

Aus der
Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

**Simultane Abbildung von Volumen- und myokardialen
Deformations-Änderungen des rechten Ventrikels mittels
3D-echokardiographischen Volume-Strain-Loops:
Explorative Methodenevaluierung an drei verschiedenen
kardioanästhesiologischen Kollektiven**

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

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

**vorgelegt von
Puhlmann, Ann-Sophie Clara**

2026

Dekanin:	Professorin Dr. S. Y. Brucker
1. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Magunia
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. V. Steger

Tag der Disputation: 31.03.2026

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung	2
1.1 Der rechte Ventrikel	2
1.1.1 Anatomie und Physiologie	2
1.1.2 Rechtsventrikuläre Dysfunktion	5
1.2 Verfahren der rechtsventrikulären Bildgebung	9
1.2.1 2D-Echokardiographie	9
1.2.2 3D-Echokardiographie	11
1.2.3 Speckle-Tracking	13
1.3 Quantifizierung der rechtsventrikulären Funktion	15
1.3.1 Konventionelle Parameter	15
1.3.2 3D-Volumetrie des rechten Ventrikels	18
1.3.3 Strain	19
1.3.4 Pressure-Volume-Loops	21
1.4 Quantifizierung der rechtsventrikulären Funktion mittels Volume-Strain-Loops	24
1.4.1 Volume-Strain- und Area-Strain Loops	24
1.4.2 Möglichkeiten der Erstellung von Volume-Strain- und Area-Strain Loops	24
1.5 Hämodynamische Bedeutung von anästhesiologischen und herzchirurgischen Interventionen	26
1.5.1 Narkoseeinleitung	26
1.5.2 Aortenklappenersatz	27
1.5.3 OPCAB-Verfahren	28
1.6 Zielsetzung	29
2 Material und Methoden	30
2.1 Studiendesign und Ethikvotum	30
2.2 Patientenkollektiv und Interventionen	30
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	30
2.2.2 Klinische Parameter und epidemiologische Daten	32

2.2.3	Anästhesie.....	33
2.2.4	Aortenklappenersatz bzw. -rekonstruktion.....	34
2.2.5	OPCAB-Verfahren.....	34
2.3	3D-Echokardiographie und Mesh-Erstellung.....	34
2.3.1	3D-Echokardiographie und Aufnahmeparameter.....	34
2.3.2	Generierung der Meshes mittels 3D-Speckle-Tracking.....	35
2.4	Datenverarbeitung und VSL-Generierung.....	36
2.4.1	Strain-Analyse und Mesh-Volumetrie.....	36
2.4.2	Import und Strukturierung der Basisdaten.....	38
2.4.3	Darstellung der VSL.....	40
2.4.4	Generierung der VSL-Parameter Slope und Intercept.....	41
2.4.5	Berechnung der Systolic Area.....	42
2.4.6	Berechnung der systolisch-diastolischen Kopplung.....	43
2.5	Reproduzierbarkeitsanalyse.....	44
2.6	Statistische Analyse.....	44
2.6.1	Deskriptive und induktive Verfahren.....	44
3	Ergebnisse.....	46
3.1	Technische Durchführbarkeit.....	46
3.2	Klinische Parameter und epidemiologische Daten des Patientenkollektivs.....	46
3.3	Änderung von RV-Volumina und -Strains vor und nach Intervention.....	48
3.4	VSL-Parameter vor und nach Intervention.....	52
3.4.1	VSL-Parameter vor und nach Aortenklappenersatz/-rekonstruktion.....	53
3.4.2	VSL-Parameter vor und nach OPCAB.....	56
3.4.3	VSL-Parameter vor und nach Narkoseeinleitung.....	58
3.5	Systolisch-diastolische Kopplungsanalyse.....	61
3.6	Reproduzierbarkeitsanalyse.....	65
4	Diskussion.....	66
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	66
4.2	Einordnung in den aktuellen Forschungsstand.....	67
4.3	VSL-Parameter im Kontext von invasiven Pressure-Volume-Loops.....	77
4.4	Klinische Implikationen.....	79
4.5	Limitationen.....	82

4.6	Schlussfolgerung.....	84
5	Zusammenfassung.....	85
6	Literatur.....	88
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	105
8	Eigene Veröffentlichungen.....	106
9	Danksagung.....	107

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Das menschliche Herz.....	3
Abb. 2	Pathogenese der rechtsventrikulären Dysfunktion.	9
Abb. 3	Schematische Darstellung rechtsventrikulärer Pressure-Volume- Loops (PVLs).....	22
Abb. 4	Flow-Chart der Patientenauswahl zum Studieneinschluss.	31
Abb. 5	Mesh-Generierung mittels Speckle-Tracking-3D-Echokardographie mit simultaner Aufzeichnung von Strain und Volumen.	36
Abb. 6	Mesh-Modell in eigens programmierter Software.	38
Abb. 7	In Microsoft Excel importierte Rohdaten extrahiert aus der Analyse-Datei	39
Abb. 8	Exemplarische Darstellung eines Volume-Strain-Loops.....	40
Abb. 9	Systolischer Anteil (grün) eines Volume-Strain-Loops.....	41
Abb. 10	Bestimmung der Systolic Area.....	42
Abb. 11	Exemplarische Darstellung des systolischen Anteils des Volume- Strain-Loops im polynomialen Regressionsmodell.	43
Abb. 12	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF).....	50
Abb. 13	Spitzenstrain-Werte.	51
Abb. 14	Exemplarische Darstellung eines Volume-Strain-Loops.....	52
Abb. 15	VSL-Parameter vor und nach Aortenklappenersatz/-rekonstruktion.....	55
Abb. 16	VSL-Parameter vor und nach OPCAB.....	57
Abb. 17	VSL-Parameter vor und nach Narkoseeinleitung.....	60
Abb. 18	Darstellung idealer berechneter Werte des RVGLS bzw. RVGCS im polynomialen Regressionsmodell.	64

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Einteilung der Herzinsuffizienz anhand des NYHA-Klassifikationssystems.....	33
Tab. 2	Klinische und epidemiologische Charakteristika der Kollektive	47
Tab. 3	Parameter der 3D-Echokardiographie vor und nach Aortenklappenersatz/-rekonstruktion	48
Tab. 4	Parameter der 3D-Echokardiographie vor und nach OPCAB	49
Tab. 5	Parameter der 3D-Echokardiographie vor und nach Narkoseeinleitung ..	49
Tab. 6	Parameter der Volume-Strain-Beziehung vor und nach Aortenklappenersatz/-rekonstruktion	54
Tab. 7	Parameter der Volume-Strain-Beziehung vor und nach OPCAB	56
Tab. 8	Parameter der Volume-Strain-Beziehung vor und nach Narkoseeinleitung	59
Tab. 9	Berechnete Ideal-Strain-Werte nach Anwendung polynomialer Regressionsberechnung auf die Volumen-Strain-Beziehung	62
Tab. 10	Systolisch-diastolische Kopplungsanalyse ($\Delta_{\text{sys-dia}}$) der VSLs nach Anwendung polynomialer Regressionsberechnungen.....	63
Tab. 11	Reproduzierbarkeitsanalyse der VSL-Parameter	65

Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional	FWLS	<i>free wall longitudinal strain</i>
3D	dreidimensional		
$\Delta_{\text{sys-dia}}$	systolisch-diastolische Kopplung	HFrEF	<i>heart failure with reduced ejection fraction</i>
AAI	Atrium-Atrium-Inhibition	HLM	Herz-Lungen-Maschine
ACS	apikaler zirkumferenzieller Strain	ICC	Intraklassenkorrelationskoeffizient
AKE	Aortenklappenersatz bzw. -rekonstruktion	KG	Körpergewicht
ARDS	<i>acute respiratory distress syndrome</i>	KI	Konfidenzintervall
BCS	basaler zirkumferenzieller Strain	LFTF	<i>longitudinal free wall tricuspid total fixed angle</i>
BMI	Body-Mass-Index	LSTF	<i>longitudinal septal wall tricuspid total fixed angle</i>
CLAT	<i>circumferential lower apical tilted direction</i>	LV	linker Ventrikel
CLBT	<i>circumferential lower basal tilted direction</i>	LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
CUBT	<i>circumferential upper basal tilted direction</i>	LVGLS	<i>left ventricular global longitudinal strain</i>
CUAT	<i>circumferential upper apical tilted direction</i>	MAP	arterieller Mitteldruck
Ea	arterielle Elastance	MRT	Magnetresonanztomographie
ECLS	<i>extracorporeal life support</i>	NYHA	New York Heart Association
EDA	enddiastolische Area (Fläche)	OPCAB	<i>off-pump coronary artery bypass</i>
EDV	enddiastolisches Volumen	p	Signifikanzwert
EDPVR	<i>end-diastolic pressure-volume-relationship</i>	P(ed)	enddiastolischer Druck
Ees	endsystolische Elastance	P(es)	endsystolischer Druck
EF	Ejektionsfraktion	PAH	pulmonalarterielle Hypertonie
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate	PAP	pulmonalarterieller Druck
EKG	Elektrokardiogramm	PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
ESPVR	<i>end-systolic pressure-volume-relationship</i>	PVL	Pressure-Volume-Loop
ESV	endsystolisches Volumen	PVR	<i>pulmonary vascular resistance</i>
FAC	Fractional Area Change	PW	<i>pulsed-wave</i>
		RIMP	rechtsventrikulärer Index der myokardialen Performance
		RV	rechter Ventrikel

RVEF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVEDV	rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
RVESV	rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen
RVGCS	rechtsventrikulärer globaler zirkumferenzieller Strain
RVGLS	rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain
S'	<i>peak systolic tissue velocity at the tricuspid annulus</i>
SD	Standardabweichung
STE	Speckle-Tracking-Echokardiographie
SV	Schlagvolumen
SWLS	<i>septal wall longitudinal strain</i>
TAPSE	<i>tricuspid annular plane systolic excursion</i>
TAVI	Transkatheter-Aortenklappen-Implantation
TDI	Tissue Doppler Imaging
TEE	transösophageale Echokardiographie
TTE	transthorakale Echokardiographie
VC	Variationskoeffizient
VSL	Volume-Strain-Loop

Meinen Eltern

1 Einleitung

1.1 Der rechte Ventrikel

1.1.1 Anatomie und Physiologie

Das menschliche Herz (**Abb. 1**) besteht neben zwei Vorhöfen aus einer linken und einer rechten Herzkammer. Die Forschung am rechten Ventrikel (RV) wurde lange vernachlässigt, nachdem Starr et al. ihm 1943 aufgrund ihrer Forschungsergebnisse keine entscheidende Rolle im Kreislauf zugeschrieben hatten (Rigolin et al., 1995, Starr, 1943). In den vergangenen Jahren ist er aber zunehmend in den wissenschaftlichen Fokus geraten (Rigolin et al., 1995, Addetia and Patel, 2014).

In seiner komplexen Geometrie, aber auch im Hinblick auf die Hämodynamik unterscheidet sich der RV grundlegend vom linken Ventrikel (LV). Bei frontalem Blick auf das Herz erscheint der RV triangulär, er legt sich über den linken Ventrikel (S Y Ho, 2006). Auf der Embryonalentwicklung basierend lässt sich der RV in drei Abschnitte einteilen, die jeweils durch anatomische Landmarken gekennzeichnet sind (Nowak-Machen et al., 2019, Rudski et al., 2010):

- der glattmuskuläre Einflusstrakt,
- der trabekuläre apikale Teil und
- der Ausflusstrakt, der auch als Sinus- bzw. Konuskomponente bezeichnet wird.

Der Einflusstrakt erstreckt sich von der begrenzenden Trikuspidalklappe über die verbindenden Sehnenfäden, die Chordae tendineae, bis zu den Ansätzen der mindestens drei Papillarmuskeln (S Y Ho, 2006). Der trabekuläre Apex ist gekennzeichnet durch eine dünne Wand, wobei die Sehnenfäden der Trikuspidalklappe näher am Apex ansetzen als die der Mitralklappe (S Y Ho, 2006). Der Ausflusstrakt mit tubulärer muskulärer Struktur unterstützt die Klappensegel der Pulmonalklappe und zieht über den linken Ventrikel (S Y Ho, 2006, Sanz et al., 2019).

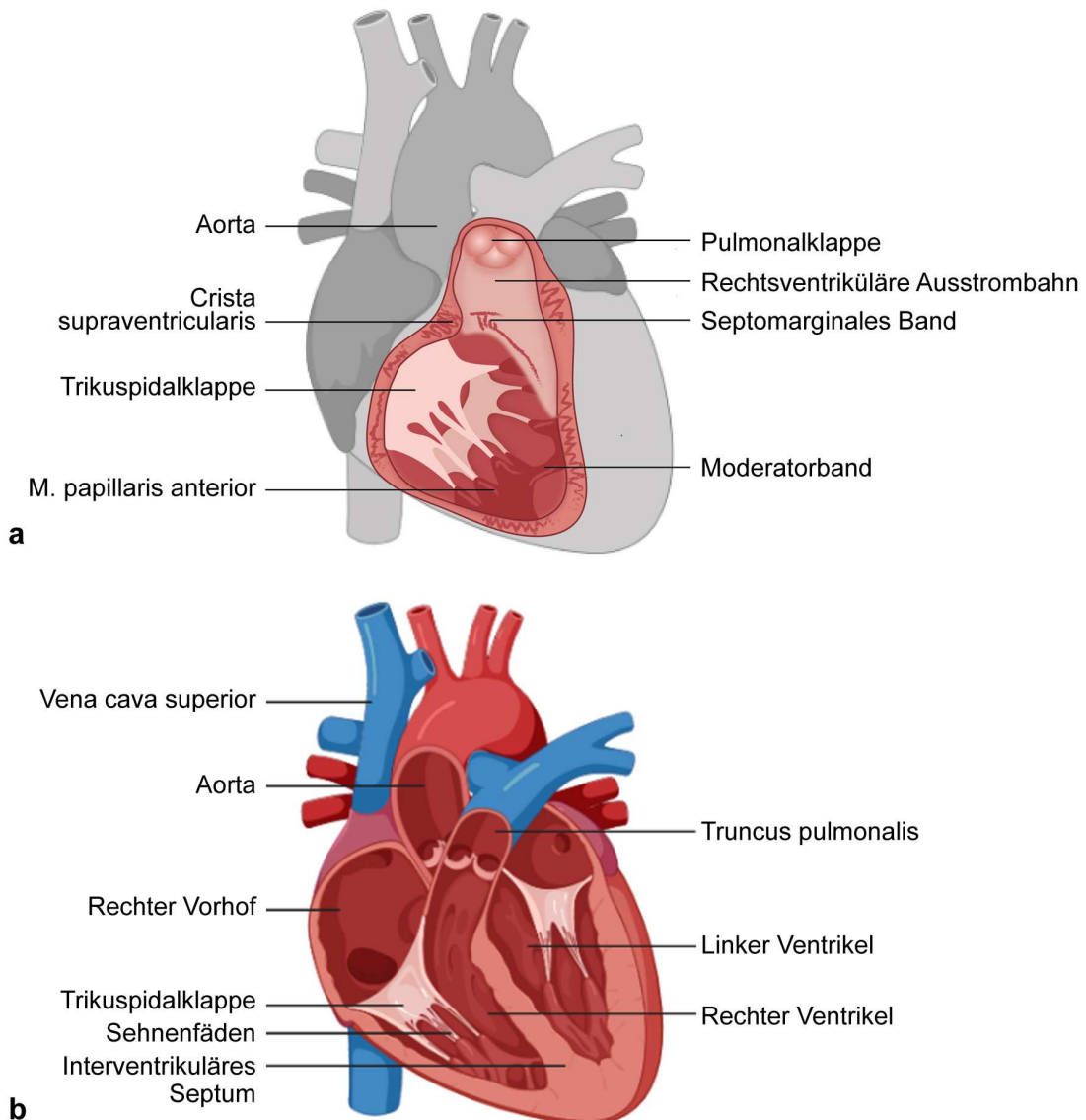


Abb. 1 Das menschliche Herz. a Anschnitt des rechten Ventrikels. **b** Einsicht in beide Ventrikel sowie in die großen Gefäße (erstellt mit BioRender.com)

Einfluss- und Ausflusstrakt werden durch die Crista supraventricularis getrennt, wobei diese weiter entlang der freien Wand des Ventrikels und dann als septales Band in das Septum zieht. Sie unterstützt den RV bei der Kontraktion, indem die freie Wand zum Septum gezogen wird (Sanz et al., 2019). An der septalen Wand befindet sich das charakteristische Moderatorband, das dem septomarginalen Trabekel entspricht (S Y Ho, 2006).

Ebenso charakteristisch für den RV ist die Anordnung seiner Muskelfasern: subepikardial sind sie eher zirkumferenziell bis teils schräg (oblique) ausgerichtet, subendokardial liegen sie in longitudinaler Richtung (S Y Ho, 2006). Im LV

hingegen sind die Muskelfasern in drei Schichten angeordnet (Sanz et al., 2019, Haddad et al., 2008, Kawel-Boehm et al., 2015).

Der anatomischen Einteilung des RV in drei Abschnitte kommt auch eine funktionelle Bedeutung zu. Physiologisch gelangt das Blut aus der oberen und unteren Hohlvene ins rechte Atrium, um dann unidirektional über die Trikuspidalklappe in den RV zu strömen. Der dünnwandige RV pumpt diesen venösen Rückstrom aus dem Körperkreislauf in den pulmonalen Kreislauf, wobei dafür neben der kinetischen Energie durch die Schwerkraft und Atmung der Druckgradient zwischen dem peripheren Kreislauf mit einem systemischen Füllungsdruck von 7–10 mmHg und dem rechtsatrialen Druck von etwa 0 mmHg in Ruhe von Relevanz sind (Harjola et al., 2016, Oxborough et al., 2016). Die Ejektion aus dem RV findet teilweise noch statt, während der LV schon in der Diastole ist, weil die Nachlast im pulmonalen Kreislauf sehr niedrig ist. Allerdings reagiert die Entleerung des RV sensitiv auf Veränderungen der Nachlast (Grignola and Domingo, 2017).

Die peristaltische Kontraktionswelle des rechtsventrikulären Myokards beginnt im Einflusstrakt und ist nach 25–50 ms im Ausflusstrakt angelangt – der linke Ventrikel vollzieht im Vergleich dazu eine auswringende Kontraktionsbewegung (Geva et al., 1998). Währenddessen finden im RV drei Kontraktionsmechanismen statt (Hristov et al., 2006, Saleh et al., 2006, Buckberg et al., 2006):

- Die freie Wand führt eine transversale Einwärtsbewegung durch.
- Entlang der langen Achse verkürzt sich der Ventrikel in longitudinaler Richtung.
- Schließlich folgt die freie Wand in einer Traktionsbewegung dem linken Ventrikel nach.

Dabei sind die subepikardialen Muskelfasern für die „Falten-Balg-Bewegung“ nach innen und die subendokardialen longitudinalen Fasern für die Kontraktion von Herzbasis zu Apex, also der beschriebenen Verkürzung entlang der langen Achse, zuständig. Letzteres spielt vermutlich eine noch größerer Rolle im RV als im LV (Rudski et al., 2010) und ist nach Brown et al. (Brown et al., 2011) mit etwa 75% hauptursächlich an der rechtsventrikulären Kontraktion zur Druckgenerierung und zum Volumenauswurf beteiligt (Carluccio et al., 2018, Hulshof et al., 2019a, Gavazzoni et al., 2020, Thandavarayan et al., 2020). Nowak-Machen et

al. haben gezeigt, dass die drei Abschnitte des RV (Einflusstrakt, apikaler Teil und Ausflusstrakt) unterschiedliche Ejektionsfraktionen (EF) haben und dass bei Patienten mit stark reduzierter linksventrikulärer EF die EF des Ausflusstraktes weit mehr reduziert ist als die globale rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) (Nowak-Machen et al., 2019). Der linke Ventrikel trägt vor allem über die septale Kontraktion mit 20–40% auch zur Kontraktion des RV bei (Konstam et al., 2018, Lahm et al., 2018). Im Vergleich zum linken Ventrikel fasst der RV 10–15% mehr Volumen und ist ein Drittel bis ein Sechstel leichter (Sanz et al., 2019, Haddad et al., 2008, Kawel-Boehm et al., 2015).

Im Kreislauf ist der RV nicht hauptsächlich für die Druckerzeugung zuständig, sondern dafür, verschieden große venöse Rückströme in ein konstantes Schlagvolumen umzuwandeln. Dabei steht er unter großem Einfluss von Vor- und Nachlast (Sanz et al., 2019, Dell'Italia, 1991). Angepasst an den niedrigen pulmonalen Widerstand hat der RV dank seiner dünnen Wand eine hohe Compliance (Rudski et al., 2010) und kann eine größere Vorlast, aber weniger gut akute Nachlast erhöhungen ausgleichen (Sanz et al., 2019).

1.1.2 Rechtsventrikuläre Dysfunktion

Definiert ist die rechtsventrikuläre Dysfunktion als pathologische Füllung oder Kontraktion des rechten Ventrikels ohne Auftreten von Symptomen (Rudiger, 2012). Davon abzugrenzen ist die klinische Diagnose der Rechtsherzinsuffizienz bzw. des Rechtsherzversagens, das gekennzeichnet ist durch eine Flüssigkeitsretention mit Ödemen, Anasarka, Aszites, einen kardiogenen Schock oder Arrhythmien (Rudiger, 2012). Die Diagnosestellung einer akuten rechtsventrikulären Dysfunktion ist nicht immer einfach und abhängig vom klinischen Setting (Grignola and Domingo, 2017). Die rechtsventrikuläre Dysfunktion ist dennoch nicht selten: Etwa 20% aller Patienten, die sich einer kardiologischen Intervention unterziehen, haben präoperativ eine subklinische RV-Dysfunktion (Lai et al., 2008).

Der rechtsventrikulären Dysfunktion liegen vorrangig zwei pathophysiologische Mechanismen zugrunde:

- eine Drucküberladung oder
- eine Volumenüberladung des RV.

Zur chronischen Drucküberladung mit Nachlasterrhöhung kommt es beispielweise durch einen erhöhten Gefäßwiderstand im Rahmen einer pulmonalarteriellen Hypertonie (Rain et al., 2014), aber auch bei eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion und Erhöhung des Drucks im LV erhöht sich der Druck im pulmonalen Gefäßsystem durch reaktive Vasokonstriktion und Remodeling-Prozesse (Thenappan and Gomberg-Maitland, 2014, Rosenkranz et al., 2016). Eine Metaanalyse beschreibt eine RV-Dysfunktion bei 48% der Patienten mit *heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF) (Iglesias-Garriz et al., 2012). Dabei beschreibt HFrEF das Vorliegen von klinischen Symptomen, die durch strukturelle oder funktionelle Veränderungen am Herzen verursacht werden bei einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von höchstens 40% (Bozkurt et al., 2021).

Da sich die Kardiomyozyten selbst nur etwa um 15–20% verkürzen (Spotnitz, 2000), ist ein kompensatorisches Rearrangement und Remodeling der Muskelfasern wichtig: In einer ersten Phase wird versucht, die systolische Funktion des RV aufrecht zu erhalten. Dafür findet ein adaptives Remodeling durch konzentrische Hypertrophie zur Reduktion der Wandspannung statt (Sanz et al., 2019). In der folgenden Phase kann die Kontraktilität des RV nicht weiter gesteigert werden, um die erhöhte Nachlast zu bewältigen. Es kommt zu einem maladaptiven Remodeling mit exzentrischer Hypertrophie, Dilatation und Asynchronie des Ventrikels (Sanz et al., 2019). Asynchronie bedeutet dabei, dass sich der RV noch in der Systole befindet, während der LV schon gefüllt wird; dies tritt im Rahmen der Dilatation und eines Septum-Shifts auf (Harjola et al., 2016).

Auf Kardiomyozytenebene sind eine Hypertrophie vor allem der longitudinalen Schicht (Sanz et al., 2019) und eine Unordnung mit relativer Dominanz der zirkumferenziellen Schicht zu beobachten, aber auch Trabekel und muskuläre Bänder hypertrophieren (Tezuka et al., 1990). Im Rahmen der Maladaptation kommt es auch zu Veränderungen des molekularen Phänotyps und oxidativem Stress,

Inflammation und einer reduzierten Angiogenese, was zu Kardiomyozytenverlust und Fibrose führt (Thandavarayan et al., 2020, Schmuck et al., 2019, Miranda-Silva et al., 2019, Konstam et al., 2018).

Alle Remodeling-Mechanismen führen zu einer erhöhten passiven Steifigkeit und einer erniedrigten Kammercompliance (Hulshof et al., 2017b), wodurch der RV seine eigentliche Funktion immer weniger erfüllen kann. Man spricht von einer diastolischen Dysfunktion (Rain et al., 2013), die mit veränderten Füllungsmustern, verlängerter Relaxation sowie intrinsischer diastolischer Steifigkeit einhergeht (D'Alonzo et al., 1991). Eine rechtsventrikuläre diastolische Dysfunktion ist häufig mit der pulmonalarteriellen Hypertonie assoziiert (Vonk-Noordegraaf et al., 2013) und sowohl bei Patienten mit normaler als auch mit eingeschränkter systolischer Funktion unter pulmonalarterieller Hypertonie nicht selten (Rain et al., 2013, Sun et al., 2014). Eine chronische Druckbelastung führt also zur kompensatorischen Hypertrophie des Myokards und auf lange Sicht zu einem systolischen und diastolischen Rechtsherzversagen (Ventetuolo and Klinger, 2014, Morris et al., 2011). Allerdings ist noch unklar, wann der Wechsel von adaptiv zu maladaptiv stattfindet (Thandavarayan et al., 2020). Eine akute Druckerhöhung des rechten Ventrikels, wie beispielsweise durch eine Lungenarterienembolie, kann der RV eher schlecht kompensieren und reagiert mit einer schnell auftretenden Dilatation und infolgedessen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz, die wiederum zu einer erhöhten Volumenbelastung des Ventrikels führt (Rudiger, 2012).

Während sich der RV insgesamt schlechter an Druckveränderungen anpassen kann (Ventetuolo and Klinger, 2014), wird vermutet, dass die Kontraktilität bei Volumenüberladung über längere Zeit erhalten bleibt (Sanz et al., 2019, Kuehne et al., 2003). Klinische Erfahrungen zeigen im Rahmen einer Vorlasterrhöhung die Zunahme der longitudinalen Verkürzung (Kovacs et al., 2019). Im Schweinemodel war eine chronischer Pulmonalklappeninsuffizienz, deren Folge eine Vorlasterrhöhung im RV ist, die Ursache für eine signifikante RV-Dilatation, die Kompression des LV, eine globale kardiale Dysfunktion und eine verminderte RV-Kontraktilität, allerdings blieb die diastolische Funktion erhalten (Kuehne et al., 2003).

Die Ursachen für eine rechtsventrikuläre Dysfunktion sind mannigfaltig (**Abb. 2**) und können entweder den rechten Ventrikel direkt betreffen oder sich aufgrund der ventrikulären Interdependence durch anatomische Kopplung von Septum, Perikard und der Kontinuität der Muskelfasern zwischen beiden Ventrikeln vom LV auf die Funktion des RV auswirken (Harjola et al., 2016). Im Rahmen pulmonalerarterieller Hypertonie, was die häufigste Ursache von RV-Versagen ist (Amsallem et al., 2018), erfährt der RV eine primäre Drucküberladung, durch Linksherzerkrankungen kann es zu einer sekundären Drucküberladung des RV kommen (Konstam et al., 2018). Im Rahmen ischämischer Zustände, wie dem akuten Rechtsherzinfarkt, ist die Sauerstoffversorgung des Gewebes reduziert, was eine Verschlechterung der Kontraktilität, eine rechtsventrikuläre Dilatation und Dyskinesie zur Folge hat (Konstam et al., 2018). Durch hypoxische Vasokonstriktion, Mikrothromben und die Aktivierung proinflammatorischer Zytokine kann es auch im Rahmen eines ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) zur RV-Dysfunktion kommen (Grignola and Domingo, 2017). Eine Lungenarterienembolie führt durch Obstruktion durch einen Thrombus und hypoxische Vasokonstriktion aufgrund eines Ventilations-Perfusions-Mismatches zur Verminderung des rechtsventrikulären Schlagvolumens (Thandavarayan et al., 2020). Eine Kompensation durch Erhöhung der rechtsventrikulären Kontraktilität zur Aufrechterhaltung des Schlagvolumens ist nur unzureichend möglich. Es kommt zu einem Linksshift des interventrikulären Septums und damit zur eingeschränkten diastolischen Füllung des LV. Das wiederum führt zu einem verminderten Auswurf und schließlich zum hämodynamischen Kollaps (Thandavarayan et al., 2020).

Auch eine Trikuspidalklappeninsuffizienz, Sepsis, die massive Volumengabe oder eine Pulmonalklappeninsuffizienz im Rahmen angeborener Herzfehler können zur RV-Dysfunktion führen (Thandavarayan et al., 2020, Kuehne et al., 2003).

Die Funktion des rechten Ventrikels, auch wenn sie in der Echokardiographie erhoben wurde, ist wichtig für die Prognosestellung. Eine rechtsventrikuläre Dysfunktion ist mit einer ungünstigen perioperativen Prognose assoziiert (Ternacle et al., 2013), die systolische RV-Funktion ist stark assoziiert mit dem klinischen

Outcome von Patienten (Rudski et al., 2010, Carluccio et al., 2018, Bootsma et al., 2017, Peyrou et al., 2017). Beim akuten Rechtsherzversagen beträgt die Mortalität zwischen 6% und 14% (Thandavarayan et al., 2020, Maggioni et al., 2010).

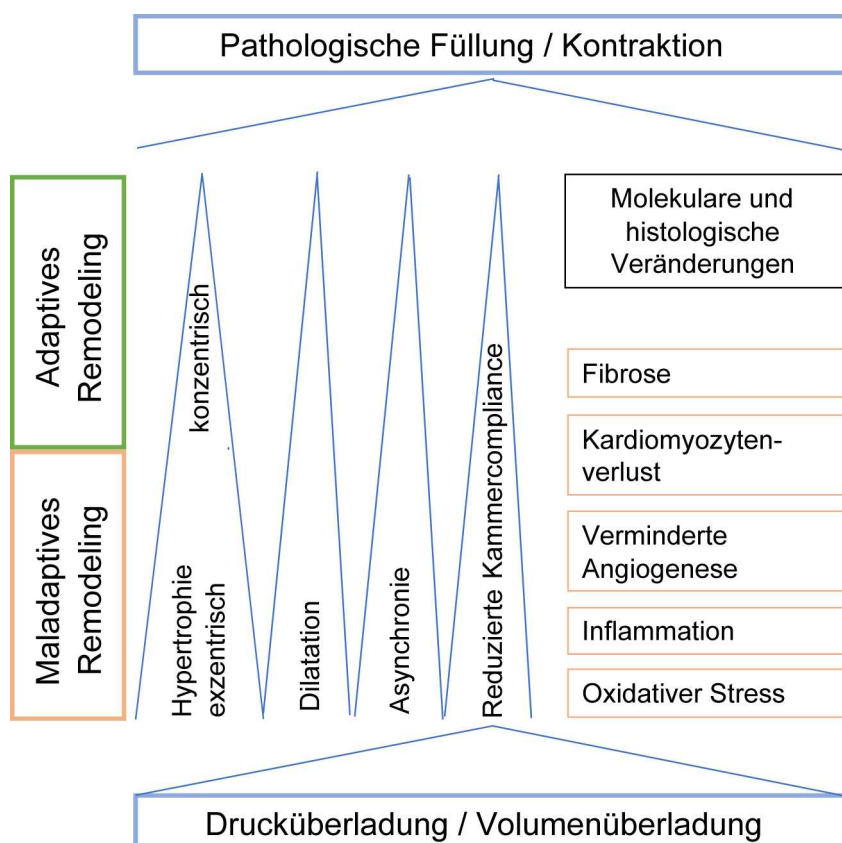


Abb. 2 Pathogenese der rechtsventrikulären Dysfunktion. Morphologische und molekularhistologische Veränderungen (modifiziert nach Amsallem et al., 2018)

1.2 Verfahren der rechtsventrikulären Bildgebung

1.2.1 2D-Echokardiographie

Eine rechtsventrikuläre systolische Dysfunktion rechtzeitig zu detektieren, ist für das Outcome des Patienten entscheidend (Peyrou et al., 2017, Bootsma et al., 2017). Die Grenze zwischen einer normalen und einer eingeschränkten RV-Funktion zu ziehen, ist nicht trivial (Gorter et al., 2018). In der Untersuchung bzw. Primärdiagnostik des rechten Ventrikels hat die zweidimensionale (2D-)Echokardiographie in den vergangenen Jahren einen bedeutenden Stellenwert eingenommen (Amsallem et al., 2018). Dabei ist ein transthorakales (mittels

transthorakaler Echokardiographie, TTE) oder transösophageales (mittels transösophagealer Echokardiographie, TEE) Assessment des Herzens möglich. Während die Anfänge der 2D-Echokardiographie auf die Zeit des Zweiten Weltkrieges zu datieren sind, entstanden die ersten Systeme mit B-Bild- und M-Mode-Funktion in den 1960er-Jahren (Dadd, 1977, Lafitte, 2018).

Die Grundlage der Bilderzeugung im Rahmen der Echokardiographie ist der piezoelektrische Effekt. Quarzkristalle in der Ultraschallsonde werden durch Anlegen elektrischer Spannung reversibel deformiert. Durch intermittierendes Anlegen der Spannung vibrieren diese Kristalle und erzeugen nicht hörbare Schallwellen einer Frequenz von 1–8 MHz. Diese werden bei Auftreffen auf Gewebstrukturen wiederum reflektiert und von derselben Sonde wieder empfangen, was die Kristalle erneut zu Schwingung anregt und konsekutiv elektrische Aktivität produziert. Computergesteuert werden die Signale verrechnet und in Form eines Bildes auf dem Monitor dargestellt. Das Verfahren ist weitläufig verfügbar, nicht-invasiv, mobil und kostengünstig, ebenso ist ohne Strahlenbelastung eine schnelle Diagnostik möglich.

Zur standardisierten Beurteilung des rechten Ventrikels gibt es verschiedene Parameter, die gemessen bzw. berechnet werden können. Zur transthorakalen echokardiographischen Beurteilung wird der Sektorschallkopf in einem geeigneten Zwischenrippenraum aufgesetzt und der Ventrikel in der links parasternalen langen und kurzen Achse, im linksparasternalen rechtsventrikulären Einfluss-trakt-Schnitt, im apikalen und im RV-fokussierten Vierkammerblick sowie durch subkostale Ansicht beurteilt (Lang et al., 2015, Venkatachalam et al., 2017). Neben der Messung der Diameter von Myokardium, rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel gibt es spezifische Parameter, auf die in Abschnitt 1.3.1 genauer eingegangen wird.

Im klinischen Alltag ist die 2D-Echokardiographie meist das bildgebende Verfahren der ersten Wahl (Venkatachalam et al., 2017). Eine gute Qualität der zweidimensionalen Bilder ist später die Grundlage für 3D-echokardiographische Aufnahmen (Surkova et al., 2016).

Neben der Untersucherabhängigkeit (Ling et al., 2012) liegt eine Limitation des Verfahrens in der eingeschränkten Zugänglichkeit des RV hinter dem Sternum

bei der Wahl transthorakaler Schallfenster (Dutta and Aronow, 2017). Aufgrund der komplexen Geometrie des RV ist die Volumenabschätzung schwierig, und vereinfachende Formeln können nur unzuverlässig auf den RV angewendet werden (Vitarelli et al., 2015, Ostefeld and Flachskampf, 2015). Hinzu kommt, dass die Funktion des Ventrikels in Abhängigkeit des Füllungszustandes und der Vor- und Nachlast beurteilt werden muss (Dutta and Aronow, 2017). Wie bereits beschrieben, setzt sich die ventrikuläre Wandbewegung aus unabhängigen Bewegungen in radialer, longitudinaler und zirkumferenzieller Richtung zusammen. Diese sind in der 2D-Echokardiographie nicht klar voneinander abgrenzbar (Dandel and Hetzer, 2016).

1.2.2 3D-Echokardiographie

Mittels dreidimensionaler Echokardiographie lässt sich der rechte Ventrikel in seiner geometrischen Komplexität umfassend und nicht lediglich auf geometrischen Annahmen basierend darstellen (Addetia et al., 2019, Lakatos et al., 2020b). Für die 3D-Echokardiographie wird ein hochfrequenter Matrixschallkopf mit 3000–4000 piezoelektrischen Elementen in 2D-Anordnung verwendet, der Schallwellen in einem Frequenzbereich von 2–4MHz für TTEs und 5–7MHz für TEEs aussendet (Lang et al., 2012, Karsenty et al., 2017, Badano et al., 2007).

Sowohl transthorakal als auch transösophageal lassen sich 3D-echokardiographische Bilder erzeugen (Fusini et al., 2011), wobei transthorakale Schallfenster am besten von apikal erhoben werden (Lakatos et al., 2020b). Dabei sind Single-Beat und Multi-Beat Akquisen möglich (Lakatos et al., 2020b). Im Gegensatz zur Single-Beat-Methode werden bei Multi-Beat-Akquise Bilder über 2 bis 6 Herzschläge aufgenommen und im Anschluss zu einer Rekonstruktion des RV zusammengefügt. Voraussetzung dafür sind relativ gleichbleibende Herzzykluslängen (zwei z.B. bei Sinusrhythmus) und bei der Durchführung von TTEs an wachen Personen eine gute Compliance, da diese während der Aufnahme die Luft anhalten sollten, um unterschiedliche Längen der Herzzyklen und atemabhängige Bewegungen zu vermeiden. Diese könnten zu Artefakten (Stitching-Artefakte) bei anschließendem Zusammenfügen des 3D-Volumens führen (Lakatos et al., 2020b). In Multi-Beat Akquise werden meist eine bessere Bildqualität und

höhere Frame-Rates im Vergleich zur Single-Beat Methode erzielt (Lakatos et al., 2020b). Allerdings lassen sich bei Vorliegen von Arrhythmien, wie bspw. Vorhofflimmern, sinnvoll meist nur Single-Beat-Aufnahmen erzeugen (Lakatos et al., 2020b, Addetia et al., 2019). Die Qualität der echokardiographischen Aufnahmen wird von der räumlichen und zeitlichen Auflösung bestimmt (Spitzer et al., 2017). Die zeitliche Auflösung ist limitiert durch die Schallgeschwindigkeit und beschreibt, wie schnell ein anatomischer Punkt erkannt werden kann (Spitzer et al., 2017). Sie wird durch die Frame-Rate angegeben, die der Anzahl der Bilder, die pro Sekunde erfasst werden, entspricht (Lakatos et al., 2020b). Je höher dabei die Frame-Rate, desto mehr Bilder werden pro Sekunde registriert, also desto höher ist die zeitliche Auflösung des Bildes (Varnero et al., 2008). Bei ungenügender zeitlicher Auflösung kann es insbesondere bei höheren Herzfrequenzen zu Schwierigkeiten beim Identifizieren der Endsystole und Enddiastole kommen, was Auswirkungen auf die Bestimmung der meisten RV-Funktionsparameter, wie bspw. ESV, EDV, EF und Strains, hat (Shimada et al., 2010). In klinischen Studien beträgt sie typischerweise 20 bis 30 Frames pro Sekunde in Multi-Beat-Akquise zur RV-Quantifizierung (van der Zwaan et al., 2010, Laser et al., 2018, Muraru et al., 2016). Die zeitliche Auflösung wird verbessert, wenn der zu scannende Sektor verkleinert wird (Lakatos et al., 2020b). Die räumliche Auflösung beschreibt die Möglichkeit zur 2-Punkt-Diskrimination und ist abhängig von der Dichte der Scan-Linien. Sie kann durch Verkleinerung des Sektors oder Erhöhung der Anzahl der Scan-Linien verbessert werden, wobei allerdings eine erhöhte Anzahl von Scan-Linien zu einer verlängerten Erfassungszeit von Punkten führt und die Frame-Rate verringert (Lakatos et al., 2020b, Spitzer et al., 2017). Die erste Echtzeit-3D Echokardiographie wurde 2000 durchgeführt und wird seitdem stetig weiterentwickelt und verbessert (Lafitte, 2018). Obwohl das dreidimensionale Verfahren im Vergleich zur 2D-Echokardiographie, je nach Fragestellung und Setting, einige Vorteile hat, ist es derzeit noch kein Standard in der klinischen Routine: Aufgrund der guten Darstellungsmöglichkeit sind Volummessungen des rechten Ventrikels und die Bestimmung der Ejektionsfraktion möglich – Parameter, die meist im Kardio-MRT genau erhoben werden (Addetia et al., 2019). Verglichen mit der 2D-Echokardiographie wird bei der 3D

Echokardiographie das enddiastolische und endsystolische Volumen seltener unterschätzt (Rudski et al., 2010), wobei die 3D-Messungen besser mit den Ergebnissen in der kardialen MRT übereinstimmen (Rudski et al., 2010, Lang et al., 2015), da die Hauptursachen der Volumenunterschätzung, das apikale *foreshortening* (Längsverkürzung) und auch die *Out-of-plane*-Bewegung, umgangen werden können (Sato et al., 2020, Surkova et al., 2016).

Bei der *Out-of-plane*-Bewegung weichen zu betrachtende Strukturen aufgrund der Bewegung des Herzens aus der fokussierten eingestellten 2D-Ebene heraus, zum Beispiel, wenn die Verkürzung entlang einer anderen Achse als der angulierten stattfindet (Wu et al., 2013). Aufgrund des Hinzukommens einer dritten Dimension kann diese Limitation mit der 3D-Echokardiographie umgangen werden (Muraru et al., 2012). Beim apikalen *foreshortening* erscheint durch fehlerhafte Einstellung der Schallebene (Addetia et al., 2019) nicht direkt durch den Apex vor allem die longitudinale Achse kürzer, als sie tatsächlich ist, was Auswirkungen auf gemessene Strain-Werte haben kann (Jacobs et al., 2006).

Die 3D-Echokardiographie eignet sich auch besonders gut, um Klappen, Sehnenfäden und Papillarmuskeln akkurat zu beurteilen (Karsenty et al., 2017). Auch von einer besseren Reproduzierbarkeit und geringeren Untersucherabhängigkeit wird berichtet (Badano et al., 2007, Ruddox et al., 2013). In den letzten Jahren wurde Software zur Weiterbearbeitung der 3D-echokardiographischen Bilder eingeführt, die beispielsweise die regionale RV-Volumetrie, Strain-Analysen und die vektorielle RVEF-Bestimmung erlaubt (Tokodi et al., 2021, Lakatos et al., 2017, Smith et al., 2014, Nowak-Machen et al., 2019).

1.2.3 Speckle-Tracking

Speckle-Tracking ist ein Ultraschallverfahren, um Positionsverschiebungen von Gewebe detektieren und quantifizieren zu können. Durch Streuung von Ultraschallstrahlen an myokardialem Gewebe setzt sich ein Ultraschallbild aus verschieden abgestuften Graupunkten, den Speckles, zusammen, wobei die akustischen Eigenschaften des Myokards das Speckle-Muster beeinflussen (Muraru et al., 2018, Bansal and Kasliwal, 2013).

Der Anwender definiert einen Endokard- oder Myokardabschnitt als sogenannte Region of Interest (ROI) (Bansal and Kasliwal, 2013). Jede Region of Interest besteht wiederum aus einem spezifischen Speckle-Muster (Muraru et al., 2018). Diese wird nachfolgend automatisch verfolgt, was den semi-automatischen Charakter der Technik erklärt.

Speckles innerhalb ihrer räumlichen Einheit mit ihrem Umgebungsmuster werden im zweidimensionalen Raum als Kernel und im dreidimensionalen Raum als Cube bezeichnet (Muraru et al., 2018). Das Speckle-Muster ist für jeden Kernel bzw. Cube einzigartig und somit vergleichbar mit einem Fingerabdruck des jeweiligen Myokardanteils (Muraru et al., 2018). Unter der Grundannahme, dass das lokale Speckle-Muster eines Gewebes konstant bleibt und lediglich Translationsbewegungen erfährt (Friemel et al., 1998), kann Software dieses Muster in einem Volumen zu verschiedenen Zeitpunkten identifizieren bzw. wiedererkennen und so die Verschiebung des myokardialen Abschnitts im dreidimensionalen Raum berechnen (Byram et al., 2010, Muraru et al., 2018). Frame für Frame werden die dreidimensionalen Speckle-Muster dabei verfolgt. Aus den einzelnen Frames entsteht im Anschluss ein Mesh, das die Deformation der RV-Kontur über den Herzzyklus abbildet (Muraru et al., 2016, Bansal and Kasliwal, 2013).

Heutzutage gibt es Software-Anwendungen verschiedener Anbieter, die zum Post-Processing von 3D-echokardiographischen Aufnahmen des RV verwendet werden können.

Mittels Speckle-Tracking Echokardiographie, sowohl im Rahmen von 2D- also auch 3D-Anwendungen, lässt sich die myokardiale Deformation schnell und robust darstellen (Muraru et al., 2018, Muraru et al., 2016). Weitere Vorteile dabei sind die Winkelunabhängigkeit der Technik im Vergleich zu anderen Methoden der Deformationsanalyse, wie bspw. Tissue-Doppler-Imaging sowie eine gute Reproduzierbarkeit (Cameli et al., 2013, Matias et al., 2009, Satriano et al., 2017, Dandel and Hetzer, 2009). Da kardiale Deformation im dreidimensionalen Raum stattfindet, kann 3D-STE die Bewegung am umfänglichsten darstellen und Limitationen einer *Out-of-plane*-Bewegung umgangen werden (Muraru et al., 2018, Smith et al., 2014).

Anwendung findet Speckle-Tracking auch im Bereich der Volumetrie, wobei mittels 3D STE ein 3D-Mesh des RV erstellt werden kann, woraus wiederum Volumina extrahiert werden können und somit die Berechnung volumetrischer Daten ohne geometrische Annahmen auskommt. Die Volumetrie mittels STE zeigt insgesamt eine gute Übereinstimmung mit dem Goldstandard Kardio-MRT: während die RV-Volumina in der Tendenz etwas unterschätzt werden, besteht eine sehr gute Korrelation bei der Bestimmung der RVEF (Muraru et al., 2016). Ebenso lassen sich mittels STE Strain-Werte erheben (Atsumi et al., 2013). Im Rahmen von 3D-STE ist dies sogar anhand eines einzelnen Datensets in Darstellung von apikal möglich (Muraru et al., 2018). Mittels 3D-STE bestimmte Strain-Werte zeigen ebenfalls eine gute Korrelation mit im MRT bestimmten Strains (Li et al., 2020, Satriano et al., 2017).

1.3 Quantifizierung der rechtsventrikulären Funktion

1.3.1 Konventionelle Parameter

1.3.1.1 TAPSE

Die TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*) entspricht der zurückgelegten Strecke des lateralen Trikuspidalklappenannulus während der Systole im M-Mode, wobei Rückschlüsse auf die longitudinale systolische Funktion gezogen werden können (Lang et al., 2015). Beträgt die TAPSE weniger als 17 mm, ist das als pathologisch einzustufen (Lang et al., 2015).

Vorteile der TAPSE als Parameter zur Evaluierung der RV-Funktion sind zunächst ihre schnelle und einfache Erhebung. Zudem besteht eine gute Korrelation mit Parametern der globalen systolischen Funktion wie der 2D-Fractional Area Change [2D-FAC], weshalb der TAPSE eine gute prognostische Bedeutung im Hinblick auf eine RV-Dysfunktion zukommt (Schmid et al., 2015).

Ein korrektes Anlegen des Schallkopf-Winkels sowie des Lots sind zur Messung der TAPSE notwendig. Wenn es dementsprechend aufgrund von Wandbewegungsstörungen zu Abweichungen von der normalen Bewegungsrichtung kommt und damit einer erschwerten Einstellung des Lots kommt, kann es zu inakkuraten Werten kommen (Lang et al., 2015). Die TAPSE ist vorlastabhängig, was eine

weitere Limitation darstellt (Butcher et al., 2021, Hulshof et al., 2017b). Ebenso bildet sie nur einen kleinen Abschnitt des RV ab und legt den Fokus auf die longitudinale Kontraktionsfähigkeit des Ventrikels.

1.3.1.2 2D-Fractional Area Change (2D-FAC)

Die 2D-FAC ist ein Parameter zur Quantifizierung der globalen RV-Funktion (Lang et al., 2015). Die von den Endokardgrenzen umfasste Fläche des Ventrikels wird endsystolisch (ESA) und enddiastolisch (EDA) verglichen und kann wie folgt berechnet werden:

$$FAC (\%) = \frac{EDA - ESA}{EDA} \times 100$$

Werte unter 35% gelten als pathologisch (Lang et al., 2015).

Die Stärke des Parameters liegt in seiner guten Korrelation mit MRT-Ergebnissen und der Darstellung sowohl der longitudinalen als auch radialen Komponente der RV-Kontraktion (Lai et al., 2008).

Allerdings ist die 2D-FAC abhängig vom Füllungszustand, was ihre prognostische Bedeutung limitiert (Butcher et al., 2021, Hulshof et al., 2017b). Ebenso sind die Messungen aufgrund der Inter-Observer-Variabilität weniger robust als andere Parameter (Lang et al., 2015). Der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt fließt nicht in die Berechnung der 2D-FAC ein, was eine weitere Limitation des Parameters darstellt (Portnoy and Rudski, 2015).

1.3.1.3 Peak systolic tissue velocity at the tricuspid annulus (S')

Ein weiterer, häufig bestimmter Parameter ist die *peak systolic tissue velocity at the tricuspid annulus* (S'), der die Geschwindigkeit bestimmt, mit der sich das apikal des lateralen Trikuspidalklappenannulus gelegenen Myokard während der Systole verschiebt. Dabei wird eine Geschwindigkeit von weniger als 9,5 cm/s im TDI-(Tissue-Doppler-Imaging-)Modus (Gewebedoppler) als pathologisch gewertet (Lang et al., 2015). Zur Bestimmung von S' ist eine korrekte Anlotung mit dem Schalkopf essenziell. Ebenso wird auch, wie bei der TAPSE, nur ein Abschnitt des RV tatsächlich beurteilt und basierend auf der Bewegung an des angeloteten Myokards Annahmen über die Funktion des gesamten Ventrikels gemacht (Portnoy and Rudski, 2015). Daher ist S' bei Wandbewegungsstörungen nicht uneingeschränkt interpretierbar (Lang et al., 2015).

1.3.1.4 Rechtsventrikulärer Index der myokardialen Performance (RIMP)

Der rechtsventrikuläre Index der myokardialen Performance (RIMP) ist ein Index für die globale rechtsventrikuläre Funktion (Lang et al., 2015). Seine Messung basiert auf mittels *pulsed-wave*-(PW-)Doppler oder Gewebedoppler bestimmten Geschwindigkeiten (Portnoy and Rudski, 2015). Im Gewebedoppler gemessen, errechnet sich RIMP nach folgender Formel:

$$RIMP = \frac{\text{isovolumetrische Relaxationszeit} + \text{isovolumetrische Kontraktionszeit}}{\text{Ejektionszeit}}$$

Von rechtsventrikulärer Dysfunktion wird bei einer RIMP >0,54 im TDI und >0,43 mittels PW-Doppler gesprochen (Lang et al., 2015).

Auch bei variabler Herzfrequenz ist der Parameter RIMP (PW-basiert) weniger störungsanfällig und hat insgesamt eine gute prognostische Bedeutung (Lang et al., 2015). Zur Bestimmung der RIMP im TDI-Modus ist nur eine Single-Beat-Aufnahme notwendig (Lang et al., 2015). Abhängig von Volumen und Druckänderungen verändert sich auch der RIMP: bei Vorliegen von systolischer oder diastolischer RV-Dysfunktion verlängert sich die Dauer der isovolumetrischen Kontraktions- sowie Relaxationszeit und es kommt zu einem erhöhtem RIMP. Bei erhöhtem rechtsatrialem Druck ist der RIMP allerdings ein ungenauer Parameter, da die isovolumetrische Relaxationszeit verkürzt ist, was zu einem falsch niedrigem RIMP führt (Portnoy and Rudski, 2015). Der RIMP ist derzeit ebenfalls kein Standard-Parameter in der klinischen Routine.

1.3.1.5 Weitere Parameter

Weitere Möglichkeiten, die rechtsventrikuläre Funktion zu beurteilen, sind die Messung der Wanddicke des rechten Ventrikels, wenn vorhanden die Flüssigkeitsmenge im Perikard in der Diastole sowie der Durchmesser der Vena cava und die Beurteilung ihrer Atemmodulierbarkeit, wobei es für einen hohen Druck im rechten Vorhof spricht, wenn die Vena cava inspiratorisch weniger als 50% kollabiert (Harjola et al., 2016). Bei akuter rechtsventrikulärer Dilatation wölbt sich das interventrikuläre Septum in der Diastole in den linken Ventrikel vor (*septal shift*), was zu dem sogenannten D-Sign führt und den linken Ventrikel ebenfalls in seiner Füllung beeinträchtigt (Harjola et al., 2016).

1.3.2 3D-Volumetrie des rechten Ventrikels

Die Bestimmung des rechtsventrikulären Volumens zu verschiedenen Zeitpunkten des Herzzyklus dient zur Beschreibung der globalen systolischen Funktion, wobei nicht die Kontraktilität direkt, sondern das Resultat aus Kontraktion und Füllung des Ventrikels gemessen wird (Lang et al., 2015).

Erste 2D-echokardiographische Methoden der Volumetrie des RV waren unter anderem die Scheibchensummationsmethode, wobei Software sich dem tatsächlichen RV-Volumen durch Summation von Scheibchen vorgegebener Höhe und variabler Breite aufgrund der komplexen Geometrie des RV lediglich annähern konnte (Gopal et al., 2007). Meist wurde das RV-Volumen überschätzt, da hauptsächlich zueinander orthogonale Ebenen betrachtet wurden (Gopal et al., 2007), die Trikuspidalklappe und der RV-Ausflusstrakt aber nicht in einer Ebene liegen (Sugeng et al., 2010). Durch Einführung der 3D-Echokardiographie ist es mittlerweile möglich, eine Volumenquantifizierung, die nicht auf geometrischen Annahmen basiert, vorzunehmen (Addetia et al., 2019).

Grundlage dessen sind dreidimensionale echokardiographische Aufnahmen des RV. Softwarelösungen schlagen Speckle-Tracking-basiert Endokardgrenzen des RV vor, die manuell optimiert werden können und so zu einer semi-automatisch generierten Volumenabbildern des RV führen (Greiner et al., 2019, Lakatos et al., 2020b). Anhand des maximalen und minimalen Volumens können voll- oder semiautomatisch die enddiastolischen und endsystolischen Frames identifiziert werden. Die jeweilige Softwarelösung zeigt nach Analyse Werte für 3D-abgeleitete Volumina (EDV, ESV) sowie Werte für die EF und das Schlagvolumen an (Muraru et al., 2016). Berechnen lässt sich die RV-Ejektionsfraktion (RVEF) nach

$$RVEF (\%) = \frac{(EDV - ESV)}{EDV} \times 100$$

(Lang et al., 2015). Ab einer EF von kleiner als 45% unter Standardbedingungen wird von einer abnormen systolischen Funktion gesprochen (Lang et al., 2015, Greiner et al., 2019).

Der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt wird im Vergleich zu vielen anderen Parametern in die Berechnung der systolischen Funktion miteinbezogen, was ein Vorteil der 3D-Volumetrie in Bezug auf die Beurteilung der RV-Funktion ist (Lang et al., 2015).

Auch sind Volumetrieergebnisse gut reproduzierbar (Greiner et al., 2019). Neuere Studien zeigen eine hohe Genauigkeit sowie eine gute Korrelation der 3D-Volumina mit Kardio-MRT-Messungen (Li et al., 2021, Muraru et al., 2016). Insgesamt unterschätzen 3D-echokardiographische Messungen Volumina etwas, die mittels Kardio-MRT bestimmt werden (Rigolli et al., 2016, Greiner et al., 2019, van der Zwaan et al., 2011). Eine Limitation des Verfahrens ist, dass die Qualität und damit Genauigkeit der 3D-basierten Volumetrie abhängig ist von der Einstellung des zugrundeliegenden Echokardiographiefensters (Lakatos et al., 2020b). 3D-Volumetrieergebnisse sind ebenfalls abhängig von der Vorlast (Vitarelli et al., 2015, Kwon et al., 2020). Die Leitlinien der American Society of Echocardiography und der European Association of Cardiovascular Imaging empfehlen die Volumetrie mittels 3D-Echokardiographie (Lang et al., 2015).

1.3.3 Strain

Strain als dimensionslose Größe beschreibt die Deformation eines Gewebselements relativ zu seiner ursprünglichen Gestalt, also die systolische Verkürzung bzw. Verdickung von Herzmuskelgewebe (Wright et al., 2017b, Zhu et al., 2019, Perk et al., 2007). Negative Werte entsprechen dabei einer Verkürzung, positive Werte einer Verdickung oder Verlängerung. Je negativer der Wert, desto stärker die Verkürzung. Strain-Werte können zu jedem Zeitpunkt (t_x) im Herzzyklus wie folgt berechnet werden, wobei typischerweise die endsystolischen Peak-Strains bestimmt werden:

$$Strain(t_x) = \frac{L(t_x) - L(t_{0=ED})}{L(t_{0=ED})}$$

RV-Strains werden in longitudinaler und zirkumferenzieller Richtung gemessen und können als regionale (für einzelne Segmente) sowie globale Werte (für das gesamte RV-Myokard) angegeben werden:

- Der longitudinale Strain beschreibt die Längenänderung des RV bzw. von Abschnitten des Ventrikels entlang seiner Längsachse von der Basis zum Apex.

- Der zirkumferenzielle Strain beschreibt die zirkumferenzielle Verengung des RV-Querschnitts orthogonal zu seiner baso-apikalen Längsausrichtung.
- So wie regionale Strains wie beispielsweise der longitudinale Strain entlang der freien Wand von der Trikuspidalklappe zum Apex gemessen werden können, werden auch gesamtventrikuläre (= globale) Strains wie der rechtsventrikuläre globale longitudinale Strain (RVGLS) bestimmt.

Der radiale Strain wird üblicherweise nicht für den RV bestimmt. In den noch gültigen Leitlinien sind noch keine Referenzwerte für den 3D-STE basierten RVGLS eingeführt, für 2S-STE basierte Messungen wird empfohlen, einen RVGLS von weniger als – 20% als pathologisch zu werten. Der rechtsventrikuläre globale zirkumferenzielle Strain (RVGCS) ist noch keine etablierte Größe, weshalb bisher keine Referenzwerte festgelegt sind. Strain kann sowohl mittels 2D-Echokardiographie als auch 3D-Echokardiographie bestimmt werden. Wie unter 1.2.3 beschrieben ist seit der Einführung von Speckle-Tracking eine Messung von Strain-Werten auch mit diesem Verfahren möglich und hat die Bestimmung mittels Tissue-Doppler-Imaging abgelöst.

Die Messung des Strains zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion hat einige Vorteile. Mittels Speckle-Tracking kann eine winkelunabhängige Messung des Strains stattfinden. Hinzu kommt, dass Strains weniger abhängig von Vor- und Nachlastbedingungen als andere Parameter der systolischen Funktion, wie FAC oder die TAPSE, sind (Butcher et al., 2021).

Es gibt Hinweise auf eine Überlegenheit des RV-Strain in Bezug auf die Beurteilung der ventrikulären Funktion im Vergleich zu anderen Parametern: So wurde von Vizzardi et al. festgestellt, dass als einziger Parameter der RVGLS unabhängig mit der Gesamtmortalität eines Kollektiv assoziiert war (Vizzardi et al., 2020). In einer retrospektiven Studie an einem herzchirurgischen Patientenkollektiv konnte die prognostische Aussagekraft sowie die Überlegenheit des 3D-STE-RVGLS auch im Vergleich zur 3D-RVEF in Bezug auf das kurzfristige Outcome gezeigt werden (Keller et al., 2021). Allerdings hat auch der Strain als Parameter der RV-Funktion Limitationen. Eine, wenn auch moderate, Vor- und Nachlastabhängigkeit wurde in Studien gezeigt (Wright et al., 2017a, Beyls et al., 2021).

1.3.4 Pressure-Volume-Loops

Der Goldstandard zur Quantifizierung der RV-Kontraktilität und der diastolischen Funktion sind Druck-Volumen-Schleifen, engl.: *Pressure-Volume-Loops* (PVLs) (Vonk-Noordegraaf and Westerhof, 2013). Um sowohl den Druck als auch das intraventrikuläre Volumen gleichzeitig messen zu können, wird in der Regel ein intraventrikulärer Conductance-Katheter mit Mikromanometer verwendet, was ein invasives Vorgehen mittels Rechtsherzkatheterisierung zur Erzeugung von PVLs notwendig macht (Foex and Leone, 1994). Über den Conductance-Katheter können die vier Phasen der Herzaktion registriert werden (Foex and Leone, 1994):

- die Anspannungsphase (isovolumetrische Kontraktion)
- die Austreibungsphase
- die Entspannungsphase (isovolumetrische Relaxation)
- die Füllungsphase

Zu jedem Zeitpunkt der einzelnen Phasen werden Druck und Volumen registriert, die Werte anschließend verrechnet und graphisch in Form eines Loops abgebildet werden (Brener et al., 2022). Dabei repräsentiert die Fläche des Loops die Schlagarbeit. Das Druck-Volumen-Verhältnis am Ende der Systole bzw. der Diastole erlaubt Rückschlüsse auf die Kontraktilität bzw. Steifigkeit des Ventrikels (Foex and Leone, 1994).

Im gesunden Herzen nimmt der PVL im rechten Ventrikel eine eher trianguläre Form an (**Abb. 3a**).

Sowohl die Vor- als auch die Nachlast fließen durch die simultane Messung von Druck und Volumen mit in die graphische Darstellung ein (Burkhoff, 2013). Durch mehrere aufeinanderfolgende Messungen ist es möglich, eine Serie von Pressure-Volume-Loops unter gradueller Veränderung von Lastbedingungen, beispielsweise durch Okklusion der Vena cava inferior und damit Verringerung des venösen Rückstroms, zu erstellen (Brener et al., 2022). Durch Anlegen einer Tangente an den einzelnen endsystolischen Druck-Volumen Koordinaten der verschiedenen Loops wird die Gerade der endsystolischen Druck-Volumen-Verhältnisse erzeugt (**Abb. 3b**) (Brener et al., 2022).

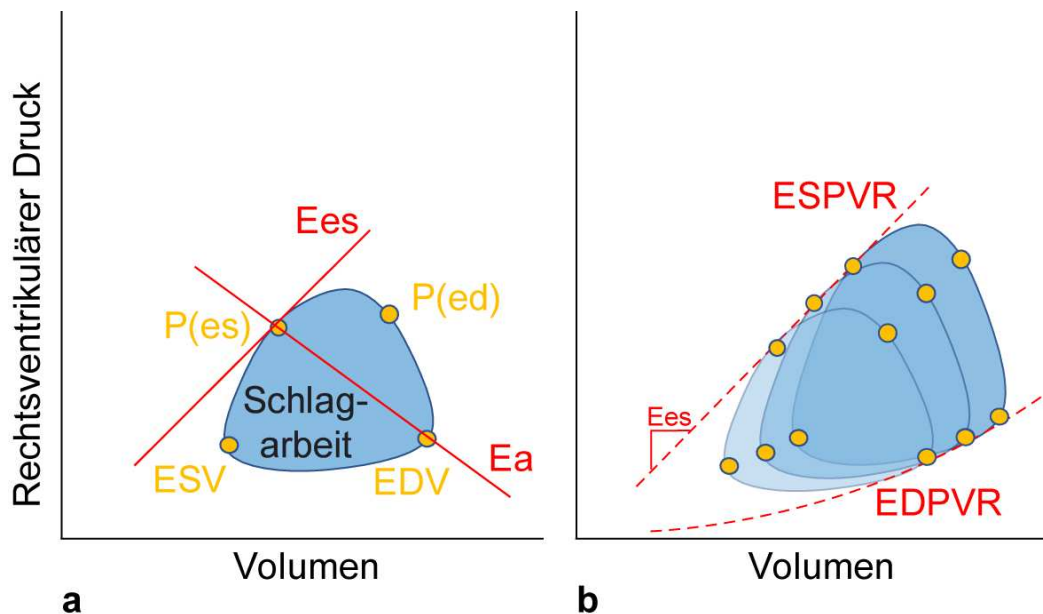


Abb. 3 Schematische Darstellung rechtsventrikulärer Pressure-Volume-Loops (PVLs). Die Fläche der Loops repräsentiert die Schlagarbeit. **a** PVL des rechten Ventrikels unter normalen hämodynamischen Verhältnissen. Die endsystolische Elastance berechnet sich nach $P(es)/ESV$ und repräsentiert die Kontraktilität. Die arterielle Elastance ist ein Maß für die Nachlast und berechnet sich aus $P(es)/SV$. **b** Multi-Beat-Akquise einer Reihe rechtsventrikulärer PVLs durch graduelle Veränderungen der Lastbedingungen bei gleichbleibendem ESPVR bzw. gleichbleibender Kontraktilität. E_a , arterielle Elastance; EDV , enddiastolisches Volumen; $EDPVR$, end-diastolic pressure-volume-relationship; E_{es} , endsystolische Elastance; $ESPVR$, end-systolic pressure-volume-relationship; ESV , endsystolisches Volumen; $P(ed)$, enddiastolischer Druck; $P(es)$, endsystolischer Druck; SV , Schlagvolumen

Unter physiologischen Bedingungen ist das endsystolische Druck-Volumen-Verhältnis (engl.: *end-systolic pressure-volume-relationship*, ESPVR) linear und wird durch die Steigung E_{es} , die nachfolgend erklärt wird, und den Schnittpunkt der EDPVR (engl.: *end-diastolic pressure-volume-relationship*)-Geraden mit der y-Achse beschrieben (Brener et al., 2022).

Über PVLs lässt sich der Parameter Elastance (E_a) generieren. Die Elastance beschreibt die Elastizität des Ventrikels über eine Druckänderung in Abhängigkeit einer bestimmten Volumenänderung (Sanz et al., 2019). Die Nachlast kann somit als arterielle Elastance bestimmt werden (Sanz et al., 2019). Sie lässt sich berechnen aus dem durchschnittlichen pulmonalarteriellen Druck, dem sich über den endsystolischen Druck ($P(es)$) im RV angenähert wird, dividiert durch das Schlagvolumen ($E_a = P(es)/SV$). Graphisch wird sie dargestellt als Slope (entspricht der Steigung) derjenigen Geraden (**Abb. 3a**), die durch den end-

systolischen Druck-Volumen-Punkt sowie den Wert des EDV zieht (Sanz et al., 2019). Die maximale Elastance wiederum, die im Regelfall der endsystolischen Elastance (Ees) annähernd gleichgesetzt werden kann, ist ein Abbild der Kontraktilität des Ventrikels und entspricht dem Slope der Tangente am endsystolischen Druck-Volumen-Punkt (Sanz et al., 2019). Perioden der isovolumetrischen Relaxation oder Kontraktion kommen im RV aufgrund des geringen Widerstands sowie einer hohen Kapazität des pulmonalen Kreislaufs kaum vor und spiegeln sich deshalb nicht in den PVLs wider (Grignola et al., 1999, Feneley et al., 1990). Da Vor- und Nachlastbedingungen mit in die PVLs einfließen, stellen sie eine Möglichkeit der fortgeschrittenen Analyse der ventrikulären Funktion dar (Roemer et al., 2021). Im Rahmen von Abweichungen der physiologischen Kreislaufbedingungen oder der ventrikulären Mechanik kann es in PVLs u.a. zu veränderten enddiastolischen Druck-Volumen-Verhältnissen kommen: es wurde gezeigt, dass eine erhöhte Steifigkeit des RV, die mit einem erhöhten EDPVR einhergeht, mit dem Progress pulmonaler arterieller Hypertonie bei Patienten assoziiert war (Trip et al., 2015). Bei Progress einer systolischen RV-Dysfunktion lässt sich häufig ein Steilerwerden der ESPVR-Geraden beobachten und in rechten Ventrikeln, die tiefgreifendes Remodeling erfahren haben, ist es möglich, dass sich das ESPVR nicht mehr linear verhält (Burkhoff, 2013).

Die Messungen mittels Rechtsherzkatheterisierung sind invasiv und aufwendig (Chen et al., 2020, Gufler et al., 2020). Am häufigsten treten Komplikationen sowohl zugangsbedingt, wie eine Verletzung der Arteria carotis, Ausbildung eines Hämatoms, einer arteriovenösen Fistel oder eines Pneumothorax, als auch katheterbedingt auf, wobei vor allem über Herzrhythmusstörungen, hypotensive Episoden aufgrund vagaler Reaktion und Verletzungen der Trikuspidalklappe berichtet wird (Chen et al., 2020, Hoepfer et al., 2006). So finden PVLs, obwohl sie eine akkurate Methodik zur Quantifizierung der ventrikulären Funktion darstellen, wenig Einsatz im klinischen Alltag, sondern hauptsächlich im wissenschaftlichen Kontext oder allenfalls im Rahmen spezifischer Fragestellungen (Tello et al., 2019, Axell et al., 2017).

1.4 Quantifizierung der rechtsventrikulären Funktion mittels Volume-Strain-Loops

1.4.1 *Volume-Strain- und Area-Strain Loops*

Pressure-Volume-Loops sind der Goldstandard zur Quantifizierung der rechtsventrikulären Funktion, da sie inotrope Zustände berücksichtigen. Aufgrund ihres invasiven Charakters wird stetig nach weniger invasiven und handlicheren Alternativen gesucht (Hulshof et al., 2017b, Kleinnibbelink et al., 2021a, Oxborough et al., 2016). So rückten in den letzten Jahren Volume-Strain-Loops (VSLs) bzw. Area-Strain-Loops (ASLs) vermehrt in den wissenschaftlichen Fokus.

Indem im kartesischen Koordinatensystem Strain- und Volumenwerte über einen Herzzyklus gegeneinander aufgetragen und verbunden werden, ergibt sich das Abbild eines Loops, der die Beziehung zwischen Volumen bzw. Volumenänderung und Strain-Werten darstellt. Von diesem Loop sind verschiedene systolische und diastolische Parameter ableitbar.

Analog zu Volumina können auch Flächen, die der Ventrikel umschließt und die in der Echokardiographie bestimmt werden können, als Area, eine zweidimensionale Größe, anstelle des Volumens auf der x-Achse aufgetragen werden. In Volume-Strain-Loops wird der Beitrag des Strains, beispielsweise des longitudinalen Strains, an der Volumenänderung visuell dargestellt. Bei Veränderung der Beteiligung einer Verkürzungsrichtung (longitudinal oder zirkumferenziell) verändert sich auch die Volumen-Strain-Beziehung in der Systole oder Diastole (Hulshof et al., 2019b). Der Strain als Parameter ist abhängig von der Nachlast, wenn auch weniger stark als andere Parameter (Butcher et al., 2021). Insofern integrieren VSLs sowohl die myokardiale Deformierbarkeit und die Vorlast, sowie indirekt die Nachlast und das davon abhängige Schlagvolumen.

1.4.2 *Möglichkeiten der Erstellung von Volume-Strain- und Area-Strain Loops*

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, Volume- bzw. Area-Strain-Loops zu erstellen. Dabei können Bilder aus der 2D- sowie der 3D-Echokardiographie als Basis verwendet werden.

Oxborough et al. erstellten 2016 Area-Strain-Loops anhand zweidimensionaler echokardiographischer Aufnahmen des RV, wobei die Methode im Verlauf der Arbeit als Oxborough-Methode bezeichnet wird (Oxborough et al., 2016). 2D-STE-Software bestimmte longitudinale Strain-Werte im Verlauf eines Herzzyklus, welche anschließend in ein Excel-Spreadsheet exportiert wurden. Durch kubische Spline-Interpolierung wurden Variationen in der Herzfrequenz bzw. Systolen- und Diastolendauer ausgeglichen und jeweils 300 systolische und diastolische Strain-Werte pro Herzzyklus generiert. Diese wurden anschließend in 5%-Schritte des Herzzyklus aufgeteilt, um Strain-Werte zu je 10 Zeitpunkten in der Systole bzw. Diastole zu erheben. Zu denselben Zeitpunkten, ermittelt durch Orientierung am Elektrokardiogramm, wurde im nächsten Schritt in einer Schnittebene die vom RV umfasste Fläche (Area) gemessen. Interpolierte Strain-Werte sowie zugehörige Werte für Flächen wurden im kartesischen Koordinatensystem gegeneinander aufgetragen, um Area-Strain-Loops zu erstellen. Für den LV wurden VSLs erstellt durch biplane sowie monoplane Volumen- anstelle von Area-Messungen. Auf dieser Methodik beruht eine Vielzahl anderer Studien (Kleinnibbelink et al., 2021c, Hulshof et al., 2017b, Hulshof et al., 2021, Kleinnibbelink et al., 2021a).

Lord et al. (Lord et al., 2016) sowie Zhu et al. (Zhu et al., 2019) und Lilli et al. (Lilli et al., 2017) erhoben Strain- und Volumenwerte anhand 2D- bzw. 3D-Speckle-Tracking echokardiographischen Aufzeichnungen, letztere allerdings lediglich für den linken Ventrikel. Auch hier erfolgte kubische Spline-Interpolierung zur Standardisierung variabler Herzfrequenzen und Festlegung von je 10 systolischen und diastolischen Zeitpunkten, zu denen Strain-Werte angegeben wurden. Derselbe Herzzyklus in derselben Ansicht wurde anschließend nochmals zur Erhebung von Volumina zu den vorgegebenen 20 Zeitpunkten genutzt (Lord et al., 2016).

1.5 Häodynamische Bedeutung von anästhesiologischen und herzchirurgischen Interventionen

Da bei den in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Patienten für die ausgewählten Kollektive jeweils eine der nachfolgenden Interventionen durchgeführt wurde, werde sie in diesem Abschnitt genauer erläutert.

1.5.1 Narkoseeinleitung

Während der Narkoseeinleitung sind Patienten einer häodynamischen Belastung ausgesetzt.

Die verschiedenen zur Narkoseeinleitung verwendeten Anästhetika wirken unterschiedlich ausgeprägt kardiodepressiv sowie negativ ino- bzw. chronotrop, reduzieren den peripheren Widerstand in unterschiedlicher Weise und können deshalb potentiell die RV-Funktion beeinträchtigen (Forrest, 2009, Mizuno et al., 2008). Während Midazolam wenig bis keinen Einfluss auf den peripheren Widerstand hat, besitzt es negative Effekte auf die effektive myokardiale Arbeit von LV und RV (Kawar et al., 1985). Studien zu den konkreten Effekten von Opioiden auf die rechtsventrikuläre Funktion im Rahmen einer Narkoseeinleitung existieren noch nicht. Unter Propofol reduzieren sich der MAP sowie der periphere Widerstand signifikant (Basagan-Mogol et al., 2010). Sevofluran senkt den MAP weniger stark als Propofol, wirkt jedoch in größerem Maß negativ chronotrop (Dhande et al., 2020). Magunia et al. untersuchten 2019 prospektiv an 53 kardiochirurgischen Patienten den Einfluss der Gabe von Midazolam, Sufentanil, Rocuronium und Sevofluran im Rahmen der Narkoseeinleitung auf die rechtsventrikuläre Funktion anhand von Parametern der zwei- und dreidimensionalen transthorakalen Echokardiographie. Nach Narkoseeinleitung war unter anderem die TAPSE signifikant reduziert, während sich die Ejektionsfraktion sowie das Schlagvolumen des RV nicht signifikant änderten (Magunia et al., 2019).

Die Narkoseeinleitung ist eine vulnerable Phase für Patienten: während bei Spontanatmung vor der Narkoseeinleitung ein negativer intrathorakaler Druck besteht, führt die Überdruckbeatmung mit Etablierung eines positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP) und eines Spitzendrucks nach Intubation zu einem positiven intrathorakalen Druck. Dies wiederum bedingt einen verminderten

venösem Rückstrom sowie RV-Auswurf mit möglicherweise einer potenziellen Erhöhung des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumens und Erhöhung der Nachlast (Soni and Williams, 2008, Schmitt et al., 2001). Zur Erhöhung der Nachlast kann es außerdem durch Ausbildung von Atelektasen, durch hypoxische Vasokonstriktion oder durch Hyperkapnie kommen (Rose et al., 1983, Miranda et al., 2006, Creamer et al., 1998). Die Narkoseeinleitung ist mit klinisch relevanten Risiken verbunden. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit kann es zu myokardialer Ischämie unter Narkoseeinleitung kommen (Basagan-Mogol et al., 2010). Bei Patienten mit ausgeprägter Aortenklappenstenose und damit einhergehend begrenztem Schlagvolumen stellt jede größere Reduktion des peripheren Widerstands unter Narkoseeinleitung ein Risiko für einen kritischen plötzlichen Abfall des Perfusionsdrucks dar (Goel et al., 2018). Bei Vorliegen einer pulmonalarteriellen Hypertonie steigt signifikant die Morbidität und Mortalität unter Allgemeinanästhesie (McGlothlin et al., 2012). Magunia et al. konnten mittels von 3D-STE-Meshes abgeleiteten Strain-Werten bereits eine Reduktion der longitudinalen Kontraktion des RV unter Narkoseeinleitung detektieren (Magunia et al., 2019). Möglicherweise können Volume-Strain-Loops in Zukunft eine wenig-invasive diagnostische Methode darstellen, um Komplikationen im Rahmen der Narkoseeinleitung zuverlässig und eine hämodynamische Destabilisierung sensitiver zu registrieren.

1.5.2 Aortenklappenersatz

Durch eine fortschreitende Aortenklappenstenose kommt es zu einem erhöhten Wandstress sowie einem Nachlast-Mismatch: Die Kontraktilität des linken Ventrikels reicht irgendwann nicht mehr aus, um die zunehmende Nachlast zu bewältigen, wodurch der linke Ventrikel kompensatorisch hypertrophiert (Hulshof et al., 2019b). Diese Hypertrophie bewirkt einen erhöhten diastolischen Füllungsdruck. Wenn die Vorlast-Reserve ausgeschöpft ist, führt jede weitere Erhöhung der Nachlast zu einer Abnahme im Schlagvolumen (Ross, 1985). Darunter kann der LV eine systemische Zirkulation nicht aufrecht erhalten (Hulshof et al., 2019b). Aufgrund der interventrikulären Interdependenz ist eine RV-Dysfunktion, gemessen anhand einer Reduktion der TAPSE, im Rahmen einer schwerwiegenden

Aortenklappenstenose nicht selten und assoziiert mit einer schlechteren Prognose (Khaddi, 2018, Galli et al., 2015, Parasca et al., 2023). Ebenso entwickeln Patienten aufgrund der chronischen Volumenüberladung des LV und konsekutiven Remodeling-Prozessen häufig eine pulmonalarterielle Hypertonie, was wiederum zu einem Remodeling des RV mit Hypertrophie, Dilatation und einer reduzierten systolischen Funktion führen kann (Cavalcante et al., 2017).

Um eine Obstruktion mit schwerwiegenden Folgen zu verhindern, wird bei geeigneten Patienten ein Aortenklappenersatz durchgeführt (Hulshof et al., 2019b). Bei der chirurgischen Methode wird dabei nach Sternotomie die Aorta kanüliert und anschließend die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen. Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine geht durch Kontakt mit Fremdoberflächen mit einem höheren Risiko für Organdysfunktion und Inflammationsreaktionen einher (Rastan et al., 2005). Nach Gabe einer kardioplegen Lösung und fallabhängigen Kühlung des Patienten wird die Aorta abgeklemmt und eröffnet. Danach kann die stenosierte Aortenklappe entfernt und die Aortenklappenprothese eingesetzt werden.

1.5.3 OPCAB-Verfahren

Das OPCAB-Verfahren (*off-pump coronary artery bypass*) dient der operativen Koronarrevaskularisierung, wobei ein Koronarbypass ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine am schlagenden Herzen angebracht wird. Obwohl Risiken, die sich aus dem Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen im Rahmen der Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine umgangen werden, kommt es zu signifikanten Veränderungen in der Hämodynamik. So wurde beobachtet, dass unter Manipulation und Kompression an anterioren Wandabschnitten der MAP sinkt und der pulmonalarterielle Druck steigt (Do et al., 2002). Während der Rekonstruktion von Anastomosen und der Dislokation des Herzens nach anterior zur Freilegung des Operationsfelds während des Eingriffs wird das Herz komprimiert, was aufgrund einer reduzierten Durchblutung der Koronararterien häufig zu einer transienten Ischämie der inneren Myokardschichten führt (Unsworth et al., 2010, Michaux et al., 2006, Couture et al., 2002). Das behindert die systolische Funktion und führt zu regionalen Wandbewegungsstörungen und erhöhten Füllungsdrücken (Kapoor et al., 2009).

1.6 Zielsetzung

Heutzutage existieren bereits einige verschiedene Bildgebungsmodalitäten, um den rechten Ventrikel sowohl morphologisch als auch funktionell zu beschreiben. Eine mögliche nicht-invasive Alternative zum Goldstandard PVLs in der Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion könnten Volume- oder Area-Strain-Loops sein. In den letzten Jahren beschriebene Aufzeichnungen von rechtsventrikulären VSLs/ASLs gingen allerdings mit grundlegenden technischen und methodischen Limitationen einher. In der vorliegenden Arbeit werden erstmals VSLs des RV anhand simultan erhobener Volumen- und 3D-Straindaten (longitudinal und zirkumferenziell) erstellt. Hierzu kam eine eigens programmierte Software zur Prozessierung von 3D-STE-Meshes zum Einsatz. Im Rahmen einer Proof-of-Concept-Studie werden die Abbildung von Volumen- und Strain-Änderungen des rechten Ventrikels auf Durchführbarkeit und Reproduzierbarkeit geprüft. Ebenso werden die VSLs charakterisierende Parameter abgeleitet und auf periprozedurale Veränderungen hin anhand dreier kleiner Kollektive: während der Narkoseeinleitung, des Aortenklappenersatzes und unter Anwendung des OPCAB-Verfahrens, analysiert.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Ethikvotum

Diese Single-Center-Studie wurde mit Übereinstimmung der Deklaration von Helsinki und mit Genehmigung von der Ethik-Kommission der Universität Tübingen und des Universitätsklinikums Tübingen (Studiennummer: #IRB 350/2015R) durchgeführt. Im Rahmen der Studie erfolgte die retrospektive Auswertung von Patientendaten, die in einer 3D-echokardiographischen Datenbank der Klinik gesammelt waren. In diese wurden zuvor echokardiographischen Daten von Patienten, die sich zwischen November 2013 und Oktober 2018 einem herzchirurgischen Eingriff am Uniklinikum Universitätsklinikum Tübingen unterzogen hatten, eingespeist. Diese Datenbank wurde nach geeigneten Patienten durchsucht. Zudem wurde zur Generierung eines dritten Studienkollektivs, des Narkosekollektivs, Datensätze zusätzlich aus einem anderen prospektiven Studienvorhaben rekrutiert und retrospektiv in diese Studie eingeschlossen. Eingeschlossen in das prospektive Studienvorhaben wurden Patienten, die zwischen November 2015 und November 2016 einen elektiven herzchirurgische Eingriff erhalten hatten und vor der Intervention dem Einschluss in die Studie zugestimmt hatten (Studiennummer: IRB# 320/2015BO2).

Alle Daten wurden anonymisiert ausgewertet.

2.2 Patientenkollektiv und Interventionen

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Abb. 4 stellt den Studieneinschluss graphisch dar. Folgende Kriterien wurden für den retrospektiven Einschluss aus dem 3D-Echo-Datensatz in die Studie verwendet:

- Patientenalter mindestens 18 Jahre
- Vollständiges Vorliegen von einem intraoperativen 3D Datensatz mit präoperativen und postoperativen Bildern mit Sinusrhythmus
- Durchführung eines Aortenklappenersatzes bzw. -rekonstruktion oder Durchführung einer Bypassoperation in OPCAB-Technik

Folgende Kriterien wurden initial zur Bildung des prospektiven Studienkollektiv verwendet, das die Grundlage des retrospektiv gebildeten Narkosekollektivs darstellt (Magunia et al., 2019):

- Patientenalter mindestens 18 Jahre
- Sinusrhythmus
- Informierte Einwilligung in Studienvorhaben vor Eingriff
- Vollständiges Vorliegen eines intraoperativen sowie präoperativen 3D-Datensatzes, akquiriert durch erfahrenes Personal

Bei Vorliegen folgender Kriterien wurden Patienten bzw. deren Datensätze vom Studienvorhaben ausgeschlossen:

- Bei Vorliegen qualitativ ungeeigneter echokardiographischer Aufnahmen aufgrund von Artefakten, unvollständiger Abbildung der Ventrikel oder auf dem Bild nicht klar zuzuordnender Strukturen
- Bei zu geringer zeitlicher Auflösung der Aufnahmen (also bei zu niedriger Frame-Rate)

In der vorliegenden Arbeit steht die Abkürzung AKE sowohl für den Aortenklappenersatz als auch für die Aortenklappenrekonstruktion.

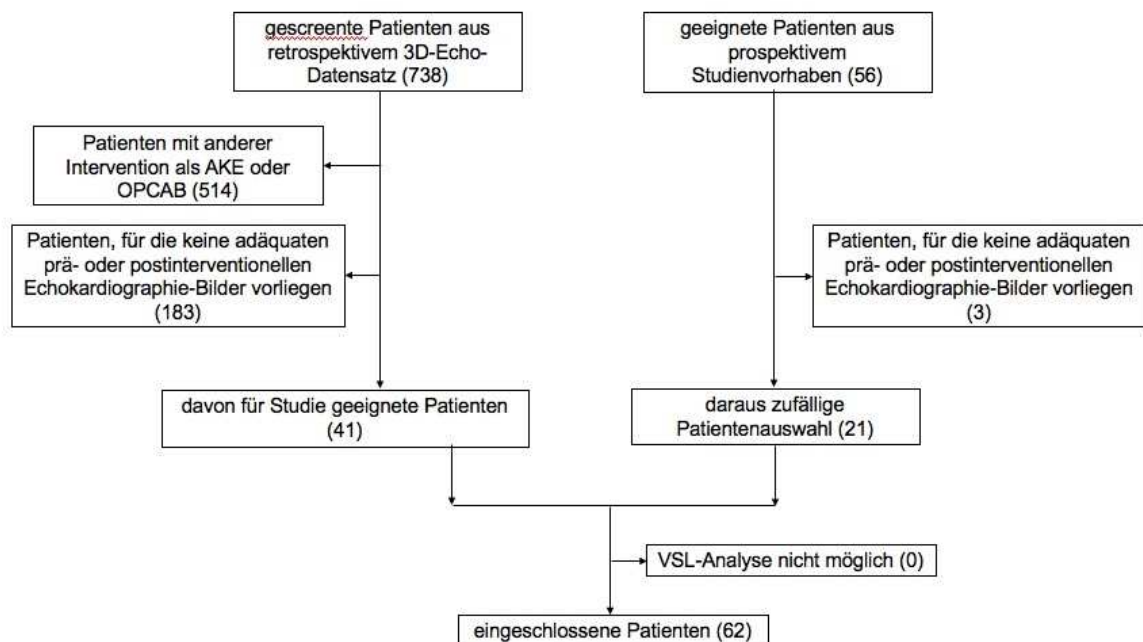


Abb. 4 Flow-Chart der Patientenauswahl zum Studieneinschluss. Zahlen in Klammern entsprechen Absolutzahlen. *AKE*, Aortenklappenersatz/-rekonstruktion; *OPCAB*, off-pump coronary artery bypass; *VSL*, Volume-Strain-Loop

2.2.2 Klinische Parameter und epidemiologische Daten

Die beurteilten klinischen und epidemiologischen Daten wurden den klinischen Informationssystemen des Universitätsklinikums Tübingen (Lauris, ISH, ICCA) entnommen, in welchem alle vorliegenden medizinischen Dokumente (bspw. Arztbriefe) digitalisiert archiviert werden. Der Body-Mass-Index (BMI) wurde anhand folgender Formel berechnet:

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

Präoperative Laborwerte wurde ebenfalls der klinischen Dokumentation entnommen.

Folgende klinische Parameter wurden beurteilt:

- Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), die bei Vorliegen von 3D-Datensätzen des LV mittels 3D-Speckle-Tracking (4D-LV-Analysis, Tomtec Imaging Systems GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) bestimmt wurde. Wenn lediglich 2D-Aufnahmen des LV vorlagen, wurde die LVEF mittels biplaner Simpsons-Methode innerhalb des Bild- und Informationsmanagementsystems IntelliSpace Cardiovascular (Philips, Eindhoven, Niederlande) erhoben.
- Die präoperative Stadieneinteilung der Herzinsuffizienzsymptomatik (**Tab. 1**) anhand der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA)
- Das Vorliegen eines insulinpflichtigen Diabetes Mellitus. Diese Daten konnten den klinikeigenen Informationssystemen direkt entnommen werden.
- Das Vorliegen einer chronischen Lungenerkrankung, die die Gabe von Bronchodilatoren oder Steroiden notwendig machte. Dies wurde ebenfalls den klinikeigenen Informationssystemen entnommen.

Tab. 1 Einteilung der Herzinsuffizienz anhand des NYHA-Klassifikationssystems

Schweregrad	Beschreibung
NYHA I	Asymptomatische kardiale Erkrankung, bei alltäglicher Belastung keine Dyspnoe oder adäquate Erschöpfung
NYHA II	Kardiale Erkrankung mit leichter körperlicher Einschränkung, Symptome wie Dyspnoe bei stärkerer körperlicher Anstrengung wie Treppensteigen
NYHA III	Kardiale Erkrankung mit höhergrader körperlicher Einschränkung, Symptome bei geringer körperlicher Anstrengung wie Gehen in der Ebene
NYHA IV	Schwere kardiale Erkrankung mit maximaler Einschränkung der Alltagsaktivitäten, Symptome auch in Ruhe

Nach: (Hoppe et al., 2005)

2.2.3 Anästhesie

Die Narkoseeinleitung wurde von erfahrenen Fachärzten für Anästhesie nach dem institutionellen Standard der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Tübingen (Magunia et al., 2019, Keller et al., 2019) durchgeführt. Dieser wird hier kurz zusammengefasst. Es wurde keine Prämedikation verabreicht und zur Überwachung ein Standardmonitoring angebracht sowie eine arterielle Kanüle gelegt. Zur Narkoseeinleitung erhielten die Patienten Midazolam (0,1–0,15 mg/kg KG) und Sufentanil (0,3–0,5 µg/kg KG). Nach Gabe von Rocuronium (0,5–1 mg/kg KG) erfolgte die endotracheale Intubation. Die Narkose wurde mit Sevofluran (minimale alveoläre Konzentration 0,7–1,0) und einer kontinuierlichen Gabe von Sufentanil (0,8–1 µg/kg KG/h) aufrechterhalten. Unter Narkose wurde ein pCO₂ von 35–40 mmHg und eine periphere Sauerstoffsättigung von über 95% angestrebt, zur Beatmung ein PEEP von 2–6 cmH₂O und ein Tidalvolumen von 6–8 mL/kg KG eingestellt. Durch Titration von Noradrenalin wurde ein arterieller Mitteldruck (MAP) von >65 mmHg aufrechterhalten. Ebenso erhielten die Patienten <15 mL/kg KG einer Kristalloidlösung. Adäquate hämodynamische Verhältnisse wurden mitunter durch die bedarfsadaptierte Gabe von inotropen und vasoaktiven Substanzen erreicht. Hierzu zählen Noradrenalin, Vasopressin, Dobutamin, Milrinon und Epinephrin. Postoperativ erfolgte gemäß dem Standard eine Verlegung der sedierten, intubierten und beatmeten Patienten auf die anästhesiologische Intensivstation.

2.2.4 Aortenklappenersatz bzw. -rekonstruktion

Um eine Rekonstruktion oder einen Ersatz der Aortenklappe durchführen zu können, wurde zunächst eine mediane Sternotomie mit anschließender Perikardiotomie durchgeführt. Nach rechtsatrialer und aortaler Kanülierung erfolgte der Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine, das Abklemmen der Aorta ascendens und die Gabe der kardioplegen Lösung (antegrade und retrograde Technik nach Buckberg). Nachfolgend konnte die patienteneigene Aortenklappe rekonstruiert oder aber entnommen und ersetzt werden. Standardmäßig erfolgte das Aufnähen passagerer epimyokardialen atrialer und ventrikulärer Schrittmacherelektroden, die bei Bedarf stimulierten.

2.2.5 OPCAB-Verfahren

Zur Durchführung einer koronaren Bypasschirurgie ohne Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine erfolgte zunächst eine Sternotomie sowie eine Perikardiotomie. Die Arteriae mammae, Grafts der Arteria radialis oder venöse Bein Gefäße dienten zur Revaskularisation. Zum Zwecke der Immobilisation werden Stabilisatoren um die jeweiligen stenosierten Koronargefäße angebracht. Ebenfalls kann das Herz durch Anbringen saugender Instrumente in Position gehalten bzw. einzelne Bereiche immobilisiert und besser exponiert werden.

Insbesondere um Anastomosen zu Koronargefäßen der Hinter- und Seitenwand zu schaffen, ist die kurzfristige Luxation des Herzens notwendig, wobei das Risiko der Kompression des RV-Ausflusstraktes mit Auswirkungen auf die hämodynamische Stabilität besteht.

2.3 3D-Echokardiographie und Mesh-Erstellung

2.3.1 3D-Echokardiographie und Aufnahmeparameter

Die 3D-echokardiographischen Aufnahmen wurden von Fachärzten mit kardiomanästhesiologischer Expertise sowie TEE-Zusatzqualifikation der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin nach dem Aufnahmeprotokoll der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Tübingen, angefertigt. Als TEE-Ultraschallsonde wurde der Philips X7-2t Matrix (Philips Healthcare Inc., Andover, MA, USA) verwendet und als Ultraschallsysteme der

Philips iE 33 (Philips Healthcare Inc., Andover, MA, USA) sowie der Siemens Acuson SC2000 (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). Für die transthorakalen Aufnahmen wurde der Philips X5-1 xMatrix-Schallkopf verwendet (Philips Healthcare Inc., Andover, MA, USA). Die transösophagealen echokardiographischen Aufnahmen wurden jeweils vor Sternotomie und postinterventionell nach Naht des Sternums durchgeführt. Lediglich vor Narkoseeinleitung erfolgte die Akquise mittels transthorakaler Echokardiographie. Vor Aufnahme der Bilder war ein Zustand hämodynamischer Stabilität für mindestens fünf Minuten gegeben. Die 3D-Aufnahmen im rechtsventrikulär fokussierten mittösophagealen Vierkammerblick wurden in Multi-Beat-Akquise (4 Herzschläge) und in Apnoe durchgeführt. Ausreichend hohe Frame-Rates von mindestens 20 pro Sekunde waren Voraussetzung für 3D-Speckle-Tracking-Analysen. Zudem wurde auf eine geringe Variabilität der Herzfrequenz während der Aufnahmen geachtet.

2.3.2 Generierung der Meshes mittels 3D-Speckle-Tracking

Die Meshes wurden mittels kommerziell erhältlicher 3D-Speckle-Tracking-Software für den RV (4D RV-Function 2.0, Tomtec Imaging Systems GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) semiautomatisch und offline erstellt.

Nach Import der 3D-Aufnahmen in das Softwarepaket wurden die longitudinalen Ventrikelachsen im RV und LV ausgerichtet und diverse Landmarken definiert. Speckle-Tracking-basiert werden von der Softwarelösung Endokardgrenzen vorgeschlagen. Diese werden in verschiedenen Schnittebenen im sog. Jojo-Modus angezeigt, um anschließend manuell validiert bzw. angepasst werden zu können. Diese manuelle Anpassung erfolgte enddiastolisch sowie endsystolisch. Das Resultat sind Meshes als generierte Modelle des RV, die das endokardiale Füllungsvolumen abbilden (**Abb. 5**).

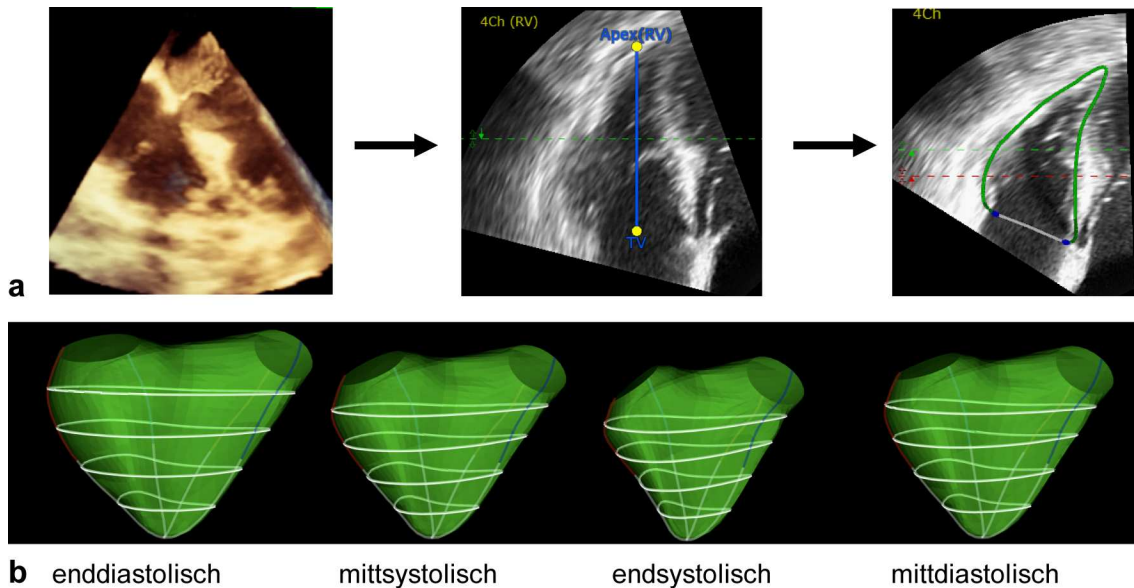


Abb. 5 Mesh-Generierung mittels Speckle-Tracking-3D-Echokardiographie mit simultaner Aufzeichnung von Strain und Volumen. **a** Segmentidentifizierung und semiautomatische Detektion endokardialer Grenzen des rechten Ventrikels (RV) mittels Speckle-Tracking-3D-Echokardiographie. Nach Festlegung der Ausrichtung des RV anhand der Achse zwischen Apex und Trikuspidalklappe (*blaue Linie*) werden die Endokardgrenzen detektiert (*grüne Linie*). **b** Exemplarische Darstellung einer Abfolge softwaregenerierter RV-Meshes nach AKE zu verschiedenen Zeitpunkten des Herzzyklus. Abbildung in Teilen bereits publiziert in (Keller et al., 2022)

2.4 Datenverarbeitung und VSL-Generierung

2.4.1 Strain-Analyse und Mesh-Volumetrie

Die Meshes wurden im Dateiformat „UCD“ aus der 3D-Speckle-Tracking-Software exportiert und mit einer in der Forschungsgruppe entwickelten Softwarelösungen für 3D Strain-Analysen und Mesh-Volumetrie analysiert (Keller et al., 2021). Die Software basiert auf dem Visualization Toolkit Ver 7.1.1 (Kitware, Inc., Clifton Park, New York, USA). Auf den generierten Meshes wurden festgelegte Konturen angezeigt, auf welchen im Verlauf Frame für Frame Strain-Analysen (**Abb. 6a**) und zusätzlich Volumenmessungen erfolgen können.

Es wurden zwei longitudinale und zwei zirkumferenzielle Konturen der Meshes als zu beurteilende Vektoren festgelegt (**Abb. 6b**). So konnten folgende longitudinale Strains analysiert werden:

- Der *free wall longitudinal strain* (FWLS) mit Messung auf der Kontur vom lateralen Trikuspidalklappenannulus zum Apex entlang der freien Wand

im Fixed Angle (von der Software als *longitudinal free wall tricuspid fixed* (LFTF)-Werte ausgegeben)

- Der *septal wall longitudinal strain* (SWLS) mit Messung auf der Kontur vom septalen Trikuspidalklappenannulus zum Apex entlang der septalen Wand im Fixed Angle (von der Software als *longitudinal septal wall tricuspid fixed* (LSTF)-Werte ausgegeben

Die zirkumferenziellen Konturen wurden durch enddiastolisch gleichmäßiges Aufteilen der Strecke zwischen Trikuspidalklappenzentrum und Apex in Ebenen geschaffen. Damit wurden folgende Vektoren definiert:

- Der untere basale zirkumferenzielle Strain (*circumferential lower basal tilted*, CLBT)
- Der obere basale zirkumferenzielle Strain (*circumferential upper basal tilted*, CUBT)
- Der untere apikale zirkumferenzielle Strain (*circumferential lower apical tilted*, CUAT)
- Der obere apikale zirkumferenzielle Strain (*circumferential upper apical tilted*, CUAT)

Diese liegen der anschließenden Berechnung des ACS apikalen zirkumferenziellen Strains (ACS), des basalen zirkumferenziellen Strains (BCS) sowie des RVGCS zugrunde.

Die Ergebnisse wurden in einer Textdatei numerisch ausgegeben. Im Falle einer technischen Unmöglichkeit, das Mesh durch die Software analysieren zu lassen, wurde ein neues Mesh erstellt.

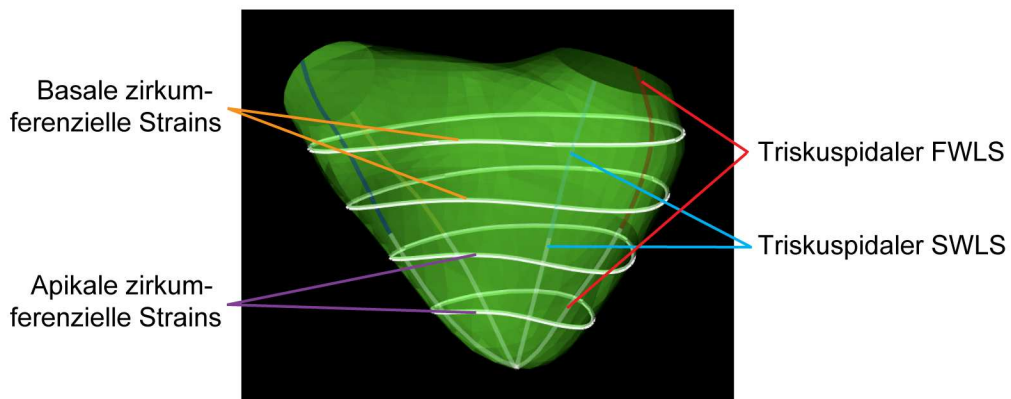
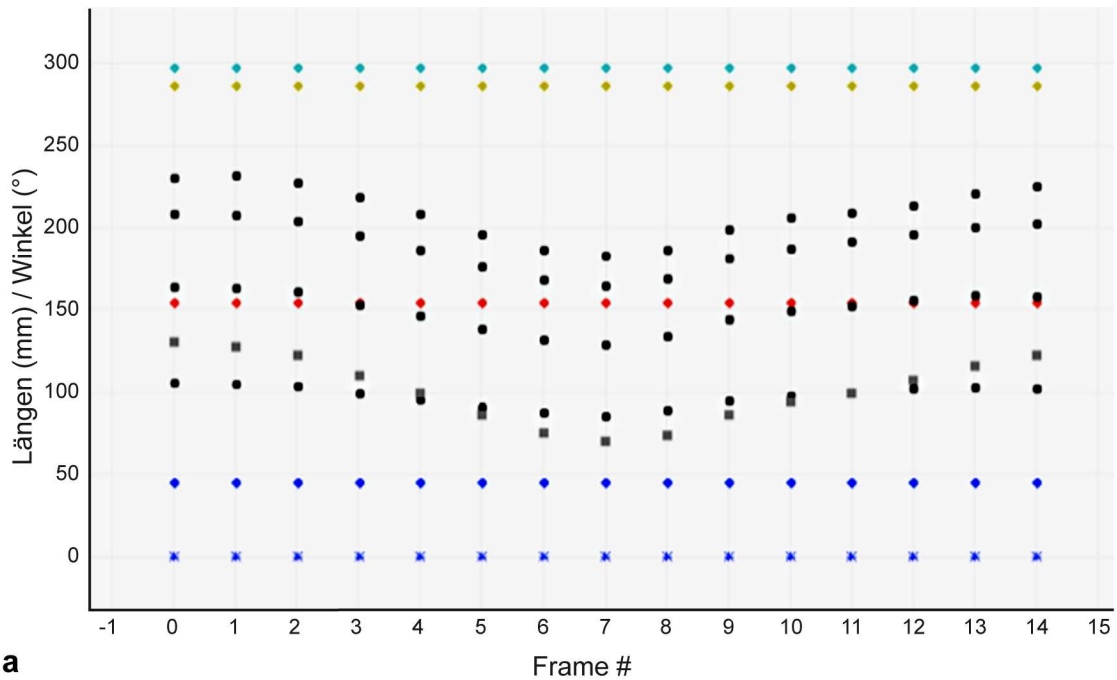


Abb. 6 Mesh-Modell in eigens programmierter Software. **a** Beispielausgabe der Distanzmessungen auf verschiedenen Konturen des RV für jeden Frame über einen Herzzyklus, wobei die unterschiedlichen Strain-Vektoren durch verschieden farbige Punkte dargestellt werden. **b** Darstellung der verwendeten zirkumferenziellen und longitudinalen Strain-Vektoren auf der Mesh-Oberfläche. *FWLS*, free wall longitudinal strain; *SWLS*, septal wall longitudinal strain

2.4.2 Import und Strukturierung der Basisdaten

Die Rohdaten wurden in ein Spreadsheet von Microsoft Excel übertragen (Excel 2020, Version 16.42, Microsoft Corp., Redmond, WA, USA). Der Analyse-Datei war je Frame das Volumen des RV in mL gemessen zu einem Zeitpunkt (in ms) und die Strecken in mm für die festgelegten Konturen zu entnehmen (**Abb. 7**).

Frame Nr.	Zeit (ms)	Volumen (mL)	Distanzen (mm)							
			LFTF	LSTF	LSPF	LFPF	CUBT	CLBT	CUAT	CLAT
0	0	171,7	98,9	70,1	78,3	94,8	242,8	235,8	200,6	139,3
1	36,1	166,8	99,6	70,2	78,2	93,7	241	230,8	195,2	135,1
2	72,1	166,2	99,1	70,9	77,1	93,6	236	227	192,1	133,3
3	108,2	161,8	97,5	70,2	75,6	92	233,7	225,2	191,1	134,3
4	144,3	149,9	94,1	69,1	73,8	90	227,3	219	185,6	131,1
5	180,4	133,2	89,1	68,2	72	87,8	217,5	208,6	175,6	123,7
6	216,4	118,5	84,8	66,9	70,1	85,7	209,3	200,3	168,1	118,5
7	252,5	110	82	65,8	68,7	84,3	203,9	194,7	163,3	115,2
8	288,6	103	79,5	65,3	67,7	83,2	198,9	189,8	158,9	112,2
9	324,6	99,5	78,4	65,2	67,2	82,6	196,5	187,7	157,2	111
10	360,7	96,8	77,9	64,9	66,9	82,3	194,8	186,7	156,4	110,2
11	396,8	92,5	76,7	64,7	66,8	82	193,2	185,2	154,9	109
12	432,9	93,7	77,5	63,7	67,2	82,3	195,7	187,2	156,6	110,2
13	468,9	101,4	80,3	64,3	68,7	83,9	202,3	193,9	162,8	114,6
14	505	112,2	83,8	65,1	70,5	85,9	209,9	202,6	171	120,5
15	541,1	122,2	86,5	66	71,7	87,4	216	209,6	177,6	125,6
16	577,2	130,5	88,8	66,9	72,8	88,6	220,9	215	182,6	129,2
17	613,2	136,8	90,6	67,5	73,6	89,5	224,2	218,1	185,5	130,8
18	649,3	140,7	91,6	67,7	73,8	89,9	225,9	219,5	186,7	131,4
19	685,4	144,1	92,3	67,9	73,8	90	227	220,1	187,1	131,6
20	721,4	145,3	92,3	68,2	73,7	90	227,1	220	187	131,4
21	757,5	144,9	91,8	68,4	73,7	89,9	226,9	219,6	186,5	131
22	793,6	143,7	91	68,5	73,7	90	226,3	218,9	185,8	130,4
23	829,7	143,3	90,5	68,6	73,8	90,2	226,3	218,8	185,6	130,3
24	865,7	143,4	90,2	68,9	74,2	90,7	227,8	220,1	186,6	130,8
25	901,8	148,4	91,8	69,2	74,9	91,6	231,5	223,9	190,1	133,1
26	937,9	159,9	95,8	69,6	76,7	93,3	238	230,7	196,1	136,8
27	973,9	171,2	98,8	70	78,3	94,7	242,8	235,9	200,5	139,2
min:		92,5	76,7	63,7	66,8	82	193,2	185,2	154,9	109
max:		171,7	99,6	70,9	78,3	94,8	242,8	235,9	200,6	139,3
strain		-46,1	-23	-10,2	-14,7	-13,5	-20,4	-21,5	-22,8	-21,7

Abb. 7 In Microsoft Excel importierte Rohdaten extrahiert aus der Analyse-Datei mit Angabe der Zeitpunkte (in ms), zu welchen Füllvolumen des RV und Distanzen auf vorgegebenen Vektoren gemessen wurden. Im abgebildeten Datensatz entspricht der Frame 0 dem enddiastolischen und der Frame 11 dem endsystolischen Frame

Der Frame mit dem minimalen Volumen wurde als „endsystolisch“, der Frame mit dem maximalen Volumen als „enddiastolisch“ definiert.

In einer eigens erstellten Kalkulationstabelle in Microsoft Excel wurden die jeweiligen Strain-Werte in longitudinaler und zirkumferenzieller Richtung auf Basis der importierten Messwerte berechnet. Dafür wurden zunächst die Volumina in absteigender Anordnung für die Systole und in aufsteigender Anordnung für die Diastole aufgelistet. Der erste in der Tabelle eingetragene Wert war der enddiastolische Zeitpunkt, der in Frame 0 erreicht wurde und zu dem der Strain-Wert ebenfalls 0 war. Der Strain in Frame 1, dem zweiten gemessenen Zeitpunkt, wurde berechnet nach

$$\frac{\text{Länge in [mm] an Frame 1} - \text{Länge in [mm] an Frame 0}}{\text{Länge in [mm] an Frame 0}}$$

Analog dazu galt für die Strain-Werte zum Zeitpunkt des zweiten Frames

$$\frac{\text{Länge in [mm] an Frame 2} - \text{Länge in [mm] an Frame 0}}{\text{Länge in [mm] an Frame 0}}$$

Diese Berechnungen wurden Frame für Frame für Systole und Diastole vorgenommen. Zur Berechnung des RVGLS wurde der Mittelwert aus den Messwerten für FWLS und SWLS berechnet. Zur Berechnung des BCS wurde der Mittelwert aus unterem und oberem basalen zirkumferenziellen Strain (CLBT und CUBT) gebildet, für den ACS wurde der Mittelwert aus oberem und unterem apikalen zirkumferenziellen Strain genommen. Der RVGCS stellt den Mittelwert aus ACS und BCS dar.

2.4.3 Darstellung der VSL

Die berechneten Strain- und Volumen-Werte wurden graphisch dargestellt. Hierbei wurden die Volumina (in mL) auf der x-Achse und die Strain-Werte (in %) auf der y-Achse eines kartesischen Koordinatensystems in Microsoft Excel gegeneinander aufgetragen und die Wertpaare verbunden (**Abb. 8**).

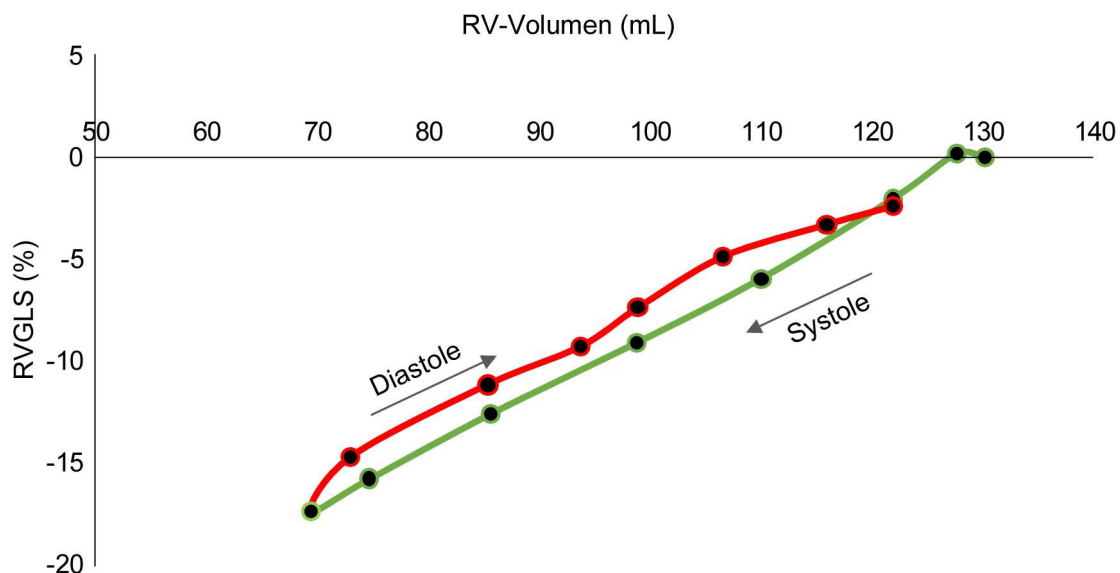


Abb. 8 Exemplarische Darstellung eines Volume-Strain-Loops. Volumina in mL werden auf der x-Achse gegenüber den Strain-Werten in %, hier des RVGLS, auf der y-Achse aufgetragen. Der systolische Teil des Loops ist in *grün* dargestellt, der diastolische Teil in *rot*. RV, rechter Ventrikel; RVGLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain

Je nach anschließender Parameterbestimmung wurde die Darstellung in getrennten Koordinatensystemen für Systole und Diastole oder in einem Koordinatensystem zur Loop-Visualisierung gewählt.

2.4.4 Generierung der VSL-Parameter Slope und Intercept

Für jeden Strainvektor (FWLS, SWLS, RVGLS, ACS, BCS, RVGCS) wurde der systolische und diastolische Loop-Anteil aus Volumen-Strain-Wertpaare erstellt. Zur Darstellung der Volumen-Strain-Beziehung wurde eine lineare Regressionsgerade durch diese Wertpaare gelegt, separat für die Systole bzw. Diastole (**Abb.9**). Diese Gerade hat die Form

$$y = m \times x + z$$

Dabei entspricht y =Strain [%], m =Slope [%/mL], z =Intercept [%] und für x werden Voluminawerte eingesetzt. Der Slope m entspricht der Steigung der Regressionsgeraden, der Intercept z dem hypothetischen Schnittpunkt der Geraden mit der y -Achse.

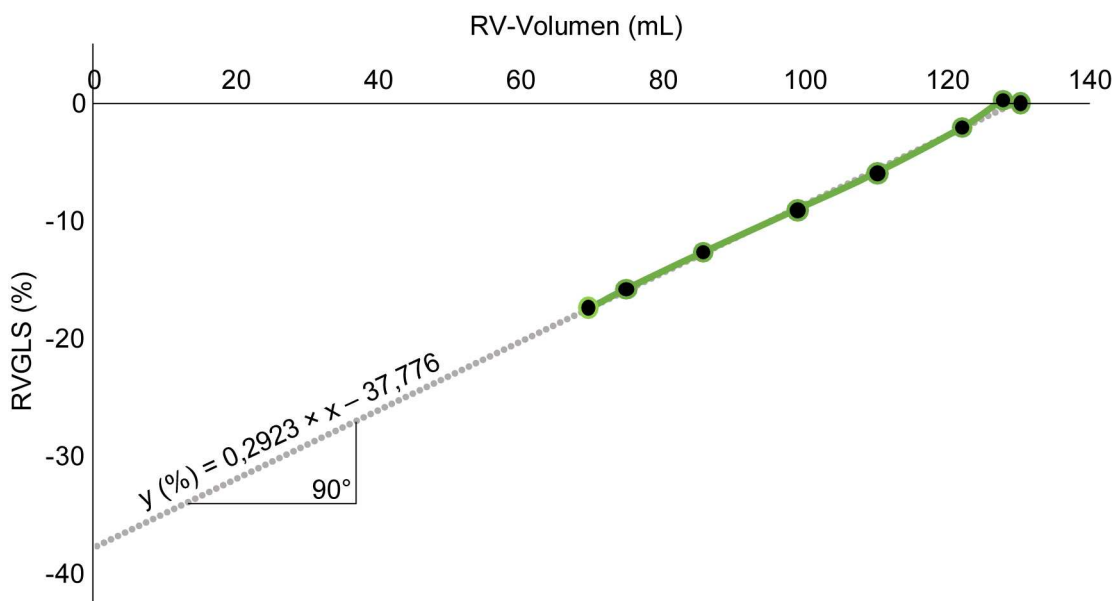


Abb. 9 Systolischer Anteil (grün) eines Volume-Strain-Loops. Die Regressionsgerade durch die angegebenen Punkte hat die Form „ $y = m \times x + z$ “, wobei im vorliegenden Beispiel $m=0,2923$ %/mL, $z = -37,776$ und x =Volumen-Werten entsprechen. Durch hypothetisches Weiterführen der Regressionsgeraden wird der Schnittpunkt $z=-37,776$ mit der y -Achse graphisch ersichtlich. RV, rechter Ventrikel; RVGLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain

2.4.5 Berechnung der Systolic Area

Die Fläche unter dem systolischen Anteil des Loops entspricht der *area under the (systolic) curve*. In dieser Arbeit wird sie als Systolic Area (SA) bezeichnet.

Anhand der Trapezformel

$$SA = (a + b) \times 0,5 \times h$$

wird die Systolic Area für die beiden globalen Strains RVGLS und RVGCS berechnet (**Abb. 10**). Die Berechnung der SA erfolgt Frame für Frame durch Addition einzelner Trapezflächen nach der Formel:

$$SA_1 = (RVGLS_{frame0} + RVGLS_{frame1}) \times 0,5 \times (Volumen_{frame1} - Volumen_{frame0}).$$

Für den letzten Frame wird keine Fläche berechnet. Anschließend werden alle einzelnen Trapezflächen addiert und mit 100 für die Angabe in mL% als Systolic Area multipliziert.

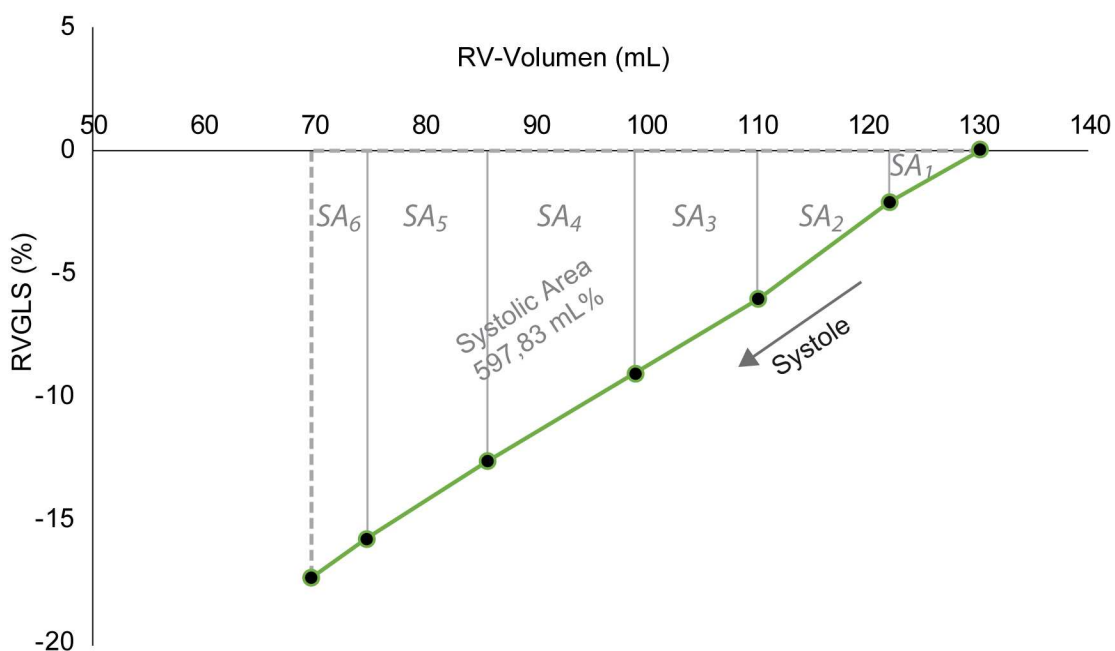


Abb. 10 Bestimmung der Systolic Area. Die Systolic Area des RVGLS als *area under the (systolic) curve* eines Volume-Strain-Loops wird mittels Trapezformel durch Addition der einzelnen Trapezflächen, hier SA₁ bis SA₆, bestimmt. Der Datenpunkt 127,7/0,19 (siehe **Abb. 9**) wurde zur vereinfachten Darstellung der Systolic Area entfernt. RV, rechter Ventrikel; RVGLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain; SA, Systolic Area

2.4.6 Berechnung der systolisch-diastolischen Kopplung

Zur Berechnung der systolisch-diastolischen Kopplung ($\Delta_{\text{sys-dia}}$) wurden die systolischen und diastolischen Komponenten der VSLs getrennt einer polynomialen Regression zweiter Ordnung nach der Formel

$$y = k_1 \times x^2 + k_2 \times x + k_3$$

unterzogen (**Abb. 11**). Für x lassen sich Volumina-Werte einsetzen, k_1 , k_2 und k_3 sind Koeffizienten der Gleichung und y -Werte entsprechen den berechneten Ideal-Strain-Werten.

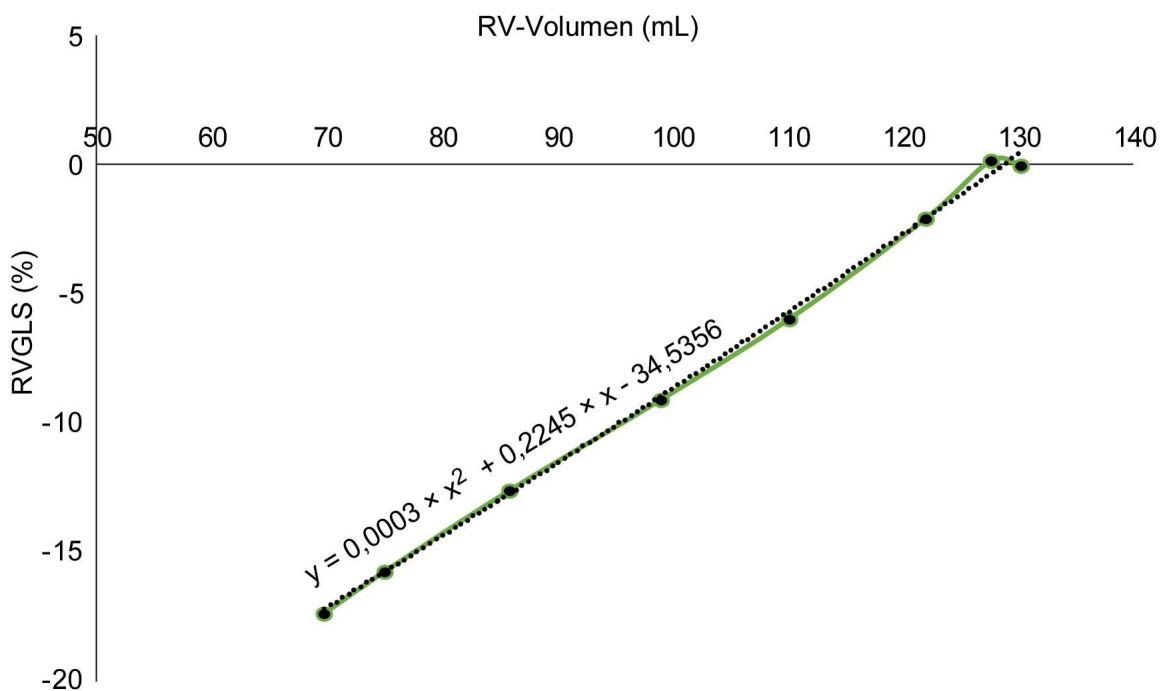


Abb. 11 Exemplarische Darstellung des systolischen Anteils des Volume-Strain-Loops im polynomialen Regressionsmodell. Die Gerade (gepunktete schwarze Linie) durch die Ideal-Strain-Wert-Volumen-Punkte nimmt die Form $y = k_1 \times x^2 + k_2 \times x + k_3$ an. *RV*, rechter Ventrikel; *RVGLS*, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain

Zur Ermittlung der Volumina in 10% Schritten wurde der Volume Factor als Recheninstrument wie folgt bestimmt:

$$\text{Volume Factor} = 0,1 \times (RVEDV - RVESV)$$

Durch wiederholte Subtraktion des Volume Factor vom jeweils vorherigen Volumen ließen sich Volumina in 10% Schritten des Schlagvolumens ermitteln, um diese wiederum in die obige Regressionsgleichung einzusetzen. Eine standardisierte RVEF wurde bei 50% festgelegt. Als y -Werte ergaben sich schließlich

Ideal-Strain-Werte zu jeweils 10%-Inkrementen des RVEDV zwischen 100% und 50% des RVEDV. Der Unterschied zwischen jedem systolisch-diastolischen Inkrement-Paar ($\Delta_{\text{sys-dia}}$; beispielsweise zwischen 80% Systole und 80% Diastole) entsprach dem Ausmaß der systolisch-diastolischen Kopplung, angelehnt an die Methode von Oxborough et al. (Oxborough et al., 2016). Eine Entkopplung lag vor, wenn sich die Ideal-Strain-Werte eines Inkrements signifikant zwischen Systole und Diastole unterschieden.

2.5 Reproduzierbarkeitsanalyse

Zur Reproduzierbarkeitsanalyse der VSL-Parameter wurden aus den Kollektiven zufällig vier Patienten ausgewählt und für diese jeweils drei zusätzliche Meshes erstellt. Die zusätzlichen Meshes wurden ebenfalls in der Post-Processing-Software (vgl. 2.4.1) analysiert, in ein Excel-Spreadsheet übertragen, die erhobenen Wertpaare im Diagramm dargestellt und die Werte für das RVEDV, RVESV, den Slope, den Intercept und die Systolic Area abgelesen bzw. berechnet. Die Intra-klassenkorrelations-Koeffizienten (ICCs) zur Beurteilung der absoluten Übereinstimmung der Mittelwerte sowie die Mittelwerte der Variationskoeffizienten zur Beurteilung der relativen Variabilität wurden für die Slopes, Intercepts und Systolic Areas der RVGLS-VSLs sowie der RVGCS-VSLs berechnet.

2.6 Statistische Analyse

Zur Datenauswertung und Darstellung der Ergebnisse wurden die Daten aus Microsoft Excel 2020, Version 16.42 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) extrahiert und mit Prism 9.0.0 (86) (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) analysiert bzw. dargestellt.

2.6.1 Deskriptive und induktive Verfahren

Die Prüfung auf Normalverteilung wurde mit dem D'Agostino & Pearson Test durchgeführt.

Normalverteilte Stichproben wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Nicht normalverteilte Stichproben wurden mit Median und 25./75. Perzentile beschrieben.

Für den Vergleich zwischen Kollektiven im Rahmen der Analyse der Basischarakteristika wurde ein ungepaarter Student's t-Test für den Vergleich zweier normalverteilter Variablen, der Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich zweier nicht-normalverteilter Variablen sowie der Chi-Quadrat-Test für Proportionen verwendet.

Der Vergleich normalverteilter Variablen innerhalb der Kollektive erfolgte mittels gepaartem Student's t-Test und fand beim prä- mit postoperativem Vergleich der Volumina, der RVEF, absoluten Strain-Werten, Slopes, Intercepts und Systolic Area sowie beim Test auf systolisch-diastolische Kopplung Anwendung. Nicht normalverteilte Stichproben wurden mit dem Wilcoxon-Test verglichen.

Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha=0,05$ definiert, für den Vergleich der Basischarakteristika wurde das Signifikanzniveau auf $\alpha/3=0,016$ gesenkt. Zur Visualisierung dient folgende Legende: $p<0,05^*$, $<0,01^{**}$, $<0,001^{***}$. Die graphische Darstellung erfolgte in Box-Whisker-Plots. Für Reproduzierbarkeitsanalysen wurden der Mittelwert der Variationskoeffizient (VC) als Standardabweichung der Differenzen vom Mittelwert zwischen zwei Messungen sowie die two-way mixed Intraklassenkorrelations-Koeffizienten zur Beurteilung der absoluten Übereinstimmung bei gemittelten Messungen bestimmt.

3 Ergebnisse

Die im Folgenden dargestellten und im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse wurden von Keller et al. im März 2022 in „Quantitative Imaging in Medicine and Surgery“ bereits in Teilen publiziert (Keller et al., 2022).

3.1 Technische Durchführbarkeit

Die Erstellung von Volume-Strain-Loops anhand von simultan erhobenen Volumen- und Strain-Werten, generiert anhand von 3D-Echokardiographie-basierten Mesh-Modellen des rechten Ventrikels, war in allen Datensets (n=124, 100%) durchführbar. Für n=10 (12,4%) war ein wiederholtes Erstellen des Meshes notwendig, da das Post-Processing der initialen Meshes eine unvollständige Strain-Analyse lieferte.

3.2 Klinische Parameter und epidemiologische Daten des Patientenkollektivs

Von den initial 738 in der echokardiographischen Datenbank vorhandenen Datensätzen von Patienten wurden je 41 präoperative und postoperative Datensets final ausgewertet, darunter 23 vor und nach Aortenklappenersatz bzw. -rekonstruktion und 18 vor und nach OPCAB. Aus einem weiteren prospektiv generierten Datenkollektiv wurden insgesamt je 21 Datensets vor und nach Narkoseeinleitung evaluiert. Postoperativ war bei 14 der AKE-Patienten (61%) eine epikardiale Frequenzstimulation mit einem AAI-Schrittmacher (90–100 bpm) nach Weaning von der Herz-Lungen-Maschine notwendig. Zu keinem Zeitpunkt wurde ventrikulär stimuliert. Im OPCAB-Kollektiv war perioperativ kein Schrittmacher notwendig. Abhängig vom Koronarbefund wurden bei den Patienten des OPCAB-Kollektivs bis zu 5 Bypässe zur vollständigen Revaskularisation angebracht.

Die Charakteristika der drei eingeschlossenen Patientenkollektive sind in **Tab. 2** zusammengefasst. Zwischen dem OPCAB- und dem AKE-Kollektiv konnten in Bezug auf die bestimmten Basisparameter keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Deutliche Unterschiede zeigten sich allerdings zwischen den eingeschlossenen Patienten des Narkosekollektivs und der anderen beiden Kollektiven. Signifikant häufiger hatten die Patienten im OPCAB-Kollektiv einen

insulinabhängigen Diabetes mellitus, ebenso war die LVEF signifikant häufiger reduziert. Auch die Patienten des AKE-Kollektivs waren insgesamt deutlich stärker vorerkrankt als die Patienten des Narkosekollektivs. Zum einen betrug die LVEF deutlich häufiger weniger als 50%, die Patienten befanden sich häufiger in einem NYHA-Stadium >II und hatten zum anderen waren chronische Lungenerkrankungen häufiger.

Tab. 2 Klinische und epidemiologische Charakteristika der Kollektive

Parameter	AKE	OPCAB	Narkose- einleitung	p-Wert
Alter (Jahre)	62,2±8,2	69,0±9,8	60,9±15,0	p ₁ =0,920; p ₂ =0,077; p ₃ =0,035
Geschlecht männl.	15 (65%)	15 (83%)	18 (86%)	p ₁ =0,194; p ₂ =0,837; p ₃ =0,117
BMI (kg/m ²)	29,6±4,6	29,9±7,0	26,5±3,5	p ₁ =0,701; p ₂ =0,194; p ₃ =0,031
eGFR (mL/min)	92,0±30,4	71,5±30,7	83,8±20,2	p ₁ =0,039; p ₂ =0,143; p ₃ =0,302
LVEF <50%	8 (35%)	8 (44%)	0 (0%)	p ₁ =0,529; p<0,001**; p ₃ =0,003**
NYHA-Stadium >II	14 (61%)	7 (39%)	4 (19%)	p ₁ =0,162; p ₂ =0,170; p ₃ =0,005*
IDDM	3 (13%)	6 (33%)	0 (0%)	p ₁ =0,120; p ₂ =0,004*; p ₃ =0,086
Chronische Lun- generkrankung	5 (22%)	3 (17%)	0 (0%)	p ₁ =0,423; p ₂ =0,052; p ₃ =0,009*

Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung für normalverteilte Variablen oder Anzahl und (Prozentsatz) für kategoriale Variablen. Die p-Werte wurden je nach Parameter mittels ungepaartem Student's t-Test, Mann-Whitney-U-Test oder Chi-Quadrat-Test berechnet. Der Vergleich mittels Chi-Quadrat-Test wurde wie folgt durchgeführt: AKE vs. OPCAB (p₁), OPCAB vs. Narkoseeinleitung (p₂), AKE vs. Narkoseeinleitung (p₃), weshalb in den jeweiligen Spalten drei p-Werte angegeben sind. Das Signifikanzniveau wurde auf α=0,016 festgelegt. *, p<0,016; **, p<0,003; ***, p<0,0003

AKE, Aortenklappenersatz/-rekonstruktion; BMI, Body Mass Index; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; IDDM, insulinabhängiger Diabetes mellitus; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA, New York Heart Association; OPCAB, off-pump coronary artery bypass; SD, Standardabweichung

Tabelle in Teilen bereits in englischer Version veröffentlicht (Keller et al., 2022).

3.3 Änderung von RV-Volumina und -Strains vor und nach Intervention

In **Tab. 3**, **Tab. 4** und **Tab. 5** sind die Werte der rechtsventrikulären Volumina, Funktion und Strains vor und nach der jeweiligen Intervention angegeben.

Tab. 3 Parameter der 3D-Echokardiographie vor und nach Aortenklappenersatz/-rekonstruktion

Parameter	Prä	Post	p-Wert
RVEDV (mL)	149±45	140±47	0,164
RVESV (mL)	84±30	86±33	0,688
RVEF (%)	41 [39;51]	40 [34;45]	0,045*
FWLS (%)	-21,8±5,9	-19,1±7,0	0,103
SWLS (%)	-14,6±3,4	-14,1±5,4	0,629
RVGLS (%)	-18,2±4,1	-16,4±5,2	0,101
BCS (%)	-17,6±4,3	-14,8±5,8	0,071
ACS (%)	-21,2±4,3	-16,4±7,1	0,002**
RVGCS (%)	-19,4±3,6	-15,6±6,3	0,009**

Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung bzw. als Median und 25./75. Perzentile. Zur p-Wert Berechnung wurden für normalverteilte Parameter gepaarte Student's t-Test durchgeführt, für nicht normalverteilte Parameter erfolgte der Vergleich mit dem Wilcoxon-Test. *, p<0,05, **, p<0,01, ***, p<0,001. ACS, apical circumferential strain; BCS, basal circumferential strain; FWLS, free wall longitudinal strain; OPCAB, off-pump coronary artery bypass; Post, nach Narkoseeinleitung bzw. nach Verschluss des Sternums bei OPCAB oder Aortenklappenersatz/-rekonstruktion; Prä, vor Narkoseeinleitung bzw. Sternotomie bei OPCAB oder AKE; RVEDV, rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; RVESV, rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen; RVEF, rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; RVGCS, rechtsventrikulärer globaler zirkumferenzieller Strain; RVGLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain; SD, Standardabweichung; SWLS, septal wall longitudinal strain. Tabelle bereits in Teilen veröffentlicht (Keller et al., 2022).

Signifikant reduziert hat sich die RVEF nach Aortenklappenintervention (**Tab. 3** und **Abb. 12a**), auch nach OPCAB-Intervention war die RVEF signifikant reduziert von 44±6% auf 39±6% (**Tab. 4** und **Abb. 12b**). Im Gegensatz zu den longitudinalen Strains waren die zirkumferenziellen RV-Strains in beiden chirurgischen Kollektiven nach Intervention größtenteils vermindert (**Tab. 4**AKE: RVGCS prä: -19,4±3,6%; post: -15,6±6,3%; und OPCAB: RVGCS prä: -19,3±4,0%; post: -14,9±3,4%; **Abb. 13a** und **b**). Die Narkoseeinleitung hatte keinen statistisch signifikanten und damit eindeutigen Einfluss auf die RVEF, Effekte konnten allerdings auf die longitudinale Spitzenstrain-Werte (FWLS und RVGLS

vermindert), nicht aber auf die zirkumferenziellen Strains beobachtet werden (**Tab. 5, Abb. 12c und Abb. 13c**).

Tab. 4 Parameter der 3D-Echokardiographie vor und nach OPCAB

Parameter	Prä	Post	p-Wert
RVEDV (mL)	139±31	138±34	0,862
RVESV (mL)	78±21	85±26	0,215
RVEF (%)	44±6	39±6	0,010*
FWLS (%)	-21,4±5,4	-17,6±4,7	0,031*
SWLS (%)	-14 [-7;-10]	-14 [-16;-9]	0,289
RVGLS (%)	-17,9±4,3	-15,2±3,6	0,053
BCS (%)	-17,9±4,0	-14,2 ±3,6	0,012*
ACS (%)	-20,7±4,9	-15,5±4,3	<0,001***
RVGCS (%)	-19,3±4,0	-14,9±3,4	<0,001***

Legende siehe **Tab. 3**

Tab. 5 Parameter der 3D-Echokardiographie vor und nach Narkoseeinleitung

Parameter	Prä	Post	p-Wert
RVEDV (mL)	139±35	135±23	0,647
RVESV (mL)	72±22	74±16	0,639
RVEF (%)	48±7	45±6	0,065
FWLS (%)	-25,4±5,2	-22,6±5,5	0,022*
SWLS (%)	-15,8±3,9	-14,1±4,4	0,117
RVGLS (%)	-20,6±3,7	-18,4±4,5	0,016*
BCS (%)	-19,4±4,2	-18,2±3,7	0,339
ACS (%)	-22,7±4,8	-22,7±4,8	0,992
RVGCS (%)	-21,0±3,9	-20,4±4,1	0,608

Legende siehe **Tab. 3**

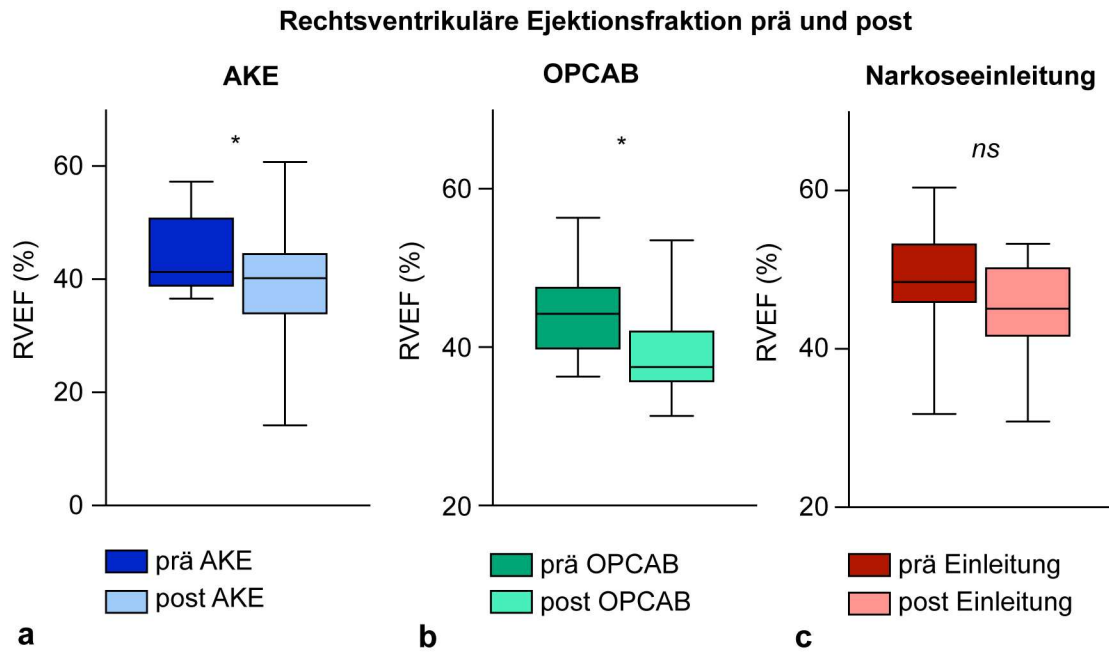


Abb. 12 Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF). **a** Vor und nach Narkoseeinleitung. **b** Vor und nach Aortenklappenersatz/-rekonstruktion. **c** Vor und nach OPCAB-Intervention. *, $p < 0,05$; AKE, Aortenklappenersatz/-rekonstruktion, *ns*, nicht signifikant; OPCAB, off-pump coronary artery bypass

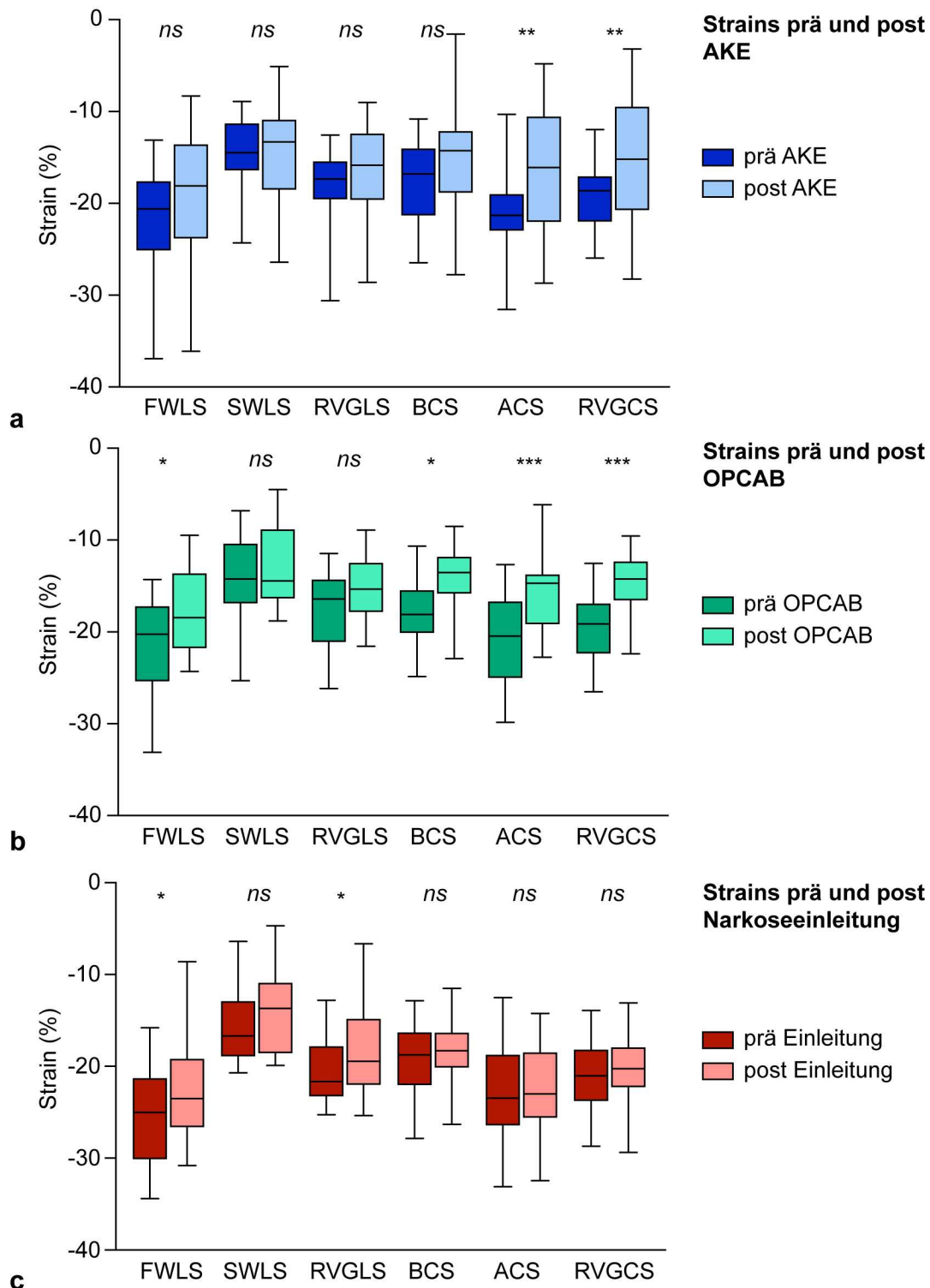


Abb. 13 Spitzenstrain-Werte. **a** Vor und nach Narkoseeinleitung. **b** Vor und nach Aortenklappenersatz/-rekonstruktion. **c** Vor und nach OPCAB-Intervention. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$. ACS, apical circumferential strain; AKE, Aortenklappenersatz/-rekonstruktion; BCS, basal circumferential strain; FWLS, free wall longitudinal strain; ns, nicht signifikant; OPCAB, off-pump coronary artery bypass; RVGCS, rechtsventrikulärer globaler zirkumferenzieller Strain; RVGLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain; SWLS, septal wall longitudinal strain

3.4 VSL-Parameter vor und nach Intervention

Abb. 14 zeigt exemplarisch einen Volume-Strain-Loop des RVGLS eines Patienten vor und nach Aortenklappenersatz bzw. -rekonstruktion. Dieser VSL, der auch in den Abbildungen 8 bis 11 verwendet wird, wurde zum Zweck einer möglichst anschaulichen Demonstration der Parameterbestimmung gewählt, da er sich aus stetig negativer werdenden Strain-Werten in der Diastole und stetig weniger negativ werdenden Strain-Werten in der Systole zusammensetzt und keine ausreißenden Volumen-Strain-Wertpaare aufweist.

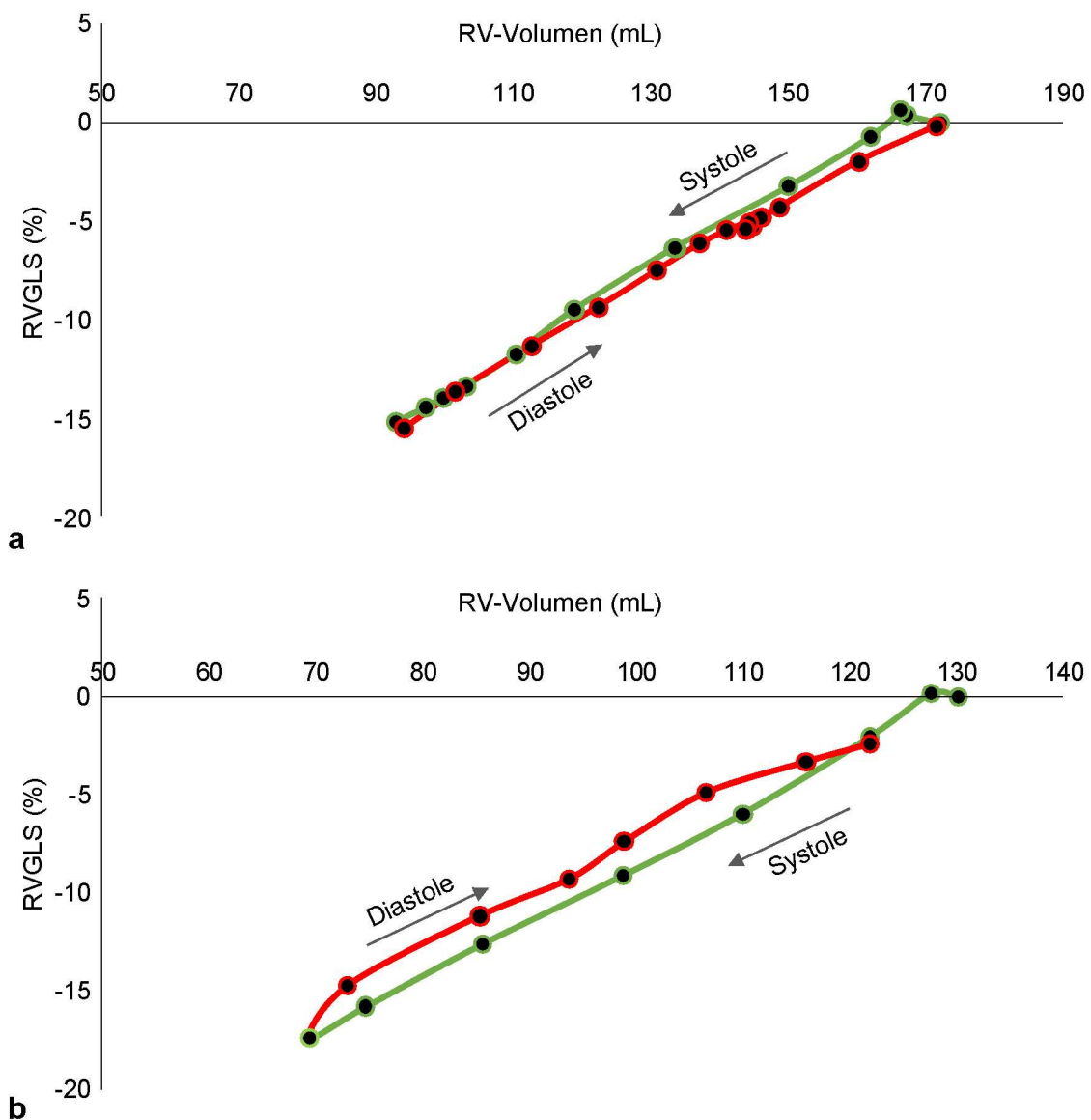


Abb. 14 Exemplarische Darstellung eines Volume-Strain-Loops. Volume-Strain-Loop eines Patienten vor (a) und nach (b) Aortenklappenersatz/-rekonstruktion, bestehend aus einem systolischen (*grün*) und diastolischen Anteil (*rot*). RV, rechter Ventrikel; RVGLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain

Bei Betrachtung der exemplarischen Loops vor und nach AKE fallen bereits auf den ersten Blick Unterschiede in ihrer Morphologie auf, wobei auf die konkreten Veränderungen nach der jeweiligen Intervention in den folgenden Subkapiteln eingegangen wird. RVEDV und RVESV sind im abgebildeten Loop stark reduziert nach AKE, allerdings fällt bei Betrachtung des gesamten AKE-Kollektivs kein signifikanter Unterschied der Volumina vor und nach AKE auf (vgl. **Tab. 3**). Während im vorliegenden VSL präinterventionell die diastolischen Strain-Werte optisch annähernd den systolischen entsprechen, unterscheiden sich postinterventionell die diastolischen Strain-Werte von den Strain-Werten der Systole. Dieses Phänomen wird in Kapitel 3.5 weiter beschrieben.

Ebenso ist ersichtlich, dass vor AKE in dem vorliegenden VSL eine größere Anzahl an Volumen-Strain-Wertpaaren aufgetragen sind.

3.4.1 VSL-Parameter vor und nach Aortenklappenersatz/-rekonstruktion

Nach Aortenklappenersatz bzw. -rekonstruktion waren sowohl der Slope des SWLS als auch des RVGLS signifikant erhöht (**Tab.6** und **Abb. 15a**). Für die zirkumferenziellen Strains ließ sich keine signifikante Veränderung der Slopes nach Intervention beobachten. Anders verhält es sich für die Intercepts nach Aortenklappenersatz bzw. -rekonstruktion, wobei eine signifikante Verringerung lediglich für den ACS-Vektor signifikant wird (prä: $-47,0 \pm 10,5\%$; post: $-40,2 \pm 16,2\%$) (**Abb. 15b**).

Die Systolic Area zeigte sich sowohl für die longitudinalen als auch für die zirkumferenziellen Strains nach Aortenklappenersatz bzw. -rekonstruktion (**Abb. 15c**) verändert. Nach AKE war die Systolic Area des RVGLS signifikant und die des RVGCS hoch signifikant von 616 [453;762] mL% auf 348 [250;557] mL% reduziert.

Tab. 6 Parameter der Volume-Strain-Beziehung vor und nach Aortenklappenersatz/-rekonstruktion

Parameter		Prä	Post	p-Wert
FWLS	m (%/mL)	0,35±0,13	0,37±0,14	0,401
	z (%)	-46,9±9,4	-46,1±10,6	0,807
SWLS	m (%/mL)	0,22 [0,15;0,29]	0,22 [0,18;0,47]	0,023*
	z (%)	-30,7±8,1	-35,6±15,5	0,161
RVGLS	m (%/mL)	0,24 [0,21;0,39]	0,29 [0,22;0,44]	0,029*
	z (%)	-38,8±6,6	-40,9±8,6	0,393
	SA (mL*%)	459 [388;639]	410 [279;524]	0,023*
BCS	m (%/mL)	0,29±0,09	0,30±0,17	0,724
	z (%)	-39,2±6,1	-35,4±11,6	0,193
ACS	m (%/mL)	0,31 [0,25;0,39]	0,33 [0,15;0,37]	0,237
	z (%)	-47,78 [-39,6;-50,7]	-41,36 [-28,9; -52,3]	0,035*
RVGCS	m (%/mL)	0,28 [0,25;0,35]	0,30 [0,18;0,35]	0,410
	z (%)	-43,1±6,0	-37,8±13,1	0,057
	SA (mL*%)	616 [453;762]	348 [250;557]	<0,001***

Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung bzw. als Median und 25./75. Perzentile. Zur p-Wert Berechnung wurden für normalverteilte Parameter gepaarte Student's t-Test durchgeführt, für nicht normalverteilte Parameter erfolgte der Vergleich mit dem Wilcoxon-Test. *, p<0,05; ***, p<0,001

ACS, apical circumferential strain; BCS, basal circumferential strain; FWLS, free wall longitudinal strain; m, Slope; Post, nach Narkoseeinleitung bzw. nach Verschluss des Sternums bei OPCAB oder AKE; Prä, vor Narkoseeinleitung bzw. Sternotomie bei OPCAB oder AKE; RVGCS, rechtsventrikulärer globaler zirkumferenzieller Strain; RVGLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain; SA, Systolic Area; SWLS, septal wall longitudinal strain; z, Intercept. Tabelle bereits in Teilen veröffentlicht (Keller et al., 2022).

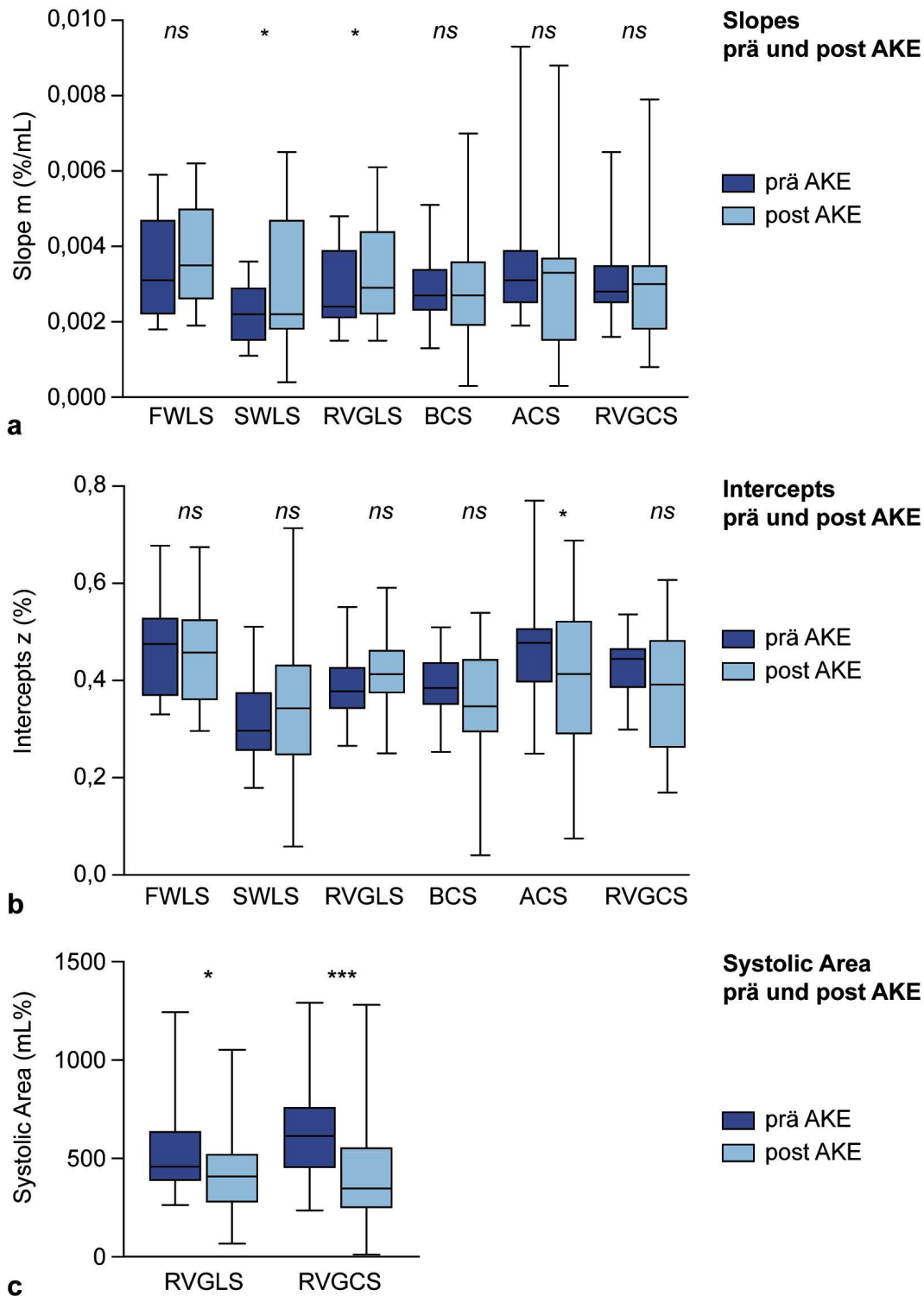


Abb. 15 VSL-Parameter vor und nach Aortenklappenersatz/-rekonstruktion.
a Slopes. **b** Intercepts. **c** Systolic Area des RVGLS und RVGCS. *, $p < 0,05$; ***, $p < 0,001$. ACS, apical circumferential strain; AKE, Aortenklappenersatz/-rekonstruktion; BCS, basal circumferential strain; FWLS, free wall longitudinal strain; ns, nicht signifikant; OPCAB, off-pump coronary artery bypass; RVGCS, rechtsventrikulärer globaler zirkumferenzieller Strain; RVGLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain; SWLS, septal wall longitudinal strain

3.4.2 VSL-Parameter vor und nach OPCAB

Eine sporadische Reduktion des Slopes kann im OPCAB-Kollektiv für den apikalen zirkumferenziellen Strain ($p=0,04^*$) verzeichnet werden (**Tab. 7** und **Abb. 16a**). Bei den globalen Strains (RVGLS und RVGCS) war der Slope nach OPCAB nicht signifikant verändert, allerdings besteht für den RVGCS eine Tendenz zur Reduktion des Slopes (prä: 0,31 [0,28;0,38] %/mL; post 0,25 [0,21;0,37] %/mL). Eine systematische interventionsabhängige Veränderung der Slopes aus Volume-Strain-Loops, war nicht zu beobachten.

Tab. 7 Parameter der Volume-Strain-Beziehung vor und nach OPCAB

Parameter		Prä	Post	p-Wert
FWLS	m (%/mL)	0,33 [0,27;0,38]	0,36 [0,25;0,44]	0,726
	z (%)	-46,6±7,8	-44,3±10,3	0,446
SWLS	m (%/mL)	0,24±0,11	0,25±0,11	0,773
	z (%)	-30,4±10,2	-31,4±12,1	0,755
RVGLS	m (%/mL)	0,27 [0,22;0,36]	0,30 [0,25;0,37]	0,924
	z (%)	-38,5±6,0	-37,9±8,0	0,774
	SA (mL*%)	500±165	371±125	0,011*
BCS	m (%/mL)	0,28 [0,24;0,35]	0,27 [0,19;0,35]	0,257
	z (%)	-39,7±6,1	-35,1±5,5	0,006*
ACS	m (%/mL)	0,31 [0,25;0,39]	0,33 [0,15;0,37]	0,049*
	z (%)	-45,5 [-39,0;-53,7]	-37,7 [-33,8;-42,6]	0,007**
RVGCS	m (%/mL)	0,31 [0,28;0,38]	0,25 [0,21;0,37]	0,075
	z (%)	-42,7±5,9	-36,8±7,2	<0,001***
	SA (mL*%)	554±158	374±123	<0,001***

Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung bzw. als Median und 25./75. Perzentile. Zur p-Wert Berechnung wurden für normalverteilte Parameter gepaarte Student's t-Test durchgeführt, für nicht normalverteilte Parameter erfolgte der Vergleich mit dem Wilcoxon-Test. *, $p<0,05$; **, $p<0,01$; ***, $p<0,001$

ACS, apical circumferential strain; BCS, basal circumferential strain; FWLS, free wall longitudinal strain; m, Slope; Post, nach Narkoseeinleitung bzw. nach Verschluss des Sternums bei OPCAB oder AKE; Prä, vor Narkoseeinleitung bzw. Sternotomie bei OPCAB oder AKE; RVGCS, rechtsventrikulärer globaler zirkumferenzieller Strain; RVGLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain; SA, Systolic Area; SWLS, septal wall longitudinal strain; z, Intercept. Tabelle bereits in Teilen veröffentlicht (Keller et al., 2022).

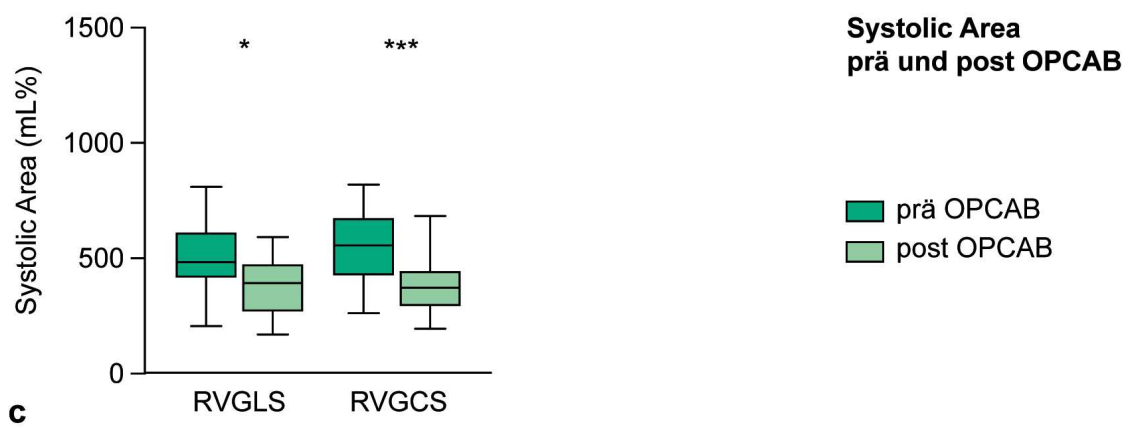
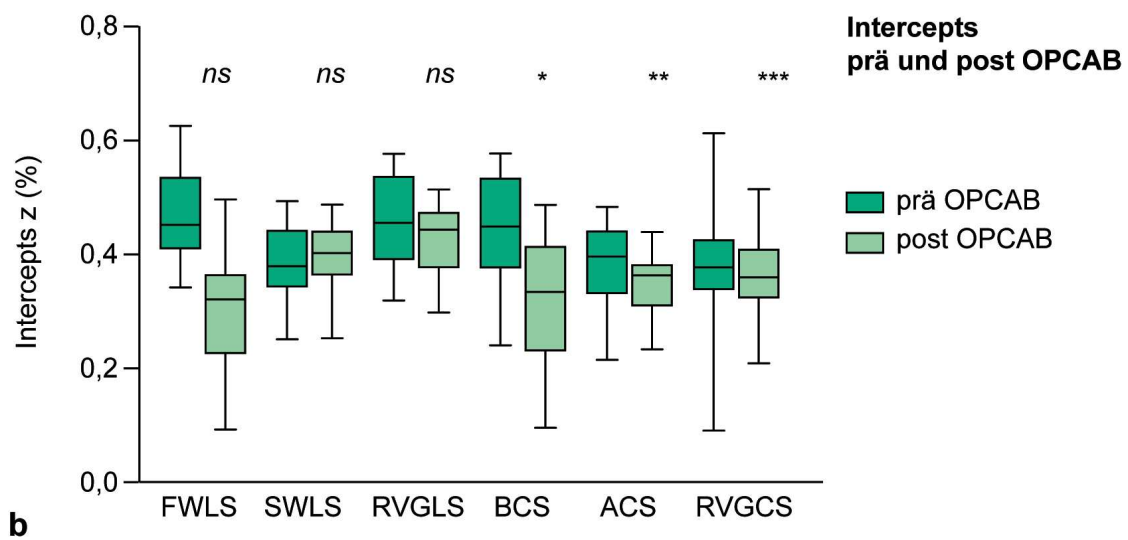
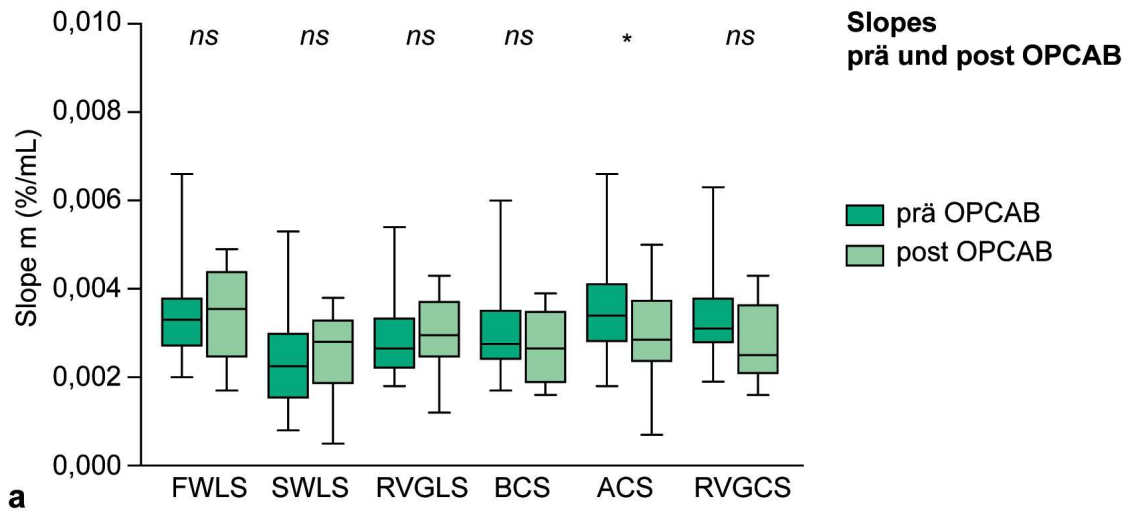


Abb. 16 VSL-Parameter vor und nach OPCAB. a Slopes. b Intercepts. c Systolic Area des RVGLS und RVGCS. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$. ACS, apical circumferential strain; AKE, Aortenklappenersatz/-rekonstruktion; BCS, basal circumferential strain; FWLS, free wall longitudinal strain; ns, nicht signifikant; OPCAB, off-pump coronary artery bypass; RVGCS, rechtsventrikulärer globaler zirkumferenzieller Strain; RVGLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain; SWLS, septal wall longitudinal strain

Während die longitudinalen Intercepts keine signifikanten Unterschiede aufwiesen, waren die Intercepts aller zirkumferenziellen Strains teilweise hoch signifikant verringert: so hat sich unter anderem der Intercept-Wert des RVGCS von $-42,7 \pm 5,9\%$ vor OPCAB auf $-36,8 \pm 7,2\%$ nach OPCAB hoch signifikant verringert, wobei allerdings auch die große Streubreite der Werte zu dem signifikanten Unterschied beigetragen haben kann (**Abb. 16b**).

Auch für die Systolic Area zeigte sich im OPCAB-Kollektiv sowohl für die globalen als auch für die zirkumferenziellen globalen Strains signifikante Unterschiede (**Abb. 16c**). Die SA des RVGLS reduzierte sich signifikant von 500 ± 165 mL% auf 371 ± 125 mL% und die SA des RVGCS verringerte sich von 554 ± 158 mL% auf 374 ± 123 mL%.

3.4.3 VSL-Parameter vor und nach Narkoseeinleitung

Nach Narkoseeinleitung kann im Vergleich zu vor der Narkoseeinleitung kein systematischer Unterschied im Slope der verschiedenen Strainvektoren festgestellt werden (**Tab. 8** und **Abb. 17a**). Auch sind zwischen wachen und narkotisierten Patienten keine Unterschiede im Intercept feststellbar (**Abb. 17b**).

Während in den beiden operativen Kollektiven hoch signifikante postinterventionelle Unterschiede für die Systolic Areas beobachtet wurden, zeigte sich auch für diesen Parameter nach Narkoseeinleitung kein signifikanter Unterschied (**Abb. 17c**).

Tab. 8 Parameter der Volume-Strain-Beziehung vor und nach Narkoseeinleitung

Parameter		Prä	Post	p-Wert
FWLS	m (%/mL)	0,39±0,11	0,37±0,11	0,457
	z (%)	-51,4 [-45,1;-54,7]	-50,1 [-44,1;-54,9]	0,457
SWLS	m (%/mL)	0,22±0,08	0,22±0,06	0,836
	z (%)	-28,9±9,7	-27,8±7,7	0,664
RVGLS	m (%/mL)	0,31±0,08	0,30±0,08	0,516
	z (%)	-40,1 [-35,3;-45,2]	-34,5 [-20,1;-40,3]	0,473
	SA (mL*%)	614±243	498±181	0,070
BCS	m (%/mL)	0,31±0,09	0,30±0,06	0,860
	z (%)	-39,8±5,6	-39,6±5,1	0,921
ACS	m (%/mL)	0,36±0,12	0,39±0,10	0,328
	z (%)	-46,4±7,5	-49,6±8,0	0,101
RVGCS	m (%/mL)	0,34±0,10	0,34±0,07	0,670
	z (%)	-43,1±4,6	-44,6±6,0	0,376
	SA (mL*%)	669±242	577±179	0,170

Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung bzw. als Median und 25./75. Perzentile. Zur p-Wert Berechnung wurden für normalverteilte Parameter gepaarte Student's t-Test durchgeführt, für nicht normalverteilte Parameter erfolgte der Vergleich mit dem Wilcoxon-Test. ACS, apical circumferential strain; BCS, basal circumferential strain; FWLS, free wall longitudinal strain; m, Slope; Post, nach Narkoseeinleitung bzw. nach Verschluss des Sternums bei OPCAB oder AKE; Prä, vor Narkoseeinleitung bzw. Sternotomie bei OPCAB oder AKE; RVGCS, rechtsventrikulärer globaler zirkumferenzieller Strain; RVGLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain; SA, Systolic Area; SWLS, septal wall longitudinal strain; z, Intercept

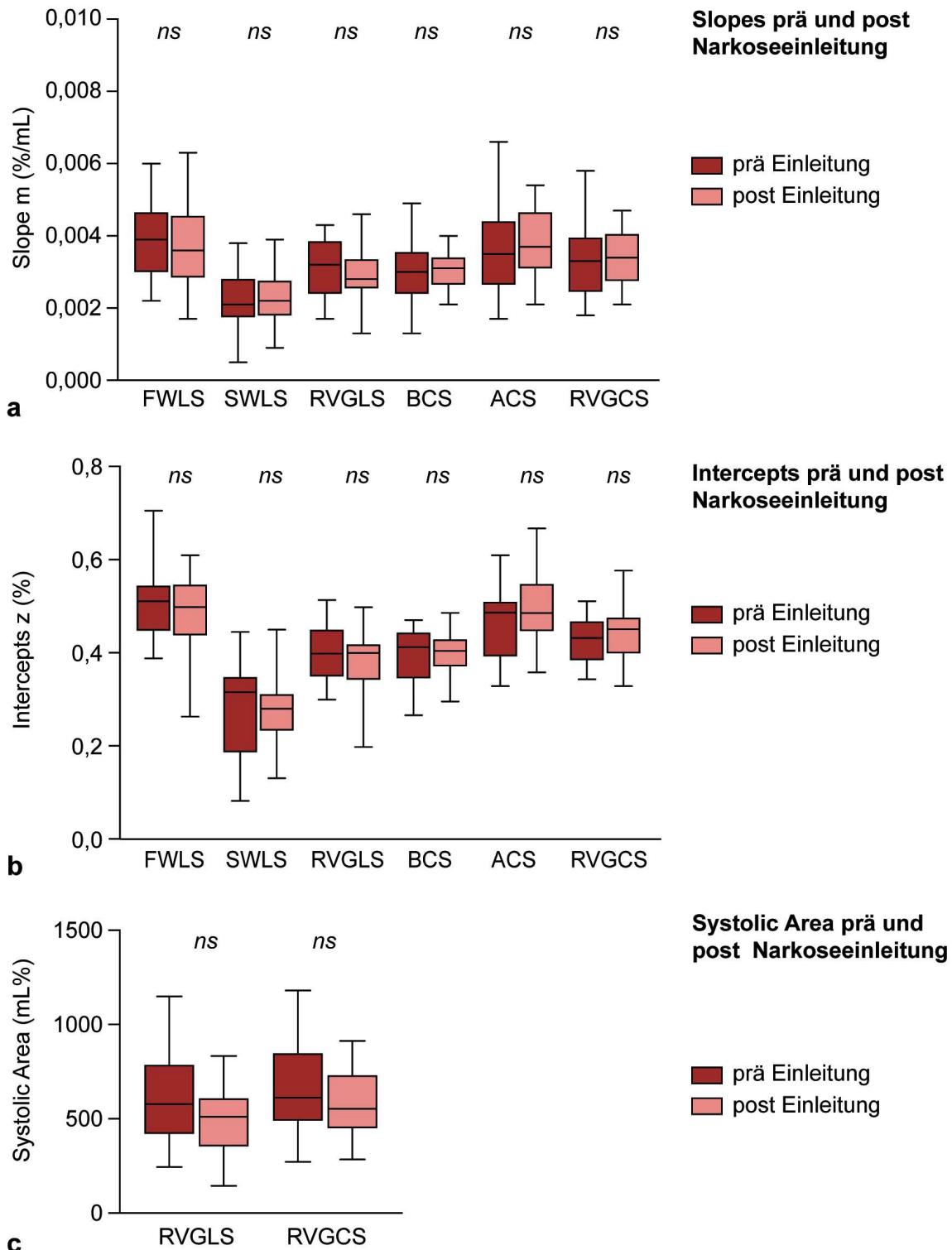


Abb. 17 VSL-Parameter vor und nach Narkoseeinleitung. **a** Slopes. **b** Intercepts. **c** Systolic Area des RVGLS und RVGCS. ACS, apical circumferential strain; AKE, Aortenklappenersatz/-rekonstruktion; BCS, basal circumferential strain; FWLS, free wall longitudinal strain; *ns*, nicht signifikant; OPCAB, off-pump coronary artery bypass; RVGCS, rechtsventrikulärer globaler zirkumferenzieller Strain; RVGLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain; SWLS, septal wall longitudinal strain

3.5 Systolisch-diastolische Kopplungsanalyse

In **Tab. 9** und **Tab. 10** sind Ergebnisse der systolisch-diastolischen Kopplungsanalyse aufgelistet ($\Delta_{\text{sys-dia}}$). Eine graphische Darstellung der Kopplungsanalyse zeigt **Abb. 18**.

Im Narkose- sowie OPCAB-Kollektiv ließ sich keine systematische systolisch-diastolische Entkopplung verzeichnen. Eine vereinzelte signifikante Entkopplung zeigte sich für den RVGCS nach Narkoseeinleitung zu 60% RVEDV, wo die diastolischen Werte mit $-16,9 \pm 2,3\%$, geringer als ihre systolischen Gegenspieler mit $-17,5 \pm 2,2\%$ waren. Nach OPCAB zeigt sich im Graphen des RVGCS ebenfalls zu 50% RVEDV eine systolisch-diastolische Dissoziation, die vor OPCAB noch nicht bestand und die auf eine systolisch-diastolische Entkopplung hindeutet ($\Delta_{\text{sys-dia}} 1,6 \pm 3,2\%$). Unterschiedlich waren die RVGLS-Werte nach OPCAB zu 60% RVEDV (systolisch $-15,4 \pm 3,6\%$, diastolisch $-14,9 \pm 4,1\%$).

Anders verhält es sich im Aortenklappenkollektiv. Für den RVGCS allerdings lässt sich eine systematische systolisch-diastolischen Entkopplung des RVGCS vor Aortenklappenersatz bzw. -rekonstruktion beschreiben: Zu 90%, 80%, 70% und 60% RVEDV unterscheiden sich die berechneten idealen RVGCS-Werte zwischen Systole und Diastole signifikant bis hoch-signifikant. Insgesamt lässt sich von einer systematischen systolisch-diastolischen Entkopplung des RVGCS vor Aortenklappenersatz bzw. -rekonstruktion sprechen, die nach AKE nicht mehr zu beobachten war.

Tab. 9 Berechnete Ideal-Strain-Werte nach Anwendung polynomialer Regressionsbe-
rechnung auf die Volumen-Strain-Beziehung

	RVEDV		RVGLS (%)		RVGCS (%)	
	(%)	Prä	Post	Prä	Post	
AKE						
Strain systo- lisch	90	-3,3±1,1	-3,6±1,1	-4,3±1,1	-3,5±1,8	
	80	-7,0±1,7	-7,6±2,0	-8,6±1,7	-7,3±3,1	
	70	-11,0±2,1	-12,0±3,4	-12,9±1,9	-11,5±4,2	
	60	-15,4±2,7	-16,7±5,9	-17,3±2,2	-16,1±5,4	
	50	-20,2±3,6	-22,3±9,5	-21,7±3,3	-21,1±7,1	
Strain diastolisch	90	-3,3±1,0	-3,4±1,3	-3,5±1,0	-3,9±1,1	
	80	-7,1±1,7	-7,3±2,0	-7,2±1,5	-7,4±2,1	
	70	-11,2±2,2	-11,5±2,6	-11,6±2,0	-10,5±4,0	
	60	-15,6±2,8	-15,9±3,4	-16,5±2,5	-13,5±7,3	
	50	-20,2±3,6	-20,7±4,7	-22,0±3,4	-16,2±12,1	
OPCAB						
Strain systo- lisch	90	-3,4±0,9	-3,3±0,6	-3,8±1,2	-3,6±1,1	
	80	-7,0±1,4	-7,0±1,3	-8,0±1,7	-7,3±1,8	
	70	-10,9±1,8	-11,1±2,2	-12,3±2,0	-11,0±2,3	
	60	-15,3±2,2	-15,4±3,6	-16,8±2,3	-14,7±3,2	
	50	-19,9±2,8	-20,1±5,4	-21,4±3,0	-18,4±4,8	
Strain diastolisch	90	-3,5±0,9	-3,8±2,1	-2,9±1,6	-3,5±1,5	
	80	-7,0±1,1	-7,0±1,8	-7,0±1,5	-7,1±1,6	
	70	-11,1±1,5	-10,7±2,8	-11,5±1,9	-11,0±2,4	
	60	-15,4±2,0	-14,9±4,1	-16,4±2,2	-15,3±3,9	
	50	-20,0±2,8	-19,5±6,3	-21,7±2,6	-20,0±6,3	
Narkoseeinleitung						
Strain systo- lisch	90	-3,3±0,9	-3,0±0,8	-3,8±1,3	-3,6±0,9	
	80	-6,9±1,6	-6,5±1,5	-7,9±1,9	-7,8±1,4	
	70	-11,0±2,2	-10,4±2,1	-12,2±2,1	-12,4±1,7	
	60	-15,5±2,7	-14,8±2,6	-16,8±2,3	-17,5±2,2	
	50	-20,4±3,3	-19,7±3,3	-21,6±2,7	-23,1±3,2	
Strain diastolisch	90	-3,6±1,2	-3,2±0,8	-4,2±1,4	-4,1±1,2	
	80	-7,4±1,2	-6,7±1,2	-7,7±1,6	-7,9±1,6	
	70	-11,6±1,7	-10,6±1,7	-11,7±1,9	-12,1±1,6	
	60	-16,1±2,8	-15,0±2,4	-16,3±2,0	-16,9±2,3	
	50	-20,9±4,3	-19,8±3,7	-21,3±2,6	-22,0±4,2	

Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung. AKE, Aortenklappenersatz/-rekonstruktion; OPCAB, off-pump coronary artery bypass; Post, nach Narkoseeinleitung bzw. nach Verschluss des Sternums bei OPCAB oder AKE; Prä, vor Narkoseeinleitung bzw. Sternotomie bei OPCAB oder AKE; RVEDV, rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; RVGCS, rechtsventrikulärer globaler zirkumferenzieller Strain; RVGLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain. Tabelle bereits in Teilen veröffentlicht (Keller et al., 2022).

Tab. 10 Systolisch-diastolische Kopplungsanalyse ($\Delta_{\text{sys-dia}}$) der VSLs nach Anwendung polynomialer Regressionsberechnungen

RVEDV (%)	RVGLS (%)				RVGCS (%)			
	Prä	p	Post	p	Prä	p	Post	p
AKE								
90	0,0±1,2	0,947	-0,2±1,1	0,475	-0,8±1,3	0,007**	0,4±1,5	0,208
80	0,1±1,4	0,619	-0,2±1,4	0,393	-1,3±1,8	0,002**	0,0±2,4	0,968
70	0,2±1,1	0,361	-0,5±1,9	0,213	-1,3±1,6	<0,001***	-1,0±3,8	0,212
60	0,2±0,8	0,344	-0,9±3,9	0,255	-0,8±1,2	0,004**	-2,7±6,9	0,077
50	0,0±2,4	0,973	-1,6±7,2	0,311	0,2±2,7	0,661	-4,9±11,9	0,059
OPCAB								
90	0,1±1,1	0,814	0,5±1,9	0,312	-0,9±1,9	0,062	-0,1±1,5	0,779
80	0,1±1,1	0,668	0,0±1,2	0,862	-1,0±2,2	0,066	-0,2±1,1	0,512
70	0,2±1,1	0,576	-0,4±1,1	0,153	-0,8±2,0	0,096	0,08±1,1	0,763
60	0,2±1,0	0,529	-0,6±1,1	0,048*	-0,4±1,3	0,207	0,7±1,6	0,101
50	0,1±1,5	0,733	-0,5±2,9	0,433	0,3±1,3	0,355	1,6±3,2	0,057
Narkoseeinleitung								
90	0,4±1,4	0,169	0,2±1,0	0,480	0,4±1,5	0,283	0,4±1,5	0,194
80	0,5±1,2	0,069	0,2±1,3	0,549	-0,2±1,8	0,711	0,1±1,8	0,823
70	0,6±1,3	0,051	0,2±1,3	0,532	-0,4±1,9	0,309	-0,3±1,4	0,389
60	0,6±1,4	0,051	0,1±1,0	0,493	-0,5±1,7	0,199	-0,6±1,2	0,018*
50	0,6±2,1	0,178	0,1±1,4	0,773	-0,3±2,5	0,565	-1,0±3,3	0,170

Angaben in Mittelwertdifferenz ± Differenz der Standardabweichung bzw. Median der Differenz. Zur p-Wert Berechnung wurden für normalverteilte systolisch-diastolische Wertepaare gepaarte Student's t-Test durchgeführt, für nicht normalverteilte systolisch-diastolische Wertepaare erfolgte der Vergleich mit dem Vergleich mit Wilcoxon-Test.

*, p<0,05; **, p<0,01; ***, p<0,001. *AKE*, Aortenklappenersatz/-rekonstruktion; *OPCAB*, off-pump coronary artery bypass; *Post*, nach Narkoseeinleitung bzw. nach Verschluss des Sternums bei OPCAB oder AKE; *Prä*, vor Narkoseeinleitung bzw. Sternotomie bei OPCAB oder AKE; *RVEDV*, rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; *RVGCS*, rechtsventrikulärer globaler zirkumferenzieller Strain; *RVGLS*, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain. Tabelle bereits in Teilen veröffentlicht (Keller et al., 2022).

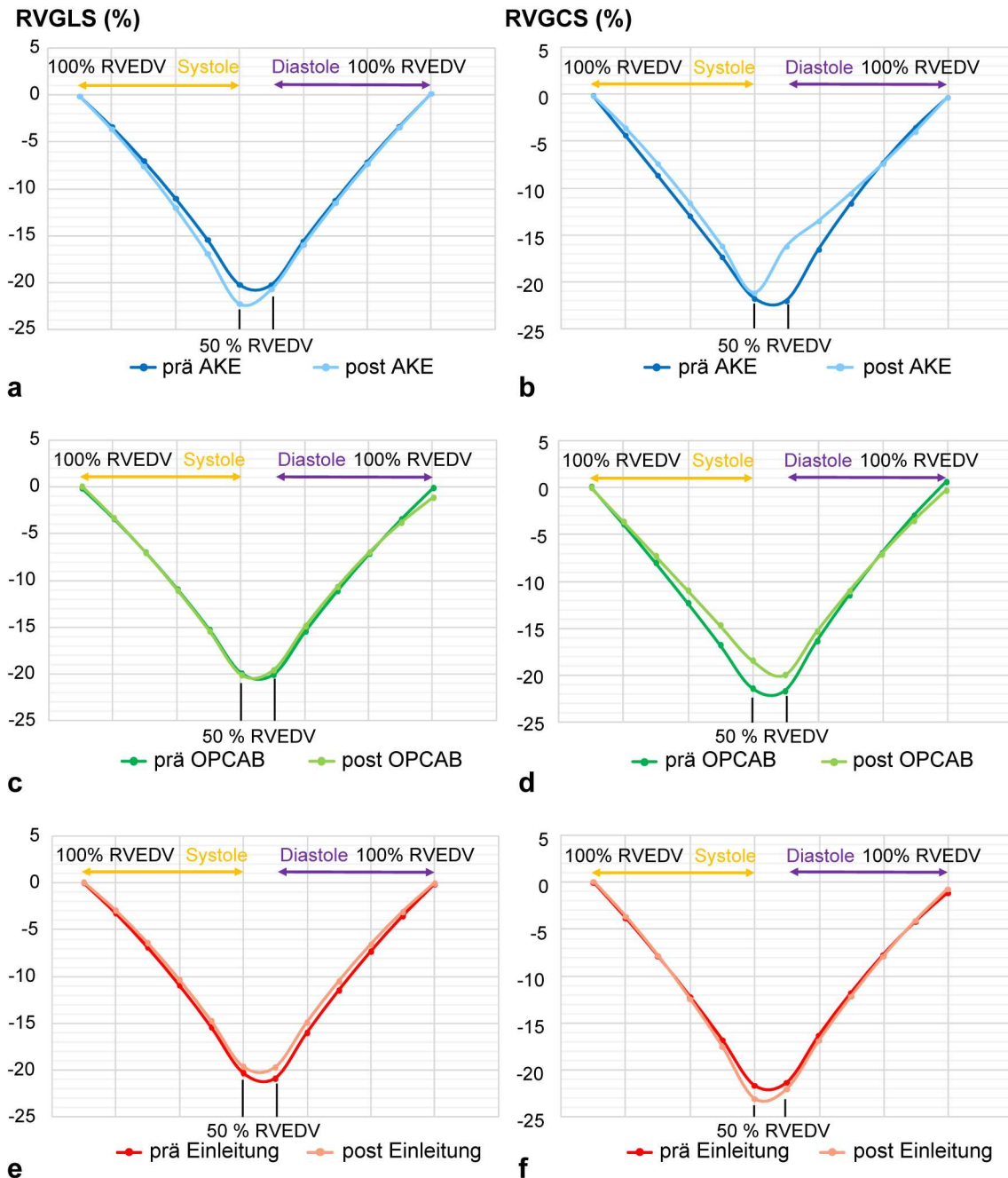


Abb. 18 Darstellung idealer berechneter Werte des RVGLS (links) bzw. RVGCS (rechts) im polynomialen Regressionsmodell zu je 10%-Inkrementen des RVEDV vor und nach Intervention mit genormter RVEF bei 50%-Darstellung. **a** RVGLS vor und nach Aortenklappenersatz/-rekonstruktion. **b** RVGCS vor und nach Aortenklappenersatz/-rekonstruktion. **c** RVGLS vor und nach OPCAB. **d** RVGCS vor und nach OPCAB. **e** RVGLS vor und nach Narkoseeinleitung. **f** RVGCS vor und nach Narkoseeinleitung. AKE, Aortenklappenersatz/-rekonstruktion; OPCAB, off-pump coronary artery bypass; RVEDV, rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; RVGCS, rechtsventrikulärer globaler zirkumferenzieller Strain; RVGLS, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain

3.6 Reproduzierbarkeitsanalyse

In der Reproduzierbarkeitsanalyse, für die für n=4 zufällig ausgewählte Patienten je drei zusätzliche Meshes erstellt wurden, wurden hohe ICCs für Slope, Intercept und die Systolic Area erzielt (**Tab. 11**). Die Mittelwerte der Variationskoeffizienten lagen für nahezu alle Parameter unter 10%. Insgesamt lässt sich somit von einer guten Reproduzierbarkeit der 3D-basierten VSL-Parameter ausgehen.

Tab. 11 Reproduzierbarkeitsanalyse der VSL-Parameter

Parameter	ICC (95 % KI)	VC (%)
RVGLS		
Slope m	0,97 (0,85–1,00)	11,8
Intercept z	0,84 (0,22–0,99)	9,0
Systolic Area	0,98 (0,92–1,00)	9,1
RVGCS		
Slope m	0,98 (0,92–1,00)	9,3
Intercept z	0,95 (0,76–1,00)	6,4
Systolic Area	0,98 (0,88–1,00)	7,6

ICC, Intraklassenkorrelations-Koeffizient; *KI*, Konfidenzintervall; *RVGCS*, rechtsventrikulärer globaler zirkumferenzieller Strain; *RVGLS*, rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain; *VC*, Variationskoeffizient (Mittelwerte); *VSL*, Volume-Strain-Loop. Tabelle bereits in Teilen veröffentlicht (Keller et al., 2022)

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Generierung von Volume-Strain-Loops auf Basis von 3D-STE-basierten Mesh-Modellen mit simultaner Erhebung von Volumen- und Strain-Werten ist durchführbar. Mittels eigens programmiertem Software-Algorithmus der Arbeitsgruppe konnte zu verschiedenen Zeitpunkten des Herzzyklus simultan das RV-Volumen und Spitzenstrain-Werte bestimmt werden. Interpolationen, nachträgliche Berechnungen von Strain- oder Volumenwerten anhand von EKG-Aufzeichnungen oder ein Zusammenfügen der Strain- und Volumenkurven aus verschiedenen Erhebungen waren nicht erforderlich. Ebenso können Unterschiede in den von VSLs abgeleiteten Parametern zwischen den einzelnen Kollektiven detektiert werden. Die erhobenen VSL-Parameter waren gut reproduzierbar.

Nach OPCAB sowie Aortenklappenersatz bzw. -rekonstruktion waren die RVEF sowie der RVGCS deutlich reduziert, was Rückschlüsse auf eine verminderte systolische Funktion zulässt. Dies impliziert jedoch nicht notwendigerweise eine ursächlich verminderte Kontraktilität des RV.

In den hier untersuchten Kollektiven waren keine systematischen interventionsabhängigen Slope-Veränderungen zu verzeichnen. Lediglich sporadisch konnten im OPCAB- und AK-OP-Kollektiv signifikante Veränderungen im Slope festgestellt werden. Slopes sind ein Surrogat der dynamischen Beziehung zwischen Veränderungen des Strains in Bezug auf eine Volumenänderung (Zhu et al., 2019). Obwohl der RVGCS in beiden Kollektiven deutlich nach Intervention reduziert war, haben sich die Slopes des RVGCS nicht verändert.

Im Unterschied zum Slope waren die Intercepts des RVGCS signifikant verringert nach OPCAB. Der Intercept repräsentiert den hypothetischen Spitzenstrain bei einer gedachten RVEF von 100% im gegenwärtigen hämodynamischen Zustand. Es ist bemerkenswert, dass sich die Intercepts trotz ihrer Abhängigkeit vom Slope signifikant verringert haben bei unveränderten Slopes nach Intervention.

Der Vergleich der Systolic Areas als systolisches Volumen-Strain-Integral vor und nach OPCAB sowie Aortenklappenersatz bzw. -rekonstruktion zeigte jeweils eine signifikante Reduktion der RVGLS- und RVGCS-Systolic-Areas im Anschluss an die Intervention. Für das Narkosekollektiv konnten keine

Veränderungen der SA festgestellt werden. Insgesamt lässt sich mit der hier vorgestellten Methodik eine deutliche postinterventionelle Reduktion der Systolic Areas feststellen, die ihrerseits eine reduzierte rechtsventrikuläre Funktion nach OPCAB bzw. AKE vermuten lassen.

Die systolisch-diastolische Kopplungsanalyse hat für den RVGLS keine systematische Entkopplung in den drei Kollektiven ergeben. Eine systolisch-diastolische Entkopplung, also ein signifikanter Unterschied des Volumen-Strain-Verhältnisses zwischen Systole und Diastole, konnte für den RVGCS vor Aortenklappenersatz bzw. -rekonstruktion festgestellt werden: Die Dissoziation zwischen systolischen und diastolischen Gegenstücken war zu 60%, 70%, 80% und 90% RVEDV signifikant, wobei die systolischen Pendants deutlich negativere standardisierte Strain-Werte aufwiesen. Nach dem Aortenklappeneingriff konnte hingegen keine systolisch-diastolische Entkopplung mehr verzeichnet werden.

Nach Narkoseeinleitung sowie vor OPCAB konnte lediglich vereinzelt eine systolisch-diastolische Entkopplung für den RVGLS bzw. den RVGCS detektiert werden.

Obwohl die genauen physiologischen Hintergründe noch nicht vollständig geklärt sind, scheint eine systolisch-diastolische Entkopplung Hinweise auf Veränderungen in der kardialen Funktion geben zu können, weshalb die hier gemachten Beobachtungen mit konventionellen Strategien zum Nachweis einer RV-Dysfunktion verglichen werden sollten.

4.2 Einordnung in den aktuellen Forschungsstand

In vorliegender Arbeit wurden drei sich in Bezug auf die zugrundeliegende Pathophysiologie als auch hinsichtlich der Intervention verschiedene Patientenkollektive verglichen. Der Aortenklappenersatz bzw. die Rekonstruktion der Aortenklappe wurde mit Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine durchgeführt, und die Patienten wiesen bei Vorliegen einer höhergradigen Aortenklappenstenose präoperativ eine kritisch erhöhte Nachlast auf. Bei den OPCAB-Patienten lag eine Koronare Herzkrankheit vor, die in einigen Fällen einen Zustand myokardialer Ischämie mit sich brachte. Ebenso wurde die Intervention *off-pump* durchgeführt.

Bei dem Narkosekollektiv handelt es sich um ein inhomogenes Patientenkollektiv vor kardiochirurgischer Intervention.

In den letzten Jahren hat die Forschung am RV deutlich an Bedeutung gewonnen, nicht zuletzt können heutzutage anhand der RV-Funktion prognostische Aussagen gemacht werden (Haddad et al., 2007, Kjaergaard et al., 2006, Tan et al., 2015). Ebenso sind kommerzielle 3D-STE-Softwarepakete zur Strainmessung des RV erhältlich geworden (Muraru et al., 2018, Muraru et al., 2016). 2019 wurden von Keller et al. Strain-Werte direkt auf transösophagealen 3D-STE-basierten Mesh-Modellen des RV bestimmt (Keller et al., 2019). Diese neue Methode, bei der mittels eigens entwickelter Software Strain-Werte auf der Oberfläche von Mesh-Modellen gemessen wurde, lieferte vergleichbare Ergebnisse mit herkömmlichen Messmethoden des longitudinalen Strains (Keller et al., 2019). Auch VLSs werden sporadisch im Kontext verschiedener Fragestellungen in der Literatur beschrieben. Meist basieren sie dabei aber entweder auf zweidimensionalen Bildern, anhand derer sich tatsächlichen Volumenwerten nur geometrisch angenähert werden kann. Häufig werden auch Strain- und Volumenwerte nicht simultan erhoben, sondern durch Interpolieren von zeitlichen Daten und Strainmessungen nachträglich generiert (Oxborough et al., 2016, Kleinnibbelink et al., 2021c, Hulshof et al., 2017b, Hulshof et al., 2021, Kleinnibbelink et al., 2021a, Lilli et al., 2017). In dieser Arbeit werden dagegen erstmals nicht invasiv erhobene VSLs des RV anhand von Volumen- und Straindaten aus einem 3D-echokardiographischen Datenset unter Verwendung eigens programmierter Software generiert.

Durch Messung longitudinaler und zirkumferenzieller Strain-Werte auf der Mesh-Oberfläche als direktes Abbild des RV im Verlauf der Herzaktion kann die Messung an jedem Ventrikel, unabhängig von Wandbewegungsstörungen und trotz geometrischer Abweichungen des Ventrikels erfolgen. Der Parameter Slope kann dabei zur Einschätzung der systolischen RV-Funktion dienen, wobei ein flacherer Slope, der aus einem geringeren Spitzenstrain resultiert, auf eine eingeschränkte systolische Ventrikelfunktion hinweist (Hulshof et al., 2021). Der RV würde sich also für den Auswurf eines bestimmten Volumens in longitudinaler bzw. zirkumferenzieller Richtung weniger stark verkürzt, vice versa steht ein

Steilerwerden der Geraden dafür, dass sich der RV stärker verkürzt. Cut-off-Werte zur Beurteilung absoluter Werte des Slopes sind allerdings noch nicht etabliert.

Erstaunlicherweise konnten in dieser Arbeit keine systematischen Veränderungen des Slopes nach Intervention festgestellt werden, obwohl andere Parameter der systolischen Funktion sich vor und nach Intervention signifikant unterschieden haben. Ein unveränderter Slope wäre trotz Veränderung der Deformationsparameter dann möglich, wenn das Verhältnis von Kontraktilitätsänderung und Volumenänderung vor und nach Intervention konstant bleibt, d. h. sich der Strain um denselben Faktor ändert wie das Volumen. Allerdings haben sich die rechtsventrikulären endsystolischen und enddiastolischen Volumina nach Intervention ebenfalls nicht signifikant verändert.

Bereits publizierte Daten legen nahe, dass sich die RV-Mechanik und Änderungen dieser in VSLs bzw. ASLs und den davon abgeleiteten Parametern widerspiegelt. Die Arbeitsgruppe von Hulshof et al. untersuchte 2017 den von ASLs abgeleiteten Slope sowie Spitzenstrain im Kontext chronischer Nachlasterhöhung (Hulshof et al., 2017b). Mittels Area-Strain-Loops wurde analysiert, ob es einen Unterschied zwischen den Loops von Patienten mit und ohne pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) gibt und ob die Loop-Charakteristika in Beziehung zum pulmonalen Gefäßwiderstand (*pulmonary vascular resistance*, PVR) bei Patienten mit PAH stehen (Hulshof et al., 2017b). Zur Erstellung der ASLs wurden 2D-STE Aufnahmen generiert, anhand derer nachträglich durch kubische Spline-Interpolierungen Volumina in einer Ebene (monoplan) und Strain-Werte abgeleitet wurden. Für 42 Patienten mit bisher unbehandelter pulmonalarterieller Hypertonie sowie 15 gesunde Probanden wurde untersucht, wie gut die abgeleiteten Parameter Slope und Spitzenstrain im Vergleich zu den Parametern TAPSE und RVFAC zwischen Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie und der Kontrollgruppe unterscheiden können. Die ASL-abgeleiteten Parameter differenzierten erfolgreich zwischen den beiden Kollektiven und erwiesen sich gegenüber konventionellen Parametern als überlegen bei der Unterscheidung zwischen Patienten mit hoher und niedriger PVR bei PAH. Für das Patientenkollektiv mit PAH wurden charakteristische Loop-Veränderungen festgestellt. Es zeigte sich ein

geringerer Spitzenstrain und ein niedrigerer Slope, ein Rechtsshift, also eine Verschiebung des Loops nach rechts auf der Volumenachse sowie ein geringerer Unterschied zwischen systolischem und diastolischem Strain. Ebenso konnten bei erhöhter PVR systematische Veränderungen im Slope festgestellt werden. Das bedeutet, dass sich Veränderungen der Nachlast im Slope widerspiegeln können. Für Hulshof et al. stellen Area-Strain-Loops deshalb eine Möglichkeit zur Detektion der Entstehung bzw. des Progresses einer PAH dar, die klinisch relevant sein kann (Hulshof et al., 2017b). Dieselbe Arbeitsgruppe zeigte im Rahmen der bisher einzigen verfügbaren Studie zur Assoziation von ASLs und dem negativen kardiovaskulären Outcome, dass der Slope 2D-STE-basierter Area-Strain-Loops ein Prädiktor für das Langzeitüberleben in Patienten mit PAH sein kann (Hulshof et al., 2021). Dafür wurden Loop-Charakteristika und die Gesamtmortalität über einen Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren bei Patienten mit PAH betrachtet.

Studien, die VSLs oder ASLs unter akuter Nachlasterhöhung für den RV aufzeichnen, sind zum jetzigen Zeitpunkt rar. Kleinnibbelink et al. untersuchten den Einfluss von 45-minütigem Hochintensitätstraining in Hypoxie vs. in Normoxie an 21 gesunden Individuen. Dieses Training ging mit einer Zunahme der Nachlast für den RV einher. Im Trend konnte auch hier ein flacherer Slope der erstellten Area-Strain-Loops beobachtet werden (Kleinnibbelink et al., 2021b).

Kleinnibbelink et al. erhoben 2021 Area-Strain-Loops des RV mit der Fragestellung, ob sich akute Veränderungen der Vorlast auf nicht invasiv generierte ASLs auswirken (Kleinnibbelink et al., 2021a). Die Generierung der ASLs erfolgte für 7 Individuen, wie in 1.4.2 beschrieben, ebenfalls anhand von 2D-STE-basierten Aufnahmen, anhand derer nachträglich nach Interpolierung longitudinale Strain-Werte sowie Volumina bestimmt wurden. Zusätzlich wurden für den nachfolgenden Vergleich invasive Pressure-Area-Loops erstellt. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Slopes der nicht invasiv bestimmten ASLs sehr gut mit den Slopes von PVLs korrelierten, was ihre mögliche Bedeutung als nicht invasiven Alternative zu PVLs im Rahmen des Assessments von Patienten mit PAH aufzeigt (Kleinnibbelink et al., 2021a). In Bezug auf eine akut erhöhte bzw. erniedrigte Vorlast ließ sich eine paradoxe Reaktion des systolischen longitudinalen

Slopes beobachten: Eine Erhöhung der Vorlast durch intravenöse Gabe von Kochsalzlösung führte zu einer Reduktion des longitudinalen Slopes sowie zu einem Rechtsshift des Loops, während eine Erniedrigung der Vorlast durch Expansion eines Ballons in der Vena cava inferior zu einer Erhöhung des longitudinalen Slopes führte (Kleinnibbelink et al., 2021a). Das könnte potentiell mit einer vermehrten zirkumferenziellen Kontraktion bei Erhöhung enddiastolischer Volumina erklärt werden (Kleinnibbelink et al., 2021a). Die Erhebung der Parameter Area und Strain anhand von zweidimensionalen anstelle von dreidimensionalen echokardiographischen Aufnahmen sowie die Notwendigkeit, aufgrund von nicht-synchronisierten Aufzeichnungen Interpolierungen durchführen zu müssen, stellen Limitationen der Methodik von Kleinnibbelink et al. und einen relevanten Unterschied zu der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Methodik dar. Eine Studie von Lakatos et al., die die relative Beteiligung der einzelnen Deformationskomponenten des RV basierend auf 3D-STE Daten untersuchte, zeigte, dass die zirkumferenzielle Bewegungskomponente signifikant mehr zum RV-Schlagvolumen beiträgt als die longitudinale Komponente (Lakatos et al., 2020a). Um den Einfluss der einzelnen Komponente zu messen, wurden simultan Strain-Messungen für beide Vektoren durchgeführt.

Eine Studie von Lord et al. untersuchte Veränderungen in der kardialen Mechanik im Rahmen körperlicher Anstrengung, wozu von Athleten nach Teilnahme an einem Ultramarathon 2D-STE-basierte Area-Strain-Loops anhand der Oxborough-Methode erstellt wurden (Lord et al., 2016). Beobachtet wurde nach der länger andauernden Belastung ein Rechtsshift des Area-Strain-Loops mit vermindertem globalen longitudinalen Spitzenstrain, was für eine Zunahme des RV-Volumina ohne eine veränderte Beteiligung der longitudinalen Deformation an der Änderung der RV-Area spricht (Lord et al., 2016). Auch andere Studien zeigten eine Reduktion des RV-Spitzenstrains nach körperlicher Belastung (Oxborough et al., 2011).

Die Beschreibung des Parameters Intercept im Zusammenhang mit Volume-Strain-Loops ist neu und deshalb in der Literatur, insbesondere im Kontext verschiedener hämodynamischer Zustände, noch nicht beschrieben.

Insgesamt war der Fokus von Studien in den letzten Jahren vorrangig die longitudinale Kontraktionskomponente, weshalb ihre Langzeitveränderung nach herzchirurgischen Eingriffen mittlerweile recht gut verstanden ist und eine Reduktion der rechtsventrikulären longitudinalen Funktion als häufig berichtet wird (Keller et al., 2020, Ordiene et al., 2019, Donauer et al., 2020, Tokodi et al., 2020, Raina et al., 2013, Moya Mur et al., 2018). Hingegen sind die gesamtventrikulären Veränderungen direkt nach Intervention noch nicht sehr gut erforscht.

Einzelne Studien beschreiben eine reduzierte systolische RV-Funktion und veränderte Kontraktionsmuster nach kardiochirurgischen Eingriffen (Tokodi et al., 2020, Singh et al., 2020, Keyl et al., 2016, Raina et al., 2013, Axell et al., 2017). Gründe dafür werden von den Autoren in inflammatorischen Vorgängen, dem Anschluss an eine Herz-Lungen-Maschine, Etablierung eines externen Kreislaufs und Gabe einer kardioplegen Lösung, Einflüsse von Hypoxie und Reperfusion, chirurgischem Stress selbst oder dem myokardialen Stunning gesehen, wobei myokardiales Stunning eine postischämische mechanische Dysfunktion trotz Reperfusion beschreibt (Tokodi et al., 2020, Singh et al., 2020, Keyl et al., 2016, Raina et al., 2013, Axell et al., 2017, Merlo et al., 2024). Bisher unklar ist der Einfluss von Faktoren durch die Operation am offenen Herzen selbst, wie es im Rahmen eines AKE oder OPCAB der Fall ist. Eine mögliche Rolle spielt die Eröffnung des Herzbeutels. Mathru et al. konnten 1990 an einem kleinen Patientenkollektiv nach Perikardiotomie im Rahmen einer Bypassoperation erhöhte enddiastolische sowie endsystolische RV-Volumina detektieren (Mathru et al., 1990). Burger et al. zeigten Einflüsse der Perikardiotomie auf die RV-Funktion unter veränderten Vorlastbedingungen (Burger et al., 1995). Mathru et al. sehen eine mögliche Erklärung für die reduzierte RV-Funktion in der nach Eröffnung des Herzbeutels fehlenden einschränkenden Kraft durch das Perikard selbst und einer konsekutiven Ausdehnung des RV aufgrund dessen. Im uneröffneten Zustand werden über das Perikard Volumen- und Druckveränderungen zwischen beiden Ventrikel übertragen (Santamore et al., 1990). Eine intrinsisch reduzierte Kontraktions- sowie Relaxationsfähigkeit im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen mit (verlängerten) Ischämiezeiten und Reperfusionsschäden ist in diesem Kontext denkbar, muss jedoch noch wissenschaftlich untermauert werden.

Selten wurde eine systematische 3D-Analyse des rechten Ventrikels durchgeführt, was unter anderem den Einfluss der zirkumferenziellen Funktion unbeschrieben und möglicherweise unterschätzt lässt.

Studien, die VSLs vor und nach kardiochirurgischen Interventionen erheben und Aussagen zu peri- und postoperativen Veränderungen von Volume-Strain-Loops machen, sind aktuell in der Literatur nur vereinzelt und ausschließlich für den LV beschrieben. So untersuchten beispielsweise Hulshof et al. 2019 retrospektiv postinterventionelle Veränderungen von VSLs des linken Ventrikels nach Aortenklappenersatz, wobei es möglich war, anhand VSLs die Beziehung zwischen postoperativen Veränderungen der RV-Mechanik sowie in Langzeit-Remodeling-Vorgängen darzustellen (Hulshof et al., 2019b). Studien zur prognostischen Bedeutung einer RV Dysfunktion im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe wurden meist an kleinen Kollektiven durchgeführt, vergleichbare Daten zu VSLs im Kontext herzchirurgischer Eingriffe des RV sind bisher noch nicht beschrieben.

Die Systolic Area ist als systolisches Volumen-Strain-Integral ein von 3D-STE-basierten Volume-Strain-Loops abgeleiteter Parameter. In Anlehnung an die Flächenbestimmung von Rechtsherzkatheter-basierten Pressure-Volume-Loops könnten Systolic Areas eine nicht invasive Möglichkeit der Quantifizierung myokardialer Arbeit darstellen. Cauwenberghs et al. beschreiben 2019 für den LV die von Pressure-Strain-Loops umschlossene Fläche als neuen Parameter, der diejenige momentane Verformung des Ventrikels angibt, die notwendig ist, um ein Schlagvolumen gegen die Nachlast auszuwerfen und ein potenzielles Abbild der myokardialen Arbeit des zugehörigen Strain-Vektors darstellen könnte (Cauwenberghs et al., 2019). Sie hatten für 356 Patienten mithilfe eines Geräts zur kontinuierlichen Fingerdruckwellenbestimmung und Eichung der Druckkurve anhand eines einmal gemessenen brachialen Druckwerts zeitgleich nicht invasive Blutdruck- und LV-Strain-Werte erhoben, um daraus Pressure-Strain-Loops zu generieren. Erstmals beschrieben wurde die nicht invasive Annäherung an myokardiale Arbeit von Russell et al. 2012, um myokardiale Arbeit als Tool zur Einschätzung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs zu evaluieren (Russell et al., 2012). Russell et al. erhoben den Druck ebenfalls über brachiale Manschetendruckmessung und trugen diesen gegenüber LV-GLS-Werten auf. Sie

konnten bereits eine gute Übereinstimmung der Fläche der LV Pressure-Strain-Loops mit invasiven Messungen der myokardialen Arbeit über mikromanometrische Katheter, gemessen in Hunden, zeigen (Russell et al., 2012). Dies lieferte erste richtungweisende Ergebnisse in diesem Forschungsgebiet.

In der Literatur ist der Parameter Systolic Area für den RV in dieser Form noch nicht beschrieben. Es wurden bereits Parameter für myokardiale Arbeit aus RV Pressure-Strain-Loops beschrieben, allerdings noch nicht anhand von Volume-Strain-Loops. Butcher et al. stellten 2021 eine weitere, nicht invasive Herangehensweise zur Quantifizierung der myokardialen Arbeit vor, die in Teilen Überschneidungen mit der hier vorgestellten Bestimmung der SA hat. In ihrer Studie verglichen sie von nicht invasiv erstellten Pressure-Strain-Loops abgeleitete Parameter mit Werten aus Rechtsherzkatheter-Messungen bei 22 Patienten mit HFrEF, wobei zwischen echokardiographischem Assessment und invasiver Messung maximal 48 Stunden lagen. Des Weiteren verglichen sie die neuen, nicht invasiv gemessenen Parameter zwischen Herzgesunden und Patienten mit Herzversagen. Unter Anwendung von 2D-STE-Software, die ursprünglich für Analysen des linken Ventrikels entwickelt wurde, erhob die Arbeitsgruppe zunächst Strain-Werte. Über echokardiographische Annäherung an den pulmonalarteriellen Druck und Synchronisierung der Messungen anhand echokardiographischer Aufzeichnungen (Pulmonal- und Trikuspidalklappenereignisse) erstellte die Arbeitsgruppe Pressure-Strain-Loops des RV, anhand derer verschiedene Parameter für myokardiale Arbeit erhoben wurden (Butcher et al., 2021). Unter anderem berechneten sie die von dem Pressure-Strain-Loop umschlossenen Fläche, die sich im Patientenkollektiv, wie alle weiteren bestimmten Parameter für die myokardiale Arbeit, signifikant reduziert zeigte (Butcher et al., 2021). Interessanterweise korrelierte einer der von Pressure-Strain-Loops abgeleiteten Parametern, die sogenannte *RV global constructive work*, die als diejenige Arbeit interpretiert wurde, die zur Verkürzung der Kardiomyozyten in der Systole und zu deren Dehnung während der isovolumetrischen Relaxationsphase aufgebracht wird, signifikant mit den invasiv bestimmten Parametern, dem Schlagvolumen und dem Schlagvolumen-Index (Butcher et al., 2021). Gleichzeitig konnte keine Korrelation zwischen den gewöhnlichen echokardiographischen Parametern der

systolischen RV-Funktion (RV-FAC, RVGLS, RVFWLS, TAPSE) mit den Parametern der invasiven Rechtsherzkathetermessung (Schlagvolumen und Schlagvolumen-Index) festgestellt werden (Butcher et al., 2021). Zwischen der vom Pressure-Strain-Loop umschlossene Fläche, bezeichnet als *RV global work index*, und invasiv bestimmten Parametern wurde keine Korrelation festgestellt (Butcher et al., 2021). Butcher et al. konnten zeigen, dass es prinzipiell mittels nicht invasiver Pressure-Strain-Loops möglich ist, sich der Quantifizierung myokardialer Arbeit anzunähern. Obwohl Butcher et al. nicht auf 3D-Software zurückgegriffen haben, Druck- und Strain-Werte nicht simultan anhand eines Datensets erhoben wurden und sich dem pulmonalarteriellen Druck lediglich echokardiographisch angenähert wurde, konnten relevante neue Erkenntnisse, die das Potential von nicht invasiver Annäherung an myokardiale Arbeit andeuten, gewonnen werden. Ein Vorteil der verwendeten Methodik im Vergleich zu Volume-Strain-Loops ist, dass Nachlastbedingungen in Pressure-Strain-Loops mit einfließen. Die nicht invasive Bestimmung myokardialer Arbeit scheint vielversprechend, um Aussagen zur myokardialen Arbeit machen zu können, die über die Möglichkeiten der Standardparameter der Echokardiographie hinausreichen. Zukünftig muss die Systolic Area in der hier bestimmten Form in größeren Studien validiert und vor allem mit invasiv erhobenen Parametern für myokardiale Arbeit verglichen werden.

In vorliegender Arbeit zeigten sich die Systolic Areas des RVGLS nach AKE und OPCAB im Unterschied zu den longitudinalen Spitzenstrainwerten signifikant reduziert. Dementsprechend könnte ebenfalls Gegenstand zukünftiger Forschung sein, die Systolic Area auf ihre Sensitivität in der Detektion einer RV-Dysfunktion im Vergleich mit etablierten Parametern zu prüfen.

Die durchgeführte Kopplungsanalyse detektierte eine signifikante Entkopplung zwischen systolischen und diastolischen zirkumferenziellen Ideal-Strain-Werten vor Aortenklappenersatz bzw. -rekonstruktion, was für eine diastolische Dysfunktion des rechten Ventrikels spricht und nach AKE nicht mehr nachweisbar war. Wenige andere Arbeitsgruppen führten ebenfalls Kopplungsanalysen in verschiedenen Kontexten durch. So untersuchten Oxborough et al. den rechten und linken Ventrikel gesunder Athleten und zeichneten, wie unter 1.4.2 beschrieben,

durch Bestimmung von Area- und interpolierten Strain-Werten zu je 10 Zeitpunkten in der Systole bzw. Diastole, Area-Strain-Loops auf (Oxborough et al., 2016). Ein signifikanter Unterschied zwischen systolischen und diastolischen Strain-Werten zu den jeweiligen Füllungszuständen des Ventrikels wurde als systolisch-diastolische Entkopplung bezeichnet (Oxborough et al., 2016). Auch die Kopplungsanalyse in dieser Arbeit beruht auf der Methodik von Oxborough et al. Oxborough et al. stellten fest, dass es in einer Athletengruppe eine Entkopplung von systolischen und diastolischen longitudinalen RV-Strain-Werten gab, die für den LV in der Form nicht beobachtet werden konnte (Oxborough et al., 2016). Die Autoren erklären sich diesen Unterschied zwischen rechtem und linkem Ventrikel durch die unterschiedlichen physiologischen Füllungsvorgänge beider Ventrikel: während im LV durch eine schnelle Relaxierung in der Diastole ein niedriger Druck erzeugt wird, der für den Volumeneinfluss verantwortlich ist, hängt die Füllung des RV maßgeblich von der durch die Atmung und Schwerkraft erzeugten kinetischen Energie ab (Oxborough et al., 2016). Die systolisch-diastolische Entkopplung, die in einer Athletengruppe beobachtet wurde, konnte allerdings nicht gänzlich erklärt werden.

Den Einfluss von 45-minütigem Hochintensitätstraining in Hypoxie untersuchten Kleinnibbelink et al. anhand von 21 gesunden Individuen. Vor und nach dem Training erfolgte eine 2D-echokardiographische Beurteilung der LV- und RV-kardialen Funktion, um longitudinale Area-Strain-Loops nach der oben beschriebenen Methode von Oxborough et al. und Hulshof et al. zu erstellen (Oxborough et al., 2016, Hulshof et al., 2017a). Unter Trainings-induzierter Hypoxie, die mit einer Zunahme der Nachlast für den RV einhergeht, konnte weniger Entkopplung in der späten Diastole, also eine vermehrte systolisch-diastolische Kopplung, festgestellt werden (Kleinnibbelink et al., 2021b). Es lässt sich schlussfolgern, dass ASL-Charakteristika bzw. Kopplungsanalysen sensitiv für die Detektion von Veränderung von Vor- bzw. Nachlastbedingungen sind.

In vorliegender Arbeit wurde eine systolisch-diastolische Entkopplung bei interventionsbedürftigem Aortenklappenvitium der zirkumferenziellen Strain-Werte gezeigt, die nach AKE nicht mehr zu beobachten war. Ein Erklärungsansatz, warum es nach AKE zu einer besseren systolisch-diastolischen Kopplung kommt,

wäre die Reduktion präinterventionell pathologisch erhöhter Nachlastbedingungen, was einen erleichterten Auswurf des RV-Volumens zur Folge hat.

Für den LV sind bereits Beobachtungen zur frühzeitigen Detektion von Veränderungen der kardialen Mechanik anhand von Loop-Charakteristika gemacht worden, die retrospektiv mit langfristigen Remodeling-Vorgängen des LV assoziiert waren (Hulshof et al., 2019b). Studien diesbezüglich über den RV fehlen bis dato.

4.3 VSL-Parameter im Kontext von invasiven Pressure-Volume-Loops

Für die vorliegende Studie war es zunächst vorgesehen, die vom Pressure-Volume-Loop eingeschlossene Fläche in Anlehnung an die Flächenbestimmung von PVLs zu berechnen. Jedoch ließ sich das Konzept in dieser Form nicht anwenden, da die Werte der berechneten Flächen nicht mit der erwarteten zugehörigen RV-Funktion korrelierten: teilweise führte ein kleinerer Slope-Wert zu einem größeren Flächen-Wert. So wurde die Systolic Area als *area under the (systolic) curve* als neuer Parameter entworfen, der so in der Literatur noch nicht beschrieben ist. Hier führt ein steiler Slope sowie ein großer Spitzenstrain zu einem höheren Wert für die Systolic Area. Goldstandard zur Bestimmung der myokardialen Kontraktilität sind invasive Pressure-Volume-Loops. Die myokardiale Arbeit ist abhängig von der Stärke der Muskelfaserkontraktion sowie von Vor- und Nachlastbedingungen, und auch die Kontraktilität ist definiert als maximale Verkürzungsgeschwindigkeit von Muskelfasern für einen gegebenen Füllungszustand (Papadopoulos et al., 2021, Wright et al., 2017b). Daher sollten optimalerweise zur Quantifizierung der myokardialen Arbeit Parameter gewählt werden, die diese Bedingungen berücksichtigen. Da die Akquise von Pressure-Volume-Loops invasiv, aufwändig und nicht universell durchführbar ist (Russell et al., 2012), stellt sich die Frage nach nicht invasiven Alternativen. Volume-Strain-Loops, die ihrerseits auf der gleichzeitigen Erhebung zirkumferenzieller und longitudinaler Strain-Werte sowie Volumenmessungen beruhen, könnten möglicherweise ein nicht invasives Äquivalent zu PVLs darstellen, eine Rolle in der Detektion von Anpassungs- bzw. Maladaptationsvorgängen des Ventrikels spielen und das diagnostische Spektrum erweitern.

Ob die systolischen Slopes der VSLs und die Slopes der endsystolischen PVLs (Slope der Ees-Geraden) vergleichbar sind und demnach Einsatz in der Bestimmung der myokardialen Kontraktilität finden könnten, kann zum jetzigen Zeitpunkt nur vermutet werden. Während der Slope der invasiv gemessenen endsystolischen Elastance vom maximal generierbaren Druck im Ventrikel und dem endsystolischen Volumen abhängt, wird der Slope der VSLs vom Volumen und dem Spitzenstrain-Wert als Ausdruck der hypothetischen maximalen Deformierbarkeit bestimmt. In diesem Zusammenhang ist es jedoch erstaunlich, dass die VSL-Slopes keine systematischen Interventions-abhängigen Veränderungen im OPCAB- bzw. AKE-Kollektiv zeigten.

Ein direktes Korrelat für Intercepts der VSLs gibt es in PVLs nicht. Intercepts sind abhängig von RV-Volumen und dem Parameter Slope. Obwohl letztere in keinem der untersuchten Kollektive systematisch verändert waren, zeigten sich für die Intercepts des RV-GCS eine Reduktion im Trend nach AKE ($p=0.06$) und eine signifikante Reduktion nach OPCAB ($p<0,001^{***}$). Interessant wäre an dieser Stelle, zu überprüfen, inwieweit der Ees-Slope der PVLs mit den Werten der VSL-Intercepts korreliert.

Der myokardialen Arbeit, die sich aus generiertem Druck und Volumenänderung zusammensetzt, kann sich bei Pressure-Volume-Loops über die Loopfläche angenähert werden. Im Gegensatz dazu fließt der Parameter Druck als Maß für die Nachlast nicht direkt in VSLs und damit in die Systolic Area mit ein. Nichtsdestotrotz wäre es möglich, dass die Systolic Area die Arbeit des Ventrikels repräsentiert. Dies, und inwieweit eine Korrelation der Systolic Area von VSLs bzw. ASLs mit der Loopfläche von invasiven PVLs besteht, muss allerdings systematisch in weiteren Studien überprüft werden. Ein der arteriellen Elastance äquivalenter VSL-Parameter ist aufgrund der fehlenden Einbeziehung eines eindeutig Nachlast-abhängigen Parameters, wie dem endsystolischen Druck in PVLs, nicht vorhanden. Schlagvolumen und Ejektionsfraktion sind bei VLSs, wie bei PVLs auch, ablesbar bzw. berechenbar.

Die im Abschnitt „*Myokardiale Arbeit*“ beschriebene Studie von Butcher et al., die nicht invasiv erstellte Pressure-Strain-Loops (durch echokardiographische Annäherung an den pulmonalarteriellen Druck) mit Rechtsherzkatheter-basierten

Messungen verglichen, konnte keine Korrelation von konventionellen echokardiographischen Parameter (RV-FAC, RVGLS, RVFWLS, TAPSE) mit den invasiv bestimmten Parametern der PVLs feststellen (Butcher et al., 2021). Deshalb gilt es, das Potential der neuen VSL-Parameter zu evaluieren. Bisher gibt es nur einzelne Studien, die Parameter von ASLs bzw. VLSs mit den Parametern des Goldstandards PVLs vergleichen. Sie zeichnen sich meist durch eine unterschiedliche Bestimmung der einfließenden Parameter aus, zudem wurde vorrangig der LV untersucht.

Kleinnibbelink et al. quantifizierten Kontraktilität anhand invasiver Pressure-Area-Loops und korrelierten diese mit nicht invasiven ASL-Parametern unter Veränderung von Vorlastbedingungen, wie bereits im Abschnitt *„Darstellung von Veränderungen der RV-Mechanik mittels VSL-Parametern“* beschrieben ist (Kleinnibbelink et al., 2021a). Es zeigte sich, dass eine erhöhte Vorlast durch intravenöse Gabe von Kochsalzlösung sowohl einen Rechtsshift des invasiven Pressure-Area-Loops, als auch des Strain-Area-Loops induzierte. Ebenfalls war der endsystolische Slope unter Vorlasterhöhung signifikant geringer, wobei die endsystolischen Slopes von Pressure-Area-Loops und Strain-Area-Loops exzellent ($r = 0.98$) korrelierten (Kleinnibbelink et al., 2021a). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass nicht invasive Loops eine wertvolle Möglichkeit der Quantifizierung der myokardialen Kontraktilität darstellen könnten.

Es bleibt zu überprüfen, inwieweit die Systolic Area mit der Fläche der invasiven PVLs korreliert.

4.4 Klinische Implikationen

Herzinsuffizienz ist eine bedeutende Ursache für Hospitalisierungen und Mortalität. Insbesondere eine RV-Dysfunktion ist unabhängig assoziiert mit der Mortalität innerhalb von zwei Jahren nach herzchirurgischer Intervention, wie eine Studie von Bootsma et al. mit 1109 eingeschlossenen Patienten zeigen konnte (Bootsma et al., 2017). Dabei ist die Früherkennung einer systolischen und diastolischen Dysfunktion für eine korrekte klinische Entscheidungsfindung relevant. Es konnte gezeigt werden, dass eine RV-Dysfunktion einer der größten Einflussfaktoren auf sowohl die Symptomatik als auch auf das Überleben von Patienten

mit Herzinsuffizienz hat (Di Salvo et al., 1995, de Groot et al., 1998). Im Hinblick auf kardiochirurgische Eingriffe ist eine präoperativ bestehende RV-Dysfunktion ein prognostischer Faktor für das Überleben nach Aortenklappenersatz (Haddad et al., 2007, Kjaergaard et al., 2006, Tan et al., 2015). Ebenso erhöht eine vor kardiochirurgischem Eingriff bestehende RV-Dysfunktion neben der Mortalität das Risiko für die postoperative Notwendigkeit der Gabe von Inotropika, ein postoperatives Kreislaufversagen und ist assoziiert mit längeren intensivmedizinischen Liegedauern sowie höheren Rehospitalisierungsraten (Haddad et al., 2007, Bootsma et al., 2017, Magunia et al., 2018, Maslow et al., 2002, Lella et al., 2015, Belletini et al., 2022).

Außerhalb der pulmonalarteriellen Hypertonie konnte die Relevanz einer diastolischen Dysfunktion vereinzelt auch gezeigt werden. So war die Kombination aus systolischer und diastolischer RV-Dysfunktion, mehr als die isolierte Betrachtung der systolischen RV-Dysfunktion, ein Prädiktor für eine schlechte Prognose bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (Meluzin et al., 2005).

Größte Relevanz hat in diesem Kontext, eine RV-Dysfunktion frühzeitig detektieren zu können, um diese rechtzeitig zu behandeln. Ein schnelles, gut verfügbares perioperatives Assessment der RV-Funktion ist dafür Voraussetzung.

Viele echokardiographische Parameter liefern prognostische Informationen bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter LVEF, wobei mittlerweile auch Parameter, die die RV-Funktion adressieren, in den Fokus gerückt sind (Butcher et al., 2021, Hamada-Harimura et al., 2018). Allerdings ist bisher noch kein Parameter bestimmt worden, der die basale RV-Funktion insofern akkurat wiedergibt, als dass nicht nur morphologische Veränderungen der RV Funktion detektiert werden, sondern die effektive Funktion beschrieben wird.

In einer prospektiven Single-Center-Studie zeigten Elsherbiny et al., dass die intraoperative Durchführung einer TEE bei kardiochirurgischen Eingriffen in 10% die chirurgische Entscheidungsfindung beeinflusste (Elsherbiny et al., 2019). Mit dreidimensionalen Techniken ist es möglich, ein genaueres Abbild des RV mit seiner besonderen geometrischen Struktur zu generieren, wobei die 3D-TEE Darstellung des RV auch im intraoperativen Setting mittlerweile gut reproduzierbar ist (Fusini et al., 2011).

Dass die in dieser Arbeit vorgestellten VSLs anhand von 3D-STE-basierten Meshes erstellt wurden, wobei Strain und Volumen simultan erhoben wurden, ermöglicht, die vielfach vorliegenden Limitationen anderer Erhebungsmodalitäten zu umgehen.

Der Eingabeparameter Strain hat sich in der klinischen Forschung als bedeutsam etabliert. In einer Studie von Smith et al. war der RV-FWLS, mittels 3D-Speckle-Tracking erhoben, ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität einer Kohorte mit pulmonalarterieller Hypertonie, während die RVEF und TAPSE zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden nicht signifikant verschieden war (Smith et al., 2014). Keller et al. haben retrospektiv für circa 500 Patienten mit kardiochirurgischer Intervention 3D-RV-Strain-Werte auf Grundlage von auf TEE-basierten Meshes bestimmt und die Assoziation von kurzfristigem Outcome und Strain untersucht. Dabei korrelierte der RVGLS unabhängig mit dem primären Endpunkt (Tod während der Hospitalisierung oder Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxygenierung), während die 3D-RVEF, FAC, TAPSE, 3D-LVEF und der LVGLS nicht unabhängig mit dem primären Endpunkt assoziiert waren (Keller et al., 2021). Auch in einer Studie von Ternacle et al. zeigte sich der präoperative 2D-RV-FWLS mit dem postoperativen Outcome nach kardiochirurgischem Eingriff assoziiert (Ternacle et al., 2013). Donauer et al. stellten Veränderungen der longitudinalen und zirkumferenziellen Kontraktion im RV im Kontext von herzchirurgischen Eingriffen fest, während die RVEF keine signifikante Veränderung zeigte (Donauer et al., 2020).

Ebenso könnte die Interpretation von Parametern, die lediglich die longitudinale RV-Funktion abbilden (wie TAPSE, RV-FWLS), zu verzerrten Ergebnissen führen, wenn die RV-Funktion zwar morphologisch, aber nicht effektiv verändert ist (Tamborini et al., 2009, Keller et al., 2020). Hier kann eine dynamische Deformationsanalyse durch Volume-Strain-Loops und die davon abgeleiteten Parameter zur Darstellung von Veränderungen von Kontraktionsmustern sinnvoll sein. Auch zur Detektion von Pathologien in asymptomatischen Patienten sowie des Zeitpunktes eines Progresses mit irreversiblen Konsequenzen könnte die Generierung von Loops, die sowohl durch strukturelles Remodeling des Ventrikels beeinflusst werden als auch die mechanische Funktion darstellen, vor Symptombeginn

nützlich sein. Hulshof et al. sehen das Potential von VSLs/ASLs, anhand von Loop-Charakteristika künftig Risikoklassifizierungen in verschiedenen Patientenkollektiven vornehmen zu können (Hulshof et al., 2021). Auch der Einsatz in der präoperativen Risikostratifizierung vor kardiochirurgischen Eingriffen, insbesondere von bisher asymptomatischen Patienten mit einer bisher unerkannten RV-Dysfunktion, wäre denkbar, um das perioperative Risiko adäquat einschätzen zu können.

Insgesamt sind sowohl die gewählte Methodik zur Erstellung der VSLs und die Eingabeparameter für sich, als auch der aus bisherigen Studien ableitbare diagnostische und prognostische Erkenntnisgewinn durch VSLs vielversprechend. Angesichts des Mangels an Parametern, die die RV-Funktion getreu widerspiegeln, ist die Forschung an neuen Parametern notwendig.

Mesh-basiert VSLs zu erstellen und davon Parameter abzuleiten, ist eine noch sehr junge Technologie, für die breite Vergleiche mit konventionellen Messmethoden der RV-Funktion fehlen und deren klinische Bedeutung noch nicht erfasst ist. Norm- bzw. Grenzwerte für RV-Strains und konsekutiv auch die neuen VSL-Parameter sind, insbesondere unter Bedingungen der Allgemeinanästhesie, noch nicht etabliert.

Des Weiteren sollte das Spektrum der VSL-Analyse in Zukunft noch weit ausgedehnt werden im Hinblick auf klinische Fragestellungen und zu analysierende Parameter, insbesondere die Rolle der Diastole und die Subanalyse früh- und spätsystolischer Parameter kann interessanter Gegenstand künftiger Forschung sein. Sobald RV-Strains Einzug in die routinemäßige klinische Diagnostik gehalten haben, was aktuell noch nicht der Fall ist, kann der Weg für neue, auf RV-Strains basierende Parameter, im klinischen Kontext gebahnt werden.

4.5 Limitationen

Bei vorliegender Arbeit handelt es sich um eine Observations- und Single-Center-Studie mit einem relativ kleinen Patientenkollektiv, deren Fokus zunächst die explorative Untersuchung der methodischen Durchführbarkeit der Erstellung VSLs sowie der Ableitung von Parametern der VSLs war. Zwar war die echokardiographische Bildqualität kein Auswahlkriterium für Patienten, trotzdem könnte die

geringe Zahl an retrospektiv eingeschlossenen Patienten ein Risiko für Selektionsbias darstellen. Ein Großteil der Messungen wurden unter Allgemeinnarkose und mit Standardisierung hämodynamischer und respiratorischer Bedingungen durchgeführt. Dadurch ist die Anwendbarkeit an wachen, spontan atmenden Patienten nicht systematisch überprüft worden. Hier wäre es jedoch möglich, VSLs in gleicher Weise anhand eines 3D-TTE-Datensatzes zu generieren.

Ebenfalls birgt die beschriebene Methodik noch Schwierigkeiten, die es zu überwinden gilt. Einerseits ist die 3D-Bild-Akquise sowie die Offline-Analyse anspruchsvoll und zeitaufwendig, was die routinemäßige Bedside-Anwendung im derzeitigen Format noch nicht praktikabel macht. Aufwändige Offline-Analysen könnten allerdings mit einer neuen Software automatisiert werden. Andererseits sind für die 3D-echokardiographische Strainanalyse hohe Frame-Rates notwendig, damit der Spitzenstrain nicht unterschätzt wird (Negishi et al., 2012, Yodwut et al., 2012). Falls hohe Frame-Rates nicht erreicht werden können, ist es unklar, ob die 3D-Echokardiographie einer hochauflösenden 2D-Echokardiographie gleichwertig, wenn nicht sogar unterlegen, ist. Bis heute lassen sich im Gegensatz zu 2D-RV-Strains die 3D-RV-Strains nicht in Echtzeit, sondern nur durch offline-Analysen auswerten, ebenso wie die Erstellung von VSLs.

Insbesondere das Narkosekollektiv ist ein inhomogenes Kollektiv im Hinblick auf den Interventionsgrund, was unter anderem dazu beigetragen haben könnte, dass keine systematischen periprozeduralen Effekte in diesem Kollektiv beobachtet wurden. Die vermutlich größte Limitation der Methodik ist der fehlende Vergleich der VSL-Parameter mit Parametern von invasiv-bestimmten PVLs, um die Theorie eines nicht invasiven Korrelats zum Goldstandard zur Charakterisierung der RV-Funktion zu überprüfen. Auch der Vergleich mit anderen, konventionellen echokardiographischen Parametern wurde nicht durchgeführt. Ferner können zu diesem Zeitpunkt noch keinerlei Aussagen zur Prognosewertigkeit der VSL-Parameter gemacht werden.

4.6 Schlussfolgerung

In vorliegender Arbeit wurde die technische Durchführbarkeit der Generierung von VSLs anhand von 3D-STE-basierten Mesh-Modellen überprüft und peri-interventionelle Unterschiede in den VSLs anhand dreier kardioanästhesiologischer Kollektive untersucht. In allen Datensätzen war die Erstellung von VSLs möglich, ebenso konnten perioperative Unterschiede der VSL-Parameter detektiert werden. Diese reihten sich weitestgehend plausibel in die in der Literatur beschriebenen postoperativen Veränderungen ein bzw. können mit derzeitigem Verständnis über hämodynamische Gegebenheiten größtenteils nachvollzogen werden. Da in einer großen Studie von Keller et al. (Keller et al., 2021) die Überlegenheit des RVGLS u. a. gegenüber der LVEF und des LVGLS im Hinblick auf das kurzfristige Outcome gezeigt wurde, könnten Parameter, die rechtsventrikuläre Strains und simultan gemessene Volumenwerte integrieren, künftig Ausgangspunkt sensitiver, tiefgreifender Diagnostik der kardialen Funktion sein.

Ebenso können auf Basis von VSLs unterschiedliche Parameter erzeugt werden, die ihrerseits wiederum zur Beurteilung der volumenwirksamen Kontraktilität und der myokardialen Arbeit sowie vergleichend zwischen systolischer und diastolischer Kontraktilität bzw. Relaxationsfähigkeit genutzt werden könnten. Hierfür sind allerdings direkte Vergleiche zwischen VSL- und PVL-Parametern in geeigneten Patientenkollektiven und Szenarien obligat.

Bereits vorhandene Literatur zeigt, dass sich Adaptationsvorgängen des Ventrikels und pathophysiologische Bedingungen wie unterschiedliche zugrundeliegende Erkrankungen auf Loop-Charakteristika auswirken. Dahingehend müssen VSL-Parameter im Kontext verschiedener Settings, insbesondere im Vergleich zu PVLs, sowie ihr prognostisches Potential in weiteren Studien evaluiert werden. Wenn in Zukunft Analyseprozesse automatisiert werden, könnte in VSLs eine Möglichkeit der nicht invasiven und dennoch tiefgehenden Bedside-Beurteilung der ventrikulären Funktion bestehen. Vor allem die Integration Künstlicher Intelligenz in die Bild- und Loop-Analyse sowie Parameter-Berechnung birgt Potential.

5 Zusammenfassung

Nachdem über lange Zeit der rechte Ventrikel nur wenig erforscht wurde, ist er in den vergangenen Jahren vermehrt in den wissenschaftlichen Fokus geraten und hat seine Relevanz im klinischen Kontext bewiesen. Neben verschiedenen invasiven und nicht-invasiven Bildgebungsmodalitäten spielt vor allem die Echokardiographie eine wichtige Rolle im Assessment des RV, der sich in seiner Geometrie und Hämodynamik grundlegend vom LV unterscheidet. Dabei hat die Strainmessung, die auch unabhängig von etablierten Parametern wie der LVEF kardiovaskuläre Pathologien detektieren und prognostische Aussagen machen kann, in den letzten Jahren einen wichtigen Stellenwert eingenommen. Nicht-invasiv generierte Parameter, die die dynamische RV-Funktion adäquat widerspiegeln, um Adaptationsvorgänge nachvollziehen und eine RV-Dysfunktion frühzeitig detektieren zu können, fehlen bis dato. Goldstandard in der Beurteilung der dynamischen RV-Funktion sind bis heute Pressure-Volume-Loops, die aber aufgrund ihres invasiven und aufwendigen Charakters im klinischen Alltag nicht sehr praktikabel sind. Eine mögliche Alternative dazu könnten neuartige Volume-Strain-Loops (VLSs) sein, die bereits Einklang in die klinische Forschung gefunden haben. Für ihre Akquise erfolgt die Deformations- (Strain) und Volumenmessung mittels 3D-Echokardiographie. Auf Grundlage von auf 3D-STE-basierenden Meshes werden mittels einer für die Arbeitsgruppe entwickelte Software-Lösung simultan Strain- und Volumenwerte gemessen. Die so gewonnenen VSLs werden in dieser Arbeit explorativ anhand dreier Kollektive (Patienten vor und nach Narkoseeinleitung, Patienten vor und nach Aortenklappenersatz bzw. -rekonstruktion und Patienten vor und nach OPCAB) untersucht und evaluiert.

Für die Erstellung der VSLs werden nach Ausgabe der Rohdaten für Strain und Volumen durch einen speziell angefertigten Software-Algorithmus die extrahierten Werte in ein Excel-Spreadsheet übertragen und als Schleifen mit einem systolischen und diastolischen Anteil im Koordinatensystem aufgetragen. Durch Anlage einer Regressionsgeraden der Form $y = m \times x + z$ ($y = \text{Strain} [\%]$, $m = \text{Slope} [\%/mL]$, $z = \text{Intercept} [\%]$, für x werden Voluminawerte eingesetzt) werden die Parameter Slope und Intercept generiert. Der Slope stellt eine Verknüpfung zwischen Deformierbarkeit und Volumenänderung her. Intercepts repräsentieren

den Spitzenstrain bei hypothetischer vollständiger Entleerung des Ventrikels und sind somit auch ein Maß für die Deformierbarkeit des Ventrikels unter den momentanen hämodynamischen Verhältnissen. Die Berechnung der *area under the curve* des systolischen VSL-Anteils führt zum Parameter Systolic Area, dem systolischen Volumen-Strain-Integral, welches möglicherweise zur Bestimmung myokardialer Arbeit dienen kann. Zur Evaluierung einer systolisch-diastolischen Kopplung werden die systolischen und diastolischen Komponenten der VSLs getrennt einer polynomialen Regression von zwei Ordnungen $y = k_1 \times x^2 + k_2 \times x + k_3$ unterzogen und die Differenzen der systolischen und diastolischen Gegenstücke berechnet.

Vorliegende Arbeit zeigte, dass die Generierung von Volume-Strain-Loops auf Basis von 3D-STE-basierten Mesh-Modellen durchführbar und reproduzierbar ist. Ebenso konnten folgende Beobachtungen gemacht werden:

Sowohl die RVEF als auch der RVGCS waren nach OPCAB und AKE reduziert. In keinem Kollektiv waren systematische interventionsabhängige Slope-Veränderungen zu verzeichnen, wohingegen die Intercepts des RVGCS signifikant nach OPCAB und im Trend nach AKE verringert waren. Eindrücklich zeigten sich die Systolic Areas beider globaler Strains nach OPCAB und AKE reduziert. Während vor AKE eine systematische Entkopplung des RVGCS vorlag, konnte diese in der systolisch-diastolischen Kopplungsanalyse idealer standardisierter Strain-Werte nach AKE nicht mehr beobachtet werden.

Wie bereits in der Literatur beschrieben, lassen sich mit VSLs Veränderungen in der rechtsventrikulären Mechanik detektieren, wobei beispielsweise Vor- und Nachlaständerungen charakteristische Auswirkungen auf VSLs haben. Auch die prognostische Aussagekraft von VSLs wird bereits diskutiert. Inwieweit VSL-Charakteristika mit von Pressure-Volume-Loops abgeleiteten Parametern übereinstimmen und VSLs somit das Potential einer nicht-invasiven Alternative zur Quantifizierung myokardialer Arbeit hätten, ist Gegenstand aktueller Forschung. Ebenso sind die exakten zugrundeliegenden physiologischen Mechanismen und die Bedeutung für die Charakterisierung der RV-Funktion der Parameter Slope, Intercept, Systolic Area, aber auch der Kopplungsanalyse noch nicht gänzlich verstanden.

Obwohl mit VSLs bzw. ASLs bereits vielversprechende Ergebnisse verzeichnet wurden, steht die Forschung an den nicht-invasiv generierten Loops noch am Anfang. Weitere Studien in verschiedenen klinischen Kontexten und insbesondere der Vergleich mit PVLs sind notwendig, um VSLs als nicht-invasive Methode zur tiefgreifenden Beurteilung der RV-Funktion zu evaluieren.

6 Literatur

- ADDETIA, K., MURARU, D., BADANO, L. P. & LANG, R. M. 2019. New Directions in Right Ventricular Assessment Using 3-Dimensional Echocardiography. *JAMA Cardiol*, 4, 936-944.
- ADDETIA, K. & PATEL, A. R. 2014. Beyond right ventricular size and function: the importance of evaluating the right ventricle's capacity for recovery. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 12, 1269-73.
- AMSALLEM, M., MERCIER, O., KOBAYASHI, Y., MONEGHETTI, K. & HADDAD, F. 2018. Forgotten No More: A Focused Update on the Right Ventricle in Cardiovascular Disease. *JACC Heart Fail*, 6, 891-903.
- ATSUMI, A., ISHIZU, T., KAMEDA, Y., YAMAMOTO, M., HARIMURA, Y., MACHINO-OHTSUKA, T., KAWAMURA, R., ENOMOTO, M., SEO, Y. & AONUMA, K. 2013. Application of 3-dimensional speckle tracking imaging to the assessment of right ventricular regional deformation. *Circ J*, 77, 1760-8.
- AXELL, R. G., GIBLETT, J. P., WHITE, P. A., KLEIN, A., HAMPTON-TIL, J., O'SULLIVAN, M., BRAGANZA, D., DAVIES, W. R., WEST, N. E. J., DENSEM, C. G. & HOOLE, S. P. 2017. Stunning and Right Ventricular Dysfunction Is Induced by Coronary Balloon Occlusion and Rapid Pacing in Humans: Insights From Right Ventricular Conductance Catheter Studies. *J Am Heart Assoc*, 6.
- BADANO, L. P., DALL'ARMELLINA, E., MONAGHAN, M. J., PEPI, M., BALDASSI, M., CINELLO, M. & FIORETTI, P. M. 2007. Real-time three-dimensional echocardiography: technological gadget or clinical tool? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 8, 144-62.
- BANSAL, M. & KASLIWAL, R. R. 2013. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian Heart J*, 65, 117-23.
- BASAGAN-MOGOL, E., GOREN, S., KORFALI, G., TURKER, G. & KAYA, F. N. 2010. Induction of anesthesia in coronary artery bypass graft surgery: the hemodynamic and analgesic effects of ketamine. *Clinics (Sao Paulo)*, 65, 133-8.
- BELLETTINI, M., FREA, S., PIDELLO, S., BOFFINI, M., BORETTO, P., GALLONE, G., BONGIOVANNI, F., MASETTI, M., SABATINO, M., RAINERI, C., PACINI, D., MARTIN SUAREZ, S., LOFORTE, A., RINALDI, M., POTENA, L. & DE FERRARI, G. M. 2022. Pretransplant Right Ventricular Dysfunction Is Associated With Increased Mortality After Heart Transplantation: A Hard Inheritance to Overcome. *J Card Fail*, 28, 259-269.
- BEYLS, C., BOHBOT, Y., CABOCHE, M., HUETTE, P., HAYE, G., DUPONT, H., MAHJOUR, Y. & OSAMA, A. A. 2021. Preload Dependency of 2D Right Ventricle Speckle Tracking Echocardiography Parameters in Healthy Volunteers: A Prospective Pilot Study. *J Clin Med*, 11.
- BOOTSMA, I. T., DE LANGE, F., KOOPMANS, M., HAENEN, J., BOONSTRA, P. W., SYMERSKY, T. & BOERMA, E. C. 2017. Right Ventricular Function After Cardiac Surgery Is a Strong Independent Predictor for Long-Term Mortality. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 31, 1656-1662.
- BOZKURT, B., COATS, A. J., TSUTSUI, H., ABDELHAMID, M., ADAMOPOULOS, S., ALBERT, N., ANKER, S. D., ATHERTON, J., BOHM, M., BUTLER, J., DRAZNER, M. H., FELKER, G. M., FILIPPATOS, G., FONAROW, G. C., FIUZAT, M., GOMEZ-MESA, J. E.,

- HEIDENREICH, P., IMAMURA, T., JANUZZI, J., JANKOWSKA, E. A., KHAZANIE, P., KINUGAWA, K., LAM, C. S. P., MATSUE, Y., METRA, M., OHTANI, T., FRANCESCO PIEPOLI, M., PONIKOWSKI, P., ROSANO, G. M. C., SAKATA, Y., SEFEROVI, C. P., STARLING, R. C., TEERLINK, J. R., VARDENY, O., YAMAMOTO, K., YANCY, C., ZHANG, J. & ZIEROTH, S. 2021. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*.
- BRENER, M. I., MASOUMI, A., NG, V. G., TELLO, K., BASTOS, M. B., CORNWELL, W. K., 3RD, HSU, S., TEDFORD, R. J., LURZ, P., ROMMEL, K. P., KRESOJA, K. P., NAGUEH, S. F., KANWAR, M. K., KAPUR, N. K., HIREMATH, G., SARRAF, M., VAN DEN ENDEN, A. J. M., VAN MIEGHEM, N. M., HEERDT, P. M., HAHN, R. T., KODALI, S. K., SAYER, G. T., URIEL, N. & BURKHOF, D. 2022. Invasive Right Ventricular Pressure-Volume Analysis: Basic Principles, Clinical Applications, and Practical Recommendations. *Circ Heart Fail*, 15, e009101.
- BROWN, S. B., RAINA, A., KATZ, D., SZERLIP, M., WIEGERS, S. E. & FORFIA, P. R. 2011. Longitudinal shortening accounts for the majority of right ventricular contraction and improves after pulmonary vasodilator therapy in normal subjects and patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 140, 27-33.
- BUCKBERG, G. D., CASTELLA, M., GHARIB, M. & SALEH, S. 2006. Structure/function interface with sequential shortening of basal and apical components of the myocardial band. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29 Suppl 1, S75-97.
- BURGER, W., STRAUBE, M., BEHNE, M., SARAI, K., BEYERSDORF, F., ECKEL, L., DERESER, A., SATTER, P. & KALTENBACH, M. 1995. Role of pericardial constraint for right ventricular function in humans. *Chest*, 107, 46-9.
- BURKHOF, D. 2013. Pressure-volume loops in clinical research: a contemporary view. *J Am Coll Cardiol*, 62, 1173-6.
- BUTCHER, S. C., FORTUNI, F., MONTERO-CABEZAS, J. M., ABOU, R., EL MAHDIUI, M., VAN DER BIJL, P., VAN DER VELDE, E. T., AJMONE MARSAN, N., BAX, J. J. & DELGADO, V. 2021. Right ventricular myocardial work: proof-of-concept for non-invasive assessment of right ventricular function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 22, 142-152.
- BYRAM, B., HOLLEY, G., GIANNANTONIO, D. & TRAHEY, G. 2010. 3-D phantom and in vivo cardiac speckle tracking using a matrix array and raw echo data. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 57, 839-54.
- CAMELI, M., LISI, M., RIGHINI, F. M., FOCARDI, M., LUNGHETTI, S., BERNAZZALI, S., MARCHETTI, L., BIAGIOLI, B., GALDERISI, M., MACCHERINI, M., SANI, G. & MONDILLO, S. 2013. Speckle tracking echocardiography as a new technique to evaluate right ventricular function in patients with left ventricular assist device therapy. *J Heart Lung Transplant*, 32, 424-30.
- CARLUCCIO, E., BIAGIOLI, P., ALUNNI, G., MURRONE, A., ZUCHI, C., COIRO, S., RICCINI, C., MENGONI, A., D'ANTONIO, A. & AMBROSIO, G. 2018. Prognostic Value of Right Ventricular Dysfunction in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction:

- Superiority of Longitudinal Strain Over Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion. *Circ Cardiovasc Imaging*, 11, e006894.
- CAUWENBERGHS, N., TABASSIAN, M., THIJIS, L., YANG, W. Y., WEI, F. F., CLAUS, P., D'HOOGE, J., STAESSEN, J. A. & KUZNETSOVA, T. 2019. Area of the pressure-strain loop during ejection as non-invasive index of left ventricular performance: a population study. *Cardiovasc Ultrasound*, 17, 15.
- CAVALCANTE, J. L., SIMON, M. A. & CHAN, S. Y. 2017. Comprehensive Right-Sided Assessment for Transcatheter Aortic Valve Replacement Risk Stratification: Time for a Change. *J Am Soc Echocardiogr*, 30, 47-51.
- CHEN, Y., SHLOFMITZ, E., KHALID, N., BERNARDO, N. L., BEN-DOR, I., WEINTRAUB, W. S. & WAKSMAN, R. 2020. Right Heart Catheterization-Related Complications: A Review of the Literature and Best Practices. *Cardiol Rev*, 28, 36-41.
- COUTURE, P., DENAULT, A., LIMOGES, P., SHERIDAN, P., BABIN, D. & CARTIER, R. 2002. Mechanisms of hemodynamic changes during off-pump coronary artery bypass surgery. *Can J Anaesth*, 49, 835-49.
- CREAMER, K. M., MCCLOUD, L. L., FISHER, L. E. & EHRHART, I. C. 1998. Ventilation above closing volume reduces pulmonary vascular resistance hysteresis. *Am J Respir Crit Care Med*, 158, 1114-9.
- D'ALONZO, G. E., BARST, R. J., AYRES, S. M., BERGOFSKY, E. H., BRUNDAGE, B. H., DETRE, K. M., FISHMAN, A. P., GOLDRING, R. M., GROVES, B. M., KERNIS, J. T. & ET AL. 1991. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*, 115, 343-9.
- DADD, M. J. 1977. History of the applications of ultrasound to cardiac diagnosis and a brief review of the relevant physics. *Med J Aust*, 1, 2.
- DANDEL, M. & HETZER, R. 2009. Echocardiographic strain and strain rate imaging--clinical applications. *Int J Cardiol*, 132, 11-24.
- DANDEL, M. & HETZER, R. 2016. Echocardiographic assessment of the right ventricle: Impact of the distinctly load dependency of its size, geometry and performance. *Int J Cardiol*, 221, 1132-42.
- DE GROOTE, P., MILLAIRE, A., FOUCHER-HOSSEIN, C., NUGUE, O., MARCHANDISE, X., DUCLOUX, G. & LABLANCHE, J. M. 1998. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 32, 948-54.
- DELL'ITALIA, L. J. 1991. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol*, 16, 653-720.
- DHANDE, K., KSHIRSAGAR, J., DHANDE, A., PATIL, N. & V, P., JR. 2020. Hemodynamic Stability, Patient Acceptance and Cost of Intravenous Propofol and Inhalational Sevoflurane for Induction of Anaesthesia: A Prospective, Randomized Comparative Study. *Cureus*, 12, e7687.
- DI SALVO, T. G., MATHIER, M., SEMIGRAN, M. J. & DEC, G. W. 1995. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 25, 1143-53.
- DO, Q. B., GOYER, C., CHAVANON, O., COUTURE, P., DENAULT, A. & CARTIER, R. 2002. Hemodynamic changes during off-pump CABG surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 21, 385-90.

- DONAUER, M., SCHNEIDER, J., JANDER, N., BEYERSDORF, F. & KEYL, C. 2020. Perioperative Changes of Right Ventricular Function in Cardiac Surgical Patients Assessed by Myocardial Deformation Analysis and 3-Dimensional Echocardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 34, 708-718.
- DUTTA, T. & ARONOW, W. S. 2017. Echocardiographic evaluation of the right ventricle: Clinical implications. *Clin Cardiol*, 40, 542-548.
- ELSHARBINY, M., ABDELWAHAB, Y., NAGY, K., MANNAA, A. & HASSABELNABY, Y. 2019. Role of Intraoperative Transesophageal Echocardiography in Cardiac Surgery: an Observational Study. *Open Access Maced J Med Sci*, 7, 2480-2483.
- FENELEY, M. P., ELBEERY, J. R., GAYNOR, J. W., GALL, S. A., JR., DAVIS, J. W. & RANKIN, J. S. 1990. Ellipsoidal shell subtraction model of right ventricular volume. Comparison with regional free wall dimensions as indexes of right ventricular function. *Circ Res*, 67, 1427-36.
- FOEX, P. & LEONE, B. J. 1994. Pressure-volume loops: a dynamic approach to the assessment of ventricular function. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 8, 84-96.
- FORREST, P. 2009. Anaesthesia and right ventricular failure. *Anaesth Intensive Care*, 37, 370-85.
- FRIEMEL, B. H., BOHS, L. N., NIGHTINGALE, K. R. & TRAHEY, G. E. 1998. Speckle decorrelation due to two-dimensional flow gradients. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 45, 317-27.
- FUSINI, L., TAMBORINI, G., GRIPARI, P., MAFFESSANTI, F., MAZZANTI, V., MURATORI, M., SALVI, L., SISILLO, E., CAIANI, E. G., ALAMANNI, F., FIORENTINI, C. & PEPI, M. 2011. Feasibility of intraoperative three-dimensional transesophageal echocardiography in the evaluation of right ventricular volumes and function in patients undergoing cardiac surgery. *J Am Soc Echocardiogr*, 24, 868-77.
- GALLI, E., GUIRETTE, Y., FENEON, D., DAUDIN, M., FOURNET, M., LEGUERRIER, A., FLECHER, E., MABO, P. & DONAL, E. 2015. Prevalence and prognostic value of right ventricular dysfunction in severe aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16, 531-8.
- GAVAZZONI, M., BADANO, L. P., VIZZARDI, E., RADDINO, R., GENOVESE, D., TARAMASSO, M., SCIATTI, E., PALERMO, C., METRA, M. & MURARU, D. 2020. Prognostic value of right ventricular free wall longitudinal strain in a large cohort of outpatients with left-side heart disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 21, 1013-1021.
- GEVA, T., POWELL, A. J., CRAWFORD, E. C., CHUNG, T. & COLAN, S. D. 1998. Evaluation of regional differences in right ventricular systolic function by acoustic quantification echocardiography and cine magnetic resonance imaging. *Circulation*, 98, 339-45.
- GOEL, N., KUMAR, M. G., BARWAD, P. & PURI, G. D. 2018. Noncardiac surgery in two severe aortic stenosis patients: General or epidural anesthesia? *Saudi J Anaesth*, 12, 367-369.
- GOPAL, A. S., CHUKWU, E. O., IWUCHUKWU, C. J., KATZ, A. S., TOOLE, R. S., SCHAPIRO, W. & REICHEK, N. 2007. Normal values of right ventricular size and function by real-time 3-dimensional echocardiography: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 20, 445-55.

- GORTER, T. M., VAN VELDHUISEN, D. J., BAUERSACHS, J., BORLAUG, B. A., CELUTKIENE, J., COATS, A. J. S., CRESPO-LEIRO, M. G., GUAZZI, M., HARJOLA, V. P., HEYMANS, S., HILL, L., LAINSCAK, M., LAM, C. S. P., LUND, L. H., LYON, A. R., MEBAZAA, A., MUELLER, C., PAULUS, W. J., PIESKE, B., PIEPOLI, M. F., RUSCHITZKA, F., RUTTEN, F. H., SEFEROVIC, P. M., SOLOMON, S. D., SHAH, S. J., TRIPOSKIADIS, F., WACHTER, R., TSCHOPE, C. & DE BOER, R. A. 2018. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 20, 16-37.
- GREINER, S., ANDRE, F., HEIMISCH, M., AURICH, M., STEEN, H., KATUS, H. A. & MERELES, D. 2019. A closer look at right ventricular 3D volume quantification by transthoracic echocardiography and cardiac MRI. *Clin Radiol*, 74, 490 e7-490 e14.
- GRIGNOLA, J. C. & DOMINGO, E. 2017. Acute Right Ventricular Dysfunction in Intensive Care Unit. *Biomed Res Int*, 2017, 8217105.
- GRIGNOLA, J. C., PONTET, J., VALLARINO, M. & GINES, F. 1999. [The characteristics proper of the cardiac cycle phases of the right ventricle]. *Rev Esp Cardiol*, 52, 37-42.
- GUFLER, H., WAGNER, S., NIEFELDT, S., KLOPSCH, C., BRILL, R., WOHLGEMUTH, W. A. & YEREBAKAN, C. 2020. Levels of agreement between cardiac magnetic resonance and conductance catheter measurements of right ventricular volumes after pulmonary artery banding. *Acta Radiol*, 61, 894-902.
- HADDAD, F., DENAULT, A. Y., COUTURE, P., CARTIER, R., PELLERIN, M., LEVESQUE, S., LAMBERT, J. & TARDIF, J. C. 2007. Right ventricular myocardial performance index predicts perioperative mortality or circulatory failure in high-risk valvular surgery. *J Am Soc Echocardiogr*, 20, 1065-72.
- HADDAD, F., HUNT, S. A., ROSENTHAL, D. N. & MURPHY, D. J. 2008. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*, 117, 1436-48.
- HAMADA-HARIMURA, Y., SEO, Y., ISHIZU, T., NISHI, I., MACHINO-OHTSUKA, T., YAMAMOTO, M., SUGANO, A., SATO, K., SAI, S., OBARA, K., YOSHIDA, I., AONUMA, K. & INVESTIGATORS, I.-H. 2018. Incremental Prognostic Value of Right Ventricular Strain in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Circ Cardiovasc Imaging*, 11, e007249.
- HARJOLA, V. P., MEBAZAA, A., CELUTKIENE, J., BETTEX, D., BUENO, H., CHIONCEL, O., CRESPO-LEIRO, M. G., FALK, V., FILIPPATOS, G., GIBBS, S., LEITE-MOREIRA, A., LASSUS, J., MASIP, J., MUELLER, C., MULLENS, W., NAEIJE, R., NORDEGRAAF, A. V., PARISSIS, J., RILEY, J. P., RISTIC, A., ROSANO, G., RUDIGER, A., RUSCHITZKA, F., SEFEROVIC, P., SZTRYMF, B., VIEILLARD-BARON, A., YILMAZ, M. B. & KONSTANTINIDES, S. 2016. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 18, 226-41.
- HOEPER, M. M., LEE, S. H., VOSWINCKEL, R., PALAZZINI, M., JAIS, X., MARINELLI, A., BARST, R. J., GHOFRANI, H. A., JING, Z. C., OPITZ, C., SEYFARTH, H. J., HALANK, M., MCLAUGHLIN, V., OUDIZ, R. J., EWERT, R., WILKENS, H., KLUGE, S., BREMER,

- H. C., BAROKE, E. & RUBIN, L. J. 2006. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*, 48, 2546-52.
- HOPPE, U. C., BOHM, M., DIETZ, R., HANRATH, P., KROEMER, H. K., OSTERSPEY, A., SCHMALTZ, A. A., ERDMANN, E. & VORSTAND DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FUR KARDIOLOGIE--HERZ- UND KREISLAUFFORSCHUNG E, V. 2005. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Z Kardiol*, 94, 488-509.
- HRISTOV, N., LIAKOPOULOS, O. J., BUCKBERG, G. D. & TRUMMER, G. 2006. Septal structure and function relationships parallel the left ventricular free wall ascending and descending segments of the helical heart. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29 Suppl 1, S115-25.
- HULSHOF, H. G., EIJSVOGELS, T. M. H., KLEINNIBBELINK, G., VAN DIJK, A. P., GEORGE, K. P., OXBOROUGH, D. L. & THIJSEN, D. H. J. 2019a. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 20, 475-484.
- HULSHOF, H. G., VAN DIJK, A. P., GEORGE, K. P., HOPMAN, M. T. E., THIJSEN, D. H. J. & OXBOROUGH, D. L. 2017a. Exploratory assessment of left ventricular strain-volume loops in severe aortic valve diseases. *J Physiol*, 595, 3961-3971.
- HULSHOF, H. G., VAN DIJK, A. P., GEORGE, K. P., MERKUS, D., STAM, K., VAN DUIN, R. W., VAN TERTHOLEN, K., HOPMAN, M. T. E., HADDAD, F., THIJSEN, D. H. J. & OXBOROUGH, D. L. 2017b. Echocardiographic-Derived Strain-Area Loop of the Right Ventricle is Related to Pulmonary Vascular Resistance in Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging*, 10, 1286-1288.
- HULSHOF, H. G., VAN DIJK, A. P., HOPMAN, M. T. E., HEESAKKERS, H., GEORGE, K. P., OXBOROUGH, D. L. & THIJSEN, D. H. J. 2021. 5-Year prognostic value of the right ventricular strain-area loop in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 22, 188-195.
- HULSHOF, H. G., VAN OORSCHOT, F., VAN DIJK, A. P., HOPMAN, M. T. E., GEORGE, K. P., OXBOROUGH, D. L. & THIJSEN, D. H. J. 2019b. Changes in dynamic left ventricular function, assessed by the strain-volume loop, relate to reverse remodeling after aortic valve replacement. *J Appl Physiol (1985)*, 127, 415-422.
- IGLESIAS-GARRIZ, I., OLALLA-GOMEZ, C., GARROTE, C., LOPEZ-BENITO, M., MARTIN, J., ALONSO, D. & RODRIGUEZ, M. A. 2012. Contribution of right ventricular dysfunction to heart failure mortality: a meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med*, 13, e62-9.
- JACOBS, L. D., SALGO, I. S., GOONEWARDENA, S., WEINERT, L., COON, P., BARDO, D., GERARD, O., ALLAIN, P., ZAMORANO, J. L., DE ISLA, L. P., MOR-AVI, V. & LANG, R. M. 2006. Rapid online quantification of left ventricular volume from real-time three-dimensional echocardiographic data. *Eur Heart J*, 27, 460-8.
- KAPOOR, P. M., CHOWDHURY, U., MANDAL, B., KIRAN, U. & KARNATAK, R. 2009. Trans-esophageal echocardiography in off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Card Anaesth*, 12, 167.
- KARSENTY, C., HADEED, K. & ACAR, P. 2017. [Congenital heart disease: Recent technical advances in three-dimensional echocardiography]. *Presse Med*, 46, 482-489.

- KAWAR, P., CARSON, I. W., CLARKE, R. S., DUNDEE, J. W. & LYONS, S. M. 1985. Haemodynamic changes during induction of anaesthesia with midazolam and diazepam (Valium) in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anaesthesia*, 40, 767-71.
- KAWEL-BOEHM, N., MACEIRA, A., VALSANGIACOMO-BUECHEL, E. R., VOGEL-CLAUSSEN, J., TURKBEY, E. B., WILLIAMS, R., PLEIN, S., TEE, M., ENG, J. & BLUEMKE, D. A. 2015. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson*, 17, 29.
- KELLER, M., HELLER, T., DUERR, M. M., SCHLENSAK, C., NOWAK-MACHEN, M., FENG, Y. S., ROSENBERGER, P. & MAGUNIA, H. 2021. Association of Three-Dimensional Mesh-Derived Right Ventricular Strain with Short-Term Outcomes in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Am Soc Echocardiogr*.
- KELLER, M., HELLER, T., LANG, T., PATZELT, J., SCHREIECK, J., SCHLENSAK, C., ROSENBERGER, P. & MAGUNIA, H. 2020. Acute changes of global and longitudinal right ventricular function: an exploratory analysis in patients undergoing open-chest mitral valve surgery, percutaneous mitral valve repair and off-pump coronary artery bypass grafting. *Cardiovasc Ultrasound*, 18, 32.
- KELLER, M., LANG, T., SCHILLING, A., NOWAK-MACHEN, M., ROSENBERGER, P. & MAGUNIA, H. 2019. Novel mesh-derived right ventricular free wall longitudinal strain analysis by intraoperative three-dimensional transoesophageal speckle-tracking echocardiography: a comparison with conventional parameters. *Int J Cardiovasc Imaging*, 35, 2177-2188.
- KELLER, M., PUHLMANN, A. S., HELLER, T., ROSENBERGER, P. & MAGUNIA, H. 2022. Right ventricular volume-strain loops using 3D echocardiography-derived mesh models: proof-of-concept application on patients undergoing different types of open-heart surgery. *Quant Imaging Med Surg*, 12, 3679-3691.
- KEYL, C., SCHNEIDER, J., BEYERSDORF, F., RUILE, P., SIEPE, M., PIOCH, K., SCHNEIDER, R. & JANDER, N. 2016. Right ventricular function after aortic valve replacement: a pilot study comparing surgical and transcatheter procedures using 3D echocardiography. *Eur J Cardiothorac Surg*, 49, 966-71.
- KHADDI, S. 2018. Prevalence and determinants of right ventricular dysfunction in severe aortic stenosis. *Arch Cardiovasc Dis*, Volume 10 January 2018, 67.
- KJAERGAARD, J., SNYDER, E. M., HASSAGER, C., OH, J. K. & JOHNSON, B. D. 2006. Impact of preload and afterload on global and regional right ventricular function and pressure: a quantitative echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr*, 19, 515-21.
- KLEINNIBBELINK, G., HULSHOF, H. G., VAN DIJK, A. P. J., TEN CATE, T., GEORGE, K. P., OXBOROUGH, D. L. & THIJSSSEN, D. H. J. 2021a. Effects of Preload Manipulation on Right Ventricular Contractility: Invasive Pressure-Area Loop versus Non-invasive Strain-Area Loop. *J Am Soc Echocardiogr*, 34, 447-449.
- KLEINNIBBELINK, G., VAN DIJK, A. P. J., FORNASIERO, A., SPERETTA, G. F., JOHNSON, C., HOPMAN, M. T. E., SCULTHORPE, N., GEORGE, K. P., SOMAUROO, J. D., THIJSSSEN, D. H. J. & OXBOROUGH, D. L. 2021b. Exercise-Induced Cardiac Fatigue after a 45-Minute Bout of High-Intensity Running Exercise Is Not Altered under Hypoxia. *J Am Soc Echocardiogr*, 34, 511-521.

- KLEINNIBBELINK, G., VAN DIJK, A. P. J., FORNASIERO, A., SPERETTA, G. F., JOHNSON, C., SCULTHORPE, N., GEORGE, K. P., SOMAUROO, J. D., THIJSSSEN, D. H. J. & OXBOROUGH, D. L. 2021c. Acute exercise-induced changes in cardiac function relates to right ventricular remodeling following 12-wk hypoxic exercise training. *J Appl Physiol (1985)*, 131, 511-519.
- KONSTAM, M. A., KIERNAN, M. S., BERNSTEIN, D., BOZKURT, B., JACOB, M., KAPUR, N. K., KOCIOL, R. D., LEWIS, E. F., MEHRA, M. R., PAGANI, F. D., RAVAL, A. N., WARD, C., AMERICAN HEART ASSOCIATION COUNCIL ON CLINICAL, C., COUNCIL ON CARDIOVASCULAR DISEASE IN THE, Y., COUNCIL ON CARDIOVASCULAR, S. & ANESTHESIA 2018. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 137, e578-e622.
- KOVACS, A., LAKATOS, B., TOKODI, M. & MERKELY, B. 2019. Right ventricular mechanical pattern in health and disease: beyond longitudinal shortening. *Heart Fail Rev*, 24, 511-520.
- KUEHNE, T., SAEED, M., GLEASON, K., TURNER, D., TEITEL, D., HIGGINS, C. B. & MOORE, P. 2003. Effects of pulmonary insufficiency on biventricular function in the developing heart of growing swine. *Circulation*, 108, 2007-13.
- KWON, A., AHN, H. S., KIM, G. H., CHO, J. S., PARK, C. S. & YOUN, H. J. 2020. Right Ventricular Analysis Using Real-time Three-dimensional Echocardiography for Preload Dependency. *J Cardiovasc Imaging*, 28, 36-47.
- LAFITTE, S. 2018. Revolution in echocardiography: From M-mode to printing. *Arch Cardiovasc Dis*, 111, 389-391.
- LAHM, T., DOUGLAS, I. S., ARCHER, S. L., BOGAARD, H. J., CHESLER, N. C., HADDAD, F., HEMNES, A. R., KAWUT, S. M., KLINE, J. A., KOLB, T. M., MATHAI, S. C., MERCIER, O., MICHELAKIS, E. D., NAEIJE, R., TUDER, R. M., VENTETUOLO, C. E., VIEILLARD-BARON, A., VOELKEL, N. F., VONK-NOORDEGRAAF, A., HASSOUN, P. M. & AMERICAN THORACIC SOCIETY ASSEMBLY ON PULMONARY, C. 2018. Assessment of Right Ventricular Function in the Research Setting: Knowledge Gaps and Pathways Forward. An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med*, 198, e15-e43.
- LAI, W. W., GAUVREAU, K., RIVERA, E. S., SALEEB, S., POWELL, A. J. & GEVA, T. 2008. Accuracy of guideline recommendations for two-dimensional quantification of the right ventricle by echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*, 24, 691-8.
- LAKATOS, B., TOSER, Z., TOKODI, M., DORONINA, A., KOSZTIN, A., MURARU, D., BADANO, L. P., KOVACS, A. & MERKELY, B. 2017. Quantification of the relative contribution of the different right ventricular wall motion components to right ventricular ejection fraction: the ReVISION method. *Cardiovasc Ultrasound*, 15, 8.
- LAKATOS, B. K., NABESHIMA, Y., TOKODI, M., NAGATA, Y., TOSER, Z., OTANI, K., KITANO, T., FABIAN, A., UJVARI, A., BOROS, A. M., MERKELY, B., KOVACS, A. & TAKEUCHI, M. 2020a. Importance of Nonlongitudinal Motion Components in Right Ventricular Function: Three-Dimensional Echocardiographic Study in Healthy Volunteers. *J Am Soc Echocardiogr*, 33, 995-1005 e1.

- LAKATOS, B. K., TOKODI, M., KISPAL, E., MERKELY, B. & KOVACS, A. 2020b. Morphological and Functional Assessment of the Right Ventricle Using 3D Echocardiography. *J Vis Exp*.
- LANG, R. M., BADANO, L. P., MOR-AVI, V., AFILALO, J., ARMSTRONG, A., ERNANDE, L., FLACHSKAMPF, F. A., FOSTER, E., GOLDSTEIN, S. A., KUZNETSOVA, T., LANCELLOTTI, P., MURARU, D., PICARD, M. H., RIETZSCHEL, E. R., RUDSKI, L., SPENCER, K. T., TSANG, W. & VOIGT, J. U. 2015. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 28, 1-39 e14.
- LANG, R. M., BADANO, L. P., TSANG, W., ADAMS, D. H., AGRICOLA, E., BUCK, T., FALETRA, F. F., FRANKE, A., HUNG, J., DE ISLA, L. P., KAMP, O., KASPRZAK, J. D., LANCELLOTTI, P., MARWICK, T. H., MCCULLOCH, M. L., MONAGHAN, M. J., NIHOYANNOPOULOS, P., PANDIAN, N. G., PELLIKKA, P. A., PEPI, M., ROBERSON, D. A., SHERNAN, S. K., SHIRALI, G. S., SUGENG, L., TEN CATE, F. J., VANNAN, M. A., ZAMORANO, J. L., ZOGHBI, W. A., AMERICAN SOCIETY OF, E. & EUROPEAN ASSOCIATION OF, E. 2012. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 13, 1-46.
- LASER, K. T., KARABIYIK, A., KORPERICH, H., HORST, J. P., BARTH, P., KECECIOGLU, D., BURCHERT, W., DALLAPOZZA, R. & HERBERG, U. 2018. Validation and Reference Values for Three-Dimensional Echocardiographic Right Ventricular Volumetry in Children: A Multicenter Study. *J Am Soc Echocardiogr*, 31, 1050-1063.
- LELLA, L. K., SALES, V. L., GOLDSMITH, Y., CHAN, J., ISKANDIR, M., GULKAROV, I., TORTOLANI, A., BRENER, S. J., SACCHI, T. J. & HEITNER, J. F. 2015. Reduced Right Ventricular Function Predicts Long-Term Cardiac Re-Hospitalization after Cardiac Surgery. *PLoS One*, 10, e0132808.
- LI, Y., WAN, X., XIAO, Q., ZHANG, Y., SUN, W., XIE, Y., ZENG, Q., SUN, Z., YANG, Y., WANG, J., LV, Q., SHI, H., ZHANG, L. & XIE, M. 2020. Value of 3D Versus 2D Speckle-Tracking Echocardiography for RV Strain Measurement: Validation With Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*, 13, 2056-2058.
- LI, Y., ZHANG, L., GAO, Y., WAN, X., XIAO, Q., ZHANG, Y., SUN, W., XIE, Y., ZENG, Q., CHEN, Y., JIN, Q., WU, W., YANG, Y., WANG, J., LV, Q., SHI, H. & XIE, M. 2021. Comprehensive Assessment of Right Ventricular Function by Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography: Comparisons with Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 34, 472-482.
- LILLI, A., TESSA, C., DICHIOTTI, S., CROISILLE, P., CLARYSSE, P., DEL MEGLIO, J., SALVATORI, L., VIGNALI, C. & CASOLO, G. 2017. Simultaneous strain-volume analysis by three-dimensional echocardiography: validation in normal subjects with tagging cardiac magnetic resonance. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 18, 223-229.
- LING, L. F., OBUCHOWSKI, N. A., RODRIGUEZ, L., POPOVIC, Z., KWON, D. & MARWICK, T. H. 2012. Accuracy and interobserver concordance of echocardiographic assessment of right ventricular size and systolic function: a quality control exercise. *J Am Soc Echocardiogr*, 25, 709-13.

- LORD, R., GEORGE, K., SOMAUROO, J., STEMBRIDGE, M., JAIN, N., HOFFMAN, M. D., SHAVE, R., HADDAD, F., ASHLEY, E., JONES, H. & OXBOROUGH, D. 2016. Alterations in Cardiac Mechanics Following Ultra-Endurance Exercise: Insights from Left and Right Ventricular Area-Deformation Loops. *J Am Soc Echocardiogr*, 29, 879-887 e1.
- MAGGIONI, A. P., DAHLSTROM, U., FILIPPATOS, G., CHIONCEL, O., LEIRO, M. C., DROZDZ, J., FRUHWALD, F., GULLESTAD, L., LOGEART, D., METRA, M., PARISSIS, J., PERSSON, H., PONIKOWSKI, P., RAUCHHAUS, M., VOORS, A., NIELSEN, O. W., ZANNAD, F., TAVAZZI, L. & HEART FAILURE ASSOCIATION OF, E. S. C. 2010. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*, 12, 1076-84.
- MAGUNIA, H., DIETRICH, C., LANGER, H. F., SCHIBILSKY, D., SCHLENSAK, C., ROSENBERGER, P. & NOWAK-MACHEN, M. 2018. 3D echocardiography derived right ventricular function is associated with right ventricular failure and mid-term survival after left ventricular assist device implantation. *Int J Cardiol*, 272, 348-355.
- MAGUNIA, H., JORDANOW, A., KELLER, M., ROSENBERGER, P. & NOWAK-MACHEN, M. 2019. The effects of anesthesia induction and positive pressure ventilation on right-ventricular function: an echocardiography-based prospective observational study. *BMC Anesthesiol*, 19, 199.
- MASLOW, A. D., REGAN, M. M., PANZICA, P., HEINDEL, S., MASHIKIAN, J. & COMUNALE, M. E. 2002. Precardiopulmonary bypass right ventricular function is associated with poor outcome after coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular systolic dysfunction. *Anesth Analg*, 95, 1507-18, table of contents.
- MATHRU, M., KLEINMAN, B., DRIES, D. J., RAO, T. & CALANDRA, D. 1990. Effect of opening the pericardium on right ventricular hemodynamics during cardiac surgery. *Chest*, 98, 120-3.
- MATIAS, C., ISLA, L. P., VASCONCELOS, M., ALMERIA, C., RODRIGO, J. L., SERRA, V. & ZAMORANO, J. 2009. Speckle-tracking-derived strain and strain-rate analysis: a technique for the evaluation of early alterations in right ventricle systolic function in patients with systemic sclerosis and normal pulmonary artery pressure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 10, 129-34.
- MCGLOTHLIN, D., IVASCU, N. & HEERDT, P. M. 2012. Anesthesia and pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*, 55, 199-217.
- MELUZIN, J., SPINAROVA, L., HUDE, P., KREJCI, J., DUSEK, L., VITOVEC, J. & PANOVSKY, R. 2005. Combined right ventricular systolic and diastolic dysfunction represents a strong determinant of poor prognosis in patients with symptomatic heart failure. *Int J Cardiol*, 105, 164-73.
- MERLO, A., CIRELLI, C., VIZZARDI, E., FIORENDI, L., RONCALI, F., MARINO, M., MERLO, M., SENNI, M. & SCIATTI, E. 2024. Right Ventricular Dysfunction before and after Cardiac Surgery: Prognostic Implications. *J Clin Med*, 13.
- MICHAUX, I., FILIPOVIC, M., SKARVAN, K., SCHNEITER, S., SCHUMANN, R., ZERKOWSKI, H. R., BERNET, F. & SEEBERGER, M. D. 2006. Effects of on-pump versus off-pump

- coronary artery bypass graft surgery on right ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 131, 1281-8.
- MIRANDA, D. R., KLOMPE, L., CADEMARTIRI, F., HAITSMAN, J. J., PALUMBO, A., TAKKENBERG, J. J., LACHMANN, B., BOGERS, A. J. & GOMMERS, D. 2006. The effect of open lung ventilation on right ventricular and left ventricular function in lung-lavaged pigs. *Crit Care*, 10, R86.
- MIRANDA-SILVA, D., GONCALVES-RODRIGUES, P., ALMEIDA-COELHO, J., HAMDANI, N., LIMA, T., CONCEICAO, G., SOUSA-MENDES, C., CLAUDIA, M., GONZALEZ, A., DIEZ, J., LINKE, W. A., LEITE-MOREIRA, A. & FALCAO-PIRES, I. 2019. Characterization of biventricular alterations in myocardial (reverse) remodelling in aortic banding-induced chronic pressure overload. *Sci Rep*, 9, 2956.
- MIZUNO, J., TSUDA, T., OTSUJI, M., ARITA, H. & HANAOKA, K. 2008. [Assessment by logistic model of hemodynamic changes during general anesthesia]. *Masui*, 57, 341-51.
- MORRIS, D. A., GAILANI, M., VAZ PEREZ, A., BLASCHKE, F., DIETZ, R., HAVERKAMP, W. & OZCELIK, C. 2011. Right ventricular myocardial systolic and diastolic dysfunction in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*, 24, 886-97.
- MOYA MUR, J. L., GARCIA MARTIN, A., GARCIA LLEDO, A., LAZARO RIVERA, C., RINCON DIAZ, L. M., MIGUELENA HYCKA, J., BORETTI, I., GIMARAES, C., CASAS ROJO, E., JIMENEZ NACHER, J. J., FERNANDEZ-GOLFIN, C., RODRIGUEZ-RODA STUART, J. & ZAMORANO, J. L. 2018. Geometrical and functional cardiac changes after cardiac surgery: a physiopathological explanation based on speckle tracking. *Int J Cardiovasc Imaging*, 34, 1905-1915.
- MURARU, D., BADANO, L. P., VANNAN, M. & ILCETO, S. 2012. Assessment of aortic valve complex by three-dimensional echocardiography: a framework for its effective application in clinical practice. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 13, 541-55.
- MURARU, D., NIERO, A., RODRIGUEZ-ZANELLA, H., CHERATA, D. & BADANO, L. 2018. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: benefits and limitations of integrating myocardial mechanics with three-dimensional imaging. *Cardiovasc Diagn Ther*, 8, 101-117.
- MURARU, D., SPADOTTO, V., CECCHETTO, A., ROMEO, G., ARUTA, P., ERMACORA, D., JENEI, C., CUCCHINI, U., ILCETO, S. & BADANO, L. P. 2016. New speckle-tracking algorithm for right ventricular volume analysis from three-dimensional echocardiographic data sets: validation with cardiac magnetic resonance and comparison with the previous analysis tool. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 17, 1279-1289.
- NEGISHI, K., NEGISHI, T., AGLER, D. A., PLANA, J. C. & MARWICK, T. H. 2012. Role of temporal resolution in selection of the appropriate strain technique for evaluation of subclinical myocardial dysfunction. *Echocardiography*, 29, 334-9.
- NOWAK-MACHEN, M., LANG, T., SCHILLING, A., MOCKENHAUPT, L., KELLER, M., ROSENBERGER, P. & MAGUNIA, H. 2019. Regional Right Ventricular Volume and Function Analysis Using Intraoperative 3-Dimensional Echocardiography-Derived Mesh Models. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 33, 1527-1532.

- ORDIENE, R., ORDA, P., VASKELYTE, J. J., STOSKUTE, N., KAZAKAUSKAITE, E., BENETIS, R., PUNJABI, P. P., KARCIAUSKAS, D. & EREMINIENE, E. 2019. Changes in right ventricular longitudinal function: primary mitral and concomitant tricuspid valve repair. *Perfusion*, 34, 310-317.
- OSTENFELD, E. & FLACHSKAMPF, F. A. 2015. Assessment of right ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography: from geometric approximations to realistic shapes. *Echo Res Pract*, 2, R1-R11.
- OXBOROUGH, D., HEEMELS, A., SOMAUROO, J., MCCLEAN, G., MISTRY, P., LORD, R., UTOMI, V., JONES, N., THIJSEN, D., SHARMA, S., OSBORNE, R., SCULTHORPE, N. & GEORGE, K. 2016. Left and right ventricular longitudinal strain-volume/area relationships in elite athletes. *Int J Cardiovasc Imaging*, 32, 1199-211.
- OXBOROUGH, D., SHAVE, R., WARBURTON, D., WILLIAMS, K., OXBOROUGH, A., CHARLESWORTH, S., FOULDS, H., HOFFMAN, M. D., BIRCH, K. & GEORGE, K. 2011. Dilatation and dysfunction of the right ventricle immediately after ultraendurance exercise: exploratory insights from conventional two-dimensional and speckle tracking echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*, 4, 253-63.
- PAPADOPOULOS, K., OZDEN TOK, O., MITROUSI, K. & IKONOMIDIS, I. 2021. Myocardial Work: Methodology and Clinical Applications. *Diagnostics (Basel)*, 11.
- PARASCA, C. A., CALIN, A., CADIL, D., MATEESCU, A., ROSCA, M., BOTEZATU, S. B., ENACHE, R., BELADAN, C., GINGHINA, C., DELEANU, D., CHIONCEL, O., BUBENEK-TURCONI, S., ILIESCU, V. A. & POPESCU, B. A. 2023. Right ventricle to pulmonary artery coupling after transcatheter aortic valve implantation-Determinant factors and prognostic impact. *Front Cardiovasc Med*, 10, 1150039.
- PERK, G., TUNICK, P. A. & KRONZON, I. 2007. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*, 20, 234-43.
- PEYROU, J., CHAUVEL, C., PATHAK, A., SIMON, M., DEHANT, P. & ABERGEL, E. 2017. Preoperative right ventricular dysfunction is a strong predictor of 3 years survival after cardiac surgery. *Clin Res Cardiol*, 106, 734-742.
- PORTNOY, S. G. & RUDSKI, L. G. 2015. Echocardiographic evaluation of the right ventricle: a 2014 perspective. *Curr Cardiol Rep*, 17, 21.
- RAIN, S., HANDOKO, M. L., TRIP, P., GAN, C. T., WESTERHOF, N., STIENEN, G. J., PAULUS, W. J., OTTENHEIJM, C. A., MARCUS, J. T., DORFMULLER, P., GUIGNABERT, C., HUMBERT, M., MACDONALD, P., DOS REMEDIOS, C., POSTMUS, P. E., SARIPALLI, C., HIDALGO, C. G., GRANZIER, H. L., VONK-NOORDEGRAAF, A., VAN DER VELDEN, J. & DE MAN, F. S. 2013. Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 128, 2016-25, 1-10.
- RAIN, S., HANDOKO, M. L., VONK NOORDEGRAAF, A., BOGAARD, H. J., VAN DER VELDEN, J. & DE MAN, F. S. 2014. Pressure-overload-induced right heart failure. *Pflugers Arch*, 466, 1055-63.
- RAINA, A., VAIDYA, A., GERTZ, Z. M., SUSAN, C. & FORFIA, P. R. 2013. Marked changes in right ventricular contractile pattern after cardiothoracic surgery: implications for post-surgical assessment of right ventricular function. *J Heart Lung Transplant*, 32, 777-83.

- RASTAN, A. J., BITTNER, H. B., GUMMERT, J. F., WALTHER, T., SCHEWICK, C. V., GIRDAUSKAS, E. & MOHR, F. W. 2005. On-pump beating heart versus off-pump coronary artery bypass surgery-evidence of pump-induced myocardial injury. *Eur J Cardiothorac Surg*, 27, 1057-64.
- RIGOLIN, V. H., ROBIOLIO, P. A., WILSON, J. S., HARRISON, J. K. & BASHORE, T. M. 1995. The forgotten chamber: the importance of the right ventricle. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 35, 18-28.
- RIGOLLI, M., ANANDABASKARAN, S., CHRISTIANSEN, J. P. & WHALLEY, G. A. 2016. Bias associated with left ventricular quantification by multimodality imaging: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*, 3, e000388.
- ROEMER, S., JAGLAN, A., SANTOS, D., UMLAND, M., JAIN, R., TAJIK, A. J. & KHANDHERIA, B. K. 2021. The Utility of Myocardial Work in Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiogr*, 34, 807-818.
- ROSE, C. E., JR., VAN BENTHUYSEN, K., JACKSON, J. T., TUCKER, C. E., KAISER, D. L., GROVER, R. F. & WEIL, J. V. 1983. Right ventricular performance during increased afterload impaired by hypercapnic acidosis in conscious dogs. *Circ Res*, 52, 76-84.
- ROSENKRANZ, S., GIBBS, J. S., WACHTER, R., DE MARCO, T., VONK-NOORDEGRAAF, A. & VACHIERY, J. L. 2016. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*, 37, 942-54.
- ROSS, J., JR. 1985. Afterload mismatch in aortic and mitral valve disease: implications for surgical therapy. *J Am Coll Cardiol*, 5, 811-26.
- RUDDOX, V., MATHISEN, M., BAEKKEVAR, M., AUNE, E., EDVARSEN, T. & OTTERSTAD, J. E. 2013. Is 3D echocardiography superior to 2D echocardiography in general practice? A systematic review of studies published between 2007 and 2012. *Int J Cardiol*, 168, 1306-15.
- RUDIGER, A. B., ALEXANDER; BOSSHART, MARCO; BETTEX, DOMINIQUE 2012. Die akute Rechtsherzinsuffizienz. Teil 1: Mechanismen und Diagnostik. *Swiss Medical Forum*, 12, 347-351.
- RUDSKI, L. G., LAI, W. W., AFILALO, J., HUA, L., HANDSCHUMACHER, M. D., CHANDRASEKARAN, K., SOLOMON, S. D., LOUIE, E. K. & SCHILLER, N. B. 2010. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 23, 685-713; quiz 786-8.
- RUSSELL, K., ERIKSEN, M., AABERGE, L., WILHELMSSEN, N., SKULSTAD, H., REMME, E. W., HAUGAA, K. H., OPDAHL, A., FJELD, J. G., GJESDAL, O., EDVARSEN, T. & SMISETH, O. A. 2012. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J*, 33, 724-33.
- S Y HO, P. N. 2006. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *heart*, 92.
- SALEH, S., LIAKOPOULOS, O. J. & BUCKBERG, G. D. 2006. The septal motor of biventricular function. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29 Suppl 1, S126-38.

- SANTAMORE, W. P., SHAFFER, T. & PAPA, L. 1990. Theoretical model of ventricular interdependence: pericardial effects. *Am J Physiol*, 259, H181-9.
- SANZ, J., SANCHEZ-QUINTANA, D., BOSSONE, E., BOGAARD, H. J. & NAEIJE, R. 2019. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 73, 1463-1482.
- SATO, T., CALDERON, R. J., KLAS, B., PEDRIZZETTI, G. & BANERJEE, A. 2020. Simultaneous Volumetric and Functional Assessment of the Right Ventricle in Hypoplastic Left Heart Syndrome After Fontan Palliation, Utilizing 3-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *Circ J*, 84, 235-244.
- SATRIANO, A., HEYDARI, B., NAROUS, M., EXNER, D. V., MIKAMI, Y., ATTWOOD, M. M., TYBERG, J. V., LYDELL, C. P., HOWARTH, A. G., FINE, N. M. & WHITE, J. A. 2017. Clinical feasibility and validation of 3D principal strain analysis from cine MRI: comparison to 2D strain by MRI and 3D speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*, 33, 1979-1992.
- SCHMID, E., HILBERATH, J. N., BLUMENSTOCK, G., SHEKAR, P. S., KLING, S., SHERNAN, S. K., ROSENBERGER, P. & NOWAK-MACHEN, M. 2015. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) predicts poor outcome in patients undergoing acute pulmonary embolectomy. *Heart Lung Vessel*, 7, 151-158.
- SCHMITT, J. M., VIEILLARD-BARON, A., AUGARDE, R., PRIN, S., PAGE, B. & JARDIN, F. 2001. Positive end-expiratory pressure titration in acute respiratory distress syndrome patients: impact on right ventricular outflow impedance evaluated by pulmonary artery Doppler flow velocity measurements. *Crit Care Med*, 29, 1154-8.
- SCHMUCK, E. G., HACKER, T. A., SCHREIER, D. A., CHESLER, N. C. & WANG, Z. 2019. Beneficial effects of mesenchymal stem cell delivery via a novel cardiac bioscaffold on right ventricles of pulmonary arterial hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 316, H1005-H1013.
- SHIMADA, Y. J., SHIOTA, M., SIEGEL, R. J. & SHIOTA, T. 2010. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. *J Am Soc Echocardiogr*, 23, 943-53.
- SINGH, A., HUANG, X., DAI, L., WYLER, D., ALFIREVIC, A., BLACKSTONE, E. H., PETTERSSON, G. B. & DUNCAN, A. E. 2020. Right ventricular function is reduced during cardiac surgery independent of procedural characteristics, reoperative status, or pericardiotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 159, 1430-1438 e4.
- SMITH, B. C., DOBSON, G., DAWSON, D., CHARALAMPOPOULOS, A., GRAPSA, J. & NIHOYANNOPOULOS, P. 2014. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 64, 41-51.
- SONI, N. & WILLIAMS, P. 2008. Positive pressure ventilation: what is the real cost? *Br J Anaesth*, 101, 446-57.
- SPITZER, E., REN, B., ZIJLSTRA, F., MIEGHEM, N. M. V. & GELEIJNSE, M. L. 2017. The Role of Automated 3D Echocardiography for Left Ventricular Ejection Fraction Assessment. *Card Fail Rev*, 3, 97-101.

- SPOTNITZ, H. M. 2000. Macro design, structure, and mechanics of the left ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 119, 1053-77.
- STARR, I. 1943. The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog, with discussion of the relation between clinical congestive failure and heart disease. *Am Heart J*, 26, 291-301.
- SUGENG, L., MOR-AVI, V., WEINERT, L., NIEL, J., EBNER, C., STERINGER-MASCHERBAUER, R., BARTOLLES, R., BAUMANN, R., SCHUMMERS, G., LANG, R. M. & NESSER, H. J. 2010. Multimodality comparison of quantitative volumetric analysis of the right ventricle. *JACC Cardiovasc Imaging*, 3, 10-8.
- SUN, L. Y., ZHAO, H., KANG, Y., SHEN, X. D., CAI, Z. Y., SHEN, J. Y., HE, B. & YANG, C. D. 2014. Two-dimensional echocardiography in the assessment of long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *PLoS One*, 9, e114443.
- SURKOVA, E., MURARU, D., ARUTA, P., ROMEO, G., BIDVIENE, J., CHERATA, D. & BADANO, L. P. 2016. Current Clinical Applications of Three-Dimensional Echocardiography: When the Technique Makes the Difference. *Curr Cardiol Rep*, 18, 109.
- TAMBORINI, G., MURATORI, M., BRUSONI, D., CELESTE, F., MAFFESSANTI, F., CAIANI, E. G., ALAMANNI, F. & PEPI, M. 2009. Is right ventricular systolic function reduced after cardiac surgery? A two- and three-dimensional echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr*, 10, 630-4.
- TAN, T. C., FLYNN, A. W., CHEN-TOURNOUX, A., RUDSKI, L. G., MEHROTRA, P., NUNES, M. C., RINCON, L. M., SHAHIAN, D. M., PICARD, M. H. & AFILALO, J. 2015. Risk Prediction in Aortic Valve Replacement: Incremental Value of the Preoperative Echocardiogram. *J Am Heart Assoc*, 4, e002129.
- TELLO, K., DALMER, A., VANDERPOOL, R., GHOFrani, H. A., NAEIJE, R., ROLLER, F., SEEGER, W., WILHELM, J., GALL, H. & RICHTER, M. J. 2019. Cardiac Magnetic Resonance Imaging-Based Right Ventricular Strain Analysis for Assessment of Coupling and Diastolic Function in Pulmonary Hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging*, 12, 2155-2164.
- TERNACLE, J., BERRY, M., COGNET, T., KLOECKNER, M., DAMY, T., MONIN, J. L., COUETIL, J. P., DUBOIS-RANDE, J. L., GUERET, P. & LIM, P. 2013. Prognostic value of right ventricular two-dimensional global strain in patients referred for cardiac surgery. *J Am Soc Echocardiogr*, 26, 721-6.
- TEZUKA, F., HORT, W., LANGE, P. E. & NURNBERG, J. H. 1990. Muscle fiber orientation in the development and regression of right ventricular hypertrophy in pigs. *Acta Pathol Jpn*, 40, 402-7.
- THANDAVARAYAN, R. A., CHITTURI, K. R. & GUHA, A. 2020. Pathophysiology of Acute and Chronic Right Heart Failure. *Cardiol Clin*, 38, 149-160.
- THENAPPAN, T. & GOMBERG-MAITLAND, M. 2014. Epidemiology of pulmonary hypertension and right ventricular failure in left heart failure. *Curr Heart Fail Rep*, 11, 428-35.
- TOKODI, M., NEMETH, E., LAKATOS, B. K., KISPAL, E., TOSER, Z., STAUB, L., RACZ, K., SOLTESZ, A., SZIGETI, S., VARGA, T., GAL, J., MERKELY, B. & KOVACS, A. 2020.

- Right ventricular mechanical pattern in patients undergoing mitral valve surgery: a predictor of post-operative dysfunction? *ESC Heart Fail*, 7, 1246-1256.
- TOKODI, M., STAUB, L., BUDAI, A., LAKATOS, B. K., CSAKVARI, M., SUHAI, F. I., SZABO, L., FABIAN, A., VAGO, H., TOSER, Z., MERKELY, B. & KOVACS, A. 2021. Partitioning the Right Ventricle Into 15 Segments and Decomposing Its Motion Using 3D Echocardiography-Based Models: The Updated ReVISION Method. *Front Cardiovasc Med*, 8, 622118.
- TRIP, P., RAIN, S., HANDOKO, M. L., VAN DER BRUGGEN, C., BOGAARD, H. J., MARCUS, J. T., BOONSTRA, A., WESTERHOF, N., VONK-NOORDEGRAAF, A. & DE MAN, F. S. 2015. Clinical relevance of right ventricular diastolic stiffness in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 45, 1603-12.
- UNSWORTH, B., CASULA, R. P., KYRIACOU, A. A., YADAV, H., CHUKWUEMEKA, A., CHERIAN, A., STANBRIDGE RDE, L., ATHANASIOU, T., MAYET, J. & FRANCIS, D. P. 2010. The right ventricular annular velocity reduction caused by coronary artery bypass graft surgery occurs at the moment of pericardial incision. *Am Heart J*, 159, 314-22.
- VAN DER ZWAAN, H. B., GELEIJNSE, M. L., MCGHIE, J. S., BOERSMA, E., HELBING, W. A., MEIJBOOM, F. J. & ROOS-HESELINK, J. W. 2011. Right ventricular quantification in clinical practice: two-dimensional vs. three-dimensional echocardiography compared with cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr*, 12, 656-64.
- VAN DER ZWAAN, H. B., HELBING, W. A., MCGHIE, J. S., GELEIJNSE, M. L., LUIJNENBURG, S. E., ROOS-HESELINK, J. W. & MEIJBOOM, F. J. 2010. Clinical value of real-time three-dimensional echocardiography for right ventricular quantification in congenital heart disease: validation with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 23, 134-40.
- VARNERO, S., SANTAGATA, P., PRATALI, L., BASSO, M., GANDOLFO, A. & BELLOTTI, P. 2008. Head to head comparison of 2D vs real time 3D dipyridamole stress echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*, 6, 31.
- VENKATACHALAM, S., WU, G. & AHMAD, M. 2017. Echocardiographic assessment of the right ventricle in the current era: Application in clinical practice. *Echocardiography*, 34, 1930-1947.
- VENTETUOLO, C. E. & KLINGER, J. R. 2014. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Ann Am Thorac Soc*, 11, 811-22.
- VITARELLI, A., MANGIERI, E., TERZANO, C., GAUDIO, C., SALSANO, F., ROSATO, E., CAPOTOSTO, L., D'ORAZIO, S., AZZANO, A., TRUSCELLI, G., COCCO, N. & ASHUROV, R. 2015. Three-dimensional echocardiography and 2D-3D speckle-tracking imaging in chronic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy in detecting hemodynamic signs of right ventricular (RV) failure. *J Am Heart Assoc*, 4, e001584.
- VIZZARDI, E., GAVAZZONI, M., SCIATTI, E., DALLAPELLEGRINA, L., BERNARDI, N., RADDINO, R., FIORINA, C., ADAMO, M. & METRA, M. 2020. Right ventricular deformation and right ventricular-arterial coupling in patients with heart failure due to severe aortic stenosis undergoing TAVI: long-term results. *Am J Cardiovasc Dis*, 10, 150-163.

- VONK-NOORDEGRAAF, A., HADDAD, F., CHIN, K. M., FORFIA, P. R., KAWUT, S. M., LUMENS, J., NAEIJE, R., NEWMAN, J., OUDIZ, R. J., PROVENCHER, S., TORBICKI, A., VOELKEL, N. F. & HASSOUN, P. M. 2013. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol*, 62, D22-33.
- VONK-NOORDEGRAAF, A. & WESTERHOF, N. 2013. Describing right ventricular function. *Eur Respir J*, 41, 1419-23.
- WRIGHT, L., NEGISHI, K., DWYER, N., WAHI, S. & MARWICK, T. H. 2017a. Afterload Dependence of Right Ventricular Myocardial Strain. *J Am Soc Echocardiogr*, 30, 676-684 e1.
- WRIGHT, S. P., LAKIN, R., WOODING, D. J. & GROVES, L. 2017b. Kept in the loop: longitudinal strain-volume relationships for the assessment of left ventricular mechanical performance. *J Physiol*, 595, 5761-5763.
- WU, V. C., TAKEUCHI, M., OTANI, K., HARUKI, N., YOSHITANI, H., TAMURA, M., ABE, H., LIN, F. C. & OTSUJI, Y. 2013. Effect of through-plane and twisting motion on left ventricular strain calculation: direct comparison between two-dimensional and three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 26, 1274-1281 e4.
- YODWUT, C., WEINERT, L., KLAS, B., LANG, R. M. & MOR-AVI, V. 2012. Effects of frame rate on three-dimensional speckle-tracking-based measurements of myocardial deformation. *J Am Soc Echocardiogr*, 25, 978-85.
- ZHU, M., CHEN, H., FULATI, Z., LIU, Y., SU, Y. & SHU, X. 2019. The value of left ventricular strain-volume loops in predicting response to cardiac resynchronization therapy. *Cardiovasc Ultrasound*, 17, 3.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Harry Magunia durchgeführt. Herr Dr. Marius Keller war Mentor für diese Arbeit.

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

Die Durchführung der 2D-/3D-Echokardiographie erfolgte durch die kardioanästhesiologischen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Tübingen. Die Mesh-Generierung erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Harry Magunia, Herrn Dr. med. Marius Keller und Herrn Dr. med. Tim Heller. Die Erstellung des der Datenverarbeitung zugrunde liegenden Excel-Sheets, die VSL-Generierung und VSL-Parameter-Extraktion erfolgte nach Einarbeitung durch Herrn Dr. med. Marius Keller eigenständig durch mich.

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

Teile meiner Arbeit sind Bestandteil der unten genannten Publikation.

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

8 Eigene Veröffentlichungen

KELLER, M., PUHLMANN, A. S., HELLER, T., ROSENBERGER, P. & MAGUNIA, H. 2022. Right ventricular volume-strain loops using 3D echocardiography-derived mesh models: proof-of-concept application on patients undergoing different types of open-heart surgery. *Quant Imaging Med Surg*, 12, 3679-3691.

9 Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Harry Magunia für die Überlassung des Themas und die kompetente Betreuung während der Promotion bedanken.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Marius Keller für die hervorragende fachliche und persönliche Betreuung. Trotz Doppelbelastung mit Klinikalltag und wissenschaftlicher Tätigkeit erfuhr ich durch ihn insbesondere während des Schreib- und Korrekturprozesses eine umfassende und engagierte Begleitung, die in dieser Form nicht selbstverständlich ist.

Herrn Dr. med. Tim Heller danke ich für die wertvolle Vorarbeit bei der Datenerfassung.

Ein herzlichster Dank gilt meiner Familie und meinem Freund, auf deren Rückhalt ich immer vertrauen konnte und die mich während meiner Promotion in jeder Hinsicht unterstützt haben.