

Entwicklung und Einsatz eines pulsatilen Echophantoms für die Validierung der Volumetrie mittels Realtime-3D-Echokardiographie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Jonas Faller

aus Freiburg im Breisgau

2019

Angefertigt mit der Genehmigung

der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Ulrike Herberg
2. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Gembruch

Tag der Mündlichen Prüfung: 03.09.2019

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde - Abteilung für Kinderkardiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Johannes Breuer

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1.	Einleitung	7
1.1	Bedeutung der Echokardiographie für die Pränataldiagnostik und Kinderkardiologie	7
1.2	Aktuell angewendete Rekonstruktionsverfahren in der dreidimensionalen Echokardiographie	8
1.2.1	3D-Rekonstruktion	8
1.2.2	Realtime-3D-Echokardiographie	9
1.3	Semiautomatische Volumetrie	9
1.4	Probleme der Realtime-3D-Echokardiographie (RT3DE)	11
1.5	Physiologische Kennzahlen und Phasen der Herzzyklen	11
1.6	Anforderungen an das geplante Testsystem	14
2.	Material und Methoden	17
2.1	Technische Voraussetzungen für die Arbeit, Vorarbeit Prof. Trier	17
2.2	Echokardiographiegeräte und Auswertestationen	17
2.3	Zielsetzung	18
2.4	Statistische Auswertungen	18
3.	Ergebnisse	19
3.1	Entwicklung, Bau und Aufbau des pulsatilen 3D-Echophantoms	19
3.1.1	Ballon-Modell als pulsatiler Ventrikel	19
3.1.2	Hydraulisches Prinzip des Phantoms	19
3.1.3	Gesamtaufbau und Komponenten	20
3.1.3.1	Motoreinheit	22
3.1.3.2	Kraftübertragung vom Linearmotor auf den Hydraulikzylinder	23

3.1.3.3	Verbindung zwischen Hydraulikzylinder und Latexballon	24
3.1.3.4	Befestigung und reproduzierbare Positionierung des RT3DE-fähigen Ultraschallkopfes	26
3.1.4	Steuerung	28
3.1.5	Kalibration des Testsystems und Bestimmung der Messgenauigkeit des integrierten Längenmesssystems	30
3.1.6	Ist-Soll-Abgleich	33
3.1.7	Intraobservervariabilität und Interobservervariabilität	34
3.2	Messreihen	37
3.2.1	Validierung der gemessenen Zeitintervalle	37
3.2.1.1	Gesamtzykluslänge	37
3.2.1.2	Länge der Systole	40
3.2.1.3	Länge der Diastole	41
3.2.1.4	Länge der endsystolischen und enddiastolischen Pause	43
3.2.2	Validierung der gemessenen Volumina	47
3.2.2.1	Validierung der gemessenen endsystolischen Volumina	47
3.2.2.2	Validierung der gemessenen enddiastolischen Volumina	48
3.2.2.3	Validierung der gemessenen endsystolischen Volumina in Abhängigkeit von der Frequenz	50
3.2.2.4	Validierung der gemessenen enddiastolischen Volumina in Abhängigkeit von der Frequenz	52
4.	Diskussion	54
4.1	Das Testsystem	54
4.2	Messgenauigkeit des Testsystems	57
4.3	Limitationen des Testsystems	58
4.4	Auswertung und Diskussion der Messergebnisse	58

4.4.1	Erfassungsgenauigkeit der Zyklusdauer, mögliche Ursachen und klinische Bedeutung	59
4.4.2	Erfassungsgenauigkeit der endsystolischen und enddiastolischen Pause	60
4.4.3	Genauigkeit der gemessenen Volumina	61
4.5	Klinische Bedeutung der vorliegenden Arbeit	62
5.	Zusammenfassung	64
6.	Abbildungsverzeichnis	66
7.	Tabellenverzeichnis	69
8.	Literaturverzeichnis	70
9.	Danksagung	77

Abkürzungsverzeichnis

RT3DE	Realtime-3D-Echokardiographie
2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
ESV	endsystolisches Volumen
EDV	enddiastolisches Volumen
SV	Schlagvolumen
EF	Ejektionsfraktion
MRT	Magnetresonanztomographie
SD	Standardabweichung
MW	Mittelwert
EKG	Elektrokardiogramm
AV-Klappe	atrioventrikuläre Klappe
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule (Messwert Blutdruck)

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit ist in enger Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Frau PD Dr. Ulrike Herberg entstanden und baut unter anderem auf Arbeiten von Frau PD Dr. Ulrike Herberg, Dr. Christian Klebach, Dr. Manuel Brand; Prof. Hans Georg Trier und Prof. Johannes Breuer auf, beziehungsweise ergänzt diese.

1.1 Bedeutung der Echokardiographie für die Pränataldiagnostik und Kinderkardiologie

Da Herzfehler zu den häufigsten Organfehlbildungen zählen, kommt der frühzeitigen und präzisen Diagnosestellung ein besonderes Gewicht zu (Hoffman, 1995; Schwedler et al., 2011). Für die Diagnosestellung, die genaue morphologische Beurteilung des Herzens und der pathologisch veränderten Strukturen, die Prognoseabschätzung und insbesondere die Therapieplanung ist die Ultraschalldiagnostik von zentraler Wichtigkeit (Agnetti et al., 2004; Gatzoulis et al., 1995; Grotenhuis et al., 2007; Klitsie et al., 2014; Verheugt et al., 2008; Voelkel et al., 2006). Eine möglichst genaue Diagnose mit detaillierter Kenntnis der Morphologie der Herzkammern und Herzklappen sowie der Volumina und Volumen-Zeit-Verläufe ist maßgeblich für eine pränatale Prognoseabschätzung mit dementsprechender Beratung und Therapieplanung (Lowenthal et al., 2012; van Mieghem et al., 2009; Herberg et al., 2014; Mawad et al., 2018; Gindes et al., 2012).

Das Standardverfahren bei der pränatalen und postnatalen Diagnosestellung eines Herzfehlers stellt aktuell die zweidimensionale Echokardiographie dar. Diese wird bei bestimmten Fragestellungen durch invasivere und aufwändigere Methoden wie zum Beispiel eine Herzkatheteruntersuchung oder eine Magnetresonanztomographie ergänzt. Allerdings weist die zweidimensionale Echokardiographie Einschränkungen bei der Beurteilung der Herzfunktion, der Herzmorphologie und auch der Pathologie auf, da nur ein zweidimensionales Schnittbild des Herzens erzeugt und anatomische Beziehungen und Dimensionen nicht genau dargestellt werden können. Das Erzeugen einer dreidimensionalen Ansicht des gesamten Herzens und der fehlgebildeten

Strukturen ist hingegen eine Transferleistung des Untersuchers und somit stark untersucher- und erfahrungsabhängig (Fenster et al., 2011; Maulik et al., 2003). Weitere Einschränkungen bestehen auch bei der Volumetrie mittels zweidimensionaler Echokardiographie, da für eine exakte Volumenbestimmung zwei exakt senkrecht zueinander stehende Ebenen notwendig sind (Chukwu et al., 2008; Fenster et al., 2001). Ein weiterer limitierender Faktor sind die idealisierten geometrischen Rechenmodelle, die für die Berechnung der Volumina zugrunde gelegt werden. Diese entsprechen insbesondere bei fehlgebildeten Herzen jedoch nicht der Realität (Chukwu et al., 2008; Lopez et al., 2010; van Mieghem et al., 2009). Gerade diese berechneten Volumina sind wichtige Parameter bei der Beurteilung der Herzfunktion und Therapieplanung (Friedberg et al., 2010; Lopez et al., 2010; Schmidt et al., 1995; Schwartz et al., 2001; Tutschek und Schmidt, 2011; Herberg et al., 2011c).

Im Gegensatz dazu verspricht die dreidimensionale Echokardiographie und insbesondere die Realtime-3D-Echokardiographie (RT3DE) durch die dreidimensionale Erfassung eine zuverlässige Beurteilung der Herzfunktion, der Klappenfunktion sowie eine von den Schnittebenen unabhängige Volumetrie auch bei asymmetrischen und nicht physiologisch ausgebildeten Ventrikeln (Vogel und Losch, 1994; Herberg et al., 2011b; Herberg et al., 2011c).

1.2 Aktuell angewendete Rekonstruktionsverfahren in der dreidimensionalen Echokardiographie

1.2.1 3D-Rekonstruktion

Bei diesem Verfahren werden 2D-Bilder erzeugt, deren Schnittebenen bekannt sein müssen. Die Datenaufnahme erfolgt entweder frei Hand oder mechanisch gesteuert. Anschließend werden die so gewonnenen Bilder zu einem dreidimensionalen Datensatz zusammengefügt. Es entsteht das dreidimensionale Bild eines Herzzyklus, die verwendeten 2D-Daten stammen aber aus vielen unterschiedlichen Herzzyklen. Seit der Entwicklung der Realtime-3D-Echokardiographie findet dieses Verfahren heute weniger Anwendung. (Fenster et al., 2011; Flachskampf, 2009; Herberg et al., 2003, 2005; Fenster et al., 2001; Deng, 2003)

1.2.2 Realtime-3D-Echokardiographie

Dieses Verfahren basiert auf der Technologie eines Matrix-Array-Transducers. Ich verwende bei meinen Messungen den Matrix-Transducer X7-2 der Firma Philips. Dieser Schallkopf ist von Philips speziell für die Echokardiographie bei kleinen Kindern entwickelt worden. Der aus 2500 Piezo-Elementen aufgebaute Schallkopf ermöglicht neben den üblichen 2D-Modi die Realtime-3D-Echokardiographie (Philips, 2017). Eine dreidimensionale Darstellung wird ermöglicht, indem die Piezo-Elemente Reihe für Reihe, also von links nach rechts und von oben nach unten angesteuert werden. Die Daten der reflektierten Wellen werden als Voxel aufgenommen und dann zu einem 3D-Bild zusammengesetzt. Ein solcher Vorgang dauert, je nach Einstellung, 13-40 Millisekunden. Das bedeutet, die Geräte realisieren eine Bildaufbau rate von 24 bis zu 77 Bildern oder Volumen pro Sekunde. Somit ermöglicht die Realtime-3D-Echokardiographie mittels Matrix-Transducer die Darstellung eines kegelförmigen Volumens in Echtzeit (Flachskampf, 2009; Philips, 2016a, 2017, 2016b; Herberg et al., 2011c).

1.3 Semiautomatische Volumetrie

Neben der Möglichkeit einer manuellen Volumetrie bieten moderne Auswertestationen die Möglichkeit einer semiautomatischen Volumetrie (Leung und Bosch, 2010; Lang et al., 2012). Der entscheidende Entwicklungsschritt von den manuellen Methoden über die Scheibchensummationsmethode zur semiautomatischen Volumetrie war die Entwicklung eines Konturfindungsalgorithmus. Volumetrische Verfahren verwenden neben dem Konturfindungsalgorithmus auch zugrunde liegende Modelle der zu volumetrierenden Struktur (Leung und Bosch, 2010; Leung et al., 2011; Simpson et al., 2016). Diese können dem linken Herzen entsprechen, wie dies bei den kommerziellen Produkten von Philips, QLab von Philips oder von TomTec der Fall ist oder dem rechten Ventrikel wie bei TomTecRV.

Bevor die semiautomatische Volumetrie gestartet werden kann, muss der Untersucher manuell die Enddiastole und Endsystole festlegen. Dann werden z.B. zum Zeitpunkt des kleinsten und größten Volumens die Klappenebene und der Apex markiert. Nun wird auf

Grundlage der vorgegebenen Grenzflächen und der darauf basierenden Algorithmen die Berechnung der Volumetrie durchgeführt. Die Ergebnisse werden tabellarisch und als Volumen-Zeit-Diagramm ausgegeben (Fenster et al., 2011; Leung und Bosch, 2010; Leung et al., 2011). Die folgende Abbildung zeigt eine beispielhafte Darstellung der Messergebnisse.

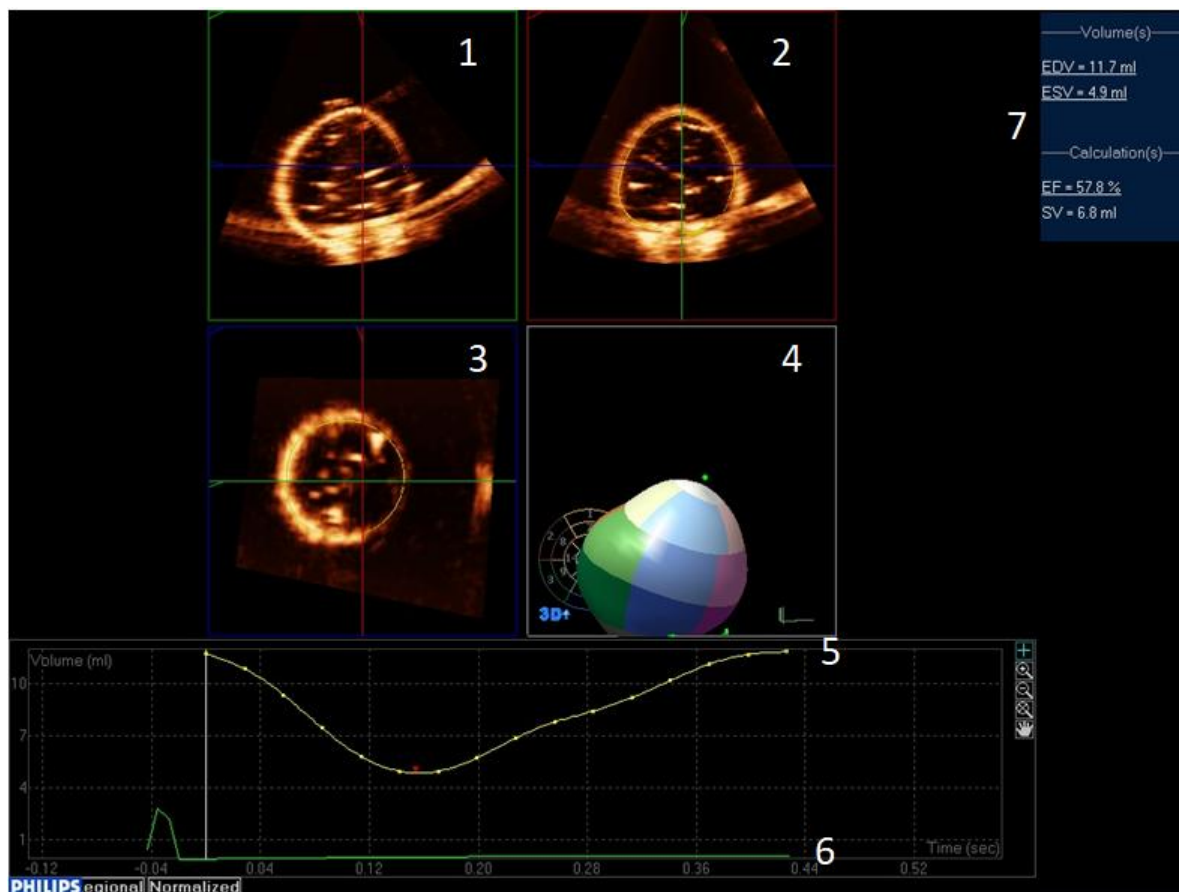


Abb. 1: Darstellung nach semiautomatischer Volumetrie mit zugehörigem Volumen-Zeit-Diagramm und Abbildung in Schnittbildern sowie 3D-Rekonstruktion des ausgemessenen Ventrikels:

1. Rekonstruiertes Schnittbild lateraler anterior-posteriorer Ausrichtung
2. Rekonstruiertes Schnittbild entsprechend der Elevationsebene (laterale Ausrichtung)
3. Rekonstruiertes axiales Schnittbild
4. 3D-Rekonstruktion
5. Volumen-Zeit-Diagramm: aufgetragen ist das Volumen in ml auf der X-Achse gegen die Zeit in Sekunden auf der Y-Achse

6. EKG-Trigger: hier wird das EKG-Signal, in diesem Fall das durch den Controller erzeugte Signal, dargestellt.
7. Hier erfolgt die Angabe folgender Werte:
 - EDV = enddiastolisches Volumen in ml
 - ESV = endsystolisches Volumen in ml
 - EF = Ejektionsfraktur in Prozent
 - SV = Schlagvolumen in ml

1.4 Probleme der Realtime-3D-Echokardiographie (RT3DE)

Die Genauigkeit der RT3DE wurde für den Einsatz am Herzen von größeren Kindern und Erwachsenen ausreichend überprüft, jedoch fehlen entsprechende Validierungsstudien für den Einsatz am fetalen und kindlichen Herzen. Da man es hier mit sehr hohen Frequenzen (bis zu 180 Schlägen pro Minute) und sehr kleinen Volumina (Schlagvolumina zwischen 1 und 15ml) zu tun hat, ist zu erwarten, dass sich Fehler, die bei der Untersuchung ausgewachsener Herzen keinen merklichen Einfluss haben, bei kleineren Herzstrukturen besonders stark auswirken (Schmidt und Lang, 2007; Silbernagl et al., 2007; Speckmann et al., 2013). Diese Fehler können sowohl bei der Datenakquisition als auch bei der Auswertung durch die Software auftreten. Die Kenntnis der Genauigkeit 3D-echokardiographischer Funktionsanalysen ist sowohl bei den Untersuchungen von Patienten aber auch im Rahmen klinischer und wissenschaftlicher Studien unabdingbar.

1.5 Physiologische Kennzahlen und Phasen der Herzzyklen

Für die Entwicklung eines pulsatilen Echophantoms ist die Kenntnis der genauen Abläufe und Größen im fetalen und neugeborenen Herzen von elementarer Bedeutung. Während Normwerte für die Herzfrequenz und Volumen Kennwerte für Feten und Neugeborene bekannt sind (Jorch und Hübler, 2010; Hamill et al., 2011), fehlen detaillierte Kenntnisse über den physiologischen Volumenzeitverlauf und damit den Ablauf der Phasen des Herzzyklus. Deshalb erfolgt die Erklärung des Herzzyklus im Folgenden anhand von Daten für die Herzen Erwachsener.

Tab. 1: Herzfrequenz von Feten, Früh- und Neugeborenen (Jorch und Hübler, 2010)

Gestationsalter	Herzfrequenz
Fetus	130-160/min
Frühgeborene < 30 SSW	120-160/min
Frühgeborene > 30 SSW	110-150/min
Neugeborene	90-130/min

Ein physiologischer Herzzyklus wird in die Systole (Kontraktionsphase) und die Diastole (Erschlaffungsphase) eingeteilt. Kennzeichnend für die jeweiligen Abschnitte des Herzzyklus ist das Öffnen und Schließen der Herzklappen. Die Systole besteht aus einer isovolumetrischen Anspannungsphase und aus einer Austreibungsphase. Bei der Diastole kann man die isovolumetrische Entspannungsphase und die Füllungsphase unterscheiden.

Sobald durch die Muskelkontraktion der Druck im linken Ventrikel den Druck im linken Vorhof übersteigt, schließt die Mitralklappe. Damit beginnt die Anspannungsphase. Zu diesem Zeitpunkt ist die Aortenklappe ebenfalls geschlossen, da der Druck im Ventrikel noch unter dem Druck in der Aorta liegt. Das bedeutet, es handelt sich bei der Anspannungsphase um eine isovolumetrische Phase, da sowohl Taschen- als auch AV-Klappen geschlossen sind. Die Anspannungsphase dauert ca. 50 Millisekunden.

Übersteigt der Druck im linken Vorhof den Druck in der Aorta (beim Erwachsenen ca. 80 mmHg), öffnet die Aortenklappe und die Austreibungsphase beginnt. Der Druck im linken Ventrikel steigt auf ca. 120 mmHg an, das heißt, es handelt sich um eine auxobare Kontraktion. Noch während der Austreibungsphase, welche ca. 210 Millisekunden dauert, beginnt die Muskulatur zu erschlaffen. (Buckberg et al., 2008; Silbernagl et al., 2007)

Ist die Muskulatur soweit erschlafft, dass der Druck im Ventrikel wieder unter den Druck in der Aorta sinkt, schließt die Aortenklappe und die Entspannungsphase beginnt. Da zu

diesem Zeitpunkt der Druck im linken Ventrikel noch höher ist als der Druck im linken Vorhof, ist die Mitralklappe weiterhin geschlossen. Es entsteht mit der Entspannungsphase die zweite isovolumetrische Phase im Herzzyklus von ca. 60ms Dauer.

Die Füllungsphase beginnt, sobald im linken Ventrikel der Druck des linken Vorhofes unterschritten wird und die Mitralklappe öffnet. Nun fällt der Druck bis auf 5 mmHg. Im Gegensatz zu der Anspannungs-, Austreibungs- und Entspannungsphase, deren Längen unabhängig von der Frequenz immer relativ gleichlang sind, verliert die Dauer der Füllungsphase mit zunehmender Frequenz an Länge. So dauert eine Füllungsphase bei einer Frequenz von 70 Schlägen pro Minute ca. 500 Millisekunden. Bei einer Frequenz von 140 Schlägen pro Minute hingegen nur noch ca. 100 Millisekunden. Da bei einer Frequenz von 60-80 Schlägen pro Minute bereits nach einem Viertel der Füllungsphase eine 80 %ige Füllung des Ventrikels erreicht ist, kann auch bei hoher Frequenz und damit verkürzter Füllungsphase eine ausreichende Füllung gewährleistet werden. Diese schnelle Füllung zu Beginn der Füllungsphase wird durch den Ventilebenenmechanismus erzielt. Während der Kontraktion verlagert sich die Ventilebene in Richtung der fixierten Herzspitze. Durch die Rückstellkräfte wird nun die Ventilebene gleich am Anfang der Füllungsphase zurück in die ursprüngliche Position verlagert. Dabei wird der linke Ventrikel über die Blutsäule hinweg bewegt. Somit gelangt das Blut ohne eigene Bewegung in den linken Ventrikel. (Schmidt und Lang, 2007; Silbernagl et al., 2007; Speckmann et al., 2013)

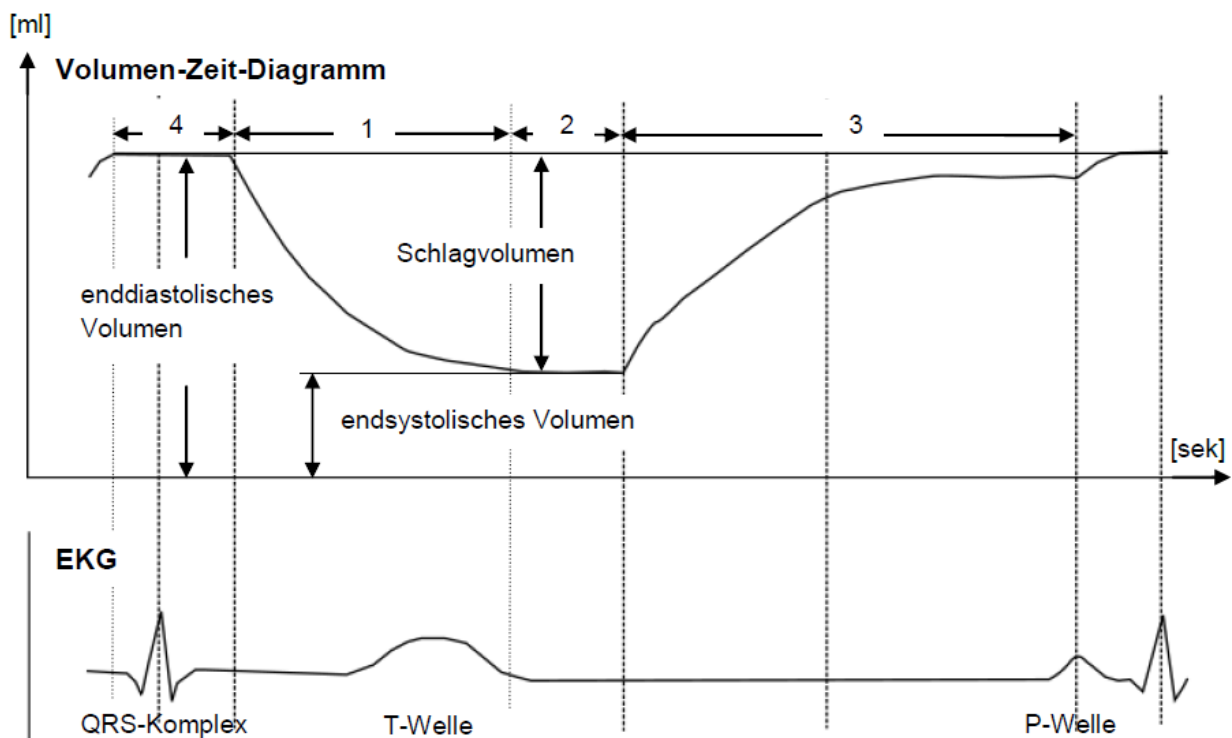


Abb. 2: Vereinfachte Darstellung eines Herzzyklus mit zeitlicher Korrelation zum EKG (Silbernagl et al., 2007)

1.6 Anforderungen an das geplante Testsystem

Für die vorherrschenden Bedingungen bei Erwachsenen und älteren Kindern konnte die Überlegenheit der RT3D-Echokardiographie hinsichtlich der Messgenauigkeit der Herzvolumina und der Einschätzung der Herzfunktion bereits gezeigt werden (Berger und Knut, 21.03.2010; Bhat et al., 2004; Friedberg et al., 2010; Ghanem, 2010; Hansegård et al., 2009; Herberg et al., 2013; Maulik et al., 2003). Eine Validierung dieser Messmethode für Herzen von Kleinkindern und Feten war bislang aus ethischen Gründen nicht möglich. Hierzu wären Eingriffe, wie beispielsweise eine Untersuchung im MRT, notwendig gewesen, die bei Kleinkindern nur unter Sedierung möglich wäre. Eine solche Untersuchung kann ohne medizinische Indikation nicht durchgeführt werden.

Ziel war, ein kalibrierbares, pulsatile 3D-Echophantom zur Validierung der Genauigkeit der Volumetrie durch semiautomatische Auswertestationen auf Basis von Datensätzen, die durch Realtime-3D-Echokardiographie erzeugt wurden, zu konstruieren und zu

bauen. Das Echophantom soll dabei speziell die Herztätigkeit von Feten und Neugeborenen nachbilden. Es muss die Möglichkeit bieten, 3D-Datensätze mit einem handelsüblichen RT3DE-fähigen Ultraschallgerät aufzuzeichnen. Mit den so erzeugten Datensätzen muss anschließend eine semiautomatische Volumetrie mit den gängigen Auswertungssoftwares durchführbar sein.

Für eine erfolgreiche Validierung muss das pulsatile 3D-Echophantom auf der einen Seite den außergewöhnlichen Bedingungen bei der Untersuchung von fetalen und neugeborenen Herzen gerecht werden. So muss das Testsystem die sehr kleinen Volumina der fetalen und neugeborenen Herzen darstellen können. Aus einem Herzzeitvolumen von 200-300 ml/kg pro Minute und einer Herzfrequenz von bis zu 180 Schlägen pro Minute (Schmidt und Lang, 2007; Silbernagl et al., 2007; Speckmann et al., 2013) resultieren Schlagvolumina von 1-25 ml. Somit muss das Echophantom Schlagvolumina von 1-25ml bei Schlagfrequenzen von bis zu 180 Schlägen pro Minute simulieren können.

Dabei muss ein Werkstoff für einen Kunstventrikel hinsichtlich seiner sonographischen Eigenschaften eine ausreichende Gewebeähnlichkeit aufweisen, um von den Auswertestationen tatsächlich als Ventrikel erkannt zu werden. Der Kunstventrikel muss zudem die Form des linken Ventrikels möglichst genau imitieren, um anschließend bei der semiautomatischen Auswertung erkannt zu werden.

Über die Computersteuerung des Phantoms muss es möglich sein, die unterschiedlichen Volumina eines Herzzyklus, also das endsystolische Volumen, das enddiastolische Volumen und das Schlagvolumen, präzise, variabel und entsprechend den physiologischen Bedingungen in der Neonatologie und Pränataldiagnostik vorzugeben. Das Gleiche gilt für die variable Programmierbarkeit der Zeitverläufe. Hier soll das pulsatile 3D-Echophantom physiologische und unphysiologische Zeitverläufe hinsichtlich der Systolen-, Diastolen- und Pausenlänge abbilden können.

Die Aufzeichnung durch ein Realtime-3D-Echokardiographiefähiges Ultraschallgerät erfolgt immer EKG-getriggert. Somit wird eine Steuerung benötigt, die ein synthetisches EKG-Signal erzeugen kann.

Damit die Messungen reproduzierbar, nachvollziehbar und auswertbar werden, muss das System über einen Ist-Soll-Wert-Abgleich verfügen und eine Log-Datei mit allen wichtigen Messwerten während eines Messzyklus erstellen.

Zusammengefasst muss das Testsystem folgende Anforderungen erfüllen:

- Kalibrierbares, pulsatile Echophantom
- Ermöglicht das Aufzeichnen von RT3DE-Datensätzen ohne Reverberationsartefakte und Schallschatten
- Ermöglicht die Anwendung und damit die Validierung kommerzieller 3D-Auswertesoftware
- Größe des Kunstventrikels sowie der möglichen Frequenzen entsprechend neonataler und pädiatrischer Herzen
- Variable Programmierbarkeit der endsystolischen und enddiastolischen Volumina sowie des Schlagvolumens
- Variable Programmierbarkeit von Systolen- und Diastolendauer sowie der Dauer der isovolumetrischen Pausen
- Erzeugung eines synthetischen EKG-Signals
- Ermöglichung eines präzisen Ist-Soll-Wertabgleichs

2. Material und Methoden

2.1 Technische Voraussetzungen für die Arbeit, Vorarbeit Prof. Trier

Die Grundlage für das zu konstruierende Phantom bildet das bereits von H.G. Trier und U. Herberg entwickelte Phantom (H.G. Trier and U. Herberg. A dynamic test system for simulating fetal cardiac phases and for testing time resolution and volumetrie in 2D and 3D echocardiography. Ultraschalldiagnostik am fetalen und kindlichen Herzen: Gerätequalität und Wege zu ihrer Analyse. TIMUG e.V., 2011), das aus einem Wasserbecken aus Plexiglas und einer Antriebseinheit besteht. Die Antriebseinheit setzt sich aus einem Linearmotor der Firma Linmot (Schweiz) und einem auf dem Schlitten des Linearmotors montierten Drehmotor zusammen. Die Ansteuerung der Motoren erfolgt über eine speziell für das Phantom entwickelte Software (Dipl. Physiker Christian Oelschlegel, Schillerstr. 54, D-58300 Wetter, Germany). Die Software ermöglicht variable Frequenzen, Hübe und Drehbewegungen. (*Herberg et al., 2013*)

2.2 Echokardiographiegeräte und Auswertestationen

Die Aufzeichnung der 3D-Full-Volume Datensätze erfolgt mit dem RT3DE Gerät iE 33 von Philips und einem 3D-Ultraschallkopf X7-2 von Philips. Bei den Aufzeichnungen wurden folgende Einstellungen gewählt (Philips. 2016b. xMatrix transducer technology. Verfügbar unter <https://www.philips.de/healthcare/resources/feature-detail/xmatrix> (Zugriffsdatum: 14.04.2019):

- Standard Preset Medium
- TI 0.0; MI 0.1 – 0.2
- Resolution "R"
- 3D- Gain: 45 %
- 3D- Compression: 45 – 50dB
- Eindringtiefe: 7,1 cm
- Focus: 4 – 6 cm
- Standard Bildrate 35 Hz
- Bildaufzeichnungsrate von 25 oder 77 Bilder/sek

- Erzeugung von "full volume 3D datasets" über 4 bis 7 Zyklen
- Signal des EKG-Trigger zum Zeitpunkt der R-Zacke

Die so gewonnenen 3D-Datensätze werden mit der 3D-Quantifizierungssoftware QLab® in der Version 8.1 (Philips Healthcare, P.O. Box 10.000, 5680 DA Best, The Netherlands) ausgewertet. Vergleichend wird das Programm LV Analysis 2.7® (TomTec Imaging Systems GmbH, Edisonstraße 6, D-85716 Unterschleissheim) verwendet.

Diese Auswertungen erlauben eine Beurteilung der systolischen und diastolischen Herzfunktion. Für die Untersuchungen werden die so gewonnen Daten (Ist-Daten) mit der von der Steuerung erzeugten Log-Datei (Soll-Werte) verglichen.

2.3 Zielsetzung

Entscheidendes Ziel der Arbeit ist die Planung und Entwicklung eines Phantoms mit den in Kapitel 2.6 genannten Anforderungen. In einem zweiten Schritt der Arbeit erfolgt die Austestung des Phantoms für weitere Validierungsstudien. Hierfür werden Messungen am Kunstventrikel unter verschiedenen Variationen durchgeführt.

2.4 Statistische Auswertungen

Die Auswertung der erhobenen Daten im Validierungsteil erfolgt mit Microsoft® Office Excel® 2007. Jedes Test-Setting wird 3x aufgezeichnet und anschließend 2x von jeweils zwei unabhängigen Untersuchern ausgewertet. Die Intraobservervariabilität und die Interobservervariabilität wurden durch Bestimmung des Variationskoeffizienten bestimmt. Je nach erzeugten Daten wird ein Punkt-für-Punkt-Vergleich, eine vergleichende Volumen-Zeit-Kurve oder ein Bland-Altman-Plot erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Entwicklung, Bau und Aufbau des pulsatilen 3D-Echophantoms

Im folgenden Kapitel wird die Entwicklung und die Funktionsweise der einzelnen Komponenten im Detail erklärt.

3.1.1 Ballon-Modell als pulsatiler Ventrikel

Die semiautomatische Volumetrie der linken Herzkammer anhand von 3D-Datensätzen erfolgt durch die semiautomatische Konturerkennung von Grenzflächen. Um eine Volumetrie mittels der gängigen kommerziellen 3D Auswertungsmethoden zu ermöglichen muss die Auswertungssoftware die Grenzflächen zwischen Kunstventrikelmembran und Wasser erkennen können. Das heißt, es wird ein Kunstventrikel benötigt, der klare Grenzstrukturen aufweist, wie dies an der Grenzstruktur zwischen Blut und Endokard der Fall ist. Als Material mit einer günstigen Grenzstruktur hat sich eine Latexmembran erwiesen. Latex zeigt zum einen im Ultraschall eine ausreichend gute Grenzfläche zu Wasser, zum anderen ist es elastisch genug, um eine pulsatile Bewegung mit hoher Frequenz und Volumenänderung auszuhalten. Für den Kunstventrikel wird deshalb ein auf einen Adapter montierter Latexballon verwendet (Berger und Knut, 21.03.2010; Uittenbogaard et al., 2010). Dieser Latexballon entspricht mit ausreichender Genauigkeit der von den Auswertestationen für das Rechenmodell verwendeten Form. Somit wird der Latexballon problemlos als linker Ventrikel erkannt.

3.1.2 Hydraulisches Prinzip des Phantoms

Das Kernstück des pulsatilen Echophantoms ist ein geschlossenes hydraulisches System. Dabei wird die pulsatile Bewegung des Kunstventrikels über einen Hydraulikzylinder erzeugt. Die Kolbenstange des Zylinders ist über einen Mitnehmer mit dem Schlitten eines Linearmotors verbunden. Der Zylinder ist wiederum über ein Hochdruckschlauchsystem mit dem Kunstventrikel verbunden. Durch die lineare

Bewegung des Motors wird die Kolbenstange in den Zylinder hinein, beziehungsweise aus dem Zylinder herausgefahren, es entsteht ein Flüssigkeitsstrom. Konkret bedeutet das, dass das Volumen im Zylinder kleiner wird, wenn der Motor nach rechts fährt (siehe Abb. 3, Seite 20). Somit wird die Systole durch einen Bewegung des Motors nach rechts simuliert und die Diastole durch einen Bewegung des Motors nach links.

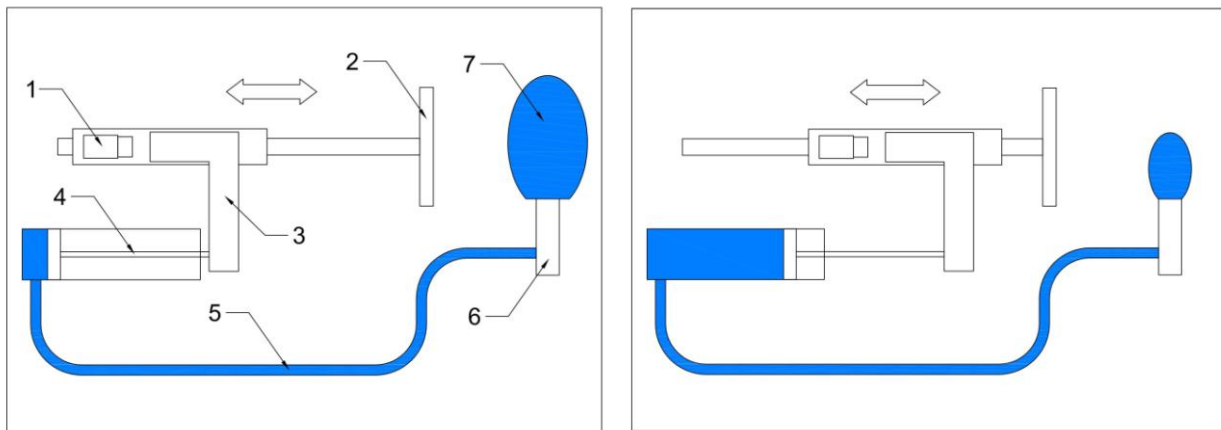


Abb. 3: Schematische Darstellung des hydraulischen Prinzips des pulsatilen Echophantoms:

- 1: Linearmotor/Läufer
- 2: Befestigung Führungssystem
- 3: Mitnehmer
- 4: Kolbenstange
- 5: Hochdruckschlauchsystem
- 6: Universaladapter
- 7: Kunstventrikel

3.1.3 Gesamtaufbau und Komponenten

Die Basis für die Gesamtkonstruktion bildet eine 15mm starke Aluminiumplatte. Auf dieser Platte ist ein 500 x 350 x 250 mm großes Plexiglasbecken, in dem die RT3DE-Messungen am pulsatilem Latexballon durchgeführt werden, montiert. Durch mit Latexmembranen bespannte Fenster auf der Vorderseite und der rechten Seite des Plexiglasbeckens besteht die Möglichkeit, von apikal wie seitlich von vorne und von rechts Messungen durchzuführen. Um Störeinflüsse durch schwankende

Wasserqualitäten auszuschließen, wird das System prinzipiell mit destilliertem Wasser befüllt, bei dem die Schallwellengeschwindigkeit bekannt ist. Auch wird die Wassertemperatur kontrolliert. Abb. 4 auf Seite 21 zeigt den Aufbau der Gesamtkonstruktion.

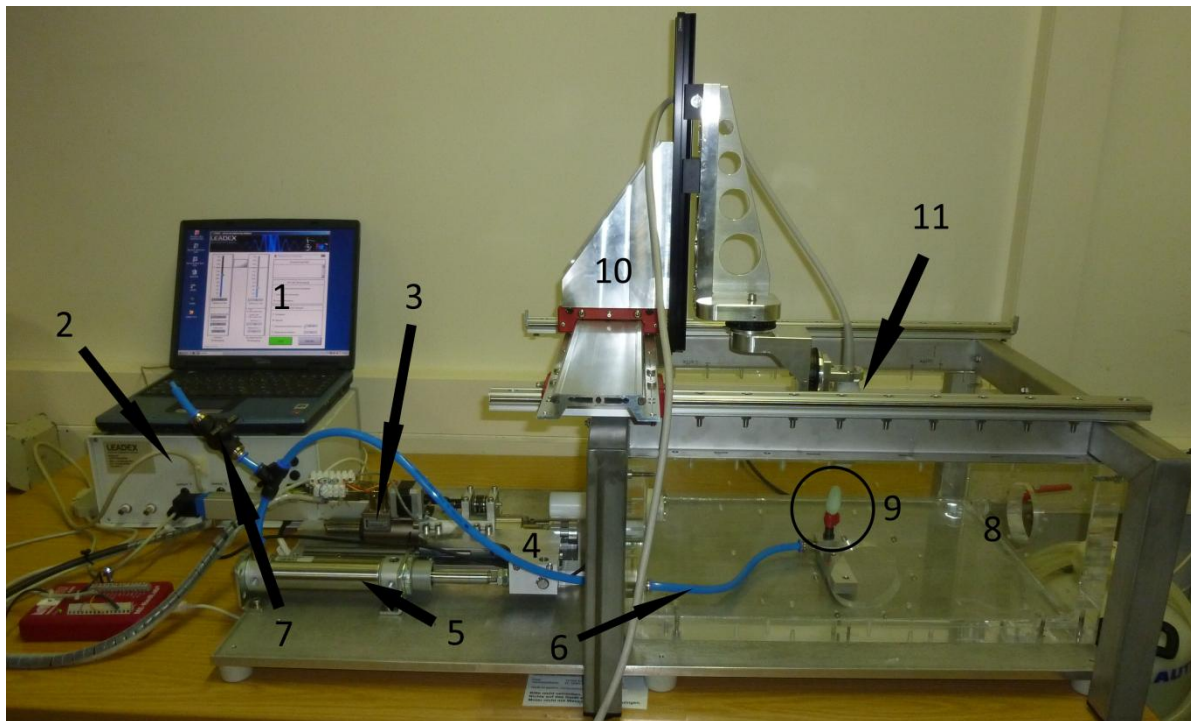


Abb. 4: Versuchsaufbau

1. Computer mit Steuerungssoftware
2. Controller
3. Linearmotor
4. Mitnehmer
5. Hydraulikzylinder
6. Hochdruckschlauchsystem
7. 3-Wegehahn zum Befüllen und Kalibrieren
8. Wasserbecken
9. Kunstventrikel auf Universaladapter
10. 5-achsiges Positioniersystem für Ultraschallkopf
11. Ultraschallkopf

3.1.3.1 Motoreinheit

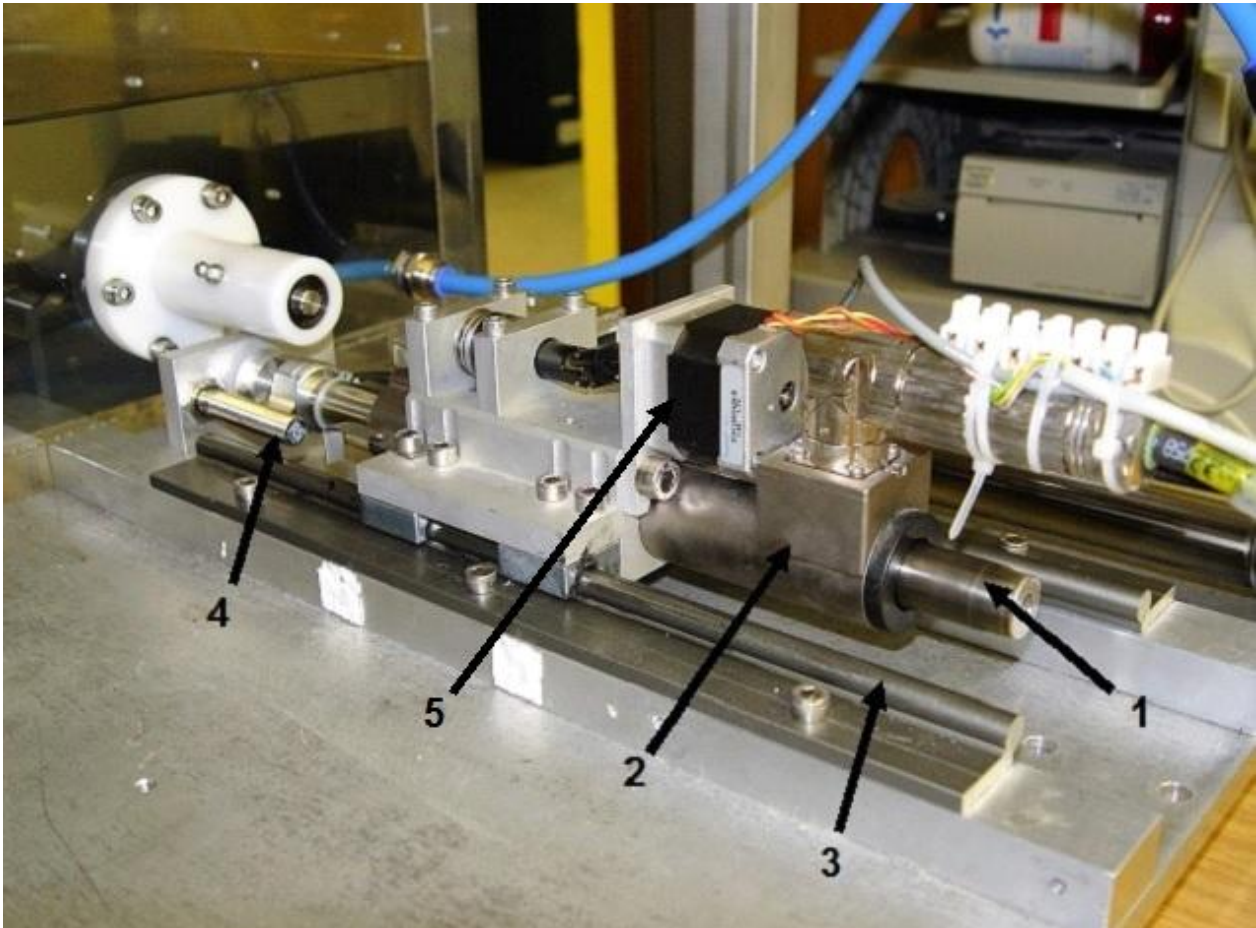


Abb. 5: Motoreinheit

1. Stator
2. Läufer
3. Linearführungssystem
4. elektromagnetischer Endschalter
5. Schrittmotor für Rotationsbewegung

Abb. 5 auf Seite 22 zeigt die auf der linken Seite des Plexiglasbeckens montierte Motoreinheit. Sie besteht aus einem elektromagnetischen Linearmotor (1), Typ P01-37x120/20x120, der Firma LinMot®. Zusätzlich ist noch ein Schrittmotor verbaut, der Versuche mit rotierenden Versuchskörpern ermöglicht. Dieser Motor findet bei unserem Versuchsaufbau jedoch keine Verwendung und wird deshalb auch nicht weiter beschrieben. Der verwendete Motor erzeugt eine Spitzenkraft von 163 Newton bei einem maximalen Hub von 100 Millimeter. Die maximale Beschleunigung liegt bei

247m/s², die mögliche Höchstgeschwindigkeit beträgt 4,0m/s. Der Linearmotor erreicht eine Wiederholungsgenauigkeit von 0,05 Millimeter.

Bei diesem Antriebssystem ist die Erregerwicklung linear angeordnet und nennt sich Stator. Somit kann der bewegliche Teil, der Läufer, durch das lineare elektromagnetische Feld in Bewegung versetzt werden. Der Läufer wird durch ein Führungssystem geführt. Ein elektromagnetischer Endschalter dient zur Referenzierung des internen Längenmesssystems.

3.1.3.2 Kraftübertragung vom Linearmotor auf den Hydraulikzylinder

Der Läufer des Linearmotors ist über einen selbst entwickelten Mitnehmer mit der Kolbenstange des Hydraulikzylinders DSWPM 40/80 verbunden (siehe Abb. 6, Seite 24) und erzeugt, wie in Kapitel. 4.1.2 beschrieben, eine Volumenverschiebung und damit die pulsatile Bewegung des Kunstventrikels. Damit besteht die Möglichkeit, Schlagvolumina von 1-25 Milliliter zu simulieren.

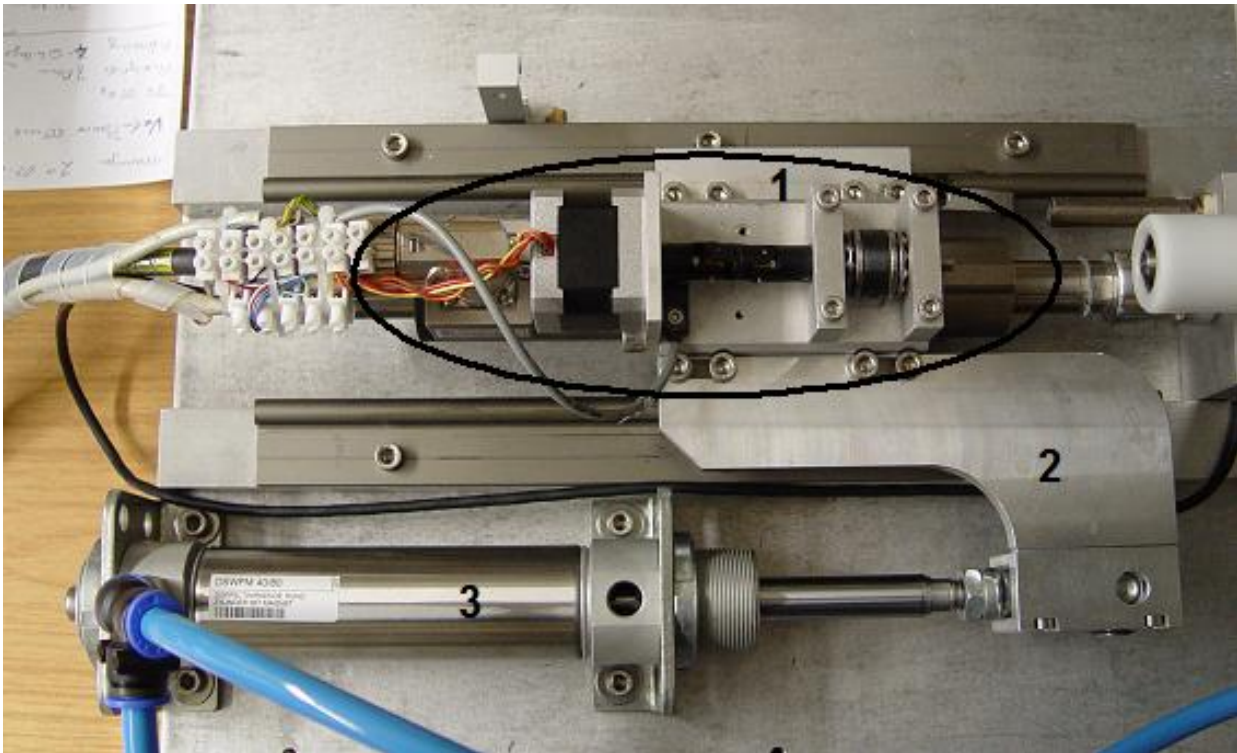


Abb. 6: Kraftübertragung von Motoreinheit auf Hydraulikzylinder

1. Motoreinheit
2. Mitnehmer
3. Hydraulikzylinder und Kolbenstange

3.1.3.3 Verbindung zwischen Hydraulikzylinder und Latexballon

Die Verbindung zwischen Hydraulikzylinder und Universaladapter mit dem jeweils verwendeten Kunstventrikel wird über spezielle Hydraulik-Hochdruckschläuche hergestellt. Im Hochdruckschlauchsystem (Abb. 7, Seite 25 und Abb. 8, Seite 26) wird der Anschluss der Hydraulikschläuche am Zylinder und am Universaladapter mittels entsprechender Schnellverschlüsse gewährleistet. Für die Durchleitung der Schläuche in den Plexiglaswassertank wird eine verschraubbare Hydraulikkupplung verwendet.

Das Befüllen, Entlüften und Nullen des Systems erfolgt über einen zwischengeschalteten 3-Wegehahn (Abb. 7, Seite 25 und Abb. 8, Seite 26) mit Luer-Lock-Anschluss. Zentral im Wassertank ist ein Universaladapter montiert.

Damit das 3-D-Verfahren für verschiedene Ventrikelgrößen getestet werden kann, wurden mehrere Kunstventrikel unterschiedlicher Größen hergestellt. Diese wurden auf Gewindebolzen aus PVC vormontiert, so dass sie für die Messungen auf einen zentral im Wassertank montierten Universaladapter geschraubt werden können (Abb. 8, Seite 26). Dies kann unter Wasser geschehen. Somit können für die Messungen die Kunstventrikel in der Apparatur gewechselt werden und das System muss vor einem Wechsel des Kunstventrikels nicht geleert bzw. anschließend erneut befüllt oder entlüftet werden. Zur Veranschaulichung ist in Abb. 8 ein auf einen PVC-Gewindebolzen geschraubter Kunstventrikel abgebildet.

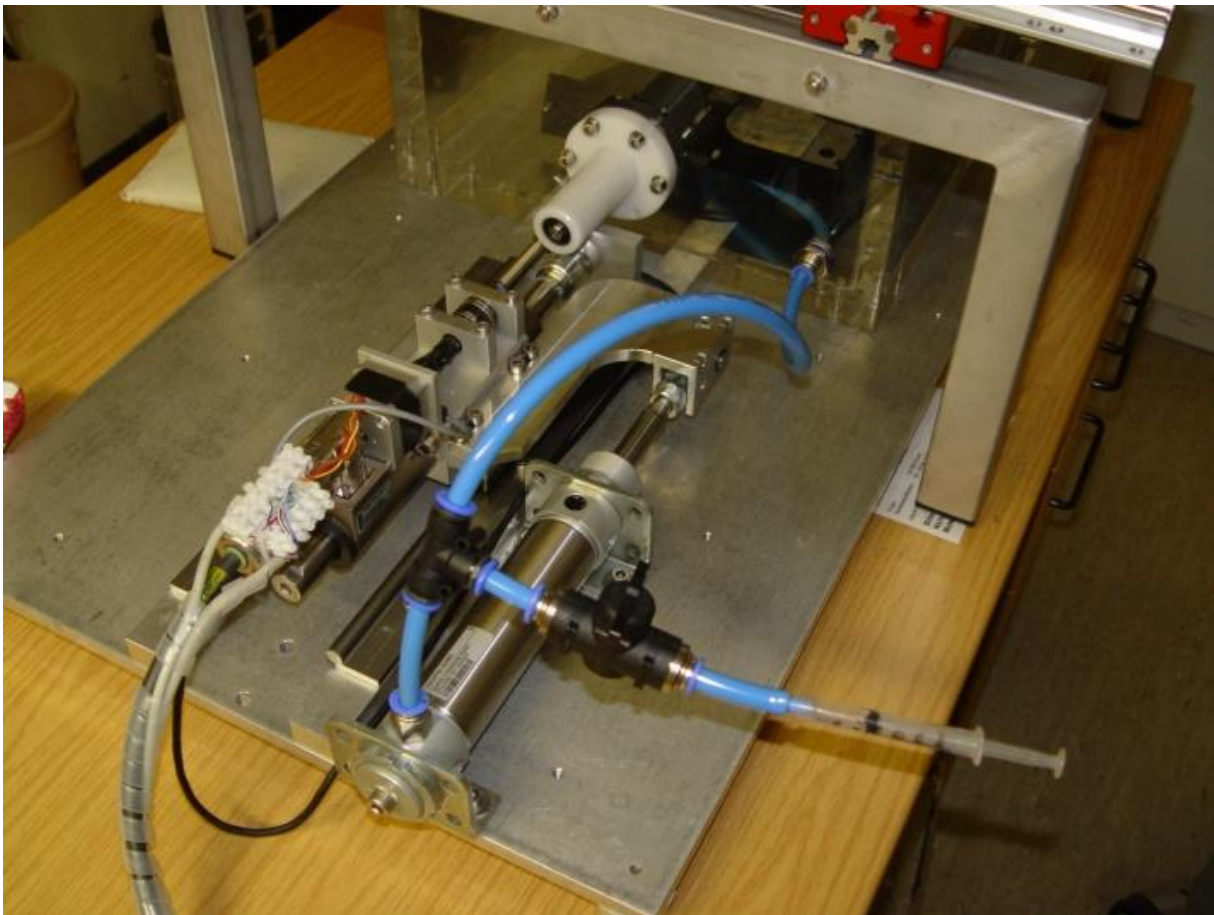


Abb. 7: Hochdruckschlauchsystem mit 3-Wegehahn zum Befüllen, Entlüften und Eichen des Systems.

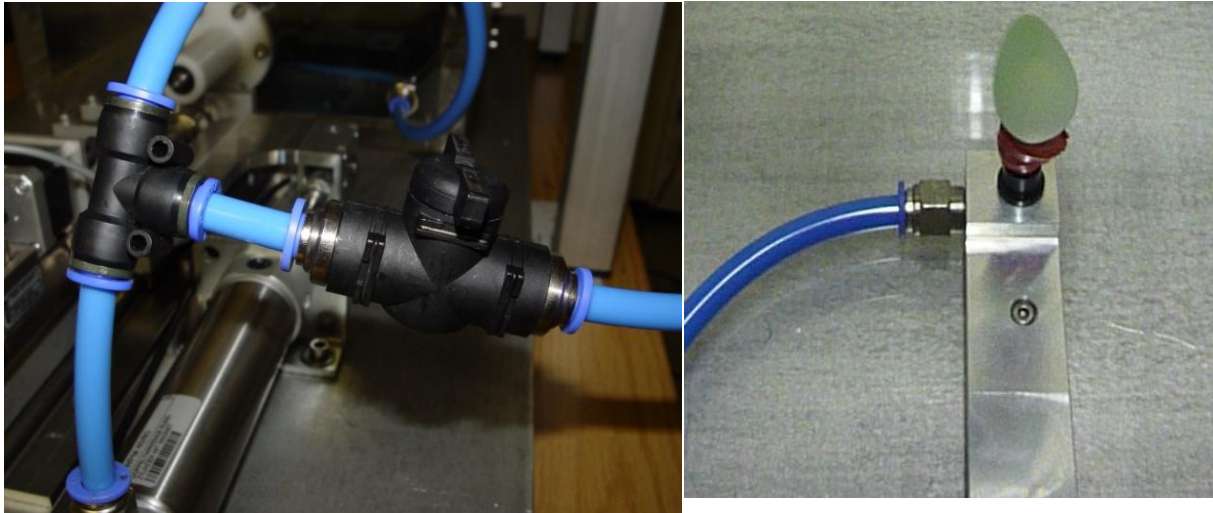


Abb. 8: 3-Wegehahn und Universaladapter mit montiertem Kunstventrikel

3.1.3.4 Befestigung und reproduzierbare Positionierung des RT3DE-fähigen Ultraschallkopfes

Um vergleichbare Messungen durchführen zu können ist es notwendig, dass die Positionierung des RT3DE-fähigen Ultraschallkopfs bei jeder Messung exakt an der gleichen Stelle erfolgt. Hierfür entwickelte und produzierte die PI miCos GmbH (Freiburger Straße 30, 79427 Eschbach) entsprechend der Vorgaben ein manuelles 5-Achs-Positioniersystem. Damit wird die genaue und reproduzierbare Positionierung des 3D-Ultraschallkopfes ermöglicht (Abb. 9, Seite 27). Um das Positionierungssystem von den Bewegungseinflüssen des Linearmotors wie beispielsweise Vibrationen zu entkoppeln, steht es auf einem Edelstahlträger über dem Echophantom. Der Ultraschallkopf wird in eine Halterung eingespannt. Um die Echogenität der verbauten Aluminiumteile zu reduzieren und Störeinflüsse zu vermeiden, wird die Umgebung des Ballon-Phantoms bei sämtlichen Messungen mit Gummimatten abgedeckt.

3.1.4 Steuerung

Die Ansteuerung erfolgt über eine von Diplomphysiker Christian Oelschlegel programmierte Software.

Das maximale (enddiastolische) und minimale (endsystolische) Volumen des Kunstventrikels kann durch die angefahrne Position (Position 1 und 2, vergleiche Abb. 3, Seite 22) des Hydraulikzylinders vorgegeben werden. Die Bewegung des Motors zwischen diesen Positionen werden als Bewegung 1 und Bewegung 2 bezeichnet. Das entsprechende hydraulische Prinzip wurde bereits im Kapitel 3.1.2. erklärt. Das Schlagvolumen resultiert aus der Differenz zwischen maximalem und minimalem Volumen. Für die Volumenberechnung benötigt man lediglich den Fahrweg zwischen dem Nullpunkt und den Wegpunkten, die die Enddiastole und Endsystole darstellen sowie den Durchmesser des Zylinders. Diese Werte werden in folgende Formel eingegeben: $V[m] = (\pi \cdot r^2 \cdot h) = (\pi \cdot (\text{Durchmesser } [mm]/2)^2 \cdot \text{Hub } [mm]) / 10^3$. So erhält man das enddiastolische Volumen, das endsystolische Volumen und das Schlagvolumen. Die Steuerung ermöglicht die freie Einstellung von Fahrwegen in 0,01 Millimeterschritten. Somit können problemlos Schlagvolumina von 1-25 Milliliter mit ebenfalls frei wählbaren endsystolischen und enddiastolischen Volumina zwischen 0-25 Millilitern programmiert werden.

Die Steuerung beinhaltet folgende Eingabemöglichkeiten:

1. Programmierung der Position 1 und 2 in 0,01 Millimeterschritten
2. Getrennte Programmierung der maximalen Geschwindigkeit, mit der Position 1 und Position 2 angefahren werden, einstellbar in m/s
3. Beschleunigung, mit der auf die Maximalgeschwindigkeit beschleunigt wird, einstellbar in m/s^2
4. Bremskraft, mit der die Bewegung abgebremst wird, einstellbar in m/s^2
5. Programmierung jeweils einer Pause am Ende des Fahrwegs, einstellbar in Millisekunden
6. Programmierung der zeitlichen Verzögerung, mit der das EKG-Signal ausgegeben wird (Trigger delay)
7. Einstellmöglichkeit für den nicht verwendeten Schrittmotor

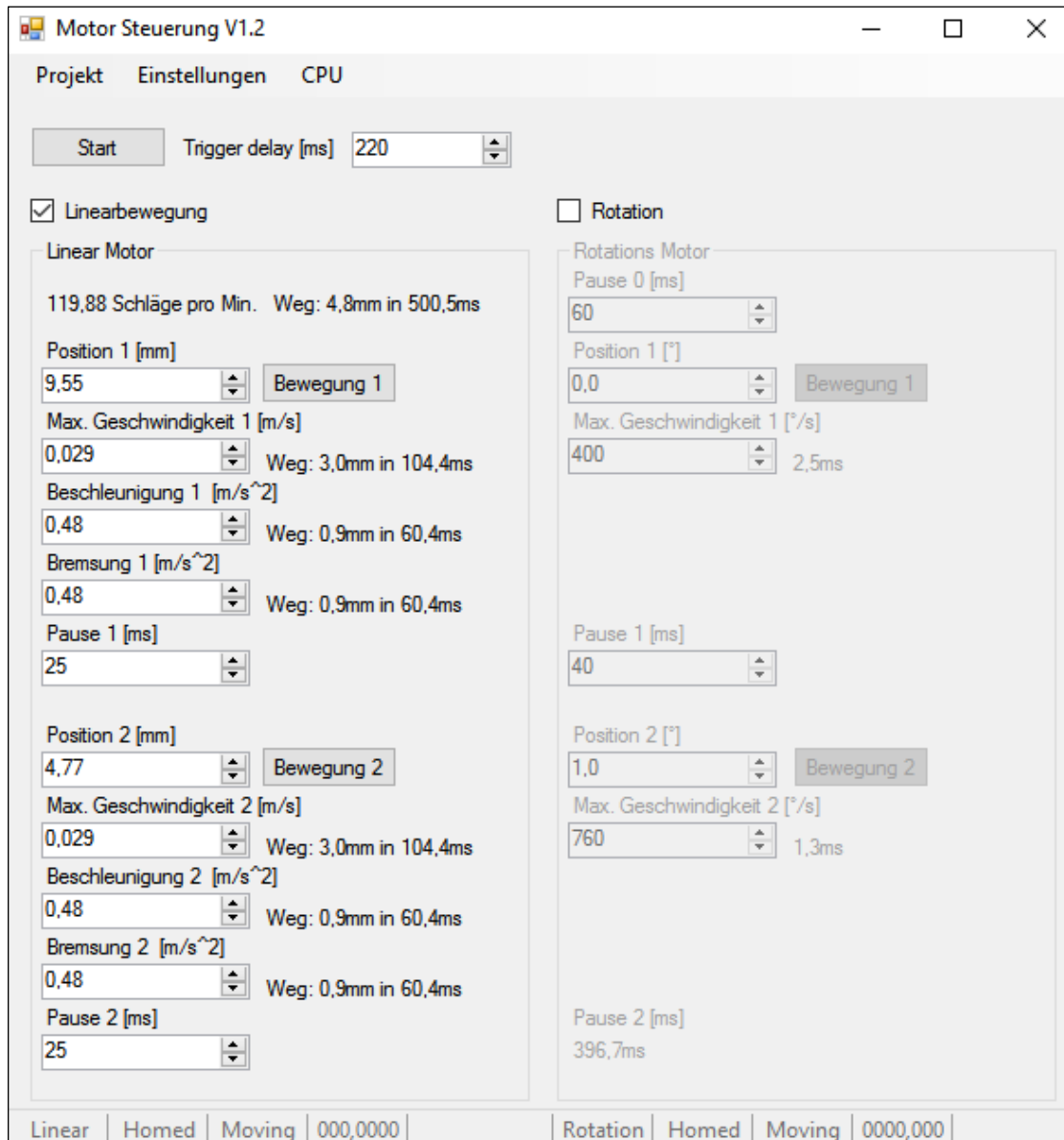


Abb. 10: Screenshot der Bedienoberfläche der Steuerungssoftware

Am Ende jeder Bewegung ist eine Pause in Millisekundenschritten frei programmierbar. Dadurch besteht die Möglichkeit, die isovolumetrischen Pausen am Ende der Systole und Diastole in den Zyklus zu integrieren. Durch die freie Programmierbarkeit dieser Parameter können beliebige Herzzyklen mit unterschiedlichen physiologischen aber auch unphysiologischen Volumenzeitverläufen abgebildet werden.

Die Aufzeichnung einer RT3DE-Aufnahme erfolgt stets EKG-getriggert bzw. gestartet. Deshalb muss für Messungen am Echophantom ebenfalls ein Triggersignal erzeugt werden, damit mit den Messungen begonnen wird. Diese Aufgabe wird ebenfalls von der Steuerung übernommen. Der Controller gibt hierfür ein Rechtecksignal, also ein periodisches Signal, zu einem definierten und frei wählbaren Zeitpunkt aus. Das Signal wird über einen Klinenstecker in den EKG-Eingang des Ultraschallgerätes eingespeist. Über die Funktion „trigger delay“ kann das Zeitintervall bis zum QRS-Komplex beziehungsweise bis zur R-Zacke programmiert werden.

Neben der bereits beschriebenen freien Programmierbarkeit der Positionen 1 und 2 sowie der isovolumetrischen Pausen stellt die Steuerung noch weitere programmierbare Parameter zu Verfügung. So sind die maximale Geschwindigkeit, die Beschleunigung sowie die Bremsung jeweils getrennt für die Bewegung 1 und die Bewegung 2 einstellbar. Die Herzfrequenz, der Verlauf der Volumen-Zeit-Kurve mit der Diastolendauer und der Systolendauer ist somit eine Funktion aus den angegebenen Parametern: Position, Beschleunigung, maximale Geschwindigkeit, Bremsung und isovolumetrische Pause. Programmierbar sind Frequenzen von 1-200 Schlägen pro Minute. Auch die Variationen der Systolen- und Diastolendauer können in Millisekundenschritten programmiert werden.

3.1.5 Kalibration des Testsystems und Bestimmung der Messgenauigkeit des integrierten Längenmesssystems

Vor jeder Messreihe wird das pulsatile Testsystem kalibriert. Dafür fährt das Steuerungsprogramm den gesamten Verfahrensweg des Linearmotors in 10 mm Schritten an. Nach jedem Schritt wird die tatsächlich zurückgelegte Wegstrecke mit einer Mikrometermessschraube ausgemessen.



Abb. 11: Mikrometermessschraube zur Kalibrierung des internen Längen- messsystems

Durch eine Auswertung der Messwerte des internen Messsystems und den mit der Mikrometermessschraube gemessenen Werten kann der maximale Positionierungsfehler des Linearmotors bestimmt werden. Viel wichtiger ist jedoch, dass durch die Kalibrierungsvorgänge die Abweichung zwischen tatsächlichem Verfahrensweg bzw. tatsächlicher Position des Linearmotors und den in der Log-Datei angegebenen Werten dargestellt wird. Die vom Hersteller angegebene Positionierungsgenauigkeit des Motors von 0,05 Millimeter wird in den durchgeführten Kalibrierungsdurchgängen nicht erreicht. Hier zeigt sich ein maximaler Positionierungsfehler von 0,56 Millimeter.

Während des Kalibrierungsvorgangs wird der gesamte Verfahrensweg des Linearmotors in 10 Millimeterschritten abgefahren. Ein entsprechender Vorgang mit den zugehörigen Werten ist in der Tab. 2 auf Seite 32 dargestellt. Die Messwerte der Messung mit der Mikrometermessschraube werden in einem festen Programmablauf direkt in das System eingepflegt. Anhand der Abweichung zwischen den vom internen Messsystem ermittelten Werten und den tatsächlichen, mit der Mikrometermessschraube gemessenen Werten erfolgt dann automatisch eine Eichung der Ansteuerungsparameter für den Linearmotor.

Ich konnte zeigen, dass die Aufzeichnung der Log-Datei mit einem maximalen Fehler in der Positionsaufzeichnung von +0,20/-0,09 Millimeter erfolgt (siehe Tab. 2, Seite 32). Ausgehend von diesem Positionierungsfehler kann der entsprechende Volumenfehler mit der Formel $V[ml]=\pi*(Durchmesser[mm]/2)^2*Hub$ berechnet werden. Setzt man die ermittelten Parameter ein, erhält man folgende Gleichung:

$$V= \pi*(40mm/2)^2*(0,20+0.09)mm=364mm^3/10^3=0,36 \text{ Milliliter}$$

Tab. 2: Auswertung aus 4 Kalibrierungsvorgängen. Dargestellt sind die Mittelwerte des internen Messsystems und die Mittelwerte der Referenzmessungen mit der Mikrometerschraube

	Programmierte Position (mm)	Messergebnisse Mikrometerschraube: Durchschnittswert (mm) +/- Standardabweichung	Messergebnisse internes Messsystem Durchschnittswert (mm) +/- Standardabweichung	Differenz zwischen Messung mit Mikrometerschraube und int. Messsystem (mm)
0	0,00	0,00 ± 0,25	0,11 ± 0,05	0,11
1	10,00	10,30 ± 0,20	10,20 ± 0,01	0,20
2	20,00	20,16 ± 0,19	20,04 ± 0,02	0,04
3	30,00	30,17 ± 0,21	30,11 ± 0,02	0,11
4	40,00	40,15 ± 0,21	39,98 ± 0,03	-0,02
5	50,00	49,96 ± 0,22	49,95 ± 0,03	-0,05
6	60,00	60,04 ± 0,20	60,00 ± 0,04	0,00
7	70,00	70,02 ± 0,22	70,00 ± 0,04	0,00
8	80,00	79,87 ± 0,37	79,97 ± 0,07	-0,03
9	90,00	89,70 ± 0,38	89,91 ± 0,07	-0,09
10	100,00	100,11 ± 0,29	99,93 ± 0,12	-0,07

Dieser Fehler spiegelt die Messgenauigkeit beziehungsweise die Aufzeichnungsgenauigkeit des integrierten Längenmesssystems auf dem gesamten theoretisch zur Verfügung stehenden Verfahrensweg wider. Ermittelt man die Messgenauigkeit für den bei den Messungen gemessenen Verfahrensweg, der üblicherweise zwischen den Positionen 5 und 15 Millimetern liegt, erreicht man eine Genauigkeit von:

$$V = \pi \cdot (40\text{mm}/2)^2 \cdot (0,11)\text{mm} = 138\text{mm}^3 / 10^3 = 0,14 \text{ Milliliter}$$

Somit habe ich die Genauigkeit ermittelt, mit der das System die Positionen des Linearmotors in der Log-Datei aufzeichnet. Das ist auch gleichzeitig die für die weiteren Analysen entscheidende Genauigkeitsangabe. Bei den Messungen vergleiche ich jeweils die aufgezeichneten Log-Dateien mit den aus den RT3DE-Datensätzen durch

semiautomatische Volumetrie ermittelten Werten. Eine Messungsgenauigkeit von maximal 0,36 Milliliter beziehungsweise 0,14 Milliliter gewährleistet dabei eine mehr als ausreichende Aussagekraft.

3.1.6 Ist-Soll-Abgleich

Während der Phase der Datenaquise wird 150 mal pro Sekunde die Position des Linearmotors durch das interne Messsystem aufgezeichnet. Dabei arbeitet das System mit der in Kapitel 3.1.5. gezeigten Genauigkeit von $+0,20/-0,09$ Millimeter. Die so erzeugten Positionsdaten werden gemeinsam mit der Uhrzeit und dem Zeitpunkt des Setzens und des Löschens des EKG-Signals in der Log-Datei gespeichert. Anhand der Logdatei können wir, im Rahmen der angegebenen Messfehler, den tatsächlichen Volumen-Zeitverlauf mit den maximalen und minimalen Volumina sowie die Abbildung der isovolumetrischen Pausen angeben oder graphisch darstellen. Somit besteht nun die Möglichkeit, einen Soll-Ist-Abgleich durchzuführen.

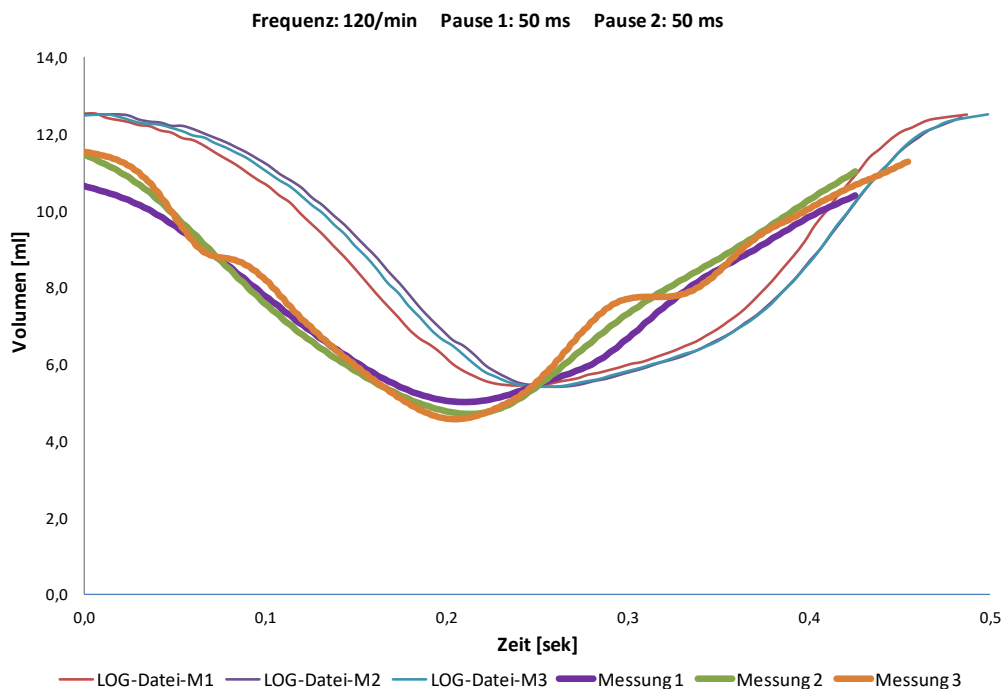


Abb. 12: Beispielhafter Ist-Soll-Wert-Vergleich

Abb. 12 auf Seite 33 zeigt beispielhaft den graphischen Soll-Ist-Abgleich für drei Messungen mit den zugehörigen Logdateien. Die Log-Dateien stellen den Soll-Wert dar, die Messungen 1-3 die Ist-Werte. Eindeutig erkennbar ist hier eine Verschiebung aller Verläufe der Volumenänderung/Zeit – im Gegensatz zu den Log-Dateien, die den Ist-Wert repräsentieren. Auch zeigen die mittels Konturfindungsalgorithmus ausgewerteten Volumen-Zeit-Kurven (Messung 1-3) konform ein zu geringes Volumen, ein zu frühes Erreichen des minimalen Volumens und den zu frühen Abbruch der Messung.

3.1.7 Intraobservervariabilität und Interobservervariabilität

Grundsätzlich können Volumen-Zeitverläufe und Volumenmessungen nur mit geeigneten Softwareprogrammen ausgewertet werden. Daher ist die Bestimmung der Intra- und Interobservervariabilität wichtig. Für die Ermittlung der Intra- und Interobservervariabilität wurden drei Messungen mit identischer Programmierung des Phantoms und identischen Einstellungen des Ultraschallgeräts (siehe Material und Methoden) durchgeführt. Es wurde ein durchschnittliches Setting eines kleinen Säuglings mit einer Frequenz von 120 Schlägen pro Minute, enddiastolisches Volumen 12,8 ml, endsystolisches Volumen 5 ml und Schlagvolumen 7,8 ml gewählt. Die Auswertungen wurden mittels TomTec durch zwei unterschiedliche Untersucher (Herberg/Rieder) durchgeführt. Dabei wurde jeder Datensatz von jedem Untersucher zweimal ausgewertet. Ziel der Auswertung ist es, die Variabilität folgender Parameter zu bestimmen: minimales Volumen (endsystolisches Volumen), maximales Volumen (enddiastolisches Volumen), Zyklusdauer, Dauer der Systole und Dauer der Diastole.

Wie in Abb. 13 auf Seite 35 zu sehen ist, besteht eine große Interobservervariabilität und nur eine kleine Intraobservervariabilität. Dies lässt sich sicherlich durch die Tatsache erklären, dass bei der Auswertung mit der semiautomatischen Auswertestation dennoch eine Vielzahl an manuellen Einstellungen vorgenommen werden müssen. Es wird zunächst die Endsystole und Enddiastole manuell festgelegt. So kann zum Beispiel die Linksverschiebung der Messung 3 des Untersuchers 2 gegenüber den restlichen Messungen erklärt werden. Im Weiteren hängt das gemessene Volumen und somit die Volumetrie davon ab, wo die Initiierungspunkte bei der Markierung der Grenzfläche

gewählt werden. So kann man die manuelle Markierung der Ventrikellinnenwand unterschiedlich ausführen, indem man die Markierung direkt auf die Grenzfläche legt oder leicht in die Grenzfläche hinein verschiebt.

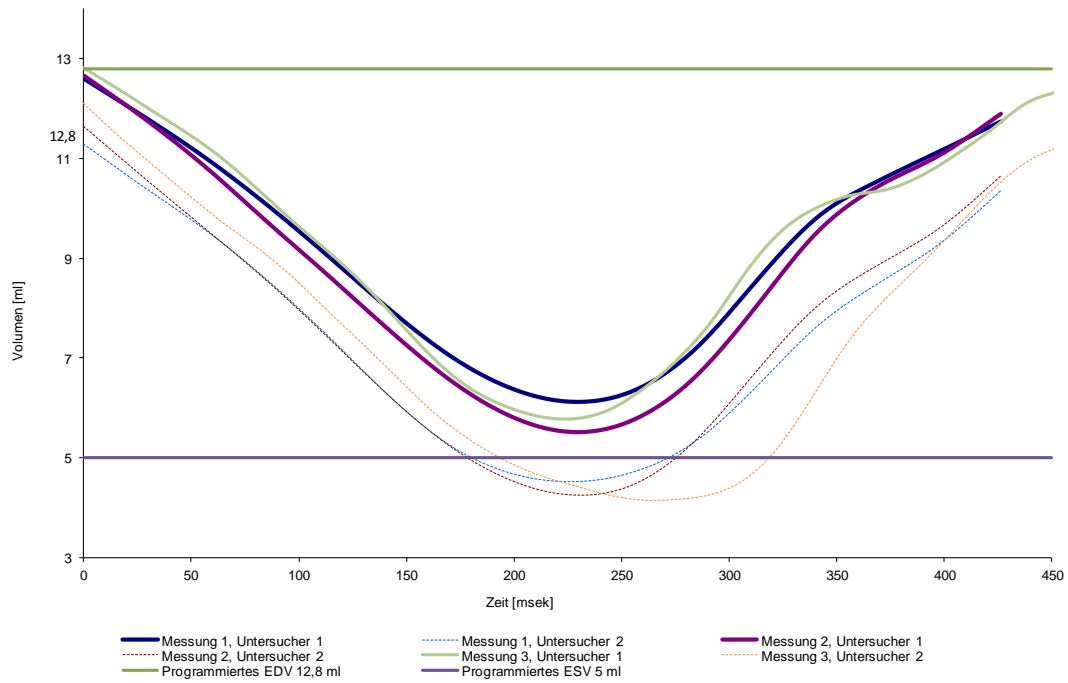


Abb. 13: Interobservervariabilität und Intraobservervariabilität einer Messreihe und Auswertung mit der TomTec-Arbeitsstation

Tab. 3: Auswertung aus 4 Kalibrierungsvorgängen. Dargestellt sind die Mittelwerte des internen Messsystems und die Mittelwerte der Referenzmessungen mit der Mikrometermessschraube

Variabilitäts- Koeffizient	EDV	ESV	Zyklus- dauer	Systolen- dauer	Diastolen- dauer
Intraobserver					
Untersucher 1	4,98%	9,27%	3,07%	5,70%	4,50%
Intraobserver					
Untersucher 2	5,29%	10,89%	3,07%	1,63%	8,22%
Interobserver	6,19%	17,66%	3,07%	4,45%	6,86%

In der Tab. 3 auf Seite 36 wurde die Inter- und Intraobservervariabilität nach verschiedenen Parametern wie endsystolisches Volumen, enddiastolisches Volumen, gesamte Zyklusdauer, Systolendauer und Diastolendauer aufgeschlüsselt.

Dabei zeigt sich ein Streuungsmaß mit einem Variabilitätskoeffizienten bei der Messung des enddiastolischen Volumens von 4,98 % beim Untersucher 1 und 5,29 % beim Untersucher 2. Mit einer Streuung von 6,19 % ist dieser beim Vergleich von zwei unterschiedlichen Untersuchern signifikant größer als bei Vergleichsmessung derselben Person.

Bei der Messung des endsystolischen Volumens zeigt sich sowohl für die Intraobservervariabilität mit 9,27 % und 10,89 % eine größere Streuung der Messergebnisse. Gleiches gilt mit einen Variabilitätskoeffizienten von 17,66 % auch für die Interobservervariabilität.

Deutlich kleiner sind die Messunterschiede bei der Ermittlung der Zykluszeiten. So ergibt die Auswertung der Dauer des gesamten Herzzyklus einen Variabilitätskoeffizienten von 3,07 % sowohl für Untersucher 1 und 2 wie auch bei der Bestimmung der Interobservervariabilität.

Etwas größere Abweichungen treten bei der isolierten Betrachtung der Systolendauer und Diastolendauer auf. Bei der Systolendauer zeigen sich eine Intraobservervariabilität von 5,7 % und 1,63 % sowie eine Interobservervariabilität von 4,45 %.

Die Bestimmung der Intraobservervariabilität bei der Ermittlung der Diastolendauer ergab Werte von 4,5 % und 8,22 % sowie 6,86 % für die Interobservervariabilität.

3.2 Messreihen

Zur Validierung der Realtime-3D-Echokardiographie werset unterschiedliche Messreihen konzipiert, durchgeführt und ausgewertet. So wird die Erfassung der Gesamtzyklusdauer, der Systolendauer und Diastolendauer, aber auch die Dauer der enddiastolischen und endsystolischen Pause genau untersucht.

Im weiteren Verlauf wird dann die Volumetrie untersucht. Hierfür erfolgten Analysen mittels Soll-Ist-Abgleich des enddiastolischen Volumens, des endsystolischen Volumens sowie des Schlagvolumens. Diese Untersuchungen erfolgen in Abhängigkeit der Herzgröße und der Herzfrequenz.

3.2.1 Validierung der gemessenen Zeitintervalle

3.2.1.1 Gesamtzykluslänge

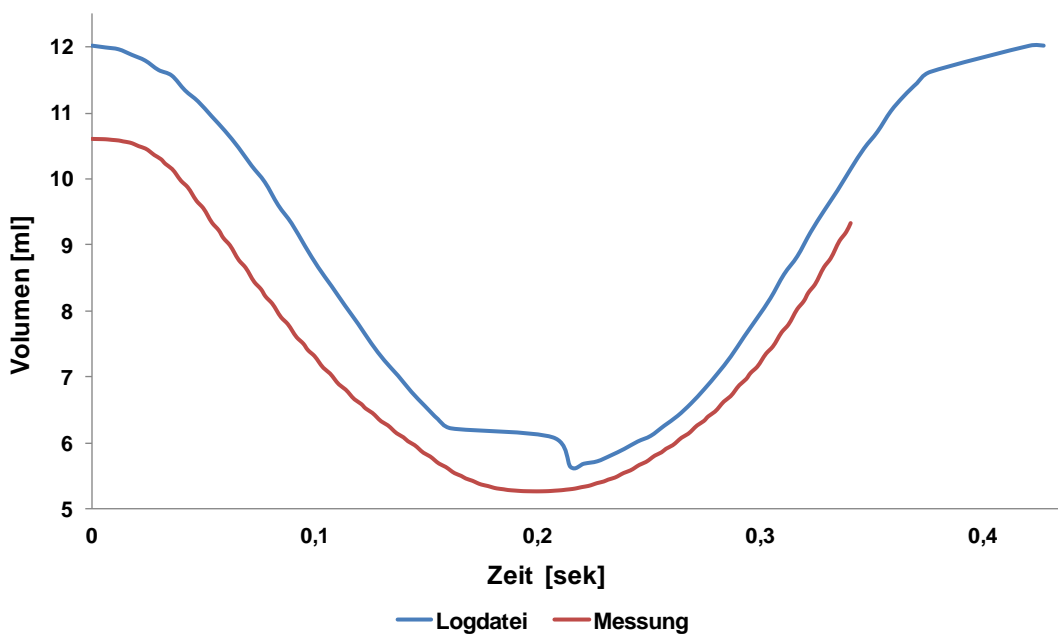


Abb. 14: Soll-Ist-Abgleich zur Darstellung der aufgezeichneten Zyklusdauer

Die Abb. 14 auf Seite 37 zeigt eine beispielhafte Messung eines für ein Neugeborenes üblichen Settings. Zu erkennen ist, dass die Zyklusdauer zu kurz gemessen wird. Die Aufzeichnung bricht nach ca. 80 % des Herzzyklus ab.

Tab. 4: Gegenüberstellung von Soll-Werten ermittelt aus der Log-Datei und Ist-Werten ausgewertet mit QLab

Gesamtdauer Herzzyklus									
Frequenz 60/min					Frequenz 120/min				
Programmierte Zyklusdauer [ms]	Soll-Wert [ms]	Ist-Wert [ms]	Soll-Ist-Wert [ms]	Aufgezeichneter Zyklus [%]	Programmierte Zyklusdauer [ms]	Soll-Wert [ms]	Ist-Wert [ms]	Soll-Ist-Wert [ms]	Aufgezeichneter Zyklus [%]
1000	1000	853	147	85,3	500	501	398	103	79,4
1000	1000	853	147	85,3	500	501	403	98	80,4
1000	1000	853	147	85,3	500	500	401	99	80,2
1000	997	853	144	85,6	500	500	398	102	79,6
1000	997	853	144	85,6	500	499	398	101	79,7
1000	997	853	144	85,5	500	503	398	105	79,2
1000	1000	853	147	85,3	500	504	398	106	79,0
1000	1000	853	147	85,3	500	497	398	99	80,1
1000	997	853	144	85,5	500	501	398	103	79,4
1000	1003	853	150	85,0	500	500	398	102	79,6
1000	1003	853	150	85,0	500	497	398	99	80,1
1000	1003	853	150	85,0	500	500	398	102	79,6
1000	1000	853	147	85,3	500	494	398	96	80,5
1000	997	853	144	85,6	500	500	398	102	79,6
1000	999	853	146	85,4	500	500	398	102	79,6
1000	997	853	144	85,5	500	500	398	102	79,6
1000	1000	853	147	85,3	500	500	398	102	79,6
1000	997	853	144	85,6	500	498	398	100	79,9
1000	997	853	144	85,5	500	499	398	101	79,8
1000	997	853	144	85,5	500	500	398	102	79,6
1000	997	853	144	85,6	500	500	398	102	79,6
1000	998	853	145	85,5	500	500	398	102	79,6
1000	997	853	144	85,6	500	500	398	102	79,6
1000	997	853	144	85,6	500	500	398	102	79,6
1000	1003	853	150	85,1	500	500	398	102	79,6
1000	1003	853	150	85,1	500	500	398	102	79,6
1000	1000	853	147	85,3	500	497	398	99	80,1
Mittelwert:				85,4	Mittelwert:				79,7

In Tab. 4 auf Seite 38 wurden ein Herzzyklus mit einer Frequenz von 60 Schlägen pro Minute, was einer Zyklusdauer von 1000 Millisekunden entspricht, und ein Zyklus mit

einer Frequenz von 120 Schlägen pro Minute, entsprechend 500 Millisekunden, programmiert.

Der Soll- Wert für die Gesamtzyklusdauer wird durch den Controller mit einer Abweichung von +/- 4 Millisekunden vom programmierten Wert angesteuert. Die Abweichung der durch die semiautomatische Auswertestation (QLab, Philips) ermittelten Werte beträgt zwischen 15 und 20 %. So wird bei den Messungen mit einer Frequenz von 60 Schlägen pro Minute nach ca. 85 % des tatsächlichen Herzzyklus die Aufzeichnung abgebrochen. Bei einer Herzfrequenz von 120 Schlägen pro Minute erfolgt das sogar schon nach ca. 80 % des tatsächlichen Herzzyklus.

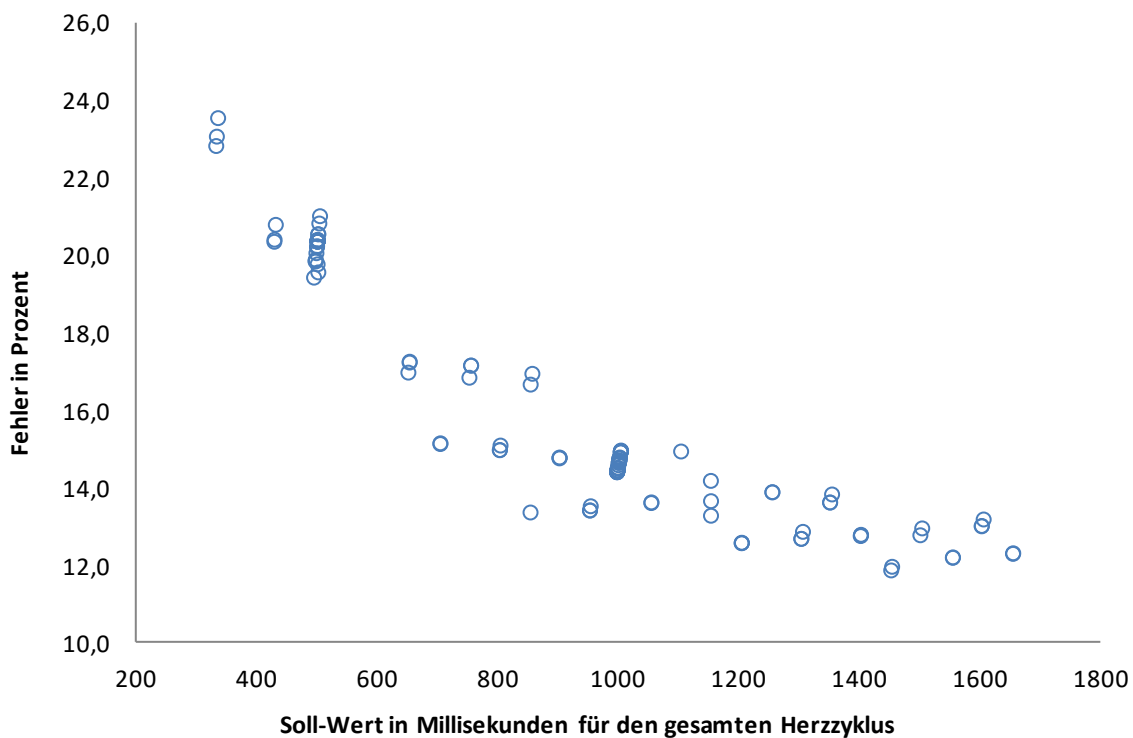


Abb. 15: Aufzeichnungsfehler in Prozent bei der Bestimmung der Dauer des gesamten Herzzyklus

Um den Einfluss der Frequenz und damit der Zyklusdauer auf den Aufzeichnungsfehler genauer zu beleuchten, habe ich in Abb. 15 auf Seite 39 insgesamt 144 Messungen mit

einer Frequenz zwischen 36 und 180 Schlägen pro Minute ausgewertet. Daraus ergeben sich Soll- Werte für die Zyklusdauer von 333 bis 1653 Millisekunden.

Man kann in der graphischen Darstellung deutlich erkennen, dass der Fehler mit größer werdender Zyklusdauer, also kleiner werdender Frequenz, abnimmt. Bei einer Frequenz von 36 Schlägen pro Minute beträgt der Messfehler 12,3 %. Das heißt, die Aufzeichnung wird nach 87,7 % des tatsächlichen Zyklus abgebrochen. Bei einer vorgegebenen Frequenz von 180 Schlägen pro Minute wird der Zyklus schon um 23 % zu kurz gemessen.

3.2.1.2 Länge der Systole

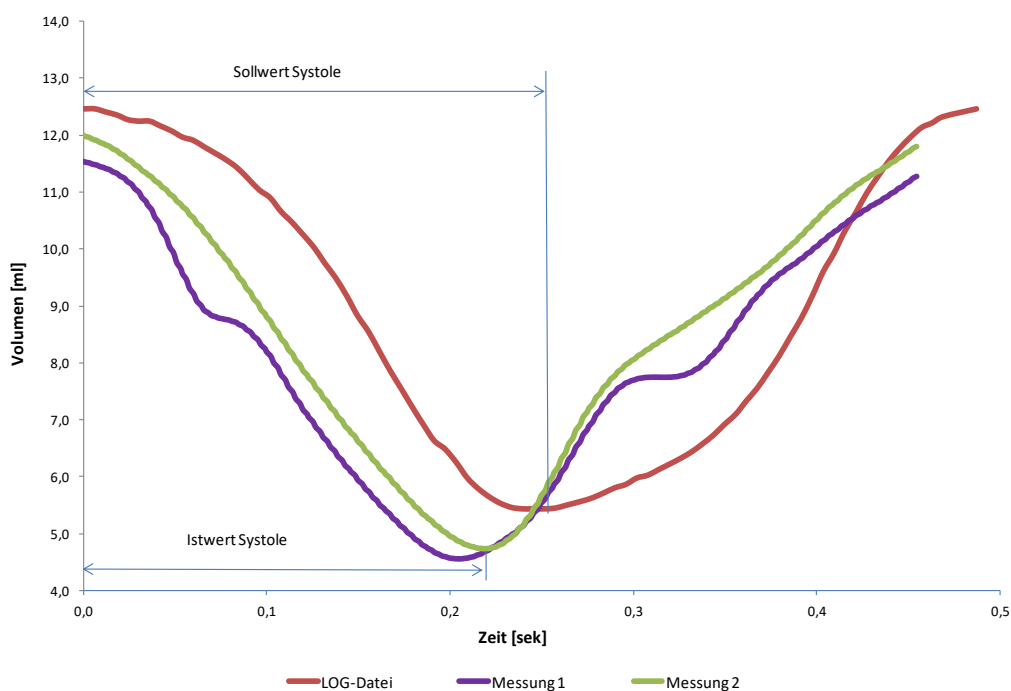


Abb. 16: Beispiel zum Soll-Ist-Abgleich zur Darstellung der aufgezeichneten Systolendauer

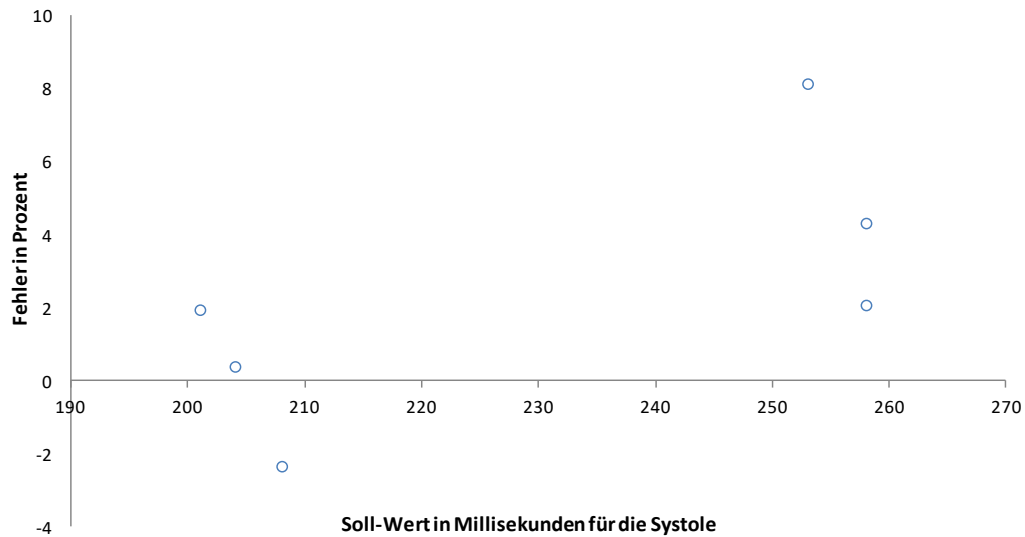


Abb. 17: Aufzeichnungsfehler in Prozent bei der Bestimmung der Dauer der Systole

3.2.1.3 Länge der Diastole

An den in Abb. 20 auf Seite 42 und Abb. 21 auf Seite 44 beispielhaft dargestellten Messungen wird die Diastolendauer mit der zugehörigen LOG-Datei verglichen. Es zeigt sich neben der insgesamt zu kurzen Aufzeichnungsdauer eine deutlich zu kurze Diastolendauer.

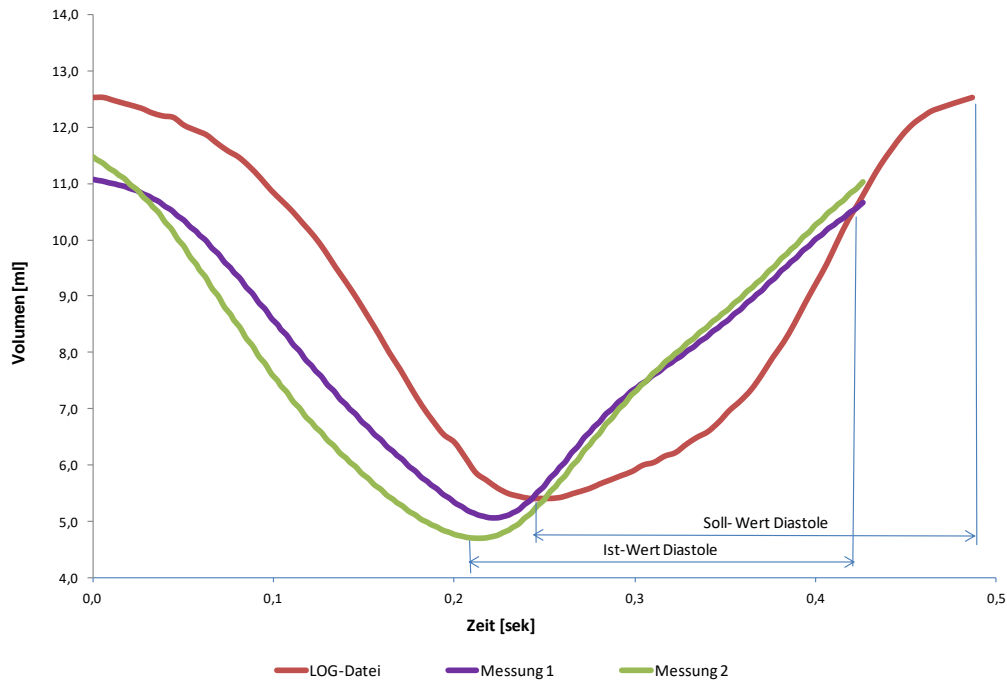


Abb. 18: Beispiel zum Soll-Ist-Abgleich zur Darstellung der aufgezeichneten Diastolendauer

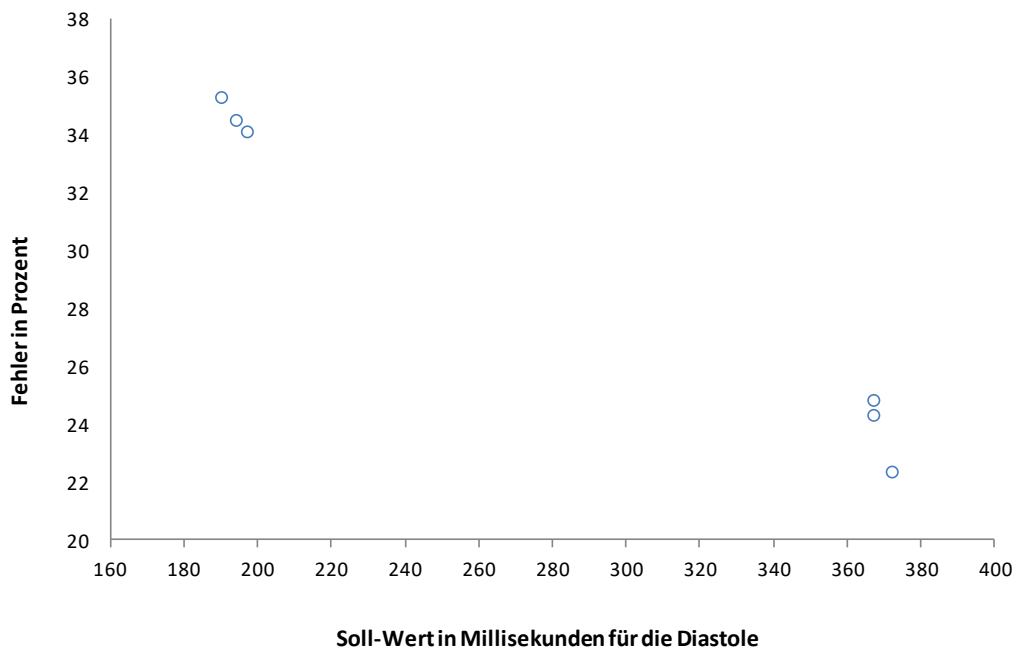


Abb. 19: Aufzeichnungsfehler in Prozent bei der Bestimmung der Dauer der Diastole

3.2.1.4 Länge der endsystolischen und enddiastolischen Pause

In den nachfolgenden Abbildungen (Abb. 22 bis Abb. 28 von Seite 45 bis Seite 48) untersuche ich die Erfassungsgenauigkeit der endsystolischen Pause und der enddiastolischen Pause. Hierfür wurden Messzyklen programmiert, bei denen die Pausen beginnend bei 50 ms um jeweils 25 ms gesteigert wurden. Untersucht wurden somit endsystolische und enddiastolische Pausen von 50, 75, 100, 125, 150, 175 und 200 ms. Die Auswertung erfolgt mit Q-Lab.

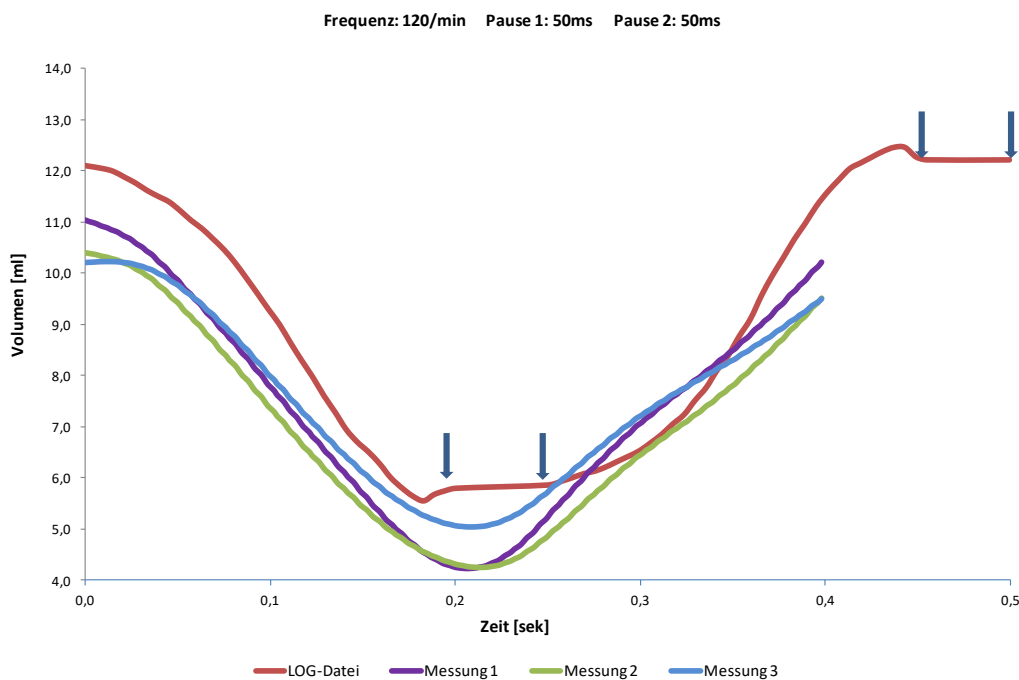


Abb. 20: Erfassungsgenauigkeit der endsystolischen und enddiastolischen Pause bei programmierten Pausen von 50 Millisekunden

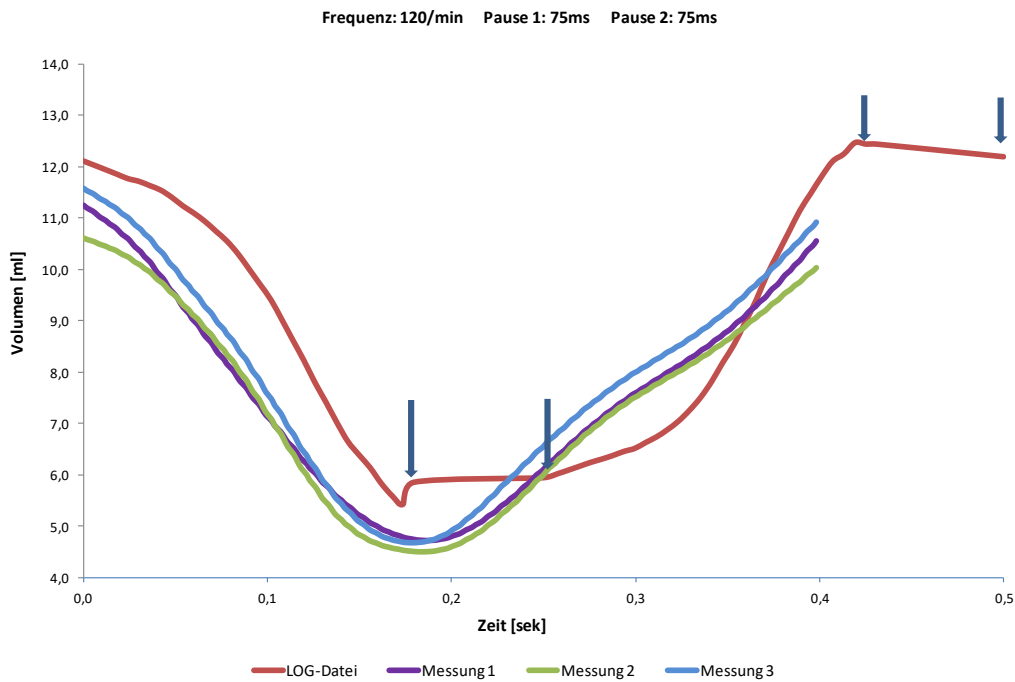


Abb. 21: Erfassungsgenauigkeit der endsystolischen und enddiastolischen Pause bei programmierten Pausen von 75 Millisekunden

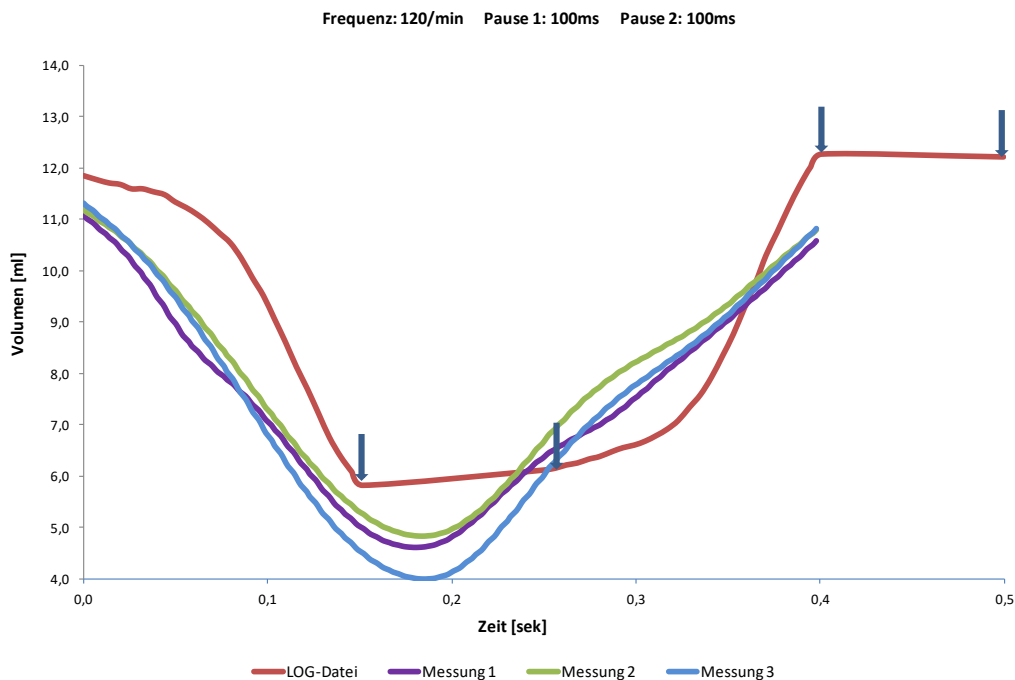


Abb. 22: Erfassungsgenauigkeit der endsystolischen und enddiastolischen Pause bei programmierten Pausen von 100 Millisekunden

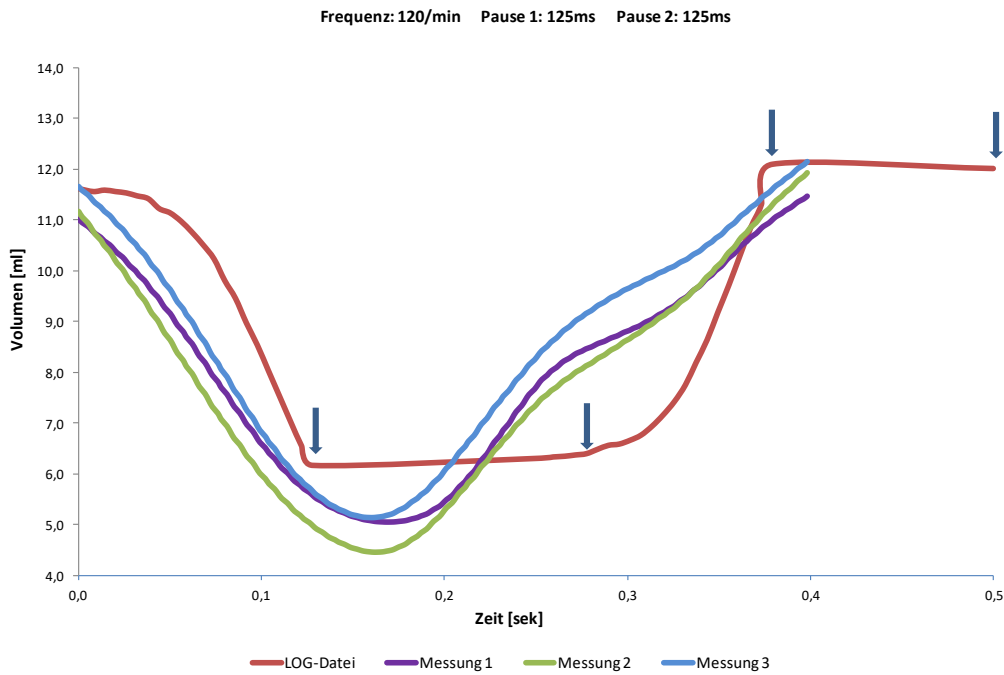


Abb. 23: Erfassungsgenauigkeit der endsystolischen und enddiastolischen Pause bei programmierten Pausen von 125 Millisekunden

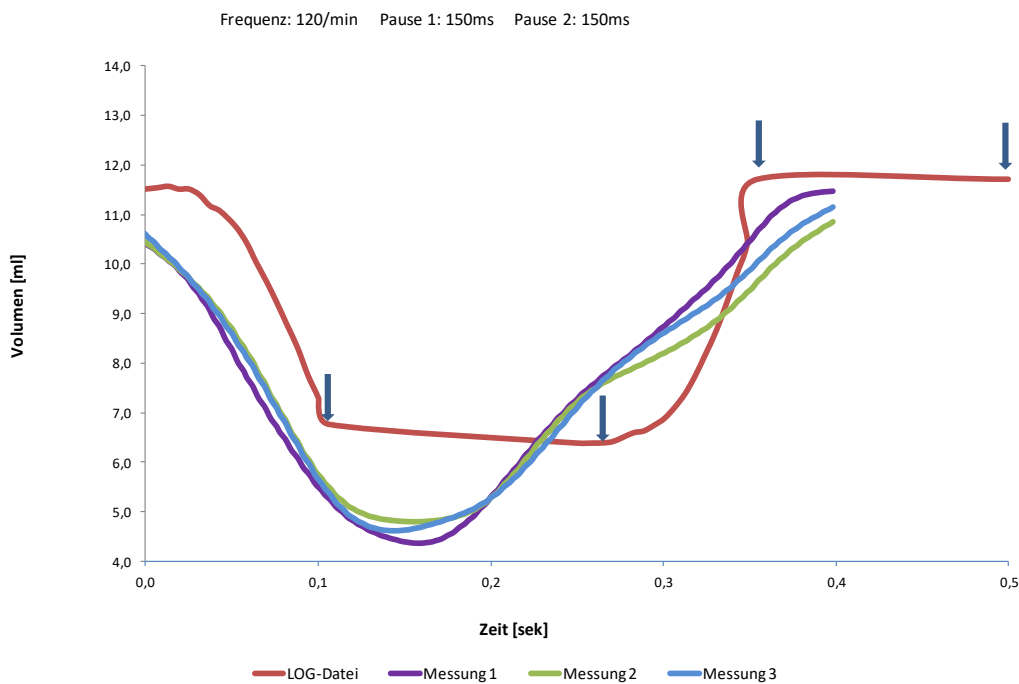


Abb. 24: Erfassungsgenauigkeit der endsystolischen und enddiastolischen Pause bei programmierten Pausen von 150 Millisekunden

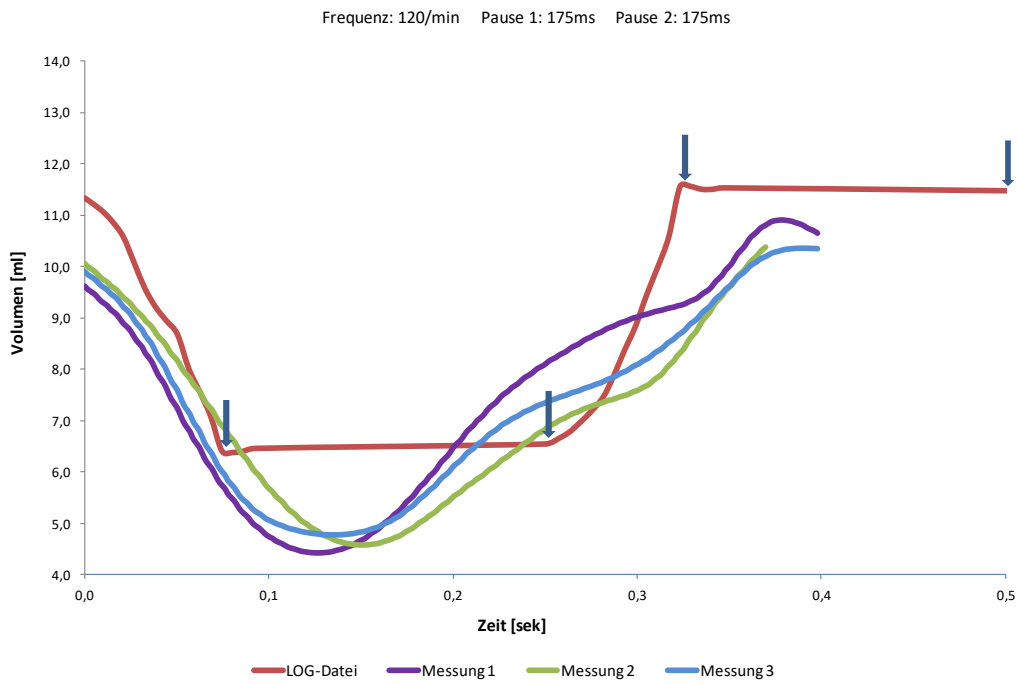


Abb. 25: Erfassungsgenauigkeit der endsystolischen und enddiastolischen Pause bei programmierten Pausen von 175 Millisekunden

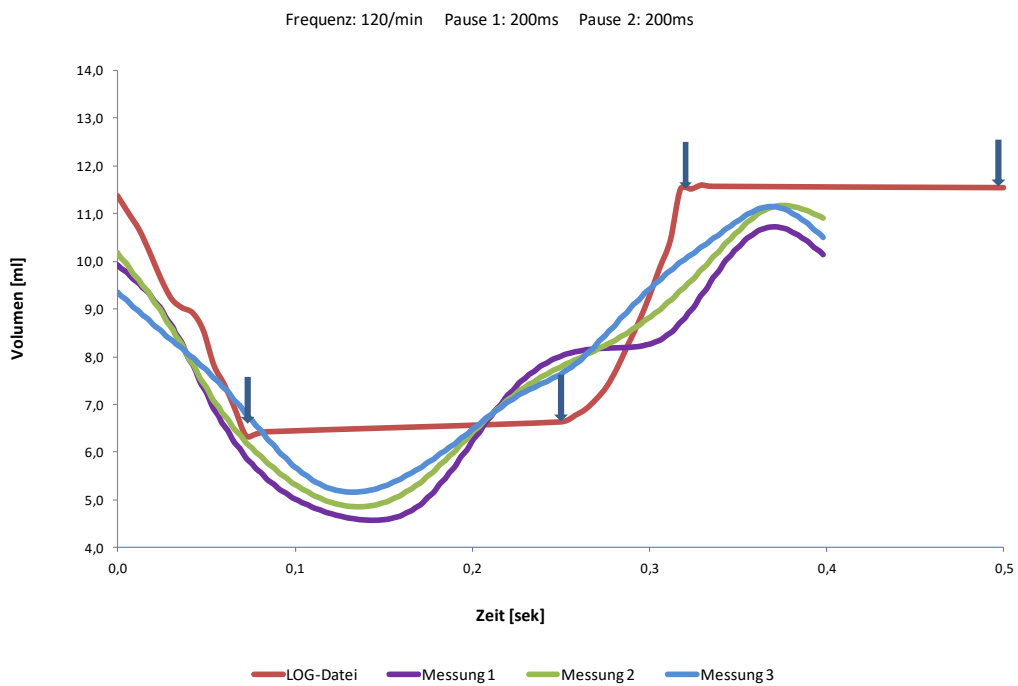


Abb. 26: Erfassungsgenauigkeit der endsystolischen und enddiastolischen Pause bei programmierten Pausen von 200 Millisekunden

In Abb. 20 bis Abb. 26 auf Seite 43 bis Seite 46 wird die mangelhafte Erfassung der endsystolischen und enddiastolischen Pausen deutlich. Obwohl die endsystolische und enddiastolische Pause jeweils schrittweise von 50 ms auf 200 ms gesteigert wird, gibt das semiautomatische Auswerteprogramm unabhängig von den Ist- Werten eine Volumenkurve ohne erkennbare endsystolische Pause aus. Die enddiastolische Pause wird komplett abgeschnitten.

3.2.2 Validierung der gemessenen Volumina

3.2.2.1 Validierung der gemessenen endsystolischen Volumina

Die Grafiken in Abb. 27 auf Seite 47 und Abb. 28 auf Seite 48 zeigen, dass das endsystolische Volumen um 12,5 % bei einem Soll- Wert für das endsystolische Volumen von 8 Milliliter beziehungsweise um 11,6 % für den Soll- Wert von 6 Milliliter zu klein angegeben wird.

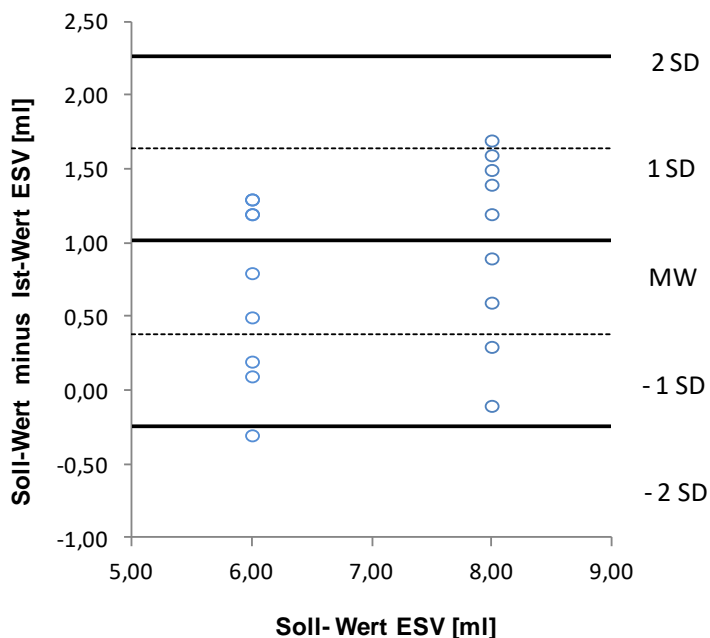


Abb. 27: Soll-Ist-Wertvergleich des endsystolischen Volumens für einen Soll- Wert von 6 und 8 Milliliter

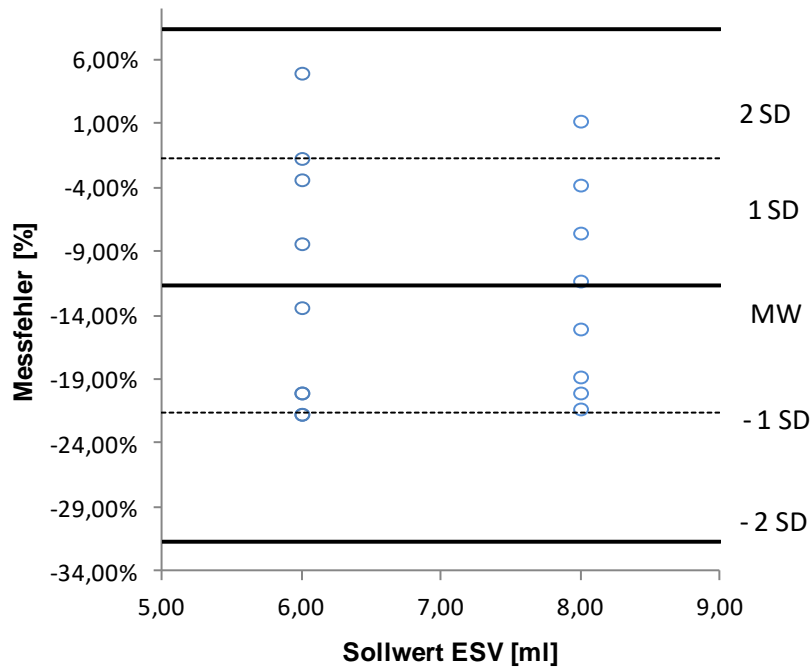


Abb. 28: Prozentualer Messfehler bei der Aufzeichnung des endsystolischen Volumens für ein tatsächliches endsystolisches Volumen von 6 und 8 Milliliter

3.2.2.2 Validierung der gemessenen enddiastolischen Volumina

In diesem Kapitel wurden für unterschiedlich vorgegebene enddiastolische Volumina jeweils drei Messungen durchgeführt und ausgewertet. Vorgegeben wurden enddiastolische Volumina von 11, 12, 14, 17 und 22 Millilitern. Allen Messungen wurde ein Testzyklus mit einer Frequenz von 120 Schlägen pro Minute zugrunde gelegt.

Durchschnittlich gemessen wurden jedoch Werte von 9,6 ml, 11,1 ml, 12,5 ml, 15,6 ml und 21,0. Somit wird das enddiastolische Volumen zwischen 4 und 13 % zu klein gemessen.

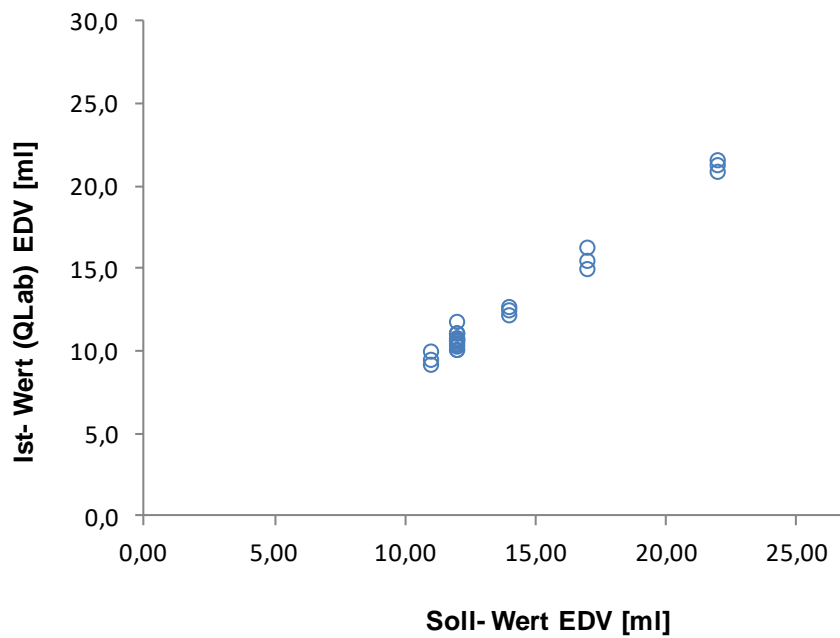


Abb. 29: Soll-Ist-Wert-Vergleich des enddiastolischen Volumens

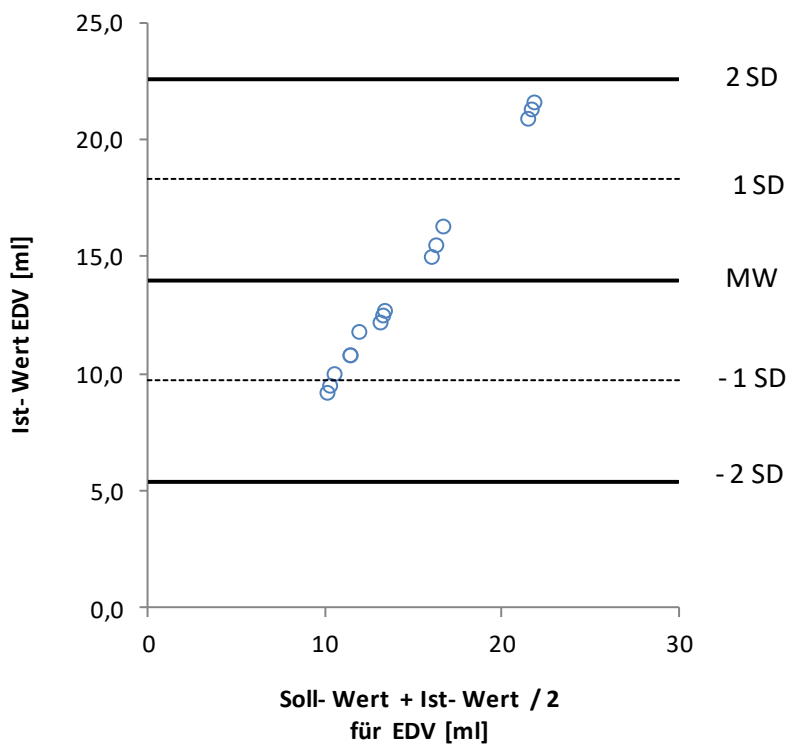


Abb. 30: Soll-Ist-Wertvergleich mittels Bland-Altman-Plot des enddiastolischen Volumens

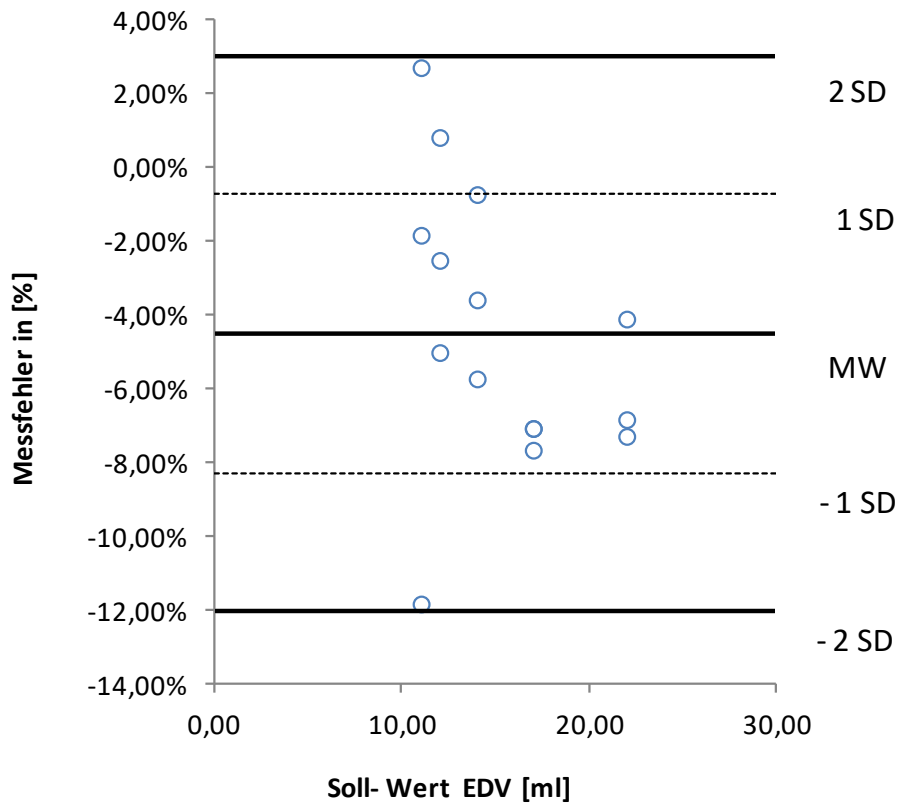


Abb. 31: Messfehler in Prozent bei der Erfassung des enddiastolischen Volumens

3.2.2.3 Validierung der gemessenen endsystolischen Volumina in Abhängigkeit von der Frequenz

Nachfolgend wird der Einfluss der Herzfrequenz auf die Genauigkeit des bestimmten endsystolischen Werts untersucht. Für diesen Versuchsaufbau wurden Testzyklen jeweils mit einem Soll- Wert für das endsystolische Volumen von 6 Millilitern mit einer Frequenz von 60, 100, 140 und 180 Schlägen pro Minute programmiert.

Abb. 32 und 33 auf Seite 51 zeigen bei zunehmender Frequenz eine immer größer werdende Abweichung der gemessenen endsystolischen Volumina von den tatsächlichen endsystolischen Volumina.

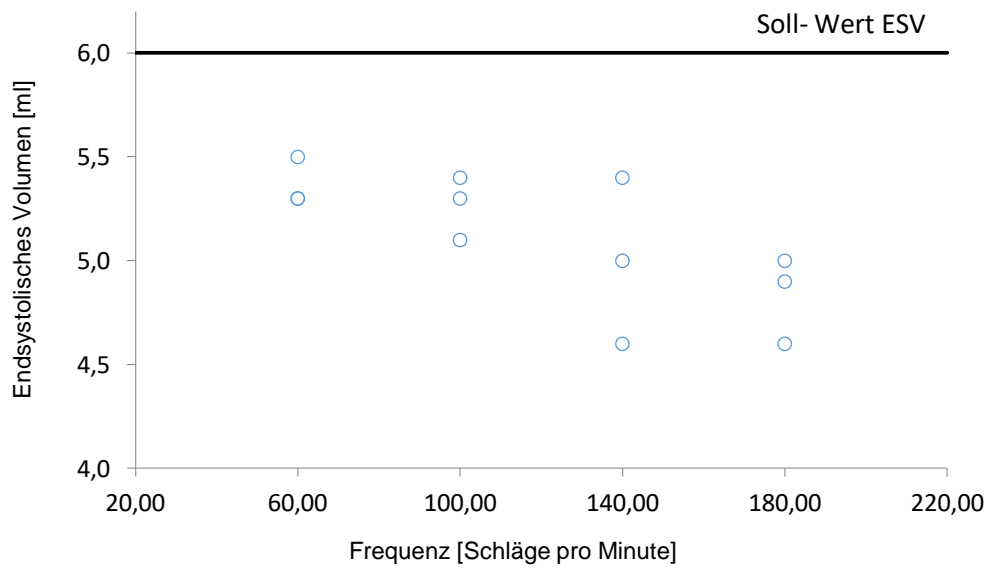


Abb. 32: Messgenauigkeit bei der Bestimmung des endsystolischen Volumens in Abhängigkeit von der Herzfrequenz

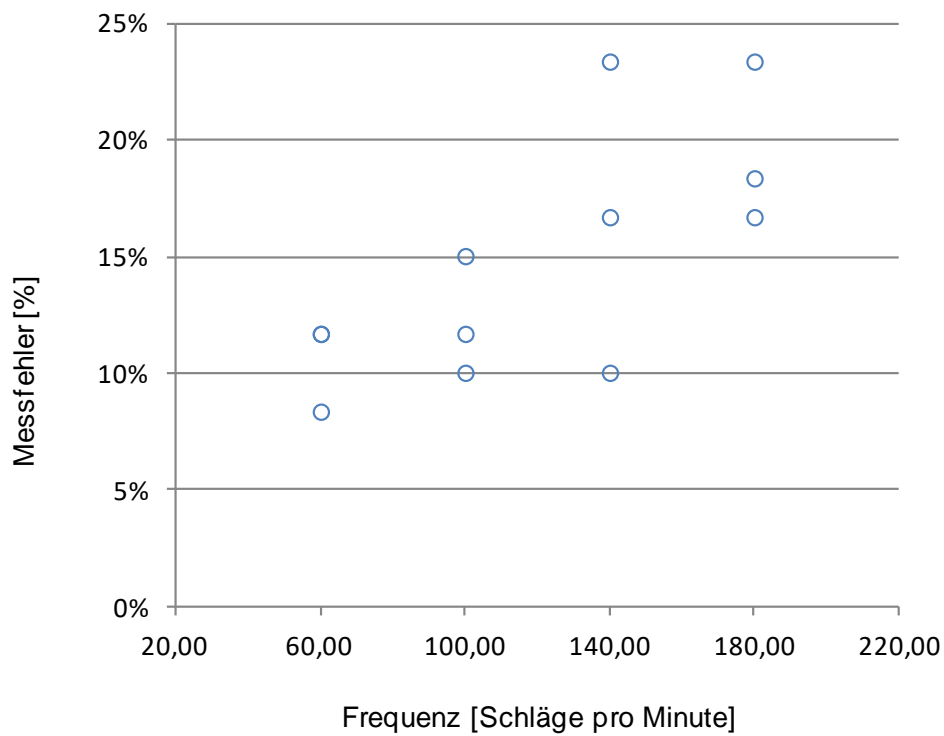


Abb. 33: Prozentualer Fehler des per QLab ermittelnden endsystolischen Volumens in Abhängigkeit von der Frequenz

3.2.2.4 Validierung der gemessenen enddiastolischen Volumina in Abhängigkeit von der Frequenz

In diesem Kapitel untersuche ich den Einfluss der Herzfrequenz auf die Messgenauigkeit bei der Bestimmung des enddiastolischen Werts. Hier verwende ich Testzyklen mit jeweils einem Soll- Wert für das enddiastolische Volumen von 12 Millilitern. Untersucht wird dann bei einer Frequenz von 60, 100, 140 und 180 Schlägen pro Minute.

Im Gegensatz zum endsystolischen Volumen zeigt sich hier in Abb. 36 auf Seite 54 und Abb. 37 auf Seite 55 der umgekehrte Effekt. Bei zunehmender Frequenz nimmt hier der Messfehler ab.

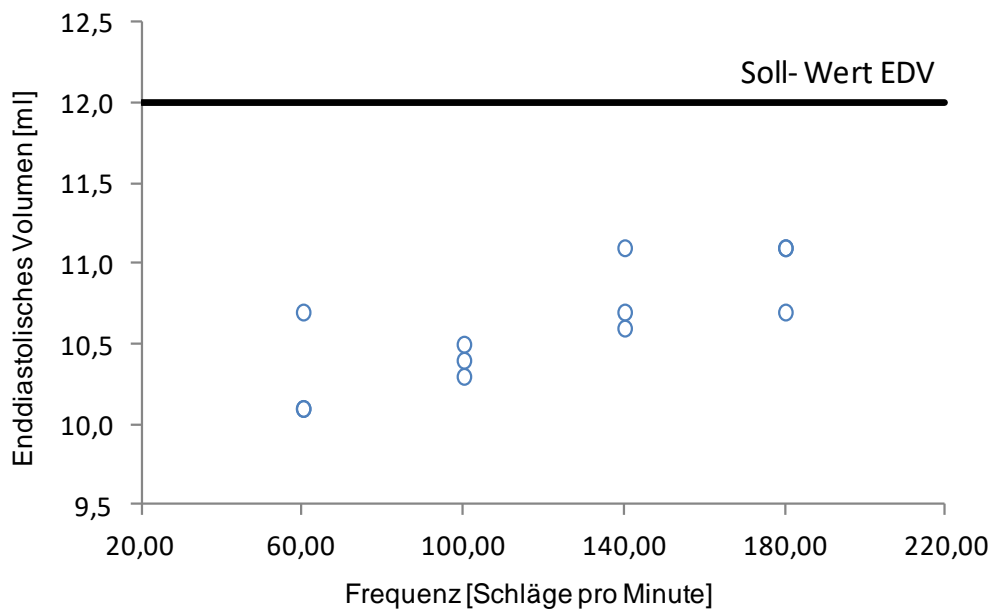


Abb. 34: Messgenauigkeit bei der Bestimmung des enddiastolischen Volumens in Abhängigkeit von der Herzfrequenz

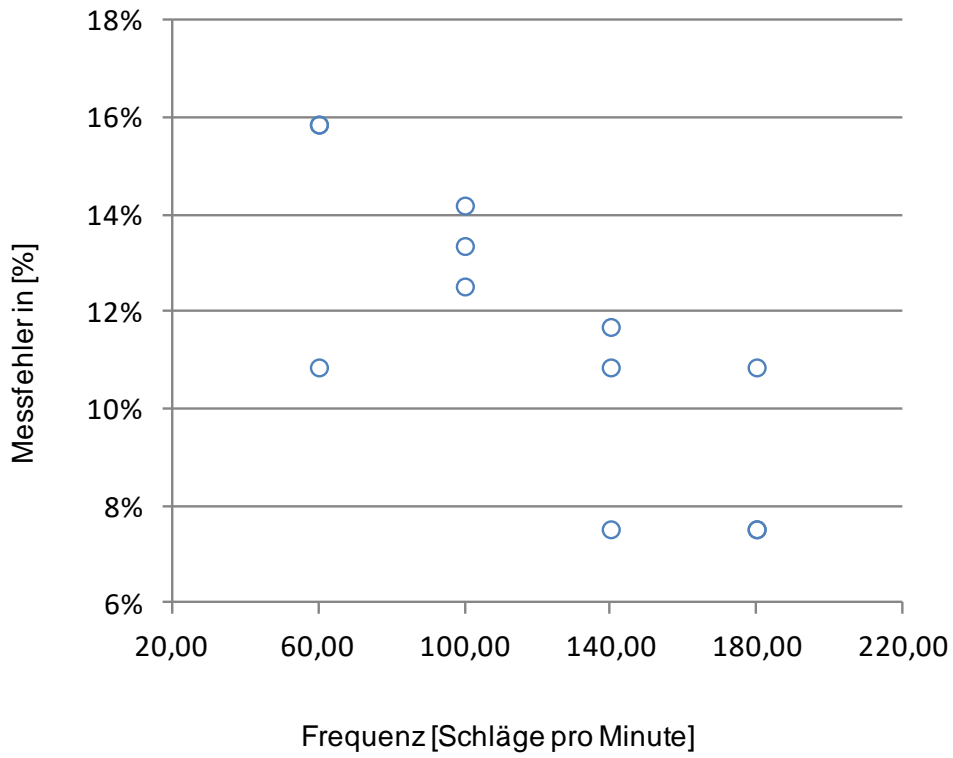


Abb. 35: Prozentualer Fehler des per QLab ermittelten enddiastolischen Volumens in Abhängigkeit von der Frequenz

4. Diskussion

4.1 Das Testsystem

Für die Anwendung der RT3DE sowohl im klinischen Alltag als auch bei Studien ist es unabdingbar, genaue Kenntnisse über die Zuverlässigkeit dieser neuen Methode und über mögliche Fehlerquellen zu haben. Gerade bei der Anwendung in der Pränataldiagnostik, Neonatologie und Kinderkardiologie werden aus echokardiographischen Untersuchungen therapeutische Konsequenzen wie medikamentöse Therapien oder das Planen des operativen Managements gezogen. Bisherige Validierungsstudien hinsichtlich der Präzision der RT3DE wurden nur an unbeweglichen Phantomen oder mit Hilfe alter Softwareanalyseysteme durchgeführt, beziehungsweise haben sich auf die Bedingungen des erwachsenen Herzens konzentriert (Berger und Knut, 21.03.2010; Bhat et al., 2004; Friedberg et al., 2010; Ghanem, 2010; Hansegård et al., 2009; Herberg et al., 2013; Maulik et al., 2003). Valide Studien zur Genauigkeit 3D-volumetrischer Messungen, die auf einer semiautomatischen Konturerkennung basieren, sind bis jetzt nicht unter den Bedingungen, wie sie bei Feten und Früh- beziehungsweise Neugeborenen herrschen, durchgeführt worden (Herberg et al., 2011c; Herberg et al., 2011b; Herberg et al., 2011a). Dem gegenüber gibt es für ältere Kinder und Erwachsene Studien, bei denen die Validierung mittels Vergleich zwischen dreidimensionaler Echokardiographie und kardialer Magnetresonanztomographie durchgeführt wurde (Berger und Knut, 21.03.2010; Bhat et al., 2004; Friedberg et al., 2010; Ghanem, 2010; Hansegård et al., 2009; Herberg et al., 2013; Maulik et al., 2003). Solche Studien sind aber an Feten, Früh- und Neugeborenen technisch nicht zuverlässig, da aufgrund der hohen Herzfrequenz in diesem Alter auch die MRT-Untersuchung zu Triggerartefakten führt. Zudem ist eine volumetrische MRT-Untersuchung nur bei sedierten Kindern möglich. Bei MRT-Untersuchungen am ungeborenen Kind bestehen zudem große technische Herausforderungen durch fetale Bewegungen und der bisher nicht gelösten fetalen EKG-Triggerung. Somit stellt die MRT-Volumetrie sowohl im Fetal- wie auch im Neugeborenenalter zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Doktorarbeit keine valide Vergleichsmethode dar (Roy et al., 2017).

Es stellt sich die Frage, wie man die Realtime-3D-Echokardiographie und die semiautomatische Volumetrie auf technischem Wege überprüfen kann. Besonders hervorzuheben ist, dass Fehler sowohl bei der Datenakquisition durch das 3D-Ultraschallgerät als auch bei der Auswertung mittels Auswertestation und semiautomatischer Volumetrie entstehen können und somit die Genauigkeit der 3D-echokardiographischer Funktionsanalysen negativ beeinflussen können. Als Arbeitsgrundlage wurde folgender Fragenkatalog aufgestellt:

Tab. 5: Aufgabenstellung an ein Testsystem für Realtime-3D-Echokardiographie

Aufzeichnung	Auswertung
Wird der Herzzyklus komplett aufgezeichnet?	Erfolgt eine präzise Auswertung der Daten oder erfolgt eine Approximierung der 3D-Daten?
Werden die endsystolische und enddiastolische Pause bei physiologischen und pathologischen Herzzyklen richtig aufgezeichnet?	Werden die endsystolische und enddiastolische Pause bei physiologischen und pathologischen Herzzyklen richtig in den Volumen-Zeit-Diagrammen wiedergegeben?
Wie präzise wird die Dauer der Systole und der Diastole erfasst?	Welchen Einfluss hat die Dauer der Systole und der Diastole auf die Genauigkeit der Volumetrie?
	Wird der Zeitverlauf der Volumenänderung korrekt aufgezeichnet und ausgewertet? Welchen Einfluss hat die Software auf die Bestimmung von Zeitperioden wie die Dauer der Systole, Diastole und der Pausen?

Wie exakt werden ESV, EDV, SV erfasst?	Wie exakt werden ESV, EDV, SV berechnet?
Wird die Volumenänderung während des Zyklus (Volumen-Zeit-Verlauf) korrekt aufgezeichnet?	Wird die Volumenänderung während des Zyklus (Volumen-Zeit-Verlauf) korrekt wiedergegeben?

Bei der Entwicklung des Testsystems musste ein besonderes Augenmerk auf die speziellen Bedingungen in der Pränataldiagnostik, Neonatologie und Kinderheilkunde gelegt werden. Insbesondere muss hier mit sehr kleinen Volumina von 1-15 Millilitern und sehr hohen Frequenzen zwischen 160 und 180 Schlägen pro Minute gerechnet werden.

Es ist mir gelungen, ein pulsatile Echophantom zu entwickeln und zu bauen, mit dem auf technischem Wege die zeitlichen Abläufe in der Realtime-3D-Echokardiographie überprüft und mit dem semiautomatische volumetrische 3D-Echomessungen validiert werden können. Das pulsatile Echophantom bildet die komplexen Bedingungen nach, die der Einsatz am Herzen des Neugeborenen und Feten mit sich bringt.

Es kann die linke Herzkammer mit einem Schlagvolumen von 1-25 Millilitern und einer Frequenz von bis zu 180 Schlägen pro Minute simulieren. Die linke Herzkammer wird durch einen Latexballon simuliert. Dieser ist flexibel genug, um der starken Ausdehnung mit hoher Frequenz auch dauerhaft stand zu halten. Der entwickelte Adapter ermöglicht ein schnelles Wechseln des verwendeten Latexballons, ohne dass ein Entlüften oder Neubefüllen des Systems notwendig wird.

Die Steuerung ermöglicht das Programmieren aller entscheidenden Faktoren wie endsystolisches Volumen, enddiastolisches Volumen, Schlagvolumen, endsystolische und enddiastolische Pause und der Frequenz. Damit kann jeder beliebige physiologische oder unphysiologische Herzzyklus mit dem Testsystem abgebildet werden.

Das interne Messsystem des Linearantriebs zeichnet 150 mal pro Sekunde die exakte Position des Motors auf. Diese Daten werden gemeinsam mit der verstrichenen Zeit

nach Start der Messung in einer Log-Datei aufgezeichnet. Dank dieser permanent aufgezeichneten Logdatei besteht die Möglichkeit eines Ist-Soll-Abgleichs. Damit wurde das Handwerkszeug geschaffen, um eine genaue Auswertung der Volumen-Zeit-Verläufe vorzunehmen, d.h. neben der Volumetrie des endsystolischen und enddiastolischen Volumens sowie des Schlagvolumens können auch Parameter wie die Genauigkeit der aufgezeichneten Zyklusdauer und der Teilzyklen wie Systole und Diastole validiert werden.

Der Gesamtaufbau mit der stabilen Aluminiumplatte als Fundament, dem Wasserbecken und der 5-achsigen manuellen Positionierungseinheit ermöglicht einen präzisen und reproduzierbaren Versuchsaufbau. Die Positionierungseinheit ermöglicht auch die sichere Aufnahme des Ultraschallkopfes.

4.2 Messgenauigkeit des Testsystems

Die Genauigkeit des Testsystems wird durch verschiedene Faktoren bestimmt, sie ergibt sich theoretisch aus den potentiellen Fehlerquellen der einzelnen Ebenen des Testsystems.

- Fehler im Bereich des Controllers beziehungsweise im Bereich der Ansteuerung.
- Fehler im Bereich der Ausführung durch den Linearmotor.
- Fehler, die durch eine mögliche Trägheit des hydraulischen Systems und den elastischen Latex-Ballon entstehen.
- Genauigkeit der aufgezeichneten Logdatei.

Fehler, die im Bereich des Controllers und der Ausführung des Linearmotors liegen, können durch die Wiederholungs- und Positionierungsgenauigkeit des Motors angegeben werden. Die Wiederholungsgenauigkeit wird vom Hersteller mit 0,05 Millimetern angegeben. Die Aufzeichnung der Log-Datei erfolgt mit einer Genauigkeit von +0,20/-0,09 Millimeter. Bei Kalibrierungen mit einer Mikrometermessschraube zeigte sich ein maximaler Fehler des Gesamtsystems (Fehler aus Ansteuerung, Ausführung

und Aufzeichnung) von 0,14 Millimetern, wie der Tabelle 1 und dem Kapitel 4.1.5. zu entnehmen ist.

Da ein Soll-Ist-Abgleich zwischen der Logdatei und den Messergebnissen der Volumetrie durchgeführt wird und nicht die programmierten Daten als Basis für die Auswertungen verwendet werden, spielen nur Fehler im Bereich des Messsystems und der Aufzeichnung der Logdatei eine Rolle. Fehler im Bereich der Motoransteuerung hingegen werden durch die Aufzeichnung und Verwendung der Logdatei eliminiert.

4.3 Limitationen des Testsystems

Das von mir gebaute Phantom mit einem hubgesteuerten Kunstventrikel kann eine gewisse Trägheit aufweisen. Da ich überwiegend starre Materialien verwendet habe und das System mit wenig komprimierbarem Wasser betrieben wird, halte ich den Einfluss für sehr gering.

Bei großen Volumina und maximaler Frequenz zeigte sich, dass der verwendete Motor an seine Leistungsgrenze kommt. In diesem Fall kommt es zu Abweichungen vom programmierten Zyklus. Das erkennt man zum Beispiel daran, dass die aufgezeichneten enddiastolischen und endsystolischen Pausen kürzer als programmiert sind. Da die Logdatei aber den tatsächlich gefahrenen Zyklus aufzeichnet, kann man die fehlerhaften Zyklen problemlos erkennen und ggf. dennoch für einen Ist-Soll-Abgleich verwenden.

4.4 Auswertung und Diskussion der Messergebnisse

Das gesamte Testsystem mit pulsatilem Echophantom, Controlleransteuerung, integriertem Messsystem und automatisch erzeugter Logdatei bietet viele Möglichkeiten. So können die Aufzeichnung der 3D-Datensätze durch das RT3DE-Gerät, aber auch die Auswertung und die Volumetrie der 3D-Datensätze mittels einer 3D-Quantifizierungssoftware wie zum Beispiel QLab von Philips oder TomTec LV Analysis überprüft werden.

4.4.1 Erfassungsgenauigkeit der Zyklusdauer, mögliche Ursachen und klinische Bedeutung

Die Validierung der gemessenen Zyklusdauer hat ergeben, dass diese grundsätzlich zu kurz erfasst wird. Der Messfehler nimmt offensichtlich mit zunehmender Frequenz zu (Abb. 14, Seite 37). Naheliegend ist die Annahme, dass die Datenakquisition jeweils zu früh gestoppt wird und somit das Ende des Zyklus nicht mit aufgezeichnet wird.

Das bekräftigt sich auch bei der isolierten Betrachtung der Aufzeichnungsgenauigkeit der Systole (Abb. 16, Seite 40 und Abb. 17, Seite 41) und Diastole (Abb. 18 und 19 Seite 42/42).

Bei der Diastole sieht man eine deutlich größere Abweichung vom Soll-Wert. Bei einer Herzfrequenz von 80 Schlägen pro Minute und einer programmierten Diastolendauer von 326 ms wird diese zwischen 34 und 36 % zu kurz wiedergegeben. Das entspricht einem Aufzeichnungsfehler von 102 und 104 Millisekunden. Bei einem programmierten Zyklus mit einer Frequenz von 120 Schlägen pro Minute beziehungsweise einer Diastolendauer von 200 Millisekunden beträgt der zeitliche Aufzeichnungsfehler 22 bis 25 %. Somit wird die Diastole um 105 bis 122 Millisekunden zu kurz wiedergegeben.

Die Betrachtung der Diastolendauer zeigt somit ein ähnliches Bild wie bei der Betrachtung der Gesamtdauer des Zyklus. Die Fehlmessungen von 102 bis 122 Millisekunden entsprechen fast dem Messfehler des Gesamtzyklus von 96 bis 150 Millisekunden.

Bei der isolierten Betrachtung der Systole zeigt sich, dass die Systole insgesamt deutlich genauer erfasst wird als der Gesamtzyklus und die Diastole. Insbesondere bei hohen Frequenzen respektive kurzem Zyklus liegt der Fehler bei +/- 3%. Bei niedrigeren Frequenzen und längerer Zyklusdauer steigt der prozentuale Fehler auf bis zu 8 %. Dies entspricht einem Messfehler von -5 bis +20 ms.

Nach isolierter Auswertung der Systole, Diastole und des Gesamtzyklus kann man zusammenfassend sagen, dass der größte Mess- oder Erfassungsfehler während der Erfassung der Diastole entsteht.

4.4.2 Erfassungsgenauigkeit der endsystolischen und enddiastolischen Pause

Anhand der Messreihen aus Kapitel 3.2.1.4. (Abb. 20 bis 26, Seite 43-46) erfolgt die Auswertung der Erfassungsgenauigkeit der endsystolischen und enddiastolischen Pausen. In den abgebildeten Grafiken sieht man deutlich, dass die, in Schritten von 25 ms, von 50 ms auf 200 ms zunehmende endsystolische und enddiastolische Pausen nicht abgebildet werden. Insbesondere die enddiastolische Pause wird gar nicht miterfasst, da sie sich bereits in dem Teil der Diastole befindet, der regelhaft bei der Datenakquisition abgeschnitten wird. Die gemessene Volumen-Zeit-Kurve verläuft unabhängig vom Soll- Wert immer gleich, und zwar entsprechend der zugrundeliegenden Algorithmen.

Die Messreihen aus Kapitel 3.2.1.4. zeigen eindrücklich die „Fixierung“ der semiautomatischen Auswertestation auf den der Auswertung zu Grunde liegenden Algorithmus. Insbesondere Pathologien der Diastole können somit vom Untersucher nicht erfasst werden.

Für das Verständnis zeitlicher Parameter bei der Aufzeichnung eines dynamischen 3D-Datensatzes ist es wichtig zu wissen, dass ein 3D-Datensatz innerhalb eines festen Zeitfensters durch sequenzielle Ansteuerung und Empfang piezo-elektrischer Kristall-Gruppen entsteht. Das heißt, die wahre Systole oder wahre Diastole fällt in ein X oder Y Millisekunden langes Zeitfenster (technischer Fehler bei der 3D-Aufnahme). Bei der Auswertung des 3D-Datensatzes durch ein Softwareprogramm entscheidet der Auswerter, welches Zeitfenster er als Diastole oder Systole wählt. Im Rahmen der semiquantitativen Auswertung durch das Softwareprogramm erfolgt dann die automatische Bestimmung der Systole, die weder der manuell bestimmten, noch der wahren Systole entsprechen muss (Herberg, 2017). Hinzu kommt, dass das Auswertesystem die volume-frame-rate virtuell in kleinere Zeitabschnitte einteilt, um eine höhere Volumenrate (Rate virtueller 3D-Volumina pro Herzschlag) zu erhalten. Die genauen Berechnungsalgorithmen sind dem Anwender nicht bekannt und werden mir gegenüber auch nicht offengelegt.

4.4.3 Genauigkeit der gemessenen Volumina

Nach der Betrachtung der Volumen-Zeit-Verläufe habe ich mich der Beurteilung der Volumetrie gewidmet. Zunächst wurde die Messgenauigkeit für das endsystolische Volumen und das enddiastolische Volumen anhand eines physiologischen Herzzyklus eines Frühgeborenen untersucht. Das Kapitel 3.2.2.1. (Abb. 27 auf Seite 47 und Abb. 28 auf Seite 48) zeigen, dass das endsystolische Volumen zu klein gemessen wird und zwar um durchschnittlich 11,6 % bei einem Sollwert für ein endsystolische Volumen von 6 Milliliter beziehungsweise um durchschnittlich 12,5% für den Sollwert von 8 Milliliter.

Vergleichbare Ergebnisse brachte die Auswertung der enddiastolischen Volumen im Kapitel 3.2.2.2. Die Abb. 29 bis 31, Seite 49 bis 50 zeigen ein um 4 bis 13 % zu klein ermitteltes enddiastolisches Volumen.

Ursachen für diese Fehlmessungen sind zum einen Ungenauigkeiten bei der Konturerkennung, da die semiautomatischen Auswertestationen auf ihren fest verankerten Algorithmus zurückgreifen. Diese Fehlerquelle kann nur bedingt durch eine manuelle Nachkorrektur der Konturerkennung behoben werden. Diese Fehler der „Unterbestimmung“ von Volumina sind jedoch bekannt und wurden nach Vergleichen mit MRT-Daten von Kindern und Erwachsenen gefunden. (Krell et al., 2018)

Untersucht man die Genauigkeit der Volumenmessung in Abhängigkeit von der programmierten Schlagfrequenz zeigt sich eine deutliche Zunahme des Fehlers bei steigender Frequenz (Abb. 32 und 33, Seite 51). So steigt der Messfehler für die semiautomatische Volumetrie des endsystolischen Volumens von 8-12 % bei einer Frequenz von 60 Schlägen pro Minute auf 17-24 % bei einer Frequenz von 180 Schlägen pro Minute. Diese Daten sind neu und werden bisher noch von keiner Gruppe beschrieben. Ursächlich erscheint hier die zuvor geschilderte Mittelung von Daten, d.h. das wahre endsystolische Volumen kann durch die relativ geringe Volumenrate der Realtime-3D-Echokardiographie nicht genau bestimmt werden.

Interessanterweise zeigt sich bei der Auswertung der enddiastolischen Volumina ein entgegengesetztes Ergebnis (Abb. 34, Seite 52 und Abb. 35, Seite 53). Hier sinkt der Messfehler von 16 % bei einer Frequenz von 180 Schlägen pro Minute auf 7,5 % bei einer Frequenz von 60 Schlägen pro Minute. Erklären kann man das durch die

Tatsache, dass die Bestimmung des enddiastolischen Volumens durch die manuelle Ermittlung des 3D-Volumens mit dem größten Volumen aus dem 3D-Datensatz durch den Untersucher erfolgt. Die Bestimmung endsystolischen Volumens erfolgt dann bereits getriggert über den zugrunde liegenden Algorithmus.

Insgesamt zeigt sich eine deutlich ungenauere Aufzeichnung und Auswertung bei zunehmender Frequenz. Der Einfluss der Volumengröße ist hingegen nicht so groß. Das bedeutet speziell für den Anwender in der Pränataldiagnostik sowie Neonatologie eine nicht unerhebliche Unsicherheit bei der Einschätzung der Volumina und Volumen-Zeitverläufe.

4.5 Klinische Bedeutung der vorliegenden Arbeit

Das Wissen über die Genauigkeit der RT3DE und der Volumetrie ist besonders im Bereich der Kinderkardiologie und Pränataldiagnostik von immenser Bedeutung. Die 3D-Echokardiographie ist hier ein wichtiges innovatives Verfahren, mit dessen Hilfe sehr weitreichende Entscheidungen, zum Beispiel bei der Operationsplanung oder für die Initiierung einer medikamentösen Therapie, gefällt werden können. (Agnetti et al., 2004; Gatzoulis et al., 1995; Grotenhuis et al., 2007; Klitsie et al., 2014; Verheugt et al., 2008; Voelkel et al., 2006), Lowenthal et al., 2012; Makikallio et al., 2006; McElhinney et al., 2005; van Mieghem et al., 2009; Herberg et al., 2014)

Speziell am fetalen oder neugeborenen Herzen mit sehr hohen Frequenzen und sehr kleinen Volumina haben systematische Fehler, wie eine inkomplette Aufzeichnung des Herzzyklus, mitunter gravierende Auswirkungen auf die Ergebnisse. Diese Fehler müssen dem Anwender bekannt sein, damit nicht falsche therapeutische Entscheidungen getroffen werden. Auch andere Verfahren, wie die konventionelle Volumetrie mittels 2D-Echokardiographie oder MRT-Volumetrie, weisen, verglichen mit den wahren Werten, systematische Fehler auf. Damit hat die Realtime-3D-Echokardiographie kein Alleinstellungsmerkmal.

Die hohe Geschwindigkeit und die kurze Dauer der Herzmuskulaturkontraktur, insbesondere die kurzen isovolumetrischen Phasen, benötigen eine hohe

Bildaufzeichnungsrate, um eine hinreichend genaue Datenakquisition sicher zu stellen. Hier besteht sicherlich noch ein deutliches Verbesserungspotential der Hersteller.

Die 3D-Quantifizierungssoftware wendet bei der Auswertung der 3D-Datensätze Algorithmen an, die auf geometrischen, deformierbaren Modellen basieren. Diese Algorithmen gehen von einem normalen, gesunden und erwachsenen Herzen aus (Leung und Bosch, 2010; Leung et al., 2011). Wird jedoch das fehlgebildete Herz eines Neugeborenen untersucht, wird derselbe Algorithmus angewandt. Wird nun zum Beispiel ein pathologisches fetales Herz mit einer Frequenz von 160 Schlägen pro Minute und einem Schlagvolumen von wenigen Millilitern untersucht, weicht die Auswertesoftware bei der Konturerkennung von den wahren Grenzflächen ab und hält sich an die vorgegebenen Algorithmen. Es wird also kein wahrer Herzzyklus mit realen Pausen dargestellt. Es kommt zu einer fehlerhaften Messung von Volumen und Volumen-Zeit-Verläufen. Dadurch können unter Umständen wichtige Pathologien unerkannt bleiben.

5. Zusammenfassung

Die Realtime-3D-Echokardiographie spielt in der nichtinvasiven Diagnostik von Herzfehlern und der Ermittlung der Herzfunktion am ungeborenen Kind und am früh- und neugeborenen Kind eine zentrale Rolle. Die angewendeten Verfahren wie die RT3DE mit semiautomatischer Volumetrie sind aktuell nicht ausreichend validiert. Daher habe ich mir zum Ziel gesetzt, eine Validierung auf technischem Wege zu ermöglichen. Hierfür wurde erfolgreich ein pulsatile Echophantom entwickelt und gebaut. Dieses Phantom ermöglicht es, die sehr speziellen Anforderungen in der pränatalen Diagnostik und der Diagnostik am Herzen von Früh- und Neugeborenen zu simulieren.

Der Aufbau des dynamischen, pulsatile Echophantoms erfolgt in einem Wasserbecken, das unter Schallfenstern über dieselbe Eindringtiefe wie bei Feten oder Früh- und Neugeborenen verfügt und somit die Akquisition von Ultraschallbildern ermöglicht. Die Herzschläge werden durch eine motorbetriebene Antriebseinheit simuliert. Das Wasserbecken ist gemeinsam mit der Antriebseinheit auf eine Aluminiumplatte montiert. Die Antriebseinheit besteht aus einem für diese Aufgabe gebauten Controller und zugehörigem Steuerungsprogramm sowie dem zugehörigen Linearmotor. Über den Linearmotor wird der, mittels Mitnehmer verbundene, Hydraulikzylinder angetrieben und erzeugt somit einen pulsatile Flüssigkeitsstrom. Der Zylinder ist mit einem Hochdruck-Hydrauliksystem mit einem maßgefertigten Latexballon auf einem Universaladapter im Zentrum des Wasserbeckens verbunden. Wird nun über den Linearmotor das Volumen im Zylinder verkleinert, steigt das Volumen im Ballon und umgekehrt. Somit kann die pulsatile Herzaktion simuliert werden. Über die Steuerung besteht die Möglichkeit, endsystolisches und enddiastolisches Volumen, die Frequenz aber auch die endsystolischen und enddiastolischen Pausen und damit physiologische und unphysiologische Herzzyklen vorzugeben.

Im zweiten Schritt wurden dann Messreihen zur Überprüfung der Erfassungsgenauigkeit der Zeitverläufe und der Genauigkeit der Volumenmessung in der Größenordnung fetaler und neonataler Volumetrie durchgeführt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Erfassung der Herzzyklen durchschnittlich nach 80 % der tatsächlichen Zyklusdauer

abbricht. Dieser Effekt ist auf die Datenakquisition durch das Realtime-3D-System zurückzuführen.

Auswertelgorithmen durch Auswertesoftware führen insbesondere bei kleinen Herzen mit hoher Herzfrequenz zu Fehlerquellen. Eine Untersuchung der Volumetrie zeigte eine Unterbestimmung des endsystolischen Volumens von durchschnittlich 12 %. Das enddiastolische Volumen wird um 4-13 % zu klein gemessen. Im weiteren Verlauf konnte gezeigt werden, dass die Ungenauigkeit für die Bestimmung des endsystolischen Volumens mit zunehmender Herzfrequenz von 8-12 % bei einer Frequenz von 60 Schlägen pro Minute auf 17-24 % bei der Herzfrequenz von fetalen und früh- und neugeborenen Herzen mit 180 Schlägen pro Minute steigt.

Auch die Betrachtung variiertes endsystolischer und enddiastolischer Pausen zeigt, dass diese sowohl durch die Realtime-3D-Datenakquisition wie auch die 3D-Auswertung nicht abgebildet werden.

Mit der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass bei der Realtime-3D-Echokardiographie systematische Fehler bei der Aufzeichnung der Volumenzeitverläufe und der Volumetrie bestehen. Technische Probleme sind insbesondere die für die hohen Frequenzen der Herzen zu geringe zeitliche Auflösung und die zu starke Fixierung an die vorgegebenen Algorithmen. Dadurch können Abweichungen vom idealen Herzzyklus nicht wiedergegeben werden.

6. **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1:	Darstellung nach semiautomatischer Volumetrie mit zugehörigem Volumen-Zeit-Diagramm und Abbildung in Schnittbildern sowie 3D-Rekonstruktion des ausgemessenen Ventrikels:	10
Abb. 2:	Vereinfachte Darstellung eines Herzzyklus mit zeitlicher Korrelation zum EKG (Silbernagl et al., 2007)	14
Abb. 3:	Schematische Darstellung des hydraulischen Prinzips des pulsatilen Echophantoms:	20
Abb. 4:	Versuchsaufbau	21
Abb. 5:	Motoreinheit	22
Abb. 6:	Kraftübertragung von Motoreinheit auf Hydraulikzylinder	24
Abb. 7:	Hochdruckschlauchsystem mit 3-Wegehahn zum Befüllen, Entlüften und Eichen des Systems.	25
Abb. 8:	3-Wegehahn und Universaladapter mit montiertem Kunstventrikel	26
Abb. 9:	In Zusammenarbeit mit der Firma PI miCos entwickeltes 5-Achs-Positionierungssystem, dargestellt in der vorderen Schallposition.	27
Abb. 10:	Screenshot der Bedienoberfläche der Steuerungssoftware	29
Abb. 11:	Mikrometermessschraube zur Kalibrierung des internen Längenmesssystems	31
Abb. 12:	Beispielhafter Ist-Soll-Wert-Vergleich	33
Abb. 13:	Interobservervariabilität und Intraobservervariabilität einer Messreihe und Auswertung mit der TomTec-Arbeitsstation	35
Abb. 14:	Soll-Ist-Abgleich zur Darstellung der aufgezeichneten Zyklusdauer	37

Abb. 15:	Aufzeichnungsfehler in Prozent bei der Bestimmung der Dauer des gesamten Herzzyklus	39
Abb. 16:	Beispiel zum Soll-Ist-Abgleich zur Darstellung der aufgezeichneten Systolendauer	40
Abb. 17:	Aufzeichnungsfehler in Prozent bei der Bestimmung der Dauer der Systole	41
Abb. 18:	Beispiel zum Soll-Ist-Abgleich zur Darstellung der aufgezeichneten Diastolendauer	42
Abb. 19:	Aufzeichnungsfehler in Prozent bei der Bestimmung der Dauer der Diastole	42
Abb. 20:	Erfassungsgenauigkeit der endsystolischen und enddiastolischen Pause bei programmierten Pausen von 50 Millisekunden	43
Abb. 21:	Erfassungsgenauigkeit der endsystolischen und enddiastolischen Pause bei programmierten Pausen von 75 Millisekunden	44
Abb. 22:	Erfassungsgenauigkeit der endsystolischen und enddiastolischen Pause bei programmierten Pausen von 100 Millisekunden	44
Abb. 23:	Erfassungsgenauigkeit der endsystolischen und enddiastolischen Pause bei programmierten Pausen von 125 Millisekunden	45
Abb. 24:	Erfassungsgenauigkeit der endsystolischen und enddiastolischen Pause bei programmierten Pausen von 150 Millisekunden	45
Abb. 25:	Erfassungsgenauigkeit der endsystolischen und enddiastolischen Pause bei programmierten Pausen von 175 Millisekunden	46
Abb. 26:	Erfassungsgenauigkeit der endsystolischen und enddiastolischen Pause bei programmierten Pausen von 200 Millisekunden	46

Abb. 29: Soll-Ist-Wertvergleich des endsystolischen Volumens für einen Soll- Wert von 6 und 8 Milliliter	47
Abb. 28: Prozentualer Messfehler bei der Aufzeichnung des endsystolischen Volumens für ein tatsächliches endsystolisches Volumen von 6 und 8 Milliliter	48
Abb. 29: Soll-Ist-Wert-Vergleich des enddiastolischen Volumens	49
Abb. 30: Soll-Ist-Wertvergleich mittels Bland-Altman-Plot des enddiastolischen Volumens	49
Abb. 31: Messfehler in Prozent bei der Erfassung des enddiastolischen Volumens	50
Abb. 32: Messgenauigkeit bei der Bestimmung des endsystolischen Volumens in Abhängigkeit von der Herzfrequenz	51
Abb. 33: Prozentualer Fehler des per QLab ermittelnden endsystolischen Volumens in Abhängigkeit von der Frequenz	51
Abb. 34: Messgenauigkeit bei der Bestimmung des enddiastolischen Volumens in Abhängigkeit von der Herzfrequenz	52
Abb. 35: Prozentualer Fehler des per QLab ermittelten enddiastolischen Volumens in Abhängigkeit von der Frequenz	53

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Herzfrequenz von Feten, Früh- und Neugeborenen (Jorch und Hübler, 2010)	12
Tab. 2:	Auswertung aus 4 Kalibrierungsvorgängen. Dargestellt sind die Mittelwerte des internen Messsystems und die Mittelwerte der Referenzmessungen mit der Mikrometernesschraube	32
Tab. 3:	Auswertung aus 4 Kalibrierungsvorgängen. Dargestellt sind die Mittelwerte des internen Messsystems und die Mittelwerte der Referenzmessungen mit der Mikrometernesschraube	36
Tab. 4:	Gegenüberstellung von Soll-Werten ermittelt aus der Log-Datei und Ist-Werten ausgewertet mit QLab	38
Tab. 5:	Aufgabenstellung an ein Testsystem für Realtime-3D-Echokardiographie	55

8. Literaturverzeichnis

Agnetti A, Carano N, Cavalli C, Tchana B, Bini M, Squarcia U, Frigiola A. Long-term outcome after senning operation for transposition of the great arteries. *Clinical cardiology*. 2004. 27: 611–614

Berger, Knut. Real-Time 3D-Echokardiographie des Herzens : Validierung der in vitro Volumenbestimmung, Validierung der Flächenbestimmung an künstlichen Defekten, sowie Flächenbestimmung bei natürlichen Vorhofseptumdefekten - Real-time 3D-Echokardiography of the heart. Verfügbar unter <http://www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/2607/> (Zugriffsdatum: 21.08.2014)

Bhat AH, Corbett VN, Liu R, Carpenter ND, Liu NW, Wu AM, Hopkins GD, Li X, Sahn DJ. Validation of volume and mass assessments for human fetal heart imaging by 4-dimensional spatiotemporal image correlation echocardiography: in vitro balloon model experiments. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2004. 23: 1151–1159

Buckberg G, Hoffman JIE, Mahajan A, Saleh S, Coghlan C. Cardiac mechanics revisited: the relationship of cardiac architecture to ventricular function. *Circulation*. 2008. 118: 2571–2587

Chukwu EO, Barasch E, Mihalatos DG, Katz A, Lachmann J, Han J, Reichek N, Gopal AS. Relative importance of errors in left ventricular quantitation by two-dimensional echocardiography: insights from three-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2008. 21: 990–997

Deng J. Terminology of three-dimensional and four-dimensional ultrasound imaging of the fetal heart and other moving body parts. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003. 22: 336–344

Fenster A, Downey DB, Cardinal HN. Three-dimensional ultrasound imaging. *Physics in medicine and biology*. 2001. 46: R67-99

Fenster A, Parraga G, Bax J. Three-dimensional ultrasound scanning. *Interface focus*. 2011. 1: 503–519

Flachskampf FA. *Kursbuch Echokardiografie*. Stuttgart: Thieme. 2009

Friedberg MK, Su X, Tworetzky W, Soriano BD, Powell AJ, Marx GR. Validation of 3D echocardiographic assessment of left ventricular volumes, mass, and ejection fraction in neonates and infants with congenital heart disease: a comparison study with cardiac MRI. *Circulation. Cardiovascular imaging*. 2010. 3: 735–742

Gatzoulis MA, Clark AL, Cullen S, Newman CG, Redington AN. Right ventricular diastolic function 15 to 35 years after repair of tetralogy of Fallot. Restrictive physiology predicts superior exercise performance. *Circulation*. 1995. 91: 1775–1781

Ghanem Y. Vergleich der Volumetrie des linken Vorhofes mittels 3D- Echokardiographie versus Magnetresonanztomographie. 2010

Gindes L, Matsui H, Achiron R, Mohun T, Ho SY, Gardiner H. Comparison of ex-vivo high-resolution episcopic microscopy with in-vivo four-dimensional high-resolution transvaginal sonography of the first-trimester fetal heart. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2012. 39: 196–202

Grotenhuis HB, Kroft LJM, van Elderen, S G C, Westenbergh JJM, Doornbos J, Hazekamp MG, Vliegen HW, Ottenkamp J, Roos A de. Right ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in arterial switch patients without pulmonary artery stenosis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2007. 93: 1604–1608

Hamill N, Yeo L, Romero R, Hassan SS, Myers SA, Mittal P, Kusanovic JP, Balasubramaniam M, Chaiworapongsa T, Vaisbuch E, Espinoza J, Gotsch F, Goncalves LF, Lee W. Fetal cardiac ventricular volume, cardiac output, and ejection fraction determined with 4-dimensional ultrasound using spatiotemporal image correlation and virtual organ computer-aided analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011. 205: 76.e1-10

Hansegård J, Urheim S, Lunde K, Malm S, Rabben SI. Semi-automated quantification of left ventricular volumes and ejection fraction by real-time three-dimensional echocardiography. *Cardiovascular ultrasound*. 2009. 7: 18

Herberg U, Brand M, Bernhardt C, Trier HG, Breuer J. Variables influencing the accuracy of 2-dimensional and real-time 3-dimensional echocardiography for assessment of small volumes, areas, and distances: an in vitro study using static tissue-mimicking phantoms. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2011a. 30: 899–908

Herberg U, Breuer J, Gembruch U, Willruth A. Imaging in fetal cardiology. *Minerva pediatrica*. 2014. 66: 453–471

Herberg U, Goldberg H, Breuer J. Dynamic free-hand three-dimensional fetal echocardiography gated by cardiotocography. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003. 22: 493–502

Herberg U, Goldberg H, Breuer J. Three- and four-dimensional freehand fetal echocardiography: a feasibility study using a hand-held Doppler probe for cardiac gating. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005. 25: 362–371

Herberg U, Klebach C, Faller J, Trier HG, Breuer J. Spatiotemporal accuracy of real-time 3D echocardiography in the neonatal and pediatric setting--validation studies using small dynamic test objects. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. 2013. 34: 580–589

Herberg U, Lück S, Steinweg B, Brand M, Knies R, Geipel A, Trier HG, Breuer J. Volumetry of fetal hearts using 3D real-time matrix echocardiography - in vitro validation experiments and 3D echocardiographic studies in fetuses. *Ultraschall Med*. 2011b. 32: 46–53

Herberg U, Steinweg B, Berg C, Breuer J. Echocardiography in the fetus--a systematic comparative analysis of standard cardiac views with 2D, 3D reconstructive and 3D real-time echocardiography. *Ultraschall Med.* 2011c. 32: 293–301

Hoffman JI. Incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. *Pediatric cardiology.* 1995. 16: 155–165

Neonatologie. Jorch G, Hübler A, Reg. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 2010

Klitsie LM, Roest AAW, Blom NA, ten Harkel, Arend D J. Ventricular performance after surgery for a congenital heart defect as assessed using advanced echocardiography: from doppler flow to 3D echocardiography and speckle-tracking strain imaging. *Pediatric cardiology.* 2014. 35: 3–15

Krell K, Laser KT, Dalla-Pozza R, Winkler C, Hildebrandt U, Kececioglu D, Breuer J, Herberg U. Real-Time Three-Dimensional Echocardiography of the Left Ventricle- Pediatric Percentiles and Head-to-Head Comparison of Different Contour-Finding Algorithms: A Multicenter Study. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2018. 31: 702-711.e13

Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, Franke A, Hung J, Isla LP de, Kamp O, Kasprzak JD, Lancellotti P, Marwick TH, McCulloch ML, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Pandian NG, Pellikka PA, Pepi M, Roberson DA, Shernan SK, Shirali GS, Sugeng L, Cate FJ ten, Vannan MA, Zamorano JL, Zoghbi WA. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *European heart journal cardiovascular Imaging.* 2012. 13: 1–46

Leung KYE, Bosch JG. Automated border detection in three-dimensional echocardiography: principles and promises. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology.* 2010. 11: 97–108

Leung KYE, van Stralen M, Danilouchkine MG, van Burken G, Geleijnse ML, Reiber, J H C, Jong N de, van der Steen, A F W, Bosch JG. Automated analysis of three-dimensional stress echocardiography. *Neth Heart J.* 2011. 19: 307–310

Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, Lai WW, Geva T. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. 2010. 23: 465-95; quiz 576-7

Lowenthal A, Kipps AK, Brook MM, Meadows J, Azakie A, Moon-Grady AJ. Prenatal diagnosis of atrial restriction in hypoplastic left heart syndrome is associated with decreased 2-year survival. *Prenatal diagnosis*. 2012. 32: 485–490

Makikallio K, McElhinney DB, Levine JC, Marx GR, Colan SD, Marshall AC, Lock JE, Marcus EN, Tworetzky W. Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome: patient selection for fetal intervention. *Circulation*. 2006. 113: 1401–1405

Maulik D, Nanda NC, Singh V, Dod H, Vengala S, Sinha A, Sidhu MS, Khanna D, Lysikiewicz A, Sicuranza G, Modh N. Live three-dimensional echocardiography of the human fetus. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*. 2003. 20: 715–721

Mawad W, Chaturvedi RR, Ryan G, Jaeggi E. Percutaneous Fetal Atrial Balloon Septoplasty for Simple Transposition of the Great Arteries With an Intact Atrial Septum. *The Canadian journal of cardiology*. 2018. 34: 342.e9-342.e11

McElhinney DB, Lock JE, Keane JF, Moran AM, Colan SD. Left heart growth, function, and reintervention after balloon aortic valvuloplasty for neonatal aortic stenosis. *Circulation*. 2005. 111: 451–458

Roy CW, Seed M, Kingdom JC, Macgowan CK. Motion compensated cine CMR of the fetal heart using radial undersampling and compressed sensing. *Journal of cardiovascular magnetic resonance* : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. 2017. 19: 29

Schmidt KG, Silverman NH, Hoffman JI. Determination of ventricular volumes in human fetal hearts by two-dimensional echocardiography. *The American journal of cardiology*. 1995. 76: 1313–1316

Schmidt RF, Lang F. *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg. 2007

Schwartz ML, Gauvreau K, Geva T. Predictors of outcome of biventricular repair in infants with multiple left heart obstructive lesions. *Circulation*. 2001. 104: 682–687

Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense H-W. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2011. 100: 1111–1117

Silbernagl S, Despopoulos A, Gay R, Rothenburger A. *Taschenatlas Physiologie*. Stuttgart: Thieme. 2007

Simpson J, Lopez L, Acar P, Friedberg M, Khoo N, Ko H, Marek J, Marx G, McGhie J, Meijboom F, Roberson D, van den Bosch A, Miller O, Shirali G. Three-dimensional echocardiography in congenital heart disease: an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2016. 17: 1071–1097

Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R. *Physiologie*. München: Elsevier Urban & Fischer. 2013

Tutschek B, Schmidt KG. Techniques for assessing cardiac output and fetal cardiac function. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2011. 16: 13–21

Uittenbogaard LB, Haak MC, Peters, R J H, van Couwelaar, G M, Van Vugt, J M G. Validation of volume measurements for fetal echocardiography using four-dimensional ultrasound imaging and spatiotemporal image correlation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010. 35: 324–331

van Mieghem T, DeKoninck P, Steenhaut P, Deprest J. Methods for prenatal assessment of fetal cardiac function. *Prenatal diagnosis*. 2009. 29: 1193–1203

Vergleichende Volumetrie von Ultraschall und Magnetresonanztomografie Datensätzen mit einem Hybridphantom

Verheugt CL, Uiterwaal, Cuno S P M, Grobbee DE, Mulder BJM. Long-term prognosis of congenital heart defects: a systematic review. *International journal of cardiology*. 2008. 131: 25–32

Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, Dupuis J, Long CS, Rubin LJ, Smart FW, Suzuki YJ, Gladwin M, Denholm EM, Gail DB. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*. 2006. 114: 1883–1891

Vogel M, Losch S. Dynamic three-dimensional echocardiography with a computed tomography imaging probe: initial clinical experience with transthoracic application in infants and children with congenital heart defects. *British heart journal*. 1994. 71: 462–467

9. Danksagung

Beim Verfassen der vorliegenden Arbeit wurde ich von zahlreichen Menschen fachlich/inhaltlich, aber auch menschlich begleitet, unterstützt und motiviert. Diesen möchte ich hier meinen herzlichsten Dank aussprechen.

An erster Stelle gilt mein Dank Frau Piv.-Doz. Dr. med. Ulrike Herberg, für Ihre unermüdliche wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation - sowie die mitunter leider notwendige Geduld.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Lucius Amelung und der gesamten Belegschaft der Firma Pi miCos, Eschbach, auf deren Wissen, Erfahrung und auch technische Ausstattung ich bei der Entwicklung und beim Bau des Positionier- und Haltesystems für die Ultraschallköpfe zurückgreifen durfte.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Helmut Gerber für die zahlreichen konstruktiven Gespräche, für die Ratschläge, Anmerkungen sowie die innovativen und kreativen Ideen, die mir bei der Entwicklung des Echophantoms sehr geholfen haben.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn Bernhard Schätzle, der mir bei den technischen Zeichnungen sehr geholfen hat. Bei Eva Engesser bedanke ich mich für das gleichwohl geduldige wie schnelle Korrekturlesen meiner Arbeit.

Auch bin ich meiner Familie und meinen Freunden für die Motivation, Geduld und das jederzeit offene Ohr während der Verfassung der vorliegenden Arbeit dankbar.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Frau Isabell bedanken, die mich von der Themenfindung, mit Übersetzungen für Vorträge und zahlreiche Korrekturen bis zur Einreichung der Arbeit tatkräftig unterstützt hat. Vor allem bin ich Isabell dankbar, dass sie es geschafft hat mich über all die Jahre immer wieder zum weitermachen zu motivieren.