Aus der
Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

# 3D-echokardiographische Bestimmung volumetrischer Parameter der regionalen rechtsventrikulären Funktion: Assoziation mit dem Outcome nach herzchirurgischen Operationen

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

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

vorgelegt von

Matin, Marcia-Marleen, geb. Dürr

2025

| | |
|---|---|
| Dekan: | Professor Dr. B. Pichler |
| 1. Berichterstatter: | Professor Dr. H. Magunia |
| 2. Berichterstatter: | Professor Dr. C. Burgstahler |
| Tag der Disputation: | 08.04.2025 |

*meinen Eltern*

# Inhaltsverzeichnis

**Abbildungsverzeichnis** ..... II
**Tabellenverzeichnis** ..... II
**Abkürzungsverzeichnis** ..... II
**1. Einleitung** ..... 1
1.1. Rechter Ventrikel ..... 1
1.1.1. Funktionelle Anatomie ..... 1
1.1.2. Rechtsventrikuläre Dysfunktion und Rechtsherzversagen ..... 4
1.2. Echokardiographie in der Kardioanästhesie ..... 7
1.3. Fragestellung der Arbeit ..... 9
**2. Material und Methoden** ..... 10
2.1. Auswahl des Patientenkollektivs ..... 10
2.2. Klinische Parameter ..... 10
2.3. Intraoperative Echokardiographie ..... 12
2.4. 3D-Speckle-Tracking des rechten Ventrikels ..... 14
2.5. Analyse der regionalen rechtsventrikulären Funktionsparameter ..... 15
2.6. Outcome-Daten ..... 17
2.7. Statistische Auswertung ..... 17
**3. Ergebnisse** ..... 19
3.1. Patientencharakteristika ..... 19
3.2. Echokardiographische Daten ..... 25
3.3. Regionale rechtsventrikuläre Funktionsparameter ..... 27
3.4. Outcome-Assoziation mittels logistischer Regression ..... 31
**4. Diskussion** ..... 39
4.1. Zusammenfassung der Studienergebnisse ..... 39
4.2. Mögliche klinische Implikationen ..... 40
4.3. Limitationen der Studie ..... 47
4.4. Fazit ..... 49
**5. Zusammenfassung** ..... 50
**6. Literaturverzeichnis** ..... 51
**7. Erklärung zum Eigenanteil** ..... 60
**8. Veröffentlichungen** ..... 61
**Danksagung** ..... 62

## Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1** 3D-Speckle-Tracking des rechten Ventrikels zur Analyse globaler RV-Volumina (RVEDV, RVESV, RVSV) und RVEF ..... 15
**Abbildung 2** Regionale RV-Volumetrie anhand von Mesh-Modellen..... 16
**Abbildung 3** Ausschlussdiagramm Patientenkohorte..... 20
**Abbildung 4** Violin-Plot-Diagramm der globalen und regionalen volumetrischen RV-Parameter..... 29
**Abbildung 5** Omnibus-Test zum Vergleich von Chi-Quadrat-Werten multivariabler logistischer Regressionsmodelle hinsichtlich ihrer Assoziation mit dem Endpunkt ..... 35
**Abbildung 6** Intra- und Interobserver Reproduzierbarkeitsanalyse für globale und regionale RVEF anhand n = 25 Patienten anhand Bland-Altmann-Diagramme..... 37

## Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1** Vergleich der Charakteristika des rechten und linken Ventrikels ..... 2
**Tabelle 2** Einteilung der Patientenkohorte nach Eingriffsart..... 21
**Tabelle 3** Verteilung der kombinierten Eingriffe (n = 99)..... 22
**Tabelle 4** Klinische Charakteristika der Patientenkohorte (n = 357)..... 24
**Tabelle 5** Konventionelle echokardiographische Parameter ..... 25
**Tabelle 6** Neue regionale echokardiographische Parameter ..... 27
**Tabelle 7** Globale und regionale RVEF eingeteilt nach systolischem pulmonalarteriellen Druck ..... 30
**Tabelle 8** Univariable logistische Regressionsanalyse zu Assoziation der Eingriffsart mit dem Endpunkt (Sterblichkeit oder Bedarf extrakorporaler Unterstützungssysteme) ..... 31
**Tabelle 9** Univariable logistische Regressionsanalyse für die Assoziation mit dem Endpunkt (Mortalität oder Bedarf extrakorporaler Unterstützungssysteme)..... 32
**Tabelle 10** Multivariable logistische Regressionsanalyse für die Assoziation mit dem Endpunkt ..... 34
**Tabelle 11** Intra- und Interobserver Reproduzierbarkeitsanalyse für globale und regionale RVEF ..... 36

## Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| 2D | zweidimensional |
| 3D | dreidimensional |
| ASD | Atriumseptumdefekt |
| ASE | American Society of Echocardiography |
| BMI | Body Mass Index |
| CABG | Coronary Artery Bypass Grafting |
| ECLS | Extracorporeal Life Support |
| EDV | Enddiastolisches Volumen |
| EDVi | Enddiastolischer Volumenindex |
| eGFR | geschätzte glomeruläre Filtrationsrate |
| ESV | Endsystolisches Volumen |
| ESVi | Endsystolischer Volumenindex |
| EuroSCORE | European System for Cardiac Operative Risk Evaluation |
| FAC | Fractional Area Change |
| fMRT | Funktionelle Magnetresonanztomographie |
| fps | frames per second (Bildrate) |
| GLS | Globaler longitudinaler Strain |
| IKK | Intraklassen-Korrelationskoeffizienten |
| KI | Konfidenzintervall |
| KOF | Körperoberfläche |
| LOA | Limits of Agreement |
| LV | Linker Ventrikel, linksventrikulär |
| LVAD | Left Ventricular Assist Device |
| LVEF | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| LVEDV | Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen |
| LVEDVi | Linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex |
| LVESV | Linksventrikuläres endsystolisches Volumen |
| LVESVi | Linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex |

| | |
|---|---|
| MAD | Mittlerer arterieller Druck |
| M-Mode | Motion-Mode |
| NYHA | New York Heart Association |
| OPCAB | Off-Pump Coronary Artery Bypass |
| OR | Odds Ratio |
| PAP | Pulmonalarterieller Druck |
| mPAP | Mittlerer pulmonalarterieller Druck |
| sPAP | Systolischer pulmonalarterieller Druck |
| PFO | Persistierendes Foramen Ovale |
| PH | Pulmonalarterielle Hypertonie |
| ROI | Region Of Interest |
| RV | Rechter Ventrikel, rechtsventrikulär |
| RVEF | Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion |
| RVEDV | Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen |
| RVEDVi | Rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumenindex |
| RVESV | Rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen |
| RVESVi | Rechtsventrikulärer endsystolischer Volumenindex |
| RVOT | Right Ventricular Outflow Tract |
| STE | Speckle-Tracking-Echokardiographie |
| SV | Schlagvolumen |
| TAPSE | Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion |
| TASV | Tricuspid Annular Systolic Velocity |
| TDI | Tissue Doppler Imaging |
| TEE | Transösophageale Echokardiographie |
| TTE | Transthorakale Echokardiographie |

# 1. Einleitung

## 1.1. Rechter Ventrikel

Lange Zeit lag das Hauptaugenmerk im Rahmen kardiologischer Diagnostik auf der Funktion des linken Ventrikels (LV). Die Bedeutung des rechten Ventrikels (RV) wurde derweil unterschätzt[1]. Basierend auf Beobachtungen an Hunden in den 1940er Jahren von Starr et al. galt die Annahme, dass sein Vorhandensein zur Aufrechterhaltung eines Kreislaufs verzichtbar ist[2]. Erst seit der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts gewinnt der rechte Ventrikel (RV) wissenschaftlich zunehmend an Aufmerksamkeit[3]. So beobachteten Laver et. al. 1979 erstmals, dass der RV bei erhöhtem Lungenwiderstand maßgeblichen Einfluss auf die Funktionalität des Herzens hat[4].

Doch auch wenn seine Existenz mittlerweile nicht mehr vergessen wird, so ist seine Funktionalität und Bedeutung noch immer missverstanden, wie die Parabel von den blinden Männern und dem Elefanten im Echolab von Rudski und Afilalo verdeutlicht[5]. Demnach können seine einzelnen Teile zwar beobachtet, aber in ihrer Gesamtheit nicht beurteilt werden. Das liegt nicht zuletzt an seiner geometrisch einzigartigen und sogleich komplexen Anatomie, die sich deutlich von der des linken Ventrikels unterscheidet[6]. Doch aktuelle technologische Entwicklungen eröffnen neue Perspektiven auf die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des RV[3].

### 1.1.1. Funktionelle Anatomie

Die primäre Aufgabe des rechten Herzens besteht darin, den venösen Rückfluss aus dem Körper zu sammeln und in das pulmonale System zu pumpen. Aus seiner Einbettung in das Niedrigdrucksystem des Lungenkreislaufs ergeben sich insbesondere an den rechten Ventrikel ganz andere Anforderungen als an sein linksseitiges Pendant[7,8]. Während Schlagvolumen und -frequenz beider in Serie geschalter Ventrikel dank des Frank-Starling-Mechanismus in aller Regel gleich sind, muss gegen den geringen Widerstand innerhalb der Lungengefäße weniger Muskelarbeit – etwa ein Viertel der Arbeit des LV[8] – geleistet werden[6,9]. Dafür

bedarf es deutlich weniger Muskelmasse und eine entsprechend dünnere myokardiale Wandstärke – etwa ein Drittel der des LV[8] –, sodass die Gesamtmasse des RV einem Sechstel der Masse des LV entspricht[8,10]. Derweil fasst der RV deutlich mehr Volumen als der LV und verfügt darüber hinaus über eine erhöhte Dehnbarkeit bei vermehrter Druck- oder Volumenbelastung (Compliance)[7]. Aus dem vergrößerten enddiastolischen Volumen des RV ergibt sich eine kleinere Ejektionsfraktion (RVEF) von etwa 40-45 % im Vergleich zum LV mit einer LVEF von 50-55 %[6]. **Tabelle 1** stellt die unterschiedlichen Charakteristiken der beiden Ventrikel einander gegenüber.

**Tabelle 1** Vergleich der Charakteristika des rechten und linken Ventrikels

LV = Linker Ventrikel, KOF = Körperoberfläche.

| Charakteristika | Rechter Ventrikel | Linker Ventrikel |
|---|---|---|
| Form | Dreieckig bzw. sichelförmig | Elliptisch |
| (enddiastolisches) Volumen/KOF | 75±13 ml/m² | 66±12 ml/m² |
| Masse/KOF | 26±5 g/m² ≈ 1/6 des LV | 87±12 g/m² |
| Wanddicke | 2-5 mm | 7-11 mm |
| Ejektionsfraktion | 40-45 % | 50-55 % |
| Compliance | Höher als LV | $5{,}0 \pm 0{,}52 \times 10^{-2}$ $mmHg^{-1}$ |
| Anpassungsfähigkeit | Besser bei Volumenüberlastung | Besser bei Drucküberlastung |

Getrennt durch das interventrikuläre Septum liegt der RV dem kegelförmigen LV auf. Dabei kann seine Form im Längsschnitt als dreieckig und im Querschnitt als sichelförmig beschrieben werden[6]. Abgeleitet aus der embryonalen Entwicklung gliedert sich das Innere des RV in drei funktionelle Regionen[9]:

- Einflusstrakt (Inflow)
- Apex
- Ausflusstrakt (RVOT).

Anders als im LV liegen die Klappen des RV nicht unmittelbar nebeneinander, sondern über einen Muskelbalken, die Crista supraventricularis, voneinander getrennt, sodass separate Ein- und Ausflusstrakte entstehen[8,11]. Als drittes Kompartiment dazwischen befindet sich der Apex. Die Abgrenzung der Regionen kann lediglich orientierend anhand anatomischer Landmarken erfolgen. Hilfreich sind dabei die drei prominenten Muskelbänder: das parietale, das septale und das septomarginale Band[6]. Letzteres ist auch als Moderatorband bekannt.

Durch die Trikuspidalklappe gelangt der Blutstrom in den Inflow. Die Segelklappen der Trikuspidalklappe sind über dünne Sehnenfäden (Chordae tendinae) mit den drei Papillarmuskeln verbunden. Quer von der Wurzel des anterioren Papillarmuskels zum Kammerseptum verläuft das Moderatorband entlang, das wiederum den Übergang zum Apex darstellt. Der Apex ist charakterisiert durch die netzartige Wandauskleidung mit rundlichen Muskelbälkchen (Trabekel), die insgesamt deutlich gröber ausgebildet sind als die des LV[12]. Daran schließt sich das glattwandige Infundibulum an, ein röhrenförmiger Muskel, der als Ausflusstrakt dient und in die Pulmonalklappe mündet[6,11].

Entscheidend ist auch die mikroskopische Muskelfaserarchitektur des RV. So ist die rechtsventrikuläre Wand im Gegensatz zur Dreischichtung des linken Ventrikels lediglich aus zwei Schichten myokardialer Fasern aufgebaut. Die superfizielle Schicht weist zirkumferentielle Fasern und die subendokardiale Schicht longitudinale Fasern von der Herzbasis über den Apex bis zum RVOT auf[10].

Dabei sind die beiden Herzkammern über die vier komplex angeordneten, spiraligen Myokardfaserbündel so miteinander verbunden, dass eine Acht entsteht[8]. Die achtförmige Faseranordnung trägt neben dem gemeinsamen Kammerseptum und der Einbettung in das Perikard zur sogenannten

interventrikulären Interdependenz bei[13], die auch Einfluss auf das spezielle Kontraktionsmuster des RV hat.

Neben einer balgartigen Einwärtsbewegung der freien Wand, sowie der Verkürzung in der Längsachse durch Kontraktion der longitudinal verlaufenden Fasern, erfährt der RV nämlich durch die Befestigungspunkte der beiden Ventrikel eine Zugkraft auf seine freie Wand infolge der LV-Kontraktion[6]. Darüber hinaus kontrahieren die einzelnen RV-Abschnitte ausgehend vom Inflow und dem trabekulären Myokard bis hin zum RVOT mit etwa 25-50 ms Verzug nacheinander, sodass ein sequentielles Kontraktionsmuster entsteht, das der propulsiven Peristaltik des Intestinaltrakts gleicht[6,11]. Im Gegensatz zum LV tragen Rotationsbewegungen nicht signifikant zur Kontraktion des RV bei[14].

### 1.1.2. Rechtsventrikuläre Dysfunktion und Rechtsherzversagen

Das akute Rechtsherzversagen ist eine häufige und lebensgefährliche Komplikation des perioperativen Verlaufs und mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert[15,16]. Das höchste Risiko besteht bei Implantation linksventrikulärer Unterstützungssysteme (LVAD) und bei Herztransplantationen[17]. Bei der perioperativen RV Dysfunktion handelt es sich um ein komplexes klinisches Syndrom, das aus jeder kardiovaskulären Störung hervorgehen kann und mit einem Funktionsverlust des RV einhergeht[7].

Differenziert werden kann dabei zwischen einer rechtsventrikulären Dysfunktion und einer rechtsventrikulären Insuffizienz, bzw. dem Rechtsherzversagen. Die Dysfunktion ist eine beginnende Störung, die noch kompensiert werden kann und dementsprechend nicht mit einem verringerten Schlagvolumen einhergeht[18]. Bei einer Insuffizienz kann die Störung nicht länger kompensiert werden, sodass es mit Rückgang des Schlagvolumens zur hämodynamischen Instabilität kommt. Dabei führen ein reduzierter systemischer Perfusionsdruck und ein gesteigerter zentralvenöser Druck zu einem verminderten Zu- und Abfluss lebenswichtiger Organe, was wiederum ein Multiorganversagen zur Folge hat[19].

Denn die Kompensationsmechanismen des rechten Ventrikels sind begrenzt. Eine geringe Zunahme der Nachlast oder Abnahme der Kontraktilität führt zu einer verstärkten Dilatation des dünnwandigen RV, was eine Zunahme der myokardialen Wandspannung und damit des Sauerstoffverbrauchs zur Folge hat. Übersteigt der Sauerstoffbedarf das -angebot, kommt es zur Minderversorgung des Myokards. Die Ischämie kann wiederum Wandbewegungsstörungen im Sinne einer verminderten Kontraktilität nach sich ziehen. Ein Circulus vitiosus tritt ein. Sowohl infolge der verringerten Kontraktilität als auch aufgrund der Tamponade des LV durch den massiv dilatierten RV kommt es zu einer Abnahme des Schlagvolumens. Der mittlere arterielle Druck sowie der Koronarperfusionsdruck kann dementsprechend nicht mehr aufrechterhalten werden, was den Circulus vitiosus verstärkt und im irreversiblen Rechtsherzversagen mündet[1]. Das führt zu hämodynamischer Instabilität bis hin zum kardiogenen Schock und signifikanten Gasaustauschstörungen[20]. Bei Schädigung des Herzens infolge einer Drucksteigerung im Lungenkreislauf spricht man von einem Cor pulmonale (lateinisch; „Lungenherz“).

Eine erhöhte Nachlast wird dabei bedingt durch einen Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks (PAP). Im Akutfall kommt es bereits ab einem systolischen pulmonalarteriellen Druck (sPAP) von 40-50 mmHg zur Dekompensation, bei chronisch erhöhtem sPAP – z. B. im Rahmen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) oder eines idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonus – etwa ab 100 mmHg[15]. Aktuelle Studien belegen, dass bereits ein mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) > 20 mmHg mit einer erhöhten Sterblichkeit und Hospitalisierungsrate einhergeht und demnach als Cutoff-Wert zur Diagnosestellung einer pulmonalarteriellen Hypertonie gelten sollte[21].

Häufige Auslöser einer akuten Nachlasterhöhung im perioperativen Setting sind Lungenarterienembolien durch Blutgerinnsel, seltener durch Gase (z.B. CO2-Embolie bei laparoskopischen Eingriffen), Lipide oder Fremdmaterial (z.B. bei orthopädischen bzw. endoprothetischen Eingriffen)[15]. Durch komplette oder inkomplette Verlegung des pulmonalarteriellen Gefäßlumens kommt es zu einer

Zunahme des vaskulären Widerstands und einem Rückstau des Blutes ins rechte Herz, und damit zu einer akuten Rechtsherzbelastung.

Doch auch auf eine Erhöhung der Vorlast reagiert der RV im Gegensatz zum LV deutlich empfindlicher. So führt eine gesteigerte Volumenbelastung infolge einer übermäßigen Flüssigkeitsbilanz ebenfalls rasch zu einem Abfall des Schlagvolumens[20,22].

Insbesondere im Rahmen von kardio- oder gefäßchirurgischen Eingriffen kommt es nach passagerer Abklemmung von Gefäßen oder der Induktion eines kardioplegen Herzstillstands oftmals zu einem Ischämie-Reperfusionssyndrom mit Zellschädigung durch freiwerdende Sauerstoffradikale. Zudem kann es beim Weaning von der Herz-Lungen-Maschine aufgrund des zurückgeführten Blutvolumens zu einer Überdehnung des RV kommen[15]. Auch die Antagonisierung des antikoagulativ wirksamen Heparins mit Protamin am Ende einer OP kann eine überschießende Reaktion des Gefäßendothels mit Aktivierung von Komplementfaktoren und Freisetzung von Thromboxan A2 und B2 induzieren und damit ebenfalls eine pulmonale Vasokonstriktion verursachen[1].

Weitere häufige Ursachen für ein akutes Rechtsherzversagen bei Patienten[*] auf Intensivstation sind ein Linksherzversagen, eine Rechtsherzischämie, eine akute Lungenschädigung oder eine Sepsis[15]. Intensivmedizinische Maßnahmen wie maschinelle Beatmung und medikamentöse Therapie können die rechtskardiale Funktion zusätzlich beeinträchtigen[15].

Die Diagnostik des akuten Rechtsherzversagens bleibt herausfordernd. Klinische Zeichen wie gestaute Halsvenen, ein hepatojugulärer Reflux und ein akzentuierter 2. Herzton sind Anhaltspunkte. Doch gerade im perioperativen Setting ist das weder praktikabel noch ausreichend. Ebenfalls nicht spezifisch genug sind veränderte Laborparameter wie ein erhöhtes kardiales Troponin, BNP oder NT-pro-BNP. Auch ein vergrößerter rechter Ventrikel im Röntgen Thorax

[*] Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertationsschrift das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

liefert lediglich diagnostische Hinweise. Typische Rechtsherzbelastungszeichen im EKG wie ein neu aufgetretener Rechtsschenkelblock, eine Verlagerung der Herzachse in der sagittalen Ebene nach vorne oder in der Frontalebene nach rechts sind wiederum zwar relativ spezifisch für ein Cor pulmonale, aber nicht sensitiv genug[15].

## 1.2. Echokardiographie in der Kardioanästhesie

Zur genauen Einschätzung und Überwachung der kardialen Funktion empfiehlt sich neben invasiven hämodynamischen Monitoringverfahren – wie einem Pulmonaliskatheter oder der transpulmonalen Thermodilution – die echokardiographische Bildgebung. Infrage kommt dafür die transthorakale (TTE) und die transösophageale Echokardiographie (TEE). Sie erlauben eine nicht- bzw. semi-invasive, patientenschonende Untersuchung zur visuellen Beurteilung der Myokardkontraktion, Detektion von Klappenvitien und Volumetrie. Im Vergleich zu alternativen bildgebenden Methoden wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) sind sie in der Regel ubiquitär verfügbar und vergleichsweise schnell und repetitiv durchführbar und damit insbesondere im perioperativen Setting praktikabel, vorausgesetzt der Untersucher ist entsprechend ausgebildet und geübt.

Während die TTE hauptsächlich durch den einweisenden Kardiologen bei der Diagnosefindung und Indikationsstellung zur Operation Anwendung findet, ist die TEE besonders gut für die Untersuchung direkt im Operationssaal durch den betreuenden Kardioanästhesisten geeignet. Da die Untersuchung in Vollnarkose stattfindet und aufgrund optimierter Schallbedingungen, können mit modernen Echokardiographiegeräten und -sonden über die zweidimensionalen Aufnahmen hinaus zusätzlich hochauflösende, dreidimensionale Bilder gewonnen werden, die noch präzisere 3D-Volumenanalysen und damit unter anderem eine bessere Einschätzung der RV-Basisfunktion ermöglichen[23]. Dabei können die Ergebnisse der Voruntersuchung bestätigt und in vielen Fällen sogar um weitere Befunde ergänzt werden[24].

Ziel der echokardiographischen Charakterisierung der RV-Funktion ist unter anderem die Detektion von Kontraktionsmustern, die mit einem frühen pathologischen *Remodeling* oder abnormen Nach- bzw. Vorlastbedingungen einhergehen, und damit womöglich ein frühes Indiz für eine RV-Dysfunktion darstellen[23]. Bedingt durch die komplexe Anatomie und Physiologie des RV können regionale RV-Funktionsparameter bei einer beginnenden RV-Dysfunktion schon auffällig sein, während globale Funktionsparameter noch unverändert bleiben, weil insgesamt eine Kompensation durch andere Regionen vorliegt. Da selbst eine subklinische präoperative RV-Dysfunktion nachweislich mit einer erhöhten postoperativen Sterblichkeit assoziiert ist[25], ist eine bestmögliche Quantifizierung der basalen RV-Funktion von immenser Bedeutung.

Daraus resultierende Erkenntnisse erfordern möglicherweise eine Erweiterung des geplanten Eingriffs oder eine Anpassung der Rahmenbedingungen, z. B. in Bezug auf die Verwendung der Herz-Lungen-Maschine oder das perioperative Monitoring.

Intraoperativ kann die TEE den Operateur bei der Entscheidungsfindung hinsichtlich des Vorgehens und Steuerung von Teilschritten unterstützen[24,26]. Bei vielen Eingriffen ist die periinterventionelle Bildgebung mittels TEE bereits jetzt etablierter Standard, und mit Weiterentwicklung chirurgischer Techniken ergeben sich immer mehr Einsatzmöglichkeiten[27]. Eine 2020 veröffentlichte Guideline der American Society of Echocardiography (ASE) gibt ein Protokoll zur Anwendung transösophagealer Echokardiographie im Operationssaal vor[26]. Auch außerhalb der Herzchirurgie kann sie dabei ein wichtiges Tool zur Überwachung der Hämodynamik sein, insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen oder Operationen mit hohem kardiovaskulärem Risiko[27].

Beim Einsatz in Narkose muss allerdings stets der Einfluss von Anästhetika und maschineller Beatmung auf die Herzfunktion berücksichtigt werden[28].

## 1.3. Fragestellung der Arbeit

Die Beurteilung der RV-Funktion bei Patienten, die sich einer elektiven Herzoperation unterziehen, ist für eine optimale perioperative Versorgung von entscheidender Bedeutung. In vorangegangen Studien konnte gezeigt werden, dass bereits subtile Abweichungen von der normalen RV-Funktion mit einer erhöhten postoperativen Sterblichkeit assoziiert sind[16,25]. Zwar fließt die pulmonale Hypertonie – entgegen aktueller Empfehlungen[21] noch definiert als sPAP > 30 mmHg – als unabhängiger Faktor in die Berechnung des herzchirurgischen Operationsrisikos mittels EuroSCORE I + II ein[29,30], darüber hinaus findet die RV-Basisfunktion in aktuellen Risikostratifizierungscores bislang aber kaum Berücksichtigung. Dabei kann das frühzeitige Erkennen einer RV-Dysfunktion maßgeblich zur Therapieentscheidung beitragen und so schwerwiegenden Komplikationen vorbeugen.

Doch die Diagnostik einer RV-Dysfunktion ist herausfordernd. Dabei genügt es der Studienhypothese nach nicht, ausschließlich die konventionellen globalen RV-Parameter zu betrachten.

Ziel dieser Studie war es daher, zu ermitteln, inwieweit regionale rechtsventrikuläre volumetrische Funktionsparameter mit dem Outcome von Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen assoziiert sind. Die Messung erfolgte intraoperativ aber vor Beginn der Operation mittels transösophagealer 3D-Echokardiographie und anhand daraus abgeleiteter Mesh-Modelle, die weiter prozessiert wurden. Um den Einsatz der neuen regionalen Funktionsparameter im klinischen Kontext zu validieren, wurden sie mit den etablierten klinischen und echokardiographischen Parametern hinsichtlich ihrer Assoziation mit dem Outcome verglichen. Eine Gegenüberstellung mit anderen kardiologischen Bildgebungsmodalitäten war nicht Bestandteil dieser Arbeit. Unseres Wissens handelt es sich bei dieser Studie um die erste, die den Zusammenhang der regionalen rechtsventrikulären Funktion mit dem Outcome kardiochirurgischer Patienten untersucht.

# 2. Material und Methoden

## 2.1. Auswahl des Patientenkollektivs

Im Rahmen einer monozentrischen, retrospektiven Studie wurden Patienten aus einer echokardiographischen Datenbank rekrutiert, die sich im Zeitraum von November 2013 bis Oktober 2018 einem elektiven herzchirurgischen Eingriff im Universitätsklinikum Tübingen unterzogen haben. In die Studie eingeschlossen wurden diejenigen Patienten, bei denen nach Narkoseeinleitung aber vor Beginn der chirurgischen Maßnahmen ein Sinusrhythmus vorlag und eine transösophageale Echokardiographie (3D-TEE) des rechten und linken Ventrikels durchgeführt wurde. Alle teilnehmenden Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung mindestens als 18 Jahre alt. Ausgeschlossen wurden diejenigen Patienten, die bereits präoperativ auf extrakorporale Unterstützung angewiesen waren, bei denen es sich um einen dringlichen oder notfallmäßigen Eingriff handelte oder deren klinischer Datensatz unvollständig war. Bei ungenügender 3D-Bildqualität, einer Bildwiederholungsfrequenz < 20 fps oder ausbleibender Analysierbarkeit durch die Software, wurde der Datensatz von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Das Studienvorhaben wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen (Ethik-Votum-Nr. 350/2015R) genehmigt und gemäß den Prinzipien der Deklaration von Helsinki[31] durchgeführt. Eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme von Seiten der Patienten war aufgrund der pseudonymisierten Datenverarbeitung nicht erforderlich.

## 2.2. Klinische Parameter

Anhand der elektronische Patientenakte in I.S.H. med. (SAP SE, Walldorf, Deutschland), des Patientendatenmanagementsystems IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA) (Philips GmbH, Health Systems, Hamburg, Deutschland), sowie der Laborsoftware Lauris (NEXUS AG, Villingen-Schwenningen, Deutschland) wurden klinisch-epidemiologische Patientendaten erhoben.

Als Ausgangsmerkmale wurden folgende patientenbezogenen Charakteristika herangezogen:

- Alter (Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Größe (cm)
- Gewicht (kg)
- Body Mass Index (BMI in kg/m²) und Körperoberfläche (KOF in m²)

Zur Berechnung der Körperoberfläche wurde die Mosteller-Formel verwendet:

$$Körperoberfläche\ (m^2) = \sqrt{\frac{Größe\ (cm) \times Gewicht\ (kg)}{3600}}$$

Ergänzend dazu wurden die teilnehmenden Patienten auf das Vorliegen bestimmter Vorerkrankungen gescreent

- Chronische Lungenerkrankung (definiert als therapiebedürftig mit inhalativen Kortikosteroiden oder Bronchodilatatoren)
- Pulmonale Hypertonie (definiert als sPAP > 30 mmHg gem. EuroSCORE)
- Peripher-arterielle Verschlusskrankheit
- Diabetes mellitus (definiert als insulinbedürftig)
- Kardiale Voroperationen.

Der in dieser Arbeit verwendete sPAP wurde wie folgt erhoben:

a) Präoperative invasive Messung mittels Rechtsherzkatheter
b) Präoperatives TTE
c) Intraoperatives TEE bei Nichtverfügbarkeit von a) oder b).

Sofern keine invasiven Messwerte aus der präoperativen Diagnostik vorlagen (a), erfolgte eine Abschätzung anhand von Echo-Daten aus präoperativen transthorakalen (b) oder intraoperativen transösophagealen Untersuchungen (c). Hierzu wurde die dopplerechokardiographisch (*continuous wave Doppler*)

bestimmte transtrikuspidale Druckdifferenz einer Trikuspidalklappeninsuffizienz zum zentralen Venendruck addiert.

Außerdem wurden die Patienten nach Schema der New York Heart Association (NYHA) und European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II (EuroSCORE II[30]) klassifiziert.

Die Stammdaten wurden ergänzt um Vitalparameter, sowie Laborwerte, die präoperativ, unmittelbar postoperativ und 12 h postoperativ erhoben wurden:

- Hämatokrit
- Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR nach MDRD-Formel)
- Laktat

## 2.3. Intraoperative Echokardiographie

Die echokardiographische Bildgebung erfolgte transösophageal (TEE) und den gemeinsamen Richtlinien der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften entsprechend durch einen kardioanästhesiologisch erfahrenen Arzt mit entsprechender Zertifizierung[32-34]. Die klinikeigenen Standards sehen dabei eine Untersuchung nach Narkoseeinleitung in Allgemeinanästhesie und hämodynamischer Stabilität, aber vor Thorakotomie vor. Verwendet wurden dafür die folgenden Ultraschallgeräte mit zugehörigen 3D-fähigen TEE-Sonden:

- Philips iE33 Gerät mit Philips X7-2t Matrix Sonde (Philips GmbH, Health Systems, Hamburg, Deutschland)
- Siemens Acuson SC2000 Prime Gerät mit Siemens Z6Ms Sonde (Siemens Healthineers AG, Erlangen, Deutschland).

Unter kurzzeitigem Atemstillstand und synchronisiert mit der Herzaktion wurden jeweils separat der rechte und linke Ventrikel angelotet, vollständig abgebildet und über typischerweise vier Zyklen aufgezeichnet (Multibeat Imaging). Hierfür war das Vorliegen eines Sinusrhythmus vorausgesetzt. Dabei wurden in der

Regel Bildwiederholungsfrequenzen von > 20 fps generiert. Begleitend erfolgte standardmäßig eine den Leitlinien entsprechende 2D-TEE-Untersuchung. Zur Quantifizierung einer Trikuspidalklappeninsuffizienz wurden Farbdoppler-Aufnahmen über der Trikuspidalklappe aufgezeichnet. Eine signifikante Trikuspidalklappeninsuffizienz (≥ Grad 2) lag vor, wenn die Längsausprägung des Insuffizienzjets mehr als 2/3 der Länge des rechten Vorhofs ausmachte und die Jet-Fläche > 16 cm² betrug bzw. der rechte Vorhof über 40 cm² vergrößert war[35].

Im Anschluss an die Untersuchungen erfolgte die digitale Speicherung der Aufnahmen in einer spezialisierten Datenbank (Image Arena, TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleissheim, Deutschland). Mit den entsprechenden Software-Lösungen wurden anschließend offline die 3D-basierten Analysen von RV (s. Abschnitt 2.4) und LV mittels Speckle-Tracking durchgeführt. die LV-Analysen erfolgten mit der etablierten Software 4D LV-ANALYSIS Software (TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleissheim, Deutschland) und ergaben die linksventrikulären Volumina:

- Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV)
- Linksventrikuläres endsystolisches Volumen (LVESV)
- Schlagvolumen (SV)

sowie die Ejektionsfraktion (LVEF) und den globalen longitudinalen Strain (LV-GLS). Durch die Normalisierung auf die Körperoberfläche wurden die Volumenindices berechnet (Linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex, LVEDVi und linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex, LVESVi).

## 2.4. 3D-Speckle-Tracking des rechten Ventrikels

3D-Speckle-Tracking bezeichnet ein computergestütztes Post-Processing Verfahren zur myokardialen Deformationsanalyse.

Die Methode basiert auf der computergestützten Erkennung von akustischen Mustern, die durch die Streuung von Ultraschallstrahlen an myokardialen Strukturen zustande kommen (Speckles). Diese werden als relativ konstantes Identifikationsmerkmal der einzelnen Endokard- oder Myokardabschnitte erfasst und während der Herzaktion kontinuierlich verfolgt (Tracking). Nach gegebenenfalls erforderlicher manueller Anpassung der Begrenzungen der zu untersuchenden Region (engl. Region of Interest, ROI) erstellt die verwendete 3D-STE-Software (RV-FUNCTION 2.0 Software (TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleissheim, Deutschland) dreidimensionale, geometrische Modelle (Meshes), welche anschließend im UCD-Dateiformat exportiert werden können[36,37]. Das Speckle-Tracking ist als semiautomatisches Verfahren schnell, einfach und reproduzierbar[38].

Die 3D-Analyse lieferte neben der RV-Ejektionsfraktion (RVEF) die globalen rechtsventrikulären Volumina (**Abbildung 1**):

- Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen (RVEDV)
- Rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen (RVESV)
- Rechtsventrikuläres Schlagvolumen (RVSV).

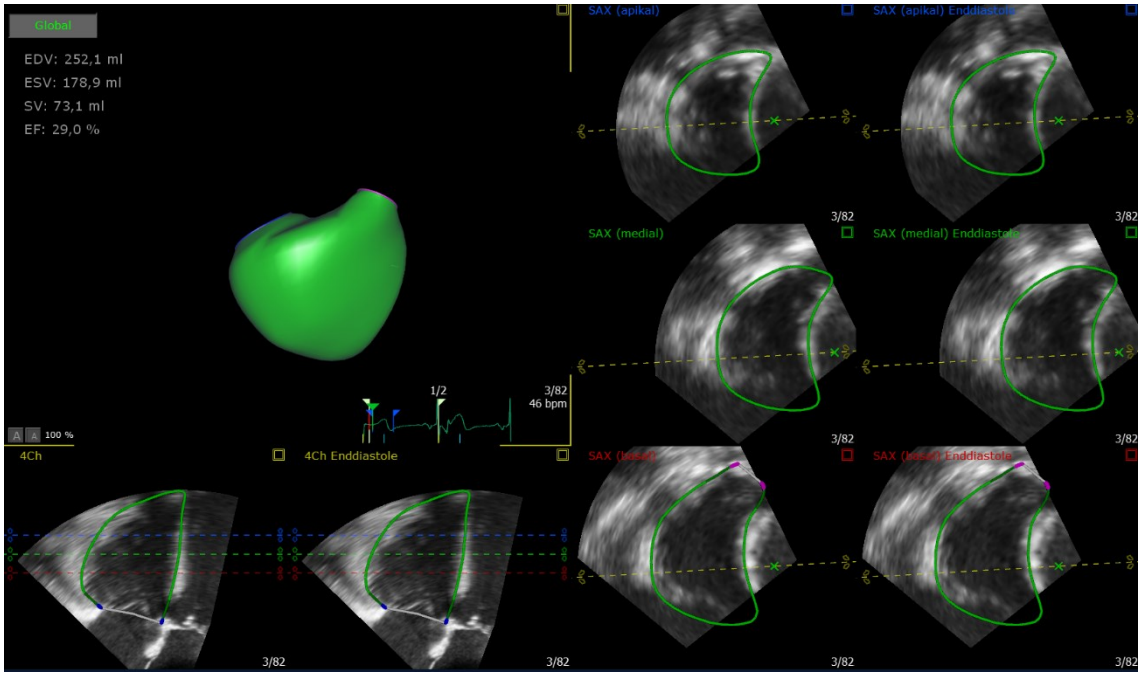


**Abbildung 1** 3D-Speckle-Tracking des rechten Ventrikels zur Analyse globaler RV-Volumina (RVEDV, RVESV, RVSV) und RVEF

RV = rechtsventrikulär, EDV = Enddiastolisches Volumen, ESV = Endsystolisches Volumen, SV = Schlagvolumen

Zudem werden aus den 3D-Datensätzen zweidimensionale 4-Kammerblicke rekonstruiert und daraus folgende Parameter abgeleitet:

- Flächenänderung des RV: FAC (Fractional Area Change)
- Maß für die longitudinale Kontraktion des RV anhand der systolischen Bewegung des Trikuspidalklappenanulus: TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion).

## 2.5. Analyse der regionalen rechtsventrikulären Funktionsparameter

Zur innovativen Bestimmung Volumetrie-basierter regionaler RV-Funktionsparameter kam eine Post-Processing Software – basierend auf dem Visualization Toolkit (Ver. 7.1.1, Kitware, Inc., Clifton Park, New York, USA) und programmiert von Tobias Lang nach Ideen der Arbeitsgruppe – zum Einsatz.

Damit wurden die Meshes entlang virtueller Schnittflächen in drei funktionelle Regionen zerlegt und diese wiederum einzeln volumetrisch analysiert:

- Inflow
- Apex
- RVOT

Die Schnittgrenzen wurden dazu zuvor anhand einer Stichprobe manuell festgelegt und anschließend auf die komplette Kohorte angewandt[39].

Die regionale Volumetrie lieferte daraufhin

- die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF)
- das enddiastolische Volumen (EDV)
- den enddiastolischen Volumenindex (EDVi)
- und das relative Schlagvolumen (rel. SV)

individuell für jede der drei Regionen (**Abbildung 2**).

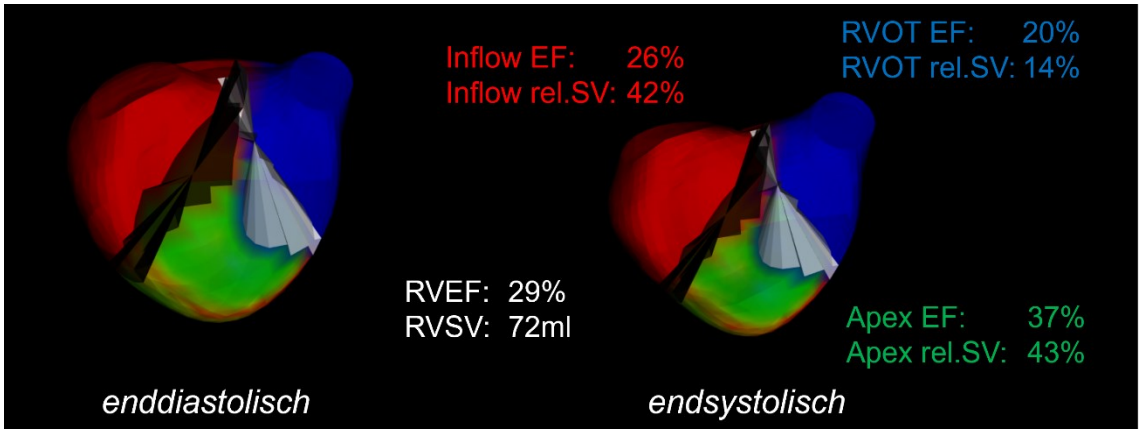


**Abbildung 2** Regionale RV-Volumetrie anhand von Mesh-Modellen

RV = rechtsventrikulär, RVOT = Right Ventricular Outflow Tract, EF = Ejektionsfraktion, rel. = relativ, SV = Schlagvolumen.

Um Aussagen zur Reproduzierbarkeit der regionalen Messungen treffen zu können, wurden die Intraobserver- und Interobserver-Variabilität der Funktionsparameter erhoben. Als Maß für die Abhängigkeit der Untersuchungsmethode von der momentanen Einschätzung des Untersuchers wurde die Intraobserver-Variabilität bestimmt. Dazu erfolgte die erneute Mesh-

Analyse von 25 zufällig ausgewählten Patientendatensätzen durch denselben Untersucher nach einer definierten Zeitspanne von mindestens 12 Wochen. Für die Interobserver-Variabilität als Maß für die Abhängigkeit der Untersuchungsmethode von der untersuchenden Person erfolgte ebenfalls mindestens 12 Wochen später die Analyse von denselben 25 3D-Datensätzen durch einen zweiten Untersucher.

## 2.6. Outcome-Daten

Als Endpunkt war das Versterben oder der Bedarf lebenserhaltender, extrakorporaler Organersatzverfahren (engl. Extracorporeal Life Support, ECLS) bedingt durch eine schwere hämodynamische Beeinträchtigung im Rahmen des Krankenhausaufenthalts im Anschluss an den kardiochirurgischen Eingriff definiert. Mittel- und langfristige Outcomedaten fanden in dieser Arbeit keine Beachtung.

## 2.7. Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit dem D´Agostino-Pearson-Test auf das Vorliegen einer Normalverteilung überprüft. Bei normalverteilten Stichproben erfolgt die Angabe mit Mittelwert und Standardabweichung. Nicht normalverteilte Stichproben werden mit dem Median und der 25./75. Perzentile beschrieben. Zur Analyse von Unterschieden zwischen verschiedenen Patientengruppen wurden die verschiedenen Parameter mittels ungepaartem t-Test (normalverteilt), Mann-Whitney-U-Test (nicht normalverteilt) oder mit einem Chi-Quadrat-Test (Proportionen) analysiert. Zum Vergleich der Verteilungen mehrerer Stichproben kam die Einweg-Varianzanalyse (ANOVA) zum Einsatz. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0{,}05$ definiert.

Zur Visualisierung der regionalen RV-Funktionsparameter werden Violin-Plot-Diagramme verwendet. Darin sind neben der Verteilung der einzelnen Datenpunkte der Median und die 25./75. Perzentile eingezeichnet.

Zur Berechnung der Assoziation der eingeschlossenen Parameter mit dem Endpunkt wurde eine binäre univariable logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse der Regressionsanalysen werden mit Odds Ratio (OR) und 95 %-Konfidenzintervallen (KI) angegeben. Parameter, die in der univariablen Regressionsanalyse signifikant mit dem Endpunkt assoziiert waren, wurden für den Einschluss in ein multivariables Regressionsmodell in Betracht gezogen. Unter Berücksichtigung von Kollinearität wurde eine multivariable logistische Regression mit einer vorwärts schrittweisen konditionellen Selektion durchgeführt (Einschluss falls $p < 0,05$, Ausschluss falls $p > 0,1$). Die Anzahl der Parameter für die Erstellung eines multivariablen logistischen Regressionsmodells wurde auf maximal eine Variable pro zehn Endpunktereignisse begrenzt[40]. Chi-Quadrat-Werte von mehreren logistischen Regressionsmodellen wurden mit dem Omnibus-Test verglichen.

Die Intraobserver- bzw. Interobserver-Variabilität wurden mithilfe von Pearson-Korrelationskoeffizienten und Variationskoeffizienten quantifiziert. Ebenso wurden die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (IKK) berechnet (SPSS: two-way random, absolute agreement, average measure) und gemeinsam mit deren 95 %-KI angegeben. Bland-Altman-Parameter und -diagramme dienten zur Analyse der mittleren Abweichungen zwischen den Messungen (Bias) und deren 95 %-Limits of Agreement (LOA).

Zur statistischen Datenauswertung und -darstellung wurden Prism (GraphPad Software, San Diego, CA, USA), SPSS (IBM Corp., Armonk, NY, USA), Excel (Microsoft, Redmond, USA) und MedCalc (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgien) verwendet.

# 3. Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie wurden im März 2022 bereits unter dem Titel *Regional Right Ventricular Function Assessed by Intraoperative Three-Dimensional Echocardiography Is Associated With Short-Term Outcomes of Patients Undergoing Cardiac Surgery* in Frontiers in Cardiovascular Medicine veröffentlicht, sowie im Dezember 2021 als Poster mit dem Titel *3D-Echocardiographic Assessment of Regional Right Ventricular Function Reveals Patterns Associated with Short-Term Outcomes in Patients Undergoing Cardiac Surgery* auf dem virtuellen Kongress Euroanaesthesia 2021 präsentiert und im zugehörigen Abstract E-Book veröffentlicht.

## 3.1. Patientencharakteristika

Nach Screening der klinikeigenen Echodatenbank ergab sich ein Umfang von n = 3561 Patienten, die primär für einen Studieneinschluss in Frage kamen. Hiervon waren n = 5 minderjährig und mussten daher ausgeschlossen werden. Bei weiteren n = 2977 lag lediglich ein 2D-Datensatz vor, weshalb sie für diese Studie nicht in Betracht kamen. Bei weiteren n = 14 waren die klinischen Daten innerhalb der digitalen Patientenakte unvollständig dokumentiert. Da lediglich die Assoziation mit dem Outcome im Rahmen elektiver Eingriffe untersucht werden sollte, wurden auch n = 169 Patienten ausgeschlossen, die sich einem notfallmäßigen Eingriff unterzogen hatten. Ein weiterer Patient hatte bereits präoperativ ein LVAD implantiert und wurde dementsprechend nicht berücksichtigt. Es ergab sich eine Gesamtzahl von n = 395, die gemäß den patientenbezogenen Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss geeignet waren. Deren vorliegende 3D-Aufnahmen waren wiederum zum Teil von nicht ausreichender Qualität (n = 10), hatten eine zu geringe Bildrate von < 20 fps (n = 24) oder waren mithilfe der Software aufgrund anderer technischer Gründe nicht auswertbar (n = 4).

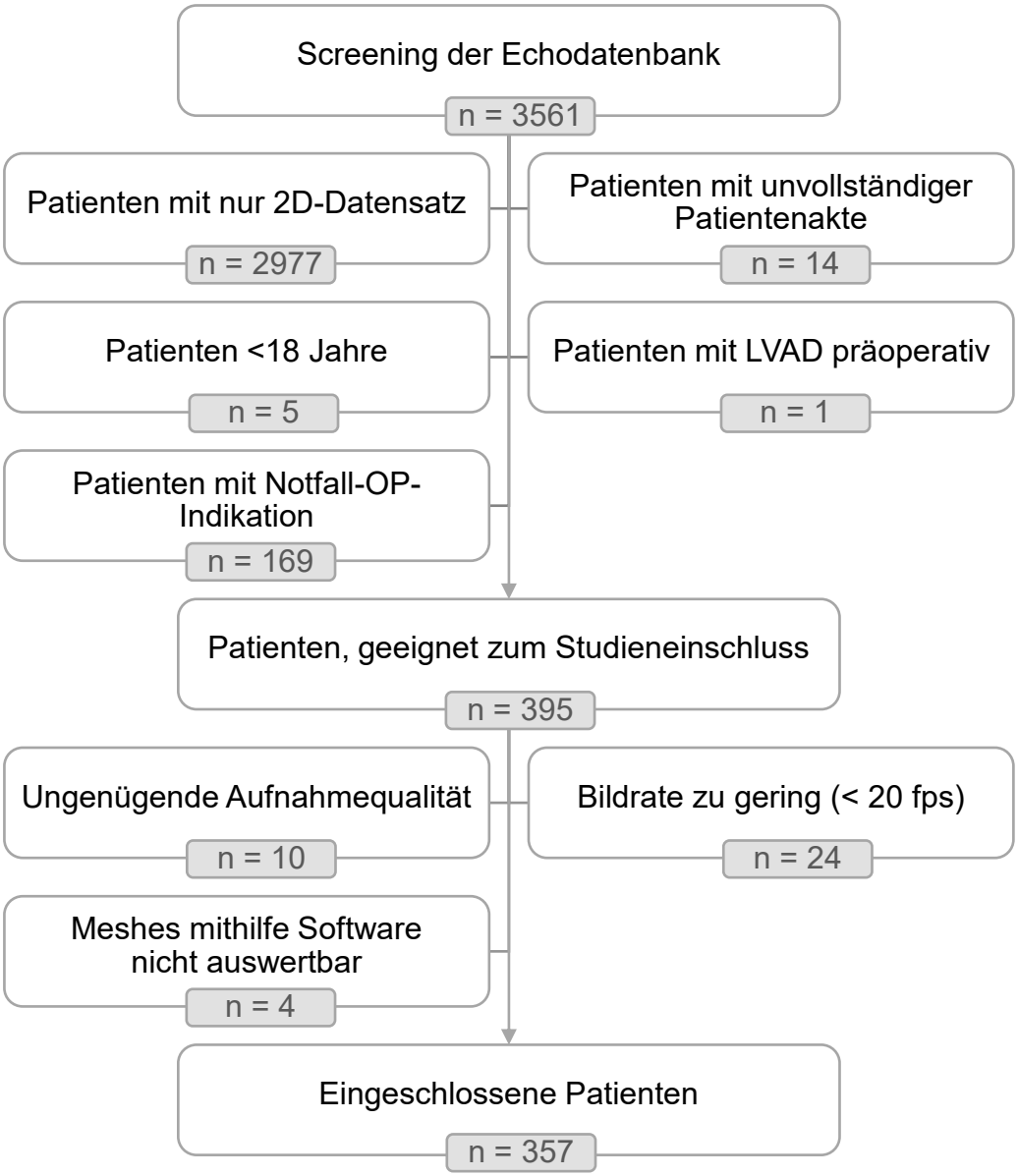


**Abbildung 3** Ausschlussdiagramm Patientenkohorte

Von den n = 3561 gescreenten Patienten konnten schlussendlich n = 357 den Kriterien entsprechend eingeschlossen werden, wie im Flussdiagramm in **Abbildung 3** systematisch dargestellt.

Davon hatten sich 69 (19 %) einer koronaren Bypassoperation mit Unterstützung durch eine Herz-Lungen-Maschine (CABG), 51 (14 %) einer koronaren Bypassoperationen ohne Unterstützung durch eine Herz-Lungen-Maschine (OPCAB), 96 (27 %) einer linksseitigen Klappenoperation (Eingriffe an Aorten- und/oder Mitralklappe), 17 (5 %) einem thorakalen Aorteneingriff und 25 (7 %) einer Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems (LVAD) unterzogen. **Tabelle 2** zeigt die Einteilung der Patientenkohorte nach Eingriffsart.

**Tabelle 2** Einteilung der Patientenkohorte nach Eingriffsart

Die Werte sind angegeben als Absolutwert (prozentualer Anteil). CABG = Coronary Artery Bypass Grafting, OPCAB = Off-Pump Coronary Artery Bypass, LVAD = Left Ventricular Assist Device.

| Art des operativen Eingriffs | Wert |
|---|---|
| CABG | 51 (14) |
| OPCAB | 69 (19) |
| Linksseitige Klappenoperation | 96 (27) |
| Thorakaler Aorteneingriff | 17 (5) |
| LVAD Implantation | 25 (7) |
| Kombinierter Eingriff | 99 (28) |

Die häufigste Operation war bei 99 (28 %) der Patienten eine Kombination mehrerer Eingriffe, verteilt wie folgt (**Tabelle 3**).

**Tabelle 3** Verteilung der kombinierten Eingriffe (n = 99)

Die Werte sind angegeben als Absolutwert. CABG = Coronary Artery Bypass Grafting, ASD = Atriumseptumdefekt, PFO = Persistierendes Foramen Ovale, RVOT = Right Ventricular Outflow Tract.

| Kombination der operativen Eingriffe | Wert |
|---|---|
| CABG + Aortenklappe | 23 |
| Aortenklappe + Thorakale Aorta | 21 |
| CABG + Mitralklappe | 16 |
| Mitralklappe + Trikuspidalklappe | 8 |
| Mitralklappe + Vorhofohr-Verschluss | 7 |
| CABG + Thorakale Aorta | 5 |
| Aortenklappe + Mitralklappe + Thorakale Aorta | 3 |
| CABG + Aortenklappe + Mitralklappe | 2 |
| CABG + Aortenklappe + Thorakale Aorta | 2 |
| CABG + Ventrikelrekonstruktion | 2 |
| Mitralklappe + Thorakale Aorta | 2 |
| Aortenklappe + Myektomie | 1 |
| CABG + Trikuspidalklappe | 1 |
| Mitralklappe + ASD-Verschluss | 1 |
| Mitralklappe + PFO-Verschluss | 1 |
| Mitralklappe + Trikuspidalklappe + Thorakale Aorta | 1 |

| | |
|---|---|
| Thorakale Aorta + ASD-Verschluss | 1 |
| Thorakale Aorta + Myektomie | 1 |
| Thorakale Aorta + RVOT-Rekonstruktion | 1 |

Bei den in Tabelle 3 aufgeführten thorakalen Aorteneingriffen handelte es sich acht Mal um die operative Versorgung von Aortenaneurysmen mittels Ersatzes der suprakoronaren Aorta (A.) ascendens, vier Mal um einen Ersatz der Aortenwurzel und A. ascendens, vier Mal um einen Ersatz des kompletten Aortenbogens durch eine „Frozen Elephant Trunk“-Gefäßprothese und einmal um die Resektion eines intramuralen Hämatoms an der A. ascendens.

Hinsichtlich der patientenbezogenen Aspekte ergab sich folgende Ausgangcharakteristik für die Gesamtkohorte von n = 357:

Die Patienten waren durchschnittlich 66±13 Jahre alt, überwiegend männlich (73 %) und mit einem BMI von durchschnittlich 27±5 kg/m² moderat übergewichtig[41]. Insgesamt lagen nur bei wenigen Patienten Vorerkrankungen wie eine chronische Lungenerkrankung (8 %), eine pulmonale Hypertonie (16 %), eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (13 %) oder ein Diabetes mellitus (10 %) vor. Jeweils etwa ein Drittel der Patienten hatte eine vorbestehende Herzinsuffizienz NYHA II (29 %) oder III (33 %). Die Ausgangswerte für Laktat, Hämatokrit und eGFR lagen über das Gesamtkollektiv hinweg im Normbereich. Der Median des mittels EuroSCORE II berechneten Risikos, an dem herzchirurgischen Eingriff zu versterben, lag bei 3,4 %. Tabelle 4 stellt eine Übersicht der Patientencharakteristika dar.

**Tabelle 4** Klinische Charakteristika der Patientenkohorte (n = 357)

Die Werte sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung, Median (Interquartilsabstand) oder Absolutwert (prozentualer Anteil). BMI = Body Mass Index, sPAP = systolischer pulmonalarterieller Druck, NYHA = New York Heart Association, eGFR = geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate, EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, * = Langzeitbedarf an inhalativen Bronchodilatatoren oder Steroiden.

| **Parameter** | **Wert** |
|---|---|
| Alter, in Jahre | 66±13 |
| männliches Geschlecht | 259 (73) |
| BMI, in kg/m² | 27±5 |
| **Vorerkrankungen** | |
| Chronische Lungenerkrankung (therapiebedürftig*) | 29 (8) |
| Pulmonale Hypertonie (sPAP > 30 mmHg) | 57 (16) |
| Trikuspidalklappeninsuffizienz (Grad ≥ 2) | 45 (13) |
| Diabetes mellitus (insulinabhängig) | 36 (10) |
| NYHA I | 67 (19) |
| NYHA II | 105 (29) |
| NYHA III | 118 (33) |
| NYHA IV | 67 (19) |
| eGFR, in ml/min | 80 |
| Laktat, in mmol/l | 0,90±0,48 |
| Hämatokrit, in % | 37±6 |
| EuroSCORE II, in % | 3,4 (1,5-7,8) |

## 3.2. Echokardiographische Daten

Die 3D-echokardiographischen Untersuchungen und anschließenden Analysen mittels Speckle-Tracking-Verfahren lieferten die etablierten Volumetrie- und Funktionsparameter von RV und LV (**Tabelle 5**). Patienten, die den Endpunkt erreichten, wurden dabei Patienten, die den Endpunkt nicht erreichten, gegenübergestellt.

**Tabelle 5** Konventionelle echokardiographische Parameter

Die Werte sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung, Median (Interquartilsabstand) oder Absolutwert (prozentualer Anteil); Die p-Werte wurden abgeleitet aus ungepaarten T-Tests, Mann-Whitney-U-Tests oder Chi-Quadrat-Tests; das Signifikanzniveau für den p-Wert war festgelegt auf 0,05. EDV = Enddiastolisches Volumen, EDVi = Enddiastolischer Volumenindex, ESV =Endsystolisches Volumen, ESVi = Endsystolischer Volumenindex, EF = Ejektionsfraktion, GLS = Globaler longitudinaler Strain, SV = Schlagvolumen, TAPSE = Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, FAC = Fractional Area Change.

| Parameter | Endpunkt erreicht (n = 25) | Endpunkt nicht erreicht (n = 332) | p-Wert |
|---|---|---|---|
| LVEDV, in ml | 176 (134-213) | 150 (117-203) | 0,30 |
| LVEDVi, in ml/m² | 91 (74-121) | 78 (62-106) | 0,23 |
| LVESV, in ml | 106 (58-143) | 90 (65-137) | 0,54 |
| LVESVi, in ml/m² | 54 (31-75) | 46 (34-70) | 0,41 |
| LVEF, in % | 38±15 | 38±14 | 0,47 |
| LVEF < 20 % | 4 (16) | 36 (11) | 0,66 |
| LV-GLS, in % | -11,6±6 | -12,6±5,6 | 0,38 |
| RVEDV, in ml | 150 (108-213) | 141 (112-171) | 0,39 |
| RVEDVi, in ml/m² | 78 (55-99) | 73 (61-87) | 0,25 |
| RVESV, in ml | 94 (73-139) | 87 (65-110) | 0,15 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| RVESVi, in ml/m² | 51 (38-67) | 44 (34-57) | 0,08 |
| RVEF, in % | 34±8 | 38±10 | 0,10 |
| RVEF < 20 % | 1 (4) | 16 (5) | 0,76 |
| RV-SV global, in ml | 54±23 | 54±20 | 0,96 |
| TAPSE, in mm | 11±6 | 12±6 | 0,58 |
| FAC, in % | 27±8 | 31±10 | 0,08 |

Dabei unterschieden sich die globalen LV- und RV-Volumina zwischen den beiden Outcome-Gruppierungen nicht signifikant voneinander. Ebenso wenig die globalen LV- und RV-Funktionsparameter (LVEF, LV-GLS, RVEF, RV-SV, TAPSE und FAC), die aus den 3D-STE-Aufnahmen abgeleitet wurden. Bemerkenswert war zudem, dass der Anteil an Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV- oder RV-Funktion, definiert als LVEF oder RVEF < 20 %, in beiden Gruppen etwa gleich groß war.

## 3.3. Regionale rechtsventrikuläre Funktionsparameter

Die mittels 3D-STE generierten RV-Meshes und der regionalen Analysesoftware quantifizierten regionalen Volumetrie- und Funktionsparameter, sind in **Tabelle 6** aufgelistet.

**Tabelle 6** Neue regionale echokardiographische Parameter

Die Werte sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung, Median (Interquartilsabstand) oder Absolutwert (prozentualer Anteil); Die p-Werte wurden abgeleitet aus ungepaarten T-Tests, Mann-Whitney-U-Tests oder Chi-Quadrat-Tests; das Signifikanzniveau für den p-Wert war festgelegt auf 0,05, signifikante p-Werte sind fett markiert. RV = rechtsventrikulär, EF = Ejektionsfraktion, EDV = Enddiastolisches Volumen, EDVi = Enddiastolischer Volumenindex, SV = Schlagvolumen, rel. = relativ, RVOT = Right Ventricular Outflow Tract.

| Parameter | Endpunkt erreicht (n = 25) | Endpunkt nicht erreicht (n = 332) | p-Wert |
|---|---|---|---|
| RVEF Inflow, % | 32±8 | 37±11 | **0,01** |
| EDV Inflow, ml | 70 (54-106) | 68 (55-85) | 0,52 |
| EDVi Inflow, ml/m² | 40 (28-51) | 35 (29-43) | 0,35 |
| SV Inflow, ml | 24±12 | 26±10 | 0,39 |
| rel. SV Inflow, % | 44±8 | 48±9 | **0,02** |
| RVEF Apex, % | 42±13 | 44±14 | 0,70 |
| EDV Apex, ml | 49 (29-65) | 40 (31-52) | 0,20 |
| EDVi Apex, ml/m² | 27 (17-32) | 21 (16-26) | 0,11 |
| SV Apex, ml | 21±10 | 18±8 | 0,15 |
| rel. SV Apex, % | 38±10 | 33±8 | **< 0,01** |
| RVEF RVOT, % | 29±11 | 32±12 | 0,27 |
| EDV RVOT, ml | 33 (26-42) | 32 (26-39) | 0,47 |
| EDVi RVOT, ml/m² | 17 (15-21) | 16 (14-19) | 0,46 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| SV RVOT, ml | 10±4 | 10±5 | 0,55 |
| rel. SV RVOT, % | 18±5 | 19±6 | 0,76 |
| Apex/Inflow rel. SV-Ratio | 0,97±0,51 | 0,74±0,29 | **0,04** |

Das enddiastolische Volumen der drei Regionen unterschied sich über die beiden Outcome-Gruppen hinweg nicht signifikant voneinander. Derweil fiel bei den Patienten, die den Endpunkt erreichten, sowohl eine signifikant verringerte Ejektionsfraktion als auch ein signifikant verringertes relatives Schlagvolumen im Inflow auf. Andererseits war das relative Schlagvolumen des Apex signifikant größer als bei der Vergleichsgruppe der Patienten, die den Endpunkt nicht erreichten. Hieraus folgend wurde das Verhältnis des relativen Schlagvolumens von Apex zu Inflow (Apex/Inflow rel. SV-Ratio) berechnet, das sich bei den beiden Gruppen ebenfalls signifikant unterschied. Dieser Parameter war nicht von vornherein definiert worden, sondern entstand neu infolge der beobachteten Zusammenhänge. Bezogen auf den RVOT konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Outcome-Gruppen beobachtet werden.

**Abbildung 4** stellt die Verteilung der globalen und regionalen RV-Funktionsparameter als Violin-Plot-Diagramm dar.

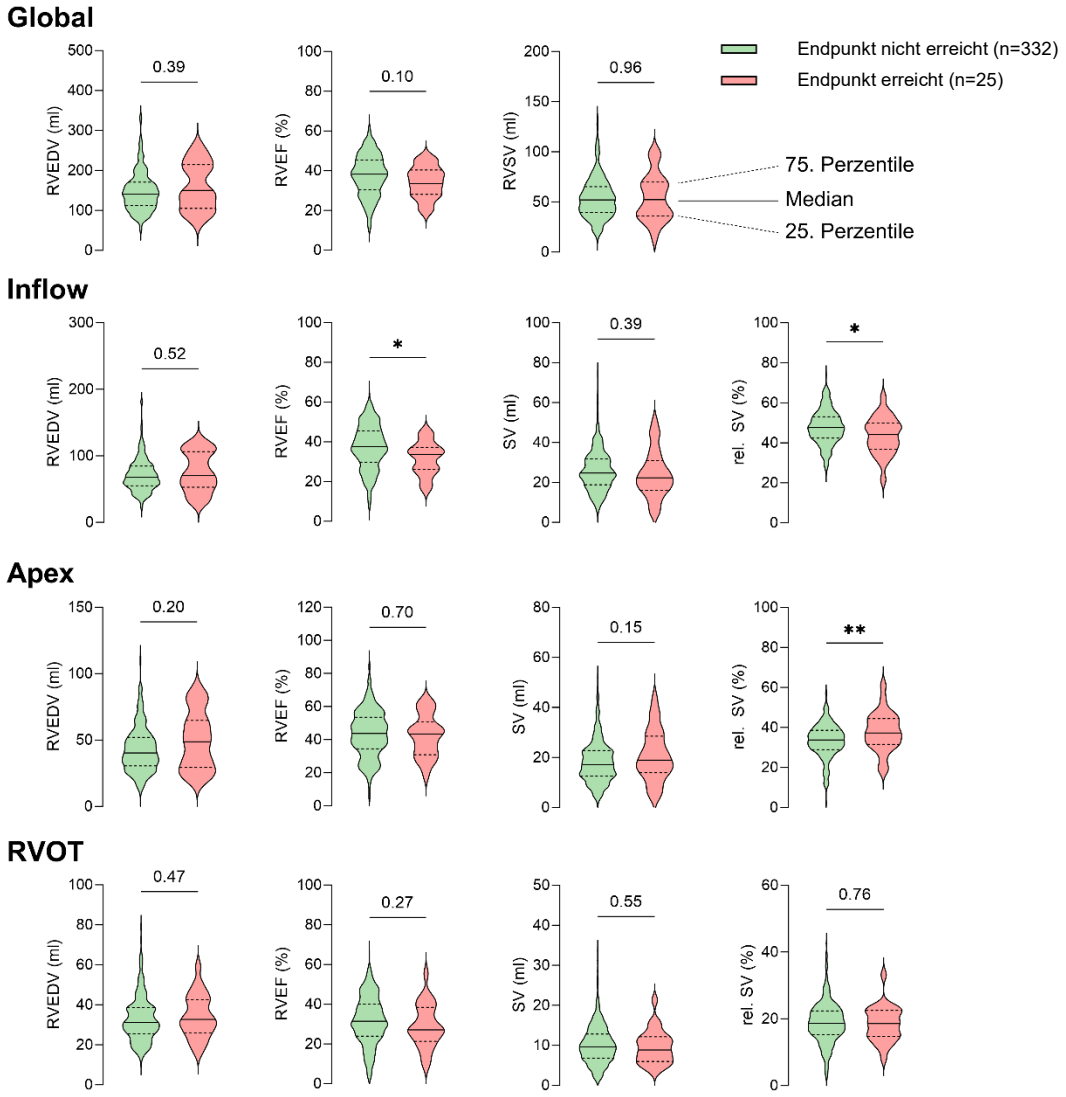


**Abbildung 4** Violin-Plot-Diagramm der globalen und regionalen volumetrischen RV-Parameter

Patienten, die den Endpunkt erreichten (rot) vs. Patienten, die den Endpunkt nicht erreichten (grün). Die globale RV-Funktion unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander, wohingegen die Patienten, die verstarben oder postoperativ auf Herzunterstützungssysteme angewiesen waren, signifikant niedrigere Ejektionsfraktion und rel. Schlagvolumen im Inflow sowie eine signifikant höheres rel. Schlagvolumen im Apex aufwiesen.

rel. = relativ; RV = rechtsventrikulär, EDV = Enddiastolisches Volumen; EF = Ejektionsfraktion, STE = Speckle-Tracking-Echokardiographie; SV = Schlagvolumen; *p < 0,05; **p < 0,01.

Wie in **Tabelle 7** dargestellt, nahmen mit steigendem pulmonalarteriellem Druck sowohl die globale RVEF als auch die regionalen RVEF ab. Derweil zeigte sich eine moderate Korrelation der regionalen RVEF des Inflow zur TAPSE (r = 0,50, 95 % KI 0,42-0,58, p < 0,001).

**Tabelle 7** Globale und regionale RVEF eingeteilt nach systolischem pulmonalarteriellen Druck

Die Werte sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung. Die p-Werte wurden mittels Einweg-Varianzanalyse (ANOVA) ermittelt; das Signifikanzniveau für den p-Wert war festgelegt auf 0,05. sPAP = systolischer pulmonalarterieller Druck, RV = rechtsventrikulär, EF = Ejektionsfraktion, RVOT = Right Ventricular Outflow Tract.

| **sPAP** | **< 31 mmHg** | **31-55 mmHg** | **> 55 mmHg** | **p-Wert** |
|---|---|---|---|---|
| RVEF, % | 38±10 | 34±11 | 30±11 | < 0.001 |
| RVEF RVOT, % | 33±11 | 27±12 | 24±14 | < 0.001 |
| RVEF Inflow, % | 38±11 | 36±12 | 30±13 | < 0.01 |
| RVEF Apex, % | 45±13 | 38±15 | 37±17 | < 0.01 |

## 3.4. Outcome-Assoziation mittels logistischer Regression

Bezogen auf die unterschiedlichen Eingriffe, erreichten drei von 51 Patienten nach CABG den Endpunkt (6 %), fünf von 69 nach OPCAB (7 %), acht von 96 nach linksseitiger Klappenoperation (8 %), einer von 17 nach LVAD Implantation (6 %) und sieben von 99 nach kombiniertem Eingriff (7 %). Eine univariable logistische Regressionsanalyse zeigte keine signifikante Assoziation der Eingriffsarten mit dem Outcome (**Tabelle 8**).

**Tabelle 8** Univariable logistische Regressionsanalyse zu Assoziation der Eingriffsart mit dem Endpunkt (Sterblichkeit oder Bedarf extrakorporaler Unterstützungssysteme)

Das Signifikanzniveau für den p-Wert war festgelegt auf 0,05. OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, CABG = Coronary Artery Bypass Grafting, Off-Pump Coronary Artery Bypass, LVAD = Left Ventricular Assist Device.

| Art des Eingriffs | OR (95 % KI) | p-Wert |
|---|---|---|
| CABG | 0,81 (0,23-2,80) | 0,74 |
| OPCAB | 1,05 (0,38-2,90) | 0,93 |
| Linksseitige Klappenoperation | 1,30 (0,54-3,13) | 0,55 |
| Thorakaler Aorteneingriff | 0,82 (0,10-6,47) | 0,85 |
| LVAD Implantation | 0,53 (0,07-4,12) | 0,55 |
| Kombinierter Eingriff | 1,01 (0,41-2,51) | 0,98 |

Hinsichtlich der untersuchten klinischen und konventionellen echokardiographischen Parameter lieferte eine univariable logistische Regressionsanalyse einzig für die Trikuspidalklappeninsuffizienz Grad ≥ 2 eine signifikante Assoziation mit Auftreten des Endpunktes (OR 3,75, 95 % KI 1,52-9,30, $p < 0.01$). Daraus resultierte bei deren Vorliegen ein um 275 % höheres Risiko, den Endpunkt zu erreichen, als bei einer Trikuspidalklappeninsuffizienz ≤ 1.

Derweil ergab sich von den neuen regionalen echokardiographischen RV-Parametern eine signifikante Assoziation mit dem Endpunkt für die RVEF des Inflow (OR 0,95, 95 % KI 0,92-0,99, p = 0,01), das relative Schlagvolumen des Inflow (OR 0,94, 95 % KI 0,90-0,99, p = 0,02), das relative Schlagvolumen des Apex (OR 1,07, 95 % KI 1,02-1,13, p < 0,01) und der Apex/Inflow rel. SV-Ratio (OR 5,81, 95 % KI 1,90-17,77, p < 0,01).

**Tabelle 9** fasst die Zusammenhänge zwischen klinischen und echokardiographischen Parametern und dem Outcome zusammen.

**Tabelle 9** Univariable logistische Regressionsanalyse für die Assoziation mit dem Endpunkt (Mortalität oder Bedarf extrakorporaler Unterstützungssysteme)

Das Signifikanzniveau für den p-Wert war festgelegt auf 0,05, signifikante p-Werte sind fett markiert. OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, BMI = Body Mass Index, NYHA = New York Heart Association, eGFR = geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate, EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, LV = Linksventrikulär, EDVi = Enddiastolischer Volumenindex, EF = Ejektionsfraktion, GLS = Globaler longitudinaler Strain, RV = rechtsventrikulär, ESVi = Endsystolischer Volumenindex, FAC = Fractional Area Change, rel. SV = relatives Schlagvolumen, RVOT = Right Ventricular Outflow Tract.

| Parameter | Univariable OR (95 % KI) | p-Wert |
|---|---|---|
| Alter, Jahre | 1,00 (0,97-1,04) | 0,91 |
| BMI, kg/m² | 1,02 (0,95-1,10) | 0,62 |
| Chronische Lungenerkrankung | 2,21 (0,29-16,96) | 0,45 |
| Pulmonale Hypertonie | 0,00 (-) | 0,99 |
| Trikuspidalinsuffizienz (Grad ≥ 2) | 3,75 (1,52-9,30) | **< 0,01** |
| Diabetes mellitus | 0,56 (0,18-1,73) | 0,31 |
| NYHA-Stadium IV | 0,71 0,27-1,86) | 0,49 |
| eGFR, ml/min | 0,99 (0,98-1,01) | 0,30 |
| Laktat, mmol/l | 1,84 (0,96-3,52) | 0,07 |

| | | |
|---|---|---|
| Hämatokrit, % | 0,96 (0,90-1,03) | 0,23 |
| EuroSCORE II, % | 1,01 (0,96-1,06) | 0,79 |
| LVEDVi, ml/m² | 1,00 (0,99-1,01) | 0,45 |
| LVEF, % | 1,00 (0,97-1,03) | 0,94 |
| LV-GLS, % | 1,03 (0,96-1,11) | 0,38 |
| RVESVi, ml/m² | 1,01 (0,99-1,03) | 0,16 |
| RVEF, % | 0,97 (0,93-1,01) | 0,10 |
| FAC, % | 0,97 (0,93-1,00) | 0,08 |
| RVEF Inflow, % | 0,95 (0,92-0,99) | **0,01** |
| Rel. SV Inflow, % | 0,94 (0,90-0,99) | **0,02** |
| RVEF Apex, % | 0,99 (0,97-1,02) | 0,70 |
| Rel. SV Apex, % | 1,07 (1,02-1,13) | **< 0,01** |
| RVEF RVOT, % | 0,98 (0,95-1,02) | 0,27 |
| Rel. SV RVOT, % | 0,99 (0,93-1,06) | 0,76 |
| Apex/Inflow rel. SV-Ratio | 5,81 (1,90-17,77) | **< 0,01** |

Eine multivariable logistische Regressionsanalyse unter Einbeziehung der Trikuspidalklappeninsuffizienz, der RVEF des Inflow und der Apex/Inflow rel. SV-Ratio lieferte lediglich für die Trikuspidalklappeninsuffizienz und die Apex/Inflow rel. SV-Ratio eine signifikante unabhängige Assoziation mit dem Endpunkt (**Tabelle 10**)

**Tabelle 10** Multivariable logistische Regressionsanalyse für die Assoziation mit dem Endpunkt

Das Signifikanzniveau für den p-Wert war festgelegt auf 0,05, signifikante p-Werte sind fett markiert. OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, RVEF = Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion, rel. SV = relatives Schlagvolumen.

| **Parameter** | **Multivariable OR (95 % KI)** | **p-Wert** |
|---|---|---|
| Trikuspidalinsuffizienz (Grad ≥ 2) | 4,24 (1,66-10,84) | **< 0,01** |
| RVEF Inflow, % | ausgeschlossen | 0,32 |
| Apex/Inflow rel. SV-Ratio | 6,55 (2,09-20,60) | **< 0,001** |

Das multivariable Modell – bestehend aus Apex/Inflow rel. SV-Ratio und Trikuspidalklappeninsuffizienz (Grad ≥ 2) – besaß einen signifikant höheren Chi-Quadrat-Wert als die univariable Trikuspidalklappeninsuffizienz (Grad ≥ 2) allein (**Abbildung 5**).

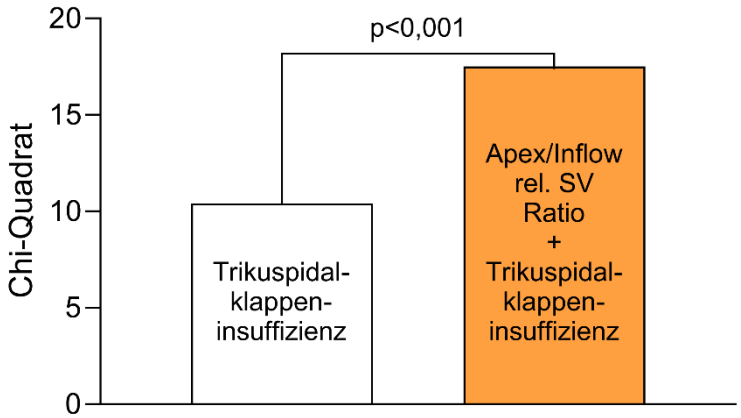


**Abbildung 5** Omnibus-Test zum Vergleich von Chi-Quadrat-Werten multivariabler logistischer Regressionsmodelle hinsichtlich ihrer Assoziation mit dem Endpunkt

Das multivariable Modell bestehend aus Apex/Inflow rel. SV-Ratio und Trikuspidalklappeninsuffizienz (Grad ≥ 2) besaß einen signifikant höheren Chi-Quadrat-Wert als die univariable Trikuspidalklappeninsuffizienz (Grad ≥ 2) allein.

Zur Analyse der Reproduzierbarkeit wurden bei einer zufällig ausgewählten Stichprobe von n = 25 Intraobserver- und Interobserver-Variabilität für die Messungen der globalen RVEF sowie der regionalen RVEF von Inflow, Apex und RVOT untersucht.

Insgesamt war die Reproduzierbarkeit der globalen RVEF besser als die der regionalen RVEFs. **Tabelle 11** und **Abbildung 6** liefern einen Überblick zu den Ergebnissen der Reproduzierbarkeitsanalyse.

**Tabelle 11** Intra- und Interobserver Reproduzierbarkeitsanalyse für globale und regionale RVEF

RVEF = Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion, RVOT = Right Ventricular Outflow Tract, r = Korrelationskoeffizient, IKK = Intraklassen-Korrelationskoeffizient, LOA = Limits Of Agreement.

| Parameter | r | IKK (95 % KI) | Bias (%) | 95 % LOA (%) |
|---|---|---|---|---|
| **Intraobserver-Variabilität** | | | | |
| RVEF Inflow, % | 0,96 | 0,977 (0,948–0,990) | 1 | -8 bis 8 |
| RVEF Apex, % | 0,87 | 0,931 (0,843–0,970) | 0 | -12 bis 12 |
| RVEF RVOT, % | 0,83 | 0,907 (0,791–0,959) | -1 | -14 bis 13 |
| RVEF, % | 0,98 | 0,989 (0,975–0,995) | 0 | -5 bis 4 |
| **Interobserver-Variabilität** | | | | |
| RVEF Inflow, % | 0,91 | 0,930 (0,751–0,975) | 4 | -7 bis 14 |
| RVEF Apex, % | 0,92 | 0,956 (0,900–0,980) | 1 | -10 bis 11 |
| RVEF RVOT, % | 0,79 | 0,840 (0,524–0,937) | 5 | -10 bis 21 |
| RVEF, % | 0,93 | 0,947 (0,845–0,979) | 3 | -6 bis 12 |

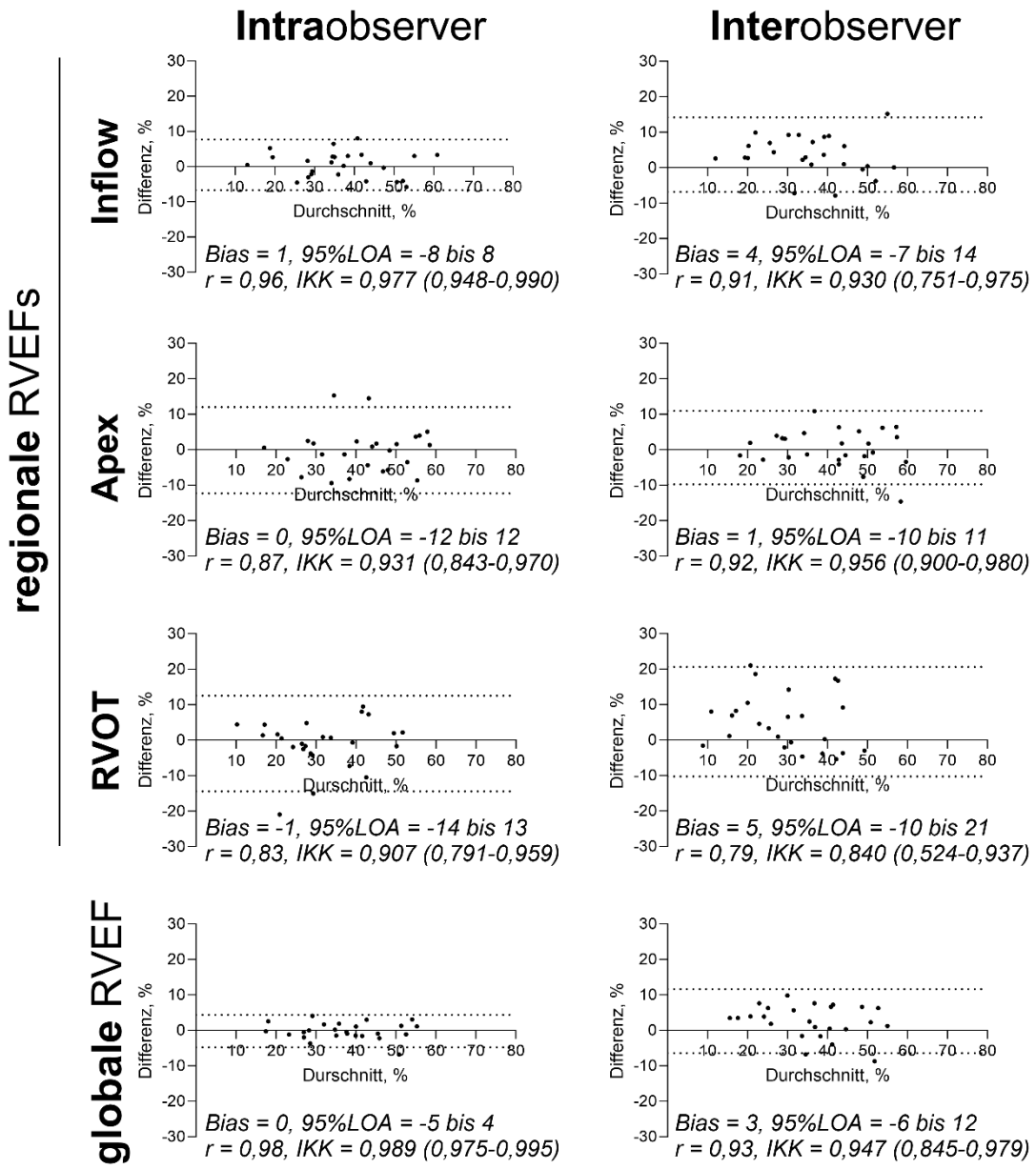


**Abbildung 6** Intra- und Interobserver Reproduzierbarkeitsanalyse für globale und regionale RVEF anhand n = 25 Patienten anhand Bland-Altmann-Diagramme

Stichprobenmessung nach min. 12 Wochen durch dieselbe (Intraobserver) oder eine zweite Person (Interobserver). Das Diagramm trägt für jeden Patienten die Differenz zwischen den beiden Messungen auf die y-Achse gegen den Mittelwert der beiden Messungen auf die x-Achse auf. Hieraus ergibt sich die mittlere Abweichung der beiden Messmethoden (Bias). Die gestrichelten Linien grenzen den 95 %-Übereinstimmungsbereich der mittleren Differenz ein (LOA), je geringer ihr Abstand, desto größer die Übereinstimmung. Zudem lässt sich der Korrelationskoeffizient sowie der Intraklassen-Korrelationskoeffizient mit 95 %-Konfidenzintervall ableiten.

RVEF = Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion, RVOT = Right Ventricular Outflow Tract, LOA = Limits Of Agreement, r = Korrelationskoeffizient, IKK = Intraklassen-Korrelationskoeffizient.

# 4. Diskussion

## 4.1. Zusammenfassung der Studienergebnisse

Innerhalb der Studie ergab sich keine Assoziation zwischen den meisten präoperativ erhobenen klinischen und echokardiographischen Parametern und dem kombiniertem Endpunkt (intrahospitales Versterben oder die Notwendigkeit einer Versorgung mittels extrakorporalem Unterstützungssystem ECLS) der Patienten nach elektiver herzchirurgischer Operation.

Keiner der traditionellen echokardiographischen Parameter wie LVEF, RVEF und FAC wies eine signifikante Assoziation mit dem Endpunkt auf. Ebenso wenig das Vorliegen von Vorerkrankungen wie ein Diabetes mellitus, eine therapiebedürftige chronische Lungenerkrankung oder eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz (NYHA Stadium IV). Besonders fiel dabei auf, dass auch der etablierte Risikoscore für herzchirurgische Operationen, der EuroSCORE II, innerhalb der Studienkohorte nicht signifikant mit dem Outcome korrelierte (OR 1,01, 95 % KI 0,96-1,06, p 0,79).

Mittels Einteilung von Mesh-Modellen des rechten Ventrikels in drei anatomische und funktionelle Regionen – Inflow, Apex und RVOT – konnten derweil regionale rechtsventrikuläre Funktionsparameter identifiziert werden, die wiederum zum Teil einen signifikanten Zusammenhang mit dem Outcome zeigten. Dies ließ sich in univariablen Regressionsanalysen für die RVEF des Inflow (OR 0,95, KI 0,92-0,99, p 0,01), dessen relativem Schlagvolumen (OR 0,94, KI 0,90-0,99, p 0,02), sowie für das relative Schlagvolumen des Apex (OR 0,99, KI 0,93-1,06, p 0,76) beobachten. Keine signifikante Assoziation zeigten hingegen die Parameter des RVOT.

Darüber hinaus ließ sich aus dem Verhältnis des relativen Schlagvolumens des Apex zu dem des Inflow ein neuer Parameter generieren: Apex/Inflow relative Schlagvolumen-Ratio. Dieser zeigte sowohl in der univariablen logistischen Regressionsanalyse (OR 5,81, KI 1,90-17,77, $p < 0,01$) als auch in einer multivariablen Regressionsanalyse unter Berücksichtigung mehrerer univariabel

signifikanter Variablen eine unabhängige und signifikante Assoziation mit dem Endpunkt (OR 6,55, KI 2,09-20,60, $p < 0,001$). Eine derartige multivariable Regressionsanalyse ist erforderlich, um in einem mehrdimensionalen Modell den Zusammenhang zwischen mehreren unabhängigen Vorhersagevariablen und einer abhängigen Antwortvariablen, dem Endpunkt, zu prüfen. Einzig eine relevante Trikuspidalklappeninsuffizienz (zweiten Grades oder höher) wies in der multivariablen Analyse ebenfalls einen unabhängigen signifikanten Zusammenhang auf (OR 4,24, KI 1,66-10,84, $p < 0,01$) und kann somit ebenfalls als hochrelevanter Risikofaktor im kardiochirurgischen Setting betrachtet werden.

Zusätzlich ergab sich mittels Omnibus-Test aus der Kombination von Trikuspidalklappeninsuffizienz und Apex/Inflow rel. SV-Ratio ein signifikanter Zugewinn im Vergleich zu einer alleinigen Betrachtung der Trikuspidalklappeninsuffizienz, was die Assoziation mit dem Endpunkt betrifft.

Die regionale RV-Funktionsanalyse durch die speziell dafür entwickelte Post-Processing-Software zeigte sich zufriedenstellend reproduzierbar. Lediglich der RVOT wies eine erhöhte untersucherabhängige Variabilität auf, was vermutlich mit seiner besonders komplexen Anatomie und seinem relativ kleinen Volumen zusammenhängt. In der Umsetzung profitiert das Verfahren von einer automatisierten Festlegung identischer Schnittpunkte innerhalb der Mesh-Modelle, im Gegensatz zu einer womöglich fehleranfälligeren manuellen Methode.

## 4.2. Mögliche klinische Implikationen

Infolge des demografischen Wandels unserer Gesellschaft nimmt mit zunehmender Lebenserwartung auch die Zahl der Patienten höheren Alters mit entsprechenden Komorbiditäten zu, insbesondere in der Herzchirurgie. So betrug der Anteil herzchirurgischer Patienten ≥ 80 Jahre in Deutschland im Jahr 2012 noch 13,8 %, 2021 waren es bereits 20,7 %[42]. Dieser Umstand begünstigt auch eine Häufung unerwünschter operationsassoziierter Ereignisse[43]. Dabei gelten sowohl die damit einhergehend erhöhte Prävalenz relevanter

Begleiterkrankungen als auch das biologische Alter selbst als Risikofaktor für Morbidität und Letalität nach herzchirurgischen Eingriffen[44].

Um Komplikationen vorzubeugen oder auf deren Auftreten optimal vorbereitet zu sein, bedarf es im Zuge der klinischen Entscheidungsfindung einer möglichst präzisen Einschätzung des individuellen Risikos. Nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko eines Eingriffs und unter Berücksichtigung der Präferenzen des Patienten kann letztlich die definitive OP-Indikation gestellt werden. Gerade ältere und multimorbide Patienten profitieren womöglich von einer schonenderen Methode in Form interventioneller Verfahren, insbesondere bei Klappenerkrankungen[44,45]. Derweil lassen sich nicht alle chirurgischen Eingriffe einfach ersetzen.

Doch auch über die Patientenselektion hinaus ergeben sich aus der Risikostratifizierung Konsequenzen für das ärztliche Handeln. So können bei erhöhtem kalkuliertem Risiko etwaige Präventivstrategien notwendig werden, um peri- und postoperative Komplikationen zu vermeiden oder deren Auftrittswahrscheinlichkeit zu verringern. Wegen knapper Ressourcen finden solche vorbeugenden Maßnahmen nicht pauschal Verwendung in der Patientenversorgung. Sie reichen vom standardisierten hämodynamischen Monitoring über *Fast-Track*-Konzepte mit verkürzten Beatmungs- und Krankenhausaufenthaltszeiten bis hin zur prolongierten Versorgung auf Intensivstation. Ein optimiertes perioperatives Management mittels kurzer Operationszeiten, kurzer Ischämiezeiten oder minimalinvasiver Verfahren kann den Verlauf zusätzlich günstig beeinflussen. Und auch in der Nachsorge können bei erhöhtem Risiko entsprechende Follow-Up-Konzepte notwendig sein[53-57].

Ein etabliertes Instrument zur präoperativen Risikostratifizierung im Rahmen herzchirurgischer Operationen sind Risikoscores. Hierzu gehört auch der etablierte und weit verbreitete EuroSCORE II. Er soll die Mortalitätswahrscheinlichkeit eines Patienten im Rahmen eines Eingriffs vorhersagen[30]. Dabei legt eine Studie von Silverborn et al. nahe, dass der EuroSCORE II (wie auch sein Vorgänger EuroSCORE I) die Mortalität überschätzt[58]. Es besteht somit Optimierungsbedarf.

Während die linksventrikuläre Funktion in Form der LVEF in den etablierten Scores stets miteinkalkuliert wird, findet die rechtsventrikuläre Funktion nur indirekt über das Vorliegen einer pulmonalarteriellen Hypertonie (PH; definiert als sPAP > 30 mmHg) Beachtung. Derweil konnten Ghio et al. bereits 2001 in einer Studie zu chronischer Herzinsuffizienz demonstrieren, dass Patienten mit normalen pulmonalarteriellem Druck und reduzierter RV-Funktion eine ähnlich schlechte Prognose hatten, wie Patienten mit einem erhöhten pulmonalarteriellem Druck und normaler RV-Funktion[59]. Demnach spiegelt die PH eine RV-Dysfunktion weder ausreichend wider, noch geht sie unbedingt miteinander einher. Sowohl PH als auch RV-Dysfunktion sind als additive und unabhängige Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome zu werten, eine Kombination beider birgt hierbei das größte Risiko – wie eine Studie zu Patienten mit kombinierten Mitral- und Trikuspidalklappeneingriffen von Di Mauro et al. zeigen konnte[60]. Und dennoch sind Form und Funktion des RV bisher mit keinem (echokardiographischen) Parameter in den etablierten Risikoscores vertreten. Die 3D-Echokardiographie stellt eine Möglichkeit zur quantitativen Analyse des anatomisch komplexen rechten Ventrikels und damit seines morphologischen und funktionellen *Remodeling* dar[61].

Das ist in diesem Kontext von besonderem Interesse, da der Literatur nach bereits bei einem relevanten Anteil der kardiochirurgischen Patienten schon präoperativ eine RV-Dysfunktion besteht. So konnten beispielsweise Lella et al. mittels Kardio-MRT 44 % der Patienten vor elektiver Bypass- und Klappenoperation eine RV-Dysfunktion attestieren[62]. Passend dazu demonstrierte die Studie von Rong et al. eine Prävalenz von 38 % innerhalb eines vergleichbaren Kollektivs, basierend auf echokardiographischen Untersuchungen[63].

Eine präoperative RV-Dysfunktion ist stark und unabhängig mit der Sterblichkeit im herzchirurgischen Setting assoziiert, wie mehrere Studien demonstriert haben. Beispielsweise zeigte sich die RV-Dysfunktion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und reduzierter LVEF als unabhängiger Prädiktor für den kardiovaskulären Tod nach Bypass-OP. Die Messung der RV-Dysfunktion basierte hierbei auf MRT-Untersuchungen[64].

Peyrou et al. wiesen in einer multiparametrischen Studie nach, dass herzchirurgische Patienten mit RV-Dysfunktion zum einen eine erhöhte Sterblichkeit an kardiovaskulären Ereignissen postoperativ, zum anderen eine erhöhte allgemeine Sterblichkeit innerhalb der ersten drei Jahre nach dem Eingriff haben. Zur Definition der RV-Dysfunktion wurden hierbei verschiedene echokardiographische RV-Parameter herangezogen, von denen gleich mehrere ihre Prognosewertigkeit unter Beweis stellten. Das errechnete Risiko galt jeweils unabhängig vom jeweils errechneten EuroSCORE[65].

Einen noch längeren Beobachtungszeitraum wählten Garatti et al., die bei Patienten mit RV-Dysfunktion eine verringerte 5- und 10-Jahres-Überlebensrate nach operativer Ventrikelrekonstruktion feststellten[66].

Die verschiedenen Studien bedienten sich dabei unterschiedlicher Untersuchungsmethoden, u.a. der Myokardszintigraphie, der kardialen Magnetresonanztomographie, der Rechtsherzkatheteruntersuchung und der Echokardiographie. Während das Kardio-MRT noch immer als Goldstandard zur anatomischen Darstellung des RV und Quantifizierung der RVEF gilt[67], ist sein flächendeckender routinemäßiger Einsatz vor herzchirurgischen Eingriffen weder ressourcentechnisch umsetzbar, noch ökonomisch sinnvoll[57]. Wohingegen die Echokardiographie vergleichsweise einfach, günstig, schnell und reproduzierbar ist[68].

In einer multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie von Di Mauro et al. wurde die RV-Funktion anhand einer Kombination aus TAPSE, FAC, TASV bewertet. Eine RV-Dysfunktion war gegeben, sofern mindestens zwei der drei Parameter unterhalb eines festgelegten Cutoff-Werts lagen. Hierbei erwies sich die RV-Funktion neben dem EuroSCORE II als unabhängiger Prädiktor für ein schlechteres Outcome im Sinne einer höheren Krankenhaussterblichkeit. Dies traf sowohl über alle Eingriffsarten hinweg als auch für die einzelnen Unterkategorien zu[57].

Andere Studien hingegen konnten einen perioperativen Rückgang der TAPSE ohne messbare Einschränkung der globalen RV-Funktionsparameter (RVEF oder FAC) und ohne klinische Zeichen einer RV-Dysfunktion beobachten[69,70].

Dies deutet darauf hin, dass nach Herzoperationen der Anteil der longitudinalen Kontraktion verringert ist, ohne dass sich die Gesamtfunktion ändert. Gestützt wird diese Beobachtung durch Studien, die eine Veränderung des Kontraktionsmusters nach Herzoperation zeigen, wobei die reduzierte longitudinale Kontraktion durch eine gesteigerte Querkontraktion kompensiert wird[69,71,72]. Schlussfolgernd ist die Bestimmung der longitudinalen Kontraktion des RV nicht ausreichend, um die RV-Funktion in der Herzchirurgie zu beurteilen[70]. Das Rennen um den oder die entscheidenden Parameter ist also noch offen.

In der Studie von Rong et al. wurden daher im Rahmen elektiver herzchirurgischer Eingriffe 2D-echokardiographisch neben den traditionellen globalen Parametern TAPSE, FAC und TASV globale und regionale longitudinale Strains mittels Speckle-Tracking Verfahren gemessen[63]. Dabei zeigten neben FAC auch die Strains eine starke Assoziation mit einer RV-Dysfunktion zum Endzeitpunkt der chirurgischen Maßnahmen, TAPSE und TASV hingegen nicht.

Außerhalb des operativen Settings etablierten Asmer et al. mittels M-Mode Echokardiographie einen neuen Parameter für die rechtsventrikuläre Funktion, die systolische Auslenkung des RVOT (RVOT-SE). Eine reduzierte systolische Auslenkung des RVOT korrelierte mit einer RV-Dysfunktion und war innerhalb des Patientenkollektivs unabhängig von Geschlecht und Alter signifikant mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert[73]. Dabei war der Parameter vergleichsweise unabhängig von LV-Funktion sowie Vor- und Nachlast. Außerdem ist die Wand des RVOT weniger vulnerabel für ischämische Beeinträchtigungen als z. B. die freie Seitenwand, und der Parameter demnach weniger anfällig für Störeinflüsse. Allerdings war das Studiendesign weder darauf ausgelegt, dem Parameter eine unabhängige Prognosewertigkeit hinsichtlich der Sterblichkeit zuzuschreiben, noch handelte es sich um ein kardiochirurgisches Kollektiv. Eine Umsetzung im chirurgischen Setting ist aber durchaus denkbar, ist die Messung via M-Mode doch schnell und einfach umsetzbar, sowie leicht reproduzierbar[73].

Mit der 3D-Echokardiographie gelang schließlich neben dem Kardio-MRT die Validierung eines Verfahrens zur Quantifizierung der rechtsventrikulären

Funktion[36,37]. Auf der Basis dieser echokardiographischen Daten konnten erstmals regionale volumetrische RV-Parameter unter Zuhilfenahme von computergenerierten Meshes generiert werden[39,74]. In einer retrospektiven Studie von Nowak-Machen et al. erfolgte hierzu die Einteilung des RV in drei Abschnitte – den Inflow, den Apex und den RVOT. In vorangegangenen Studien von Addetia et al. war der RV in vier[75] bzw. sechs[76] Abschnitte eingeteilt worden, wobei die exakte Vorgehensweise hierzu von den Autoren nicht näher beschrieben wurde. Es zeigten sich regional unterschiedliche Volumina und Ejektionsfraktionen, die daraufhin mit den globalen rechts- und linksventrikulären Funktionsparametern verglichen wurden. Hierbei konnte bei Patienten mit LVEF < 20 % erstmals rechtsventrikulär eine stärkere Reduktion der regionalen EF (des RVOT) als der globalen EF beobachtet werden. Dies kann in direktem Zusammenhang mit der reduzierten LVEF, oder aber bedingt durch die Narkose und maschinelle Beatmung sein, da die TEE erst unmittelbar zu OP-Beginn durchgeführt wurden[39]. Eine Validierung der Ergebnisse mit wachen, spontan atmenden Patienten ist noch ausstehend

Die hier diskutierte Studie bediente sich der Herangehensweise zur Unterteilung des RV anhand anatomischer Strukturen, die von Nowak-Machen et al. erstmals veröffentlicht wurde[39]. Es zeigte sich eine Überlegenheit der regionalen rechtsventrikulären Funktionsparameter – speziell die des Inflow und Apex – gegenüber etablierten globalen Parametern hinsichtlich ihrer Assoziation mit dem kombinierten klinischen Endpunkt im herzchirurgischen Kontext.

Die in der vorgelegten Arbeit verwendete Methode zur 3D-echokardiographischen Charakterisierung der regionalen RV-Funktion ist proprietär, und wurde daher bislang lediglich an einer Institution und nur im wissenschaftlichen Kontext verwendet. Allerdings präsentierten Moriyami et al. 2020 einen vergleichbaren Ansatz und wendeten diesen an einem Patientenkollektiv mit chronisch-thromboembolischer pulmonaler Hypertonie an[61]. Die Autorengruppe verwendete hierfür ebenfalls Meshes aus RV-spezifischer 3D-STE und segmentierten diese mittels Post-Processing-Software analog in die drei Regionen Inflow, Apex und RVOT. Allerdings kamen keine klassischen volumetrischen Funktionsparameter wie regionale Volumina, RVEF

oder SV zum Einsatz, sondern stattdessen eine relative Änderung der Oberflächen der jeweiligen Segmente namens *Area Change Ratio*. Trotz des deutlich unterschiedlichen klinischen Settings im Vergleich zur vorgelegten Arbeit war auch in der Studie von Moriyami et al. der Inflow die am empfindlichsten veränderte Region im Rahmen progredienter Erkrankungsstadien und zeigte die größte Assoziation mit hämodynamischen Parametern sowie der klinischen Belastbarkeit[61].

Derweil deutete sich eine Ähnlichkeit mit dem für eine akute Rechtsherzbelastung typischen echokardiographischen Befund, dem McConnell-Zeichen, an. Bei einer akuten Nachlasterhöhung oder einer Myokardischämie kommt es in manchen Fällen zu einer Veränderung des RV-Kontraktionsmusters[77]. Beim McConnell-Zeichen handelt es sich um eine Wandbewegungsstörung mit erhaltener Kontraktilität bzw. Hyperkontraktilität des Apex bei Hypo- bzw. Akinesie der mittventrikulären freien Wand des RV[78]. Zwar ist das McConnell-Zeichen in erster Linie im Rahmen von akutem Rechtsherzversagen infolge einer Lungenarterienembolie beschrieben, jedoch könnte es sich bei der in dieser Studie beobachteten Verschiebung des Schlagvolumens vom Inflow hin zum Apex möglicherweise um eine milde oder chronische Form eines „McConnell-artigen“ Kontraktionsmusters handeln.

Das Ziel sollte sein, aus diesen Erkenntnissen verbesserte Algorithmen zur präoperativen Risikostratifizierung abzuleiten, die auch und insbesondere regionale rechtsventrikuläre Funktionsparameter mit einbeziehen, um die Zahl postoperativer Komplikationen zu verringern und damit das Outcome zu verbessern. Konsequenz davon ist unter anderem eine kritischere Abwägung von Nutzen und Risiko eines operativen Eingriffs im Vergleich zu einer alternativen minimalinvasiven Intervention.

Eine präzise Quantifizierung des individuellen Risikos kann gerade zur Entscheidungsfindung in interdisziplinären Expertenrunden, wie den *Heart Teams*, von Nutzen sein. Die Ausgangssituation wird anhand definierter objektiver Kriterien und nicht allein der subjektiven Experteneinschätzung nach bewertet.

## 4.3. Limitationen der Studie

Für die Interpretation der Studienergebnisse ergeben sich Einschränkungen, die bei etwaigen Schlussfolgerungen zu bedenken sind.

Da der Studieneinschluss retrospektiv erfolgte, handelt es sich um eine reine Beobachtungsstudie. Das impliziert, dass zwar Hypothesen aufgestellt, aber bisher nicht in einem prospektiven, randomisierten Studiendesign bestätigt wurden.

Da es sich um eine Single-Center-Studie an einem einzigen Universitätsklinikum handelte, müssen die Ergebnisse vor dem Hintergrund möglicher institutioneller Besonderheiten oder lokaler Gegebenheiten bewertet werden. Es bedarf einer Überprüfung unter Einbeziehung anderer Zentren, um diese Einflussfaktoren auszuschließen und die externe Validität der Studienergebnisse zu beweisen.

Zudem beschränkte sich die Beobachtungszeit auf den Klinikaufenthalt im Anschluss an den operativen Eingriff, woraus sich lediglich eine Aussagekraft hinsichtlich des kurzfristigen Outcomes der Patienten ergab. Eine Prognose des mittel- und langfristigen Outcomes kann daraus nicht abgeleitet werden, dafür bedarf es eines ausgedehnteren Beobachtungszeitraums und damit einhergehend eine erneute Kontaktaufnahme und ggf. Einbestellung der Patienten zu Untersuchungszwecken. Darüber hinaus war das untersuchte Patientenkollektiv zwar relativ groß, das Auftreten des definierten Endpunktes allerdings selten, was die Prognosewertigkeit der Parameter zusätzlich limitiert.

Da nicht alle kardiochirurgischen Patienten eine 3D-TEE-Untersuchung zum OP-Beginn erhielten, kann eine Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden. Ein Teil der Patienten musste zudem wegen fehlender klinischer Daten oder nicht durch die Software auswertbares TEE-Bildmaterial ausgeschlossen werden, was ebenfalls negativen Einfluss auf die interne Validität der Studie hat.

Zudem beschränkte sich diese Studie auf transösophageale, echokardiographische Analysen. Ein Vergleich mit anderen Bildgebungsmodalitäten zur Beurteilung der kardialen Funktion wie der transthorakalen Echokardiographie oder der Magnetresonanzuntersuchung und

invasiven hämodynamischen Methoden mittels Pulmonaliskatheter oder transpulmonaler Thermodilution blieb aus. Daher kann keine allgemeingültige Aussage zur Überlegenheit der neuen echokardiographischen Parameter gegenüber konventioneller Messmethoden getroffen werden.

Die echokardiographische Bildgebung erfolgte nach Narkoseeinleitung unmittelbar vor der Thorakotomie, die Analyse der Echoloops erfolgte nachträglich, d. h. zum Zeitpunkt der Auswertung war die Operation bereits erfolgt. Darüber hinaus fand keine präoperative echokardiographische Untersuchung mittels TTE im wachen Zustand statt. Um aus den beobachteten Assoziationen aber einen klinischen Nutzen im Sinne einer Risikostratifizierung zu ziehen, sollte die Untersuchung und anschließende Analyse im Vorfeld der Operation, idealerweise noch vor der Entscheidung zum chirurgischen Procedere, stattfinden. Darüber hinaus könnte eine vorab mittels TTE im Wachzustand festgestellte pulmonale Hypertonie und die ihr zugrundeliegende Ursache mit dem Outcome assoziiert sein, wurde aber mangels Daten nicht untersucht. Zwar floss das Vorliegen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz in die Regressionsanalysen mit ein, allerdings erfolgte keine systematische Reproduzierbarkeitsanalyse deren Schweregrades.

## 4.4. Fazit

Die Analyse der regionalen rechtsventrikulären Funktion anhand von Mesh-Modellen, die aus intraoperativ transösophageal gewonnenen 3D-Aufnahmen und anschließender Speckle-Tracking-Analyse generiert wurden, ist mit relativ geringer Intraobserver- und Interobserver-Variabilität robust reproduzierbar.

Im Rahmen dieser Studie war eine verminderte systolische Funktion der Inflow Region des rechten Ventrikels, gemessen mittels Ejektionsfraktion und Schlagvolumen, signifikant mit einer erhöhten Sterblichkeit oder dem Bedarf extrakorporaler Unterstützung assoziiert. Gleichzeitig bestand wiederum eine signifikante Assoziation zwischen einem erhöhten Schlagvolumen des Apex des rechten Ventrikels und dem Endpunkt. Daraus konnte ein neuartiger Parameter abgeleitet werden, der auch in einer multivariablen Regressionsanalyse eine unabhängige signifikante Assoziation mit dem Outcome aufwies: Apex/Inflow relative Schlagvolumen-Ratio. Dieser Parameter hatte eine stärkere Assoziation als alle gemessenen konventionellen echokardiographischen, insbesondere globalen, Funktionsparameter und als die meisten klinischen Parameter. Lediglich das Vorliegen einer zweit- oder höhergradigeren Trikuspidalklappeninsuffizienz wies eine vergleichbare unabhängige Assoziation auf.

Ergänzend zu etablierten Parametern könnte die Apex/Inflow rel. SV-Ratio demnach künftig Beachtung in der Risikostratifizierung herzchirurgischer Patienten finden und als Faktor in die klinische Entscheidungsfindung miteinfließen.

# 5. Zusammenfassung

Die Möglichkeit, das Outcome von Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen einzuschätzen, ist für die Risiko-Nutzen-Abwägung essenziell. Zur Verfügung stehende Risikostratifizierungsmodelle wie der EuroSCORE II können unterstützen, lassen dabei allerdings die rechtsventrikuläre Funktion weitestgehend außer Acht. Derweil ist die RV-Funktion integraler Bestandteil des peri- und postoperativen Verlaufs, ihre Quantifizierung aufgrund der komplexen Anatomie allerdings herausfordernd. Es mangelt an aussagekräftigen Parametern, die für das perioperative Setting ausreichend validiert sind.

In dieser retrospektiven Studie wurde ein heterogenes Patientenkollektiv vor unterschiedlichen elektiven kardiochirurgischen Eingriffen mittels transösophagealer Echokardiographie untersucht. Aus den dreidimensionalen Aufnahmen wurden mithilfe von Speckle-Tracking Verfahren dreidimensionale Meshes generiert. Zur volumetrischen Analyse erfolgte eine Einteilung des RV anhand anatomischer Strukturen in die drei Regionen Inflow, Apex und RVOT. Die globalen und regionalen RV-Funktionsparameter wurden daraufhin hinsichtlich ihrer Assoziation mit einem kombinierten Endpunkt (definiert als Tod oder Bedarf extrakorporaler Kreislaufunterstützung während des Krankenhausaufenthalts) überprüft.

In den durchgeführten Analysen zeigten sich einige regionale Funktionsparameter – RVEF und rel. SV des Inflow sowie rel. SV des Apex – den traditionellen globalen Parametern des RV und LV und auch dem etablierten EuroSCORE II bezüglich der Assoziation mit dem Endpunkt überlegen. Insbesondere ein daraus abgeleiteter neuartiger Parameter, die Apex/Inflow rel. SV-Ratio, in Kombination mit dem Vorliegen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (≥ Grad 2) zeigte eine signifikante Assoziation mit dem Endpunkt.

Eine ergänzende Implementierung dieser regionalen Parameter in bestehende Risikoscores könnte deren Prognosewertigkeit verbessern, sodass eine noch realistischere Einschätzung des Risikos und eine kritische Abwägung der OP-Indikation erfolgen kann.

# 6. Literaturverzeichnis


1. Zwissler B. Das akute RechtsherzversagenÄtiologie – Pathophysiologie – Diagnostik – Therapie. *Anaesthesist*. 2000/09/01 2000;49(9):788-809. doi:10.1007/s001010070052

2. Starr I, Jeffers WA, Meade RHJ. The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog, with a discussion of the relation between clinical congestive failure and heart disease. *Am Heart J*. 1943/09/01/ 1943;26(3):291-301. doi:10.1016/S0002-8703(43)90325-4

3. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, et al. Right Ventricular Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Card Fail Rev*. Nov 2019;5(3):140-146. doi:10.15420/cfr.2019.15.2

4. Laver MB, Strauss HW, Pohost GM. Herbert Shubin Memorial Lecture. Right and left ventricular geometry: adjustments during acute respiratory failure. *Crit Care Med*. Dec 1979;7(12):509-19.

5. Rudski LG, Afilalo J. The blind men of Indostan and the elephant in the echo lab. *J Am Soc Echocardiogr*. Jul 2012;25(7):714-7. doi:10.1016/j.echo.2012.05.022

6. Haddad F, Couture P, Tousignant C, Denault AY. The Right Ventricle in Cardiac Surgery, a Perioperative Perspective: I. Anatomy, Physiology, and Assessment. *Anesth Analg*. 2009;108(2):407-421. doi:10.1213/ane.0b013e31818f8623

7. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117(11):1436-1448. doi:doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653576

8. Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. Oct 1991;16(10):653-720. doi:10.1016/0146-2806(91)90009-y

9. Muresian H. The clinical anatomy of the right ventricle. *Clin Anat*. Apr 2016;29(3):380-98. doi:10.1002/ca.22484

10. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019/04/02/ 2019;73(12):1463-1482. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.076

11. Seo Y, Ishizu T, Ieda M, Ohte N. Right ventricular three-dimensional echocardiography: the current status and future perspectives. *J Echocardiogr*. Sep 2020;18(3):149-159. doi:10.1007/s12574-020-00468-8

12. Kosiński A, Grzybiak M, Dubaniewicz A, Kędziora K, Makarewicz W, Kozłowski D. False chordae tendineae in right ventricle of adult human hearts - morphological aspects. *Arch Med Sci*. Nov 9 2012;8(5):834-40. doi:10.5114/aoms.2012.31617

13. Naeije R, Badagliacca R. The overloaded right heart and ventricular interdependence. *Cardiovasc Res*. 2017;113(12):1474-1485. doi:10.1093/cvr/cvx160

14. Petitjean C, Rougon N, Cluzel P. Assessment of myocardial function: a review of quantification methods and results using tagged MRI. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005;7(2):501-16. doi:10.1081/jcmr-200053610

15. Wetsch WA, Lahm T, Hinkelbein J, Happel CM, Pad SA. Herzinsuffizienz – Das akute Rechtsherzversagen. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2011;46(11-12):718-725. doi:10.1055/s-0031-1297178

16. Denault AY, Haddad F, Jacobsohn E, Deschamps A. Perioperative right ventricular dysfunction. *Curr Opin Anaesthesiol*. Feb 2013;26(1):71-81. doi:10.1097/ACO.0b013e32835b8be2

17. Magunia H, Dietrich C, Langer HF, et al. 3D echocardiography derived right ventricular function is associated with right ventricular failure and mid-term survival after left ventricular assist device implantation. *Int J Cardiol*. Dec 1 2018;272:348-355. doi:10.1016/j.ijcard.2018.06.026

18. Vincent JL. What is right ventricular (dys)function? *Crit Care Med*. Dec 1994;22(12):2024-6.

19. Strumpher J, Jacobsohn E. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction: physiology and perioperative management. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Aug 2011;25(4):687-704. doi:10.1053/j.jvca.2011.02.022

20. Meyer FJ, Katus HA, Borst MM. Pulmonale Hypertonie und Rechtsherzversagen auf der Intensivstation. *Pneumologe*. 2008;5(3):163-174. Pulmonale Hypertonie und Rechtsherzversagen auf der Intensivstation. doi:10.1007/s10405-008-0232-x

21. Maron BA. Revised Definition of Pulmonary Hypertension and Approach to Management: A Clinical Primer. *J Am Heart Assoc*. Apr 18 2023;12(8):e029024. doi:10.1161/jaha.122.029024

22. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*. Feb 2011;39(2):259-65. doi:10.1097/CCM.0b013e3181feeb15

23. Ishizu T, Seo Y, Atsumi A, et al. Global and Regional Right Ventricular Function Assessed by Novel Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. Dec 2017;30(12):1203-1213. doi:10.1016/j.echo.2017.08.007

24. Eltzschig HK, Rosenberger P, Löffler M, Fox JA, Aranki SF, Shernan SK. Impact of intraoperative transesophageal echocardiography on surgical decisions in 12,566 patients undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. Mar 2008;85(3):845-52. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.11.015

25. Ternacle J, Berry M, Cognet T, et al. Prognostic value of right ventricular two-dimensional global strain in patients referred for cardiac surgery. *J Am Soc Echocardiogr*. Jul 2013;26(7):721-6. doi:10.1016/j.echo.2013.03.021

26. Nicoara A, Skubas N, Ad N, et al. Guidelines for the Use of Transesophageal Echocardiography to Assist with Surgical Decision-Making in the Operating Room: A Surgery-Based Approach: From the American Society of Echocardiography in Collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Soc Echocardiogr*. Jun 2020;33(6):692-734. doi:10.1016/j.echo.2020.03.002

27. Mehrländer M, Magunia H. Einfluss der perioperativen Echokardiografie auf das chirurgische Management. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. May 2022;57(5):333-343. doi:10.1055/a-1530-4942

28. Magunia H, Jordanow A, Keller M, Rosenberger P, Nowak-Machen M. The effects of anesthesia induction and positive pressure ventilation on right-ventricular function: an echocardiography-based prospective observational study. *BMC Anesthesiol*. Nov 4 2019;19(1):199. doi:10.1186/s12871-019-0870-z

29. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. Jul 1999;16(1):9-13. doi:10.1016/s1010-7940(99)00134-7

30. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. Apr 2012;41(4):734-44; discussion 744-5. doi:10.1093/ejcts/ezs043

31. Association WM. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053

32. Lang RM, Badano LP, Tsang W, et al. EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. Jan 2012;25(1):3-46. doi:10.1016/j.echo.2011.11.010

33. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, 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*. Jan 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003

34. Hahn RT, Abraham T, Adams MS, et al. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr*. Sep 2013;26(9):921-64. doi:10.1016/j.echo.2013.07.009

35. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. Jun 10 2014;129(23):2440-92. doi:10.1161/cir.0000000000000029

36. Medvedofsky D, Addetia K, Patel AR, et al. Novel Approach to Three-Dimensional Echocardiographic Quantification of Right Ventricular Volumes and Function from Focused Views. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015/10/01/ 2015;28(10):1222-1231. doi:10.1016/j.echo.2015.06.013

37. Muraru D, Spadotto V, Cecchetto A, et al. New speckle-tracking algorithm for right ventricular volume analysis from three-dimensional echocardiographic data sets: validation with cardiac magnetic resonance and comparison with the previous analysis tool. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;17(11):1279-1289. doi:10.1093/ehjci/jev309

38. Luis SA, Yamada A, Khandheria BK, et al. Use of three-dimensional speckle-tracking echocardiography for quantitative assessment of global left ventricular function: a comparative study to three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. Mar 2014;27(3):285-91. doi:10.1016/j.echo.2013.11.002

39. Nowak-Machen M, Lang T, Schilling A, et al. Regional Right Ventricular Volume and Function Analysis Using Intraoperative 3-Dimensional Echocardiography-Derived Mesh Models. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Jun 2019;33(6):1527-1532. doi:10.1053/j.jvca.2019.02.011

40. van Smeden M, de Groot JA, Moons KG, et al. No rationale for 1 variable per 10 events criterion for binary logistic regression analysis. *BMC Med Res Methodol*. Nov 24 2016;16(1):163. doi:10.1186/s12874-016-0267-3

41. Keller M, Duerr M-M, Heller T, et al. Regional Right Ventricular Function Assessed by Intraoperative Three-Dimensional Echocardiography Is Associated With Short-Term Outcomes of Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9doi:10.3389/fcvm.2022.821831

42. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Blaßfeld D, Böning A. German Heart Surgery Report 2021: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. Aug 2022;70(5):362-376. doi:10.1055/s-0042-1754353

43. Turrentine FE, Wang H, Simpson VB, Jones RS. Surgical Risk Factors, Morbidity, and Mortality in Elderly Patients. *J Am Coll Surg*. 2006/12/01/ 2006;203(6):865-877. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2006.08.026

44. Friedrich IS, Andreas; Kötting, Joachim; Thölen, Frank; Fischer, Burkhard; Silber, Rolf-Edgar. Der alte Patient in der Herzchirurgie. *Dtsch Arztebl Int 2009*. 2009;

45. Gaede L, Blumenstein J, Liebetrau C, et al. Outcome after transvascular transcatheter aortic valve implantation in 2016. *Eur Heart J*. Feb 21 2018;39(8):667-675. doi:10.1093/eurheartj/ehx688

46. Mesana T, Rodger N, Sherrard H. Heart Teams: A New Paradigm in Health Care. *Can J Cardiol*. Jul 2018;34(7):815-818. doi:10.1016/j.cjca.2018.02.028

47. Gaudino M, Crea F, Massetti M, Girardi LN. Heart Team 2.0: Keep your friends close…and your enemy closer! *J Thorac Cardiovasc Surg*. Mar 2018;155(3):874. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.10.050

48. Mihalj M, Carrel T, Urman RD, Stueber F, Luedi MM. Recommendations for Preoperative Assessment and Shared Decision-Making in Cardiac Surgery. *Curr Anesthesiol Rep*. Jun 2020;10(2):185-195. doi:10.1007/s40140-020-00377-7

49. Junarta J, Fernandez M, Chung I, et al. Role of a cardio-renal multi-disciplinary team meeting in managing cardiovascular risk in patients on kidney transplant waitlists. *Clin Transplant*. Nov 2020;34(11):e14061. doi:10.1111/ctr.14061

50. Yang CH, Hsieh MJ, Chen CC, et al. SYNTAX score: an independent predictor of long-term cardiac mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. Nov 2012;23(7):445-9. doi:10.1097/MCA.0b013e3283587835

51. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2018;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394

52. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. Jan 18 2022;145(3):e4-e17. doi:10.1161/cir.0000000000001039

53. Wong WT, Lai VK, Chee YE, Lee A. Fast-track cardiac care for adult cardiac surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev*. Sep 12 2016;9(9):Cd003587. doi:10.1002/14651858.CD003587.pub3

54. Chakravarthy M. Modifying risks to improve outcome in cardiac surgery: An anesthesiologist's perspective. *Ann Card Anaesth*. Apr-Jun 2017;20(2):226-233. doi:10.4103/aca.ACA_20_17

55. Lee C, Columbo JA, Stone DH, Creager MA, Henkin S. Preoperative evaluation and perioperative management of patients undergoing major vascular surgery. *Vasc Med*. Oct 2022;27(5):496-512. doi:10.1177/1358863x221122552

56. Goeddel LA, Grant MC. Preoperative Evaluation and Cardiac Risk Assessment in Vascular Surgery. *Anesthesiol Clin*. Dec 2022;40(4):575-585. doi:10.1016/j.anclin.2022.08.005

57. Di Mauro M, Scrofani R, Antona C, et al. Right ventricular assessment can improve prognostic value of Euroscore II. *J Card Surg*. Jul 2020;35(7):1548-1555. doi:10.1111/jocs.14672

58. Silverborn M, Nielsen S, Karlsson M. The performance of EuroSCORE II in CABG patients in relation to sex, age, and surgical risk: a nationwide study in 14,118 patients. *J Cardiothorac Surg*. Jan 19 2023;18(1):40. doi:10.1186/s13019-023-02141-4

59. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001/01/01/ 2001;37(1):183-188. doi:10.1016/S0735-1097(00)01102-5

60. Di Mauro M, Foschi M, Tancredi F, et al. Additive and independent prognostic role of abnormal right ventricle and pulmonary hypertension in mitral-tricuspid surgery. *Int J Cardiol*. Feb 1 2018;252:39-43. doi:10.1016/j.ijcard.2017.11.031

61. Moriyama H, Kawakami T, Kataoka M, et al. Regional Right Ventricular Abnormalities Implicate Distinct Pathophysiological Conditions in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Heart Assoc*. Nov 3 2020;9(21):e018096. doi:10.1161/jaha.120.018096

62. Lella LK, Sales VL, Goldsmith Y, et al. Reduced Right Ventricular Function Predicts Long-Term Cardiac Re-Hospitalization after Cardiac Surgery. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132808. doi:10.1371/journal.pone.0132808

63. Rong LQ, Yum B, Abouzeid C, et al. Echocardiographic predictors of intraoperative right ventricular dysfunction: a 2D and speckle tracking echocardiography study. *Cardiovasc Ultrasound*. Jun 7 2019;17(1):11. doi:10.1186/s12947-019-0161-3

64. Pouleur AC, Rousseau MF, Ahn SA, et al. Right Ventricular Systolic Dysfunction Assessed by Cardiac Magnetic Resonance Is a Strong Predictor of Cardiovascular Death After Coronary Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg*. Jun 2016;101(6):2176-84. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.11.035

65. Peyrou J, Chauvel C, Pathak A, Simon M, Dehant P, Abergel E. Preoperative right ventricular dysfunction is a strong predictor of 3 years survival after cardiac surgery. *Clin Res Cardiol*. Sep 2017;106(9):734-742. doi:10.1007/s00392-017-1117-y

66. Garatti A, Castelvecchio S, Di Mauro M, Bandera F, Guazzi M, Menicanti L. Impact of right ventricular dysfunction on the outcome of heart failure patients undergoing surgical ventricular reconstruction†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;47(2):333-340. doi:10.1093/ejcts/ezu152

67. Spieker M, Horn P, Westenfeld R. Funktionelle Diagnostik des rechten Herzens (einschließlich dynamischer Tests). *Aktuelle Kardiologie*. 2019;8(2):111-116.

68. Markley RR, Ali A, Potfay J, Paulsen W, Jovin IS. Echocardiographic Evaluation of the Right Heart. *J Cardiovasc Ultrasound*. Sep 2016;24(3):183-190. doi:10.4250/jcu.2016.24.3.183

69. Tamborini G, Muratori M, Brusoni D, et al. Is right ventricular systolic function reduced after cardiac surgery? A two- and three-dimensional echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr*. Jul 2009;10(5):630-4. doi:10.1093/ejechocard/jep015

70. Grønlykke L, Korshin A, Holmgaard F, et al. Severe loss of right ventricular longitudinal contraction occurs after cardiopulmonary bypass in patients with preserved right ventricular output. *Int J Cardiovasc Imaging*. Sep 2019;35(9):1661-1670. doi:10.1007/s10554-019-01616-7

71. Stanley A, Athanasuleas C, Nanda N. Paradoxical Septal Motion after Uncomplicated Cardiac Surgery: A Consequence of Altered Regional Right Ventricular

Contractile Patterns. *Curr Cardiol Rev*. 2022;18(4):e060122200068. doi:10.2174/1573403x18666220106115117

72. Rösner A, Avenarius D, Malm S, et al. Changes in Right Ventricular Shape and Deformation Following Coronary Artery Bypass Surgery-Insights from Echocardiography with Strain Rate and Magnetic Resonance Imaging. *Echocardiography*. Dec 2015;32(12):1809-20. doi:10.1111/echo.12973

73. Asmer I, Adawi S, Ganaeem M, Shehadeh J, Shiran A. Right ventricular outflow tract systolic excursion: a novel echocardiographic parameter of right ventricular function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. Oct 2012;13(10):871-7. doi:10.1093/ehjci/jes055

74. Kong D, Cheng L, Dong L, et al. Three-Dimensional Echocardiography in the Evaluation of Right Ventricular Global and Regional Systolic Function in Patients with Atrial Septal Defect before and after Percutaneous Closure. *Echocardiography*. 2016;33(4):596-605. doi:10.1111/echo.13134

75. Addetia K, Maffessanti F, Muraru D, et al. Morphologic Analysis of the Normal Right Ventricle Using Three-Dimensional Echocardiography–Derived Curvature Indices. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018/05/01/ 2018;31(5):614-623. doi:10.1016/j.echo.2017.12.009

76. Addetia K, Maffessanti F, Yamat M, et al. Three-dimensional echocardiography-based analysis of right ventricular shape in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;17(5):564-575. doi:10.1093/ehjci/jev171

77. Sosland RP, Gupta K. Images in cardiovascular medicine: McConnell's Sign. *Circulation*. Oct 7 2008;118(15):e517-8. doi:10.1161/circulationaha.107.746602

78. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. Aug 15 1996;78(4):469-73. doi:10.1016/s0002-9149(96)00339-6

# 7. Erklärung zum Eigenanteil

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

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

Die 3D-echokardiographischen Untersuchungen wurden vom Team der Kardioanästhesie durchgeführt.

Die Erhebung der klinischen Parameter wurde von mir in Zusammenarbeit mit Tim Heller durchgeführt. Die Mesh-Erstellung und Berechnung der echokardiographischen Parameter erfolgte durch Tim Heller in Zusammenarbeit mit mir.

Die Software wurde von Tobias Lang aus dem Wilhelm-Schickard-Institut der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät in Zusammenarbeit mit und basierend auf Ideen von Prof. Dr. med. Harry Magunia durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung von Dr. med. Marius Keller durch mich.

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

Stuttgart, den 23.09.2024

# 8. Veröffentlichungen

Keller M, **Duerr MM**, Heller T, Koerner A, Schlensak C, Rosenberger P, Magunia H. **Regional Right Ventricular Function Assessed by Intraoperative Three-Dimensional Echocardiography Is Associated With Short-Term Outcomes of Patients Undergoing Cardiac Surgery**. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:821831. Published March 22, 2022. doi:10.3389/fcvm.2022.821831

**Duerr MM**, Heller T, Rosenberger P, Magunia H, Keller M. **3D-Echocardiographic Assessment of Regional Right Ventricular Function Reveals Patterns Associated with Short-Term Outcomes in Patients Undergoing Cardiac Surgery.** *Eur J Anaesthesiol Suppl. 2*021; 38(59 Suppl): 139.

## Danksagung

Zunächst danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Magunia von Herzen für die Überlassung des vielversprechenden Themas und echokardiographischen Bildmaterials, sowie seine bereichernden Impulse und Fürsorge in der Position als Leiter unserer Arbeitsgruppe.

Ich danke auch meinem Zweitgutachter Professor Dr. Burgstahler für seine Zeit sowie seine wertvollen Ideen und Anregungen mein Promotionsthema betreffend.

Mein besonderer Dank gilt meinem Mentor Dr. Marius Keller für eine herausragende fachliche und persönliche Betreuung über die letzten Jahren hinweg. Trotz seiner enormen beruflichen Belastung erhielt ich unermüdlich Antworten auf all meine Fragen, motivierenden Zuspruch, geistreiche Anregungen und jede notwendige Unterstützung. Besonders bedanken möchte ich mich auch für seine Geduld und seinen Vertrauensvorschuss, die diese Zusammenarbeit erst möglich machten und einen maßgeblichen Anteil an ihrem erfolgreichen Abschluss haben.

Nicht zuletzt danke ich Tobias Lang für die Erstellung der Software, die unsere Datenanalyse umsetzbar machte. Und auch Tim Heller für die großartige Zusammenarbeit, sowie allen am Projekt mitwirkenden Kollegen.

Zutiefst dankbar bin ich auch meinem Ehemann. Dein bedingungsloser Rückhalt, deine Zuversicht und deine Wertschätzung bedeuten mir mehr als Worte je ausdrücken können. Du hilfst mir, über mich hinauszuwachsen und jeden Tag eine bessere Version meiner selbst zu sein.

Mein herzlichster Dank gilt aber meinen Eltern, die meinen bisherigen Lebensweg und beruflichen Werdegang erst ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme. Trotz aller Umwege und Zweifel habt ihr meine Entscheidungen stets unterstützt und mir immer euer vollstes Vertrauen geschenkt. Ohne euch wäre ich nicht, wo ich heute bin.