

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. David Maintz

Biventrikuläre und linksatriale Strainanalyse mittels Magnetresonanztomographie-  
basiertem Feature Tracking: Ein systematischer Vergleich von vier verschiedenen  
Feature Tracking Software Plattformen

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Simon Oehm  
aus Freiburg im Breisgau

promoviert am 02.Dezember 2021

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. habil. B. Baeßler
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. H. ten Freyhaus

#### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Priv.-Doz. Dr. med. Bettina Baeßler

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten habe ich nach entsprechender Anleitung durch Frau Priv.-Doz. Dr. med. Bettina Baeßler auf Basis vorliegender magnetresonanztomographischer Bildgebungen erhoben und ausgewertet.

#### Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 30.01.2022



Unterschrift

# Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. David Maintz für die Überlassung des Themas sowie des Arbeitsplatzes. Außerdem möchte ich mich sehr herzlich und ganz ausdrücklich bei Frau Priv.-Doz. Dr. Bettina Baeßler für die stets zuverlässige, geduldige und sehr lehrreiche Betreuung über die gesamte Dauer des Projekts bedanken.

Schließlich gilt mein größter Dank meinen Eltern, die mich immer unterstützten und förderten. Ohne sie wäre dieser Weg so nie möglich gewesen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zusammenfassung</b> .....	8
<b>2. Einleitung</b> .....	11
2.1. Etablierte Parameter der myokardialen Funktionsanalyse .....	12
2.1.1. Myokardiale Wandbewegungsanalyse .....	13
2.1.2. Kardiale Volumetrie.....	14
2.2. Analyse der myokardialen Deformation.....	16
2.2.1. Myokardialer Strain .....	16
2.3. Methoden der Strain-Analyse.....	21
2.3.1. Echokardiographische Techniken .....	21
2.3.1.1. <i>Tissue Doppler Imaging</i> .....	21
2.3.1.2. <i>Speckle tracking</i> .....	22
2.3.1.2.1. 2D- <i>Speckle tracking</i> .....	22
2.3.1.2.2. 3D- <i>Speckle tracking</i> .....	23
2.3.2. MRT-basierte Verfahren.....	24
2.3.2.1. <i>Tagging</i> .....	24
2.3.2.2. DENSE .....	25
2.3.2.3. SENC ( <i>Strain-encoded imaging</i> ).....	25
2.4. <i>Feature Tracking</i> .....	26
2.4.1. Klinische Anwendungen des <i>Feature Tracking</i> .....	29
2.4.2. Reproduzierbarkeit des <i>Feature Tracking</i> .....	31
2.4.3. Vergleichbarkeit und Austauschbarkeit des <i>Feature Tracking</i> ( <i>Interchangeability</i> ) .....	33
2.5. Zielsetzung der Arbeit .....	34
<b>3. Material und Methoden</b> .....	35
3.1. Studiendesign .....	35
3.2. Ethikvotum.....	35
3.3. Studienkollektiv .....	36
3.4. Datenakquise .....	37
3.5. Datenauswertung.....	38
3.5.1. Myokardiale Strainanalyse mittels MRT-basiertem <i>Feature Tracking</i> .....	38
3.5.2. Statistische Analyse.....	40
<b>4. Ergebnisse</b> .....	42
4.1. Studienkollektiv .....	42
4.2. Systematische Unterschiede zwischen den 4 Software-Plattformen.....	42
4.2.1. Linksventrikuläre Strainparameter .....	42
4.2.2. Rechtsventrikuläre Strainparameter.....	46

3.2.3	Linksatriale Strainparameter .....	49
4.3.	<i>Intra-observer</i> Reproduzierbarkeit der Strainanalyse mittels <i>Feature Tracking</i> in den verschiedenen Software Plattformen.....	52
4.3.1.	Linksventrikuläre Strainparameter .....	52
4.3.2.	Rechtsventrikuläre Strainparameter.....	55
4.3.3.	Linksatriale Strainparameter .....	56
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>57</b>
5.1.	Systematische Unterschiede .....	59
5.1.1.	Linkventrikuläre Strainparameter.....	59
5.1.2.	Rechtsventrikuläre Strainparameter.....	64
5.1.3.	Linksatriale Strainparameter .....	66
5.2.	Reproduzierbarkeit.....	67
5.2.1.	Linksventrikuläre Strainparameter .....	67
5.2.2.	Rechtsventrikuläre Strainparameter.....	69
5.2.3.	Linksatriale Strainparameter .....	71
5.2.4.	Limitationen .....	71
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>74</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>83</b>
7.1.	Tabellenverzeichnis.....	83
7.2.	Abbildungsverzeichnis .....	83

# Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIC	Akaike Informationskriterium
ANOVA	Varianzanalyse
ARVC/D	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie / Dysplasie
AS	Aortenstenose
BSA	Körperoberfläche
bSSFP	balanced steady-state-free-precession
CoV	Variationskoeffizient
DENSE	Displacement encoding with stimulated echoes
$\epsilon_a$	Aktiver Strain
$\epsilon_e$	Passiver Strain
$\epsilon_s$	Totaler Strain
ED	Enddiastolisch
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	Endsystolisches Volumen
FA	Flipwinkel
FOV	Field of view
FT	Feature Tracking
GCS	Global circumferential strain
GCSR	Global circumferential strain rate
GLS	Global longitudinal strain
GLSR	Global longitudinal strain rate
GRS	Global radial strain
GRSR	Global radial strain rate
HARP	Harmonic phase imaging
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
ICC	Intra-Klassen Korrelationskoeffizient
LA	linkes Atrium / linksatrial
LV	Linker Ventrikel / linksventrikulär
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
RA	Rechter Vorhof
RV	Rechter Ventrikel / rechtsventrikulär
SAX	Kurze Herzachse
SD	Standardabweichung
SENC	Strain-encoded imaging
SR	Strain rate
SRa	Peak late negative strain rate
SRe	Peak early negative strain rate
SRs	Peak positive strain rate
SV	Schlagvolumen
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TDI	Tissue doppler imaging
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit

# 1. Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die weltweit häufigste Todesursache dar. Der effizienten Diagnostik und Therapie myokardialer Erkrankungen kommt daher eine besondere Bedeutung zu. Strainparameter, also Parameter der myokardialen Verformung, stellen dabei eine vielversprechende Erweiterung der myokardialen Funktionsanalyse dar, da sie gegenüber etablierten Parametern und Verfahren verschiedene Vorteile aufweisen: So konnten Strainparameter in verschiedenen Studien bereits subklinische Veränderungen der Myokardbewegung nachweisen und zeigten sich der Ejektionsfraktion (EF) hinsichtlich ihrer Sensitivität in der Diagnostik zahlreicher myokardialer Erkrankungen überlegen. Da die Strainanalyse die Unterscheidung aktiver und passiver Bewegungen ermöglicht, ist auch eine umfassendere Bewertung der myokardialen Funktion auf segmentaler Ebene möglich als beispielsweise mit der myokardialen Wandbewegungsanalyse. Trotz der genannten Vorteile konnten die verschiedenen Methoden der Strainanalyse jedoch bislang nicht in die klinische Routinediagnostik einziehen, hauptsächlich aufgrund der bei vielen Methoden der Strainanalyse erforderlichen zeitaufwändigen Akquisition zusätzlicher Bildgebungssequenzen. Das *Feature Tracking*<sup>1</sup> (FT) ist hingegen als *postprocessing* Softwarealgorithmus auf routinemäßig erhobene Cine-MRT Bilder anwendbar, sodass die Analyse des myokardialen Strains hiermit deutlich schneller und effizienter möglich erscheint. Mittlerweile stehen auf verschiedenen Algorithmen – dem *optical flow* sowie der *non-rigid elastic image registration* – basierende FT Softwares zur Verfügung. Vor einer weiterreichenden Implementierung in die klinische Routine stellt sich jedoch die Frage nach der Austauschbarkeit, also der *interchangeability*, sowie der Reproduzierbarkeit der mit Hilfe der verschiedenen Softwares ermittelten Strainparameter. Aus den wenigen diesbezüglich bislang veröffentlichten Studien entsteht kein homogenes Bild. In der vorliegenden Studie wurden daher vier der meistbenutzten, kommerziell erhältlichen FT Softwares hinsichtlich Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der erhobenen globalen und segmentalen Strain- und *Strain rate* (SR) Parameter verglichen, wobei beide Ventrikel und das linke Atrium (LA) in die Untersuchung miteingeschlossen wurden. Die Studienkohorte setzte sich aus 20 gesunden Probanden und 20 an schwerer Aortenstenose erkrankten Patienten zusammen. Die entsprechenden Cine-Bilddaten,

---

<sup>1</sup> Nicht übersetzbare englische Fachbegriffe werden im Folgenden *kursiv* gedruckt.

bestehend aus 3 Langachsenschichten sowie einem Stapel Kurzachsenschichten, die den linken und rechten Ventrikel (LV, RV) vollständig abbildeten, wurden retrospektiv mit Hilfe vierer kommerziell erhältlicher FT Softwareplattformen ( i) Tomtec Version 4.6 Build 4.6.2.12; Software A), ii) Tomtec Version 4.6 Build 4.6.4.10; Software B, iii) cvi42 Release 5.2.1; Software C und iv) Segment Version 2.2 R6381; Software D), zur Ermittlung globaler und segmentaler Strain- und SR- Parameter ausgewertet. Software A und B stellten dabei verschiedene Major-Versionen desselben Herstellers dar. Auf signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Softwareplattformen wurde mittels einer einseitigen *Analysis of Variance* (ANOVA) getestet; für multiples Testen wurde mittels *Tukey-type post-hoc* Vergleichen korrigiert. Die *intra-observer* Reproduzierbarkeit wurde in allen Patienten und Probanden getestet, indem Intra-Klassen Korrelationskoeffizienten (ICC) und Variationskoeffizienten (CoV) verwendet wurden. Zur Ermittlung der *intra-observer* Reproduzierbarkeit wurden alle Datensätze von einem Untersucher zweimalig ausgewertet.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten, dass sich die mittels verschiedener Softwareplattformen ermittelten SR Werte um den Faktor 100 unterschieden, sodass diese zur besseren Vergleichbarkeit zunächst umskaliert wurden. Bei globalen und segmentalen LV, RV und LA Strain- und SR-Parametern zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Softwareplattformen mit einem konstanten Trend zu niedrigeren Werten in Software D. Die *intra-observer* Reproduzierbarkeit war – mit Ausnahme des GRS in Software A und Software B – in allen Softwares für alle globalen LV Strain- und SR-Parameter exzellent. Die Reproduzierbarkeit der RV und LA Strain- und SR-Parameter zeigte sich zwischen den Softwares sehr unterschiedlich, wobei die mittels Software D gemessenen Strainparameter die höchste Reproduzierbarkeit aufwiesen. Auch bei der Ermittlung der segmentalen LV Strain- und SR-Parameter wies Software D die höchste Reproduzierbarkeit auf, während sich die Reproduzierbarkeit segmentaler LV Strainparameter in Software C als schlecht, in Software A als gut und in Software B zwar als exzellent, doch weniger konsistent, erwies.

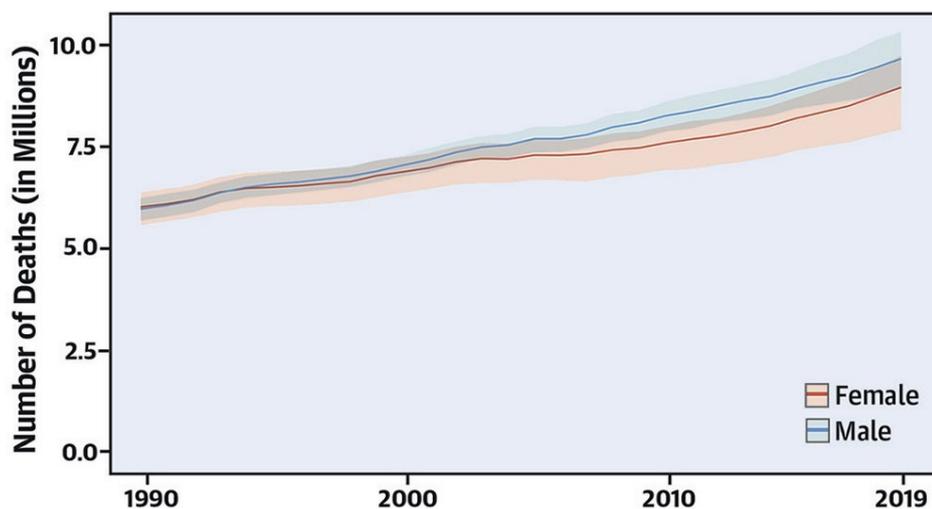
Es lassen sich schließlich einige Schlussfolgerungen aus den Resultaten der vorliegenden Studie ziehen: MRT-basierte FT Softwares sollten aufgrund der signifikanten systematischen Unterschiede sowohl in klinischen Studien als auch im klinischen Alltag nicht abwechselnd genutzt werden.

Weiterhin sollten die verschiedenen Anbieter kommerziell erhältlicher Softwares Anstrengungen machen, die Vergleichbarkeit mittels FT-Softwares erhobener Strain und SR-Parameter – insbesondere der Strainparameter, die am häufigsten in klinischen Studien benutzt werden und am ehesten zeitnah in den klinischen Alltag eingehen könnten – zu erhöhen. Dies stellt die Voraussetzung für die weitere Verbreitung und Implementierung dieser vielversprechenden Methode in den klinischen Alltag dar.

Die Reproduzierbarkeit des *global circumferential strain* (GCS) und des *global longitudinal strain* (GLS) erwies sich in allen Softwares als exzellent, während bei einigen Softwares Schwierigkeiten bestanden, den *global radial strain* (GRS) reproduzierbar zu messen. Insbesondere für segmentale Strain und SR-Parameter, aber auch für RV und LA Strain- und SR-Parameter sowie für den LV GRS zeigte Software D, die im Gegensatz zu den anderen untersuchten Softwares auf der *non-rigid elastic image registration* beruht, eine exzellente und den anderen Softwares deutlich überlegene Reproduzierbarkeit. Daher scheint Software D die erste Software-Plattform zu sein, mit der in Zukunft segmentale Strainparameter in klinischen Studien reproduzierbar untersucht werden können.

## 2. Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache weltweit dar.<sup>2</sup> Im Jahr 2019 führten kardiovaskuläre Erkrankungen weltweit zum Tod von schätzungsweise 18.6 Millionen Menschen,<sup>3</sup> während in Europa zuletzt ca. 3.9 Millionen Menschen pro Jahr aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen verstarben.<sup>4</sup> In Deutschland waren kardiovaskuläre Erkrankungen im Jahr 2019 für 35 % der Todesfälle verantwortlich und stellten damit die häufigste Todesursache dar.<sup>5</sup> In den letzten 3 Jahrzehnten verdoppelte sich die globale Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen nahezu, zuletzt auf etwa 523 Millionen Fälle.<sup>3</sup> In der letzten Dekade kam es dabei sowohl zu einem Anstieg der Anzahl der durch kardiovaskuläre Erkrankungen bedingten globalen Todesfälle um 21,1% (Abb. 1), als auch zu einer Zunahme der Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen um 28.5 %.<sup>6</sup> Ein weiterer Anstieg der durch kardiovaskuläre Erkrankungen bedingten globalen jährlichen Todesfälle auf 23.6 Millionen im Jahr 2030 wird erwartet.<sup>7</sup>



**Abbildung 1:** Globale Anzahl kardiovaskulärer Todesfälle 1990-2019 nach dem *Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors* 1990-2019, modifiziert nach Roth et al.<sup>3,8</sup>, mit freundlicher Genehmigung nach der *Creative Commons Attributions 4.0 International License* (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Es fällt dabei auf, dass in den vergangenen Jahrzehnten die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen in Industriestaaten abnehmend war, während ein gegensätzlicher Trend in Entwicklungsländern und wirtschaftlich strukturschwachen Ländern zu beobachten war.<sup>2</sup>

Diese Ungleichheit zwischen Industrienationen und Entwicklungsländern beleuchtet nicht nur die Wichtigkeit einer gesunden Lebensweise,<sup>4</sup> wie sie häufig nur für Bewohner\*innen der Industrienationen möglich ist, sondern auch die Bedeutung einer effizienten Diagnostik und Therapie.<sup>2</sup> Seit dem Jahr 2017 kam es allerdings auch in den Industriestaaten – am ehesten aufgrund einer zunehmenden Prävalenz von Übergewicht und Adipositas – zu einer Stagnation bzw. teilweise zu einem Wiederanstieg der Mortalitätsraten durch kardiovaskuläre Erkrankungen.<sup>9,10</sup>

Dabei kann die entsprechende Diagnostik (beispielsweise eine Analyse der Herzfunktion) die Früherkennung kardiovaskulärer Erkrankungen ermöglichen und so helfen, Folgeschäden zu mildern oder gar ganz zu vermeiden.<sup>2,11</sup> In der klinischen Routine hielten diverse Methoden der myokardialen Funktionsanalyse Einzug, die im Folgenden vorgestellt werden sollen.

Von größter Wichtigkeit stellt sich jedoch nicht nur die Weiterentwicklung bereits etablierter Methoden, sondern insbesondere auch die Neuentwicklung und Erforschung alternativer diagnostischer Ansätze, dar.

## 2.1. Etablierte Parameter der myokardialen Funktionsanalyse

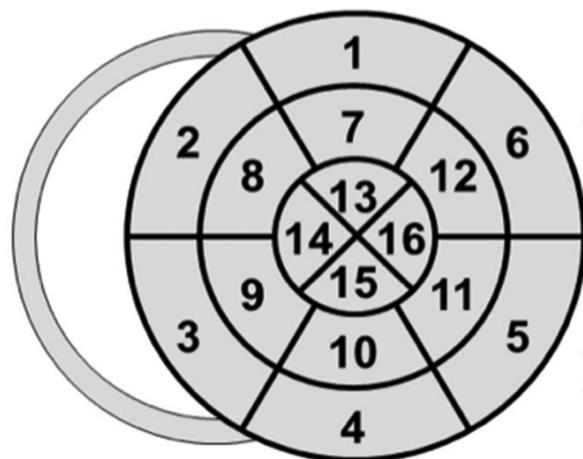
Bei den meisten kardiovaskulären Erkrankungen kommt es zu globalen und/oder regionalen Veränderungen der Herzfunktion.<sup>12</sup> Deren quantitative und qualitative Erfassung sowie Objektivierung ist ein essenzieller Bestandteil der myokardialen Funktionsanalyse, wozu verschiedene bildgebende Verfahren zur Verfügung stehen. Allen voran kommen echokardiographische Verfahren zum Einsatz, aber auch MRT-basierte Verfahren spielen in der myokardialen Funktionsanalyse eine zentrale Rolle.<sup>11,13,14</sup>

Zur Beurteilung der Herzfunktion werden folglich sowohl globale als auch regionale Parameter bewertet. Für deren Analyse spielen im klinischen Alltag vor allem die myokardiale Wandbewegungsanalyse<sup>11</sup> und die Bestimmung ventrikulärer Volumina

eine Rolle, aus denen weitere Parameter zur Bewertung der myokardialen Funktion - wie beispielsweise die Ejektionsfraktion (EF) - abgeleitet werden können.<sup>13,15,16</sup>

### 2.1.1. Myokardiale Wandbewegungsanalyse

Im Rahmen der myokardialen Wandbewegungsanalyse lassen sich regionale Wandbewegungsstörungen visuell feststellen. Der linke Ventrikel (LV) wird dabei in einzelne Segmente eingeteilt, üblicherweise nach dem Modell der American Heart Association in 16 oder 17 Segmente (Abb. 2).<sup>17</sup> Diese sind in 3 Schichten – basal, midventrikulär und apikal – angeordnet, wobei jeweils 6 Segmente die basale und midventrikuläre Schicht repräsentieren, während die apikale Schicht nur vier Segmente enthält. Beim 17-Segment Modell wird das 17. Segment durch die Herzspitze gebildet.<sup>17</sup> Zur Beurteilung der regionalen myokardialen Funktion stehen sowohl echokardiographische als auch MRT-basierte Verfahren zur Verfügung.<sup>11,18-20</sup> Um die Bewertung der myokardialen Wandbewegungsanalyse besser objektivieren zu können, wurden die schon länger etablierten echokardiografischen und MRT-basierten Verfahren, die zunächst manuelle Analysen ermöglichten, inzwischen um semiautomatische und automatische Ansätze zur computerassistierten Beurteilung erweitert.<sup>21,22</sup> Im Zentrum der myokardialen Wandbewegungsanalyse steht im klinischen Alltag aber weiterhin die visuelle Analyse mittels Echokardiographie.<sup>11</sup>



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung des LV nach dem 16-Segment Modell, modifiziert nach Voigt et al.<sup>1</sup>, mit freundlicher Genehmigung der *Oxford University Press*

## 2.1.2. Kardiale Volumetrie

Zur kardialen Volumetrie existieren verschiedene Ansätze mit sich teils unterscheidenden und daher nicht direkt vergleichbaren Resultaten.<sup>23,24</sup> Als Goldstandard zur Analyse der myokardialen Funktion gilt gemeinhin die MRT.<sup>13,25</sup> Gründe dafür stellen vor allem die weniger starke Abhängigkeit von Erfahrung des Untersuchers und Schallbarkeit des individuellen Patienten, die bessere anatomische Abdeckung und die damit einhergehende hohe Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Methode dar.<sup>26,27</sup> Alters- und geschlechtsspezifische Normwerte für morphologische und funktionelle kardiale Funktionsparameter wurden unter anderem von Kawel-Boehm et al. veröffentlicht.<sup>28</sup>

In der MRT-basierten kardialen Volumetrie findet unter anderem die Methode nach Simpson verbreitete Anwendung.<sup>29</sup> Eine Ermittlung des ventrikulären Volumens ist hiernach möglich, indem zunächst aus Kurzachsenschnitten das ventrikuläre Lumen ermittelt wird, woraufhin die bestimmten ventrikulären Lumina dann nach Einbeziehung der Schichtdicke addiert werden.<sup>29,30</sup> Andere auf geometrischen Annahmen beruhende Ansätze weisen methodenbedingt eine begrenzte Genauigkeit auf.<sup>31</sup>

Nach Errechnung des enddiastolischen (EDV) und endsystolischen Volumens (ESV) ist die Ermittlung des Schlagvolumens (SV) mittels folgender Formel möglich:<sup>30</sup>

$$SV = EDV - ESV$$

Um die Ergebnisse intra- und interindividuell vergleichbar zu machen, sollte das Schlagvolumen auf die Körperoberfläche (*body surface area*, BSA) normalisiert werden.<sup>13,32</sup> Die EF wiederum lässt sich aus dem Quotienten von SV und EDV errechnen und beschreibt per definitionem den Anteil des in der Systole ausgeworfenen Blutes vom gesamten enddiastolischen Füllvolumen des jeweiligen Ventrikels, woraus sich folgende Formel ergibt:

$$EF = SV / EDV \times 100 (\%)$$

Der Nutzen der Analyse der EF wurde in vielen Studien bei diversen myokardialen Erkrankungen bewiesen.<sup>23,33-35</sup> Daher wird die EF nach allgemeiner Lehrmeinung seit geraumer Zeit als wichtigster Parameter der linksventrikulären Funktion bewertet und ist in der klinischen Routine von großer Bedeutung sowie als Surrogatparameter in klinischen Studien weit verbreitet.<sup>13,36</sup>

Nicht nur beim LV scheint die EF als Parameter zur Analyse der myokardialen Funktion von Bedeutung zu sein, auch bei der rechtsventrikulären (RV) EF bestehen Hinweise, dass ihre Quantifizierung bei verschiedenen Krankheitsbildern wie beispielsweise der pulmonalarteriellen Hypertonie aufschlussreich sein kann.<sup>37,38</sup> Auch in der Behandlung Erwachsener mit angeborenen Herzfehlern spielt die Quantifizierung der RV Funktion eine große Rolle.<sup>39</sup> So wurde beispielsweise bei an Fallot'scher Tetralogie erkrankten Patienten gezeigt, dass eine stärkere Einschränkung der RV EF vor operativem Pulmonalklappenersatz mit einer schlechteren postoperativen Prognose einhergeht.<sup>40</sup> Auch bei der arrhythmogenen rechtsventrikulären Dysplasie (ARVD) spielt die RV Funktion eine große Rolle, sodass eine in der kardialen MRT festgestellte Verminderung der RV EF < 40% in der Diagnostik der ARVD ein Major-Kriterium darstellt.

Trotz ihrer Stellung als zentraler Parameter der myokardialen Funktionsanalyse bringt die EF gewisse Nachteile und Limitationen mit sich, die ihren Nutzen begrenzen: So ist die EF zwar ein guter Prognoseprädiktor, wenn sie stark reduziert ist; ihre Aussagekraft als prognostischer Marker ist jedoch deutlich geringer, wenn sie sich im oder nahe des Normbereichs befindet.<sup>41</sup> Veränderungen der EF treten auch häufig erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf auf, sodass die EF zumeist nicht als frühdiagnostischer Parameter dienen kann.<sup>42</sup> Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der EF sind methodenbedingt dadurch begrenzt, dass sich die EF aus SV und EDV berechnet, welche wiederum auf geometrischen Annahmen beruhen, die mittels linearer oder zweidimensionaler Ansätze ermittelt werden, die der Komplexität des dreidimensionalen Herzens nicht gerecht werden.<sup>41</sup> Auch ist die EF abhängig von Vor- und Nachlast und kann sich situativ beim gleichen Patienten stark verändern, was die Reproduzierbarkeit der EF einschränkt.<sup>41</sup> Schließlich beschreibt die EF lediglich die globale kardiale Funktion, sodass regionale myokardiale Funktionsstörungen nicht adäquat durch die EF abgebildet werden können.<sup>42</sup>

Die echokardiographische Untersuchung, die standardmäßig zur Ermittlung der EF genutzt wird, stellt den Untersucher insbesondere bei der Analyse des RV aufgrund der anatomischen Gegebenheiten und der hieraus resultierenden geometrischen Verhältnisse vor besondere Herausforderungen.<sup>43</sup> Daher wurde der RV in der Vergangenheit bisweilen als „*forgotten chamber*“ bezeichnet.<sup>44</sup> Doch auch wenn der LV weiterhin im Zentrum der myokardialen Funktionsanalyse steht, hat die Untersuchung des RV durch die technischen Fortschritte der letzten Jahre und die hierdurch verbesserten Möglichkeiten der bildgebenden Untersuchung vermehrt Interesse erfahren.<sup>43</sup> Zur Beurteilung der komplexen Funktion und anatomischen Struktur des RV, der durch dünnes Myokard und viele Trabekel gekennzeichnet ist, hat sich in den vergangenen Jahren die Beurteilung mittels MRT-basierter Methoden als am präzisesten herausgestellt und sich als Goldstandard etabliert.<sup>42,45,46</sup>

Insgesamt muss festgehalten werden, dass trotz der weiten Verbreitung und großen Verfügbarkeit der EF der Bedarf besteht, die myokardiale Funktionsanalyse – aufgrund der bereits genannten mit der EF einhergehenden Limitationen – um sensitivere und spezifischere Methoden, insbesondere auch zur Analyse der regionalen und segmentalen Myokardfunktion, zu erweitern. Der myokardiale Strain könnte hier eine vielversprechende Erweiterung der myokardialen Funktionsanalyse darstellen.<sup>47</sup>

## 2.2. Analyse der myokardialen Deformation

### 2.2.1. Myokardialer Strain

„Strain“ ist definiert als Verformung eines Objektes unter Einwirkung einer Kraft. Der Begriff „Strain“ wurde erstmalig von Mirsky und Pamley im Jahr 1973 im Zusammenhang mit der kardiologischen Diagnostik verwendet.<sup>48,49</sup> Der myokardiale Strain beschreibt dabei die Verformbarkeit des Myokards.<sup>50</sup> Im Gegensatz zu etablierten Verfahren wie der Wandbewegungsanalyse - die schlussendlich nur qualitativ Geschwindigkeit und Versatz eines Segmentes des Myokards beurteilt, also nur auf der visuellen Begutachtung beruht, daher von der Erfahrung des Untersuchers

abhängt und damit ein schlechtes *inter-observer agreement* zeigt<sup>51</sup> - ermöglicht die Strainanalyse auch die quantitative Beurteilung der Myokardbewegung.<sup>47</sup>

Die Strainanalyse ermöglicht die Unterscheidung aktiver und passiver Bewegungen und daher auch die Beurteilung der Funktionalität einzelner Segmente.<sup>47</sup> Folglich könnte die besser zu objektivierende Strainanalyse der vom Untersucher abhängigen Wandbewegungsanalyse hinsichtlich Reproduzierbarkeit und *inter-observer agreement* überlegen sein.<sup>47,52</sup>

So belegen diverse Studien den diagnostischen Nutzen des Strains bei unterschiedlichen Erkrankungen, da dieser bereits subklinische Veränderungen der Myokardbewegungen nachweisen konnte, als auch den prognostischen Nutzen des Strains bezüglich des Auftretens zukünftiger kardiologischer Ereignisse.<sup>42,53,54</sup> Unter anderem konnten bei Chemotherapie-assoziiertes Kardiotoxizität<sup>55,56</sup> oder kardialer Amyloidose<sup>57</sup> Veränderungen des Strains nachgewiesen werden, bevor eine Reduktion der EF messbar war. Auch bei der Strainanalyse bei dilatativer Kardiomyopathie konnte ein über die Bestimmung der etablierten laborchemischen und funktionellen Parameter hinausgehender Nutzen nachgewiesen werden.<sup>58-60</sup>

Dies unterstreicht nicht nur die Plausibilität des Ansatzes, sondern könnte gar auf eine diagnostische Überlegenheit und eine größere Sensitivität der myokardialen Strainparameter gegenüber der EF hinweisen.<sup>47,61</sup> Ein weiterer Vorteil der Strainanalyse ist, dass diese den gesamten Herzzyklus erfasst, während die EF lediglich die systolische Funktion abbildet<sup>14,62</sup>. Die myokardiale Strainanalyse birgt also das Potenzial, die routinemäßige kardiologische Diagnostik in Zukunft zielführend zu ergänzen und zu erweitern.

Der Begriff Strain beschreibt eine Verformung eines Objekts in Bezug zu seiner Ausgangsform. Ein eindimensionales Objekt, also eine unendlich dünne Linie, kann sich nur in der dem Objekt eigenen Länge verändern, also verlängern oder verkürzen.<sup>47</sup> Gleiches gilt auch bei eindimensionaler Betrachtung eines mehrdimensionalen Objekts. Per Definition handelt es sich beim Strain um den Quotienten von Längenänderung und Ausgangslänge, was durch die folgende Formel abgebildet wird:

$$\varepsilon = \frac{L(1) - L(0)}{L(0)}$$

$\varepsilon$  stellt dabei den Strain dar, während  $L(0)$  die Ausgangslänge und  $L(1)$  die Länge nach Verformung darstellt. Der Strain wird als dimensionsloser Parameter in Prozent angegeben.<sup>63</sup> Hierbei wird die stattfindende Verformung also in Verhältnis zur Ausgangslänge gesetzt.<sup>64</sup> Die Formel ist dabei so definiert, dass eine Verlängerung des Objekts zu positiven Werten führt, während eine Verkürzung negative Strainwerte ergibt.<sup>47,63,64</sup>

Während in der eben genannten Formel Längen des Objekts vor und nach Verformung in Bezug zueinander gesetzt werden, ist auch eine Betrachtung des Strains als Funktion der Zeit möglich, was durch die folgende Formel abgebildet wird.<sup>64</sup>

$$\varepsilon_L(t) = \frac{L(t) - L(0)}{L(0)}$$

Wird der Strain wie durch diese Formel als Funktion der Zeit dargestellt, also in Bezug zur Länge zu einem bestimmten Zeitpunkt dargestellt, spricht man vom *Lagrangian* Strain  $\varepsilon_L$ .<sup>47,64</sup> Die Deformierung kann, wie bereits erwähnt, jedoch auch relativ zur Länge an einem vorherigen Zeitpunkt berechnet werden. Diese zweite Möglichkeit der Berechnung des Strains wird als *Eularian* oder *Natural* Strain bezeichnet.<sup>47,63,64</sup> Hierbei wird von einer permanenten Änderung der Bezugsgröße, also der Objektlänge, ausgegangen.<sup>64</sup> Bildet man die Länge des verformten Objekts zum Messzeitpunkt als  $L(t+dt)$  ab und geht von der Länge des Objekts zum Zeitpunkt der vorherigen Messung  $L(t)$  als Bezugspunkt aus, ergibt sich folgende Formel:<sup>64</sup>

$$d\varepsilon_N(t) = \frac{L(t+dt) - L(t)}{L(t)}$$

Ausgehend von der Annahme eines unendlich kleinen Zeitintervalls  $dt$  ist also eine Berechnung des Strains als Integral möglich. Dann erfolgt eine Addition unendlich kleiner Strainportionen zum *Natural* Strain  $\varepsilon_N$ .<sup>64</sup>

$$\varepsilon_N(t) = \int_0^1 d\varepsilon_N(t)$$

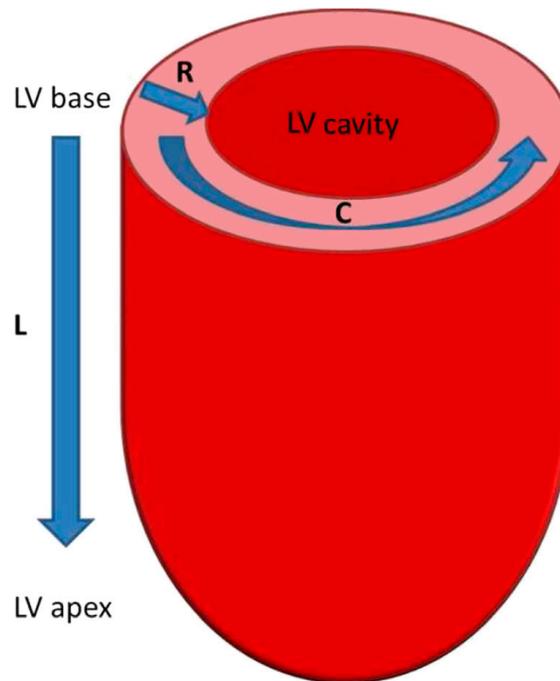
Bei konstanter Deformationsgeschwindigkeit besteht eine nicht lineare Beziehung zwischen *Lagrangian* und *Natural Strain*.<sup>63,64</sup> Eine Umrechnung ist dann mittels der folgenden Formel möglich.<sup>64</sup>

$$\varepsilon N = \ln(1 + \varepsilon L)$$

Bei kleineren Messwerten, beispielsweise im Bereich von 5 bis 10 %, ergeben beide Strainarten ungefähr gleiche Werte.<sup>64</sup> Bei größeren Messwerten, wie sie im kardialen Zyklus bei größeren systolischen Auswürfen und schneller Füllung auftreten, bestehen jedoch beachtliche Unterschiede.<sup>63</sup> Es ist zu beachten, dass kein allgemeiner Standard über die Angabe von *Lagrangian* und *Natural Strain* besteht. Daher muss beim Vergleich von Strainparametern stets darauf geachtet werden, welcher Art die angegebenen Werte sind.<sup>64</sup> Den Methoden der Strainermittlung werden aufgrund der zugrundeliegenden Prinzipien typischerweise die entsprechenden Strainarten zugeteilt: So wird beim *Tissue Doppler Imaging* (TDI) zumeist der *Natural Strain* angegeben, während beim *Speckle Tracking* und beim FT üblicherweise der *Lagrangian Strain* angegeben wird.<sup>1,63,65</sup>

Bei möglicher Verformung eines Körpers in 3 Dimensionen ist die logische Folge, dass 3 zueinander senkrechte Strainparameter bestehen. Beim kardialen Strain werden diese 3 *normal strains* als radialer, zirkumferentieller und longitudinaler Strain bezeichnet (Abb. 3, S.18).

Distorsionen innerhalb eines Körpers, also Lageveränderungen paralleler Objektgrenzen zueinander, werden durch die 6 so genannten *shear strains* beschrieben. Somit kann jede Verformung eines Körpers durch die 3 *normal strains* und 6 *shear strains* beschrieben werden.<sup>63,64,66</sup>



**Abbildung 3:** Schematische Darstellung des linken Ventrikels und der verschiedenen myokardialen Deformationsrichtungen, modifiziert nach Scatteia et al.<sup>42</sup> L = longitudinaler Strain, R = radialer Strain, C = zirkumferentieller Strain, mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags nach der *Creative Commons Attributions 4.0 International License* (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Die *strain rate* (SR) beschreibt die Geschwindigkeit der Verformung eines Körpers. Sie wird dargestellt durch folgende Formel:<sup>47,63,64</sup>

$$SR(t) = \frac{d\varepsilon(t)}{dt}$$

Somit ist die SR der Quotient aus Veränderung des Strains  $d\varepsilon(t)$  und der Zeit  $d(t)$ . Da die obige Formel jedoch auch die Steigung der Kurve des Strains beschreibt, ist die SR auch die erste Ableitung des Strains nach der Zeit.<sup>63,64</sup> Folglich existieren - entsprechend der 9 vorhandenen Strainparameter<sup>47,64</sup> - auch 9 verschiedene SR-Parameter.

## 2.3. Methoden der Strain-Analyse

### 2.3.1. Echokardiographische Techniken

#### 2.3.1.1. *Tissue Doppler Imaging*

Das TDI war die Methode der Wahl in vielen der initial durchgeführten Studien zum Strain.<sup>14</sup> Es ist als sensitive und ausreichend genaue echokardiographische Methode zur quantitativen Analyse der myokardialen Funktion anerkannt.<sup>47</sup> Da die Herleitung der SR aus der unterschiedlichen Geschwindigkeit ( $v$ ) zweier Punkte mit bekanntem Abstand ( $dr$ ) eines sich verformenden Objekts gemäß der Formel

$$SR = \frac{v(r + dr)}{dr}$$

möglich ist, kann der Strain beim farbkodierten TDI auch mittels Integration der SR ermittelt werden.<sup>63,67</sup> Aus obiger Formel geht auch hervor, dass auch die Berechnung des segmentalen Strains mittels TDI möglich ist.

Falls zwischen zwei Punkten eines Segmentes keine Geschwindigkeitsunterschiede auftreten, sind Strain und SR nullwertig, auch wenn gleichzeitig ein räumlicher Versatz des kardialen Segments stattfindet. Dies trifft dann zu, wenn sich das beschriebene Segment durch die Kontraktion benachbarter Segmente bewegt, jedoch (beispielsweise aufgrund eines myokardialen Infarktes) keine Deformation des Segmentes stattfindet. Ohne Quantifizierung des Strains und der SR könnte also fälschlicherweise der Eindruck der normalen Funktionalität eines derartigen Segments entstehen.<sup>67</sup>

Vor der Einführung des TDI war es im Rahmen der myokardialen Funktionsanalyse deutlich schwieriger, den räumlichen Versatz einzelner Segmente von der myokardialen Deformation zu unterscheiden.<sup>47</sup>

Das TDI ermöglicht damit eine ausreichend reproduzierbare quantitative myokardiale Funktionsanalyse auf regionaler und segmentaler Ebene. Die Methode hat bereits Einzug in den klinischen Alltag gehalten. Hauptvorteil des TDI ist dabei seine

weitreichende Verfügbarkeit, wobei sich auch die exzellente zeitliche Auflösung des TDI vorteilhaft darstellt.<sup>68</sup>

Einen der Hauptnachteile des TDI stellt dessen Winkelabhängigkeit dar. Die Winkelabhängigkeit besteht, da Geschwindigkeiten methodenbedingt nur in Richtung der Schallemission gemessen werden können. Bei Abweichung der Bewegungsrichtung des analysierten Segments von der Einschallrichtung wird die gemessene Geschwindigkeit des sich bewegenden Segments unterschätzt.<sup>14,67,68</sup>

### 2.3.1.2. *Speckle tracking*

#### 2.3.1.2.1. *2D-Speckle tracking*

Das *Speckle tracking* basiert auf der Analyse der von Interferenzerscheinungen der Ultraschallwellen zurückgeworfenen eigenen Muster im Myokard, so genannten *Speckles*. Diese werden beim *Speckle tracking* von *Frame* zu *Frame* verfolgt. Man nimmt an, dass Verschiebungen und Bewegungen der *Speckles* der myokardialen Bewegung folgen und eine Änderung zwischen den *Speckles* damit der myokardialen Deformation entspricht.<sup>67</sup>

Beim *Speckle tracking* handelt es sich um eine *offline*-Anwendung, im Rahmen derer in zuvor mittels Echokardiographie erhobenen 2D-Bildern (Graubild-Daten) retrospektiv der myokardiale Strain analysiert wird.<sup>68</sup>

Die Ermittlung des Strains erfolgt semiautomatisch. Typischerweise erfolgt beim *Speckle tracking* zunächst manuell die Festlegung der Grenzpunkte des Myokards, die dann in einer automatischen *Tracking*-Sequenz miteinander verbunden werden. Bei visuell erkennbar ungenauem *Tracking* kann eine manuelle Korrektur vorgenommen werden.<sup>68</sup>

Ein Vorteil des *Speckle tracking* gegenüber dem TDI liegt in der Winkelunabhängigkeit der damit durchgeführten Analysen.<sup>67,68</sup> Einen Nachteil des *Speckle tracking* stellt die hohe qualitative Anforderung an das aufgenommene Bildmaterial dar.<sup>68</sup>

Die 2D-Methode wurde unter anderem bereits durch MRT-basierte Methoden wie das *Tagging* (welches als Goldstandard für die Strainanalyse gilt) validiert und ist teilweise Bestandteil der klinischen Routinediagnostik. Diverse Erkrankungen, darunter Myokardinfarkt und koronare Herzerkrankung,<sup>66,69,70</sup> Aortenstenose,<sup>71</sup> dilatative Kardiomyopathien,<sup>72</sup> die linksventrikuläre Hypertrophie,<sup>73</sup> und kürzlich auch die kardiale Amyloidose<sup>74</sup> wurden bereits mit Hilfe des *2D-Speckle tracking* untersucht.

### 2.3.1.2.2. 3D-Speckle tracking

Obwohl das *2D-Speckle tracking* eine nützliche Technik ist, bringt es methodeninhärente Nachteile mit sich. Diese sind hauptsächlich durch die Reduktion einer dreidimensionalen Bewegung (der myokardialen Kontraktion) auf eine zweidimensionale Ebene bedingt.<sup>68,75</sup> Im Gegensatz dazu ist beim *3D-Speckle tracking* nicht nur die Analyse einer zuvor definierten Bildebene, sondern eines zuvor definierten Volumens des Myokards möglich.<sup>68,75</sup>

Von Vorteil ist also neben der Winkelunabhängigkeit vor allem der dreidimensionale Charakter der Methode.<sup>76</sup> Nachteilig, und vor einer breiten Anwendung in der klinischen Routinediagnostik als verbesserungswürdig zu bewerten, stellen sich dagegen die geringere räumliche und zeitliche Auflösung des *3D-Speckle tracking* dar.<sup>1,68</sup> Im Vergleich zwischen 2D- und 3D- *Speckle tracking* zeigt das *3D-Speckle tracking* eine höhere Übereinstimmung mit mittels MRT erhobenen Referenzwerten.<sup>75</sup>

## 2.3.2. MRT-basierte Verfahren

### 2.3.2.1. *Tagging*

Die Methode des *Tagging* wurde 1988 von Zerhouni *et al.* erstbeschrieben<sup>77</sup> und gilt als Goldstandard der myokardialen Strainanalyse.<sup>42,78</sup> Dabei werden Gitter schmaler Sättigungsmuster mittels auf der Gewebsmagnetisierung beruhender Techniken erzeugt, deren Verformungen im Nachgang analysiert werden können.<sup>79-81</sup> Nachteile des *Tagging* sind, dass sich das erzeugte Gittermuster während der T1-Relaxation zunehmend auflöst, die Erzeugung des Gittermusters die Akquisition zusätzlicher, nicht zur Routine gehörender Bildgebungssequenzen notwendig macht und die Datenauswertung zeitintensiv ist, sodass das *Tagging* bis heute keinen Eingang in die klinische Routinediagnostik finden konnte.<sup>81-84</sup> Beim *Tagging* bestehen drei grundlegende Prinzipien zur quantitativen Analyse der kardialen Bewegung und Funktion. Diese Ansätze beruhen i) auf dem *optical flow*, erfassen also zeitliche und räumliche Intensitätsunterschiede, ii) der Verfolgung einzelner *Tag* Linien oder iii) auf Phasenverschiebungen, bspw. das *harmonic phase imaging* (HARP).<sup>85</sup>

Das HARP nutzt als *postprocessing*-Verfahren die beim *Tagging* im k-Raum entstehenden spektralen Scheitelwerte, die Informationen über die Bewegung bestimmter Punkte des sich bewegenden Myokards enthalten.<sup>86</sup> *Harmonic phase images* entstehen durch Umkehr der Fourier Transformation dieser durch einen Bandpassfilter isolierten Scheitelwerte.<sup>86</sup> Von der Hypothese ausgehend, dass diese harmonische Phase während des Herzzyklus konstant bleibt, lassen sich dann definierte Punkte in ihrer Bewegung verfolgen.<sup>86</sup> Verschiedene Studien untersuchten das HARP als Auswertungsmethode der *Tagging*-Sequenzen.<sup>86-88</sup> Die oben genannten Nachteile des *Tagging* – also vor allem die Notwendigkeit zeitaufwändiger Extrasequenzen<sup>88</sup> und die zeitliche Inkonstanz der Gittermuster durch die T1-Relaxation<sup>82</sup> – bestehen aber auch hier.

### 2.3.2.2. DENSE

Das *Displacement encoding with stimulated echoes* (DENSE) stellt eine weitere MRT-basierte Methode der myokardialen Strainanalyse dar. Die Funktionsweise beruht auf der Erzeugung eines sogenannten stimulierten Echos, was durch Applikation dreier Radiofrequenzpulse aus unterschiedlichen Richtungen entstehen kann. Ähnlich des Prinzips der Phasenkontrastbildung wird dieses stimulierte Echo durch bipolare Gradienten beeinflusst und kodiert. Entscheidend zur Beurteilbarkeit der myokardialen Funktion stellt sich bei der Methode des DENSE die Beurteilung des myokardialen Versatzes dar. Dieser tritt in der sogenannten *Mix time* zwischen dem zweiten und dritten Radiofrequenzpuls auf und ist aufgrund der in DENSE-Bildern stattfindenden, zum räumlichen Versatz proportionellen Phasenverschiebung messbar.<sup>89</sup>

Auch beim DENSE stellt die Notwendigkeit einer zusätzlichen, zeitintensiven, über die übliche Routine hinausgehenden Bildakquisition einen Nachteil dar, weshalb ein Einzug in die klinische Routine bislang nicht stattgefunden hat.<sup>8,90,91</sup> Nachteilig ist auch das inadäquat niedrige Signal-zu-Rausch-Verhältnis.<sup>42</sup>

### 2.3.2.3. SENC (*Strain-encoded imaging*)

Das von Osman et al. erstbeschriebene *Strain-encoded imaging* (SENC) stellt eine weitere auf dem *Tagging* basierende Methode zur Messung des myokardialen Strains dar.<sup>92</sup> Durch den Vergleich der erzeugten Gittermuster in verschiedenen Aufnahmen erfolgt im Unterschied zu anderen Methoden, bei denen eine indirekte Ableitung des Strains aus anderen Parametern wie Geschwindigkeit oder räumlichem Versatz erfolgt, eine direkte Quantifizierung des Strains.

Dies ist möglich, da die applizierten Gittermuster beim SENC parallel zur Bildebene verlaufen, wodurch beim Vergleich mehrerer Bilder nun Intensitätsunterschiede zu sehen sind, die in Verbindung zum gemessenen Strain stehen und so zur Berechnung des Strains nutzbar sind.<sup>42,92</sup>

Kurzachsen-Sequenzen dienen dabei der Berechnung des longitudinalen Strains, während Langachsen-Aufnahmen zur Berechnung des zirkumferentiellen Strains genutzt werden.<sup>42,92</sup>

Auch wenn mittlerweile die Erweiterung des *fast*-SENCs besteht, welche die regionale Strainanalyse innerhalb eines Herzschlages ermöglicht, besteht wie bei den anderen *Tagging*-basierten Ansätzen auch beim SENC die Notwendigkeit der Akquisition zusätzlicher Aufnahmen.<sup>93</sup>

## 2.4. *Feature Tracking*

Die bislang vorgestellten Methoden der Strainanalyse sind bislang nicht Teil der klinischen Routinediagnostik geworden. Dies begründet sich vor allem in der bereits mehrfach diskutierten Notwendigkeit der Akquisition zusätzlicher Aufnahmen, die bei allen bislang vorgestellten Methoden besteht. Auch sind einige der Methoden bisher nur in sehr begrenztem Rahmen kommerziell erhältlich.<sup>88</sup>

Die im Folgenden vorgestellte Methode des FT umgeht als *postprocessing Software*algorithmus die Notwendigkeit der zeitaufwändigen Gewinnung zusätzlicher Aufnahmen. So können routinemäßig akquirierte Cine-Bilder des Herzens *offline* analysiert werden, wodurch die Akquisition zusätzlichen Bildmaterials nicht länger nötig ist.<sup>42,94-96</sup>

Das Prinzip des FT erinnert an das echokardiographische *Speckle tracking*, jedoch erfolgt beim FT nicht die Verfolgung intramyokardialer Muster, sondern typischer, charakteristischer Eigenheiten – so genannter *features*, wie beispielsweise Helligkeitsverläufe, geometrische Auffälligkeiten oder Signalinhomogenitäten – die sich vor allem an Grenzflächen ergeben, insbesondere am endokardialen Übergang von Myokard zu (Ventrikel-)Lumen. Diese *features* lassen sich bei routinemäßig erhobenen Cine-Daten retrospektiv definieren und können in der Folge von Bild zu Bild über den gesamten Herzzyklus verfolgt werden.<sup>42,97</sup>

Die Algorithmen der kommerziell erhältlichen FT Softwares beruhen dabei auf zwei unterschiedlichen Prinzipien, dem *optical flow* und der *non-rigid elastic image registration*.<sup>98</sup>

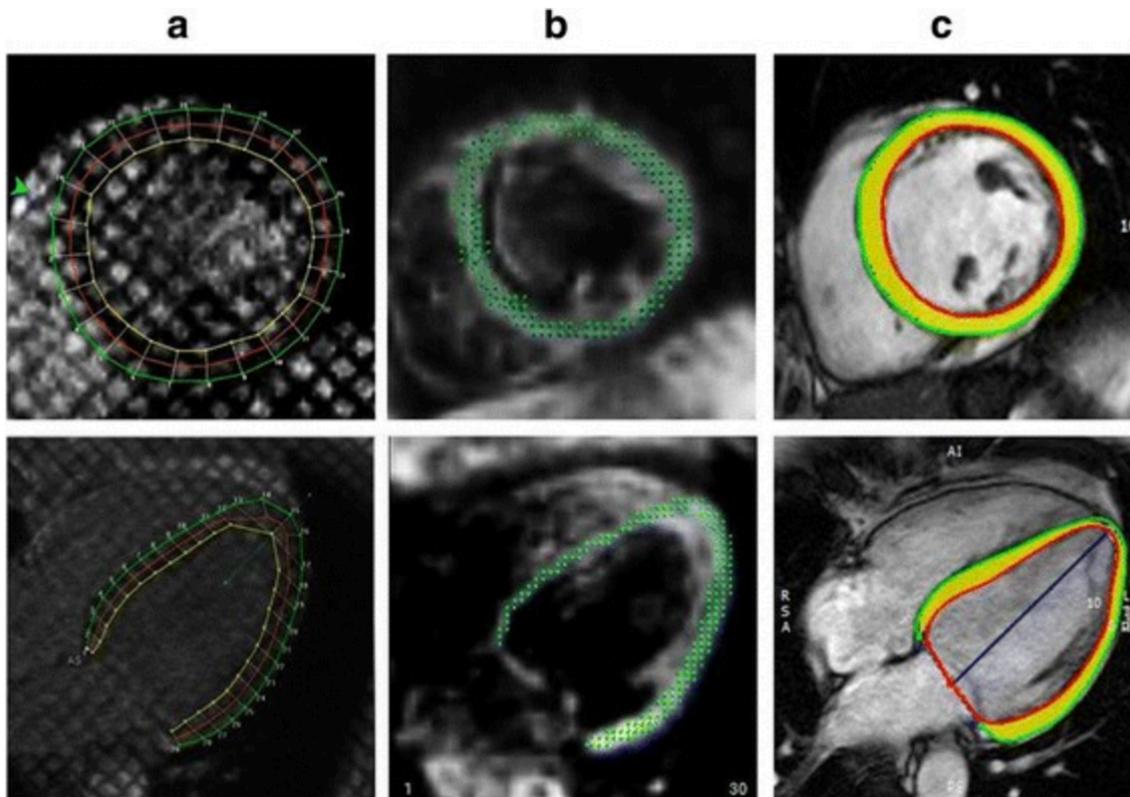
Die *optical flow* Methode, die den zeitlich zuerst in den Markt eingeführten Softwares der Hersteller TomTec (Tomtec Imaging Systems, Unterschleißheim, Deutschland - TomTec Version 4.6 Build 4.6.2.12, im Folgenden „Software A“ genannt und TomTec Version 4.6 Build 4.6.4.1, im Folgenden „Software B“ genannt) und Circle (cvi42 Release 5.2.1, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada, im Folgenden „Software C“ genannt) zugrunde liegt,<sup>96</sup> beruht dabei auf einem hierarchischen Prinzip, bei dem zunächst eindimensionale *Tracking*-Analysen eine hohe Präzision gewährleisten und in der Folge zweidimensionale Methoden ein *Tracking* komplexerer *Features* im zweidimensional-räumlichen Verlauf ermöglichen.<sup>84,88</sup> Auch wenn das FT zunächst als zweidimensionaler Ansatz entwickelt wurde, ist mittlerweile auch eine dreidimensionale Strainanalyse mittels FT (allerdings basierend auf zweidimensionalen Datensätzen) möglich. Mittels 3D FT wird die gleichzeitige Messung aller Deformationsparameter ermöglicht und das Auftreten von durch die *through-plane motion* entstehenden Artefakten reduziert.<sup>42,99</sup>

Neben der auf dem *optical flow* basierenden Algorithmen wurde mittlerweile auch eine Software (Segment Version 2.2 R6381, Medviso, Lund, Sweden, im Folgenden als „Software D“ bezeichnet) eingeführt, die auf dem Ansatz der *non-rigid elastic image registration* basiert.<sup>98</sup> Diese nutzt *Warping*-Technologie, wodurch myokardiale Strainkurven in aufeinanderfolgenden *Frames* ermittelt werden können. Das markierte myokardiale Deformationsfeld wird durch B-Splines parametrisiert. Durch zusätzliche aufgestellte Bedingungen, wie beispielsweise, dass die Myokardbewegung fließend und zeitlich koordiniert ablaufen muss, können *Warping*-Lösungen, die physiologisch nicht sinnvoll erscheinen, vermieden werden.<sup>96,100</sup>

In der praktischen Anwendung haben die meisten zur Verfügung stehenden Softwares gemein, dass der Nutzer in den verschiedenen Kurz- und Langachsenschnitten endokardiale und/oder epikardiale Grenzen manuell markiert (Abb. 4, S.26).<sup>42,84</sup> Bei manchen der Softwares ist auch eine semiautomatische Markierung möglich, woraufhin ein automatisiertes *Tracking* durchgeführt wird.<sup>101</sup> Die Qualität des *Tracking* ist visuell überprüfbar. Ist dieses nicht zufriedenstellend, kann eine manuelle Korrektur

mit anschließender Neuberechnung erfolgen.<sup>95</sup> Die in der Studie genutzten Softwares sind alle für den LV implementiert. In einigen der Softwares (Software B, Software C und Software D) war darüberhinausgehend noch ein RV *Tool* implementiert, während nur in Software B auch ein LA *Tool* integriert war. Software A/B stammen dabei vom gleichen Hersteller und stellen unterschiedliche Versionen der gleichen kommerziell erhältlichen Software dar, wobei in Software B ein 3D-Ansatz implementiert ist. Software A nutzt hingegen als ältere Version lediglich 2D-Technologie.

Die regionale bzw. lokale Strainanalyse des LV erfolgte gemäß dem 16-Segment Modell der *American Heart Association*.<sup>17</sup>



**Abbildung 4:** Bildbeispiele für *Tagging* (a), *DENSE* (b) und *Feature tracking* (c) Analysen mit entsprechender Myokard-Konturierung in LV-Kurzachsen und Vierkammerblick, modifiziert nach Cao et al., mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags nach der *Creative Commons Attributions 4.0 International License* (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

## 2.4.1. Klinische Anwendungen des *Feature Tracking*

Mit Hilfe der Strainanalyse und der damit möglichen Unterscheidung von aktiven und passiven myokardialen Bewegungen auf globaler und segmentaler Ebene ist eine umfassende Bewertung der myokardialen Funktion möglich.<sup>47</sup> Das FT umgeht als *postprocessing* Algorithmus die Notwendigkeit der zeitintensiven Akquisition zusätzlicher MRT-Aufnahmen,<sup>42,94-96</sup> die einen der Hauptgründe für die bislang fehlende Implementierung der myokardialen Strainanalyse in die klinische Routinediagnostik darstellt.<sup>8,47,81,82,88,90,93</sup>

Nachdem *Speckle tracking*, TDI sowie MRT-basierte Methoden bereits in einer Vielzahl von Studien zur Diagnostik unterschiedlicher kardiovaskulärer Erkrankungen untersucht wurden, mehrten sich in den letzten Jahren auch die Forschungsergebnisse zum FT, sodass auch für diese noch jüngere Methode ein potentieller Nutzen bei zahlreichen kardiovaskulären Erkrankungen bestehen könnte.<sup>59,83,94,95,102-106</sup> Nachdem zunächst der LV im Fokus stand, liegen mittlerweile auch einige Untersuchungen anderer Herzkammern vor.<sup>42,107,108</sup>

Zu den mittels FT untersuchten Krankheitsbildern zählen unter anderem koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt,<sup>83,109</sup> Amyloidose,<sup>110</sup> Myokarditis,<sup>94,108</sup> Aortenisthmusstenose<sup>111,112</sup> und kongenitale Herzfehler wie die Fallot'sche Tetralogie.<sup>102</sup>

So konnten Götte et al. schon 2001 zeigen, dass nach stattgehabtem Myokardinfarkt mittels Strainanalyse eine präzisere Unterscheidung zwischen geschädigtem und intaktem Myokard möglich ist als mit der Analyse der Wandverdickung.<sup>113</sup> Maret et al. zeigten, dass nach stattgehabtem Myokardinfarkt die Identifikation des vernarbten myokardialen Segments mittels FT möglich ist.<sup>109</sup> Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der mittels FT ermittelte globale longitudinale Strain (GLS) nach stattgehabtem Myokardinfarkt ein der EF überlegener prognostischer Parameter ist.<sup>114</sup> Auch für andere Krankheiten, wie beispielsweise die AL-Amyloidose mit kardialer Beteiligung, wurde die prognostische Wertigkeit des mittels FT ermittelten Strains nachgewiesen.<sup>110</sup> Der mittels FT ermittelte Strain erwies sich auch bei der akuten

Myokarditis als sensitiver Marker – selbst in Patienten mit erhaltener EF und anderweitig unauffälligem kardialen MRT-Befund<sup>94</sup> – und könnte somit zukünftig auch bei der akuten Myokarditis die Diagnostik möglicherweise erweitern. Dick et al. wiesen darüber hinaus auf eine möglicherweise bestehende diagnostische Wertigkeit des mittels FT ermittelten links- und rechtsatrialen Strains bei der akuten Myokarditis hin, die in weiteren Studien überprüft werden sollte.<sup>108</sup> Der Strain scheint jedoch insgesamt eher ein unspezifischer Parameter für die myokardiale Funktion zu sein, so dass es fraglich bleibt, inwiefern er als Diagnosekriterium zur Unterscheidung zwischen verschiedenen kardialen Erkrankungen geeignet ist.

Die Fallot'sche Tetralogie wird heutzutage in der Regel früh operativ korrigiert, woraufhin die Patienten eine exzellente Lebenserwartung haben.<sup>102</sup> Dennoch besteht das Risiko von Langzeitkomplikationen wie Pulmonalklappeninsuffizienz oder maligner Arrhythmie bis hin zum plötzlichen Herztod, weswegen neben den etablierten Parametern weitere Marker zur prognostischen Risikostratifizierung benötigt werden.<sup>102</sup> Bei Patienten nach operativer Korrektur der Fallot'schen Tetralogie ermöglichte die Strainanalyse die Beurteilung von RV Regionen, die mittels Echokardiographie nicht einschätzbar waren und erwies sich als ebenso oder teils besser reproduzierbar als das *Speckle tracking*. Die Strainanalyse mittels FT kommt also auch bei der Abklärung und prognostischen Einschätzung der Fallot'schen Tetralogie als diagnostische Methode mit zusätzlichem Nutzen in Betracht.<sup>102</sup>

Bei diversen Kardiomyopathien, insbesondere der ARVD,<sup>106,107,115,116</sup> erwies sich die Bestimmung des RV Strains als nützlich.<sup>42,115,117</sup> Es konnte gezeigt werden, dass die Strainanalyse mittels FT eine objektivierbare Quantifizierung der globalen und regionalen RV Dysfunktion bei Patienten mit ARVC ermöglicht und damit einen über die Routinebildgebung hinausgehenden diagnostischen Nutzen mit sich bringt.<sup>106</sup> Von Heermann et al. konnte zunächst gezeigt werden, dass mittels FT die Unterscheidung zwischen Patienten mit manifester ARVC, *Borderline*-ARVC und gesunden Probanden möglich ist, selbst bei erhaltener EF der Patienten.<sup>115</sup> Auch konnte gezeigt werden, dass die Strainanalyse die Unterscheidung zugrundeliegender Erkrankungen bei Patienten mit RV Tachyarrhythmie, also der ARVC, dem Brugada-Syndrom und der RV Ausflusstrakt-Tachykardie, erleichterte.<sup>118</sup>

Es lässt sich also konstatieren, dass insbesondere bei der Analyse des RV Strains methodeneigene Vorteile des FT gegenüber anderen Methoden der Strainanalyse bestehen könnten, die unter anderem auf die andere Geometrie des RV sowie dessen geringere Wanddicke im Vergleich zum LV zurückzuführen sind.<sup>106,119</sup> Die bessere Darstellbarkeit des RV mittels FT könnte daher nicht nur zu einer größeren Menge auswertbarer Datensätze, sondern auch zu einer besseren Reproduzierbarkeit derselben führen.<sup>102</sup>

Zusammengefasst handelt es sich beim myokardialen Strain vor allem um einen sensitiven, weniger spezifischen Parameter. Die auf dem FT basierende Strainanalyse ist insgesamt als hilfreiches Verfahren zur Diagnostik diverser kardialer Erkrankungen einzustufen. Aufgrund der Möglichkeit der retrospektiven Analyse routinemäßig erhobener Cine-Bilder ist eine zunehmende Verbreitung des FT-Algorithmus und eine Translation in den klinischen Alltag gut vorstellbar, auch aufgrund der Kosteneffektivität und Schnelligkeit der Methode.<sup>14,42</sup>

## 2.4.2. Reproduzierbarkeit des *Feature Tracking*

Bei jeder diagnostischen Methode stellt sich vor einer möglicherweise weiterreichenden Implementierung in die klinische Routinediagnostik die Frage nach der Reproduzierbarkeit der Methode, um die Aussagekraft der damit ermittelten Parameter besser einschätzen zu können.

Mittlerweile liegen verschiedene kommerziell erhältliche Softwares zur Analyse des myokardialen Strains mittels FT vor, die auf unterschiedlichen Arten von Algorithmen beruhen.<sup>98</sup> Um die Aussagekraft der durchgeführten Analysen genauer einschätzen zu können, stellt sich folglich auch hier die weitere Klärung der Reproduzierbarkeit von FT-Analysen im Allgemeinen, insbesondere aber auch der möglicherweise unterschiedlichen Reproduzierbarkeit der Strainanalysen in den verschiedenen zur Verfügung stehenden Softwares, als notwendig dar.<sup>95,98,107</sup>

In den bislang veröffentlichten Studien zur Reproduzierbarkeit des FT liegt der Schwerpunkt klar auf der globalen *inter-* und *intra-observer* Reproduzierbarkeit des

LV.<sup>14</sup> Zwar mehren sich mittlerweile auch Studien, welche die Reproduzierbarkeit des RV untersuchen, doch liegen insgesamt deutlich weniger und zum Teil unterschiedlich bewertete Daten zur Reproduzierbarkeit der Strainparameter des RV vor, die diese nicht umfassend abzubilden vermögen.<sup>42,95,102,107</sup> Noch weniger publizierte Studien liegen zur Reproduzierbarkeit der Strainparameter des linken Vorhofs (LA) vor,<sup>108</sup> wobei kürzlich Normwerte der linksatrialen (LA), mittels FT erhobenen Strainparameter veröffentlicht wurden.<sup>120</sup>

Die Reproduzierbarkeit der einzelnen globalen LV-Strainparameter zeigte sich bisher in den Studien sehr unterschiedlich.<sup>42,98,102,121,122</sup>

So fiel bei den globalen Strainparametern eine deutlich überlegene und exzellente Reproduzierbarkeit des *global circumferential strain* (GCS) im Vergleich zum *global radial strain* (GRS) auf.<sup>42,95,101,123</sup> In der Vergangenheit wurde daher von der Nutzung des GRS als Parameter in der klinischen Diagnostik abgeraten oder empfohlen, diesen, falls eine Bestimmung notwendig sein sollte, dreimalig zu messen und diese Werte folglich zu mitteln.<sup>95,101</sup> Die Studien, in denen sich die beschriebene inferiore Reproduzierbarkeit des GRS zeigte, wurden jedoch ausschließlich mit Softwares durchgeführt wurden, die auf dem Prinzip des *optical flow* beruhen.<sup>42,95,101,123</sup>

Insgesamt lässt sich somit festhalten, dass sich die vorliegenden Studien vor allem auf die Reproduzierbarkeit der globalen LV-Parameter konzentrieren, während andere Herzkammern meist ignoriert wurden. Studiendesigns und statistische Analysen unterscheiden sich zwischen den vorliegenden Studien, was die Vergleichbarkeit der Reproduzierbarkeit einzelner untersuchter Parameter einschränkt.<sup>95,98,101,122,124</sup> Mittlerweile existieren *Softwares*, die auf unterschiedlichen Prinzipien basieren, der *optical flow* Technologie sowie auf *non-rigid elastic image registration*.<sup>96,98,123</sup> Nach bestem Wissen existieren bisher nur zwei Studien, welche die Reproduzierbarkeit einzelner globaler und regionaler LV-Parameter zwischen Softwares, die auf beiden Ansätzen basieren, verglichen<sup>98,125</sup> während die Reproduzierbarkeit segmentaler oder regionaler Parameter unseres Wissens nach bislang lediglich in auf *optical flow technology* basierten Softwares untersucht wurde und sich hierin als begrenzt erwies.<sup>42,95,102,122</sup> Die nur wenigen veröffentlichten Studien, die die Reproduzierbarkeit des RV und des LA untersuchten, zeigten vielversprechende Ergebnisse,<sup>95,107,108</sup> wobei lediglich eine einzige Studie, die Reproduzierbarkeit regionaler RV-Parameter

untersuchte.<sup>107</sup> Ein homogenes Bild, aus dem eine umfassende Beurteilbarkeit der Reproduzierbarkeit segmentaler und globaler Strain- und SR-Parameter hervorgeht, lässt sich somit aus der vorliegenden Literatur nicht ableiten.

### 2.4.3. Vergleichbarkeit und Austauschbarkeit des *Feature Tracking (Interchangeability)*

Natürlich stellt sich bei verschiedenen kommerziell erhältlichen Softwares, die auf unterschiedlichen Algorithmen basieren, die Frage der Vergleichbarkeit und Austauschbarkeit der erhobenen Werte.<sup>98,101,123</sup> Um eine weitergreifende, breitere Verbreitung in den klinischen Alltag zu gewährleisten, sollten die gemessenen Strainwerte austauschbar sein oder zumindest eine validierte Aussage bestehen, inwiefern sich diese bei Erhebung derselben mit unterschiedlichen Softwares unterscheiden.<sup>98,101</sup>

Die Vergleichbarkeit und Austauschbarkeit der Werte – die *interchangeability* – wurde bislang in einigen wenigen Studien untersucht, welche sich zumeist auf den Vergleich zweier Softwares beschränkten und fast immer lediglich die *interchangeability* von LV-Parametern in verhältnismäßig kleinen Kohorten untersuchten.<sup>101,123</sup> Nur zwei Studien schlossen verschiedene, sowohl auf *optical flow* und *non-rigid elastic image registration* basierende Softwares, in den Vergleich ein.<sup>98,125</sup>

Andere Herzkammern wurden bislang bezüglich der *interchangeability* der erhobenen Werte kaum untersucht. Nur sehr wenige Studien untersuchten die *interchangeability* der Softwares beim RV,<sup>107,123</sup> wobei lediglich eine Studie die Vergleichbarkeit regionaler RV-Strainparameter untersuchte<sup>107</sup> und unseres Wissens keine veröffentlichten Studien zum *inter-vendor agreement* des LA vorliegen. Soweit ersichtlich bestehen bislang kaum bis keine Daten zur *interchangeability* segmentaler Strain- und SR-Parameter des LV, auch wenn diese für eine Implementation der Strainparameter in den klinischen Alltag dringend benötigt würden.<sup>98</sup> Zur weitergehenden Verbreitung der vielversprechenden FT-Technologie in die klinische Routine müssen daher weitere Analysen die *interchangeability* der verschiedenen

Softwares sowohl auf segmentaler als auch auf globaler Ebene in größeren Kohorten untersuchen, wobei außer dem LV auch weitere Herzkammern miteinbezogen werden sollten.

## 2.5. Zielsetzung der Arbeit

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist es, vier der meistbenutzten, kommerziell erhältlichen Software Plattformen zur FT Analyse miteinander zu vergleichen. Dabei wurden sowohl auf *optical flow* Technologie basierende Softwares wie auch auf *non-rigid elastic image registration* basierende Softwares eingeschlossen. Es sollen sowohl die *interchangeability* der mit den unterschiedlichen Softwares erhobenen Werte als auch die *intra-observer* Reproduzierbarkeit der Parameter in den vorliegenden Softwares verglichen werden. Auch soll sich die vorliegende Untersuchung nicht auf die Analyse globaler Strainparameter beschränken und schließt daher segmentale Strain- und SR-Parameter mit ein. Untersucht werden verschiedene Herzkammern, also LV, RV und LA. Die Klärung der behandelten Fragestellung stellt sich essenziell zur weiteren Implementierung in den klinischen Alltag dar.

Die der vorliegenden Arbeit zugrundeliegenden Arbeitshypothesen lauten daher:

1. Bei Nutzung der verschiedenen Softwares bestehen signifikante Unterschiede bezüglich der absoluten Werte der ermittelten globalen und segmentalen Strainparameter.
2. Die Reproduzierbarkeit globaler Strainparameter ist der Reproduzierbarkeit segmentaler Strainparameter in allen Softwares überlegen.
3. Globale, aber vor allem auch segmentale Strainparameter lassen sich mit einer auf *non-rigid elastic image registration* basierenden Software reproduzierbarer bestimmen als mit auf dem Prinzip des *optical flow* basierenden Softwares.

## 3. Material und Methoden

### 3.1. Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist Teil der übergeordneten Studie mit dem Titel: „*Myocardial T1 and T2 mapping in severe aortic stenosis: potential novel insights into the pathophysiology of myocardial remodelling*“, die monozentrisch am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Uniklinik Köln durchgeführt wurde.<sup>126</sup> Es handelt sich dabei um die retrospektive Auswertung von i.R. der o.g. Studie prospektiv erhobenen Daten. Die Finanzierung der Studie erfolgte aus Eigenmitteln des Instituts und einer Drittmittel-Förderung durch die Wilhelm-Vaillant Stiftung (PI: PD Dr. med. Bettina Baeßler).

Da bereits aus früheren Studien bekannt ist, dass eine gewisse Abhängigkeit der Reproduzierbarkeit von Strainparametern vom gewählten Studienkollektiv besteht,<sup>123,127</sup> wurden in der vorliegenden Arbeit sowohl gesunde Probanden als auch Patienten mit einer Myokardhypertrophie und konsekutiver kontraktiler Funktionsstörung eingeschlossen, um eine möglichst breite Range an Strainwerten abbilden zu können.

### 3.2. Ethikvotum

Für die vorliegende Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission der Uniklinik Köln vor. Alle Patienten und Probanden nahmen freiwillig an der Studie teil und gaben nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung über den Zweck der prospektiven Studie und die Risiken der MRT-Untersuchung ihr schriftliches Einverständnis.

### 3.3. Studienkollektiv

Insgesamt wurden 20 Patienten mit schwerer Aortenstenose (AS) und 20 herzgesunde Probanden in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden prospektiv aus den Kliniken für Kardiologie und Radiologie der Uniklinik Köln auf Grundlage ihrer medizinischen Geschichte, klinischer Befunde und echokardiographischer Untersuchungsergebnisse ausgewählt. Die Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer schweren Aortenstenose, die entsprechend der aktuellen Richtlinien<sup>128</sup> mit einer Flussgeschwindigkeit  $> 4\text{m/sec}$  oder einem Druckgradienten  $> 40\text{ mmHg}$  über der Aortenklappe mit einer Klappenöffnungsfläche  $< 1\text{ cm}^2$  in der Echokardiographie definiert war. Weitere Einschlusskriterien umfassten eine geplante *transcatheter aortic valve implantation* (TAVI), ein im Elektrokardiogramm (EKG) bestehender Sinusrhythmus sowie ausreichende Mobilität und Kommunikationsfähigkeit. Die Ausschlusskriterien beinhalteten die üblichen MRT-Kontraindikationen (z.B. implantierter Schrittmacher, Eventrecorder, Neurostimulator, Pumpensystem oder ferromagnetische Implantate), Klaustrophobie, eine höhergradige Aorteninsuffizienz, eine bestehende systemische entzündliche Erkrankung, eine bestehende oder vermutete Kardiomyopathie, ein stattgehabter Myokardinfarkt, eine in der Herzkatheteruntersuchung festgestellte relevante Koronarstenose und eine stattgehabte Krebserkrankung oder Chemotherapie in der medizinischen Vorgeschichte. Im Rahmen der klinischen Routine wurden Blutentnahmen durchgeführt. Die Kardio-MRT Untersuchung wurde am Vortag des TAVI-Eingriffs durchgeführt.

Die Einschlusskriterien der 20 gesunden Probanden umfassten eine negative Krankheitsanamnese, Abwesenheit von Symptomen, die auf eine kardiale Dysfunktion hindeuteten, fehlende Hinweise auf stattgehabte entzündliche Erkrankungen in den 4 der Untersuchung vorangehenden Wochen sowie unauffällige Herzgröße und Pumpfunktion in der durchgeführten Cine-Bildgebung.

Tabelle 1 (S.35) bildet die Merkmale der eingeschlossenen Patienten und gesunden Probanden ab.

**Tabelle 1:** Basischarakteristika des untersuchten Probandenkollektivs

Parameter	Gesunde Probanden	AS Patienten	p-Wert
Anzahl	20	20	nicht verfügbar
Frauen/Männer	12 / 8	13 / 7	.87
Alter [Jahre]	63 ± 6	80 ± 3	<.001
Größe [cm]	169 ± 10	167 ± 10	.542
Gewicht [kg]	71 ± 12	74 ± 11	.212
LV ED Volumen/BSA [ml/m <sup>2</sup> ]	64 ± 10	63 ± 26	.959
LV ES Volumen/BSA [ml/m <sup>2</sup> ]	17 ± 5	22 ± 18	.691
LV EF [%]	74 ± 5	71 ± 16	.843
LV Schlagvolumen [ml]	85 ± 13	84 ± 27	.457
LV ED <i>wall mass</i> /BSA [g/m <sup>2</sup> ] (ohne Papillarmuskeln)	39 ± 12	68 ± 25	<.001
Herzfrequenz	61 ± 11	67 ± 8	.072

**Tabelle 1 Abkürzungen:** AS = Aortenstenose, BSA = Körperoberfläche (*body surface area*), ED = *enddiastolisch*, ES = *endsystolisch*, EF = *Ejektionsfraktion*, LV = *linksventrikulär*

### 3.4. Datenakquise

Die MRT-Untersuchungen wurden auf einem 3T MRT System (Ingenia 3T, Philips Healthcare, Best, Niederlande) durchgeführt. Es wurden eine integrierte Körperspule und eine zusätzliche 32-Kanal Körperspule zum verbesserten Signalempfang verwendet. Zur Funktionsanalyse und zum FT *post processing* wurden *balanced steady-state-free-precession* (bSSFP) Cine-Sequenzen in Atemanhaltetechnik erhoben. Zur Synchronisierung der erhobenen Sequenzen mit dem Herzzyklus wurde ein 4-Kanal EKG verwendet. Die technischen Parameter wurden wie folgt gewählt: Repetitionszeit (TR) 28 ms, Echozeit (TE) 1.4 Millisekunden (ms), Flipwinkel (FA) 60°, *field of view* (FOV) 343 x 380 mm<sup>2</sup>, Matrix 256 x 256, Schichtdicke 8 mm, 50 Phasen pro Herzzyklus. Die zeitliche Auflösung lag in Abhängigkeit von der Herzfrequenz des Patienten meistens zwischen 30-40 ms. In allen Untersuchungen wurden drei Aufnahmen der horizontalen Langachsen und ein Stapel Kurzachsenschichten, die den RV und LV abbildeten, erhoben. Ein Standardprogramm zum *postprocessing*,

wurde für die volumetrischen Analysen verwendet (IntelliSpace Portal, Version 9.0.1, Philips Healthcare, Best, Niederlande).

### 3.5. Datenauswertung

#### 3.5.1. Myokardiale Strainanalyse mittels MRT-basiertem *Feature Tracking*

Die Analyse der zuvor akquirierten bSSFP Cine-Sequenzen wurde *offline* mittels FT durchgeführt. Dabei wurden 4 verschiedene Softwares genutzt: i) Tomtec Version 4.6 Build 4.6.2.12 (Tomtec Imaging Systems, Unterschleißheim, Deutschland; Software A), ii) Tomtec Version 4.6 Build 4.6.4.10; Software B, iii) cvi42 Release 5.2.1 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Kanada; Software C) und iv) Segment Version 2.2 R6381 (Medviso, Lund, Schweden; Software D). Die Softwares A-C basieren auf der *optical flow* Technologie, deren zugrundeliegendes Prinzip die Wiedererkennung von Bildmustern, wie beispielsweise an endo- und epikardialen Grenzlinien, ist, welche dann in aufeinanderfolgenden Bildern einer Sequenz *getrackt* werden, woraus sich Strain und SR ermitteln lassen.<sup>88,99</sup> Software D basiert im Gegensatz dazu auf einem kürzlich eingeführten, anders gearteten Algorithmus, der *non-rigid elastic image registration*. Dabei werden myokardiale Strainkurven aus *inter-frame* Deformationsfeldern berechnet.<sup>96,100</sup> Während die *optical flow* basierten Algorithmen myokardiale Grenzen in aufeinanderfolgenden Bildern verfolgen, wird bei der *non-rigid elastic image registration* der gesamte Bildinhalt, inklusive Blutpool und dem kompletten Myokard, *getrackt*.<sup>96,100</sup>

Wir analysierten identische Kurzachsenschnitte in allen Softwares, jeweils eine Ebene in einer basalen, einer midventrikulären und einer apikalen Schicht, um die globalen und segmentalen zirkumferentiellen und radialen LV-Strain- und SR-Parameter zu analysieren.

Die verschiedenen SAX-Schnitte wurden, wie in der vorhandenen Literatur bereits beschrieben,<sup>95,123</sup> wie folgt ausgewählt: Die letzte Schicht, die das komplette LV-Myokard über den gesamten kardialen Zyklus abbildete, ohne, dass der linksventrikuläre Ausflusstrakt endsystolisch zu sehen war, wurde als basale Schicht definiert; die Schicht, die sich auf Höhe beider Papillarmuskeln befand, wurde als midventrikuläre Schicht definiert und jene Schicht, die als letzte durchgehend das LV Cavum während des gesamten kardialen Zyklus ohne endsystolische Verlegung des Lumens darstellte, wurde als apikale Schicht definiert.

Der LV longitudinale Strain und die LV longitudinale SR wurden in allen Softwares im Zwei-, Drei- und Vierkammerblick analysiert. Einige Softwares (Software B, C, D) verfügten über ein integriertes *Tool* zur RV FT-Analyse, während Software A über kein derartiges *Tool* verfügte. Folglich mussten wir in Software A das zur Verfügung stehende LV *Tool off-label* zur Bestimmung des RV Strains und der RV SR verwenden. Für das LA *Tracking* nutzten wir das eigens hierfür in Software B integrierte LA Analyse *Tool*, wobei wir bei den übrigen Softwares mit fehlendem LA-Analyse *Tool* (Software A, C, D) erneut die jeweiligen LV-Analyse *Tools* „*off-label*“ nutzten. Wie bereits beschrieben,<sup>108,129</sup> wurden der passive LA Strain ( $\epsilon_e$ , der zur atrialen Conduitfunktion beiträgt), der aktive LA Strain ( $\epsilon_a$ , der zur atrialen *booster pump* Funktion beiträgt) und der LA *total* Strain ( $\epsilon_s$ , der die Summe von  $\epsilon_e$  und  $\epsilon_a$ , entsprechend der atrialen Reservoirfunktion, abbildet) sowie die jeweils entsprechenden SR-Parameter (SRe, SRa und SRs) analysiert.

Für die LV, RV und LA FT Analyse wurden in allen Softwares in enddiastolischen Aufnahmen manuell endokardiale Konturen eingezeichnet, woraufhin automatisch das Software-gesteuerte *Tracking* über den gesamten kardialen Zyklus durchgeführt wurde. Nur in Software D wurden die Bilder vor dem automatischen *Tracking* registriert. Die Genauigkeit des *Trackings* wurde visuell überprüft und, falls notwendig, manuell angepasst. In den Softwares A, B und C wurden Segmente ausgeschlossen, die offensichtlich nicht akkurat *getrackt* wurden. In Software A und B wurden die globalen radialen und zirkumferentiellen Strain und SR-Parameter ermittelt, indem die Einzelwerte der 3 analysierten SAX-Schichten gemittelt wurden. In den Softwarelösungen C und D wurden diese hingegen automatisch von den verschiedenen Softwarelösungen ausgegeben. In Software D war die Extraktion der

Strainwerte für die Analyse des diastolischen RV GLS nicht möglich, sodass hierauf verzichtet werden musste.

Zur Analyse der *intra-observer* Reproduzierbarkeit untersuchte der gleiche (verblindete) Untersucher die Bilder aller Patienten und gesunden Probanden ein zweites Mal. Um die Verzerrung durch Erinnerung zu minimieren, erfolgte eine vierwöchige Pause zwischen beiden Analyserunden. Gemäß der Natur der jeweiligen Strainparameter kommt es bei höheren absoluten Beträgen der Strainwerte zu negativeren Werten beim GCS und GLS, während es beim GRS bei höheren Beträgen zu positiveren Strainwerten kommt. Im Folgenden werden bei allen Strainparametern höhere absolute Beträge, also negativere Strainwerte beim GCS und GLS und positivere Werte beim GRS, als „höher“ bezeichnet. Niedrigere Beträge aller Parameter, entsprechend weniger negativen Werten beim GLS und GCS und weniger positiven Werte beim GRS, werden folglich als „niedriger“ bezeichnet.

### 3.5.2. Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde in R (Version 3.4.0; R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich)<sup>130</sup> mit RStudio (Version 1.0.136; RStudio, Boston, Mass)<sup>131</sup> durchgeführt. Dabei wurden die Softwarepakete ggplot2<sup>132</sup> für die graphische Visualisierung, pastecs<sup>133</sup> für die deskriptiven Statistiken, multcomp für die einfaktoriellen Varianzanalysen (ANOVA)<sup>134</sup> und psych für die Berechnung der Intra-Klassen Korrelationskoeffizienten (ICC) verwendet.<sup>135</sup>

Alle kontinuierlichen Variablen werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) oder Median (Interquartilsabstand) angegeben. Auf signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Softwareplattformen wurde mittels einer einseitigen *Analysis of Variance* (ANOVA) getestet; für multiples Testen wurde mittels *Tukey-type post-hoc* Vergleichen korrigiert. Ein p-Wert von  $<.05$  wurde als Indikator statistischer Signifikanz betrachtet.

Vor der Analyse der systematischen Unterschiede zwischen den verschiedenen Softwares wurden die in Software C und D ausgegebenen SR-Werte durch den Faktor 100 geteilt (100-fach höhere SR-Werte), um diese umzuskalieren und mit den in Software A und B ausgegebenen SR-Werten vergleichbar zu machen. Die *intra-observer* Reproduzierbarkeit wurde in allen Patienten und Probanden getestet, indem ICCs und Variationskoeffizienten (Variationskoeffizienten, CoV) verwendet wurden. Der CoV wurde als SD  $\sigma$  der Differenzen geteilt durch den Mittelwert  $\mu$  des betrachteten Parameters berechnet:  $\text{CoV} = \frac{\sigma}{\mu}$ . ICCs wurden als exzellent (ICC  $\geq 0.75$ ), gut (ICC = 0.60-0.74), moderat (ICC = 0.40 - 0.59) und schlecht (ICC  $\leq 0.39$ ) definiert.<sup>83</sup>

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Studienkollektiv

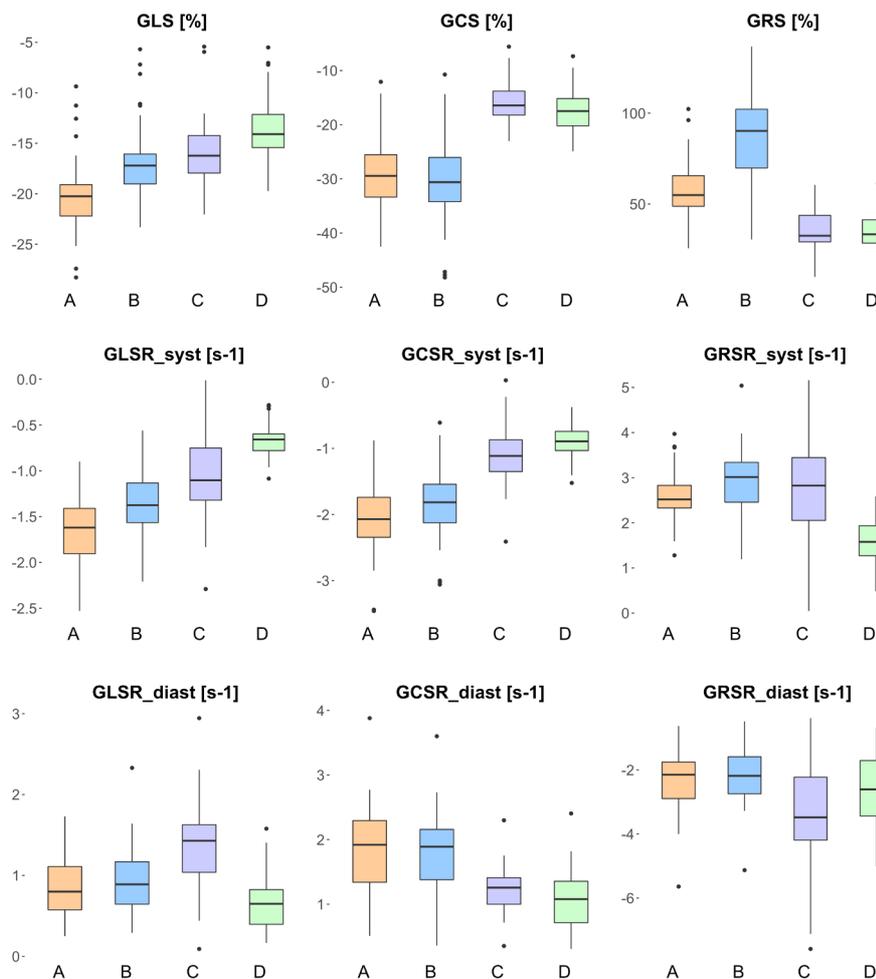
Die vollständigen demographischen und klinischen Merkmale der Patienten sind in Tabelle 1 (S.35) dargestellt. Ein Patient wurde aufgrund von mangelhafter Bildqualität sowie Versagen der FT Algorithmen in allen Softwares ausgeschlossen. In Software C mussten 5 weitere Patienten ausgeschlossen werden, da die SAX-Bilder jener Patienten fälschlicherweise in der Software als lange Achsen interpretiert wurden und daher im Programm nicht zur FT Analyse geladen werden konnten. In Fällen, in denen das *Tracking* offensichtlich falsch war und manuell nicht zu korrigieren war, schlossen wir einzelne Segmente in einzelnen Schichten aus. Insgesamt schlossen wir in beiden *Readings* zusammen 13 Segmente in Software A und 31 Segmente in Software B aus, während der Ausschluss einzelner Segmente in Software C und D nicht möglich war.

### 4.2. Systematische Unterschiede zwischen den 4 Software-Plattformen

#### 4.2.1. Linksventrikuläre Strainparameter

Zwischen den 4 Software-Plattformen fanden sich signifikante Unterschiede bezüglich der LV Strain- und SR-Parameter (Abb. 5, S.41; Tabellen 2 und 3, S.42 und S. 43). Um eine bessere Übersicht zu gewährleisten, sind die zugehörigen P-Werte aller Abbildungen im Folgenden in separaten Tabellen dargestellt und nicht in die entsprechenden Abbildungen integriert. Während die Softwares A und B (unterschiedliche Softwareversionen des gleichen Softwareanbieters) in ähnlichen LV Strainwerten außer für den LV GLS ( $-20.26 \pm 3.95$  vs.  $-16.63 \pm 3.89$ ,  $p < .001$ ) und GRS ( $57.30 \pm 16.57$  vs.  $90.76 \pm 37.92$ ,  $p < .001$ ) resultierten, zeigten Software C und Software D einen konstanten Trend zu niedrigeren Strain- und SR-Werten mit Ausnahme des LV diast. GRSR (s. Abb. 5). Dieser Trend war in Software D

ausgeprägter als in Software C. Die systematischen Unterschiede der Strain- und SR-Parameter auf segmentaler Ebene spiegeln die Ergebnisse der globalen Werte wider.



**Abbildung 5:** *Box-and-whisker Plots* zeigen systematische Unterschiede zwischen den LV Strain- und SR-Parametern für die 4 verschiedenen *postprocessing* Software Plattformen (A-D). Die Mittellinie in jeder Box stellt den Median dar. Die unteren und oberen Grenzen jeder Box stellen jeweils die 25. und 75. Perzentile dar. Die *Whisker* erstrecken sich bis zu den extremsten Beobachtungen innerhalb der 25. und 75. Perzentile  $\pm 1.5 \times$  Quartilsabstand. Beobachtete Werte außerhalb dieser *Whisker* sind als Punkte dargestellt. Die zugehörigen P-Werte sind in Tabelle 3 (S.43) gezeigt.

**Tabelle 2: Linksventrikuläre Strainparameter**

Software	Parameter	Mittel $\pm$ SD	ICC [ $CI_{lower}$ - $CI_{upper}$ ]	CoV [%]
A	GLS	-20.3 $\pm$ 3.9	0.93 [0.87-0.96]	5.8
B		-16.6 $\pm$ 3.9	0.92 [0.86 – 0.96]	6.7
C		-15.4 $\pm$ 3.9	0.99 [0.97-0.99]	3.5
D		-13.5 $\pm$ 3.2	1 [0.99-1]	1.9
A	GCS	-28.8 $\pm$ 6.4	0.98 [0.97-0.99]	3.2
B		-30.7 $\pm$ 8.8	0.93 [0.87-0.97]	7.5
C		-15.7 $\pm$ 3.8	0.99 [0.98-0.99]	23.8
D		-17.3 $\pm$ 4.2	0.99 [0.97-0.99]	2.3
A	GRS	57.3 $\pm$ 16.6	0.7 [0.42-0.84]	13.0
B		90.8 $\pm$ 37.9	0.6 [0.223-0.79]	19.0
C		36.4 $\pm$ 12.8	0.94 [0.9-0.97]	13.3
D		34.5 $\pm$ 11.1	0.97 [0.93-0.99]	5.0
A	GLSR syst.	-1.7 $\pm$ 0.4	0.82 [0.65-0.9]	7.6
B		-1.3 $\pm$ 0.3	0.96 [0.92-0.98]	5.8
C		-1.1 $\pm$ 0.5	0.86 [0.73-0.92]	138.7
D		-0.7 $\pm$ 0.2	1 [0.99-1]	1.8
A	GCSR syst.	-2.1 $\pm$ 0.6	0.96 [0.92-0.98]	5.8
B		-1.9 $\pm$ 0.6	0.97 [0.94-0.98]	6.0
C		-1.1 $\pm$ 0.5	0.95 [0.9-0.97]	7.0
D		-0.9 $\pm$ 0.3	0.99 [0.99-1]	1.9
A	GRSR syst.	2.6 $\pm$ 0.6	0.85 [0.71-0.92]	9.
B		2.9 $\pm$ 0.7	0.82 [0.55-0.91]	11.4
C		3.0 $\pm$ 1.8	0.87 [0.76-0.93]	30.8
D		1.6 $\pm$ 0.5	0.97 [0.93-0.99]	4.9
A	GLSR diast.	0.9 $\pm$ 0.4	0.97 [0.93-0.98]	10.0
B		0.9 $\pm$ 0.4	0.98 [0.96-0.99]	7.2
C		1.3 $\pm$ 0.6	0.78 [0.59-0.88]	257.5
D		0.6 $\pm$ 0.3	1 [0.99-1]	2.6
A	GCSR diast.	1.9 $\pm$ 0.6	0.98 [0.96-0.99]	6.0
B		1.8 $\pm$ 0.7	0.98 [0.97-0.99]	4.5
C		1.2 $\pm$ 0.4	0.97 [0.95-0.99]	11.9
D		1.1 $\pm$ 0.5	0.99 [0.98-1]	3.3
A	GRSR diast.	-2.4 $\pm$ 1.0	0.93 [0.86-0.96]	12.1
B		-2.1 $\pm$ 0.9	0.96 [0.93-0.98]	9.4
C		3.4 $\pm$ 1.7	0.89 [0.79-0.94]	28.1
D		-2.6 $\pm$ 1.1	0.99 [0.97-0.99]	4.9

**Tabelle 2 Abkürzungen:** CoV = Variationskoeffizient, diast. = diastolisch, GCS = *global circumferential strain*, GCSR = *global circumferential strain rate*, GLS = *global longitudinal strain*, GLSR = *global longitudinal strain rate*, GRS = *global radial strain*, GRSR = *global radial strain rate*, ICC = *intraclass correlation coefficient*, SD = Standardabweichung, syst. = systolisch

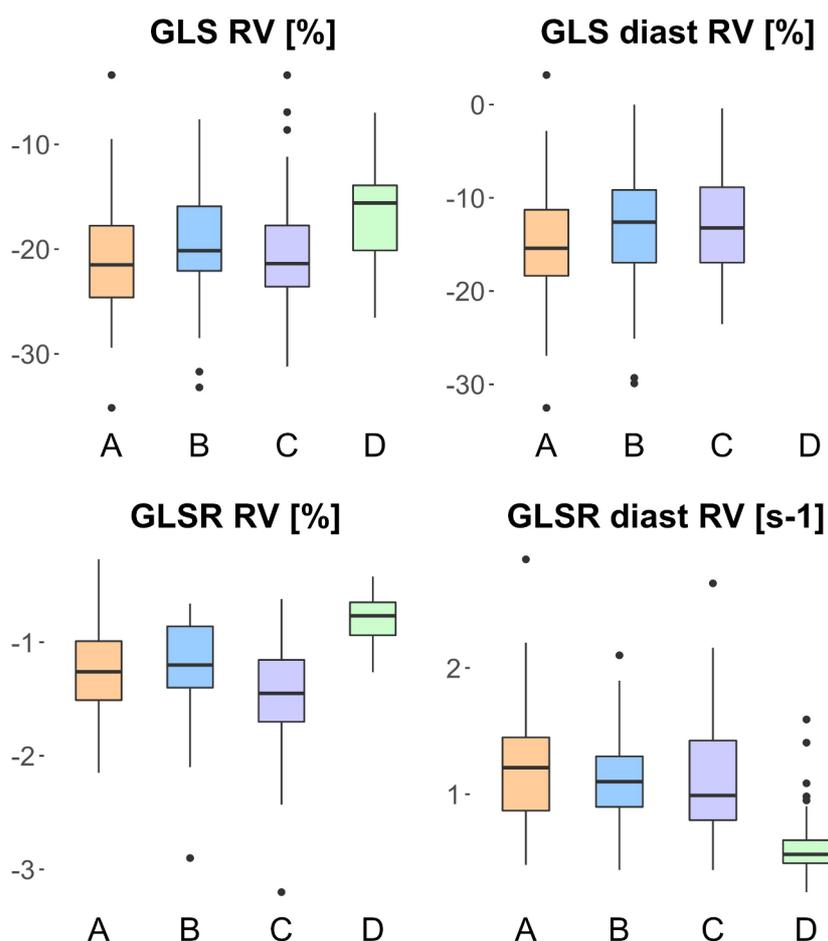
**Tabelle 3: P-Werte der systematischen Unterschiede der LV Strainparameter zwischen den verschiedenen Softwareplattformen**

Parameter	Software	LV GLS				LV GCS				LV GRS				LV GLSR				LV GCSR				LV GRSR			
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
LV GLS	A		<.001	<	<																				
	B	<.001		.001	.001																				
	C	<.001	.541		.129																				
	D	<.001	.002	.129																					
LV GCS	A						.530	<.001	<.001																
	B					.530		<.001	<.001																
	C					<.001	<.001		.698																
	D					<.001	<.001	.698																	
LV GRS	A										<.001	.001	<.001												
	B									<.001		<.001	<.001												
	C									.001	<.001		.985												
	D									.001	<.001	.985													
LV GLSR	A														.002	<	<								
	B													.002		.001	.001								
	C													<	.025	<	<								
	D													.001	.025		.001								
LV GCSR	A																		.265	<.001	<.001				
	B																	.265		<.001	<.001				
	C																	<.001	<.001		.259				
	D																	<.001	<.001	.259					
LV GRSR	A																						.384	.344	<.001
	B																					.384		.999	<.001
	C																					.344	.999		<.001
	D																					<.001	<.001	<.001	

**Tabelle 3 Abkürzungen:** GCS = *global circumferential strain*, GCSR = *global circumferential strain rate*, GLS = *global longitudinal strain*, GLSR = *global longitudinal strain rate*, GRS = *global radial strain*, GRSR = *global radial strain rate*, LV = *linksventrikulär*

## 4.2.2. Rechtsventrikuläre Strainparameter

Bei der Analyse der RV Strain- und SR-Parameter bestanden weniger ausgeprägte systematische Unterschiede als bei den LV Parametern (s. Abb. 6, Tab. 4 und 5, S.45 und S.46). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Softwares A, B und C festgestellt werden, wobei Software C einen nicht-signifikanten Trend zu niedrigeren Werten bei der RV syst. *global longitudinal strain rate* (GLSR) zeigte. Ähnlich der bei den LV Strainparametern gemachten Beobachtungen resultierte Software D bei allen damit erhobenen RV Strain- und SR-Parametern in signifikant niedrigeren Werten.



**Abbildung 6:** Box-and-whisker Plots zeigen systematische Unterschiede zwischen den RV Strain- und SR-Parametern für die 4 verschiedenen *postprocessing* Software Plattformen (A-D). Abbildungsaufbau analog zur Abb. 5. Für eine ausführliche Beschreibung siehe auch die Legende zu Abb. 5. Die zugehörigen P-Werte sind in Tabelle 5 (S.46) gezeigt.

**Tabelle 4: Rechtsventrikuläre Strainparameter**

Software	Parameter	Mean ± SD	ICC [C]lower-Clupper]	CoV [%]
A	GLS	-21.3 ± 6.4	0.85 [0.72-0.92]	13.3
B		-20.0 ± 6.0	0.74 [0.51-0.87]	16.7
C		-19.9 ± 6.1	0.53 [0.11-0.76]	19.0
D		-16.4 ± 4.7	0.99 [0.98-0.99]	3.7
A	GLS diast.	NA	0.78 [0.58-0.89]	22.0
B		NA	0.72 [0.47-0.85]	32.7
C		NA	0.41 [0.144-0.69]	29.0
D		NA	NA	NA
A	GLSR	-1.4 ± 0.7	0.48 {0.009-0.73]	14.6
B		-1.2 ± 0.5	0.68 [0.39-0.83]	16.6
C		-1.5 ± 0.5	0.49 [0.018 -0.73]	17.7
D		-0.8 ± 0.2	0.99 [0.98-1]	3.1
A	GLSR diast.	1.4 ± 0.7	0.83 [0.68-0.91]	19.2
B		1.3 ± 0.7	0.97 [0.95-0.99]	11.1
C		1.1 ± 0.5	0.8 [0.62-0.9]	17.7
D		0.6 ± 0.3	0.99 [0.99-1]	5.2

**Tabelle 4 Abkürzungen:** CoV = Variationskoeffizient, diast. = diastolisch, GLS = *global longitudinal Strain*, GLSR = *global longitudinal Strain rate*, ICC = *intraclass correlation coefficient*, SD = Standardabweichung

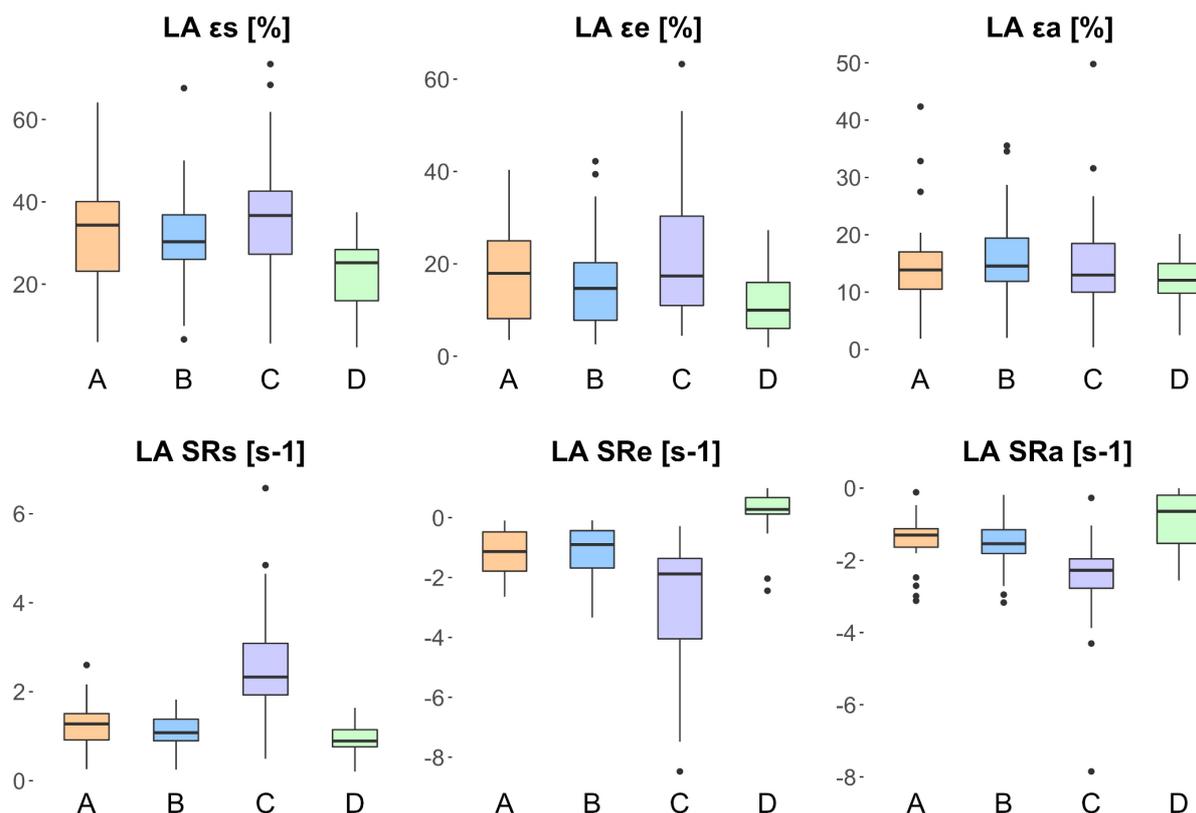
**Tabelle 5:** P-Werte der systematischen Unterschiede der RV Strainparameter zwischen den verschiedenen Softwareplattformen

Parameter	Software	RV GLS				RV GLS diast.				RV GLSR				RV GLSR diast.				
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	
RV GLS	A		.761	.708	.001													
	B	.761		.999	.033													
	C	.708	.999		.041													
	D	.001	.033	.041														
RV GLS diast.	A						.311	.272										
	B					.311		.996										
	C					.272	.996											
	D																	
RV GLSR	A										.485	.643	<.001					
	B									.485		.051	<.001					
	C									.643	.051		<.001					
	D									<.001	<.001	<.001						
RV GLSR diast.	A														.832	.139	<.001	
	B													.832		.564	<.001	
	C													.139	.564		.002	
	D													<.001	<.001	.002		

**Tabelle 5 Abkürzungen:** GLS = *global longitudinal Strain*, GLSR = *global longitudinal Strain rate*, diast. = diastolisch, RV= rechtsventrikulär

### 3.2.3 Linkatriale Strainparameter

Beim Vergleich der LA Strainparameter ( $\epsilon_s$ ,  $\epsilon_e$ ,  $\epsilon_a$ ) ließen sich ähnliche Beobachtungen wie beim RV machen: So ergaben sich wie beim RV keine signifikanten Unterschiede zwischen den Softwares A, B und C (s. Abb. 7, Tabelle 6 und 7, S.48 und S.49). Erneut resultierte Software D in signifikant niedrigeren Werten für den LA  $\epsilon_s$  and  $\epsilon_e$ , während nur ein wenig ausgeprägter, nicht-signifikanter Trend zu niedrigeren Werten für den  $\epsilon_a$  bestand. Während zwischen Software A und B keine signifikanten Unterschiede bei den LA SR-Parametern feststellbar waren, resultierte Software C bei der Analyse des LA SRs, SRe und SRa in signifikant höheren und Software D in signifikant niedrigeren Werten.



**Abbildung 7:** Box-and-whisker Plots zeigen systematische Unterschiede zwischen den LA Strain- und SR-Parametern für die 4 verschiedenen postprocessing Software Plattformen (A-D). Abbildungsaufbau analog zur Abb. 5. Für eine ausführliche Beschreibung siehe auch die Legende zu Abb. 5. Die zugehörigen P-Werte sind in Tabelle 7 (S.49) gezeigt.

**Tabelle 6:** Linksatriale Strainparameter

Software	Parameter	Mean $\pm$ SD	ICC [CIlower-Clupper]	CoV [%]
A	LA $\epsilon_s$	32.9 $\pm$ 13.1	0.78 [0.58-0.88]	187
B		31.7 $\pm$ 12.0	0.83 [0.67-0.91]	18.7
C		35.9 $\pm$ 14.6	0.89 [0.79-0.94]	17.9
D		22.9 $\pm$ 8.9	0.97 [0.93-0.98]	8.2
A	LA $\epsilon_e$	18.0 $\pm$ 10.2	0.78 [0.58-0.89]	31.9
B		16.0 $\pm$ 9.5	0.88 [0.76-0.94]	22.8
C		21.3 $\pm$ 14.6	0.69 [0.42-0.84]	30.1
D		11.4 $\pm$ 7.2	0.9 [0.82-0.95]	67.6
A	LA $\epsilon_a$	14.5 $\pm$ 7.5	0.85 [0.7-0.93]	31.8
B		15.6 $\pm$ 7.8	0.8 [0.62-0.9]	36.58
C		14.7 $\pm$ 8.7	0.97 [0.94-0.98]	35.1
D		12.1 $\pm$ 4.3	0.98 [0.96-0.99]	20.7
A	LA SRs	1.2 $\pm$ 0.5	0.78 [0.59-0.89]	18.0
B		1.1 $\pm$ 0.4	0.83 [0.68-0.91]	17.6
C		2.6 $\pm$ 1.2	0.9 [0.8-0.95]	22.2
D		0.9 $\pm$ 0.3	0.99 [0.98-1]	3.2
A	LA SR $\epsilon$	-1.2 $\pm$ 0.8	0.93 [0.88-0.97]	22.1
B		-1.2 $\pm$ 0.9	0.94 [0.89-0.97]	21.2
C		-2.8 $\pm$ 2.0	0.66 [0.35-0.82]	23.1
D		0.18 $\pm$ 0.79	1 [0.99-1]	8.5
A	LA SR $\alpha$	-1.4 $\pm$ 0.6	0.8 [0.62-0.9]	22.7
B		-1.5 $\pm$ 0.6	0.86 [0.74-0.93]	26.9
C		-2.5 $\pm$ 1.2	0.95 [0.91-0.98]	23.8
D		-0.9 $\pm$ 0.8	1 [1-1]	8.5

**Tabelle 6 Abkürzungen:** CoV = Variationskoeffizient,  $\epsilon_a$  = atrial contractile booster pump function,  $\epsilon_e$  = atrial conduit function,  $\epsilon_s$  = atrial reservoir function, ICC = intraclass correlation coefficient, LA = linksatrial, SD = Standardabweichung, SR = strain rate

**Tabelle 7: P-Werte der systematischen Unterschiede der LA Strainparameter zwischen den verschiedenen Softwareplattformen**

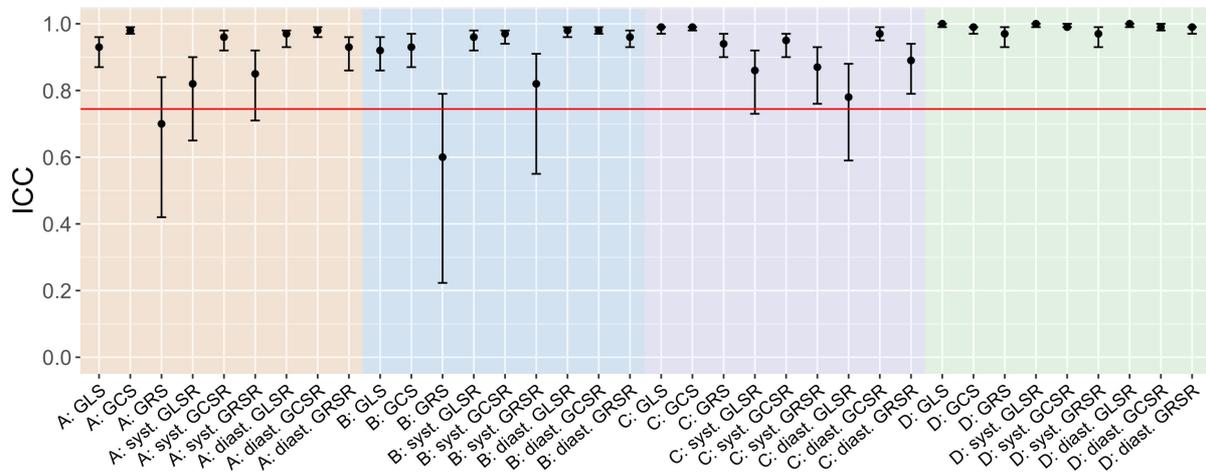
Parameter	Software	LA $\epsilon_s$				LA $\epsilon_e$				LA $\epsilon_a$				LA SRs				LA SRe				LA SRa					
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D		
LA $\epsilon_s$	A		.968	.707	.003																						
	B	.968		.417	.012																						
	C	.707	.417		<																						
	D	.003	.012	<	.001																						
LA $\epsilon_e$	A						.842	.529	.037																		
	B					.842		.133	.233																		
	C					.529	.133		<.001																		
	D					.037	.233	<.001																			
LA $\epsilon_a$	A										.915	1.0	.497														
	B									.915		.935	.177														
	C									1.0	.935		.453														
	D									.497	.177	.453															
LA SRs	A														.769	<.001	.153										
	B													.769		<.001	.651										
	C													<.001	<.001		<.001										
	D													.153	.651	<.001											
LA SRe	A																										
	B																										
	C																										
	D																										
LA SRa	A																								.911	<	.035
	B																							.911		<	.005
	C																							<	<		<
	D																							.035	.005	<	.001

**Tabelle 7 Abkürzungen:**  $\epsilon_a$  = atrial contractile booster pump function,  $\epsilon_e$  = atrial conduit function,  $\epsilon_s$  = atrial reservoir function, ICC = intraclass correlation coefficient, LA = linksatrial, SD = Standardabweichung, SR = strain rate

### 4.3. *Intra-observer* Reproduzierbarkeit der Strainanalyse mittels *Feature Tracking* in den verschiedenen Software Plattformen

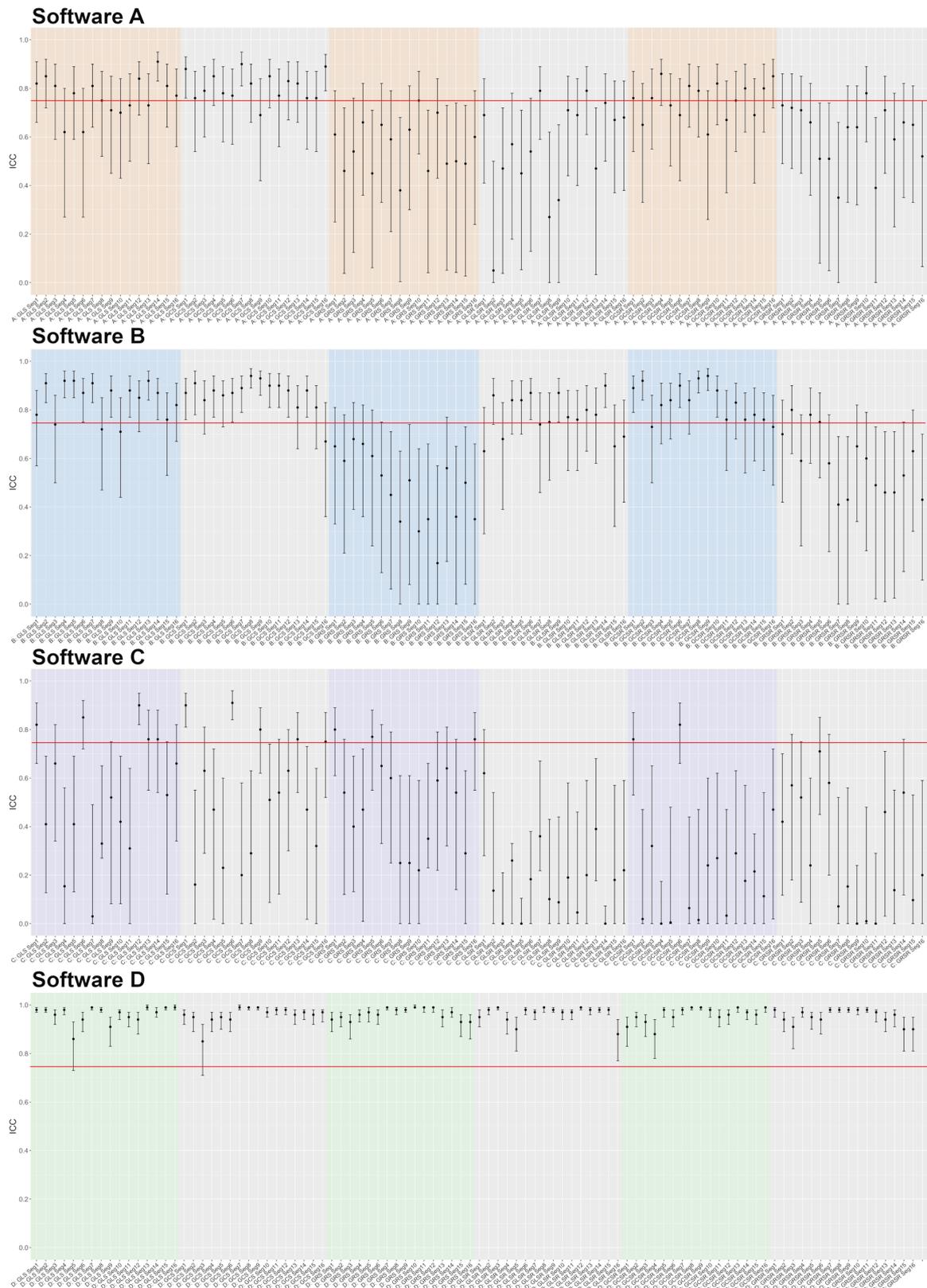
#### 4.3.1. Linksventrikuläre Strainparameter

Abgesehen von der nur guten Reproduzierbarkeit des GRS in Software A (ICC: 0.7) und Software B (ICC: 0.6) zeigte sich für alle weiteren globalen LV Strain- und SR-Parameter in allen Softwares eine exzellente Reproduzierbarkeit (ICCs Software A 0.82-0.98, Software B 0.82-0.98, Software C 0.78-0.99, Software D 0.97-1; Abb. 8). Der GCS zeigte sich in der Analyse über alle Softwareplattformen hinweg als reproduzierbarster Parameter (ICCs Software A 0.98, Software B 0.93, Software C 0.99, und Software D 0.99). Die gemittelte Reproduzierbarkeit aller LV Strain- und SR-Parameter war in Software D am besten (gemittelter ICC 0.99; Abb. 8).



**Abbildung 8** : Die *intra-observer* Reproduzierbarkeit der globalen LV Strain- und SR-Parameter. ICCs sind als Punkte dargestellt. Die vertikalen Linien zeigen die Konfidenzintervalle. Die orange gefärbten Anteile der Graphik zeigen Software A (Tomtec Version 4.6 Build 4.6.2.12), blau hinterlegte Anteile zeigen Software B (Tomtec Version 4.6 Build 4.6.4.10), violett hinterlegte Anteile zeigen Software C (Circle cvi42) und grün hinterlegte Anteile zeigen Software D (Medviso Segment).

Auf segmentaler Ebene waren beträchtliche Schwankungen der *intra-observer* Reproduzierbarkeit in den Softwares A-C festzustellen (Abb. 9, S.52). Im Gegensatz hierzu wies Software D bei allen segmentalen Strain- und SR-Parametern eine exzellente *intra-observer* Reproduzierbarkeit auf (gemittelter ICC 0.96; Abb. 9). Eine weiterhin exzellente, doch deutlich niedrigere Reproduzierbarkeit konnte in einer beträchtlichen Anzahl myokardialer Segmente in Software A und B festgestellt werden (gemittelte ICCs Software A GLS: 0.77, GCS: 0.81; Software B GLS: 0.84, GCS: 0.87; Abbildung 9), während insbesondere radiale Strain- und SR-Parameter in ebendiesen Softwareplattformen auf segmentaler Ebene nur eine schlechtere *intra-observer* Reproduzierbarkeit aufwiesen (gemittelter ICC Software A GRS 0.56; Software B GRS 0.48; Abb. 9). Im Rahmen der mit Software C durchgeführten Analyse zeigten nur einige segmentale Strainwerte eine gute bis exzellente Reproduzierbarkeit, während die *intra-observer* Reproduzierbarkeit bei der Mehrzahl der myokardialen Segmente schlecht bis moderat war (gemittelter ICC 0.40; Abb. 9).

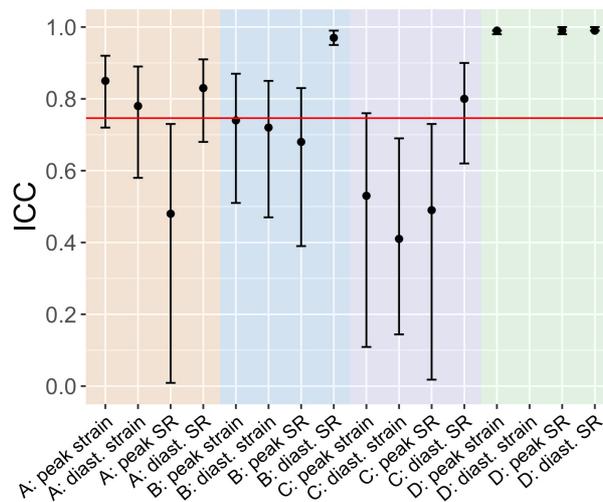


**Abbildung 9:** Die *intra-observer* Reproduzierbarkeit der segmentalen LV Strain- und SR-Parameter. ICCs sind als Punkte dargestellt. Die vertikalen Linien zeigen die Konfidenzintervalle. Die orange gefärbten Anteile der Graphik zeigen Software A (Tomtec Version 4.6 Build 4.6.2.12), blau hinterlegte Anteile zeigen Software B (Tomtec Version 4.6 Build 4.6.4.10), violett hinterlegte Anteile zeigen Software C (Circle cvi42) und grün hinterlegte Anteile zeigen Software D (Medviso Segment).

### 4.3.2. Rechtsventrikuläre Strainparameter

Auch bei der Analyse der RV Strainparameter zeigte Software D von allen Software Plattformen die höchste Reproduzierbarkeit, mit dem höchsten gemittelten ICC (mittlerer ICC Software D 0.99; Abb. 10), gefolgt von Software B (mittlerer ICC Software B 0.78), Software A (mittlerer ICC Software A 0.74) und Software C (mittlerer ICC Software C 0.56). Obwohl die einzelnen Strain- und SR-Parameter im Vergleich zu den mittels Software D ermittelten Werten weniger gut reproduzierbar waren, zeigte auch Software A bei allen RV Parametern außer dem *Peak* GLSR (Abb. 10) eine exzellente Reproduzierbarkeit.

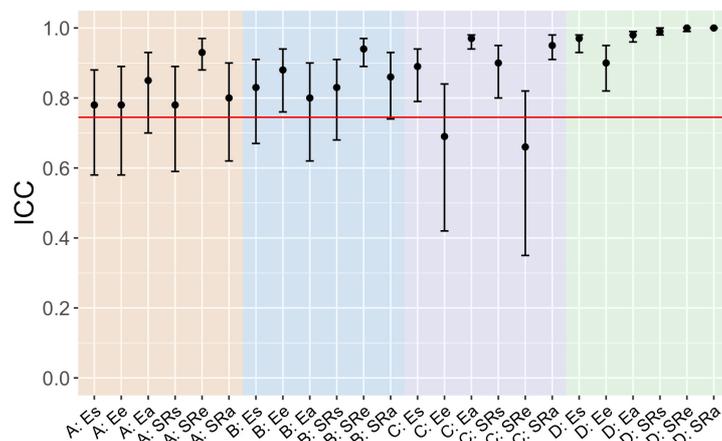
Unter den mit Software B und Software C bestimmten Parametern zeigte lediglich der RV diast. GLSR eine exzellente Reproduzierbarkeit, während andere RV Parameter eine gute (Software B) oder nur moderate Reproduzierbarkeit (Software C) aufwiesen (Abb. 10).



**Abbildung 10:** Die intra-observer Reproduzierbarkeit der globalen rechtsventrikulären Strain- und SR-Parameter. ICCs sind als Punkte dargestellt. Die vertikalen Linien zeigen die Konfidenzintervalle. Die orange gefärbten Anteile der Graphik zeigen Software A (Tomtec Version 4.6 Build 4.6.2.12), blau hinterlegte Anteile zeigen Software B (Tomtec Version 4.6 Build 4.6.4.10), violett hinterlegte Anteile zeigen Software C (Circle cvi42) und grün hinterlegte Anteile zeigen Software D (Medviso Segment).

### 4.3.3. Linksatriale Strainparameter

Auch bei der Analyse des LA zeigte Software D über alle LA Strain- und SR-Parameter hinweg im Mittel die höchste Reproduzierbarkeit (mittlerer ICC Software D 0.97; Abb.11). Insgesamt resultierten neben Software D (ICCs 0.97-1) jedoch auch Software A (ICCs 0.78-0.93) und Software B (ICCs: 0.8-0.94) in einer exzellenten Reproduzierbarkeit aller LA Strain- und SR-Parameter, während LA  $\epsilon$ e and SRe bei der Analyse mit Software C lediglich eine gute Reproduzierbarkeit aufwiesen (Abb. 11). In den Softwares A, B und D stellte der SRe insgesamt den reproduzierbarsten LA Parameter dar (ICCs entsprechend 0.93, 0,94 und 1.00).



**Abbildung 11:** Die intra-observer Reproduzierbarkeit der linksatrialen Strain- und SR-Parameter. ICCs sind als Punkte dargestellt. Die vertikalen Linien zeigen die Konfidenzintervalle. Die orange gefärbten Anteile der Graphik zeigen Software A (Tomtec Version 4.6 Build 4.6.2.12), blau hinterlegte Anteile zeigen Software B (Tomtec Version 4.6 Build 4.6.4.10), violett hinterlegte Anteile zeigen Software C (Circle cvi42) und grün hinterlegte Anteile zeigen Software D (Medviso Segment).

## 5. Diskussion

Strainparameter bergen das Potenzial, als Biomarker schon in frühen Erkrankungsstadien Veränderungen der myokardialen Funktion sensitiver als etwa etablierte Parameter wie die Ejektionsfraktion (EF) zu detektieren und stellen daher einen vielversprechenden Ansatz in der Erweiterung der myokardialen Funktionsdiagnostik dar. Für eine weitreichendere Implementierung in klinische Studien und in den klinischen Alltag stellt sich an die Methodik der Strainanalyse der Anspruch einer hohen Reproduzierbarkeit, Objektivierbarkeit und Vergleichbarkeit.

Alternative Methoden der Strainanalyse können nur Teilaspekte der genannten Anforderungen erfüllen. So stellt sich die Winkelabhängigkeit des auf der Echokardiographie basierenden TDI nachteilig dar. Das *Speckle tracking* als weitere auf der Echokardiographie basierende Methode ist zwar winkelunabhängig, doch bestehen hohe Anforderungen an das aufgenommene Bildmaterial, sodass im Voraus eine sorgfältige Planung der Datenakquise notwendig ist. Beim 3D-*Speckle tracking* kommt es im Vergleich zur 2D-Methode zwar zu weniger *through plane motion*, doch besteht im Vergleich eine eher niedrigere räumliche und zeitliche Auflösung. Bei den MRT-basierten Methoden, also *Tagging*, HARP, DENSE und SENC, stellt die Notwendigkeit der zeitaufwändigen Akquisition zusätzlicher Bildgebungssequenzen den Hauptnachteil dar. Aufgrund der genannten Nachteile konnten die genannten Methoden – mit Ausnahme des TDIs – bislang nicht in die klinische Routine eingehen. Das FT, das auf der retrospektiven Analyse routinemäßig erhobener Kardio-MRT Cine-Sequenzen basiert, umgeht die Notwendigkeit der zeitaufwändigen Akquisition zusätzlicher Sequenzen und gewann daher zuletzt immer mehr an Bedeutung.

Hierzu stehen *postprocessing* Plattformen zur Verfügung, die bei semiautomatisierter und teilweise auch bereits automatisierter Verarbeitung des Datenmaterials intuitiv zu bedienen sind. Mittlerweile sind mehrere FT Softwares kommerziell erhältlich, die auf zwei unterschiedlichen Arten von Algorithmen basieren. Ältere, früher in den Markt eingeführte Softwares nutzen das Prinzip des *optical flow*, das typische myokardiale Muster von Bild zu Bild *trackt*. Eine neuere in den Markt eingeführte Software basiert auf dem Prinzip der *non-rigid elastic image registration*, die im Gegensatz zu den auf *optical flow* basierenden Softwares den gesamten Bildinhalt, inklusive Blutpool, *trackt*. Bislang wurde die Vergleichbarkeit der mittels der verschiedenen Softwares erhobenen Strainparameter lediglich in wenigen Studien und hier auch nur in

Teilaspekten untersucht, weswegen bislang keine umfassende Beurteilung der Vergleichbarkeit mittels unterschiedlicher *postprocessing* Plattformen erhobener Strainwerte möglich ist. Diese stellt sich jedoch als enorm wichtig dar, da hierdurch die Basis für eine weitreichendere Verbreitung geschaffen werden könnte.

Die vorliegende Studie zielte deshalb darauf ab, 4 der meistverbreiteten, kommerziell erhältlichen FT Softwares hinsichtlich der *interchangeability*, also der Austauschbarkeit der mittels der jeweiligen Software erhobenen absoluten Strain- und SR Werte zu vergleichen: i) Tomtec Version 4.6 Build 4.6.2.12; in der vorliegenden Arbeit als „Software A“ bezeichnet), ii) Tomtec Version 4.6 Build 4.6.4.10; „Software B“, iii) cvi42 Release 5.2.1; „Software C“ und iv) Segment Version 2.2 R6381; „Software D“). Weiterhin sollte die *intra-observer* Reproduzierbarkeit der mittels der verschiedenen Softwares bestimmten Werte im Rahmen der vorliegenden Studie verglichen werden. Dabei erfolgte die Untersuchung der Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit der Werte sowohl auf globaler als auch auf segmentaler Ebene unter Einbeziehung von LV, LA und RV.

Die Hauptergebnisse der Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- i) In Bezug auf das *intervendor-agreement* und die *interchangeability* der Werte ergab die vorliegende Studie, dass zwischen den 4 verschiedenen Anbietern signifikante systematische Unterschiede bei LV, RV und LA Strain- und SR-Parametern bestehen, welche beim RV und LA weniger ausgeprägt waren als bei den LV Parametern. Die *interchangeability* der Strain- und SR-Parameter zwischen den verschiedenen Softwares ist somit insgesamt als schlecht zu bewerten, sodass die Festlegung auf eine Software dringend zu empfehlen ist.
- ii) Die Reproduzierbarkeit war für die meisten globalen LV Parameter in allen Softwares exzellent, während globale RV und LA Strainparameter, außer bei Software D, eine schlechtere Reproduzierbarkeit zeigten.
- iii) Des Weiteren zeigte sich bezüglich der Reproduzierbarkeit segmentaler Strain- und SR-Parameter eine exzellente Reproduzierbarkeit in Software

D, während Software A und B eine deutlich schlechtere, noch mäßige Reproduzierbarkeit auf segmentaler Ebene und auch der radialen Strain- und SR-Parameter ergaben. Software C zeigte im Rahmen der segmentalen Strainanalyse nur wenige reproduzierbare Werte.

## 5.1. Systematische Unterschiede

### 5.1.1. Linkventrikuläre Strainparameter

Die vorliegende Arbeit zeigte signifikante systematische Unterschiede der LV Strain und SR-Parameter zwischen den vier untersuchten Softwares auf. Zwar wiesen Software A und B, die unterschiedliche Softwareversionen des gleichen Herstellers sind, im Rahmen der Strainanalyse auf globaler Ebene eine insgesamt gute *interchangeability* mit zumeist vergleichbarer Höhe der gemessenen Strainwerte, auf. Im Vergleich zu Software A/B zeigte sich in Software C und Software D jedoch ein konstanter Trend zu niedrigeren Werten. Dieser Trend zeigte sich stärker ausgeprägt für die mit Software D bestimmten Werte als für die mit Software C gemessenen Werte. Die Ergebnisse auf segmentaler Ebene spiegelten die Ergebnisse auf globaler Analyseebene wider.

Insgesamt lassen sich anhand der aktuellen Studienlage beträchtliche Unterschiede zwischen den absoluten Strainwerten in verschiedenen Softwareanbietern feststellen (Tabelle 8, S.58), wobei jedoch kein homogenes Bild entsteht.

**Tabelle 8:** Systematische Unterschiede linksventrikulärer Strainparameter in den publizierten *inter-vendor* Vergleichen

Studie	Softwares	LV- Strain-Parameter	Signifikante Unterschiede bei Parameter zwischen Softwares	Probanden- / Patienten
<b>Barreiro-Pérez et al.</b> <sup>98</sup>	Software A/B, Software C, Software D, zusätzliche Software (Medis)	LV GCS, LV GLS, LV GRS	<p>- <b>ANOVA:</b> signifikante Unterschiede zwischen den Softwares beim GRS (<math>p &lt; .001</math>) und GLS (<math>p = .018</math>)</p> <p>- <b>GRS:</b> <b>Signifikant niedriger in Software D als in Software A/B</b> sowie in Medis; <b>niedriger in Software C als in Software A/B</b></p> <p>- <b>GLS:</b> <b>niedriger in Software D als Software A/B;</b> in Software D als in Medis</p> <p>- <b>GCS:</b> <b>ohne signifikante Unterschiede</b></p>	15 gesunde Probanden / 30 Patienten, davon 15 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und 15 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie
<b>Schuster et al.</b> <sup>101</sup>	Software A/B, Software C	LV GCS, LV GRS	<p>- <b>GCS:</b> <b>Signifikant niedriger in Software C als in Software A/B</b></p> <p>- <b>GRS:</b> <b>höhere Varianz als GCS zwischen den Softwares, kein eindeutiger Bias zwischen Softwares</b></p>	10 gesunde Probanden
<b>Backhaus et al.</b> <sup>127</sup>	Software A/B, Software C, zusätzliche Software (Medis)	LV GCS, LV GLS, LV GRS	<p>- <b>GCS:</b> <b>Trend zu niedrigeren Werten in Software C als in A/B</b> und Medis</p> <p>- <b>GLS:</b> <b>niedrigere Werte in Software C als in Software A/B</b> und Medis</p> <p>- <b>GRS:</b> <b>niedrigere Werte in Software A/B als in Software C</b> und Medis</p>	12 gesunde Probanden / 12 Patienten mit Herzinsuffizienz
<b>Thomas et al.</b> <sup>125</sup>	Software A/B, Software D	LV GCS, regionale zirkumferentielle Strainparameter	<p>- <b>GCS:</b> <b>keine signifikanten Unterschiede zwischen Software A/B und Software D</b></p> <p>- <b>regionale zirkumferentielle Strainparameter:</b> in einer von 4 LV-Regionen – lateral – signifikante Unterschiede zwischen Software A/B und Software D</p>	15 gesunde Probanden / 15 Patienten mit Aortenstenose mit sekundärer hypertropher Kardiomyopathie
<b>Gertz et al.</b> <sup>123</sup>	Software A/B, zusätzliche Software (Medis)	LV GCS, LV GLS, LV GRS	<p>- <b>GCS und GLS:</b> keine signifikanten Unterschiede zwischen den Softwares</p> <p>- <b>GRS:</b> signifikant niedriger mit Software A/B als mit Medis</p>	Insgesamt 20 Patienten, davon 10 Patienten mit normaler EF, 10 Patienten mit eingeschränkter EF
<b>Heinke et al.</b> <sup>136</sup>	Software C, zusätzliche Software (Medis)	LV GLS	- <b>GLS:</b> signifikante Unterschiede zwischen Software C und Medis, niedrigere Werte in Medis als in Software C	10 gesunde Probanden / insgesamt 34 Patienten, davon 15 Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie, 19 Patienten mit nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie

**Tabelle 8:** Systematische Unterschiede linksventrikulärer Strainparameter in den bisher publizierten *inter-vendor* Vergleichen. Übereinstimmungen mit der vorliegenden Arbeit sind in grün gedruckt, Divergenzen zur vorliegenden Arbeit sind in rot gedruckt.

Beim Vergleich mit den bisher publizierten Studien zeigten sich gewisse Unterschiede zur vorliegenden Arbeit. Diese sind in Tabelle 8 (S. 58) übersichtlich dargestellt.

Es fällt auf, dass die meisten *inter-vendor* Vergleiche ausschließlich zwischen Softwares durchgeführt wurden, die auf dem Prinzip des *optical flow* beruhen.<sup>101,123,127,136</sup> Software D, als neueste und einzige auf der *non-rigid elastic image registration* beruhende Softwareplattform, war lediglich Teil zweier Studien,<sup>98,125</sup> wobei eine dieser Studien ausschließlich den GCS sowie regionale zirkumferentielle Strainparameter untersuchte,<sup>125</sup> sodass diese Ergebnisse nur begrenzt mit unseren Ergebnissen vergleichbar sind. Es bleibt dennoch festzuhalten, dass in beiden Studien diskrepant zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede bei der Analyse des GCS zwischen Software A/B und Software D festgestellt wurden.<sup>98,125</sup> Im *inter-vendor* Vergleich durch Barreiro-Pérez et al. wurden bei der Analyse des GCS darüber hinaus auch keine signifikanten Unterschiede zwischen Software C und Software A/B festgestellt.<sup>98</sup>

Eine mögliche Erklärung für die Unterschiede in den Resultaten der genannten Studien könnten die divergierenden eingeschlossenen Patientenkohorten sein – während Barreiro-Pérez et al. 15 gesunde Probanden in die Kontrollgruppe und 30 Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt oder dilatativer Kardiomyopathie in die Studie einschlossen, Backhaus et al. 12 Patienten mit Herzinsuffizienz und 12 gesunde Probanden einschlossen und Thomas et al. 15 Patienten mit Aortenstenose und sekundärer hypertropher Kardiomyopathie und 15 gesunde Probanden einschlossen, stellten bei Schuster et al. nur 10 gesunde Probanden das gesamte Studienkollektiv dar.<sup>98,101,125,127</sup> Somit waren – mit Ausnahme der Studie durch Barreiro-Pérez et al.<sup>98</sup> – die Studienkohorten der vergleichbaren Studien kleiner als in der vorliegenden Untersuchung. Die im Rahmen des vorliegenden *inter-vendor* Vergleichs bei der Analyse des GCS festgestellten Unterschiede waren eher gering, erreichten doch, diskrepant zu den genannten Studien, eine statistische Signifikanz. Dies könnte sich

unter anderem in der größeren Studienkohorte der vorliegenden Studie begründen, welche die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse unterstreicht.

Es ist weiterhin bekannt, dass absolute Strainwerte in gesunden Probanden regelhaft höher ausfallen als in erkrankten Patienten.<sup>123</sup> Je nach Krankheitsbild der eingeschlossenen Patienten, Schwere desselben sowie Zusammensetzung der jeweiligen Studienkohorten, also dem Verhältnis aus gesunden Probanden zu Patienten, können folglich Unterschiede bezüglich der Höhe der Strainwerte entstehen. Da höhere Strainwerte auf mehr kardiale Bewegung im Herzzyklus hinweisen, dadurch jedoch auch mehr *through plane motion* Effekte entstehen, scheint auch die bereits beschriebene höhere Reproduzierbarkeit bei Patienten, zum Teil mit eingeschränkter kardialer Funktion, im Vergleich zu gesunden Probanden plausibel.<sup>123</sup> Die unterschiedlichen klinischen Phänotypen der eingeschlossenen Studienkohorten können folglich zu beträchtlichen Unterschieden der absoluten, erhobenen Werte führen und auf von den Patienten- und Probandencharakteristika abhängige Unterschiede im *inter-vendor agreement* und der Reproduzierbarkeit hinweisen. Barreiro-Pérez et al. schlossen zwar insgesamt 45 Patienten und Probanden in ihre Studie ein, doch setzte sich ihre Patientenkohorte aus 15 Patienten mit einer eher fokalen Pathologie bei akutem Myokardinfarkt und 15 Patienten mit einer eher diffusen Pathologie bei dilatativer Kardiomyopathie zusammen.<sup>98</sup> Zuletzt konnte von Heinke et al. gezeigt werden, dass an dilatativer Kardiomyopathie erkrankte Patienten signifikant niedrigere GLS Werte aufwiesen als Patienten, die an einer ischämischen Herzerkrankung litten.<sup>136</sup> Auch stellt sich die Kontrollgruppe in Barreiro-Pérez' Analyse aus Probanden zusammen, die zur Abklärung von körperlichen Beschwerden eine kardiale MRT erhielten,<sup>98</sup> während in der vorliegenden Studie eine negative Krankheitsanamnese sowie die Abwesenheit von Symptomen, die auf eine kardiale Dysfunktion hindeuteten, Voraussetzungen für den Einschluss der Probanden in die Studienkohorte darstellten. Die weniger klar charakterisierte Patientenkohorte sowie die nicht mit letzter Sicherheit herzgesunde Kontrollkohorte in Barreiro-Pérez<sup>98</sup> Studie stellen somit weitere mögliche Erklärungen für die unterschiedlichen Resultate dar.

Weitere Gründe für die festgestellten Unterschiede könnten sich in der Tatsache begründen, dass im Rahmen der vorliegenden Studie lediglich ein Untersucher die Analysen durchführte, während in den weiteren *inter-vendor* Vergleichen mindestens

zwei Untersucher die Analysen durchführten.<sup>98,101,123,125,127,136</sup> Eine möglicherweise bestehende untersucherbedingte Verzerrung kann im Rahmen der vorliegenden Studie daher nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, obwohl zwischen beiden Analyserunden eine vierwöchige Unterbrechung erfolgte.

Es fällt auf, dass in allen Studien, in denen sich Diskrepanzen zur vorliegenden Untersuchung zeigten, die MRT-Untersuchungen auf 1.5 Tesla MRT-Systemen durchgeführt wurden, während in der vorliegenden Studie ein 3 Tesla MRT-System genutzt wurde.<sup>98,125,127</sup> Physikalisch bedingt führen 3 Tesla MRT-Systeme bei der kardialen MRT-Diagnostik zu einer höheren Artefakt-Anfälligkeit der erhobenen MRT-Bilder, insbesondere der Cine-Bilder, wodurch das *postprocessing* nur eingeschränkt akkurat sein könnte. Die höhere Feldstärke der in der vorliegenden Studie durchgeführten MRT-Untersuchungen könnte unsere Ergebnisse daher beeinflusst haben und die Vergleichbarkeit zu anderen *inter-vendor* Vergleichen einschränken.

Zusammengefasst lassen sich aus den diskrepanten Ergebnissen der genannten Studien und der damit insgesamt inhomogenen Studienlage keine klaren Tendenzen ableiten. Dennoch bleibt festzuhalten, dass sich in den diskutierten Studien signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen FT Softwares zeigten. Daher scheint es zumindest sehr wahrscheinlich, dass die verschiedenen FT Softwares nicht austauschbar sind und nicht alternierend zur Analyse des myokardialen Strains genutzt werden sollten.

## 5.1.2. Rechtsventrikuläre Strainparameter

Generell zeigten sich bei der Analyse des RV weniger stark ausgeprägte systematische Unterschiede zwischen den verschiedenen Softwares als beim LV. So fielen keine signifikanten systematischen Unterschiede zwischen den Softwares A, B und C auf, obwohl Software C einen nicht-signifikanten Trend zu niedrigeren Werten bei der RV *sys. global longitudinal strain rate* (GLSR) zeigte. Analog zu den bei der Analyse des LV gemachten Beobachtungen zeigte Software D signifikant niedrigere Werte bei allen RV Strain- und SR-Parametern.

**Tabelle 9:** Systematische Unterschiede rechtsventrikulärer Strain- und SR-Parameter der vorliegenden Studien

Studie	Softwares	RV Strainparameter	Signifikante Unterschiede bei Parameter zwischen Softwares	Probanden- / Patienten
<b>Backhaus et al.</b> <sup>127</sup>	Software A/B, Software C, Medis	RV GLS	- RV GLS: <b>Trend zu niedrigeren Werten in Software C als in Software A/B</b> und Medis	12 gesunde Probanden / 12 Patienten mit Herzinsuffizienz
<b>Bourfiss et al.</b> <sup>107</sup>	Software A/B, Software C, Multimodality Tissue Tracking, Medis	RV GLS, regionale RV-Strainparameter (anterior, apikal, subtrikuspidal)	- RV GLS: <b>signifikant niedrigere Werte in Software A/B als in Software C</b> sowie in allen weiteren Softwares  - regionale longitudinale RV Strainparameter: größtenteils signifikant niedrigere Werte in anteriorer und apikaler Region in Software A/B im Vergleich zu allen weiteren Softwares	31 gesunde Probanden / insgesamt 79 Patienten, davon 39 Patienten mit manifester ARVD/C, 40 Patienten mit präklinischer ARVD/C
<b>Gertz et al.</b> <sup>123</sup>	Software A/B, Medis	RV GLS	- RV GLS: keine signifikanten Unterschiede zwischen den Softwares	Insgesamt 20 Patienten, davon 10 Patienten mit normaler EF, 10 Patienten mit eingeschränkter EF

**Tabelle 9:** Systematische Unterschiede rechtsventrikulärer Strainparameter in den bisher publizierten *inter-vendor* Vergleichen. Übereinstimmungen mit der vorliegenden Arbeit sind **grün** gedruckt. Divergenzen zur vorliegenden Arbeit sind in **rot** gedruckt.

Generell besteht, auch im Vergleich mit den wenigen publizierten Studien zu den LV Strainparametern, eine noch weniger aussagekräftige Studienlage zur Vergleichbarkeit der RV Strainparameter. Die Studienlage zu *inter-vendor* Vergleichen des RV ist in Tabelle 9 (S. 62) übersichtlich dargestellt.

In den bislang publizierten *inter-vendor* Vergleichen lassen sich keine konstant nachvollziehbaren Tendenzen bei den RV Strainparametern ableiten. Die Analyse um Backhaus et al. zeigte eine Tendenz zu niedrigeren Werten beim RV GLS in Software C als in Software A/B,<sup>127</sup> welche wir in unseren Analysen nicht sicher reproduzieren konnten. Wir sahen jedoch eine Tendenz zu niedrigeren Werten in Software C im Vergleich zu Software A/B bei der Analyse der GLSR. Im umfassendsten *inter-vendor* Vergleich von Bourfiss et al. erwiesen sich alle genutzten Softwares als hilfreich in der Unterscheidung zwischen ARVC-Patienten und gesunden Probanden, doch bestanden relevante Unterschiede der erhobenen absoluten Strainwerte zwischen den verschiedenen Softwares.<sup>107</sup>

Prinzipiell zeigte sich im Rahmen der bereits publizierten *inter-vendor* Vergleiche eine größere Variabilität der RV Strainparameter im Vergleich zu den LV Strainparametern. Neben der Nutzung von Softwareversionen unterschiedlichen Alters könnten auch die sich in den verschiedenen Studien deutlich unterscheidenden Studienkohorten – so schlossen Backhaus et al. 12 an einer Herzinsuffizienz erkrankte Patienten und 12 gesunde Probanden ein, während Bourfiss et al. insgesamt 110 Studienteilnehmer, davon 39 Patienten mit manifester ARVD/C, 40 Patienten mit präklinischer ARVD/C und 31 gesunde Probanden einschlossen - einen Grund für die unterschiedlichen Resultate sein.<sup>107,127</sup> Die Studienpopulation der vorliegenden Arbeit setzte sich aus 20 Patienten mit schwerer Aortenstenose und 20 gesunden Probanden zusammen. Wie bereits beschrieben, können absolute Strainwerte in gesunden Probanden höher ausfallen als in erkrankten Patienten<sup>123</sup> und sich in verschiedenen Erkrankungsbildern in ihrer absoluten Höhe unterscheiden. Auch ist die ARVD/C durch einen Beginn auf regionaler Ebene gekennzeichnet.<sup>107</sup> Im Unterschied zu Backhaus et al. und der vorliegenden Arbeit schlossen Bourfiss et al. 40 Patienten mit präklinischem Erkrankungsstadium ein.<sup>107</sup>

Auch beim RV gilt es daher festzuhalten, dass die divergierende Zusammensetzung der jeweils eingeschlossenen Studienpopulationen sowie die unterschiedlichen untersuchten, zugrunde liegenden Erkrankungen die Bandbreite der erhobenen Strain- und SR-Parameter beeinflussen und die unmittelbare Vergleichbarkeit der Studien daher einschränken kann.

### 5.1.3. Linksatriale Strainparameter

Die Ergebnisse der linksatrialen Strainanalyse ähnelten denen der RV-Analyse. Dementsprechend ergaben sich bei den LA Strainparametern keine signifikanten Unterschiede zwischen den Softwares A/B und C, während Software D in signifikant niedrigeren Werten beim LA  $\epsilon_s$  und LA  $\epsilon_e$  resultierte. Auch bei den LA SR-Parametern bestanden zwischen Software A und Software B keine signifikanten Unterschiede, während Software C in signifikant höheren und Software D in signifikant niedrigeren Werten resultierte.

Insgesamt sind in den Ergebnissen der Analysen des LA also, ähnlich den Ergebnissen beim RV, nur geringgradige systematische Unterschiede zwischen den Softwares nachzuweisen. Bislang sind unseres Wissens nach keine Studien veröffentlicht, die das *inter-vendor agreement* der LA Strainparameter untersuchten. Software A und B sind Software Versionen des gleichen Anbieters, wobei nur in Software B ein *Tool* zur Analyse des LA implementiert ist. Dennoch erscheint es plausibel, dass zwischen unterschiedlichen Versionen der gleichen Software keine signifikanten Unterschiede messbar waren. Die – wie bei der Analyse des LV und RV aufgefallenen – niedrigeren Werte der mittels Software D bestimmten Strainparameter könnten sich im unterschiedlichen Ansatz der Software begründen, die als einzige auf der *non-rigid elastic image registration* basiert.

## 5.2. Reproduzierbarkeit

### 5.2.1. Linksventrikuläre Strainparameter

Mit Ausnahme der nur guten Reproduzierbarkeit des GRS in Software A und Software B stellte sich *die intra-observer* Reproduzierbarkeit der globalen LV Strain- und SR-Parameter für alle Softwares exzellent dar. Über alle Softwareplattformen hinweg stellte der LV GCS dabei insgesamt den reproduzierbarsten Parameter dar, was in Einklang mit zuvor veröffentlichten Studien ist.<sup>98,101,103,105,122,124,137</sup>

Die Analyse mittels Software D resultierte im Mittel aller erhobenen LV Strain- und SR-Parameter in der höchsten *intra-observer* Reproduzierbarkeit. Auf segmentaler Ebene war in den Softwareplattformen A, B und C eine beträchtliche Varianz festzustellen, während einzig in Software D alle segmentalen LV Strain- und SR-Parameter eine exzellente *intra-observer* Reproduzierbarkeit aufwiesen.

Während Software A und B zum Teil noch eine exzellente Reproduzierbarkeit der zirkumferentiellen und longitudinalen segmentalen Strainparameter erreichen konnten, resultierten die meisten mittels Software C analysierten myokardialen Segmente hingegen in einer schlechten bis moderaten Reproduzierbarkeit. Bei der Bestimmung radialer Strainparameter ergab sich auch mittels Software A und Software B nur eine schlechtere Reproduzierbarkeit.

Für die schlechtere Reproduzierbarkeit radialer Strain- und SR-Parameter kommen verschiedene Ursachen in Betracht, die bereits vielfach diskutiert wurden.<sup>95,96,98,123,124</sup> Während einige Autoren dies in der kardialen Geometrie mit kleinster *getrackter*, eindimensionaler und damit fehleranfälliger Strecke aller Parameter beim GRS begründet sehen, erachteten andere Autoren Probleme bezüglich der Messbarkeit der Interaktion der endokardialen und myokardialen Grenze beim GRS während des *Trackings* – was beim GCS und GLS nicht unbedingt der Fall ist – als wahrscheinliche Ursache für die inferiore Reproduzierbarkeit des GRS. Außerdem wurden Veränderungen im *Voxel*-Muster des Myokards während des kardialen Zyklus und deren Einfluss auf den FT-Algorithmus als mögliche Ursache diskutiert.<sup>78,95,124</sup>

Die verschiedenen kommerziell erhältlichen Softwares beruhen, wie bereits beschrieben, auf unterschiedlichen Algorithmen, die entweder auf dem Prinzip des *optical flow* oder der *non-rigid elastic image registration* basieren.<sup>96,98,123</sup> Dabei könnte die schlechtere Reproduzierbarkeit des GRS vor allem mit auf *optical flow* basierenden Softwares assoziiert zu sein, während neuere Softwares, die auf der *non-rigid elastic image registration* beruhen, den GRS deutlich reproduzierbarer zu erheben scheinen.<sup>96,98,123</sup> Ursächlich hierfür wird vor allem die bei der *non-rigid elastic image registration* höhere Anzahl *getrackter Myokardsamples* – im Gegensatz zur *optical flow* Methode, bei der nur markierte Bildmuster verfolgt werden, wird bei *non-rigid elastic image registration*-basierten Softwares der gesamte Bildinhalt *getrackt* – gesehen.<sup>96,123</sup>

Es ist also festzuhalten, dass in den bisher durchgeführten Studien zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit der radialen Strain- und SR-Parameter ausschließlich auf dem Prinzip des *optical flow* basierende Softwares zur Anwendung kamen. In unserer Studie zeigte sich eine deutlich bessere, sogar exzellente Reproduzierbarkeit des LV GRS mit Software D, der einzigen auf *non-rigid elastic image registration* beruhenden Software. Somit könnten radiale Parameter in einer neueren, auf der *non-rigid elastic image registration* beruhenden Software deutlich sensitiver und reproduzierbarer gemessen und analysiert werden.

Zuletzt konnte auch im Vergleich zwischen auf *optical flow* basierenden Softwares und der auf *non-rigid elastic image registration* basierenden Software eine überlegene Übereinstimmung der letzteren mit dem Goldstandard der Strainbestimmung, dem *Tagging*, für den LV GCS gezeigt werden,<sup>125</sup> was die Plausibilität und das Potenzial des Ansatzes der *non-rigid elastic image registration* weiterhin untermauert. Regionale Strainparameter konnten in der genannten Studie jedoch nur teilweise eine gute Übereinstimmung mit dem *Tagging* aufweisen.<sup>125</sup>

Soweit ersichtlich liefert die vorliegende Studie den ersten systematischen Vergleich der Reproduzierbarkeit segmentaler Strain- und SR-Parameter zwischen verschiedenen FT Softwares. Übereinstimmend mit zuvor publizierter Literatur<sup>42,102,121,122</sup> zeigte sich bei den auf *optical flow* Technologie basierenden Softwares, Software A/B und C, eine schlechtere Reproduzierbarkeit der segmentalen als der

globalen Strainparameter. In der vorliegenden Studie zeigte sich eine deutlich bessere und somit den anderen Softwares deutlich überlegene, insgesamt exzellente Reproduzierbarkeit der segmentalen Strainparameter in Software D. Dies ist in Einklang mit der genannten, unseren Wissens nach einzigen Studie, die die Reproduzierbarkeit regionaler, zirkumferentieller LV-Parameter untersuchte,<sup>125</sup> worin sich eine bessere Reproduzierbarkeit der regionalen Parameter in der auf *non-rigid elastic image registration* basierten Software D im Vergleich zu Software A/B gezeigt hatte.

Software B, die eine neuere Version des gleichen Herstellers wie Software A ist, zeigte sich gegenüber Software A und Software C hinsichtlich der segmentalen Strainanalyse in der vorliegenden Studie überlegen. Vermutlich beruht auch die exzellente Reproduzierbarkeit segmentaler Strainparameter in Software D – und die damit verbundene Überlegenheit gegenüber den anderen Softwares – auf dem unterschiedlichen zugrunde liegenden Algorithmus der FT Analyse, der *non-rigid elastic image registration*.

Zusammengefasst scheint Software D die erste *postprocessing* Plattform zu sein, die eine reproduzierbare Einschätzung und Erhebung segmentaler Strainparameter des LV ermöglicht - ein Ergebnis dieser Studie, das in weiteren klinischen Studien überprüft werden sollte.

### 5.2.2. Rechtsventrikuläre Strainparameter

Auch in der Analyse des RV resultierte Software D in der höchsten Reproduzierbarkeit der gemessenen Strain- und SR-Parameter, wobei neben Software D auch Software B insgesamt eine exzellente Reproduzierbarkeit aufwies und Software A sich nur geringfügig schlechter zeigte und eine insgesamt gute Reproduzierbarkeit aufwies. Software C konnte dagegen im Mittel nur eine moderate Reproduzierbarkeit aufweisen.

Während zur Reproduzierbarkeit der LV Parameter eine verhältnismäßig breite Datengrundlage existiert, aus der eine zumeist sehr gute Reproduzierbarkeit globaler LV Strainparameter hervorgeht, ist die Datenlage zur Reproduzierbarkeit der RV

Strainparameter beim FT begrenzt und wird immer wieder kontrovers diskutiert. Einige Studien zeigten eine geringe Reproduzierbarkeit von RV Strainparametern,<sup>122,138,139</sup> sodass teils sogar der Schluss gezogen wurde, dass eine reproduzierbare Analyse von RV Strainparametern mittels FT nicht möglich sei. Da in älteren Softwares keine RV-Analysetools implementiert waren und die LV-Tools *off-label* genutzt wurden, scheint eine schlechtere Reproduzierbarkeit der RV Parameter plausibel.

Dem gegenüber steht eine in andere Studien gute, im Bereich der LV-Parameter liegende Reproduzierbarkeit.<sup>83,95,102</sup> Einige Studien untersuchten auch die Reproduzierbarkeit regionaler Strain- und SR-Parameter,<sup>107,108</sup> worauf wir im Rahmen dieser Studie verzichteten.

Nur wenige Studien verglichen dabei die Reproduzierbarkeit zwischen verschiedenen Softwares, wobei unseres Wissens lediglich auf dem Prinzip des *optical flow* basierende Softwares eingeschlossen wurden.<sup>123,127</sup> Im umfangreichsten bisher veröffentlichten *inter-vendor* Vergleich der Reproduzierbarkeit rechtsventrikulärer Parameter<sup>107</sup> wurde eine höhere Reproduzierbarkeit in Software C als in Software A/B berichtet, was konträr zu unseren Ergebnissen ist. Zum Zeitpunkt der Durchführung der vorliegenden Studie hatten Software B, Software C und Software D ein implementiertes RV-Analyse-Tool, sodass die Ergebnisse nur begrenzt mit Studien vergleichbar sind, in denen LV-Tools *off-label* genutzt wurden.

Unseres Wissens ist dies die erste Studie, die die Reproduzierbarkeit rechtsventrikulärer Strainparameter mittels *non-rigid elastic image registration* basierten Softwares und *optical flow* Algorithmen vergleicht. Auch hier fällt auf, dass sich Software D den anderen *Softwares* als mindestens gleichwertig erwies und in einer insgesamt exzellenten Reproduzierbarkeit resultierte.

### 5.2.3. Linksatriale Strainparameter

Analog zu den Ergebnissen bei LV und RV, zeigte Software D auch bei der Analyse der linksatrialen Strainparameter die höchste Reproduzierbarkeit aller untersuchten Softwares. Insgesamt zeigte sich aber auch in Software A und Software B eine exzellente Reproduzierbarkeit aller LA Strainparameter, während sich in Software C bei der Analyse des LA  $\epsilon$  und LA SRe lediglich eine gute Reproduzierbarkeit zeigte. In den Softwares A, B und D imponierte SRe als reproduzierbarster Parameter. Die gute Reproduzierbarkeit der Parameter der linksatrialen *booster pump function* ist im Einklang mit den Studien von Dick et al. und Kowalick et al.,<sup>108,140</sup> in denen jedoch lediglich die Reproduzierbarkeit einer auf dem *optical flow* Algorithmus beruhenden Software, entsprechend Software A/B, untersucht wurde.

Da lediglich in Software B ein LA-Analyse *Tool* integriert war, untersuchten wir die Reproduzierbarkeit linksatrialer Strainparameter in den anderen Softwares *off-label* mit dem jeweiligen LV-*Tool*, was die Reproduzierbarkeit möglicherweise beeinflusst haben könnte.

### 5.2.4. Limitationen

Die vorliegende Studie weist verschiedene Limitationen auf.

Die Analysen wurden lediglich von einem Untersucher durchgeführt, sodass in der vorliegenden Studie keine Bestimmung der besser zu objektivierenden *inter-observer* Reproduzierbarkeit möglich war. In vergleichbaren Studien führten zumeist mehrere Untersucher die Analysen durch, wodurch die potenzielle Verzerrung durch eine mögliche Voreingenommenheit des Untersuchers gegenüber einer Software durch die Bestimmung der *inter-observer* Reproduzierbarkeit deutlich reduziert werden konnte.

In der vorliegenden Studie wurden einzelne Strainsegmente in Software A und Software B bei visuell offensichtlich falschem, nicht manuell korrigierbarem Tracking ausgeschlossen, während in Software C und Software D kein Segmentausschluss möglich war. Dies könnte die in dieser Studie dargestellten Ergebnisse verzerren.

Zur Analyse des RV wurde in einer Softwareplattform (Software A) das entsprechende LV-Analyse *Tool off-label* genutzt, während 3 Softwareplattformen (Software B-D) über ein eigens zur RV Strainanalyse implementiertes *Tool* verfügten. Weiterhin wurden zur Analyse des LA in drei von vier Softwareplattformen (Software A, C, D) die jeweiligen LV-Analyse *Tools off-label* genutzt, während lediglich eine Software (Software B) über ein eigens hierfür implementiertes LA-Analyse *Tool* verfügte. Dies könnte die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der RV Strainanalyse sowie der LA-Strainanalyse in den verschiedenen Softwares einschränken. Dennoch erscheint die *off-label* Analyse der LA und RV Strainparameter sinnvoll, da diese die Realität am ehesten abbildet. Es wurden lediglich gesunde Probanden sowie an einer Aortenstenose erkrankte Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen. Somit wurden keine Patienten eingeschlossen, die unter schwerwiegenden Wandbewegungsstörungen oder einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) litten. Da die Aortenstenose zu einer Myokardhypertrophie führen kann, ist unklar, ob die im Rahmen dieser Studie ermittelte *interchangeability* und Reproduzierbarkeit der Strainanalysen in den verschiedenen Softwares mit der *interchangeability* und Reproduzierbarkeit bei anderen kardialen Erkrankungen vergleichbar ist. Auch kommt es im Rahmen der Aortenstenose typischerweise nicht zu regionalen Wandbewegungsstörungen, sodass die Bewertung der Reproduzierbarkeit der segmentalen Strainparameter sich in Patienten mit segmentalen oder regionalen Wandbewegungsstörungen, beispielsweise nach stattgehabtem Myokardinfarkt, unterscheiden könnte. Weiterhin wurde keine Subgruppenanalyse zwischen den Patienten mit schwerer Aortenstenose und den gesunden Probanden durchgeführt. Eine Mischung beider Gruppen schien den klinischen Alltag jedoch besser abzubilden. Es ist unbekannt, ob SSFP-scans mit niedrigerer temporaler und räumlicher Auflösung unsere Ergebnisse beeinflusst hätten. Die MRT-Untersuchungen der vorliegenden Studie wurden im Gegensatz zu den MRT-Untersuchungen der zuvor veröffentlichten *inter-vendor* Vergleiche auf einem 3 Tesla MRT-System durchgeführt. Physikalisch bedingt führen 3 Tesla MRT-Systeme bei der kardialen MRT zu einer höheren Artefakt-Anfälligkeit der erhobenen MRT-Bilder, insbesondere der Cine-Bilder, wodurch das *postprocessing* gegebenenfalls nur eingeschränkt akkurat sein könnte. Daher könnte die höhere Feldstärke der in der vorliegenden Studie durchgeführten MRT-Untersuchungen unsere Ergebnisse beeinflusst haben und die Vergleichbarkeit zu anderen *inter-vendor* Vergleichen einschränken.

Bei der Analyse der kardialen Funktion mittels FT wird eine dreidimensionale Bewegung – die myokardiale Kontraktion – auf eine zweidimensionale Ebene reduziert, wodurch *through plane motion* Artefakte entstehen. Neuere 3D MRT-Techniken könnten zukünftig eine genauere und reproduzierbarere Analyse der myokardialen Funktion ermöglichen.

Schließlich sind mittlerweile bereits neuere Versionen der untersuchten Softwares mit teils automatisierten Analysemöglichkeiten veröffentlicht, die in dieser Untersuchung nicht abgebildet sind.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; **16**(1): 1-11.
2. Mendis S PP, Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. 2011.
3. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020.
4. Wilkins E WL, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels. 2017.
5. <https://www.destatis.de/EN/Themes/Society-Environment/Health/Causes-Death/Tables/number-of-death.html?view=main%5BPrint>]. *Statistisches Bundesamt* 2020.
6. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2020; **141**(9): e139-e596.
7. Laslett LJ, Alagona P, Jr., Clark BA, 3rd, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2012; **60**(25 Suppl): S1-49.
8. Cao JJ, Ngai N, Duncanson L, Cheng J, Gliganic K, Chen Q. A comparison of both DENSE and feature tracking techniques with tagging for the cardiovascular magnetic resonance assessment of myocardial strain. *J Cardiovasc Magn Reson* 2018; **20**(1): 26.
9. Lopez AD, Adair T. Is the long-term decline in cardiovascular-disease mortality in high-income countries over? Evidence from national vital statistics. *Int J Epidemiol* 2019; **48**(6): 1815-23.
10. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 2020; **396**(10258): 1223-49.
11. Capotosto L, Massoni F, De Sio S, Ricci S, Vitarelli A. Early Diagnosis of Cardiovascular Diseases in Workers: Role of Standard and Advanced Echocardiography. *Biomed Res Int* 2018; **2018**: 7354691.
12. Cicala S, de Simone G, Roman MJ, et al. Prevalence and prognostic significance of wall-motion abnormalities in adults without clinically recognized cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Circulation* 2007; **116**(2): 143-50.
13. Frangi AF, Niessen WJ, Viergever MA. Three-dimensional modeling for functional analysis of cardiac images: a review. *IEEE Trans Med Imaging* 2001; **20**(1): 2-25.
14. Tee M, Noble JA, Bluemke DA. Imaging techniques for cardiac strain and deformation: comparison of echocardiography, cardiac magnetic resonance and cardiac computed tomography. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; **11**(2): 221-31.
15. Sandner TA, Theisen D, Bauner KU, Picciolo M, Reiser MF, Wintersperger BJ. Kardiale Funktionsanalyse mittels MRT. *Radiologe* 2010; **50**(6): 514-22.
16. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of

- Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; **128**(16): 1810-52.
17. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; **105**(4): 539-42.
  18. Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**(11): 1815-22.
  19. Butler J. The emerging role of multi-detector computed tomography in heart failure. *J Card Fail* 2007; **13**(3): 215-26.
  20. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance American College of Chest Physicians. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; **24**(3): 229-67.
  21. Kitano T, Nabeshima Y, Abe Y, Otsuji Y, Takeuchi M. Accuracy and reliability of novel semi-automated two-dimensional layer specific speckle tracking software for quantifying left ventricular volumes and function. *PLoS One* 2019; **14**(8): e0221204.
  22. Otani K, Nabeshima Y, Kitano T, Takeuchi M. Accuracy of fully automated right ventricular quantification software with 3D echocardiography: direct comparison with cardiac magnetic resonance and semi-automated quantification software. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019.
  23. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J* 2000; **21**(16): 1387-96.
  24. Bernard Y, Meneveau N, Boucher S, et al. Lack of agreement between left ventricular volumes and ejection fraction determined by two-dimensional echocardiography and contrast cineangiography in postinfarction patients. *Echocardiography* 2001; **18**(2): 113-22.
  25. Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance: twenty-first century solutions in cardiology. *Clin Med (Lond)* 2003; **3**(3): 273-8.
  26. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000; **2**(4): 271-8.
  27. Grothues F, Smith GC, Moon JC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002; **90**(1): 29-34.
  28. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; **17**: 29.
  29. Parisi A . MP, Feldman L. . Folland E. . Approaches to Determination of Left Ventricular Volume and Ejection

Fraction by Real-Time Two-Dimensional Echocardiography. *Clin Cardiol* 1979; **Clin. Cardiol. 2,257-263**

30. Thelen M AN. Bildgebende Kardiagnostik: mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren; 61 Tabellen. 1. Auflage. *Georg Thieme Verlag, Stuttgart* 2007.

31. P B. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Grundlagen-Technik-klinische

Anwendung; mit 29 Tabellen. 1. Auflage. . *Schattauer Verlag, Stuttgart* 2005.

32. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; **15**: 35.

33. Abd-El-Aziz TA, Frere AE, Khalil TS, Mansour KS, Abd-El-Hamid AF, Abd-El-Barry KH. Study of the value of corrected ejection fraction in the evaluation of left ventricular function in patients with mitral or aortic regurgitation. *Angiology* 2000; **51(7)**: 555-64.

34. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; **87(6 Suppl)**: VI17-23.

35. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42(4)**: 736-42.

36. Anand IS, Florea VG, Fisher L. Surrogate end points in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39(9)**: 1414-21.

37. Courand PY, Pina Jomir G, Khouatra C, et al. Prognostic value of right ventricular ejection fraction in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; **45(1)**: 139-49.

38. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37(1)**: 183-8.

39. Geva T. Is MRI the preferred method for evaluating right ventricular size and function in patients with congenital heart disease?: MRI is the preferred method for evaluating right ventricular size and function in patients with congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; **7(1)**: 190-7.

40. Geva T, Mulder B, Gauvreau K, et al. Preoperative Predictors of Death and Sustained Ventricular Tachycardia After Pulmonary Valve Replacement in Patients With Repaired Tetralogy of Fallot Enrolled in the INDICATOR Cohort. *Circulation* 2018; **138(19)**: 2106-15.

41. Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *Eur Heart J* 2016; **37(21)**: 1642-50.

42. Scatteia A, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C. Strain imaging using cardiac magnetic resonance. *Heart Fail Rev* 2017; **22(4)**: 465-76.

43. Dutta T, Aronow WS. Echocardiographic evaluation of the right ventricle: Clinical implications. *Clin Cardiol* 2017; **40(8)**: 542-8.

44. Kossaify A. Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle, from the Conventional Approach to Speckle Tracking and Three-Dimensional Imaging, and Insights into the "Right Way" to Explore the Forgotten Chamber. *Clin Med Insights Cardiol* 2015; **9**: 65-75.

45. Bleeker GB, Steendijk P, Holman ER, et al. Assessing right ventricular function: the role of echocardiography and complementary technologies. *Heart* 2006; **92 Suppl 1**: i19-26.
46. Tadic M. Multimodality Evaluation of the Right Ventricle: An Updated Review. *Clin Cardiol* 2015; **38**(12): 770-6.
47. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev* 2009; **5**(2): 133-48.
48. Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res* 1973; **33**(2): 233-43.
49. Varghese T, Zagzebski JA, Rahko P, Breburda CS. Ultrasonic imaging of myocardial strain using cardiac elastography. *Ultrason Imaging* 2003; **25**(1): 1-16.
50. Abraham TP, Nishimura RA. Myocardial strain: can we finally measure contractility? *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**(3): 731-4.
51. Parker KM, Clark AP, Goodman NC, Glover DK, Holmes JW. Comparison of quantitative wall-motion analysis and strain for detection of coronary stenosis with three-dimensional dobutamine stress echocardiography. *Echocardiography* 2015; **32**(2): 349-60.
52. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; **20**(3): 234-43.
53. Giusca S, Korosoglou G, Zieschang V, et al. Reproducibility study on myocardial strain assessment using fast-SENC cardiac magnetic resonance imaging. *Sci Rep* 2018; **8**(1): 14100.
54. Gorcsan J, 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol* 2011; **58**(14): 1401-13.
55. Poterucha JT, Kutty S, Lindquist RK, Li L, Eidem BW. 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.
56. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**(25 Pt A): 2751-68.
57. Buss SJ, Emami M, Mereles D, et al. Longitudinal left ventricular function for prediction of survival in systemic light-chain amyloidosis: incremental value compared with clinical and biochemical markers. *J Am Coll Cardiol* 2012; **60**(12): 1067-76.
58. Bucius P, Erley J, Tanacli R, et al. Comparison of feature tracking, fast-SENC, and myocardial tagging for global and segmental left ventricular strain. *ESC Heart Fail* 2019.
59. Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, et al. Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; **16**(3): 307-15.
60. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; **15**(3): 324-31.
61. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; **2**(5): 356-64.

62. Manisty CH, Francis DP. Ejection fraction: a measure of desperation? *Heart* 2008; **94**(4): 400-1.
63. Voigt JU, Flachskampf FA. Strain and strain rate. New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function. *Z Kardiol* 2004; **93**(4): 249-58.
64. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000; **1**(3): 154-70.
65. Collins JD, Botelho M, Stark M, et al. Cardiac MR feature tracking identifies abnormal biventricular global strain values in biopsy-proven non-ischemic cardiomyopathies. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2015; **17**(1): Q8.
66. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; **23**(4): 351-69; quiz 453-5.
67. Teske AJ, De Boeck BW, Melman PG, Sieswerda GT, Doevendans PA, Cramer MJ. 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.
68. 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.
69. Choi JO, Cho SW, Song YB, et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *Eur J Echocardiogr* 2009; **10**(5): 695-701.
70. Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, et al. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci (Lond)* 2007; **113**(6): 287-96.
71. Lafitte S, Perlant M, Reant P, et al. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2009; **10**(3): 414-9.
72. Friedberg MK, Slorach C. Relation between left ventricular regional radial function and radial wall motion abnormalities using two-dimensional speckle tracking in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008; **102**(3): 335-9.
73. Carasso S, Yang H, Woo A, et al. Systolic myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy: novel concepts and implications for clinical status. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; **21**(6): 675-83.
74. Stricagnoli M, Cameli M, Incampo E, Lunghetti S, Mondillo S. Speckle tracking echocardiography in cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev* 2019; **24**(5): 701-7.
75. Nesser HJ, Mor-Avi V, Gorissen W, et al. Quantification of left ventricular volumes using three-dimensional echocardiographic speckle tracking: comparison with MRI. *Eur Heart J* 2009; **30**(13): 1565-73.
76. Badano LP, Cucchini U, Muraru D, Al Nono O, Sarais C, Iliceto S. Use of three-dimensional speckle tracking to assess left ventricular myocardial mechanics: inter-vendor consistency and reproducibility of strain measurements. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; **14**(3): 285-93.
77. Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ, Yang A, Shapiro EP. Human heart: tagging with MR imaging--a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology* 1988; **169**(1): 59-63.

78. Taylor RJ, Umar F, Moody WE, et al. Feature-tracking cardiovascular magnetic resonance as a novel technique for the assessment of mechanical dyssynchrony. *Int J Cardiol* 2014; **175**(1): 120-5.
79. Axel L, Dougherty L. Heart wall motion: improved method of spatial modulation of magnetization for MR imaging. *Radiology* 1989; **172**(2): 349-50.
80. Axel L, Dougherty L. MR imaging of motion with spatial modulation of magnetization. *Radiology* 1989; **171**(3): 841-5.
81. Pai VM, Axel L. Advances in MRI tagging techniques for determining regional myocardial strain. *Curr Cardiol Rep* 2006; **8**(1): 53-8.
82. Fischer SE, McKinnon GC, Maier SE, Boesiger P. Improved myocardial tagging contrast. *Magn Reson Med* 1993; **30**(2): 191-200.
83. Khan JN, Singh A, Nazir SA, Kanagala P, Gershlick AH, McCann GP. Comparison of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and tagging for the assessment of left ventricular systolic strain in acute myocardial infarction. *Eur J Radiol* 2015; **84**(5): 840-8.
84. Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S. Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; **9**(4): e004077.
85. Shehata ML, Cheng S, Osman NF, Bluemke DA, Lima JA. Myocardial tissue tagging with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009; **11**: 55.
86. Osman NF, Kerwin WS, McVeigh ER, Prince JL. Cardiac motion tracking using CINE harmonic phase (HARP) magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 1999; **42**(6): 1048-60.
87. Bansal M, Cho GY, Chan J, Leano R, Haluska BA, Marwick TH. 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.
88. Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, et al. Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; **3**(2): 144-51.
89. Nayak KS, Nielsen JF, Bernstein MA, et al. Cardiovascular magnetic resonance phase contrast imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; **17**: 71.
90. Aletras AH, Ding S, Balaban RS, Wen H. DENSE: displacement encoding with stimulated echoes in cardiac functional MRI. *J Magn Reson* 1999; **137**(1): 247-52.
91. Aletras AH, Wen H. Mixed echo train acquisition displacement encoding with stimulated echoes: an optimized DENSE method for in vivo functional imaging of the human heart. *Magn Reson Med* 2001; **46**(3): 523-34.
92. Osman NF, Sampath S, Atalar E, Prince JL. Imaging longitudinal cardiac strain on short-axis images using strain-encoded MRI. *Magn Reson Med* 2001; **46**(2): 324-34.
93. Korosoglou G, Youssef AA, Bilchick KC, et al. Real-time fast strain-encoded magnetic resonance imaging to evaluate regional myocardial function at 3.0 Tesla: comparison to conventional tagging. *J Magn Reson Imaging* 2008; **27**(5): 1012-8.
94. Baessler B, Schaarschmidt F, Dick A, Michels G, Maintz D, Bunck AC. Diagnostic implications of magnetic resonance feature tracking derived myocardial strain parameters in acute myocarditis. *Eur J Radiol* 2016; **85**(1): 218-27.
95. Schmidt B, Dick A, Treutlein M, et al. Intra- and inter-observer reproducibility of global and regional magnetic resonance feature tracking derived strain parameters of the left and right ventricle. *Eur J Radiol* 2017; **89**: 97-105.

96. Morais P, Marchi A, Bogaert JA, et al. Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking using a non-rigid, elastic image registration algorithm: assessment of variability in a real-life clinical setting. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017; **19**(1): 24.
97. Hor KN, Baumann R, Pedrizzetti G, et al. Magnetic resonance derived myocardial strain assessment using feature tracking. *J Vis Exp* 2011; (48).
98. Barreiro-Perez M, Curione D, Symons R, Claus P, Voigt JU, Bogaert J. Left ventricular global myocardial strain assessment comparing the reproducibility of four commercially available CMR-feature tracking algorithms. *Eur Radiol* 2018; **28**(12): 5137-47.
99. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016; **18**(1): 51.
100. Heyde B, Bouchez S, Thieren S, et al. Elastic image registration to quantify 3-D regional myocardial deformation from volumetric ultrasound: experimental validation in an animal model. *Ultrasound Med Biol* 2013; **39**(9): 1688-97.
101. Schuster A, Stahnke VC, Unterberg-Buchwald C, et al. Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations regarding reproducibility. *Clin Radiol* 2015; **70**(9): 989-98.
102. Kempny A, Fernandez-Jimenez R, Orwat S, et al. Quantification of biventricular myocardial function using cardiac magnetic resonance feature tracking, endocardial border delineation and echocardiographic speckle tracking in patients with repaired tetralogy of Fallot and healthy controls. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; **14**: 32.
103. Lu JC, Connelly JA, Zhao L, Agarwal PP, Dorfman AL. Strain measurement by cardiovascular magnetic resonance in pediatric cancer survivors: validation of feature tracking against harmonic phase imaging. *Pediatr Radiol* 2014; **44**(9): 1070-6.
104. Orwat S, Kempny A, Diller GP, et al. Cardiac magnetic resonance feature tracking: a novel method to assess myocardial strain. Comparison with echocardiographic speckle tracking in healthy volunteers and in patients with left ventricular hypertrophy. *Kardiol Pol* 2014; **72**(4): 363-71.
105. Padiyath A, Gribben P, Abraham JR, et al. Echocardiography and cardiac magnetic resonance-based feature tracking in the assessment of myocardial mechanics in tetralogy of Fallot: an intermodality comparison. *Echocardiography* 2013; **30**(2): 203-10.
106. Prati G, Vitrella G, Allocca G, et al. Right Ventricular Strain and Dyssynchrony Assessment in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Cardiac Magnetic Resonance Feature-Tracking Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; **8**(11): e003647; discussion e.
107. Bourfiss M, Vigneault DM, Aliyari Ghasebeh M, et al. Feature tracking CMR reveals abnormal strain in preclinical arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy: a multisoftware feasibility and clinical implementation study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017; **19**(1): 66.
108. Dick A, Schmidt B, Michels G, Bunck AC, Maintz D, Baessler B. Left and right atrial feature tracking in acute myocarditis: A feasibility study. *Eur J Radiol* 2017; **89**: 72-80.
109. Maret E, Todt T, Brudin L, et al. Functional measurements based on feature tracking of cine magnetic resonance images identify left ventricular segments with myocardial scar. *Cardiovasc Ultrasound* 2009; **7**: 53.

110. Illman JE, Arunachalam SP, Arani A, et al. MRI feature tracking strain is prognostic for all-cause mortality in AL amyloidosis. *Amyloid* 2018; **25**(2): 101-8.
111. Kutty S, Rangamani S, Venkataraman J, et al. Reduced global longitudinal and radial strain with normal left ventricular ejection fraction late after effective repair of aortic coarctation: a CMR feature tracking study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; **29**(1): 141-50.
112. Singh A, Steadman CD, Khan JN, et al. Intertechnique agreement and interstudy reproducibility of strain and diastolic strain rate at 1.5 and 3 Tesla: a comparison of feature-tracking and tagging in patients with aortic stenosis. *J Magn Reson Imaging* 2015; **41**(4): 1129-37.
113. Gotte MJ, van Rossum AC, Twisk JWR, Kuijjer JPA, Marcus JT, Visser CA. Quantification of regional contractile function after infarction: strain analysis superior to wall thickening analysis in discriminating infarct from remote myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**(3): 808-17.
114. Eitel I, Stiermaier T, Lange T, et al. Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking for Optimized Prediction of Cardiovascular Events Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; **11**(10): 1433-44.
115. Heermann P, Hedderich DM, Paul M, et al. Biventricular myocardial strain analysis in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) using cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014; **16**: 75.
116. Vigneault DM, te Riele AS, James CA, et al. Right ventricular strain by MR quantitatively identifies regional dysfunction in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Magn Reson Imaging* 2016; **43**(5): 1132-9.
117. Geva T. Imaging criteria for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an incomplete journey. *J Am Coll Cardiol* 2015; **65**(10): 996-8.
118. Heermann P, Fritsch H, Koopmann M, et al. Biventricular myocardial strain analysis using cardiac magnetic resonance feature tracking (CMR-FT) in patients with distinct types of right ventricular diseases comparing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC), right ventricular outflow-tract tachycardia (RVOT-VT), and Brugada syndrome (BrS). *Clin Res Cardiol* 2019; **108**(10): 1147-62.
119. Bluemke DA. Progress in the Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia by Cardiac Magnetic Resonance Imaging Using Feature Tracking. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; **8**(11): e004167.
120. Truong VT, Palmer C, Wolking S, et al. Normal left atrial strain and strain rate using cardiac magnetic resonance feature tracking in healthy volunteers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020; **21**(4): 446-53.
121. Andre F, Steen H, Matheis P, et al. Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; **17**: 25.
122. Morton G, Schuster A, Jogiya R, Kutty S, Beerbaum P, Nagel E. Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; **14**: 43.
123. Gertz RJ, Lange T, Kowallick JT, et al. Inter-vendor reproducibility of left and right ventricular cardiovascular magnetic resonance myocardial feature-tracking. *PLoS One* 2018; **13**(3): e0193746.
124. Augustine D, Lewandowski AJ, Lazdam M, et al. Global and regional left ventricular myocardial deformation measures by magnetic resonance feature tracking in healthy volunteers: comparison with tagging and relevance of gender. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; **15**: 8.

125. Thomas D, Luetkens J, Faron A, Dabir D, Sprinkart AM, Kuetting D. Feature-tracking-based strain analysis - a comparison of tracking algorithms. *Pol J Radiol* 2020; **85**: e97-e103.
126. Fehrman A, Treutlein M, Rudolph T, et al. Myocardial T1 and T2 mapping in severe aortic stenosis: Potential novel insights into the pathophysiology of myocardial remodelling. *Eur J Radiol* 2018; **107**: 76-83.
127. Backhaus SJ, Metschies G, Billing M, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging feature tracking: Impact of training on observer performance and reproducibility. *PLoS One* 2019; **14**(1): e0210127.
128. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; **38**(36): 2739-91.
129. Kowallick JT. Quantification of left atrial strain and strain rate using Cardiovascular Magnetic Resonance myocardial feature tracking: a feasibility study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2014.
130. Team RDC. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing 2016.
131. Team R. RStudio: Integrated Development for R. . Boston, MA. : RStudio, Inc.; 2016.
132. H. W. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis: Springer-Verlag New York; 2016.
133. Ibanez F, Etienne P. Pastecs: package for analysis of space-time ecological series.: R Packag. version; 2006.
134. Hothorn T, Bretz F, Westfall P. Simultaneous inference in general parametric models. *Biom J* 2008; **50**(3): 346-63.
135. Revelle W. psych: Procedures for Personality and Psychological Research. . Northwestern University, Evanston, Illinois, USA.: R package published through CRAN 2016.
136. Heinke R, Pathan F, Le M, et al. Towards standardized postprocessing of global longitudinal strain by feature tracking - OptiStrain CMR-FT study. *BMC Cardiovasc Disord* 2019; **19**(1): 267.
137. Taylor RJ, Moody WE, Umar F, et al. Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: normal values. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; **16**(8): 871-81.
138. Schuster A, Kutty S, Padiyath A, et al. Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking detects quantitative wall motion during dobutamine stress. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011; **13**: 58.
139. Schuster A, Morton G, Hussain ST, et al. The intra-observer reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking strain assessment is independent of field strength. *Eur J Radiol* 2013; **82**(2): 296-301.
140. Kowallick JT, Kutty S, Edelmann F, et al. Quantification of left atrial strain and strain rate using Cardiovascular Magnetic Resonance myocardial feature tracking: a feasibility study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014; **16**: 60.

# 7. Anhang

## 7.1. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Basischarakteristika des untersuchten Probandenkollektivs.....	36
<b>Tabelle 2:</b> Linksventrikuläre Strainparameter .....	44
<b>Tabelle 3:</b> P-Werte der systematischen Unterschiede der LV Strainparameter zwischen den verschiedenen Softwareplattformen .....	45
<b>Tabelle 4:</b> Rechtsventrikuläre Strainparameter.....	47
<b>Tabelle 5:</b> P-Werte der systematischen Unterschiede der RV Strainparameter zwischen den verschiedenen Softwareplattformen .....	48
<b>Tabelle 6:</b> Linksatriale Strainparameter .....	50
<b>Tabelle 7:</b> P-Werte der systematischen Unterschiede der LA Strainparameter zwischen den verschiedenen Softwareplattformen .....	51
<b>Tabelle 8:</b> Systematische Unterschiede linksventrikulärer Strainparameter in den publizierten inter-vendor Vergleichen .....	60
<b>Tabelle 9:</b> Systematische Unterschiede rechtsventrikulärer Strain- und SR- Parameter der vorliegenden Studien .....	64

## 7.2. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Globale Anzahl kardiovaskulärer Todesfälle 1990-2019 nach dem Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors 1990-2019, modifiziert nach Roth et al. <sup>3,8</sup> , mit freundlicher Genehmigung nach der Creative Commons Attributions 4.0 International License ( <a href="http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a> )	11
<b>Abbildung 3:</b> Schematische Darstellung des linken Ventrikels und der verschiedenen myokardialen Deformationsrichtungen, modifiziert nach Scatteia et al. <sup>42</sup> . L = longitudinaler Strain, R = radialer Strain, C = zirkumferentieller Strain, mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags nach der Creative Commons Attributions 4.0 International License ( <a href="http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a> )	20
<b>Abbildung 4:</b> Bildbeispiele für Tagging (a), DENSE (b) und Feature tracking (c) Analysen mit entsprechender Myokard-Konturierung in LV-Kurzachsen und Vierkammerblick, modifiziert nach Cao et al., mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags nach der Creative Commons Attributions 4.0 International License ( <a href="http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a> ) .....	28
<b>Abbildung 5:</b> <i>Box-and-whisker Plots</i> zeigen systematische Unterschiede zwischen den LV Strain- und SR-Parametern für die 4 verschiedenen <i>postprocessing</i> Software Plattformen .....	43
<b>Abbildung 6:</b> <i>Box-and-whisker Plots</i> zeigen systematische Unterschiede zwischen den RV Strain- und SR-Parametern für die 4 verschiedenen <i>postprocessing</i> Software Plattformen (A-D). Aufbau analog zur Abb. 5. Für eine ausführliche Beschreibung siehe auch die Legende zu Abb. 5. Die zugehörigen P-Werte sind in Tabelle 5 (S.43) gezeigt.....	46
<b>Abbildung 7:</b> <i>Box-and-whisker Plots</i> zeigen systematische Unterschiede zwischen den LA Strain- und SR-Parametern für die 4 verschiedenen <i>postprocessing</i> Software Plattformen (A-D). Aufbau analog zur Abb. 5. Für eine ausführliche	

Beschreibung siehe auch die Legende zu Abb. 5. Die zugehörigen P-Werte sind in Tabelle 7 (S.46) gezeigt..... 49

**Abbildung 8** : Die intra-observer Reproduzierbarkeit der globalen LV Strain- und SR-Parameter. ICCs sind als Punkte dargestellt. Die vertikalen Linien zeigen die Konfidenzintervalle. Die orange gefärbten Anteile der Graphik zeigen Software A (Tomtec Version 4.6 Build 4.6.2.12), blau hinterlegte Anteile zeigen Software B (Tomtec Version 4.6 Build 4.6.4.10), violett hinterlegte Anteile zeigen Software C (Circle cvi42) und grün hinterlegte Anteile zeigen Software D (Medviso Segment). . 52

**Abbildung 9**: Die intra-observer Reproduzierbarkeit der segmentalen LV Strain- und SR-Parameter. ICCs sind als Punkte dargestellt. Die vertikalen Linien zeigen die Konfidenzintervalle. Die orange gefärbten Anteile der Graphik zeigen Software A (Tomtec Version 4.6 Build 4.6.2.12), blau hinterlegte Anteile zeigen Software B (Tomtec Version 4.6 Build 4.6.4.10), violett hinterlegte Anteile zeigen Software C (Circle cvi42) und grün hinterlegte Anteile zeigen Software D (Medviso Segment). . 54

**Abbildung 10**: Die intra-observer Reproduzierbarkeit der globalen rechtsventrikulären Strain- und SR-Parameter. ICCs sind als Punkte dargestellt. Die vertikalen Linien zeigen die Konfidenzintervalle. Die orange gefärbten Anteile der Graphik zeigen Software A (Tomtec Version 4.6 Build 4.6.2.12), blau hinterlegte Anteile zeigen Software B (Tomtec Version 4.6 Build 4.6.4.10), violett hinterlegte Anteile zeigen Software C (Circle cvi42) und grün hinterlegte Anteile zeigen Software D (Medviso Segment). ..... 55

**Abbildung 11**: Die intra-observer Reproduzierbarkeit der linksatrialen Strain- und SR-Parameter. ICCs sind als Punkte dargestellt. Die vertikalen Linien zeigen die Konfidenzintervalle. Die orange gefärbten Anteile der Graphik zeigen Software A (Tomtec Version 4.6 Build 4.6.2.12), blau hinterlegte Anteile zeigen Software B (Tomtec Version 4.6 Build 4.6.4.10), violett hinterlegte Anteile zeigen Software C (Circle cvi42) und grün hinterlegte Anteile zeigen Software D (Medviso Segment). . 56

