

**Aus der Universitäts-Frauenklinik mit Poliklinik Tübingen
Abteilung Allgemeine Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. D. Wallwiener**

**Klinisch-experimenteller *in vivo* Vergleich der
herzfrequenzmodulierten zwei- und
dreidimensionalen Fetalechokardiographie**

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

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

**vorgelegt von
Simone Franziska Utz
aus
Freiburg im Breisgau
2008**

Dekan: Prof. Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichtersteller: Professor Dr. M. Meyer-Wittkopf

2. Berichtersteller: Professor Dr. G. Mielke

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis.....	1
2	Einleitung	1
2.1	Ultraschalluntersuchungen im Rahmen der Schwangerenvorsorge	1
2.2	Ziel der Arbeit.....	3
2.3	Standardebenen in der fetalen Echokardiographie	4
2.4	Historische Entwicklung der Ultraschalltechnologie	6
2.5	Bisherige technische Ansätze in der Entwicklung der dreidimensionalen Sonographie	8
2.6	Sicherheitsaspekte der zwei- und dreidimensionalen Ultraschalltechnik in der Schwangerschaft	10
3	Material und Methoden.....	12
3.1	Ethikvotum	12
3.2	Probandinnen, Untersucher und technisches Material.....	13
3.2.1	Probandinnen.....	13
3.2.2	Geräte- und Softwarebeschreibung	14
3.2.3	Untersucher	16
3.3	Methoden	17
3.3.1	STIC-Technologie zur dreidimensionalen Darstellung des fetalen Herzens	17
3.3.2	Ablauf der Ultraschall-Datenaufnahme	19
3.3.3	Technische Einstellungsparameter am 3D-Gerät	20
3.3.4	Bearbeitung der Volumendatensätze am PC.....	21
3.3.5	Befunddokumentation + Auswertung	23

4	Ergebnisse	24
4.1	Auswertung der einzelnen Datensatzaufnahmen.....	25
4.1.1	Erster aufgenommener Datensatz	25
4.1.2	Zweiter aufgenommener Datensatz	26
4.1.3	Dritter aufgenommener Datensatz	27
4.2	Vergleich der Bildqualität unterschiedlicher Datensätze	28
4.3	Vergleich der Bildbewertungen bei alleiniger Berücksichtigung des jeweils besten Schnittbilds	29
4.4	Graphische Darstellungen.....	30
4.5	Beispielbilder.....	33
4.6	Zeitlicher Rahmen der Untersuchung und Auswertung.....	36
4.7	Follow-Up.....	36
5	Diskussion.....	37
5.1	Ethische Aspekte des zwei- und dreidimensionalen Ultraschalls in der Pränataldiagnostik	41
6	Zusammenfassung.....	43
7	Anhang.....	47
7.1	Prüfplan zur Vorlage bei der Ethikkommission.....	47
7.2	Aufklärungsbogen	47
7.3	Originaldaten.....	47
7.4	Fragebogen des Follow-Up.....	47
8	Literaturverzeichnis	61
9	Danksagung	63
10	Lebenslauf.....	64

2 Einleitung

2.1 Ultraschalluntersuchungen im Rahmen der Schwangerenvorsorge

1985 gab der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen „Mutterschafts-Richtlinien“ heraus, die heute in der überarbeiteten Fassung vom 12. Juli 2003 gültig sind. Darin wird unter anderem erstmals ein Ultraschallscreening gefordert, das im Verlauf der Schwangerschaft zu drei festgelegten Zeitpunkten mittels B-Mode durchgeführt werden sollte, initial zwischen der 9. und 12. Schwangerschaftswoche (SSW), folgende zwischen der 19. und 22. SSW sowie zwischen der 29. und 32. SSW. Ziel dieses Screenings ist neben Gesichtspunkten wie Feststellung des Gestationsalters, Kontrolle der somatischen Entwicklung des Feten und dem frühzeitigen Erkennen von Mehrlingsschwangerschaften auch die Suche nach sonoanatomisch auffälligen fetalen Strukturen. Sowohl im ersten als auch besonders im zweiten und dritten Screening ist eine Bewertung der Herzaktion bzw. der Herzstruktur vorgesehen. Ergeben sich hieraus auffällige Befunde, so wird das Screening erweitert um eine genauere sonographische Abklärung der Veränderungen. (1)

Beispielhaft für Deutschland gibt das „Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt“ für das Jahr 2003 eine Rate von 1,1% Geborene mit Herzfehlbildungen an, davon 85% Lebendgeburten. (2) Diese Daten decken sich mit dem internationalen Schrifttum, demzufolge sie auch verantwortlich sind für eine um den Faktor 10 höheren Rate unter Spontanaborten und Totgeburten und für 20% der perinatalen Todesfälle. (3, 6) Insgesamt liegen die Herzfehlbildungen an der Spitze der Gesamtliste der kongenitalen Fehlbildungen gefolgt vom Muskel-/Skelettsystem, Nieren/harnableitendes System und ZNS.

Die Wichtigkeit der pränatalen Erkennung eines Herzfehlers im Screening und der daraus resultierenden optimierten Planung der postnatalen Situation an einem tertiären Zentrum lässt sich verdeutlichen durch eine Abnahme der notwendigen postoperativen Beatmungszeit, eine Abnahme der Liegezeit auf einer Intensivstation, eine Abnahme der Anzahl an Folge-Operationen, eine Abnahme der Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes sowie insgesamt eine Abnahme der Todesfallrate bei pränatal festgestellten Herzfehlern im Vergleich zu postnatal festgestellten Herzfehlern (4). Da jedoch die Detektionsraten von Herzfehlern überhaupt immer noch beträchtlich zwischen 4,5% und 96% variieren können, ist eine Verbesserung der Situation der die Schwangere betreuenden Gynäkologen dringend angezeigt. Die frühzeitige Erkennung von Herzfehlbildungen mittels vorgeburtlichem Ultraschallscreening ist sowohl abhängig vom Ausbildungsstand des Untersuchers, als auch vom verwendeten Ultraschallgerät und von maternalen und fetalen Faktoren. Die Güte des Herzfehlerscreenings kann nur verbessert werden durch a) eine kontinuierlich hohe Anzahl von Untersuchungen nicht nur herzgesunder Feten, sondern und vor allem auch von herzkranken Feten, b) einer einheitlichen Richtlinie zur Durchführung fetaler Echokardiographie mittels festgelegter Schnittebenen und c) der Weiterentwicklung und Verbesserung der technischen Geräte. (3, 6)

2.2 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist, eine neue sonographische Screening-Möglichkeit zur Darstellung des fetalen Herzens in 4-D (dreidimensional incl. der vierten Dimension Zeit) vorzustellen und einer grundlegenden Prüfung zu unterziehen. Evaluiert werden soll die Darstellbarkeit von gesunden Herzen, die Praktikabilität on- und offline sowie die Anwendung durch in der Fetalechokardiographie nicht speziell geschulte Personen. Von der Qualität der dreidimensionalen Bilder hängt der Erfolg und die Anerkennung der Technik aus wissenschaftlicher Sicht ab, von der Praktikabilität darf man auf die zukünftige tatsächliche Anwendung des Gerätes im täglichen Ultraschall-Alltag eines Gynäkologen schließen.

2.3 Standardebene in der fetalen Echokardiographie

Nicht nur in der fetalen Echokardiographie sondern in der gesamten Medizin hat es sich von Vorteil erwiesen, Schemata zur genauen Diagnostik einer medizinischen Fragestellung zu erstellen und zu befolgen. Dadurch ein wird höchstmögliches Maß an Exaktheit, Objektivität und Reproduzierbarkeit einer Diagnose gewährleistet, welches wiederum Grundlage ist für eine standardisierte und optimierte Therapie.

Im Ultraschallscreening des fetalen Herzen, welches einen hohen Anspruch an die Fähigkeiten des Sonographers stellt, haben sich einige Schnittebenen durchgesetzt, welche gemeinsam betrachtet folgende drei wichtigen Aufgaben erfüllen:

- 1) Sie geben ein hohes Maß an Sicherheit im Ausschluss oder der Bestätigung eines Herzfehlers.
- 2) Sie sind auch vom fetalechokardiographisch nicht speziell Geschultem einfach einstellbar
- 3) Sie tragen den fetalen Besonderheiten wie dem Foramen ovale und dem Ductus arteriosus Botalli Rechnung

Im Folgenden werden die einzelnen Ebenen kurz dargestellt und erläutert.

Der Vierkammerblick stellt ohne Zweifel die einfachste aber auch wichtigste Ebene dar. Schon hier können eine Vielzahl von pathologischen Diagnosen gestellt werden. Neben Lage und Grösse des Herzens können auch beide Vorhöfe, die AV-Klappen, das interventrikuläre und interatriale Septum mit Foramen ovale sowie linke und rechte Kammer beurteilt werden. In der vorliegenden Arbeit wird nicht zwischen apikalem und lateralem Vierkammerblick unterschieden.

Der LVOT (Left Ventricular Outflow Tract), auch „Fünfkammerblick“ genannt, und der RVOT (Right Ventricular Outflow Tract) lassen eine Beurteilung der ventrikuloarteriellen Verbindungen zu. Der LVOT stellt die Verbindung zwischen linkem Ventrikel und Aorta mit der Aortenklappe dar, der RVOT zeigt die Verbindung von rechtem Ventrikel zum Truncus pulmonalis mit der Pulmonalklappe. Der richtige Abgang dieser Gefäße sowie deren Kaliber können zum Beispiel eine Transposition der grossen Gefäße, einen „double outlet right ventricle“ oder eine Klappenatresie ausschliessen bzw. bestätigen.

Weitere Ebenen in der fetalen Echokardiographie sind der Querschnitt im Bereich der grossen Gefäße und der Vena cava superior und der Tangentialschnitt durch Aortenbogen-Isthmus aorta und Pulmonalisstamm-Ductus arteriosus. Hier können die grossen Gefäße im Verlauf beurteilt werden, Hypoplasien erkannt und der Ductus arteriosus dargestellt werden.

Während sich in der longitudinalen Schnittebene noch sehr schön der Aortenbogen darstellen lässt, sind die parasagittale Längsachse und die kurze Herzachse eher in der postnatalen Echokardiographie üblich und werden pränatal nur selten angewandt (5).

2.4 Historische Entwicklung der Ultraschalltechnologie

Schon 1793 beschrieb der italienische Wissenschaftler L. Spallanzani das Phänomen, dass sich Fledermäuse unter Zuhilfenahme eines unhörbaren Echos in ihrer Umwelt zurechtfinden. Damit gilt er in der Literatur als „Vater des Ultraschalls“. 1880 dann entdeckten Pierre und Jaques Currie die Piezoelektrizität, bei der ein Kristall unter Druck elektrisch polarisiert wird. Diese Entdeckung legte den Grundstein für die spätere Entwicklung verschiedener Ultraschallgeräte.

Ursprünglich fand Ultraschall vor allem Anwendung in der Schifffahrt, sowohl zum Aufspüren von Eisbergen als auch im Ersten und Zweiten Weltkrieg zum Aufspüren feindlicher U-Boote. Der erste medizin-diagnostische Einsatz von Ultraschall wird dem Österreicher Karl Dussik zugeschrieben, der 1941 die Ventrikel des Gehirns darstellen wollte. In den 40er und 50er Jahren des 20. Jahrhunderts wurden nach und nach verschiedenste Geräte zur Darstellung von Organen, Geweben und Wanddicken entwickelt (8).

Ab 1953 führte der Schwede Helmut Hertz zusammen mit Inge Edler erstmals Ultraschallaufnahmen des Herzens durch. Sie publizierten die ersten M-Mode Echokardiogramme, deren Interpretation sie jedoch anfangs vor einige Schwierigkeiten stellte und zeitweise auch daran zweifeln ließ, ob diese Technik je breite Anwendung finden würde. Vor allem den in den USA forschenden Wissenschaftlern Wild, Reid und Joyner ist es zu verdanken, dass die Idee der Echokardiographie aufgenommen und fortgeführt wurde (9,10).

Etwa zur selben Zeit, ab 1955 kam in Großbritannien Professor Ian Donald auf die Idee, Ultraschall in der Gynäkologie einzusetzen, erst mit dem Ziel Zysten, Myome und andere intraabdominelle Massen darzustellen, bald aber auch um Schwangerschaften verfolgen zu können. Die fetale Cephalometrie wurde schnell Standard und auch die Möglichkeit durch Ultraschall pränatal eine

Mehrlingsschwangerschaft, fetale Anomalie oder Placenta praevia zu diagnostizieren erlangte bald hohen Stellenwert. Der wahre Boom der Ultraschallanwendung in der Gynäkologie und Geburtshilfe erfolgte ab 1966, als sowohl in Europa als auch in den USA und in Japan zahlreiche Zentren diese Technik anboten und im Umgang mit A- und B-Mode geübt waren.

Schon 1969 fand in Wien der erste Weltkongress zum diagnostischen Ultraschall in der Medizin statt, wo die hohe Zahl an teilnehmenden Wissenschaftlern aus der ganzen Welt die zunehmende Bedeutung des Ultraschalls verdeutlichte. Oben schon erwähnte Anwendungsmöglichkeiten bei der Lokalisation der Plazenta oder bei der Cephalometrie wurden nach und nach ergänzt durch zum Teil heute noch übliche Darstellungen wie biparietaler Durchmesser oder Thoraxumfang. Die Entwicklung der Dopplersonographie, vorangetrieben vor allem durch japanische Wissenschaftler, der routinemäßige Einsatz von M-Mode-Echokardiographie, die Erfindung der Real-Time-Sonographie und die immer benutzerfreundlichere Handhabung der Gerätschaften und qualitativ hochwertigeren Darstellung der Bilder führte den Einsatz der Ultraschalltechnik in Gynäkologie und Geburtshilfe zu seinem heutigen enorm hohen Stellenwert (8).

Der Versuch einer dreidimensionalen Darstellung in der Sonographie ist eine logische Fortsetzung der dargestellten Entwicklungsgeschichte des Ultraschalls und lebte als kühner Gedanke schon 1970 im Kopf von Tom Brown in Glasgow. Der Wunsch nach dreidimensionaler Darstellung einer so komplexen Struktur wie der des Herzens, noch dazu des Herzens eines Kindes in utero, beruht auf der Tatsache, dass einerseits nur ein geübter Untersucher mit sehr gutem räumlichem Vorstellungsvermögen das Herzfehlerscreening durchführen kann, und dass andererseits die bisherige zweidimensionale Technik sowohl sehr zeitaufwändig wie auch von der Sensitivität her nicht ausreichend sein kann.

2.5 Bisherige technische Ansätze in der Entwicklung der dreidimensionalen Sonographie

Schon Mitte der 80er Jahre gab es erste Forschungen zum Thema des dreidimensionalen Ultraschalls. Doch erst Mitte der 90er Jahre kam es zu ersten technologischen Entwicklungen, die die Anwendung in der Routinediagnostik möglich machten. So entwickelten sich bisher folgende Ansätze der dreidimensionalen Darstellung in der Echokardiographie.

Der mechanische Scan:

Eine mechanische Steuerung bewegt den Schallkopf bzw. die Schallelemente in definierter Art und Weise. Diese Bewegung erfolgt automatisch entweder innerhalb eines speziellen 3-D-Schallkopfes oder durch eine externe Halterung, in die ein konventioneller Schallkopf eingesetzt wird. Im ersten Fall erfahren die Schallelemente zumeist eine Kippbewegung, im zweiten Fall wird der Schallkopf häufig linear verschoben. Das resultierende 3-D-Bild setzt sich zusammen aus vielen 2-D-Bildern, welche entweder fächerförmig oder parallel hintereinander liegen.

Der Freihand-Scan:

Mittels eines Sensorsystems, dessen Sender an einem konventionellen Schallkopf und der Empfänger im Raum angebracht ist, kann auch bei freier Führung des Schallkopfes jede Position desselben bestimmt werden. Dadurch kann wiederum die relative Anordnung der einzelnen 2-D-Bilder zueinander ermittelt werden. Als Sensorsystem eignen sich z.B. Potentiometer und Winkelmesser an einem statisch angebrachten Führungsarm oder akustische Signale, die, einmal vom Schallkopf abgegeben, von drei Mikrofonen im Raum empfangen werden oder Sensoren, die ein den Schallkopf

umgebendes Magnetfeld und dessen Änderungen je nach Auslenkung vermessen. Auch hier wird wiederum aus mehreren 2-D-Bildern ein 3-D-Bild rekonstruiert.

Der 2-D-Array:

Die oben beschriebenen Methoden haben alle ihre Gemeinsamkeit in der Akquisition von 2-D-Bildern, welche im Nachhinein zu einem 3-D-Bild zusammengesetzt werden. Mit dem 2-D-Array hingegen wird von vorneherein auf Grund der zweidimensionalen Anordnung der Ultraschallwandlerelemente ein dreidimensionales Feld abgetastet. So wird die Problematik umgangen, den relativen Bezug von einzelnen 2-D-Bildern zueinander feststellen zu müssen. Diese Technik steckt mehr noch als die beiden zu Anfangs genannten in den Kinderschuhen und kommt bisher meist nur im wissenschaftlichen Rahmen zur Geltung (11).

In der Echokardiographie stellt sich neben der Frage der Bildakquisition und –rekonstruktion weiterhin auch das Problem der Bewegungsartefakte. Einmal ist das Herz per se in regelmäßiger Bewegung, hinzukommen Atmung, bei der fetalen Echokardiographie die der Mutter und fetale Bewegungen. In der Fetaldiagnostik bietet die EKG-gesteuerte Aufnahme des kindlichen Herzens keine akzeptable Lösung der Darstellungsproblematik, ebenso hat sich das CTG nicht durchsetzen können.

Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellte, neue, sogenannte STIC-Technik, mag hier einen Ausweg weisen. Hierbei wird die Herzfrequenz über die Identifikation der aufgenommenen systolischen Spitzen ermittelt. Eine ausführliche Erklärung der Technik erfolgt im Kapitel Material und Methoden

Eine zusätzliche Herausforderung des dreidimensionalen Ultraschall besteht in der Real-time-Darstellung. Um als zuverlässig genutztes Ultraschallgerät im klinischen Alltag Bestand haben zu können, ist es Voraussetzung, dass die aufgenommenen Volumina nicht erst in einem langwierigen

Datenverarbeitungsprozess der Bildrekonstruktion in die dreidimensionale Form gebracht werden, bis zu einem späteren Zeitpunkt die relevanten Ebenen dargestellt werden können. Es ist vielmehr notwendig, das aufgenommene Volumen sofort als dreidimensionales Bild hinsichtlich seiner Qualität beurteilen zu können um gegebenenfalls weitere Aufnahmen anschliessen zu können. Diese Real-Time-Darstellung, bei der während einer Volumenaufnahme schon deren Verarbeitung zum dreidimensionalen Bild stattfindet, findet sich auch beim hier vorgestellten Ultraschallgerät und der dazugehörigen STIC-Technik.

2.6 Sicherheitsaspekte der zwei- und dreidimensionalen Ultraschalltechnik in der Schwangerschaft

Seit Beginn der Nutzung der Sonographie in der Schwangerenvorsorge besteht die Debatte ob Ultraschall eine Schädigung des ungeborenen Kindes hervorrufen kann oder nicht. Wissenschaftlicher Fakt ist, dass rein theoretisch Ultraschallwellen sowohl zum Phänomen der Kavitation als auch der Temperaturerhöhung im Gewebe führen können.

Mit Kavitation wird ein Effekt bezeichnet, bei dem sich in der Unterdruckphase einer Schallwelle Hohlräume im Gewebe bilden können, die Schäden verursachen. Die Gefahr dieser Hohlräumbildung wird jedoch mit zunehmender Schallfrequenz geringer und jene Frequenzen, die bei der Ultraschalluntersuchung zur Verwendung kommen liegen um ein vielfaches unter einer solch kavitationsbildenden Frequenzgrenze.

Die Tatsache, dass sich aus der Erwärmung eines Gewebes eine Gefahr für dasselbe ergeben kann, wurde in zahlreichen Arbeiten untersucht. Hierbei wurde festgestellt, dass eine lokale Erwärmung von 1,5 °C auch über einen längeren Zeitraum gesundes Gewebe nicht schädigt. Insbesondere im B-Bild-Verfahren ist diese Gefahr wohl vernachlässigbar, da hierbei der darzustellende

Gewebeausschnitt immerwieder in Sektoren überstrichen wird und kein Gebiet über längeren Zeitraum kontinuierlich durchschallt wird. Ähnliches ist für die in dieser Arbeit vorgestellte STIC-Technik anzunehmen.

Nichts desto trotz hat das American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) Richtlinien über die Grenzwerte der Schallintensität erstellt. Demnach soll die Schallbelastung bei beliebiger Schalldauer nicht den Wert von 100 mW/cm^2 überschreiten. Bei dennoch höheren Intensitäten soll das Produkt aus Intensität und Zeit unter dem Grenzwert von 50 Ws/cm^2 bleiben. (12)

In zahlreichen Studien wird bis heute dennoch nach möglichen schädigenden Einflüssen des Ultraschall gesucht, nicht um diese Technik in Verruf zu bringen, sondern um deren Sicherheit und damit die Sicherheit des ungeborenen Kindes zu bestätigen. Studien, die dennoch ein negatives Outcome postulieren, weisen in hohem Maße strukturelle Schwächen im Studiendesign und in der Auswertung auf. So konnte bis heute kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Anwendung von pränatalem Ultraschall und Krebserkrankungen im Kindesalter, Leseschwäche, Linkshändigkeit, verzögerter Sprachentwicklung oder geringem Geburtsgewicht erwiesen werden. (13) Auch eine neuere Studie, die eine Beeinträchtigung der normalen Entwicklung der fetalen Gehirnzellen hinsichtlich ihrer physiologischen Migration befürchtet bedarf der kritischen Untersuchung auf strukturelle Schwächen bzw. der weiterführenden wissenschaftlichen Abklärung der aufgestellten Thesen. (14)

Die bisher wissenschaftlich gestützte Annahme, dass Ultraschall eine nach klinischen und biologischen Gesichtspunkten gefahrlose Möglichkeit der Darstellung fetaler Strukturen ist, wird durch zahlreiche Richtlinien, Leitsätze und Beschlüsse untermauert. Hierzu gehören unter anderem Aussagen des AIUM, der FDA (US Food and Drug Administration), der WHO (UN World Health Organization) und der EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology). Auf Letztere verweist auch die für Deutschland relevante AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).

3 Material und Methoden

Vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einer neuen Technologie zum Screening des fetalen Herzens mittels drei- bzw. vierdimensionaler Darstellung. Hierzu wurde an der Universitätsfrauenklinik in Tübingen eine Pilotstudie durchgeführt.

3.1 Ethikvotum

Gemäß § 5 Abs. 1 Satz 2 des Kammergesetzes des Landes Baden-Württemberg sowie § 1 Abs. 2 der Satzung der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Tübingen, wurde für vorliegende Studie ein Ethik-Antrag gestellt. Der eingereichte Prüfplan schilderte Grundlagen, Ziel der Studie und deren klinische Relevanz, Dauer, Studienpopulation, Fallzahlschätzung, Ablauf und Methoden, Datenschutz und Aufklärung. Der ausführliche Prüfplan ist im Anhang zu finden. Die Ethikkommission erteilte die Genehmigung zur Durchführung der Studie.

3.2 Probandinnen, Untersucher und technisches Material

3.2.1 Probandinnen

Einschlußkriterien waren schwangere Frauen zwischen der 19. und 22. Schwangerschaftswoche, die im Rahmen der erweiterten Ultraschalldiagnostik (II. Fehlbildungsscreening) von ihrer betreuenden Frauenärztin / ihrem betreuenden Frauenarzt an die Frauenklinik Tübingen überwiesen worden waren und von denen eine schriftliche Einverständniserklärung vorlag. Die schriftliche Einverständniserklärung beinhaltete eine kurze Einführung in das Thema des Fehlbildungsscreenings, insbesondere des Screenings auf Herzfehler, in die Wertigkeit des zweidimensionalen Ultraschalls und ihre Untersucherabhängigkeit und in mögliche Vorteile der dreidimensionalen Echokardiographie, welche die Studie herausarbeiten möchte. Desweiteren wurde auf die Gefahrlosigkeit der Methode und den niedrigen Zeitaufwand aufmerksam gemacht. Alle im schriftlichen Teil erwähnten Punkte wurden auch in einer mündlichen Aufklärung angesprochen und darüber hinaus Fragen der Probandinnen geklärt. Die daraufhin geleistete Unterschrift konnte jederzeit widerrufen werden.

Ausschlußkriterien waren Schwangere vor der 19. und nach der 22. Schwangerschaftswoche oder Schwangere, die keine Teilnahme wünschten oder die die bereits erteilte schriftliche Einverständniserklärung zurückzogen.

Es wurden 28 Probandinnen in die Studie eingeschlossen. Von allen liegt ein schriftliches Einverständnis vor.

3.2.2 Geräte- und Softwarebeschreibung

1) Ultraschallgerät zum 2D-Screening:

Aplio® 50 von Toshiba Medical Systems GmbH

2) Ultraschallgerät zum 3D-Screening:

Voluson® 730 Expert von GE Healthcare

Technik: STIC = Spatio-Temporal Image Correlation

Schallkopf: RAB 4-8L

3) PC:

Medion® MD 2000

Prozessor: Intel® Pentium® III

Betriebssystem: Microsoft Windows® 98

Arbeitsspeicher: 256 MB

4) Software:

4D View, Version 1.0, von GE Medical Systems, Kretz
Ultrasound



Abb. 1

Voluson® 730 Expert

GE Healthcare

Maße: B68 x T100 x H142cm

Gewicht: ca. 136kg

Monitor: hochauflösend, 15
Zoll, 100Hz, flackerfrei

Abb. 2

Sonde RAB 4-8L

Basisfläche: 53,2 x 40,6 mm

Bandbreite: 4,0 – 8,5 MHz

Maße: 104,7 x 76,5 x 51,8 mm

Gewicht: ca. 350 g

3.2.3 Untersucher

Die Durchführung der Ultraschallaufnahmen sowohl in 2D als auch in 3D wurden von dem fetalechokardiographisch geschulten Untersucher Herrn Prof. Dr. med. M. Meyer-Wittkopf durchgeführt.

Die weitere Bearbeitung und Auswertung der aufgenommenen Volumendatensätze wurde von der fetalechokardiographisch ungeübten Untersucherin und Autorin vorliegender Arbeit durchgeführt.

Diese Aufteilung sollte zur Klärung der Frage dienen, inwiefern es die Software erlaubt, die gewünschten Schnittebenen auch durch nicht speziell geschulte Untersucher darstellen zu können.

3.3 Methoden

3.3.1 STIC-Technologie zur dreidimensionalen Darstellung des fetalen Herzens

Die Technologie des sogenannten STIC, Spatio-temporal image correlation, wurde erstmals von GE Medical Systems, Kretz Ultrasound serienmässig in ein von ihnen hergestelltes Ultraschallgerät integriert.

Der Array innerhalb des speziell für die dreidimensionale Akquisition von Datensätzen konstruierten Schallkopfes beschreibt während der Aufnahmezeit einen langsamen Schwenk durch das Zielgebiet. Das aufgenommene dreidimensionale Volumen besteht aus einer hohen Anzahl von 2D-Einzelbildern, eines nach dem anderen.

Die Einzelbildrate im B-Mode liegt dabei bei ungefähr 150 Einzelbildern pro Sekunde. Bei 10 Sekunden Aufnahmezeit und einem Sweepwinkel von 25° ergibt das ca. 1500 B-Mode-Bilder. Während der zehnschüssigen Aufnahmezeit schlägt das fetale Herz 20 bis 25 Mal, das heißt, es gibt 20 bis 25 Bilder die z.B. die systolische „Spitze“ zeigt.

Nach dem Scan unterlaufen die Bilder einer zeitlichen und örtlichen Zuordnung, identifiziert werden die oben erwähnten systolische Spitzen und daraus errechnet sich die Herzfrequenz. Das System erarbeitet einen internen Trigger, der sich die Zeitspanne zwischen einer Systole und der Nächsten als Ausgangspunkt nimmt. Darauf basierend werden die B-Mode-Einzelbilder in eine neue Reihenfolge gebracht, je nach ihrer zeitlichen und örtlichen Anordnung. So entstehen 40 Volumenaufnahmen, welches je einen Schnapschuß im Bewegungsablauf eines Herzzyklus darstellt. So zeigt z.B. Volumen Nr.1 das Herz genau zur systolischen „Spitze“, Volumen Nr.2 zehn Millisekunden später, Volumen Nr.3 nochmal 10 Millisekunden später und so weiter (16).

Diese Volumenaufnahmen werden in einer Endlosschleife abgespielt und zeigen das schlagende Herz. Möglich sind auch Slow-Motion oder der Stop zu beliebigem Zeitpunkt. Da hinter jeder Einzelaufnahme eine dreidimensionale Information steht, können die Ebenen beliebig verschoben und gedreht werden. So können die verschiedensten Schnittebenen wie Vierkammerblick, LVOT (Left Ventricular Outflow Tract), RVOT (Right Ventricular Outflow Tract) dargestellt werden, sowohl statisch als auch in der Herzaktion.

Trotz der kurzen Aufnahmezeit von wenigen Sekunden ist es immernoch Bedingung, dass während der Aufnahme Bewegungen sowohl der Mutter als auch des Kindes zu Bewegungsartefakten und so zu verminderter Bildqualität führen. Jedoch dauert eine konventionelle zweidimensionale sonographische Beurteilung des fetalen Herzens in jedem Fall länger als die sekundenschnelle Aufnahme mittels STIC-Technik.

Im weiteren Verlauf ist es dann möglich, das aufgenommene Volumen sowohl online, das heißt direkt am Ultraschallgerät, oder auch im sogenannten offline-Verfahren extern am PC mittels spezieller Software auszuwerten. So ist auch eine Re-analyse des aufgenommenen Organs zu einem Zeitpunkt möglich, zu dem sich der Patient bzw. in diesem Falle die Schwangere gar nicht mehr vor Ort aufhält. Ebenso kann die zu beurteilende Volumendatenaufnahme nach Bearbeitung erneut gespeichert werden oder zur konsiliarischen Beurteilung an andere Fachpersonen weitergeleitet werden.

3.3.2 Ablauf der Ultraschall-Datenaufnahme

Im Rahmen der mündlichen Aufklärung durch den Untersucher im Vorfeld wurde die Patientin und eventuelle Begleitpersonen gebeten, den Aufklärungsbogen sorgfältig durchzulesen und bei Einverständnis diesen zu unterschreiben. Zunächst wurde im Rahmen des Zweiten Fehlbildungsscreenings eine konventionelle zweidimensionale Ultraschalluntersuchung mit dem unter Material beschriebenen Ultraschallgerät Aplio® 50 von Toshiba Medical Systems GmbH durchgeführt mit besonderer Berücksichtigung des fetalen Herzens. Hierbei wurden die Schnittebenen Vierkammerblick, der Abgang der Aorta im sogenannten LVOT (Left Ventricular Outflow Tract), der Abgang des Truncus pulmonalis im RVOT (Right Ventricular Outflow Tract) dargestellt, sowie das Ventrikuläre Septum und die Valvuläre Morphologie beurteilt. Bei nicht-pathologischen Verhältnissen sowie der erfolgreichen und einwandfreien Darstellung der obengenannten Schnittebenen wurde die Patientin zur dreidimensionalen Ultraschalluntersuchung am unter Material beschriebenen Gerät Voluson® 730 Expert gebeten. Nach Einstellung des Gerätes wurde das fetale Herz zur Darstellung gebracht und eine Aufnahme gefertigt. Es wurden jeweils zwischen einem und vier Volumendatensätze aufgenommen, abhängig von der Qualität des Bildes und dem Interesse der Patientin. Die Volumendatensätze wurden in anonymisierter Form erst auf dem Gerät gespeichert und später auf CD gebrannt.

3.3.3 Technische Einstellungsparameter am 3D-Gerät

Zur korrekten Aufnahme eines Volumendatensatzes eines fetalen Herzens müssen folgende Schritte am Gerät vorgenommen werden.

- 1) Patientendaten eingeben

Touchscreen:

- 2) Schallkopf wählen: Sonde RAB 4-8L
- 3) Applikation wählen: Obstetrics
- 4) Einstellung wählen: Fetal Cardio

Bedienkonsole:

- 5) 3D/4D Modus wählen

Touchscreen:

- 6) Akquisition wählen: STIC Fetal Cardio
- 7) Visualisation wählen: Render

Bedienkonsole:

- 8) Akquisitionszeit wählen (z.B. 10 Sekunden)
- 9) Winkel wählen (z.B. 25°)

Sonde:

- 10) Schallkopf positionieren

Bedienkonsole:

- 11) Volumenaufnahme starten durch pressen der rechten Taste neben dem Trackball

- 12) Warten auf die Ausführung „Calculating“ des Computer

13) Aufnahme annehmen (oder verwerfen)

14) Aufnahme speichern oder gleich bearbeiten

3.3.4 Bearbeitung der Volumendatensätze am PC

Mit Hilfe der Bearbeitungssoftware „4D View Version 1.0“ von GE Medical Systems, Kretz Ultrasound wurde jeder aufgenommene Datensatz am PC ausgewertet (sogenanntes Offline-Verfahren). Dieses geschah zeitlich unabhängig von der tatsächlichen Aufnahme, das heißt die Auswertung der Daten ist nicht zwingend gekoppelt an die Anwesenheit der Patientin.

Voraussetzung für die erfolgreiche Anwendung der Software ist laut Hersteller folgende PC-Grundausstattungen:

- Prozessor: Pentium™ III oder höher wird empfohlen
- Arbeitsspeicher/RAM: mindestens 256 MB, empfohlen sind 512 MB
- Graphikkarte: mindestens 2 MB, empfohlen sind 4 MB
- Betriebssystem: Microsoft® Windows 2000®
- USB-Steckplatz für den Dongle (Identifizierung, Authentizität der Software)

Arbeitsschritte:

1. Aufrufen eines im speziellen Volumen File-Format gespeicherten Volumensatzes
2. Visualisation: Render

3. Wahl des Referenzbildes Ref. Image (im der vorliegenden Arbeit wurde meist Bild A gewählt)
4. Im Auto Cine Modus starten des Herzzklus, man erhält das Bild des schlagenden Herzens, also die vierte Dimension. Eventuell Verlangsamung der Geschwindigkeit
5. Zurück im Hauptmenue Bearbeitung der Volumenaufnahme durch Veränderung der Achsen X, Y und Z und des Referenzschnittbildes Ref. Slices
6. Dargestellte gewünschte Ebene speichern z.B als 2D im Sonoview

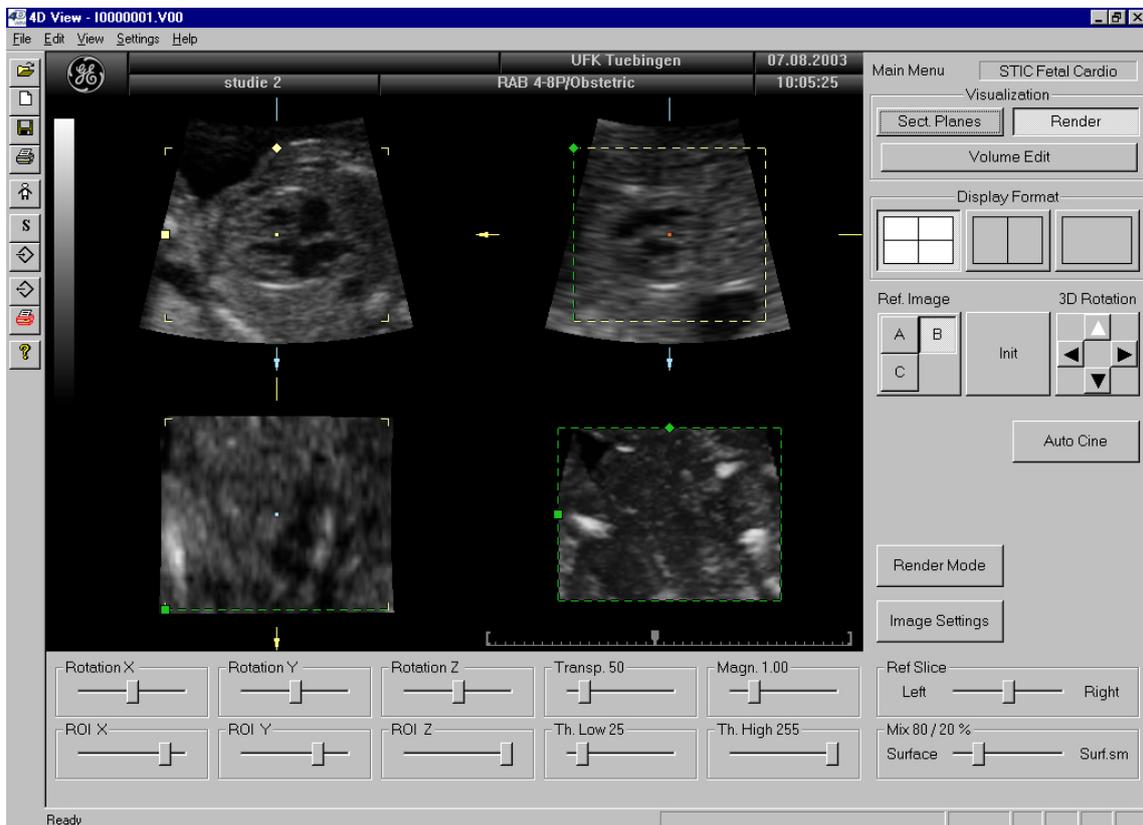


Abb. 3

Grundsätzlich können die gleichen Schritte auch am Ultraschallgerät direkt vorgenommen werden und somit ein Volumendatensatz auch im sogenannten Online-Verfahren ausgewertet werden.

3.3.5 Befunddokumentation + Auswertung

Der auf CD gespeicherte Datensatz wurde mit Hilfe der von GE Healthcare freundlicherweise überlassenen Software „4D View Version1.0“ auf einem konventionellen PC ausgelesen und bearbeitet. Hierzu lässt sich der Datensatz durch das Programm in beliebige Position drehen und wenden, bis die gewünschte Ebene dargestellt ist. Diese Bearbeitung kann sowohl in der statischen Aufnahme als auch während der bewegten Herzaktion erfolgen. Zu Anfang benötigt der ungeübte Benutzer einige Zeit, mit zunehmender Übung gelingt die Darstellung jedoch häufig bemerkenswert schnell. So werden Vierkammerblick, der Abgang der Aorta im sogenannten LVOT (Left Ventricular Outflow Tract), der Abgang des Truncus pulmonalis im RVOT (Right Ventricular Outflow Tract), Ventrikuläres Septum und Valvuläre Morphologie jedes Datensatzes dargestellt, als 2D-JPEG-Bild im Sonoview gespeichert und folgendermaßen beurteilt:

1 = Sehr gut darstellbar

Die gewünschten Strukturen sind klar abgrenzbar, vollständig und intakt darstellbar

▶ Im Folgenden als Darstellbarkeit bzw. Note 1 bezeichnet

2 = Teilweise darstellbar

Die gewünschten Strukturen sind zwar darstellbar, jedoch z.B. verschwommen, nicht klar abgrenzbar, nicht vollständig sichtbar

▶ Im Folgenden als Darstellbarkeit bzw. Note 2 bezeichnet

3 = Nicht darstellbar

Die gewünschten Strukturen nur zu einem extrem kleinen, nicht aussagekräftigen Teil oder garnicht darstellbar.

▶ Im Folgenden als Darstellbarkeit bzw. Note 3 bezeichnet

4 Ergebnisse

In die Studie wurden 28 Patientinnen eingeschlossen, da es sich bei einer Schwangerschaft jedoch um eine Zwillingsschwangerschaft handelte, wird in den nachfolgenden Daten von 29 Feten bzw. 29 Studien ausgegangen.

Abgesehen von der ersten Aufnahme, wurde von einigen Studien auch eine zweite, dritte oder sogar vierte Aufnahme gemacht. Das sind im einzelnen: Von einem fetalen Herzen (Studie 11) wurde nur ein Volumendatensatz aufgenommen, von 9 fetalen Herzen je zwei Datensätze (Studie 4a, 7, 10, 12, 17, 19, 22, 25, 28), von 14 fetalen Herzen je 3 Datensätze (Studie 2, 3, 4b, 5, 6, 15, 16, 18, 20, 21, 23, 24, 27, 29), von 5 fetalen Herzen je 4 Datensätze (Studie 9, 13, 14, 26, 30). Daraus ergeben sich insgesamt 81 Datensätze bei 29 fetalen Herzen.

Anzahl der Volumendatensätze:

Je 1 Datensatzaufnahme	1x
Je 2 Datensatzaufnahmen	9x
Je 3 Datensatzaufnahmen	14x
Je 4 Datensatzaufnahmen	5x

Tab. 1

Es wurden zwei und mehr Datensatzaufnahmen gemacht, wenn die vorhergehenden Aufnahmen auf den ersten Blick qualitative Mängel z.B. durch Bewegungsartefakte zeigten und die Patientin keine Einwände hatte.

4.1 Auswertung der einzelnen Datensatzaufnahmen

4.1.1 Erster aufgenommener Datensatz

Bei der Auswertung der ersten Datensatzaufnahmen, insgesamt 29 Aufnahmen, ergaben sich nachfolgende Bewertungen. Die daraus resultierende graphische Darstellung findet sich auf Seite 30.

Bei 16 (55%) der insgesamt 29 Aufnahmen war der Vierkammerblick sehr gut und bei 10 (35%) von 29 Aufnahmen wenigstens teilweise darstellbar, in nur 3 (10%) Fällen war er garnicht darstellbar.

Beim LVOT erhielten 17 (59%) der insgesamt 29 Aufnahmen die Beurteilung sehr gut und 4 (14%) von 29 Aufnahmen die Beurteilung teilweise darstellbar. Nicht darstellbar waren 8 (27%) Aufnahmen.

Der RVOT, der Bereich der Pulmonalklappe mit dem Truncus pulmonalis, konnte in nur 9 (31%) Fällen sehr gut und in 7 (24%) Fällen teilweise dargestellt werden, hier konnte in immerhin 13 (45%) Fällen garkeine Ausflussbahn sicher gezeigt werden.

Die Darstellbarkeit des Ventrikulären Septums bewegte sich im Rahmen des Vierkammerblicks bzw. des LVOT mit sehr guter Darstellbarkeit in 18 (62%) Fällen, teilweiser Darstellbarkeit in 8 (28%) Fällen, in nur 3 Aufnahmen (10%) konnte hier keinerlei Darstellung erfolgen.

Ebenso positiv zeigte sich die Darstellbarkeit der Valvulären Morphologie, bei der der Möglichkeit der Slow-Motion-Darstellung eine wichtige Rolle zukommt.

4.1.2 Zweiter aufgenommener Datensatz

Eine zweite Datensatzaufnahme wurde bei insgesamt 28 von 29 teilnehmenden Patientinnen gemacht. Bei der Auswertung der zweiten Datensatzaufnahmen ergaben sich nachfolgende Bewertungen. Die daraus resultierende graphische Darstellung findet sich auf Seite 30.

Bei 18 (64%) der insgesamt 28 Aufnahmen war der Vierkammerblick sehr gut und bei 9 (32%) von 28 Aufnahmen wenigstens teilweise darstellbar, in nur einem (4%) Fall war er gar nicht darstellbar.

Beim LVOT erhielten 19 (68%) der insgesamt 28 Aufnahmen die Beurteilung sehr gut und 5 (18%) von 28 Aufnahmen die Beurteilung teilweise darstellbar. Nicht darstellbar waren 4 (14%) Aufnahmen.

Der RVOT, der Bereich der Pulmonalklappe mit dem Truncus pulmonalis, konnte in nur 11 (39%) Fällen sehr gut und in 7 (25%) Fällen teilweise dargestellt werden, hier konnte in immerhin 10 (36%) Fällen gar keine Ausflussbahn sicher gezeigt werden.

Die Darstellbarkeit des Ventrikulären Septums sowie der Valvulären Morphologie war in 14 (50%) Fällen sehr gut und in 13 (46%) teilweise darstellbar. Auch hier fand sich nur ein Fall (4%) mit schlechter Bewertung.

4.1.3 Dritter aufgenommener Datensatz

Eine dritte Datensatzaufnahme wurde bei insgesamt 19 von 29 teilnehmenden Patientinnen gemacht. Bei der Auswertung der dritten Datensatzaufnahmen ergaben sich nachfolgende Bewertungen. Die daraus resultierende graphische Darstellung findet sich auf Seite 30.

Bei 12 (63%) der insgesamt 19 Aufnahmen war der Vierkammerblick sehr gut und bei 6 (32%) von 19 Aufnahmen wenigstens teilweise darstellbar, in nur einem (5%) Fall war er garnicht darstellbar.

Beim LVOT erhielten 15 (79%) der insgesamt 19 Aufnahmen die Beurteilung sehr gut und 2 (10,5%) von 19 Aufnahmen die Beurteilung teilweise darstellbar. Nicht darstellbar waren ebenfalls 2 (10,5%) Aufnahmen.

Der RVOT, der Bereich der Pulmonalklappe mit dem Truncus pulmonalis, konnte in nur 8 (42%) Fällen sehr gut und in 4 (21%) Fällen teilweise dargestellt werden, hier konnte in immerhin 7 (37%) Fällen garkeine Ausflussbahn sicher gezeigt werden.

Die Darstellbarkeit des Ventrikulären Septums war in 13 (68%) Fällen sehr gut möglich und in 4 (21%) Fällen nur teilweise. Keine Darstellbarkeit zeigte sich nur bei 2 (11%) Fällen.

Bei der Darstellbarkeit der Valvulären Morphologie zeigten sich ähnliche Bewertungen wie bei Vierkammerblick, mit 10 (53%) von 19 sehr guten und 8 (42%) von 19 teilweise darstellbaren Bildern und nur einem (5%) nicht darstellbaren.

4.2 Vergleich der Bildqualität unterschiedlicher Datensätze

Bei der Frage, ob sich eine Verbesserung der Bewertungen der einzelnen Schnittbildebene durch mehrmaliges Aufnehmen erzielen lässt, zeigte sich:

Eine Verbesserung der Bewertung durch eine zweite Aufnahme konnte beim Vierkammerblick in 6 (21%) Fällen erzielt werden, beim LVOT in 5 (18%) Fällen, beim RVOT in 7 (25%) Fällen, beim Ventrikulären Septum in 4 (14%) und bei der Valvulären Morphologie in 8 (29%) Fällen. Etwaige Verschlechterungen sind vernachlässigbar, da sich ja weiterhin die bessere Darstellbarkeit aus der ersten Aufnahme verwerten lässt. Grundsätzlich ist zu vermerken, dass sich der weitaus grösste Teil (57% bis maximal 75%) der Bewertungen der zweiten Aufnahme mit den Bewertungen der zweiten Aufnahme deckte.

Ein drittes Bild brachte in einigen Fällen (5% bis maximal 26%) zwar Zusatzinformation, in den allermeisten Fällen (74% bis maximal 95%) jedoch bestätigte es nur Ergebnisse aus den ersten zwei Aufnahmen oder brachte gar keinen weiteren Vorteil in der Bewertung.

Ein viertes Bild brachte in keinem der Fälle (5 Mal wurde solch eine vierte Aufnahme gemacht) eine weitere Zusatzinformation, die es nicht ohnehin schon in einer der ersten drei gegeben hätte

Die resultierenden graphischen Darstellungen finden sich auf Seite 31.

4.3 Vergleich der Bildbewertungen bei alleiniger Berücksichtigung des jeweils besten Schnittbilds

Bei den meisten Studienteilnehmerinnen wurden in ein und derselben Sitzung meist mehrere Volumendatenaufnahmen des fetalen Herzens gemacht. Die Auswertung dieser einzelnen Aufnahmen und die Beurteilung der Darstellbarkeit der verschiedenen Schnittebenen ergaben oft unterschiedliche Ergebnisse, d.h. Sweep 1 bei Studienteilnehmerin 1 ergab hinsichtlich des Vierkammerblicks eine Darstellbarkeit von 2, in Sweep 2 bei der selben Person war die gleiche Schnittebene jedoch sehr viel besser darstellbar und wurde mit einer Darstellbarkeit von 1 bewertet. Berücksichtigt man nun für die einzelnen Schnittebenen nur die jeweils beste Bewertung, so zeigte sich, dass in allen Ebenen bei mehrmaligen Aufnahmen und Auswertungen eindeutig die sehr gute Darstellbarkeit überwog.

Beim Vierkammerblick erhielten 23 (79%) von 29 Aufnahmen die Note 1 bzw. 28 (96%) von 29 die Note 1 oder 2. Beim LVOT erhielten 25 (86%) von 29 Aufnahmen die Note 1 bzw. 27 (93%) die Note 1 oder 2. Beim RVOT erhielten 16 (55%) von 29 Aufnahmen die Note 1 bzw. 22 (76%) die Note 1 oder 2. Bei der Darstellung des Ventrikulären Septums erhielten 22 (76%) von 29 Aufnahmen die Note 1 bzw. 28 (96%) die Note 1 oder 2. Die Valvuläre Morphologie konnte in 18 (62%) von 29 Fällen mit der Note 1 bewertet werden, in 28 (96%) Fällen mit der Note 1 oder 2.

Die graphische Darstellung hierzu findet sich auf Seite 32.

4.4 Graphische Darstellungen

zu 4.1 Auswertung der einzelnen Datensatzaufnahmen

Bewertung der Schnittbilder im 1. Datensatz

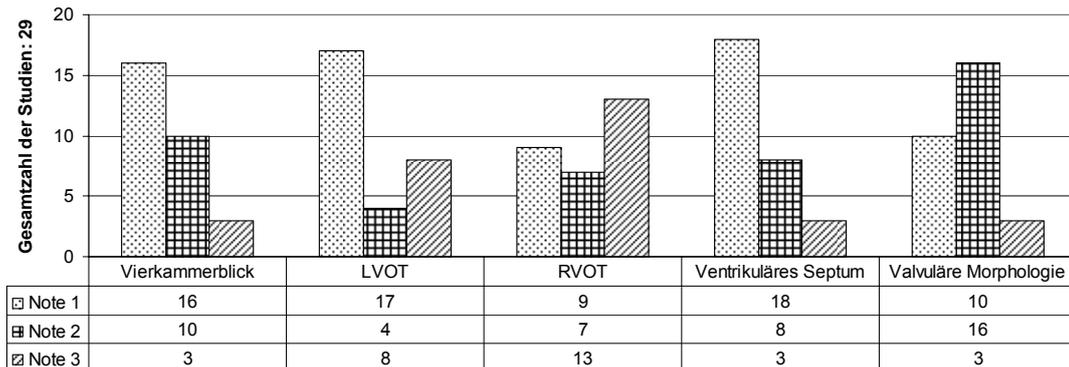


Diagramm 1

Bewertung der Schnittbilder im 2. Datensatz

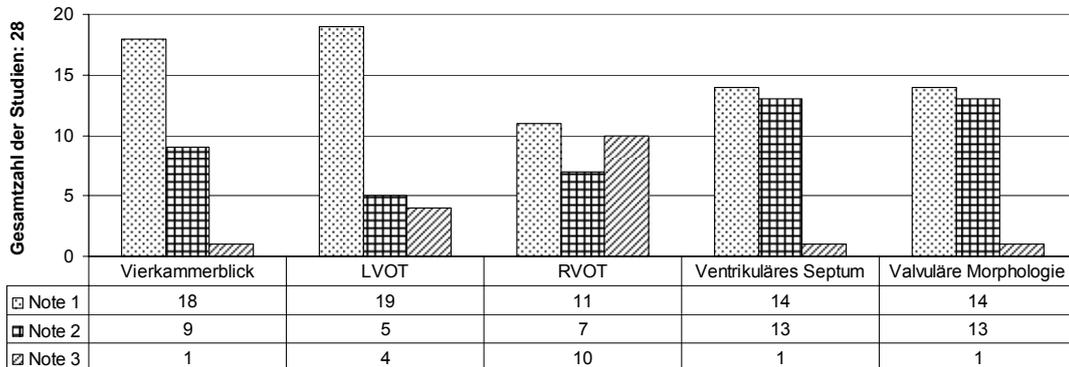


Diagramm 2

Bewertung der Schnittbilder im 3. Datensatz

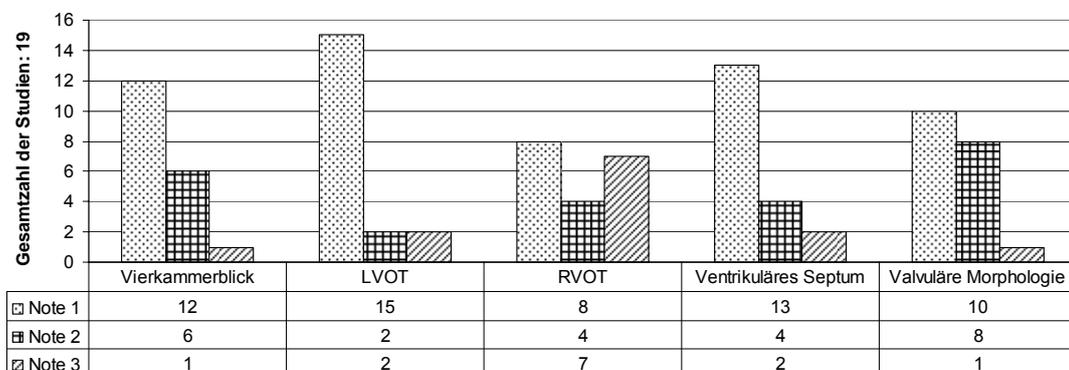


Diagramm 3

zu 4.2 Vergleich der Bildqualität unterschiedlicher Datensätze

Verbesserung, Verschlechterung oder gleichbleibende Bewertung bei 2 Aufnahmen

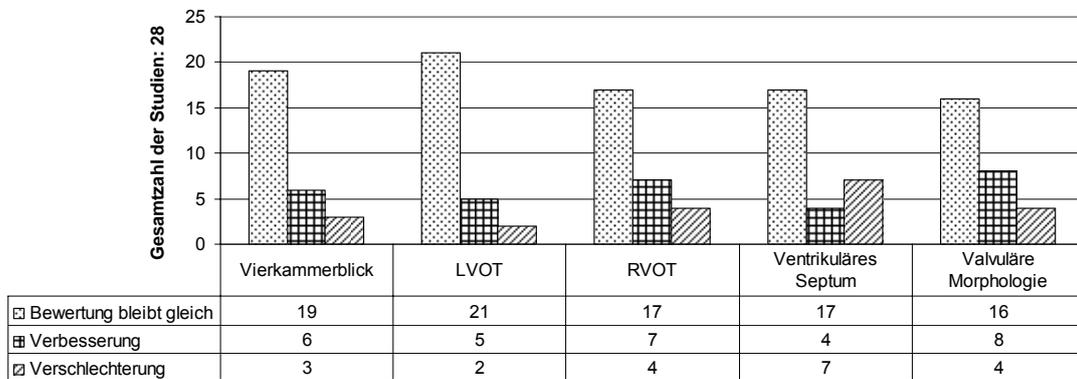


Diagramm 4

Verbesserung der Bewertung bei 3 Aufnahmen

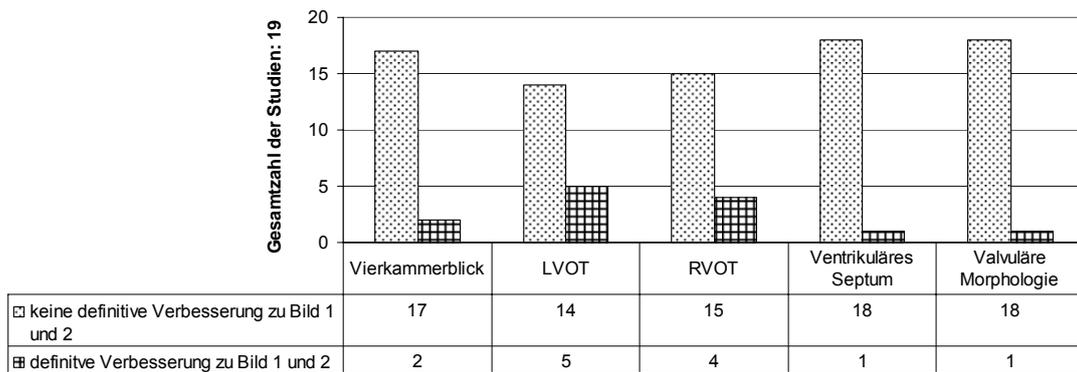


Diagramm 5

zu 4.3 Vergleich der Bildbewertungen bei alleiniger Berücksichtigung des besten Schnittbilds

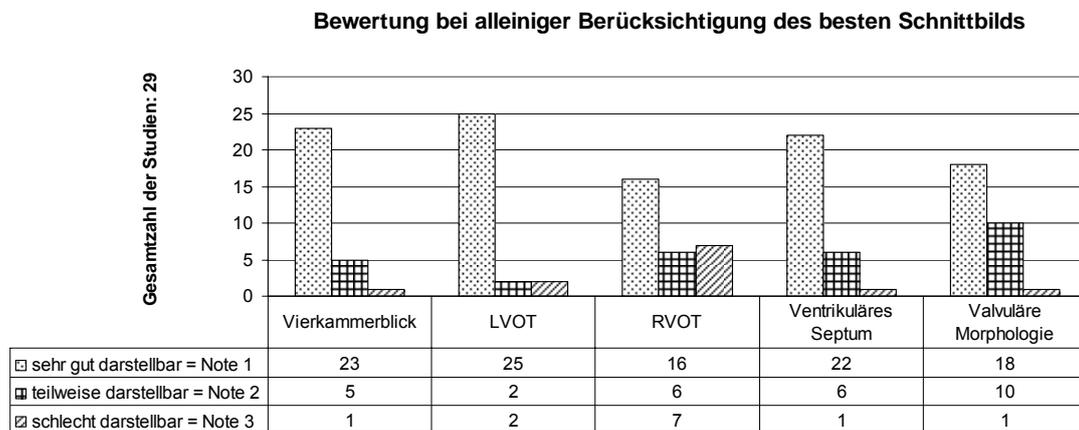


Diagramm 6

4.5 Beispielbilder



Abb. 4: Vierkammerblick

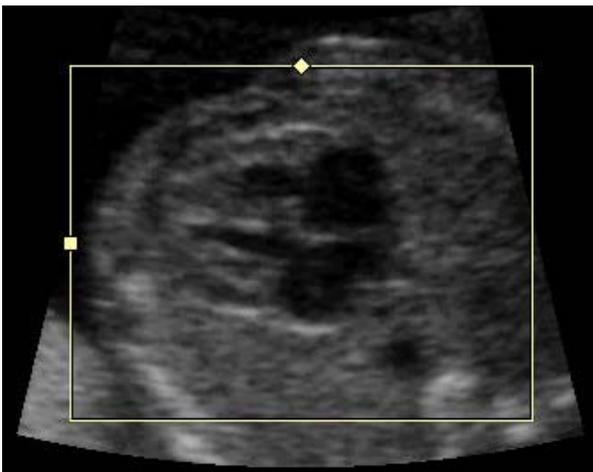


Abb. 5: Vierkammerblick



Abb. 6: Vierkammerblick

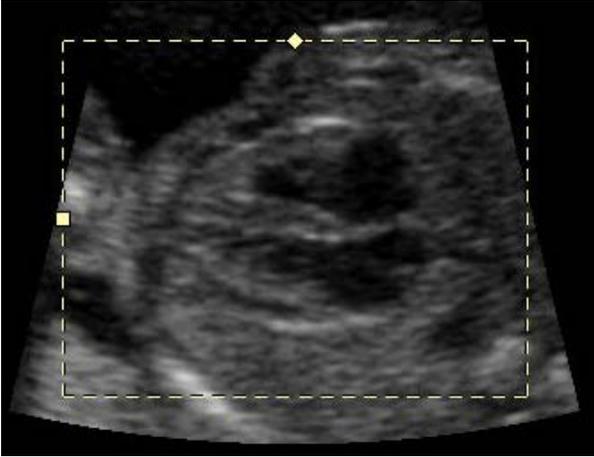


Abb. 7: Ventrikuläres Septum

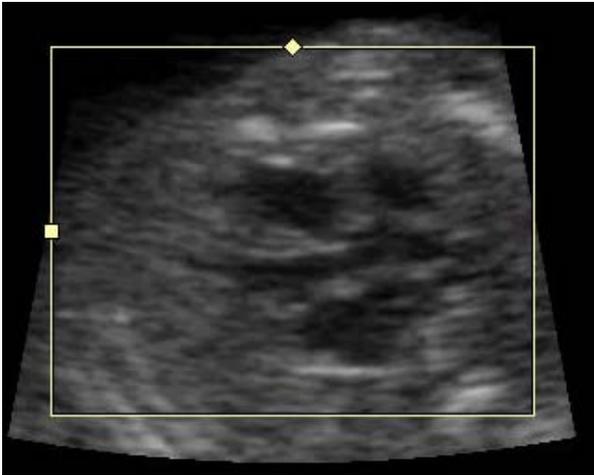


Abb. 8: LVOT

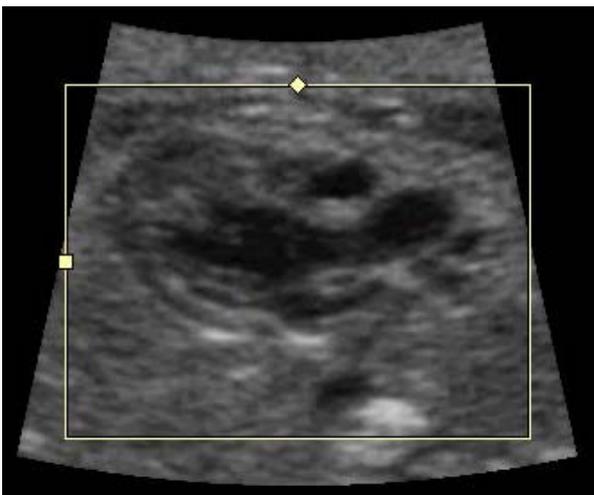


Abb. 9: LVOT



Abb. 10: LVOT



Abb. 11: RVOT

4.6 Zeitlicher Rahmen der Untersuchung und Auswertung

Zur Durchführung der dreidimensionalen Aufnahme des fetalen Herzens am Ultraschallgerät Voluson® 730 Expert waren die unter 3.2.3 genannten Schritte durchzuführen. Der zeitliche Rahmen hierfür betrug unter guten Schallbedingungen und für eine Volumendatenaufnahme ca. 5-10 Minuten. Der automatisch durchgeführte Schwenk innerhalb der Ultraschallsonde und somit die tatsächliche Datenakquisition nahmen hiervon nur die jeweils eingestellten Sekunden ein. Die Bearbeitung der Bilder, welche entweder sofort online am Ultraschallgerät oder offline an einem PC über die Bearbeitungssoftware „4D View“ von GE Healthcare durchgeführt werden kann, ist zeitlich abhängig von der Übung. Jedoch ist der Aufbau und die Handhabung der Software benutzerfreundlich strukturiert und es ist bei guter Qualität des Volumendatensatzes möglich, innerhalb weniger Minuten die gewünschten Ebenen darzustellen.

4.7 Follow-Up

Zur Qualitätssicherung wurden alle teilnehmenden Probandinnen nach Ende der Schwangerschaft gebeten, anzugeben, ob vor oder nach der Geburt doch Herzfehlbildungen der Kinder nachgewiesen worden waren. Hierzu wurde den Probandinnen per Post ein kurzer Fragebogen zugesandt, welcher im Anhang einzusehen ist.

Von den 28 Probandinnen antworteten 23, in 22 Fällen konnte weder vor noch nach der Schwangerschaft bei den Kindern eine Herzfehlbildung festgestellt werden, in einem Fall ergab sich postpartal die Diagnose einer vererblichen Septumhypertrophie mit transienter Tachykardie.

5 Diskussion

Die in der Schwangerenvorsorge routinemässig durchgeführten Ultraschall-screeninguntersuchung im ersten, zweiten und dritten Trimenon enthalten auch ein fetales Herzfehlerscreening. Dabei ist unter anderem auf die Darstellung des Vierkammerblicks, aber auch des LVOT (Left Ventricular Outflow Tract) und RVOT (Right Ventricular Outflow Tract) sowie des Ventrikulären Septums und der Valvulären Morphologie zu achten. Diese nicht immer einfach darstellbaren Schnittebenen stellen den Untersucher zum Teil vor eine grosse Aufgabe. Es erfordert sehr viel Übung sich die komplexen Strukturen anhand von Schnittbildern dreidimensional vorstellen zu können und die zur Verfügung stehende Technik ist nicht immer im Stande, Bilder von genügender Qualität zu erzeugen. Dies wird durch bestimmte maternale und fetale Faktoren noch weiter erschwert. Nicht zu vergessen ist ausserdem der beträchtliche zeitliche Faktor, den ein komplettes fetales Herzfehlerscreening mit sich bringen kann. Eine stetige Verbesserung hinsichtlich der Sensitivität und Effektivität der Herzbeurteilung ist im Bezug auf die Optimierung der postpartalen Versorgung des Neugeborenen anzustreben.

In der vorliegenden Arbeit wird eine technische Neuerung zur sonographischen Darstellung des fetalen Herzens in 3D vorgestellt und evaluiert. Die hierzu verwendete Technik der Spatio-temporal Imaging Correlation, kurz STIC, ist im Ultraschallgerät Voluson 730 Expert der Firma GE Healthcare integriert. Es handelt sich um ein im freien Markt erhältliches Ultraschallgerät, mit dem sowohl der konventionelle zweidimensionale Ultraschall wie auch ein dreidimensionaler Schall durchgeführt werden kann.

Bei den an der Studie teilnehmenden Probandinnen handelte es sich um Schwangere zwischen der 19. und der 22. Schwangerschaftswoche, bei denen ein konventionelles zweidimensionales Herzfehlerscreening keine Auffälligkeiten ergeben hatte. Die im Anschluß durchgeführten dreidimensionalen echokardiographischen Aufnahmen mittels STIC-Technik dauerten ca. 10 Minuten. Die gespeicherten Daten wurden am PC offline gesichtet, die gesuchten Schnittebenen dargestellt, als 2D-Bild gespeichert und bewertet. Diese Auswertung am PC dauerte im Schnitt ca. 15 Minuten pro Volumendatenaufnahme.

Bei der Auswertung der jeweils ersten bzw. zweiten bzw. dritten Volumendatenaufnahmen überwiegt die Anzahl der mit Note 1 oder Note 2 bewerteten Bilder. Dies bedeutet ein Überwiegen der Bilder mit sehr guter bzw. teilweise guter Bildqualität und Darstellbarkeit der gewünschten Schnittebenen. Ebenso zeigte sich, dass mehrmaliges Aufnehmen von Volumendaten desselben fetalen Herzens durchaus zu verbesserten Ergebnissen hinsichtlich der Benotung der einzelnen Schnittebenen führen kann. So ergab sich zum Beispiel eine Verbesserung der Bewertung des RVOT durch eine zweite Volumendatensatzaufnahme in 7 von 28 Studien, die Valvuläre Morphologie ließ sich sogar in 8 von 28 Studien verbessert darstellen. In einer letzten Auswertung, bei der allein die jeweils beste Bewertung eines Schnittbildes nach mehrmaliger Volumendatenaufnahme berücksichtigt wurde, zeigte sich am aller deutlichsten, dass positive Ergebnisse überwogen. Die Note 1 erhielten hierbei 23 von 29 Studien beim Vierkammerblick, beim LVOT 27 von 29 Studien, 22 von 29 beim Ventrikulären Septum, 18 von 29 bei der Valvulären Morphologie und beim RVOT immerhin 16 von insgesamt 29 Studien.

Hinsichtlich der Qualität der aufgenommenen Volumendatensätze ist zu bemerken, daß wie auch schon bei der konventionellen 2D-Fetalechokardiographie weiterhin maternale Faktoren wie Adipositas oder

Atemexkursionen, fetale Faktoren wie Lage in utero oder Bewegung eine wesentliche Rolle spielen und limitierend wirken (17).

Das zeitliche Aufnahmezeitfenster von 10 Sekunden bietet jedoch einen Rahmen, Bewegungsartefakte zu minimieren und qualitativ hochwertige Aufnahmen möglich zu machen.

Folgende Vorteile der vorgestellten Technik wurden während der Anwendung deutlich.

- Die Untersuchungsdauer kann theoretisch auf einen Bruchteil des konventionellen Herzfehlerscreenings reduziert werden.
- Die Auswertung der aufgenommenen Volumendatensätze kann sowohl am Ultraschallgerät als auch nachträglich am PC mittels spezieller Software durchgeführt werden, so daß die Anwesenheit des Patienten nicht zwingend erforderlich ist.
- Ebenso ist die Auswertung der aufgenommenen Volumendatensätze zeitlich unabhängig von der tatsächlichen Untersuchung.
- Einmal gespeicherte Volumendatensätze können dank der problemlosen Speicherung auf dem Ultraschallgerät oder auf anderen Speichermedien wie CDs jederzeit re-evaluiert und auch zur externen Evaluation versandt werden.

Hierdurch ist zum Beispiel ein Modell der Arbeitsteilung denkbar, bei dem ein Untersucher die Volumendatensätze aufnimmt und speichert, ein weiterer Untersucher die Aufnahmen bearbeitet und auf Pathologika hin untersucht und im Zweifelsfalle einem externen Spezialisten online zur Beratung hinzuzieht.

Dieses Modell wurde in der vorliegenden Arbeit schon teilweise untersucht.

Es zeigte sich, dass das Darstellen einzelner gesuchter Schnittbilder aus einem gut aufgenommenen Volumendatensatz auch durch ungeübte Untersucher schnell erlernbar ist. In der weiteren Konsequenz könnte es möglicherweise ausreichend sein, während eines Screening-Ultraschalls nur noch den Vierkammerblick darzustellen, einen Volumendatensatz aufzunehmen und auf andere Ebenen während der Untersuchung zu verzichten, da diese im Nachhinein beurteilt werden könnten.

Jedoch läßt sich in dieser Studie auch der große Nachteil der Entkopplung von Anwesenheit der Probandin und Bearbeitung des Datenmaterials aufzeigen. Insbesondere bei der Darstellung des RVOT ergaben sich Schwierigkeiten in der einwandtfreien Darstellung, so dass häufig nur eine Bewertung mit Note 2, wenn nicht sogar Note 3 möglich war. Im klinischen Alltag wäre so eine valide Aussage zu fehlender oder vorhandener Pathologie dieser Untersuchungsebene nicht möglich und eine erneute Vorstellung der Patientin von Nöten.

5.1 Ethische Aspekte des zwei- und dreidimensionalen Ultraschalls in der Pränataldiagnostik

Die pränatale Diagnostik, zu der auch die Anwendung des vorgeburtlichen Ultraschalls gezählt werden kann, bietet weltweit Anlass zu Kontroversen, nicht nur unter Wissenschaftlern sondern vor allem auch innerhalb der gesamten Bevölkerung. Da sich diese Arbeit nun auf den Bereich des Ultraschalls, vielmehr des dreidimensionalen Ultraschalls als Teil des pränatalen Screenings und der Pränataldiagnostik beschränkt, werden hier nur Fakten und Daten zu Gebieten der bildgebenden non-invasiven Diagnostik berücksichtigt.

Vorteile der pränatalen Ultraschalldiagnostik sind einfach zu benennen: Es handelt sich um ein nicht-invasives, nebenwirkungsfreies Verfahren, das, auf jeden Fall in der westlichen Welt, einer breiten Masse zugänglich ist und von vielen Untersuchern beherrscht wird. Weiterhin zählt es finanziell gesehen zu den kostengünstigeren Methoden der Fetaldiagnostik und besitzt zudem unter den geeigneten Voraussetzungen eine genügend hohe Zuverlässigkeit in der Aussage.

Grundsätzlich fordern die deutschen Mutterschaftsrichtlinien das sogenannte Ultraschallscreening als Methode zur Überwachung einer normal verlaufenden Schwangerschaft. Erst bei auffälligen Befunden sind Kontrollen ausserhalb der vorgesehenen drei Termine (9.-12. SSW, 19.-22. SSW, 29.-32.SSW) vorgesehen. Die dreidimensionale Echokardiographie kann sowohl als Erweiterung beim Routinescreening (Zweites Screening mit Beurteilung der fetalen Strukturen und der Herzaktion) als auch im Rahmen der weiterführenden sonographischen Fehlbildungsdiagnostik zum Einsatz kommen.

Schon im frühen Schwangerschaftsalter lassen sich Aussagen auch bezüglich der Struktur und der Funktion des fetalen Herzens machen. Hieraus ergibt sich,

dass schon vor der eigentlichen Geburt die Möglichkeit für Eltern und Ärzte besteht, sich optimal auf die Situation des Kindes einzustellen. Zeigen sich keinerlei Auffälligkeiten beim Ultraschallscreening, so sind vor allem die werdenden Eltern beruhigt und gelassener im Verlauf der Schwangerschaft und der Geburt. Bei Fehlbildungen dagegen hat der pränatale Ultraschall den Vorteil, dass sich Eltern und Ärzte planerisch auf die perinatale Situation einstellen können und ein interdisziplinäres prä- und postnatales Management langfristig vorbereitet werden kann.

Als weiterer Vorteil der Ultraschalldiagnostik kann die Mutter-/Eltern-Kind-Bindung gewertet werden. Das Sichtbarmachen der fetalen Strukturen können das Zusammengehörigkeitsgefühl der Mutter gegenüber ihrem Kind stärken und positiv beeinflussen.

Nicht verschweigen darf man allerdings auch, dass durch immer detailgenauerem Sichtbarmachen auch fehlgebildeter Strukturen der hohe Entscheidungsdruck auf Eltern noch verstärkt werden kann. Denn jede durchgeführte pränatale Diagnostik ist unweigerlich mit der Fragestellung verknüpft, welche Folgen eine vorgefundene Pathologie nach sich zieht. So ist es nicht verwunderlich, dass manche Schwangeren sich des Rechts auf Nichtwissen bedienen, da Nichtwissen zuweilen besser verkraftbar ist als das Wissen um eine Fehlbildung des Kindes. (15)

Auch die dreidimensionale fetale Echokardiographie bietet alle obengenannten Vor- und Nachteile. Das exakte Wissen um einen bestehenden Herzfehler, dessen genaues Ausmaß und dessen Auswirkung kann zum heutigen Zeitpunkt ein optimiertes postnatales Management ermöglichen, durch welches das Neugeborene sowohl kurzfristig als auch langfristig stark profitieren kann. Andererseits legt es den Eltern auch die schwere Last der Entscheidung um eine Fortführung oder einen Abbruch der Schwangerschaft auf.

Als nahe Zukunftsvision bietet sich die dreidimensionale Echokardiographie wiederum an als Teil des noch jungen Gebietes der intrauterinen operativen Therapie auch und gerade von Herzfehlern.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit stellt eine neue Technologie zur dreidimensionalen Fetalechokardiographie vor und versucht, diese im klinischen Alltag hinsichtlich Qualität und Handhabung zu bewerten.

Material und Methoden

Die vorgestellte sogenannte STIC-Technik ist im Ultraschallgerät Voluson® 730 Expert von GE Healthcare enthalten und bietet die Möglichkeit, dreidimensionale Volumendatensätze des fetalen Herzens aufzunehmen, zu speichern und am Ultraschallgerät oder am PC mittels spezieller Software zu bearbeiten. Ein Volumendatensatz enthält idealerweise die komplette dreidimensionale Information des aufgenommenen Herzens und so lassen sich im Nachhinein jegliche beliebige Schnittebenen darstellen.

Die Studie wandte sich an Schwangere zwischen der 19. und 22. Schwangerschaftswoche, die im Rahmen des II. Fehlbildungsscreening von ihrer betreuenden Frauenärztin / ihrem betreuenden Frauenarzt an die Frauenklinik Tübingen überwiesen wurden und von denen eine schriftliche Einverständniserklärung vorliegt. Es wurden 28 Probandinnen eingeschlossen, bei Vorliegen einer Geminigravidität, wurden insgesamt 29 fetale Herzen untersucht.

Ein fetalechokardiographisch geschulter Untersucher führte zuerst eine konventionelle zweidimensionale Ultraschalluntersuchung des fetalen Herzens durch. Ließen sich hier alle gewünschten Schnittbenen einwandfrei darstellen führte derselbe Untersucher auch die dreidimensionale Aufnahme der fetalen

Herzen durch, wobei primär das Herz bevorzugt im Vierkammerblick dargestellt wurde und aus dieser Ebene heraus der automatische Schwenk des speziellen Schallkopfes durch das Zielgebiet aktiviert wurde. Der erhaltene Datensatz wurde auf einer handelsüblichen CD gespeichert und am Computer mittels spezieller Software von einer fetalechokardiographisch bewußt ungeübten Untersucherin bearbeitet und ausgewertet.

Es wurden pro Herz mindestens ein, maximal jedoch bis zu vier Volumendatensätze aufgenommen, je nach Qualität der Aufnahme nach einer ersten kurzen Sichtung und Interesse der Probandin.

Bei der Bearbeitung der Volumendatensätze wurde versucht jeweils folgende Schnittebenen darzustellen. Vierkammerblick, der Abgang der Aorta im sogenannten LVOT (Left Ventricular Outflow Tract), der Abgang des Truncus pulmonalis im RVOT (Right Ventricular Outflow Tract), das Ventrikuläre Septum und die Valvuläre Morphologie. Bewertet wurde jedes einzelne Schnittbild mit den Noten 1 = „Sehr gut darstellbar“, 2 = „Teilweise darstellbar“ oder 3 = „Nicht darstellbar“.

Ergebnisse

Jedes fetale Herz wurde mindestens einmal, maximal viermal aufgenommen. So existieren 29 erste Volumendatensätze, 28 zweite Volumendatensätze, 19 dritte Volumendatensätze und nur 5 vierte Volumendatensätze.

Sowohl bei den ersten, wie auch den zweiten und dritten Volumendatensätzen zeigte sich, dass die gesuchten Schnittebenen Vierkammerblick, LVOT, Ventrikuläres Septum und Valvuläre Morphologie zumeist sehr gut bis teilweise darstellbar sind. Lediglich beim RVOT ergaben sich Schwierigkeiten hinsichtlich einer klaren Darstellbarkeit, die zu keinem eindeutigen Überwiegen der

Benotungen 1 und 2 führten, sondern vielmehr zu häufigeren Vergaben der Note 3.

Es zeigte sich außerdem, dass mehrmaliges Aufnehmen zur einer Verbesserung hinsichtlich der Bewertung einzelner Schnittebenen führen kann, da in nachfolgenden Volumendatensätzen zum Beispiel Bewegungsartefakte des vorhergehenden Volumendatensatzes zufällig nicht bestanden. So konnte möglicherweise in Volumendatensatz 1 von Probandin X der LVOT nicht mit Note 1 bewertet werden, dafür war er jedoch in Volumendatensatz 2 der gleichen Probandin sehr gut darstellbar.

Bei alleiniger Berücksichtigung des jeweils besten Schnittbildes ergab sich so:

Vierkammerblick:	Note 1:	79%	(23 von 29 Aufnahmen)
	Note 1 oder 2:	96%	(28 von 29 Aufnahmen)
LVOT	Note 1:	86%	(25 von 29 Aufnahmen)
	Note 1 oder 2:	93%	(27 von 29 Aufnahmen)
RVOT:	Note 1:	55%	(16 von 29 Aufnahmen)
	Note 1 oder 2:	76%	(22 von 29 Aufnahmen)
Ventrikuläres Septum:	Note 1:	76%	(22 von 29 Aufnahmen)
	Note 1 oder 2:	96%	(28 von 29 Aufnahmen)
Valvuläre Morphologie:	Note 1:	62%	(18 von 29 Aufnahmen)
	Note 1 oder 2:	96%	(28 von 29 Aufnahmen)

Insgesamt läßt sich feststellen, daß mittels der sogenannten STIC-Technik viele Schnittbilder von hervorragender Qualität gewonnen werden konnten. Jedoch gab es auch Volumendatensätze von ausgesprochen schlechter Qualität und insbesondere beim RVOT ließen sich häufig nicht alle Einzelheiten einwandtfrei darstellen.

Schlußfolgerung

Mittels der STIC-Technik können bei einfacher Handhabung Volumendatensätze aufgenommen werden, aus denen sich vielfach qualitativ gute und aussagekräftige Schnittbilder generieren lassen. Trotzdem zeigten sich in dieser Pilotstudie auch Fälle, bei denen die Anwendung dieser Technik nicht zu einem befriedigenden Ergebnis führte, da die Qualität mancher Volumendatensätze nur zu Schnittbildern geringer Aussagekraft führte. Trotz mehrmaliger Volumendatenaufnahmen erscheint hier ein konventioneller zweidimensionaler Ultraschall durch einen geübten Untersucher sinnvoller und sicherer hinsichtlich des Ergebnisses.

Die dreidimensionale fetale Echokardiographie mittels STIC-Technik ist eine noch junge Errungenschaft, welche bereits positive Ergebnisse vorweisen kann, jedoch noch nicht bereit ist, die konventionelle zweidimensionale Darstellung durch geübte Untersucher vom fetalen Herzscreening zu verdrängen. Weitere Forschung und Verbesserung hinsichtlich Aufnahmetechnik und die Überwindung von Artefakten muss betrieben werden.

7 Anhang

7.1 Prüfplan zur Vorlage bei der Ethikkommission

7.2 Aufklärungsbogen

7.3 Originaldaten

7.4 Fragebogen des Follow-Up

Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Calwerstr. 7, 72076 Tübingen
Priv. Doz. Dr. med. M. Meyer-Wittkopf

Prüfplan

Studientitel:

„Klinisch-experimenteller in vivo Vergleich der herzfrequenzmodulierten zwei- und dreidimensionalen Fetalechokardiographie“

Tübingen, den 01. August 2003

Version II

Studienleiter und Ansprechpartner:

Priv. Doz. Dr. M. Meyer-Wittkopf
Ltd. Schwerpunktoberarzt, Spezielle Fetalmedizin
Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Calwer Str. 7
72076 Tübingen
Tel.: 0 70 71 / 29-8 48 07
Fax: 0 70 71 / 29-56 19
E-Mail: matthias.meyer-wittkopf@med.uni-tuebingen.de

Professor Dr.med. D. Wallwiener
Ärztlicher Direktor der
Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Finanzierung:

Die Durchführung der Untersuchung erfolgt kostenneutral. Die erforderlichen Geräte sind einschließlich aller Softwareoptionen an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen vorhanden.

Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Calwerstr. 7, 72076 Tübingen
Priv. Doz. Dr. med. M. Meyer-Wittkopf

Grundlagen:

Obwohl Herzfehlbildungen neben Harnwegsanomalien die häufigsten angeborenen Fehlbildungen sind, so werden sie doch nur in bis zu 25% vorgeburtlich diagnostiziert. Derzeitiger Untersuchungsstandard zum Ausschluß bzw. zur Bestätigung fetaler Herzfehlbildungen ist die zweidimensionale Echokardiographie, so wie sie auch routinemäßig z.B. im Rahmen der erweiterten Schwangerenvorsorge („Fehlbildungsscreening“) durchgeführt wird. Ein entscheidender Faktor bei der Beurteilung der Ultraschallbilder ist das räumliche Vorstellungsvermögen des Untersuchers. Die Etablierung einer methodisch robusten und weniger untersucherabhängigen 3-D-Untersuchungstechnik könnte z.B. durch eine vereinfachte räumliche Orientierung einen wichtigen Beitrag dazu leisten, pränatale Diagnosen fetaler Herzfehler zu erleichtern.

Bislang werden 2 Arten vorgeburtlicher dreidimensionaler Echokardiographie unterschieden. Einerseits die dynamische 3-D-Echokardiographie, bei der erst die Datenakquisition von 2-D-Schnittbildern und anschließend offline die Bildrekonstruktion erfolgt. Sie wird bisher experimentell am häufigsten eingesetzt, Grenzen setzen hier vor allem Bewegungsartefakte und die Voraussetzung einer herzfrequenz-synchron gesteuerten Aufnahme. Die andere 3-D-Echokardiographie ist die Echtzeit-3-D-Echokardiographie, bei welcher spezielle Matrixschallköpfe verwendet werden. Sie ist zukunftssträchtig, da Herzfrequenz-unabhängig, jedoch technisch sehr aufwändig, so daß bisher weltweit nur wenige solcher »real-time«-3-D-Echogeräte verwandt werden.

Ziel der Studie und klinische Relevanz:

Ziel ist es, zu ermitteln, ob die drei Beurteilungsebenen 4-Kammerblick, 5-Kammerblick (entspricht dem linksventrikulären Ausflusstrakt) und rechtsventrikulärer Ausflusstrakt mit der herzfrequenz-modulierten dreidimensionalen Fetalechokardiographie einfacher und untersucherunabhängiger darstellbar sind als mit der zweidimensionalen Methode. Ein positives Ergebnis könnte für den zukünftigen Einsatz der 3-D-Gerätetechnologie im Fehlbildungsscreening eine häufigere und einfachere Detektion fetaler Herzanomalien bedeuten.

Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Calwerstr. 7, 72076 Tübingen
Priv. Doz. Dr. med. M. Meyer-Wittkopf

Studiendauer:

Beginn: Sommer 2003, Dauer: 3-6 Monate

Studienpopulation:

Die Rekrutierung der Patientinnen erfolgt über Herrn PD Dr. Meyer-Wittkopf im Rahmen der pränatalmedizinischen Sprechstunde.

Einschlußkriterien sind schwangere Frauen zwischen der 19. und 22. Schwangerschaftswoche, die im Rahmen der erweiterten Ultraschalldiagnostik (II. Fehlbildungsscreening) von ihrer betreuenden Frauenärztin / ihrem betreuenden Frauenarzt an die Frauenklinik Tübingen überwiesen wurden und von denen eine schriftliche Einverständniserklärung vorliegt.

Ausschlußkriterien sind Schwangere vor der 19. und nach der 22. Schwangerschaftswoche oder Schwangere, die keine Teilnahme wünschen oder die die bereits erteilte schriftliche Einverständniserklärung zurückziehen.

Fallzahlschätzung:

Eine eingehende statistische Beratung ist erfolgt, es werden ca. 30 Probanden in die Studie einbezogen.

In einer vergleichbaren zwischenzeitlich abgeschlossenen und veröffentlichten Pilotstudie, welche bereits an der Universitäts-Frauenklinik Marburg stattfand, wurden gleiche Fallzahlen ermittelt.

Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Calwerstr. 7, 72076 Tübingen
Priv. Doz. Dr. med. M. Meyer-Wittkopf

Studienablauf und Untersuchungsmethoden:

Die vergleichende Studie beinhaltet eine konventionelle zweidimensionale Fetalechokardiographie sowie eine 3-D-Echokardiographie im Rahmen des zweiten Fehlbildungsscreenings. Dargestellt werden die zum Ausschluß von fetalen Herzfehlern üblichen Abbildungsebenen 4-Kammerblick, 5-Kammerblick und der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt. Die Untersuchungen erfolgen ambulant, für die Patientin entsteht nur ein zeitlicher Mehraufwand von ca. 15 Minuten. Die verwendeten Schallintensitäten entsprechen den im Rahmen der üblichen Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen verwandten Ultraschall-energien. Auf eine Randomisierung mit zwei verschiedenen Untersuchern muß verzichtet werden, da die derzeit noch fehlende Qualifikation der anderen ärztlichen Mitarbeiter der Universitäts-Frauenklinik Tübingen an dem echokardiographischen 3D-Arbeitsplatzmodul nur durch eine zeitaufwändige Schulung und Einarbeitung zu erreichen wäre.

Risiken und Nebenwirkungen:

Bestehen nicht.

Abbruchkriterien:

Bei Entzug der Einverständniserklärung erfolgt ein Abbruch der Untersuchung. Die Anzahl der Abbrüche wird dokumentiert.

Datenschutz:

Die für die Studie erhobenen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Sie werden anonymisiert und Fallnummern zugeordnet. Die Daten werden auf CD gespeichert, nicht weitergegeben und nach Beendigung der Studie bzw. bei Abbruch durch Entzug der Einverständniserklärung vernichtet.

Ethische Belange:

Begutachtung des Prüfplans durch die zuständige Ethik-Kommission.

Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Calwerstr. 7, 72076 Tübingen
Priv. Doz. Dr. med. M. Meyer-Wittkopf

Aufklärung der Studienteilnehmerinnen:

Die Patientinnen werden in der Sprechstunde des Bereiches Fetalmedizin durch den Leiter des Projekts angesprochen und mit dem Informationsblatt (siehe Anhang) über Ziel und Inhalt der Studie informiert sowie mündlich aufgeklärt.

Aufklärungstext und Einverständniserklärung siehe Anhang.

Weitere Informationen:

Aufbewahrung der Studienunterlagen:

Die Daten werden auf CD gespeichert und nach Beendigung der Studie vernichtet

Publikationen:

Veröffentlichungen in Fachzeitschriften, deutsch- wie englischsprachig, sind angestrebt.

Studienablaufdiagramm („Flow Chart“):

1. Rekrutierung mündlich und schriftlich
2. schriftliche Zustimmung
3. 2-D-Fetalechokardiographie in Raum A
4. Befundmitteilung und Arztbrieferstellung
Bei unauffälligem Befund
5. 3-D-Fetalechokardiographie in Raum B

Bei Feststellung einer fetalen Herzfehlbildung optionaler Verzicht auf Studienteilnahme sowie direkte Überweisung zur neonatologischen bzw. kinder-kardiologischen Beratung.

Prüfbogen (Leerexemplar):

siehe Anhang

Eine Bildauswertung im Sinne von kontinuierlichen Variablen ist bei pränatal-diagnostischen Bildgebungsverfahren unüblich und speziell im Falle der Herzdiagnostik auch nicht sinnvoll. Den Anregungen der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Tübingen folgend, wurde im Prüfplan die Darstellbarkeit weiter unterteilt in „gut darstellbar“, „teilweise darstellbar“ und „nicht darstellbar“.

Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Calwerstr. 7, 72076 Tübingen
Priv. Doz. Dr. med. M. Meyer-Wittkopf

Literaturverzeichnis:

Matthias Meyer-Wittkopf; Michael Hofbeck
„Pränatale Herzdiagnostik mittels zwei- und dreidimensionaler Fetalechokardiographie“
Herz 2003; 28; 240-249

A. Franke; H. P. Kühl; P. Hanrath
„Dreidimensionale Rekonstruktion echokardiographischer Schnittbilder
Methodik, klinischer Stellenwert und Zukunftsperspektiven“
Dtsch. med. Wschr. 1998; 123; 1245-1249

Silvana Müller; Thomas Bartel; Otmar Pachinger; Raimund Erbel
„3-D-Echokardiographie: neue Entwicklungen und Zukunftsperspektiven“
Herz 2002; 27; 227-236

T. R. Nelson; D. H. Pretorius; M. Sklansky; S. Hagen-Ansert
“Three-Dimensional echocardiographic evaluation of fetal heart anatomy and function: Acquisition, analysis and display”
J Ultrasound Med 1996; 158; 1-9

M. Leventhal; D. H. Pretorius; M. Sklansky; N. E. Budorick; T. R. Nelson; K. Lou
“Three-Dimensional Ultrasonography of Normal Fetal Heart: Comparison with Two-Dimensional Imaging”
J Ultrasound Med 1998, 17; 341-348



Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Calwerstr. 7, 72076 Tübingen
Priv. Doz. Dr. med. M. Meyer-Wittkopf

INFORMATIONSBLATT

zur Studie

„Klinisch-experimenteller *in vivo* Vergleich der herzfrequenzmodulierten zwei- und dreidimensionalen Fetalechokardiographie“

Studienleiter:

Priv. Doz. Dr. med. M. Meyer-Wittkopf

Sehr geehrte Eltern,

Sie wurden von Ihrer betreuenden Frauenärztin / von Ihrem betreuenden Frauenarzt zum Ausschluß einer Fehlbildung ihres ungeborenen Kindes an die Universitäts-Frauenklinik Tübingen überwiesen.

Wir möchten Sie bitten, im Anschluß an die geplante Ultraschalluntersuchung an einer Ultraschallstudie teilzunehmen. Mit diesen Zeilen möchten wir Ihnen darüber wichtige Informationen geben und bitten Sie, das folgende sorgfältig zu lesen. Bei Unklarheiten oder Fragen können Sie sich gerne jederzeit an uns wenden.

Allgemeine Informationen:

Im Rahmen der Schwangerenvorsorge in der BRD werden gemäß den Mutterschaftsrichtlinien drei ausführliche Ultraschall-untersuchungen durchgeführt. Diese sogenannten „Screening-untersuchungen“ helfen die Entwicklung ihres Kindes zu beurteilen und kindliche Fehlbildungen zu erkennen bzw. auszuschließen.

Die Echokardiographie, d.h die Ultraschalluntersuchung des Herzens, spielt bei der vorgeburtlichen Diagnostik angeborener Herzfehler eine große Rolle. Jedoch selbst bei großer Erfahrung eines spezialisierten Untersuchers ist das Auffinden bzw. der Ausschluß eines Herzfehler vorgeburtlich nicht immer möglich.



Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Calwerstr. 7, 72076 Tübingen
Priv. Doz. Dr. med. M. Meyer-Wittkopf

Derzeit kommt bei der vorgeburtlichen Beurteilung des Herzens hauptsächlich eine zweidimensionale Echokardiographie zur Anwendung. Hierbei muß der Untersucher stets versuchen, sich von der komplexen also dreidimensionalen Herzstruktur bzw. etwaiger Herzfehler ein räumliches Bild zu machen.

Eine dreidimensionale Darstellung des Herzens wäre daher vermutlich für die vorgeburtliche Untersuchung, Diagnosestellung und Therapieplanung von Herzfehlern von Vorteil.

Bisherige Studien auf diesem Gebiet zeigten, daß die dreidimensionale Ultraschalldiagnostik eine zukunftssträchtige Untersuchungsmethode sein kann, jedoch taten sich noch technische Limitationen hinsichtlich der Geräte auf. Das neuartige dreidimensionale Ultraschallgerät der Frauenklinik Tübingen weist technische Neuerungen auf, die einen weiteren Schritt in Richtung verbesserter Darstellbarkeit bedeuten können.

Um die möglicherweise verbesserte Darstellung des kindlichen Herzens durch eine dreidimensionale Echokardiographie beweisen zu können, möchten wir Sie bitten, zusätzlich zur normalen zweidimensionalen Ultraschalluntersuchung auch an einer dreidimensionalen Ultraschalluntersuchung teilzunehmen. Die Durchführung einer dreidimensionalen Untersuchung entspricht im Ablauf vollkommen der einer normalen Ultraschalluntersuchung und bietet Ihnen überdies eine zusätzliche Bestätigung der Ergebnisse der normalen Ultraschalluntersuchung.

Wir können Ihnen versichern, daß zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung eine Gefährdung für Sie oder Ihr Kind bestehen wird. Die Untersuchung ist nicht zeitaufwändig (5-10 Minuten Zusatzaufwand) und erfolgt gleich im Anschluß an die normale Ultraschalluntersuchung und deren Befundbesprechung.

Die Daten, welche erhoben werden, unterliegen selbstverständlich der ärztlichen Schweigepflicht. Sie werden anonymisiert auf CD gespeichert, so daß eine Re-Identifikation hinterher nicht mehr möglich ist. Zugang zu diesen Daten, welche nach Ablauf der Studie vernichtet werden, besitzt nur der Studienleiter sowie dessen befugte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter.

Wenn Sie sich zu einer freiwilligen Teilnahme an unserer Studie bereit erklären, bitten wir Sie um Ihr schriftliches Einverständnis. Hierfür unterschreiben Sie bitte die nachstehende Einwilligungserklärung. Sie können Ihre Zustimmung zu dieser Untersuchung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne daß Ihnen hieraus irgendwelche Nachteile für Ihre weitere Behandlung erwachsen, zurückziehen.

Mit bestem Dank

Priv. Doz. Dr. med. Meyer-Wittkopf



Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Calwerstr. 7, 72076 Tübingen
Priv. Doz. Dr. med. M. Meyer-Wittkopf

Einwilligungserklärung zur Untersuchung mittels dreidimensionale fetaler Echokardiographie

Studientitel:

„Klinisch-experimenteller *in vivo* Vergleich der herzfrequenzmodulierten zwei- und dreidimensionalen Fetalechokardiographie“

Im Rahmen meiner ambulanten Ultraschalluntersuchung wurde ich um die freiwillige Teilnahme an oben genannter klinischen Untersuchung gebeten.

Ich kann die Zustimmung zu dieser Untersuchung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen, ohne daß mir daraus irgendwelche Nachteile für meine weitere Behandlung erwachsen.

Ich bestätige hiermit, daß ich mündlich über die Hintergründe, den Ablauf, die Vorteile und etwaige Nachteile der Studienteilnahme unterrichtet wurde, meine Fragen beantwortet sind und ich mit der Teilnahme einverstanden bin. Außerdem bestätige ich, daß ich eine Ausfertigung des Informationsblattes erhalten habe.

Tübingen, den _____

Name in Druckschrift _____

Unterschrift _____

Unterschrift des Studienleiters

Priv. Doz. Dr. med. M. Meyer-Wittkopf

Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Calwerstr. 7, 72076 Tübingen
 Dr. med. M. Meyer-Wittkopf, Bereich für Pränatalmedizin &
 Ultraschalldiagnostik

„Klinisch-experimenteller *in vivo* Vergleich der herzfrequenzmodulierten zwei- und dreidimensionalen Fetalechokardiographie“

Prüfbogen 3-D-Echokardiographie Seite 1

Studie	Bild	Note * 4KB	Note * LVOT	Note * RVOT	Note * Ventr. Sept.	Note * Valv. Morph.
2	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1
	3	1	1	1	1	1
3	1	1	3	3	1	2
	2	3	3	3	3	3
	3	2	1	3	2	2
4a	1	2	1	3	2	2
	2	2	1	3	2	2
4b	1	1	2	3	2	2
	2	2	2	1	2	2
	3	2	2	3	3	2
5	1	1	1	2	1	1
	2	1	1	2	1	1
	3	2	1	2	1	1
6	1	1	2	3	1	2
	2	1	2	3	1	2
	3	1	1	3	1	2
7	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	3	2	2
9	1	2	1	1	2	1
	2	1	1	1	2	1
	3	2	1	1	2	1
	4	1	1	1	2	1
10	1	1	2	1	1	2
	2	1	1	1	1	1

* 1 = gut darstellbar, 2 = teilweise darstellbar, 3 = nicht darstellbar

Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Calwerstr. 7, 72076 Tübingen
 Dr. med. M. Meyer-Wittkopf, Bereich für Pränatalmedizin &
 Ultraschalldiagnostik

„Klinisch-experimenteller *in vivo* Vergleich der herzfrequenzmodulierten zwei- und dreidimensionalen Fetalechokardiographie“

Prüfbogen 3-D-Echokardiographie Seite 2

Studie	Bild	Note * 4KB	Note * LVOT	Note * RVOT	Note * Ventr. Sept.	Note * Valv. Morph.
11	1	3	3	3	3	3
12	1	2	1	2	2	2
	2	1	1	1	2	1
13	1	2	1	1	1	2
	2	2	1	2	1	2
	3	1	1	3	1	2
	4	2	3	3	2	2
14	1	1	3	1	1	1
	2	1	3	1	1	1
	3	1	1	1	1	1
	4	1	1	2	1	1
15	1	2	3	3	1	2
	2	2	3	2	2	2
	3	2	2	3	1	2
16	1	3	3	3	3	3
	2	2	3	3	2	2
	3	3	3	3	3	3
17	1	1	1	2	1	1
	2	1	1	3	1	2
18	1	2	1	1	2	2
	2	2	2	1	2	1
	3	1	1	1	1	1
19	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1
20	1	1	1	3	1	1
	2	1	1	3	1	1
	3	1	1	2	1	2

* 1 = gut darstellbar, 2 = teilweise darstellbar, 3 = nicht darstellbar

Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Calwerstr. 7, 72076 Tübingen
 Dr. med. M. Meyer-Wittkopf, Bereich für Pränatalmedizin &
 Ultraschalldiagnostik

„Klinisch-experimenteller *in vivo* Vergleich der herzfrequenzmodulierten zwei- und dreidimensionalen Fetalechokardiographie“

Prüfbogen 3-D-Echokardiographie Seite 3

Studie	Bild	Note * 4KB	Note * LVOT	Note * RVOT	Note * Ventr. Sept.	Note * Valv. Morph.
21	1	1	2	2	1	2
	2	1	1	2	1	1
	3	1	1	1	1	1
22	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1
23	1	1	1	2	1	2
	2	1	1	1	2	2
	3	1	1	2	1	2
24	1	2	3	3	2	2
	2	1	1	1	1	1
	3	1	3	1	1	1
25	1	2	1	3	2	2
	2	2	1	3	2	2
26	1	2	3	3	2	2
	2	1	2	2	1	1
	3	1	1	1	1	1
	4	1	1	1	1	1
27	1	1	1	2	1	2
	2	1	1	3	2	2
	3	1	1	2	1	1
28	1	2	1	2	1	2
	2	2	2	2	2	2
29	1	3	3	3	3	3
	2	1	1	3	1	1
	3	2	1	3	2	2
30	1	1	1	3	1	1
	2	2	1	2	2	2
	3	1	1	1	2	1
	4	1	1	1	2	1

* 1 = gut darstellbar, 2 = teilweise darstellbar, 3 = nicht darstellbar



Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Calwerstr. 7, 72076 Tübingen
Priv. Doz. Dr. med. M. Meyer-Wittkopf

Fragebogen zur Untersuchungsserie:

„Klinisch-experimenteller *in vivo* Vergleich der herzfrequenzmodulierten zwei- und dreidimensionalen Fetalechokardiographie“

- Bis zum Ende der Schwangerschaft sind bei meinem Kind weiterhin keine Veränderungen am Herzen aufgetreten.
- Es sind noch vor der Geburt Auffälligkeiten erkannt worden, nämlich:

- Auch nach der Geburt sind keine Auffälligkeiten (v.a. am Herzen) bei meinem Kind festgestellt worden.
- Nach der Geburt sind folgende Auffälligkeiten erkannt worden:

Alle Angaben sind freiwillig, unterliegen der Schweigepflicht und werden anonymisiert.

Ort, Datum _____

Name in Druckschrift _____

Unterschrift _____

8 Literaturverzeichnis

- 1) Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“). Fassung vom 10. Dezember 1985, zuletzt geändert am 28. Oktober 2002, in Kraft getreten am 1. Januar 2003. Bundesanzeiger; 1986: 60a. Bundesanzeiger; 2002: 242
- 2) Rösch C, Götz D, Haase M, Vogt C, Köhn A, Steinbicker V. Jahresbericht des Bundeslandes Sachsen-Anhalt zur Häufigkeit von congenitalen Fehlbildungen und Anomalien sowie genetisch bedingten Erkrankungen 2003, Fehlbildungs-monitoring Sachsen-Anhalt an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- 3) Todros T, Capuzzo E, Gaglioti P. Prenatal diagnosis of congenital anomalies. *Pediatr Cardiol* 2001; 7: 3-18
- 4) Fuchs I B, Müller H, Abdul-Khaliq H, Harder T, Dudenhausen J W, Henrich W. Immediate and long-term outcomes in children with prenatal diagnosis of selected isolated congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 38-43
- 5) Chaoui R, Bollmann R, Hoffmann H, Heling K S. Sonoanatomie des fetalen Herzens. *Ultraschall Klin Prax* 1991; 6: 59-67
- 6) Allan L. Congenital heart disease, Antenatal diagnosis of heart disease. *Heart* 2000; 83: 367-370
- 7) Mennicke K, Schwinger E. Genetische Aspekte kongenitaler fetaler Herzerkrankungen. *Gynakologe* 1997; 30: 181-189
- 8) Woo J. A short history of the development of ultrasound in obstetrics and gynecology. www.ob-ultrasound.net
- 9) Feigenbaum H. Evolution of Echocardiography. *Circulation* 1996; 93: 1321-1327

- 10) Feigenbaum H. History of echocardiography. ACC Current J Rev 2001; 10, 5: 42
- 11) Fenster A, Downey D B, Cardinal H N. Three-dimensional ultrasound imaging. Phys Med Biol 2001; 46: R67-R99
- 12) Morneburg H (Hrsg). Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik. Publicis Corporate Publishing, 3. Auflage, 1995
- 13) Woo J. Safety References. www.ob-ultrasound.net
- 14) Eugenius S B C, Gluncic V, Duque A, Schafer M E, Rakic P. Prenatal exposure to ultrasound waves impacts neuronal migration in mice. Proc Natl Acad Sci USA, published online; 2006 August 10
- 15) Grundlagen, Arbeits- und Beratungsmaterial zur Pränataldiagnostik und Therapie. EKFuL-Fachtagung Nr.11/1997
- 16) Falkensammler P, Brandl H. Ultrasound Technology Update: 4D Fetal Echocardiography, STIC for Fetal Heart Acquisition. GE Medical Systems, Kretz Ultrasound, 2003
- 17) Scharf A. Universitätsfrauenklinik Heidelberg, Pränatalmedizin Heidelberg. Möglichkeiten und Grenzen der geburtshilflichen Ultraschall Diagnostik in der Schwangerenvorsorge. 2004.

9 Danksagung

Folgenden Personen, die maßgeblich an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren, möchte ich Dank sagen.

Professor Dr. M. Meyer-Wittkopf

Für die unkomplizierte Betreuung und immer prompte Hilfe, für die Geduld und Gelassenheit, für das Wecken des Interesses an der Pränataldiagnostik.

Professor Dr. G. Mielke

Für die freundliche Unterstützung als zweiter Gutachter.

GE Healthcare

Für immer freundliche Hilfe und Informationen, für einen schönen und interessanten Tag in Zipf, Österreich.

Meinen Eltern und meiner ganzen Familie

Für die Ermöglichung meines Studiums, für die immerwährende Unterstützung jeglicher Art und das stete Interesse am Fortschritt dieser Arbeit.

Maurice Schluppeck

Für konstantes Nachfragen, konstruktive Ideen und Hilfe, sowie den Ansporn zum Durchhalten.

Dorothee Mertens

Für die gemeinsame Studien- und Doktorarbeitszeit.

10 Lebenslauf

Name: Simone Franziska Utz

Geburtsdatum: 25. November 1978

Geburtsort: Freiburg im Breisgau

Schulbildung:

1985 – 1989 Anne-Frank-Grundschule, Freiburg

1989 - 1998 Wentzinger Gymnasium, Freiburg

19. Juni 1998 Allgemeine Hochschulreife (Abitur)

Studium:

April 2000 Beginn des Studiums der Humanmedizin, Tübingen

April 2002 Physikum

April 2003 1. Staatsexamen

September 2005 2. Staatsexamen

31. Oktober 2006 3. Staatsexamen

Berufstätigkeit:

Seit Februar 2007 Assistenzärztin an der Frauenklinik Waiblingen