

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

2d-Speckle-Tracking basierter Strain und Strain Rate zur
Früherkennung Anthrazyklin-induzierter systolischer
Funktionsstörungen des linken Ventrikels

–

Eine Machbarkeitsstudie in einer konsekutiven Reihe
ambulanter Patienten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hendrik Priestersbach

aus Hamburg

Datum der Promotion: 30.05.2015

Inhaltsverzeichnis

1	ABSTRAKT	8
2	EINLEITUNG	11
2.1	Die Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie	11
2.1.1	Epidemiologie	11
2.1.2	Pathophysiologie und Risikofaktoren	11
2.1.3	Verlauf, Diagnose, Therapie und Prognose.....	12
2.1.4	Diagnostische Verfahren in der Nachsorge.....	13
2.1.5	Neue echokardiographische Parameter zur Quantifizierung der LV-Funktion: Strain und Strain Rate ...	14
2.2	Speckle-Tracking mit EchoPAC™	16
2.2.1	Fleckverfolgung (Speckle-Tracking).....	16
2.2.2	Filter und Glättung	17
2.2.3	Berechnung von Strain und Strain Rate	18
2.2.4	Messwertbeeinflussende Faktoren.....	20
2.3	Stand der Forschung	21
2.3.1	Machbarkeit und Limitationen der Messwernerhebungen.....	21
2.3.2	Strain und Strain Rate Messungen in Gesunden.....	21
2.3.3	Strain und Strain Rate bei Patienten nach Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie.....	22
2.3.4	Reproduzierbarkeit von Strain und Strain Rate	24
2.4	Aufgabenherleitung und Fragestellung	25
3	METHODEN	28
3.1	Studienpopulation	28
3.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	28
3.1.1.1	Identifikation der einzuschließenden Patienten	28
3.1.1.2	Erhebung der medizinischen Daten	29

Inhaltsverzeichnis

3.1.2	Etablierung der Kontrollgruppe	30
3.2	Aufnahme der Echokardiographiebilder	30
3.3	Offline Analyse mit EchoPAC™	31
3.3.1	M-Mode	31
3.3.2	2d Speckle Tracking	31
3.3.2.1	Auswahl des zu analysierenden Loops, EKG- und Zeitmarker	31
3.3.2.2	Markierung der Region of Interest (ROI)	31
3.3.2.3	Überprüfung der Myokardverfolgung (Tracking)	32
3.3.2.4	Erfasste Messwerte	34
3.3.3	Überprüfung der Intra- und Inter-Untersucher-Reproduzierbarkeit	35
3.3.4	Einfluss der ROI-Breite auf Strain und Strain Rate	35
3.4	Statistik	36
4	ERGEBNISSE	40
4.1	Studienpopulation	40
4.1.1	Ein- und ausgeschlossene Patienten	40
4.1.2	Alter, Geschlecht und KOF der Patienten- , und Kontrollgruppe	40
4.1.3	Diagnosen der Patienten	41
4.1.4	Therapien der Patienten	42
4.2	Machbarkeit und Limitationen der Messwerterhebung	46
4.2.1	Trackingqualität des Bildmaterials	46
4.2.2	Globalen Strain und Strain Rate verwenden oder Mittelwerte aus verfügbaren Segmenten?	47
4.2.2.1	Vergleich von globalem Strain und Strain Rate mit Mittelwerten der Segmente	47
4.2.2.2	Verzerrung der gemittelten Strain Werte bei fehlenden Segmenten	47
4.2.2.3	Machbarkeit	50
4.3	Strain und Strain Rate in der gesunden Kontrollgruppe	51
4.3.1.1	GSL, GSC, AvSR, GSrL, GSrC und AvSrR	51
4.3.1.2	Einfluss von Geschlecht, Alter, KOF und HF auf Strain und Strain Rate	53

Inhaltsverzeichnis

4.4 Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe anhand konventioneller M-Mode Parameter , sowie Strain und Strain Rate	55
4.4.1 Subanalyse nach Diagnose	57
4.4.2 Subanalyse nach Kumulativer Anthrazyklindosis	58
4.5 Direkter Vergleich zwischen FS mit Strain und Strain Rate	60
4.6 Reproduzierbarkeit von Strain und Strain Rate	61
4.7 Einfluss der ROI-Breite auf Strain und Strain Rate	65
5 DISKUSSION	67
5.1 Machbarkeit und Limitationen der Messwerterhebung	67
5.2 Strain und Strain Rate in der gesunden Kontrollgruppe	71
5.3 Vergleich der Messwerte zwischen Patienten- und Kontrollgruppe	74
5.4 Reproduzierbarkeit von Strain und Strain Rate	77
5.5 Einfluss der ROI-Breite auf Strain und Strain Rate	79
5.6 Schlussfolgerung	84
5.7 Limitationen.....	86
6 LITERATURVERZEICHNIS	88
7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	96

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Natürliche akustische Marker	16
Abbildung 2	Block-Matching von Bild zu Bild	16
Abbildung 3	Displacement-Rohdaten: ungeglättet (links), geglättet (rechts).....	17
Abbildung 4	Richtungen von Strain und Strain Rate	18
Abbildung 5	Region Of Interest (ROI)	19
Abbildung 6	Trackingvalidierung	33
Abbildung 7	Peak-Positionen der segmentalen Strainkurven	34
Abbildung 8	Patientenanzahl in den Diagnosegruppen	41
Abbildung 9	Alter der Patienten bei Therapiebeginn.....	42
Abbildung 10	Vergangene Zeit zwischen Therapieende und Echokardiographie.	42
Abbildung 11	Kumulative Dauno- und Doxorubicingesamtdosis aller Patienten.....	43
Abbildung 12	Anteil nicht-trackbarer Segmente des Vierkammerblicks (4CH).	46
Abbildung 13	Anteil nicht-trackbarer Segmente der kurzen Achse (SAX).....	46
Abbildung 14	Mittelwertverzerrung durch fehlende segmentale Messwerte	49
Abbildung 15	Strain und Strain Rate in der gesunden Kontrollgruppe.	52
Abbildung 16	Einfluss der Herzfrequenz auf die Strain Rates.	53
Abbildung 17	Strain u. Strain Rate im Verhältnis zur kumulativen Anthrazyklindosis ..	59
Abbildung 18	Vergleich der FS mit den Strain und Strain Rate Werten.	60
Abbildung 19	Bland-Altman Diagramme der Intra- und Inter-Untersucher-Variabilität. 63	
Abbildung 20	Bland-Altman Diagramme der Intra- und Inter-Untersucher-Variabilität. 64	
Abbildung 21	Abhängigkeit der Strains von der Breite der ROI.	66
Abbildung 22	Kurze Achse mit drei verschiedenen Breiten der Region Of Interest	80

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Altersspezifische Strain-Werte von Gesunden.....	22
Tabelle 2	Intra-Untersucher-Reproduzierbarkeit von Strain und Strain Rate.....	24
Tabelle 3	Erfasste Strain und Strain Rate Werte	35
Tabelle 4	Studienpopulation nach Altersgruppen und Geschlecht	41
Tabelle 5	Weitere Bestrahlungen, bei der auch das Herz Strahlung ausgesetzt war. ..	43
Tabelle 6	Kumulative Anthrazyklindosis aus Dauno- und Doxorubicin in Gruppen.	44
Tabelle 7	Verwendete Anthrazykline und kumulative Gesamtdosen nach Diagnosen .	45
Tabelle 8	Machbarkeit in Abhängigkeit tolerierter nicht-trackbarer Segmente.....	47
Tabelle 9	Vergleich von gemittelten und globalen Strain und Strain Rate Werten.....	48
Tabelle 10	Segmentale Werte des longitudinalen Strains	48
Tabelle 11	Segmentale Werte des zirkumferenziellen Strains.....	48
Tabelle 12	Mittelwertverzerrung durch fehlende segmentale Messwerte	49
Tabelle 13	Anteil der Loops mit in allen sechs Segmenten akzeptierten Tracking.	50
Tabelle 14	Strain und Strain Rate der gesunden Kontrollgruppe.....	51
Tabelle 15	Vergleich des globalen longitudinalen Strains nach Geschlecht und Alter..	53
Tabelle 16	Probandenanzahl mit verwertbaren Bildern pro Loop und Altersgruppe.....	54
Tabelle 17	Echokardiographische Parameter zwischen Probanden und Patienten.....	55
Tabelle 18	Messwertvergleich nach Geschlecht zwischen Probanden und Patienten .	56
Tabelle 19	Messwertvergleich zwischen denselben Probanden und Patienten.....	57
Tabelle 20	Messwertvergleich nach Diagnosegruppen	58
Tabelle 21	Messwertvergleich nach kumulativer Anthrazyklindosis	59
Tabelle 22	Intra- und Inter-Untersucher-Reproduzierbarkeit	62
Tabelle 23	Einfluss der ROI-Breite auf Strain und Strain Rate.	66

1 Abstrakt

Einleitung: Studien zeigten, dass mit 2-dimensionalem Speckle-Tracking erhobenen Strain und Strain Rate Werten linksventrikuläre systolische Funktionsstörungen früher detektiert werden können, als per Ejektionsfraktion. Diese Studie evaluiert die Eignung von verschiedenen Strain und Strain Rate Werten für Routinenachsorgeuntersuchungen von Anthrazyklin-behandelten Patienten in der täglichen klinischen Anwendung.

Methoden: Alle Anthrazyklin-behandelten Patienten wurden eingeschlossen, die während eines Zeitraums von einem Jahr in unserer kinder-kardiologischen Ambulanz eine echokardiographische Routinenachsorgeuntersuchung erhielten. Eine alters- und geschlechtsangepasste gesunde Kontrollgruppe wurde etabliert. Im apikalen Vierkammerblick (4CH) wurden der globale longitudinale Strain (GSL) und die globale longitudinale Strain Rate (GSrL) gemessen, in einer kurzen parasternalen Achse (SAX) der globale zirkumferenzielle und gemittelte radiale Strain (GSC, AvSR) und die globale zirkumferenzielle und gemittelte radiale Strain Rate (GSrC, AvSrR).

In der Kontrollgruppe wurde der Einfluss von Geschlecht, Alter, Körperoberfläche und Herzfrequenz auf die Messwerte bestimmt. In jeweils 20 Patienten und Kontrollen wurde die Intra- und Inter-Untersucher-Reproduzierbarkeit mittels Bland-Altman-Analyse, Variationskoeffizient (CoV) und Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient (ICC) analysiert. Der Einfluss der Breite der Region of Interest (ROI) auf Strain und Strain Rate wurde in 20 gesunden Kontrollen anhand von Messungen mit drei unterschiedlichen ROI-Breiten quantifiziert.

Ergebnisse: 131 Patienten und 66 Kontrollen wurden eingeschlossen. Analysen zeigten, dass nur Bilder mit adäquatem Tracking in allen Segmenten verwendet werden sollten, um Messwertabweichungen zu vermeiden. Im 4CH konnten häufiger alle Segmente getrackt werden als in der SAX (76% vs. 62%). Der GSL war in gesunden weiblichen Kontrollen signifikant höher als in männlichen ($-21,0 \pm 1,6\%$ vs. $-19,5 \pm 1,6\%$ ($p=0,001$)). Die Werte GSL, GSrL, GSC, GSrC und FS waren in Patienten signifikant niedriger, als in Kontrollen ($-20,3 \pm 1,8\%$ vs. $-19,2 \pm 1,9\%$; $-1,11 \pm 0,12/s$ vs. $-1,02 \pm 0,16/s$; $-19,8 \pm 3,1\%$ vs. $-17,6 \pm 3,0\%$; $-1,27 \pm 0,22/s$ vs. $-1,13 \pm 0,20/s$; $35,5 \pm 3,5\%$ vs. $32,7 \pm 4,1\%$ ($p<0,005$)). Der AvSR und die AvSrR waren hingegen nicht signifikant unterschiedlich ($51,2 \pm 13,1\%$ vs. $46,2 \pm 14,1\%$; $1,94 \pm 0,33/s$ vs. $1,85 \pm 0,38/s$ ($p>0,05$)).

Abstrakt

Nur der GSC und die GSrC zeigten in Subgruppenanalysen (z.B. Diagnose, kumulative Anthrazyklindosis) durchgehend signifikante Ergebnisse. Der GSL zeigte die beste Intra- und Inter-Untersucher-Reproduzierbarkeit (kein Bias, CoV <5% und ICC >0,90). Zwischen ROI-Breite und Strain bzw. Strain Rate fand sich eine inverse Korrelation.

Schlussfolgerung: Der Einfluss von Geschlecht und ROI-Breite muss beachtet werden. Für die klinische Anwendung haben der GSL und die GSrL die beste Kombination aus Machbarkeit, Sensitivität und Reproduzierbarkeit. Allerdings scheinen der GSC und die GSrC am sensitivsten zu sein. Der AvSR und die AvSrR sind für die klinische Anwendung ungeeignet.

Abstract

Introduction: Studies showed that 2-dimensional speckle-tracking derived strain and strain rate can detect left ventricular systolic dysfunction earlier than ejection fraction or fractional shortening (FS). This study aimed to evaluate the potential value of different strain and strain rate parameters for the follow-up of anthracycline-treated patients in daily clinical practice.

Methods: We included all anthracycline-treated patients who attended our outpatient unit in a one-year period for routine echocardiographic follow-up examination. An age and sex-matched healthy control group was established. Global longitudinal strain and strain rate (GSL, GSrL) were derived from the apical four-chamber (4CH) view, and global circumferential and average radial strain and strain rate (GSC, GSrC, AvSR, AvSrR) from a parasternal short axis (SAX) view. The influence of gender, age, body surface area and heart rate on measurements was analyzed in the control group. Intra- and inter-observer variations were measured in 40 randomly selected subjects by the Bland-Altman method, the coefficient of variation (CoV) and intraclass correlation coefficient (ICC). The influence of the Region of Interest (ROI) width on strain and strain rate was assessed in 20 healthy subjects by obtaining measurements from three different ROI-width.

Results: 131 patients and 66 control subjects were included. Analyses showed that only loops with adequate tracking in all segments should be analyzed to avoid bias. The feasibility of tracking all segments was better in the 4CH than in the SAX (76% vs. 62%). Certain segments frequently suffered inadequate tracking. GSL was significantly

Abstrakt

higher in female than male controls ($-21.0 \pm 1.6\%$ vs. $-19.5 \pm 1.6\%$ ($p=0.001$)). GSL, GSrL, GSC, GSrC and FS were significantly lower in patients than controls ($-20.3 \pm 1.8\%$ vs. $-19.2 \pm 1.9\%$; $-1.11 \pm 0.12/s$ vs. $-1.02 \pm 0.16/s$; $-19.8 \pm 3.1\%$ vs. $-17.6 \pm 3.0\%$; $-1.27 \pm 0.22/s$ vs. $-1.13 \pm 0.20/s$; $35.5 \pm 3.5\%$ vs. $32.7 \pm 4.1\%$ ($p<0.005$)). AvSR and AvSrR were not significantly lower in patients ($51.2 \pm 13.1\%$ vs. $46.2 \pm 14.1\%$; $1.94 \pm 0.33/s$ vs. $1.85 \pm 0.38/s$ ($p>0.05$)). Only GSC and GSrC showed significant results throughout in subgroup-analyses (e.g. diagnosis, cumulative anthracycline dose). GSL showed the best intra- and interobserver reproducibility without bias, CoV $<5\%$ and ICC >0.90 . An inverse correlation between ROI-width and measurements was found.

Conclusions: The influence of gender and ROI-width on measurements must be considered. For clinical practice GSL and GSrL provide the best combination of feasibility, sensitivity and reproducibility. However GSC and GSrC seem to be the most sensitive measurements. AvSR and AvSrR failed to detect a difference between patients and controls.

2 Einleitung

2.1 Die Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie

2.1.1 Epidemiologie

In Deutschland erkranken pro Jahr ca. 1.800 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren an einer malignen Neoplasie.[1] Während in den 50er Jahren nicht einmal 20% der Patienten überlebten, beträgt heute die 15-Jahres-Überlebensrate 80%.[1] Dadurch vergrößert sich die Gruppe der Überlebenden dieser Krebserkrankungen stetig innerhalb der Bevölkerung. Therapiebedingte Folgeerkrankungen rücken daher immer mehr in den Fokus von Forschung und medizinischer Versorgung.

Eine Vielzahl an Organen kann durch Chemotherapeutika und Strahlentherapien geschädigt werden. Typische Spätfolgen sind Kardiomyopathien, Hörverluste, Störung endokriner Funktionen, neurokognitive Störungen, sowie Zweitmalignome.[2] Neben der Kardiomyopathie können auch andere Formen der kardialen Schädigung auftreten, wie Perikarditis, Reizleitungsstörungen, koronare Herzkrankheit und Herzklappendefekte.[3]

Bei der Entstehung von Chemotherapie-induzierten Kardiomyopathien spielen Anthrazykline die bedeutendste Rolle. Sie werden seit den späten 60er Jahren verwendet und sind heute fester Bestandteil fast aller Therapieoptimierungsstudien. Sie zählen zu den effektivsten Medikamenten der Kinderonkologie.[4]

2.1.2 Pathophysiologie und Risikofaktoren

Anthrazykline sind antineoplastisch wirkende Antibiotika. Sie hemmen die Mitose, indem sie die Topoisomerase II α binden und auch direkt die Synthese von RNA und DNA blockieren. Verschiedene Pathomechanismen werden bezüglich der kardiotoxischen Wirkung der Anthrazykline diskutiert. Hierzu zählen die Bildung von Anthrazyklin-Eisen-Komplexen und die Schädigung durch freie Radikale. Denen gegenüber sind Kardiomyozyten besonders anfällig, da ihre antioxidativen Regulationsmechanismen limitiert sind.[5][6]

Verschiedene Anthrazykline werden für die Therapie von malignen Neoplasien verwendet, die unterschiedlich stark kardiotoxisch wirken. Die maximal zu verabreichende kumulative Dosis beträgt für Idarubicin 120 mg/qm, für Dauno- und Doxorubicin jeweils 450 bis 550 mg/qm und für Epirubicin 900 mg/qm.[7] Die

kardiotoxische Wirkung von Dauno- und Doxorubicin ist jedoch am stärksten.[7] Liposomales Daunorubicin ist ein weiteres Anthrazyklin, welches zu einer neuen Gruppe von in Liposomen eingebetteten Anthrazyklinen gehört. Aufgrund dieser Stoffvereinigung kommt es zu einer geringeren Anreicherung im Myokard, wodurch man sich auch langfristig eine geringere Rate an Kardiomyopathien erhofft.[8]

Der bedeutendste Risikofaktor für das Auftreten einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie ist die verabreichte kumulative Anthrazyklindosis.[9] Studien zeigten, dass das Risiko anthrazyklin-induzierter Kardiomyopathien deutlich zunimmt, wenn die kumulative Anthrazyklindosis 240 bzw. 300 mg/qm übersteigt.[10] [9] Ein sicherer Grenzwert kann jedoch nicht angegeben werden und auch niedrige kumulative Dosen können zu einer kardialen Dysfunktion führen.[11][12][13]

Weitere Risikofaktoren für Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathien sind unter anderem eine schnelle Infusionsrate des Anthrazyklins, hohe Einzelgaben, auch wenn insgesamt keine hohe kumulative Dosis erreicht wurde, die zusätzliche Gabe anderer kardiotoxischer Medikamente (z.B. Mitoxantron, Cyclophosphamid und Vincristin), eine zusätzliche Bestrahlung der Herzregion, weibliches Geschlecht, ein junges Alter bei Therapiebeginn, sowie die zunehmende Zeit nach Therapieende.[11]

2.1.3 Verlauf, Diagnose, Therapie und Prognose

Es werden drei Formen anthrazyklin-induzierter kardiotoxischer Symptome unterschieden:

1. Akute Form, unter der Therapie, meist reversibel
2. Early-onset, Beginn < 1 Jahr nach Therapieende, chronisch progredient
3. Late-onset, Beginn > 1 Jahr nach Therapieende, chronisch progredient

Bei der akuten Form kann es unter der Therapie unter anderem zu Herzrhythmusstörungen und Zeichen der Herzinsuffizienz kommen. Diese Form ist meist reversibel. Anhand des Auftretens dieser akuten Form kann keine Prognose getroffen werden, ob sich in Zukunft eine chronische Form der Kardiomyopathie entwickeln wird.[11]

Bei der Anthrazyklin-induzierten early- und late-onset Kardiomyopathie ist ein chronisch progredienter Verlauf möglich. Aufgrund des Verlustes von Kardiomyozyten kommt es zur Reduktion der linksventrikulären Kontraktilität und zur progressiven Dilatation des

Einleitung

linken Ventrikels (= dilatative Kardiomyopathie). Der rechte Ventrikel kann mitbeteiligt oder auch isoliert betroffen sein.[7] Es kommt zur verminderten Leistungsfähigkeit der Patienten, die in eine klinisch manifeste Herzinsuffizienz münden kann.[11] Die Diagnose wird echokardiographisch gestellt. Maßgeblich sind Größe und Funktion des linken Ventrikels.[14] Auch elektrophysiologische Veränderungen und Arrhythmien sind typisch.[11]

Klinische Symptome können erst Jahre nach Beendigung der Therapie auftreten. So betrug die Prävalenz der Anthrazyklin-induzierten Herzinsuffizienz in einer prospektiven Studie mit 607 ehemals pädiatrisch-onkologischen Patienten zwei Jahre nach Therapieende 2%, und 15 Jahre nach Therapieende 5%.[9] Es können aber auch bis zu zwanzig Jahre vergehen, bis die ersten Symptome auftreten.[15] In einer großen aktuellen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie von 2013 wurden therapiebedingte Spätfolgen von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter in einer Gruppe von 1.713 jetzt erwachsenen Überlebenden untersucht. Anhand dieser Daten wurde ermittelt, dass die kumulative Prävalenz für eine therapiebedingte Kardiomyopathie durch eine kardiotoxische Chemotherapie und/oder eine kardiale Bestrahlung 21,1% beträgt, wenn die Patienten 50 Jahre alt sind.[16]

Zur Prävention der kardiotoxischen Wirkung durch Anthrazykline stehen kardioprotektive Substanzen (Dexrazoxane) zur Verfügung. Jedoch interferieren diese auch mit der antineoplastischen Wirkung, so dass sie bisher nicht in der pädiatrischen Onkologie etabliert wurden.[17] Zur Therapie der Anthrazyklin-induzierten dilatativen Kardiomyopathie gibt es keine spezifische Empfehlung. Sie orientiert sich an den Therapieempfehlungen zur Herzinsuffizienz.[4][18] Es werden vor allem β -Blocker und ACE-Hemmer eingesetzt, mit denen eine zumindest zeitweilige Stabilisierung erreicht werden kann. Die Gabe von Digitalis und Diuretika kann die Symptome mindern.[7] Bei fortschreitender Erkrankung können weitere therapeutische Maßnahmen notwendig werden (z.B. Antikoagulation zur Prävention von Thromboembolien, kardiale Resynchronisationstherapie, intrakardialer Defibrillator, Herztransplantation).[7][14]

2.1.4 Diagnostische Verfahren in der Nachsorge

Um kardiale Spätfolgen möglichst frühzeitig zu erkennen, werden die Patienten nach der Therapie regelmäßig alle sechs bis zwölf Monate kardiologisch untersucht. Ein evidenz-basiertes Monitoring existiert bisher nicht.[17] Die Echokardiographie ist in

Kombination mit einem EKG die Untersuchungsmethode der Wahl.[4] Sie ist ein gut verfügbares, einfach durchzuführendes, nichtinvasives und kostengünstiges Verfahren. Sie hat den Vorteil, dass neben Chemotherapie-induzierten Funktionsstörungen auch Spätfolgen durch Strahlentherapien wie z.B. Herzklappenschäden und diastolische Funktionsstörungen diagnostiziert werden können.[3]

Diagnostische Standardparameter für die Anthrazyklin-induzierte dilatative Kardiomyopathie sind die Größe des linken Ventrikels und die Verkürzungsfraction (FS).[3] [4] Eine FS von > 28% ist normal, eine FS von < 25% spricht für eine dilatative Kardiomyopathie.[19] Die FS drückt die relative Abnahme des linksventrikulären Innendurchmessers während der Systole aus und wird im M-Mode anhand des enddiastolischen und endsystolischen Innendurchmessers des linken Ventrikels (LVIDd und LVIDs) berechnet ($FS = ((LVIDd - LVIDs) / LVIDd) \times 100$).[20] Die FS ist schnell zu erheben und ist als prozentualer Wert nicht abhängig von der Größe des Herzens und damit unabhängig von der Körpergröße.

Bei Bedarf können EKG und Echokardiographie durch ein Langzeit- und Belastungs-EKG oder durch eine Stressechokardiographie erweitert werden. Die kardiale MRT und Biomarker, wie BNP und Troponin T gelten als noch nicht ausreichend validiert, um als Standardparameter in die Routineuntersuchung integriert zu werden. Die Radionuklidventrikulographie wird nicht als Routinemethode zur Nachuntersuchung empfohlen.[3][4][17][21]

2.1.5 Neue echokardiographische Parameter zur Quantifizierung der LV-Funktion: Strain und Strain Rate

Die FS hat mehrere Nachteile, die ihre Wertigkeit als Funktionsparameter limitiert. Sie ist lastabhängig [22] und nur eingeschränkt reproduzierbar.[23] Die FS repräsentiert zudem nur einen Teilbereich des Ventrikels, da sie aus nur zwei gegenüberliegenden Segmenten berechnet wird und die Kontraktilität des Myokards wird nur indirekt über den Innendurchmesser des Ventrikels abgeleitet. Sie wurde vor 40 Jahren etabliert [20] und ist aus heutiger Sicht ein technisch sehr einfacher Messparameter.

Aufgrund der sehr viel höheren Rechenleistung moderner Echokardiographiegeräte und Workstations (separate Rechner zur Analyse echokardiographischen Bildmaterials) konnten neue Messtechniken entwickelt werden, mit denen die Verformung des Myokards direkt quantifiziert werden kann.

Einleitung

Mit Einführung des Gewebedopplers wurde es möglich, über die Gewebeschwindigkeiten die Deformierung (Strain [%]) und die Deformierungsrate (Strain Rate [/s]) des Myokards zu messen.[24] Der Gewebedoppler zeigte in einer Reihe von Studien zur Früherkennung Anthrazyklin-induzierter Kardiomyopathien vielversprechende Ergebnisse. Sie deuteten darauf hin, dass der Gewebedoppler den konventionellen Funktionsparametern, wie z.B. der FS, überlegen sein könnte.[12] [13] Trotz dieser Studienergebnisse konnte sich der Gewebedoppler in der täglichen klinischen Praxis nicht fest etablieren, da er nur eingeschränkt reproduzierbar und stark winkelabhängig ist.[25] Da es eine Doppler-basierte Methode ist, können nur Teilbereiche des Myokards untersucht werden, die sich in gleicher Ausrichtung mit dem Schallstrahl bewegen.

Speckle Tracking ist ein weiteres neues Verfahren, zur Quantifizierung der Myokarddeformierung, welches im Gegensatz zum Gewebedoppler keine derartige Winkelabhängigkeit hat. Das Bewegungsmuster des Myokards kann im gesamten zweidimensionalen Raum analysiert werden. Diese neue Technik wird im folgenden Abschnitt näher erläutert.

2.2 Speckle-Tracking mit EchoPAC™

2.2.1 Fleckverfolgung (Speckle-Tracking)

Speckle-Tracking wurde anfangs auch Tissue-Tracking genannt.[26] Es handelt sich um Spezialsoftware, die die individuellen Fleckmuster des Myokards (Speckles = natürliche akustische Marker) in Echokardiographiebildern erkennt, mitverfolgt (trackt) und so Messparameter der Myokarddeformierung ermittelt. [25] [27] [28] [29] [30]

Für die Speckle-Tracking-Analyse werden standardisierte zwei-dimensionale Schnittbilder (z.B. apikaler Vierkammerblick) als Cine-Loop (Bildschleife) aufgenommen. Ein Loop erstreckt sich über einen gesamten Herzzyklus (definiert über eine simultane EKG-Ableitung) und besteht wie ein Kinofilm aus vielen Einzelbildern. In einem Standbild der maximalen Systole des Loops legt der Untersucher eine Messzelle an, die das zu analysierende Myokard einschließt (Messzelle = Region Of Interest (ROI) (Abbildung 5). [28]

Mit dem sogenannten Block-Matching-Verfahren analysiert die Software die Fleckmuster in vielen einzelnen Teilbereichen der Messzelle (Blocks) und sucht diese jeweils im folgenden Bild wieder. So kann die räumliche Verschiebung (displacement) der Fleckmuster von Bild zu Bild gemessen werden. [28]

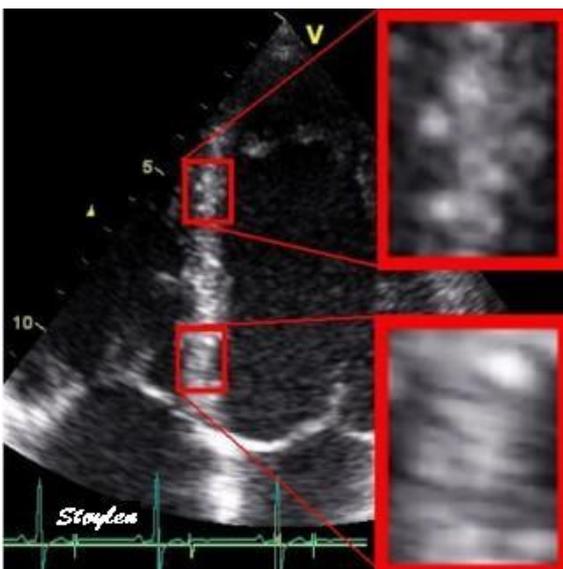


Abbildung 1 Natürliche akustische Marker [31]



Abbildung 2 Block-Matching von Bild zu Bild [31]

2.2.2 Filter und Glättung

Die Fleckmuster werden über den gesamten Herzzyklus von Bild zu Bild getrackt. Eine Vielzahl an Messpunkten wird verwendet, wodurch individuelle regionale Unterschiede der Myokarddeformierung berücksichtigt werden. [28] Da innerhalb der ROI auch nicht-myokardiale akustische Marker getrackt werden (z.B. Artefakte, Perikard), müssen die gewonnenen Rohdaten gefiltert werden, um ein in sich schlüssiges Bewegungsmuster des Myokards zu erhalten. Die von der Software verwendeten Algorithmen unterliegen dem Firmengeheimnis. Theoretisch sind folgende Methoden denkbar: [32]

- Median Filter: Ausreißer (gemessenes displacement) werden durch den Median aus dem eigenen Wert und den seiner Nachbarn ersetzt.
- Glättung per gewichtetem Mittel: Jeder Wert wird durch das gewichtete Mittel aus dem eigenen Wert und den seiner Nachbarn ersetzt.
- Grenzlinien: Die Endokardlinie wird von der Software bevorzugt getrackt.
- Elastisches Modell: Myokard ist verformbar, aber nicht komprimierbar. Eine Verkürzung muss daher gleichzeitig zu einer Verdickung (Längung) führen. Die räumliche Anordnung der Fleckmuster muss bestehen bleiben. Sie können ihre Positionen nicht untereinander tauschen (Abbildung 3).

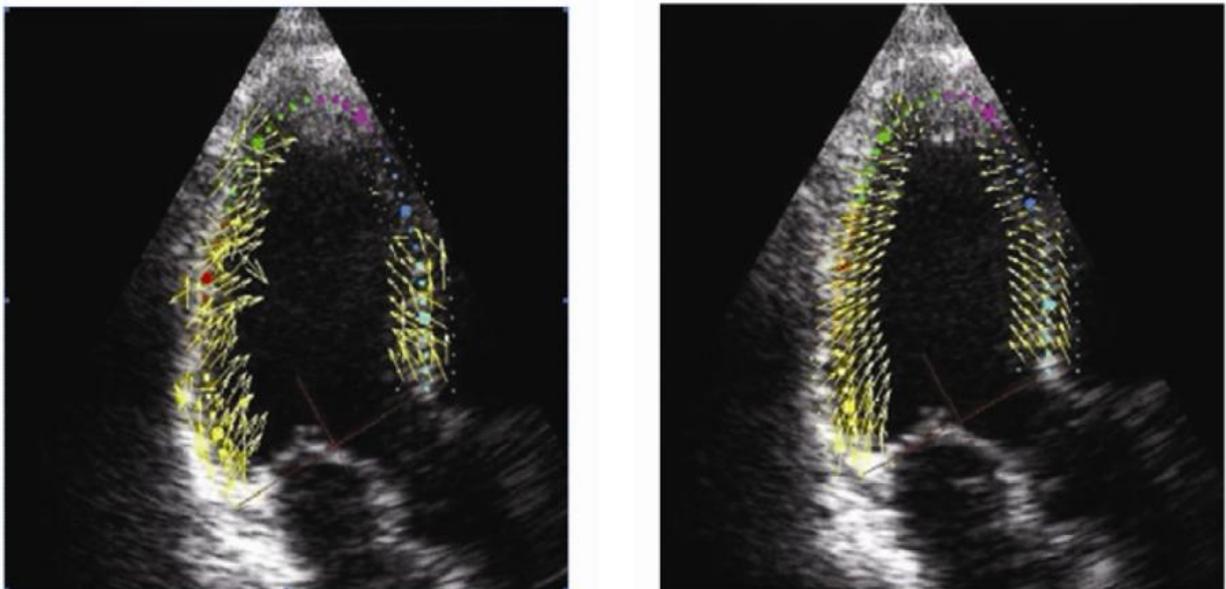


Abbildung 3 Displacement-Rohdaten: ungeglättet (links), geglättet (rechts) [33]

2.2.3 Berechnung von Strain und Strain Rate

Anhand der geglätteten Rohdaten wird die Myokarddeformierung simuliert bzw. kopiert: Die ROI bewegt sich darauf im 2d-Cine-Loop synchron mit dem Myokard mit. Zum

einen kann so der Untersucher prüfen, ob das Myokard adäquat verfolgt wird, zum anderen dient die Verformung der ROI wiederum dazu, die Deformierung des Myokards zu berechnen. Hierzu zählen der Strain und die Strain Rate. Der Strain [%] drückt eine prozentuale Längenänderung aus (Verkürzung oder Längung), die Strain Rate [/s] ist die Rate der Längenänderung pro Sekunde.[28] [29] Es können u.a. der

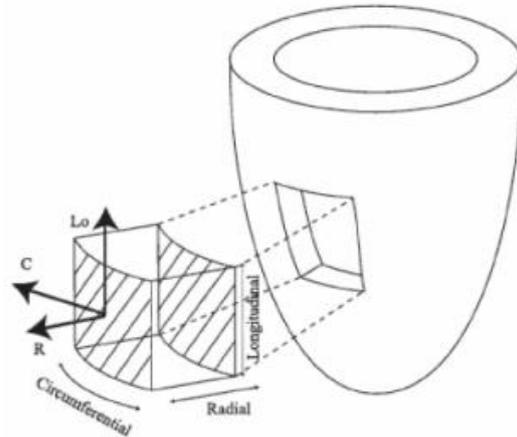


Abbildung 4 Richtungen von Strain und Strain Rate [31]

longitudinale, zirkumferenzielle und radiale Strain (SL, SC u. SR) sowie die

longitudinale, zirkumferenzielle und radiale Strain Rate (SrL, SrC u. SrR) berechnet werden (Abbildung 4). Die Kontraktion des LV führt in longitudinaler und zirkumferenzieller Richtung zu einer Verkürzung. Aufgrund der Nicht-Komprimierbarkeit des Myokards kommt es dadurch zu einer Verdickung des Myokards in radialer Richtung.[34] Longitudinaler Strain und Strain Rate können im apikalen 4CH gemessen werden, zirkumferenzieller sowie radialer Strain und Strain Rate in einer parasternalen SAX (Abbildung 5). Wie auch bei der FS, werden zur Berechnung des Strains zwei Längen zu einander ins Verhältnis gesetzt. Mit L_0 als Ausgangslänge (= enddiastolische Länge) und L_1 als geänderte Länge zum Zeitpunkt x . [28][35]

$$\text{Strain [\%]} = ((L_1 - L_0) / L_0) \times 100$$

$$\text{Strain Rate [/s]} = \text{Strain} / \Delta t$$

Die Software gibt verschiedene Strain-Spitzenwerte aus. Zum einen den Spitzenwert der Systole (Peak S), zum anderen den Spitzenwert der Kontraktion (Peak G). Der Spitzenwert der Systole liegt definitionsgemäß vor dem Schluss der Aortenklappe. Der Peak der Kontraktion kann auch dahinter liegen (siehe auch Abbildung 7 auf Seite 34 und Tabelle 3 auf Seite 35).[35]

Einleitung

Des Weiteren ist zwischen globalen und segmentalen Messwerten zu unterscheiden. Die globalen Werte werden anhand der gesamten Länge der ROI-Mittellinie berechnet:

Globaler Strain [%] =

$$\frac{((\text{Minimale ROI-Mittellinienlänge} - \text{Maximale ROI-Mittellinienlänge}) / \text{Maximale ROI-Mittellinienlänge}) \times 100}{[35][36]}$$

Globale Werte können nur als globaler longitudinaler und zirkumferenzieller Strain und Strain Rate (GSL, GSrL, GSC, GSrC) berechnet werden. Bei den radialen Messwerten ist dies nicht möglich, da in radialer Richtung keine geschlossene Linie existiert. Sie liegen nur als segmentale Werte vor (Abbildung 5). Die segmentalen Werte sind Mittelwerte mehrerer Messungen innerhalb des Segmentes. Es existieren sechs gleich große Segmente, in die die ROI automatisch unterteilt wird (Abbildung 5). [35]

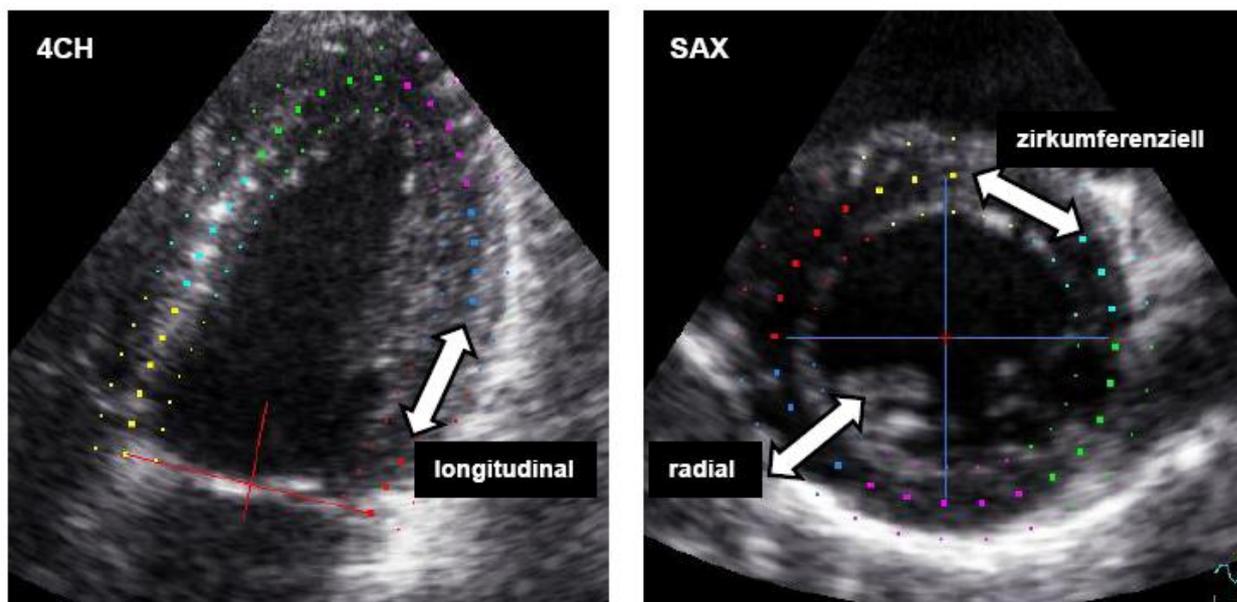


Abbildung 5 Region Of Interest (ROI)

Anhand der Punktmarkierungen werden die Messwerte berechnet. Für die globalen Werte wird die Mittellinie verwendet. Die von der Software ausgegebenen segmentalen Werte sind Mittelwerte aller Messungen des jeweiligen Segmentes. Die sechs verschiedenen Segmente sind jeweils mit einer anderen Farbe gekennzeichnet. 4CH, Vierkammerblick; SAX, kurze Achse.

Unter Autoren ist es üblich, als Ersatz für einen globalen radialen Strain, einen Mittelwert aus den Messwerten der sechs Segmente zu berechnen. Aber auch die longitudinalen und zirkumferenziellen Strain und Strain Rates werden häufig in

Publikationen als Mittelwert angegeben. Um diesen Unterschied zu kennzeichnen, werden in dieser Arbeit spezielle Abkürzungen verwendet: Z.B. wird der longitudinale Strain (SL) „GSL“ genannt, wenn er als globaler Strain anhand der gesamten Länge der ROI ermittelt wurde und „AvSL“, wenn er als Mittelwert (average) der sechs Segmente berechnet wurde.

2.2.4 Messwertbeeinflussende Faktoren

Voraussetzung ist eine exzellente Bildqualität, bei der das gesamte Myokard deutlich abgebildet ist, so dass die Software die Speckles des Myokards einwandfrei detektieren und verfolgen kann. Eine sehr gute Bildqualität ist u.a. gegeben, wenn das Schnittbild achsengerecht aufgenommen wurde, das zu analysierende Myokard über die gesamte Kontraktion im Sektorbreite liegt, das Endokard als deutliche Linien zu erkennen ist, auch Epi- und Perikard dargestellt sind und die Speckles des gesamten zu analysierenden Myokards visuell identifizierbar sind, ohne dass sie durch nicht-myokardiale Strukturen oder Artefakte überlagert werden. Jegliche Art von nicht-myokardialen Speckles können das Tracking des Myokards erheblich behindern bzw. unmöglich machen.[25] [28]

Die oben beschriebenen Algorithmen zur Filterung und Glättung können nicht durch den Untersucher inaktiviert werden. Die Messergebnisse werden daher immer in einem für den Untersucher intransparentem Maß durch diese Algorithmen beeinflusst.

Speckle-Tracking-basierte Strain und Strain Rate Messungen können sich zwischen Software verschiedener Hersteller signifikant unterscheiden. Die Messergebnisse des SL sind teilweise vergleichbar. Beim SC bestehen zwischen Herstellern häufiger Differenzen, beim SR weichen die Messergebnisse meistens deutlich voneinander ab.[37] [38] [39] [40] [41] [42] [43] Es ist unklar welche Software die genauesten Messungen der myokardialen Deformierung liefert. Vergleiche mit anderen Methoden wie z.B. der kardialen MRT,[44] sind dadurch limitiert, dass auch diese Programme Algorithmen beinhalten, die ihrerseits wiederum die Messergebnisse beeinflussen.

(Für diese Arbeit wurde die Speckle-Tracking-Software „EchoPAC“ von GE verwendet. Diese Software ist weit verbreitet. In den meisten Publikationen, die für diese Arbeit relevant sind, wurde EchoPAC benutzt. Ergebnisse dieser Arbeit, werden daher nur mit Studienergebnisse verglichen, die mit derselben Software erhoben wurden.)

2.3 Stand der Forschung

2.3.1 Machbarkeit und Limitationen der Messwerterhebungen

Voraussetzung für die Machbarkeit von Speckle-Tracking ist eine hohe Bildqualität.[25] Es ist bekannt, dass nicht immer alle Segmente des LV adäquat getrackt werden können. Die Segmente der SAX sind häufiger von unzureichendem Tracking betroffen, als die des 4CH.[45] Trackingprobleme treten besonders im lateralen Segment der SAX [46] und in den lateralen Segmenten des 4CH auf.[47] Die Angaben über die Machbarkeit, alle sechs Segmente des jeweiligen Schnittbildes erfolgreich tracken zu können, variieren stark in der Literatur. Sie liegt zwischen 75% und 95%.[38] [42] [46] [48] [47] Ist das Speckle-Tracking nicht in allen Segmenten möglich, sollten die globalen Messwerte nicht verwendet werden, da diese anhand der gesamten Länge des Myokards berechnet werden (Abschnitt 2.2.3). Manche Autoren verwenden in Studien daher statt der globalen Messwerte einen Mittelwert aus den Werten der erfolgreich getrackten Segmente,[38] [45] da so auch Fälle eingeschlossen werden können, bei denen nicht alle Segmente trackbar waren. Es ist allerdings bekannt, dass sich die Messwerte zum Teil signifikant zwischen den Segmenten unterscheiden.[41] [46] Deshalb könnte es durch die Berechnung eines Mittelwertes zu Messwertverfälschungen kommen, wenn segmentale Werte fehlen.

2.3.2 Strain und Strain Rate Messungen in Gesunden

Bis heute mangelt es an soliden Referenzwerten für die globalen Strain und Strain Rate Werte des Kindes- und Jugendalters. Die einzige Studie diesbezüglich publizierten Marcus et al [49] aus Daten von 139 Kindern und 56 Erwachsenen bis zum 40. Lebensjahr. Die Autoren beschreiben eine quadratische Abhängigkeit zwischen Alter und Strain, bei der die Werte vom Säuglings- bis zum Teenageralter (15 – 19 Jahre) leicht zunehmen und dann bis zum 40. Lebensjahr wieder etwas abfallen. Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden nicht gefunden. Die Veröffentlichung beinhaltete keine Strain Rate Werte (Tabelle 1).

Einleitung

Tabelle 1 Altersspezifische Strain-Werte von Gesunden

Aus Marcus et al.[49] Aus segmentalen Werten gemittelter longitudinaler, zirkumferenzieller und radialer Strain (AvSL, AvSC und AvSR). Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung.

	Altersgruppe [Jahre]							
	0	1-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-40
N	24	34	36	29	21	25	13	13
♂	54%	56%	69%	55%	43%	64%	62%	46%
AvSL [%]	-18,3 ±1,9	-20,7 ±1,3	-21,0 ±1,3	-21,8 ±1,3	-22,5 ±1,3	-20,9 ±1,3	-20,6 ±1,2	-18,9 ±1,0
AvSC [%]	-17,5 ±2,5	-19,7 ±2,0	-20,9 ±2,0	-21,5 ±1,7	-21,9 ±2,1	-21,1 ±1,3	-21,0 ±1,6	-20,2 ±1,4
AvSR [%]	49,9 ±4,3	50,0 ±5,7	52,3 ±4,5	54,9 ±5,4	56,1 ±3,8	54,9 ±5,4	52,8 ±4,1	52,2 ±4,3

Burns et al [50] zeigten den unterschiedlichen Effekt von akuten Laständerungen auf Strain und Strain Rate Messungen. Sie applizierten 18 Probanden erst Nitroglycerin und anschließend Kochsalzlösung. Die Strain Rates (AvSrL u. AvSrC) zeigten eine signifikante Lastabhängigkeit. Der Einfluss auf den AvSC war geringer. Der AvSL war unabhängig von Änderungen der Vor- und Nachlast.

2.3.3 Strain und Strain Rate bei Patienten nach Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie

Es wurden einige Studien publiziert, in denen Anthrazyklin-behandelte Patienten mit 2d Speckle-Tracking-basiertem Strain und Strain Rate untersucht wurden. Es handelt sich um Longitudinalstudien über den Zeitraum der Therapie und um Querschnittstudien von Patienten im Langzeit-Follow-Up.

Es wurde gezeigt, dass anhand der Strain und Strain Rate Werte Anthrazyklin-induzierte systolische Funktionsstörungen des linken Ventrikels detektiert werden können. Darüber hinaus ergaben sich Hinweise, dass mit dem Strain und der Strain Rate systolische Funktionseinschränkungen früher erkannt werden könnten, als mit der EF.

Einleitung

Mavinkurve-Groothuis et al [48] publizierten eine retrospektive Querschnittstudie mit 111 asymptomatischen Anthrazyklin-behandelten Langzeitüberlebenden von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter und 107 gesunden Kontrollprobanden. In der Patientengruppe waren sowohl die konventionellen Parameter, als auch alle Strain und Strain Rate Werte signifikant niedriger, als bei den Gesunden (EF, FS, M-Mode Parameter, sowie AvSL, AvSrL, AvSC, AvSrC, AvSR und AvSrR).

Cheung et al [51] berichteten über 45 ALL-Patienten mit normaler FS (>28%), bei denen die Therapie seit mindestens einem Jahr abgeschlossen war. Die FS, die Strains (AvSL, AvSC u. AvSR), sowie die AvSrC waren in der Patientengruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant niedriger. Die kumulative Anthrazyklindosis korrelierte mit zwei Strain Rates (AvSrL u. AvSrC).

Tsai et al [52] veröffentlichten eine Studie mit 47 Hodgkin-Lymphom-Langzeitüberlebenden nach Strahlentherapie des Mediastinums mit oder ohne zusätzlicher Anthrazyklintherapie. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe waren EF, AvSL und AvSC signifikant niedriger. Darüber hinaus konnte anhand des AvSL zwischen den Risikogruppen für systolische Funktionsstörungen differenziert werden: Der AvSL war in der Patientengruppe mit Bestrahlung und Anthrazyklintherapie signifikant niedriger als in der Gruppe mit alleiniger mediastinaler Bestrahlung.

Poterucha et al [53] untersuchten 19 Patienten vor Beginn der Therapie mit Anthrazyklinen, sowie nach vier und acht Monaten. Während der AvSL bereits nach vier Monaten signifikant niedriger war, konnte mit der EF erst nach acht Monaten ein signifikanter Unterschied gemessen werden.

Mavinkurve-Groothuis et al [54] untersuchten prospektiv 60 an ALL erkrankte Kinder. Sie hatten ein Jahr nach Therapiebeginn im Vergleich zu gesunden Kontrollen neben einer signifikant niedrigeren FS auch niedrigere Strain und Strain Rate Werte (AvSL, AvSrL, AvSC, AvSrC und AvSrR). Der AvSR war nicht verändert.

Die Ergebnisse dieser Studien decken sich mit Untersuchungen an Patientinnen mit Mammakarzinom, die mit Anthrazyklinen therapiert wurden.[55] [56] [57] Bis heute fehlen jedoch prospektive longitudinale Untersuchungen an Patienten im Langzeit-Follow-Up nach anthrazyklinhaltiger Chemotherapie im Kindes- und Jugendalter. Der prognostische Wert dieser neuen Strain und Strain Rate Parameter ist für diese Patientenpopulation nicht bekannt.

2.3.4 Reproduzierbarkeit von Strain und Strain Rate

Auch Studien zur Reproduzierbarkeit wurden hauptsächlich als Mittelwert berechnete Strain und Strain Rate Werte verwendet. Es ist nicht bekannt, ob die Reproduzierbarkeit von Mittelwerten und globalen Werten vergleichbar ist. Die segmentalen Strain Werte sind teils sehr schlecht reproduzierbar.[58]

Oxborough et al [59] untersuchten 20 gesunde Probanden im Abstand von 30 Minuten. Sowohl die Aufnahme der Bilder als auch die Speckle-Tracking-Analyse erfolgte durch den gleichen Untersucher (Intra-Untersucher-Variabilität). Die Reproduzierbarkeit der longitudinalen und zirkumferenziellen Parameter war in etwa gleich. Die AvSrC zeigte die geringste Variabilität. Die Reproduzierbarkeit der radialen Werte war am schlechtesten (Tabelle 2).

Tabelle 2 Intra-Untersucher-Reproduzierbarkeit von Strain und Strain Rate.

95%-CI = 95% Konfidenzintervall, ICC = Intraklassenkorrelationskoeffizient, CoV = Korrelationskoeffizient. Aus Oxborough et al.[59]

		Echo 1	Echo 2	Mittlere Differenz (95%-CI)	ICC	CoV [%]
AvSL	[%]	-17,6 ±2,0	-17,4 ±2,1	0,20 (-2,3 bis 2,7)	0,81	6
AvSrL	[/s]	-0,88 ±0,22	-0,90 ±0,14	-0,01 (-0,2 bis 0,1)	0,82	6
AvSC	[%]	-18,3 ±2,4	-18,5 ±2,9	-0,15 (-3,6 bis 3,3)	0,78	7
AvSrC	[/s]	-1,24 ±0,27	-1,23 ±0,21	0,02 (-0,2 bis 0,2)	0,87	6
AvSR	[%]	39,8 ±11,6	40,1 ±16,7	-0,26 (-21,6 bis 21,1)	0,71	19
AvSrR	[/s]	1,85 ±0,33	1,92 ±0,49	-0,07 (-0,8 bis 0,6)	0,64	14

Koopman et al [39] untersuchten die Inter-Untersucher-Variabilität in einer Gruppe von 34 Patienten und Gesunden im Kindes- und Jugendalter. Die geringste Variabilität zeigte der AvSL, gefolgt vom AvSC und AvSR (CoV = 8%, 11% bzw. 17%).

Auch Singh et al [60] berichten in einer Bland-Altman-Analyse mit 20 gesunden Kindern und Jugendlichen über eine geringere Streuung der Messdifferenzen beim AvSL als beim AvSC. Es traten jedoch systematische Messabweichungen auf. Die Streuung der Differenzen war zudem extremer als in der Studie von Oxborough et al [59] (Mittlere Differenz = AvSL: 1,9% (-2,0 bis 5,8); AvSC: 3,5% (-3,4 bis 10,4)).

2.4 Aufgabenherleitung und Fragestellung

In der kinder-kardiologischen Hochschulambulanz der Charité werden seit November 2009 bei allen onkologischen Patienten, die im Rahmen der Routinenachsorgeuntersuchung echokardiographisch untersucht werden, mittels Speckle-Tracking die Strain und Strain Rate Werte des linken Ventrikels erhoben. Die Untersuchungen erfolgten ausschließlich zu Studienzwecken. Diagnostische oder therapeutische Schritte wurden aufgrund dieser Messergebnisse bisher nicht eingeleitet.

Ziel dieser Arbeit war es zu evaluieren, inwiefern diese neuen Parameter zur Früherkennung der anthrazyklin-induzierten late-onset Kardiomyopathie in der ambulanten Nachsorge beitragen könnten. Stärken und Schwächen der verschiedenen Strain und Strain Rates sollten identifiziert werden, um Empfehlungen für die Anwendung in der täglichen klinischen Praxis zu erarbeiten.

Insgesamt umfasst die Arbeit fünf Themenkomplexe:

1. Machbarkeit und Limitationen der Messwerterhebung
2. Werte in Gesunden
3. Analyse in Patienten
4. Reproduzierbarkeit
5. Einfluss der ROI-Breite auf die Messwerte

Dazu wurde eine konsekutive Reihe von anthrazyklin-behandelten Patienten, die im ersten Jahr der Speckle-Tracking-Anwendung untersucht wurden, in die Studie eingeschlossen. Zusätzlich wurde eine an das Alter und Geschlecht angepasste gesunde Kontrollgruppe rekrutiert.

Machbarkeit und Limitationen der Messwerterhebung:

Für die frühzeitige Erkennung Anthrazyklin-induzierter Kardiomyopathien ist es von großem Interesse, dass dieses Verfahren eine hohe Machbarkeitsrate hat, schnell und einfach anzuwenden ist und möglichst genaue Messungen liefert. Daher soll in diesem Teil der Arbeit folgenden Fragen nachgegangen werden:

- Wie hoch ist der Anteil an Bildschleifen, bei denen nicht alle Segmente getrackt werden können?

Einleitung

- Welche Segmente sind am häufigsten vom schlechten Tracking betroffen?
- Gibt es Unterschiede zwischen der Bildqualität des apikalen 4CH und der SAX?
- Wie sollte mit Bildschleifen umgegangen werden, wenn nicht alle Segmente getrackt werden können?
- Sind die aus den sechs Segmenten berechneten Mittelwerte mit den globalen Werten vergleichbar? Welche Mittelwerte entsprechen eher den globalen Strains, die aus Peak S oder die aus Peak G (vgl. 2.2.3)?
- Kommt es zu signifikanten Abweichungen der berechneten Mittelwerte, wenn Segmente mit den jeweils größten oder kleinsten segmentalen Werten fehlen?
- Ist die Mittelwertberechnung eine empfehlenswerte Alternative zu den globalen Strains und Strain Rates, um die Machbarkeitsrate des Speckle-Trackings in der täglichen klinischen Praxis zu erhöhen?

Strain und Strain Rate in der gesunden Kontrollgruppe:

- Sind die von Marcus et al[49] publizierten altersabhängigen Strain-Werte reproduzierbar?
- Sind die Strain und Strain Rate Werte abhängig von Geschlecht, Körperoberfläche (KOF) oder Herzfrequenz (HF)?
- Können die von Marcus et al. publizierten Werte als Referenzwerte in der Klinik verwendet werden?

Strain und Strain Rate bei Patienten:

- Ist ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen anhand konventioneller M-Mode- und neuer Speckle-Tracking-Parameter messbar?
- Korrelieren die Strain und Strain Rate Werte mit der kumulativen Anthrazyklindosis?
- Unterscheiden sich die Strain und Strain Rate Werte zwischen Patientensubgruppen mit unterschiedlich starkem Risiko (kumulative Anthrazyklindosis und Diagnose)?
- Welche Messwerte erscheinen am sensitivsten systolische linksventrikuläre Funktionsstörungen zu detektieren (auch im Vergleich mit der FS)?

Reproduzierbarkeit von Strain und Strain Rate:

- Wie gut ist die Reproduzierbarkeit der einzelnen Messwerte
- Für welche Strain und Strain Rates kann die Reproduzierbarkeit für die Verwendung in der täglichen Praxis als ausreichend bewertet werden?
- Ist die Reproduzierbarkeit zwischen verschiedenen Untersuchern ausreichend, so dass Patienten im longitudinalen Verlauf auch von verschiedenen Ärzten untersucht werden können?

Einfluss der ROI-Breite auf die Messwerte:

Im Laufe der Auswertung wurde beobachtet, dass die Messungen von Strain und Strain Rate durch eine Veränderung der ROI-Breite beeinflusst werden. In der Untersuchung zur Intra- und Inter-Untersucher-Reproduzierbarkeit traten zudem systematische Messabweichungen auf. Auch in der bereits erwähnten Studie von Singh et al [60] wurden systematische Messabweichungen beschrieben (vgl. Abschnitt 2.3.4). Es ist darüber hinaus bekannt, dass publizierte Strain-Normalwerte erheblich variieren, auch wenn sie mit derselben Software erhoben wurden.[43] Die durch den Untersucher gewählte ROI-Breite könnte ein maßgeblicher Faktor für diese Beobachtungen sein. Denn zum einen besteht im linksventrikulären Myokard ein transmuraler Strainingradient mit höheren Werten im Endo- als im Epikard [61] [62] und zum anderen ist die zur Strain-Berechnung maßgebliche Länge der ROI-Mittellinie in gekrümmten ROIs abhängig von der Breite der ROI („curvature dependency“).[31] [36]

- Hypothese: Wenn die ROI-Breite um nur eine Stufe verändert wird, führt dies zu signifikanten systematischen Messabweichungen.
- Welche Konsequenzen hat eine evtl. bestehende Abhängigkeit der Messwerte von der ROI-Breite für die Anwendung von Speckle-Tracking in der Praxis?

3 Methoden

3.1 Studienpopulation

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In diese Querschnittstudie wurde eine konsekutive Reihe von Anthrazyklin-behandelten Patienten eingeschlossen, die in einem Zeitraum von einem Jahr (01.11.2009 bis 31.10.2010) in der kinder-kardiologischen Hochschulambulanz der Charité echokardiographisch untersucht wurden. Die Patienten wurden eingeschlossen, wenn sie im Rahmen der onkologischen Routinenachsorgeuntersuchungen zugewiesen wurden, und die onkologische Therapie seit mindesten einem Jahr abgeschlossen war (late-onset Kardiomyopathie). Alle Anthrazykline galten als Einschlusskriterium (Doxorubicin, Daunorubicin, liposomales Daunorubicin, Epirubicin und Idarubicin). Es wurde angenommen, dass nur Patienten mit folgenden Erkrankungen Anthrazykline erhalten: akute lymphatische Leukämie (ALL), akute myeloische Leukämie (AML), Non-Hodgkin Lymphom (NHL), Hodgkin Lymphom (HD), Nephroblastom, Hepatoblastom, Neuroblastom, maligne Weichteiltumore, Osteosarkom und Ewingsarkom.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit akuter kardiotoxischer Kardiomyopathie in der Vorgeschichte, bekannter kardiotoxischer early-onset Kardiomyopathie, bekannter nicht Chemotherapie-assoziiertes Herzerkrankung, bekanntem arteriellen Hypertonus, angeborenen Herzfehlern, sowie syndromalen Erkrankungen, mit möglicher kardialer Beteiligung. Patienten wurden auch ausgeschlossen, wenn nicht beide Loops (4CH und SAX) aufgenommen wurden oder das dazugehörige EKG unlesbar war. Nicht ausgeschlossen wurden Patienten, die bestrahlt wurden.

3.1.1.1 Identifikation der einzuschließenden Patienten

Alle Echokardiographiebefunde werden chronologisch mit der Archivierungssoftware FileMaker Pro 6.0Dv4 (FileMaker, Inc., USA) gespeichert. Mit Hilfe der Suchmaske dieses Programms wurden alle Befunde gesichtet, die in dem definierten Zeitraum für die hämato-onkologische Hochschulambulanz der Kinderklinik erstellt wurden. In einem ersten Schritt wurden potentiell einzuschließende Patienten anhand der Diagnose identifiziert. Kardiologische Diagnosen und Therapien (Medikamente) wurden den Befunden entnommen.

3.1.1.2 Erhebung der medizinischen Daten

In einem zweiten Schritt wurden die Akten der hämato-onkologischen Ambulanz dieser Patienten gesichtet und nach den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. Es wurden folgende Informationen entnommen: die onkologische Diagnose(n), Nebendiagnosen, die als Ausschlusskriterium definiert wurden, die Bezeichnung(en) der durchgeführten Therapieoptimierungsstudie(n), inkl. Therapiezweig(en), Datum des Therapiebeginns und -endes (bei mehreren Chemotherapien wurde nur die letzte berücksichtigt), kumulative Gesamtdosen der einzelnen Anthrazykline und Details zur Strahlentherapie (Indikation, Bestrahlungsgebiet und Gesamtdosis). Abweichungen der Anthrazyklindosierung und des zeitlichen Ablaufs wurden auch aus den Akten des stationären Aufenthaltes entnommen.

Bei bestimmten Therapiegruppen kann davon ausgegangen werden, dass die Therapie ohne Abweichungen vom Protokoll durchgeführt wurde. Dies betrifft die Osteosarkom-Patienten, sowie ALL- und AML-Patienten, die kein Rezidiv hatten und keine hämatopoetische Stammzelltransplantation erhielten. Bei ihnen wurden die Dosierungen der Chemotherapeutika so festgelegt, wie sie in dem jeweiligen Protokoll vorgesehen sind. Zudem wurde das Therapieende errechnet.

Das Therapieende wurde definiert als das Datum des letzten protokollgerechten Therapiebestandteils. Dies war je nach Protokoll das Ende der intensiven Chemotherapie, das Ende der Dauertherapie, die Bestrahlung oder die hämatopoetische Stammzelltransplantation.

Patienten wurden als kardial bestrahlt klassifiziert, wenn davon auszugehen war, dass das Herz einer potentiell schädigenden Dosis ausgesetzt wurde. Neben der direkten Bestrahlung gab es auch relevante Fälle von Streustrahlung bei z.B. Bestrahlung des Abdomens. Die Bewertung wurde von einem Radioonkologen durchgeführt.

Die kumulative Anthrazyklindosis wurde durch Addition der kumulativen Dauno- und Doxorubicindosen berechnet. Das kardiotoxische Potential von Dauno- und Doxorubicin kann als gleich betrachtet werden[7] (vgl. Abschnitt 2.1.2).

3.1.2 Etablierung der Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe wurde an die Patientengruppe bezüglich des Alters und des Geschlechts angepasst. Dabei wurde ein Proband-Patient-Verhältnis von 1:2 angestrebt und Altersgruppen in Anlehnung an vorherige Studien [49] [63] definiert (5-9, 10-13, 14-17, 18-21 und 22-28 Jahre). Zum einen wurden gesunde Probanden rekrutiert, die für diese Studie echokardiographisch untersucht wurden. Zum anderen wurden Kinder und Jugendliche eingeschlossen, die aufgrund von akzidentellen Herzgeräuschen oder zum Ausschluss von angeborenen Herzfehlern echokardiographisch untersucht wurden und als gesund befunden wurden (Anamnese, Auskultation, EKG, Echokardiographie). Es galten die gleichen Ausschlusskriterien, wie in der Gruppe der Patienten. Die Probanden und/ oder deren Eltern gaben ihr schriftliches Einverständnis. Ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission zur Durchführung dieser Studie lag vor.

3.2 Aufnahme der Echokardiographiebilder

Alle Untersuchungen erfolgten durch verschiedene erfahrene Untersucher. Die Patienten bzw. Probanden wurden nicht sediert und in größtmöglicher Ruhe in Linksseitenlage untersucht. Es wurden „Vivid 7 Dimension“ Echokardiographiegeräte verwendet (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norwegen) mit, je nach Alter, vier und fünf Megahertz Schallköpfen (M4S, 5S).

In der langen parasternalen Achse auf Höhe der Spitze des posterioren Mitralklappensegels wurde ein M-Mode über eine Länge von mindestens drei Herzzyklen aufgenommen.[64]

Für die Speckle Tracking Analyse wurde ein Loop im apikalen 4CH aufgenommen und ein zweiter in der parasternalen basalen SAX (auf Höhe der Mitralklappe). Der Fokus wurde jeweils auf den LV gelegt. Das Bild wurde bezüglich der Eindringtiefe, der Sektorbreite, Fokusposition, Gain und Kontrast optimiert. Im 4CH und in der SAX wurde jeweils ein Loop über drei Herzschläge aufgenommen, inklusive zusätzlichen 100ms vor dem ersten und nach dem letzten Zyklus (wegen Driftkompensation). Eine Bildfrequenz von 40 – 90 Bildern pro Sekunde wurde gewählt.[25] Die digitalen Rohdaten wurden bei gleicher Bildfrequenz auf magneto-optischen Disketten (MOD) gespeichert.

3.3 Offline Analyse mit EchoPAC™

Für diese Arbeit wurden alle Echobilder erneut durch einen Untersucher mit der Analysesoftware EchoPAC™ ausgewertet (EchoPAC™ 108.1.12, GE Vingmed AS, Horton, Norwegen).

3.3.1 M-Mode

Die Messung der M-Mode-Parameter (IVS, LVPW, LVID und FS) erfolgte nach der PENN-Konvention, bei der das Endokard nicht dem Myokard zugewiesen wird und dadurch die Masse des Myokards exakter berechnet werden kann.[65] Soweit es die Qualität der Aufnahme zuließ wurden Mittelwerte aus drei aufeinander folgenden Herzzyklen verwendet. Die Berechnung der myokardialen Masse des linken Ventrikels erfolgte nach der Formel: $1.04 ((IVSd + LVPWd + LVIDd)^3 - (LVIDd)^3)$

3.3.2 2d Speckle Tracking

3.3.2.1 Auswahl des zu analysierenden Loops, EKG- und Zeitmarker

In der Regel standen mehrere Loops mit jeweils drei Zyklen der gleichen Achse zur Verfügung. Die einzelnen Herzzyklen wurden automatisch von der Software als Intervall zwischen zwei R-Zacken definiert und durch Markierungen im EKG gekennzeichnet. Die Marker wurden auf ihre Korrektheit überprüft und bei Bedarf manuell korrigiert. Das Ende der Systole (AVC) wurde automatisch anhand der Strain-Kurven bestimmt.[35]

Der qualitativ beste Zyklus wurde ausgewählt. Als Kriterien für eine gute Bildqualität galten: EKG mit deutlich abgrenzbaren QRS-Komplexen, korrekter Schallwinkel mit symmetrisch abgebildeten Herzklappen im 4CH und einem kreisrunden linken Ventrikel in der SAX, linker Ventrikel über die gesamte Kontraktion vollständig in der Sektorbreite erfasst, Endo- und Myokard durchgehend klar zu erkennen und nicht durch Artefakte oder Bildrauschen überlagert.

3.3.2.2 Markierung der Region of Interest (ROI)

Für die Speckle Tracking Analyse muss der Bereich des zu analysierenden Myokards definiert werden. Hierzu wird eine ROI angelegt, indem die Endokardlinie des LV durch den Untersucher markiert wird. Diese bildet die innere Abgrenzung der ROI. Ausgehend von dieser inneren Linie generiert die Software eine zweite außen liegende Linie, die das Epikard markiert und so das Myokard von der ROI abdeckt wird (Abbildung 6).

Die Markierung erfolgte im Bild der maximalen Systole. Bei den Loops des 4CH wurde die teilautomatisierte Endokardgrenzmarkierung benutzt. Dabei werden drei Marker durch den Untersucher gesetzt. Ein Erster auf den septalen Anulus der Mitralklappe, ein Zweiter auf die Endokardlinie der Herzspitze und ein Dritter auf den lateralen Anulus der Mitralklappe. Die Software markierte daraufhin die Endokardgrenze automatisch. Diese wurde auf ihre Korrektheit überprüft und gegebenenfalls manuell korrigiert. In der SAX wurde die gesamte Endokardgrenze von Hand markiert.

Die Breite der ROI wurde von dem Untersucher kontrolliert und so angepasst, dass möglichst das gesamte Myokard eingeschlossen und das Perikard ausgeschlossen wurde. Im 4CH diente dazu das Perikard der Herzspitze und des mittleren lateralen Segmentes als Orientierung. Die von der Software bestimmte Breite der ROI wurde dabei möglichst übernommen. In der SAX wurde die Breite der ROI so gewählt, dass möglichst das gesamte Myokard des Septums mit eingeschlossen wurde. Um dies zu ermöglichen durfte dabei auch die äußere Linie der ROI auf dem Perikard des posterioren Segmentes liegen (vgl. mittlere ROI in Abbildung 22).

3.3.2.3 Überprüfung der Myokardverfolgung (Tracking)

Nachdem die Software das Speckle Tracking berechnet hat, wird die Bildschleife abgespielt. Die ROI sollte sich synchron mit dem Myokard bewegen. Es wurde durch den Untersucher visuell überprüft, ob das Myokard adäquat verfolgt wurde. Zur besseren Beurteilbarkeit der Myokardverfolgung wurde die Funktion „SystolicYoYo“ benutzt sowie die Bildlaufgeschwindigkeit variiert. Beim „SystolicYoYo“ wird der systolische Teil der Bildschleife kontinuierlich vor- und rückwärts abgespielt. Dies erleichtert die Beurteilung erheblich. Bei Bedarf wurden die inneren Markierungen der ROI neu positioniert, um das Tracking zu verbessern.

Die Software bestimmt über Algorithmen, ob das Tracking ausreichend ist. Für jedes der sechs Segmente erscheint ein Kästchen, welches entweder „grün“ (Tracking akzeptiert) oder „rot“ (Tracking abgelehnt) erscheint. „Rote“ Segmente werden ausgeschlossen, es werden keine Messwerte dieser Segmente ausgegeben. Die globalen Werte werden dadurch nicht beeinflusst. Der Untersucher kann die Bewertung der Software überschreiben (Abbildung 6).

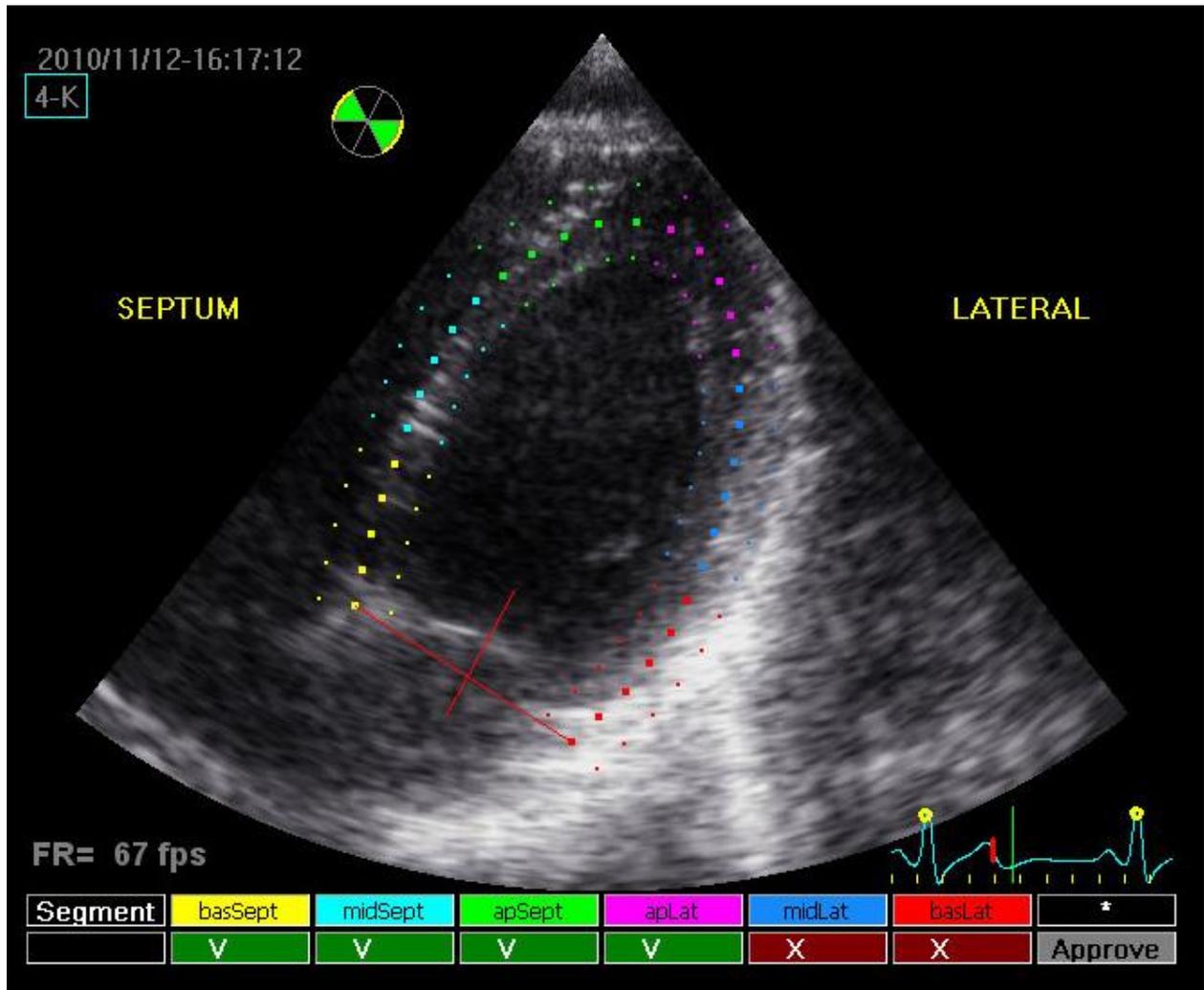


Abbildung 6 Trackingvalidierung

Das Tracking der grün markierten Segmente wurde akzeptiert, das der rot markierten nicht.

Segmente, die von der Software ausgeschlossen worden waren, wurden ausgeschlossen belassen. Segmente die von der Software nicht ausgeschlossen worden waren, wurden durch den Untersucher ausgeschlossen, wenn entweder das Signal des Myokards so schwach war, dass nicht beurteilt werden konnte, ob die ROI das Myokard adäquat verfolgte, oder wenn die ROI an Artefakten angeheftet war und sich mit dem Myokard nicht synchron mit bewegte. Im 4CH wurde suboptimales Tracking in transversaler Richtung toleriert. In der SAX wurde zudem das betreffende Segment ausgeschlossen, wenn das Endokard die ROI in radialer Richtung um mehr als 1/4 der ROI-Breite unterwanderte. Suboptimales Tracking in zirkumferenzieller Richtung wurde toleriert.

Methoden

Alle segmentalen Messwerte werden anhand von Kurven dargestellt. Die Spitzenwerte der einzelnen Segmente werden auf der Kurve markiert. Es wurde überprüft, ob die systolischen Spitzenwerte (Peak S) korrekt positioniert waren und bei Bedarf korrigiert (Abbildung 7). Die Einstellungen der Driftkompensation und Glättung wurden in ihren Standardeinstellungen belassen (Driftkompensation: ein, räumliche und zeitliche Glättung: mittlere Stufe).

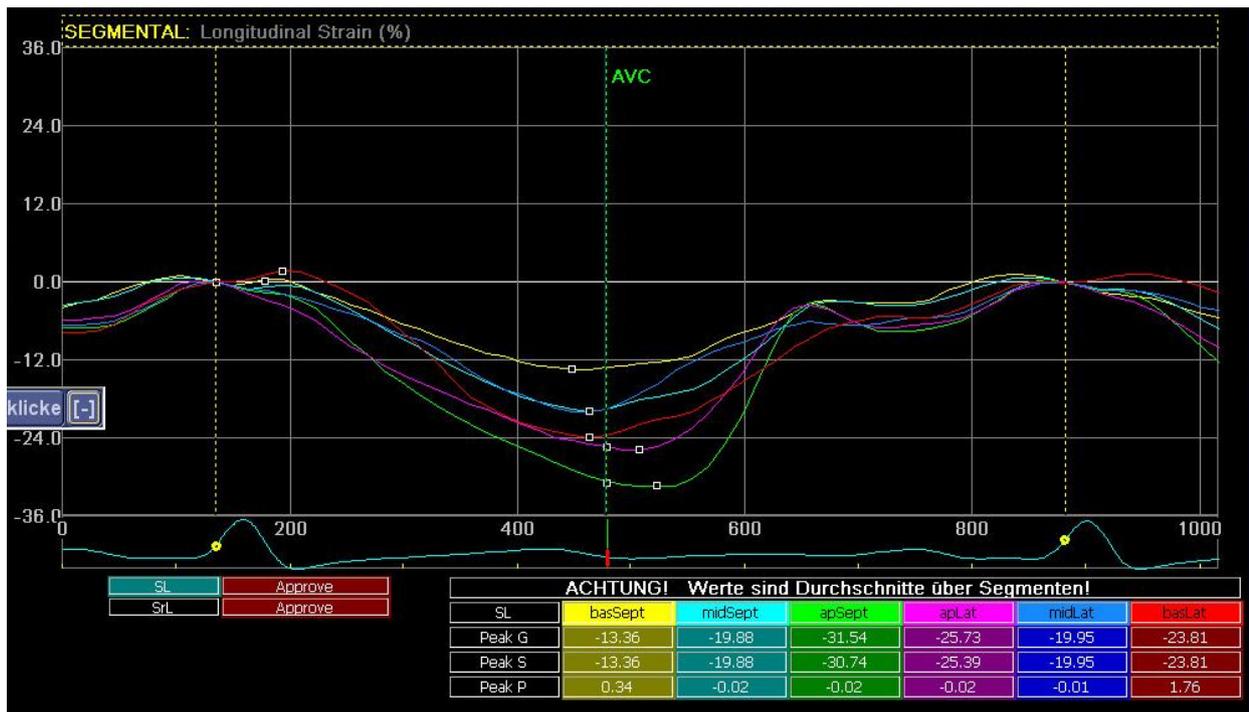


Abbildung 7 Peak-Positionen der segmentalen Strainkurven

Es werden die Strainkurven der sechs Segmente des longitudinalen Strains eines gesunden Probanden gezeigt. Die weißen Kästchen markieren die Spitzenwerte der Systole (Peak S) und der Kontraktion (Peak G). Das Ende der Systole wird durch die grüne Linie dargestellt (Schluss der Aortenklappe). Peak G ist gleich mit Peak S, wenn das Maximum vor dem Aortenklappenschluss liegt. Dieses Beispiel verdeutlicht zudem die sich zwischen den Segmenten stark unterscheidenden Strain-Werte.

3.3.2.4 Erfasste Messwerte

Die Software exportierte alle Messwerte pro Patient in eine Exceltabelle. Folgende Strain und Strain Rate Werte wurden entnommen (Tabelle 3).

Tabelle 3 Erfasste Strain und Strain Rate Werte

Peak S, Spitzenwert der Systole; Peak G, Spitzenwert der Kontraktion; SL, longitudinaler Strain; SC, Zirkumferenzieller Strain; SR, radialer Strain; SrL, longitudinale Strain Rate; SrC, zirkumferenzielle Strain Rate; SrR, radiale Strain Rate; n.v., Wert nicht verfügbar.

Strain	Segmental (Peak S)	Segmental (Peak G)	Global (Peak G)	Strain Rate	Segmental (Peak S)	Global (Peak S)
SL	ja	ja	ja	SrL	ja	ja
SC	ja	ja	ja	SrC	ja	ja
SR	n.v.	ja	n.v.	SrR	ja	n.v.

3.3.3 Überprüfung der Intra- und Inter-Untersucher-Reproduzierbarkeit

Zur Überprüfung der Intra- und Inter-Untersucher-Reproduzierbarkeit wurde die Speckle-Tracking-Analyse in insgesamt 40 zufällig ausgewählten Patienten und Probanden (jeweils 20) wiederholt durchgeführt. Für die Überprüfung der Intra-Untersucher-Reproduzierbarkeit wertete der gleiche Untersucher die Loops mit einem Abstand von mindestens drei Wochen erneut aus. Zur Bestimmung der Inter-Untersucher-Reproduzierbarkeit wurde die Analyse durch einen zweiten Untersucher durchgeführt (langjährig erfahrener Echokardiograph). Dabei wurde jeweils exakt derselbe Loop von demselben Herzschlag ausgewertet, um die rein technisch bedingte Messwertvariabilität durch eine erneute Markierung der ROI zu bestimmen. Beide Untersucher waren gegenüber den vorherigen Untersuchungsergebnissen einschließlich der angelegten ROIs verblindet.

3.3.4 Einfluss der ROI-Breite auf Strain und Strain Rate

In diesem Teil der Arbeit wird der Einfluss der vom Untersucher eingestellten ROI-Breite auf die Strain und Strain Rate Werte quantifiziert.

In einem ersten Schritt wurden 20 Probanden aus der Kontrollgruppe identifiziert, bei denen folgende Einschlusskriterien sowohl in den Loops des 4CH als auch der SAX erfüllt waren: 1. klar erkennbares Myokard und Endokard des linken Ventrikels und 2. keine überlagernden Artefakte über den gesamten Herzzyklus. Dies wurde getan, um ein adäquates Tracking des Myokards gewährleisten zu können und um den Einfluss von Artefakten auf die Strain und Strain Rate Werte zu vermeiden.

In einem zweiten Schritt wurden diese Loops wie in Abschnitt 3.3.2 beschrieben, mit EchoPAC™ analysiert. Dabei wurde die automatisch generierte ROI Breite übernommen und nicht durch den Untersucher verändert. Der so generierte Loop wurde mit der angelegten ROI gespeichert, um zwei weitere Messungen mit anderen ROI Breiten durchzuführen. Eine Messung wurde mit einer ROI durchgeführt, die um eine Stufe schmaler gemacht wurde und eine zweite, bei der die ROI eine Stufe breiter war, als die automatisch generierte ROI Breite. In der Software können sechs verschiedene ROI Breiten gewählt werden. Eine Veränderung der ROI Breite führt zu einer Verlagerung der äußeren und mittleren Linien der ROI, wobei die Position der inneren Linie der ROI unverändert bleibt (siehe Abbildung 22).

Alle Loops mit den automatisch angelegten ROI-Breiten wurden erneut gesichtet, um zu beurteilen, in welchem Maße Myokard eingeschlossen wurde. Es wurde evaluiert, ob so viel Myokard wie möglich eingeschlossen wurde, ohne Perikard mit einzuschließen. Um die Prozedur zu standardisieren wurden Referenzsegmente verwendet, in denen das Myokard eine mittlere Dicke hat [66] und in denen nach eigener Erfahrung die Bildqualität gut ist, so dass Endo-, Myo- und Perikard gut abgrenzbar sind. Im 4CH wurde daher das midlaterale Segment verwendet und in der SAX das posteriore Segment. Zusätzlich wurden alle Loops mit den schmalen und breiteren ROIs mit derselben Methode gesichtet.

3.4 Statistik

Allgemeines

Die statistische Analyse wurde, sofern an dieser Stelle nicht anders beschrieben, mit SPSS (IBM SPSS Statistics Version 19) durchgeführt. Die Variablen wurden anhand des Histogramms, der Schiefe und des Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft. Bei normalverteilten Variablen wurde der Mittelwert mit einer Standardabweichung (SD) oder dem 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) angegeben. Bei nicht normalverteilten Variablen wurde der Median mit dem Interquartilsabstand (IQR) verwendet. Normalverteilte unverbundene und verbundene Stichproben wurden mittels T-Test verglichen, nicht-normalverteilte unverbundene Stichproben mittels Mann-Whitney-U-Test. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Machbarkeit und Limitationen der Messwerterhebung

In einem ersten Schritt wurde innerhalb der gesunden Kontrollgruppe überprüft, ob die Mittelwerte der sechs segmentalen Werte mit den jeweiligen globalen Werten übereinstimmen. Sofern vorhanden wurden die Mittelwerte für die Spitzenwerte der Systole und Kontraktion (Peak S und Peak G) berechnet (vgl. Tabelle 3). Es wurden nur Fälle eingeschlossen, bei denen alle sechs Segmente verfügbar waren. Zwischen den Mittelwerten und globalen Werten wurden die absoluten Differenzen mittels Bland-Altman Analyse berechnet, und ein T-Test verbundener Stichproben durchgeführt. In einem zweiten Schritt wurde überprüft, ob es zu einer Messwertverzerrung kommt, wenn der Mittelwert aus weniger als sechs Segmenten berechnet wird. Hierzu wurden für jeden Probanden Mittelwerte aus sechs, fünf und vier Segmenten berechnet. Bei der Berechnung aus nur fünf und vier Segmenten wurden jeweils die Segmente weggelassen, die im Mittel die höchsten bzw. niedrigsten segmentalen Messwerte hatten.

In allen weiteren Analysen wurden die globalen longitudinalen und zirkumferenziellen Strain und Strain Rates (GSL, GSrL, GSC und GSrC) verwendet. Die radialen Parameter wurden als Mittelwert aus allen sechs Segmenten berechnet (AvSR und AvSrR). Generell wurden die Messwerte nur verwendet, wenn in allen sechs Segmenten das Tracking vom Untersucher akzeptiert wurde, um Messwertungenauigkeiten zu vermeiden.

Strain und Strain Rate in der gesunden Kontrollgruppe

Ausreißer und Extremwerte wurden definiert als Werte, die mehr als das 1,5-fache bzw. das 3-fache des IQR unter der ersten bzw. über der dritten Quartile liegen. In der gesunden Kontrollgruppe traten bei einigen Strain und Strain Rate Werte hohe Ausreißer auf. Sie wurden entfernt, da sie in der retrospektiven Begutachtung deutlich als Falschmessungen durch eingeschränkte Bildqualität zu erkennen waren. Auch in der Patientengruppe gab es eine vergleichbare Anzahl an hohen Werten. Um Patienten und Kontrollgruppe gleich zu behandeln, wurden auch in der Patientengruppe Werte entfernt, wenn sie mehr als das 1,5-fache des IQR über der dritten Quartile der Kontrollgruppe lagen.

Methoden

Der Einfluss auf die Strain und Strain Rates von Geschlecht, Alter, KOF und HF wurde per schrittweiser, multipler Regression analysiert (linear und quadratisch). Die Strain und Strain Rates wurden zwischen den Altersgruppen mittels Post-Hoc-Mehrfachvergleich mit Bonferroni Formel verglichen.

Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe anhand konventioneller M-Mode Parameter, sowie Strain und Strain Rate

Die Messwerte wurden in verschiedenen Gruppenkonstellationen verglichen, um zu prüfen, ob bestimmte Messwerte besonders gut oder auch schlecht dafür geeignet sein könnten, anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathien zu detektieren. In einem ersten Schritt wurden alle erhobenen Werte zwischen Patienten und Kontrollgruppe miteinander verglichen. Die Parameter, die signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten, wurden zusätzlich geschlechtsgetrennt verglichen.

In einem zweiten Schritt wurden in weiteren Subgruppenanalysen nur die Patienten und Kontrollen eingeschlossen, von denen jeweils alle zu vergleichenden Messwerte verfügbar waren, um eine direkte Vergleichbarkeit herzustellen. Dabei wurden nur die Messwerte verwendet, die zuvor in der Gesamtanalyse zwischen Patienten und Probanden signifikant verschieden waren. Die Subgruppenanalysen erfolgten 1. zwischen Kontrollen und Patienten, 2. zwischen Kontrollen und Patientensubgruppen nach Diagnose und 3. zwischen Kontrollen und Patientensubgruppen nach kumulativer Anthrazyklindosis.

Die Unterteilung nach kumulativer Anthrazyklingsamtdosis (Dauno- und Doxorubicin) erfolgte in vier Gruppen: 0mg/qm, < 240mg/qm, =240mg/qm und >240mg/qm. Diese Unterteilung wurde gewählt, da 1. einige Patienten weder Dauno- noch Doxorubicin erhielten und andere Anthrazykline weniger kardiotoxisch sind,[7] 2. eine kumulative Dosis von 240mg/qm als Schwellenwert für ein erhöhtes Risiko beschrieben wurde [10] und eine große Gruppe von Patienten genau 240mg/qm erhielten. Bei den Analysen nach kumulativer Anthrazyklindosis wurden Patienten ausgeschlossen bei denen im Rahmen von Strahlentherapien das Herz Strahlung ausgesetzt war, da dies ein zusätzliches Risiko für linksventrikuläre systolische Funktionsstörungen darstellt.[52]

Per linearer Regression wurde zusätzlich geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der kumulativen Anthrazyklin-Gesamtdosis und den Messwerten nachgewiesen werden kann.

Intra- und Inter-Untersucher-Reproduzierbarkeit von Strain und Strain Rate

Die Intra- und Inter-Untersucher-Reproduzierbarkeit wurde anhand des Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten (ICC), des Variationskoeffizient (CoV) und der Bland-Altman Methode analysiert. Der ICC wurde im zweifach gemischten Modell mit absoluter Übereinstimmung mit SPSS berechnet und der CoV mit MedCalc (MedCalc Version 12.7, Ostend, Belgien). Die Bland-Altman Analyse wurde mit Analyse-it durchgeführt (Analyse-it Version 2.02, Analyse-it Software Ltd, Leeds, Großbritannien). Dabei wurden absolute und prozentuale Differenzen berechnet: absolute Differenz = Wert Messung 1 - Wert Messung 2; prozentuale Differenz = $(\text{Wert Messung 1} - \text{Wert Messung 2}) / ((\text{Wert Messung 1} + \text{Wert Messung 2}) / 2) * 100$. Absolute und relative Differenzen werden als Mittelwert und 95%-CI angegeben. Die mit der Bland-Altman Methode berechneten Differenzen sind deskriptiver Natur. Die Beurteilung der klinischen Relevanz obliegt dem Untersucher.

Einfluss der ROI-Breite auf Strain und Strain Rate

Zwischen den Messungen mit verschiedenen ROI-Breiten wurden absolute und prozentuale Differenzen mit der Bland-Altman Methode wie oben beschrieben berechnet. Zusätzlich wurde zwischen den Messungen T-Tests für verbundene Stichproben durchgeführt (Nullhypothese: die Differenz zwischen den Messungen ist gleich Null).

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

4.1.1 Ein- und ausgeschlossene Patienten

In dem Studienzeitraum wurden 180 digitale Echokardiographiebefunde anhand der Diagnose identifiziert. Bei 25 Patienten waren nicht alle Einschlusskriterien erfüllt: Bei ihnen handelte es sich zwar um eine als Einschlusskriterium definierte Erkrankung, aber sie erhielten keine Anthrazykline (n 9), es war keine Routine-nachsorgeuntersuchung (n 2), die Chemotherapie war noch nicht abgeschlossen (n 9), oder der Zeitraum zwischen Therapieende und Untersuchung betrug weniger als ein Jahr (n 5).

In 151 Fällen trafen alle Einschlusskriterien zu. Von ihnen wurden 17 ausgeschlossen, da ein angeborener Herzfehler (n 2), eine syndromale Erkrankung (n 2) oder ein arterieller Hypertonus vorlag (n 1), keine ausreichenden Informationen zur Therapie in den Akten vorhanden waren (n 2), nicht beide Loops (4CH und SAX) aufgenommen wurden (n 9), oder das zu den Loops gehörige EKG mangelhaft war (n 1). Bei allen Patienten mit kardiotoxischer akuter bzw. early-onset Kardiomyopathie traf auch eines obiger Ausschlusskriterien zu. Drei Patienten wurden in den zwölf Monaten zweimal untersucht. Von ihnen wurde nur die aktuellere Untersuchung berücksichtigt. In die Auswertung wurden 131 Patienten eingeschlossen.

Bei vier der eingeschlossenen Patienten war bereits eine jeweils leichte late-onset Kardiomyopathie bekannt. Ein Patient erhielt Carvediol. Ein weiterer Patient wurde mit Enalapril behandelt, zum Zeitpunkt der Untersuchung war dieser aber wieder ohne pathologischen Befund.

4.1.2 Alter, Geschlecht und KOF der Patienten-, und Kontrollgruppe

Eine alters- und geschlechts-adaptierte Gruppe von 66 gesunden Probanden wurde echokardiographisch untersucht. Die Probanden- und Patientengruppe waren bezüglich ihrer Merkmale vergleichbar (Geschlecht: 51,5 % vs. 51,2 % weiblich, Alter: $16,5 \pm 6,40$ Jahre vs. $16,0 \pm 5,85$ Jahre ($p > 0,05$), KOF: $1,56 \pm 0,38$ qm vs. $1,55 \pm 0,36$ qm ($p > 0,05$), HF: $72,0 \pm 12,4$ /min vs. $71,3 \pm 13,2$ /min ($p > 0,05$)) (Tabelle 4).

Ergebnisse

Tabelle 4 Studienpopulation nach Altersgruppen und Geschlecht

		Altersgruppe in Jahren					Gesamt
		5 – 9	10 – 13	14 – 17	18 – 21	22 – 28	
Patienten	weiblich	12	10	11	19	15	67
	männlich	12	14	13	16	9	64
	gesamt	24	24	24	35	24	131
Probanden	weiblich	6	5	6	8	9	34
	männlich	6	7	6	8	5	32
	gesamt	12	12	12	16	14	66

4.1.3 Diagnosen der Patienten

Ca. die Hälfte der Patienten wurde wegen einer ALL behandelt. Die Gruppen der HD-, AML- und NHL-Patienten umfasste jeweils mehr als zehn Fälle. Die anderen Gruppen waren kleiner als zehn Patienten (Abbildung 8).

Ein Patient hatte ein Ewing-Sarkom sowie eine AML und ein Anderer eine biphänotypische Leukämie. Diese zwei Patienten wurden als gesonderte Diagnosen geführt („Andere“), da sich ihre Therapien deutlich von denen der anderen Patienten unterschieden. Zwei von 66 ALL Patienten hatten eine B-Zell Leukämie und wurden deshalb wie ein NHL behandelt. Daher wurden sie der Gruppe der NHL zugeordnet.

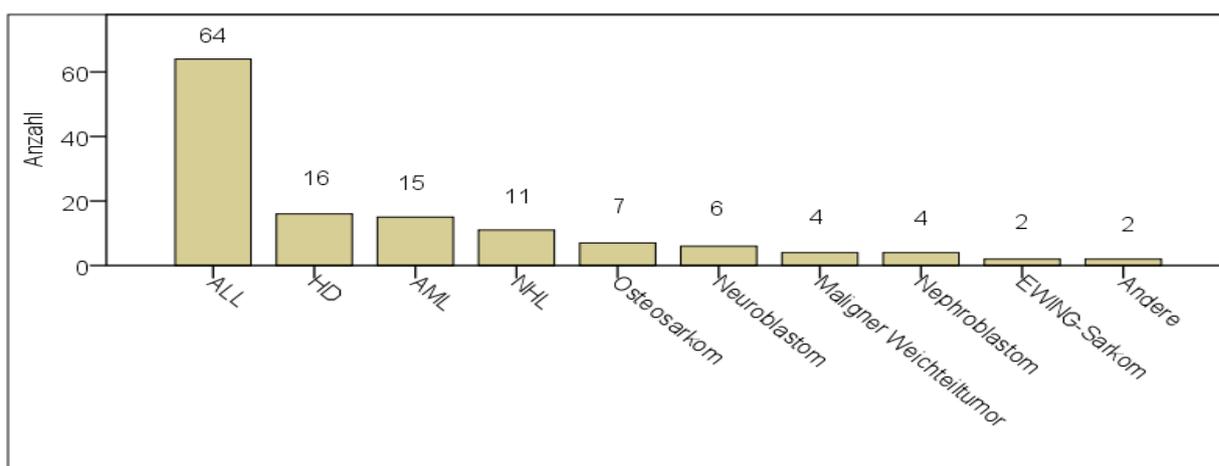


Abbildung 8 Patientenanzahl in den Diagnosegruppen

ALL, akute lymphatische Leukämie; HD, Hodgkin-Lymphom; AML, akute myeloische Leukämie; Non-Hodgkin-Lymphom; Andere = Biphänotypische Leukämie und Osteosarkom mit sekundärer AML.

4.1.4 Therapien der Patienten

Die Therapien wurden zwischen Mai 1990 und Januar 2008 begonnen. Aufgrund dieses langen Zeitraums von 17 Jahren wurden in dem Patientenkollektiv verschiedene Generationen von Therapieprotokollen der jeweiligen Therapieoptimierungsstudien angewendet.

Das Alter der Patienten zu Therapiebeginn lag im gesamten pädiatrischen Spektrum von 0 bis 18 Jahren (Abbildung 9). Das Therapieende lag zum Untersuchungszeitpunkt im Mittel 6,0 \pm 3,32 Jahre zurück (Abbildung 10).

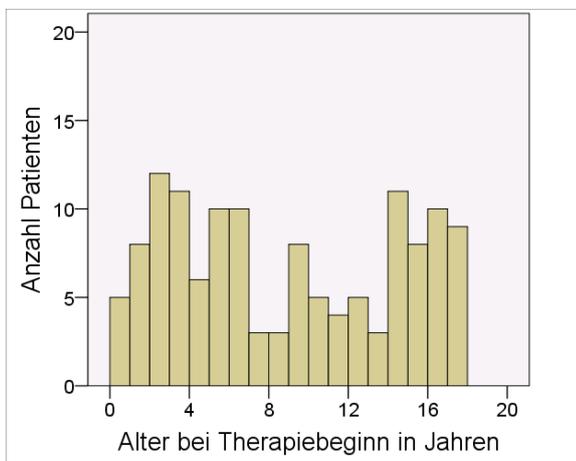


Abbildung 9 Alter der Patienten bei Therapiebeginn.

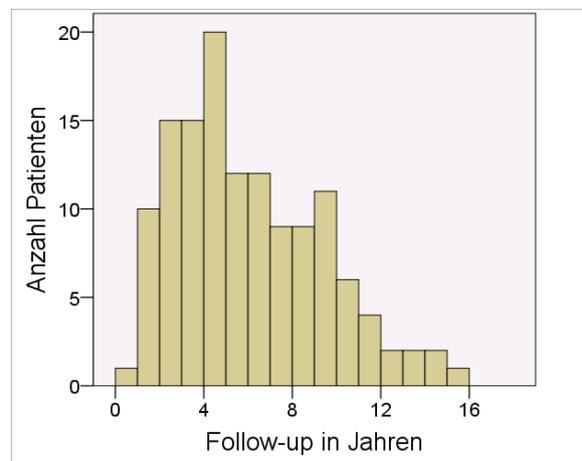


Abbildung 10 Vergangene Zeit zwischen Therapieende und Echokardiographie.

Bei 29% der Patienten wurde eine Bestrahlung durchgeführt, bei der auch das Herz im Strahlungsfeld lag. Dabei handelte es sich am häufigsten um ALL-Patienten (n 16, 25% der ALL Patienten), die als Ablationstherapie vor hämatopoetischer Stammzelltransplantation eine Ganzkörperbestrahlung mit 12 Gy erhielten. Eine wesentlich höhere kumulative Strahlendosis mit einem Median von 20 Gy bekamen Patienten mit Hodgkin-Lymphom (n 13, ca. 80% der HD Patienten), bei denen eine Involved-Field-Bestrahlung des Mediastinums durchgeführt wurde. Bei neun anderen Patienten wurden aus verschiedenen Indikationen unterschiedliche Regionen bestrahlt, bei denen das Herz Strahlung ausgesetzt wurde (Tabelle 5).

Ergebnisse

Tabelle 5 Weitere Bestrahlungen, bei der auch das Herz Strahlung ausgesetzt war.

Diagnose	N	Lokalisation des Bestrahlungsfelds	Kumulative Dosis in Gy
Ewing-Sarkom, metastasiert	1	Gesamter Pleuraraum und Mediastinum	45
Ewing-Sarkom, metastasiert	1	Lunge, links	19
Osteosarkom, metastasiert	1	Perikard	54
Rhabdomyosarkom	1	Lunge, beidseits und Th 7-9	35
Nephroblastom, fokale Aussaat	1	Gesamtes Abdomen bis Zwerchfellkuppen	15
Nephroblastom, rezidiert	1	Niere, rechts und Tumorbett	44
Hodgkin-Lymphom	1	Hoch- und Tiefzervikal	20
Ewing-Sarkom, Unterarm (und AML)	1	Axilla, rechts	45
Biphenotypische Leukämie	1	Ganzkörperbestrahlung, Radioablation	12

In Bezug auf die kumulative Anthrazyklingsamtdosis (Dauno- und Doxorubicin) fand sich ein sehr heterogenes Bild. Unter anderem gab es Patienten, die weder Dauno- noch Doxorubicin erhielten, und Andere, die genau 240mg/qm KOF bekamen (Abbildung 11).

Fast alle Patienten (14 von 15), die weder mit Dauno- noch Doxorubicin behandelt wurden, waren AML-Patienten (93,3% der AML-Patienten). Ein einziger Patient erhielt Epirubicin (maligner Weichteiltumor) (Tabelle 7).

116 Patienten (88,5%) erhielten Dauno- und/oder Doxorubicin mit einer kumulativen Dosis von im Median 240 mg/qm KOF (IQR: 95). Insgesamt 36 Patienten bekamen genau 240 mg/qm KOF. Von ihnen waren 35 ALL-Patienten und Einer ein NHL-Patient. Die niedrigsten Dosen bekamen die NHL-Patienten (Median: 100, IQR 25 mg/qm KOF), gefolgt von den HD-Patienten (Median: 160, IQR 0 mg/qm KOF) und die Höchsten die Osteosarkom-Patienten (Median: 360, IQR 160 mg/qm KOF). (Bei den HD-Patienten ist zu beachten, dass 80% von ihnen eine Bestrahlung

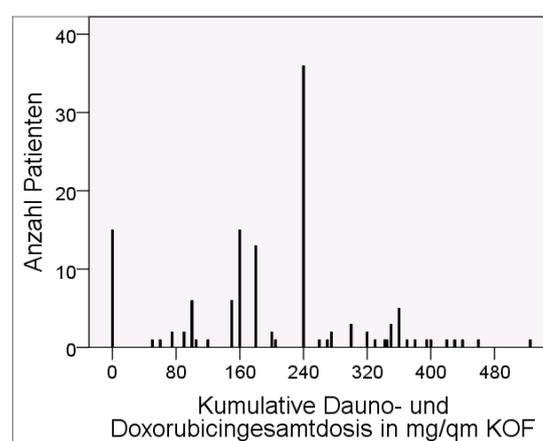


Abbildung 11 Kumulative Dauno- und Doxorubicingesamtdosis aller Patienten.

Ergebnisse

des Mediastinums bekamen.) Die Patienten wurden bezüglich der kumulativen Anthrazyklindosis (Dauno- + Doxorubicin) in drei Gruppen unterteilt (Tabelle 6).

Tabelle 6 Kumulative Anthrazyklindosis aus Dauno- und Doxorubicin in Gruppen.

Kumulative Gesamtdosis	Median	Interquartilsabstand	Anzahl der Patienten
0 mg/qm	-	-	15
< 240 mg/qm	160 mg/qm	75 mg/qm	51
= 240 mg/qm	240 mg/qm	0 mg/qm	36
≥ 240 mg/qm	350 mg/qm	78 mg/qm	29
Gesamt	-	-	131

Ergebnisse

Tabelle 7 Verwendete Anthrazykline und kumulative Gesamtdosen nach Diagnosen

ALL, akute lymphatische Leukämie; HD, Hodgkin-Lymphom; AML, akute myeloische Leukämie; Non-Hodgkin-Lymphom; Mit * gekennzeichnete Werte sind konstant.

Diagnose	Anthrazyklin	Anzahl der Patienten	Dosis in mg / qm			
			Median	IQR	Minimum	Maximum
ALL	Dauno- /Doxorubicin	64 von 64	240	26	60	460
	Liposomales Daunorubicin	1 von 64	120*	*	*	*
	Idarubicin	5 von 64	24 *	*	*	*
	Epirubicin	-	-	-	-	-
AML	Dauno- /Doxorubicin	1 von 15	300*	*	*	*
	Liposomales Daunorubicin	7 von 15	240	0	180	520
	Idarubicin	13 von 15	50	36	14	64
	Epirubicin	-	-	-	-	-
HD	Dauno- /Doxorubicin	16 von 16	160	0	160	260
	Liposomales Daunorubicin	-	-	-	-	-
	Idarubicin	-	-	-	-	-
	Epirubicin	-	-	-	-	-
NHL	Dauno- /Doxorubicin	11 von 11	100	25	50	240
	Liposomales Daunorubicin	-	-	-	-	-
	Idarubicin	-	-	-	-	-
	Epirubicin	-	-	-	-	-
Osteosarkom	Dauno- /Doxorubicin	7 von 7	360	160	180	525
	Liposomales Daunorubicin	-	-	-	-	-
	Idarubicin	-	-	-	-	-
	Epirubicin	-	-	-	-	-
Neuroblastom	Dauno- /Doxorubicin	6 von 6	180	60	90	330
	Liposomales Daunorubicin	-	-	-	-	-
	Idarubicin	-	-	-	-	-
	Epirubicin	-	-	-	-	-
Nephroblastom	Dauno- /Doxorubicin	4 von 4	350	150	200	400
	Liposomales Daunorubicin	-	-	-	-	-
	Idarubicin	-	-	-	-	-
	Epirubicin	-	-	-	-	-
Weichteiltumor	Dauno- /Doxorubicin	3 von 4	200	-	120	320
	Liposomales Daunorubicin	-	-	-	-	-
	Idarubicin	-	-	-	-	-
	Epirubicin	1 von 4	450*	*	*	*
EWING	Dauno- /Doxorubicin	2 von 2	383	-	345	420
	Liposomales Daunorubicin	-	-	-	-	-
	Idarubicin	-	-	-	-	-
	Epirubicin	-	-	-	-	-
Andere	Dauno- /Doxorubicin	2 von 2	224	-	105	342
	Liposomales Daunorubicin	1 von 1	240*	*	*	*
	Idarubicin	1 von 1	36*	*	*	*
	Epirubicin	-	-	-	-	-

4.2 Machbarkeit und Limitationen der Messwerterhebung

4.2.1 Trackingqualität des Bildmaterials

Da die ROI jedes Loops automatisch in sechs Segmente unterteilt wurde und 197 Patienten und Probanden untersucht wurden, ergab sich eine Gesamtzahl von 1.182 bewerteten Segmenten. Im 4CH wurden 102 Segmente (8,6%) als unzureichend getrackt bewertet. Im SAX waren es mit 232 (19,6%) mehr als doppelt so viele.

Im 4CH waren die Segmente der lateralen Wand deutlich häufiger von schlechtem Tracking betroffen, als die des Septums. Das apikal laterale Segment wurde am häufigsten ausgeschlossen, das basal septale Segment am seltensten (Abbildung 12). Auch in der SAX war das Tracking in den Segmenten der freien Wand insgesamt schlechter, als in denen des Septums. Knapp 1/3 der lateralen Segmente wurden ausgeschlossen (Abbildung 13).

Aufgrund der nicht trackbaren Segmente fehlten bei ca. 25% der der Loops des 4CH ein oder mehrere Segmente. Bei den Loops der SAX war dies bei knapp 40% der Fall. Tabelle 8 zeigt, dass die Verwertbarkeit des Bildmaterials stetig zunähme, wenn auch Loops verwendet werden würden, bei denen Segmente fehlen. Die potentielle Verwertbarkeit des Bildmaterials wäre deutlich höher.

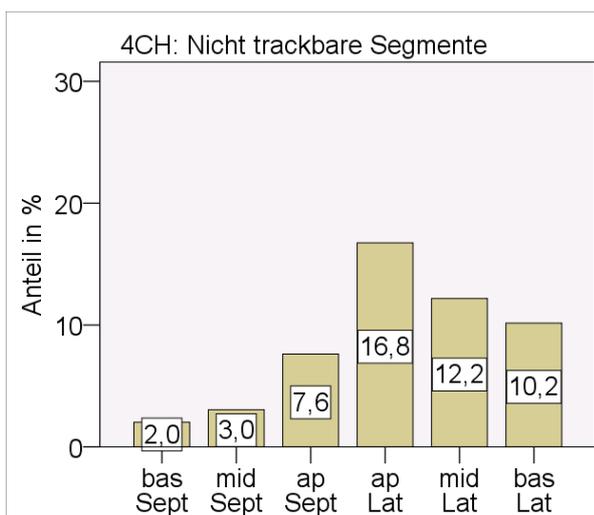


Abbildung 12 Anteil nicht-trackbarer Segmente des Vierkammerblicks (4CH).

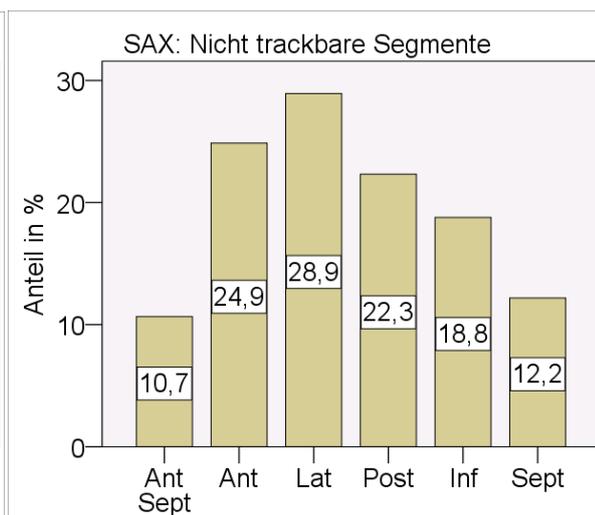


Abbildung 13 Anteil nicht-trackbarer Segmente der kurzen Achse (SAX).

Ergebnisse

Tabelle 8 Machbarkeit in Abhängigkeit tolerierter nicht-trackbarer Segmente

Kumulativer Anteil verwertbarer Loops in Abhängigkeit tolerierter nicht-trackbarer Segmente. 4CH, apikaler Vierkammerblick; SAX, basale kurze Achse.

Maximale Anzahl nicht-trackbarer Segmente	Prozentualer Anteil verwertbare Loops	
	4CH	SAX
0 / 6	76,1	62,4
1 / 6	85,3	68,5
2 / 6	88,8	78,7
3 / 6	99,5	85,5

4.2.2 Globalen Strain und Strain Rate verwenden oder Mittelwerte aus verfügbaren Segmenten?

4.2.2.1 Vergleich von globalem Strain und Strain Rate mit Mittelwerten der Segmente

Beim Strain (SL und SC) waren die Mittelwerte der gesamten Kontraktion (Peak G) signifikant höher als die der systolischen Spitzenwerte (Peak S). Die globalen Strains (GSL und GSC) lagen jeweils dazwischen. Nur zwei Mittelwerte unterschieden sich nicht signifikant von den globalen Werten: Der GSL war vergleichbar mit dem Mittelwert aus Peak S ($p > 0,05$), und der GSC war vergleichbar mit dem Mittelwert aus Peak G ($p > 0,05$). Bei der Strain Rate bestand eine erhebliche Differenz zwischen den Mittelwerten der Segmente und den globalen Strain Rates (SrL u. SrC) ($p < 0,000$). Diese entsprach einer prozentualen Differenz zum Mittelwert von 18% bzw. 22% (SrL bzw. SrC) (Tabelle 9).

4.2.2.2 Verzerrung der gemittelten Strain Werte bei fehlenden Segmenten

In Tabelle 10 und Tabelle 11 sind die segmentalen Werte des SL und SC aus der gesunden Kontrollgruppe dargestellt. Sie unterschieden sich untereinander deutlich. Der SL war im basal-septalen Segment am niedrigsten und im apikal-septalen am höchsten. Beim SC fanden sich die niedrigsten Werte im lateralen Segment und die Höchsten im septalen und anterior-septalen Segment.

Die Segmente mit den Extremwerten hatten auch bezüglich der Trackingqualität extreme Werte. Im 4CH wurde z.B. das Segment mit dem niedrigsten SL am seltensten (basal-septal) und das Segment mit dem zweithöchsten SL am häufigsten (apikal-

Ergebnisse

lateral) ausgeschlossen. Beim SC verhielt es sich gegensinnig (vgl. Abbildung 12, Abbildung 13, Tabelle 10 und Tabelle 11).

Tabelle 9 Vergleich von gemittelten und globalen Strain und Strain Rate Werten

Mittelwert S wurde berechnet aus den Spitzenwerten der Systole (Peak S), Mittelwert G aus den Spitzenwerten der Kontraktion (Peak-G). Die globalen Strain-Werte sind Spitzenwerte der Kontraktion, globale Strain Rate Werte sind Spitzenwerte der Systole. Für die Strain Rate entfallen Mittelwerte des Peak G, da nur Werte für Peak S existieren. Die radialen Werte werden nicht aufgeführt, da für sie keine globalen Werte existieren. Die Messungen entstammen der gesunden Kontrollgruppe, angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichung. SL, longitudinaler Strain, SC, zirkumferenzieller Strain; SrL, longitudinale Strain Rate; SrC, zirkumferenzielle Strain Rate. Die fett gedruckten Differenzen sind nicht signifikant. *, $p < 0,05$; †, $p < 0,005$; ‡, $p < 0,000$.

	Mittelwert S	Global	Mittelwert G	Differenz Mittelwert S -	Differenz Mittelwert S -	Differenz Global -
				Mittelwert G	Global	Mittelwert G
SL [%]	-20,3 ±1,77	-20,3 ±1,77	-20,7 ±1,79	0,45 ±0,31 [†]	0,06 ±0,40	0,39 ±0,42 [‡]
SC [%]	-19,5 ±2,88	-19,8 ±3,10	-20,0 ±2,80	0,52 ±0,51 [†]	0,29 ±0,75 [†]	0,23 ±0,70
SrL [s]	-1,33 ±0,17	-1,11 ±0,12	entfällt	entfällt	0,22 ±0,13 [†]	entfällt
SrC [s]	-1,58 ±0,25	-1,27 ±0,22	entfällt	entfällt	-0,31 ±0,16 [†]	entfällt

Tabelle 10 Segmentale Werte des longitudinalen Strains

Angegeben sind Mittelwerte sowie Standardabweichungen des systolischen Spitzenwertes (Peak S) der gesunden Kontrollgruppe. SL, longitudinaler Strain; basSept, basal-septal; midSept, mid-septal; apSept, apikal-septal; apLat, apikal-lateral; midLat, mid-lateral; basLat, basal-lateral.

Segment	basSept	midSept	apSept	apLat	midLat	basLat
SL [%]	-16,3 ±2,70	-20,2 ±1,94	-24,5 ±3,64	-22,4 ±3,50	-18,9 ±3,62	-19,8 ±3,99

Tabelle 11 Segmentale Werte des zirkumferenziellen Strains

Angegeben sind Mittelwerte sowie Standardabweichungen des Spitzenwertes der Kontraktion (Peak G) der gesunden Kontrollgruppe. SC, zirkumferenzieller Strain; antSept, anterior-septal; ant, anterior; lat, lateral; post, posterior; inf, inferior; sept, septal.

Segment	antSept	ant	lat	post	inf	sept
SC [%]	-25,5 ±5,99	-15,9 ±5,95	-12,0 ±5,68	-15,2 ±6,40	-21,5 ±5,90	-25,5 ±5,97

Ergebnisse

In Tabelle 12 und Abbildung 14 wird gezeigt, dass bereits eine signifikante Messwertabweichung zu erwarten ist, wenn das Segment mit dem höchsten bzw. niedrigsten Wert fehlt, und der Mittelwert nur aus den verbliebenden fünf Segmenten berechnet wird ($p < 0,000$). Der Effekt war beim SC stärker, als beim SL.

Tabelle 12 Mittelwertverzerrung durch fehlende segmentale Messwerte

Es wurden die Segmente aus (Tabelle 10 und Tabelle 11) mit den höchsten bzw. niedrigsten Werten weggelassen (¹, basal-lateral; ², mid-lateral; ³, apikal-septal, ⁴, apikal-lateral; ⁵, lateral; ⁶, posterior; ⁷, anterior-septal; ⁸, septal). Die relative Differenz ist die prozentuale Differenz, bezogen auf den Mittelwert der zwei Messungen. SL, longitudinaler Strain; SC, zirkumferenzieller Strain; Seg., Segmente; ‡, $p < 0,000$.

	Mittelwert aus 6 Seg.	Mittelwert aus 5 Seg.	Mittelwert aus 4 Seg.	Differenz Mittel. aus 6 u. 5 Seg.		Differenz Mittel. aus 6 u. 4 Seg.	
				absolut	(relativ)	absolut	(relativ)
SL [%]	-20,4 ±1,9	-21,2 ±2,2 ¹	-21,7 ±2,2 ^{1,2}	0,8 ±0,6 [‡]	(3,9%)	1,4 ±0,9 [‡]	(6,7%)
		-19,5 ±2,0 ³	-18,7 ±2,2 ^{3,4}	-0,9 ±0,6 [‡]	(4,5%)	-1,6 ±1,3 [‡]	(8,2%)
SC [%]	-20,0 ±2,8	-21,6 ±3,4 ⁵	-23,1 ±4,1 ^{5,6}	1,6 ±1,1 [‡]	(7,7%)	3,1 ±2,4 [‡]	(14,4%)
		-18,6 ±2,8 ⁷	-16,7 ±2,9 ^{7,8}	-1,4 ±0,8 [‡]	(7,3%)	-3,3 ±2,0 [‡]	(18,0%)

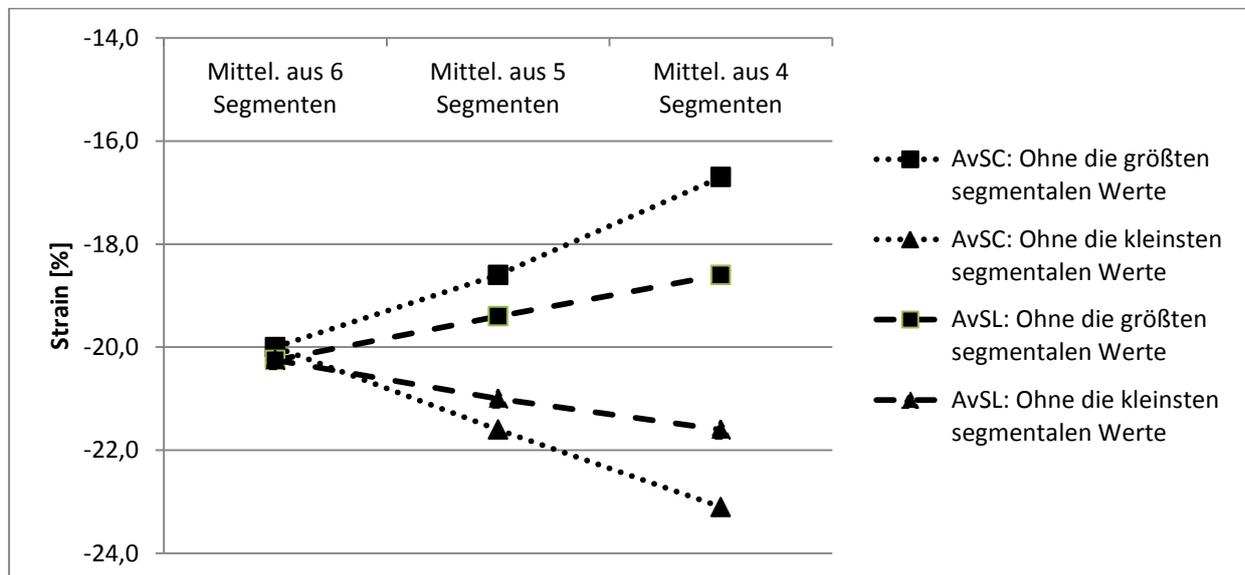


Abbildung 14 Mittelwertverzerrung durch fehlende segmentale Messwerte

Mittelwerte des longitudinalen und zirkumferenziellen Strains (AvSL und AvSC), berechnet mit sechs und fünf bzw. vier Segmenten unter Ausschluss der jeweils höchsten und niedrigsten segmentalen Messwerte. Mittel., Mittelwert.

Ergebnisse

4.2.2.3 Machbarkeit

In den weiteren Analysen wurden nur Loops verwendet, bei denen alle sechs Segmente als ausreichend getrackt bewertet wurden. Von den Loops des 4CH traf dieses Kriterium in ca. $\frac{3}{4}$ der Fälle zu und von denen der SAX in rund $\frac{2}{3}$ der Fälle. Bei nur etwa der Hälfte der Patienten und Probanden war dieses Kriterium gleichzeitig in beiden Loops erfüllt. Die Verwertbarkeit der Loops des 4CH war in der Probandengruppe deutlich höher als in der Gruppe der Patienten (Tabelle 13).

Tabelle 13 Anteil der Loops mit in allen sechs Segmenten akzeptierten Tracking.

Loop	Probanden	Patienten	Gesamt
4CH	87,9 %	70,2 %	76,1 %
SAX	60,6 %	63,4 %	62,4 %
4CH + SAX	53,0%	45,8%	48,2%

4.3 Strain und Strain Rate in der gesunden Kontrollgruppe

4.3.1.1 GSL, GSC, AvSR, GSrL, GSrC und AvSrR

Tabelle 14 und Abbildung 15 zeigen die in der gesunden Kontrollgruppe gemessenen Strain und Strain Rates. Die Mittelwerte des GSL und GSC waren in etwa gleich. Alle anderen Parameter unterschieden sich deutlich. Der CoV zeigt, dass die longitudinalen Parameter (GSL u. GSrL) eine deutlich geringere Streuung hatten als die zirkumferenziellen Parameter (GSC u. GSrC). Die Streuung des AvSR war im Vergleich zum GSL knapp dreimal so stark (Tabelle 14).

Bei den longitudinalen Werten traten drei Ausreißer auf ($>$ dritte Quartile + $(1,5 \times \text{IQR})$). Sie wurden entfernt (Abbildung 15).

Tabelle 14 Strain und Strain Rate der gesunden Kontrollgruppe.

GSL, globaler longitudinaler Strain; GSrL, globale longitudinale Strain Rate; GSC, globaler zirkumferenzieller Strain; GSrC, globale zirkumferenzielle Strain Rate; AvSR, gemittelter radialer Strain; AvSrR, gemittelte radiale Strain Rate. * ein bzw. ** zwei Ausreißer wurden entfernt, SD; Standardabweichung; 95%-CI, 95%-Konfidenzintervall; CoV, Variationskoeffizient.

			Mittelwert \pm SD	(95% CI)	CoV
GSL	[%]	n 57*	-20,3 \pm 1,8	(-16,9 bis -23,8)	8,9%
GSrL	[/s]	n 56**	-1,11 \pm 0,12	(-0,86 bis -1,35)	10,8%
GSC	[%]	n 40	-19,8 \pm 3,1	(-13,7 bis -25,8)	15,7%
GSrC	[/s]	n 40	-1,27 \pm 0,22	(-0,85 bis -1,69)	17,3%
AvSR	[%]	n 40	51,2 \pm 13,1	(25,6 bis 76,8)	25,6%
AvSrR	[/s]	n 40	1,94 \pm 0,33	(1,30 bis 2,59)	17,0%

Ergebnisse

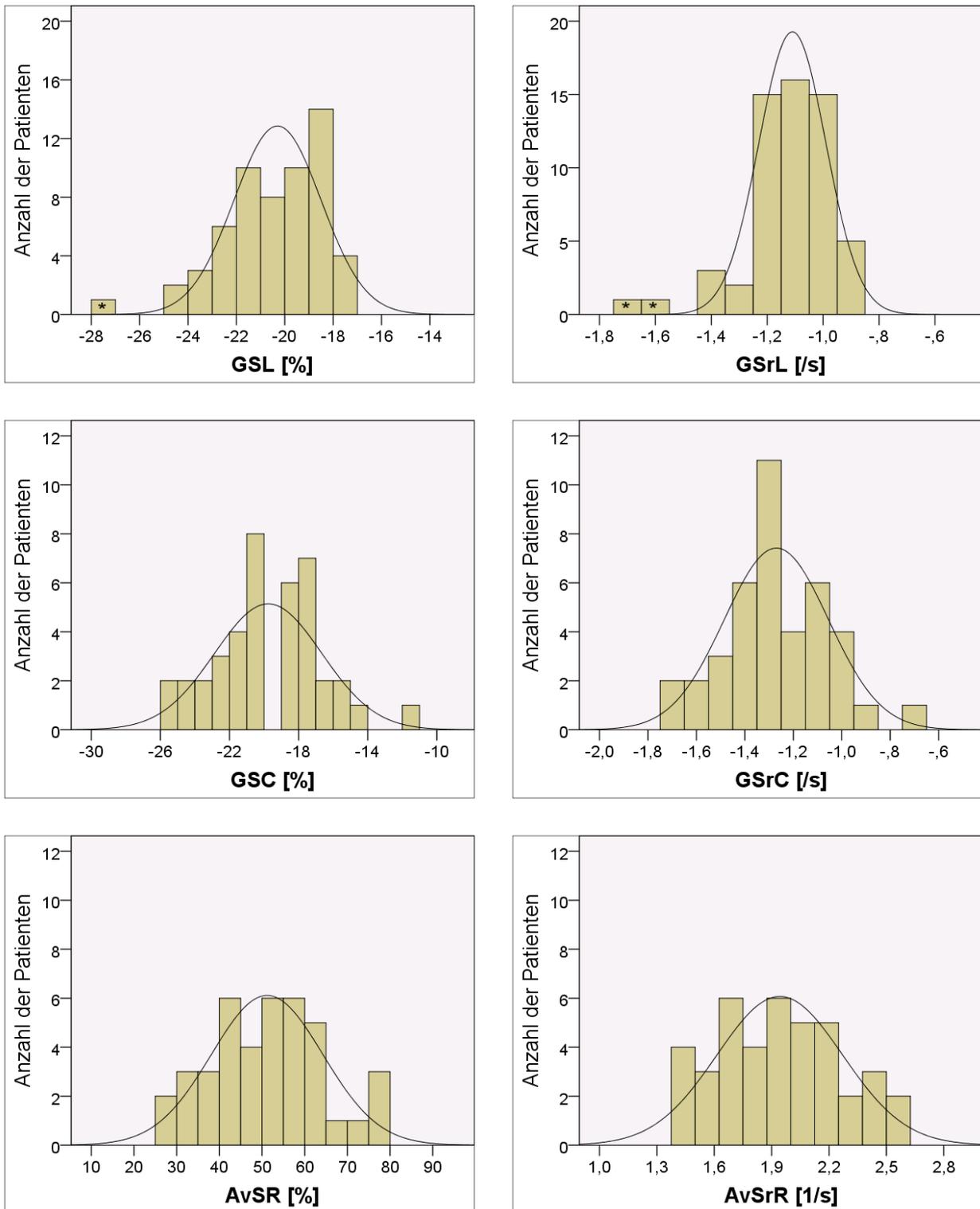


Abbildung 15 Strain und Strain Rate in der gesunden Kontrollgruppe.

GSL, globaler longitudinaler Strain; GSrL, globale longitudinale Strain Rate; GSC, globaler zirkumferenzieller Strain; GSrC, globale zirkumferenzielle Strain Rate; AvSR, gemittelter radialer Strain; AvSrR, gemittelte radiale Strain Rate. Die mit * gekennzeichneten Werte waren Ausreißer und wurden entfernt.

Ergebnisse

4.3.1.2 Einfluss von Geschlecht, Alter, KOF und HF auf Strain und Strain Rate

Ein Teil der Messwerte wurde durch das Geschlecht oder die Herzfrequenz beeinflusst.

Ein geschlechtsspezifischer Unterschied bestand nur beim GSL. Weibliche Probanden hatten einen signifikant höheren GSL als männliche Probanden (Tabelle 15). Der GSL war in allen Altersgruppen beim weiblichen Geschlecht höher. (Eine statistische Auswertung war nicht möglich, da die Fallzahl in den jeweiligen Altersgruppen zu klein war.) Die Unterteilung der Kontrollgruppe in minderjährige und volljährige Probanden zeigte, dass die geschlechtsspezifische Differenz des GSL in diesen beiden Altersgruppen im Bereich der statistischen Signifikanz lag ($p < 0,05$) (Tabelle 15).

Tabelle 15 Vergleich des globalen longitudinalen Strains nach Geschlecht und Alter

GSL, globaler longitudinaler Strain.

GSL [%]	Weiblich	Männlich	P-Wert
<18 Jahre	n 16 -20,7 ±1,5	n 17 -19,3 ±1,6	0,012
>18 Jahre	n 14 -21,4 ±1,8	n 10 -19,9 ±1,6	0,048
Gesamt	n 30 -21,0 ±1,6	n 27 -19,5 ±1,6	0,001

Die Herzfrequenz hatte nur einen Einfluss auf die drei Strain Rates, nicht aber auf die Strains. Die AvSrR wurde am stärksten von der Herzfrequenz beeinflusst ($R^2 = 0,26$). Der Effekt auf die GSrL und GSrC war gering (beide $R^2 = 0,15$) (Abbildung 16).

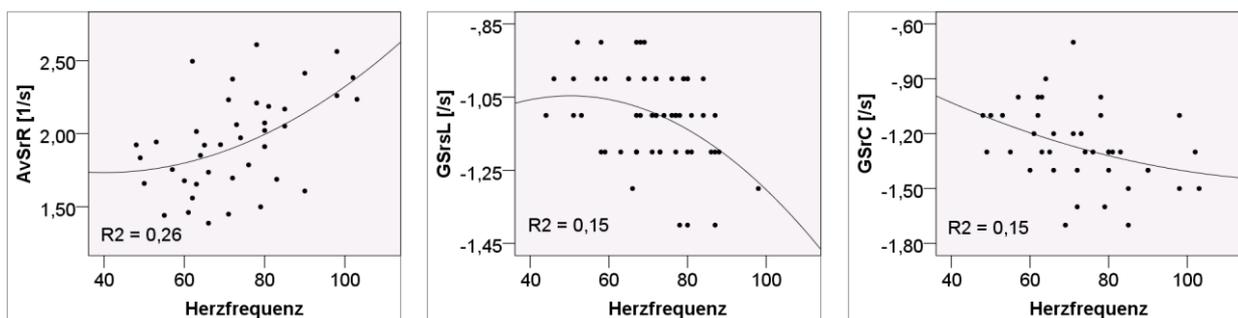


Abbildung 16 Einfluss der Herzfrequenz auf die Strain Rates.

AvSrR, mittlere radiale Strain Rate; GSrL, globale longitudinale Strain Rate; GSrC, zirkumferenzielle Strain Rate.

Bezüglich des Alters und der Körperoberfläche konnte kein signifikanter Einfluss auf die Strain und Strain Rate festgestellt werden (GSL, GSrL, GSC, GSrC, AvSR und AvSrR)

Ergebnisse

(alle $p > 0,05$ in der Regressionsanalyse (linear und quadratisch)). Auch die Unterteilung der Probanden in Altersgruppen für die Analyse mit dem Post Hoc-Test konnte keinen signifikanten Unterschied für die Strain und Strain Rates feststellen (alle $p > 0,05$). Die Fallzahl in den jeweiligen Altersgruppen war aufgrund der eingeschränkten Verwertbarkeit der Bilder reduziert und betrug 4 bis 14 Fälle (Tabelle 16).

Tabelle 16 Probandenanzahl mit verwertbaren Bildern pro Loop und Altersgruppe

Anzahl der Probanden mit verwertbarem Bildmaterial in den Altersgruppen (alle sechs Segmente des Loops eingeschlossen) * Ein Fall weniger bei der globalen longitudinalen Strain Rate wegen ausgeschlossenen Ausreißer.

Altersgruppe in Jahren	5 – 9	10 – 13	14 – 17	18 – 21	22 – 28	Gesamt
4CH	10 (9*)	12	11	14	10	57 (56*)
SAX	4	10	10	9	7	40

4.4 Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe anhand konventioneller M-Mode Parameter , sowie Strain und Strain Rate

Von den konventionellen Parametern des M-Modes unterschied sich nur die FS signifikant zwischen Patienten und Probanden. Die auf die KOF bezogene LV-Masse war in der Patientengruppe niedriger, jedoch war diese Differenz nicht statistisch signifikant. Die auf die KOF bezogenen Diameter IVSd, LVPWd und LVIDd waren zwischen beiden Gruppen gleich (Tabelle 17).

Alle Strain und Strain Rates waren in der Patientengruppe im Mittel niedriger als in der Kontrollgruppe. Signifikant war dieser Unterschied nur bei den longitudinalen und zirkumferenziellen Messwerten (GSL, GSrL, GSC und GSrC), nicht aber bei den radialen (AvSR und AvSrR). Die Streubreite von Strain, Strain Rate und FS war in beiden Gruppen in etwa gleich (Tabelle 17). Neun Patienten hatten eine FS zwischen 25% und 28%, 5 Patienten hatten eine FS < 25% (kleinster Wert 23,6%).

Tabelle 17 Echokardiographische Parameter zwischen Probanden und Patienten

Ausreißer wurden entfernt. Sie wurden definiert als Werte, die >1,5 IQR über der 3. Quartile von der gesunden Kontrollgruppe lagen. Der Ausreißer der FS, lag zudem auch oberhalb der offiziellen Referenzwerte (> 45%) (Fallnummern der entfernten Fälle: ^a 20, ^b 20 u. 58, ^c 157, ^d 131, ^e 104). IVSd, diastolischer Durchmesser des Septums; LVPWd, diastolischer Durchmesser der Hinterwand; LVIDd, diastolischer Innendurchmesser des linken Ventrikels; LV-Masse, linksventrikuläre Masse; FS, Verkürzungsfraktion; GSL, globaler longitudinaler Strain; GSrL, globale longitudinale Strain Rate; GSC, globaler zirkumferenzieller Strain; GSrC, globale zirkumferenzielle Strain Rate; AvSR, gemittelter radialer Strain; AvSrR, gemittelte radiale Strain Rate.

Messwert		Probanden	Patienten	P
IVSd Index	[cm/m ²]	0,42 ±0,14 (n 65)	0,42 ±0,11 (n 117)	0,466
LVPWd Index	[cm/m ²]	0,45 ±0,11 (n 65)	0,45 ±0,10 (n 117)	0,746
LVIDd Index	[cm/m ²]	3,11 ±0,56 (n 65)	3,12 ±0,58 (n 117)	0,974
LV-Masse Index	[g/ m ²]	78,0 ±14,73 (n 65)	74,6 ±19,51 (n 117)	0,073
FS	[%]	35,5 ±3,5 (n 66)	32,7 ±4,1 (n 119 ^e)	0,000
GSL	[%]	-20,3 ±1,8 (n 57 ^a)	-19,2 ±1,9 (n 92)	0,000
GSrL	[/s]	-1,11 ±0,12 (n 56 ^b)	-1,02 ±0,16 (n 91 ^c)	0,001
GSC	[%]	-19,8 ±3,1 (n 40)	-17,6 ±3,0 (n 83)	0,000
GSrC	[/s]	-1,27 ±0,22 (n 40)	-1,13 ±0,20 (n 83)	0,001
AvSR	[%]	51,2 ±13,1 (n 40)	46,2 ±14,1 (n 83)	0,059
AvSrR	[/s]	1,94 ±0,33 (n 40)	1,85 ±0,38 (n 82 ^d)	0,207

Ergebnisse

Da der GSL in der gesunden Kontrollgruppe geschlechtsspezifische Werte zeigte (vgl. Abschnitt 4.3.1.2), wurden auch eine geschlechtsgetrennte Analyse durchgeführt. Bei den longitudinalen Messungen ergab sich ein uneinheitliches Bild. Während bei den weiblichen Patienten der GSL signifikant niedriger war, nicht aber die GSrL, verhielt es sich bei den männlichen Patienten umgekehrt (

Tabelle 18). Die übrigen Strains, Strain Rates, sowie die FS zeigten gegenüber der nicht-geschlechtsgetrennten Analyse keine anderen Ergebnisse: Die FS, der GSC und die GSrC waren auch hier sowohl bei den weiblichen, als auch bei den männlichen Patienten signifikant niedriger. Beim AvSR und bei der AvSrR bestand kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 18 Messwertvergleich nach Geschlecht zwischen Probanden und Patienten

FS, Verkürzungsfraktion; GSL, globaler longitudinaler Strain; GSrL, globale longitudinale Strain Rate; GSC, globaler zirkumferenzieller Strain; GSrC, globale zirkumferenzielle Strain Rate; ♀, weiblich; ♂, männlich.

Messwert		Probanden	Patienten	P
FS, ♀	[%]	34,8 ±3,7 (n 34)	32,4 4,0 (n 61)	0,004
FS, ♂	[%]	36,2 ±3,5 (n 32)	33,0 4,1 (n 58)	0,000
GSL, ♀	[%]	21,0 ±1,6 (n 30)	-19,6 ±1,8 (n 46)	0,001
GSL, ♂	[%]	-19,5 ±1,6 (n 27)	-18,7 ±2,0 (n 46)	0,067
GSrL, ♀	[/s]	-1,10 ±0,11 (n 29)	-1,04 ±0,14 (n 45)	0,071
GSrL, ♂	[/s]	-1,11 ±0,14 (n 27)	-1,00 ±0,17 (n 46)	0,007
GSC, ♀	[%]	-19,9 ±3,5 (n 20)	-17,4 ±2,6 (n 39)	0,003
GSC, ♂	[%]	-19,6 ±2,8 (n 20)	-17,7 ±3,3 (n 44)	0,028
GSrC, ♀	[/s]	-1,25 ±0,24 (n 20)	-1,11 ±0,19 (n 39)	0,019
GSrC, ♂	[/s]	-1,29 ±0,19 (n 20)	-1,14 ±0,22 (n 44)	0,012

Die Messwerte, die im Vergleich zwischen allen Probanden und Patienten eine signifikante Differenz zeigten (Tabelle 17), wurden zusätzlich ausschließlich zwischen denselben Fällen verglichen (Tabelle 19): Die longitudinalen Parameter (GSL, GSrL) zeigten eine grenzwertige Signifikanz. Das Verhältnis zwischen weiblichen und männlichen Probanden und Patienten war gleich.

Ergebnisse

Tabelle 19 Messwertvergleich zwischen denselben Probanden und Patienten

Vergleich von Strain, Strain Rate und FS zwischen denselben Probanden und Patienten. Um eine direkte Vergleichbarkeit zu erlangen, wurden nur die Probanden und Patienten eingeschlossen, von denen jeweils alle hier dargestellten Messwerte verfügbar waren. FS, Verkürzungsfraktion; GSL, globaler longitudinaler Strain; GSrL, globale longitudinale Strain Rate; GSC, globaler zirkumferenzieller Strain; GSrC, globale zirkumferenzielle Strain Rate.

Messwert	Probanden (n 35) (♀: n 17, ♂: n 17)	Patienten (n 58) (♀: n 29, ♂: n 29)	P
FS [%]	36,1 ±3,4	32,6 ±4,4	0,000
GSL [%]	-20,1 ±1,8	-19,3 ±1,9	0,044
GSrL [/s]	-1,10 ±0,13	-1,03 ±0,15	0,038
GSC [%]	-19,8 ±3,1	-17,6 ±2,8	0,001
GSrC [/s]	-1,27 ±0,21	-1,11 ±0,19	0,000

4.4.1 Subanalyse nach Diagnose

In dieser Subanalyse wurden die Diagnosegruppen mit der Kontrollgruppe verglichen. Gemessen an den jeweils verwendeten Chemotherapeutika, der kumulativen Dauno- und Doxorubicindosis und Bestrahlung ergaben sich für die verschiedenen Diagnosegruppen unterschiedlich ausgeprägte Risikoprofile für die Entstehung einer Kardiomyopathie (vgl. Abschnitt 2.1.2 und 4.1.4). Um eine direkte Vergleichbarkeit der Messwerte zu gewährleisten, wurden nur Fälle eingeschlossen, von denen jeweils alle Werte (GSL, GSrL, GSC, GSrC u. FS) vorhanden waren. Es werden nur die AML-, NHL-, ALL-, und HD-Patienten aufgeführt, da bei den anderen Diagnosen die Fallzahl aufgrund fehlender Werte sehr klein war ($n < 4$).

Es ergab sich ein heterogenes Bild. Beim GSL waren die Mittelwerte in den Diagnosegruppen zwar niedriger als in der Kontrollgruppe, aber dieser Unterschied war bei keiner Diagnosegruppe signifikant. Dahingegen war die FS in allen Diagnosegruppen signifikant niedriger als bei den Probanden. Bei der GSrL, beim GSC und der GSrC wurde ein signifikanter Unterschied zwischen der ALL-, u. Kontrollgruppe, sowie zwischen den HD-Patienten und Probanden gemessen. Die AML- und NHL-Gruppe unterschied sich bei diesen Messwerten nicht von den Kontrollen. Der GSC und die GSrC wurden über die AML-, NHL-, ALL- und HD-Gruppe betrachtet kleiner (Tabelle 20).

Ergebnisse

Tabelle 20 Messwertvergleich nach Diagnosegruppen

Vergleich von Strain, Strain Rate und FS nach Diagnose. Um eine direkte Vergleichbarkeit zu erlangen, wurden nur die Probanden und Patienten eingeschlossen, von denen jeweils alle hier dargestellten Messwerte verfügbar waren. FS, Verkürzungsfraktion; GSL, globaler longitudinaler Strain; GSrL, globale longitudinale Strain Rate; GSC, globaler zirkumferenzieller Strain; GSrC, globale zirkumferenzielle Strain Rate; PRO, Probanden; AML, akute myeloische Leukämie; NHL, Non-Hodgkin-Lymphom; ALL, akute lymphatische Leukämie, HD, Hodgkin-Lymphom. Die Werte sind dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. Median und Interquartilabstand in Klammern. Der p-Wert bezieht sich jeweils auf den Vergleich mit den Probanden. *, $p < 0,05$; †, $p < 0,005$; ‡, $p < 0,000$. Fett gedruckte Werte sind signifikant.

		PRO (n 34) ♀: n 17, ♂: n 17	AML (n 7) ♀: n 4, ♂: n 3	NHL (n 7) ♀: n 3, ♂: n 4	ALL (n 27) ♀: n 12, ♂: n 15	HD (n 10) ♀: n 5, ♂: n 5
FS	[%]	36,1 \pm 3,4	33,8 \pm4,2*	32,1 \pm4,8*	31,1 \pm4,1†	31,8 \pm5,1†
GSL	[%]	-20,1 \pm 1,8	-20,0 \pm 2,5	-18,8 \pm 2,1	-19,4 \pm 2,0	-19,1 \pm 1,2
GSrL	[/s]	-1,10 (0,20)	-1,10 (0,10)	-1,00 (0,20)	-1,00 (0,20)*	-0,95 (0,20)*
GSC	[%]	-19,8 \pm 3,1	-19,1 \pm 2,6	-18,5 \pm 1,6	-17,5 \pm2,8*	-16,9 \pm3,1*
GSrC	[/s]	-1,30 (0,30)	-1,30 (0,30)	-1,20 (0,30)	-1,10 (0,20)‡	-0,95 (0,40)†

4.4.2 Subanalyse nach Kumulativer Anthrazyklindosis

Es wurden die Messwerte zwischen den nach der kumulativen Dauno- und Doxorubicin-Gesamtdosis gebildeten Gruppen mit der Kontrollgruppe verglichen. Auch hier wurden nur Fälle eingeschlossen, von denen jeweils alle Werte (GSL, GSrL, GSC, GSrC u. FS) verfügbar waren. Bestrahlte Patienten wurden ausgeschlossen.

Für die longitudinalen Werte ergab sich kein signifikanter Unterschied. Die zirkumferenziellen Werte (GSC und GSrC) waren in der Gruppe mit exakt 240 mg/qm und > 240 mg/qm KOF signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Dabei war der Wert des GSC kleiner je höher die Dosis in der jeweiligen Gruppe war (Tabelle 21 und Abbildung 17). Für die FS wurde kein deutliches Muster im Zusammenhang mit der kumulativen Dosis beobachtet. Zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe mit der höchsten kumulativen Dosis bestand keine signifikante Differenz (>240 mg/qm KOF) (Tabelle 21).

Die lineare Regressionsanalyse ergab kein signifikanten Zusammenhang zwischen kumulativer Dauno- und Doxorubicin-Gesamtdosis und den jeweiligen Messwerten (GSL, GSrL, GSC, GSrC und FS) (alle $p > 0,05$). Die Analyse wurde in folgenden

Ergebnisse

Patientengruppen durchgeführt (alle Messwerte verfügbar): 1. Patienten, die Dauno- und /oder Doxorubicin erhielten, aber nicht bestrahlt wurden (n 34). 2. Patienten, die Dauno- und /oder Doxorubicin erhielten, nicht bestrahlt wurden und nicht exakt 240 mg/qm KOF erhielten (n 21). 3. Alle ALL Patienten (n27).

Tabelle 21 Messwertvergleich nach kumulativer Anthrazyklindosis

Es wurden nur Probanden und Patienten eingeschlossen, von denen jeweils alle hier dargestellten Messwerte verfügbar waren. Bestrahlte Patienten wurden ausgeschlossen. FS, Verkürzungsfraction; GSL, globaler longitudinaler Strain; GSrL, globale longitudinale Strain Rate; GSC, globaler zirkumferenzieller Strain; GSrC, globale zirkumferenzielle Strain Rate; PRO, Probanden; 0 mg, <240 mg, 240 mg und >240 mg = kumulative Dauno- und Doxorubicin-Gesamtdosis in mg/qm Körperoberfläche. Die Werte sind dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. Median und Interquartilsabstand in Klammern. Der p-Wert bezieht sich jeweils auf den Vergleich mit den Probanden. *, p < 0,05; †, p < 0,005; ‡, p < 0,000. Fett gedruckte Werte sind signifikant.

	PRO (n 34) ♀: n 17, ♂: n 17	0 mg (n 6) ♀: n 4, ♂: n 2	< 240 mg (n 12) ♀: n 5, ♂: n 7	240 mg (n 13) ♀: n 5, ♂: n 8	> 240 mg (n 9) ♀: n 4, ♂: n 5
GSL [%]	-20,1 \pm 1,8	-20,1 \pm 2,8	-19,1 \pm 1,7	-19,5 \pm 1,9	-19,0 \pm 2,7
GsrL [s]	-1,10 (0,20)	-1,15 (0,20)	-1,05 (0,20)	1,00 (0,20)	-1,10 (0,20)
GSC [%]	-19,8 \pm 3,1	-19,7 \pm 2,2	-18,4 \pm 2,7	-17,6 \pm 2,7*	-16,1 \pm 3,6†
GsrC [s]	-1,30 (0,30)	-1,30 (0,40)	-1,20 (0,20)	-1,10 (0,30)*	-1,10 (0,30)*
FS [%]	36,1 \pm 3,4	31,8 \pm 5,1*	32,9 \pm 3,9*	32,7 \pm 4,8*	34,2 \pm 4,2

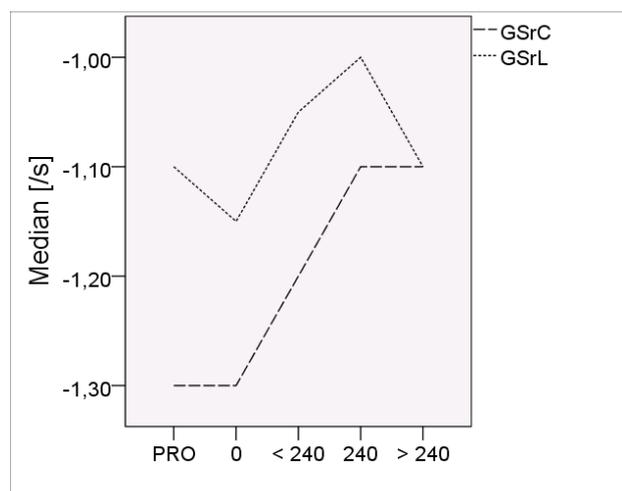
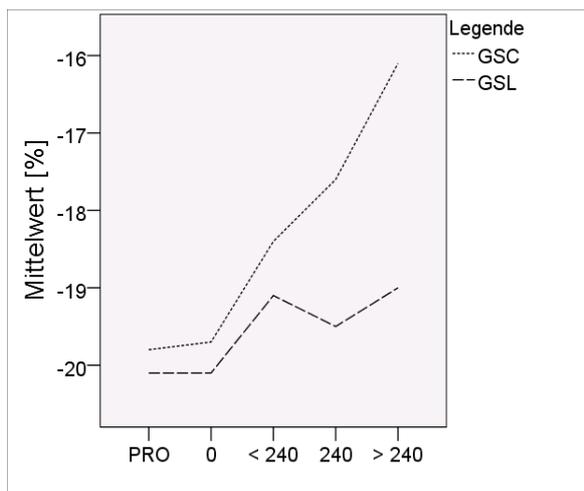


Abbildung 17 Strain u. Strain Rate im Verhältnis zur kumulativen Anthrazyklindosis

GSL, globaler longitudinaler Strain; GSrL, globale longitudinale Strain Rate; GSC, globaler zirkumferenzieller Strain; GSrC, globale zirkumferenzielle Strain Rate; PRO, Probanden; 0 mg, <240 mg, 240 mg und >240 mg = kumulative Dauno- und Doxorubicin-Gesamtdosis in mg/qm Körperoberfläche.

4.5 Direkter Vergleich zwischen FS mit Strain und Strain Rate

Es zeigte sich eine geringe Korrelation zwischen der FS mit den jeweiligen Strain und Strain Rates. Auffallend war, dass es nur sehr wenige Fälle gab, bei denen sowohl die FS, als auch der Strain bzw. die Strain Rate erniedrigt war (Abbildung 18).

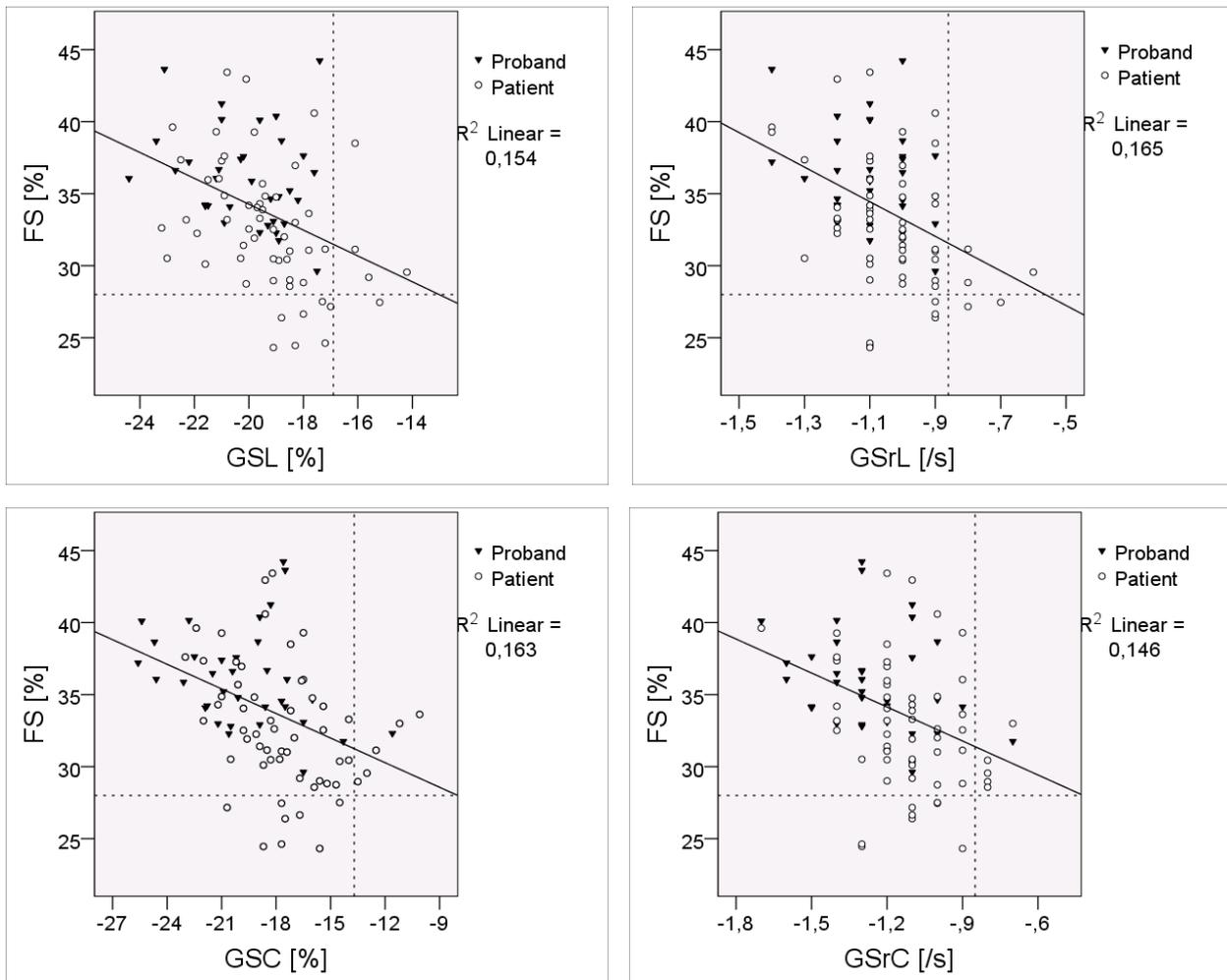


Abbildung 18 Vergleich der FS mit den Strain und Strain Rate Werten.

Die gestrichelten Linien kennzeichnen jeweils die unteren Grenzwerte. Bei der FS wurde der allgemein anerkannte Wert von 28% verwendet. Die unteren Grenzwerte des Strains und der Strain Rate entsprechen dem unteren 95% CI der gesunden Kontrollgruppe. Dargestellt sind Fälle, von denen alle abgebildeten Messwerte verfügbar waren.

4.6 Reproduzierbarkeit von Strain und Strain Rate

Die Variabilität der Messwerte war geringer, wenn die zwei Messungen von dem gleichen Untersucher durchgeführt wurden, als von verschiedenen Untersuchern: Bei der Intra-Untersucher-Variabilität waren alle Variationskoeffizienten kleiner, alle Intraklassen-Korrelations-Koeffizienten größer und alle 95%-CI der Bland-Altman Analyse schmaler, als bei der Inter-Untersucher-Variabilität (

Tabelle 22, Abbildung 19 und Abbildung 20).

Die beste Reproduzierbarkeit zeigte der GSL Dieser hatte als einziger Wert bei der Intra- und Inter-Untersucher-Variabilität ein CoV von unter 5%, ein ICC von über 0,90 und in der Bland-Altman Analyse ein 95%-CI der prozentualen Differenz, welches auf etwa 10% begrenzt blieb. Auch bei der GSrL fanden sich ein CoV < 5%, ICC > 0,90 und ein sehr schmales 95% CI der Bland-Altman Analyse, welches aber auf die Intra-Untersucher-Variabilität beschränkt blieb.

Bei den Strain und Strain Rate Werten der parasternalen kurzen Achse fand sich ein gemischtes Bild. Die schlechtesten Werte für die Reproduzierbarkeit fanden sich bei der Inter-Untersucher-Variabilität der radialen Parameter. Die AvSrR hatte einen ICC von gut 0,70 und der AvSR einen CoV von > 10%, sowie das breiteste 95%-CI der prozentualen Bland-Altman Analyse mit einer Streuung von >30%. Dem gegenüber stand eine deutlich geringere Intra-Untersucher-Variabilität des AvSR. Auffallend war hier der hohe ICC (höchster aller ICC Werte) und einem CoV, der 5% gerade überstieg. Dennoch fand sich auch hier ein 95%-CI der prozentualen Bland-Altman Analyse von knapp 20% (

Tabelle 22).

Die Bland-Altman Analyse zeigte auch, dass es bei den Strain-Werten der parasternalen Achse zu systematischen Messabweichungen von > 5% kam. Zum einen war der GSC in der zweiten Untersuchung des gleichen Untersuchers im Mittel deutlich kleiner (negative mittlere Differenz), zum anderen ergab die Messung durch den zweiten Untersucher einen kleineren AvSR (positive mittlere Differenz) (

Tabelle 22, Abbildung 19 und Abbildung 20).

Ergebnisse

Tabelle 22 Intra- und Inter-Untersucher-Reproduzierbarkeit

GSL, globaler longitudinaler Strain; GSrL, globale longitudinale Strain Rate; GSC, globaler zirkumferenzieller Strain; GSrC, globale zirkumferenzielle Strain Rate; AvSR, gemittelter radialer Strain; AvSrR, gemittelte radiale Strain Rate; Intra., Intra-Untersucher-Reproduzierbarkeit; Inter., Inter-Untersucher-Reproduzierbarkeit; 95% CI, 95% Konfidenzintervall.

		Variations- koeffizient [%]	Intraklassenkorrelations- koeffizient (95% CI)	Bland-Altman (prozentual) Differenz (95% CI)		Bland-Altman (absolut) Differenz (95% CI)	
GSL [%]	Intra. (n 24)	3,5	0,94 (0,87 bis 0,97)	-0,9	(-10,3 bis 8,5)	0,18	(-1,80 bis 2,15)
	Inter. (n 22)	4,2	0,92 (0,81 bis 0,96)	1,8	(- 9,8 bis 12,8)	-0,35	(-2,62 bis 1,91)
GsrL [/s]	Intra. (n 24)	4,8	0,93 (0,85 bis 0,97)	-1,1	(-4,2 bis 1,9)	0,01	(-0,14 bis 0,16)
	Inter. (n 22)	7,3	0,86 (0,69 bis 0,94)	2,9	(-15,6 bis 21,5)	-0,03	(-0,25 bis 0,19)
GSC [%]	Intra. (n 22)	7,9	0,83 (0,58 bis 0,93)	5,2	(-14,7 bis 25,1)	-1,02	(-4,60 bis 2,56)
	Inter. (n 22)	9,6	0,81 (0,61 bis 0,92)	2,8	(-19,6 bis 25,3)	-0,60	(-4,68 bis 3,47)
GsrC [/s]	Intra. (n 22)	7,1	0,90 (0,77 bis 0,96)	2,5	(-17,4 bis 22,3)	-0,03	(-0,25 bis 0,19)
	Inter. (n 22)	9,1	0,84 (0,65 bis 0,93)	1,1	(-24,9 bis 27,1)	-0,01	(-0,31 bis 0,28)
AvSR [%]	Intra. (n 22)	5,8	0,96 (0,91 bis 0,98)	0,3	(-19,3 bis 19,9)	-0,35	(-8,81 bis 8,13)
	Inter. (n 22)	12,2	0,83 (0,64 bis 0,93)	6,8	(-24,2 bis 37,9)	2,82	(-13,62 bis 19,26)
AvSrR [/s]	Intra. (n 22)	8,6	0,78 (0,55 bis 0,90)	-3,2	(-27,1 bis 20,6)	-0,06	(-0,51 bis 0,39)
	Inter. (n 22)	9,2	0,71 (0,42 bis 0,87)	-2,5	(-28,5 bis 23,6)	-0,04	(-0,51 bis 0,39)

Ergebnisse

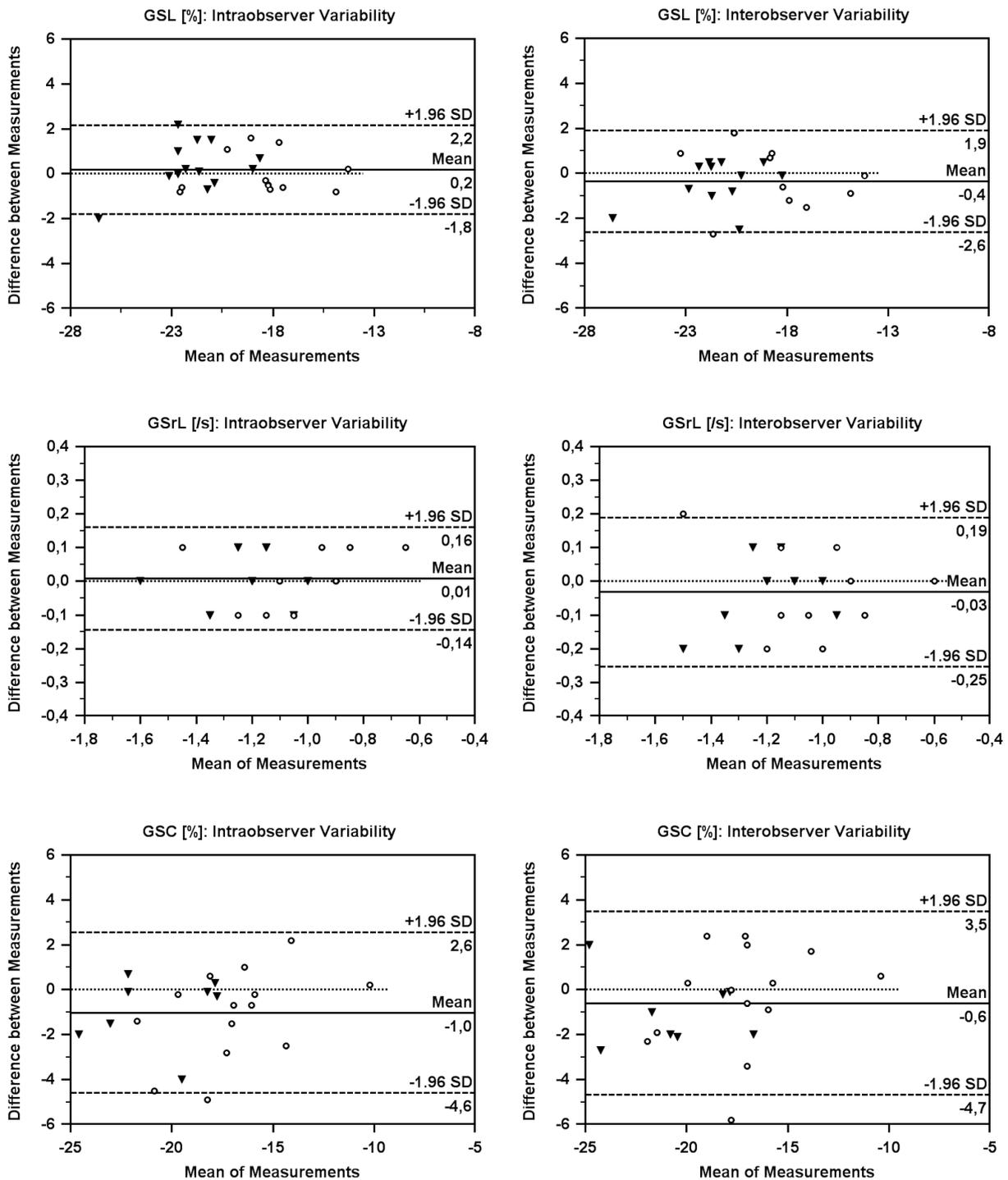


Abbildung 19 Bland-Altman Diagramme der Intra- und Inter-Untersucher-Variabilität.

Gezeigt sind absolute Differenzen. Die Ringe stehen für Patient, die Dreiecke für Probanden. (Difference between Measurements = Differenz zwischen den zwei Messungen, Mean of Measurements = Mittelwert der zwei Messungen, Intraobserver Variability = intraobserver Variabilität, Interobserver Variability = interobserver Variabilität)

Ergebnisse

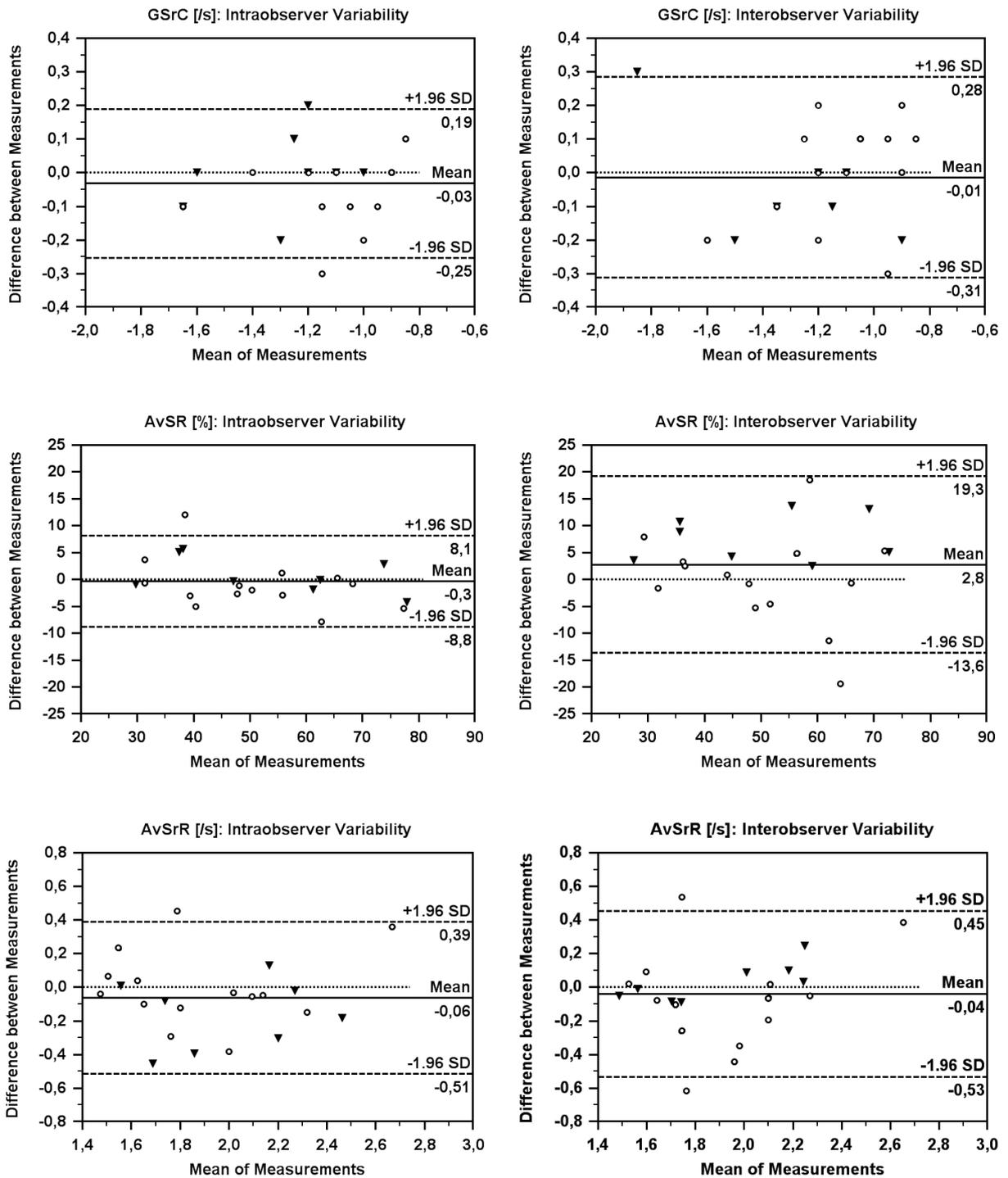


Abbildung 20 Bland-Altman Diagramme der Intra- und Inter-Untersucher-Variabilität.

Gezeigt sind absolute Differenzen. Die Ringe stehen für Patient, die Dreiecke für Probanden. (Difference between Measurements = Differenz zwischen den zwei Messungen, Mean of Measurements = Mittelwert der zwei Messungen, Intraobserver Variability = intraobserver Variabilität, Interobserver Variability = interobserver Variabilität)

4.7 Einfluss der ROI-Breite auf Strain und Strain Rate

Neun weibliche und elf männliche Probanden mit einem mittleren Alter von $17,6 \pm 6,18$ Jahren erfüllten die Einschlusskriterien. Das Tracking wurde in allen Segmenten aller Loops als akzeptabel bewertet.

Im 4CH wurde in 17 der 20 Fälle (85%) das Myokard des Referenzsegmentes in der gesamten Ausdehnung von der automatisch generierten ROI abgedeckt ohne dass Perikard mit eingeschlossen wurde. In zwei Fällen wurde die automatisch eingestellte ROI Breite als zu schmal bewertet (mehr Myokard hätte mit eingeschlossen werden können) und in einem Fall als zu breit (Perikard war nicht ausgeschlossen). In der SAX deckte die automatisch generierte ROI in 12 der 20 (60%) Fälle die gesamte Dicke des Myokards im Referenzsegment ab. In den übrigen Fällen wurde es in drei als zu schmal gewertet und in fünf als zu breit. In allen Fällen, in denen die automatisch generierte Breite der ROI als zu breit oder zu schmal bewertet wurde, entsprach diese Abweichung nie mehr als einem Schritt der ROI-Breiten-Adjustierung.

Es fand sich eine inverse Wechselbeziehung zwischen der eingestellten Breite der ROI und den daraus resultierenden Strain und Strain Rate Messungen. Bis auf eine Ausnahme unterschieden sich alle Strain und Strain Rates signifikant zwischen den Messungen mit unterschiedlichen ROI Breiten (alle p mindestens $< 0,05$). Nur beim AvSR bestand kein signifikanter Unterschied zwischen schmalerer und automatischer ROI-Breite (Tabelle 23 und Abbildung 21). Der AvSR wurde als Mittelwert aus sechs segmentalen Messwerten berechnet. Auch bei den einzelnen Segmenten traten keine signifikanten Differenzen zwischen den Messungen mit schmalerer und automatisch generierter ROI-Breite auf. Dahingegen waren die Messungen mit automatischer und breiterer ROI bei allen Segmenten signifikant.

Bei den longitudinalen und zirkumferenziellen Parametern (GSL, GSrL GSC, GSrC) waren die Messwertunterschiede zwischen schmalerer und automatischer ROI-Breite größer, als zwischen automatischer und breiterer ROI-Breite. Bei den radialen Parametern (AvSR, AvSrR) verhielt es sich umgekehrt: die Messdifferenzen waren zwischen automatischer und breiterer ROI-Breite größer, welche zudem von allen Strain und Strain Rates die größten relativen Differenzen aufwiesen. Der Effekt der ROI Breite war bei den zirkumferenziellen Parametern stärker, als bei longitudinalen (siehe relative Differenzen) (Tabelle 23 und Abbildung 21).

Diskussion

Tabelle 23 Einfluss der ROI-Breite auf Strain und Strain Rate.

Vergleich von Strain und Strain Rate gemessen mit drei verschiedenen ROI-Breiten. Rel. Diff., relative Differenz; Absol. Diff., absolute Differenz; 95% CI, 95%-Konfidenzintervall; GSL, globaler longitudinaler Strain; GSrL, globale longitudinale Strain Rate; GSC, globaler zirkumferenzieller Strain; GSrC, globale zirkumferenzielle Strain Rate; AvSR, gemittelter radialer Strain; AvSrR, gemittelte radiale Strain Rate; *, $p < 0,05$; †, $p < 0,005$; ‡, $p < 0,000$.

	schmalere ROI	automatische ROI	breitere ROI	schmalere – automatische ROI		automatische – breitere ROI	
				Rel. Diff.	Absol. Diff. (95% CI)	Rel. Diff.	Absol. Diff. (95% CI)
GSL (%)	-21,9 ± 1,9	-20,1 ± 1,7	-19,2 ± 1,6	8,5 %	-1,8 (-2,1 bis -1,5) ‡	4,4 %	-0,9 (-1,1 bis -0,7) ‡
GSrL (/s)	-1,24 ± 0,14	-1,14 ± 0,13	-1,07 ± 0,12	8,4 %	-0,10 (-0,13 bis -0,07) ‡	6,3 %	-0,07 (-0,10 bis -0,04) ‡
GSC (%)	-21,9 ± 2,6	-19,8 ± 2,5	-18,1 ± 2,3	10,6 %	-2,2 (-2,5 bis -1,9) ‡	9,0 %	-1,7 (-2,0 bis -1,4) ‡
GSrC (/s)	-1,39 ± 0,22	-1,25 ± 0,20	-1,13 ± 0,14	11,0 %	-0,15 (-0,19 bis -0,10) ‡	9,6 %	-0,12 (-0,15 bis -0,09) ‡
AvSR(%)	60,0 ± 14,3	59,3 ± 12,2	52,3 ± 12,5	0,5 %	0,7 (-16,5 bis 17,9)	13,3 %	7,0 (-4,4 bis 18,4) ‡
AvSrR(/s)	2,24 ± 0,49	2,04 ± 0,36	1,78 ± 0,27	8,5 %	0,20 (-0,39 bis 0,79)*	13,6 %	0,27 (-0,10 bis 0,64) ‡

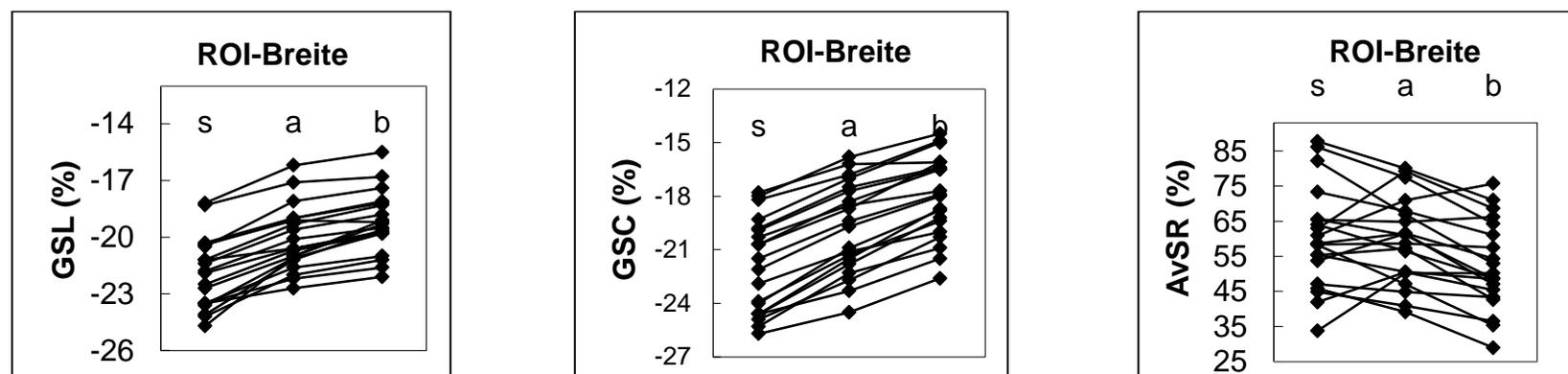


Abbildung 21 Abhängigkeit der Strains von der Breite der ROI.

Jede Linie zeigt die Messungen mit drei verschiedenen ROI-Breiten pro Proband. s, schmalere ROI; a, automatische ROI; b, breitere ROI. GSL, globaler longitudinaler Strain; GSC, globaler zirkumferenzieller Strain; AvSR, gemittelter radialer Strain.

5 Diskussion

5.1 Machbarkeit und Limitationen der Messerwerterhebung

Die vorliegende Arbeit zeigte, dass die Machbarkeit der Erhebung von Strain und Strain Rate-Werten per 2d-Speckle-Tracking in einem erheblichen Maße durch nicht ausreichendes Tracking eingeschränkt werden kann. Die Segmente der SAX waren doppelt so häufig betroffen wie die des 4CH. In bestimmten Segmenten war das Tracking besonders häufig nicht machbar: im 4CH war dies das apikal-laterale Segment und in der SAX das laterale Segment. Auch in anderen Studien bestanden in diesen Segmenten die stärksten Trackingprobleme.[45] [46] [47]

Das ungenügende Tracking wurde durch typische Mängel der Bildqualität verursacht. Im 4CH wurde z.B. das apikal-laterale Segment oft nicht komplett vom Schallsektor erfasst. Regelmäßig war es sehr schwierig, das basal-laterale Segment adäquat zu tracken, da das Myokard von Artefakten überlagert wurde.

Das Tracking des lateralen Segments der SAX wurde durch mehrere Faktoren erschwert. Zum einen ist das Myokard in diesem Bereich am dünnsten.[66] Deshalb stehen weniger Speckles zur Verfügung, was wiederum das Tracking erschwert.[35] Zudem liegt dieses Segment in gleicher Ausrichtung zum Schallstrahl. Durch die geringere laterale sonographische Auflösung werden Endo- und Myokard schwächer abgebildet als z.B. im posterioren Segment, welches quer zum Schallstrahl liegt.[28] Die Endokardlinie an sich ist aber ein wichtiger Marker beim Speckle-Tracking.[32] Zum anderen wurde das laterale Segment häufig von Artefakten bzw. Lunge überlagert. Darüber hinaus war teilweise im Bereich des lateralen und posterioren Segments statt des Myokards eine Struktur erfasst, die am ehesten dem Übergang zum Vorhof zuzuordnen ist. Alternativ könnte daher die SAX auf Papillarmuskelebene verwendet werden, da diese nicht an den Vorhof grenzt. Diese hat im Vergleich zur SAX auf Mitralklappenebene zudem die Vorteile, dass sie nicht so tief im Thorax liegt und sich während der Kontraktion nicht so schnell und stark bewegt, was potentiell von Vorteil für das Tracking der Fleckmuster ist.[25]

Die aufgeführte Trackingprobleme führten dazu, dass in einem erheblichen Anteil der Loops ein oder mehrere Segmente nicht getrackt werden konnten (4CH: 25%, SAX: 30%). Die gemessenen globalen Strain und Strain Rates dieser Loops mit nicht-trackbaren Segmenten sollten nicht verwendet werden. Denn durch das Ausschließen

von ungenügend getrackten Segmenten werden die globalen Messwerte nicht korrigiert, da diese aus der gesamten Länge der ROI (alle Segmente) berechnet werden. Unzureichendes Tracking führt daher meist zu niedrigeren globalen Strain und Strain Rates. Daraus ergab sich die Frage, ob man in den Fällen, in denen nicht alle Segmente getrackt werden können, die globalen Werte durch einen Mittelwert der erfolgreich getrackten Segmente ersetzt werden könnte. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten jedoch, dass dieses Vorgehen nicht sinnvoll wäre.

Denn die globalen Strain Rates (GSrL und GSrC) sind nicht mit den jeweiligen Mittelwerten vergleichbar, selbst wenn diese aus allen sechs Segmenten berechnet werden. Es ergab sich im Mittel eine Messwertdifferenz von etwa 20% (Abschnitt 4.2.2.1). Uneinheitliche Berechnungsformeln kommen als Ursache für diese systematischen Messabweichungen in Betracht. Die globalen Strain Rates werden mit dem Lagrangian Strain berechnet ($\epsilon = L - L_0 / L_0$), die segmentalen Strain Rates mit dem Natural Strain ($\epsilon = \log(L/L_0)$).^[35] ^[36] Eine Konversion vom Natural Strain zum Lagrangian Strain wäre theoretisch möglich,^[35] würde aber aufgrund des Mehraufwands einer echokardiographischen Routineuntersuchung nicht gerecht werden. Die beschriebenen Messdifferenzen der Strain Rates machen deutlich, dass bei publizierten Strain Rate Messungen die jeweiligen Methoden der Messwerterhebung beachtet werden sollten. Denn die als Mittelwert berechneten Strain Rates werden mitunter von Autoren auch als globale Strain Rates bezeichnet ^[48] Dies muss vor allem dann beachtet werden, wenn veröffentlichte Strain Rate Messungen von gesunden Probanden als orientierende Normalwerte in der Klinik verwendet werden.

Im Gegensatz zu den Strain Rates sind die globalen Strains (GSL und GSC) mit Mittelwerten aus sechs Segmenten vergleichbar. Es wurde jedoch auch gezeigt, dass der berechnete Mittelwert im Falle fehlender Segmente signifikant abweichen kann, da sich die segmentalen Werte teils stark voneinander unterscheiden. Die Gefahr von Messwertabweichungen ist vor allem dadurch gegeben, dass die Segmente, die am häufigsten nicht getrackt werden können, gerade die sind, die den mit höchsten bzw. niedrigsten segmentalen Messwerte haben (apikal-lateral des 4CH und lateral in der SAX). In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass bereits signifikante Abweichungen des Mittelwertes von 4,5% (AvSL) bzw. 7,7% (AvSC) auftreten, wenn nur ein Segment mit Extremwert fehlt. Auch in anderen Studien wurden sowohl die Messwertunterschiede zwischen den Segmenten,^[49] ^[41] ^[46] als auch die besonders

Diskussion

schlechte Trackbarkeit des apikal-lateral Segmentes des 4CH sowie des lateralen Segmentes der SAX beschrieben. [45] [46] [47]

Würde man die Mittelwertberechnung zur Früherkennung von Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathien verwenden, so würde beim AvSL tendenziell die Gefahr bestehen, falsch positive Ergebnisse zu erhalten. Denn der Mittelwert des AvSL wäre tendenziell niedriger, da das apikal-laterale Segment mit einem hohen Strain-Wert am häufigsten nicht-trackbar ist. Beim AvSC wären falsch negative Ergebnisse zu erwarten, da der Mittelwert tendenziell höher ausfallen würde, weil das laterale Segment mit dem niedrigsten Strain-Wert am häufigsten fehlt.

Sinn und Zweck der routinemäßigen Erhebung von Strain und Strain Rate in der ambulanten Nachsorge dieses Patientenkollektivs wäre es ja aber gerade, neue Parameter zu etablieren, die systolische Funktionsstörungen des LV zuverlässiger und früher detektieren als konventionelle Parameter (EF und FS). Daher erscheint es notwendig, Ungenauigkeiten der Messungen von vornherein zu vermeiden. In zwei longitudinalen Studien mit Mammakarzinom-Patientinnen wurde beschrieben, dass ein Abfall des GSL / AvSL um 10% eine Verschlechterung der EF vorhersagen kann.[56] [67] Eine Verfälschung des AvSL um fast 4,5% durch nur ein fehlendes Segment erscheint in Relation mit den Ergebnissen obiger Studien nicht akzeptabel zu sein.

Das Problem nicht trackbarer Segmente kann durch die Mittelwertberechnung nicht gelöst werden. Es erscheint unumgänglich, nur Messwerte von Loops zu verwenden, in denen das Myokard in allen Segmenten getrackt werden kann. Dies wurde in allen weiteren Abschnitten der vorliegenden Arbeit umgesetzt. Daraus ergab sich jedoch eine limitierte Machbarkeit der Messwerterhebung. Sie betrug nur ca. 75% im 4CH und nur etwa 60% in der SAX. Nur eine Verbesserung der Bildqualität kann die Machbarkeitsrate erhöhen.

Es stellt sich jedoch die Frage, inwiefern eine Verbesserung der Bildqualität in zukünftigen Aufnahmen überhaupt möglich sein könnte. Denn alle Bilder für diese Arbeit wurden von langjährig erfahrenen Untersuchern aufgenommen, von denen angenommen werden kann, dass sie die bestmögliche Bildqualität erreichen. Dennoch gibt es Hinweise auf eine Lernkurve unter diesen Untersuchern. Zumindest im 4CH erscheint eine Verbesserung der Bildqualität möglich. Denn zwischen der Patienten- und Probandengruppe bestand im 4CH eine Diskrepanz der Machbarkeit alle

Diskussion

sechs Segmente zu tracken. Diese war in der Probandengruppe deutlich höher (70,2% vs. 87,9%). Die Bildakquise von Patienten und Probanden war zeitlich versetzt. Die der Probanden erfolgte etwas später, als bereits aus den Patientendaten erste Erkenntnisse über die Wichtigkeit der Bildqualität gewonnen wurde.

Sollte eine Verbesserung der Bildqualität in der SAX nicht realisierbar sein, wäre es nicht möglich die entsprechenden Messwerte (GSC, GSrC, AvSR, AvSrR) als Routine-Parameter in Nachsorgeprogramme zu etablieren. Sie könnten, dann nur zusätzlich erhoben werden, sofern die Machbarkeit in dem individuellen Patienten besteht. Eine Verwendung der SAX-Messwerte als Parameter in zukünftigen Screening-Programmen zur Früherkennung von Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathien wäre nicht umsetzbar. Denn ein Screening-Verfahren muss eine sehr hohe Machbarkeit haben, da anhand eines Screening-Parameters entschieden wird, ob eine weiterführende Diagnostik zur Sicherung der Diagnose nötig ist.[68]

Die Abhängigkeit des Speckle-Trackings von einer hohen Bildqualität macht deutlich, dass die Bildakquise möglichst von Spezialisten durchgeführt werden sollte. Eine breite Anwendung dieser Methode in der Klinik erscheint daher eher nicht umsetzbar zu sein.

Sowohl in der Kontroll- als auch in der Patientengruppe wurden insgesamt fünf hohe Werte gemessen (GSL, GSrL, AvSR), die die Kriterien von Ausreißern erfüllten. Da die entsprechenden Loops mitsamt der für die jeweilige Messung angelegten ROI gespeichert waren, konnten sie retrospektiv begutachtet werden.

In allen Fällen war auf Anhieb ersichtlich, dass die Ausreißer durch Mängel der Bildqualität entstanden waren. Deshalb wurden sie als fehlerhafte Messungen bewertet und ausgeschlossen. In allen Untersuchungen standen alternative Loops zur Verfügung, in denen erneute Messungen Werte im Normbereich ergaben. Beim GSC wurde ein Wert gemessen, der unterhalb des 95%-CI lag, nicht aber das Kriterium eines Ausreißers erfüllte. Auch hier war die Ursache retrospektiv offensichtlich: Die ROI war sehr breit gewählt. Eine erneute Messung ergab einen Wert innerhalb des 95%-CI.

Da der Untersucher vor Beginn der Datenauswertung für diese Studie keine Speckle-Tracking-Vorerfahrung hatte, wertete er zunächst 30 Untersuchungen unter Supervision zu Trainingszwecken aus. Die obigen Beispiele zeigen, dass beim Speckle-Tracking eventuell mit einer längeren Lernkurve zu rechnen ist.

5.2 Strain und Strain Rate in der gesunden Kontrollgruppe

Es wurde eine Kontrollgruppe bestehend aus 66 gesunden Probanden im Alter von fünf bis 28 Jahren rekrutiert. Sie war bezüglich des Alters und Geschlechts an die Patientengruppe angepasst.

In dieser Kontrollgruppe zeigte sich ein leichter Einfluss der HF auf die Strain Rates. Dieser war bei der AvSrR deutlich ausgeprägter als bei der GSrL und der GSrC. Die AvSrR basiert auf den segmentalen Messwerten und damit auf dem Natural Strain. Die globalen Strain Rates (GSrL und GSrC) werden mit dem Lagrangian Strain berechnet.[35] Es ist bekannt, dass die HF einen stärkeren Einfluss auf den Natural Strain als auf den Lagrangian Strain hat.[63]

Der GSL und der GSC waren vom Mittelwert her in etwa gleich. Alle anderen Werte unterschieden sich in ihren Mittelwerten. Gemessen am CoV, fand sich beim GSL die geringste und beim AvSR die größte Streuung der Messwerte.

Der Vergleich zwischen den Ergebnissen von Marcus et al [49] mit denen dieser Arbeit, zeigt Übereinstimmungen, aber auch deutliche Differenzen. Marcus et al [49] publizierten die umfassendsten Daten zu Referenzwerten für das Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter. Sie berichteten über altersabhängige Strain-Messungen an 195 Gesunden. Werte für die Strain Rates wurden nicht angegeben. Da von Marcus et al keine Mittelwerte und SD für die Strains der gesamten Studienpopulation angegeben wurden, ist ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit erschwert. Um dennoch einen Vergleich zu ermöglichen wurden aus den Daten von Marcus et al ein Gesamtmittelwert der Altersgruppen von fünf bis 29 Jahre gebildet. Zusätzlich wurde anhand der SD der Altersgruppen mit dem niedrigsten bzw. höchsten Mittelwert ein unteres bzw. oberes 95%-CI berechnet:

- AvSL: -21,3% (-18,3 bis -25,1) [49] gegen GSL: -20,3% (-16,9 bis -23,8);
- AvSC: -21,4% (17,0 bis - 26,0) [49] gegen GSC: -19,8% (-13,7 bis -25,8);
- AvSR: 54,2% (43,5 bis 63,6) [49] gegen AvSR: 51,2% (25,6 bis 76,8).

Im Vergleich fällt auf, dass die Mittelwerte aller drei Strains bei Marcus et al [49] größer sind. Es ist bekannt, dass sich trotz gleicher Software Strain-Messungen im Mittel zwischen Publikationen unterscheiden können. Die Differenzen zwischen Publikationen sind teils wesentlich ausgeprägter als die zwischen Marcus et al und der vorliegenden Arbeit.[43] Es wäre denkbar, dass Marcus et al im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit

tendenziell schmalere ROIs wählten und dadurch im Mittel höhere Messwerte erhielten (vgl. Abschnitt 4.7).

Neben den Differenzen der Mittelwerte fällt bei Marcus et al eine teils geringere Streuung der Messwerte auf. Während beim AvSL das 95%-CI etwa gleich breit ist, ist es beim AvSC deutlich schmaler und beim AvSR weniger als halb so breit. Interessanterweise deckt sich diese Beobachtung mit den Charakteristika der Reproduzierbarkeit dieser Messwerte. Denn in der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass bei wiederholter Messung im gleichen Bild der GSC und vor allem der AvSR nur eingeschränkt reproduzierbar sind und stark streuen können (vgl. Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.4). Methodisch unterscheiden sich die Studie von Marcus et al und die vorliegende Arbeit. Während Marcus et al jeweils einen Mittelwert aus drei Herzzyklen berechneten, wurde in dieser Arbeit in nur einem Herzschlag gemessen. Daher ist es wahrscheinlich, dass Marcus et al durch die Mittelwertbildung der drei Messungen eine geringere Streuung der schlechter reproduzierbaren Strain-Werte erhielten. Die Studie von Marcus et al wird jedoch kritisiert,[69] da sie nicht die direkt von der EchoPAC™-Software ausgegebenen Messwerte verwendeten. Sie importierten die Strainkurven in eine eigene Software, die mit einem Algorithmus die Strain-Werte berechnete. Es bleibt unklar, welchen Einfluss die verwendete Spezialsoftware auf die Höhe und die Streuung der Messwerte hatte und ob die Ergebnisse unter ausschließlicher Verwendung von EchoPAC™ reproduzierbar wären.

In der vorliegenden Arbeit wurden keine Zusammenhänge zwischen den Strain und Strain Rates mit der KOF oder dem Alter festgestellt. Die Fallzahl der gesamten Kontrollgruppe war allerdings aufgrund der eingeschränkten Verwertbarkeit des Bildmaterials klein und daher in den einzelnen Altersgruppen entsprechend noch kleiner. Es wäre möglich, dass bei größerer Fallzahl und Mittelwertbildung über mehrere Herzzyklen altersspezifische Strain und Strain Rates messbar wären. Marcus et al [49] zeigten altersspezifische Strain-Werte mit den höchsten Werten im Pubertätsalter (vgl. Tabelle 1). Auch Lorch et al [63] fanden in dieser Altersgruppe die höchsten Werte des AvSL. Es bestand jedoch keine signifikante Differenz zu den anderen Altersgruppen. Lorch et al verwendeten eine Speckle-Tracking-Software eines anderen Herstellers.

Sollten die altersspezifischen Strain-Werte mit EchoPAC™ und ohne Spezialsoftware reproduzierbar sein, müssten diese Altersunterschiede in der klinischen Anwendung beachtet werden. Denn in der longitudinalen Verlaufsbeobachtung von Patienten nach

Diskussion

Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie müssten diese Messwertschwankungen bei der Befundinterpretation beachtet werden. So könnte eine physiologische Zunahme des Strains eine beginnende Verschlechterung verschleiern und eine physiologische Abnahme eine Verschlechterung vortäuschen. So müsste z.B. beim SL mit einer physiologischen Abnahme von etwa 10% über einen Zeitraum von 10 Jahren gerechnet werden (15-19 Jahre: -22,5%, 25-29 Jahre: -20,6%, 30 -40 Jahre -18,9%) (vgl. Tabelle 1).

In der vorliegenden Arbeit wurde ein geschlechtsspezifischer Unterschied beim GSL gefunden, mit signifikant höheren Werten bei weiblichen Probanden. Die Geschlechtsdifferenz bestand sowohl in der Gruppe der Erwachsenen (≥ 18 Jahre) als auch in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen (< 18 Jahre). Im Gegensatz dazu berichteten Marcus et al in ihrer Studie [49], dass keine geschlechtsspezifischen Unterschiede gefunden wurden. Dies steht nicht nur im Widerspruch mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, sondern auch mit mehreren Publikationen zu Strain-Werten im Erwachsenenalter.[38] [45] [70] [71] [41] Geschlechtsunterschiede wurden beim AvSL [41][45][70][71] und beim AvSC [41][71] beschrieben. Der AvSR ist zwischen Frauen und Männern gleich.[41] [45] [70] [71] Auch der per Gewebedoppler [72] und MRT [73] gemessene Strain, sowie die FS [64] sind bei Frauen höher als bei Männern. Daher verwundert es, dass in der Studie von Marcus et al [49] nicht zumindest in den Altersgruppen der Erwachsenen ein geschlechtsspezifischer Unterschied der Strain-Werte festgestellt wurde.

Die Ergebnisse der Studie von Marcus et al [49] konnten in der vorliegenden Arbeit nicht vollständig reproduziert werden. Eine groß angelegte Studie ist nötig, um verlässliche Referenzwerte inklusive Cut-Off-Werte der globalen Strain und Strain Rates des Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalters zu etablieren. Es ist zu klären, ob und in welchem Ausmaß Geschlechts- und Altersunterschiede bestehen. Dabei sollte keine zusätzliche Software verwendet werden, die nicht für alle Anwender verfügbar ist. Es erscheint ratsam, generell Mittelwerte aus mehreren Messungen zu verwenden, um die Messgenauigkeit zu erhöhen.

5.3 Vergleich der Messwerte zwischen Patienten- und Kontrollgruppe

Eine große Gruppe von 131 Anthrazyklin-behandelten Patienten konnte in die Studie eingeschlossen werden. Verschiedene Diagnosegruppen waren vertreten, die sich anhand ihres therapiebedingten Risikoprofils für die Entstehung einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie unterschieden. Auch innerhalb der Diagnosegruppen waren die Therapien und damit das Risiko für Kardiomyopathien verschieden. Denn zum einen hatten die jeweiligen Protokolle der Therapieoptimierungsstudien sich unterscheidende Stratifizierungs- bzw. Randomisierungsarme. Zum anderen wurden verschiedene Generationen an Therapieprotokollen verwendet, da der Beginn der Therapie zwischen den Patienten um bis zu 17 Jahre auseinander lag.

In der Patientenpopulation waren hauptsächlich asymptomatische Patienten vertreten. Bei fünf Patienten war bereits bis zum Zeitpunkt der Untersuchung Kardiomyopathien festgestellt worden. Jedoch waren alle als leichtgradig beschrieben und nur zwei Patienten wurden deshalb medikamentös behandelt.

Im Vergleich zwischen Patienten und Probanden fand sich im Mittel kein Hinweis für eine Dilatation des LV. Im Mittel waren IVSd, LVIDd und LVPWd zwischen beiden Gruppen gleich. Jedoch war die systolische LV Funktion der Patienten im Mittel signifikant niedriger. Dies wurde anhand der FS und den longitudinalen und zirkumferenziellen Speckle-Tracking Parametern gezeigt (GSL, GSrL, GSC und GSrC). Dieser Unterschied konnte dagegen nicht mit den radialen Parametern gemessen werden (AvSR u. AvSrR) (Tabelle 17).

Diese Ergebnisse zeigen, dass der AvSR und die AvSrR von allen untersuchten Speckle-Tracking Parametern am wenigsten geeignet zu sein scheinen, systolische LV Funktionsstörungen zu detektieren. Da die Machbarkeit der Messwerterhebung der FS und der Speckle-Tracking Parameter aus dem 4CH (GSL u. GSrL) sowie der SAX (GSC, GSrC, AvSR u. AvSrR) sehr unterschiedlich war, stammen die jeweiligen Messwerte nicht alle von denselben Patienten und Probanden. Dies muss aufgrund der Heterogenität der Therapien beachtet werden. Die Messungen der SAX hingegen (GSC, GSrC, AvSR u. AvSrR) wurden in denselben Fällen erhoben. Deswegen kann anhand dieser Ergebnisse geschlussfolgert werden, dass die radialen Parameter zumindest den zirkumferenziellen Parametern klar unterlegen sind.

Diskussion

Auch in anderen Studien mit Anthrazyklin-behandelten Patienten, konnten mit dem AvSR keine signifikanten Unterschiede gemessen werden.[54] [55] [74] Im Gegensatz dazu, konnten jeweils, wie auch in der vorliegenden Arbeit, mit allen anderen untersuchten Strain und Strain Rates signifikante Differenzen gezeigt werden.

Da der AvSR und die AvSrR zudem eine Reihe weitere Nachteile zeigten, können sie für die klinische Anwendung als ungeeignet betrachtet werden. Hierzu zählen vor allem die schlechtere Praktikabilität, da die Software keine globalen Werte ausgibt und der Untersucher per Hand Mittelwerte berechnen muss (vgl. Abschnitt 2.2.3), die stärkere Beeinflussung durch die Herzfrequenz (vgl. Abschnitt 4.3.1.2) und die schlechtere Reproduzierbarkeit (vgl. Abschnitt 4.6). Für die klinische Anwendung würde auch durch eine Mittelwertbildung aus drei Herzschlägen keine ausreichende Reproduzierbarkeit der radiale Werte gewährleistet sein.[59]

Alle weiteren Analysen zeigten insgesamt deutliche Hinweise darauf, dass die zirkumferenziellen Parameter (GSC, GSrC) auch den longitudinalen Parametern (GSL, GSrL) überlegen sein könnten, Einschränkungen der systolischen LV Funktion bei diesen Patienten zu detektieren. So zeigte die Analyse der Fälle, von denen alle Messwerte erhoben werden konnten, zwar signifikante Differenzen zwischen allen getesteten Parametern, jedoch war der P-Wert der longitudinalen Werte (GSL, GSrL) nur knapp im Signifikanzbereich, der P-Wert der zirkumferenziellen Werte (GSC, GSrC) hingegen war deutlich signifikant (Tabelle 19). Die nur knapp signifikanten Ergebnisse der longitudinalen Parameter lassen sich vermutlich auf die im Vergleich zur Gesamtgruppe (Tabelle 17) kleinere Fallzahl zurückführen. Dieser Effekt ließ sich auch bei der geschlechtsgetrennten Analyse der Gesamtgruppe beobachten. Durch die Aufteilung in eine weibliche und eine männliche Subgruppe wurde die Fallzahl jeweils halbiert. Während die zirkumferenziellen Messwerte weiter signifikante Differenzen zeigten, war dies bei den longitudinalen nicht durchweg gegeben (Tabelle 18). Auch in den Subgruppenanalysen nach kumulativer Anthrazyklindosis und Diagnose zeigten nur die zirkumferenziellen Parameter Ergebnisse, die mit dem abgeschätzten Risiko vereinbar waren. Vor allem der GSC nahm mit zunehmender Anthrazyklindosis ab und war auch in den Diagnosegruppen, in denen mit einem höheren Risiko für eine Kardiomyopathie gerechnet werden kann (ALL u. HD), niedriger als in der Kontrollgruppe. Das Risiko für ALL- und HD Patienten kann im Vergleich zu AML- und NHL-Patienten als höher betrachtet werden. Denn ALL-Patienten erhielten die höchsten

Diskussion

kumulativen Dosen von Dauno- und Doxorubicin und die HD-Patienten wurden in 80% der Fälle zusätzlich mediastinal bestrahlt. Im Gegensatz dazu wurde bei AML-Patienten das weniger kardiotoxische liposomale Daunorubicin verwendet und die NHL-Patienten erhielten im Vergleich zu den ALL-Patienten weniger als die Hälfte der kumulativen Dosis an Dauno- und Doxorubicin (vgl. Abschnitt 4.1.4). Die Ergebnisse der Analysen nach kumulativer Anthrazyklindosis und Diagnose sollten jedoch mit Vorsicht betrachtet werden, da die Fallzahl der einzelnen Subgruppen teilweise sehr klein war. Dennoch erscheinen im Gesamtbild der verschiedenen Analysen die zirkumferenziellen Messwerte den longitudinalen überlegen zu sein.

Auch in anderen Studien mit Patienten nach Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie im Kindes- und Jugendalter finden sich tendenziell ähnliche Ergebnisse. Mavinkurve-Groothuis et al [48] untersuchten ein Patientenkollektiv, das dem dieser Arbeit sehr ähnelte. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe war der AvSC im Verhältnis zum Mittelwert im Mittel knapp 30% niedriger (6,7% vom Strain), der AvSL dahingegen um nur 6,6% (1,4% vom Strain). In zwei Querschnittsstudien mit ALL-Patienten von Cheung et al [51] [75] zeigten sich im Vergleich mit einer Kontrollgruppe durchgehend signifikante Differenzen der zirkumferenziellen Messwerte (AvSC, AvSrC), nicht aber der longitudinalen Parameter (AvSL, AvSrL).

Studien im longitudinalen Design zur Untersuchung der Sensitivität und Spezifität des GSL und des GSC zeigten widersprüchliche Ergebnisse. In einer prospektiven Studie mit Herzinsuffizienz-Patienten war der GSC dem GSL hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen, kardiale Ereignisse vorherzusagen.[76] Zwei prospektive Studien mit Mammakarzinom-Patientinnen[56] [67] berichten jeweils über eine höhere Sensitivität und Spezifität des GSL/AvSL im Vergleich zum GSC/AvSC. Sie zeigten, dass ein Abfall des GSL/AvSL um 10% [56] bzw. 11% [67] während der Chemotherapie eine später auftretende early-onset Kardiotoxizität vorhersagen kann. Eine derartige Aussage ließ sich bezüglich des GSC/AvSC nicht treffen. In diesen zwei Studien [56] [67] ist jedoch nicht beschrieben, ob und nach welchen Kriterien im Falle schlechter Trackingqualität Messwerte ausgeschlossen wurden. Da bekannt ist, dass die Trackingqualität im SAX deutlich schlechter als im 4CH ist,[45] würden die Messwerte der SAX (GSC) ungenauer sein als die des 4CH, wenn auf schlechtem Tracking beruhende Messungen generell nicht konsequent ausgeschlossen werden.

Auch mit der FS wurden insgesamt deutlich häufiger signifikante Differenzen gemessen als mit dem GSL und der GSrL. Die direkte Vergleichbarkeit der FS mit den Speckle-Tracking Parametern ist eingeschränkt, da die FS als Mittelwert von drei Herzschlägen berechnet wurde und die Speckle Tracking Parameter nur auf einer einzelnen Messung basieren.

Insgesamt scheint in den Anthrazyklin-behandelten Patienten zunächst die zirkumferenzielle Verkürzung des Myokards nachzulassen, bevor sich dies in longitudinaler Richtung bemerkbar macht. Dies wurde auch für andere dilatative Kardiomyopathien beschrieben[77] und wäre vereinbar mit dem typischen Befund der reduzierten Einwärtsbewegung des Myokards bei dilatativer Kardiomyopathie.[19] In diesem Kontext erscheint die FS kein schlechter Messwert zu sein, zumal die Machbarkeit sehr viel höher ist, als die des GSC (vgl. Abschnitt 4.4). Bisherige Studien fokussierten stark auf den Vergleich zwischen EF und Strain sowie Strain Rate. Möglicherweise wurde die FS in ihrem Wert für dies Patientenpopulation unterschätzt. So zeigten Cheung et al,[51] dass mit der FS eine Differenz zwischen Anthrazyklin-behandelten Patienten und Gesunden messbar ist, obwohl nur Patienten mit normaler FS (>28%) eingeschlossen wurden. Auch hier war die Differenz mit dem AvSC deutlicher messbarer als mit dem AvSL. Für die klinische Anwendung ergibt sich daraus, dass eine reduzierte FS bei normalem GSL ein erster Anhalt einer beginnenden dilatativen Kardiomyopathie sein könnte. Prospektive longitudinale Studien sind nötig, um den prognostischen Wert der FS im Vergleich zu den verschiedenen Strain und Strain Rates weiter zu beleuchten.

5.4 Reproduzierbarkeit von Strain und Strain Rate

In dieser Arbeit wurden wiederholt Messungen in dem identischen Bildmaterial (Loops) mit der Speckle-Tracking Software durchgeführt. Messabweichungen resultieren daher durch die von dem jeweiligen Untersucher neu definierte Messzelle (ROI) und den sich daraus ergebenden Berechnungen der Software.

Die Reproduzierbarkeit der verschiedenen Strain und Strain Rates war sehr unterschiedlich. Alle waren besser reproduzierbar, wenn sie von demselben Untersucher durchgeführt wurden, als wenn unterschiedliche Untersucher die Messungen machten.

Diskussion

Der GSL war am besten reproduzierbar. Er hatte als einziger Parameter sowohl bei der Intra- als auch der Inter-Untersucher-Variabilitätsanalyse ein CoV von $< 5\%$ und ein ICC von $> 0,90$. „Ein CoV $< 5\%$ wird allgemein als akzeptabel angesehen. Ein ICC von mindestens $> 0,90$ wird häufig empfohlen, wenn die betreffende Messung in Zukunft dafür verwendet werden soll Patienten zu evaluieren, und auf Basis der Messung therapeutische Entscheidungen zu treffen“ (eigene Übersetzung).[78] Auch bei der GSrL waren diese Kriterien erfüllt, aber nur in den Messungen, die von demselben Untersucher durchgeführt wurden. Bei den zirkumferenziellen Parametern (GSC, GSrC) war der ICC in allen Fällen $> 0,80$ und der CoV $< 10\%$. Bei den radialen Parametern (AvSR, AvSrR) traf dies nicht zu. Sie hatten von allen Strains und Strain Rates die schlechteste Reproduzierbarkeit. Beim AvSR fand sich zudem eine Diskrepanz zwischen der Intra- und Inter-Untersucher-Variabilität (CoV: $5,8\%$ vs. $12,2\%$), die auch von Koopman et al [39] beschrieben wurde (CoV= $9,7\%$ gegen $17,3\%$). Anscheinend hat der Untersucher einen erheblichen Einfluss auf den AvSR.

Die Bland-Altman-Analyse zeigte anhand der Streubreite der relativen Differenzen die unterschiedliche Reproduzierbarkeit der verschiedenen Strain und Strain Rates. Während der zu erwartende Messfehler beim GSL nur etwa 10% betrug, lag dieser bei der GSrL bei bis zu $18,5\%$, bei dem GSC und der GSrC zwischen 20% und 24% und bei dem AvSR und der AvSrR zwischen 20% und 30% .

Der zu erwartende Messfehler des GSL von bis zu 10% wirkt dabei im Vergleich zu den anderen Strain und Strain Rates weniger bedeutsam. Jedoch wurde ein Abfall des GSL um 10% in verschiedenen Studien als früher Prädiktor Anthrazyklin-induzierter Kardiomyopathien beschrieben.[56] [67] Der Zielmesswert, also der Abfall des GSL um 10% , liegt damit im Bereich des zu erwartenden Messfehlers, der bereits zwischen Messungen im selben Bildmaterial auftreten kann. Für die klinische Anwendung an einzelnen Patienten erscheint dieser Zielwert daher viel zu gering.

Die Bland-Altman-Analyse zeigte des Weiteren beim GSC und AvSR systematische Messfehler von $> 5\%$. Diese traten sowohl zwischen Messungen desselben (GSC), als auch verschiedener Untersucher auf (AvSR). Weitaus größere systematische Messfehler wurden von Singh et al [60] beschrieben, wobei auch der AvSL betroffen war. Da in dieser Studie jeweils dieselben Bildschleifen ausgewertet wurden, müssen diese Messabweichungen aus der neu angelegte Messzelle (ROI) und den darauf beruhenden Berechnungen der Software resultieren. Es ist es möglich, dass die Breite

der ROI dabei die entscheidende Fehlerquelle darstellt, denn die Messwerte sind abhängig von der ROI-Breite [79] (vgl. Abschnitt 4.7 und Abschnitt 5.5). Die systematischen Messabweichungen traten auf, obwohl vor Auswertung festgelegt wurde, wie breit die ROI einzustellen ist (vgl. Abschnitt 3.3.2.2). Verschiedene Faktoren führen dazu, dass es vor allem in der SAX schwierig ist, die Breite der ROI exakt einzustellen (vgl. Abschnitt 5.5). Daher muss in der klinischen Anwendung bedacht werden, dass es im Verlauf bei denselben Patienten zu ROI-Breite-bedingten Messwertabweichungen kommen kann.

Oxborough et al [59] publizierten die umfassendste Arbeit zur Reproduzierbarkeit von 2d-Speckle-Tracking-basiertem Strain und Strain Rate (vgl. Tabelle 2). Methodisch unterscheidet sich diese Studie in zwei wesentlichen Punkten von dieser Arbeit. Oxborough et al [59] werteten Loops von zwei unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten aus (Abstand 30 Minuten). Dadurch sind eher größere Messdifferenzen zu erwarten als in der vorliegenden Arbeit, in der jeweils die identischen Loops verwendet wurden. Oxborough et al [59] berechneten zudem jeweils Mittelwerte aus Messungen von drei aufeinanderfolgenden Herzschlägen, was tendenziell zu genaueren Messwerten führen sollte. In dieser Arbeit wurden hingegen die Messungen in nur einem Herzschlag erhoben.

Beim Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit denen von Oxborough et al [59] fällt folgendes auf: Oxborough et al [59] fanden im Vergleich eine schlechtere Reproduzierbarkeit der longitudinalen und radialen Parameter. Interessanterweise war jedoch die Reproduzierbarkeit der zirkumferenziellen Parameter nicht schlechter. Möglicherweise gleichen sich die Effekte durch die zwei Untersuchungszeitpunkte und der Mittelwertberechnung bei den zirkumferenziellen Parametern aus.

Für die klinische Anwendung sollte daher in Erwägung gezogen werden, vor allem für die zirkumferenziellen Parameter generell Mittelwerte aus drei Herzzyklen zu verwenden. Für den GSL könnte dies jedoch auch sinnvoll sein, da der Anspruch an die Messgenauigkeit sehr hoch ist.

5.5 Einfluss der ROI-Breite auf Strain und Strain Rate

In diesem Zusatzteil der Arbeit wurde der Einfluss der gewählten Breite der Messzelle (ROI) auf die Messwerte von Strains und Strain Rates untersucht. Dazu wurden an

Diskussion

zwanzig gesunden Probanden mit sehr guter Bildqualität im 4CH und SAX jeweils drei Messungen mit ROIs unterschiedlicher Breite durchgeführt.

Es fand sich eine inverse Wechselbeziehung zwischen der ROI-Breite und den daraus resultierenden Messwerten. Bereits eine ROI-Breiten-Änderung um nur einen Schritt führte zu signifikanten Änderungen des GSL und GSC sowie der GSrL, GSrC und AvSrR. Die aus einem Schritt ROI-Breitenänderung resultierenden Differenzen entsprechen bis zu 13,6% des Messwertes (relative Differenz).

Eine ROI-Breitenänderung durch den Untersucher führt zu einer Positionsänderung der äußeren Grenzlinie der ROI, während die innere Grenzlinie unverändert am Endokard verbleibt (Abbildung 22). Wird die ROI schmaler gemacht, verlagert sich daher der Fokus der Speckle Tracking Analyse in Richtung der inneren (endokardialen) Schicht des Myokards. Diese Schicht wird am stärksten durch die Kontraktion deformiert und hat daher die höchsten Strain-Messwerte. [80] [81] [82] [83] [61] [62] Eine Verbreiterung der ROI schließt die äußere (epikardiale) Schicht mit der geringsten Deformierung [80] [81] [82] [83] [61] [62] mit ein und führt daher zu kleineren Strain-Messungen.

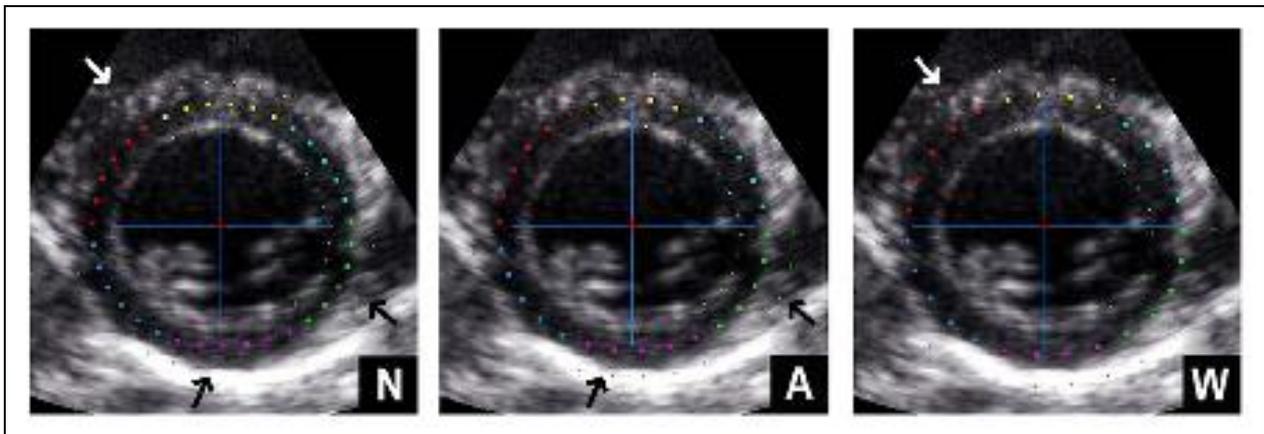


Abbildung 22 Kurze Achse mit drei verschiedenen Breiten der Region Of Interest

N, schmalere ROI; A, automatische ROI; W, breitere ROI. Farbcodierung der Segmente: gelb, anterior-septal; türkis, anterior; grün, lateral; lila, posterior; blau, inferior; rot, septal.

Der Einfluss der ROI-Breite war stärker auf die zirkumferenziellen (GSC, GSrC), als auf die longitudinalen Parameter (GSL, GSrL). Die Differenzen waren zudem jeweils zwischen den Messungen von schmalerer und automatischer ROI größer, als zwischen automatischer und breiterer ROI. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen von Leitman et al. [62] Denn erstens beschrieben sie für den SC einen höheren transmuralen Straingradienten (16,8% des Strains) als für den SL (6,6% des

Strains).[62] Und zweitens fanden sie höhere transmurale Gradienten zwischen endokardialer und mittlerer myokardialer Schicht als zwischen mittlerer myokardialer und epikardialer Schicht (SL: 3,7% gegen 2,9%; SC: 9,7% gegen 7,1% des Strains).[62] Beim AvSR wurde nur zwischen den Messungen mit automatischer und breiterer ROI eine signifikante Differenz gefunden, nicht aber zwischen denen mit schmalerer und automatischer ROI. In Studien mit Sonomikrometrie [82], kardialer MRT [81] und Speckle Tracking-Software von Toshiba,[82] [83] wurde aber gezeigt, dass auch für den SR ein transmuraler Gradient besteht, mit höheren Werten in den inneren als den äußeren myokardialen Schichten. In der Literatur wurde bisher jedoch nicht gezeigt, dass dieser transmurale Gradient des SR mit Speckle-Tracking-Software von GE messbar ist. Da bereits die Reproduzierbarkeit des AvSR schlecht ist, wenn das Myokard in seiner gesamten Dicke analysiert wird (vgl. Abschnitt 4.6), ist es fraglich, ob schichtspezifische Messungen in radialer Richtung mit der GE Software überhaupt technisch möglich sind.

Der schichtspezifische Strain scheint eine schlüssige Erklärung für die inverse Wechselbeziehung zwischen ROI-Breite und Strain bzw. Strain Rate zu sein. Diese Wechselbeziehung kann aber nur ausschließlich bestehen, wenn die ROI auch ausschließlich Myokard enthält. In der Mehrzahl der hier untersuchten Fälle deckte die automatisch generierte ROI aber bereits das Myokard im Referenzsegment maximal ab, ohne dass Perikard mit eingeschlossen wurde. Daher muss davon ausgegangen werden, dass in der Mehrzahl der Fälle in den breiteren ROIs Perikard (oder auch Pleura und Lunge) und/ oder Blut des rechten Ventrikels mit eingeschlossen wurde. Da die hier verwendeten Referenzsegmente von mittlerer myokardialer Dicke waren, ist davon auszugehen, dass in den dünneren Segmenten noch häufiger nicht-myokardiale Strukturen mit eingeschlossen wurden (z.B. 4CH: basal-septal; SAX: posterior). Spezielle Algorithmen der Software wie z.B. Filter und Glättungsalgorithmen könnten in diesen Fällen eine größere Rolle spielen.[32] Da die verwendeten Algorithmen dem Firmengeheimnis unterliegen, bleibt es unklar zu welchem Grad die Messungen durch diese beeinflusst werden.

Ein zweiter wichtiger Faktor, der zu der inversen Wechselbeziehung zwischen der Breite der ROI und den Messwerten beiträgt, ist die Länge der ROI-Mittellinie. Diese wird direkt von der Breite der ROI beeinflusst, wenn die ROI eine gekrümmte Form hat („curvature dependency“).[31] [36] Wenn z.B. die ROI breiter gestellt wird, verlagert sich

Diskussion

die Mittellinie nach außen und ist die ROI gekrümmt, verlängert sich dadurch auch die Mittellinie. Da die Länge der ROI-Mittellinie für die Berechnung der globalen longitudinalen und zirkumferenziellen Parameter verwendet wird (GSL, GSrL, GSC und GSrC) (vgl. Abschnitt 2.2.3) und die ROI-Breite in einem Bild der maximalen Systole definiert wird, wird der in der Strainformel verwendete Längenwert direkt durch eine ROI-Breitenänderung verändert. Der gemessene Strain-Wert wäre in obigem Beispiel deshalb kleiner (negativer) (globaler Strain = (minimale Mittellinienlänge der ROI – maximale Mittellinienlänge der ROI) / maximale Mittellinienlänge der ROI * 100).[35] [36] Darüber hinaus ist die Längenänderung der Mittellinie in einem kreisförmigen ROI ausgeprägter (SAX) als in einem U-förmigen (4CH). Dies trägt dazu bei, dass der Effekt der ROI-Breite beim GSC stärker ist als beim GSL.[36]

Diese Arbeit und andere Studien zeigten, dass der GSC im Vergleich mit dem GSL breiter streut [38] und schlechter reproduzierbar [60] [59] ist. Möglicherweise sind diese Eigenschaften des GSC auf die höhere Empfindlichkeit gegenüber ROI-Breitenänderungen zurückzuführen.

Die Differenzen zwischen den in der Literatur beschriebenen Strain-Messungen mit EchoPAC™ [84] [85] [86] [87] [88] [89] sind größer, als die Messwertdifferenzen dieser Arbeit, die aus den drei verschiedenen ROI-Breiten resultierten. Jedoch haben nicht alle Autoren beschrieben wie breit die ROI eingestellt wurde.[84] Daher wäre es möglich, dass die ROI-Breiten zwischen diesen Studien stärker variierten, als die drei ROI-Breiten dieser Arbeit. Zudem wurden die Messdifferenzen durch andere Faktoren mit verursacht. Dazu zählt nicht nur der systolische Blutdruck,[43] sondern auch Unterschiede bei der Messwertberechnung zwischen den Studien. Der AvSC und der AvSR wurden z.B. auch als Mittelwert aus 18 Segmenten berechnet, wobei die Segmente der apikalen SAX mit einbezogen wurden.[87] [88] Die Messwerte der apikalen SAX unterscheiden sich jedoch deutlich von denen der SAX auf Mitralklappen- und Papillarmuskelebene.[38] [88]

Die Beeinflussung der Messwerte durch die ROI-Breite sollte von vornherein vermieden werden, da der Effekt groß ist. Denn auch eine Messwertabweichung von nur 4,4% beim GSL ist klinisch relevant, wenn eine präklinische Kardiomyopathie durch einen Abfall des GSL um 10% zum Ausgangswert detektiert werden soll.[56] [67]

Diskussion

Daher ist eine präzise Einstellung der ROI-Breite essenziell. Da aber immer nur die Breite der gesamten ROI verstellt werden kann, ist es nicht möglich, die ROI individuell an unterschiedliche Dicken des Myokards[66] anzupassen. Dies war auch bei den in dieser Arbeit untersuchten gesunden Probanden ein Problem. So ist es z.B. häufig nicht möglich, in der SAX das gesamte Myokard des Septums einzuschließen, ohne dass die ROI erstens im posterioren Segment auf das Perikard ausgedehnt wird und zweitens im lateralen Segment weit über das Perikard hinaus geht (Abbildung 22). Im Falle lokaler pathologischer Veränderungen der Myokarddicke (z.B. bei hypertropher Kardiomyopathie oder Myokardinfarkt) wäre die ROI gleicher Breite noch problematischer.

Eine Methode zur Standardisierung der ROI-Breite würde helfen, Untersucher-Variabilitäten vorzubeugen. Da die automatische ROI-Breite von der Software proportional zum Radius der ROI generiert wird, ist diese nicht geeignet, generell verwendet zu werden.[36] Im Benutzerhandbuch werden Kriterien für die Breite der ROI angegeben: die ROI sollte nicht über das Epikard hinausgehen und Perikard sollte nicht mit in die ROI eingeschlossen werden.[35] Das würde bedeuten, dass die Breite der ROI an das Segment mit dem geringsten Myokarddurchmesser angepasst werden müsste, und dass dadurch Teile des Myokards nicht mit in die Analyse eingeschlossen werden könnten. Durch dieses Vorgehen würde der Untersucher eher schmalere ROIs wählen müssen, von denen höhere Messwerte zu erwarten wären (schmalere ROI in Abbildung 22). Um systematische Verzerrungen durch die ROI-Breite zwischen Untersuchern und Zentren zu minimieren, wäre es vorteilhaft auf, die Verwendung extremer ROI-Breiten (breit oder schmal) von vornherein zu verzichten. Daher könnte ein anderer Ansatz darin bestehen, eine ROI-Breite zu wählen, die eine Balance zwischen Segmenten gewährleistet, bei denen nicht das gesamte Myokard eingeschlossen ist und Segmenten bei denen die ROI über das Epikard hinausgeht. Dieses Vorgehen würde helfen, die Mittellinie der ROI im Bezug zum Myokard zu zentrieren (automatische ROI in Abbildung 22). Dieses Beispiel zeigt wie schwierig es sein kann, die Breite der ROI exakt nach definierten Kriterien einzustellen.

Für die klinische Anwendung bedeutet das, dass vor allem die Messgenauigkeit des GSC und der GSc betroffen sind. Denn erstens ist die Einstellung der ROI-Breite besonders in der SAX schwierig und zweitens ist der Einfluss der ROI-Breite auf die zirkumferenziellen Parametern besonders stark.

5.6 Schlussfolgerung

Die Machbarkeit der Messwerterhebung im 2d Speckle Tracking wird durch nicht ausreichendes Tracking zum Teil erheblich limitiert. Bestimmte Segmente sind besonders häufig betroffen. Im Falle nicht trackbarer Segmente können die globalen Messwerte nicht durch einen Mittelwert aus den verbliebenen Segmenten ersetzt werden. Denn zum einen unterscheiden sich die als Mittelwert berechneten Strain Rates systematisch von den globalen Strain Rates. Zum anderen können Messwertabweichungen auftreten, wenn die Strain-Werte als Mittelwert der verbliebenen Segmente berechnet werden, da sich die segmentalen Werte stark unterscheiden und gerade die Segmente mit Extremwerten besonders häufig nicht getrackt werden können. In der klinischen Praxis sollten deswegen die Messwerte nur verwendet werden, wenn alle Bereiche des Myokards adäquat getrackt wurden. Dadurch wird vor allem die Machbarkeit der Messwerterhebung in der SAX stark eingeschränkt. Es stellt sich die Frage, ob die Bildqualität der Aufnahmen in Zukunft noch verbessert werden könnte. Sollte dies nicht der Fall sein, erscheinen die Messwerte der SAX als Routine-Screening-Parameter nicht geeignet zu sein, da ein Screening-Verfahren eine hohe Machbarkeit haben sollte.

Eine weitere Limitation der Methode ergibt sich aus der Abhängigkeit der Messwerte von der ROI-Breite. Die schichtspezifische Deformierung des Myokards und der Einfluss geometrischer Bedingungen in gekrümmten ROIs („curvature dependency“) führen zu einer inversen Wechselbeziehung zwischen der gewählten Breite der ROI und den Messungen von Strain und Strain Rate. Eine Änderung der ROI-Breite um nur einen Schritt führt bereits zu einer signifikanten und systematischen Änderung der Messwerte. Die zirkumferenziellen Parameter (GSC und GSrC) werden am stärksten beeinflusst. Eine präzise Anpassung der ROI-Breite an das Myokard ist essentiell, um exakte Messwerte zu erhalten. Jedoch ist es nicht möglich, die ROI an die sich lokal unterscheidenden Myokarddiameter anzupassen, da die ROI-Breite immer nur über die gesamte Länge der ROI geändert werden kann. Die eingestellte ROI-Breite ist daher vielmehr ein Kompromiss zwischen Segmenten, in denen nicht das gesamte Myokard eingeschlossen ist und Segmenten, in denen die ROI über das Myokard hinausgeht. Dies birgt die Gefahr von systematischen Messabweichungen zwischen Untersuchungen, Untersuchern und Kliniken. Bei klinischen Untersuchungen im

Diskussion

longitudinalen Verlauf muss deshalb darauf geachtet werden, immer dieselbe Breite der ROI zu verwenden. In Studien zur Generierung von Referenzwerten sollte präzise beschrieben werden, anhand welcher Kriterien die Breite der ROI definiert wurde.

Es erscheint ratsam, nicht nur in Studien einen Mittelwert aus drei Messungen zu verwenden, um Messungenauigkeiten auszugleichen, sondern auch in der klinischen Anwendung. Zumindest sollte dies in Fällen erwogen werden, in denen grenzwertige Werte gemessen wurden. Davon könnten nicht nur die zirkumferenziellen Parameter profitieren, sondern auch die besser reproduzierbaren longitudinalen Werte, da diese aufgrund ihres schmalen Referenzbereiches sehr exakt gemessen werden müssen.

Beim GSL bestehen auch im Kindesalter signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede. Bisher war dies nur für die adulte Population bekannt. Dies zeigt die Notwendigkeit, in klinischen Studien nur Gruppen mit gleichem Geschlechtsverhältnis zu vergleichen und in der Klinik geschlechtsspezifische Referenzwerte anzuwenden. Um verlässliche Referenzwerte inklusive Cut-Off-Values der globalen Strain und Strain Rates des Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalters zu etablieren, ist eine groß angelegte Studie nötig. Es ist zu klären, ob Altersunterschiede existieren und ob diese klinische Relevanz haben.

Eine Verwendung der radialen Parameter (AvSR, AvSrR) in der klinischen Praxis erscheint nicht sinnvoll. Zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe konnte anhand des AvSR und der AvSrR keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Sie zeigten eine Reihe weiterer Nachteile: Als Messwerte der SAX haben sie eine stark eingeschränkte Machbarkeit. Sie sind umständlich zu erheben, da sie nicht direkt von der Software ausgegeben werden, sondern erst durch den Untersucher berechnet werden müssen. Zudem sind die Messungen selbst im gleichen Bild nicht sicher reproduzierbar und es kann zu starken Messabweichungen kommen.

Die longitudinalen Parameter (GSL, GSrL) sind die vielversprechendsten Messwerte mit der besten Kombination aus Machbarkeit, Sensitivität und Reproduzierbarkeit. Diese Werte können für die tägliche klinische Anwendung zur Nachbeobachtung von Anthrazyklin-behandelten Patienten empfohlen werden. Es wäre sinnvoll sie generell bei allen Untersuchungen zu erheben, damit die Untersucher in der Akquise und Analyse der Bilder Routine erlangen und aufrechterhalten.

Eine weitaus höhere Sensitivität scheinen die zirkumferenziellen Werte (GSC, GSrC) zu haben. In allen Subgruppenanalysen schienen sie den longitudinalen Parametern überlegen zu sein. Eine Reihe von Limitationen stellt jedoch ihre Eignung als Routineparameter in Frage. Hierzu zählen vor allem die eingeschränkte Machbarkeit und Reproduzierbarkeit sowie die Gefahr von systematischen Messwertabweichungen durch unterschiedliche ROI-Breiten. Im Falle ausreichender Bildqualität erscheint es aber sinnvoll, diese Werte bei Anthrazyklin-behandelten Patienten zusätzlich zu erheben, da sie in diesem Patientenkollektiv die frühesten Marker systolischer Funktionseinschränkungen zu sein scheinen. Auch für Studien könnten sie wertvoll sein, um z.B. in Therapieoptimierungsstudien die kardiotoxischen Folgen verschiedener Therapieprotokolle zu vergleichen.

Diese Arbeit lieferte eine weitere Bestätigung, dass systolische Funktionsstörungen bei Anthrazyklin-behandelten Patienten mit 2d-Speckle-Tracking basiertem Strain und Strain Rate messbar sind. Weitere groß angelegte Studien sind nötig, um den prognostischen Wert dieser Messungen auch im Vergleich zur FS zu bestimmen, und Cut-Off-Werte von Strain und Strain Rate zu definieren, ab denen weitere diagnostische und therapeutische Schritte eingeleitet werden sollten.

5.7 Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist eine Reihe von Limitationen auf:

Die Speckle-Tracking Parameter wurden in jeweils nur einem Herzschlag gemessen, da 1. die Bildqualität häufig so eingeschränkt war, dass nicht alle drei zur Verfügung stehenden Herzschläge ausgewertet werden konnten, und 2. auch in der klinischen Routine unserer Ambulanz aufgrund des zeitlichen Aufwandes nur ein Zyklus analysiert wird. Es ist zu erwarten, dass eine Mittelwertbildung aus drei Herzzyklen zu einer geringeren Streubreite der Messergebnisse führt, jedoch ist es fraglich inwiefern dieses Vorgehen in der klinischen Routine wegen des zeitlichen Mehraufwandes praktikabel ist. Die FS hingegen wurde aus drei Herzschlägen gemittelt. Dadurch ist die Vergleichbarkeit von Speckle-Tracking Parametern und FS limitiert.

Die gewählte Größe der Kontrollgruppe reicht nicht aus, um Referenzwerte zu generieren und Cut-off-Werte zu definieren. Die Messwerte der Patienten können daher weiterhin nur im longitudinalen Verlauf interpretiert werden. Die zum Teil schlechte

Diskussion

Verwertbarkeit des Bildmaterials führte zu einer erheblichen Reduzierung der Fallzahl. Dies schränkte die statistische Auswertbarkeit der ohnehin heterogenen Patientengruppe weiter ein. Das Studiendesign (Querschnittstudie) erlaubt keine Aussage zum prognostischen Nutzen der untersuchten Messparameter. Die Funktionsparameter wurden nicht mit dem Goldstandard, der Radionuklid-ventrikulographie, überprüft, um die Sensitivität und Spezifität zu ermitteln, da diese Methode unter anderem wegen der Strahlenbelastung keine Routineuntersuchung darstellt.[3] Als Vergleichswert der systolischen LV-Funktion wurde als etablierter Parameter ausschließlich die FS verwendet und nicht die EF nach Simpson, da nur die FS für die Nachsorge empfohlen wird.[4]

Für die Reproduzierbarkeitsuntersuchungen wurden wiederholt Messungen in dem identischen Bildmaterial (Loops) durchgeführt. Die beobachteten Messdifferenzen resultieren daher nur aus der neu angelegten ROI und den darauf beruhenden Berechnungen der Software. In der klinischen Anwendung sind jedoch weitere Faktoren relevant, die die Messwerte beeinflussen können. Dazu zählen Unterschiede in der Bildqualität und Änderungen der Vor- und Nachlast. In der klinischen Praxis ist daher mit einer noch stärkeren Messwertvariabilität zu rechnen.

Es wurde nur die systolische Funktion des LV untersucht. Diese Arbeit liefert keine Informationen zu diastolischen und rechtsventrikulären Funktionsstörungen. Mit der Speckle-Tracking-Analyse können auch andere Parameter gemessen werden, die bei Anthrazyklin-behandelten Patienten sinnvoll sein könnten. Sie wurden in dieser Arbeit nicht untersucht, da sie im Vergleich zum Strain und zur Strain Rate, weiter davon entfernt sind, als klinische Routineparameter etabliert zu werden. Hierzu zählt die Rotation und der Twist, wie auch der systolische Dyssynchronie-Index des LV (Time to Peak). Alle Speckle-Tracking-Parameter dieser Studie sind herstellerspezifisch (EchoPAC, GE) und nicht ohne weiteres auf andere Hersteller übertragbar.

6 Literaturverzeichnis

1. Kaatsch P, Spix J. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2011 (1980-2010), Mainz: Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2012.
2. Alvarez J a, Scully RE, Miller TL et al. Long-term effects of treatments for childhood cancers. *Curr. Opin. Pediatr.* 2007; 19(1):23–31.
3. Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. *Pediatr. Blood Cancer* 2005; 44(7):600–6.
4. Schuster S, Beck JD, Calaminus G et al. S1-Leitlinie: Nachsorge von krebskranken Kindern , Jugendlichen und jungen Erwachsenen - Erkennen , Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie, 2013. (Accessed March 8, 2014 at http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-003l_S1_Nachsorge_von_krebskranken_Kindern_Jugendlichen_06-2013.pdf.)
5. Ruggiero a, Ridola V, Puma N et al. Anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2008; 25(4):261–81.
6. Trachtenberg BH, Landy DC, Franco VI et al. Anthracycline-Associated Cardiotoxicity in Survivors of Childhood Cancer. *Pediatr. Cardiol.* 2011; 32(3):342–353.
7. Roul G, Cohen C, Lieber A. Cardiopathie aux anthracyclines. *Press. Médicale* 2009; 38(6):987–94.
8. Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(5):599–607.
9. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M et al. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19(1):191–6.
10. Sorensen K, Levitt G a, Bull C et al. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: a prospective longitudinal study. *Cancer* 2003; 97(8):1991–8.
11. Lipshultz SE, Alvarez J a, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart* 2007; 94(4):525–533.
12. Eidem BW. Identification of anthracycline cardiotoxicity: left ventricular ejection fraction is not enough. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008; 21(12):1290–2.

Literaturverzeichnis

13. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J et al. Detection and monitoring of cardiotoxicity-what does modern cardiology offer? *Support. Care Cancer* 2008; 16(5):437–45.
14. Dittrich S, Klaassen S, Kandolf R et al. Leitlinie Primaere Kardiomyopathien. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie, 2012. (Accessed January 10, 2014 at www.kinderkardiologie.org.)
15. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339(13):900–5.
16. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA* 2013; 309(22):2371–81.
17. Harake D, Franco VI, Henkel JM et al. Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: strategies for prevention and management. *Future Cardiol.* 2012; 8(4):647–70.
18. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R et al. Guidelines for therapy of chronic heart failure. *Z. Kardiol.* 2005; 94(8):488–509.
19. Herold G. *Innere Medizin 2009*. Cologne, Germany: Gerd Herold, 2009:209.
20. Belenkie I, Nutter DO, Clark DW et al. Assessment of left ventricular dimensions and function by echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 1973; 31(6):755–62.
21. Mavinkurve-Groothuis AMC, Kapusta L, Nir A, Groot-Loonen J. The role of biomarkers in the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children: a review of the literature. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2008; 25(7):655–64.
22. Colan SD, Parness I a., Spevak PJ, Sanders SP. Developmental modulation of myocardial mechanics: age- and growth-related alterations in afterload and contractility. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19(3):619–29.
23. Lipshultz SE, Easley K a., Orav EJ et al. Reliability of multicenter pediatric echocardiographic measurements of left ventricular structure and function: the prospective P(2)C(2) HIV study. *Circulation* 2001; 104(3):310–6.
24. Weidemann F, Eyskens B, Sutherland GR. New ultrasound methods to quantify regional myocardial function in children with heart disease. *Pediatr. Cardiol.* 2002; 23(3):292–306.
25. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2011; 24(3):277–313.
26. Rappaport D, Adam D, Lysyansky P, Riesner S. Assessment of myocardial regional strain and strain rate by tissue tracking in B-mode echocardiograms. *Ultrasound Med. Biol.* 2006; 32(8):1181–92.

Literaturverzeichnis

27. Reisner S a, Lysyansky P, Agmon Y et al. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2004; 17(6):630–3.
28. Teske AJ, De Boeck BWL, Melman PG et al. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc. Ultrasound* 2007; 5:27.
29. Dandel M, Lehmkühl H, Knosalla C et al. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr. Cardiol. Rev.* 2009; 5(2):133–48.
30. Friedberg MK, Mertens L. Tissue velocities, strain, and strain rate for echocardiographic assessment of ventricular function in congenital heart disease. *Eur. J. Echocardiogr.* 2009; 10(5):585–93.
31. folk.ntnu.no/stoylen/strainrate [internet] Trondheim: Strain Rate Imaging - Myocardial Deformation Imaging by Ultrasound/ Echocardiography - Tissue Doppler and Speckle Tracking. (Accessed November 16, 2013 at http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/measurements.html#Curvature_dependency_of_2_D_strain_)
32. D'hooge J. Principles and different Techniques for Speckle Tracking. In: Marwick TH, Yu C-M, Sun J-P. *Myocardial Imaging: Tissue Doppler and Speckle Tracking*, Oxford, United Kingdom: Blackwell Publishing Ltd, 2007:21-23.
33. Lysiansky M, Bachner-Hinenzon N, Khamis H et al. Measurements of transmural strain variations by two dimensional ultrasound speckle tracking. *J. Biomed. Graph. Comput.* 2012; 2(1):15–30.
34. Bijmens BH, Cikes M, Claus P, Sutherland GR. Velocity and deformation imaging for the assessment of myocardial dysfunction. *Eur. J. Echocardiogr.* 2009; 10(2):216–26.
35. General Electric: Technical Publications, EchoPAC PC, Version 108.x.x., User Manual. Horton, Norway: General Electric, 2008:10-6.
36. Lysyansky P: personal communication, August 28, 2013 and November 7, 2013.
37. Marwick TH. Will standardization make strain a standard measurement? *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2012; 25(11):1204–6.
38. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ. J.* 2012; 76(11):2623–32.
39. Koopman LP, Slorach C, Hui W et al. Comparison between different speckle tracking and color tissue Doppler techniques to measure global and regional myocardial deformation in children. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23(9):919–28.

Literaturverzeichnis

40. Biaggi P, Carasso S, Garceau P et al. Comparison of two different speckle tracking software systems: does the method matter? *Echocardiography* 2011; 28(5):539–47.
41. Sun JP, Lee AP-W, Wu C et al. Quantification of left ventricular regional myocardial function using two-dimensional speckle tracking echocardiography in healthy volunteers-a multi-center study. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167(2):495–501.
42. Bansal M, Cho G-Y, Chan J et al. Feasibility and accuracy of different techniques of two-dimensional speckle based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008; 21(12):1318–25.
43. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2013; 26(2):185–91.
44. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47(4):789–93.
45. Reckefuss N, Butz T, Horstkotte D, Faber L. Evaluation of longitudinal and radial left ventricular function by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in a large cohort of normal probands. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 2011; 27(4):515–26.
46. Sato Y, Maruyama A, Ichihashi K. Myocardial strain of the left ventricle in normal children. *J. Cardiol.* 2012; 60(2):145–9.
47. Marwick TH, Leano RL, Brown J et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC. Cardiovasc. Imaging* 2009; 2(1):80–4.
48. Mavinkurve-Groothuis AMC, Groot-Loonen J, Marcus K a et al. Myocardial strain and strain rate in monitoring subclinical heart failure in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer. *Ultrasound Med. Biol.* 2010; 36(11):1783–91.
49. Marcus K a, Mavinkurve-Groothuis AMC, Barends M et al. Reference values for myocardial two-dimensional strain echocardiography in a healthy pediatric and young adult cohort. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2011; 24(6):625–36.
50. Burns a T, McDonald IG, Thomas JD et al. Doin' the twist: new tools for an old concept of myocardial function. *Heart* 2008; 94(8):978–83.
51. Cheung Y, Hong W, Chan GCF et al. Left ventricular myocardial deformation and mechanical dyssynchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy. *Heart* 2010; 96(14):1137–41.
52. Tsai H-R, Gjesdal O, Wethal T et al. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of

Literaturverzeichnis

Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107(3):472–7.

53. Poterucha JT, Kutty S, Lindquist RK et al. Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2012; 25(7):733–40.
54. Mavinkurve-Groothuis AMC, Marcus K a, Pourier M et al. Myocardial 2D strain echocardiography and cardiac biomarkers in children during and shortly after anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukaemia (ALL): a prospective study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2013; 14(6):562–9.
55. Ho E, Brown A, Barrett P et al. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart* 2010; 96(9):701–7.
56. Sawaya H, Sebag I a, Plana JC et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 2012; 5(5):596–603.
57. Stoodley PW, Richards DAB, Boyd A et al. Left ventricular systolic function in HER2/neu negative breast cancer patients treated with anthracycline chemotherapy: a comparative analysis of left ventricular ejection fraction and myocardial strain imaging over 12 months. *Eur. J. Cancer* 2013; 49(16):3396–403.
58. Mavinkurve-Groothuis AMC, Weijers G, Groot-Loonen J et al. Interobserver, intraobserver and inpatient reliability scores of myocardial strain imaging with 2-d echocardiography in patients treated with anthracyclines. *Ultrasound Med. Biol.* 2009; 35(4):697–704.
59. Oxborough D, George K, Birch KM. Intraobserver reliability of two-dimensional ultrasound derived strain imaging in the assessment of the left ventricle, right ventricle, and left atrium of healthy human hearts. *Echocardiography* 2012; 29(7):793–802.
60. Singh GK, Cupps B, Pasque M et al. Accuracy and reproducibility of strain by speckle tracking in pediatric subjects with normal heart and single ventricular physiology: a two-dimensional speckle-tracking echocardiography and magnetic resonance imaging correlative study. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23(11):1143–52.
61. Adamu U, Schmitz F, Becker M et al. Advanced speckle tracking echocardiography allowing a three-myocardial layer-specific analysis of deformation parameters. *Eur. J. Echocardiogr.* 2009; 10(2):303–8.

Literaturverzeichnis

62. Leitman M, Lysiansky M, Lysyansky P et al. Circumferential and longitudinal strain in 3 myocardial layers in normal subjects and in patients with regional left ventricular dysfunction. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23(1):64–70.
63. Lorch SM, Ludomirsky A, Singh GK. Maturational and growth-related changes in left ventricular longitudinal strain and strain rate measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography in healthy pediatric population. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008; 21(11):1207–15.
64. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2005; 18(12):1440–63.
65. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55(4):613–8.
66. Lee PT, Dweck MR, Prasher S et al. Left Ventricular Wall Thickness and the Presence of Asymmetric Hypertrophy in Healthy Young Army Recruits: Data from the LARGE Heart Study. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 2013:262–267.
67. Negishi K, Negishi T, Hare JL et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2013; 26(5):493–8.
68. Spix C, Blettner M. Screening: part 19 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2012; 109(21):385–90.
69. Forsey J, Friedberg MK, Mertens L. Speckle tracking echocardiography in pediatric and congenital heart disease. *Echocardiography* 2013; 30(4):447–59.
70. Ng AC, Tran DT, Newman M et al. Left ventricular longitudinal and radial synchrony and their determinants in healthy subjects. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008; 21(9):1042–8.
71. Hurlburt HM, Aurigemma GP, Hill JC et al. Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential, and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults. *Echocardiography* 2007; 24(7):723–31.
72. Dalen H, Thorstensen A, Aase S et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur. J. Echocardiogr.* 2010; 11(2):176–83.
73. Lawton JS, Cupps BP, Knutsen AK et al. Magnetic resonance imaging detects significant sex differences in human myocardial strain. *Biomed. Eng. Online* 2011; 10:76.

Literaturverzeichnis

74. Sawaya H, Sebag I a, Plana JC et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107(9):1375–80.
75. Cheung Y-F, Yu W, Cheuk DK-L et al. Plasma high sensitivity troponin T levels in adult survivors of childhood leukaemias: determinants and associations with cardiac function. *PLoS One* 2013; 8(10):e77063.
76. Cho G-Y, Marwick TH, Kim H-S et al. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54(7):618–24.
77. García-Álvarez A, Sitges M, Regueiro A et al. Myocardial deformation analysis in Chagas heart disease with the use of speckle tracking echocardiography. *J. Card. Fail.* 2011; 17(12):1028–34.
78. Campbell MJ, Machin D, Walters SJ. *Medical Statistics - A Textbook for the Health Sciences*. 4th edition. Chichester, United Kingdom: Wiley, 2007:201 – 215.
79. Spriestersbach H, Oh-Icí D, Schmitt B et al. The Influence of the Region of Interest Width on Two-Dimensional Speckle Tracking-Based Measurements of Strain and Strain Rate. *Echocardiography* 2014. doi:10.1111/echo.12589.
80. Petitjean C, Rougon N, Cluzel P. Assessment of Myocardial Function: A Review of Quantification Methods and Results Using Tagged MRI. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2005; 7(2):501–516.
81. Delfino JG, Fornwalt BK, Eisner RL et al. Determination of transmural, endocardial, and epicardial radial strain and strain rate from phase contrast MR velocity data. *J. Magn. Reson. Imaging* 2008; 27(3):522–8.
82. Ishizu T, Seo Y, Enomoto Y et al. Experimental validation of left ventricular transmural strain gradient with echocardiographic two-dimensional speckle tracking imaging. *Eur. J. Echocardiogr.* 2010; 11(4):377–85.
83. Yu W, Li S, Chan GCF et al. Transmural strain and rotation gradient in survivors of childhood cancers. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2013; 14(2):175–82.
84. Butz T, van Buuren F, Mellwig KP et al. Two-dimensional strain analysis of the global and regional myocardial function for the differentiation of pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy: a study in athletes and in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 2011; 27(1):91–100.
85. Kang S-J, Lim H-S, Choi B-J et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008; 21(8):907–11.

Literaturverzeichnis

86. Imbalzano E, Zito C, Carerj S et al. Left ventricular function in hypertension: new insight by speckle tracking echocardiography. *Echocardiography* 2011; 28(6):649–57.
87. Yip GW-K, Zhang Q, Xie J-MJ-M et al. Resting global and regional left ventricular contractility in patients with heart failure and normal ejection fraction: insights from speckle-tracking echocardiography. *Heart* 2011; 97(4):287–94.
88. Park S-J, Oh JK. Correlation between LV regional strain and LV dyssynchrony assessed by 2D STE in patients with different levels of diastolic dysfunction. *Echocardiography* 2010; 27(10):1194–204.
89. Takamura T, Dohi K, Onishi K et al. Reversible left ventricular regional non-uniformity quantified by speckle-tracking displacement and strain imaging in patients with acute pulmonary embolism. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2011; 24(7):792–802.

7 Abkürzungsverzeichnis

2d	zweidimensional
4CH	Vierkammerblick
95%-CI	95%-Konfidenzintervall
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AvSC	Gemittelter zirkumferenzieller Strain (aus Segmenten)
AvSL	Gemittelter longitudinaler Strain (aus Segmenten)
AvSR	Gemittelter radialer Strain (aus Segmenten)
AvSrC	Gemittelte zirkumferenzielle Strain Rate (aus Segmenten)
AvSrL	Gemittelte longitudinale Strain Rate (aus Segmenten)
AvSrR	Gemittelte radiale Strain Rate (aus Segmenten)
CoV	Variationskoeffizient
EF	Ejektionsfraktion
FS	Verkürzungsfraktion
GSC	Globaler zirkumferenzieller Strain
GSL	Globaler longitudinaler Strain
GSrC	Globale zirkumferenzielle Strain Rate
GSrL	Globale longitudinale Strain Rate
HD	Hodgkin Lymphom
HF	Herzfrequenz
ICC	Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient
KOF	Körperoberfläche
LV	Linker Ventrikel bzw. linksventrikulär
LVIDd	Diastolischer Innendurchmesser des linken Ventrikels

Abkürzungsverzeichnis

LVPWd	Diastolischer Durchmesser der linksventrikulären Hinterwand
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
IQR	Interquartilsabstand
IVSd	Diastolischer Durchmesser des Septums
ROI	Region of Interest (Messzelle)
SAX	Kurze Achse
SC	Zirkumferenzieller Strain
SD	Standardabweichung
SL	Longitudinaler Strain
SR	Radialer Strain
SrC	Zirkumferenzielle Strain Rate
SrL	Longitudinale Strain Rate
SrR	Radiale Strain Rate

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Hendrik Spriestersbach, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema *„2d-Speckle-Tracking basierter Strain und Strain Rate zur Früherkennung Anthrazyklin-induzierter systolischer Funktionsstörungen des linken Ventrikels – Eine Machbarkeitsstudie in einer konsekutiven Reihe ambulanter Patienten“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen:

Hendrik Spriestersbach hatte folgenden Anteil an folgenden Publikationen:

Originalarbeiten:

1. Spriestersbach H, Oh-Icí D, Schmitt B et al. The Influence of the Region of Interest Width on Two-Dimensional Speckle Tracking-Based Measurements of Strain and Strain Rate. Echocardiography 2014. doi:10.1111/echo.12589.

Abstracts/Kongressbeiträge:

1. Spriestersbach H, Berger F, Schmitz L. 2D Strain: The Choice of the Width of the Region of Interest has in itself a Significant Influence on Measured Strain. Thorac cardiovasc Surg 2013; 61(S02) - P50.
2. Spriestersbach H, Schmitt B, Berger F et al. From Studies to Clinical Practice: Screening for Anthracycline-Induced Cardiomyopathies with 2-dimensional Speckle-Tracking Derived Global Strain and Strain Rate – A Feasibility Study in Consecutive Outpatients. AEPC-Congress Helsinki 2014, MP2-18. http://www.uni-kiel.de/aepe/aepeAbstractsFinalPrint/MP2_18fin.pdf
3. Spriestersbach H, Schmitt B, Berger F et al. The Effect of Gender and Heart Rate on 2-dimensional Speckle-Tracking derived Strain and Strain Rate in Children and Young Adults. AEPC-Congress Helsinki 2014, MP2-19. http://www.uni-kiel.de/aepe/aepeAbstractsFinalPrint/MP2_19fin.pdf

Herr Spriestersbach ist Erstautor der Originalarbeit und erstellte diese weitestgehend selbstständig (Anteil 90%): Idee, Konzept und Studiendesign, Rekrutierung der Probanden, Speckle-Tracking Analyse, statistische Auswertung, Literaturrecherche, Interpretation und Diskussion der Ergebnisse und Manuskripterstellung. Auch die Abstracts wurden zu einem vergleichbaren Anteil selbstständig verfasst.

Unterschrift, Datum und Stempel des
betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Originalarbeiten:

1. Spriestersbach H, Oh-Icí D, Schmitt B et al. The Influence of the Region of Interest Width on Two-Dimensional Speckle Tracking-Based Measurements of Strain and Strain Rate. *Echocardiography* 2014. doi:10.1111/echo.12589.

Abstracts:

4. Spriestersbach H, Berger F, Schmitz L. 2D Strain: The Choice of the Width of the Region of Interest has in itself a Significant Influence on Measured Strain. *Thorac cardiovasc Surg* 2013; 61(S02) - P50.
5. Spriestersbach H, Schmitt B, Berger F et al. From Studies to Clinical Practice: Screening for Anthracycline-Induced Cardiomyopathies with 2-dimensional Speckle-Tracking Derived Global Strain and Strain Rate – A Feasibility Study in Consecutive Outpatients. AEPC Helsinki 2014, MP2-18. http://www.uni-kiel.de/aepc/aepcAbstractsFinalPrint/MP2_18fin.pdf
6. Spriestersbach H, Schmitt B, Berger F et al. The Effect of Gender and Heart Rate on 2-dimensional Speckle-Tracking derived Strain and Strain Rate in Children and Young Adults. AEPC 2014, MP2-19. http://www.uni-kiel.de/aepc/aepcAbstractsFinalPrint/MP2_19fin.pdf
7. Hacke P, Schmitt B, Spriestersbach H et al. Minimal-invasive transcutaneous epicardial pacemaker-lead implantation – A novel approach to avoid thoracotomy. *Cardiol Young*. 2012;22(Suppl 1):5.
8. Hacke P, Schmitt B, Spriestersbach H et al. Epimyocardial pacemaker-lead implantation: Evaluation of a novel minimal-invasive technique. Abstractband der 44 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie. Weimar 2012.

Danksagung

Zu aller erst möchte ich mich bei meiner lieben Frau für ihre Geduld, ihr Verständnis und die stetige Unterstützung bedanken. Meinen Eltern danke ich für den Zuspruch und die finanzielle Unterstützung.

Mein ganz besonderer und herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater **Herrn PD Dr. Lothar Schmitz**, der mich über die Zeit der Dissertation in einem ausgewogenen Verhältnis zwischen kritischer Betreuung und der Freiheit selbständig zu arbeiten, begleitete. Seine herzliche, großzügige und tatkräftige Unterstützung hat ein sehr gutes menschliches und fachliches Verhältnis geschaffen. Dafür bin ich Herrn PD Dr. Lothar Schmitz sehr verbunden.

Herrn Prof. Dr. Felix Berger danke ich für sein Zuspruch und sein Vertrauen in meine wissenschaftliche Arbeit.

Ich danke Frau Dr. Katja Weiss und Frau Dr. Eleftheria Panagiotou für die Beantwortung der vielen Fragen, die hilfreichen Diskussionen und die Stellung des Ethikantrags. Herrn PD Dr. Patrick Hundsörfer danke ich für die engagierte und hilfreiche hämato-onkologische Betreuung und Herrn Dr. Boris Schmitt für die kontinuierliche Unterstützung. Des Weiteren danke ich Frau Julia Stein für die Hilfestellung in statistischen Fragen, Herrn Dr. Arne Grün für die radioonkologische Begutachtung und Herrn Cornelius Klas für die Programmierung. Zudem gilt mein Dank Frau Bierotte der Firma GE, die mir die EchoPAC-Software für diese Studie kostenlos zur Verfügung stellte.

Das Team der onkologischen Ambulanz und des Zentralarchivs halfen mir zu jeder Zeit erfolgreich, die vielen Akten aufzufinden. Den Schwestern der kardiologischen Ambulanz danke ich für die stetige Hilfe und die schöne gemeinsame Zeit.

Ohne die vielen Probanden, die extra zur echokardigraphischen Untersuchung ins Klinikum kamen, wäre diese Studie nicht möglich gewesen. Vielen Dank an alle!