European Society of Cardiology
BSA	body surface area	ESV	endsystolisches Volumen
BLS	basaler longitudinaler Strain	eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
CLA	unterer apikaler zirkumferenzieller Strain	Euro- SCORE-II	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II
CLB	unterer basaler zirkumferenzieller Strain	FAC	fractional area change
CUA	oberer apikaler zirkumferenzieller Strain	HLM	Herz-Lungen-Maschine
CUB	oberer apikaler zirkumferenzieller Strain	IKK	Intraklassen- Korrelationskoeffizient
TDI	tissue doppler imaging	KI	Konfidenzintervall
vaECMO	veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung	IVA	isovolumic acceleration
		LFP	pulmonary free wall strain
		LFT	tricuspid free wall strain
		LOA	Limits of Agreement
		LSP	pulmonary septal wall strain
		LST	tricuspid septal wall strain

LV	linker Ventrikel	RVEDV	rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVAD	left ventricular assist device	RVEDVI	rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumen Index
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion	RVEF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen	RVESV	rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen
LVESV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen	RVESVI	rechtsventrikulärer endsystolischer Volumen Index
LV-GLS	linksventrikulärer globaler longitudinaler Strain	RV-fws	right ventricular freewall strain
MRT	Magnetresonanz- tomographie	RV-GCS	rechtsventrikulärer globaler zirkumferenzieller Strain
NYHA	New York Heart Association	RV-GLS	rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain
OR	Odds Ratio	RV-sws	right ventricular septal wall strain
PS	principal strain	RVMPI	right ventricular myocardial performance index
PH	pulmonale Hypertonie	SV	Schlagvolumen
PAK	pulmonalarterieller Katheter	SOFA	sepsis related organ failure assessment score
Rol	region of interest		
rToF	repaired tetralogy of fallot		
RV	rechter Ventrikel		
RVAD	right ventricular assist device		

sPAP	systolischer pulmonalarterieller Druck	TI	Trikuspidalklappen- insuffizienz
STE	Speckle-Tracking Echokardiographie	VK	Variationskoeffizient
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion		

# 1 Einleitung

## 1.1 Anatomie und Physiologie des rechten Ventrikels

Der halbmondförmige rechte Ventrikel (RV) unterscheidet sich in vielen Aspekten von dem konisch geformten linken Ventrikel (LV). Das Volumen des RV liegt nach Daten aus Magnetresonanztomographie-(MRT-)Untersuchungen, bei Männern im Mittel mit 184ml und bei Frauen mit 139ml, etwa 10% über dem Volumen des linken Ventrikels (Kawel-Boehm et al., 2015: 7). Durch das höhere enddiastolische Volumen (EDV) liegt die physiologische rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) mit 40-45% niedriger als die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) mit 50-55%. Als Ejektionsfraktion (EF) bezeichnet man den Anteil des diastolischen maximalen Füllungsvolumens, das in der Systole vom Herzen ausgeworfen wird. Der RV wird von der nur 3-5mm dünnen freien Wand und dem 6-10mm dicken Septum begrenzt, welches durch den LV-Faseranteil dicker ist. Der LV wird dagegen von einer 12-14 mm dicken Wand begrenzt.

Der RV lässt sich anatomisch und embryogenetisch in drei Bereiche einteilen:

1. Einflusstrakt (*Conus arteriosus*): Dieser besteht aus der Trikuspidalklappe und den Papillarmuskeln mit den *Chordae tendinae*.
2. Apikaler Bereich: Dieser zum Apex hin schmaler werdende Bereich wird von zahlreichen Trabekeln zerklüftet. Das Moderatorband (*Trabecula septomarginalis*) wölbt sich hier als markante Struktur vor. Mit seiner Y-artigen Form reicht es vom medialen Papillarmuskel und Infundibulum zum Septum, in welchem das *Crus dextrum* der rechte Tawara-Schenkel als wichtiger Teil des Reizweiterleitungssystems verläuft. (Ho, 2006: 3)
3. Ausflusstrakt (auch Infundibulum genannt): Hierbei handelt es sich um einen glattwandigen Bereich, der von der Pulmonalklappe begrenzt wird und in die A. pulmonalis übergeht. Durch die markante *Crista supraventricularis* wird der Ausflusstrakt vom Einflusstrakt abgegrenzt.

Der Aufbau der Muskelfaserstruktur des Herzens ist wichtig, um die Funktionsweise und die Unterschiede der Ventrikel besser zu verstehen. Das

Modell des ventrikulären Myokardbandes nach Torrent-Guasp beschreibt die Faserverläufe des Herzens (Torrent-Guasp et al., 2001). Diese anatomische Herangehensweise an die Faserverläufe geht davon aus, dass der RV und LV aus einem durchgehenden Muskelband bestehen. Dieses verläuft mit verschiedener Faserorientierung in zirkumferenziellen und helikalen Abschnitten (Kocica et al., 2006: 525 - 530).

Die basale Schleife aus zirkumferenziellen Fasern umschließt das ganze Herz und bildet hauptsächlich die freie Wand des rechten Ventrikels. Das Septum und die freie Wand des dickeren linken Ventrikels bestehen in erster Linie aus helikal gerichteten Fasern. Diese verlaufen unter der basalen Schleife. Eine helikale Schleife verläuft zum Apex absteigend und eine helikale Schleife verläuft vom Apex aufsteigend (Torrent-Guasp et al., 2001: 391). Diese beiden Schleifen kreuzen sich in einem Winkel von  $60^\circ$  (Buckberg and Hoffman, 2014: 2). Die subendokardiale Schicht des RV besteht insofern aus helikalen Fasern, welche in ihrer Ausrichtung vorwiegend longitudinal angeordnet sind (Dell'Italia, 1991: 659).

Die Aufgabe des RV ist es, sauerstoffarmes Blut aus dem Körperkreislauf in die Lunge zu pumpen. Der RV ist im Gesunden an ein Niederdrucksystem mit guter Compliance angeschlossen. Dabei liegt die Aufgabe des RV weniger darin, einen hohen Druck zu generieren, sondern für einen konstanten venösen Rückfluss zu sorgen. Die nötige Leistung für das Auswerfen des Schlagvolumens (SV) kann vom dünnwandigen rechten Ventrikel nur aufgrund des um ein Sechstel reduzierten arteriellen Drucks und des geringen vaskulären Widerstands im kleinen Kreislauf generiert werden. Hinzu kommt noch die erwähnte gute Compliance und fehlende periphere Steifheit des arteriellen pulmonalen Systems (Dell'Italia, 1991: 663). Der RV generiert unter physiologischen Bedingungen beim Erwachsenen einen Druck von 15 – 25mmHg, wodurch nur eine geringe bis keine isovolumetrische Kontraktion stattfindet.

Die Pumpfunktion des RV wird durch verschiedene Mechanismen bestimmt:

- Durch die longitudinale und zirkumferenzielle Kontraktion

- Durch die ventrikuläre Kopplung zwischen RV und LV über das interventrikuläre Septum.

Eine Untersuchung zur rechtsventrikulären fractional area change (RV-FAC) zeigte, dass die longitudinale Kontraktion für 77% der Auswurfleistung verantwortlich ist (Brown et al., 2011: 30). Jedoch erscheinen immer mehr Studien, die auch die Relevanz der zirkumferenziellen Funktion durch verschiedene Untersuchungsmethoden hervorheben, sowohl bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie (Kind et al., 2010, Swift et al., 2015), nach Herztransplantationen (Lakatos et al., 2018), als auch bei gesunden Probanden (Lakatos et al., 2020).

Das Septum und damit auch der LV spielt im Rahmen der ventrikulären Kopplung ebenfalls eine wichtige Rolle für die RV-Funktion. Durch das Vorwölben und die Kontraktion des Septums, und somit die gesamte LV-Kontraktion, ist der LV für 20 bis 40% des generierten RV-Drucks verantwortlich (Yamaguchi et al., 1991: 774).

## **1.2 Rechtsventrikuläre Dysfunktion**

### *1.2.1 Pathogenese*

Wie bereits oben beschrieben, toleriert der RV durch seine dünne freie Wand eine Erhöhung der Vorlast besser als eine Steigerung der Nachlast. Deswegen liegt der RV-Dysfunktion in den meisten Fällen eine Nachlasterhöhung zugrunde. Diese kann beispielsweise durch akute und chronische Einschränkungen der Lungenperfusion entstehen. Bei einer akuten Lungenarterienembolie, bei der mehr als 50% der Querschnittsfläche der Pulmonalarterien okkludiert sind, kommt es zu einem akuten Anstieg des pulmonalen Drucks. Dies hat in der Regel ein rapides Absinken der rechtsventrikulären Auswurfleistung und eine Dilatation des Ventrikels zur Folge (Dalen et al., 1967: 7). Dieses Phänomen wird auch als akutes *Cor pulmonale* bezeichnet und resultiert in einem kardialen Schock. Neben der primären pulmonalen Hypertonie führen auch andere Erkrankungen der Lunge (z.B. chronic obstructive pulmonary disease) und Einschränkungen der linksventrikulären Pumpfunktion (Klappenvitien, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt) über eine pulmonale Hypertonie zu einer chronischen Erhöhung

der Nachlast und damit zu einer RV-Dysfunktion. Diese entwickelt sich, im Gegensatz zur RV-Dysfunktion bei einer akuten Lungenarterienembolie, chronisch.

Auch eine Veränderung der Vorlast kann zu einer RV-Dysfunktion führen. Obwohl der RV eine Vorlaststeigerung gut kompensieren kann, führt eine extreme und andauernde Volumenbelastung zu einer RV-Dysfunktion. Bei einem Links-Rechts-Shunt fließt oxygeniertes Blut bei einem Defekt des Vorhof- oder Kammerseptums in den rechten Vorhof oder Ventrikel. Dies führt zu einer chronischen Volumenbelastung des RV, die zu einer Dilatation und folglich zu einer RV-Dysfunktion führt. Auch eine zu geringe Vorlast bei einem hypovolämischen und septischen Schock kann Ursache einer RV-Dysfunktion sein. Der zugrundeliegende Mechanismus liegt an der ungenügenden enddiastolischen RV-Füllung und damit nach dem Frank-Starling-Mechanismus an dem geringeren RV-Schlagvolumen. Pela und Kollegen konnten den Zusammenhang der rechtsventrikulären Kontraktilität und der Vorlast an gesunden Patienten demonstrieren (Pela et al., 2004).

Störungen der Kontraktilität des RV können ebenfalls zu einer RV-Dysfunktion führen. Mögliche Ursachen sind myokardiale Ischämien, eine dilatative Kardiomyopathie und eine Myokarditis. Myokardischämien werden vor allem verursacht durch einen inferioren Myokardinfarkt (*A. coronaria dextra*), seltener durch einen anterioren Infarkt im Stromgebiet des *Ramus circumflexus* (Masci et al., 2010: 1408 - 1410). Durch seine geringe Muskelmasse und seinen geringeren O<sub>2</sub>-Verbrauch, im Verhältnis zu seiner Versorgung, ist der RV im Gegensatz zu dem LV weniger anfällig für Ischämien und erholt sich hiervon besser (Kinch and Ryan, 1994, Kusachi et al., 1982). Neben den genannten Ursachen spielen kardiochirurgische Operationen eine Rolle in der Entwicklung einer potenziell refraktären RV-Dysfunktion. Eine schwere RV-Dysfunktion mit notwendiger inotroper oder extrakorporaler Unterstützung, bspw. durch Implantation eines RVAD (right-ventricular-assist-device), tritt laut einer Meta-Analyse von Kaul und Kollegen bei 0,1% aller Operationen mit Kardiotomie, bei 2-3% aller Herztransplantationen und bei 20-30% aller LVAD (linksventrikuläres Assist Device)-Implantationen auf (Kaul and Fields, 2000). Durch die verminderte

Auswurfleistung des RV dilatiert der Ventrikel und das enddiastolische Volumen steigt. Dabei wölbt sich das Septum in Richtung LV vor. Dies führt zu einer erheblichen Einschränkung der septalen Beweglichkeit, zu einer konsekutiven Insuffizienz der Trikuspidalklappe (Haddad et al., 2009: 422), sowie einer LV-Dysfunktion mit resultierendem Kreislaufversagen (Kaul and Fields, 2000). Die genauen Mechanismen, die im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffs eine RV-Dysfunktion begünstigen, sind nicht abschließend geklärt. Die zugrundeliegenden Ursachen einer perioperativen RV-Dysfunktion lassen sich nach Jabagi et al. in sechs übergeordnete Bereiche einteilen: Intrinsische Myokarddysfunktion durch z.B. eine bestehende Kardiomyopathie, Volumenüberlastung des RV durch beispielsweise eine exzessive Volumengabe im Rahmen des Eingriffs, eine Drucküberlastung des RV durch z.B. eine LV-Dysfunktion, Belastungen durch die Sternotomie, Ischämische Ursachen und Ursachen die sich keinem anderen Bereich zu ordnen lassen, wie z.B. eine Perikardtamponade (Jabagi et al., 2022: 1545, Kempny et al., 2012: 1302, Roshanali et al., 2008: 253, Alam et al., 2003: 524, Donauer et al., 2020: 713, Yadav et al., 2010: 397).

### *1.2.2 Funktionelle Morphologie und Kompensationsmechanismen*

Wie in Abschnitt 1.1 beschrieben, setzt sich die rechtsventrikuläre myokardiale Deformation aus verschiedenen Komponenten zusammen. Die Deformation des RV besteht aus einem Zusammenspiel von longitudinaler Verkürzung (Bewegung in der baso-apikalen Achse) und zirkumferenzieller Kontraktion durch die einwärts gerichtete Bewegung der freien Wand, sowie der septalen Kontraktion. Im Rahmen unterschiedlicher Krankheitsbilder kommt es zur Veränderung der physiologischen Kontraktionsmuster, am ehesten im Rahmen von Kompensationsbemühungen des rechtsventrikulären Myokards. Die Kompensationsmechanismen unterscheiden sich folglich nach der zugrundeliegenden Ursache der RV-Dysfunktion, wobei eine Unterscheidung von Druck- und Volumenbelastung hilfreich ist.

Druckbelastungen zeichnen sich durch vermehrten Wandstress aus, der Kompensationsmechanismen und (chronisch) Remodeling zur Folge hat. Diese

lassen sich in *adaptive* und *maladaptive* Kompensationsmechanismen unterscheiden (Vonk-Noordegraaf et al., 2013). *Adaptives* Remodeling ist durch einen konzentrischen Aufbau von Muskelmasse in Kombination mit einer milden Dilatation gekennzeichnet. Die diastolische und systolische Funktion bleibt weitestgehend erhalten. Die *maladaptive* Kompensation äußert sich vorwiegend durch eine exzentrische Hypertrophie und eine massive Dilatation des Ventrikels mit einem Verlust von diastolischer und systolischer Funktion. Patienten mit *adaptivem* Remodeling bleiben mit dem erhaltenen kardialen Auswurf für längere Zeit klinisch stabil, während Patienten mit einem *maladaptiven* Remodeling zu einem rasch progredienten Verlauf neigen und früher dekompensieren (Ryan et al., 2015: 7-8). Sowohl die *adaptive* als auch die *maladaptive* Anpassung beruht auf einer Hypertrophie des Myokards. Dabei wachsen die Kardiomyozyten durch eine Induktion der Proteinsynthese und eine gesteigerte Bildung von Sarkomeren an. Dieser Prozess wird durch die Dehnung des Myokards ausgelöst und durch autokrine, parakrine und neuroendokrine Hormonausschüttung verstärkt (Bogaard et al., 2009: 795). Die Erhöhung der Nachlast wird von Integrinen und Ionenkanälen, die auf Dehnung des Myokards reagieren, registriert und die Proteinsynthese gesteigert (Mann, 2004: 204-205). Die resultierende Hypertrophie verbessert die Kontraktilität des Myokards. Eine Studie von Tezuka und Kollegen (1990: 404-406) konnte am Tiermodell zeigen, dass die Schweineherzen unter konstanter Druckbelastung im Vergleich mehr zirkumferenzielle Fasern bildeten als die Gruppen ohne erhöhte Druckbelastung oder nur mit vorübergehender Druckbelastung. Jedoch zeigten andere Arbeitsgruppen eine vermehrte longitudinale (Park et al., 2016: 6-10) oder eine trotz Druckbelastung unveränderte Ausrichtung der Fasern (Nielsen et al., 2009: 647). In der Studie von Satriano et al. (2019: 3-4) zeigte sich bei Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie (PH) im Vergleich zum Gesunden und milde Erkrankten eine deutliche Reduktion der longitudinalen Funktion. Dies betrifft zuerst die freie Wand und erst bei fortgeschrittener Erkrankung das Septum. Außerdem äußert sich die Druckbelastung durch die PH in einer Veränderung des Winkels des Principal Strains (PS). Strain beschreibt die systolische Deformation eines endokardialen/myokardialen Segments, das vorher im

diastolischen Frame definiert wurde, über den Herzzyklus hinweg. Als PS bezeichnet man wiederum den Strain, der die maximale Kontraktion im entsprechenden Strainvektor des Ventrikels misst. Bei Patienten mit schwerer PH war der Kontraktionswinkel niedriger, der PS war somit mehr in die zirkumferenzielle Richtung gerichtet. Auch wenn eine andere Studie eine gute Assoziation des PS mit der realen Faserarchitektur am LV zeigen konnte (Pedrizzetti et al., 2014: 1045-1047), müssen erst weitere Studien untersuchen, ob und wie genau ein druckbelasteter rechter Ventrikel seine Faserarchitektur und Kontraktionsmechanik verändert.

Beim volumenüberlastetem RV kommt es primär zur Dilatation und Hypertrophie des Ventrikels. Dadurch verändert sich neben der Morphologie auch das Kontraktionsmuster des Ventrikels. Bidviene und Kollegen (2021) haben die Morphologie und Funktion des RV von Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie (repaired tetralogy of fallot, rToF) im Vergleich zu Gesunden untersucht. Der angeborene Herzfehler kann durch die chirurgischen Interventionen zwar korrigiert werden, allerdings ist der RV bei rToF-Patienten chronisch volumenüberlastet. Morphologisch zeigen sich eine weniger konvexe freie Wand und ein weniger konvexer RV-Einflusstrakt, aber ein signifikant konvexeres Septum sowie ein konvexerer RV-Ausflusstrakt. Je ausgeprägter diese morphologischen Veränderungen vorlagen, desto deutlicher waren RV-FAC und RVEF im Vergleich zum gesunden Probanden vermindert. Bei rToF-Patienten zeigte sich in der Systole eine Umkehr des Verhältnisses, sodass sich die freie Wand nun konvexer und das Septum wiederum konkaver darstellte. Dieses Bild war mit einer signifikant verringerten longitudinalen Funktion gegenüber den gesunden Probanden assoziiert. Die Verminderung der longitudinalen Funktion des chronisch volumenbelasteten RV entsteht vermutlich wegen der reduzierten Kontraktilität, bedingt durch eine langfristige Dehnung des Myokards (Stephensen et al., 2014). Außerdem kommt es bedingt durch die Volumenzunahme des Ventrikels zur zunehmenden obliquen Ausrichtung der longitudinalen Fasern (Sanchez-Quintana et al., 1996) und zu den oben beschriebenen Anpassungsmechanismen durch vermehrten Wandstress. Die genauen Mechanismen hinter diesen Vorgängen sind allerdings noch nicht

ausreichend erforscht (Sanz et al., 2019). Die rechtsventrikuläre Funktion des volumenüberlasteten RV bleibt jedoch länger erhalten und der RV kann sich durch seine anatomischen Begebenheiten besser an Volumenbelastungen anpassen als an Drucküberlastungen. Durch die Dilatation des RV verschlechtert sich auch die linksventrikuläre Funktion. Die Größenzunahme des RV bedingt eine Einengung der linken Kammer, wodurch diese in der echokardiographischen parasternalen oder transgastrischen kurzen Achse eine sichel- oder „D“-förmige Kontur annimmt, während der gesunde linke Ventrikel sonst kreisförmig aufgebaut ist (sog. D-Sign). Die „D“-förmige Kontur kann auch bei akuter Druckbelastung des RV, z.B. im Rahmen einer Lungenarterienembolie, auftreten. Die septale Kontraktion wird nun zu einer paradoxen Bewegung, in der sich das Septum ausgehend von der Verschiebung nach links, wieder in seinen normalen Zustand ausdehnt und so nicht mehr wesentlich zur Ejektionsfraktion beiträgt (Lin et al., 1994: 5). Zudem engt der dilatierte rechte Vorhof den linken Vorhof ein und behindert so dessen atriale Füllung. Somit verringert sich infolge der RV-Dilatation die Auswurfleistung des LV (Haddad et al., 2008: 1720).

Die klinische Symptomatik korreliert häufig nicht direkt mit dem Grad der RV-Dysfunktion, sondern hängt mehr davon ab, ob es sich um eine akute oder chronische Rechtsherzinsuffizienz handelt. Bei der akuten RV-Dysfunktion stehen eine Hypotonie, Zyanose, Diaphoresis und Tachykardie im Vordergrund. In der klinischen Untersuchung lassen sich ein erhöhter jugulär-venöser Druck mit prominenter v-Welle, ein rechts auftretender dritter Herzton und seltener Aszites feststellen (Konstam et al., 2018: 592). Bei der chronischen RV-Dysfunktion sind periphere Ödeme das häufigste prominente Symptom der Patienten (Konstam et al., 2018: 593, Harjola et al., 2016). Mit sich verschlechternder RV-Funktion kommt es zunehmend zu Dyspnoe mit Belastungsintoleranz. Bedingt durch die Dilatation des rechten Vorhofs treten vermehrt ventrikuläre Tachykardien und Leitungsblöcke auf. Diese sind häufig Ursache für einen plötzlichen Herztod bei Patienten mit chronischer RV-Dysfunktion (Tongers et al., 2007).

### *1.2.3 Prognostische Bedeutung im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen*

Durch die historische Entwicklung der Sichtweise auf das Herz geriet der RV aus diversen Gründen in den Hintergrund. Im Jahr 1943 zeigten Starr et al. an Hunden, dass eine Verödung der freien Wand des RV nicht mit einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks einhergeht und die kardiale Funktion nicht maßgeblich beeinträchtigt. Weitergehende Untersuchungen untermauerten diese Sichtweise auf den RV (Kagan, 1952). Zudem ließ sich der RV in der transthorakalen Echokardiographie (TTE) durch die Lage und komplexe geometrische Form schwieriger beurteilen. Deswegen fokussierte sich die kardiologische Forschung primär weitestgehend auf den LV.

Erst durch die Implementierung der transösophagealen Echokardiographie (TEE), die Weiterentwicklung der Ultraschalltechnologie, die Erweiterung chirurgischer Möglichkeiten und genauere Untersuchungen zur RV-Physiologie rückte der RV im Laufe der letzten 30 Jahre erneut in den Fokus der Wissenschaft.

Durch die dünne Wand und die damit einhergehende Druckempfindlichkeit des RV reagiert dieser sensibel auf intraoperative Belastungen. Gerade der steigende intrathorakale Druck durch die maschinelle Beatmung mit positivem endexpiratorischem Druck komprimiert die pulmonalen Arteriolen und führt so zu einem Druckanstieg im kleinen Kreislauf (Strumpher and Jacobsohn, 2011: 698). Aber auch Schäden durch Reperfusion nach dem intraoperativen Ersatz der Herz- und Lungenfunktion durch die Herz-Lungen-Maschine (HLM), Arrhythmien (durch z.B. inadäquate Narkosetiefe, Irritationen der Luftwege, Medikamente und intraoperative Manipulationen am Herz) und suboptimale Protektion des Myokards führen zu einer Belastung des RV. In der Regel sind die damit einhergehenden Einschränkungen und Belastungen der kardialen Funktion nicht gravierend und reversibel (Haddad et al., 2009: 425). Liegt aber schon präoperativ eine Beeinträchtigung der RV-Funktion vor, dann fällt die Erholung vom operativen Stress schwerer und es kann zu einem Rechtsherzversagen kommen. Deswegen ist die präoperative RV-Funktion von großer Relevanz für die perioperative Mortalität (Peyrou et al., 2017, Bootsma et al., 2017, Ternacle et al., 2013).

Schon 1993 zeigten Pinzani et al. an 382 Patienten, die sich einer Klappenoperation unterzogen, dass das Vorliegen einer RV-Dysfunktion ein aussagekräftiger Prädiktor der perioperativen Mortalität (5% ohne RV-Versagen, 11,2% mit RV-Versagen) und der 5-Jahres-Mortalität ist (38,4% mit RV-Versagen und 4% ohne RV-Versagen) (Pinzani et al., 1993). Auch im direkten Vergleich mit der präoperativen „fractional area change“ (FAC) des linken und rechten Ventrikels erwies sich die rechtsventrikuläre FAC als der sensitivere Parameter für das postoperative Versterben von Patienten (Reichert et al., 1992: 429-431). Verschiedene Studien konnten die enorme prognostische Bedeutung des RV in den folgenden Jahren bestätigen und die Parameter zur Erfassung der RV-Funktion weiterentwickeln. Zwei Parameter zur Beurteilung der Funktion des RV („right ventricular myocardial performance index“ RVMPI und RV-FAC), die vor Aortenklappen- und Mitralklappen-Interventionen mittels einer TEE-Untersuchung gemessen wurden, konnten den postoperativen Verlauf besser vorhersagen als andere etablierte Kriterien, wie bspw. LV-Funktionsparameter oder die Einteilung in die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) (Haddad et al., 2007: 1068-1069). Bei einer großen Studie an 1109 Patienten konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer präoperativen RVEF <20% innerhalb von 2 Jahren postoperativ häufiger versterben (16,7% für EF < 20%; 8,2% für EF = 20-30%; 4,1% EF > 30%), signifikant länger auf der Intensivstation bleiben, länger beatmet werden, mehr inotrope Unterstützung brauchen und höhere Kreatininwerte entwickeln (Bootsma et al., 2017, Bootsma et al., 2018). Diese eindrücklichen Zusammenhänge zwischen der RV-Funktion und der Prognose im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen unterstreichen die Notwendigkeit einer verlässlichen RV-Funktionsbestimmung durch die behandelnden Ärzte und Ärztinnen.

### **1.3 Echokardiographische RV-Beurteilung**

#### *1.3.1 Intraoperative transösophageale Echokardiographie*

Die Echokardiographie nimmt als eine der meist verwendeten bildgebenden, nicht invasiven (TTE) und semi-invasiven (TEE) Untersuchungen des Herzens einen großen Stellenwert in der Medizin ein.

Die Bildgebung erfolgt mittels Ultraschallwellen. Diese werden in der Ultraschallsonde durch den piezoelektrischen Effekt erzeugt, im Gewebe reflektiert und dann in der Sonde durch piezoelektrische Kristalle wieder registriert. Der Schall wird an Gewebeübergängen mit differierender Impedanz unterschiedlich stark reflektiert oder gestreut. Die reflektierten Signale werden von der Sonde detektiert und in elektrische Impulse umgewandelt, die nach Umrechnung auf dem Bildschirm in Grauwerten dargestellt werden.

Bei der transthorakalen Echokardiographie können nicht-invasiv, ohne Strahlenbelastung und auch bei bettlägerigen Patienten die Herzhöhlen, die Herzwände, die Herzklappen und auch umliegende Strukturen des Herzens auf Morphologie und Funktion hin untersucht werden. Dazu verwendet man parasternale Schallkopfpositionen (dritter bis fünfter linker Intercostalraum), sowie apikale Positionen (siebter bis neunter linker Intercostalraum im Bereich der Herzspitze). Im apikalen Vierkammerblick können der LV, das linke und rechte Atrium, sowie der RV beurteilt werden. Zusammen mit dem apikalen Zwei- und Dreikammerblick, die eine Darstellung des LV und linken Atriums ermöglichen, können so alle linksventrikulären und linksatrialen Segmente beurteilt werden.

Bei der TEE wird ein Endoskop mit einem Schallkopf am Ende des Instruments über den Mund des Patienten in den Ösophagus eingeführt. Dieser kann vom Untersucher ante- und retroflektiert und geschwenkt werden. Durch Drehung des Endoskops kann eine Rotation der Schallachse erreicht werden. In den standardmäßig verwendeten multiplanen Schallköpfen ist ein in der Sonde eingebautes, stufenlos rotierbares Schallelement enthalten. Dadurch kann ausgehend von der transversalen Ebene (0°) jede Ebene durch Drehen des Elementes abgebildet werden. Auf dem Bildschirm wird dem Untersucher durch eine graphische Anzeige jederzeit die Ausrichtung des Schallelements angezeigt.

Durch die Lage der Sonde im Ösophagus können dorsal gelegene Herzabschnitte (bspw. rechter und linker Vorhof, atrioventrikuläre Klappen) besser dargestellt werden als in der TTE. Die unmittelbare Nachbarschaft des

Schallkopfes zum Herzen macht eine geringere Eindringtiefe notwendig, was wiederum die Verwendung von hochfrequenten Schallköpfen ermöglicht. Diese liefern eine höhere Auflösung und damit mehr diagnostische Möglichkeiten. Neben diagnostischen Untersuchungen, wie bspw. zum Ausschluss von Thromben im linken Atrium, wird die TEE vor allem intraoperativ im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen verwendet. Die Indikationen und Einsatzgebiete sind in Tabelle 1 abgebildet.

## Generelle Indikationen für die TEE, Tab. 1

TTE = transthorakale Echokardiographie, TEE = transösophageale Echokardiographie

Indikation	Beschreibung
TEE zur Diagnostik	<b>bei fehlender Einsehbarkeit der Zielstruktur in der TTE</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bspw. zur Beurteilung von Aorta und linkem Atrium, z.B. im Rahmen des Ausschlusses von Thromben im linken Atrium vor Kardioversion</li></ul>
	<b>bei schweren TTE-Bedingungen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Z.B. Patienten mit Brustkorbverletzungen</li><li>- Z.B. Extrem adipöse Patienten</li></ul>
Intraoperative TEE	<ul style="list-style-type: none"><li>- Bei allen Interventionen am offenen Herzen, sowie an der thorakalen Aorta</li><li>- Kardiale Vorerkrankung beeinflusst bei einer nicht kardiologischen Intervention den Operationsverlauf</li></ul>
Interventionen mit Herzkatheter	<ul style="list-style-type: none"><li>- Steuerung und ggf. Anpassung des intraoperativen Verlaufs von kardiochirurgischen Interventionen, wie z.B. Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) oder Mitra-Clip</li></ul>

Angelehnt an Hahn et al. (2013), Douglas (2011)

Der semi-invasive Charakter der Untersuchung bringt höhere Kosten und ein gewisses Komplikationsrisiko für den Patienten mit sich. Dadurch ergeben sich für die TEE absolute und relative Kontraindikationen, die in Tabelle 2 aufgeführt sind. Diese sollten im Rahmen der Indikationsstellung beachtet werden. In einer Kohortenstudie mit 7954 Patienten von Purza und Kollegen (2017) traten in 1,4% der TEE-Untersuchungen während kardiochirurgischer Operationen TEE-assoziierte Komplikationen auf. Meistens handelte es sich dabei um weniger schwerwiegende Komplikationen wie Dysphagie (0,3%) und gastrale Ulzerationen (0,2%). Schwerwiegende Komplikationen, wie eine Mallory-Weiß-Ruptur des Ösophagus (0,05%), traten seltener auf.

**Darstellung der absoluten und relativen Kontraindikationen für die TEE,  
Tab. 2**

GI = gastrointestinal

Kontraindikation	Beschreibung
<b>Absolute Kontraindikation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perforiertes Ulcus des oberen GI-Traktes</li> <li>- Ösophageale Striktur, Tumor, Perforation oder Divertikel</li> <li>- Aktive obere GI-Blutung</li> <li>- Ablehnung durch den Patienten</li> </ul>
<b>Relative Kontraindikation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bestrahlungen des Nackens und Mediastinums, GI-Operationen in der Vorgeschichte</li> <li>- Dysphagie, Barrett Ösophagus, ösophageale Varizen, aktive Ösophagitis und Hiatushernie</li> <li>- Einschränkung der zervikalen Beweglichkeit</li> <li>- Thrombozytopenie oder Blutgerinnungsstörung</li> </ul>

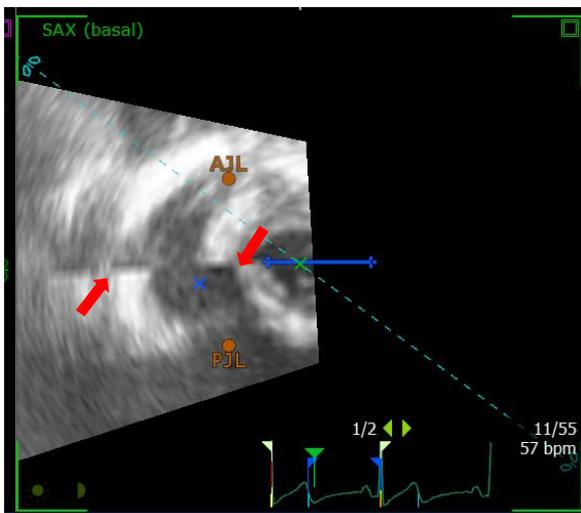
Angelehnt an Hahn et al. (2013), Hilberath et al. (2010)

**1.3.2 3D-Echokardiographie**

Die dreidimensionale Echokardiographie kam in den 1990er Jahren auf, als aus 2D-Aufnahmen am Computer 3D-Ansichten rekonstruiert werden konnten. Seit 2000 etablierte sich langsam die „Real-time“-3D-Echokardiographie. Für die Untersuchung benötigt man sogenannte Matrixschallköpfe. Diese beinhalten je nach Modell um die 3000, in einer Matrix angeordnete, piezoelektrische Kristalle. Neben dem Schallkopf wird auch ein Computer mit entsprechender Rechenleistung benötigt, um die 3D-Bilder in Echtzeit zu erzeugen. Dabei unterscheidet man zwischen folgenden Verfahren:

Beim multiplanen Modus werden verschiedene 2D-Ebenen simultan dargestellt (z.B. simultane Darstellung eines 4- und 2-Kammerblicks). Die 3D-Schmalsektordarstellung erfasst einen schmalen pyramidenförmigen Ausschnitt mit einer Framerate von 20-30 Bildern pro Sekunde (engl.: frames per second, fps), was als hohe temporale 3D-Auflösung gilt.

Im 3D-Komplettvolumenmodus kann, wie bei der Schmalsektordarstellung, ein pyramidenförmiger Ausschnitt dargestellt werden, diesmal aber mit einer deutlich breiteren Grundfläche und einer damit verbundenen höheren räumlichen Auflösung. Dies wird über eine „multi-beat“ Elektrokardiogramm-(EKG-)gesteuerte Aufnahme ermöglicht, da „single-beat“ Aufzeichnungen mit einer sehr geringen zeitlichen Auflösung assoziiert sind. In der Regel werden EKG-getriggert über vier Herzzyklen vier Teilvolumina aufgezeichnet und die Bilder dann anschließend zusammengesetzt. So kann ein größerer und besser aufgelöster Datensatz erstellt werden. Diese Form der Bildgebung ermöglicht deswegen aber keine Echtzeit-Ansicht, wie es z.B. bei den Schmalsektoraufnahmen der Fall ist. Durch ungenaues Zusammensetzen der Bilder kann es zu Fehlern kommen, was sich dann in sogenannten Stitching-Artefakten äußert (bspw. bei atemabhängigen Bewegungen während der Aufzeichnung, Abbildung 1). Liegt ein unregelmäßiger Herzrhythmus vor (bspw. bei Vorhofflimmern) ist die Technik in der Regel nicht anwendbar.



**Stitching-Artefakt, Abb. 1:** Auswirkungen eines Stitching-Artefaktes (rote Pfeile zeigen auf Kante, an der das Modell falsch zusammengesetzt wurde) bei der Mesherstellung in TomTec RV Function 2.0

Die 3D-Darstellung ermöglicht, gerade beim RV, eine präzisere Quantifizierung der Kammervolumina. Dies wird durch das Wegfallen von Modellannahmen und Approximationen der Volumina aus 2D-Bildern erreicht, insbesondere aufgrund der komplexen Anatomie des RV. In den aktuellen Leitlinien der American Society of Echocardiography (ASE) und der European Association of

Cardiovascular Imaging wird die 3D-Echokardiographie für die Quantifizierung der Kammervolumina empfohlen (Lang et al., 2015). Muraru et al. zeigen, dass Speckle-Tracking-gestützte (s. 1.3.3) 3D-Volumetrie eine gute Übereinstimmung mit der Referenzmethode, der kardialen MRT, zeigt: Während die Volumina etwas unterschätzt werden, gelingt die Bestimmung der RVEF präzise (Muraru et al., 2016).

### *1.3.3 Semi-automatische Endokarddetektion mittels Speckle-Tracking*

Speckle-Tracking-Echokardiographie (STE) ist eine Technik, die echokardiographische Bilder verarbeitet und durch das Tracking von kleinen Abschnitten des Myokards eine quantitative Aussage über die myokardiale Bewegung treffen kann. Dazu werden über den Herzzyklus hinweg einzelne „Speckles“ verfolgt. Diese werden mittels Markierung einer „Region of Interest“ (RoI) durch den Anwender in einer speziellen Software definiert. Die RoI muss entweder in Form eines Myokard- oder eines Endokardabschnitts definiert werden. Speckles sind natürliche akustische Marker, die ihre Anordnung zwischen den Frames nicht wesentlich verändern. Ein Algorithmus identifiziert diese Speckles, die zwischen 20 und 40 Pixel groß und gleichmäßig auf dem Myokard verteilt sind (Leitman et al., 2004). Um diese Analyse zu vereinfachen, werden einzelne Speckles zu Kernels zusammengefasst, deren Bewegung dann von bildgesteuerten Algorithmen über den Herzzyklus hinweg registriert wird und so analysiert werden kann. So wird von jedem Kernel und damit auch von den zusammengefassten Speckles, ein semi-automatisches Bewegungsprofil erstellt (Perk et al., 2007, Dandel et al., 2009). Semi-automatisches Tracking bedeutet, dass erst manuell eine RoI definiert werden muss („semi“), die dann über den Herzzyklus verfolgt und analysiert wird („automatisch“). Jedes Kernel bildet nun die Bewegung der lokalen myo- oder endokardialen Bewegung ab.

Zuerst wurde die Technik nur bei 2D-Datensätzen angewandt, aber durch die Vorteile der 3D-Bildgebung gewann die dreidimensionale Speckle-Tracking-Echokardiographie (3D-STE) zunehmend an Bedeutung. Dies ist der komplexen Mechanik der myokardialen Deformation geschuldet, weswegen die Speckles eine dreidimensionale Bewegung durchführen, die sich mittels

zweidimensionaler Speckle-Tracking-Echokardiographie (2D-STE) in der Regel nicht vollumfänglich erfassen lässt. Statt Kernels werden beim 3D-STE sogenannte Cubes gebildet, die mehrere Speckles enthalten. Ein 3D-STE Algorithmus sucht nach dem gleichen Cube im nächsten Frame und ordnet die passenden Cubes Frame für Frame einander zu. So kann ein Cube über den Herzzyklus im dreidimensionalen Raum verfolgt werden. Diesen Prozess bezeichnet man als „Block Matching“. Am Ende wird aus den Frames ein passendes Mesh erstellt, um die kardiale Deformation zu visualisieren (Heimdal, 2011, Muraru et al., 2018: 102-105). Auch die 3D-STE wurde mehrfach gegenüber der kardialen MRT validiert (Kleijn et al., 2012, Obokata et al., 2016). Diese Methode wird von verschiedenen Anbietern mit unterschiedlichen Softwarepaketen umgesetzt. Der Untersuchende muss in der Regel noch vor der Definition der RoI die Ausrichtung des 3D-Datensatzes anhand von rekonstruierten zweidimensionalen Standardebenen festlegen, was bei der 2D-STE entfällt.

## **1.4 Parameter zur Analyse der RV-Funktion**

### *1.4.1 Etablierte Parameter*

Im folgenden Abschnitt sollen die derzeit eingesetzten und gut untersuchten Parameter zur echokardiographischen Quantifizierung der systolischen RV-Funktion vorgestellt werden.

Die tricuspid anular plane systolic excursion (**TAPSE**) beschreibt die zurückgelegte Strecke des trikuspidalen Anulus in der Systole in Richtung der Herzspitze. Dieser historisch etablierte Parameter wurde 1984 erstmals von Kaul et al. beschrieben (Kaul et al., 1984). Die Messung erfolgt im apikalen Vierkammerblick im M-Mode der 2D-TTE. Dazu wird der laterale Anulus in den Schallstrahl gelegt und die longitudinale Bewegung zwischen dem enddiastolischen und -systolischen Niveau gemessen. Die TAPSE kann schnell und einfach bestimmt werden und ist gut reproduzierbar (Pinedo et al., 2010: 808). Nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) liegt eine pathologische TAPSE bei unter 17mm vor (Lang et al., 2015: 254). Ein klar definierter Grenzwert für Patienten in Vollnarkose existiert nicht, da durch die

Vollnarkose und Beatmung die RV-Lastverhältnisse alteriert werden, wodurch sich auch die TAPSE verändert.

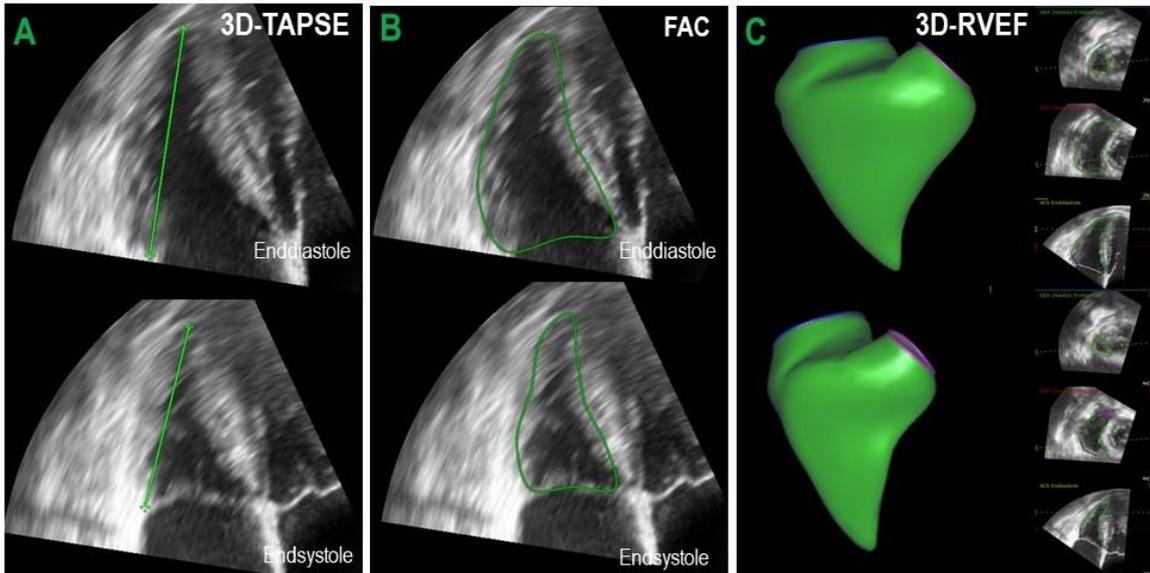
Durch die Art der Messung wird jedoch nur die basale longitudinale Funktion des trikuspidalen Anulus bestimmt, was jedoch als Surrogat für das gesamte RV-Myokard angesehen wird. Angesichts der komplexen Form und Mechanik können relevante Pathologien durch die vereinfachte Messung unentdeckt bleiben. Gerade im postoperativen Setting (Tamborini et al., 2009: 634), bei hypokinetischen Ventrikeln und auch im Langzeitverlauf nach verschiedenen Operationen kann die TAPSE Veränderungen der RV-Funktion durch den Eingriff „übersehen“ (Giusca et al., 2010) und die ventrikuläre Funktion über- oder unterschätzen. Zudem widersprechen sich Studien zur Validierung des Parameters. Kaul et al. (1984) konnten einen starken Zusammenhang der TAPSE zur invasiv bestimmten RVEF zeigen, während Anavekar (2007: 453-455) et al. lediglich eine schwache Korrelation nachweisen konnten. Mit der TEE kann die TAPSE zum Beispiel mittels M-Mode im transgastrischen Vierkammerblick simuliert werden (Abbildung 2, A). Die TEE-TAPSE zeigt in Studien teils starke und teils schwächere Korrelationen mit der TTE-TAPSE (Korshin et al., 2018). Eine Bestimmung der TAPSE mittels 2D-Speckle Tracking zeigte laut Markin et al. (2017: 4-6) eine stärkere Korrelation mit der TTE-TAPSE als die Bestimmung mittels M-Mode.

Ein weiterer Parameter ist die **RV-FAC**. Zur Berechnung der RV-FAC wird das Verhältnis der Flächenänderung des RV über den Herzzyklus zur enddiastolischen Fläche gebildet (Abbildung 2, B). Im apikalen Vierkammerblick wird durch die Verfolgung der Endokardgrenzen die Änderung der Fläche im Verlauf des Herzzyklus gemessen (Lang et al., 2015). Eine niedrige RV-FAC zeigt in der Studie von Anavekar et al. (2008: 608-610) eine starke Assoziation mit der Mortalität, kardialen Versagen und Schlaganfällen nach Myokardinfarkten. Maslow et al. (2002: 1511-1514) zeigten, dass eine schlechte RV-FAC in Kombination mit einer erniedrigten LV-Funktion ein Risikofaktor für Mortalität und verlängerte Intensivaufenthalte ist. Auch bei Patienten im septischen Schock war eine erniedrigte RV-FAC mit einer erhöhten Krankenhausmortalität assoziiert (Lanspa et al., 2021). Zudem ist die

Bestimmung der RV-FAC wenig zeitaufwändig. Da aber von Flächen auf dreidimensionale Volumina geschlossen wird, entstehen durch diese Schätzung Ungenauigkeiten im Vergleich zur 3D-RVEF. Neben einer mäßigen Reproduzierbarkeit ist dieser Parameter abhängig von der Vor- und Nachlast des RV. Eine normale RV-FAC liegt bei wachen Patienten bei >35% (Lang et al., 2015). Bei Patienten unter Allgemeinanästhesie gibt es jedoch keine klar definierten Normwerte. Moderne 3D-STE-Softwarelösungen quantifizieren neben der Volumetrie 3D-Äquivalente der klassischen Parameter TAPSE und RV-FAC (Abbildung 2, A+B).

Die **3D-RVEF** gibt den Prozentsatz des vom RV ausgeworfenen Blutes in Bezug auf das enddiastolische Volumen an. Dabei wird aus 3D-TEE-Daten mittels Speckle Tracking ein 3D-Mesh erstellt (Abbildung 2, C). Aus diesem werden in der darauffolgenden Analyse die Volumina bestimmt. Neben der 3D-RVEF können mit der gleichen Methode auch die **3D-Volumina** bestimmt werden (rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen (RVEDV), rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen (RVESV) und das rechtsventrikuläre Schlagvolumen (RVSV)). Durch die 3D-Technik beruhen die volumetrischen Messungen jedoch nicht mehr auf geometrischen Annahmen und bilden so die realen Volumina genauer ab. Zum Vergleich mit Normwerten werden die Volumina pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche („body surface area“, BSA) angegeben. Dies wird als rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumen Index (RVEDVI) und rechtsventrikulärer endsystolischer Volumen Index (RVESVI) bezeichnet. Als Normwert wird bei Männern ein RVEDVI zwischen 35 - 87 und ein RVESVI zwischen 10 - 44 angesehen, bei Frauen liegt der Wert für den RVEDVI zwischen 32 - 74 und für den RVESVI zwischen 8 - 36 ml (Lang et al., 2015: 251). Die Vorteile der 3D-Volumetrie liegen in einer tatsächlichen Erfassung des gesamten RV-Volumens inklusive dem Ausflusstrakt, womit die Funktion des RV vollumfänglich widerspiegelt wird. Wie auch die im Vorangegangenen beschriebenen Parameter ist die 3D-RVEF sowohl vor- als auch nachlastabhängig und die Analyse, insbesondere im Vergleich zu anderen Parametern, zeitaufwändig (Keller et al., 2019: 2182). Für die Quantifizierung sind zudem spezielle Technik und eine gute Ausgangsbildqualität nötig. Unter

Standardbedingungen wird die 3D-RVEF ein Normwert von >45% angegeben (Lang et al., 2015: 256), aber auch hier liegen keine systematischen Daten für Referenzwerte unter Allgemeinanästhesie vor.



**Etablierte Parameter der RV-Funktion, Abb. 2:** Vergleich der Tricuspid anular plane systolic excursion (TAPSE, A), der fractional area change (FAC, B) und der 3D-rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (3D-RVEF, C). Zu jedem Parameter sind jeweils ein diastolisches Bild (oben) und ein systolisches Bild (unten) abgebildet. Bei der 3D-RVEF sind jeweils eine apikale und basale Darstellung des RV in der Kurzachse, sowie eine in der Längsachse enddiastolisch und endsystolisch angegeben. Zudem ist ein Mesh des Ventrikels in der Diastole (oben) und in der Systole (unten) abgebildet. Die Bilder stammen aus der Software 4D RV-Funktion 2.0 von TomTec, wie sie auch im Rahmen der Arbeit erhoben wurden.

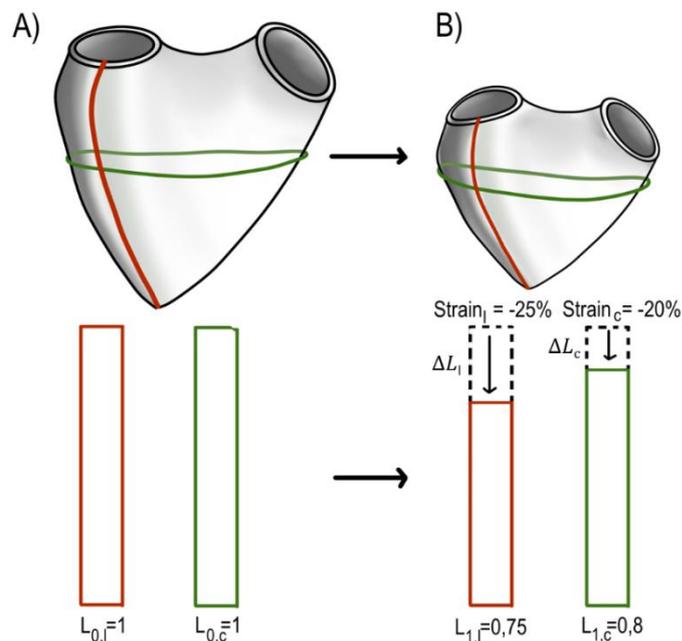
#### 1.4.2 Strain

Strain beschreibt die systolische Deformation eines vorher im diastolischen Frame definierten endokardialen/myokardialen Segments über den Herzzyklus hinweg. Die Formel zur Strain-Berechnung lautet:

$$S = \frac{\Delta L}{L_0} = \frac{L - L_0}{L_0}$$

Aus der Differenz der endsystolischen Länge ( $L$ ) und der Länge des definierten Abschnittes auf dem Myokard (typ. enddiastolisch) ( $L_0$ ) wird die Längenänderung ( $\Delta L$ ) ermittelt. Diese wird ins Verhältnis zur ursprünglichen Länge ( $L_0$ ) gesetzt. Dadurch entsteht eine dimensionslose Größe, die in Prozent angegeben wird – der Strain (Abbildung 3). Dieser kann einerseits als longitudinaler Strain definiert werden und gibt so die relative Verkürzung von Herzbasis zu Apex an.

Andererseits gibt der zirkumferenzielle Strain die Verkürzung des Myokards in der Zirkumferenz an (s. Abbildung 3).



**Strain-Berechnung, Abb. 3:** Schematische Darstellung einer longitudinalen und zirkumferenziellen Strain-Berechnung am rechten Ventrikel. Am Ventrikel im enddiastolischen Zustand (A) sind ein longitudinaler Strain (rot, l) und zirkumferenzieller definiert (grün, c). Die ursprüngliche Länge  $L_0$  ist als Balken für beide Strains veranschaulicht. Kommt es nun in der Systole (B) zur Kontraktion des Myokards, verkürzt sich damit auch die Länge  $L_0$  und wird zu  $L_1$ . Bringt man die Verkürzung  $\Delta L$  nun in Verhältnis zu  $L_0$  erhält man den Strain in Prozent. In diesem Beispiel verkürzt sich die enddiastolische Länge des longitudinalen Strains (rot) von  $L_{0,l} = 1$  auf eine Länge  $L_{1,l} = 0,75$ , daraus ergibt sich ein Strain von -25%.

Eine radiale Verdickung der Myokardanteile (radialer Strain) wird beim dünnwandigen RV in der Regel nicht quantifiziert, sondern findet Anwendung bei Strain-Analysen des LV (Geyer et al., 2010). Werden nur bestimmte myokardiale Abschnitte mittels Strain-Analyse quantifiziert (bspw. der longitudinale Strain der freien Wand des RV) spricht man von regionalen Strains. Durch Verrechnung von regionalen Strains (bspw. durch Mittelwertbildung von Peak-Strains einzelner Segmente) oder der Messung von Strains des gesamten Myokards (durch 3D-STE) können globale Strains berechnet werden (z.B. globaler longitudinaler Strain des RV). Eine Reduktion von longitudinalen oder zirkumferenziellen Strains entspricht mathematisch gesehen einem „Größerwerden“ der Werte, also „weniger negativ“ (bspw. von -20% auf -15%). Zur Vereinfachung wird in der Regel trotzdem von „reduzierten“ oder „verringerten“ Strains gesprochen, da sich hierbei auf den Betrag des Strains bezogen wird.

Vor der Einführung der unter 1.3.3 beschriebenen Speckle-Tracking-Echokardiographie wurden Strain-Analysen mittels Tissue-Doppler-Imaging (TDI) durchgeführt. Diese Methode ist allerdings von einer parallelen Ausrichtung des Schallstrahls zur Myokardbewegung abhängig und so anfällig für Fehler durch eine ungenaue Winkelausrichtung. In der Identifizierung von dysfunktionalen Myokardsegmenten konnte mittels Grenzwertoptimierungskurvenanalyse gezeigt werden, dass STE eine signifikant größere Fläche unter der Kurve hat als TDI (Cho et al., 2006: 1663-1665). STE ermöglicht ein einfacheres, schnelleres und robusteres Tracking der myokardialen Funktion und ist durch die Winkelunabhängigkeit weniger fehleranfällig (Perk et al., 2007: 240-242). STE wurde in zahlreichen Studien mit MRT gestützten Analysen validiert (Cho et al., 2006, Amundsen et al., 2006, Roes et al., 2009). Infolge der Verwendung von 3D-STE lassen sich so 3D-Strains bestimmen. Durch die Analyse von 3D-Datensätzen und der Bestimmung von 3D-Strains können typische Probleme der 2D-Echokardiographie, wie out-of-plane movement und apical foreshortening vermieden werden. Es zeigte sich eine bessere Korrelation mit MRT-Strains, engere Limits of Agreement (LOA) und ein kleinerer Bias (Li et al., 2020: 1-3). Zudem lassen sich aus einem 3D-Datensatz longitudinale und radiale Strains bestimmen, was bei der Berechnung Zeit spart und die Analyse der myokardialen Bewegung verbessert (Maffessanti et al., 2009: 1758 - 1762).

Strains wurden ursprünglich als neue Parameter zur Quantifizierung der LV-Funktion eingesetzt (Brown et al., 2009), finden nun aber auch ihren Einsatz am RV, vor allem mit dem longitudinalen Freewall-Strain (RV-fws) (Ayach et al., 2018) und dem longitudinalen globalen Strain (RV-GLS) (Tadic et al., 2021). Es konnte gezeigt werden, dass ein reduzierter RV-GLS ein unabhängiger Prognosemarker für Patienten mit PH, Herzinsuffizienz und ischämischen Herzerkrankungen darstellt (Hamada-Harimura et al., 2018, Mocerri et al., 2018, Park et al., 2015). Aufgrund der relativ jungen Anwendungshistorie rechtsventrikulärer Strains existieren bis zum heutigen Zeitpunkt keine systematischen Referenzwerte. Empirisch empfehlen die aktuell noch gültigen Leitlinien einen mittels 2D-STE quantifizierten RV-GLS von  $>20\%$  als

pathologisch einzustufen (Lang et al., 2015: 255). Für 3D-gestützte Verfahren, TEE oder intraoperative Messungen existieren noch keine allgemein anerkannten Referenzwerte.

### **1.5 Zielsetzung**

In der klinischen Routine stehen vorrangig simple und potenziell ungenaue Parameter zur Bestimmung der RV-Funktion zur Verfügung. Da mit 3D-Strains des LV bereits neue und prognostisch bedeutsame Parameter entwickelt werden konnten, sollen in dieser Arbeit ähnliche Ansätze für die Quantifizierung der RV-Funktion untersucht werden. Mithilfe einer eigens entwickelten Software werden 3D-Strains des RV definiert, die sowohl die longitudinale als auch die zirkumferenzielle Funktion des RV erfassen und abbilden. Regionale und globale Strain-Messungen werden zuerst an einem kleinen Kollektiv experimentell validiert und dann werden verschiedene Trackingverfahren systematisch miteinander verglichen. In der weiteren Validierung werden zudem die Reproduzierbarkeit und die technische Durchführbarkeit der Strain-Analysen quantifiziert. Anhand eines großen herzchirurgischen Kollektivs werden die neu entwickelten Strains nun auf ihre prognostische Wertigkeit untersucht und mit herkömmlichen 2D- und 3D-Parametern der LV- und RV-Funktion verglichen. Hierzu werden neben weiteren klinischen Variablen geeignete Kurzzeit-Outcome-Parameter verwendet (Krankenhausmortalität und postoperative Beatmungsdauer), um die Assoziation zwischen präoperativer RV-Funktion und postoperativem Outcome zu untersuchen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patienten und Kollektive**

#### *2.1.1 Studieneinschluss*

Für die Studie wurden retrospektiv Patienten zum Studieneinschluss in Erwägung gezogen, die sich im Zeitraum zwischen November 2013 und Oktober 2018 einer herzchirurgischen Operation mit intraoperativer Echokardiographie am Universitätsklinikum Tübingen unterzogen haben. Als primäres Studieneinschlusskriterium galt das Vorliegen eines intraoperativen 3D-TEE-Datensatzes, der dem institutionellen Standard entsprach (s. Abschnitt 2.3). Weitere Voraussetzungen für den Studieneinschluss waren ein Alter von über 18 Jahren, das Vorliegen eines Sinusrhythmus zum Zeitpunkt der Untersuchungen, die Verfügbarkeit der klinischen Studienparameter, sowie kein präoperativ implantiertes Kreislauf-Unterstützungssystem.

Das Studienvorhaben wurde vor Beginn der Datenaufnahme durch die zuständige Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen mit einem positiven Votum bewertet (350/2015R). Die Studie wurde in Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt (World-Medical-Association, 2013).

#### *2.1.2 Ausschlusskriterien*

Folgende Ausschlusskriterien sorgten für einen Studienausschluss trotz Vorliegen der Einschlusskriterien:

- Mangelnde 3D-echokardiographische Bildqualität (schlechte räumliche Auflösung mit mangelnder Abgrenzbarkeit der Strukturen, unvollständig abgebildeter RV/LV, Vorliegen von Artefakten)
- Zeitliche Auflösung zu niedrig (hierdurch keine Verarbeitung des Datensatzes durch die 3D-STE-Software mit entsprechender Fehlermeldung, typ. Framerate <12 Bilder pro Sekunde)
- Technische Nicht-Verwertbarkeit des RV-Mesh-Datensatzes durch die Post-Processing-Software nach zweimaliger Mesh-Erstellung

## 2.2 Klinische Parameter und Outcome-Daten

Die klinischen und patientenbezogenen Parameter wurden aus den entsprechenden klinischen Informationssystemen des Universitätsklinikum Tübingen gesammelt (SAP ISH, Philips ICCA, Nexus/Swisslab Lauris).

### 2.2.1 Epidemiologische Daten

Als epidemiologische Daten wurden Geschlecht, Alter, Körpergewicht und Körpergröße erhoben. Der Body-Mass-Index (BMI) wurde nach folgender Formel ermittelt:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{(\text{Körpergröße (m)})^2}$$

### 2.2.2 Labordiagnostische Daten

Die gesammelten labordiagnostischen Parameter umfassen die geschätzte GFR (eGFR), das Kreatinin, den Hämatokrit und das Laktat. Die Bestimmung der Parameter erfolgte durch eine präoperative Blutentnahme mit nachfolgender Analyse im Labor des Universitätsklinikums Tübingen, im Falle des Laktatspiegels anhand einer Point of Care Blutgasanalyse. Entsprechende Daten zu Einheit und Referenzbereich der jeweiligen Parameter sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die eGFR wurde nach der MDRD<sub>185</sub> Formel berechnet (Levey et al., 1999):

$$GFR \left( \frac{ml}{min} \right) = 185 * \text{Kreatinin} \left( \frac{mg}{dL} \right)_{\text{Serum}}^{-1,154} * \text{Alter}^{-0,203}$$

Bei Frauen wird noch mit dem Faktor 0,724 und bei Menschen mit dunkler Hautfarbe mit dem Faktor 1,212 multipliziert.

**Übersicht über verwendete Laborparameter und deren Referenzbereiche, Tab. 3**

eGFR = geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate

Laborparameter	Referenzbereich (Einheit)
eGFR	$>90 \frac{ml}{min}$
Kreatinin	♀ $\leq 0,9 \frac{mg}{dL}$
	♂ $\leq 1,1 \frac{mg}{dL}$
Hämatokrit	♀: 0,33 - 0,43 %
	♂: 0,39 - 0,49 %
Laktat	$0,6-1,7 \frac{mmol}{L}$

**2.2.3 Klinische Parameter**

Folgende klinische Parameter wurden erhoben:

- Das Vorliegen und der Grad einer pulmonalarteriellen Hypertonie
- Die Einteilung der Herzinsuffizienz mit Hilfe der NYHA-Klassifikation
- Der perioperative Risikoscore EuroSCORE II
- Die Einteilung der Dringlichkeit der Operation in „dringliche bzw. Notfall-Indikation“ und „elektiv“

Die Patienten wurden gemäß der Ausprägung einer möglichen PH nach dem systolischen pulmonalarteriellen Druck in drei Gruppen eingeteilt (<31mmHg; 31-55 mmHg; >55mmHg). Der pulmonalarterielle Blutdruck kann sowohl invasiv, als auch echokardiographisch bestimmt werden. Bei der invasiven Bestimmung wird durch perkutanen Zugang über z.B. die Vena jugularis ein pulmonalarterieller Katheter (PAK) über den rechten Vorhof und den RV in die Arteria pulmonalis vorgeschoben. Dort wird dann der systolische pulmonalarterielle Druck (sPAP) gemessen. Als nicht-invasive Methode kann echokardiographisch der sPAP über der Trikuspidalklappe gemessen werden. Dazu wird die dopplerechokardiographisch bestimmte transtrikuspidale Druckdifferenz einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) zum zentralen Venendruck addiert. Für die Erfassung und Bestimmung der PH der Patienten wurde ein hierarchisches System verwendet. Ergaben sich aus der Durchsicht Vorbefunde mit invasiver

Abklärung der PH in den letzten Wochen, wurden diese verwendet. Dies galt auch für ältere invasiv bestimmte Befunde ohne Hinweis auf eine klinische Änderung in der Zeit bis zur Intervention. Konnten keine invasiven Vorbefunde gefunden werden oder waren diese nicht mehr aktuell, wurde auf präoperative TTE-Befunde zurückgegriffen (interne als auch externe Befunde). Lagen auch hier keine Befunde vor, erfolgte die Erhebung des sPAP mithilfe der intraoperativen TEE-Aufnahmen. Zur Einteilung der präoperativen Herzinsuffizienzsymptomatik wurde die NYHA-Klassifikation der New York Heart Association genutzt (Dolgin, 1994, Hunt et al., 2009). Die Stadien und deren Kriterien sind in Tabelle 4 dargestellt.

#### **Funktionelle Einteilung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA), Tab. 4**

<b>Grad</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>NYHA I</b>	Kardiale Erkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche Anstrengung verursacht keine Dyspnoe.
<b>NYHA II</b>	Kardiale Erkrankung mit leichter körperlicher Limitation. Unter alltäglicher Anstrengung tritt Dyspnoe auf.
<b>NYHA III</b>	Kardiale Erkrankung mit starker Einschränkung der Belastbarkeit. Bereits geringe körperliche Anstrengung führt zu Dyspnoe.
<b>NYHA IV</b>	Kardiale Erkrankung mit starker Einschränkung bei allen Aktivitäten. Dyspnoe auch in Ruhe. Patienten sind bettlägerig.

Angelehnt an Dolgin (1994)

Als perioperativer Risikoscore im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen wurde der European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II (EuroSCORE II) verwendet und für jeden Patienten berechnet (Nashef et al., 2012). Die Parameter, die in die Berechnung des EuroSCORE II einfließen, sind in Tabelle 5 aufgelistet. Jeder Parameter fließt mit einer entsprechenden Gewichtung in die Berechnung des individuellen Risikos ein. Die Angabe erfolgt als geschätztes Risiko in Prozent für ein Versterben des Patienten während des Krankenhausaufenthaltes nach der kardiochirurgischen Intervention.

## Darstellung und Beschreibung der zur Berechnung des EuroSCORE II verwendeten Faktoren, Tab. 5

New York Heart Association (NYHA), Canadian Cardiovascular Society (CCS), Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), ventricular assist device (VAD), Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), Aortenklappenersatz (AKE), Mitralklappenersatz (MKE)

<b>Faktoren</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>Alter</b>	Das Alter der Patienten. Ab einem Alter von über 90 Jahren ist der EuroSCORE II weniger aussagekräftig.
<b>Geschlecht</b>	Geschlecht der Patienten
<b>NYHA-Klasse</b>	<p><b>I:</b> Kardiale Erkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche Anstrengung verursacht keine Dyspnoe.</p> <p><b>II:</b> Kardiale Erkrankung mit leichter körperlicher Limitation. Unter alltäglicher Anstrengung tritt Dyspnoe auf.</p> <p><b>III:</b> Kardiale Erkrankung mit starker Einschränkung der Belastbarkeit. Bereits geringe körperliche Anstrengung führt zu Dyspnoe.</p> <p><b>IV:</b> Kardiale Erkrankung mit starker Einschränkung bei allen Aktivitäten. Dyspnoe auch in Ruhe. Patienten sind bettlägerig.</p>
<b>CCS-Klasse 4</b>	Angina pectoris Beschwerden bereits in Ruhe.
<b>Diabetes mellitus</b>	Insulinpflichtiger Diabetes
<b>Chronische Lungenerkrankung</b>	Längerfristige Verwendung von Bronchodilatoren oder Steroiden.
<b>Extrakardiale Gefäßerkrankung</b>	Eins oder mehrere der folgenden Symptome: Claudicatio-Beschwerden, >50%-Stenose der Carotiden, vorangegangene Amputation wg. peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Intervention an Aorta abdominalis, Arteria carotis oder den Arterien der Extremitäten
<b>Schlechte Beweglichkeit</b>	Schwere Einschränkung der muskuloskelettalen Beweglichkeit.
<b>Vorausgegangene kardiale Intervention</b>	Eine oder mehrere kardiale Interventionen mit Eröffnung des Perikards in der Vorgeschichte.
<b>Renale Dysfunktion</b>	<p>I: GFR = 51- 80 ml/min</p> <p>II: Unter Dialysetherapie</p> <p>III: GFR ≤ 50 ml/min</p>

<b>Aktive Endokarditis</b>	Patienten unter antibiotischer Therapie wegen einer aktiven Endokarditis.
<b>Kritischer präoperativer Status</b>	Eines der folgenden trat im gleichen Krankenhaus vor der Operation auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ventrikuläre Tachykardie</li> <li>- Herzdruckmassage</li> <li>- Maschinelle Beatmung (präoperativ)</li> <li>- Inotrope Unterstützung notwendig</li> <li>- VAD vor Operation</li> <li>- Akutes Nierenversagen (Anurie/&lt;10ml/h)</li> </ul>
<b>LV-Funktion</b>	Gut: LVEF $\geq 51\%$ Moderat: LVEF 31-50% Eingeschränkt: LVEF 21-30% Sehr eingeschränkt: LVEF $\leq 20\%$
<b>Pulmonale Hypertonie</b>	Moderat: Pulmonalarterieller Druck 31-55mmHg Schwer: Pulmonalarterieller Druck $>51\text{mmHg}$
<b>Dringlichkeit der Operation</b>	Elektiv (Geplante Operation) Dringend (keine elektive Planung, sondern zeitnahe Operation wegen medizinischer Gründe) Notfall (Operation am selben Tag der Entscheidung zur Operation/ Herzdruckmassage auf dem zum Operationsaal)
<b>Kürzlicher Myokardinfarkt</b>	MI vor $<90$ Tagen
<b>Schwere der Operation</b>	Die koronararterielle Bypass-Operation gilt dabei als „Baseline“, jede Operation „schwerer“ wird in drei Kategorien eingeteilt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Isolierte große Intervention (Klappeneingriff, Ersatz der <i>Aorta ascendens</i>)</li> <li>- Zwei große Interventionen z.B.: koronararterielle Bypass-Operation mit AKE</li> <li>- Drei große Interventionen (z.B.: AKE + MKE + koronararterielle Bypass-Operation)</li> </ul>
<b>Intervention an thorakaler Aorta</b>	Intervention an thorakaler Aorta

Angelehnt an Nashef et al. (2012: 739)

Die Dringlichkeit der Operation wurde in die Kategorien „dringliche bzw. Notfall-Indikation“ (Indikation für operative Versorgung innerhalb von 24h) und „elektiv“ (Indikation für operative Versorgung  $>24\text{h}$ ) eingeteilt.

#### *2.2.4 Postoperativer Verlauf und Outcome*

Der primäre Endpunkt wurde binär definiert durch das Erreichen eines zusammengesetzten Endpunktes aus Tod oder Notwendigkeit einer extrakorporalen Kreislaufunterstützung – durch veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung (vaECMO) – während des postoperativen Krankenhausaufenthalts. Patienten, die den primären Endpunkt nicht erreichten, werden in dieser Arbeit vereinfacht als „Überlebende“ bezeichnet. Der sekundäre Endpunkt wurde ebenfalls binär definiert durch eine postoperative Beatmungsdauer von >48 Stunden (Zeit zwischen Operationsende und Extubation).

### **2.3 Intraoperative Echokardiographie**

#### *2.3.1 Untersucher*

Die TEE-Untersuchungen wurden von erfahrenen Untersuchern (Fachärzte mit kardioanästhesiologischer Expertise und TEE-Zusatzqualifikation der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin) durchgeführt.

#### *2.3.2 Geräte*

Als Ultraschallsonden wurden kommerziell verfügbare 3D-TEE-Sonden verwendet (X7-2t Matrix, Philips HealthCare Inc., Andover, MA). Als Ultraschall-Geräte wurden die Modelle Philips iE 33 (Philips HealthCare Inc., Andover, MA) und Siemens Acuson SC2000 (Siemens Healthineers, Erlangen) verwendet.

#### *2.3.3 Untersuchungszeitpunkt und Aufnahmen*

Die Narkoseeinleitung und das im Folgenden dargestellte intraoperative Management wurde gemäß den institutionellen Standards von kardioanästhesiologisch erfahrenen Anästhesisten durchgeführt. Zur Narkoseinduktion wurden Midazolam (0,1-0,15mg/kgKG), Sufentanil (0,3-0,5µg/kgKG) und Rocuronium (0,5-1mg/kgKG) intravenös verabreicht. Als Zieldruck wurde ein mittlerer arterieller Druck von >65mmHg angestrebt, was mittels kontinuierlicher Infusion von Noradrenalin per Spritzenpumpe und einem Bolus balancierter Vollelektrolytlösung (<15ml/kgKG) gesteuert wurde. Reichte diese kreislaufunterstützende Therapie nicht aus, wurden ergänzend

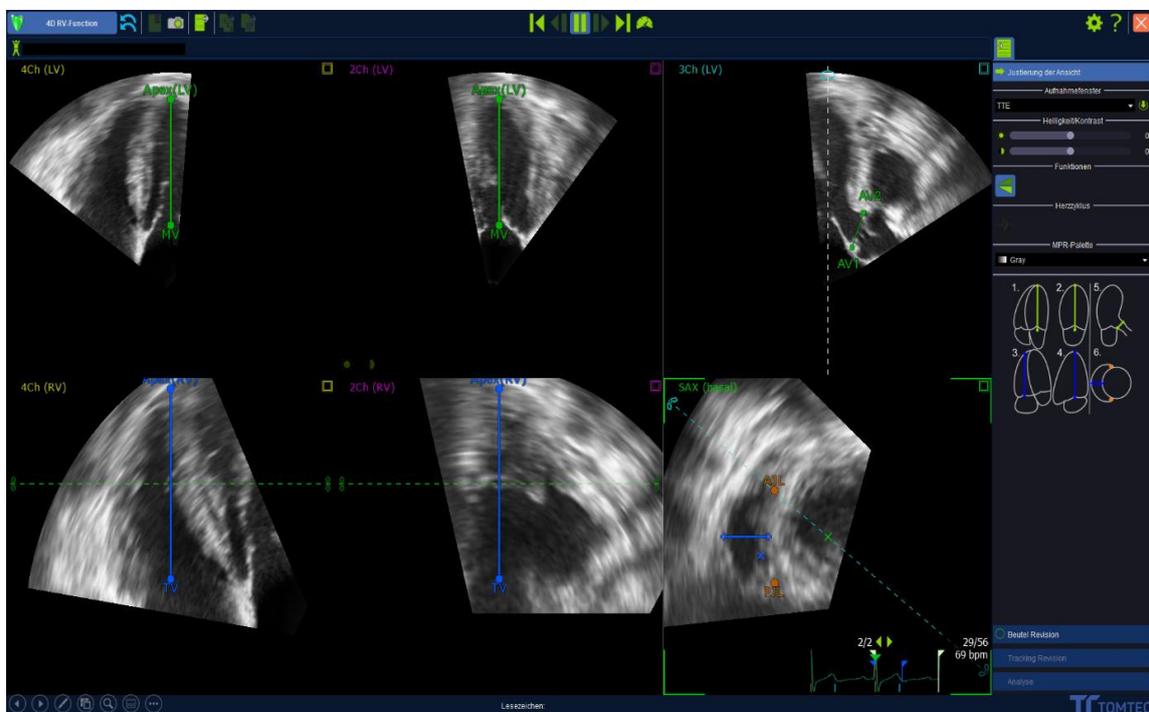
Sympathikomimetika (Dobutamin, Vasopressin und Adrenalin) zur Stabilisierung des Patienten nach dem individuellen Bedarf eingesetzt. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurden intraoperativ Sevofluran (nach altersadaptierter minimaler alveolärer Konzentration) und Sufentanil (repetitiv oder kontinuierlich) eingesetzt. Beatmet wurde mit einem positiven endexpiratorischem Druck von 5-8cmH<sub>2</sub>O und mit einem Tidalvolumen von 6-8ml/kgKG (druck- oder volumenkontrollierte Beatmung). Die Atemfrequenz wurde angepasst, um den CO<sub>2</sub> Partialdruck zwischen 35mmHg und 37mmHg zu halten.

Die intraoperative TEE-Untersuchung wurde nach der Narkoseinduktion und einer hämodynamischen Stabilisierung von in der Regel mindestens fünf Minuten, aber noch vor einer Sterno- bzw. Thorakotomie durchgeführt. Nach der Aufnahme von allen gängigen 2D-Standardebenen inkl. fokussierter dopplerechokardiographischer Messungen, erfolgte die Aufnahme der RV- und LV-fokussierten 3D-Datensätze von mittösophageal. Dabei wird eine modifizierte auf den rechten bzw. linken Ventrikel fokussierte Sektoreinstellung verwendet, für die das Bild gekippt wird, um einerseits den RV mitsamt der freien Wand und andererseits den LV mitsamt der Vorderwand komplett abzubilden. Bei der Aufnahme der 3D-Datensätze wurden mittels 4-Multibeat-Acquisition Bildwiederholraten von über 20 fps erreicht und die Datensätze in einer spezialisierten Datenbank „Image Arena“ (TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleissheim) gespeichert.

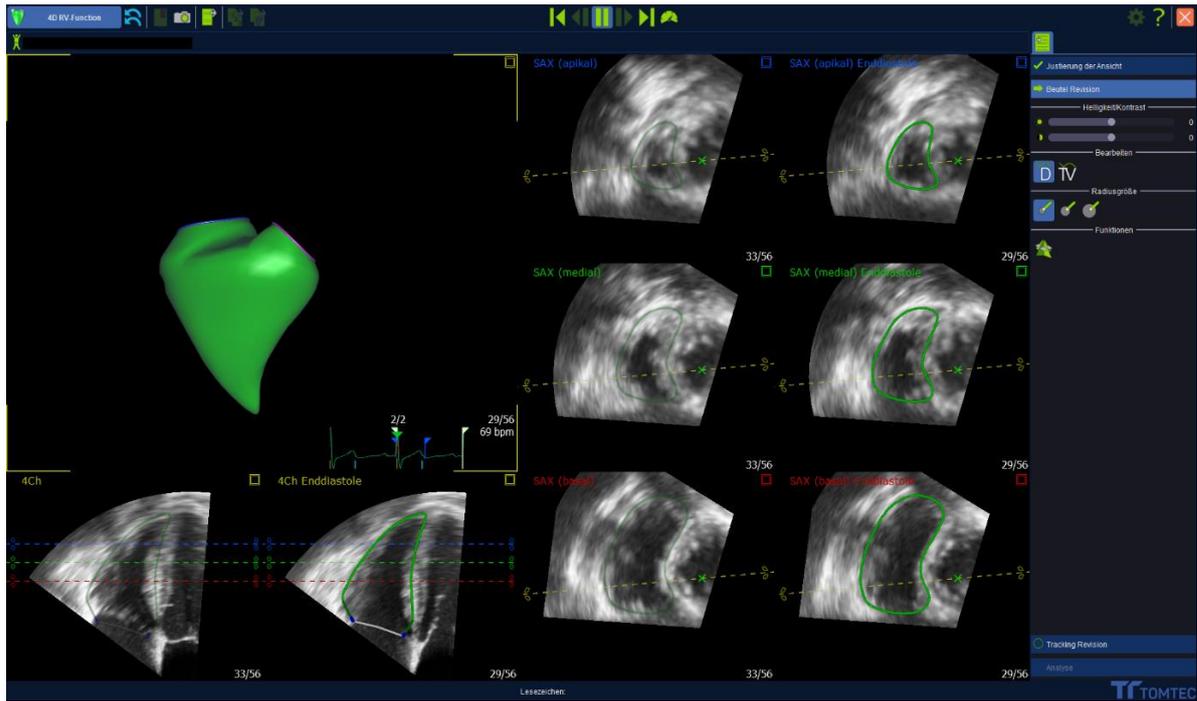
#### *2.3.4 Analyse etablierter Parameter der RV-Funktion*

Die Analyse erfolgte offline unter Zuhilfenahme des Datenbanksystems „Image Arena“. Zunächst wird ein geeigneter 3D-RV-Datensatz ausgewählt. Der ausgewählte Datensatz wird dann mit dem weit verbreiteten 3D-STE-Paket „4D RV-Function 2.0“ (Tomtec Imaging Systems GmbH, Unterschleissheim) geöffnet. Zuerst wird die Achse des LV zwischen Mitralklappe und Apex im Vier- und Zweikammerblick definiert. Dann wird die RV-Achse zwischen Trikuspidalklappe und Apex im Vier- und Zweikammerblick ausgerichtet. Im Dreikammerblick wird dann der Diameter der Aortenklappe definiert. In der basalen kurzen Achse wird der Abstand des Septums zur freien Wand festgesetzt und damit eine erste

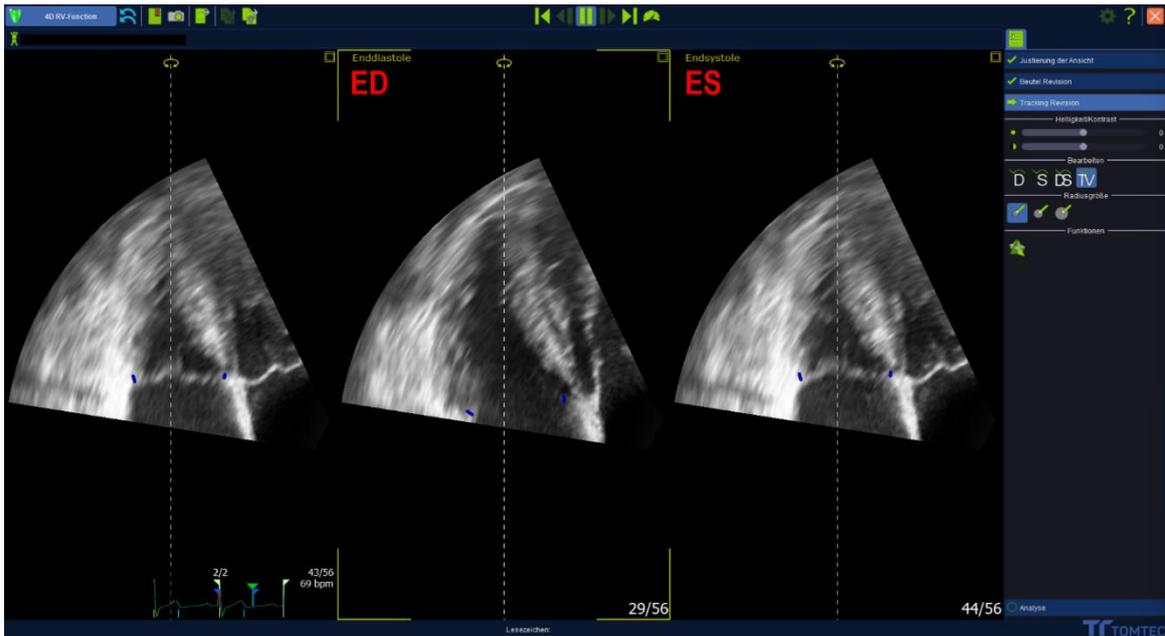
Definition der Endokardkonturen vorgenommen. Zudem werden die anterioren und posterioren Kanten der freien Wand definiert (Abbildung 4). Die Software schlägt nun durch Speckle-Tracking automatisch ein vorläufiges Modell der Endokardkontur des RV enddiastolisch vor. Anschließend kann dieses manuell korrigiert werden (Abbildung 5). Zudem kann durch ggf. notwendige Korrekturen der vorgeschlagenen basalen Begrenzung an der Trikuspidalklappe die Qualität des späteren Trackings entscheidend optimiert werden (Abbildung 6). Nach dem Festlegen der diastolischen Konturen erfolgen die gleichen Schritte zur Optimierung des Trackings der Endokard- und Trikuspidalkonturen im endsystolischen Frame (Abbildung 7).



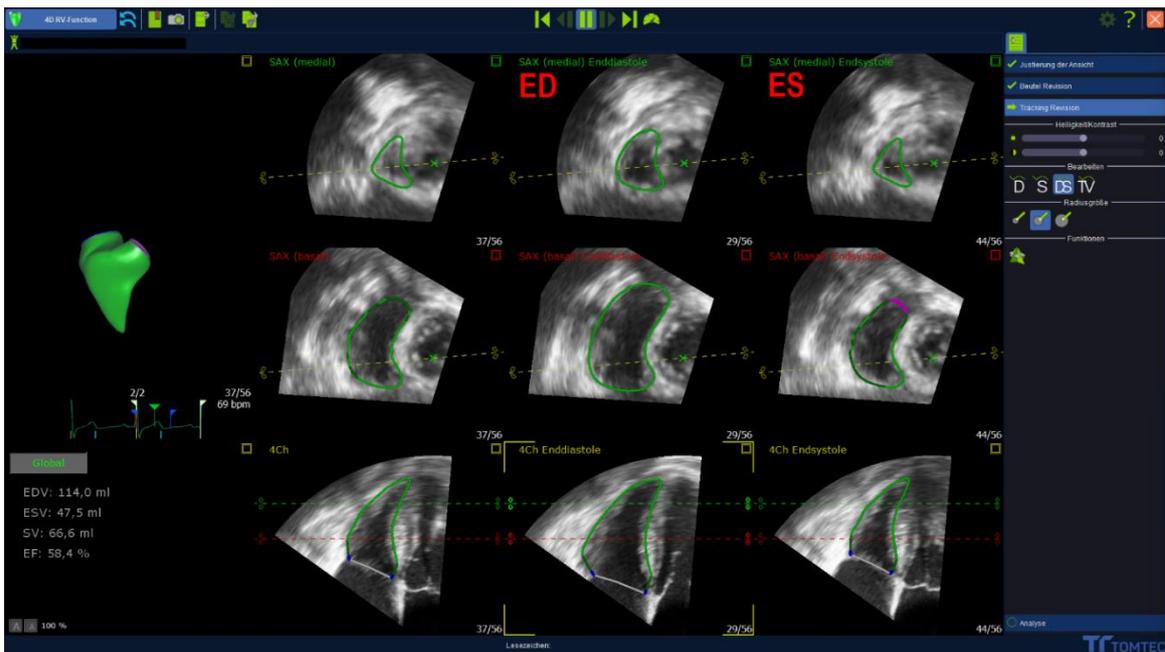
**Achsenausrichtung des Ventrikels, Abb. 4:** Darstellung aus TomTec 4D RV-Funktion 2.0: Achsausrichtung des linken und rechten Ventrikels, Definierung der Aortenklappe, des RV-Diameters und der anterioren und posterioren Kanten des RV.



**Tracking der enddiastolischen Endokardgrenzen, Abb. 5:** Darstellung aus TomTec 4D RV-Function 2.0: Tracking der diastolischen Endokardgrenzen des RV wird im Vier- und Zweikammerblick angepasst.

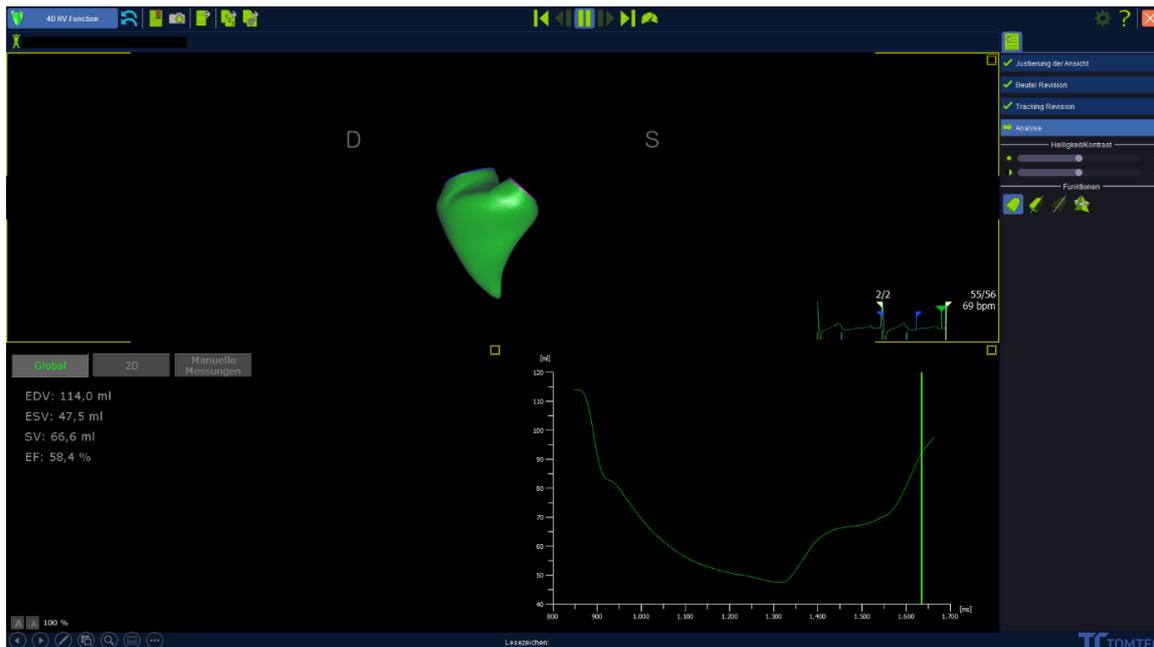


**Anpassung des Trackings der Trikuspidalklappe, Abb. 6:** Darstellung aus TomTec 4D RV-Function 2.0: ED: Anpassung des Trackings der Trikuspidalklappe im enddiastolischen Frame, ES: Anpassung im endsystolischen Frame



**Tracking der endsystolischen Endokardkonturen, Abb. 7:** Darstellung aus TomTec 4D RV-Function 2.0: Tracking der systolischen Endokardgrenzen des RV wird im Vier- und Zweikammerblick angepasst. ED: enddiastolisches Tracking, ES: endsystolisches Tracking

Die Software kalkuliert nun ein finales Modell und ermittelt folgende volumetrische Parameter: RVEDV, RVESV, RVSV und RVEF (Abbildung 8).



**Darstellung des Meshes, Abb. 8:** Darstellung aus TomTec 4D RV-Funktion 2.0. Ausgabe der Parameter und Darstellung des endgültigen Meshes inklusive einer Volumen-Zeit-Kurve

Gleichzeitig werden die folgenden Parameter ausgegeben: 3D-TAPSE, 3D-FAC, RV-fws, RV-septal-wall-strain (RV-sws). Diese Parameter werden in einem durch die Software definierten „optimierten“ Vierkammerblick durch entsprechende Diameter / Strain-Konturen im enddiastolischen (maximales Volumen des Meshs) und endsystolischen Frame (minimales Volumen des Meshs) berechnet. Es handelt sich somit um 3D-abgeleitete 2D-Surrogate der jeweiligen 2D-Parameter.

In einer getrennten Messung wurde das Vorliegen und der Schweregrad einer TI bewertet. Für diese Analysen wurden intraoperative echokardiographische Farbdoppler-Aufnahmen über der Trikuspidalklappe verwendet. Die Quantifizierung erfolgte durch die Vena contracta und die Fläche des Insuffizienzjets, außerdem wurde die Morphologie des rechten Vorhofs beurteilt. Die TI wurde dabei in Grad 0 bis Grad 3 eingeteilt. Zur besseren Übersicht ist die Einteilung in Tabelle 6 beschrieben. Die Beurteilung orientiert sich an Arsalan et al. und Nishimura et al. (Arsalan et al., 2015, Nishimura et al., 2014). Eine signifikante TI lag bei Grad  $\geq 2$  vor.

## Übersicht über die Einteilung des Schweregrades der Trikuspidalklappeninsuffizienz, Tab. 6

Schweregrad	Beschreibung
<b>Grad 0</b>	Kein oder minimaler trikuspidaler Insuffizienzjet
<b>Grad 1</b>	Trikuspidaler Insuffizienzjet vorhanden, aber Längsausprägung <i>unter</i> 2/3 der Länge des rechten Vorhofs
<b>Grad 2</b>	Trikuspidaler Insuffizienzjet vorhanden, Längsausprägung <i>über</i> 2/3 der Länge des rechten Vorhofs, normal großer rechter Vorhof
<b>Grad 3</b>	Trikuspidaler Insuffizienzjet vorhanden, mit Jet Fläche $>16\text{cm}^2$ , Längsausprägung deutlich <i>über</i> 2/3 der Länge des rechten Vorhofs, vergrößerter rechter Vorhof ( $>40\text{cm}^2$ )

Angelehnt an Arsalan et al. (2015), Nishimura et al. (2014)

### 2.3.5 Analyse etablierter Parameter der LV-Funktion

Für die LV-Volumetrie wurde die etablierte 3D-STE-Softwarelösung "4D LV-Analysis" (TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleissheim) verwendet. Dabei wird zuerst in einem aus dem 4D Datensatz rekonstruierten Vierkammer-, Zweikammer- und Dreikammer-Blick die LV-Achse zwischen Mitralklappe und Apex definiert. Danach erfolgt in der parasternalen kurzen Achse die Definition der Position der Aortenklappe. Die Software berechnet nun die diastolischen Endokardkonturen, die gegebenenfalls noch korrigiert werden müssen. Nach Anpassung der automatisch errechneten systolischen Endokardkonturen, erhält man das fertige volumetrische Modell. Die Software gibt die volumetrischen LV-Parameter, wie linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV), linksventrikuläres endsystolisches Volumen (LVESV), das linksventrikuläre Schlagvolumen (LVSV) und die LVEF an. Zusätzlich wird der linksventrikuläre globale longitudinale Strain angegeben (LV-GLS). Bei unzureichender Qualität der Datensätze wurde die Bestimmung der Volumina und LVEF mit der uniplanaren Methode nach Simpson im 2D-TEE-Vierkammerblick durchgeführt.

### 2.3.6 Entwicklung der Software zur Analyse der RV-Strains

Die Entwicklung einer Software zur differenzierten Strainanalyse wurde durch die Arbeitsgruppe „Echokardiographische Bildgebung“ der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe „Visual Computing“ des Wilhelm-Schickard-Institutes der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen durchgeführt. Die Software wurde im Rahmen dieser Doktorarbeit evaluiert und erstmalig wissenschaftlich eingesetzt.

#### 2.3.6.1 Definition der regionalen und globalen RV-Strains

Es wurden vier neue longitudinale Strains definiert:

- Tricuspid free wall strain (**LFT**): der vom lateralen Trikuspidalklappenannulus über die freie Wand zum Apex verläuft
- Pulmonary free wall strain (**LFP**): der vom lateralen Pulmonalklappenannulus über die freie Wand zum Apex verläuft
- Tricuspid septal wall strain (**LST**): der vom medialen Trikuspidalklappenannulus über die septale Wand zum Apex verläuft
- Pulmonary septal wall strain (**LSP**): der vom medialen Pulmonalklappenannulus über die septale Wand zum Apex verläuft

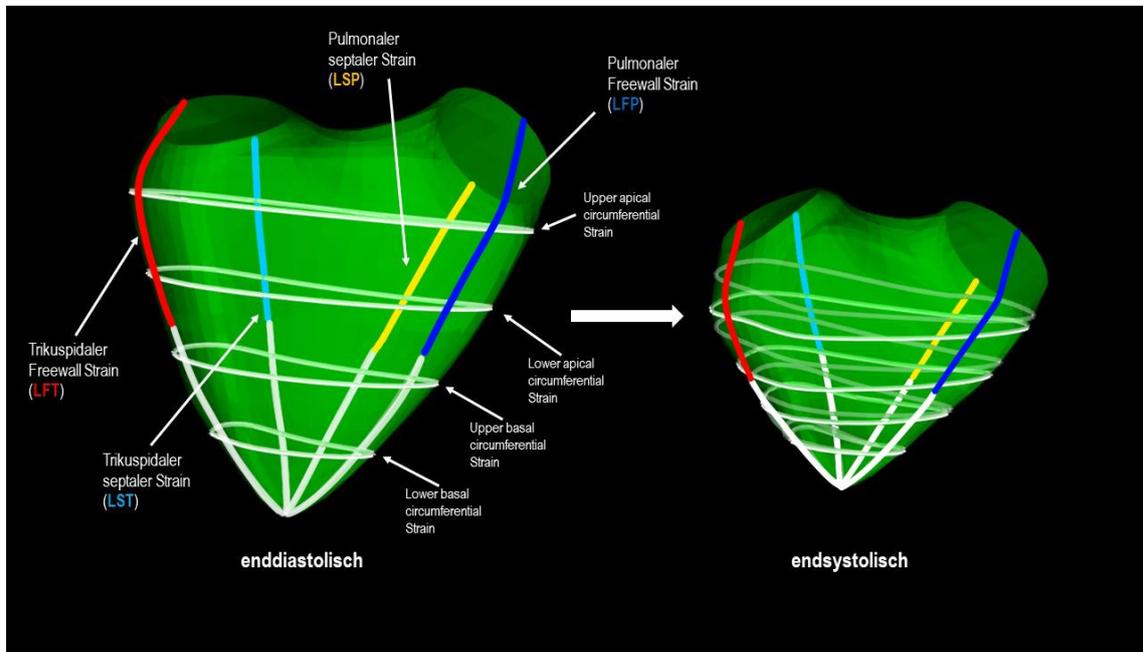
Die neu definierten Strains sind in Abbildung 9 dargestellt. Jeder longitudinale Strain wurde zudem in einen apikalen und basalen Anteil aufgeteilt. Für den globalen longitudinalen RV-Strain (RV-GLS) wurde ein Mittelwert aus allen regionalen longitudinalen Strains gebildet (LFT, LFP, LSP und LST).

Es wurden vier zirkumferenzielle Strains definiert.

- Upper basal circumferential strain (**CUB**)
- Lower basal circumferential strain (**CLB**)
- Upper apical circumferential strain (**CUA**)
- Lower apical circumferential strain (**CLA**)

Aus diesen regionalen Strains wurde ein apikaler und basaler zirkumferenzieller Strain berechnet. Der Mittelwert der beiden apikalen Strains CUA und CLA ergibt den Wert des apikalen zirkumferenziellen Strains. Die Mittelwerte der basalen

Strains CUB und CLB ergeben wiederum den basalen zirkumferenziellen Strain. Für den globalen zirkumferenziellen Strain (RV-GCS) wurde ein Mittelwert aus allen vier regionalen zirkumferenziellen Strains gebildet.



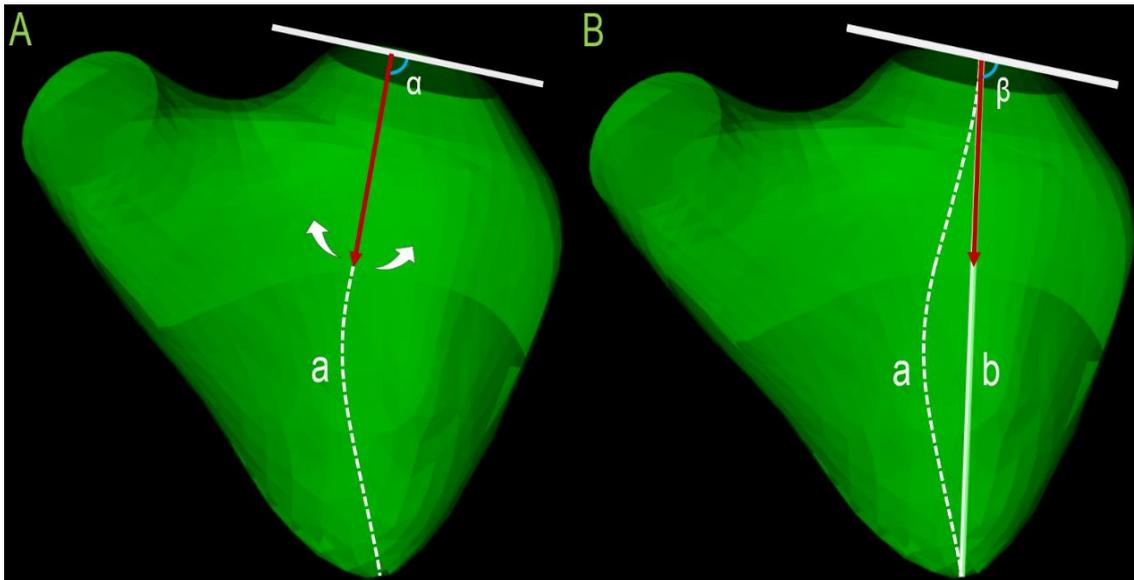
**Definition der longitudinalen und zirkumferenziellen Strains, Abb. 9:** Darstellung des enddiastolischen (links) und endsystolischen Frames (rechts). Definition der longitudinalen Strains (LFT: rot, LST: türkis, LFP: dunkelblau, LSP: gelb). Die longitudinalen Strains sind jeweils in einen apikalen (farbig) und einen basalen Anteil (weiß) unterteilt. Die vier zirkumferenziellen Strains sind jeweils beschriftet.

### 2.3.6.2 Technische Umsetzung

Der Software-Algorithmus wurde in C++ geschrieben und nutzt die Open-Source Software Visualization Toolkit (Version 7.1.1, Kitware Inc., USA). Diese ermöglicht die Darstellung und Verarbeitung der 3D-Modelle aus der TomTec-Software im *ucd*-Format und liefert ein entsprechendes Interface zur Interaktion mit dem 3D-Mesh. So können die erforderlichen Berechnungen und visuellen Analysen durchgeführt werden.

Für die **longitudinale** Strain-Berechnung werden je Strain zwei Punkte definiert. Ein Punkt an der Herzbasis, der sich je nach Strain unterscheidet. So startet der LFT am lateralen Trikuspidalklappenannulus, der LST am medialen Trikuspidalklappenannulus, der LFP am lateralen Pulmonalklappenannulus und der

LSP am medialen Pulmonalklappenannulus. Der zweite Punkt liegt für jeden longitudinalen Strain am Apex. Zwischen diesen beiden Punkten kalkuliert die RV-Strain-Software den kürzesten Abstand Frame für Frame. Dies wird erreicht, indem zuerst eine gerade Linie zwischen den Punkten auf das Mesh projiziert wird, wodurch sich diese an die Oberfläche anpasst. Die Richtung der Projektion wird zuerst orthogonal (Winkel  $\alpha$  in Abbildung 10) zu einer Grundlinie an der Herzbasis gewählt (roter Pfeil mit gestrichelter Linie (a) in Abbildung 10). Ausgehend davon wird der Winkel im Bereich von 0 zu  $2\pi$  ( $0^\circ - 360^\circ$ ) variiert und der Abstand zum Apex für jeden Winkel gemessen. Am Ende wird der Winkel, der die Linie mit der kürzesten Distanz zum Apex definiert, gewählt (durchgezogene Linie (b) mit Winkel  $\beta$  in Abbildung 10). Durch diese Methode wird die ganze Mesh-Oberfläche auf der Suche nach dem kürzesten Verlauf der Linie gescannt. Dieser Prozess wird für jeden longitudinalen Strain durchgeführt. Für die Teilung in einen apikalen und einen basalen Anteil wird im ersten Frame ein Ankerpunkt gesetzt, der die longitudinale Strecke halbiert. So können sich die apikalen und basalen Anteile über den Herzzyklus hinweg unterschiedlich entwickeln.



**Berechnung der longitudinalen Strains, Abb. 10:** Darstellung aus der RV-Strain-Software. Die Berechnung der longitudinalen Strains wird am Beispiel des LST graphisch dargestellt. Zuerst wird ausgehend von einer Grundlinie in Bild A an der Herzbasis (weiß) die Länge der orthogonalen Projektion zum Apex gemessen (roter Pfeil mit gestrichelter Linie „a“). Nun (dargestellt in B) wird der ursprüngliche Winkel ( $\alpha$ ) variiert (weiße Pfeile) und diese Abstandsmessung für jeden Winkel wiederholt. Der Winkel mit dem kürzesten Abstand zum Apex ( $\beta$ ) definiert den finalen longitudinalen Strain (weiße durchgängige Linie „b“).

Zur Berechnung der **zirkumferenziellen** Strains wird eine Linie zwischen den Zentren des Trikuspidal- und Pulmonalanulus erstellt. Von dieser Linie ausgehend wird eine orthogonale Linie in baso-apikaler Ausrichtung auf das Mesh projiziert. Auf dieser werden dann auf der Länge von 20%, 40%, 60% und 80% im enddiastolischen Frame orthogonal stehende Ebenen projiziert. In diesen Ebenen werden auf den lateralen Meshkanten Ankerpunkte definiert. Durch beide Ankerpunkte wird nun eine Linie erstellt, die einmal um den Ventrikel läuft. Die Verkürzung dieser zirkumferenziell verlaufenden Linien über den Herzzyklus hinweg ergibt den jeweiligen regionalen zirkumferenziellen Strain.

Einstellungen zu Berechnungen werden in der zugehörigen Konfigurations-Datei vorgenommen (Abbildung 11). Die folgenden Beschreibungen beziehen sich auf diese Datei. In den Zeilen sind die einzelnen Einstellungsmöglichkeiten aufgelistet. Eine Aktivierung des *Directory batch mode* ermöglicht eine Analyse eines ganzen Mesh-Verzeichnisses. *Autostart* ermöglicht ein automatisches Starten des Batch-Modus. Für die Analyse der Meshes muss unter *Number/Name of header file* die Bezeichnung der einzelnen Mesh-Dokumente

angegeben werden. Dann muss unter *Path to header file/batch directory* der Speicherort des zu analysierenden Mesh angegeben werden. Für eine einzelne Analyse wird der entsprechende Ordner mit gespeichertem Mesh-Datensatz angegeben, für den Batch-Modus ein übergeordneter Ordner, in dem mehrere Mesh-Datensätze gespeichert sind.

Nach Angabe der allgemeinen Einstellungen können nun für die verschiedenen Strains spezifische Einstellungen vorgenommen werden. Unter dem Punkt *Longitudinals* kann gewählt werden, welche longitudinalen Strains überhaupt berechnet werden sollen. Außerdem können Ankerpunkte der apikalen und basalen Teilung angezeigt werden (*Show cutting lines; Show cutting fixed points*) und die entsprechenden Anteile farblich hervorgehoben werden (*Multicolor longitudinals*). Auch die Berechnungsmethoden (*Variable/Fixed/Both*) lassen sich auswählen. In der Zeile *Circumferentials* lassen sich die Anzahl der berechneten zirkumferenziellen Segmente festlegen (in dieser Arbeit per Definition immer vier), sowie die Anzeige der Ankerpunkte auf der Meshkante. Die Berechnungsmethoden lassen sich unter dem Punkt *Cutting plane directions* wählen (*Tilted/Constant/Both*). Unter dem Punkt *Other options* werden verschiedene Anzeige- und Speichermöglichkeiten eingestellt. Diese umfassen die Anzeige von Grundlinien zur Winkelberechnung der longitudinalen Strains, die Speicherung von bestimmten Fehlermeldungen, sowie den Export eines Diagramms, indem die Längen der Strain-Vektoren pro Frame visualisiert sind.

```

Directory batch mode (X/-)      -
Autostart (X/-)                -

Number/name of header file     mesh
###                            Must not contain the "_header" suffix

Path to header file/batch directory C:\Users\
###                            Path needs to end with (back-)slash!

System slash                    /

### Longitudinals (X/-)

Compute tricuspid free wall    -
Compute tricuspid septal wall  -
Compute pulmonary septal wall  -
Compute pulmonary free wall    -
Show cutting lines             -
Show cutting fixed points      -
Multicolor longitudinals      -
Longitudinal angle (Variable/Fixed/Both) Variable

### Circumferentials

Number of circumferential segments (1-5) 0
Show anchor points on the edge (X/-)      -
Cutting plane directions (Tilted/Constant/Both) Both

### Other options (X/-)
-Draw zero angle lines                -
Save apex based segment selection errors -
Save chart image                      -

```

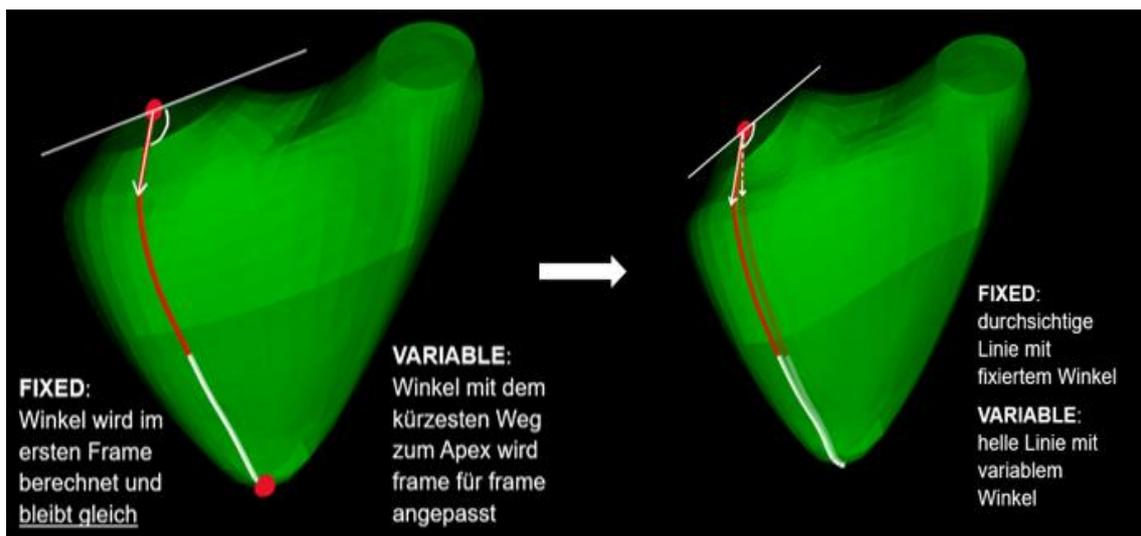
**Konfigurationsdatei, Abb. 11:** Konfigurationsmöglichkeiten der RV-Strain-Software mittels abgebildeter Konfigurations-Datei. Diese steuert die Ausgabe und Berechnung der Strains der RV-Strain-Software. „X“ bezeichnet eine Aktivierung der Funktion, „-“ eine Deaktivierung.

### 2.3.6.3 Validierung

Die Software wurde an anonymisierten Mesh-Datensätzen aus der internen Echokardiographie-Datenbank auf Funktionalität getestet. In diesem Prozess wurde darauf geachtet, die Software an RV-Datensätzen zu testen, die sich hinsichtlich ihrer Geometrie, Dynamik und Größe deutlich unterscheiden. Für die

Analyse der Strains wurden sowohl für die longitudinalen Strains als auch für die zirkumferenziellen Strains zwei verschiedene Berechnungsmethoden entwickelt.

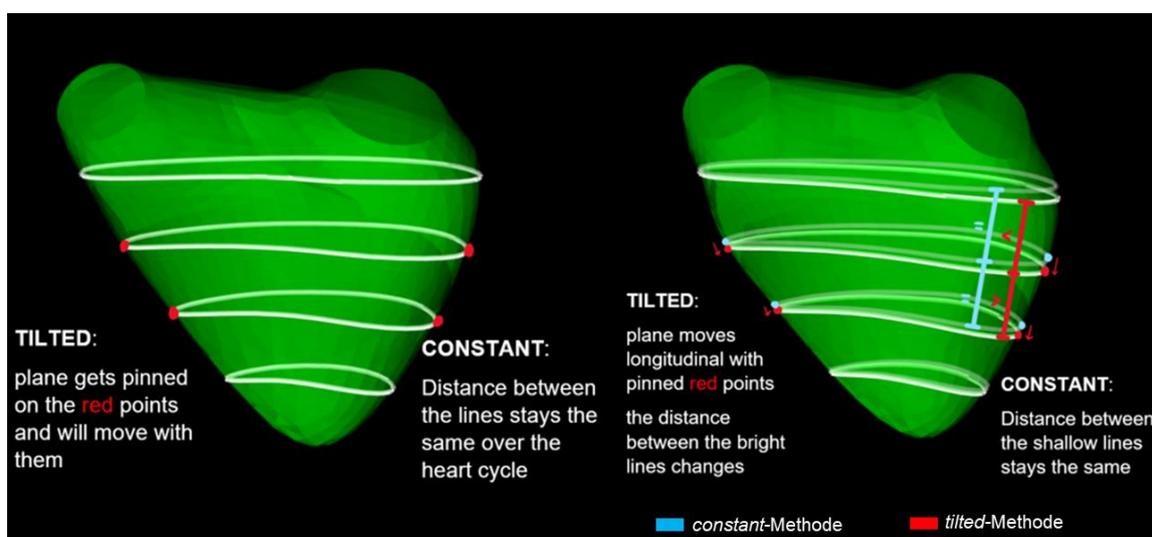
Die **longitudinalen** Strains können mit der *fixed*-Methode und der *variable*-Methode kalkuliert werden. Bei beiden Methoden wird im ersten Frame die kürzeste Strecke vom Ausgangspunkt zum Apex berechnet. Dabei wird ein Winkel am Ausgangspunkt kalkuliert, der die Strecke mit dem kürzesten Abstand zum Apex definiert (s. 2.3.6.1). Bei der *fixed*-Berechnung wird dieser Winkel den ganzen Herzzyklus über beibehalten und wird nicht mehr angepasst (transparente Linie, Abbildung 12). Bei der *variable*-Berechnung wird dieser Winkel in jedem Frame angepasst und verändert, um jeweils die kürzeste Strecke zum Apex im Verlauf des Herzzyklus zu erhalten (helle farbige Linie in Abbildung 12).



**Berechnungsmethoden der longitudinalen Strains, Abb. 12:** Links zu sehen ist das enddiastolische Frame, indem die Winkel bei der *fixed*-Berechnung kalkuliert und festgesetzt werden. Bei der *variable*-Berechnungsmethode werden diese für jedes Frame neu errechnet und die Strecke verschiebt sich dementsprechend. In der rechten Bildhälfte ist das systolische Frame abgebildet, das die entstandene Abweichung zwischen den beiden Methoden verdeutlicht.

Die **zirkumferenziellen** Strains können sowohl mit einer sog. *tilted*- als auch einer *constant*-Berechnungsmethode ermittelt werden. Bei der *constant*-Berechnung bleibt der Abstand zwischen den vier Strains über den Herzzyklus hinweg konstant. Bei der *tilted*-Berechnung wird die Ebene des jeweiligen zirkumferenziellen Strains an Ankerpunkte auf den anterioren und posterioren Meshkanten gepinnt, die im Frame 0 in genau dieser Ebene liegen. Verschieben

sich diese Punkte im Verlauf des Herzzyklus in der longitudinalen Richtung, dann verschiebt sich die Ebene gleichermaßen. So kann ein unregelmäßiger Abstand zwischen den zirkumferenziellen Konturen entstehen, da sich diese im Verlauf des Herzzyklus gegeneinander verkippen (z.B. wenn sich der Punkt auf der anterioren Meshkante weiter nach apikal bewegt, als der Punkt auf der pulmonalen Meshkante). In Abbildung 13 wird schematisch gezeigt, wie sich mit Bewegung der Ankerpunkte die Abstände zwischen den Strains unterschiedlich entwickeln.



**Berechnungsmethoden der zirkumferenziellen Strains, Abb. 13:** Darstellung der Berechnungsmethoden für die zirkumferenziellen Strains mittels RV-Strain-Software. Links zu sehen ist das enddiastolische Frame, in dem die Konturen bei der *tilted*-Berechnung an die roten Ankerpunkte gepinnt werden. Rechts ist ein mittelsystolisches Frame und der daraus resultierende Unterschied der Berechnungsmethoden zu sehen. Durchsichtige Linien im rechten Bild sind mit der *constant*-Methode berechnet worden, der gleichbleibende Abstand ist türkis dargestellt. Die *tilted*-Strains sind in kräftigem Weiß dargestellt und der sich ändernde Abstand durch rote Linien deutlich gemacht.

Der Vergleich der jeweiligen Methoden wurde visuell und statistisch durchgeführt. Diese Analysen wurden an einem Kollektiv aus 44 Patienten, die sich einer minimal invasiven perkutanen Mitralklappen-Operation unterzogen haben, und an 22 Patienten, die mit einer herkömmlichen offenen Mitralklappen-Operationstechnik operiert wurden, durchgeführt. Die 3D-TEE-Bilder wurden sowohl prä- als auch postoperativ erhoben, sodass pro Patient jeweils zwei Meshes verfügbar waren. Insgesamt wurde die Validierung somit an 132 Meshes durchgeführt. Bei der visuellen Betrachtung wurde der Strain-Verlauf von erfahrenen Untersuchern Frame für Frame bewertet und auf Unregelmäßigkeiten

überprüft. Dazu zählen unphysiologische Verläufe, wie bspw. mögliche „Knicke“ oder „Sprünge“ auf dem Mesh. Außerdem wurde beurteilt, wie gut die Strains die Verkürzung des enddiastolisch definierten Bereichs abbilden und ob sie sich im Verlauf des Herzzyklus in andere Areale verschieben. Neben den genannten Kriterien wurde auch die Robustheit und Fehleranfälligkeit der verschiedenen Methoden verglichen (nicht oder fehlerhaft durchgeführte Analysen durch die RV-Strain-Software), sodass am Ende im großen Kollektiv eine möglichst robuste Analyse durchführbar ist.

### *2.3.7 Import der Mesh-Datensätze*

Die Meshes werden im *ucd*-Format (Unstructured Cell Data) abgespeichert. Dieses Format ermöglicht eine Speicherung der generierten Mesh-Modelle, indem diese in Zellen aufgeteilt werden, die wiederum die einzelnen Datenpunkte enthalten. Jedes Frame erhält dabei eine eigene *ucd*-Datei mit dem Namen „mesh\_xx.ucd“. Jedes Mesh wird in einem eigenen Ordner mit dem Pseudonym des jeweiligen Patienten abgespeichert. Zu den *ucd*-Dateien wird noch ein sogenannter „meshheader“ als Textdatei abgespeichert. Dieser gibt Auskunft über die Anzahl der Frames, Dauer der Systole und Diastole, sowie die zugeordneten Zeitpunkte der einzelnen Frames. Die Ordnerstruktur ermöglicht es der RV-Strain-Software auf die Meshes zuzugreifen und diese zu analysieren. Im Batch-Modus werden alle Meshes eines Ordners analysiert, beginnend mit dem ersten ausgewählten Mesh.

### *2.3.8 Parameter-Ausgabe*

Die Software erstellt nach Berechnung der Parameter eine Analysedatei (einfache Textdatei) mit Pseudonym-ID und den errechneten Ergebnissen (Abbildung 14). Es werden die Längen der definierten Strecken Frame für Frame angegeben, zusammen mit einer maximalen und minimalen Länge, aus der sich dann der jeweilige Strain berechnet. Zudem werden die Volumina und die berechneten Winkel der longitudinalen Strains dargestellt. Bei Auftreten von Fehlern werden diese in den Fehlermeldungen ausgegeben, zusammen mit der Anzahl der fehlerhaften Strains. Läuft die Software im Batch-Modus, wird zusätzlich zu den einzelnen Analysedateien eine Batch-Datei erstellt. Dort sind

alle IDs der analysierten Patienten zusammen mit den jeweiligen regionalen Strains aufgelistet. Sollten fehlerhafte Frames auftreten, werden diese in einer eigenen Spalte angezeigt. Nicht kalkulierte Strains resultieren in leeren Werten. Mithilfe von Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA) werden die verschiedenen globalen Strains (RV-GLS, RV-GCS) per Mittelwertbildung der regionalen Peak-Strains errechnet.

\*A-012\_analysis.txt - Editor

Angabe der long. Winkel      Longitudinale Strains      Zirkumferenzielle Strains

FrameNo	Time	Volume	ALFT	ALST	ALSP	ALFP	LFTAF	LFTBF	LFTF	LSTAF	LSTBF	LSTF	LSPAF	LSPBF	LSPF	LFPAF	LFPBF	LFPF	CUBT	CLBT	CUAT	CLAT
0	0.0	147.6	104.6	294.3	276.5	45.0	48.8	48.8	97.7	44.6	44.6	89.2	39.5	39.5	79.1	48.2	48.2	96.4	214.2	206.8	170.3	112.7
1	36.1	149.7	104.6	294.3	276.5	45.0	49.6	49.1	98.7	43.8	45.1	88.9	39.3	39.6	78.9	48.3	48.0	96.3	215.9	208.1	171.0	111.7
2	72.1	151.4	104.6	294.3	276.5	45.0	49.9	49.6	99.5	43.7	45.0	88.7	39.4	39.6	79.0	48.5	47.9	96.4	217.4	209.6	172.3	112.5
3	108.2	152.5	104.6	294.3	276.5	45.0	49.8	50.7	100.5	43.5	45.1	88.6	39.5	39.8	79.3	49.0	47.8	96.7	218.7	211.5	173.9	113.4
4	144.3	153.6	104.6	294.3	276.5	45.0	50.5	50.2	100.7	43.5	45.3	88.8	39.5	40.0	79.5	49.0	47.9	96.9	219.6	211.8	173.8	113.0
5	180.4	153.0	104.6	294.3	276.5	45.0	51.5	48.7	100.3	43.9	46.2	90.1	39.5	40.0	79.5	49.2	47.8	96.9	218.8	208.3	170.6	110.0
6	216.4	149.1	104.6	294.3	276.5	45.0	51.2	48.3	99.5	44.0	45.7	89.7	39.3	39.8	79.0	48.7	47.6	96.3	214.9	205.9	168.6	109.0
7	252.5	142.8	104.6	294.3	276.5	45.0	49.5	48.0	97.5	44.5	45.1	89.6	39.1	39.7	78.8	47.7	48.2	95.8	210.9	201.6	165.1	107.7
8	288.6	138.4	104.6	294.3	276.5	45.0	48.5	48.1	96.6	44.5	44.6	89.0	38.8	39.4	78.2	47.0	48.2	95.2	208.8	198.1	163.0	106.9
9	324.6	136.4	104.6	294.3	276.5	45.0	48.3	48.0	96.3	44.2	44.3	88.5	38.4	39.2	77.6	46.5	48.1	94.7	207.7	197.5	161.5	105.8
10	360.7	135.6	104.6	294.3	276.5	45.0	48.6	48.0	96.6	43.9	44.2	88.1	38.1	39.1	77.2	46.3	48.1	94.4	207.5	196.9	160.8	104.8
11	396.8	135.6	104.6	294.3	276.5	45.0	48.9	48.2	97.1	43.6	44.2	87.8	37.9	39.1	77.0	46.2	48.0	94.2	207.7	196.8	160.6	104.3
12	432.9	135.2	104.6	294.3	276.5	45.0	48.9	48.3	97.2	43.6	44.1	87.7	37.8	39.1	76.9	46.1	48.0	94.1	207.7	196.6	160.4	104.3
13	468.9	134.9	104.6	294.3	276.5	45.0	48.4	48.5	96.9	43.6	44.0	87.6	37.9	39.1	77.0	46.0	48.0	94.0	207.8	196.7	160.6	104.8
14	505.0	134.0	104.6	294.3	276.5	45.0	47.6	48.4	96.0	43.6	43.5	87.1	37.9	38.7	76.7	45.6	48.0	93.6	207.4	196.6	160.6	105.5
15	541.1	132.6	104.6	294.3	276.5	45.0	46.5	48.5	95.0	43.8	43.2	87.0	38.1	38.8	76.9	45.5	48.3	93.8	207.4	197.1	161.1	106.6
16	577.2	135.1	104.6	294.3	276.5	45.0	46.1	48.6	94.7	44.0	43.5	87.6	38.5	39.1	77.6	46.0	48.4	94.4	208.6	199.3	163.4	108.8
17	613.2	139.0	104.6	294.3	276.5	45.0	46.6	48.8	95.4	44.5	44.1	88.7	39.1	39.6	78.7	46.8	48.5	95.3	210.5	202.5	166.4	111.5
18	649.3	142.7	104.6	294.3	276.5	45.0	47.6	48.9	96.5	44.6	44.7	89.3	39.4	39.9	79.3	47.7	48.5	96.1	212.1	204.7	168.2	112.0
19	685.4	145.3	104.6	294.3	276.5	45.0	48.2	48.9	97.1	44.4	44.9	89.3	39.5	39.8	79.3	48.0	48.3	96.3	213.2	205.7	169.2	111.9
20	721.4	146.4	104.6	294.3	276.5	45.0	48.8	48.5	97.3	44.3	44.8	89.1	39.4	39.4	78.8	47.9	48.1	96.0	213.3	205.5	169.0	111.0
21	757.5	146.6	104.6	294.3	276.5	45.0	48.8	48.4	97.3	44.2	44.8	89.1	39.3	39.3	78.6	47.9	48.0	95.9	213.2	205.4	168.9	110.8
22	793.6	145.9	104.6	294.3	276.5	45.0	49.0	48.6	97.6	44.2	44.8	88.9	39.3	39.3	78.6	47.9	48.0	95.8	213.6	205.6	169.1	110.9
23	829.7	147.2	104.6	294.3	276.5	45.0	49.0	48.6	97.6	44.2	44.8	89.0	39.3	39.3	78.6	47.9	48.0	95.8	213.6	205.7	169.1	111.0
24	865.7	147.4	104.6	294.3	276.5	45.0	49.0	48.6	97.7	44.2	44.9	89.0	39.3	39.3	78.6	47.9	47.9	95.8	213.7	205.8	169.2	111.1
25	901.8	147.4	104.6	294.3	276.5	45.0	49.1	48.7	97.7	44.1	44.8	89.0	39.3	39.2	78.6	47.9	47.9	95.8	213.8	205.8	169.2	111.1
26	937.9	147.1	104.6	294.3	276.5	45.0	48.9	48.7	97.7	44.2	44.8	89.0	39.3	39.3	78.6	47.9	48.0	95.8	213.8	205.8	169.3	111.3
27	973.9	147.0	104.6	294.3	276.5	45.0	48.9	48.7	97.5	44.3	44.8	89.1	39.4	39.3	78.7	47.9	48.0	95.9	213.6	205.8	169.2	111.3
28	1010.0	148.8	104.6	294.3	276.5	45.0	49.4	48.5	97.9	44.3	45.2	89.5	39.5	39.5	79.0	48.3	47.9	96.2	214.5	206.7	170.0	111.5
29	1046.1	151.7	104.6	294.3	276.5	45.0	50.4	48.5	98.9	44.0	45.8	89.8	39.5	39.8	79.3	48.9	47.9	96.8	215.9	208.1	170.9	111.0
min:		132.6	104.6	294.3	276.5	45.0	46.1	48.0	94.7	43.5	43.2	87.0	37.8	38.7	76.7	45.5	47.6	93.6	207.4	196.6	160.4	104.3
max:		153.6	104.6	294.3	276.5	45.0	51.5	50.7	100.7	44.6	46.2	90.1	39.5	40.0	79.5	49.2	48.5	96.9	219.6	211.8	173.9	113.4
strain (%/a°):		-13.7	0.0	0.0	0.0	0.0	-10.5	-5.4	-5.9	-2.5	-6.5	-3.4	-4.3	-3.2	-3.6	-7.4	-1.8	-3.5	-5.6	-7.2	-7.8	-8.0

Error messages:

Ausgabe der Strain werte

Minimale und Maximale Länge der Strains

Anzeige von möglichen Fehlern

**Analysedatei, Abb. 14:** Übersicht über eine Ausgabedatei der RV-Strain-Software nach Analyse eines Meshes. Von links nach rechts werden die Frames, Zeitpunkte der Frames, errechnete Volumina, die Winkel für die longitudinalen Strains und dann im Folgenden die momentane Länge der jeweiligen Strain-Kontur aufgeführt. In den unteren Zeilen wird aus den minimalen („min“) und maximalen Werten („max“) der jeweilige Strain errechnet, dieser wird in der untersten Zeile angezeigt („strain“).

### 2.3.9 Reproduzierbarkeitsanalyse

Für die Reproduzierbarkeitsanalyse wurden Tests zur Intraobserver- und Interobserver-Reliabilität an 30 zufällig ausgewählten 3D-TEE-Datensätzen des final selektierten Patientenkollektivs durchgeführt. Für die Analyse der Intraobserver-Reliabilität wurden aus diesen Datensätzen mit einem zeitlichen Abstand von mindestens vier Wochen durch denselben Untersucher erneut Meshes erstellt und auch diese mit der RV-Strain-Software analysiert. Zusätzlich wurden von einem anderen Untersucher Meshes dieser Datensätze erstellt und in die RV-Strain-Software geladen, um die Interobserver-Reliabilität der Methode zu quantifizieren.

## 2.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte nach vorheriger Beratung durch Dr. You-Shan Feng aus dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen. Die graphische Darstellung von Ergebnissen erfolgt in dieser Arbeit mittels Violin-Plot-Diagrammen. Darin sind neben der Verteilung der einzelnen Datenpunkte der Median und die 25./75. Perzentile angegeben.

Die Datensätze wurden mit dem D'Agostino-Pearson-Test auf das Vorliegen einer Normalverteilung überprüft. Im Falle einer Normalverteilung wurden die Stichproben mit Mittelwert und Standardabweichung beschrieben. Lag keine Normalverteilung vor, sind Median und die 25./75. Perzentile angegeben. Zur Analyse von Unterschieden zwischen verschiedenen Patientengruppen, wurden die verschiedenen Parameter mittels ungepaartem t-Test mit Welch-Korrektur (normalverteilt), Mann-Whitney-U-Test (nicht normalverteilt) oder mit einem Chi-Quadrat-Test (Proportionen) analysiert. Das Signifikanzniveau wurde mit  $\alpha = 0,05$  definiert.

Der primäre und sekundäre Endpunkt wurde wie in 2.2.4 beschrieben definiert. Patienten, die weniger als 48h nach dem operativen Eingriff verstarben, wurden von den Berechnungen zum sekundären Endpunkt ausgeschlossen. Zur Berechnung der Assoziation der einzelnen Parameter mit dem Endpunkt wurde eine binäre univariable logistische Regressionsanalyse für die entsprechenden Parameter durchgeführt. Die Ergebnisse der Regressionsanalysen wurden mit Odds Ratio (OR) und 95%- Konfidenzintervallen (KI) angegeben. Parameter, die in der univariablen Regressionsanalyse signifikant mit dem Endpunkt assoziiert waren, wurden vor dem Einschluss in ein multivariablen Regressionsmodell auf mögliche Kollinearität untersucht. Kollinearität lag vor beim Vorliegen von mind. einem der folgenden Kriterien: Pearson-Korrelationskoeffizient  $r < 0,5$ , *Variance Inflation Factor*  $< 1,5$  oder eine signifikante Assoziation ( $p < 0,05$ ) in einer bivariablen logistischen Regression für den jeweiligen Endpunkt. Zur Berechnung des *Variance Inflation Factor* wurden bivariable lineare Regressionsmodelle verwendet. Beim Vorliegen von Kollinearität zwischen zwei oder mehreren Parametern wurde derjenige mit dem kleinsten p-Wert in der univariablen

logistischen Regressionsanalyse in das multivariable Modell eingeschlossen. Die Anzahl der Parameter für die Erstellung eines multivariablen logistischen Regressionsmodells wurde auf maximal eine Variable pro zehn Endpunktereignisse begrenzt. Chi-Quadrat-Werte von mehreren logistischen Regressionsmodellen wurden mit dem Omnibus-Test verglichen.

Die Übereinstimmung der verschiedenen Messreihen eines Parameters im Rahmen der Analyse der Intraobserver- bzw. Interobserver-Reliabilität wurden mithilfe von Pearson-Korrelationskoeffizienten und Variationskoeffizienten überprüft. Zudem wurden die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (IKK) berechnet (*SPSS: two-way random, absolute agreement, average measure*) und mit deren 95%-Konfidenzintervall angegeben. Mithilfe von Bland-Altman-Analysen wurden die mittleren Abweichungen zwischen den Messungen (Bias) und deren 95%-Limits of Agreement (LOA) kalkuliert, die Ergebnisse zudem in einem Bland-Altman-Diagramm visualisiert.

Als Statistikprogramme für die Auswertung der Daten und Darstellung der Ergebnisse wurden Prism (GraphPad Software, San Diego, CA, USA), SPSS (IBM Corp., Armonk, NY, USA), Excel (Microsoft, Redmond, USA) und MedCalc (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgien) verwendet.

### 3 Ergebnisse

Die im Ergebnisteil dargestellten Daten wurden im Rahmen meines Dissertationsprojektes teilweise von Keller et al. im Jahr 2021 im Journal of the American Society of Echocardiography veröffentlicht (Keller et al., 2021).

#### 3.1 Software-Validierung

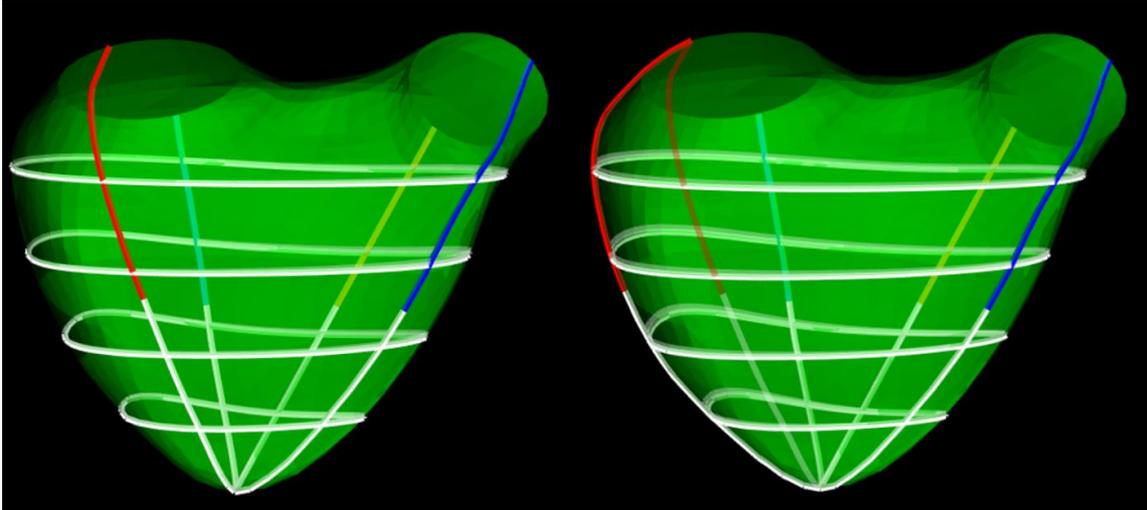
##### 3.1.1 Strain-Analyse

Die Strain-Berechnung ließ sich im Rahmen der Software-Validierung am Validierungskollektiv in 119 aus 132 Meshes technisch durchführen (90,2%). Bei zwei Meshes (1,5%) konnte der Datensatz nicht geöffnet werden. Bei 25 Meshes (18,9%) konnten nicht alle Strains berechnet werden. Nach einer erneuten Mesh-Erstellung und Analyse dieser 132 Meshes war es bei elf Meshes (8,3%) erneut nicht möglich alle Strains korrekt zu kalkulieren. Da eine wiederholte Mesh-Erstellung das Ergebnis verzerren könnte, wurde auf die erneute Erstellung der Meshes verzichtet. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Fehleranfälligkeit zwischen longitudinalem Tracking mit der *fixed*-Methode und der *variable*-Methode (4,5% vs. 3,8%,  $p = 0,98$ ). Auch die zirkumferenzielle *constant*-Tracking-Methode und *tilted*-Tracking-Methode zeigten keine unterschiedlichen Fehlerquoten (1,5% vs. 3,0%,  $p = 0,55$ ).

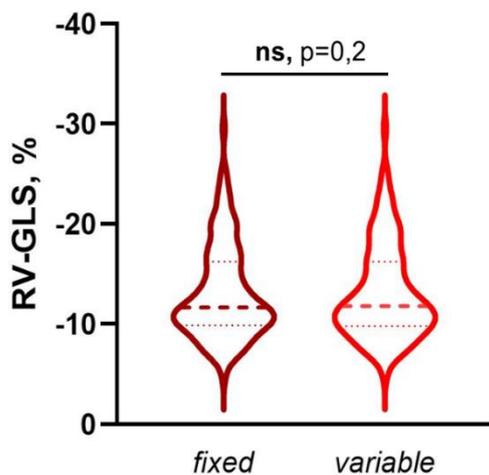
##### 3.1.2 Vergleich der longitudinalen *fixed*-Strain und *variable*-Strain-Berechnung

Im visuellen Vergleich der Berechnungsmethoden zeigte sich bei der *variable*-Berechnungsmethode der longitudinalen Strains regelmäßig ein unphysiologisches „Springen“ des Strains auf dem Myokard. Dies resultiert aus der Entstehung eines kürzeren Weges vom Ankerpunkt zum Apex zwischen zwei Frames im erlaubten Winkelbereich. So verschiebt sich der Strain auf diesen kürzeren Weg und dann gegebenenfalls im nächsten Frame direkt wieder zurück. Dieses Phänomen trat bei der *variable*-Methode in 9% der Fälle auf (12/119). In 92% der Fälle war der LFT betroffen (11/12), der LFP zeigte lediglich in einem Fall einen Sprung auf die Meshkante (1/12). Die Berechnung der septalen Strains mit der *variable*-Methode war ohne visuell beobachtete Probleme möglich. In Abbildung 15 ist das Springen des LFT anhand eines Beispiels visualisiert. Bei der *fixed*-Methode konnte dagegen in keinem der Fälle ein Springen des Strains

nachgewiesen werden. Ein signifikanter Unterschied der Werte des RV-GLS zwischen den verschiedenen Berechnungsmethoden besteht nicht (*fixed*:  $-13,1\% \pm 4,7\%$ ; *variable*:  $-13,1\% \pm 4,7\%$ ;  $p = 0,2$ ; Abbildung 16).



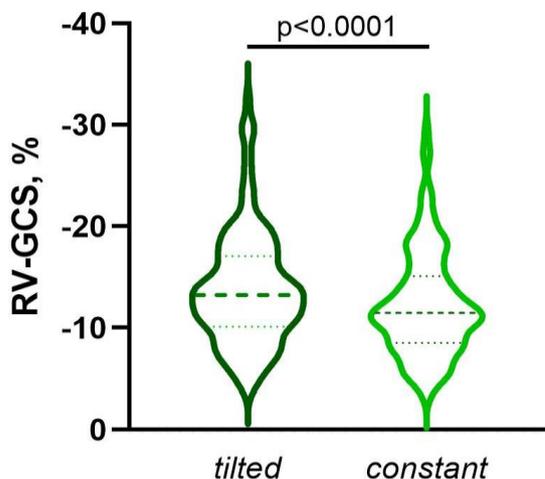
**Sprünge der longitudinalen Strains, Abb. 15:** Der dunkelrote variable LFT Strain (LFT = longitudinal trikuspidal free-wall strain) springt in diesem Herzzyklus innerhalb eines Frames von seinem ursprünglichen Verlauf auf die „Meshkante“ und im nächsten Frame dann wieder zum ursprünglichen Verlauf zurück (nicht abgebildet). Der fixierte LFT Strain (darker-rot) verändert seine Position dagegen nicht.



**Statistischer Vergleich der Berechnungsmethoden, Abb. 16:** Vergleich der RV-GLS-Werte zwischen der *fixed*- und *variable*-Methode. Die Violin-Plots sind jeweils mit Median (dicke gepunktete Linie) und 25./75. Perzentile (dünne gepunktete Linien) dargestellt. Die RV-GLS-Werte unterscheiden sich im gepaartem Student's t-Test nicht signifikant.

### 3.1.3 Vergleich der zirkumferenziellen *constant*- und *tilted*-Strain-Berechnung

Im Gegensatz zu den longitudinalen Strains ergaben sich aus den zwei verschiedenen Berechnungsmethoden der zirkumferenziellen Strains signifikante unterschiedliche globale RV-GCS Werte. Die mit der *constant*-Methode berechneten zirkumferenziellen Strains waren signifikant niedriger als die mit der *tilted*-Methode berechneten Strains (*constant*:  $12,3\% \pm 5,1\%$ ; *tilted*:  $-13,8\% \pm 5,6\%$ ;  $p < 0,0001$ , Abbildung 17). Im apikalen Bereich waren die Unterschiede deutlicher (mittlere Differenz:  $1,7\% \pm 3,7\%$ ), als im basalen Bereich des RV (mittlere Differenz:  $1,2\% \pm 1,7\%$ ).



**Statistischer Vergleich der Berechnungsmethoden, Abb. 17:** Vergleich der RV-GCS-Werte zwischen der *tilted*- und *constant*-Methode. Die Violin-Plots sind jeweils mit Median (dicke gepunktete Linie) und 25./75. Perzentile (dünne gepunktete Linien) dargestellt. Die RV-GCS-Werte unterscheiden sich im gepaarten Student's t-Test signifikant mit  $p < 0,0001$ .

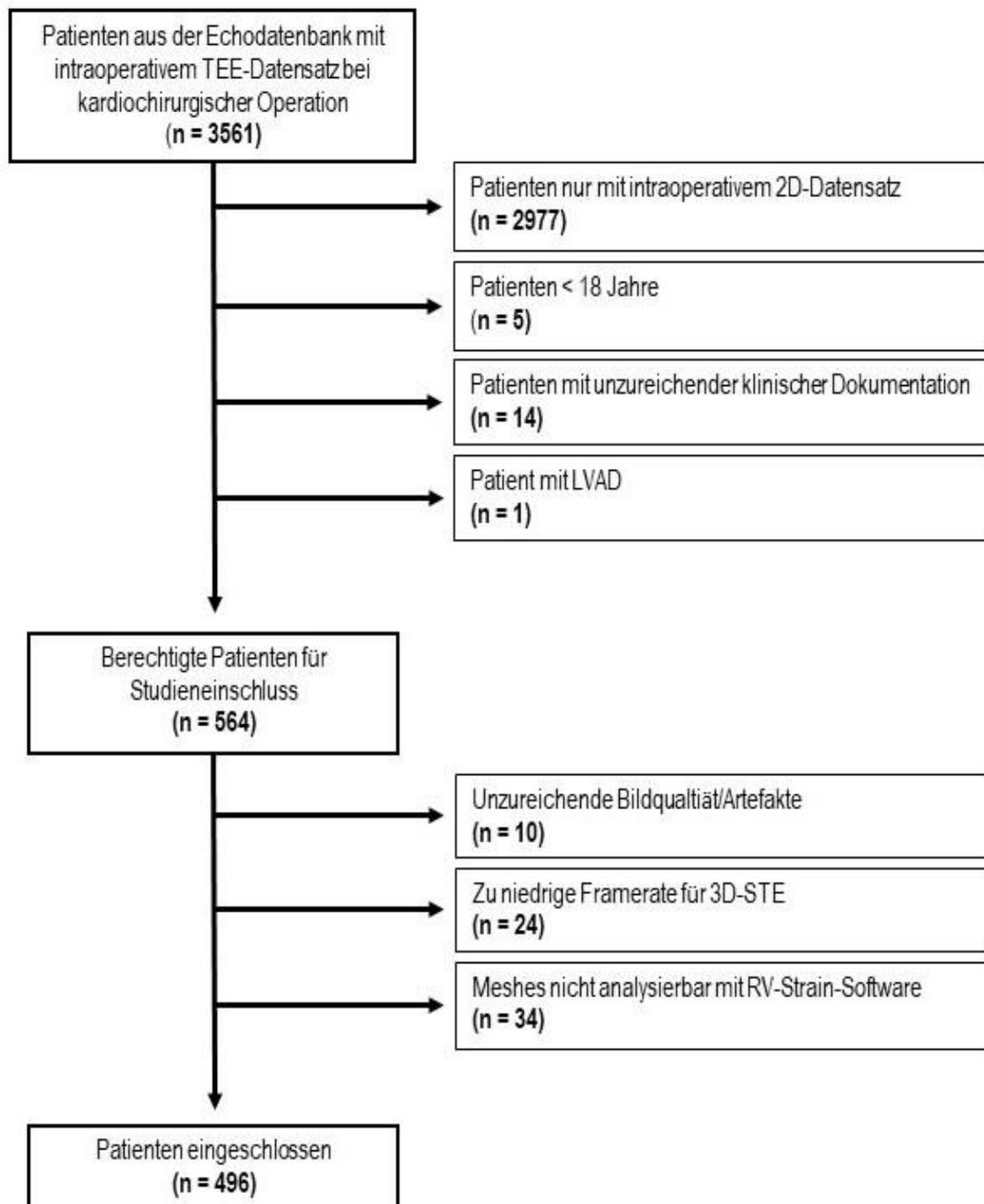
Die visuelle Analyse durch erfahrene Untersucher ergab ein besseres Tracking der zirkumferenziellen Konturen durch die *tilted*-Methode. Bei der *constant*-Methode kam es – in Ansätzen mit dem Problem des out-of-plane movement bei der 2D-Echokardiographie vergleichbar – zu einem Herausbewegen der enddiastolisch definierten Mesh-Anteile aus der Messebene. Durch das Anheften der zirkumferenziellen Strains an Ankerpunkte passt sich die Messebene an mögliche ungleiche longitudinale Bewegungsmuster an. Dies ergab ein in der visuellen Analyse sichtlich physiologischeres Tracking der zirkumferenziellen Funktion durch die *tilted*-Tracking-Methode.

## **3.2 Patientenkollektiv**

### *3.2.1 Basischarakteristika*

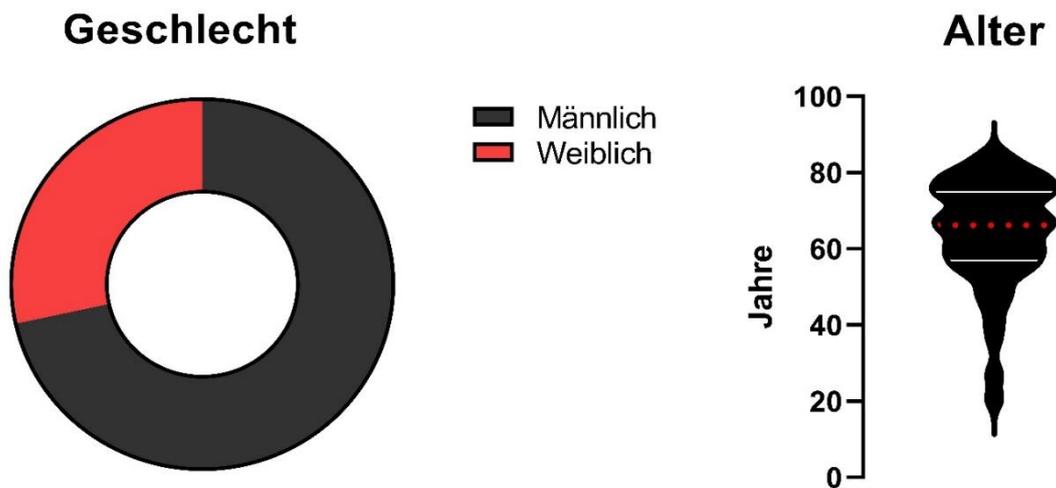
Im Studienzeitraum zwischen November 2013 und Oktober 2018 wurden 3561 Patientendatensätze in die Echokardiographie-Datenbank des Universitätsklinikums Tübingen gespeichert. Gemäß den Einschlusskriterien (s. Abschnitt 2.1.1) konnten hiervon 564 geeignete Patienten retrospektiv identifiziert werden (Abbildung 18).

Entsprechend der unter 2.1.2 definierten Ausschlusskriterien blieben letztendlich 496 Patienten im finalen Studienkollektiv eingeschlossen, von denen 355 männlich (72%) und 141 weiblich (28%) waren (Abbildung 19). Das Durchschnittsalter lag bei  $64 \pm 14$  Jahren (Abbildung 19).



**Flussdiagramm zur Auswahl der Patienten, Abb. 18:** Flussdiagramm mit Übersicht zur Auswahl der Patienten für den Studieneinschluss. Von 3561 initial gescreenten Patienten waren 564 zur Studieneinschluss berechtigt. Durch unzureichende Bildqualität, niedrige Framerate und Probleme bei der Analyse wurden 68 Patienten ausgeschlossen. Dies führte zu 496 eingeschlossenen Patienten.

TEE = transösophageale Echokardiographie, LVAD = left ventricular assist device, 3D-STE = dreidimensionale Speckle-Tracking-Echokardiographie



**Geschlechter- und Altersverteilung des Kollektivs, Abb. 19:** Im Tortendiagramm in der linken Bildhälfte ist die Geschlechterverteilung des Kollektivs dargestellt. In der rechten Hälfte ist die Altersverteilung in einem Violin-Plot-Diagramm mit Median und 25./75. Perzentile dargestellt.

### 3.2.2 Klinische Daten

Die in Tabelle 7 dargestellten Daten zeigen die klinischen Charakteristika des Kollektivs. Patienten, die den primären Endpunkt erreichten (primärer Endpunkt = 1), sind den Patienten, die ohne va-ECMO überlebten (primärer Endpunkt = 0), gegenübergestellt. Der BMI, der präoperative mittlere Blutdruck, das Alter oder das Geschlecht wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Die Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, hatten zum Zeitpunkt der Operation höhere Laktatwerte und einen niedrigeren Hämatokrit, gleichzeitig lag eine schlechtere Nierenfunktion vor (eGFR). Der aus verschiedenen klinischen Parametern gebildete EuroSCORE II fiel bei den Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, deutlich höher aus. Beachtlich ist, dass 41% dieser Patienten signifikante TI aufwiesen, wohingegen nur 13% der Überlebenden betroffen waren. Die Häufigkeit einer pulmonalarteriellen Hypertonie hingegen war zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich.

### Klinische Charakteristika, Tab. 7

Die Aufteilung erfolgt in Patienten, die den primären Endpunkt erreichten (primärer Endpunkt = 1) und Patienten, die den primären Endpunkt nicht erreichten (primärer Endpunkt = 0). Je nach Verteilung der Werte erfolgen die Angaben mit Mittelwert und Standardabweichung bei Normalverteilung und sonst mit Median und 25./75. Perzentile. Die p-Werte wurden je nach Parameter mit einem ungepaarten t-Test, einem Mann-Whitney-U-Test oder dem Chi-Quadrat-Test berechnet. BMI = Body-Mass-Index; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MAP = mittlerer arterieller Druck; NYHA = New York Heart Association

	Alle Patienten (n = 496)	Primärer Endpunkt = 1 (n = 37)	Primärer Endpunkt = 0 (n = 459)	p-Wert
Alter, Jahre	64 ± 14	67 ± 13	64 ± 14	0,24
Männliches Geschlecht, n (%)	355 (72)	27 (73)	328 (71)	0,95
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27 ± 5	29 ± 6	27 ± 5	0,13
eGFR, ml/min	83 (60 - 83)	66 (47 - 92)	83 (61 - 106)	0,02
Hämatokrit, %	37 ± 6	34 ± 7	37 ± 6	<0,001
Laktat, mmol/l	0,95 ± 0,57	1,30 ± 0,63	0,92 ± 0,56	<0,001
MAP präoperativ, mmHg	86 ± 19	84 ± 17	87 ± 19	0,37
Pulmonale Hypertonie, n (%)	87 (18)	10 (27)	77 (17)	0,19
Signifikante Trikuspidalklappen- insuffizienz, n (%)	76 (15)	15 (41)	61 (13)	<0,0001
EuroSCORE II, %	3,4 (1,5 – 7,9)	11,5 (5,9 – 20,3)	3,1 (1,4 – 6,6)	<0,001
<b>NYHA-Klasse, n (%)</b>				
NYHA I, n (%)	100 (20)	4 (11)	96 (21)	0,21
NYHA II, n (%)	138 (28)	7 (19)	131 (29)	0,27

<b>NYHA III, n (%)</b>	156 (31)	14 (38)	142 (31)	0,49
<b>NYHA IV, n (%)</b>	102 (21)	12 (32)	90 (20)	0,13

Daten zum operativen Eingriff (Art der Operation, Zeit an der HLM) sind in Tabelle 8 aufgeführt. Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, wurden im Vergleich signifikant häufiger dringlich oder notfallmäßig operiert. Die Zeit an der HLM war zwischen den beiden Gruppen jedoch nicht unterschiedlich. Die meisten durchgeführten Interventionen bestanden aus Kombinationseingriffen (n = 127, 26%). Dabei wurde in der Regel eine Herzklappe saniert und im gleichen Eingriff eine koronare Revaskularisation durchgeführt. Im untersuchten Kollektiv wurden bei 101 (20%) Patienten eine Mitralklappen-Operation durchgeführt und bei wiederum 115 (23%) Patienten eine Aortenklappen-Operation. Zehn (2%) Patienten wurden sowohl an der Aortenklappe als auch an der Mitralklappe operiert. Wurde nur eine oder eine kombinierte Klappenoperation am linken Herzen durchgeführt, dann wurden diese Patienten der Kategorie „linksseitige Klappenchirurgie“ (n = 118, 24%) zugeordnet. Die 153 (31%) Bypass-Operationen teilen sich in 64 (13%) Operationen mit HLM („koronararterielle Bypass-Operation“ und 89 (18%) ohne HLM („koronararterielle Bypass-Operation ohne HLM“) auf. Des Weiteren wurde bei 35 (7%) Patienten ein LVAD implantiert und 21 (4%) Patienten an der thorakalen Aorta operiert. Enthielt eine Operation keine der genannten Interventionen wurde sie der Kategorie „Andere“ (n = 42, 9%) zugeordnet. Beinhaltete der Eingriff eine Operation an der Trikuspidalklappe, dann wurden diese unter „isolierte oder kombinierte Trikuspidalklappen-Operation“ (n = 15, 3%) aufgeführt. Sowohl die Patienten mit einer Operation der Kategorie „Andere“ als auch mit einer Operation der Trikuspidalklappe wiesen ein signifikant höheres Risiko auf den Endpunkt zu erreichen.

### Daten zu Operation und intraoperativem Verlauf, Tab. 8

Die Aufteilung erfolgt in Patienten, die den primären Endpunkt erreichten (primärer Endpunkt = 1) und Patienten, die den primären Endpunkt nicht erreichten (primärer Endpunkt = 0). Je nach Verteilung der Werte erfolgen die Angaben mit Mittelwert und Standardabweichung bei Normalverteilung und sonst mit Median und 25./75. Perzentile. Die p-Werte wurden je nach Parameter mit ungepaartem t-Test, Mann-Whitney-U-Test oder Chi-Quadrat-Test berechnet. LVAD = left ventricular assist device; HLM = Herz-Lungen-Maschine

Art der Operation	Alle Patienten (n = 496)	Primärer Endpunkt = 1 (n = 37)	Primärer Endpunkt = 0 (n = 459)	p-Wert
Koronararterielle Bypass-Operation, n (%)	64 (13)	5 (14)	59 (13)	0,94
Koronararterielle Bypass-Operation ohne HLM, n (%)	89 (18)	3 (8)	86 (19)	0,15
Linksseitige Klappenchirurgie, n (%)	118 (24)	6 (16)	112 (24)	0,37
Operation der thorakalen Aorta, n (%)	21 (4)	1 (3)	20 (4)	0,89
Gemischte Operationen, n (%)	127 (26)	12 (32)	115 (25)	0,46
LVAD-Implantation, n (%)	35 (7)	3 (8)	32 (7)	0,92
Isolierte oder kombinierte Trikuspidalklappen-Operation, n (%)	15 (3)	5 (14)	10 (2)	<0,001
Andere, n (%)	42 (9)	7 (19)	35 (8)	<0,05
<b>Dringlichkeit der Operationen:</b>				
Elektiv, n (%)	370 (75)	17 (46)	353 (77)	<0,001
Dringliche bzw. Notfall-Indikation, n (%)	126 (25)	20 (54)	106 (23)	<0,001
Zeit an HLM, min	121 (93-157)	140 (105-174)	120 (93-156)	0,21

### 3.2.3 Echokardiographische Parameter

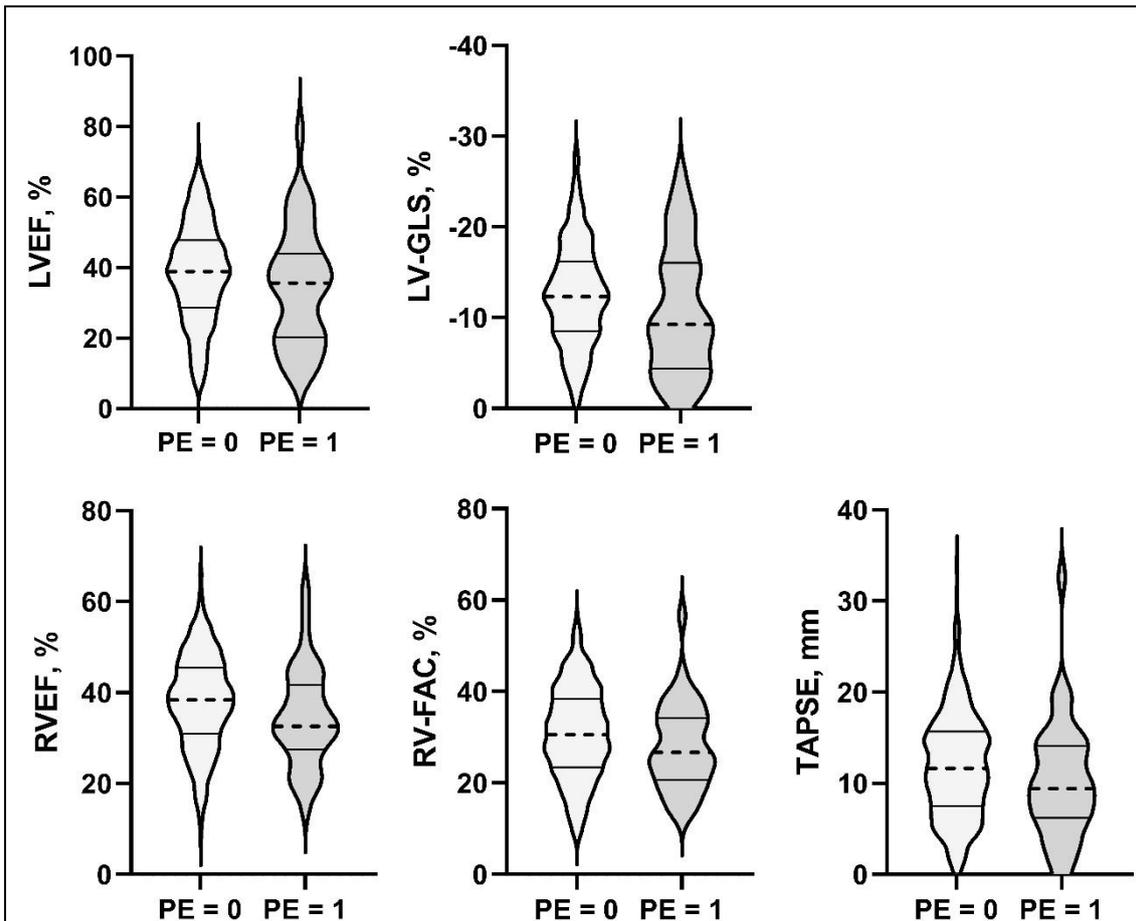
Die konventionell erhobenen echokardiographischen Parameter sind in Tabelle 9 dargestellt. Alle Parameter der LV-/RV-Volumina der Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, waren im Vergleich zu den Überlebenden nicht signifikant erhöht. Auch die echokardiographischen links- sowie rechtsventrikulären Funktionsparameter (LVEF, 2D-LV-GLS, RVEF, TAPSE, FAC) zeigten im Vergleich zu den Überlebenden keine Unterschiede mit statistischer Signifikanz. Die Ergebnisse der etablierten echokardiographischen Parameter der beiden Gruppen sind in Abbildung 20 als Violin-Plot-Diagramme dargestellt.

#### Echokardiographische Parameter, Tab. 9

Die Aufteilung erfolgt in Patienten, die den primären Endpunkt erreichten (primärer Endpunkt = 1) und Patienten, die den primären Endpunkt nicht erreichten (primärer Endpunkt = 0). Je nach Verteilung der Werte erfolgen die Angaben mit Mittelwert und Standardabweichung bei Normalverteilung und sonst mit Median und 25./75. Perzentile. Die p-Werte wurden je nach Parameter mit ungepaartem t-Test, Mann-Whitney-U-Test oder Chi-Quadrat-Test berechnet.

Parameter	Alle Patienten (n = 496)	Primärer Endpunkt = 1 (n = 37)	Primärer Endpunkt = 0 (n = 459)	p-Wert
LVEDV, ml	150 (118 - 205)	173 (132 - 242)	148 (117 - 202)	0,09
LVEDVI, ml/m <sup>2</sup>	78 (63 - 105)	84 (70 - 110)	76 (63 - 104)	0,15
LVESV, ml	91 (65 - 134)	108 (70 - 172)	90 (65 - 132)	0,10
LVESVI, ml/m <sup>2</sup>	46 (35 - 69)	54 (39 - 85)	46 (35 - 68)	0,12
LVEF, %	38 ± 14	35 ± 17	38 ± 14	0,15
LV-GLS, %	-12,3 ± 5,8	-10,7 ± 7,0	-12,5 ± 5,6	0,07
RVEDV, ml	142 (114 - 178)	156 (110 - 212)	141 (114 - 174)	0,19
RVEDVI, ml/m <sup>2</sup>	74 (61 - 90)	81 (59 - 95)	73 (61 - 89)	0,21
RVESV, ml	88 (67 - 117)	97 (74 - 139)	87 (66 - 114)	0,07
RVESVI, ml/m <sup>2</sup>	45 (35 - 59)	54 (38 - 65)	44 (35 - 59)	0,06

RVEF, %	38 ± 10	35 ± 11	38 ± 10	0,06
TAPSE, mm	12 ± 6	10 ± 6	12 ± 6	0,10
RV-FAC, %	31 ± 10	28 ± 9	31 ± 10	0,09



**Darstellung der Ergebnisse der etablierten Echoparameter, Abb. 20:** Darstellung der echokardiographischen Funktionsparameter der Patienten, die den primären Endpunkt nicht erreichten (PE = 0) und der Patienten, die den primären Endpunkt erreichten (PE = 1) mit Violin-Plot-Diagrammen. Dabei sind jeweils der Median (gestrichelte Linie) und die 25./75. Perzentilen (durchgezogene Linien) dargestellt.

### 3.3 3D-RV-Strain

#### 3.3.1 Regionale longitudinale RV-Strains

Die Ergebnisse der regionalen longitudinalen 3D-RV-Strains sind in Tabelle 10 aufgeführt. Durch die Segmentierung der Strains zeigt sich, dass es im Gesamtkollektiv fundamentale Unterschiede in der basalen und apikalen

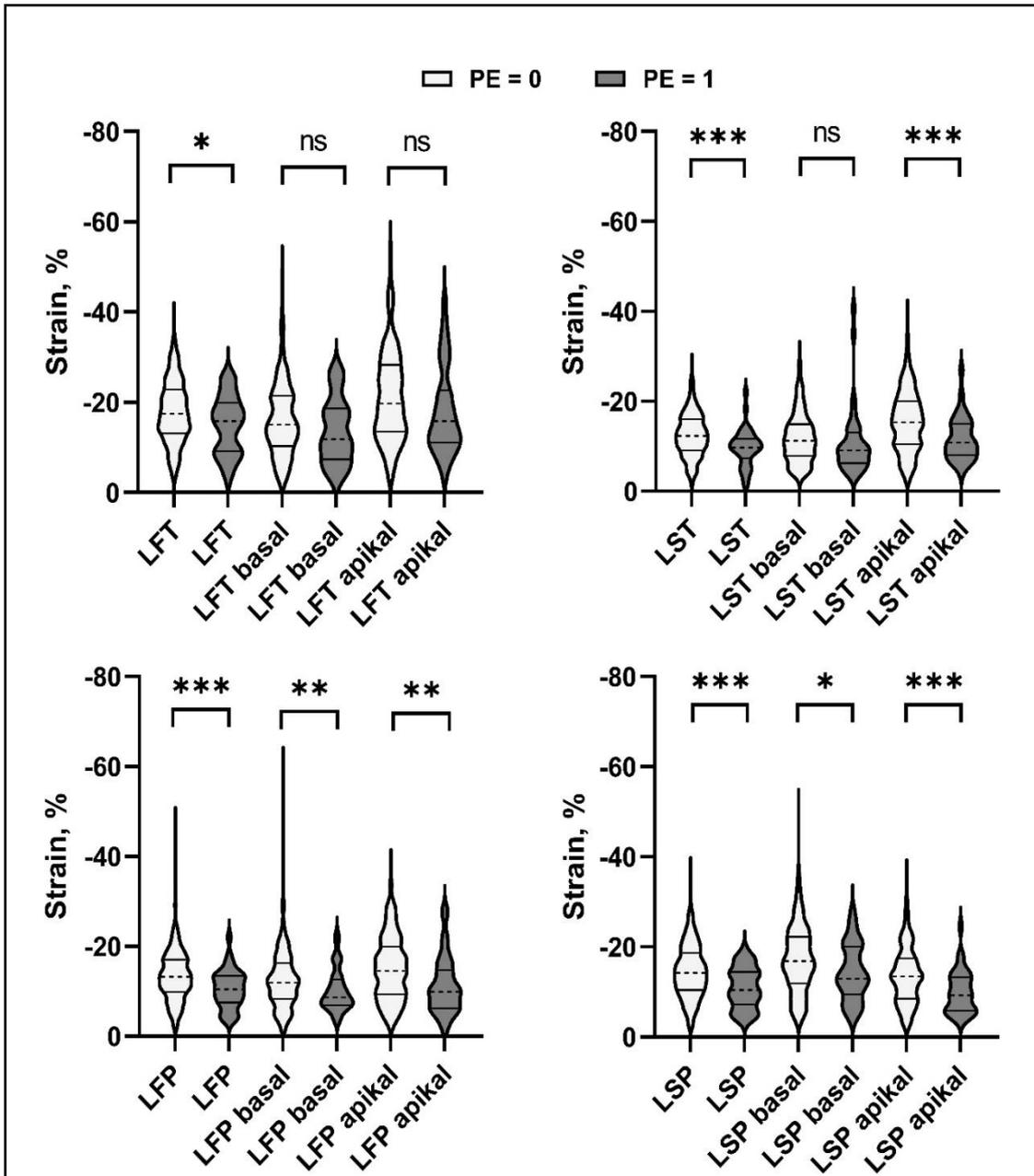
Verkürzung gibt. Die apikalen Anteile des LFT, LST und LSP wiesen eine stärkere Verkürzung als die basalen Anteile auf. Lediglich der Mittelwert des LSP fiel basal höher aus. Zur besseren Visualisierung der regionalen Unterteilung sind die Strains in Abbildung 21 dargestellt. Betrachtet man Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, fielen bei diesen die regionalen Strains allesamt niedriger als bei den Überlebenden aus. Lediglich der apikale LFT, der basale LFT und der basale LST waren zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Bildet man aus den regionalen Strains Mittelwerte, so zeigten der apikale und basale longitudinale Strain reduzierte Strain-Werte bei Patienten, die den primären Endpunkt erreichten. Diese Reduzierung zeigte sich beim apikalen longitudinalen Strain besonders deutlich.

### Regionale longitudinale 3D-RV-Strain-Analyse, Tab. 10

Die Aufteilung erfolgt in Patienten, die den primären Endpunkt erreichten (primärer Endpunkt = 1) und Patienten, die den primären Endpunkt nicht erreichten (primärer Endpunkt = 0). Je nach Verteilung der Werte erfolgen die Angaben mit Mittelwert und Standardabweichung bei Normalverteilung und ansonsten mit Median und 25./75. Perzentile. Die p-Werte wurden je nach Parameter mit ungepaartem t-Test, Mann-Whitney-U-Test oder Chi-Quadrat-Test berechnet. Jeder longitudinale Strain teilt sich noch in einen basalen und apikalen Anteil auf („basal“, „apikal“).

	<b>Alle Patienten (n = 496)</b>	<b>Primärer Endpunkt = 1 (n = 37)</b>	<b>Primärer Endpunkt = 0 (n = 459)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Basaler</b>				
<b>longitudinaler Strain, %</b>	-14,3 ± 5,1	-12,2 ± 4,3	-14,5 ± 5,1	<0,01
<b>Apikaler</b>				
<b>longitudinaler Strain, %</b>	-16,0 ± 6,3	-12,7 ± 5,5	-16,3 ± 6,3	<0,001
<b>Tricuspid free wall</b>				
<b>longitudinal strain (LFT), %</b>	-17,7 ± 6,9	-15,0 ± 6,5	-17,9 ± 6,9	0,02
<b>basal, %</b>	-16,0 ± 8,3	-13,6 ± 7,2	-16,2 ± 8,3	0,06
<b>apikal, %</b>	-21,0 ± 10,0	-18,0 ± 9,6	-21,2 ± 10,0	0,06

<b>Tricuspid septal wall</b>				
<b>longitudinal strain (LST), %</b>	-12,3 ± 4,8	-9,7 ± 4,2	-12,5 ± 4,8	<0,001
<b>basal, %</b>	-11,8 ± 5,8	-10,8 ± 7,7	-11,9 ± 5,8	0,43
<b>apikal, %</b>	-15,2 ± 6,7	-11,6 ± 4,9	-15,5 ± 6,7	<0,0001
<b>Pulmonary free wall</b>				
<b>longitudinal strain (LFP), %</b>	-13,2 ± 5,8	-10,5 ± 4,3	-13,4 ± 5,8	<0,001
<b>basal, %</b>	-12,4 ± 5,6	-10,1 ± 4,7	-12,6 ± 6,8	<0,01
<b>apikal, %</b>	-14,7 ± 7,1	-11,3 ± 6,3	-15,0 ± 7,1	<0,01
<b>Pulmonary septal wall longitudinal strain (LSP), %</b>				
<b>basal, %</b>	-17,0 ± 7,4	-14,3 ± 6,3	-17,2 ± 7,5	0,02
<b>apikal, %</b>	-13,3 ± 6,2	-9,9 ± 4,7	-13,4 ± 6,3	<0,001



**Ergebnisse der regionalen Strain-Analyse, Abb. 21:** Die Ergebnisse der regionalen longitudinalen Strains sind als Violin-Plot-Diagramme für Patienten, die den Endpunkt erreichten, (PE = 1) und für Patienten, die den primären Endpunkt nicht erreichten (PE = 0), dargestellt. Dabei sind jeweils der Median (gestrichelte Linie) und die 25./75. Perzentilen (durchgezogene Linien) dargestellt. Es sind die vier regionalen longitudinalen Strains mit jeweils basalem und apikalem Strain dargestellt.

### 3.3.2 Regionale zirkumferenzielle RV-Strains

Die regionalen zirkumferenziellen Strains sind in Tabelle 11 aufgeführt. Die Werte der regionalen zirkumferenziellen Strains erhöhten sich von basal nach apikal. Die Strain-Werte des CLB, CUA und CLA waren bei Patienten, die den Endpunkt erreichten, signifikant erniedrigt. Lediglich der CUB zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

#### Regionale zirkumferenzielle 3D-RV-Strain-Analyse, Tab. 11

Die Aufteilung erfolgt in Patienten, die den primären Endpunkt erreichten (primärer Endpunkt = 1) und Patienten, die den primären Endpunkt nicht erreichten (primärer Endpunkt = 0). Je nach Verteilung der Werte erfolgen die Angaben mit Mittelwert und Standardabweichung bei Normalverteilung und sonst mit Median und 25./75. Perzentile. Der apikale und basale zirkumferenzielle Strain teilt sich jeweils noch in zwei regionale Strains auf. Die p-Werte wurden

	Alle Patienten (n = 496)	Primärer Endpunkt = 1 (n = 37)	Primärer Endpunkt = 0 (n = 459)	p-Wert
<b>Basaler zirkumferenzieller Strain, %</b>	-14,3 ± 5,6	-12,5 ± 4,3	-14,5 ± 5,7	0,02
<b>Upper basal circumferential strain (CUB), %</b>	-13,2 ± 5,4	-11,8 ± 4,4	-13,3 ± 5,5	0,11
<b>Lower basal circumferential strain (CLB), %</b>	-15,5 ± 6,0	-13,3 ± 4,5	-15,6 ± 6,1	<0,01
<b>Apikaler zirkumferenzieller Strain, %</b>	-16,8 ± 6,4	-13,9 ± 5,1	-17,0 ± 6,5	<0,01
<b>Upper apical circumferential strain (CUA), %</b>	-16,6 ± 6,3	-14,1 ± 4,6	-16,8 ± 6,4	<0,01
<b>Lower apical circumferential strain (CLA), %</b>	-17,0 ± 6,9	-13,7 ± 6,2	-17,2 ± 6,9	<0,01

je nach Parameter mit ungepaartem t-Test, Mann-Whitney-U-Test oder Chi-Quadrat-Test berechnet.

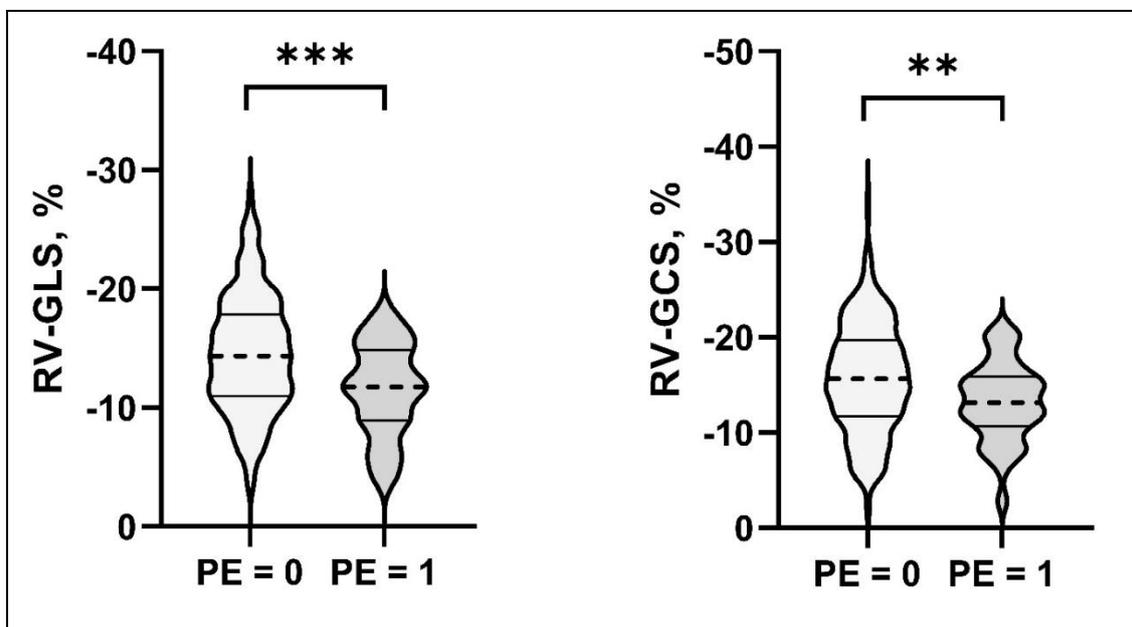
### 3.3.3 Globale RV-Strains

Tabelle 12 und Abbildung 22 zeigen die Ergebnisse der globalen Strain-Analyse (RV-GLS und RV-GCS). Sowohl RV-GLS als auch RV-GCS waren bei den Patienten, die den Endpunkt erreichten, reduziert.

#### Globale 3D-RV-Strains, Tab. 12

Die Aufteilung erfolgt in Patienten, die den primären Endpunkt erreichten (primärer Endpunkt = 1) und Patienten, die den primären Endpunkt nicht erreichten (primärer Endpunkt = 0). Je nach Verteilung der Werte erfolgen die Angaben mit Mittelwert und Standardabweichung bei Normalverteilung und sonst mit Median und 25./75. Perzentile. Die p-Werte wurden je nach Parameter mit ungepaartem t-Test, Mann-Whitney-U-Test oder Chi-Quadrat-Test berechnet. Angegeben sind die Ergebnisse des globalen longitudinalen Strains („RV-GLS“) und des globalen zirkumferenziellen Strains („RV-GCS“).

	Alle Patienten (n = 496)	Primärer Endpunkt = 1 (n = 37)	Primärer Endpunkt = 0 (n = 459)	p-Wert
RV-GLS, %	-14,4 ± 4,9	-11,5 ± 3,9	-14,6 ± 4,9	<0,001
RV-GCS, %	-15,5 ± 5,7	-13,2 ± 4,1	-15,7 ± 5,7	<0,01

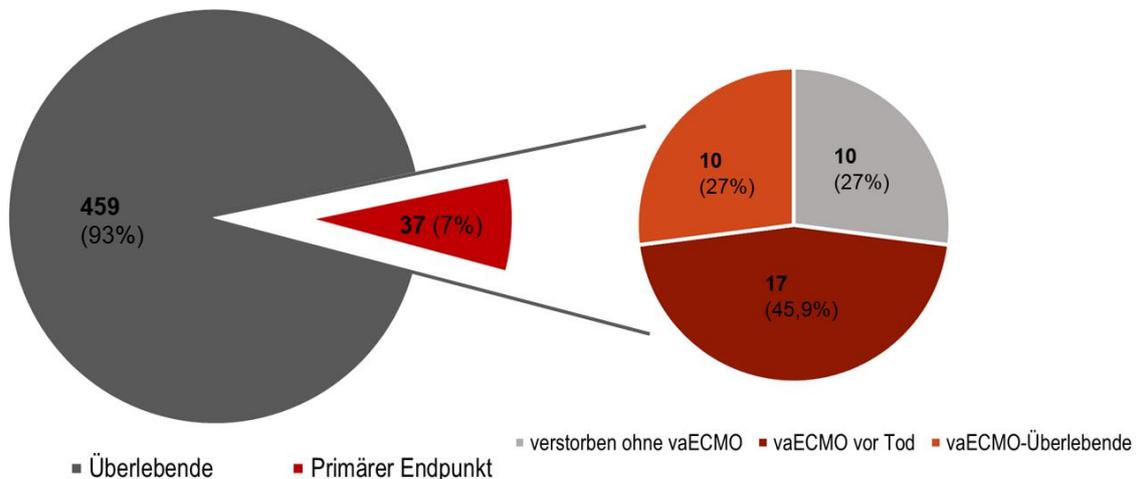


**Ergebnisse der globalen RV-Strains, Abb. 22:** Darstellung der globalen longitudinalen und zirkumferenziellen Strain-Werte der Patienten, die den primären Endpunkt nicht erreichten (PE = 0) und Patienten, die den primären Endpunkt erreichten (PE = 1) in Violin-Plot-Diagrammen. Dabei sind jeweils der Median (gestrichelte Linie) und die 25./75. Perzentilen (durchgezogene Linien) dargestellt.

### 3.4 Assoziation mit dem Outcome

#### 3.4.1 Primärer Endpunkt

Von 496 eingeschlossenen Patienten erreichten 37 (7,6%) den primären Endpunkt. Hiervon starben zehn Patienten ohne vaECMO-Behandlung, 27 erhielten eine vaECMO-Behandlung. Diese Behandlung überlebten zehn Patienten, während 17 starben (Abbildung 23).



**Zusammensetzung des primären Endpunktes, Abb. 23:** Das linke Tortendiagramm bezieht sich auf das Gesamtkollektiv, während das rechte Tortendiagramm die Zusammensetzung der Gruppe, die den primären Endpunkt erreicht hat, graphisch darstellt. Aufschlüsselung und Darstellung des primären Endpunktes von Patienten, die postoperativ nach der vaECMO-Behandlung starben („vaECMO vor Tod“), von Patienten, die die vaECMO-Behandlung überlebten („vaECMO-Überlebende“) und von Patienten, die ohne vaECMO- Behandlung gestorben sind.

Die univariable logistische Regressionsanalyse (Tabelle 13) ergab, dass eGFR, Hämatokrit, Laktat, eine signifikante TI, der Operationstyp „Andere“, eine dringliche bzw. Notfall-Indikation, eine Operation der Trikuspidalklappe, der RV-GLS, sowie der RV-GCS signifikant mit dem primären Endpunkt assoziiert waren. Für die etablierten linksventrikulären echokardiographischen Parameter und die echokardiographischen 2D-Parameter der RV-Funktion zeigte sich keine signifikante Assoziation mit dem Endpunkt. Parameter, die in der univariablen Regressionsanalyse signifikant mit dem Endpunkt assoziiert waren, wurden vor dem Einschluss in ein multivariablen Regressionsmodell auf mögliche Kollinearität untersucht. Lag zwischen Parametern eine Kollinearität vor, wurde

derjenige mit dem kleinsten p-Wert in der univariablen logistischen Regressionsanalyse in das multivariable Modell eingeschlossen.

Somit wurden Laktat, eine signifikante TI, eine dringliche bzw. Notfall-Indikation und der RV-GLS in einem multivariablen Regressionsmodell auf die Assoziation mit dem Endpunkt untersucht (Tabelle 13). Alle eingeschlossenen Parameter waren auch im multivariablen Modell signifikant und unabhängig mit dem primären Endpunkt assoziiert.

### **Univariable und multivariable logistische Regressionsanalyse zur Untersuchung der Assoziation mit dem primären Endpunkt, Tab. 13**

Die Ergebnisse der univariablen und multivariablen Regressionsanalyse in Bezug auf das Erreichen des primären Endpunktes sind für verschiedene Parameter aufgeführt. Die Angabe erfolgt mit dem Odds Ratio (OR) und den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen.

	<b>Univariable Regression OR (95%-KI)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Multivariable Regression OR (95%-KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter, Jahre</b>	1,02 (0,99 – 1,04)	0,22		
<b>eGFR, ml/min</b>	0,98 (0,98 – 1,00)	0,02		
<b>Hämatokrit, %</b>	0,94 (0,87 – 0,96)	<0,001		
<b>Laktat, mmol/l</b>	2,11 (1,39 – 3,19)	<0,01	1,89 (1,18 – 3,00)	<0,01
<b>Pulmonale Hypertonie</b>	1,84 (0,85 – 3,95)	0,14		
<b>Signifikante Trikuspidalklappeninsuffizienz</b>	4,45 (2,19 – 9,04)	<0,0001	4,75 (2,18 – 10,35)	<0,001
<b>Operationstyp “Andere”</b>	3,24 (1,38 – 7,61)	0,01		
<b>Dringliche bzw. Notfall-Indikation</b>	3,92 (1,98 – 7,75)	<0,001	4,26 (2,02 – 8,95)	<0,01
<b>Trikuspidalklappen-Operation</b>	7,02 (2,26 – 21,76)	<0,001		
<b>LVEDVI, ml/m<sup>2</sup></b>	1,00 (0,99 – 1,01)	0,48		

<b>LVESVI, ml/m<sup>2</sup></b>	1,00 (1,00 – 1,01)	0,27		
<b>LVEF, %</b>	0,98 (0,96 – 1,01)	0,15		
<b>LV-GLS, %</b>	1,06 (1,00 – 1,13)	0,07		
<b>RVEDVI, ml/m<sup>2</sup></b>	1,00 (0,99 – 1,02)	0,58		
<b>RVESVI, ml/m<sup>2</sup></b>	1,01 (0,99 – 1,02)	0,26		
<b>RVEF, %</b>	0,97 (0,94 – 1,00)	0,06		
<b>TAPSE, mm</b>	0,95 (0,89 – 1,01)	0,09		
<b>RV-FAC, %</b>	0,97 (0,94 – 1,01)	0,09		
<b>RV-GLS, %</b>	1,15 (1,07 – 1,25)	<0,001	1,14 (1,04 – 1,24)	<0,01
<b>RV-GCS, %</b>	1,09 (1,02 – 1,16)	<0,01		

### 3.4.2 Sekundärer Endpunkt

Der sekundäre Endpunkt (postoperative Beatmung >48h) wurde von 118 Patienten erreicht. Die univariable logistische Regressionsanalyse zur Untersuchung der Assoziation der Parameter mit dem sekundären Endpunkt zeigte für jeden eingeschlossenen Parameter eine statistisch signifikante Assoziation, mit Ausnahme des Alters und der eGFR (Tabelle 14). Alle in der univariablen logistischen Regressionsanalyse signifikant mit dem Endpunkt assoziierten Parameter wurden auf mögliche Kollinearität untersucht. Lag zwischen Parametern eine Kollinearität vor, wurde derjenige mit dem kleinsten p-Wert in der univariablen logistischen Regressionsanalyse in das multivariable Modell eingeschlossen. So konnten unter Wahrung der Kollinearitätskriterien bei 118 Endpunktereignissen neun Variablen in ein multivariables Regressionsmodell eingeschlossen werden (Tabelle 14). In diesem Modell zeigten sich unabhängige signifikante Assoziationen für den Hämatokrit, das Laktat, eine pulmonalarterielle Hypertonie, eine signifikante TI, die dringliche bzw. Notfall-Indikation, den LV-GLS und den RV-GLS. Der Operationstyp

„Andere“ und der RVEDVI waren hingegen in der multivariablen Analyse nicht signifikant unabhängig mit dem sekundären Endpunkt assoziiert.

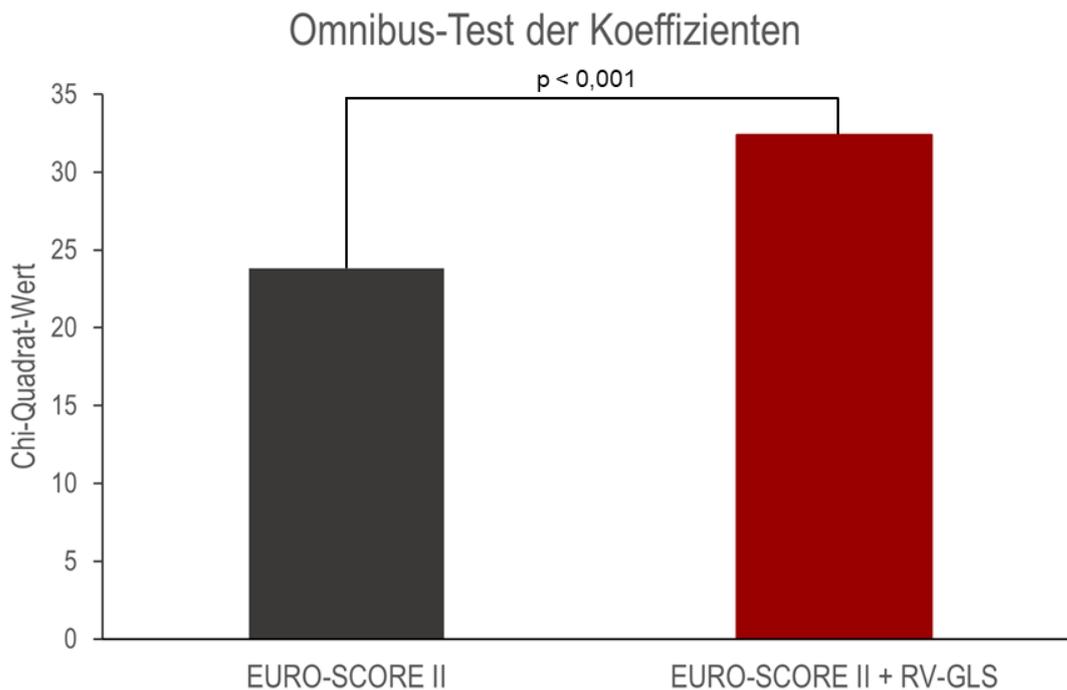
### Univariable und multivariable logistische Regressionsanalysen zur Untersuchung der Assoziation mit dem sekundären Endpunkt, Tab. 14

Die Ergebnisse der univariablen und multivariablen Regression in Bezug auf das Erreichen des Endpunktes sind für verschiedene Parameter aufgeführt. Die Angabe erfolgt mit dem Odds Ratio (OR) und den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (KI).

Parameter	Univariable Regression OR (95% KI)	p-Wert	Multivariabl e	
			Regression OR (95% KI)	p-Wert
Alter, Jahre	1,00 (0,99 – 1,01)	0,96		
eGFR, ml/min	0,99 (0,99 – 1,00)	0,05		
Hämatokrit, %	0,92 (0,89 – 0,95)	<0,0001	0,94 (0,90 – 0,98)	<0,01
Laktat, mmol/l	2,36 (1,63 – 3,41)	<0,0001	2,06 (1,36 – 3,11)	<0,001
Pulmonale Hypertonie	2,97 (1,82 – 4,85)	<0,0001	1,89 (1,02 – 3,47)	0,04
<b>Signifikante</b>				
Trikuspidalklappen insuffizienz	3,16 (1,89 – 5,30)	<0,0001	2,47 (1,28 – 4,72)	<0,01
Operationstyp “Andere”	2,46 (1,27 – 4,76)	<0,01	1,62 (0,71 – 3,66)	0,25
Dringliche bzw. Notfall- Indikation	2,65 (1,70 – 4,14)	<0,0001	1,95 (1,10 – 3,47)	0,02
Trikuspidalklappen- Operation	3,82 (1,36 – 10,78)	0,01		
LVEDVI, ml/m <sup>2</sup>	1,01 (1,00 – 1,01)	<0,0001		
LVESVI, ml/m <sup>2</sup>	1,02 (1,01 – 1,02)	<0,0001		
LVEF, %	0,95 (0,94 – 0,97)	<0,0001		

<b>LV-GLS, %</b>	1,12 (1,07 – 1,17)	<0,0001	1,06 (1,01 – 1,12)	0,02
<b>RVEDVI, ml/m<sup>2</sup></b>	1,01 (1,00 – 1,02)	<0,01	1,01 (1,00 – 1,02)	0,28
<b>RVESVI, ml/m<sup>2</sup></b>	1,02 (1,01 – 1,03)	<0,0001		
<b>RVEF, %</b>	0,94 (0,92 – 0,96)	<0,0001		
<b>TAPSE, mm</b>	0,94 (0,90 – 0,97)	<0,001		
<b>RV-FAC, %</b>	0,95 (0,93 – 0,97)	<0,0001		
<b>RV-GLS, %</b>	1,19 (1,13 – 1,25)	<0,0001	1,12 (1,06 – 1,20)	<0,001
<b>RV-GCS, %</b>	1,12 (1,07 – 1,16)	<0,0001		

Zusätzlich wurde eine bivariable logistische Regressionsanalyse mit den eingeschlossenen Variablen RV-GLS und EuroSCORE II mit dem primären Endpunkt durchgeführt. Dabei waren der EuroSCORE II ( $p < 0,001$ ; Chi-Quadrat 23,8) und der RV-GLS ( $p < 0,01$ ; Chi-Quadrat 8,6) unabhängig signifikant mit dem Endpunkt assoziiert. Das bivariable Modell besaß einen signifikant höheren Chi-Quadrat-Wert als ein univariables Modell mit dem EuroSCORE II (Abbildung 24).



**Omnibus-Test der Koeffizienten, Abb. 24:** Omnibus-Test zum Vergleich von zwei logistischen Regressionsmodellen. Der Chi-Quadrat-Wert des EuroSCORE II (univariabel, schwarzer Balken) wird mit dem Chi-Quadrat-Wert des EuroSCORE II + RV-GLS (bivariabel, roter Balken) vergleichend dargestellt. Der Unterschied der beiden Modelle ist mit  $p < 0,001$  hochsignifikant.

### 3.5 Reproduzierbarkeitsanalyse

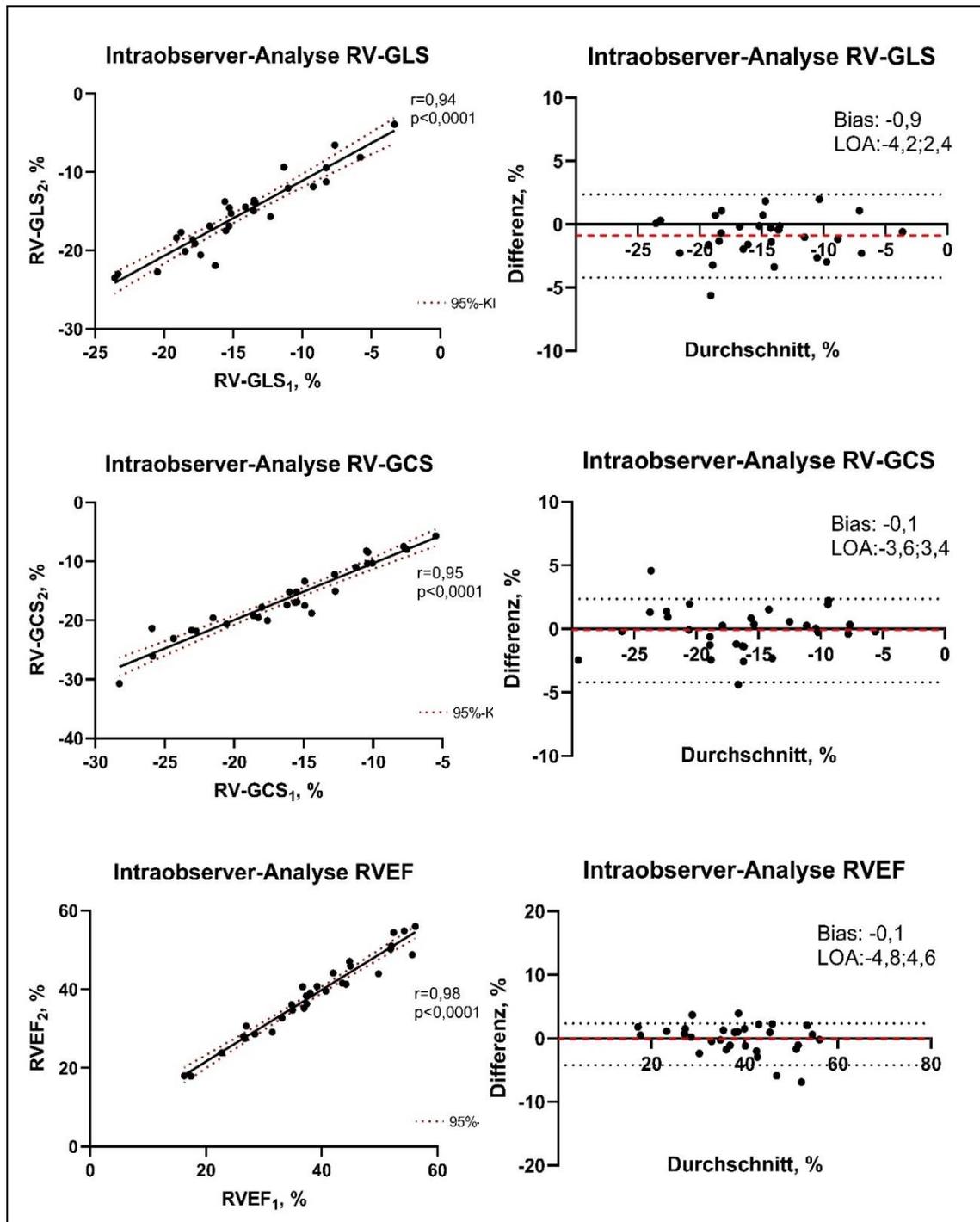
#### 3.5.1 Intraobserver-Reliabilität

Die Ergebnisse der Intraobserver-Analyse (Tabelle 15) waren für den RV-GLS und RV-GCS gleichermaßen gut, mit hohen Korrelationskoeffizienten und IKKs. Die Variationskoeffizienten lagen ebenfalls für beide Parameter unter dem gängigen Grenzwert von 10%. Die RVEF lässt sich in den Analysen sogar noch reliabler reproduzieren. In der Bland-Altman-Analyse (Tabelle 15, Abbildung 25) überzeugten ebenfalls alle drei Parameter mit einer guten Intraobserver-Reproduzierbarkeit. Die Korrelations-Diagramme mit Regressionsgeraden sind für die drei Parameter ebenfalls in Abbildung 25 dargestellt.

### Ergebnisse der Messungen zur Intraobserver-Reliabilität, Tab. 15

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung der Intraobserver-Reliabilität für den rechtsventrikulären globalen longitudinalen Strain (RV-GLS), den rechtsventrikulären globalen zirkumferenziellen Strain (RV-GCS) und die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) mit Pearson Korrelationskoeffizient (r), Intraklassen-Korrelationskoeffizient (IKK), Variationskoeffizient (VK), Bias und 95% Limits of Agreement (95% LOA).

	<b>r</b>	<b>IKK</b>	<b>VK</b>	<b>Bias</b>	<b>95% LOA</b>
<b>RV-GLS</b>	0,94	0,962 (0,894 – 0,984)	9,0	-0,9	-4,2 – 2,4
<b>RV-GCS</b>	0,95	0,978 (0,953 – 0,989)	7,6	-0,1	-3,6 – 3,4
<b>RVEF</b>	0,98	0,988 (9,74 – 0,994)	4,3	-0,1	-4,8 – 4,6



**Korrelations-Diagramme und Bland-Altman-Diagramme der Intraobserver-Analysen, Abb. 24:** In der linken Bildhälfte sind die Korrelations-Diagramme mit Regressionsgerade für die Messwerte der Intraobserver-Analyse von RV-GLS, RV-GCS und RVEF dargestellt. Zusätzlich angegeben sind der r-Wert und p-Wert der Pearson-Korrelationsanalyse. Die 95%-Konfidenzintervalle (KI) der Regressionsgeraden sind als rote gestrichelte Linien dargestellt. In der rechten Bildhälfte sind die Ergebnisse der Bland-Altman-Analyse der Intraobserver-Messungen des RV-GLS, RV-GCS und der RVEF dargestellt. Auf der X-Achse sind jeweils die Mittelwerte der zu vergleichenden Messwerte dargestellt, auf der Y-Achse sind die Differenzen der zu vergleichenden Messwerte aufgetragen. Zusätzlich sind die 95% LOA und das Bias angegeben.

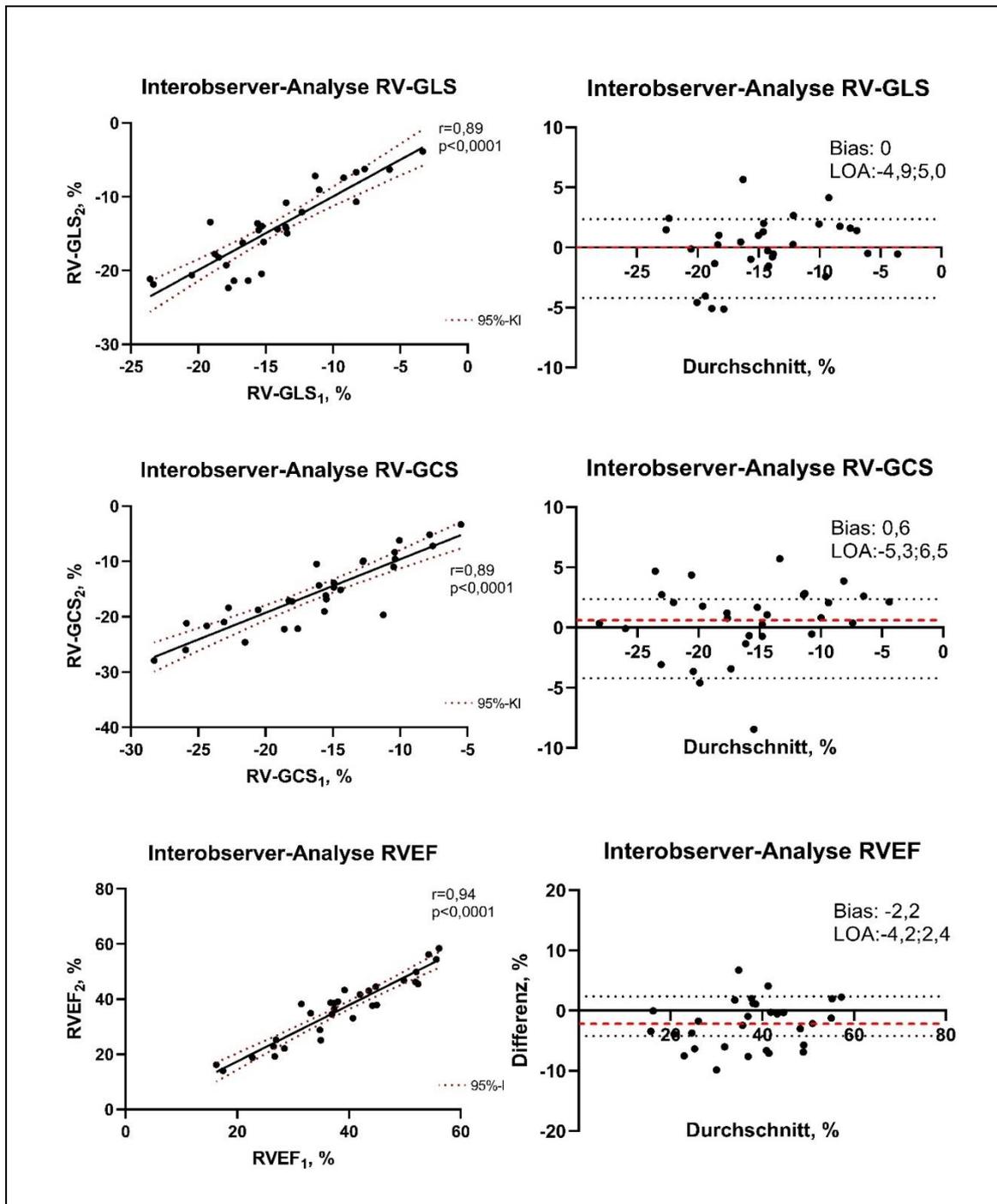
### 3.5.2 Interobserver-Reliabilität

Die Ergebnisse der Interobserver-Analyse sind in Tabelle 16 aufgeführt. RV-GLS und RV-GCS waren ausreichend gut reproduzierbar, allerdings jeweils mit Variationskoeffizienten von knapp über 10%. Die Messung der RVEF zeigte in der Interobserver-Analyse geringere VK und eine stärkere Korrelation als die RV-Strains. Im Mittel (Bias) ergaben sich jedoch sowohl für den RV-GLS als auch den RV-GCS im Interobserver-Vergleich gute Reproduzierbarkeiten (Bland-Altman-Analyse, Abbildung 26). Die Korrelations-Diagramme mit Regressionsgeraden sind für die drei Parameter ebenfalls in Abbildung 26 dargestellt.

#### **Ergebnisse der Messungen zur Interobserver-Reliabilität, Tab. 16**

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung der Interobserver-Reliabilität für den rechtsventrikulären globalen longitudinalen Strain (RV-GLS), den rechtsventrikulären globalen zirkumferenziellen Strain (RV-GCS) und die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) mit Pearson Korrelationskoeffizient (r), Intraklassen-Korrelationskoeffizient (IKK), Variationskoeffizient (VK), Bias und 95% Limits of Agreement (95% LOA).

Parameter	r	IKK	VK	Bias	95% LOA
<b>RV-GLS</b>	0,89	0,938 (0,869 – 0,970)	12,2	0,0	-4,9 – 5,0
<b>RV-GCS</b>	0,89	0,937 (0,869 – 0,970)	13,3	0,6	-5,3 – 6,5
<b>RVEF</b>	0,94	0,961 (0,891 – 0,983)	8,5	-2,2	-10,0 – 5,6



**Korrelations-Diagramme und Bland-Altman-Diagramme der Interobserver-Analysen, Abb. 26:** In der linken Bildhälfte sind die Korrelations-Diagramme mit Regressionsgerade für die Messwerte der Interobserver-Analyse von RV-GLS, RV-GCS und RVEF dargestellt. Zusätzlich angegeben sind der r-Wert und p-Wert der Pearson-Korrelationsanalyse. Die 95%-Konfidenzintervalle (KI) der Regressionsgeraden sind als rote gestrichelte Linien dargestellt. In der rechten Bildhälfte sind die Ergebnisse der Bland-Altman-Analyse der Interobserver-Messungen des RV-GLS, RV-GCS und der RVEF dargestellt. Auf der X-Achse sind jeweils die Mittelwerte der zu vergleichenden Messwerte dargestellt, auf der Y-Achse sind die Differenzen der zu vergleichenden Messwerte aufgetragen. Zu jeder Analyse sind das Bias und die 95% LOA angegeben.

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen der Software-Validierung konnte gezeigt werden, dass nach der ersten Analyse bei 81,1% der Meshes alle Strains des Validierungskollektivs fehlerfrei kalkuliert werden konnten. Nach einer erneuten Mesh-Erstellung und Analyse dieser Meshes waren 90,2% der 3D-RV-Strains vollständig berechenbar. Diese Zahl bestätigte sich in der Analyse des großen Studienkollektivs. In der ersten Analyse ließen sich 80,5% der Meshes fehlerfrei analysieren. Nach einer erneuten Mesh-Erstellung der fehlerhaften Meshes konnten dann insgesamt 94% der Meshes fehlerfrei analysiert werden. Aufgrund dieser Zahlen zur technischen Durchführbarkeit ermöglicht die Software eine relativ robuste Analyse der regionalen 3D-RV-Strains, die in nur ca. einem Fünftel der Fälle die erneute Analyse eines neu erstellten Meshes erfordert.

In den weiteren Validierungsanalysen wurden außerdem die verschiedenen Berechnungsmethoden der Strains visuell und statistisch verglichen. Die longitudinalen Strains können mit zwei verschiedenen Methoden ermittelt werden (*fixed* und *variable*). Im visuellen Vergleich zeigte die *variable*-Methode – im Gegensatz zur *fixed*-Berechnungsmethode – in manchen Datensätzen Sprünge der longitudinalen Strains auf der Mesh-Oberfläche. Daraus resultierte mitunter ein unphysiologischer Verlauf des Strains, der mit fehlerhaften Strain-Werten assoziiert sein kann.. Der Unterschied zwischen den Berechnungsmethoden fiel trotz der Sprünge nicht signifikant aus. Auch wenn 9% der Meshes betroffen waren, wurde die maximale und minimale Länge der Strains durch die Sprünge nur selten alteriert. Dadurch kam es in den meisten Fällen zu keiner Änderung des errechneten Strain-Wertes und somit auch zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den Methoden. Aufgrund des visuell beobachteten unphysiologischen Trackings wurde für die weiteren Analysen jedoch die *fixed*-Methode verwendet.

Auch für die zirkumferenzielle Strain-Berechnung wurden zwei Berechnungsmethoden verglichen (*constant* und *tilted*). Diese erbrachten im Gegensatz zu den longitudinalen Berechnungsmethoden unterschiedliche

Strain-Werte hervor. Durch die Fixierung der vier Ebenen an Ankerpunkten kann bei der *tilted*-Berechnungsmethode ein visuell physiologischeres Tracking ermöglicht werden. Besonders bei Meshes mit einer ungleich verteilten longitudinalen Funktion (z.B. deutlich stärkere Kontraktilität im Bereich des Apex) kam die *constant*-Berechnung an ihre Grenzen. Durch die immer gleichbleibenden Abstände bildeten die Ebenen nun systolisch andere Bereiche ab als diastolisch. Dieser Aspekt, gemeinsam mit dem visuellen Eindruck, lässt vermuten, dass die *tilted*-Methode technisch überlegen ist und so ein valideres und physiologischeres Tracking der rechtsventrikulären Mechanik ermöglicht. Daher fiel die Wahl für die Analyse des Studienkollektivs auf die *tilted*-Methode.

Die klinischen Parameter Laktat, Hämatokrit, EuroSCORE II und eGFR zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten, die den Endpunkt erreichten und den Überlebenden. Zudem zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer signifikanten TI zwischen den beiden Gruppen. Jedoch konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede der konventionellen echokardiographischen Parameter zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden. Selbst der Einsatz von kommerziell erhältlicher 3D-STE für die rechtsventrikuläre Funktionsanalyse erbrachte keine signifikant herabgesetzte RVEF bei den Patienten mit einem ungünstigen Outcome – allerdings lag der p-Wert mit 0,06 nur äußerst knapp im statistisch nicht-signifikanten Bereich. Für den RV-GLS und den RV-GCS ergab sich hingegen eine statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Die Parameter RV-GLS, RV-GCS, eGFR, Hämatokrit, Laktat, die signifikante TI, der Operationstyp „Andere“, eine dringliche bzw. Notfall-Indikation, sowie eine Operation der Trikuspidalklappe wiesen in der univariablen logistischen Regressionsanalyse eine signifikante Assoziation mit dem primären Endpunkt auf. Aufgrund von Kollinearität wurden RV-GCS, eGFR, Hämatokrit und der Operationstyp „Andere“ von der folgenden multivariablen logistischen Regressionsanalyse ausgeschlossen. In der multivariablen Regressionsanalyse blieben Laktat, die relevante TI, die dringliche bzw. Notfall-Indikation und der RV-GLS signifikant mit dem primären Endpunkt assoziiert. In einem weiteren

bivariaten Regressionsmodell waren sowohl der EuroSCORE II als auch der RV-GLS unabhängig mit dem primären Endpunkt assoziiert.

Mit dem sekundären Endpunkt (postoperative Beatmung >48h) waren in der univariablen logistischen Regression außer dem Alter und der eGFR alle Parameter signifikant assoziiert. Durch den Ausschluss von kollinearen Variablen zeigten sich in der multivariablen logistischen Regression noch der Hämatokrit, das Laktat, die pulmonale Hypertonie, die signifikante TI, die dringliche bzw. Notfall-Indikation, der LV-GLS und der RV-GLS signifikant mit dem sekundären Endpunkt assoziiert. Zusätzlich zu den Parametern, die in der multivariablen Regression mit dem primären Endpunkt assoziiert waren, waren mit dem sekundären Endpunkt der in dieser Arbeit dreidimensional bestimmte LV-GLS und die PH assoziiert. Aufgrund der deutlichen Assoziationen der neuartigen 3D-RV-Strains und des 3D-LV-GLS mit den beiden Outcome-Parametern, bei gleichzeitig mäßiger Assoziation der konventionellen echokardiographischen Funktionsparameter, unterstreichen die Ergebnisse insgesamt einen möglichen Zusatznutzen dieses innovativen Verfahrens zur Risikoprädiktion im kardiochirurgischen Setting. Die Reproduzierbarkeitsanalysen ergaben sowohl für die Intraobserver-Reliabilität als auch für die Interobserver-Reliabilität eine gute Reproduzierbarkeit. Beide RV-Strains lieferten eine etwa gleich gute Reproduzierbarkeit, die nur etwas unter der der RVEF lag. Korrelationskoeffizienten und IKK lagen im zufriedenstellenden Bereich, zudem war in keiner der Analysen ein wesentliches Bias zu sehen. Somit ermöglichte die RV-Strain-Software eine gut reproduzierbare und robuste Analyse der RV-Strains.

#### **4.2 Einordnung in die aktuelle Datenlage**

Nach jahrzehntelanger Fokussierung auf den LV verdichtete sich zunehmend die Evidenz für den enormen prä- und postoperativen prognostischen Einfluss des RV bzw. einer RV-Dysfunktion. In einer 2007 publizierten Arbeit von Haddad und Kollegen (2007) wurde erstmals der prognostische Wert des RV in Bezug auf das Überleben nach kardiochirurgischen Operationen untersucht. Die Autoren verglichen dabei den right ventricular myocardial performance index (RVMPI)

(Summe aus der isovolumetrischen RV-Relaxationszeit und RV-Kontraktionszeit, geteilt durch die RV-Auswurfzeit) und die RV-FAC mit anderen etablierten Parametern prospektiv an 50 Patienten, die sich einer Mitralklappen- oder Aortenklappen-Operation unterzogen haben. Auch sie verwendeten zur Erhebung der Werte intraoperative TEE-Daten und kalkulierten daraus die entsprechenden Parameter. Der primäre Endpunkt wurde als postoperatives Versterben oder als ein Kreislaufversagen mit prolongierter inotroper Unterstützung von über 24h definiert.

Haddad et al. beobachteten in ihrer Studie eine deutlich signifikante Assoziation des RVMPI und auch der RV-FAC mit dem primären Endpunkt. Der RVMPI war als einziger Parameter in der multivariablen logistischen Regression mit dem Endpunkt assoziiert. Die RV-Parameter wiesen zudem eine stärkere Assoziation mit dem Endpunkt als eine PH und die LVEF auf. Auch wenn sich die Größe des Kollektivs, die Definition des Endpunktes und die untersuchten RV-Parameter unterscheiden, so zeigten sich auch in den Ergebnissen der univariablen logistischen Regressionsanalysen der hier vorgelegten Arbeit keine Assoziation von RV-FAC, PH und LVEF mit dem primären Endpunkt, sondern lediglich eine Assoziation mit dem sekundären Endpunkt. Des Weiteren lassen sich die unterschiedlichen Ergebnisse auch durch die eingeschränkte Vergleichbarkeit der beiden Studien erklären: Haddad et al. untersuchten ein weitaus kleineres Kollektiv, ermittelten ihre Werte prospektiv, verwendeten andere Parameter und definierten den primären Endpunkt unterschiedlich. Dadurch erreichten 34% der Patienten den primären Endpunkt (17/50), während in dem vorliegenden Studienkollektiv nur 7% der Patienten (37/496) den primären Endpunkt erreichen. Außerdem dürfen die Unterschiede in der Erhebung der Parameter als mögliche Ursache für die abweichenden Ergebnisse nicht außer Acht gelassen werden. So wurden die Parameter 3D-RVEF, RV-FAC und TAPSE in der vorliegenden Arbeit ausgehend von 3D-TEE-Datensätzen erhoben, während Haddad et al. ausschließlich 2D-Daten verwendeten. Dies schränkt die Vergleichbarkeit der Parameter hinsichtlich ihrer prognostischen Qualität stark ein. Trotz den genannten methodischen und technischen Unterschieden lieferten Haddad et al. wichtige erste Belege für die prognostische Relevanz der RV-Parameter im

operativen Setting, welche sich auch in weiteren folgenden Studien, sowie auch in Teilen der hier vorliegenden Arbeit bestätigen.

Durch die Etablierung von LV-Strains und aufgrund zahlreicher Studien, die den Vorteil dieser neuen Parameter hervorhoben (Geyer et al., 2010), wurde die Anwendung und der prognostische Nutzen von Strains auch am RV untersucht. Wichtige Erkenntnisse zur prognostischen Qualität der RV-Strains lieferten Ternacle und Kollegen (2013). Die Autoren untersuchten retrospektiv die perioperativen prognostischen Eigenschaften von RV-Strains an einem kardiochirurgischen Kollektiv mit 250 Patienten. Die echokardiographischen Parameter wurden dabei vor dem operativen Eingriff mittels TTE bestimmt und dann offline ausgewertet. Der primäre Endpunkt wurde ebenfalls als postoperatives Versterben oder einer prolongierten inotropen Kreislaufunterstützung über 48h definiert. Das postoperative Versterben wurde aber auf den Monat nach Entlassung aus dem Krankenhaus erweitert und unterscheidet sich damit von der vorliegenden Arbeit, in der nur Ereignisse im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes beachtet wurden. In diesen Analysen zeigte sich, dass Patienten mit einer RV-FAC von <35%, einer TAPSE von <16mm und einem RV-GLS >-21% eine höhere Mortalität aufwiesen. Die Mortalitätsrate war bei Patienten mit einer geringen RV-FAC und bei Patienten mit erhaltener RV-FAC, aber reduzierten Strain-Werten, am höchsten. In der multivariablen Analyse erwies sich, bezogen auf die postoperative Mortalität, neben dem EuroSCORE II und der HLM-Dauer nur der RV-GLS als signifikant mit der postoperativen Mortalität bzw. postoperativen inotropen Unterstützung assoziiert.

Ein weiterer Erkenntnisgewinn der Studie ergibt sich aus der differenzierten Betrachtung der prädiktiven Qualität der RV-FAC und des RV-GLS. Patienten mit einer stark reduzierten RV-FAC weisen oftmals eine kombinierte zirkumferenzielle und longitudinale RV-Dysfunktion auf, die in den meisten Fällen bereits deutlich klinisch apparent ist (Lang et al., 2015, Ternacle et al., 2013). Eine kardiale Intervention birgt für diese Patientengruppe ein deutlich erhöhtes Risiko, was die RV-FAC zu einem Prädiktor der postoperativen Mortalität macht (Maslow et al., 2002, Haddad et al., 2007, Peyrou et al., 2017). Betrachtete man

in der Studie von Ternacle et al. jedoch die Patienten mit einer RV-FAC  $> 35\%$ , so konnte der RV-GLS eine signifikante Anzahl weiterer Risikopatienten für postoperative Mortalität und prolongierte inotrope Unterstützung identifizieren. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen liegt darin, dass es mithilfe des RV-GLS womöglich gelang, mit einer sensibleren und differenzierten Messmethode diejenigen Patienten zu detektieren, die eine eingeschränkte longitudinale RV-Funktion aufweisen, aber über andere Komponenten der myokardialen Mechanik eine Kompensation der globalen RV-Funktion erreichten. Durch diese Konstellation werden diese Patienten von der RV-FAC übersehen, da durch die Kompensation die RV-FAC gleichbleibt oder nur leicht eingeschränkt ist.

Obwohl als Parameter der longitudinalen RV-Funktion bekannt, erwies sich die TAPSE in der Studie von Ternacle et al. zwar als univariabel signifikant mit dem Endpunkt assoziiert, nicht jedoch in der multivariablen Regressionsanalyse. Wie schon in Kapitel 1.4.1 beschrieben, kann die TAPSE zwar schnell bestimmt werden, weist aber technisch einige Nachteile auf. So zeigen verschiedene Studien, dass die TAPSE den RV-Strains als Surrogatparameter für die RV-Funktion, was die Abbildung von postoperativen Veränderungen (Giusca et al., 2010: 285) und die Prädiktion von Risikopatienten angeht (Guendouz et al., 2012: 133-134, Carluccio et al., 2018: 4-5), unterlegen ist. Dies liegt einerseits in den Vorteilen der STE begründet, welche keine Winkelabhängigkeit aufweist. Andererseits erfassen die longitudinalen RV-Strains die longitudinale Mechanik des RV präziser, da sie das ganze RV-Myokard einschließen und sich nicht nur auf die Bewegung des basolateralen Trikuspidalanulus beschränken.

Die vorliegende Arbeit lässt sich in Ansätzen gut mit der Studie von Ternacle et al. vergleichen. So erwies sich auch in dieser Arbeit der RV-GLS, wenngleich dieser mit einer anderen Methode berechnet wurde, als einziger echokardiographischer Funktionsparameter in der multivariablen Analyse signifikant assoziiert. Im Gegensatz zu der Arbeit von Ternacle et al. erreichten die konventionellen Parameter aber selbst in der univariablen logistischen Regressionsanalyse, wie bereits beschrieben, nicht das Signifikanzniveau. Dies könnte, ähnlich wie im Vergleich mit Haddad et al., an der abweichenden und

strengen Definition des primären Endpunkts liegen. So zeigten sich die echokardiographischen Parameter in den univariablen logistischen Regressionsanalysen mit dem sekundären Endpunkt hingegen signifikant assoziiert, wenngleich neben dem RV-GLS und dem LV-GLS in den multivariablen logistischen Regressionsanalysen kein anderer der untersuchten echokardiographischen Parameter signifikant assoziiert war. Die TAPSE zeigte bei Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, keine signifikante Reduktion und zudem auch keine univariable Assoziation mit dem primären Endpunkt. Allerdings muss hierbei beachtet werden, dass Ternacle et al. auf präoperative TAPSE-Messungen aus TTE-Aufnahmen zurückgriffen, während es sich bei der hier vorgelegten Arbeit mit der 3D-TAPSE aus intraoperativen TEE-Studien um eine eindeutige Limitation der Vergleichbarkeit handelt.

Der Einfluss von Allgemeinanästhesie und positiver Druckbeatmung erschwert zudem eine Vergleichbarkeit der absoluten Strain-Werte aus beiden Studien (Jardin et al., 1981, Fewell et al., 1980). Im Vergleich mit den Werten von Ternacle et al. liegt der Mittelwert des RV-GLS für die verschiedenen Gruppen in der vorliegenden Arbeit deutlich niedriger (bspw. RV-GLS von  $-22\% \pm 7\%$  vs.  $-15\% \pm 5\%$  bei Patienten mit günstigem Outcome in beiden Studien). Magunia et al. zeigten durch 3D-TTE-Daten, dass sich vor allem die TAPSE und die longitudinalen Strains im intraoperativen Setting verringern, während die RVEF unverändert bleibt (Magunia et al., 2019). Des Weiteren kann auch die Modalität (TTE vs. TEE) einen Einfluss auf die Ergebnisse der Strain-Analysen haben. Labus und Kollegen (2021) untersuchten die Unterschiede zwischen präoperativen TTE-Messungen des 3D-RV-fws an wachen Patienten und TEE-Messungen des 3D-RV-fws an Patienten unter Allgemeinanästhesie. Sie konnten, im Gegensatz zu den zweimal mit TTE erhobenen Parametern in der Studie von Magunia et al., jedoch keinen Unterschied der longitudinalen Strains zwischen den beiden Zeitpunkten und Untersuchungsmethoden feststellen. Eine weitere Studie scheint die von Magunia et al. gemessenen Abweichungen der longitudinalen Strains unter Allgemeinanästhesie jedoch zu unterstützen (Dalla et al., 2019). Hier braucht es weitere Studien, um die Auswirkungen der Allgemeinanästhesie und der Modalität auf die RV-Strains besser einschätzen zu

können. Inwieweit der Unterschied zwischen den Werten von Ternacle et al. und den Werten der vorliegenden Arbeit mit der Erhebung unter Allgemeinanästhesie oder der Ermittlung mittels TEE zusammenhängt, lässt sich somit anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend klären. Ein weiterer methodischer Unterschied zwischen den Studien lässt sich in der Definition des RV-GLS feststellen. Ternacle et al. formulierten die Hypothese den RV-GLS nur mit Hilfe von Strains der freien Wand zu bestimmen, um „Interaktion mit der LV-Funktion zu vermeiden“ (Ternacle et al., 2013: 722). Die Autoren verwendeten drei Strains der freien Wand und ermittelten aus deren Mittelwert den RV-GLS. Die Bezeichnung RV-GLS ist damit irreführend gewählt, vielmehr wäre die Bezeichnung RV-fws korrekt. Der Einfluss des LV auf die Kontraktion des Septums und auf die allgemeine RV-Funktion ist für die Mechanik des RV, wie in Abschnitt 1.1 beschrieben, ein entscheidender Faktor. Durch den in dieser Arbeit verwendeten RV-GLS mit zwei septalen Strains und zwei Strains auf der freien Wand, wird der RV umfassender in diesem Parameter (RV-GLS) abgebildet. Ein prognostisch wertvoller Parameter, der als „globaler longitudinaler RV-Strain“ bezeichnet wird, sollte schlussfolgernd die globale Funktion des RV erfassen und abbilden.

Weitere Unterschiede finden sich in der Erhebung der Strains: So wurde der „RV-GLS“ von Ternacle et al. mittels 2D-STE ermittelt. Die Berechnung von 3D-Strains weist aber, wie in Kapitel 1.4.2 bereits beschrieben, gegenüber den 2D-Strains entscheidende Vorteile auf. So wird ein „out-of-plane movement“ verhindert, bei dem die longitudinale Achse aus dem Bild wandert und so die Strain-Werte verfälscht werden (Wu et al., 2013: 1277). Ein weiterer Fehler ist das sogenannte „apical foreshortening“, hier verschiebt sich die Schnittebene aus der Achse des Apex und somit erscheint der Ventrikel und damit auch die Strains fälschlicherweise kürzer (Jacobs et al., 2006). 3D-Messungen sind zwar im Vergleich zu 2D-Messungen zeitaufwändiger, ermöglichen aber, gemessen an MRT-Vergleichsmessungen, durch die Verwendung von 3D-Speckle-Tracking exaktere Ergebnisse als Messungen mit 2D-Speckle-Tracking (Li et al., 2020: 1).

Einen weiteren Blickwinkel auf die Methodik der longitudinalen Strains und deren Auswirkung auf die prognostische Qualität liefern Peyrou et al. (2017). Sie

untersuchten prospektiv an 400 Patienten das Langzeitüberleben nach einer kardiochirurgischen Operation. Dafür wurden 24 Stunden vor der Operation mittels TTE rechtsventrikuläre Parameter erhoben und der Status der Patienten über drei Jahre hinweg verfolgt. Peyrou et al. berechneten die RV-FAC aus 2D-Schnittbildern und erhoben verschiedene TDI basierte Parameter. Außerdem definierte die Arbeitsgruppe einen neuen longitudinalen Strain – den basalen longitudinalen Strain (BLS). Dieser wurde aus 2D-Schnittbildern mittels STE berechnet und beschränkt sich auf das basale Segment der freien Wand. Die RV-FAC zeigte sich in Bezug auf das generelle Versterben (allgemeiner Endpunkt) im Studienzeitraum in der univariaten Cox Regression als signifikant assoziiert. Der BLS erreichte das Signifikanzniveau dagegen nicht. In Bezug auf die kardiovaskulären Todesfälle (spezifischer Endpunkt) erwiesen sich wiederum alle Parameter in der univariaten Cox Regression als signifikant assoziiert. Die Studie verdeutlichte die enorme Relevanz der RV-Parameter für den postoperativen Verlauf der Patienten.

Wichtige Unterschiede zu der vorliegenden Arbeit ergeben sich aus den Ergebnissen der prognostischen Qualität des BLS. Während andere Studien (Ternacle et al., 2013, Kim et al., 2021, Tadic et al., 2021) – sowie auch die vorliegende Studie – die starke Assoziation der longitudinalen Strains mit der Mortalität zeigten, so wiesen diese in der Studie von Peyrou et al. lediglich eine Assoziation mit den kardiovaskulären Endpunkten auf. Doch um die Ergebnisse der Studie korrekt einordnen zu können, müssen die Unterschiede zur vorliegenden Arbeit betrachtet werden. Die Autoren führten die echokardiographischen Messungen an wachen Patienten mittels TTE durch und nicht unter Allgemeinanästhesie mittels TEE. Dies hat einen erheblichen Einfluss auf die echokardiographischen Parameter, wie bereits im Vorangegangenen beschrieben. Der BLS wurde zudem durch 2D-STE ermittelt, im Gegensatz zu dem hier untersuchten RV-GLS, der durch 3D-STE ermittelt wurde. Die Unterschiede könnten ähnlich wie in der Studie von Ternacle et al. auch an den bereits diskutierten Nachteilen der Strain-Berechnung mittels 2D-STE liegen. Zudem wurden durch die alleinige Analyse des basalen Anteils der freien Wand, sowohl die apikalen Anteile als auch das gesamte Septum nicht berücksichtigt.

In einer früheren Publikation (Peyrou et al., 2014) begründeten die Autoren und Autorinnen die Beschränkung auf den spezifischen BLS mit einer besseren Reproduzierbarkeit der basalen Anteile. Es würde durch „regional heterogen verteilte Nachlast“ zu widersprüchlichen Ergebnissen der apikalen und basalen Anteile kommen. Die eingeschränkte Reproduzierbarkeit würde hingegen an einer schlechteren Bildqualität des apikalen Bereiches liegen, wie schon von Teske et al. publiziert (Teske et al., 2009). Durch die mittlerweile verbesserte Bildqualität und die Verwendung von 3D-STE sind die Daten zur Reproduzierbarkeit nur bedingt auf 3D-STE-Strains und neuere Messmethoden übertragbar. So zeigten die globalen longitudinalen Strains in dieser Arbeit eine gute Reproduzierbarkeit, die auch bei anderen 2D- und 3D-Strains beobachtet wurde (Li et al., 2020). Durch die Bildung eines globalen Parameters gleichen sich mögliche regionale Abweichungen aus und es entsteht ein robusterer Parameter, der alle Bereiche abbildet. Dass sich die Kontraktilität des Myokards und damit die Strain-Werte im apikalen Bereich von der im basalen Bereich unterscheidet, wurde in der vorliegenden Arbeit bereits ausführlich beschrieben. Ein Problem in Bezug auf die Aussagekraft oder die technische Durchführbarkeit der apikalen Strain-Analysen ergibt sich daraus aber nicht. Eine Beachtung der apikalen Anteile erscheint aufgrund der guten Reproduzierbarkeit des RV-GLS und der starken Signifikanz der apikalen longitudinalen Strains sinnvoll. Ein weiterer Unterschied der beiden Arbeiten ergibt sich aus dem Beobachtungszeitraum von Peyrou et al. So wurde dort die langfristige kardiovaskuläre und allgemeine Mortalität über einen Zeitraum von drei Jahren betrachtet, während sich die vorliegende Arbeit ausschließlich mit der Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes beschäftigt. Trotz der aufgeführten Unterschiede liefern auch Peyrou et al. wichtige Erkenntnisse zur prognostischen Relevanz des RV. Verschiedene präoperativ erhobene RV-Parameter wiesen eine signifikante Assoziation mit dem Versterben der Patienten in den drei Jahren nach der Operation auf. Damit wird die bereits mehrfach betonte enorme prognostische Aussagekraft des RV anhand unterschiedlicher Parameter verdeutlicht.

Um die Frage bezüglich der Beachtung der septalen longitudinalen Strain-Anteile hinreichend diskutieren zu können, bietet die Arbeit von Hamada-Harimura et al., trotz einer abweichenden Fragestellung der Studie, wichtige weiterführende Erkenntnisse (Hamada-Harimura et al., 2018). Die Autoren untersuchten an einem prospektiven Kollektiv von 618 Patienten mit kardialer Dekompensation und erforderlicher Krankenhausaufnahme die prognostische Aussagekraft von RV-Parametern auf das Langzeitüberleben der Patienten. Dafür wurden anhand von 2D-TTE-Datensätzen etablierte LV- und RV-Parameter gemessen. Zudem erfolgten longitudinale Strain-Analysen des RV im apikalen Vier-Kammerblick mit einem 2D-STE-Paket. Dabei wurde dieser, nach der Definition der RoI, wie üblich in sechs Segmente unterteilt. Aus den drei Segmenten der freien Wand wurde der 2D-RV-fws bestimmt und aus allen sechs Segmenten der 2D-RV-GLS ermittelt. Die Patienten wurden in einem dreimonatigen Intervall nach dem Krankenhausaufenthalt verfolgt. Als kombinierter primärer Endpunkt wurde eine ungeplante Hospitalisierung aufgrund einer verschlechterten Herzinsuffizienz sowie Versterben an einer kardiovaskulären Ursache definiert. Der sekundäre Endpunkt wurde als alleiniges Versterben an einer kardiovaskulären Ursache definiert. 215 Patienten (34,8%) erreichten den primären Endpunkt, 81 Patienten (13,1%) den sekundären Endpunkt. In der univariaten und multivariaten Cox Regressionsanalyse erwies sich der RV-fws als signifikant mit dem primären Endpunkt assoziiert. Auch wenn sich die Studie durch die abweichende Fragestellung deutlich von dieser Arbeit unterscheidet, so zeigt sie doch eindrücklich den prognostischen Wert bzgl. der RV-Strains für Langzeit-Outcomes bei chronischen kardialen Erkrankungen. Der RV-fws war den linksseitigen Parametern deutlich überlegen und konnte zu klassischen klinischen Parametern, wie dem Brain Natriuretic Peptide, der NYHA-Klasse und dem Alter, signifikante prognostische Informationen hinzufügen.

Die Unterlegenheit des RV-GLS gegenüber dem RV-fws erklären die Autoren und Autorinnen, ähnlich wie Ternacle et al., mit der Abhängigkeit von der LV-Funktion. Hamada-Harimura et al. errechneten einen höheren Korrelationskoeffizienten für den RV-GLS mit dem prognostisch weniger relevanten LV-GLS als für den RV-fws mit dem LV-GLS (RV-GLS/LV-GLS:  $r =$

0,52; RV-fws/LV-GLS:  $r = 0,41$ ). Durch die fehlende Bestimmung der septalen longitudinalen Funktion verhindert man zwar möglicherweise eine Abhängigkeit von der LV-Funktion, lässt aber einen wichtigen Faktor der rechtsventrikulären myokardialen Mechanik vollkommen außer Acht. Die detaillierte Auswertung der regionalen Strains dieser Arbeit verdeutlicht die Relevanz der septalen Strains im kardiochirurgischen Setting: So zeigten sich die septalen Strains bei Patienten mit einem ungünstigen postoperativen Outcome (primärer Endpunkt) signifikant reduziert. Außerdem wurden die RV-Strains in der Arbeit von Hamada-Harimura et al. nicht unter Allgemeinanästhesie und nur mittels 2D-TTE erhoben.

Die Einführung eines kommerziell erhältlichen 3D-STE-Pakets zur Analyse von RV-Strains trug entscheidend zur Frage nach dem möglichen Zusatznutzen der 3D Technik gegenüber den gängigeren 2D-RV-Strains bei. Eine erste Studie zum prognostischen Wert von rechtsventrikulären 3D-Strains wurde von Magunia und Kollegen an Patienten, die sich einer LVAD-Implantation unterzogen haben, durchgeführt und im Jahr 2018 veröffentlicht (Magunia et al., 2018). Die Autoren verwendeten dabei retrospektive intraoperative 3D-TEE-Datensätze vor LVAD-Implantation und kalkultierten daraus longitudinale 3D-RV-Strains. Dabei wurde von der Arbeitsgruppe untersucht, ob diese 3D-RV-Strains eine Assoziation mit dem Auftreten einer postoperativen RV-Dysfunktion aufweisen. Diese wurde als verlängerte inotrope Unterstützung über 14 Tage nach der LVAD-Implantation definiert. Dazu untersuchten sie retrospektiv 26 Patienten, von welchen fünf postoperativ eine RV-Dysfunktion entwickelten. Sie untersuchten neben dem 3D-RV-fws, 3D-RV-sws und dem 2D-RV-fws auch etablierte echokardiographische RV-Funktionsparameter, wie bspw. die RV-Volumina und die 3D-RVEF. Dabei ergaben sich für den 2D- und 3D-RV-fws, die RVEF und die RV-FAC signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.. Der 3D-RV-fws und die 3D-RVEF zeigten sich auch in der univariablen logistischen Regressionsanalyse signifikant mit dem Endpunkt assoziiert. In einer Kaplan-Meier-Analyse wurde die Assoziation mit dem langfristigen Überleben in einem Follow-Up von maximal 1272 Tagen untersucht: Patienten mit einem 3D-RV-fws über dem Cut-off-Wert von -11,9% starben im untersuchten Zeitraum signifikant häufiger (logrank  $p = 0,03$ ). Für die

3D-RVEF ergab sich kein signifikanter Unterschied des Überlebens im logrank-Test. 2D- und 3D- RV-fws korrelierten mittelstark ( $r = 0,74$ ).

Auch wenn, bedingt durch die überzeugenden Ergebnisse in den univariablen und multivariablen Analysen, der Fokus dieser Arbeit auf dem RV-GLS liegt, so ergaben die Analysen auch für den RV-GCS eine deutliche Assoziation mit dem Endpunkt. Lediglich aufgrund der Kollinearität und der leichten Unterlegenheit gegenüber dem RV-GLS, wurde der RV-GCS von den multivariablen Analysen ausgeschlossen. Die Bedeutung der rechtsventrikulären zirkumferenziellen Funktion für die Auswurfleistung des Ventrikels wird in der Forschung, wie bereits in Kapitel 1.1 beschrieben, kontrovers diskutiert (Swift et al., 2015, Lakatos et al., 2018). In der 2020 veröffentlichten Studie von Lakatos et al., untersuchten die Autoren die Zusammensetzung der kardialen Kontraktion bei 385 gesunden Probanden (Lakatos et al., 2020). Die Daten wurden aus 3D-STE-basierten Meshes aus transthorakalen Untersuchungen generiert. Zur Auswertung verwendeten sie die ReVISION-Methode, die die Generierung der RVEF in drei verschiedene richtungsabhängige Komponenten aufteilt (anterio-posterior, radial, longitudinal) (Lakatos et al., 2017). Mittels dieser Methode konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass die zirkumferenziellen Anteile (radial und anterior-posterior) in allen Altersgruppen einen größeren Anteil an der RVEF haben als die longitudinale Komponente. Auch andere Studien deuten auf einen höheren Anteil der zirkumferenziellen Funktion hin als bisher angenommen (Sakuma et al., 2002, Kind et al., 2010, Tokodi et al., 2020, Brown et al., 2011). Die bisherigen Annahmen könnten auch an der verwendeten Messmethodik und den bereits beschriebenen Problemen bei der Erhebung von zirkumferenziellen Parametern aus 2D-Datensätzen liegen. Die Unterschätzung des zirkumferenziellen Anteils der rechtsventrikulären Funktion ist mitunter vermutlich dadurch bedingt, dass durch die große Oberfläche der freien Wand schon eine minimale Einwärtsbewegung dieser ausreicht, um eine deutliche Änderung der Pumpfunktion zu bewirken (Greyson, 2010: 86, Lakatos et al., 2020: 7). Zudem bilden etablierte 2D-RV-Parameter entweder die globale RV-Funktion (z.B: RV-FAC, RVMPI, RVEF, IVA) oder die longitudinale RV-Funktion (TAPSE, S', 2D-RV-GLS) ab (Lang et al., 2015: 249-255). Es gab verschiedene Ansätze

zirkumferenzielle 2D-RV-Strains zu bestimmen, wie bspw. der freien Wand (Cho et al., 2006) oder des gesamten Ventrikels in drei Ebenen (Cho et al., 2009). Cho et al. (2006) zeigten für die zirkumferenziellen Strains im Vergleich mit den longitudinalen Strains schlechtere Reproduzierbarkeiten und eine weniger gute Übereinstimmung mit MRT-Vergleichsmessungen. Aufgrund der genannten Nachteile und Schwierigkeiten durch die 2D-Bildgebung aber auch durch die Fokussierung auf die longitudinale Funktion des RV fand keine der Methoden für zirkumferenzielle 2D-RV-Strains eine breitere wissenschaftliche Beachtung. Neben der bereits in der Einleitung erwähnten andauernden wissenschaftlichen Diskussion um die Bedeutung der zirkumferenziellen Funktion für die Pumpleistung des RV, ist auch die Bedeutung und Änderung der zirkumferenziellen Funktion im Rahmen von kardiochirurgischen Interventionen relevant. Die Ergebnisse verschiedener Studien deuten auf einen Rückgang der longitudinalen Funktion während und nach einer kardiochirurgischen Intervention hin, während die globale RV-Funktion gleichzubleiben scheint (Keyl et al., 2016: 968-969, Raina et al., 2013: 781, Keller et al., 2020: 5). Die zirkumferenzielle Funktion könnte diese Reduktion während und auch nach der Operation kompensieren (Korshin et al., 2020: 1143-1146). Einige Erkenntnisse liefert die Studie von Donauer et al. (2020). Die Arbeitsgruppe untersuchte prospektiv anhand von 30 Patienten, die sich einer koronararteriellen Bypass-Operation unterzogen haben, wie sich die verschiedenen Anteile der RV-Funktion postoperativ entwickeln. Es wurden nur Patienten mit normaler LV- und RV-Funktion eingeschlossen. Die echokardiographischen Parameter wurden zu verschiedenen Zeitpunkten mittels TTE (eine Woche präoperativ, fünf Tage postoperativ) und TEE bestimmt (A: nach Beginn der Allgemeinanästhesie aber vor erstem Hautschnitt, B: ca. 15 Minuten nach Perikardiotomie, C: nach Verschluss des Sternums). Dabei wurden TAPSE, RVIMP, IVA, RV S' und RV-FAC sowohl mittels TTE als auch TEE bestimmt. Basierend aus 3D-Datensätzen wurden die 3D-RVEF und Strains bestimmt. Dabei wurden longitudinale Strains des Septums und der freien Wand mit jeweils drei Segmenten gemessen. Zusätzlich wurden noch longitudinale Strains des Einfluss- und Ausflusstraktes erhoben. Für die zirkumferenziellen Strains wurden Messungen in jeweils zwei

Segmenten des Septums und der freien Wand bestimmt. In den statistischen Analysen zeigten sich keine signifikanten Änderungen der Strains nach der Perikardiotomie. In der TEE-Messung nach dem Schluss des Sternums fielen signifikante Reduktionen der longitudinalen Strains um 23% (freie Wand), 31% (Septum), 34% (Einflusstrakt) und um 41% (Ausflusstrakt) auf. Auch die TAPSE und RV S´ waren nach dem Verschluss des Sternums signifikant reduziert. Die zirkumferenziellen Strains der freien Wand zeigten dagegen eine signifikante Erhöhung um 4%, die septalen zirkumferenziellen Strains blieben jedoch unverändert. Auch die RVEF und RV-FAC zeigten keine Veränderung. Diese Daten unterstützen die These, dass sich die longitudinale RV-Funktion nach einer Operation reduziert, während die RVEF nahezu gleichbleibt. Dieser Effekt blieb auch in der TTE-Messung nach fünf Tagen bestehen. Durch die intraoperative Messung nach der Perikardiotomie, konnte diese als Ursache für die Verschlechterung der longitudinalen RV-Funktion, wie in einer anderen Studie beobachtet (Unsworth et al., 2010), ausgeschlossen werden. Die erhobenen Daten weisen auch auf eine, zumindest teilweise, zirkumferenzielle Kompensation hin.

Aufgrund dieses Phänomens stellt sich die Frage, ob eine bereits präoperativ eingeschränkte zirkumferenzielle Funktion diese Kompensation nicht mehr leisten kann und sich hieraus eine prognostische Relevanz ableiten lässt. Diese Hypothese lässt sich nicht durch vorangegangene Studien verifizieren, da systematische Studien, die die prognostische Qualität von zirkumferenziellen Strains im Rahmen von kardiochirurgischen Interventionen untersuchen, zum Zeitpunkt dieser Arbeit fehlen. Somit untersucht diese Arbeit erstmals die prognostische Qualität der zirkumferenziellen Strains an einem kardiochirurgischem Patientenkollektiv. Hier zeigte sich der RV-GCS in der univariablen Regressionsanalyse signifikant mit dem primären und sekundären Endpunkt assoziiert. Diese Daten unterstützen die Ergebnisse von bereits diskutierten Vorarbeiten bezüglich der unterschätzten Relevanz der zirkumferenziellen Funktion (Lakatos et al., 2020). Inwieweit aber durch die zirkumferenzielle Funktion ein prognostischer Zusatznutzen gegenüber

etablierten globalen und longitudinalen Parametern entsteht, muss durch prospektive Studien untersucht werden.

Neben den neuartigen 3D-RV-Strains wiesen aber auch andere Parameter, wie der Laktat-Spiegel, die Dringlichkeit der Intervention, eine TI und der EuroSCORE II eine signifikante Assoziation mit dem primären Endpunkt auf. Einer Laktaterhöhung können viele Ursachen zugrunde liegen. Dazu zählen zum Beispiel erhöhte anaerobe Muskelaktivität, Drogenabusus, Trauma, Malignome und verschiedene Medikamente (Andersen et al., 2013: 5-7). Im klinischen Kontext spricht eine Erhöhung des Laktat-Spiegels oftmals für eine hypoxische oder perfusionsbedingte Gewebeschädigung (Madias, 1986: 12-13). Patienten mit einem erhöhtem Laktat-Spiegel sind oftmals Notfälle mit septischem, obstruktivem oder kardiogenem Schock, Trauma-Patienten oder generell multimorbide Patienten (Chioléro et al., 2000, Wo et al., 1993, Vanni et al., 2013, Akkose et al., 2007, Andersen et al., 2013). Deswegen ist ein erhöhtes Risiko dieser Patienten, im postoperativen Verlauf zu versterben, auch durch andere konfundierende Variablen erklärbar. Die prognostische Qualität von intra- oder postoperativen Laktat-Werten im kardiochirurgischen Setting ist gut untersucht (Demers et al., 2000, Badreldin et al., 2013, Yang et al., 2020, Hashimoto et al., 2013). Der Vergleich mit diesen Studien ist aber nur eingeschränkt möglich, da die Laktat-Werte durch den intraoperativen Verlauf beeinflusst werden (Minton and Sidebotham, 2017). Zur präoperativen Aussagekraft von Laktat-Werten vor kardiochirurgischen Operationen gibt es jedoch nur wenige belastbare Studien, die eine Assoziation zu postoperativem Versterben zeigen, und wenn dann nur zu spezifischen Patientengruppen, wie zum Beispiel Patienten mit einem rupturiertem Aortenaneurysma und Neugeborene mit angeborenen Herzfehlern (Hashimoto et al., 2013, Verheijen et al., 2010). Die deutliche Assoziation der dringlichen bzw. Notfall-Indikation mit dem Outcome scheint plausibel, da diese Patienten per definitionem ohne Operation akut gefährdet sind an den Folgen ihrer kardialen Erkrankung zu versterben (Roques et al., 1999). Die signifikante Überrepräsentation von Patienten mit einer präoperativ diagnostizierten TI in der Gruppe, die den primären Endpunkt erreichte, könnte an der einhergehenden fehlenden Kompensationsfähigkeit des bereits chronisch volumenüberladenen

RV liegen.. Nath et al. zeigten 2004 an einem retrospektiven Kollektiv, dass sich mit steigendem Grad der Insuffizienz die Prognose dieser Patienten deutlich verschlechtert und auch schon eine milde TI eine deutliche Reduktion der Ein-Jahres-Überlebensrate bedingt (Nath et al., 2004). Offen et al. untersuchten an 439.558 Patienten, bei denen im Studienzeitraum eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt wurde, wie sich eine TI auf das Überleben der Patienten im Studienzeitraum auswirkte (Offen et al., 2022). Dabei zeigte sich, nach einer Anpassung der konfundierenden Variablen, allein durch eine milde TI eine Steigerung der Mortalität um den Faktor 1,24, eine schwere Insuffizienz steigerte diese um den Faktor 2,65. Auch Itelman et al. kamen, in einer ebenfalls 2022 veröffentlichten Studie, zu ähnlichen Ergebnissen (Itelman et al., 2022). Sie untersuchten zusätzlich auch den Einfluss von verschiedenen Variablen bezüglich der Bedeutung einer hochgradigen TI auf das Outcome. Patienten, die mit einem Jahr Abstand zweimal echokardiographisch untersucht wurden, teilten die Autoren in zwei Gruppen. Einerseits Patienten, deren RV-Funktion sich in dem Jahr verschlechtert hatte und andererseits Patienten, deren RV-Funktion in dem Jahr zwischen den Untersuchungen gleichblieb. Vergleich man nun innerhalb der beiden Gruppen die Patienten mit schwerer TI und ohne Insuffizienz, so war der Einfluss auf das Outcome bei der Gruppe ohne RV-Veränderungen verstärkt, während sich bei der anderen Gruppe nur ein kleiner Unterschied zeigte. Dieser Effekt zeigte sich auch bei Patientengruppen mit einem unterschiedlichen systolischen RV-Druck. So war die TI bei Patienten mit einem systolischen RV-Druck von  $>40\text{mmHg}$  nicht mit dem Outcome assoziiert, während das Vorliegen einer TI in der Gruppe mit einem Druck von  $<40\text{mmHg}$  einen deutlichen Zusammenhang mit der Prognose zeigte. Daten zu systolischem RV-Druck und Entwicklung der RV-Funktion wurden in dieser Arbeit nicht erhoben. Trotzdem zeigten die diskutierten Studien eindrücklich das erhöhte Mortalitäts-Risiko von Patienten mit einer TI. Dennoch muss im Vergleich mit der vorliegenden Arbeit betont werden, dass die genannten Studien lediglich Patienten außerhalb des operativen Settings beobachteten und somit Aussagen über den Einfluss einer TI auf den postoperativen Verlauf nicht ableitbar sind. Hierzu lieferten jedoch Parikh und Kollegen in einer 2020 veröffentlichten Studie neue Erkenntnisse

(Parikh et al., 2020). Die Arbeitsgruppe untersuchte retrospektiv an 7064 Patienten, die sich einer nicht-kardialen Operation unterzogen, den Einfluss einer TI auf das postoperative Outcome. Patienten mit einer moderaten TI hatten ein 2,4-fach erhöhtes Risiko innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff zu versterben. Eine schwere TI erhöhte das Risiko um das 2,8-fache. Eine operative Korrektur einer schweren TI scheint das Outcome gegenüber einer medikamentösen Therapie hingegen nicht signifikant zu verbessern (Axtell et al., 2019). Somit handelt es sich bei Patienten mit einer TI um eine gefährdete Patientengruppe, was die deutlich signifikante Assoziation mit dem primären und sekundären Endpunkt in der vorliegenden Arbeit erklären kann. Die starke Assoziation des EuroSCORE II mit dem primären und sekundären Endpunkt war durch Ergebnisse aus einer vorangegangenen Validierungsstudie und durch die multifaktorielle Zusammensetzung des Scores erwartbar (Nashef et al., 2012).

In Zusammenschau zeigt der 3D-RV-GLS – im Gegensatz zu etablierten echokardiographischen Parametern – in dieser Arbeit eine starke Assoziation zum postoperativen Outcome der Patienten.. Möglicherweise liefert der 3D-RV-GLS durch eine Detektion von subtilen Änderungen der myokardialen Mechanik genauere prognostische Daten als andere etablierte rechts- und linksventrikuläre Funktionsparameter, und erlaubt so womöglich eine exaktere Risikobewertung vor kardiochirurgischen Operationen. Die vorliegende Arbeit soll durch die Vorstellung der neuartigen Strain-Parameter wichtige Erkenntnisse zur aktuellen Studienlage beitragen.

### **4.3 Klinische Implikationen**

Den klinischen Alltag in der kardialen Bildgebung dominieren echokardiographische Standardparameter, wie zum Beispiel die LVEF oder die TAPSE für den RV. Diese besitzen zudem noch immer einen enormen Stellenwert in der perioperativen Einschätzung: So wird die LVEF als empfohlener Parameter für die präoperative Einschätzung der LV-Funktion verwendet (Fleisher et al., 2014) und ist – im Gegensatz zu anderen echokardiographischen Funktionsparametern – in den üblichen Risikoscores für herzchirurgische Patienten enthalten (Euro SCORE II (Nashef et al., 2012) und

System der Society of Thoracic Surgeons (STS) (Kumar et al., 2018)). Die Funktion des RV wird in der klinischen Praxis meist über eine Kombination aus mehreren Parametern bestimmt, am häufigsten werden TAPSE, S', RVIMP und RV-FAC gemessen (Smolarek et al., 2017). In den aktuellen Empfehlungen der ASE zu TTE-Messungen werden STE-basierte Strains nur bei technischer Verfügbarkeit empfohlen, da im Gegensatz zum prognostischen Nutzen noch keine softwareübergreifenden Norm- und Grenzwerte etabliert seien (Mitchell et al., 2019). Zudem werden die etablierten Parameter in den Kliniken schon lange verwendet, während die Verwendung von neuen Parametern häufig neues Equipment, ständig zu aktualisierende Software-Pakete und Schulungen des Personals benötigt. Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen jedoch, wie zahlreiche andere Studien, auf die enorme prognostische Relevanz von RV-Strains zur präoperativen Risikobewertung hin.

Im Rahmen des präoperativen Check-up vor kardiochirurgischen Operationen sollte nach aktuellen Leitlinien eine TTE-Untersuchung erfolgen (Otto et al., 2021). Diese soll vor allem unerkannte Vorerkrankungen ausschließen, die kardiale Funktion quantifizieren und bei der Bewertung des operativen Risikos helfen. Zusätzliche TEE-Untersuchungen werden mittlerweile bei kardiochirurgischen Operationen von Leitlinien empfohlen und standardisiert eingesetzt. Der Anteil von Operationen der Herzklappen und der Aorta mit intraoperativer TEE lag im Zeitraum von 2011 – 2019 in den USA bei 81,5% (Mackay et al., 2022). Nach den Richtlinien zur Verwendung der transösophagealen Echokardiographie der American Society of Anesthesiologists wurde schon 2010 empfohlen, in allen Operationen am offenen Herzen, der thorakalen Aorta und je nach Einschätzung auch bei koronararteriellen Bypass-Operationen, eine TEE-Untersuchung zum intraoperativen Monitoring durchzuführen und gegebenenfalls zur Änderung der Operationsplanung zu verwenden (Thys et al., 2010) und diese Empfehlung 2020 in einer Aktualisierung der Richtlinien nochmals bestärkt (Nicoara et al., 2020). Click et al. zeigten in einer prospektiv angelegten Studie bei Mitralklappen-Operationen, dass die TEE in 12% vor HLM und in 6% nach HLM eine Änderung der Operationsstrategie bewirkt hat (Click et al., 2000). Eltzhig et al. zeigten

2008 an einem großen Kollektiv mit 12566 Patienten mit verschiedenen kardiochirurgischen Operationen, dass eine Änderung der Operationsstrategie in 7% durch eine TEE-Untersuchung vor HLM und 2,2% durch eine TEE-Untersuchung nach der HLM, erfolgte (Eltzschig et al., 2008). Eine Studie von Mackay et al. konnte in einer retrospektiven Analyse zeigen, dass bei Operationen der Herzklappen oder der Aorta eine intraoperative Verwendung der TEE die postoperative Mortalität und das Risiko einer Reoperation signifikant senkte (Mackay et al., 2022). Auch 3D-TEE-Darstellung des RV ist durch immer bessere Schallköpfe und Geräte mittlerweile gut durchführbar und reproduzierbar (Fusini et al., 2011). Auch wenn (3D-)TEE-Untersuchungen gerade bei größeren Interventionen immer häufiger erfolgen, müssen sich auch die entsprechenden Parameter in der klinischen Praxis noch weiter etablieren. Denn wenn Patienten sich einer TEE-Untersuchung unterziehen, sollten auch die echokardiographischen Ergebnisse zum besten Nutzen des Patienten ausgewertet werden. In diesem Zuge könnte in der Zukunft präoperativ eine genaue 3D-Darstellung des RV stattfinden, um detaillierte Analysen der Funktion durchführen zu können. In einigen Geräten lassen sich schon jetzt in Echtzeit die 2D-RV-Strains bestimmen. Derzeit ist für 3D-RV-Strains noch eine offline Analyse der Meshes mit einer geeigneten Software nötig. Wenn sich die Evidenz für den Nutzen dieser neuartigen Analysen aber weiterhin verdichtet, wird es auch hier Möglichkeiten geben, die Daten direkt am TEE-Gerät in Echtzeit auszuwerten, um dann die 3D-RV-Strains zu kalkulieren. Des Weiteren gibt es bereits vielversprechende Versuche mittels künstlicher-Intelligenz ausgehend von 2D-Datensätzen eine Aussage über eine mit 3D-TEE-Datensätzen ermittelte RV-Dysfunktion zu treffen (Tokodi et al., 2022). Auch dieser Weg könnte eine Möglichkeit sein, die noch komplizierten Analysen zu vereinfachen, ohne die prognostische Qualität bedeutend zu vermindern.

Wie der Einfluss eines möglichen pathologischen Strains auf das anästhesiologische und chirurgische Management aussehen kann, muss noch in weiteren Studien untersucht werden. Hier fehlen noch eine adäquate technische Umsetzung und eine Bestimmung von Normwerten, die auch im anästhesiologischen Setting valide verwertbar sind. Der echokardiographische

klinische Fokus sollte verstärkt auf die Erkennung von subakuten und subtilen Formen einer vorliegenden RV-Dysfunktion gesetzt werden. Denn diese Patienten sind im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen gefährdet und werden mangels klinischer Symptome nicht unbedingt adäquat versorgt. In diesem Bereich zeigen die RV-Strains bereits heute ihre prognostischen Stärken und könnten deshalb verstärkt zum Einsatz kommen. Auch denkbar und sinnvoll wäre eine Erhebung von RV-Strains im Rahmen des TTE-Checkup vor Interventionen, um diese Daten in die Risikoabwägung einer möglichen Operation mit einfließen zu lassen und die Patienten dann auch risikoadaptiert zu versorgen.

Zur besseren Einschätzung des perioperativen Risikos werden verschiedene Risiko-Scores verwendet. Der EuroSCORE II ist dabei womöglich der etablierteste und liefert eine valide prognostische Einschätzung zur Krankenhausmortalität (Nashef et al., 2012). Auch in dieser Arbeit zeigt sich, wie bereits beschrieben, die prognostische Wertigkeit schon in den Unterschieden der EuroSCORE II-Werte zwischen den beiden Gruppen (primärer Endpunkt = 0: 3,4 (1,5 – 7,9); primärer Endpunkt = 1: 11,5 (5,9 – 20,3),  $p < 0,001$ ). Der Vergleich zwischen dem multifaktoriellen Score und dem einzelnen Parameter ist jedoch nicht sinnvoll, wengleich der RV-GLS trotz allem eine starke Signifikanz in allen Analysen behält. In einem multivariablen Modell trug der RV-GLS zusätzlich zum EuroSCORE II signifikant zur Verbesserung des Modells bei ( $p < 0,01$ ). Dies könnte an der fehlenden Repräsentation der RV-Funktion im EuroSCORE II liegen, da diese dort nicht einbezogen ist. Diesbezüglich zeigten Di Mauro et al. Bereits 2020 mit einer prospektiven perioperativen Studie an einem 895 Patienten großen Kollektiv, dass eine differenzierte Betrachtung des RV mit verschiedenen Parametern den prädiktiven Wert des Euro-SCORE II signifikant verbessert (Di Mauro et al., 2020).

Die vorgelegte Studie umfasst ein sehr heterogenes Kollektiv in Bezug auf die durchgeführten Eingriffe, was man als Nachteil in Bezug auf die Nachvollziehbarkeit der zugrunde liegenden Pathomechanismen verstehen könnte. Aber trotz dieser Heterogenität (Bypass-, Mitral-/Trikuspidal- und Aortenklappen-Operationen und verschiedenen anderen Interventionen) zeigen

die generierten RV Strains, im Gegensatz zu den anderen echokardiographischen Parametern, über das gesamte Kollektiv hinweg eine starke Assoziation zum primären Endpunkt. Diese Untersuchung liefert zusammen mit den zahlreichen Studien der letzten Jahre gute Argumente für eine Implementierung eines geeigneten RV-Funktionsparameters in die Scores zur perioperativen Risikoprädiktion. Neben dem EuroSCORE II werden in der klinischen Praxis auch einige andere kardiochirurgische Risikoscores verwendet. Am weitesten verbreitet sind neben dem EuroSCORE II vor allem der Risikoscore der Society of Surgeons (STS) und der modifizierte bzw. nicht modifizierte Parsonnet-Score (Hote, 2018, Krishna and Varma, 2015, Prins et al., 2012). Der Parsonnet-Score wurde 1989 veröffentlicht und seitdem wegen der simplen und reliablen Risikoprädiktion im klinischen Alltag verwendet (Parsonnet et al., 1989). Später wurde der modifizierte Parsonnet-Score entwickelt, indem 30 Variablen hinzugefügt wurden, um diesen an die veränderten Gegebenheiten anzupassen (Kacila et al., 2010). Trotz der Fülle an eingeschlossenen Parametern wird in diesem Score kein RV-Funktionsparameter verwendet. Es wird lediglich, vergleichbar mit dem EuroSCORE II, das Vorliegen einer PH Der STS hingegen gilt als etabliertester kardiochirurgische Risikoscore in den USA (Granton and Cheng, 2008). Nach der Veröffentlichung 1999 wurde er mehrfach überarbeitet und an verschiedene Operationstypen angepasst (Kumar et al., 2018, Shahian et al., 2009). Aber auch in diesem Score finden sich keine direkten RV-Funktionsparameter. Es wird lediglich der Grad einer TI berücksichtigt, was allerdings mehr als unabhängiger Risikofaktor denn als Surrogat für die RV-Funktion angesehen werden muss. Der EuroSCORE II und der STS-Score gelten hinsichtlich ihrer prädiktiven Wertigkeit als gut vergleichbar (Ad et al., 2016). RV-Funktionsparameter spielen allerdings vor allem in Risikoscores bei LVAD-Operationen eine Rolle, wenn es um die Vorhersage einer prognoselimitierenden postoperativen RV-Dysfunktion geht (Fitzpatrick et al., 2008). Im Risikoscore von Fitzpatrick et al. ist der RV über das klinische Vorliegen einer RV-Dysfunktion und über den *right ventricular stroke work index* abgebildet (ein Index zur Quantifizierung der mechanischen Arbeit des RV, kalkuliert aus sPAP, zentralvenösem Druck, Herzzeitvolumen und Herzfrequenz). Diese Scores

werden jedoch in neueren Studien bezüglich ihrer prognostischen Qualität in Frage gestellt (Pettinari et al., 2012). Diese Übersicht einiger gängiger kardiochirurgischer Risikoscores zeigt, dass die RV-Funktion nicht suffizient abgebildet ist. Die vorliegende Arbeit soll einen Anstoß liefern, moderne RV-Funktionsparameter in zukünftigen Adaptationen dieser Scores zu berücksichtigen. Weitere Untersuchungen von hoher wissenschaftlicher Qualität, insbesondere zu Norm- und Grenzwerten, sind hierfür notwendig.

#### **4.4 Limitationen der Studie**

Durch das retrospektive Studiendesign müssen die gewonnenen Erkenntnisse in größeren prospektiven Studien validiert werden. Durch die veränderte Herzmechanik unter Allgemeinanästhesie können die Ergebnisse nur schwer mit wachen Patienten verglichen werden. Zudem fehlen invasive Daten zur Vor- und Nachlast der Patienten, die die Strain-Parameter beeinflussen können. Der neuartige 3D-RV-Strain der RV-Strain-Software muss in Validierungsstudien sowohl mit MRT-Messungen und mit regionalen und globalen 2D-Strains verglichen und validiert werden. Das sehr heterogene Patientenkollektiv liefert zwar einen guten Eindruck der Relevanz des RV-GLS über mehrere Operationskollektive hinweg, aber weitere Untersuchungen mit den einzelnen homogenen Kollektiven sind nötig, um präzise Aussagen zur Prognosewertigkeit des 3D-RV-GLS und den zugrundeliegende Pathomechanismen treffen zu können. Zudem wurde in dieser Studie ausschließlich der Verlauf während des primären Krankenhausaufenthalts betrachtet und es wurden keine Follow-up-Daten zum langfristigen Überleben der Patienten erhoben. Somit kann auch keine Aussage über die langfristige Prognosewertigkeit der 3D-RV-Strains getroffen werden. Durch die technisch aufwändigen offline 3D-Analysen ist noch keine Bestimmung in Echtzeit und damit auch keine bettseitige Anwendung möglich. Außerdem erhöhten die teilweise notwendigen Reanalysen der Meshes die Bearbeitungszeit für die Strain-Berechnung. In diesem Aspekt muss die Software noch weiter optimiert werden, sodass in Zukunft alle Meshes in einem Durchgang problemlos analysiert werden können.

## 5 Zusammenfassung

Durch mehrere Studien wurde in den letzten Jahren die große prognostische Relevanz des rechten Ventrikels und einer RV-Dysfunktion im Rahmen herzchirurgischer Operationen belegt. Aktuell wird die RV-Funktion in der klinischen Praxis oftmals mit simplen 2D-echokardiographischen Parametern bestimmt. Die am linken Ventrikel mittlerweile etablierte Messung der kardialen Deformation (Strain) gewinnt auch zur Quantifizierung der RV-Funktion zunehmend an Bedeutung. Mehrere Studien zeigten eine bessere prognostische Qualität von RV-Strains gegenüber etablierten RV-Parametern, zudem weist die Bestimmung von 3D-Strains gegenüber 2D-Strains erhebliche Vorteile auf. In der vorgelegten Arbeit wurde eine neu entwickelte RV-Strain-Software zur Berechnung der dreidimensionalen RV-Strains erstmals systematisch eingesetzt. Dafür wurden ein globaler longitudinaler Strain (RV-GLS) und ein globaler zirkumferenzieller Strain (RV-GCS) aus jeweils vier regionalen Strains quantifiziert.

Die Validierung der RV-Strain-Software erfolgte im ersten Teil dieser Arbeit. Dabei erwiesen sich nach einer visuellen und statistischen Analyse für den RV-GLS die *fixed*-Berechnungsmethode und für den RV-GCS die *tilted*-Berechnungsmethode den anderen Berechnungsmethoden als überlegen. In den Reproduzierbarkeitsanalysen zeigten beide Strains eine zufriedenstellende Reproduzierbarkeit.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden die 3D-RV-Strains auf einen möglichen Zusammenhang mit dem postoperativen Verlauf von kardiochirurgischen Patienten untersucht und dabei mit etablierten klinischen und echokardiographischen Parametern verglichen. Dafür wurde retrospektiv ein Kollektiv aus 496 kardiochirurgischen Patienten mit intraoperativen 3D-TEE-Datensätzen, welche vor der Sternotomie aufgezeichnet wurden, ausgewertet. Es wurde ein primärer Endpunkt (Tod oder Behandlung mit veno-arterieller extrakorporaler Membranoxygenierung) und ein sekundärer Endpunkt (postoperative Beatmung >48h) definiert. Zur Berechnung der Assoziation der einzelnen Parameter mit dem primären und sekundären Endpunkt erfolgte eine

binäre univariable Regressionsanalyse. Die in dieser Analyse signifikant assoziierten Parameter wurden in ein multivariablen Regressionsmodell eingeschlossen. Zusätzlich wurden Chi-Quadrat-Werte von mehreren logistischen Regressionsmodellen mit Hilfe des Omnibus-Test verglichen.

Die Parameter RV-GLS, RV-GCS, eGFR, Hämatokrit, Laktat, die signifikante TI, der Operationstyp „Andere“, eine dringliche bzw. Notfall-Indikation, sowie eine Operation der Trikuspidalklappe wiesen in der univariablen logistischen Regressionsanalyse eine signifikante Assoziation mit dem primären Endpunkt auf. In der multivariablen Regressionsanalyse blieben nach Ausschluss von kollinearen Parametern Laktat, eine signifikante TI, eine dringliche bzw. Notfall-Indikation und der RV-GLS signifikant mit dem primären Endpunkt assoziiert. Mit dem sekundären Endpunkt waren in der univariablen logistischen Regression außer dem Alter und der eGFR alle untersuchten Parameter signifikant assoziiert. In der multivariablen logistischen Regressionsanalyse waren zusätzlich zu den signifikanten Parametern der multivariablen Analyse des primären Endpunktes noch die pulmonalerterielle Hypertonie und der linksventrikuläre globale longitudinale Strain signifikant assoziiert. Der Vergleich der Chi-Quadrat-Werte der logistischen Regressionsmodelle mit dem Omnibus-Test ergab, dass die Kombination aus RV-GLS und EuroSCORE II das univariable Modell des EuroSCORE II signifikant verbessern konnte.

Die vorliegende Arbeit bestätigt die vorangegangenen Studien bezüglich der prognostischen Relevanz der RV-Funktion und der Nutzen von RV-Strains zur Prognoseabschätzung. Eine Bestimmung von 3D-Strains ist robust durchführbar und war in dieser retrospektiven Analyse signifikant mit dem Patientenoutcome assoziiert. Daher sollte der RV-GLS für das individuelle Risiko-Assessment von kardiochirurgischen Patienten in Betracht gezogen werden, um Risikopatienten im präoperativen Setting optimaler identifizieren zu können.

## 6 Literaturverzeichnis:

- AD, N., HOLMES, S. D., PATEL, J., PRITCHARD, G., SHUMAN, D. J. & HALPIN, L. 2016. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*, 102, 573-579.
- AKKOSE, S., OZGURER, A., BULUT, M., KOKSAL, O., OZDEMİR, F. & OZGUÇ, H. 2007. Relationships between markers of inflammation, severity of injury, and clinical outcomes in hemorrhagic shock. *Adv Ther*, 24, 955-62.
- ALAM, M., HEDMAN, A., NORDLANDER, R. & SAMAD, B. 2003. Right ventricular function before and after an uncomplicated coronary artery bypass graft as assessed by pulsed wave Doppler tissue imaging of the tricuspid annulus. *Am Heart J*, 146, 520-6.
- AMUNDSEN, B. H., HELLE-VALLE, T., EDVARDBSEN, T., TORP, H., CROSBY, J., LYSEGGEN, E., STØYLEN, A., IHLEN, H., LIMA, J. A., SMISETH, O. A. & SLØRDAHL, S. A. 2006. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 47, 789-93.
- ANAWEKAR, N. S., GERSON, D., SKALI, H., KWONG, R. Y., YUCEL, E. K. & SOLOMON, S. D. 2007. Two-dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiography*, 24, 452-6.
- ANAWEKAR, N. S., SKALI, H., BOURGOUN, M., GHALI, J. K., KOBER, L., MAGGIONI, A. P., MCMURRAY, J. J., VELAZQUEZ, E., CALIFF, R., PFEFFER, M. A. & SOLOMON, S. D. 2008. Usefulness of right ventricular fractional area change to predict death, heart failure, and stroke following myocardial infarction (from the VALIANT ECHO Study). *Am J Cardiol*, 101, 607-12.
- ANDERSEN, L. W., MACKENHAUER, J., ROBERTS, J. C., BERG, K. M., COCCHI, M. N. & DONNINO, M. W. 2013. Etiology and Therapeutic Approach to Elevated Lactate Levels. *Mayo Clinic Proceedings*, 88, 1127-1140.
- ARSALAN, M., WALTHER, T., SMITH, R. L. & GRAYBURN, P. A. 2015. Tricuspid regurgitation diagnosis and treatment. *European Heart Journal*, ehv487.
- AXTELL, A. L., BHAMBHANI, V., MOONSAMY, P., HEALY, E. W., PICARD, M. H., SUNDT, T. M. & WASFY, J. H. 2019. Surgery Does Not Improve Survival in Patients With Isolated Severe Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 74, 715-725.
- AYACH, B., FINE, N. M. & RUDSKI, L. G. 2018. Right ventricular strain: measurement and clinical application. *Curr Opin Cardiol*, 33, 486-492.
- BADRELDIN, A. M., DOERR, F., ELSOBKY, S., BREHM, B. R., ABUL-DAHAB, M., LEHMANN, T., BAYER, O., WAHLERS, T. & HEKMAT, K. 2013. Mortality prediction after cardiac surgery: blood lactate is indispensable. *Thorac Cardiovasc Surg*, 61, 708-17.
- BIDVIENE, J., MURARU, D., MAFFESSANTI, F., EREMINIENE, E., KOVÁCS, A., LAKATOS, B., VASKELYTE, J.-J., ZALIUNAS, R., SURKOVA, E., PARATI, G. & BADANO, L. P. 2021. Regional shape, global function and

- mechanics in right ventricular volume and pressure overload conditions: a three-dimensional echocardiography study. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 37, 1289-1299.
- BOGAARD, H. J., ABE, K., VONK NOORDEGRAAF, A. & VOELKEL, N. F. 2009. The Right Ventricle Under Pressure. *Chest*, 135, 794-804.
- BOOTSMA, I. T., DE LANGE, F., KOOPMANS, M., HAENEN, J., BOONSTRA, P. W., SYMERSKY, T. & BOERMA, E. C. 2017. Right Ventricular Function After Cardiac Surgery Is a Strong Independent Predictor for Long-Term Mortality. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 31, 1656-1662.
- BOOTSMA, I. T., SCHEEREN, T. W. L., DE LANGE, F., HAENEN, J., BOONSTRA, P. W. & BOERMA, E. C. 2018. Impaired right ventricular ejection fraction after cardiac surgery is associated with a complicated ICU stay. *J Intensive Care*, 6, 85.
- BROWN, J., JENKINS, C. & MARWICK, T. H. 2009. Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: a comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography. *Am Heart J*, 157, 102.e1-5.
- BROWN, S. B., RAINA, A., KATZ, D., SZERLIP, M., WIEGERS, S. E. & FORFIA, P. R. 2011. Longitudinal Shortening Accounts for the Majority of Right Ventricular Contraction and Improves After Pulmonary Vasodilator Therapy in Normal Subjects and Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. 140, 27-33.
- BUCKBERG, G. & HOFFMAN, J. I. 2014. Right ventricular architecture responsible for mechanical performance: unifying role of ventricular septum. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148, 3166-71 e1-4.
- CARLUCCIO, E., BIAGIOLI, P., ALUNNI, G., MURRONE, A., ZUCHI, C., COIRO, S., RICCINI, C., MENGONI, A., D'ANTONIO, A. & AMBROSIO, G. 2018. Prognostic Value of Right Ventricular Dysfunction in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 11.
- CHIOLÉRO, R. L., REVELLY, J. P., LEVERVE, X., GERSBACH, P., CAYEUX, M. C., BERGER, M. M. & TAPPY, L. 2000. Effects of cardiogenic shock on lactate and glucose metabolism after heart surgery. *Crit Care Med*, 28, 3784-91.
- CHO, E. J., JIAMSRIKONG, P., CALLEJA, A. M., ALHARTHI, M. S., MCMAHON, E. M., KHANDHERIA, B. K. & BELOHLAVEK, M. 2009. Right ventricular free wall circumferential strain reflects graded elevation in acute right ventricular afterload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 296, H413-20.
- CHO, G. Y., CHAN, J., LEANO, R., STRUDWICK, M. & MARWICK, T. H. 2006. Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*, 97, 1661-6.
- CLICK, R. L., ABEL, M. D. & SCHAFF, H. V. 2000. Intraoperative transesophageal echocardiography: 5-year prospective review of impact on surgical management. *Mayo Clin Proc*, 75, 241-7.
- DALEN, J. E., HAYNES, F. W., HOPPIN, F. G., EVANS, G. L., BHARDWAJ, P. & DEXTER, L. 1967. Cardiovascular responses to experimental pulmonary embolism. *The American Journal of Cardiology*, 20, 3-9.

- DALLA, K., BECH-HANSEN, O. & RICKSTEN, S.-E. 2019. General anesthesia and positive pressure ventilation suppress left and right ventricular myocardial shortening in patients without myocardial disease – a strain echocardiography study. *Cardiovascular Ultrasound*, 17.
- DANDEL, M., LEHMKUHL, H., KNOSALLA, C., SURAMELASHVILI, N. & HETZER, R. 2009. Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography - Basic Concepts and Clinical Applicability. *Current Cardiology Reviews*, 5, 133-148.
- DELL'ITALIA, L. J. 1991. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. 16, 658-720.
- DEMERS, P., ELKOURI, S., MARTINEAU, R., COUTURIER, A. & CARTIER, R. 2000. Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation. *Ann Thorac Surg*, 70, 2082-6.
- DI MAURO, M., SCROFANI, R., ANTONA, C., NICOLÒ, F., CAPPABIANCA, G., BEGHI, C., SANTARPINO, G., GREGORINI, R., DI MARCO, L., PACINI, D., SALSANO, A., SANTINI, F., WELTERT, L., DE PAULIS, R., PANO, M., ZACCARIA, S., D'ALFONSO, A., DI EUSANIO, M., MASSI, F., PORTOGHESE, M., STURA, E. C., RINALDI, M., MARGARI, V., FOSCHI, M., PAROLARI, A. & PAPARELLA, D. 2020. Right ventricular assessment can improve prognostic value of Euroscore II. *Journal of Cardiac Surgery*, 35, 1548-1555.
- DOLGIN, M. N. Y. H. A. C. C. 1994. *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*, Boston, Little, Brown.
- DONAUER, M., SCHNEIDER, J., JANDER, N., BEYERSDORF, F. & KEYL, C. 2020. Perioperative Changes of Right Ventricular Function in Cardiac Surgical Patients Assessed by Myocardial Deformation Analysis and 3-Dimensional Echocardiography. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 34, 708-718.
- DOUGLAS, P. 2011. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 24, 229-267.
- ELTZSCHIG, H. K., ROSENBERGER, P., LÖFFLER, M., FOX, J. A., ARANKI, S. F. & SHERMAN, S. K. 2008. Impact of intraoperative transesophageal echocardiography on surgical decisions in 12,566 patients undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 85, 845-52.
- FEWELL, J. E., ABENDSCHEIN, D. R., CARLSON, C. J., MURRAY, J. F. & RAPAPORT, E. 1980. Continuous positive-pressure ventilation decreases right and left ventricular end-diastolic volumes in the dog. *Circ Res*, 46, 125-32.
- FITZPATRICK, J. R., FREDERICK, J. R., HSU, V. M., KOZIN, E. D., O'HARA, M. L., HOWELL, E., DOUGHERTY, D., MCCORMICK, R. C., LAPORTE, C. A., COHEN, J. E., SOUTHERLAND, K. W., HOWARD, J. L., JESSUP, M. L., MORRIS, R. J., ACKER, M. A. & WOO, Y. J. 2008. Risk Score Derived from Pre-operative Data Analysis Predicts the Need for Biventricular Mechanical Circulatory Support. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 27, 1286-1292.

- FLEISHER, L. A., FLEISCHMANN, K. E., AUERBACH, A. D., BARNASON, S. A., BECKMAN, J. A., BOZKURT, B., DAVILA-ROMAN, V. G., GERHARD-HERMAN, M. D., HOLLY, T. A., KANE, G. C., MARINE, J. E., NELSON, M. T., SPENCER, C. C., THOMPSON, A., TING, H. H., URETSKY, B. F. & WIJEYSUNDERA, D. N. 2014. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 130, e278-333.
- FUSINI, L., TAMBORINI, G., GRIPARI, P., MAFFESSANTI, F., MAZZANTI, V., MURATORI, M., SALVI, L., SISILLO, E., CAIANI, E. G., ALAMANNI, F., FIORENTINI, C. & PEPI, M. 2011. Feasibility of intraoperative three-dimensional transesophageal echocardiography in the evaluation of right ventricular volumes and function in patients undergoing cardiac surgery. *J Am Soc Echocardiogr*, 24, 868-77.
- GEYER, H., CARACCILO, G., ABE, H., WILANSKY, S., CARERJ, S., GENTILE, F., NESSER, H. J., KHANDHERIA, B., NARULA, J. & SENGUPTA, P. P. 2010. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*, 23, 351-69; quiz 453-5.
- GIUSCA, S., DAMBRAUSKAITE, V., SCHEURWEGS, C., D'HOOGHE, J., CLAUS, P., HERBOTS, L., MAGRO, M., RADEMAKERS, F., MEYNS, B., DELCROIX, M. & VOIGT, J. U. 2010. Deformation imaging describes right ventricular function better than longitudinal displacement of the tricuspid ring. *Heart*, 96, 281-8.
- GRANTON, J. & CHENG, D. 2008. Risk stratification models for cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 12, 167-74.
- GREYSON, C. R. 2010. The right ventricle and pulmonary circulation: basic concepts. *Rev Esp Cardiol*, 63, 81-95.
- GUENDOUZ, S., RAPPENEAU, S., NAHUM, J., DUBOIS-RANDÉ, J.-L., GUERET, P., MONIN, J.-L., LIM, P., ADNOT, S., HITTINGER, L. & DAMY, T. 2012. Prognostic Significance and Normal Values of 2D Strain to Assess Right Ventricular Systolic Function in Chronic Heart Failure. *Circulation Journal*, 76, 127-136.
- HADDAD, F., COUTURE, P., TOUSIGNANT, C. & DENAULT, A. Y. 2009. The Right Ventricle in Cardiac Surgery, a Perioperative Perspective: II. Pathophysiology, Clinical Importance, and Management. *Anesthesia & Analgesia*, 108, 422-433.
- HADDAD, F., DENAULT, A. Y., COUTURE, P., CARTIER, R., PELLERIN, M., LEVESQUE, S., LAMBERT, J. & TARDIF, J. C. 2007. Right ventricular myocardial performance index predicts perioperative mortality or circulatory failure in high-risk valvular surgery. *J Am Soc Echocardiogr*, 20, 1065-72.
- HADDAD, F. O., DOYLE, R., MURPHY, D. J. & HUNT, S. A. 2008. Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part II. *Circulation*, 117, 1717-1731.
- HAHN, R. T., ABRAHAM, T., ADAMS, M. S., BRUCE, C. J., GLAS, K. E., LANG, R. M., REEVES, S. T., SHANEWISE, J. S., SIU, S. C., STEWART, W. &

- PICARD, M. H. 2013. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic Examination: Recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 26, 921-964.
- HAMADA-HARIMURA, Y., SEO, Y., ISHIZU, T., NISHI, I., MACHINO-OHTSUKA, T., YAMAMOTO, M., SUGANO, A., SATO, K., SAI, S., OBARA, K., YOSHIDA, I. & AONUMA, K. 2018. Incremental Prognostic Value of Right Ventricular Strain in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 11.
- HARJOLA, V. P., MEBAZAA, A., ČELUTKIENĖ, J., BETTEX, D., BUENO, H., CHIONCEL, O., CRESPO-LEIRO, M. G., FALK, V., FILIPPATOS, G., GIBBS, S., LEITE-MOREIRA, A., LASSUS, J., MASIP, J., MUELLER, C., MULLENS, W., NAEIJE, R., NORDEGRAAF, A. V., PARISSIS, J., RILEY, J. P., RISTIC, A., ROSANO, G., RUDIGER, A., RUSCHITZKA, F., SEFEROVIC, P., SZTRYMF, B., VIEILLARD-BARON, A., YILMAZ, M. B. & KONSTANTINIDES, S. 2016. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 18, 226-41.
- HASHIMOTO, M., ITO, T., KURIMOTO, Y., HARADA, R., KAWAHARADA, N. & HIGAMI, T. 2013. Preoperative arterial blood lactate levels as a predictor of hospital mortality in patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm. *Surg Today*, 43, 136-40.
- HEIMDAL, A. 2011. 4D Strain: Advanced research application for quantitative echocardiography. *GE Healthcare Whitepaper*.
- HILBERATH, J. N., OAKES, D. A., SHERNAN, S. K., BULWER, B. E., D'AMBRA, M. N. & ELTZSCHIG, H. K. 2010. Safety of transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 23, 1115-27; quiz 1220-1.
- HO, S. Y. 2006. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*, 92, i2-i13.
- HOTE, M. 2018. Cardiac surgery risk scoring systems: In quest for the best. *Heart Asia*, 10, e011017.
- HUNT, S. A., ABRAHAM, W. T., CHIN, M. H., FELDMAN, A. M., FRANCIS, G. S., GANIATS, T. G., JESSUP, M., KONSTAM, M. A., MANCINI, D. M., MICHL, K., OATES, J. A., RAHKO, P. S., SILVER, M. A., STEVENSON, L. W. & YANCY, C. W. 2009. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *Circulation*, 119, e391-e479.
- ITELMAN, E., VATURY, O., KUPERSTEIN, R., BEN-ZEKRY, S., HAY, I., FEFER, P., BARBASH, I., KLEMPFNER, R., SEGEV, A., FEINBERG, M., GUETTA, V. & MAOR, E. 2022. The Association of Severe Tricuspid Regurgitation with Poor Survival Is Modified by Right Ventricular Pressure and Function: Insights from SHEBAHEART Big Data. *J Am Soc Echocardiogr*.
- JABAGI, H., NANTSIOS, A., RUEL, M., MIELNICZUK, L. M., DENAULT, A. Y. & SUN, L. Y. 2022. A standardized definition for right ventricular failure in cardiac surgery patients. *ESC Heart Fail*, 9, 1542-1552.

- JACOBS, L. D., SALGO, I. S., GOONEWARDENA, S., WEINERT, L., COON, P., BARDO, D., GERARD, O., ALLAIN, P., ZAMORANO, J. L., DE ISLA, L. P., MOR-AVI, V. & LANG, R. M. 2006. Rapid online quantification of left ventricular volume from real-time three-dimensional echocardiographic data. *Eur Heart J*, 27, 460-8.
- JARDIN, F., FARCOT, J. C., BOISANTE, L., CURIEN, N., MARGAIRAZ, A. & BOURDARIAS, J. P. 1981. Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med*, 304, 387-92.
- KACILA, M., K. TIWARI, K., GRANOV, N., OMERBAŠIĆ, E. & ŠTRAUS, S. 2010. Assessment of the Initial and Modified Parsonnet Score in Mortality Prediction of the Patients Operated in the Sarajevo Heart Center. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 10, 165-168.
- KAGAN, A. 1952. Dynamic Responses of the Right Ventricle following Extensive Damage by Cauterization. *Circulation*, 5, 816-823.
- KAUL, S., TEI, C., HOPKINS, J. M. & SHAH, P. M. 1984. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *American Heart Journal*, 107, 526-531.
- KAUL, T. K. & FIELDS, B. L. 2000. Postoperative acute refractory right ventricular failure: incidence, pathogenesis, management and prognosis. *Cardiovasc Surg*, 8, 1-9.
- KAWEL-BOEHM, N., MACEIRA, A., VALSANGIACOMO-BUECHEL, E. R., VOGEL-CLAUSSEN, J., TURKBEY, E. B., WILLIAMS, R., PLEIN, S., TEE, M., ENG, J. & BLUEMKE, D. A. 2015. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 17.
- KELLER, M., HELLER, T., DUERR, M. M., SCHLENSAK, C., NOWAK-MACHEN, M., FENG, Y. S., ROSENBERGER, P. & MAGUNIA, H. 2021. Association of Three-Dimensional Mesh-Derived Right Ventricular Strain with Short-Term Outcomes in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Am Soc Echocardiogr*.
- KELLER, M., HELLER, T., LANG, T., PATZELT, J., SCHREIECK, J., SCHLENSAK, C., ROSENBERGER, P. & MAGUNIA, H. 2020. Acute changes of global and longitudinal right ventricular function: an exploratory analysis in patients undergoing open-chest mitral valve surgery, percutaneous mitral valve repair and off-pump coronary artery bypass grafting. *Cardiovascular Ultrasound*, 18.
- KELLER, M., LANG, T., SCHILLING, A., NOWAK-MACHEN, M., ROSENBERGER, P. & MAGUNIA, H. 2019. Novel mesh-derived right ventricular free wall longitudinal strain analysis by intraoperative three-dimensional transoesophageal speckle-tracking echocardiography: a comparison with conventional parameters. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 35, 2177-2188.
- KEMPNY, A., DILLER, G.-P., KALESCHKE, G., ORWAT, S., FUNKE, A., SCHMIDT, R., KERCKHOFF, G., GHEZELBASH, F., RUKOSUJEW, A., REINECKE, H., SCHELD, H. H. & BAUMGARTNER, H. 2012. Impact of transcatheter aortic valve implantation or surgical aortic valve replacement on right ventricular function. *Heart*, 98, 1299-1304.

- KEYL, C., SCHNEIDER, J., BEYERSDORF, F., RUILE, P., SIEPE, M., PIOCH, K., SCHNEIDER, R. & JANDER, N. 2016. Right ventricular function after aortic valve replacement: a pilot study comparing surgical and transcatheter procedures using 3D echocardiography. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 49, 966-971.
- KIM, M., LEE, H. J., PARK, J. B., KIM, J., LEE, S. P., KIM, Y. J., CHANG, S. A. & KIM, H. K. 2021. Preoperative Right Ventricular Free-Wall Longitudinal Strain as a Prognosticator in Isolated Surgery for Severe Functional Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American Heart Association*, 10.
- KINCH, J. W. & RYAN, T. J. 1994. Right Ventricular Infarction. *New England Journal of Medicine*, 330, 1211-1217.
- KIND, T., MAURITZ, G.-J., MARCUS, J. T., VAN DE VEERDONK, M., WESTERHOF, N. & VONK-NOORDEGRAAF, A. 2010. Right ventricular ejection fraction is better reflected by transverse rather than longitudinal wall motion in pulmonary hypertension. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 12, 35.
- KLEIJN, S. A., BROUWER, W. P., ALY, M. F., RÜSSEL, I. K., DE ROEST, G. J., BEEK, A. M., VAN ROSSUM, A. C. & KAMP, O. 2012. Comparison between three-dimensional speckle-tracking echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging for quantification of left ventricular volumes and function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 13, 834-9.
- KOCICA, M. J., CORNO, A. F., CARRERAS-COSTA, F., BALLESTER-RODES, M., MOGHBEL, M. C., CUEVA, C. N. C., LACKOVIC, V., KANJUHU, V. I. & TORRENT-GUASP, F. 2006. The helical ventricular myocardial band: global, three-dimensional, functional architecture of the ventricular myocardium☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 29, S21-S40.
- KONSTAM, M. A., KIERNAN, M. S., BERNSTEIN, D., BOZKURT, B., JACOB, M., KAPUR, N. K., KOCIOL, R. D., LEWIS, E. F., MEHRA, M. R., PAGANI, F. D., RAVAL, A. N. & WARD, C. 2018. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 137, CIR.000000000000.
- KORSHIN, A., GRØNLYKKE, L., HOLMGAARD, F., KJØLLER, S. M., GUSTAFSSON, F., NILSSON, J. C. & RAVN, H. B. 2020. Right ventricular transverse displacement increases following cardiac surgery: possibly compensating loss in tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE). *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 34, 1139-1148.
- KORSHIN, A., GRØNLYKKE, L., NILSSON, J. C., MØLLER-SØRENSEN, H., IHLEMANN, N., KJØLLER, M., DAMGAARD, S., LEHNERT, P., HASSAGER, C., KJAERGAARD, J. & RAVN, H. B. 2018. The feasibility of tricuspid annular plane systolic excursion performed by transesophageal echocardiography throughout heart surgery and its interchangeability with transthoracic echocardiography. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 34, 1017-1028.
- KRISHNA, N. & VARMA, P. K. 2015. Risk stratification in cardiac surgery. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 31, 224-233.
- KUMAR, A., SATO, K., NARAYANSWAMI, J., BANERJEE, K., ANDRESS, K., LOKHANDE, C., MOHANANEY, D., ANUMANDLA, A. K., KHAN, A. R.,

- SAWANT, A. C., MENON, V., KRISHNASWAMY, A., TUZCU, E. M., JABER, W. A., MICK, S., SVENSSON, L. G. & KAPADIA, S. R. 2018. Current Society of Thoracic Surgeons Model Reclassifies Mortality Risk in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 11.
- KUSACHI, S., NISHIYAMA, O., YASUHARA, K., SAITO, D., HARAOKA, S. & NAGASHIMA, H. 1982. Right and left ventricular oxygen metabolism in open-chest dogs. *Am J Physiol*, 243, H761-6.
- LABUS, J., WINATA, J., SCHMIDT, T., NICOLAI, J., TOMKO, M., SVERIC, K., WILBRING, M. & FASSL, J. 2021. Perioperative Course of Three-Dimensional-Derived Right Ventricular Strain in Coronary Artery Bypass Surgery: A Prospective, Observational, Pilot Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 35, 1628-1637.
- LAKATOS, B., TÓSER, Z., TOKODI, M., DORONINA, A., KOSZTIN, A., MURARU, D., BADANO, L. P., KOVÁCS, A. & MERKELY, B. 2017. Quantification of the relative contribution of the different right ventricular wall motion components to right ventricular ejection fraction: the ReVISION method. *Cardiovascular Ultrasound*, 15.
- LAKATOS, B. K., NABESHIMA, Y., TOKODI, M., NAGATA, Y., TÓSER, Z., OTANI, K., KITANO, T., FÁBIÁN, A., UJVÁRI, A., BOROS, A. M., MERKELY, B., KOVÁCS, A. & TAKEUCHI, M. 2020. Importance of Nonlongitudinal Motion Components in Right Ventricular Function: Three-Dimensional Echocardiographic Study in Healthy Volunteers. *J Am Soc Echocardiogr*, 33, 995-1005.e1.
- LAKATOS, B. K., TOKODI, M., ASSABINY, A., TÓSER, Z., KOSZTIN, A., DORONINA, A., RÁCZ, K., KORITSÁNSZKY, K. B., BERZSENYI, V., NÉMETH, E., SAX, B., KOVÁCS, A. & MERKELY, B. 2018. Dominance of free wall radial motion in global right ventricular function of heart transplant recipients. *Clinical Transplantation*, 32, e13192.
- LANG, R. M., BADANO, L. P., MOR-AVI, V., AFILALO, J., ARMSTRONG, A., ERNANDE, L., FLACHSKAMPF, F. A., FOSTER, E., GOLDSTEIN, S. A., KUZNETSOVA, T., LANCELOTTI, P., MURARU, D., PICARD, M. H., RIETZSCHEL, E. R., RUDSKI, L., SPENCER, K. T., TSANG, W. & VOIGT, J.-U. 2015. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 16, 233-271.
- LANSPA, M. J., CIRULIS, M. M., WILEY, B. M., OLSEN, T. D., WILSON, E. L., BEESLEY, S. J., BROWN, S. M., HIRSHBERG, E. L. & GRISSOM, C. K. 2021. Right Ventricular Dysfunction in Early Sepsis and Septic Shock. *Chest*, 159, 1055-1063.
- LEITMAN, M., LYSYANSKY, P., SIDENKO, S., SHIR, V., PELEG, E., BINENBAUM, M., KALUSKI, E., KRAKOVER, R. & VERED, Z. 2004. Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*, 17, 1021-9.
- LEVEY, A. S., BOSCH, J. P., LEWIS, J. B., GREENE, T., ROGERS, N. & ROTH, D. 1999. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate

- from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 130, 461-70.
- LI, Y., WAN, X., XIAO, Q., ZHANG, Y., SUN, W., XIE, Y., ZENG, Q., SUN, Z., YANG, Y., WANG, J., LV, Q., SHI, H., ZHANG, L. & XIE, M. 2020. Value of 3D Versus 2D Speckle-Tracking Echocardiography for RV Strain Measurement: Validation With Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*, 13, 2056-2058.
- LIN, S. S., REYNERTSON, S. I., LOUIE, E. K. & LEVITSKY, S. 1994. Right ventricular volume overload results in depression of left ventricular ejection fraction. Implications for the surgical management of tricuspid valve disease. *Circulation*, 90, 1209-13.
- MACKAY, E. J., ZHANG, B., AUGOUSTIDES, J. G., GROENEVELD, P. W. & DESAI, N. D. 2022. Association of Intraoperative Transesophageal Echocardiography and Clinical Outcomes After Open Cardiac Valve or Proximal Aortic Surgery. *JAMA Network Open*, 5, e2147820.
- MADIAS, N. E. 1986. Lactic acidosis. *Kidney Int*, 29, 752-74.
- MAFFESSANTI, F., NESSER, H. J., WEINERT, L., STERINGER-MASCHERBAUER, R., NIEL, J., GORISSEN, W., SUGENG, L., LANG, R. M. & MOR-AVI, V. 2009. Quantitative evaluation of regional left ventricular function using three-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with and without heart disease. *Am J Cardiol*, 104, 1755-62.
- MAGUNIA, H., DIETRICH, C., LANGER, H. F., SCHIBILSKY, D., SCHLENSAK, C., ROSENBERGER, P. & NOWAK-MACHEN, M. 2018. 3D echocardiography derived right ventricular function is associated with right ventricular failure and mid-term survival after left ventricular assist device implantation. *Int J Cardiol*, 272, 348-355.
- MAGUNIA, H., JORDANOW, A., KELLER, M., ROSENBERGER, P. & NOWAK-MACHEN, M. 2019. The effects of anesthesia induction and positive pressure ventilation on right-ventricular function: an echocardiography-based prospective observational study. *BMC Anesthesiology*, 19.
- MANN, D. L. 2004. Basic mechanisms of left ventricular remodeling: the contribution of wall stress. *J Card Fail*, 10, S202-6.
- MARKIN, N. W., CHAMSI-PASHA, M., LUO, J., THOMAS, W. R., BRAKKE, T. R., PORTER, T. R. & SHILLCUTT, S. K. 2017. Transesophageal Speckle-Tracking Echocardiography Improves Right Ventricular Systolic Function Assessment in the Perioperative Setting. *J Am Soc Echocardiogr*, 30, 180-188.
- MASCI, P. G., FRANCONI, M., DESMET, W., GANAME, J., TODIERE, G., DONATO, R., SICILIANO, V., CARBONE, I., MANGIA, M., STRATA, E., CATALANO, C., LOMBARDI, M., AGATI, L., JANSSENS, S. & BOGAERT, J. 2010. Right Ventricular Ischemic Injury in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*, 122, 1405-1412.
- MASLOW, A. D., REGAN, M. M., PANZICA, P., HEINDEL, S., MASHIKIAN, J. & COMUNALE, M. E. 2002. Precardiopulmonary Bypass Right Ventricular Function Is Associated with Poor Outcome After Coronary Artery Bypass Grafting in Patients with Severe Left Ventricular Systolic Dysfunction. 95, 1507-1518.

- MINTON, J. & SIDEBOTHAM, D. A. 2017. Hyperlactatemia and Cardiac Surgery. *J Extra Corpor Technol*, 49, 7-15.
- MITCHELL, C., RAHKO, P. S., BLAUWET, L. A., CANADAY, B., FINSTUEN, J. A., FOSTER, M. C., HORTON, K., OGUNYANKIN, K. O., PALMA, R. A. & VELAZQUEZ, E. J. 2019. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 32, 1-64.
- MOCERI, P., DUCHATEAU, N., BAUDOY, D., SCHOUVER, E.-D., LEROY, S., SQUARA, F., FERRARI, E. & SERMESANT, M. 2018. Three-dimensional right-ventricular regional deformation and survival in pulmonary hypertension. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 19, 450-458.
- MURARU, D., NIERO, A., RODRIGUEZ-ZANELLA, H., CHERATA, D. & BADANO, L. 2018. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: benefits and limitations of integrating myocardial mechanics with three-dimensional imaging. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 8, 101-117.
- MURARU, D., SPADOTTO, V., CECCHETTO, A., ROMEO, G., ARUTA, P., ERMACORA, D., JENEI, C., CUCCHINI, U., ILICETO, S. & BADANO, L. P. 2016. New speckle-tracking algorithm for right ventricular volume analysis from three-dimensional echocardiographic data sets: validation with cardiac magnetic resonance and comparison with the previous analysis tool. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 17, 1279-1289.
- NASHEF, S. A. M., ROQUES, F., SHARPLES, L. D., NILSSON, J., SMITH, C., GOLDSTONE, A. R. & LOCKOWANDT, U. 2012. EuroSCORE II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 41, 734-745.
- NATH, J., FOSTER, E. & HEIDENREICH, P. A. 2004. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*, 43, 405-9.
- NICOARA, A., SKUBAS, N., AD, N., FINLEY, A., HAHN, R. T., MAHMOOD, F., MANKAD, S., NYMAN, C. B., PAGANI, F., PORTER, T. R., REHFELDT, K., STONE, M., TAYLOR, B., VEGAS, A., ZIMMERMAN, K. G., ZOGHBI, W. A. & SWAMINATHAN, M. 2020. Guidelines for the Use of Transesophageal Echocardiography to Assist with Surgical Decision-Making in the Operating Room: A Surgery-Based Approach. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 33, 692-734.
- NIELSEN, E., SMERUP, M., AGGER, P., FRANDBSEN, J., RINGGARD, S., PEDERSEN, M., VESTERGAARD, P., NYENGAARD, J. R., ANDERSEN, J. B., LUNKENHEIMER, P. P., ANDERSON, R. H. & HJORTDAL, V. 2009. Normal Right Ventricular Three-Dimensional Architecture, as Assessed with Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging, is Preserved During Experimentally Induced Right Ventricular Hypertrophy. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, 292, 640-651.
- NISHIMURA, R. A., OTTO, C. M., BONOW, R. O., CARABELLO, B. A., ERWIN, J. P., 3RD, GUYTON, R. A., O'GARA, P. T., RUIZ, C. E., SKUBAS, N. J., SORAJJA, P., SUNDT, T. M., 3RD & THOMAS, J. D. 2014. 2014

- AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 129, 2440-92.
- OBOOKATA, M., NAGATA, Y., WU, V. C., KADO, Y., KURABAYASHI, M., OTSUJI, Y. & TAKEUCHI, M. 2016. Direct comparison of cardiac magnetic resonance feature tracking and 2D/3D echocardiography speckle tracking for evaluation of global left ventricular strain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 17, 525-32.
- OFFEN, S., PLAYFORD, D., STRANGE, G., STEWART, S. & CELERMAJER, D. S. 2022. Adverse Prognostic Impact of Even Mild or Moderate Tricuspid Regurgitation: Insights from the National Echocardiography Database of Australia. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 35, 810-817.
- OTTO, C. M., NISHIMURA, R. A., BONOW, R. O., CARABELLO, B. A., ERWIN, J. P., GENTILE, F., JNEID, H., KRIEGER, E. V., MACK, M., MCLEOD, C., O'GARA, P. T., RIGOLIN, V. H., SUNDT, T. M., THOMPSON, A. & TOLY, C. 2021. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 77, e25-e197.
- PARIKH, P., BANERJEE, K., ALI, A., ANUMANDLA, A., PATEL, A., JOBANPUTRA, Y., MENON, V., GRIFFIN, B., TUZCU, E. M. & KAPADIA, S. 2020. Impact of tricuspid regurgitation on postoperative outcomes after non-cardiac surgeries. *Open Heart*, 7, e001183.
- PARK, D. W., SEBASTIANI, A., YAP, C. H., SIMON, M. A. & KIM, K. 2016. Quantification of Coupled Stiffness and Fiber Orientation Remodeling in Hypertensive Rat Right-Ventricular Myocardium Using 3D Ultrasound Speckle Tracking with Biaxial Testing. *PLOS ONE*, 11, e0165320.
- PARK, S. J., PARK, J.-H., LEE, H. S., KIM, M. S., PARK, Y. K., PARK, Y., KIM, Y. J., LEE, J.-H., CHOI, S.-W., JEONG, J.-O., KWON, I. S. & SEONG, I.-W. 2015. Impaired RV Global Longitudinal Strain Is Associated With Poor Long-Term Clinical Outcomes in Patients With Acute Inferior STEMI. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 8, 161-169.
- PARSONNET, V., DEAN, D. & BERNSTEIN, A. D. 1989. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation*, 79, 13-12.
- PEDRIZZETTI, G., SENGUPTA, S., CARACCILO, G., PARK, C. S., AMAKI, M., GOLIASCH, G., NARULA, J. & SENGUPTA, P. P. 2014. Three-dimensional principal strain analysis for characterizing subclinical changes in left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*, 27, 1041-1050.e1.
- PELA, G., REGOLISTI, G., COGHI, P., CABASSI, A., BASILE, A., CAVATORTA, A., MANCA, C. & BORGHETTI, A. 2004. Effects of the reduction of preload on left and right ventricular myocardial velocities analyzed by Doppler tissue echocardiography in healthy subjects. *European Journal of Echocardiography*, 5, 262-271.
- PERK, G., TUNICK, P. A. & KRONZON, I. 2007. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*, 20, 234-43.

- PETTINARI, M., JACOBS, S., REGA, F., VERBELEN, T., DROOGNE, W. & MEYNS, B. 2012. Are right ventricular risk scores useful? *Eur J Cardiothorac Surg*, 42, 621-6.
- PEYROU, J., CHAUVEL, C., PATHAK, A., SIMON, M., DEHANT, P. & ABERGEL, E. 2017. Preoperative right ventricular dysfunction is a strong predictor of 3 years survival after cardiac surgery. *Clinical Research in Cardiology*, 106, 734-742.
- PEYROU, J., PARSÄI, C., CHAUVEL, C., SIMON, M., DEHANT, P. & ABERGEL, E. 2014. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in a population of unselected patients before cardiac surgery: A multiparametric approach is necessary. 107, 529-539.
- PINEDO, M., VILLACORTA, E., TAPIA, C., ARNOLD, R., LÓPEZ, J., REVILLA, A., GÓMEZ, I., FULQUET, E. & SAN ROMÁN, J. A. 2010. Inter- and intra-observer variability in the echocardiographic evaluation of right ventricular function. *Rev Esp Cardiol*, 63, 802-9.
- PINZANI, A., DE GEVIGNEY, G., PINZANI, V., NINET, J., MILON, H. & DELAHAYE, J. P. 1993. [Pre- and postoperative right cardiac insufficiency in patients with mitral or mitral-aortic valve diseases]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*, 86, 27-34.
- PRINS, C., DE VILLIERS JONKER, I., BOTES, L. & SMIT, F. E. 2012. Cardiac surgery risk-stratification models. *Cardiovascular Journal of Africa*, 23, 160-164.
- PURZA, R., GHOSH, S., WALKER, C., HIEBERT, B., KOLEY, L., MACKENZIE, G. S. & GROCCOTT, H. P. 2017. Transesophageal Echocardiography Complications in Adult Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *The Annals of Thoracic Surgery*, 103, 795-802.
- RAINA, A., VAIDYA, A., GERTZ, Z. M., SUSAN, C. & FORFIA, P. R. 2013. Marked changes in right ventricular contractile pattern after cardiothoracic surgery: implications for post-surgical assessment of right ventricular function. *J Heart Lung Transplant*, 32, 777-83.
- REICHERT, C. L. A., VISSER, C. A., VAN DEN BRINK, R. B. A., KOOLEN, J. J., VAN WEZEL, H. B., MOULIJN, A. C. & DUNNING, A. J. 1992. Prognostic value of biventricular function in hypotensive patients after cardiac surgery as assessed by transesophageal echocardiography. 6, 429-432.
- ROES, S. D., MOLLEMA, S. A., LAMB, H. J., VAN DER WALL, E. E., DE ROOS, A. & BAX, J. J. 2009. Validation of echocardiographic two-dimensional speckle tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*, 104, 312-7.
- ROQUES, F., NASHEF, S. A., MICHEL, P., GAUDUCHEAU, E., DE VINCENTIIS, C., BAUDET, E., CORTINA, J., DAVID, M., FAICHNEY, A., GABRIELLE, F., GAMS, E., HARJULA, A., JONES, M. T., PINTOR, P. P., SALAMON, R. & THULIN, L. 1999. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 15, 816-22; discussion 822-3.

- ROSHANALI, F., YOUSEFNIA, M. A., MANDEGAR, M. H., RAYATZADEH, H. & ALINEJAD, S. 2008. Decreased right ventricular function after coronary artery bypass grafting. *Tex Heart Inst J*, 35, 250-5.
- RYAN, J. J., HUSTON, J., KUTTY, S., HATTON, N. D., BOWMAN, L., TIAN, L., HERR, J. E., JOHRI, A. M. & ARCHER, S. L. 2015. Right Ventricular Adaptation and Failure in Pulmonary Arterial Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*, 31, 391-406.
- SAKUMA, M., ISHIGAKI, H., KOMAKI, K., OIKAWA, Y., KATOH, A., NAKAGAWA, M., HOZAWA, H., YAMAMOTO, Y., TAKAHASHI, T. & SHIRATO, K. 2002. Right Ventricular Ejection Function Assessed by Cineangiography
- Importance of Bellows Action. *Circulation Journal*, 66, 605-609.
- SANCHEZ-QUINTANA, D., ANDERSON, R. H. & HO, S. Y. 1996. Ventricular myoarchitecture in tetralogy of Fallot. *Heart*, 76, 280-286.
- SANZ, J., SÁNCHEZ-QUINTANA, D., BOSSONE, E., BOGAARD, H. J. & NAEIJE, R. 2019. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 73, 1463-1482.
- SATRIANO, A., POURNAZARI, P., HIRANI, N., HELMERSEN, D., THAKRAR, M., WEATHERALD, J., WHITE, J. A. & FINE, N. M. 2019. Characterization of Right Ventricular Deformation in Pulmonary Arterial Hypertension Using Three-Dimensional Principal Strain Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*, 32, 385-393.
- SHAHIAN, D. M., O'BRIEN, S. M., FILARDO, G., FERRARIS, V. A., HAAN, C. K., RICH, J. B., NORMAND, S. L., DELONG, E. R., SHEWAN, C. M., DOKHOLYAN, R. S., PETERSON, E. D., EDWARDS, F. H. & ANDERSON, R. P. 2009. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*, 88, S2-22.
- SMOLAREK, D., GRUCHAŁA, M. & SOBICZEWSKI, W. 2017. Echocardiographic evaluation of right ventricular systolic function: The traditional and innovative approach. *Cardiology Journal*, 24, 563-572.
- STEPHENSEN, S., STEDING-EHRENBORG, K., MUNKHAMMAR, P., HEIBERG, E., ARHEDEN, H. & CARLSSON, M. 2014. The relationship between longitudinal, lateral, and septal contribution to stroke volume in patients with pulmonary regurgitation and healthy volunteers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 306, H895-903.
- STRUMPHER, J. & JACOBSON, E. 2011. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction: physiology and perioperative management. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 25, 687-704.
- SWIFT, A. J., RAJARAM, S., CAPENER, D., ELLIOT, C., CONDLIFFE, R., WILD, J. M. & KIELY, D. G. 2015. Longitudinal and transverse right ventricular function in pulmonary hypertension: cardiovascular magnetic resonance imaging study from the ASPIRE registry. 5, 557-564.
- TADIC, M., KERSTEN, J., NITA, N., SCHNEIDER, L., BUCKERT, D., GONSKA, B., SCHARNBECK, D., DAHME, T., IMHOF, A., BELYAVSKIY, E., CUSPIDI, C. & ROTTBAUER, W. 2021. The Prognostic Importance of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients with Cardiomyopathies,

- Connective Tissue Diseases, Coronary Artery Disease, and Congenital Heart Diseases. *Diagnostics*, 11, 954.
- TAMBORINI, G., MURATORI, M., BRUSONI, D., CELESTE, F., MAFFESSANTI, F., CAIANI, E. G., ALAMANNI, F. & PEPI, M. 2009. Is right ventricular systolic function reduced after cardiac surgery? A two- and three-dimensional echocardiographic study. *European Journal of Echocardiography*, 10, 630-634.
- TERNACLE, J., BERRY, M., COGNET, T., KLOECKNER, M., DAMY, T., MONIN, J. L., COUETIL, J. P., DUBOIS-RANDE, J. L., GUERET, P. & LIM, P. 2013. Prognostic value of right ventricular two-dimensional global strain in patients referred for cardiac surgery. *J Am Soc Echocardiogr*, 26, 721-6.
- TESKE, A. J., PRAKKEN, N. H., DE BOECK, B. W., VELTHUIS, B. K., MARTENS, E. P., DOEVENDANS, P. A. & CRAMER, M. J. 2009. Echocardiographic tissue deformation imaging of right ventricular systolic function in endurance athletes. *Eur Heart J*, 30, 969-77.
- TEZUKA, F., HORT, W., LANGE, P. E. & NÜRNBERG, J. H. 1990. Muscle fiber orientation in the development and regression of right ventricular hypertrophy in pigs. *Acta Pathol Jpn*, 40, 402-7.
- THYS, D., ABEL, M. & BROOKER, R. 2010. Practice Guidelines for Perioperative Transesophageal Echocardiography. *Anesthesiology*, 112, 1084-1096.
- TOKODI, M., MAGYAR, B., SOOS, A., TOLVAJ, M., LAKATOS, B., FÁBIÁN, A., SZIGETI, M., PH.D, B., HORVATH, A. & KOVÁCS, A. 2022. DEEP LEARNING-BASED PREDICTION OF RIGHT VENTRICULAR EJECTION FRACTION USING 2D ECHOCARDIOGRAMS. *Journal of the American College of Cardiology*, 79, 2045.
- TOKODI, M., NÉMETH, E., LAKATOS, B. K., KISPÁL, E., TŐSÉR, Z., STAUB, L., RÁCZ, K., SOLTÉSZ, Á., SZIGETI, S., VARGA, T., GÁL, J., MERKELY, B. & KOVÁCS, A. 2020. Right ventricular mechanical pattern in patients undergoing mitral valve surgery: a predictor of post-operative dysfunction? *ESC Heart Failure*, 7, 1246-1256.
- TONGERS, J., SCHWERDTFEGER, B., KLEIN, G., KEMPF, T., SCHAEFER, A., KNAPP, J. M., NIEHAUS, M., KORTE, T. & HOEPER, M. M. 2007. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J*, 153, 127-32.
- TORRENT-GUASP, F., BALLESTER, M., BUCKBERG, G. D., CARRERAS, F., FLOTATS, A., CARRIÓ, I., FERREIRA, A., SAMUELS, L. E. & NARULA, J. 2001. Spatial orientation of the ventricular muscle band: Physiologic contribution and surgical implications. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 122, 389-392.
- UNSWORTH, B., CASULA, R. P., KYRIACOU, A. A., YADAV, H., CHUKWUEMEKA, A., CHERIAN, A., STANBRIDGE RDE, L., ATHANASIOU, T., MAYET, J. & FRANCIS, D. P. 2010. The right ventricular annular velocity reduction caused by coronary artery bypass graft surgery occurs at the moment of pericardial incision. *Am Heart J*, 159, 314-22.
- VANNI, S., VIVIANI, G., BAIONI, M., PEPE, G., NAZERIAN, P., SOCCI, F., BARTOLUCCI, M., BARTOLINI, M. & GRIFONI, S. 2013. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism:

- the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med*, 61, 330-8.
- VERHEIJEN, P. M., LISOWSKI, L. A., WASSINK, S., VISSER, G. H. & MEIJBOOM, E. J. 2010. Preoperative acidosis and infant development following surgery for congenital heart disease. *Herz*, 35, 358-63.
- VONK-NOORDEGRAAF, A., HADDAD, F., CHIN, K. M., FORFIA, P. R., KAWUT, S. M., LUMENS, J., NAEIJE, R., NEWMAN, J., OUDIZ, R. J., PROVENCHER, S., TORBICKI, A., VOELKEL, N. F. & HASSOUN, P. M. 2013. Right Heart Adaptation to Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 62, D22-D33.
- WO, C. C., SHOEMAKER, W. C., APPEL, P. L., BISHOP, M. H., KRAM, H. B. & HARDIN, E. 1993. Unreliability of blood pressure and heart rate to evaluate cardiac output in emergency resuscitation and critical illness. *Crit Care Med*, 21, 218-23.
- WORLD-MEDICAL-ASSOCIATION 2013. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA*, 310, 2191.
- WU, V. C., TAKEUCHI, M., OTANI, K., HARUKI, N., YOSHITANI, H., TAMURA, M., ABE, H., LIN, F. C. & OTSUJI, Y. 2013. Effect of through-plane and twisting motion on left ventricular strain calculation: direct comparison between two-dimensional and three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 26, 1274-1281.e4.
- YADAV, H., UNSWORTH, B., FONTANA, M., DILLER, G. P., KYRIACOU, A., BARUAH, R., MAYET, J. & FRANCIS, D. P. 2010. Selective right ventricular impairment following coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 37, 393-8.
- YAMAGUCHI, S., HARASAWA, H., LI, K. S., ZHU, D. & SANTAMORE, W. P. 1991. Comparative significance in systolic ventricular interaction. *Cardiovascular Research*, 25, 774-783.
- YANG, H. H., CHANG, J. C., JHAN, J. Y., CHENG, Y. T., HUANG, Y. T., CHANG, B. S. & CHAO, S. F. 2020. Prognostic value of peak lactate during cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgeries: A retrospective cohort study. *Tzu Chi Med J*, 32, 386-391.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin unter Betreuung von Prof. Dr. med. Harry Magunia durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Harry Magunia und Dr. med. Marius Keller.

Die Mesh-Erstellung und die Berechnung der echokardiographischen Parameter wurde von mir in Zusammenarbeit mit Marcia-Marleen Dürr durchgeführt. Die Erhebung der klinischen Parameter erfolgte von Marcia-Marleen Dürr in Zusammenarbeit mit mir.

Die Software wurde von Tobias Lang aus dem Wilhelm-Schickard-Institut der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät in Zusammenarbeit mit und basierend auf Ideen von Dr. med. Marius Keller und Prof. Dr. Harry Magunia entwickelt. Die Testung und Anpassung der Software erfolgte durch mich in Zusammenarbeit mit Dr. med. Marius Keller und Tobias Lang.

Die statistische Auswertung wurde nach Beratung durch Dr. You-Shan Feng des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen und Anleitung von Dr. med. Marius Keller durch mich durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

## 8 Eigene Veröffentlichungen

**HELLER, T., DUERR, M., LANG T., ROSENBERGER, P., MAGUNIA H., KELLER, M.** 2020. Development of a software algorithm for comprehensive right ventricular strain analysis employing meshes derived from three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 34, 48.

**KELLER, M., HELLER, T., LANG, T., PATZELT, J., SCHREIECK, J., SCHLENSAK, C., ROSENBERGER P., MAGUNIA, H.,** 2020 Acute changes of global and longitudinal right ventricular function: an exploratory analysis in patients undergoing open-chest mitral valve surgery, percutaneous mitral valve repair and off-pump coronary artery bypass grafting. *Cardiovascular Ultrasound*, 18, 32.

**KELLER, M., HELLER, T., DUERR, M., SCHLENSAK, C., NOWAK-MACHEN, M., FENG, Y., ROSENBERGER, P., MAGUNIA, H.** 2021. Association of Three-Dimensional Mesh-Derived Right Ventricular Strain with Short-Term Outcomes in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Journal of the American Society of Echocardiography*.

**KELLER, M., DUERR, M. HELLER, T., KOERNER, A., SCHLENSAK, C., ROSENBERGER, P., MAGUNIA, H.** 2022. Regional Right Ventricular Function Assessed by Intraoperative Three-Dimensional Echocardiography Is Associated with Short-Term Outcomes of Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 9, 821-831.

**KELLER, M., PUHLMANN, A., HELLER, T., ROSENBERGER, P., MAGUNIA, H.** 2022. Right ventricular volume-strain loops using 3D echocardiography-derived mesh models: proof-of-concept application on patients undergoing different types of open-heart surgery. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*.

## 9 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Harry Magunia besonders für die Überlassung des Themas und die engagierte Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit. Auch Herrn Prof. Dr. med. Peter Rosenberger möchte ich für die anfängliche Betreuung meines Projektes und die Unterstützung bei der Bewerbung für das Interdisziplinäre Promotionskolleg danken.

Herrn Dr. med. Marius Keller möchte ich sehr herzlich für die enge und jederzeit motivierte Betreuung während der ganzen Laufzeit des Projekts danken. Auch trotz der vielfältigen Aufgaben in Wissenschaft und Klinik konnte ich mich jederzeit mit Fragen und Problemen an ihn wenden. Durch seine Hilfe und Expertise konnte ich dieses Projekt so erfolgreich und auch lehrreich beenden und mich fachlich weiterentwickeln. Eine solche Betreuung ist nicht selbstverständlich und ich bin dafür sehr dankbar.

Außerdem danke ich Frau Dr. med. Marcia-Marleen Dürr für Arbeit, die sie in dieses Projekt investiert hat, die für die Fertigstellung entscheidend war.

Besonders danken möchte ich dem Interdisziplinären Promotionskolleg der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen das mich sowohl finanziell als auch durch Frau Dr. Tanja Riess fachlich unterstützt hat.

Frau Dr. You-Shan Feng danke ich für die statistische Beratung dieses Projektes.

Ein besonderer Dank gilt meiner Freundin Marlene Kalix, auf deren Unterstützung ich zu jedem Zeitpunkt im Verlauf des Projektes zählen konnte und die damit auch einen großen Anteil an der erfolgreichen Fertigstellung der Arbeit hat.

Außerdem möchte ich ganz herzlich meiner Familie danken. Nur durch eure Unterstützung und Motivation habe ich es zu diesem Punkt geschafft – danke!

## **10 Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wurde der Lebenslauf entfernt.