

# **Die dreidimensionale Echtzeit-Echokardiographie in der Pädiatrie**

**Vergleich verschiedener Auswertungsprogramme und  
Erstellung volumetrischer Normwert-Perzentilen für den  
linken Ventrikel**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Kristina Krell, geb. Wollens

aus Bad Honnef

2019

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Johannes Breuer
2. Gutachter: PD Dr. med. Ulrich Becher

Tag der Mündlichen Prüfung: 28.08.2019

Aus der Klinik für Kinderheilkunde, Abteilung Kinderkardiologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Johannes Breuer

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	4
<b>1. Deutsche Zusammenfassung</b>	5
1.1 Einleitung und Zielsetzung	5
1.2 Methoden	6
1.3 Ergebnisse	10
1.4 Diskussion	11
1.5 Zusammenfassung	14
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	15
<b>2. Veröffentlichung</b>	20
Abstract	20
Introduction	21
Methods	21
Results	22
Discussion	26
Conclusion	28
References	28
Appendix	30
<b>3. Danksagung</b>	43

## Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
CFA	Konturfindungsintensität (Contour Finding Activity)
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
ESV	Endsystolisches Volumen
KOF	Körperoberfläche
LOA	Übereinstimmungsgrenzen (Limits Of Agreement)
LV	linksventrikulär
MRT	Magnetresonanztomographie
RT3DE	dreidimensionale Echtzeit-Echokardiographie
SV	Schlagvolumen
TomTec <sub>30</sub>	TomTec mit geringerer automatischer Konturfindungsintensität
TomTec <sub>75</sub>	TomTec mit höherer automatischer Konturfindungsintensität

# 1. Deutsche Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung und Zielsetzung

Im Bereich der Kinderkardiologie stellt die Echokardiographie mit ihren verschiedenen Modalitäten eine der wichtigsten Methoden zur Diagnostik und Verlaufsbeobachtung von Kindern und Jugendlichen mit angeborenen oder erworbenen Herzerkrankungen dar (Laser et al., 2014; Lopez et al., 2010; Schwartz et al., 2001; Ylanen et al., 2014). Sie ist nichtinvasiv, breit verfügbar und kommt zumeist ohne die Notwendigkeit einer Sedierung aus. Vor allem die genaue Bestimmung kindlicher linksventrikulärer (LV) Herzvolumina (endsystolisches Volumen (ESV), enddiastolisches Volumen (EDV), Schlagvolumen (SV)) sowie der Ejektionsfraktion (EF) sind unabdingbar für weiterführende Behandlungsentscheidungen und die tägliche klinische Untersuchung (Cantinotti et al., 2012). Im Fachbereich der Kardiologie steht derzeit mit der dreidimensionalen (3D) Echokardiographie ein diagnostisches Verfahren zur Verfügung, welches der zweidimensionalen Echokardiographie in der Darstellung räumlicher und dynamischer kardialer Strukturen überlegen ist und somit eine genauere Beurteilung sowohl morphologischer als auch funktioneller Veränderungen ermöglicht (Gutierrez-Chico et al., 2005; Lang et al., 2015; Lu et al., 2008; Thavendiranathan et al., 2013). Durch die Erzeugung räumlicher Bilddatensätze können komplexe Strukturen und Fehlbildungen dargestellt und somit ein realistisches anatomisches Abbild der Herzstrukturen erstellt werden. Die Quantifizierung der Herzvolumina gelingt hier, im Gegensatz zur zweidimensionalen Echokardiographie, ohne die Fehler geometrischer Vereinfachung (Lang et al., 2015). Mit der dreidimensionalen Echtzeit-Echokardiographie (RT3DE) unter dem Einsatz spezieller Matrix-Schallköpfe steht nun seit Beginn des 21. Jahrhunderts eine Methode zur Verfügung, die bei mittlerweile guter räumlicher Auflösung und Bildqualität in Echtzeit (online) eine beliebige Rotation und Ansicht verschiedener Schnittebenen ohne wesentliche Einschränkungen der Offline-3D-Rekonstruktionen (Abhängigkeit von Arrhythmien, EKG- und atemungsgetriggerte Akquisition) zulässt (Friedberg et al., 2010; Lu et al., 2008; Mor-Avi et al., 2009; Riehle et al., 2008; Simpson et al., 2017). Trotz technischer Innovationen, vor allem im Bereich der speziellen hochfrequenten Matrix-Ultraschallsonden, wird die Technik der 3D-Echtzeit-Echokardiographie zurzeit in der pädiatrischen Kardiologie nur eingeschränkt eingesetzt, da unter anderem weitere

technische Hindernisse, wie zum Beispiel eine zu geringe zeitliche und räumliche Auflösung in der Hardware bestehen (Laser et al., 2014). Darüber hinaus fehlte es bisher an Normwerten für kindliche Herzvolumina, mit deren Erstellung sich die, im Folgenden vorgestellte, multizentrische Studie der Kinderklinik des Universitätsklinikums Bonn, der Klinik für Kinderkardiologie des Herz- und Diabeteszentrums NRW in Bad Oeynhausen und der Abteilung für Kinderkardiologie und Intensivmedizin des Klinikums der Universität München befasste. Ziel der Studie war es zum einen, den Einfluss unterschiedlicher Auswertungsprogramme und -einstellungen auf, aus pädiatrischen 3D-Ultraschallsätzen gewonnenen, LV Volumina zu bestimmen und zum anderen Normwerte in Form von spezifischen Perzentilen für diese Herzvolumina zu erstellen. Gegenstand der folgenden Zusammenfassung ist daher das im Rahmen dieser Studie veröffentlichte Paper „Real-Time Three-Dimensional Echocardiography of the Left Ventricle - Pediatric Percentiles and Head-to-Head Comparison of Different Contour-Finding Algorithms: A Multicenter Study“ mit einem Schwerpunkt auf dem Methodenvergleich zwischen zwei verschiedenen Programmen zur Auswertung des pädiatrischen linken Ventrikels, welcher einen hauptsächlichen Beitrag der Doktorandin zu der Originalpublikation darstellt. Für diese volumetrische Analyse finden derzeit vor allem das herstellerübergreifende Auswertungssystem TomTec (TomTec, Unterschleissheim, Germany) und das herstellerspezifische Auswertungssystem QLab (Philips, Andover, MA) Anwendung, die beide auf der Grundlage eines semiautomatischen Konturfindungsalgorithmus eine schnelle und reproduzierbare Auswertung der Bilddateien ermöglichen (Leung und Bosch, 2010). Teilziel des vorgestellten Artikels war die Erweiterung der Datenlage zur Vergleichbarkeit beider Auswertungsmethoden, die bisher nur auf zwei Studien mit wenigen gesunden Kindern und jenen mit einem singulären Ventrikel beruht (Hascoet et al., 2010; Zhong et al., 2015).

## 1.2 Methoden

Im Rahmen der multizentrischen, prospektiv angelegten Studie wurden 3D-Echtzeit-Ultraschalluntersuchungen durch fünf Untersucher an drei klinischen Zentren von April 2011 bis November 2013 bei 609 gesunden Kindern und Jugendlichen zwischen 0 und 18 Jahren durchgeführt. Es wurden fünf unterschiedliche Ultraschallgeräte der Firmen Philips und GE mit unterschiedlichen Sonden verwendet. Da die Auswertung mit dem

Programm QLab nur für herstellerspezifische Datensätze (Philips) möglich ist, schloss ich, nach sorgfältiger Durchsicht, 112 nicht kompatible Datensätze aus. Die Charakteristiken des Studienkollektivs können Tabelle 1 (vgl. S. 23) und Abbildung S1 (vgl. S. 30) der Originalpublikation entnommen werden. Die Studie erfolgte im Einklang mit den „Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen“ der Deklaration von Helsinki und wurde von den teilnehmenden Zentren und der lokalen Ethikkommission (Registrierungsnummer 226/06) genehmigt. Der Studie voraus gegangen waren, neben einer Schulung der Untersucher, Validierung der Ultraschallgeräte (Herberg et al., 2011) und der Standardisierung der Bildakquisition, Studien der Arbeitsgruppe zu verschiedenen Ultraschallsonden (Laser et al., 2010) und der räumlichen und zeitlichen Auflösung der 3D-Echtzeit-Echokardiographie (Herberg et al., 2013), deren Ergebnisse bei der Durchführung berücksichtigt wurden. Die Auswertung der Daten erfolgte zentral in Bonn.

Bei 22 freiwilligen, gesunden Probanden erfolgte weiterhin eine Bildakquisition mittels Kardio-MRT-Untersuchung, die eine Validierung mit Hilfe des aktuellen Goldstandards ermöglichte. Die Bildanalyse fand offline mittels der HDZ MR-Tool Software in Bad Oeynhausen statt.

Die echokardiographischen Bildaufnahmen erfolgte anhand der Standardempfehlungen (apikaler 4-Kammerblick, R-Zacken getriggerte Aufnahme von Teilvolumina) (Lang et al., 2012), die Bilder wurden von mir in pseudonymisierter Form in Bonn zentral nach Qualität sortiert und mittels der zwei gewählten Programme ausgewertet. Datensätze, deren Beurteilbarkeit durch Artefakte, beispielsweise ausgelöst durch Bewegung, Arrhythmie oder unvollständige Abbildung des linken Ventrikels beeinträchtigt war, wurden konsequent ausgeschlossen, sodass schließlich eine vergleichbare Auswertung für 74,4 % (370 von 497) der Datensätze möglich war.

Die Datenauswertung mittels der zwei Auswertungsprogramme und deren statistischer Vergleich wurden durch mich angeleitet und durchgeführt. Die Auswertung mit dem Programm TomTec erfolgte durch drei, die Auswertung mit dem Programm QLab durch zwei unabhängige Bewerter, welche jeweils über die Ergebnisse des anderen Programms keine Kenntnisse hatten. TomTec und QLab arbeiten auf der Grundlage semiautomatischer Konturfindungsalgorithmen. Unterschiede zwischen beiden

Programmen beruhen auf der Auswahl systolischer und diastolischer Volumina, der semiautomatischen Initiierung des Konturfindungsalgorithmus sowie der Grenzwerterkennung und manueller Korrekturmöglichkeiten. Die Auswertung mit QLab erfolgte mit der Version 9.0 (3DQ Advanced Software, Philips). Nach Ausrichtung des Bildes und Einstellung eines 4-Kammerblicks legte der Untersucher zunächst die Enddiastole, gleichzusetzen mit dem Zeitpunkt des maximalen ventrikulären Volumens, fest, wobei wir auf Miteinbezug der Papillarmuskeln und ventrikulären Trabekel achteten. Anschließend wurde die Endsystole, entsprechend dem Frame mit dem kleinsten ventrikulären Volumen oder auch dem Zeitpunkt vor Öffnung der Mitralklappe identifiziert. Der Untersucher setzte nun fünf Punkte (Apex, Septum, anterior, lateral, mitraler Anulus), an denen sich die Konturfindung orientiert, woraufhin ein 3D-Modell des linken Ventrikels sowie EDV, ESV und SV semiautomatisch erstellt wurden. Die Ventrikelkontur konnte im Anschluss manuell angepasst und der Algorithmus erneut angewandt werden, bis ein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht war. Für die Auswertung mit dem Programm TomTec wurde die Version Image Arena 4.1 (TomTec, Unterschleißheim, Germany) angewandt. Nach Ausrichtung eines 4-Kammerblicks, erfasste der Untersucher hier manuell die enddiastolische und endsystolische Ventrikelkontur, wobei die Zeitpunkte von Enddiastole und Endsystole durch das Programm ermittelt wurden. Die Volumina (EDV, ESV, SV) wurden daraufhin semiautomatisch erstellt und die Ventrikelkontur, falls notwendig, erneut manuell angepasst. Im Anschluss an diese Auswertung kann für das Programm TomTec weiterhin eine Anpassung der Intensität der automatischen Konturfindung erfolgen. Durch Reduktion dieser erhöht sich der Einfluss des Untersuchers und der Bildqualität, während sich durch Einstellung höherer Werte der Anteil der geometrischen Annahmen und Vereinfachung erhöht. Entsprechend der verschiedenen Einstellungen wurde für alle 370 Datensätze eine Einstellung mit niedriger Intensität (TomTec<sub>30</sub>) gewählt. Als sich im Laufe der Studie eine geringere Übereinstimmung der Werte, erworben mit einer höheren automatischen Konturfindungsintensität (TomTec<sub>75</sub>), mit Ergebnissen der MRT-Untersuchungen ergaben, was die Ergebnisse einer früheren Studie (Laser et al., 2010) bestätigte, wurde die Anzahl der mit TomTec<sub>75</sub> ausgewerteten Datensätze limitiert (n=252).

Für die Berechnung der Normwert-Perzentilen, an deren Erstellung ich gemeinsam mit Herrn Winkler beteiligt war, wurde die LMS Methode nach Cole and Green verwendet.



Jedem Datensatz bestehend aus EDV, ESV, SV, EF, Größe, Gewicht und Alter des Probanden wurde die jeweilige Körperoberfläche (KOF), berechnet nach der Haycock-Formel, hinzugefügt und die Herzvolumina pro Körperoberfläche als abhängige Variable dem Alter als unabhängige Variable gegenüber gestellt. Die Probanden wurden in Altersgruppen eingeteilt, auf deren Grundlage die Perzentilen geschlechtsspezifisch erstellt wurden.

Zum statistischen Methodenvergleich zwischen QLab, TomTec und MRT nutzte ich die Bland Altman Analyse, wobei die Differenz (absolut und prozentual) zweier Messergebnisse gegenüber ihrem Mittelwert aufgetragen wird, sodass die Verzerrung (Bias) und Streuung der Daten graphisch anschaulich dargestellt werden und somit Ausreißer, systematische Abweichungen und Abhängigkeiten der Varianz von der Größe der Messwerte beurteilt werden können. Zur Anwendung kam GraphPad Prism 6.0. Die Signifikanz wurde mit dem Wilcoxon Test überprüft, wobei p-Werte  $\leq 0,05$  als statistisch signifikant gewertet wurden.

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit und Übereinstimmung der Messergebnisse verschiedener Bewerter, wurden einerseits zufällig ausgewählte Datensätze von zwei Bewertern unabhängig voneinander ausgewertet (Interobserver) und andererseits mehrere Datensätze nach sechs Monaten vom gleichen Bewerter erneut ausgewertet (Intraobserver) und mittels Intraklassen Korrelationskoeffizienten sowie Bland Altman Graphiken (GraphPad Prism 6.0) dargestellt.

Nicht in der Originalpublikation abgebildet werden konnten die Untersuchungen, die ich während der Arbeit an der 3D-Normwertstudie in Hinblick auf Volumen-Zeit-Kurven unternommen habe. Für jeden Datensatz wurden Volumen-Zeit-Kurven aufgezeichnet, mit der Idee durch eine Quantifizierung dieser, Abweichungen von einem „normalen“ Kurvenverlauf und somit mögliche Kardiomyopathien zu erkennen. In der Zusammenarbeit mit Herrn Winkler erwies sich der Vergleich der Volumen-Zeit-Kurven oder sogar eine Normierung dieser, unter anderem aufgrund der hohen Variabilität der Herzfrequenzen, als mathematisch äußerst komplex, sodass wir diesen Ansatz nach mehreren Versuchen nicht weiterverfolgen konnten.

### 1.3 Ergebnisse

Als Ergebnis der beschriebenen Studie konnten zum einen geschlechtsspezifische Normwertperzentilen für den pädiatrischen linken Ventrikel basierend auf einem Kollektiv von 370 gesunden Kindern, für zwei verschiedene Auswertungsprogramme erstellt werden. Die auf die KOF bezogenen Referenzwerte in Abhängigkeit vom Alter lassen sich den Abbildungen 2 und 3 (vgl. S. 24-25) der Originalpublikation entnehmen. Weitere Perzentilen mit absoluten LV Volumina bezogen auf Alter, Gewicht, Körpergröße und KOF finden sich im Anhang der Originalpublikation (vgl. S. 32-39, Abb. S3 und S4). Bei Betrachtung der Perzentilen mit auf die KOF indizierten Volumina ergibt sich eine stetige Zunahme der Werte mit Plateauphasen, welche ca. im Alter von fünf bis sieben Jahren (v.a. TomTec) und erneut im Alter von acht bis elf Jahren erreicht werden. Auffällig erscheint der Abfall der Werte im Alter ab ca. 18 Jahren bei den weiblichen Perzentilen (vgl. Originalpublikation, S. 24, Abb. 2, EDV/BSA und SV/BSA). Beim SV, als berechnetem Parameter, scheinen die Abweichungen im Kurvenverlauf am deutlichsten hervorzutreten.

Zum anderen fand als Ergebnis des Methodenvergleichs eine Gegenüberstellung der zwei meist genutzten 3D-Programme für die Auswertung des linken Ventrikels bei Kindern statt. Hier ergaben sich zunächst eine sehr gute Intra- und Interobserver Variabilität mit kleinem Bias und moderaten Übereinstimmungsgrenzen (LOA) (Intraobserver Variabilität für QLab und TomTec<sub>30</sub>: Bias  $\leq 2,1$  %; Interobserver Variabilität für QLab und TomTec<sub>30</sub>: Bias  $< 5$  %), welche auf eine gute Reproduzierbarkeit und Bewerterunabhängigkeit der Messergebnisse schließen lassen. Die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten zwischen 0,91 und 0,99 weisen ebenfalls auf eine gute Interrater-Reliabilität hin.

Bei der Gegenüberstellung von QLab und TomTec stellte sich heraus, dass die Wahl der Software oder auch nur verschiedener Programmeinstellungen (TomTec<sub>30</sub> und TomTec<sub>75</sub>) einen signifikanten Einfluss auf die Messergebnisse zu haben scheint. Trotz moderatem Bias (ESV: 0,8 %; EDV: 2,2 %; SV: 4,2 %) ergaben sich für den Vergleich zwischen QLab und TomTec<sub>30</sub> weite LOA zwischen 11 % und 47 %. Im Besonderen bei sehr jungen Kindern mit sehr kleinen Herzvolumina wichen die Ergebnisse zum Teil um über 50 % voneinander ab (vgl. Originalpublikation, S. 40, Abb. S5). Auch durch die Veränderung der Konturfindungsintensität (CFA) ergaben sich für die Auswertung

identischer Datensätze mit TomTec unterschiedliche Ergebnisse. Die Anwendung von TomTec<sub>30</sub> mit einer geringeren automatischen Auswertung als TomTec<sub>75</sub> führte zu signifikant höheren ESV, EDV und SV.

Zur Verdeutlichung des Einflusses unterschiedlicher Untersucher und unterschiedlicher Programme und Programmeinstellungen wurden Bias und Übereinstimmungsgrenzen für die Ergebnisse mit verschiedenen Auswertungsprogrammen denen der Intra- und Interobserver Variabilitäten in Abbildung 4 (vgl. Originalpublikation, S. 28) graphisch gegenübergestellt. Deutlich wird, dass bei guter Reproduzierbarkeit vor allem die Wahl der Software oder verschiedener Einstellungen einen Einfluss auf das Messergebnis zu haben scheinen. Um den Einfluss geringerer Bildqualität auf die Messergebnisse zu bestimmen, erfolgte abschließend ein Vergleich der Auswertungen mit QLab und TomTec<sub>30</sub> für ausschließlich qualitativ gute Datensätze (n=104). Hier zeigte sich ein geringeres Bias für das endsystolische Volumen sowie geringere LOA, während weiterhin ein signifikanter Unterschied für EDV, SV und EF bestand.

#### 1.4 Diskussion

Für die Erstdiagnose, Verlaufskontrolle (prä- und postoperativ) und Risikostratifizierung von Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen werden die zuverlässige und reproduzierbare Erfassung von LV Größe und Funktion sowie vergleichbare Referenzwerte benötigt, um morphologische oder funktionelle Veränderungen rechtzeitig nachzuweisen und eine ggf. indizierte weiterführende Diagnostik und Therapie einzuleiten (Buck et al., 2009). In der beschriebenen Studie konnten wir zeigen, dass die zwei gängigsten Programme zur Auswertung des kindlichen linken Ventrikels jeweils reproduzierbare und genaue Ergebnisse liefern, im Methodenvergleich jedoch nur eine moderate Korrelation der Ergebnisse von QLab und TomTec<sub>30</sub> bestand, sodass eine austauschbare Verwendung der beiden Programme nicht ratsam scheint. Trotz geringer durchschnittlicher Differenzen der Messwerte (Bias), besteht eine beachtliche Streuung der Differenzen der einzelnen Messwertepaare (LOA), die sich vor allem bei der Betrachtung sehr junger Probanden mit sehr kleinen LV Volumina ergibt, wo eine Abweichung von beispielweise 5 ml, bereits einen prozentualen Unterschied von 50 % bedeuten kann. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen auch eine Studie von Hascoet et al. (2010) auf der Grundlage der Auswertung 40 gesunder Probanden und Zhong et al.

(2015) nach Auswertung der Volumina von 32 Kindern mit einem singulären Ventrikel, wobei sich hier ein deutlich größeres Bias zeigte. Bei der Untersuchung von Gründen für die unterschiedlichen Ergebnisse für dieselben Datensätze kann zunächst der Einfluss des Bewerter auf die Auswertung genannt werden. In Übereinstimmung mit vorausgegangenen Studien (Hascoet et al., 2010; Laser et al., 2010) bestätigten sich jedoch, nach vorausgegangener Schulung der Bewerter, gute Intra- und Interobserver Variabilitäten, sodass von einer Hauptursache im Unterschied der automatischen Konturfindungsalgorithmen ausgegangen werden muss. Hierfür spricht ebenso, dass mit TomTec<sub>30</sub> ausgewertete Daten - trotz stärkerer Abhängigkeit von Bewerter und Bildqualität - besser mit Ergebnissen der MRT übereinstimmen, als mit höherer automatischer Konturfindung ausgewerteten Daten (vgl. Originalpublikation, S. 28, Tbl. 4). Einen weiteren Einfluss auf die Messergebnisse hat, wie in einer Studie für erwachsene Probanden bereits gezeigt (Miller et al., 2012), die Bildqualität. Um einer klinischen Routinesituation möglichst nahe zu kommen, wurden nach Ausschluss inkompletter Abbildungen des linken Ventrikels und stark beeinträchtigender Artefakte, möglichst viele Datensätze ausgewertet, was starke Abweichungen der Messergebnisse in individuellen Fällen erklären könnte. Jedoch zeigte sich auch, dass selbst bei Ausschluss geringerer Qualitäten zwar keine extremen Ausreißer, jedoch weiterhin hohe LOA auftreten, sodass die Bildqualität allein nicht ausschlaggebendes Kriterium zu sein scheint (vgl. Originalpublikation, S. 40, Abb. S5). Als weiteren Grund für die unterschiedlichen Messergebnisse sehen wir die Schwierigkeiten, die bei der Untersuchung sehr kleiner Kinder auftreten, geringere räumliche und zeitliche Auflösung erschweren die korrekte Bestimmung der Enddiastole und Endsystole. In diesem Zusammenhang sehen wir auch die besseren Ergebnisse bei vergleichbaren Studien an älteren Patienten (Hascoet et al., 2010) und Erwachsenen (Soliman et al., 2007).

Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse wurden programmspezifische Normwertperzentilen erstellt, die in Zukunft eine wichtige Rolle in Verlaufsuntersuchungen von Kindern mit z.B. Kardiomyopathien oder Linksherzbelastung spielen könnten. In Anbetracht festgestellter geschlechtsspezifischer Unterschiede (de Simone et al., 1995; Sarikouch et al., 2010), vor dem Hintergrund eines allometrischen Herzwachstums (Dewey et al., 2008; Scholz et al., 1988) wurden getrennte Perzentilenkurven für Mädchen und Jungs erstellt und die LV Volumina auf die KOF indiziert. Bei Betrachtung der

vorliegenden Perzentilenkurven fällt der teilweise „wellenförmige“ Kurvenverlauf auf; die Kurven beschreiben, ebenfalls mit der MRT festgestellte (Sarikouch et al., 2010), „Plateaus“ im Alter von ca. acht bis elf Jahren, vor Eintritt in die Pubertät. Trotz einer bereits großen Anzahl an Probanden wird hier die starke Orientierung der Kurven am Patientenkollektiv deutlich. Um den Verlauf des Herzwachstums in verschiedene Phasen des Körperwachstums nicht zu verfälschen, wurde in der beschriebenen Studie bewusst eine zu starke „Glättung“ der Kurven vermieden. So erklären wir auch den zum Teil bestehenden „Abfall“ im Kurvenverlauf bei ca. 18 Jahren, vor allem bei den Kurven für Mädchen, wo uns weniger Datensätze für die höheren Altersgruppen zur Verfügung standen (vgl. Originalpublikation, S. 24-25, Abb. 2 und 3). Die Erstellung von Perzentilen beruht auf statistischen Annahmen und vor der klinischen Anwendung der Perzentilen für kindliche Herzvolumina scheinen weitere Studien zur Validierung und Studien unter Einbezug von Kindern mit angeborenen oder erworbenen Herzerkrankungen vonnöten zu sein.

Um die Übereinstimmung der mit RT3DE gemessenen LV Volumina mit dem aktuellen Goldstandard der Kardio-MRT zu überprüfen, erfolgte ein Vergleich mit von 22 Probanden gewonnenen MRT-Datensätzen. Aufgrund seiner guten räumlichen Auflösung und Gewebekontrastierung, erlaubt die MRT eine präzise Beurteilung der Morphologie des Herzens und dient daher als ideale Bildgebungsmodalität zur Beurteilung von Kardiomyopathien und angeborenen Fehlbildungen des Herzens, womit es sich als Goldstandard für die Quantifizierung LV Volumina und Funktion qualifiziert. Limitierter Zugang, bei Kindern häufig erforderliche Sedierung und Kostenintensität machen jedoch die Echokardiographie zur Methode der Wahl, zumal es auch für die MRT Untersuchung des linken Ventrikels bisher kaum Referenzwerte, beruhend auf einer hohen Anzahl pädiatrischer Patienten, gibt. Wie in vielen bisherigen Studien (Dorosz et al., 2012; Friedberg et al., 2010; Riehle et al., 2008; Simpson et al., 2017; Soliman et al., 2008; Soliman et al., 2007) konnten wir ebenfalls eine Übereinstimmung der mit TomTec und QLab erhobenen Daten mit der MRT, jedoch auch die quantitative Unterschätzung der Volumina durch die RT3DE feststellen (Lopez et al., 2010). Während die Ergebnisse mancher früheren Studien mit ausgewähltem, gesundem Patientenkollektiv und ausschließlich guter Bildqualität nahelegten, dass die RT3DE fast genauso exakte und reproduzierbare Ergebnisse wie die MRT liefert (Jenkins et al., 2004; Nikitin et al., 2006;

Sugeng et al., 2006), zeigten Miller et al. in einer Studie aus dem Jahr 2012 anhand eines unselektierten Patientenkollektivs und Mor-Avi et al. (2008) in einer multizentrischen Studie deutlich größere und nicht konstante Abweichungen zwischen den Methoden auf und machten auf den Einfluss der 3D-Bildqualität, des Untersuchers und die Unterschiede der Modalitäten aufmerksam. Wie in unserer Arbeit geschehen, müssen diese Erkenntnisse in der Auswertung und Interpretation der 3D-Datensätze, wie sie unter normalen klinischen Bedingungen stattfinden wird, unbedingt miteinbezogen werden (beispielsweise die genaue Identifikation des Endokards unter Miteinbezug von ventrikulären Trabekeln). Ob die Ergebnisse der RT3DE durch weitere technische Fortschritte denen der Kardio-MRT einmal gleichzusetzen sein werden, bleibt zu untersuchen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die dreidimensionale Echtzeit-Echokardiographie die Möglichkeit reproduzierbarer und zuverlässiger Erfassung linksventrikulärer Volumina und Funktion bei Kindern bietet, jedoch abhängig vom genutzten Auswertungsalgorithmus sowie unterschiedlicher Software-Einstellungen ist. Die Ergebnisse sollten dementsprechend interpretiert und Programme nicht austauschbar verwendet werden. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse wurden in der beschriebenen Studie spezifische Normwert- Perzentilen für QLab und TomTec erstellt, die sowohl für longitudinale Verlaufsuntersuchungen als auch in Querschnittsuntersuchungen in Praxis und Forschung genutzt werden können.

### 1.5 Zusammenfassung

Die dreidimensionale Echtzeit-Echokardiographie ist eine vielversprechende, nicht-invasive Methode zur Bestimmung linksventrikulärer Volumina und Funktion, wurde bisher jedoch in der Kinderheilkunde nicht routinemäßig angewandt, da unter anderem Referenzwerte für die pädiatrische Population fehlten. Ziel der hier vorgestellten Studie war es zum einen, den Einfluss verschiedener Auswertungsprogramme und deren Einstellungen auf die Herzvolumina zu bestimmen sowie zum anderen, daraus abgeleitet, spezifische Normwerte für linksventrikuläre Volumina zu erstellen.

In einer prospektiv angelegten, multizentrischen Studie wurden bei 497 Kindern im Alter von 0 bis 219 Monaten 3D-Echtzeit-Echokardiographische Untersuchungen des linken

Ventrikels durchgeführt und die Daten mit zwei gängigen Programmen ausgewertet (QLab 9.0 Philips und TomTec 4DLV2.7). Die Auswertung mit dem Programm vom Anbieter TomTec erfolgte anhand zweier unterschiedlicher Einstellungen, mit jeweils stärkerer oder geringerer automatischer Konturfundungsintensität. Die Erstellung der Normwertperzentilen erfolgte mit Hilfe der LMS Methode von Cole. Für 22 Probanden wurde ein Vergleich mit der MRT angestellt.

Eine Volumenanalyse mit beiden Programmen war für 370 der 497 Probanden (74,4 %) möglich. Die Intra- und Interobserver Variabilitäten zeigten eine gute Wiederholbarkeit. Für den Methodenvergleich zeigten sich deutliche Unterschiede sowohl zwischen unterschiedlichen Auswertungsprogrammen als auch für Einstellungen in der Software selbst. Besonders für kleine Ventrikelvolumina konnte in individuellen Fällen eine starke Abweichung der Ergebnisse beobachtet werden. Die geschlechtsspezifische Perzentilenerstellung erfolgte daher jeweils für die einzelnen Programme.

Die dreidimensionale Echtzeit-Echokardiographie bietet die Möglichkeit reproduzierbarer Volumenerfassung des linksventrikulären Volumens bei Kindern, ist jedoch abhängig von der gewählten Auswertungsmethode, sodass programmspezifische Perzentilen für die Bewertung der Messwerte notwendig sind.

#### 1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Buck T, Breithardt O, Faber L, Fehske W, A. Flachskampf F, Franke A, Hagendorff A, Hoffmann R, Kruck I, Kücherer H, Menzel T, Pethig K, Tiemann K, Voigt J-U, Weidemann F, Nixdorff U. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. Clin Res Cardiol Suppl 2009; 1: 3-51

Cantinotti M, Scalese M, Molinaro S, Murzi B, Passino C. Limitations of current echocardiographic nomograms for left ventricular, valvular, and arterial dimensions in children: a critical review. J Am Soc Echocardiogr 2012; 2: 142-152

de Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Meyer RA. Gender differences in left ventricular growth. Hypertension 1995; 6 Pt 1: 979-983

Dewey FE, Rosenthal D, Murphy DJ, Jr., Froelicher VF, Ashley EA. Does size matter? Clinical applications of scaling cardiac size and function for body size. Circulation 2008; 117: 2279-2287

Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 20: 1799-1808

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; 6: 735-742

Gutierrez-Chico JL, Zamorano JL, Perez de Isla L, Orejas M, Almeria C, Rodrigo JL, Ferreiros J, Serra V, Macaya C. Comparison of left ventricular volumes and ejection fractions measured by three-dimensional echocardiography versus by two-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance in patients with various cardiomyopathies. *Am J Cardiol* 2005; 6: 809-813

Hascoet S, Brierre G, Caudron G, Cardin C, Bongard V, Acar P. Assessment of left ventricular volumes and function by real time three-dimensional echocardiography in a pediatric population: a TomTec versus QLAB comparison. *Echocardiography* 2010; 10: 1263-1273

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. *J Ultrasound Med* 2011; 7: 899-908

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. [Zeitliche Präzision der Echtzeit-3D-Echokardiografie in Neonatologie und Pädiatrie – Validierung an kleinen dynamischen Phantomen]. *Ultraschall in Med* 2013; 06: 580-589

Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L, Marwick TH. Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2004; 4: 878-886

Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 1: 1-39



Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, Franke A, Hung J, de Isla LP, 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, Ten Cate FJ, Vannan MA, Zamorano JL, Zoghbi WA, American Society of E, European Association of E. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 1: 3-46

Laser KT, Bunge M, Hauffe P, Argueta JR, Kelter-Klopping A, Barth P, Sarikouch S, Burchert W, Kececioglu D, Korperich H. Left ventricular volumetry in healthy children and adolescents: comparison of two different real-time three-dimensional matrix transducers with cardiovascular magnetic resonance. *Eur J Echocardiogr* 2010; 2: 138-148

Laser KT, Herberg U, Hofbeck M, Dähnert I, Vogt M, Krogmann O, Nekarda T, Schirmer KR, Kececioglu D. Qualitätsstandards für die Echokardiographie bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenen und erworbenen Herzfehlern. *Kardiologie* 2014: 231-243

Leung KY, Bosch JG. Automated border detection in three-dimensional echocardiography: principles and promises. *Eur J Echocardiogr* 2010; 2: 97-108

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. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 5: 465-495

Lu X, Xie M, Tomberlin D, Klas B, Nadvoretzkiy V, Ayres N, Towbin J, Ge S. How accurately, reproducibly, and efficiently can we measure left ventricular indices using M-mode, 2-dimensional, and 3-dimensional echocardiography in children? *Am Heart J* 2008; 5: 946-953

Miller CA, Pearce K, Jordan P, Argyle R, Clark D, Stout M, Ray SG, Schmitt M. Comparison of real-time three-dimensional echocardiography with cardiovascular magnetic resonance for left ventricular volumetric assessment in unselected patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 2: 187-195

Mor-Avi V, Sugeng L, Lang RM. Real-time 3-dimensional echocardiography: an integral component of the routine echocardiographic examination in adult patients? *Circulation* 2009; 2: 314-329

Nikitin NP, Constantin C, Loh PH, Ghosh J, Lukaschuk EI, Bennett A, Hurren S, Alamgir F, Clark AL, Cleland JG. New generation 3-dimensional echocardiography for left

ventricular volumetric and functional measurements: comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur J Echocardiogr* 2006; 5: 365-372

Riehle TJ, Mahle WT, Parks WJ, Sallee D, Fyfe DA. Real-time three-dimensional echocardiographic acquisition and quantification of left ventricular indices in children and young adults with congenital heart disease: comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 1: 78-83

Sarikouch S, Peters B, Gutberlet M, Leismann B, Kelter-Kloeping A, Koerperich H, Kuehne T, Beerbaum P. Sex-specific pediatric percentiles for ventricular size and mass as reference values for cardiac MRI: assessment by steady-state free-precession and phase-contrast MRI flow. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 1: 65-76

Scholz DG, Kitzman DW, Hagen PT, Ilstrup DM, Edwards WD. Age-related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life. Part I (Growth): A quantitative anatomic study of 200 specimens from subjects from birth to 19 years old. *Mayo Clinic proceedings* 1988; 2: 126-136

Schwartz ML, Gauvreau K, Geva T. Predictors of outcome of biventricular repair in infants with multiple left heart obstructive lesions. *Circulation* 2001; 6: 682-687

Simpson J, Lopez L, Acar P, Friedberg MK, Khoo NS, Ko HH, Marek J, Marx G, McGhie JS, 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 1: 1-27

Soliman OI, Kirschbaum SW, van Dalen BM, van der Zwaan HB, Mahdavian Delavary B, Vletter WB, van Geuns RJ, Ten Cate FJ, Geleijnse ML. Accuracy and reproducibility of quantitation of left ventricular function by real-time three-dimensional echocardiography versus cardiac magnetic resonance. *Am J Cardiol* 2008; 6: 778-783

Soliman OI, Krenning BJ, Geleijnse ML, Nemes A, van Geuns RJ, Baks T, Anwar AM, Galema TW, Vletter WB, ten Cate FJ. A comparison between QLAB and TomTec full volume reconstruction for real time three-dimensional echocardiographic quantification of left ventricular volumes. *Echocardiography* 2007; 9: 967-974

Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L, Niel J, Ebner C, Steringer-Mascherbauer R, Schmidt F, Galuschky C, Schummers G, Lang RM, Nesser HJ. Quantitative assessment of left ventricular size and function: side-by-side comparison of real-time three-dimensional echocardiography and computed tomography with magnetic resonance reference. *Circulation* 2006; 7: 654-661

Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2013; 1: 77-84

Ylanen K, Eerola A, Vettenranta K, Poutanen T. Three-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging in the screening of long-term survivors of childhood cancer after cardiotoxic therapy. *The American journal of cardiology* 2014; 11: 1886-1892

Zhong SW, Zhang YQ, Chen LJ, Wang SS, Li WH. Evaluation of Left Ventricular Volumes and Function by Real Time Three-Dimensional Echocardiography in Children with Functional Single Left Ventricle: A Comparison between QLAB and TomTec. *Echocardiography* 2015; 10: 1554-1563

# Real-Time Three-Dimensional Echocardiography of the Left Ventricle—Pediatric Percentiles and Head-to-Head Comparison of Different Contour-Finding Algorithms: A Multicenter Study



Kristina Krell, Kai Thorsten Laser, MD, Robert Dalla-Pozza, MD, Christian Winkler, Ursula Hildebrandt, MD, Deniz Kececioglu, MD, Johannes Breuer, MD, and Ulrike Herberg, MD,  
*Bonn, Bad Oeynhausen, and Munich, Germany*

**Background:** Real-time three-dimensional echocardiography (RT3DE) is a promising method for accurate assessment of left ventricular (LV) volumes and function, however, pediatric reference values are scarce. The aim of the study was to establish pediatric percentiles in a large population and to compare the inherent influence of different evaluation software on the resulting measurements.

**Methods:** In a multicenter prospective-design study, 497 healthy children (ages 1 day to 219 months) underwent RT3DE imaging of the LV (ie33, Philips, Andover, MA). Volume analysis was performed using QLab 9.0 (Philips) and TomTec 4DLV2.7 (vendor-independent; testing high (TomTec<sub>75</sub>) and low (TomTec<sub>30</sub>) contour-finding activity). Reference percentiles were computed using Cole's LMS method. In 22 subjects, cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) was used as the reference.

**Results:** A total of 370/497 (74.4%) of the subjects provided adequate data sets. LV volumes had a significant association with age, body size, and gender; therefore, sex-specific percentiles were indexed to body surface area. Intra- and interobserver variability for both workstations was good (relative bias  $\pm$  SD for end-diastolic volume [EDV] in %: intraobserver: QLab =  $-0.8 \pm 2.4$ ; TomTec<sub>30</sub> =  $-0.7 \pm 7.2$ ; TomTec<sub>75</sub> =  $-1.9 \pm 6.7$ ; interobserver: QLab =  $2.4 \pm 7.5$ ; TomTec<sub>30</sub> =  $1.2 \pm 5.1$ ; TomTec<sub>75</sub> =  $1.3 \pm 4.5$ ). Intervendor agreement between QLab and TomTec<sub>30</sub> showed larger bias and wider limits of agreement (bias: QLab vs TomTec<sub>30</sub>: end-systolic volume [ESV] =  $0.8\% \pm 23.6\%$ ; EDV =  $-2.2\% \pm 17.0\%$ ) with notable individual differences in small children. QLab and TomTec underestimated CMR values, with the highest agreement between CMR and QLab.

**Conclusions:** RT3DE allows reproducible noninvasive assessment of LV volumes and function. However, intertechnique variability is relevant. Therefore, our software-specific percentiles, based on a large pediatric population, serve as a reference for both commonly used quantification programs. (J Am Soc Echocardiogr 2018;31:702-11.)

**Keywords:** 3D echocardiography, Nomogram, Pediatric, Children, Left heart, Volumetry

From the Department of Pediatric Cardiology, Children's Hospital, University of Bonn (K.K., C.W., U.H., J.B., U.H.), Bonn; Department of Congenital Heart Defects, Heart and Diabetes Center, North Rhine Westphalia Ruhr University Bochum (K.T.L., D.K.), Bad Oeynhausen; and Department of Pediatric Cardiology and Pediatric Intensive Care, Ludwig Maximilians University, Medical Hospital of the University of Munich (R.D.-P.), Munich, Germany.

K.K. and K.T.L. contributed equally to this work.

This study was part of the project, "Validation and Standardization of Real-Time-3D Echocardiography for the Functional Analysis of Pediatric Cardiac Valves," sponsored by the Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren (Project No. W-BN/M/BAD-009/2009).

Conflicts of Interest: None.

Reprint requests: Ulrike Herberg, MD, PhD, Department of Pediatric Cardiology, University of Bonn, Adenauerallee 119, 53113 Bonn, Germany (E-mail: [ulrike.herberg@ukb.uni-bonn.de](mailto:ulrike.herberg@ukb.uni-bonn.de)).

0894-7317

Copyright 2018 by the American Society of Echocardiography. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.01.018>

Abbreviations
<b>3D</b> = Three-dimensional
<b>BSA</b> = Body surface area
<b>CFA</b> = Contour-finding activity
<b>CMR</b> = Cardiovascular magnetic resonance imaging
<b>EDV</b> = End-diastolic volume
<b>EF</b> = Ejection fraction
<b>ESV</b> = End-systolic volume
<b>LOA</b> = Limits of agreement
<b>LV</b> = Left ventricular
<b>RT3DE</b> = Real-time three-dimensional echocardiography
<b>SV</b> = Stroke volume
<b>TomTec<sub>30</sub></b> = TomTec with low contour-finding activity
<b>TomTec<sub>75</sub></b> = TomTec with high contour-finding activity

Echocardiographic assessment of left ventricular (LV) size and function is one of the most important tools in pediatric cardiology: it is essential for diagnosis, prognosis, and management in various congenital as well as acquired heart diseases.<sup>1-4</sup> Accurate and reproducible LV volume measurements and assessment of the ejection fraction (EF) in particular play an essential role in daily echocardiographic examination and decision making.<sup>5,6</sup>

Real-time three-dimensional echocardiography (RT3DE) with matrix transducer technology has become widely available for the assessment of cardiac anatomy and function and has been proven to be superior to conventional two-dimensional methods with regard to accuracy and reproducibility of LV volume calculations.<sup>2,7-11</sup> Further improvement

of matrix technology with transducers of small aperture and improved near-field resolution by X7-2 and X5-1 transducers (Philips, Andover, MA) have led to the increased application of 3DRT3DE in children. However, although there is widespread clinical need for the calculation of 3D-related volumes, pediatric reference values derived from a large normal population are currently lacking.

For 3D volume calculation, several clinical software programs with a variety of postprocessing options and different benefits have been developed.<sup>12</sup> Currently, the most commonly used software programs for 3D quantification of the pediatric left ventricle are the vendor-independent software TomTec (TomTec, Unterschleissheim, Germany) and the vendor-specific QLab (Philips, Andover, MA), which can only be used for 3D volume data sets obtained by Philips ultrasound scanners. Both apply semiautomatic endocardial border-tracking algorithms and offer the opportunity to calculate values quickly, reproducibly, and in a practical workflow. Up until now, data regarding the intervender agreement and consistency between the two software types have been limited to a small number of healthy children, as well as children with a single ventricle.<sup>13,14</sup>

The primary aim of our study is to provide reference values for LV indices in a large cohort of healthy children. In order to investigate whether a set of universal reference values could be applicable for both quantification software algorithms, intervender agreement and the influence of different contour-finding adjustments were assessed for QLab as well as TomTec.

## METHODS

### Study Design and Data

In a prospective multicenter design, 497 children and adolescents from birth to 18 years of age were enrolled to undergo RT3DE of the left ventricle between April 2011 and November 2013. Normal cardiac anatomy and function as well as sinus rhythm were a precon-

dition and confirmed by physical examination and echocardiography, according to standard recommendations.<sup>1</sup> The study was approved by the local ethics institutional review committee (Registration No. 226/06) and representative boards of all participating centers and conformed to the principles of the Declaration of Helsinki as well as German law. Written consent was given by the legal guardian or in person by young adults. Examinations were performed at three different centers by five different operators with five different sonographic units from the same manufacturer (iE33, Philips, using the transducers X7-2,  $n = 285$ ; X5-1,  $n = 6$ ; and X3-1,  $n = 6$ ). Prior to the start of the study, standardization of the acquisition procedure including presets and operator training took place. Insights regarding the use of real-time 3D matrix transducers<sup>15</sup> and restrictions in spatiotemporal accuracy of RT3DE in pediatrics<sup>16</sup> were incorporated into the acquisition procedures. Measurement accuracy of the ultrasound scanners was validated using calibrated, static, tissue-mimicking phantoms<sup>17</sup> as well as moving phantoms.<sup>16</sup> In the core lab in Bonn, all data were reviewed and quantified. Results were compared to the gold standard, cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR), performed on volunteers (22 cases: 20 children, mean age 12.3 years, and two adults, ages 22 years and 43 years). Due to ethical reasons, CMR on young healthy children requiring sedation was not performed.

### Real-Time Three-Dimensional Echocardiography

**Image Acquisition.** Image acquisition was implemented from an apical window based on standard recommendations.<sup>18</sup> A full-volume scan was acquired from four to seven R-wave triggered sub-volumes during end-expiratory breath holding when necessary. Blinded 3D data sets were stored in a DICOM format on a DVD and sent to the core lab. In the core lab, the quality of the 3D data was rated, and any data sets containing artefacts due to movement, arrhythmia, or incomplete depiction of the left ventricle were excluded. Only those data sets that could be interpreted sufficiently, with complete delineation of the left ventricle and without disturbing artefacts, were processed and transferred to two different offline workstations (Figure 1A, 1B).

**Data Analysis with QLab 9.0.** Three-dimensional data sets of the LV were analyzed using offline QLab Version 9.0 (3DQ Advanced software, Philips). After initially adjusting a proper four-chamber view, the end-diastolic frame, presented by the one with maximum LV volume, was first determined. Ventricular trabeculae and papillary muscles were included in the LV cavity. Next the end-systolic frame showing the smallest volume, respectively the frame before mitral valve opening, was selected. After subsequently setting five points, at the apex, septal, lateral, anterior, and mitral annulus (Figure 1C), the cardiac cycle as well as minimal end-systolic volume (ESV), maximal end-diastolic volume (EDV), EF, and stroke volume (SV) were semiautomatically computed and the LV cavity was displayed as a 3D model. If delineation of the LV endocardial borders was unsatisfactory (Figure 1D), the operator manually adjusted the initial endocardial contour at the apex, septum, and mitral valve and repeated the automatic tracking throughout the cardiac cycle. Data analysis was performed by two raters who were blinded to results derived from TomTec (K.K. and U.H.).

**Data Analysis with TomTec.** TomTec 4DLV analysis software 2.7 (Image-Arena version 4.1; Build 4.1.1.30, TomTec, Unterschleissheim, Germany) was used to perform offline LV data analysis. All operators followed a standardized protocol for analysis of the data after interinstitutional operator training based on previous findings.<sup>15,19</sup> The data sets were adjusted in order to acquire maximal long-axis dimension.

**HIGHLIGHTS**

- Pediatric reference percentiles for 3D-RTE of the left ventricle are provided.
- Reference values are gender-specific and correlate with BSA, weight, and height.
- LV 3D volumes are dependent on the software algorithm used for 3D data analysis.

Using the four- and two-chamber views as well as the apical long-axis view, the end-systolic and end-diastolic delineations were traced manually. Ventricular trabeculae and papillary muscles were included in the LV cavity. EDV, ESV, and EF were calculated semiautomatically. Manual adjustments were made to the initial endocardial contour if the delineation of the LV endocardial borders was inadequate. Without changing previously performed manual tracing, the sensitivity of the contour-finding algorithm, to separate endocardial border from noise, was set for 30 (TomTec<sub>30</sub>), respectively 75 (TomTec<sub>75</sub>), intensity units (Figure 1E, 1F). The contour-finding activity (CFA) defines the intensity of the automatic differentiation between endocardial border and noise by the software. If low values are used, the automatic contour-finding process is decreased. TomTec<sub>75</sub> with high contour-finding activity relies heavily on automatic geometric assumptions, whereas TomTec<sub>30</sub> with low CFA prioritizes manual tracing.<sup>15</sup> TomTec<sub>30</sub> was chosen for all 370 cases. During the study, we performed an interim analysis of CMR and 3DRTE data. The findings confirmed those of an earlier study on 49 subjects with and without congenital heart disease, which showed only moderate correlation of TomTec<sub>75</sub> with CMR.<sup>15</sup> Subsequently, the number of cases calculated with TomTec<sub>75</sub> was limited to 252 cases. Three independent raters (not involved in QLab data quantification and blinded to the results from QLab) performed the data analysis (U.B., N.R., A.H.).

**CMR Imaging Acquisition and Analysis.** Twenty-two healthy subjects underwent CMR with vector electrocardiography and respiratory motion gating, using a 3.0-T whole body magnetic resonance imaging system (Achieva 3.0T TX; Philips Medical Systems) equipped with parallel radiofrequency signal transmission technology to enhance image uniformity (maximum gradient performance, 80 mT/m; slew rate 200 T/m/sec). A 32-element phased-array receive-only surface coil was used for signal detection. A stack of 15-21 short-axis slices was obtained by applying a segmented, multislice, multiphase vector, electrocardiographically triggered, steady-state, free-precession gradient-echo sequence (repetition time 2.7 msec, echo time 1.35 msec, excitation angle 40°, slice thickness 5-6 mm, no slice gap, matrix size 160 × 240, field of view 384 mm, in plane resolution, 1.6 × 1.6 mm, 25 cardiac phases under short breath-holding periods of <12 seconds of duration). These slices were used to assess the LV and right ventricular volumes.

Offline analyses of CMR volume measurements and quantitative flow CMR data sets were performed on a workstation using the HDZ MR-Tools software package, as reported elsewhere.<sup>15,19</sup> LV volumes, including papillary muscles and trabecular structures (to ensure comparability with the echocardiographic analysis), were generated from the summation of the cavity areas multiplied by the slice thickness in an algorithm for semiautomatic vessel border detection without geometric models or assumptions.

**Statistical Analysis**

**Data Analysis with LMS.** The data set includes the EDV, ESV, SV, weight, height, and age for each subject. The body surface area (BSA) was calculated using the Haycock formula, according to American Society of Echocardiography recommendations<sup>1</sup>:  $BSA (m^2) = 0.024265 \times \text{height (cm)}^{0.3964} \times \text{weight (kg)}^{0.5378}$ . For the computation of reference curves, the LMS method by Cole and Green was applied in the software environment R in combination with the GAMLSS package for the computation.<sup>20-22</sup> The indexed EDV/BSA, ESV/BSA, and SV/BSA were selected as dependent variables, with age as an independent variable. Boys and girls were considered separately, and subjects were classified according to age group, using intervals of two months for children under 6 years and six months for children between the ages of 6 and 12. Children older than 12 years were classified into groups with intervals of one year. Statistical outliers detected in each group were removed from the data set for further calculations.

For the computation of reference curves, the function of GAMLSS fits a regression model to the data. For the LMS method, the regression model is based on the Box-Cox Cole and Green distribution with the parameters L (Box-Cox power), M (median), and S (coefficient of variation). While L represents the skewness of the distribution, S defines the variation for each age group. M is the median for each group, dividing it into two parts of equal amounts.

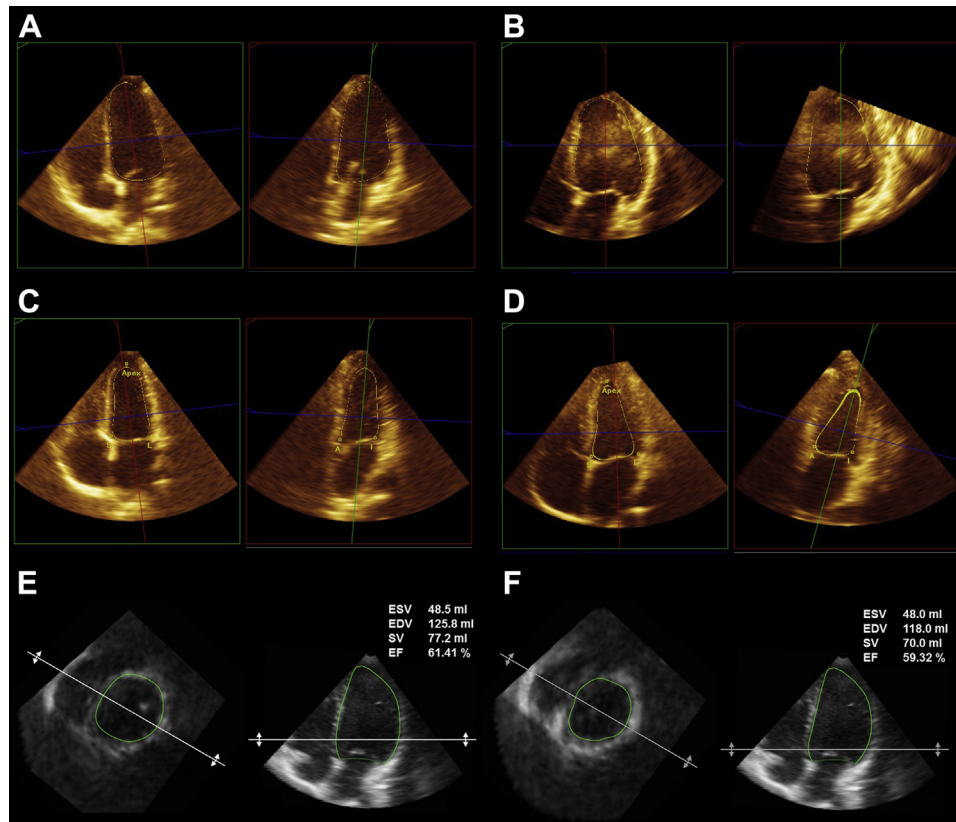
Penalized splines were used for L, M, and S in order to create smooth percentile curves. The smoothness of the penalized splines can be configured by their degree of freedom. The goodness of fit was assessed by the global deviance that indicates the deviation between model and data. We optimized our curves considering the smoothness (degree of freedom) and the goodness of fit (global deviance). Both features are in competition, and by optimizing, we made sure to find the optimal setting satisfying both an appropriate smoothness and a low global deviance.

**Comparison of LV Volumes by QLab, TomTec, and CMR.** For the assessment of agreement between QLab and TomTec as well as RT3DE and CMR, the Bland-Altman analysis was used, plotting the difference versus the average of the two methods, as well as the percentage difference (%) against the absolute mean. Statistical analyses were performed with Prism GraphPad Software (Version 6, GraphPad Software, CA) for all relevant data. Significance was tested using a Wilcoxon test, and *P* values ≤ .05 were considered statistically significant.

**Intra- and Interobserver Variability.** Intraobserver and interobserver variability was assessed in randomly selected subjects (QLab *n* = 36; TomTec<sub>30</sub> *n* = 33; TomTec<sub>75</sub> *n* = 21). All data sets were reanalyzed using raw data, starting with the definition of end diastole and end systole and tracing of the endocardial contours. For interobserver variability assessment, 3D data sets were processed independently by two raters, blinded to each other's measurements. For intraobserver variability, 6 months after the initial analysis, one of the evaluators blindly and randomly reprocessed the data sets. Agreement was expressed by the intraclass correlation coefficients (SPSS Version 22, SPSS, Chicago, IL) and Bland-Altman analysis (Prism GraphPad).

**RESULTS****Study Subject Characteristics**

Of 497 subjects enrolled, comparative analysis of LV volumes was feasible in 370 (194 male and 176 female; 74.4% feasibility). The



**Figure 1** Representative 3D data sets with excellent (A) and usable (B) image quality. Multiplanar review with a reformatted four-chamber view and corresponding two-chamber view. The yellow line depicts the automatically detected endocardial borders at end diastole using QLab. The 3D data set not requiring (C) and requiring (D) data correction at end systole using the QLab software analysis package. The 3D data set analyzed with TomTec using low (E, TomTec<sub>30</sub>) and high (F, TomTec<sub>75</sub>) sensitivity of contour finding.

subject characteristics are presented in Table 1, and age distribution is shown in Figure S1. The remaining subjects had to be excluded due to poor imaging quality or trigger artefacts ( $n = 116$ ), incomplete demographic data ( $n = 3$ ), or missing images ( $n = 8$ ).

### Percentiles

Reference values and percentiles for LV volumes generated by QLab and TomTec could be obtained from 370 healthy children. LV volumes correlated to sex, age, weight, height, and BSA. A nonlinear relationship between the LV volumes and age was noted, for example, in small children due to the altering growth process (selected scatterplots shown in Figure S2). For this reason, the LMS method based on penalized splines for the global range of the data was applied. The application of the LMS method resulted in smooth curves that were fitted to the data. Sex-specific percentiles for ventricular volumes indexed to BSA are shown in Figure 2 (QLab) and Figure 3 (TomTec<sub>30</sub>), respectively. Reference percentile curves for absolute ventricular volumes related to age, height, weight, and BSA are computed in the supplement (Figures S3 and S4). Systolic function, as calculated by EF, is consistent from birth to puberty; mean and SD were  $61.5\% \pm 5.1\%$  for QLab,  $62.7\% \pm 5.3\%$  for TomTec<sub>30</sub>, and  $62.0\% \pm 5.9\%$  for TomTec<sub>70</sub>.

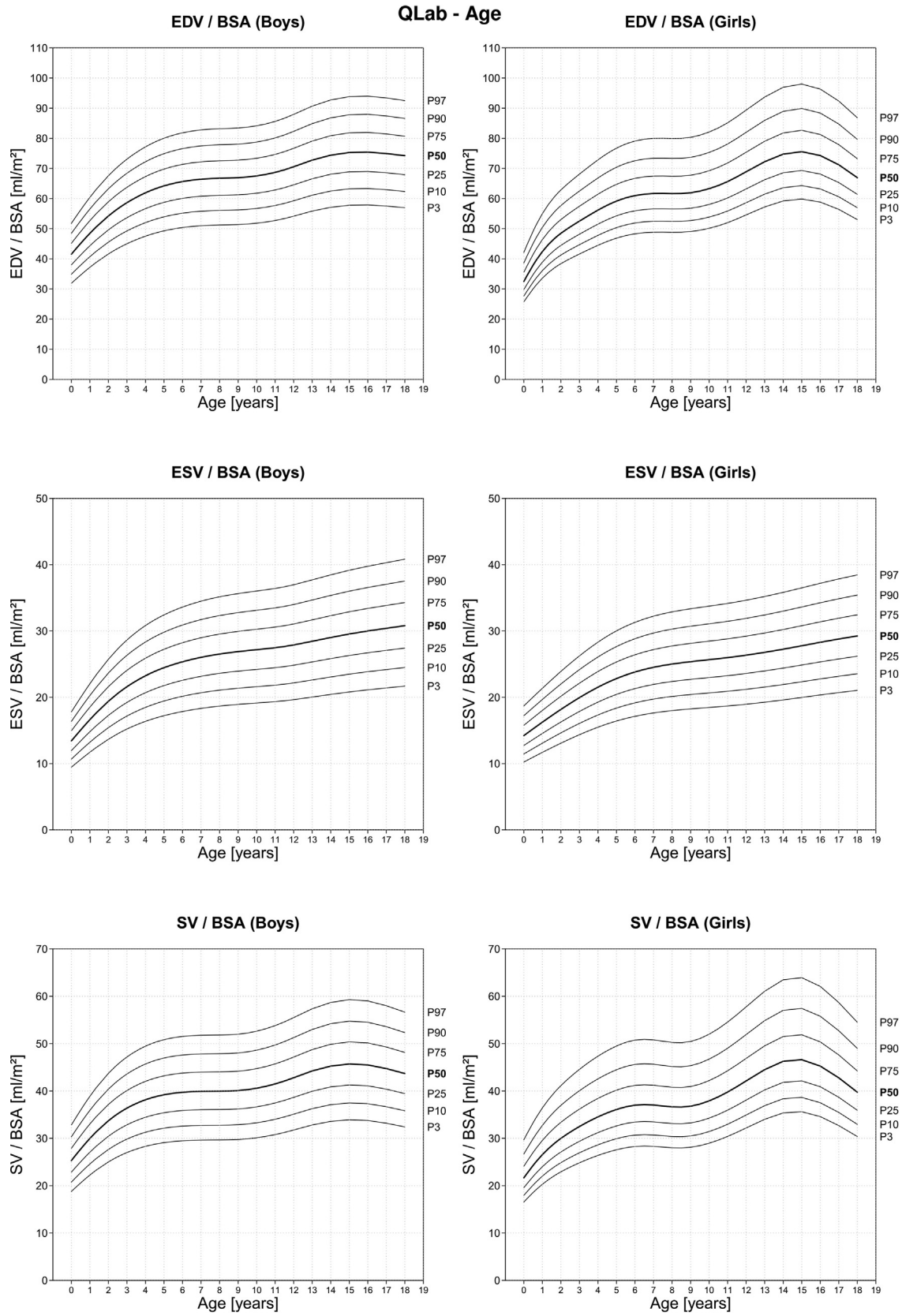
When indexing ventricular volumes to BSA, there is a steady rise with increasing age, reaching an initial plateau at the age of 5-7 years, using TomTec. A second plateau is found at the age of 8-11 years. SVs, as derived parameters, display the slope more prominently.

**Table 1** Subject characteristics and frame rate ( $N = 370$ )

Characteristic (176 females and 194 males)	Median	Range
Age (months)	91.5	0.03-219
Height (cm)	130	40-192
Weight (kg)	26.4	2.2-92.7
BSA (m <sup>2</sup> )	0.97	0.1-3.1
Heart rate (min <sup>-1</sup> )	86	43-182
3D volume rate/heart cycle	16	7-35

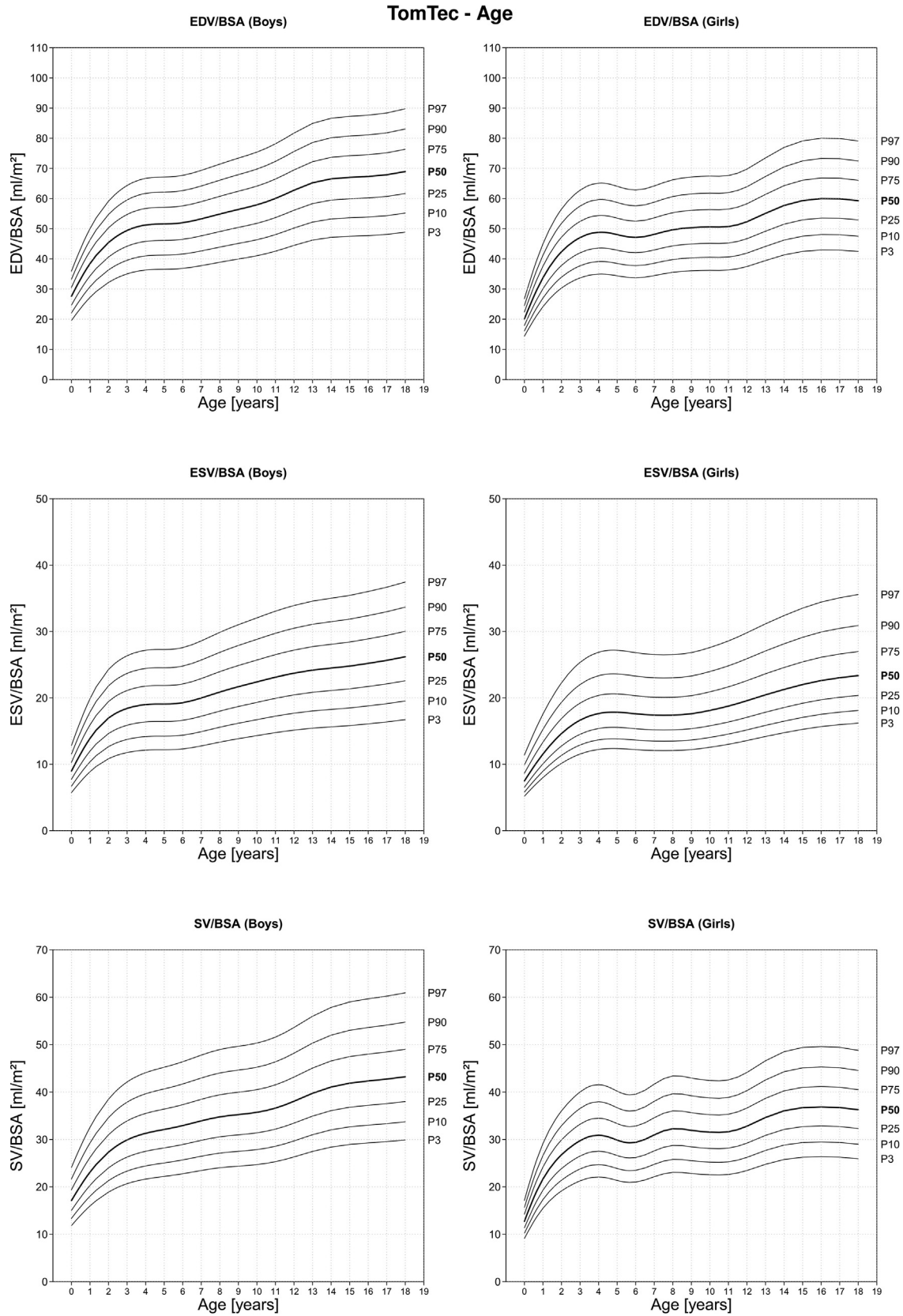
### Intra- and Interobserver Variability

Intra- and interobserver variability was assessed for all software modifications separately. Intraobserver variability showed good results for QLab and TomTec<sub>30</sub> with a small bias of less than 2.1% (0-1.1 mL) and moderate 95% limits of agreement (LOA) ranging between 4% and 21% (Tables 2 and S1). Of note, TomTec<sub>75</sub>—despite using high automatic adjustment—showed the highest intraobserver variability for ESV with 5.5%. Interobserver variability was slightly higher, resulting in an overall bias of less than 5% (0-2.3 mL) and comparable LOA. Intraclass correlation for EDV, ESV, and SV was excellent for both QLab and TomTec with correlation coefficients between 0.91 and 0.99 (Table S1).



**Figure 2** Gender-specific percentiles for QLab with EDV, ESV, and SV indexed to BSA in relation to age. P indicates the percentile value, e.g., P50 = 50th percentile value.





**Figure 3** Gender-specific percentiles for TomTec<sub>30</sub> with EDV, ESV, and SV indexed to BSA in relation to age. P indicates the percentile value, e.g., P50 = 50th percentile value.

**Table 2** Intraobserver and interobserver variability

	Intraobserver variability		Interobserver variability	
	Bias (%)	95% LOA (%)	Bias (%)	95% LOA (%)
<b>ESV</b>				
QLab	1.1	-9 to 11.1	-1.6	-24.0 to 21.0
TomTec <sub>30</sub>	-1.3	-20.5 to 17.9	1.8	-17.0 to 21.0
TomTec <sub>75</sub>	-5.5	-21.6 to 10.7	4.2	-16.3 to 24.8
<b>EDV</b>				
QLab	-0.8	-5.4 to 3.9	2.4	-12.0 to 17.0
TomTec <sub>30</sub>	-0.7	-14.8 to 13.4	1.2	-8.7 to 11.0
TomTec <sub>75</sub>	-1.9	-15.0 to 11.2	1.3	-7.5 to 10.1
<b>SV</b>				
QLab	-2.1	-10.9 to 6.7	4.8	-17.0 to 27.0
TomTec <sub>30</sub>	0.0	-17.4 to 17.4	0.8	-12.0 to 14.0
TomTec <sub>75</sub>	-0.1	-14.2 to 14.0	0.4	-13.0 to 13.8

### Comparison of Different Software Algorithms

**TomTec<sub>30</sub> and TomTec<sub>75</sub>.** Analysis of identical 3D data sets with the same software but different settings had a significant impact. Use of TomTec<sub>75</sub> instead of TomTec<sub>30</sub> with lower automatic adjustments resulted in significantly smaller EDV, ESV, and SV ( $P < .001$ ; relative values Table 3, left column, absolute values Table S2). For measurement of EF, there was no bias between the modalities, and a significant difference could not be determined (Table S2).

**QLab and TomTec<sub>30</sub>.** Agreement between QLab and TomTec<sub>30</sub> was assessed in all 370 cases (Tables 3 and S2). Bland-Altman analysis showed bias ranging from 0.8% (ESV) to 4.2% (SV), with larger values for ESV and smaller values for EDV using QLab. A significant difference ( $P < .001$ ) existed for SV (calculated by the difference between EDV and ESV) and EF. The 95% LOA were relatively wide, ranging between 11% and 47%. In individual cases of very young children with small ESV, intervender differences exceeded 50% (Figure S5A).

**QLab and TomTec<sub>30</sub>—Good Quality Only.** In order to examine the impact of image quality on the measurement of LV volumes, we finally compared only the data sets with excellent quality ( $n = 104$  patients). Using these data sets, the bias for ESV was smaller, while EDV, SV, and EF showed significant differences between QLab and TomTec<sub>30</sub> ( $P < .001$ ; Tables 3 and S2). The 95% LOA were moderately smaller, and, in small children, intraindividual bias of LV volumes  $>50\%$  did not occur (Figure S5B).

**QLab and TomTec<sub>75</sub>.** Compared to TomTec<sub>30</sub>, the bias between QLab and TomTec<sub>75</sub> was significantly higher ( $P < .001$  for ESV, EDV, SV; Table 3). Statistical differences for EF could not be confirmed.

Figure 4 summarizes the bias and 95% LOA for intra- and interobserver as well as intertechnique variability. As the LOA for intertechnique variability were considerably larger than inter- and interobserver variability, it seems that the choice of software algorithm has a relevant influence on volume calculation.

**Validation with CMR.** Independent of the quantification software, LV volumes and EF were underestimated by RT3DE when compared to the gold standard CMR. Overall, we observed the smallest bias be-

tween QLab and CMR, followed by TomTec<sub>30</sub> and CMR. The largest differences were found between TomTec<sub>75</sub> and CMR. The 95% LOA showed highest deviation for SV, which is calculated from EDV and ESV (Tables 4 and S3).

### DISCUSSION

This study presents the results of a multicenter approach designed to provide normative values for LV volumes using state-of-the-art RT3DE, based on a large cohort of healthy children. We were able to provide percentiles for LV volumes for the two most commonly used quantification software programs. Considering the observed correlation of LV size and function with age, height, and weight, the percentiles provide a long-awaited comparison for users of the two software algorithms. These percentiles may play an essential role in the longitudinal as well as horizontal follow-up of pediatric patients with, for example, cardiomyopathy, LV volume load, or borderline left ventricle.

This study is the first to provide sex- and age-related nomograms on a large cohort of children. Ventricular volumes indexed to BSA demonstrated gradual enlargement from childhood to adolescence in which volumes reached plateaus before puberty at the age of 8-11 years. Children do not grow at a constant rate from year to year as they progress from neonates to young adults. Therefore, after the rapid growth during puberty, the indexed EDV did not increase further. This observation is consistent with the speediest body growth and correlates to CMR findings.<sup>23</sup> When computing the percentiles, a data-driven approach was used. The smoothing parameters were kept deliberately low in order to detect trends during the growth phases. This is particularly valuable when assessing the different onset and speed of growth between girls and boys.<sup>20</sup> As a result, the percentile curves represent the characteristic course of the data. Despite the high number of cases included in our study and the statistical design used, the number of subjects still plays a pivotal role for the creation of percentiles and may influence the shape of the curves as well.

Our data are in line with previous studies on smaller series using RT3DE and semiautomatic software analysis packages,<sup>2,9,14,24,25</sup> but the number of subjects studied, the age range, and the equipment used varied. This is reflected by the variation of published normal values for adolescents ranging between 57 and 72 mL/m<sup>2</sup> for EDV, 19 and 28 mL/m<sup>2</sup> for ESV, and 57% and 66% for EF.<sup>2,9,24,25</sup>

Two of the most commonly used quantification software programs were compared, and data were evaluated against CMR in a subset of patients. In concordance with previous data,<sup>14,15</sup> good intra- and interobserver variability proved that these software algorithm provide reproducible measurements of LV volumes. We could also demonstrate agreement of QLab- and TomTec-derived volumes with volumes generated by CMR, despite a well-known underestimation of both RT3DE software algorithms.

In a head-to-head comparison, LV volumes derived from QLab only moderately correlated to TomTec<sub>30</sub>. Although bias between the vendors was low, intertechnique variability may be of particular importance. As reflected by Figure 4, intervender LOA exceeded those of intra- and interobserver variability, bearing in mind that measurement variability can be relevant as well. The individual differences between software algorithms can be considerably relevant especially in younger children with very small volumes. Therefore, percentiles specific for each software algorithm seem to be needed

**Table 3** Calculation of LV 3D volume data using different software algorithm—agreement among QLab, TomTec<sub>30</sub>, and TomTec<sub>75</sub>

	TomTec <sub>30</sub> vs TomTec <sub>75</sub>	QLab vs TomTec <sub>30</sub>	QLab vs TomTec <sub>30</sub> Good quality only	QLab vs TomTec <sub>75</sub>
<b>ESV</b>				
Bias (%)	9.8	0.8	0.1	8.1
95% LOA (%)	−18.4 to 38.0	−45.5 to 47.0	−39.6 to 39.7	−39.7 to 55.8
P	<.001	.051	.932	<.001
<b>EDV</b>				
Bias (%)	8.9	−2.2	−4.6	7.0
95% LOA (%)	−11.8 to 29.6	−35.5 to 31.2	−33.8 to 24.7	−25.4 to 39.4
P	<.001	.065	.006	<.001
<b>SV</b>				
Bias (%)	9.3	−4.2	−7.2	6.7
95% LOA (%)	−16.4 to 34.9	−43.9 to 35.5	−43.4 to 29.1	−36.2 to 49.6
P	<.001	<.001	<.001	<.001

and have been calculated. Using a data-driven approach, the shape of the percentiles differed and plateaus were more pronounced in percentiles for TomTec<sub>30</sub> than in QLab. When data were related to age, there was a steady rise, which reached a plateau at the age of 5-7 years and a second plateau at the age of 8-11 years. The shapes of the percentiles for SVs, which are calculated volumes (SV = EDV – ESV), result from the additional effects of the plateaus found in EDV and ESV.

Therefore, results obtained by different quantification software packages have to be interpreted accordingly. The clinical management of children with congenital heart disease relies on the serial assessment of LV size and function. Comparison of serial data may be not valid if different measurement algorithms have to be used. To obtain reliable and reproducible data, measurement algorithm should not be changed and software specific nomograms should be used.

Intervendor variability of both semiautomatic software packages, QLab and TomTec, has been assessed by Hascoet *et al.* in a group of 40 healthy pediatric subjects, revealing small biases but high LOA.<sup>14</sup> In a challenging study in 32 children with single ventricle,<sup>13</sup> QLab 8.1 was compared to TomTec 4DLV 3.0 without further specification of CFA. The reported bias between QLab and TomTec for EDV and ESV was significantly larger than in our study (Zhong *et al.*, *n* = 32, relative bias ± SD: EDV −10.7% ± 11.3%, ESV −14.9% ± 17.1%; our study: EDV −2.2% ± 17.1%, ESV 0.8% ± 23.6%), which may have been due to the different software settings and definition of endocardial border used.

The most likely reasons for the reported vendor variability include endocardial border detection algorithms.<sup>15</sup> High automatic adjustments (TomTec<sub>75</sub>), as recommended by the manufacturer, underlie stronger geometric assumptions and therefore depend only moderately on the operator and image quality. Although TomTec<sub>30</sub> has been shown to be more operator dependent and influenced by data set quality,<sup>15</sup> the use of lower automatic adjustment settings with a focus on manual tracing in our data leads to better agreement with values acquired by CMR and correlates better to CMR-derived EDV, which is an important parameter for clinical decision making in pediatric cardiology. In addition, image quality plays a pivotal role. Both types of software track the endocardial surface of the LV throughout the cardiac cycle and consequently depend on image quality. Our data confirm findings shown in adults that poor image

quality is associated with less agreement and greater bias.<sup>26</sup> Although data sets with relevant artefacts or incomplete image depiction were excluded, we tried to process as much data as possible in order to test feasibility in routine clinical practice, which might explain the high intervender differences in several individual patients. In fact, Bland-Altman analysis of data with excellent imaging quality (104 subjects) did not reveal extreme outliers, but intervender variability and individual differences between both software types remained. Finally, in small children with high heart rates, spatial and temporal resolution influences accurate determination of true ESV and EDV and may explain the high bias in this group. This is concordant with the fact that bias and LOA in our study are slightly higher than those reported in prior studies on older children<sup>14</sup> or adults.<sup>27</sup>

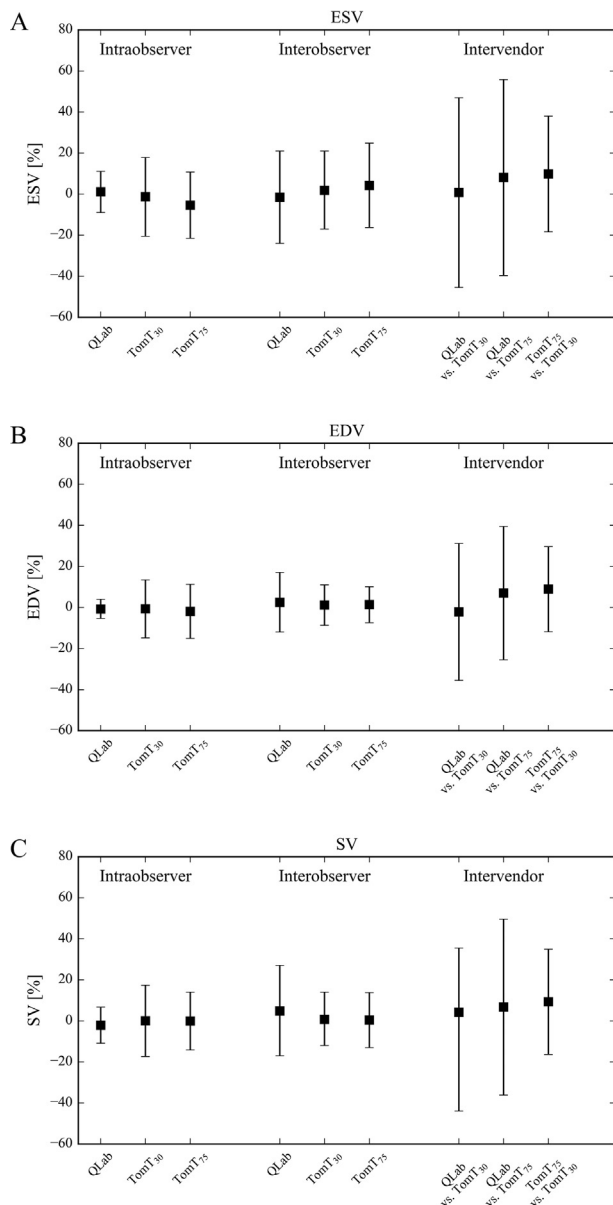
In our study, we intended to minimize data variability by using ultrasound scanners and transducers of the same type and from the same vendor, testing the performance of the individual ultrasound machines by static tissue mimicking as well as moving phantoms,<sup>16,17</sup> the definition of similar presets for data acquisition, and the qualification and training of sonographers and readers. Nevertheless, operator experience on data acquisition and analysis plays an important role.<sup>28</sup>

In order to determine the agreement between RT3DE and the gold standard technique, results of both software types were compared to CMR. Previous studies confirmed a correlation between volumes derived from RT3DE and CMR,<sup>8,10,11,15,27,29-31</sup> as long as intermodality differences are considered.<sup>12,32</sup> As in all previous studies, RT3DE tends to underestimate volumes obtained by CMR, and EDV was underestimated by a greater degree than ESV.<sup>2,8,26,27,32</sup> Still QLab as well as TomTec<sub>30</sub> showed the closest correlation to CMR data.

### Limitations

Despite an already high number of subjects, creation of percentiles is characterized by statistical assumptions, and further studies may be needed to validate the quality of created percentiles. In addition, the ideal measure of body size to be related to the volumetric variables has to be defined and may not be height, weight, or BSA.<sup>23</sup>

Three-dimensional echocardiography and CMR were obtained within one day, but not simultaneously, and therefore LV volumes and EF may be affected by prolonged breath holding or sympathetic stimulation due to stress under CMR examination. In addition, CMR was obtained in a small number of volunteers but, for ethical reasons,



**Figure 4** Intra- and interobserver-variability in relation to intervendor variability. The plots depict the relative bias (box) and 95% LOA (bars) in percents. LOA for intervendor variability for ESV (A), EDV (B), and SV (C) are larger than inter- and intraobserver variability.

not on neonates or smaller children. In our previous studies, the accuracy of RT3DE for quantification of small volumes was assessed by static as well as moving small phantoms.<sup>16</sup>

Children with acquired or congenital heart disease were excluded from this study, as we sought to build normative percentiles. In order to assess intervendor differences in hearts with altered geometry, further studies in children with congenital heart disease are needed.

## CONCLUSION

The calculation of LV dimensions on RT3DE by semiautomated border detection software is feasible and allows reproducible and noninvasive evaluation of LV volumes and EF in pediatric cardiology.

**Table 4** Agreement between CMR and RT3DE (QLab and TomTec<sub>30/75</sub>)

	CMR and QLab	CMR and TomTec <sub>30</sub>	CMR and TomTec <sub>75</sub>
<b>ESV</b>			
Bias (%)	4.8	-2.2	0.8
95% LOA (%)	-24.0 to 33.6	-38.1 to 33.6	-46.9 to 48.4
P	.07	.375	.614
<b>EDV</b>			
Bias (%)	10.6	12.2	18.3
95% LOA (%)	-15.4 to 36.6	-16.2 to 40.5	-18.8 to 55.3
P	.003	.008	.004
<b>SV</b>			
Bias (%)	12.9	21.1	29.7
95% LOA (%)	-30.3 to 56.1	-17.8 to 60.0	-13.0 to 72.5
P	.075	<.001	<.001

This study provides percentiles of RT3DE for LV volumes as a reference for all users of the vendor-specific software QLab, as well as the vendor-independent TomTec. Furthermore, in a large cohort of healthy children, it has been shown that 3DE quantification can be influenced by the analysis package and software settings used. Therefore, results obtained by different quantification software algorithms have to be interpreted accordingly. For longitudinal follow-up, as well as cross-sectional series in practice and research, software-specific nomograms should be used.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank Ute Baur (study nurse), Nicola Rieder (federal volunteer service), Anna Hoppe (student assistant), Hannah Kulka (student assistant), and Sophie Peiseler (student assistant) for their support; Brigitte Peters (Department of Biometry and Medical Informatics, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany) for statistical analysis; and Emma Raderschadt for editorial assistance.

## SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data related to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.01.018>.

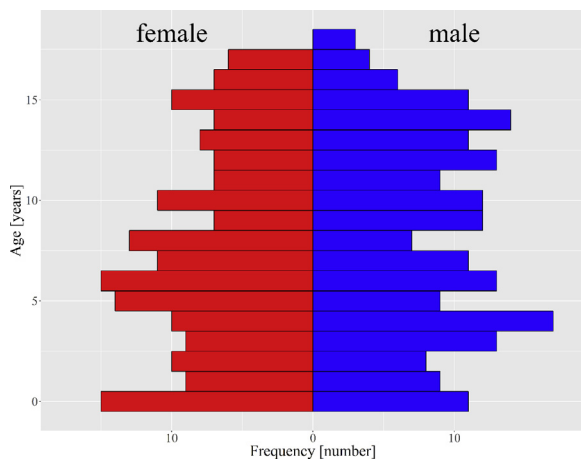
## REFERENCES

- Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:465-95.
- Ylanen K, Eerola A, Vetteranta K, Poutanen T. Three-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging in the screening of long-term survivors of childhood cancer after cardiotoxic therapy. *Am J Cardiol* 2014;113:1886-92.

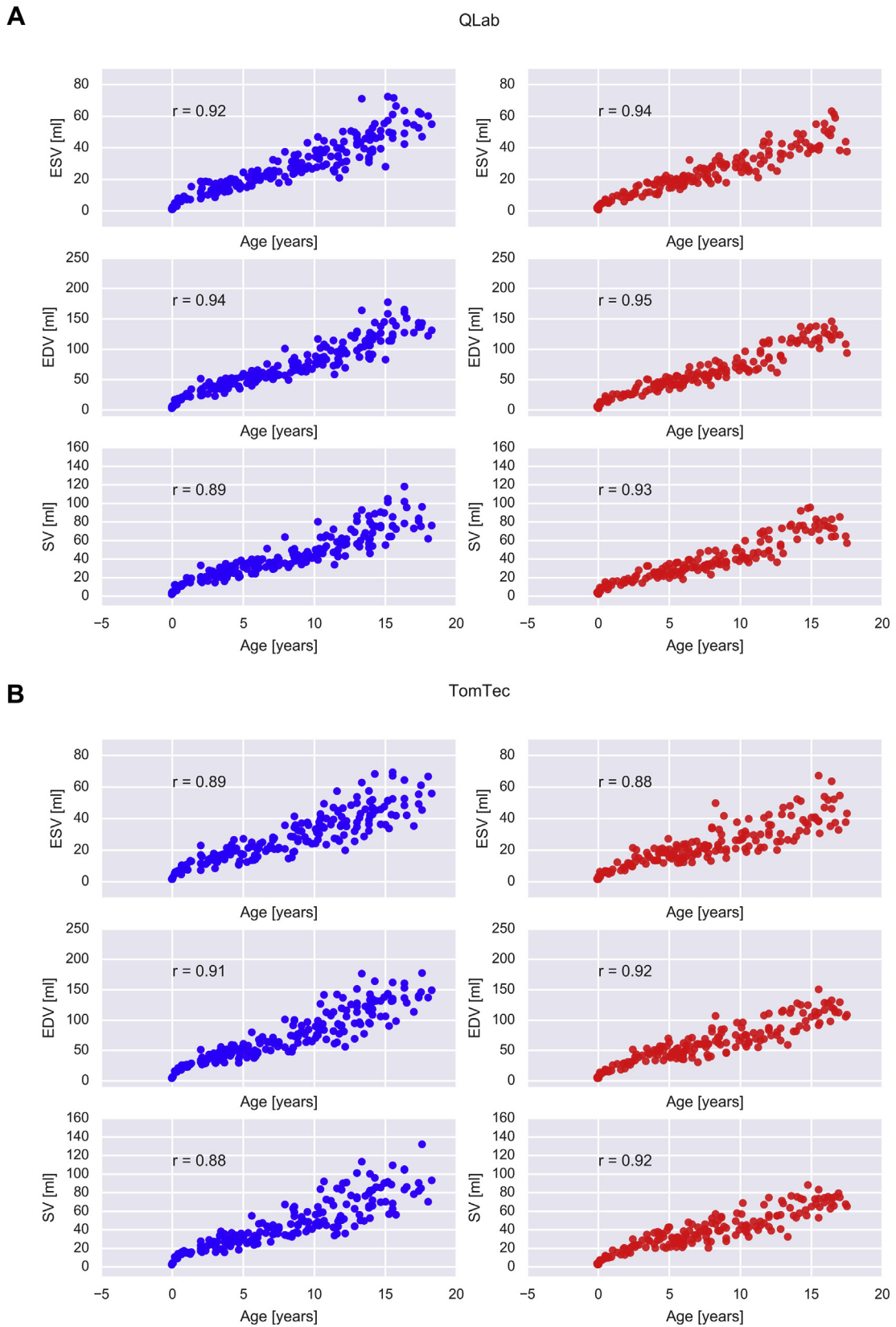
3. Balluz R, Liu L, Zhou X, Ge S. Real time three-dimensional echocardiography for quantification of ventricular volumes, mass, and function in children with congenital and acquired heart diseases. *Echocardiography* 2013;30:472-82.
4. Schwartz ML, Gauvreau K, Geva T. Predictors of outcome of biventricular repair in infants with multiple left heart obstructive lesions. *Circulation* 2001;104:682-7.
5. Cantinotti M, Scalse M, Molinaro S, Murzi B, Passino C. Limitations of current echocardiographic nomograms for left ventricular, valvular, and arterial dimensions in children: a critical review. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:142-52.
6. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of echocardiography and the European Association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.
7. Lu X, Xie M, Tomberlin D, Klas B, Nadvoretzkiy V, Ayres N, et al. How accurately, reproducibly, and efficiently can we measure left ventricular indices using M-mode, 2-dimensional, and 3-dimensional echocardiography in children? *Am Heart J* 2008;155:946-53.
8. Simpson J, Lopez L, Acar P, Friedberg MK, Khoo NS, Ko HH, et al. Three-dimensional echocardiography in congenital heart disease: an expert consensus document from the European Association of cardiovascular imaging and the American Society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:1-27.
9. Buccheri S, Costanzo L, Tamburino C, Monte I. Reference values for real time three-dimensional echocardiography-derived left ventricular volumes and ejection fraction: review and meta-analysis of currently available studies. *Echocardiography* 2015;32:1841-50.
10. 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. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:735-42.
11. Riehle TJ, Mahle WT, Parks WJ, Sallee D, Fyfe DA. Real-time three-dimensional echocardiographic acquisition and quantification of left ventricular indices in children and young adults with congenital heart disease: comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:78-83.
12. Leung KY, Bosch JG. Automated border detection in three-dimensional echocardiography: principles and promises. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:97-108.
13. Zhong SW, Zhang YQ, Chen LJ, Wang SS, Li WH. Evaluation of left ventricular volumes and function by real time three-dimensional echocardiography in children with functional single left ventricle: a comparison between QLAB and TomTec. *Echocardiography* 2015;32:1554-63.
14. Hascoet S, Brierre G, Caudron G, Cardin C, Bongard V, Acar P. Assessment of left ventricular volumes and function by real time three-dimensional echocardiography in a pediatric population: a TomTec versus QLAB comparison. *Echocardiography* 2010;27:1263-73.
15. Laser KT, Bunge M, Hauffe P, Argueta JR, Kelter-Klopping A, Barth P, et al. Left ventricular volumetry in healthy children and adolescents: comparison of two different real-time three-dimensional matrix transducers with cardiovascular magnetic resonance. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:138-48.
16. 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 Med* 2013;34:580-9.
17. 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. *J Ultrasound Med* 2011;30:899-908.
18. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:3-46.
19. Laser KT, Barth P, Bunge M, Dachner G, Esdorn H, Fischer M, et al. Model versus non-model based left ventricular volumetry—a matter of imaging modality or quantification software? *J Biomed Graph Comput* 2013;3:54-66.
20. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med* 1992;11:1305-19.
21. Team RDC. R: a language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2015.
22. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Generalized additive models for location, scale and shape. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat* 2005;54:507-54.
23. Sarikouch S, Peters B, Gutberlet M, Leismann B, Kelter-Klopping A, Koerperich H, et al. Sex-specific pediatric percentiles for ventricular size and mass as reference values for cardiac MRI: assessment by steady-state free-precession and phase-contrast MRI flow. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:65-76.
24. Kaku K, Takeuchi M, Tsang W, Takigiku K, Yasukochi S, Patel AR, et al. Age-related normal range of left ventricular strain and torsion using three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:55-64.
25. Kaku K, Takeuchi M, Otani K, Sugeng L, Nakai H, Haruki N, et al. Age- and gender-dependency of left ventricular geometry assessed with real-time three-dimensional transthoracic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:541-7.
26. Miller CA, Pearce K, Jordan P, Argyle R, Clark D, Stout M, et al. Comparison of real-time three-dimensional echocardiography with cardiovascular magnetic resonance for left ventricular volumetric assessment in unselected patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:187-95.
27. Soliman OI, Krenning BJ, Geleijnse ML, Nemes A, van Geuns RJ, Baks T, et al. A comparison between QLAB and TomTec full volume reconstruction for real time three-dimensional echocardiographic quantification of left ventricular volumes. *Echocardiography* 2007;24:967-74.
28. Douglas PS, DeCara JM, Devereux RB, Duckworth S, Gardin JM, Jaber WA, et al. Echocardiographic imaging in clinical trials: American Society of echocardiography standards for echocardiography core laboratories: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:755-65.
29. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1799-808.
30. Nikitin NP, Constantin C, Loh PH, Ghosh J, Lukaschuk EI, Bennett A, et al. New generation 3-dimensional echocardiography for left ventricular volumetric and functional measurements: comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:365-72.
31. Soliman OI, Kirschbaum SW, van Dalen BM, van der Zwaan HB, Mahdavian Delavary B, Vletter WB, et al. Accuracy and reproducibility of quantitation of left ventricular function by real-time three-dimensional echocardiography versus cardiac magnetic resonance. *Am J Cardiol* 2008;102:778-83.
32. Mor-Avi V, Jenkins C, Kuhl HP, Nesser HJ, Marwick T, Franke A, et al. Real-time 3-dimensional echocardiographic quantification of left ventricular volumes: multicenter study for validation with magnetic resonance imaging and investigation of sources of error. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:413-23.

**APPENDIX**

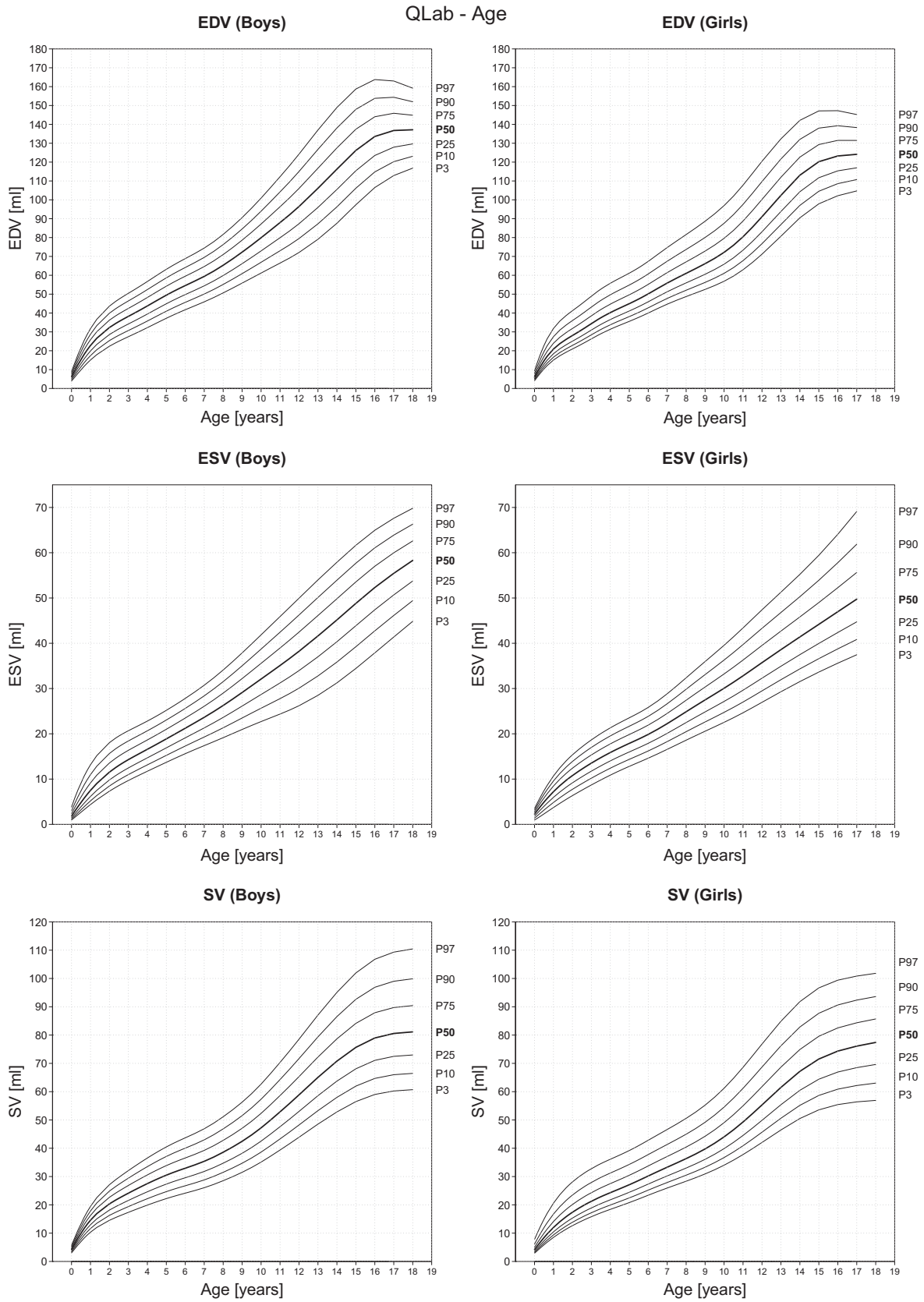
---



**Figure S1** Sex and age distribution, study group differentiated between boys and girls.



**Figure S2** Gender-specific (*blue* = male, *red* = female) scatterplots for LV indices generated by QLab (**A**) and TomTec<sub>30</sub> (**B**) correlated to age.



**Figure S3** Gender-specific percentiles for QLab: EDV, ESV, and SV in relation to age, height, weight, and BSA (Haycock). P indicates the percentile value, e.g., P50 = 50th percentile value.



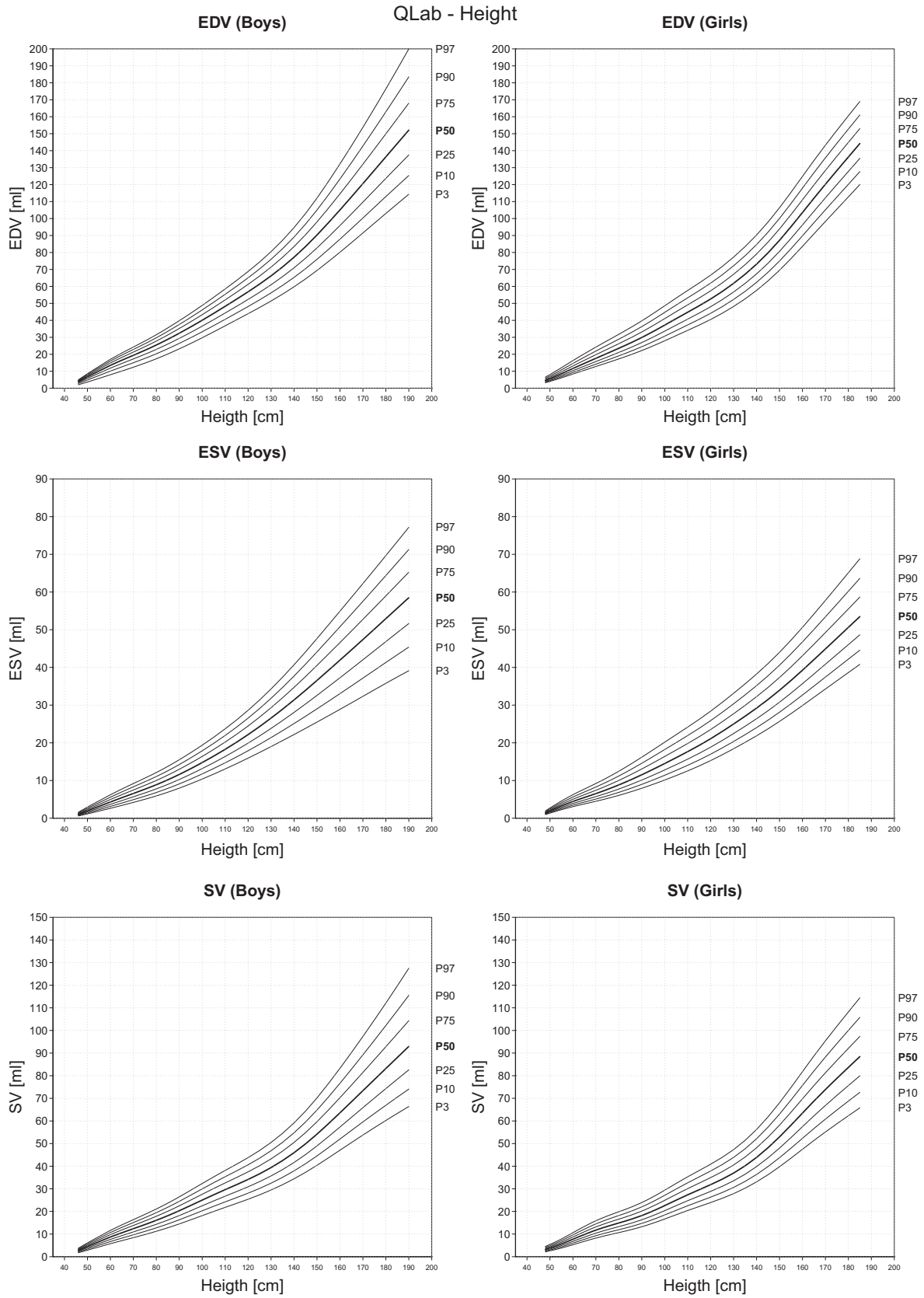


Figure S3 Continued.

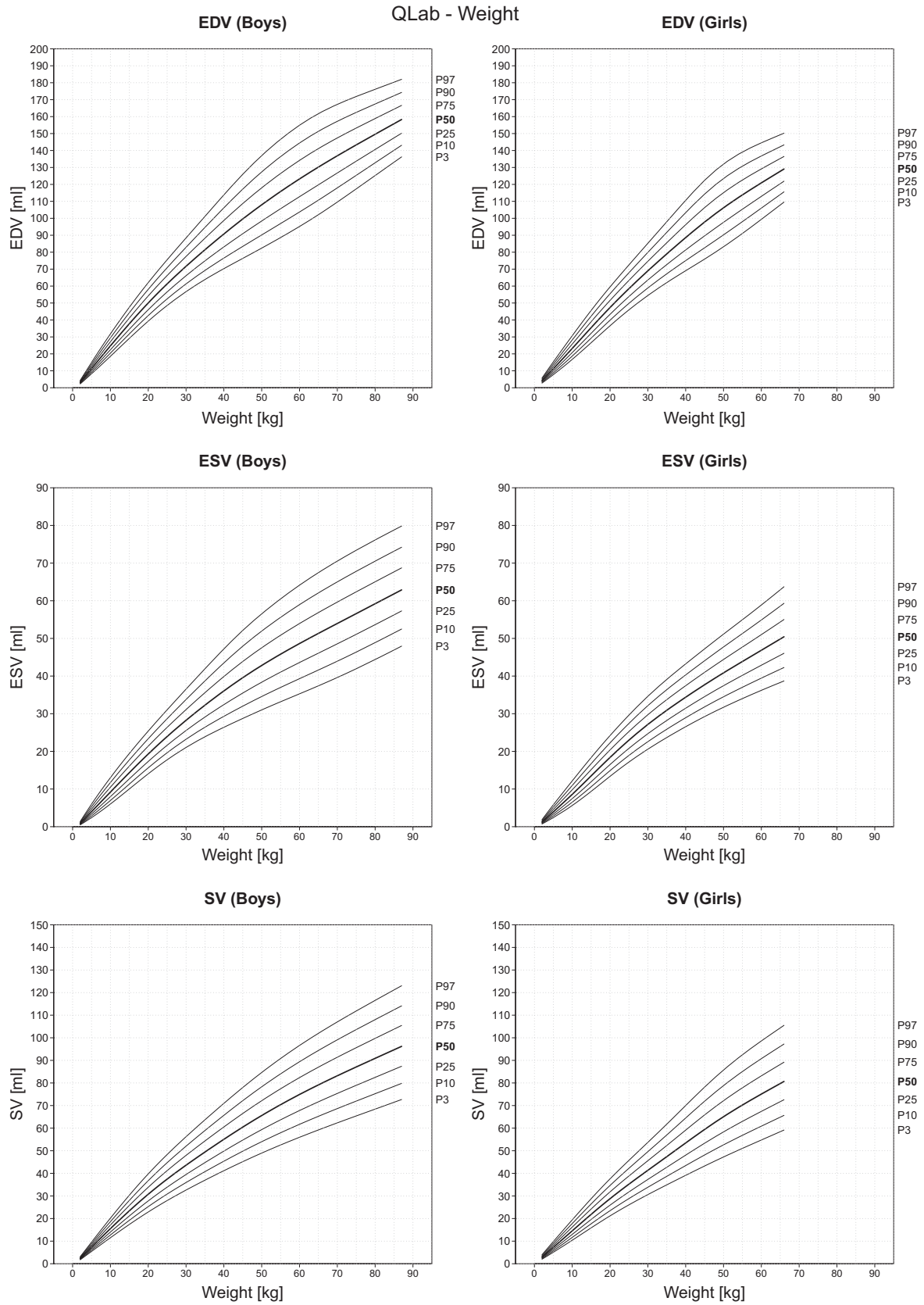


Figure S3 Continued.

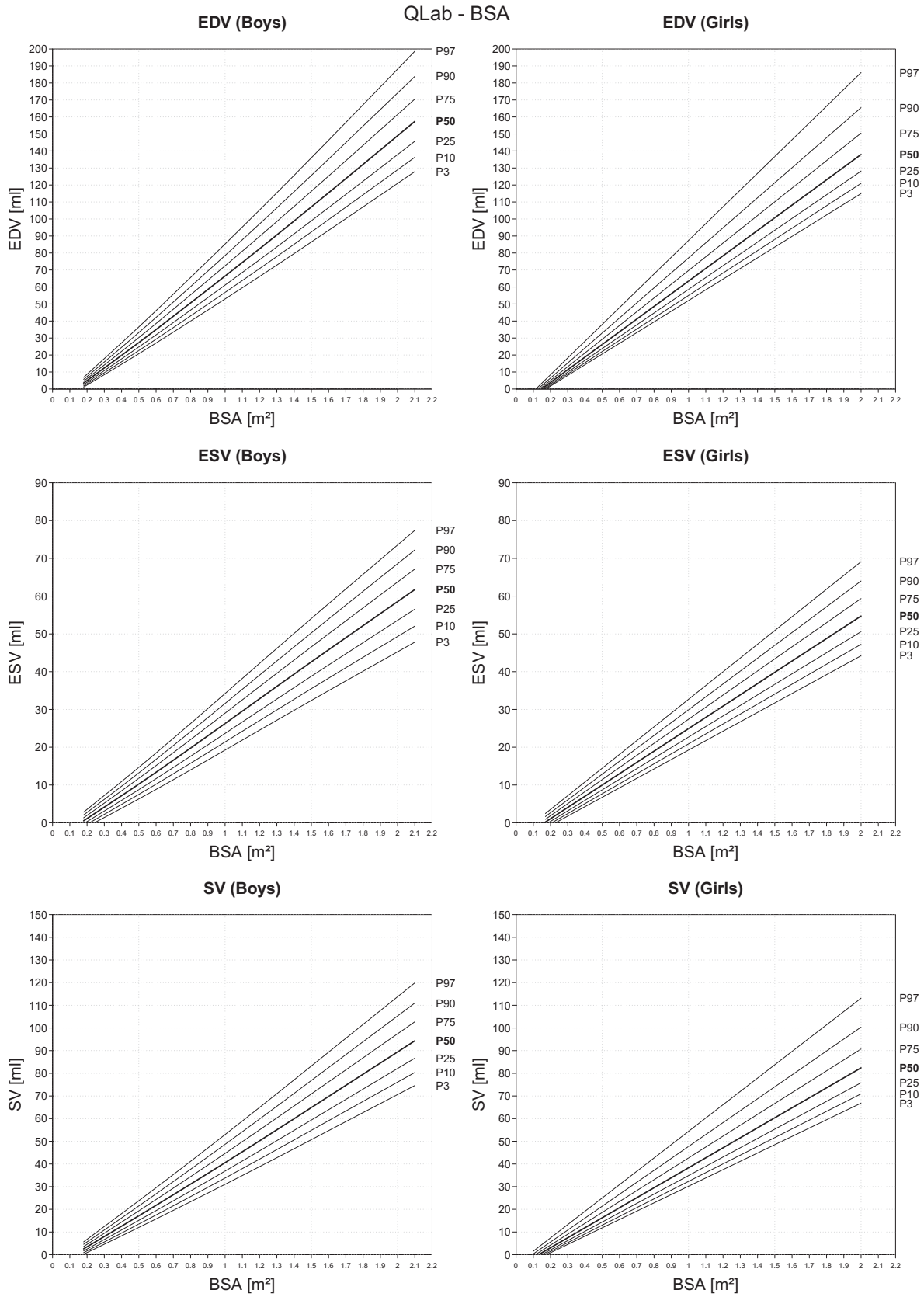
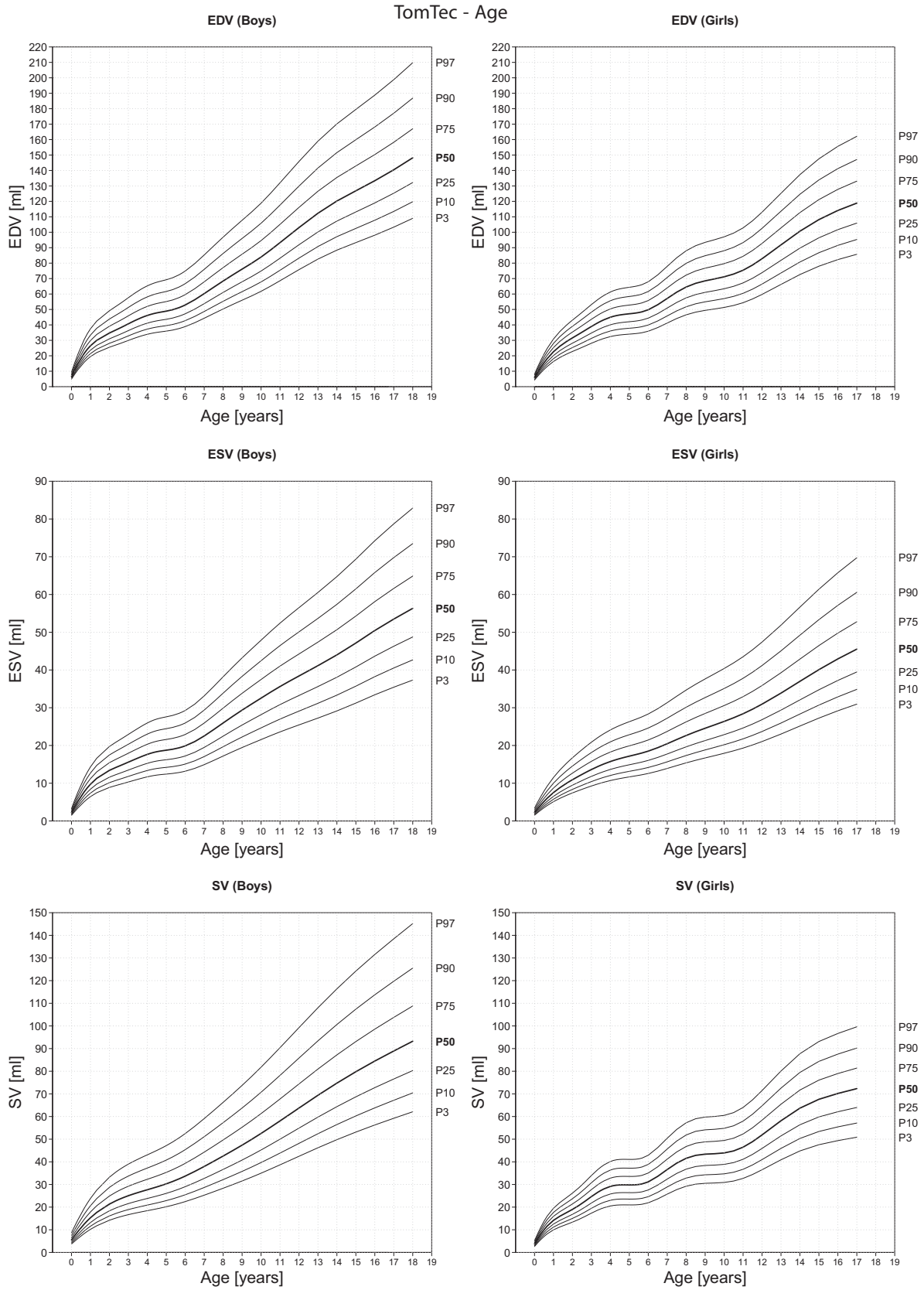


Figure S3 Continued.



**Figure S4** Gender-specific percentiles for TomTec<sub>30</sub>: EDV, ESV, and SV in relation to age, height, weight, and BSA (Haycock). P indicates the percentile value, e.g., P50 = 50th percentile value.

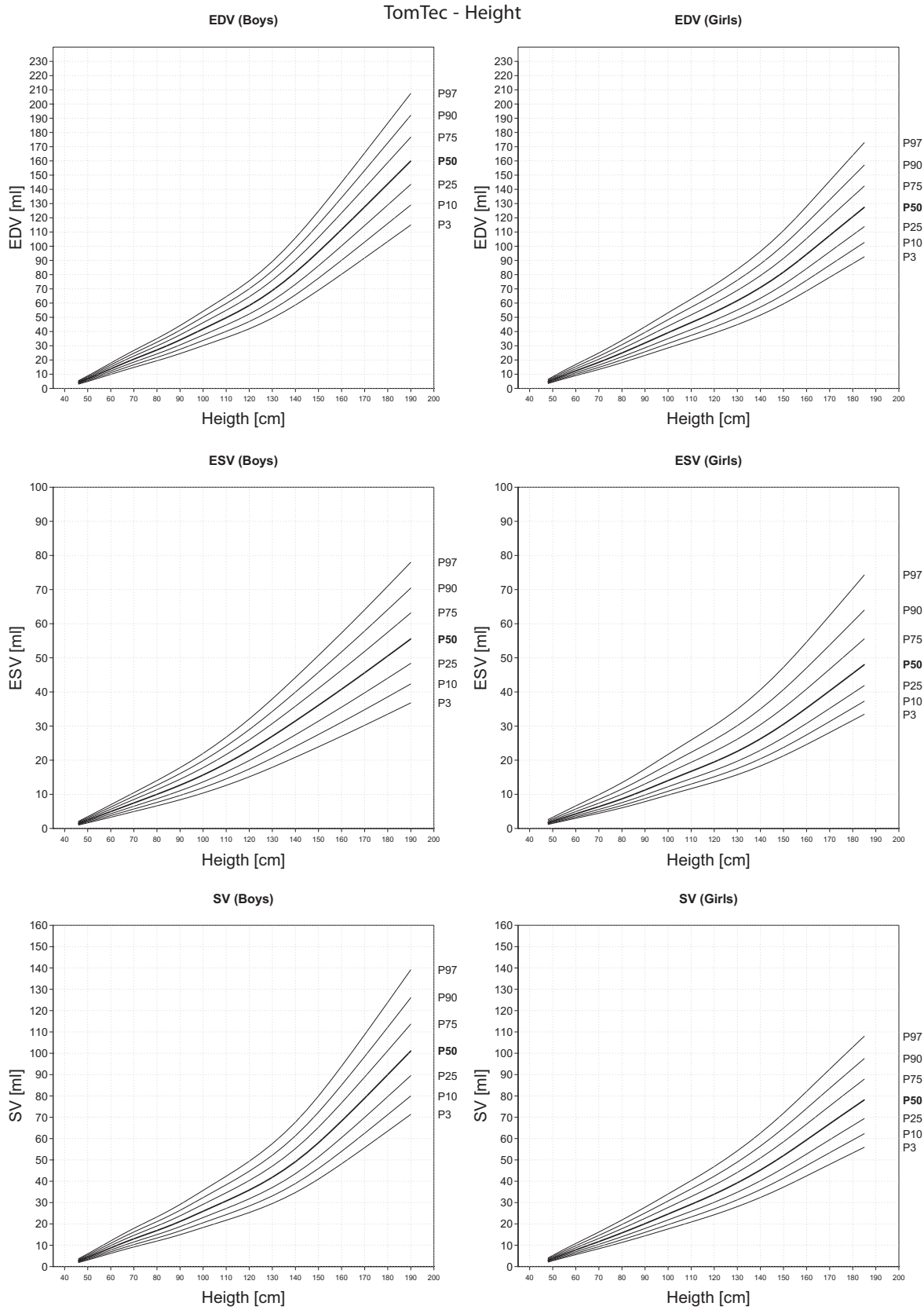


Figure S4 Continued.

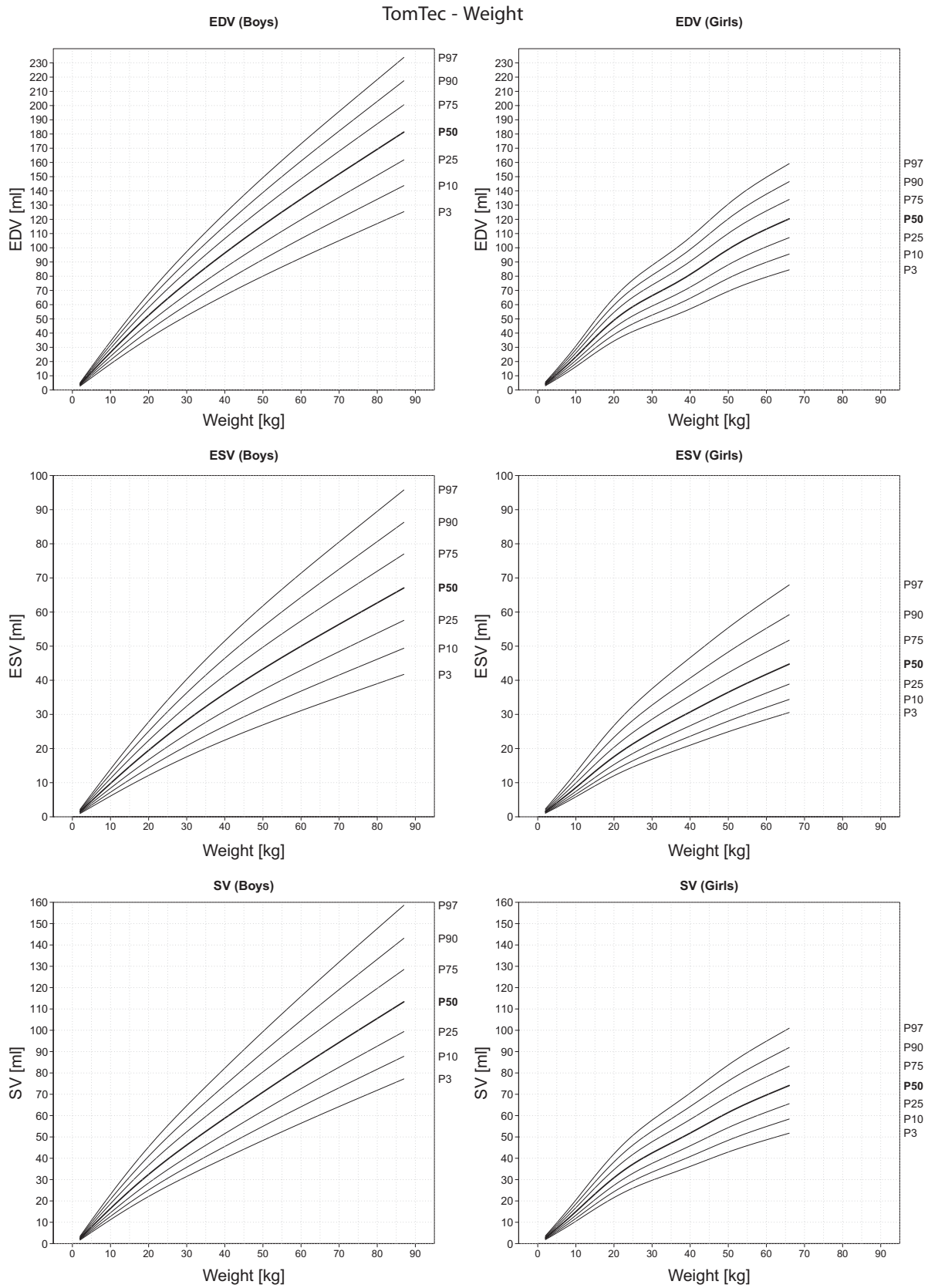


Figure S4 Continued.

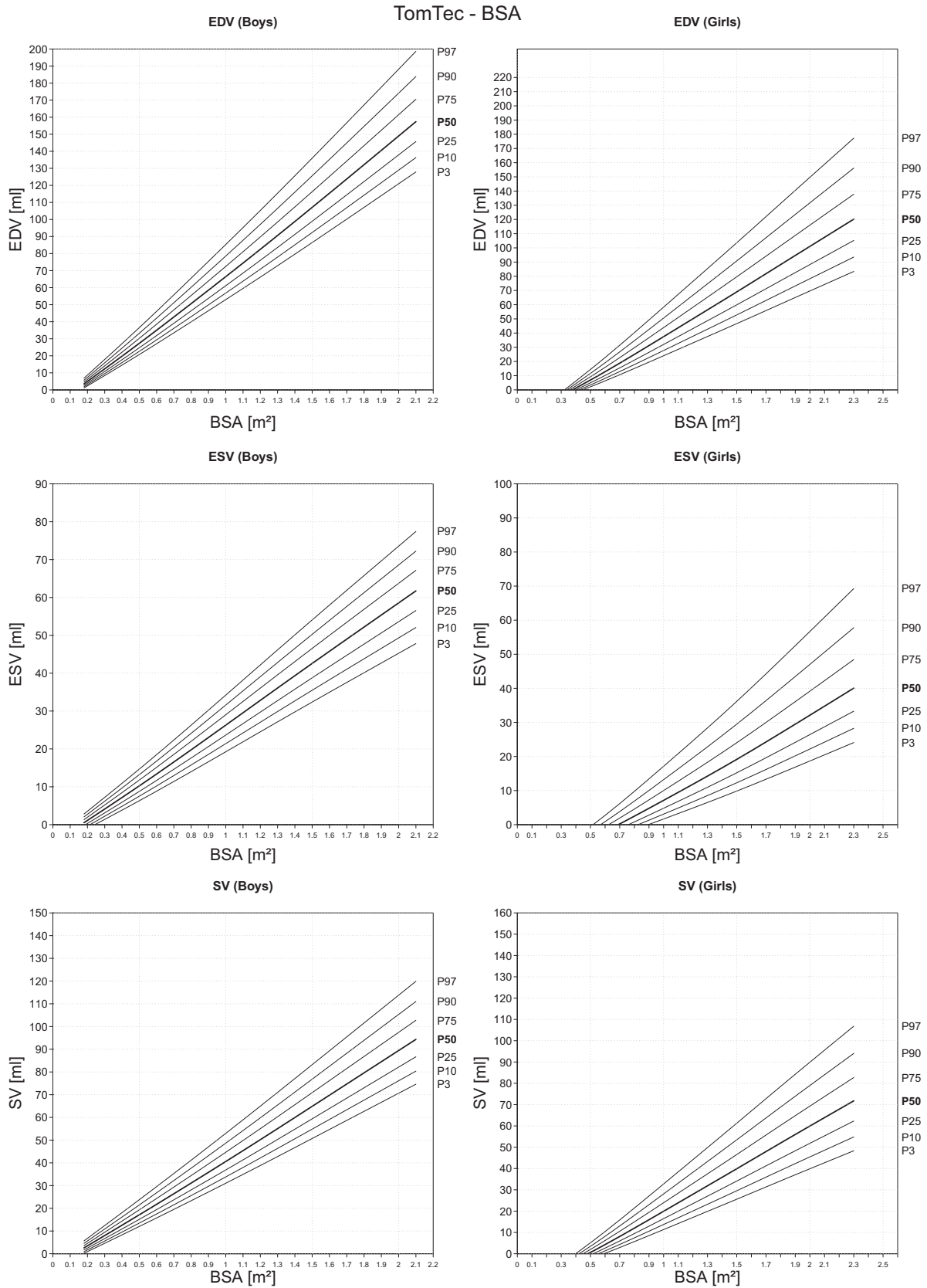
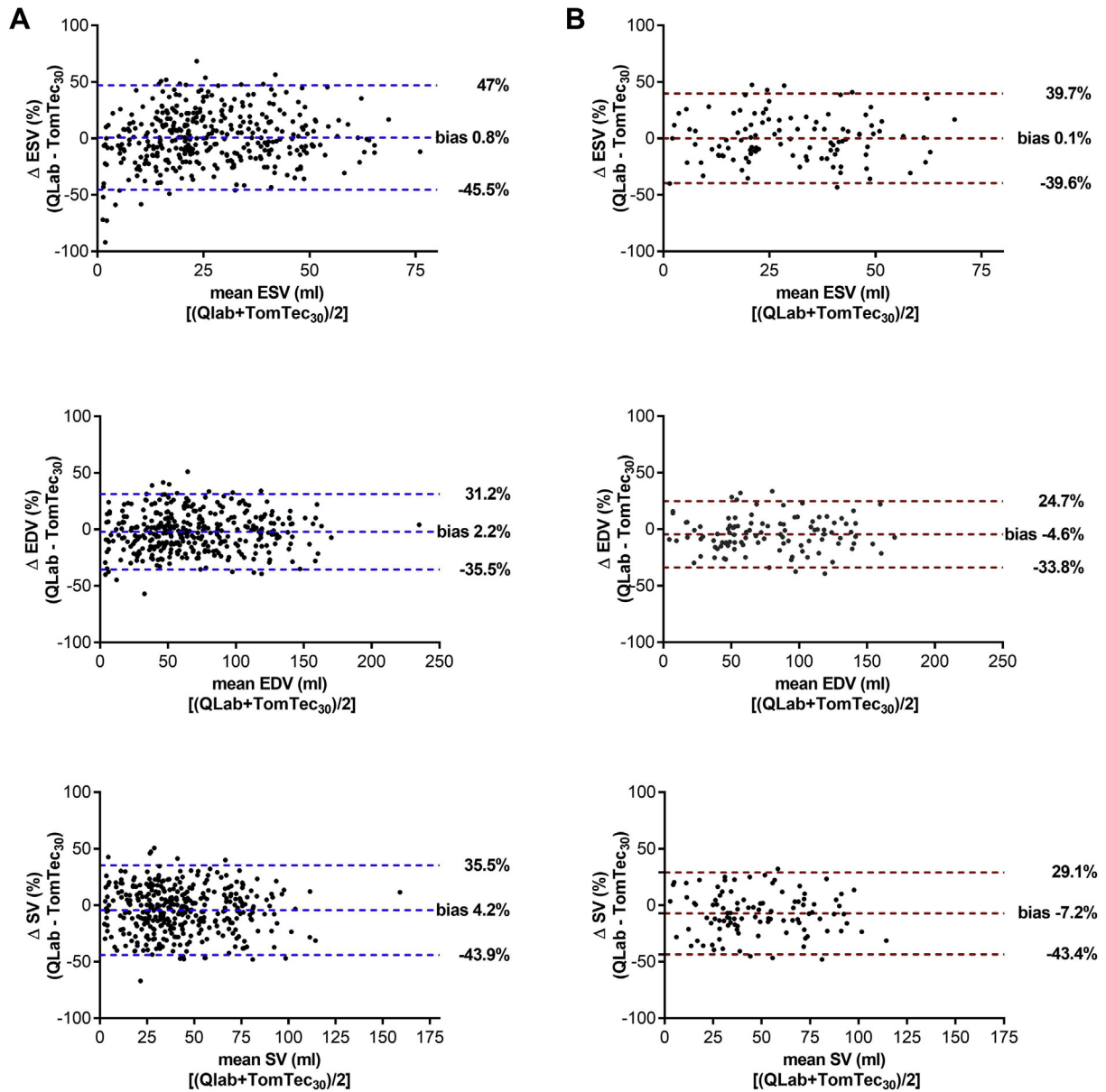


Figure S4 Continued.



**Figure S5** Bland-Altman plots by RT3DE using Qlab 9.0 and TomTec with low CFA (TomTec<sub>30</sub>) derived from data sets of 370 healthy children (A) and data sets with good quality only (n = 104) (B).



**Table S1** Intra- and interobserver variability

	Intraobserver variability		Interobserver variability	
	Intraclass correlation 95% CI	Bias 95% LOA	Intraclass correlation 95% CI	Bias 95% LOA
<b>ESV (mL)</b>				
QLab	0.997 0.994 to 0.998	0.4 −3.2 to 3.9	0.983 0.969 to 0.991	−0.3 −7.9 to 4.4
TomTec <sub>30</sub>	0.997 0.995 to 0.999	0.0 −4.6 to 4.6	0.994 0.988 to 0.997	−0.1 −5.8 to 5.5
TomTec <sub>75</sub>	0.983 0.966 to 0.993	−0.8 −4.4 to 2.8	0.996 0.991 to 0.999	0.8 −3.5 to 5.1
<b>EDV (mL)</b>				
QLab	0.998 0.997 to 0.998	−0.6 −4 to 2.7	0.998 0.997 to 0.998	2.1 −7.7 to 12.0
TomTec <sub>30</sub>	0.998 0.997 to 0.999	0.4 −8.1 to 8.9	0.998 0.996 to 0.999	0.1 −8.0 to 8.2
TomTec <sub>75</sub>	0.999 0.998 to 1.000	−1.1 −7.6 to 5.4	0.999 0.998 to 1.000	0.4 −4.8 to 5.7
<b>SV (mL)</b>				
QLab	0.999 0.998 to 0.999	−1.1 −5.4 to 3.3	0.98 0.953 to 0.990	2.3 −8.0 to 13.0
TomTec <sub>30</sub>	0.997 0.995 to 0.999	0.0 −7.2 to 7.1	0.996 0.993 to 0.998	0.0 −6.9 to 6.8
TomTec <sub>75</sub>	0.998 0.996 to 0.999	−0.3 −5.0 to 4.4	0.998 0.995 to 0.999	0.2 −1.2 to 4.6
<b>EF (%)</b>				
QLab	0.934 0.918 to 0.947	−0.8 −4.6 to 3.1	0.571 0.218 to 0.776	1.6 −7.0 to 10.0
TomTec <sub>30</sub>	0.952 0.914 to 0.975	0.4 −5.5 to 6.4	0.935 0.867 to 0.968	−0.1 −5.6 to 5.4
TomTec <sub>75</sub>	0.91 0.814 to 0.916	2.4 −5.2 to 9.9	0.911 0.780 to 0.964	−7.0 −7.1 to 5.2

**Table S2** Calculation of LV 3D volume data using different software algorithm—agreement among QLab, TomTec<sub>30</sub>, and TomTec<sub>75</sub>

	TomTec <sub>75</sub> vs TomTec <sub>30</sub>	QLab vs TomTec <sub>30</sub>	QLab vs TomTec <sub>30</sub> , good quality only	QLab vs TomTec <sub>75</sub>
<b>ESV (mL)</b>				
Bias	1.9	0.7	0.1	2.0
95% LOA	−4.5 to 8.3	−12 to 13.3	−13.3 to 13.4	−9.5 to 13.6
<i>P</i>	<.001	.051	.932	<.001
<b>EDV (mL)</b>				
Bias	5.4	−1.2	−3.6	4.5
95% LOA	−6.6 to 17.0	−26.3 to 23.8	−29.6 to 22.4	−16.5 to 25.5
<i>P</i>	.000	.065	.006	<.001
<b>SV (mL)</b>				
Bias	3.7	−2.0	−3.7	2.5
95% LOA	−7.1 to 15.0	−21.2 to 17.2	−23.4 to 16.0	−16.1 to 21.2
<i>P</i>	<.001	<.001	<.001	<.001
<b>EF (%)</b>				
Bias	−0.1	−1.2	−1.6	−0.3
95% LOA	−8.4 to 8.2	−14.1 to 11.7	−13.4 to 10.3	−14.7 to 14.2
<i>P</i>	.821	.000	.009	.55

**Table S3** Agreement between CMR and RT3DE (QLab and TomTec<sub>30/75</sub>)

	CMR and QLab	CMR and TomTec <sub>30</sub>	CMR and TomTec <sub>75</sub>
<b>ESV (mL)</b>			
Bias	2.3	−1.9	−1.4
95% LOA	−8.9 to 13.6	−21.0 to 17.0	−27.2 to 24.3
<i>P</i>	.07	.375	.614
<b>EDV (mL)</b>			
Bias	8.3	8.9	14.0
95% LOA	−14.5 to 31.1	−19.0 to 37.0	−26.0 to 53.9
<i>P</i>	.003	.008	.004
<b>SV (mL)</b>			
Bias	5.3	11	15.4
95% LOA	−20.8 to 31.5	−9.0 to 31.0	−9.2 to 40.0
<i>P</i>	.075	<.001	<.001
<b>EF (%)</b>			
Bias	2.0	5.5	6.9
95% LOA	−11.7 to 15.6	−7.1 to 18	−5.8 to 19.6
<i>P</i>	.195	.001	<.001

### **3. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich meinen herzlichen Dank all denen aussprechen, die mich in den vergangenen Jahren bei der Herausforderung Promotion begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Johannes Breuer für die Überlassung des Themas und Frau PD Dr. med. Herberg für die hervorragende Betreuung und die jahrelange Begleitung. Von Herzen möchte ich mich bei Ute Baur für die tatkräftige Unterstützung bei der Einführung in die Studie und die große Hilfsbereitschaft bei der Durchführung meines Projektes sowie für die Beantwortung meiner unzähligen Fragen bedanken.

Darüber hinaus bedanke ich mich sehr bei Christian Winkler für die Hilfe bei allen statistischen und mathematischen Fragestellungen. Anna Hoppe, Nicola Rieder, Hannah Kulka und Sophie Peiseler danke ich für ihre Unterstützung bei der Datenerfassung.

Des Weiteren bedanke ich mich beim zweiten Gutachter Herrn PD Dr. med. Ulrich Becher für die Korrektur meiner Dissertation.

Ich danke meiner Familie und meinen Eltern für die ausdauernde Unterstützung und bin besonders meinem Ehemann Benedikt für seine Geduld, Ermutigung und Hilfe sehr dankbar!