Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Innere Medizin II
Prof. Dr. Wolfgang Rottbauer

Quantifizierung der kardialen Wandbewegung unter Dobutamin-Stress bei herzgesunden Probanden mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie: Feature Tracking versus Tagging

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Monika Christ
geboren in Bad Waldsee

2017

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Peter Bernhardt
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Meinrad Beer
Tag der Promotion:	20.04.2018

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS ..... **III**
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS ..... **V**
1 Einleitung **1**
1.1 Herzinsuffizienz 1
1.2 Linksventrikuläre Funktion 4
1.3 Kardiale Magnetresonanztomographie 6
1.4 Zielsetzung 9
2 Material und Methoden **10**
2.1 Probandenkollektiv 10
2.2 Kardiale Magnetresonanztomographie 10
2.2.1 Physikalische Grundlagen 10
2.2.2 Dobutamin-Stress-Protokoll 11
2.2.3 Tagging 13
2.2.4 Feature Tracking 17
2.3 Statistische Auswertung 19
3 Ergebnisse **22**
3.1 Probandenkollektiv 22
3.2 Ergebnisse der Magnetresonanztomographie 23
3.2.1 Strain-Analyse unter dynamischem Stress mit Tagging 24
3.2.2 Strain-Analyse unter dynamischem Stress mit Feature Tracking 27
3.2.3 Vergleich von Tagging und Feature Tracking 37
3.2.4 Heterogenität der kardialen Verformung 41
4 Diskussion **51**
4.1 Strain-Analyse unter dynamischem Stress 51
4.2 Vergleich von Tagging und Feature Tracking 56
4.3 Heterogenität der kardialen Verformung 58
4.4 Limitationen 61
4.5 Ausblick 62
5 Zusammenfassung **67**
6 Literaturverzeichnis **69**
7 Abbildungsverzeichnis **87**
8 Tabellenverzeichnis **89**
9 Anhang **90**

9.1 Aushang 90
9.2 Fragebogen Probanden 91
9.3 CMR-Fragebogen 93
9.4 Tabellen 95
Danksagung 98
Lebenslauf 99

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AHA ..... American Heart Association
cc ..... circumferentiell
CI ..... Konfidenzintervall
CMR ..... kardiale Magnetresonanztomographie
CRT ..... Cardiale Resynchronisationstherapie
CSPAMM ..... Complementary SPAtial Modulation of Magnetisation
DANTE ..... Delay Alternating with Nutations for Tailored Excitation
EKG ..... Elektrokardiogramm
ESC ..... European Society of Cariology
GRE ..... Gradientenecho
HARP ..... HARmonic Phase
HF ..... Herzfrequenz
HMV ..... Herzminutenvolumen
ICC ..... Intraclass correlation coefficient
LOA ..... Limit of Agreement
LV ..... linksventrikulär
LVEDV ..... linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEDVI ..... linksventrikulärer enddiastolischer Volumen Index
LVEF ..... linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVSV ..... linksventrikuläres Schlagvolumen
LVSVI ..... linksventrikulärer Schlagvolumenindex
NYHA ..... New York Heart Association
ROI ..... Region of Interest
RR ..... Blutdruck
RV ..... rechtsventrikulär
RVEDV ..... rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
RVEDVI ..... rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumen Index
RVEF ..... rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVSV ..... rechtsventrikuläres Schlagvolumen
SD ..... Standardabweichung
SPAMM ..... SPAtial Modulation of Magnetisation
SSFP ..... Steady-State Free Precession

SV ..... Schlagvolumen

1 Einleitung

Die Relevanz kardiovaskulärer Erkrankungen in Industrienationen ist in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen [152]. Herz-Kreislauf-Erkrankungen stehen mit insgesamt 338.056 Toten im Jahr 2014 an erster Stelle der Todesursachenstatistik in Deutschland. 44.551 Todesfälle sind dabei auf die Herzinsuffizienz zurückzuführen [136]. Die Prävalenz dieser chronischen Erkrankung liegt bei zwei bis drei Prozent und zeigt einen deutlichen Anstieg im höheren Lebensalter auf 10 bis 20 Prozent unter den 70- bis 80-Jährigen [54].
Vor diesem Hintergrund lässt sich das steigende medizinische und ökonomische Interesse an der Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz erklären.

1.1 Herzinsuffizienz

Aus pathophysiologischer Sicht liegt eine Herzinsuffizienz vor, wenn das Herz durch strukturelle und funktionelle Veränderungen nicht mehr in der Lage ist, eine ausreichende Sauerstoffversorgung des perfundierten Gewebes sicherzustellen, um den bedarfsgerechten Metabolismus zu gewährleisten [39].
Nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) handelt es sich bei der Herzinsuffizienz um ein Syndrom mit typischen klinischen Symptomen und Zeichen. Hierzu zählen u.a. verminderte Leistungsfähigkeit, Dyspnoe und Zeichen der Flüssigkeitsretension. Je nach zeitlichem Verlauf wird dabei zwischen einer akuten und einer chronischen Form differenziert [87].
Die New York Heart Association (NYHA) teilt die Herzinsuffizienz nach Schwere der klinischen Symptomatik in vier Stadien ein (**Tabelle 1**) [87]:

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation; NYHA = New York Heart Association. (Tabelle in Anlehnung an [87])

Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA	
NYHA I	keine Einschränkung unter körperlicher Belastung
NYHA II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
NYHA III	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung
NYHA IV	Symptome in körperlicher Ruhe

Zu den wesentlichen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz zählen laut Framingham-Studie die Koronare Herzerkrankung und die arterielle Hypertonie [53]. Darüber hinaus spielen Herzrhythmusstörungen, Herzklappenvitien und Kardiomyopathien eine Rolle [54, 87].

Unabhängig von der Ätiologie kommt es pathophysiologisch betrachtet durch die fortschreitende Beeinträchtigung des zellulären Metabolismus und die damit verbundenen körpereigenen Kompensationsmechanismen zu komplexen Veränderungen der kardialen Struktur. Dieser Prozess wird als *Remodeling* bezeichnet. Als gemeinsamer Endpunkt vieler verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen kann so letztlich ein vergrößerter, dilatierter Ventrikel mit eingeschränkter systolischer und diastolischer Funktion resultieren [9, 35].
Die strukturellen Veränderungen führen zu einer Beeinträchtigung des physiologischen Kontraktionsmusters und begünstigen die Entwicklung einer progredienten elektrischen und mechanischen Asynchronität der kardialen Kontraktion [96].
Welche Bedeutung eine asynchrone Ventrikelkontraktion hat, wird anhand des Linksschenkelblocks deutlich. Als Störung des kardialen Reizleitungssystems liegt beim Linksschenkelblock eine elektrische Asynchronität vor, die im Oberflächen-Elektrokardiogramm (EKG) u.a. durch eine QRS-Verbreiterung ersichtlich ist [138]. Die Erregung breitet sich bei diesen Patienten durch die Leitungsblockade im linken Tawara-Schenkel zunächst auf den rechten und erst anschließend auf den linken Ventrikel aus. Insbesondere die posterolaterale Wand wird dadurch verzögert depolarisiert [48]. Dies kann zur Folge haben, dass sich zum Zeitpunkt der Kontraktion des linken Ventrikels der rechte Ventrikel, sowie das Septum bereits beginnen zu relaxieren und so eine Schaukelbewegung mit paradoxer Bewegung des Septums resultiert [48]. Der Linksschenkelblock führt somit als Maximalvariante elektrischer Asynchronität zu einer mechanischen Asynchronität mit intra- und interventrikulären Komponenten [18, 48]. Hämodynamisch kommt es dadurch zu einer inadäquaten diastolischen Füllung [147] und zu einer verminderten Ejektionsfraktion (EF) [48].
Auch wenn der pathophysiologische Zusammenhang nicht abschließend geklärt ist, lässt sich die Assoziation des Linksschenkelblocks mit der Herzinsuffizienz nicht leugnen. So weisen etwa ein Drittel der Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz einen Linksschenkelblock auf, wobei die Prävalenz mit der Schwere der Insuffizienz zunimmt [48, 50, 132].

Es wird angenommen, dass sich die klinischen Symptome der Herzinsuffizienz zu einem großen Teil durch eine bestehende mechanische Asynchronität erklären lassen. Neben der bestmöglichen medikamentösen Therapie kommt daher zur Therapie der Herzinsuffizienz auch eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) in Frage, die die mechanische Asynchronität reduzieren soll. Dabei werden insgesamt drei Sonden transvenös so eingebracht, dass neben der klassischen rechtsventrikulären (RV) auch eine linksventrikuläre (LV) Stimulation des Herzens möglich ist. Auf diese Weise kann eine Resynchronisation der kardialen Kontraktion herbeigeführt werden. Cazeau et al. wies mit diesem Therapieansatz 1994 erstmals positive Effekte nach [23, 87].

In Studien konnte nach der Implantation eines CRT-Systems längerfristig eine Verbesserung der kardialen Dynamik in Form einer Zunahme der LV-Kontraktilität, des SV [6, 120] und der EF [150] beobachtet werden. Die REVERSE-Studie ging in diesem Zusammenhang von einem sog. *Reverse Remodeling* des linken Ventrikels nach CRT-Implantation aus. Die Patienten zeigten in der Folge eine verzögerte Progression und eine Reduktion der klinischen Symptomatik der Herzinsuffizienz [33].

Die Multicenter-Studien MUSTIC und MIRACLE wiesen für ausgewählte Patientenkollektive aus Europa und den USA Verbesserungen der Lebensqualität und der kardiopulmonalen Belastbarkeit bei gleichzeitig geringerer Hospitalisierung nach [1, 80].

Neben den genannten symptomatischen Verbesserungen konnte in randomisierten Studien auch ein Rückgang der Letalität nach CRT mit Defibrillationsfunktion (COMPANION) [17] bzw. alleiniger CRT-Implantation (CARE-HF) [30] belegt werden.

Im Allgemeinen zeichnete sich in vielen randomisierten Studien ab, dass insbesondere Patientengruppen mit einer EF ≤ 35 Prozent, einer NYHA-Klasse III-IV und einem breiten Kammerkomplex im EKG (QRS-Breite ≥ 120 ms) am meisten von einer CRT-Therapie profitierten [1, 17, 30, 80]. Auf Grundlage dieser wissenschaftlichen Ergebnisse werden nach den Leitlinien der ESC lediglich die genannten drei Kriterien zur Indikationsstellung einer CRT herangezogen [87].

Allerdings zeigt sich bislang, trotz Einhaltung der genannten Indikationskriterien bei ca. 30 Prozent der Patienten kein klinisches Ansprechen auf die CRT [11, 38]. Ursächlich dafür werden u.a. myokardiale Narben, fehlende mechanische Asynchronität und ein suboptimaler Stimulationsort diskutiert [79].

Aufgrund der großen Zahl an *Non-Respondern* bei gleichzeitig hohen Therapiekosten und bestehendem Interventionsrisiko wird mit besonderem Interesse nach einer Optimierung der bestehenden Indikationskriterien geforscht. Ein mögliche Herangehensweise ist dabei die präzisere Erfassung des komplexen myokardialen Bewegungsmusters [114].
Aus diesem Grund bestehen seit Längerem Bemühungen anhand geeigneter Parameter die globale und regionale myokardiale Wandbewegung und die LV-Funktion quantitativ zu messen.

1.2 Linksventrikuläre Funktion

Im klinischen Alltag erfolgt die Evaluation der globalen LV-Funktion im Wesentlichen durch Bestimmung der EF:

$$EF = \frac{\text{Schlagvolumen (SV)}}{\text{Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV)}}$$

Damit kann eine Beurteilung der Schwere der systolischen Dysfunktion vorgenommen werden [87].
Neben den Fällen von Herzinsuffizienz mit reduzierter EF (systolische Herzinsuffizienz) liegt jedoch bei etwa der Hälfte der Patienten eine Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (diastolische Herzinsuffizienz; EF > 45-50 %) vor [54]. Zudem betreffen kardiale Erkrankungen insbesondere im Anfangsstadium oft nur einen Teil des Herzens und wirken sich daher zunächst auf die regionale Funktion aus, noch bevor es zur Reduktion der EF kommt [59]. Zur Bewertung dieser regionalen Funktionseinschränkungen dient in der kardialen Bildgebung meist die semiquantitative, visuelle Beurteilung, die jedoch eine hohe Untersucherabhängigkeit aufweist [19]. Zur exakten Erfassung der kardialen Wandbewegung sind daher quantitativ messbare Funktionsparameter notwendig. Dazu zählen u.a. *Strain, Strain Rate, Displacement* und *Velocity*. Mit diesen Messgrößen gelingt eine frühere und damit sensitivere Detektion von myokardialen Wandbewegungsstörungen [59].

Strain (Verformung) ist eine von Mirsky und Parmley 1973 erstmals im kardialen Zusammenhang beschriebene Größe für die Verformung eines Gewebes. Er gibt

die prozentuale Längenveränderung in Bezug auf einen Ruhezustand an. Eine Kontraktion des Herzmuskels und damit die Verkürzung der myokardialen Fasern ergeben dabei einen negativen Wert, wohingegen eine Faserverlängerung zu einem positiven *Strain* führt [88].

Als vektorielle Größe verfügt der *Strain* auch über eine Richtungsinformation im dreidimensionalen Raum. Üblicherweise unterscheidet man im kardialen Koordinatensystem zwischen circumferentiellem (cc), radialem und longitudinalem *Strain* (**Abbildung 1**) [37].

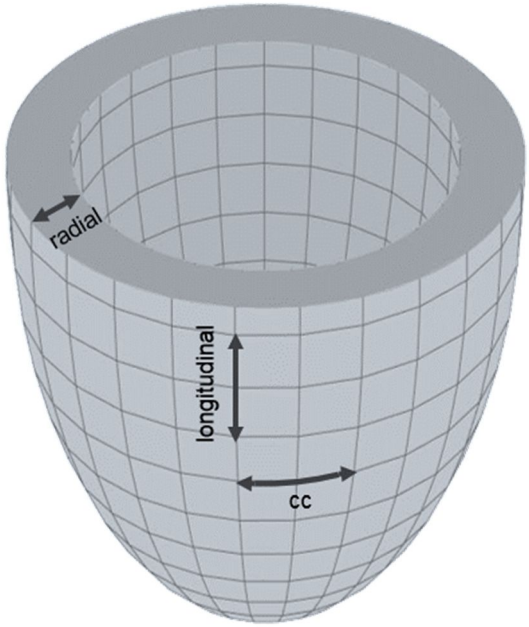


Abbildung 1: Darstellung *Strain* in radialer, cc und longitudinaler Richtung; cc = circumferentiell. (Abbildung in Anlehnung an [37]).

Die *Strain Rate* (Verformungsrate) beschreibt die Veränderung des *Strains* über die Zeit und damit die Geschwindigkeit der Verformung eines Gewebes [37].

Abzugrenzen ist außerdem das *Displacement.* Darunter versteht man die Verschiebung eines Punktes innerhalb eines Koordinatensystems, d.h. die Strecke, die ein Bezugspunkt im Verlauf eines Herzzyklus zurücklegt. Die davon abgeleitete Gewebegeschwindigkeit der einzelnen Myokardpunkte wird als *Velocity* bezeichnet. Während sich *Strain* und *Strain Rate* auf die Verformung des Herzmuskels beziehen, nehmen *Displacement* und *Velocity* Bezug auf die Bewegung des Gewebes [32, 88].

Anhand von *Strain*-Analysen lassen sich die komplexe kardiale Verformung des Herzens und ihr zeitlicher Ablauf erfassen. Dadurch konnte bei Herzgesunden gezeigt werden, dass eine Verkürzung und Wandverdickung in alle Raumrichtungen stattfindet [90, 91].
Bei zunehmender Einschränkung der kardialen Kontraktion im Rahmen diverser Pathologien erwiesen sich die einzelnen *Strain*-Parameter allerdings als unterschiedlich sensitiv. Der cc *Strain* gilt derzeit als der robusteste unabhängige Marker für eine Herzinsuffizienz bei asymptomatischen Patienten [26].

Ein wichtiger Aspekt bei der Beurteilung der komplexen kardialen Dynamik ist neben dem globalen *Strain* die regionale Heterogenität der myokardialen Kontraktion. Um letzteres zu untersuchen, können *Strain*-Analysen auf segmentaler Ebene durchgeführt werden. Auf diese Weise konnte belegt werden, dass auch bei gesunden Probanden die kardiale Verformung nicht vollkommen homogen abläuft, sondern regionale Unterschiede aufweist [29, 46, 82].
Eine Inhomogenität der kardialen Wandbewegung, die über diese physiologische Heterogenität hinausgeht, wird als kardiale Asynchronität bezeichnet. Diese kann, wie bereits erwähnt, teilweise bei Herzinsuffizienzpatienten nachgewiesen werden [96]. Allerdings ist es bislang weder klar, anhand welcher Parameter diese kardiale Asynchronität quantitativ gemessen werden kann, noch ab wann eine bestehende Heterogenität der Wandbewegung als pathologisch zu bewerten ist. Daher müssen zunächst geeignete Parameter gefunden werden, mit denen an gesunden Probanden Referenzwerte für die physiologische kardiale Heterogenität der Kontraktion erhoben werden können.
Zur quantitativen Bestimmung der genannten Parameter stehen bildgebende Verfahren zur Verfügung [59].

1.3 Kardiale Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie wurde erstmals 1984 in der kardialen Bildgebung eingesetzt (CMR = kardiale Magnetresonanztomographie). Als dreidimensionales nicht-invasives Verfahren findet sie heute klinische Anwendung in vielen Bereichen, wie z.B. bei der Beurteilung von Infarktgröße, Perfusion, morphologischen Veränderungen und LV-Wandbewegung [3].

Insbesondere zur Analyse der LV-Funktion hat sich die CMR als Methode der Wahl etabliert [110].

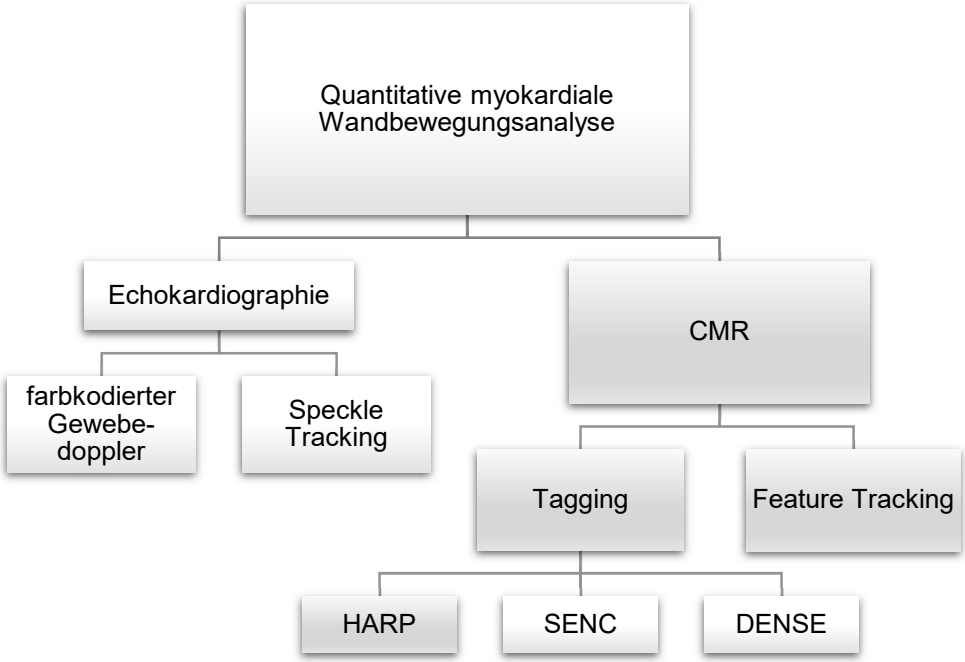


Abbildung 2: Überblick über die Methoden der quantitativen myokardialen Wandbewegungsanalyse: CMR= kardiale Magnetresonanztomographie, HARP = HARmonic Phase, SENC = Strain ENCoding, DENSE = Displacement ENcoding with Stimulated Echoes. Die im vorliegenden Forschungsprojekt verwendeten Verfahren sind grau hinterlegt. (Abbildung in Anlehnung an [59]).

Abbildung 2 veranschaulicht die verschiedenen bildgebenden Verfahren, die zur quantitativen Analyse myokardialer Wandbewegung in Frage kommen.
Es hat sich die quantitative Analyse mittels CMR und im Speziellen die Auswertung von getaggten Bildern mittels HARP (HARmonic Phase) als das heute am häufigsten verwendete und in vielen Studien validierte Verfahren durchgesetzt [45, 59].

Anhand von Tagging ist es möglich eine quantitative, in hohem Maße reproduzierbare Messung der Bewegung des Herzens durchzuführen. Das Verfahren, das seit Mitte der 80er Jahre bekannt ist, visualisiert die myokardiale Bewegung, indem es durch Störung der Magnetisierung sichtbare Marker (*Tags*) im CMR-Bild generiert, die dann über den Herzzyklus verfolgt werden können. Auf diese Weise können u.a. Funktionsparameter wie *Strain, Strain Rate* etc. quantitativ erfasst werden [59].

Während die bisherigen Verfahren aufgrund ihres hohen Zeitaufwandes im Falle des Taggings und ihrer geringen Interobserver-Reliabilität bei echokardiographischen Verfahren nur eingeschränkt für den klinischen Alltag geeignet sind, scheint

das erst kürzlich eingeführte Feature Tracking eine vielversprechende Alternative zu sein [92].
Feature Tracking ist ein Bildanalyseverfahren, das besondere Merkmale (*Features*) im CMR-Bild aufsucht und diese über den Herzzyklus verfolgt. Damit erlaubt es eine quantitative, weitgehend automatisierte, schnelle Analyse der kardialen Wandbewegung unter Verwendung konventioneller Cine-SSFP-Sequenzen (SSFP= Steady-State Free Precession) [92].

Unabhängig vom verwendeten Analyseverfahren genügt es nicht kardiale Wandbewegung in körperlicher Ruhe zu messen. Klinische Symptome kardiovaskulärer Erkrankungen – wie z.B. der Herzinsuffizienz - treten vor allem unter körperlicher Anstrengung verstärkt auf, sodass Belastungsuntersuchungen wichtige zusätzliche Informationen über die kardiale Leistungsfähigkeit liefern können. Vor allem subklinische Beeinträchtigungen können unter Belastung demaskiert werden [70].
Da eine CMR-Untersuchung unter körperliche Belastung aufgrund von Bewegungsartefakten allerdings nur bedingt möglich ist [61], wird zur Stressbelastung im Rahmen der CMR auf pharmakologische Stressoren wie Dobutamin zurückgegriffen [25].
Im Vergleich zur Dobutamin-Stress-Echokardiographie weist die Stress-CMR eine höhere Sensitivität (89 % versus 74 %) und Spezifität (86 % versus 70 %) zur Detektion neuaufgetretener Wandbewegungsstörungen bei Patientenkollektiven auf [95]. Dabei beschränken sich die bisherigen Anwendungen von Dobutamin-Stress-Protokollen in der CMR im Wesentlichen auf die rein visuelle Detektion von Wandbewegungsstörungen. Nur vereinzelt fanden bislang Dobutamin-Stressuntersuchungen im Zusammenhang mit Tagging- [76, 140] oder Feature Tracking-Studien [122] statt. Die Daten weisen jedoch darauf hin, dass durch die Kombination quantitativer Analyseverfahren mit pharmakologischer Stressbelastung eine höhere Sensitivität für die Detektion von Wandbewegungsstörungen erzielt werden kann. Daher ist es sinnvoll für gesunde Probanden neben den Werten in Ruhe auch Referenzwerten für die kardiale Wandbewegung unter pharmakologischer Stressbelastung zu erheben. Nur so können die Auswirkungen einer höheren Herzfrequenz auf das physiologische kardiale Kontraktionsmuster validiert werden und später mit Patientendaten verglichen werden.

1.4 Zielsetzung

Anhand der Herzinsuffizienz wird die Relevanz der sicheren quantitativen Erfassung der kardialen Wandbewegung und der LV-Funktion deutlich.

Während CMR-Untersuchungen zur Quantifizierung der kardialen Verformung in Ruhe bereits mehrfach durchgeführt wurden, stehen zuverlässige Daten zur Messung unter Belastung sowohl für Tagging, als auch für Feature Tracking nicht zur Verfügung. Da sich Stressuntersuchungen im Rahmen der CMR als hilfreiches Instrument in der Diagnostik von Wandbewegungsstörungen herausgestellt haben [95], besteht ein besonderes Interesse daran, die Veränderungen der einzelnen Wandbewegungsparameter bei steigender Herzfrequenz zu messen. Daher sollen in der vorliegenden Arbeit für herzgesunde Probanden Referenzwerte für die *Strain*-Analyse mit Tagging und Feature Tracking unter dynamischem Dobutamin-Stress erhoben werden. Neben der Untersuchung der globalen Verformung soll auch das kardiale Kontraktionsmuster anhand geeigneter Parameter untersucht werden, um auf diese Weise die physiologische Heterogenität im kardialen Bewegungsablauf in Ruhe und unter pharmakologischer Stressbelastung zu quantifizieren.

Als Grundlage für spätere Studien an Patientenkollektiven sollen diese Referenzwerte dazu dienen, festzulegen, inwiefern Einschränkungen der kardialen Wandbewegung in Ruhe und unter Belastung als physiologisch zu werten sind und ab welchen Grenzwerten von einem pathologischen Zustand auszugehen ist.

Zudem soll ein Vergleich der erhobenen Referenzwerte von Tagging und dem erst kürzlich eingeführten Feature Tracking zeigen, inwiefern die beiden Messmethoden unter Dobutamin-Stress vergleichbare Ergebnisse liefern.

2 Material und Methoden

2.1 Probandenkollektiv

Das Forschungsprojekt wurde von der Ethikkommission der Universität Ulm überprüft und genehmigt (Antragsnummer 33/13). Das Probandenkollektiv bestand aus 40 herzgesunden Freiwilligen, die über einen Aushang (Anhang 9.1) an der Universität und Universitätsklinik Ulm akquiriert wurden. Voraussetzung für eine Teilnahme war ein Lebensalter zwischen 18 und 40 Jahren, sowie das Fehlen von relevanten kardiovaskulären Erkrankungen oder kardiovaskulär wirksamer Dauermedikation. Alle Probanden wurden über Risiken und Nebenwirkungen des Projekts aufgeklärt und willigten schriftlich in die Teilnahme ein.
Zum Ausschluss möglicher Kontraindikationen für die Stress-CMR füllten alle Probanden einen Fragebogen (Anhang 9.2) aus. Ausschlusskriterien waren CMR-inkompatible Metallteile im oder am Körper, Herzschrittmacher, Cochleaimplantate, großflächige Tätowierungen, eine ausgeprägte Klaustrophobie, sowie Kontraindikationen für eine Stressbelastung (siehe unten) [25]. Die Erhebung von Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Risikofaktoren erfolgte anhand eines weiteren standardisierten Fragebogens im Vorfeld der Untersuchung (Anhang 9.3).

2.2 Kardiale Magnetresonanztomographie

2.2.1 Physikalische Grundlagen

Seit Mitte der achtziger Jahre spielt die Magnetresonanztomographie als nichtinvasives Verfahren ohne Anwendung ionisierender Strahlung in der medizinischen Diagnostik eine Rolle [111].
Die Funktionsweise basiert auf der sog. Kernspinresonanz. Voraussetzung hierfür ist die Eigenrotation (Spin) von Protonen um ihren Schwerpunkt. Außerhalb eines Magnetfeldes weisen die einzelnen Spins eine beliebige Ausrichtung im Raum auf. Erst durch Anlegen eines äußeren, statischen Magnetfelds richten sie sich parallel oder antiparallel zu den Feldlinien des Magnetfeldes aus und präzipitieren mit einer von der Magnetfeldstärke abhängigen Frequenz (Lamorfrequenz). Wird nun das Spinsystem durch einen Hochfrequenzimpuls senkrecht zum Magnetfeld angeregt, kommt es zur Auslenkung der Spins um einen bestimmten Winkel (Flipwinkel) aus der Ausgangsposition und zur Synchronisierung der Präzipitation. Das Spinsystem

bleibt allerdings nicht dauerhaft in diesem angeregten Zustand, sondern die Spins fallen unter Abgabe von Energie in ihren energetisch günstigeren Ausgangszustand zurück. Diese sog. Relaxation ist gewebespezifisch und besteht aus zwei unabhängigen Komponenten in longitudinaler (T1) und transversaler (T2) Ebene. Bei der Rückkehr der Spins in ihre Ausgangslage werden elektromagnetische Wellen frei, welche mit Empfängerspulen detektiert werden. Aus diesen CMR-Signalen wiederum wird zunächst eine Rohdatenmatrix gewonnen, der sog. k-Raum. Dieser wird in einem weiteren Schritt durch eine Fourier-Transformation zu einem zweidimensionalen Bild umgewandelt [115].

Aufgrund diverser Fortschritte hat sich die Magnetresonanztomographie auch in der kardialen Diagnostik etabliert [111]. Mit der Einführung von (EKG)-getriggerten Cine-Sequenzen in die CMR ist es gelungen, eine Darstellung des Herzens über einen ganzen Herzzyklus zu erlangen. Der Herzzyklus wird dazu EKG-getriggert in *Frames* (Abschnitte) aufgeteilt und die CMR-Bilder der einzelnen *Frames* werden anschließend in Serie geschalten [115].

2.2.2 Dobutamin-Stress-Protokoll

Die CMR-Untersuchung wurde im vorliegenden Fall mit einem 1,5 Tesla Ganzkörpertomographen (Intra, Philips Medical System, Best, Niederlande) unter Verwendung einer 32-Kanal-Phased-Array Oberflächenspule durchgeführt.

Tabelle 2: Kontraindikationen einer medikamentösen Stressbelastung (Tabelle in Anlehnung an [25])

Kontraindikationen für Dobutamin
instabile Angina pectoris
komplexe kardiale Herzrhythmusstörungen
hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
Aortenstenose (peak Gradient > 50 mmHg, Klappenöffnungsfläche < 1 cm²))
schwere arterielle Hypertonie ≥ 220 / 120 mmHg
Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis
akute Herzinsuffizienz
Zusätzliche Kontraindikationen für Atropin
Engwinkelglaukom
schwere Prostata-Hypertrophie
obstruktive Erkrankung des Gastrointestinaltraktes
Myasthenia gravis

Vor Beginn der Untersuchung mussten mögliche Kontraindikationen einer Dobutamin-Atropin-Stressbelastung ausgeschlossen werden (**Tabelle 2**). Dies erfolgte u.a. anhand eines EKGs und einer Echokardiographie im Vorfeld der CMR.

Nach Abschluss des Survey Scans in drei Ebenen (axial, koronar, sagittal) wurde nach dem folgenden Dobutamin-Atropin-Stress-Protokoll vorgegangen (**Abbildung 3**):

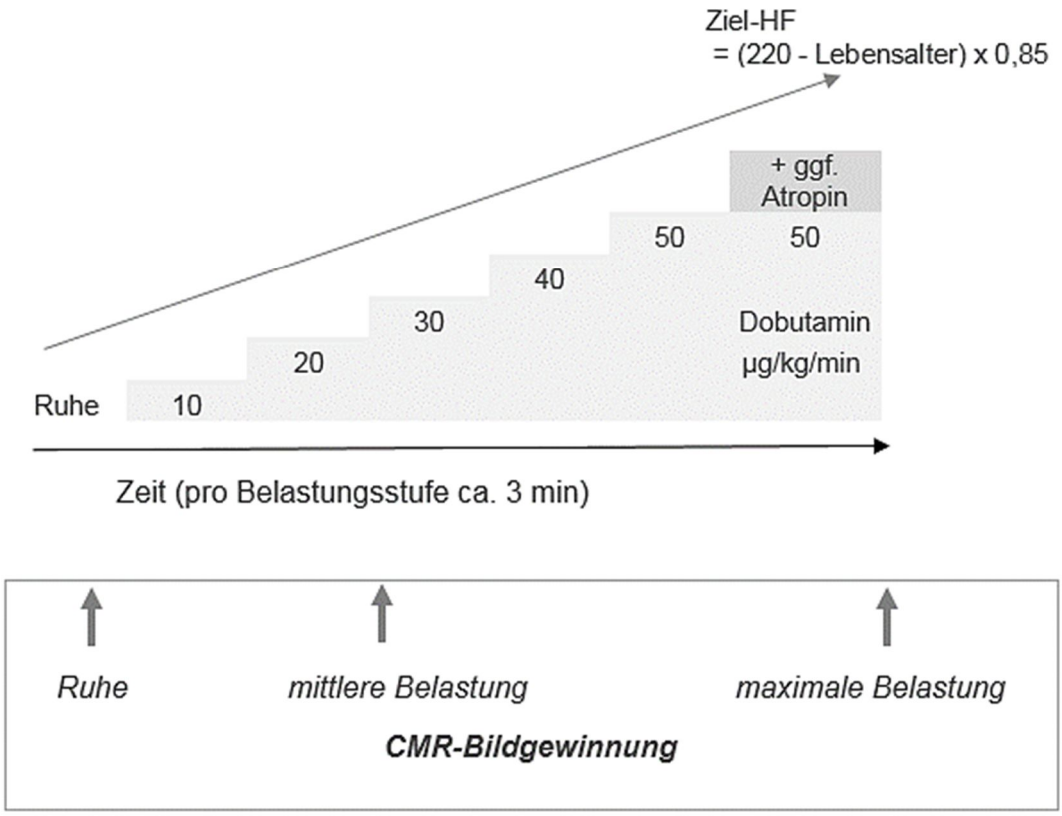


Abbildung 3: Dobutamin-Atropin-Stress-Protokoll: schrittweise Steigerung der Dobuatmin-Dosis bis zum Erreichen der Ziel-HF, bei nicht Erreichen zusätzliche Applikation von Atropin. CMR jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung. HF = Herzfrequenz; CMR = kardiale Magnetresonanztomographie (Universitätsklinikum Ulm, 2013).

Die erwünschte Ziel-Herzfrequenz (HF) im Rahmen der Stressbelastung ergab sich wie folgt:

$$HF = (220 - \text{Lebensalter}) \times 0{,}85$$

Um diese HF zu erreichen wurde den Probanden über einen Perfusor FM® (Firma Braun, Melsungen, Deutschland) schrittweise Dobutamin appliziert.

Dobutamin ist ein synthetisches Katecholamin, das agonistisch am α_1-, β_1- und β_2-Rezeptor wirkt, wobei die Wirkung am β_1-Rezeptor im Vordergrund steht. Durch

seine kurze Halbwertszeit (2 - 3 min) ist eine stufenweise Dosissteigerung möglich [64, 117, 142].
Niedrigdosiert (< 10 µg/kg/min) wirkt es positiv inotrop und chronotrop und verbessert somit die globale und regionale myokardiale Funktion. Bei einer Dosissteigerung kommt es, wie bei körperlicher Belastung, durch eine Zunahme der HF zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf [25].
Ausgehend von der niedrigsten Belastungsstufe mit einer Laufrate von 10 µg/kg/min Dobutamin erfolgte eine Steigerung der Stressbelastung um je 10 µg/kg/min auf maximal 50 µg/kg/min. Bei nicht Erreichen der Ziel-HF wurde bis zu 1 mg Atropin intravenös als Bolus verabreicht.
Atropin ist ein natürliches Alkaloid. Es wirkt antagonistisch am muskarinergen Acetylcholinrezeptor und ist darüber HF-steigernd [93]. Daher wird es im Rahmen von Dobutamin-Stressuntersuchungen eingesetzt [78].
Die einzelnen Belastungsstufen umfassten eine Dauer von 3 min. Blutdruck (RR), HF, die pulsoxymetrisch gemessener Sauerstoffsättigung, sowie das klinische Befinden der Probanden wurden kontinuierlich erfasst und dokumentiert.
Zu drei definierten Zeitpunkten (in Ruhe, bei mittlerer Belastungsstufe (Dobutamin 20 µg/kg/min) und bei maximaler Belastung (bei Erreichen der Ziel-HF)) fand die Akquisition von CMR-Bildern statt – jeweils GRE-Tagging-Sequenzen (GRE = Gradientenecho) und Cine-SSFP-Sequenzen.
Für den Fall, dass eine Applikation von Atropin erforderlich war, erhielten die Studienteilnehmer, in Abhängigkeit von HF, RR und klinischem Befinden nach Abschluss der CMR-Untersuchung bis zu 5 mg des Betablockers Metoprolol, um der langandauernden HF-steigender Wirkung des Atropins entgegenzuwirken.

2.2.3 Tagging

Die quantitative Wandbewegungsanalyse mittels CMR-Tagging-Technik basiert auf einem Drei-Schritt-Prozess: dem Tagging-Impuls, der Bildgewinnung und dem Postprocessing (**Abbildung 4**) [59].

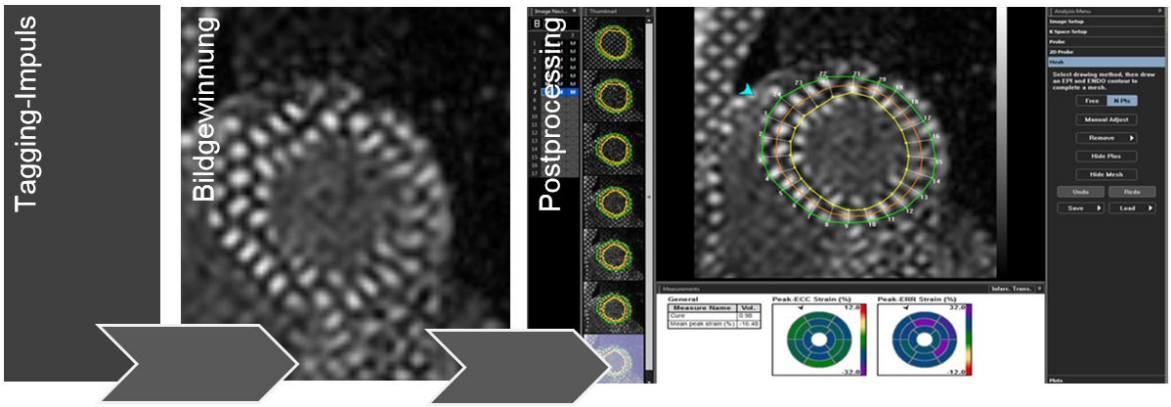


Abbildung 4: Beispiel CMR-Tagging-Technik: 3 schrittiger Prozess aus Tagging-Impuls, Bildgewinnung und Postprocessing. CMR = kardiale Magnetresonanztomographie. (Bilder aus Diagnosoft VIRTUE HARP® Version 5.02, HARmonic Phase techniques, Durham, North Carolina) (Universitätsklinikum Ulm, 2013).

Die Grundlage dieses Verfahrens, die 1988 von Zerhouni et al. beschrieben wurde, besteht im Wesentlichen darin, dass enddiastolisch ein schichtselektiver Radiofrequenzimpuls generiert wird, der senkrecht zur Bildebene steht. Dieser Impuls hat zur Folge, dass es zu einer temporären Störung der longitudinalen Magnetisierung an der entsprechenden Stelle im Gewebe kommt, was auch als Aufsättigung bezeichnet wird. Wird nun in einem zweiten Schritt ein Bild in der Endsystole gewonnen, so zeigen sich die aufgesättigten Bereiche als hypointense *Tags* [59].
Eine Weiterentwicklung dieses Grundprinzips durch Axel und Daugherty lieferte SPAMM (SPAtial Modulation of Magnetisation), das sich inzwischen als Goldstandard im Bereich des myokardialen Taggings etabliert hat [7]. Alternativ dazu sind CSPAMM (Complementary SPAtial Modulation of Magnetisation) und DANTE (Delay Alternating with Nutations for Tailored Excitation) zu nennen [59]. Mit allen Tagging-Verfahren wird letztendlich ein CMR-Bild erzeugt, das ein sichtbares, regelmäßiges Muster (Gitter oder Linien) aufweist, mit dessen Hilfe bereits eine visuelle Detektion von Wandbewegungsstörungen erfolgen kann [59].

Im Rahmen des hier verwendeten Dobutamin-Stress-Protokolls wurden GRE-Tagging-Sequenzen in SPAMM-Technik jeweils in einer basalen, mittventrikulären und apikalen Schicht aufgenommen. Die typischen Bildparameter wurden hierbei wie folgt gewählt: Tag-Abstand 8mm, Schichtdicke 8mm mit 8mm Gap, Wiederholungszeit 35 ms, Echozeit 6,1 ms, Voxelgröße 1,99 x 1,99 x 8 mm^2, Flipwinkel α= 15 ° und 17 Phasen pro Herzzyklus. Die Akquisitionszeit pro Schicht betrug 10 s. Die Aufnahme fand in exspiratorischer Atemendlage statt.

Unter Anwendung verschiedener Postprocessing-Verfahren hat sich in den letzten Jahren neben der rein visuellen Analyse des getaggten Bildmaterials auch die Möglichkeit eröffnet, die erzeugten Taglinien im Bild automatisch zu verfolgen und über die relative Bewegung der *Tags* zueinander eine Aussage über die Wandbewegung des Herzmuskels zu treffen [59].
Osman et al. führte dazu 1999 die heute gängigste Methode namens HARP ein, die im vorliegenden Forschungsprojekt Anwendung fand. Mit diesem Verfahren lassen sich SPAMM getaggte Bilder analysieren, indem Taglinien automatisch erkannt werden [105–107].
Zeitlich von der Bildakquisition abgekoppelt wurden hierzu in der vorliegenden Studie die gewonnenen GRE-Tagging-Sequenzen mit Diagnosoft VIRTUE HARP® Version 5.02 (HARmonic Phase techniques, Durham, North Carolina) von zwei unabhängigen Untersuchern bearbeitet.

Die Voraussetzung für HARP ist, dass Tagging im k-Raum neben dem zentralen spektralen Peak zu sog. harmonischen Signalpeaks im Bereich des Vielfachen der Tagging-Frequenz führt. Diese harmonischen Peaks entstehen durch die Modulation der longitudinalen Magnetisierung beim Tagging und können mit einem Bandpassfilter herausgefiltert werden (**Abbildung 5.2**). Die inverse Fourier Transformation des so entstandenen modifizierten k-Raums liefert zum einen ein HARM-Bild (HARmonic Magnitude Bild), das keine Tagging-Information mehr enthält, sondern nur die anatomische Information und zum anderen ein HARP-Phasenbild. Letzteres ermöglicht die Berechnung der Bewegung der Taglinien zueinander durch Analyse der Phasenveränderung einzelner Punkte über die Zeit. Zusammengesetzt ergeben HARM- und Phasenbild das HARP-Bild [59].
Um anhand der *Tag*-Bewegungen auf die Verformung des Myokards rückschließen zu können, mussten im HARP-Bild die endo- und epikardialen Konturen in der Endsystole eingezeichnet werden. Die Software vervollständigte die Konturen dann automatisch für die restlichen *Frames* und falls notwendig fand eine manuelle Korrektur statt (**Abbildung 5.4**).

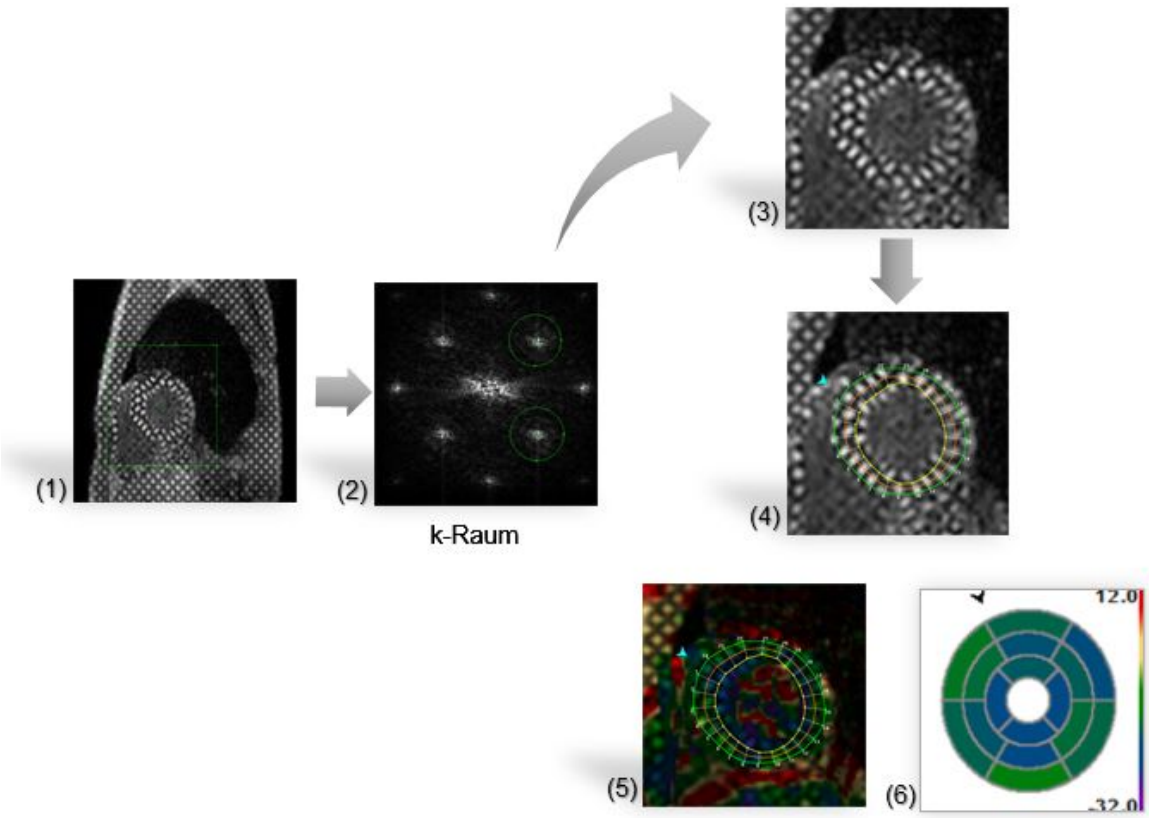


Abbildung 5: Analyseschritte mit HARP: (1) SPAMM-getaggtes Bild mit Region of Interest (ROI) (grün), (2) k-Raum mit harmonischen Signalpeaks, (3) HARP-Bild des linken Ventrikels, (4) endo- und epikardialen Konturen des linken Ventrikels im HARP-Bild, (5) farbkodierte Darstellung des ermittelten circumferentiellen *Strains*, (6) Darstellung des *cc Strains* im 16-Segment-Modell. SPAMM = Spatial Modulation of Magnetisation; HARP = HARmonic Phase; cc = circumferentiell. (Bilder aus Diagnosoft VIRTUE HARP® Version 5.02, HARmonic Phase techniques, Durham, North Carolina) (Universitätsklinikum Ulm, 2013).

Zur Segmentierung des LV-Myokards wurde in Anlehnung an das von der American Heart Association (AHA) empfohlene 17-Segment-Modell eine Einteilung in 16 Segmente vorgenommen [24]. Der Apex (Segment 17) war somit nicht Teil der Analyse (**Abbildung 6**). Zur korrekten Einteilung der Segmente wurde die Insertionsstelle des rechten an den linken Ventrikel gekennzeichnet.

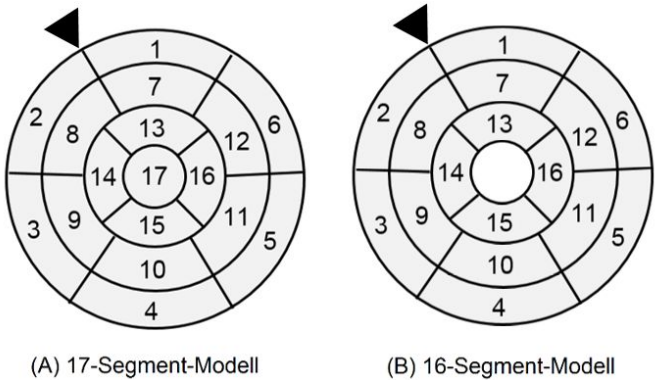


Abbildung 6: (A) 17-Segment-Modell und (B) 16-Segment-Modell: 1. basal anterior, 2. basal anteroseptal, 3. basal inferoseptal, 4. basal inferior, 5. basal inferolaterlal, 6.basal anterolatereal, 7. mittventrikulär anterior, 8. mittventrikulär anteroseptal, 9. mittventrikulär inferoseptal, 10. mittventrikulär inferior, 11. mittventrikulär inferolateral, 12. mittventrikulär anterolateral, 13. apikal anterior, 14. apikal septal, 15. apikal inferior, 16. apikal lateral, 17. Apex; Pfeil = Insertionsstelle des rechten Ventrikels. (Abbildung in Anlehnung an [41]).

Diagnosoft VIRTUE HARP® ermittelte nach oben beschriebenem Prinzip die Parameter *cc Strain*, *cc Strain Rate* und *Time to peak cc Strain* auf Segmentebene. Dies bedeutet, dass für jedes Segment zu verschiedenen Zeitpunkten im Herzzyklus Messwerte erhoben wurden. Aus diesen Daten wurden dann folgende globale Funktionsparameter berechnet: *mean peak cc Strain*, *max peak cc Strain, mean peak cc Strain Rate*, *max peak cc Strain Rate, mean Time to peak cc Strain*, *min Time to peak Strain* und *max Time to peak Strain.*

Der maximale *Strain*, den ein Segment im Laufe eines Herzzyklus erreichte, wurde als *peak Strain* bezeichnet. Der *mean peak Strain* eines jeden Probanden wurde dann durch Bildung des Mittelwertes der *peak Strain-Werte* der einzelnen Segmente gebildet. Weiterhin wurde der *max peak Strain* ermittelt, der den maximalen (in einem beliebigen Segment) erreichten *Strain* eines jeden Probanden darstellte. Die *Time to peak Strain* gab die Zeitspanne wieder, die von der Enddiastole bis zum Erreichen des *peak Strains* in einem Segment verging.

Analog wurde diese Nomenklatur auch für die *Strain Rate* angewendet.

2.2.4 Feature Tracking

Feature Tracking bedarf im Gegensatz zum Tagging keine spezielle Bildakquisition, sondern kann unter Verwendung von Standard-SSFP-Sequenzen erfolgen. Anhand einer Software werden *Features*, wie z.B. Helligkeitsunterschiede oder strukturelle Besonderheiten erfasst. Diese werden mit einem stochastischen Algorithmus im zeitlich darauffolgenden *Frame* aufgesucht und so über den Herzzyklus verfolgt. Es

ist dazu lediglich notwendig die *Features*, wie z.B. die Myokard-Blut-Grenze, in einem *Frame* zu markieren. Die weitere *Strain*-Analyse erfolgt anschließend automatisch durch die Software [55].

Die Bildakquisition der erforderlichen Cine-SSFP-Sequenzen erfolgte mit einer Schichtdicke von 8 mm mit 8 mm Gap und einer Voxelgröße von 2,03 x 2,12 x 8 mm^2. Die Wiederholungszeit betrug 2,5 ms und die Echozeit 1,24 ms. Es wurde ein Flipwinkel α = 60 ° gewählt. Ein Herzzyklus bestand aus 28 Phasen. Die Aufnahmen fanden in exspiratorischer Atemendlage statt und die Akquisitionszeit pro Schicht betrug 6 s.

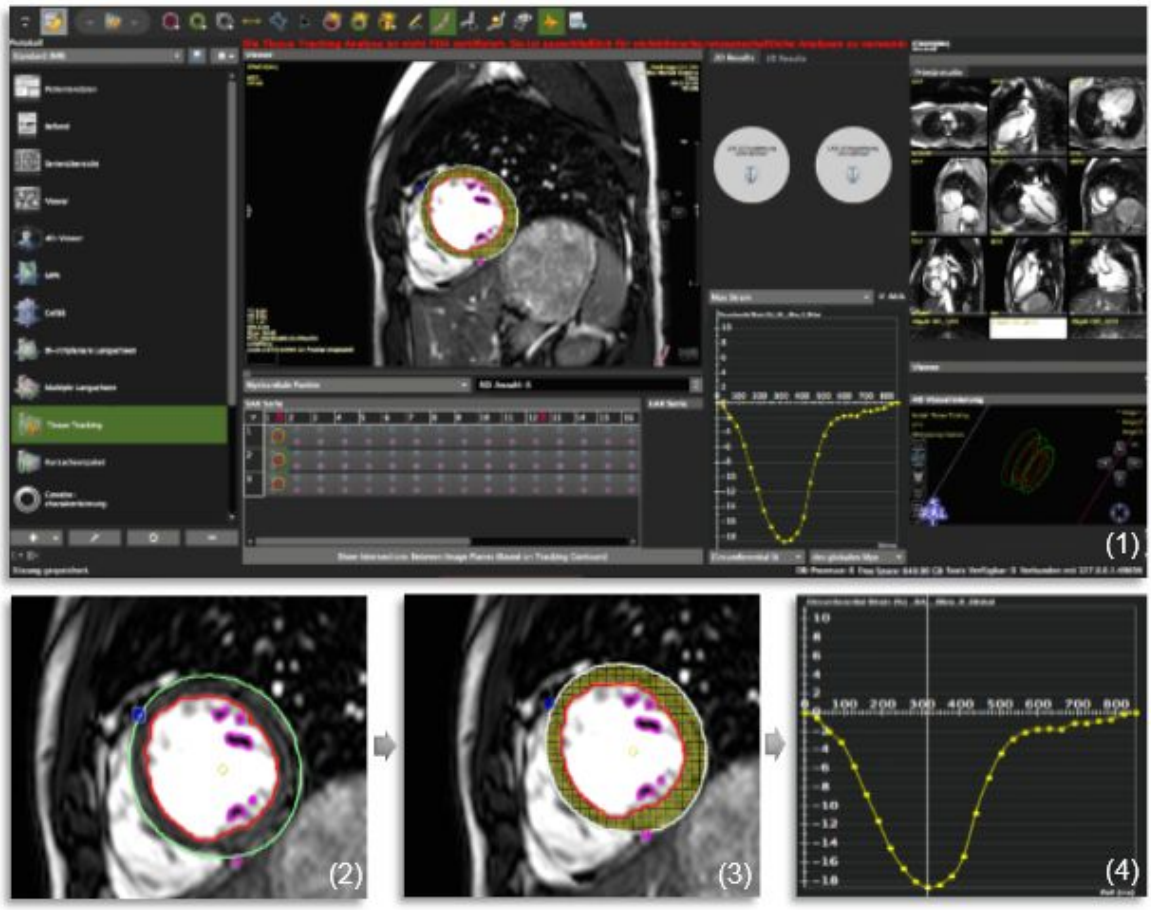


Abbildung 7: Auswertungsschritte mit cvi$^{42®}$ für eine basale Schicht: (1) Auswertungsoberfläche von cvi$^{42®}$ (2) Markierung der endo- (rot) und epikardialen (grün) Konturen, sowie der Insertionsstelle des rechten Ventrikels (blau und violett) in der Enddiastole. (3) Visualisierung des myokardialen circumferentiellen *Strains* in Form von myokardialen Punkten (gelb). (4) Darstellung des myokardialen circumferentiellen *Strains* für das globale Myokard über den Herzzyklus. (Bilder aus cvi$^{42®}$, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada) (Universitätsklinikum Ulm, 2015).

Die Auswertung der Cine-SSFP-Sequenzen wurde mit der Software cvi[42®](Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada) vorgenommen (**Abbildung 7**).
Die endo- und epikardialen Konturen (*Features*) wurden hierzu in den kurzen Achsen in einer basalen, mittventrikulären und apikalen Schicht in der enddiastolischen Phase des Herzzyklus manuell eingezeichnet. Zur genauen Segmentierung der Myokardwand wurden die Insertionsstellen des rechten Ventrikels definiert (**Abbildung 7.2**). Es wurden jeweils 6 Regions of Interest (ROIs) pro Schicht erfasst (**Abbildung 8**).

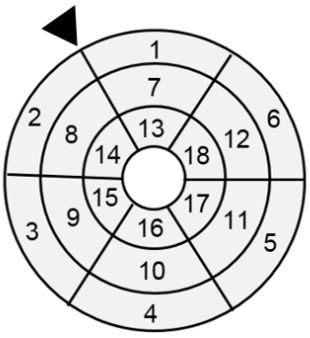


Abbildung 8: 18-Segment-Modell: 1. basal anterior, 2. basal anteroseptal, 3. basal inferoseptal, 4. basal inferior, 5. basal inferolaterlal, 6.basal anterolatereal, 7. mittventrikulär anterior, 8. mittventrikulär anteroseptal, 9. mittventrikulär inferoseptal, 10. mittventrikulär inferior, 11. mittventrikulär inferolateral, 12. mittventrikulär anterolateral, 13. apikal anterior, 14. apikal anteroseptal, 15. apikal inferiorseptal, 16. apikal inferior, 17. apikal interolateral, 18. apikal anterolateral. Pfeil = Insertionsstelle des rechten Ventrikels. (Abbildung in Anlehnung an [77]).

Da sich die meisten cc orientierten myokardialen Fasern im Bereich der mittmyokardialen LV-Wand befinden [146], wurde das Feature Tracking auf diese Wandabschnitt beschränkt. Erfasst wurden anhand einer segmentbezogenen Auswertung *Strain, Strain Rate, Displacement* und *Velocity* jeweils in cc und radialer Ausrichtung. Die Parameter wurden entsprechend der beim Tagging vorgestellten Nomenklatur benannt.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde mit der Software MedCalc® (Mariakerke, Belgien) durchgeführt. Neben den absoluten Zahlenwerten wurden für die kategorialen Variablen Prozentwerte (%) angegeben.
Als statistische Kenngrößen kontinuierlicher normal verteilter Variablen wurden Mittelwert ± Standardabweichung (SD) bestimmt. Zum Vergleich der Variablen wurde

ein gepaarter zweiseitiger t-Test herangezogen. Für nicht normal verteilte Variablen erfolgte die Angabe mittels Median mit Perzentilen [5 %; 95 %].
Zur Überprüfung der Übereinstimmung der beiden Messverfahren Tagging und Feature Tracking wurde eine statistische Analyse nach dem Verfahren von Bland und Altman für die einzelnen Belastungsstufen durchgeführt. Dazu wurden neben dem Mittelwert der Differenzen (Bias), das dazugehörige 95 % Konfidenzintervall (CI) und die Übereinstimmungsgrenzen (Limit of Agreement = LOA) ermittelt. Letztere lagen definitionsgemäß 1,96 SD oberhalb (oberes LOA) bzw. unterhalb (unteres LOA) des Bias.
In die Bewertung der Reliabilität der Messmethoden gingen zusätzlich die Daten eines zweiten unabhängigen Untersuchers ein. Es wurde für die einzelnen Kenngrößen der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC, absolute Übereinstimmung, zweifaktoriell) und Kappa (quadratische Gewichtung) mit dem jeweiligen 95 % CI berechnet. Die Beobachterübereinstimmung wurde – wie in **Tabelle 3** aufgeführt – beurteilt und mit MedCalc® (Comparison of Correlation Coefficient) verglichen.

Tabelle 3: Beobachterübereinstimmung mit ICC und Kappa; ICC = Intraklassen-Korrelationkoeffizient. (Inhalte aus MedCalc® (Mariakerke, Belgien)).

ICC	Übereinstimmung	Kappa	Übereinstimmung
< 0,4	schwach	< 0,2	schwach
0,4 - 0,75	ausreichend – gut	0,2 - 0,4	ausreichend
> 0,75	sehr gut	0,41 - 0,6	mittelmäßig
		0,61 - 0,8	gut
		0,81 - 1	sehr gut

Zum Vergleich der *mean Time to peak cc Strain* und *mean Time to peak radial Strain* diente eine Korrelationsanalyse nach Pearson (r = Korrelationskoeffizient) mit Darstellung der Werte im Streudiagramm.
Im Rahmen der Untersuchung der Heterogenität der kardialen Verformung wurde zudem eine Varianzanalyse verschiedener Messwerte durchgeführt. Die einzelnen Varianzen wurden angegeben als Mittelwert ± SD und mittels F-Test verglichen.

Als statistisches Signifikanzniveau wurde für die einzelnen Tests $p \leq 0,05$ festgelegt.

Zur Darstellung der Ergebnisse wurden Abbildungen und Tabellen unter Verwendung von Microsoft Excel® (Redmond, Washington, Vereinigte Staaten), MedCalc® und Microsoft Paint® (Redmond, Washington, Vereinigte Staaten) generiert.

3 Ergebnisse

3.1 Probandenkollektiv

Insgesamt wurden 40 herzgesunde Probanden mit einem Durchschnittsalter von 24,03 Jahren eingeschlossen. In **Tabelle 4** sind die Charakteristika aller Probanden zusammengefasst:

Tabelle 4: Charakteristika der Probanden (n=40); CVRF = kardiovaskuläre Risikofaktoren; EKG = Elektrokardiogramm (Universitätsklinikum Ulm, 2013).

Fallzahl, n	**40**	
Weiblich, n (%)	23 (57,5)	
Alter (Jahre)	24,03	± 3,07
CVRF		
arterielle Hypertonie	0 (0)	
Nikotin, n (%)	6 (15)	
Diabetes mellitus, n (%)	0 (0)	
Hyperlipoproteinämie, n (%)	2 (5)	
positive Familienanamnese, n (%)	5 (12,5)	
Body Mass Index (kg/m²)	22,73	± 3,04
EKG-Parameter		
QRS (ms)	96,5	± 8,34
P (ms)	101,5	± 11,67
PQ (ms)	145,8	± 17,67
QT (ms)	387	± 31,31
QTc (ms)	418,58	± 24,28

Aufgrund von gehäuften asymptomatischen Extrasystolen konnte bei einer Probandin aus technischen Gründen die CMR nicht durchgeführt werden, da hierdurch eine (EKG)-Triggerung nicht möglich war. Die übrigen 39 Probanden beendeten das Forschungsprojekt nach Studienplan. Alle erreichten unter Stressbelastung die gewünschte Ziel-HF. **Abbildung 9** veranschaulicht die Dosen an Dobutamin und Atropin, die dazu erforderlich waren.

Unter dieser medikamentösen Belastung wurde ein Anstieg der HF von durchschnittlich 69,87 ± 11,89 /min auf 157,08 ± 8,96 /min erreicht.

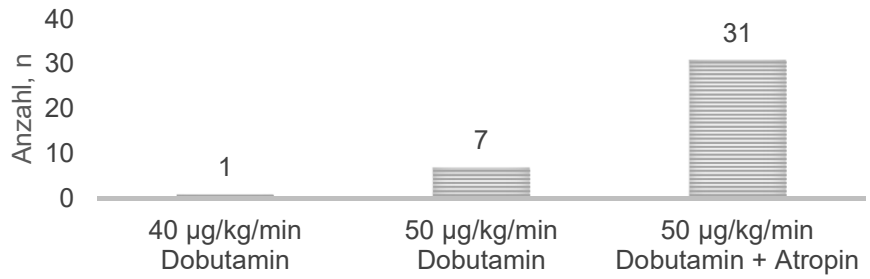


Abbildung 9: Überblick über die erforderliche Dobutamin- und Atropin-Dosis bis zum Erreichen der gewünschten Ziel-HF der Probanden (n=39); HF = Herzfrequenz (Universitätsklinikum Ulm, 2013).

3.2 Ergebnisse der Magnetresonanztomographie

Die Messwerte der LV- und RV-Volumetrie sind in **Tabelle 5** zusammengeführt.

Tabelle 5: CMR-Charakteristika der Probanden (n=39); LV = linksventrikulär, LVM = linksventikuläre Masse, LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVEDVI = linksventrikulär enddistolischer Volumen Index, LVSV = linksventrikuläres Schlagvolumen, LVSVI = linksventrikulärer Schlagvolumenindex, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; RV = rechtsventrikulär, RVEDV = rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen, RVEDVI = rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumen Index, RVSV = rechtsventrikuläres Schlagvolumen, RVEF = rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; HF = Herzfrequenz, HMV = Herzminutenvolumen; CMR = kardiale Magnetresonanztomographie (Universitätsklinikum Ulm, 2013).

LV Messwerte		
LVM, g	81,79	± 27,04
LVM/LVEDV, g/ml	0,53	± 0,08
LVEDV, ml	153,72	± 35,45
LVEDVI, ml/m²	82,28	± 13,81
LVSV, ml	95,74	± 21,22
LVSVI, ml/m²	51,29	± 8,36
LVEF, %	62,51	± 4,5
RV Messwerte		
RVEDV, ml	169,82	± 41,48
RVEDVI, ml/m²	90,82	± 16,47
RVSV, ml	96,15	± 21,19
RVEF, %	57,06	± 4,6
Cardiac Index	3,31	[2,6; 4,9]
HF in Ruhe (1/min)	69,87	± 11,89
HF bei mittlerer Belastung (1/min)	84,08	± 19,55
HF bei maximaler Belastung (1/min)	157,08	± 8,96
HMV in Ruhe (l/min)	6,29	± 1,57
HMV unter maximaler Belastung (l/min)	11,4	± 2,29

Die LVEF in Ruhe lag im Schnitt bei 62,51 ± 4,5 %. Unter steigender Dobutamin-Dosis kam es zu einer Zunahme des HMV von 6,29 ± 1,57 l/min auf 11,4 ± 2,29 l/min ($p < 0,0001$).

3.2.1 Strain-Analyse unter dynamischem Stress mit Tagging

Die regionale *Strain*-Analyse mittels Tagging im 16-Segment-Modell lieferte die in **Abbildung 10** und **Abbildung 11** dargestellten Werte.

Der *mean peak cc Strain* der einzelnen Segmente lag in Ruhe bei -18,20 ± 1,79% und zeigte unter 20 µg/kg/min Dobutamin-Stress (-18,41 ± 1,90 %) keinen signifikanten Anstieg ($p = 0,581$). Bei maximaler Belastung kam es letztlich sogar zu einem Abfall des *Strains* im Vergleich zum Ausgangswert (-16,27 ± 2,45 % vs. -18,20 ± 1,79 %; $p = 0,0001$).

Bei Betrachtung des *max peak cc Strains* hingegen war der Anstieg unter mittlerer Belastung signifikant (-21,90 ± 1,78 % vs. -23,77 ± 1,63; $p < 0,0001$). Jedoch lag auch hier der Wert bei maximaler Belastung mit -22,57 ± 2,37 % signifikant unter dem Wert bei mittlerem Stress ($p = 0,0056$). Im Gegensatz zum *mean peak cc Strain* war der *max peak cc Strain* bei submaximaler HF allerdings trotzdem signifikant höher als der Ausgangswert ($p < 0,0001$).

Die Erhebung der *peak cc Strain Rate* erbrachte eine differierende Tendenz zwischen den *mean-* und *max-Werten*. Während die *mean peak cc Strain Rate* unter Stress abnahm (-98,86 ± 24,82 %/s vs. -52,47 ± 16,42 vs. -19,48 ± 156,31 %/s; $p = 0,0059$, $p = 0,1586$), konnte eine Zunahme der *max peak cc Strain Rate* unter Dobutamin-Belastung gemessen werden (-184,02 ± 78,29 %/s vs. -443,42 ± 176,86 vs. -551,10 ± 284,11 %/s; $p < 0,0001$, $p = 0,0332$).

Weiterhin bewirkte die medikamentöse Stressbelastung dosisabhängig im Mittel ein deutlich schnelleres Erreichen des *peak cc Strains* (262,62 ± 31,54 ms vs. 138,04 ± 29,59 ms vs. 91,79 ± 8,86 ms; $p < 0,0001$, $p < 0,0001$). Die gleiche Tendenz war auch bei Betrachtung der Segmente mit der kürzesten (*min Time to peak cc Strain*; $p < 0,0001$, $p = 0,0135$) bzw. längsten Zeit (*max Time to peak cc Strain*; $p < 0,0001$, $p < 0,0001$) bis zum Erreichen des *peak cc Strains* zu beobachten.

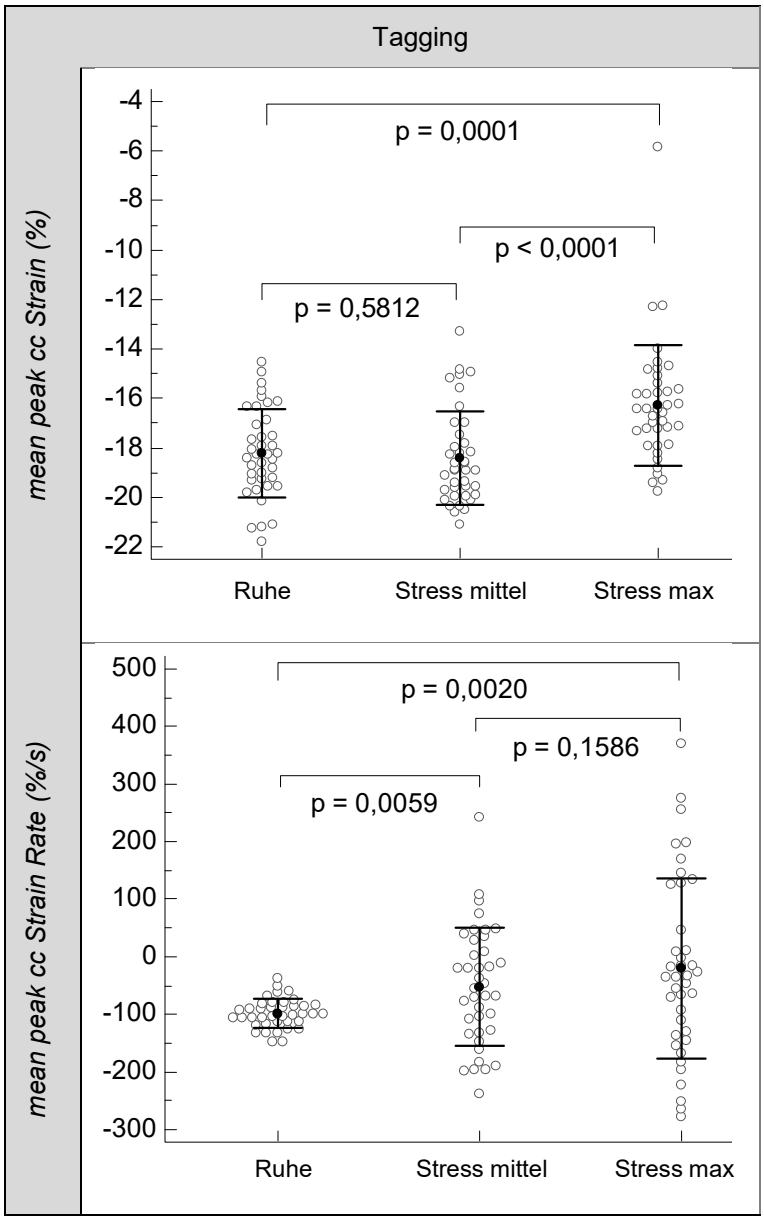
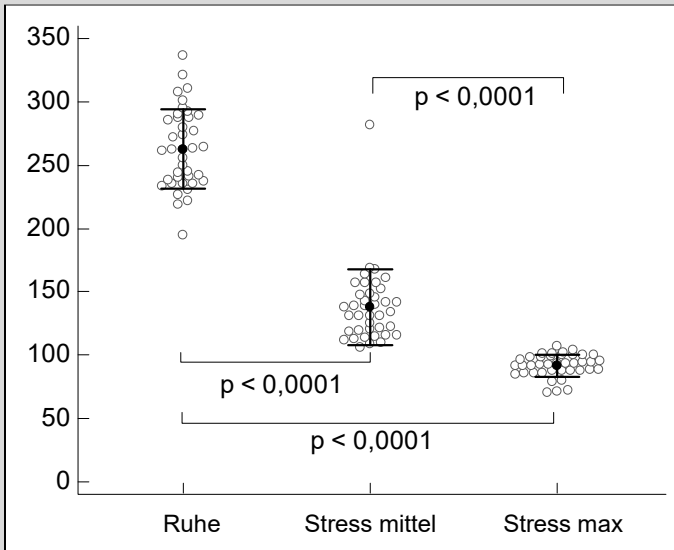


Abbildung 10: Resultate der cc *Stain*-Analyse der Probanden mittels Tagging: ***mean peak cc Strain*** **(%) und *mean peak cc Strain Rate* (%/s) (n=39)**: Mittelwert (●) ± Standardabweichung, jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung. p-Werte des verbundenen zweiseitigen t-Test beziehen sich auf den Vergleich der einzelnen Belastungsstufen. cc = circumferentiell (Universitätsklinikum Ulm, 2013).



min Time to peak cc Strain (ms)	Ruhe	205,97 ± 37,68
	Stress mittel	77,77 ± 37,52*
	Stress max	60,10 ± 11,34†‡
max Time to peak cc Strain (ms)	Ruhe	281,49 ± 37,19
	Stress mittel	187,69 ± 34,56*
	Stress max	114,36 ± 14,67†‡

Abbildung 11: Resultate der cc *Stain*-Analyse der Probanden mittels Tagging: ***mean, min* und *max Time to peak cc Strain* (ms) (n=39)**: Mittelwert (●) ± Standardabweichung, jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung. p-Werte des verbundenen zweiseitigen t-Test beziehen sich auf den Vergleich der einzelnen Belastungsstufen: * $p < 0,05$ Ruhe vs. Stress mittel; † $p < 0,05$ Stress mittel vs. Stress max; ‡ $p < 0,05$ Ruhe vs. Stress max. cc = circumferentiell (Universitätsklinikum Ulm, 2013).

Bei Untersuchung der Interobserver-Variablität der beim Tagging erhobenen Daten (**Tabelle 6**) konnte nur für den *mean peak cc Strain* eine sehr gute Übereinstimmung in beiden Testverfahren (ICC und Kappa) über alle drei Belastungsstufen nachgewiesen werden (ICC = 0,92; 0,89; 0,94; Kappa = 0,82; 0,81; 0,85). Die *mean Time to peak cc Strain* überzeugte durch gute bis sehr gute Werte beim ICC und einer guten Übereinstimmung für Kappa (ICC = 0,74; 0,93; 0,67; Kappa = 0,79; 0,78; 0,63). Alle übrigen *mean*-Werte lieferten in mindestens einem der beiden Tests für eine Belastungsstufe eine schwache Übereinstimmung.

Weiterhin wurde ein statistischer Vergleich der Interobserver-Reliabilität zwischen *mean*- und *max*-Werten für die Koeffizienten ICC und Kappa durchgeführt. Dabei

zeigte lediglich die *max peak cc Strain Rate* bei maximaler Belastung eine signifikant bessere Übereinstimmung, gemessen anhand von Kappa (p = 0,0196) und ICC (p = 0,0232). Zusammenfassend erwiesen sich damit die *mean*-Werte in der Auswertung großteils als robuster. Da die *max*-Werte außerdem auf keinen zusätzlichen Informationsgewinn im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit hoffen ließen, wurde auf eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Die entsprechenden Daten finden sich der Vollständigkeit halber im Anhang 9.4 in **Tabelle 9**, **Tabelle 10** und **Tabelle 11**.

Tabelle 6: Interobserver-Variabilität der cc *Strain*-Analyse der Probanden mittels Tagging gemessen anhand von ICC und Kappa (n=39): ICC = Intraklassen Korrelationskoeffizient [95 % CI]: absolute Übereinstimmung, zweifaktoriell, jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung: ICC < 0,4 schwache, 0,4 - 0,75 ausreichende - gute, * > 0,75 sehr gute Übereinstimmung; Kappa, Standardfehler [95 % CI]: gewichtetes Kappa (quadratische Gewichtung), jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung: Kappa < 0,2 schwache, 0,2 - 0,4 ausreichende, 0,41 - 0,6 mittelmäßige, •0,61 - 0,8 gute, * 0,81 - 1 sehr gute Übereinstimmung. cc = circumferentiell, CI = Konfidenzintervall (Universitätsklinikum Ulm, 2013).

Tagging – cc ICC	Ruhe	Stress mittel	Stress max
mean peak cc Strain	0,92 [0,81; 0,96]*	0,89 [0,78; 0,95]*	0,94 [0,87; 0,97]*
mean peak cc Strain Rate	0,54 [0,14; 0,76]	0,77 [0,56; 0,88]*	0,64 [0,30; 0,81]
mean Time to peak cc Strain	0,74 [0,50; 0,86]	0,93 [0,86; 0,96]*	0,67 [0,37; 0,83]
min Time to peak cc Strain	0,77 [0,57; 0,88]*	0,79 [0,60; 0,89]*	0,58 [0,21; 0,78]
max Time to peak cc Strain	0,05 [-0,82; 0,50]	0,75 [0,53; 0,87]*	0,29 [-0,38; 0,63]
Kappa	Ruhe	Stress mittel	Stress max
mean peak cc Strain	0,82 [0,64; 1,00]*	0,81 [0,70; 0,92]*	0,85 [0,76; 0,94]*
mean peak cc Strain Rate	0,38 [0,08; 0,67]	0,59 [0,35; 0,82]	0,40 [0,12; 0,68]
mean Time to peak cc Strain	0,79 [0,62; 0,95]•	0,78 [0,67; 0,88]•	0,63 [0,43; 0,84]•
min Time to peak cc Strain	0,71 [0,53; 0,89]•	0,30 [-0,02; 0,62]	0,47 [0,24; 0,70]
max Time to peak cc Strain	0,72 [0,49; 0,94]•	0,59 [0,37; 0,81]	0,36 [0,05; 0,66]

3.2.2 Strain-Analyse unter dynamischem Stress mit Feature Tracking

Im Gegensatz zu den beim Tagging ermittelten Werten konnte unter Anwendung von Feature Tracking sowohl für den *mean* (-19,56 ± 2,17 % vs. -24,02 ± 2,49 % vs.

-24,87 ± 1,67 %; p < 0,0001, p = 0,0560) (**Abbildung 12**), als auch für den *max peak cc Strain* (-27,97 ± 2,83 % vs. -33,56 ± 2,84 % vs. -33,87 ± 1,70; p < 0,0001, p = 0,5265) eine Zunahme über die einzelnen Belastungsstufen verzeichnet werden, die mit Ausnahme des Vergleichs zwischen mittlerer und maximaler Belastung beim *max peak cc Strain* signifikant war. Auch für die *peak cc Strain Rate* wurde unter dynamischem Stress ein Anstieg der *mean*- (jeweils p < 0,0001) (**Abbildung 12**) und *max*-Werte (p < 0,0001, p = 0,0001) gemessen.

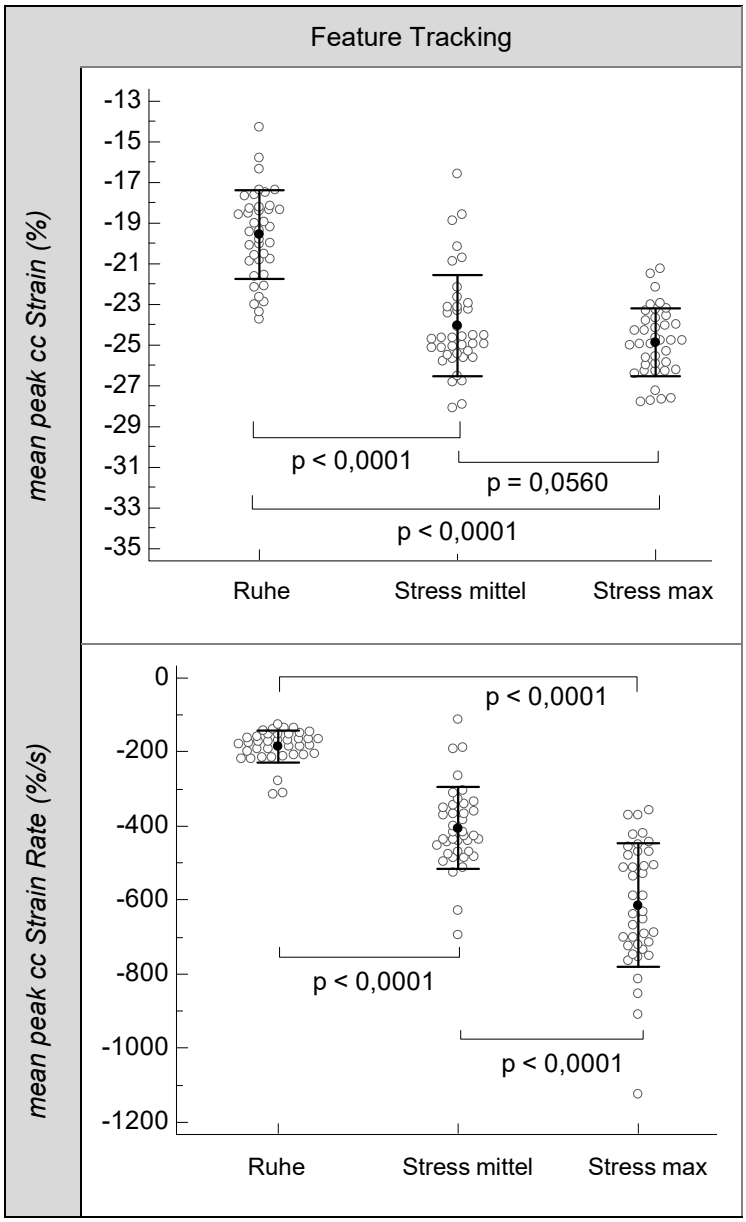
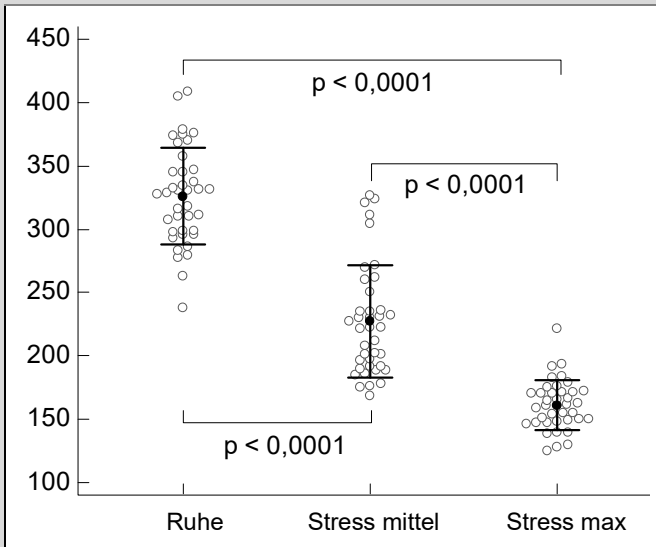


Abbildung 12: Resultate der cc *Stain*-Analyse der Probanden mittels Feature Tracking: ***mean peak cc Strain* (%) und *mean peak cc Strain Rate* (%/s) (n=39):** Mittelwert (●) ± Standardabweichung, jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung. p-Werte des verbundenen zweiseitigen t-Test beziehen sich auf den Vergleich der einzelnen Belastungsstufen. cc = circumferentiell (Universitätsklinikum Ulm, 2015).

Vergleichbar zum Tagging konnte beim Feature Tracking eine Abnahme der *mean Time to peak cc Strain* unter Stress beobachtet werden (325,92 ± 38,11 ms vs. 227,17 ± 44,05 ms vs. 161,18 ± 19,36 ms; jeweils p < 0,0001). Auch die *min Time to peak cc Strain* zeigte eine signifikante Reduktion bei mittlerer und maximaler Belastung (p < 0,0001, p = 0,0003), während die *max Time to peak cc Strain* erst unter maximalem Dobutamin-Stress signifikant abnahm (p = 0,0705, p < 0,0001). (**Abbildung 13**)

Feature Tracking



min Time to peak cc Strain (ms)	Ruhe	230,69 ± 32,82
	Stress mittel	114,97 ± 54,69*
	Stress max	75,46 ± 32,46†‡
max Time to peak cc Strain (ms)	Ruhe	489,26 ± 148,25
	Stress mittel	427,10 ± 192,88
	Stress max	265,12 ± 77,75†‡

Abbildung 13: Resultate der cc *Stain*-Analyse der Probanden mittels Feature Tracking: ***mean, min* und *max Time to peak cc Strain* (ms) (n=39):** Mittelwert (●) ± Standardabweichung, jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung. p-Werte des verbundenen zweiseitigen t-Test beziehen sich auf den Vergleich der einzelnen Belastungsstufen: * p < 0,05 Ruhe vs. Stress mittel; † p < 0,05 Stress mittel vs. Stress max; ‡ p < 0,05 Ruhe vs. Stress max. cc = circumferentiell (Universitätsklinikum Ulm, 2015).

Die Auswertung des *mean peak cc Displacements* lieferte keine signifikante Änderung für die 39 Probanden unter Dobutamin-Stress (p = 0,5450, p = 0,5923). Die dazugehörige *mean peak cc Velocity* hingegen stieg von initial 110,17 ± 34,02

deg/s, über 201,80 ± 64,21 deg/s bei mittlerer Belastung, auf 303,10 ± 91,85 deg/s unter maximalem Stress (jeweils p < 0,0001) an. (**Abbildung 14**)

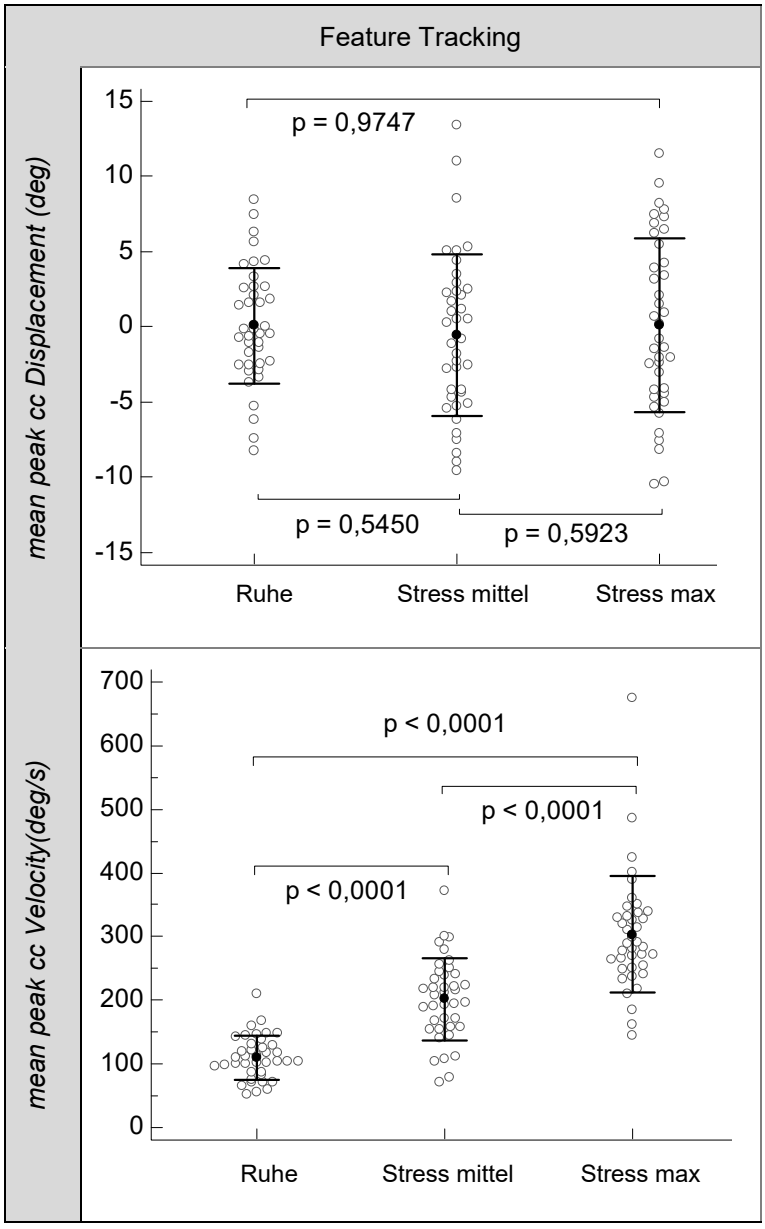


Abbildung 14: Resultate der *cc Stain*-Analyse der Probanden mittels Feature Tracking: ***mean peak cc Displacement* (deg) und *mean peak cc Velocity* (deg/s) (n=39):** Mittelwert (●) ± Standardabweichung, jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung. p-Werte des verbundenen zweiseitigen t-Test beziehen sich auf den Vergleich der einzelnen Belastungsstufen. cc = circumferentiell (Universitätsklinikum Ulm, 2015).

Bezüglich der Interobserver-Reliabilität erbrachten der *mean peak cc Strain*, die *mean peak cc Strain Rate* und die *mean Time to peak cc Strain* sowohl beim ICC, als auch bei Kappa durchweg gute bis sehr gute Übereinstimmungswerte. Nur eine schwache bis ausreichende Übereinstimmung zwischen den beiden Untersuchern

konnte für die Messgrößen *mean peak cc Displacement* und *mean peak cc Velocity* ermittelt werden (**Tabelle 7**).

Wie bereits beim Tagging wurde auch hier auf eine Darstellung der *max*-Werte der cc und radialen Analyse verzichtet, da sich keine signifikant höhere Interobserver-Übereinstimmung im Vergleich zu den *mean*-Werten erzielen ließen. Entsprechende Auswertungsergebnisse finden sich im Anhang 9.4 in den **Tabelle 9**, **Tabelle 10** und **Tabelle 11**.

Tabelle 7: Interobserver-Variabilität der cc *Strain*-Analyse der Probanden mittels Feature Tracking gemessen anhand von ICC und Kappa (n=39): ICC = Intraklassen Korrelationskoeffizient [95 % CI]: absolute Übereinstimmung, zweifaktoriell, jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung: ICC < 0,4 schwache, 0,4 - 0,75 ausreichende - gute, * > 0,75 sehr gute Übereinstimmung. Kappa, Standardfehler [95 % CI]: gewichtetes Kappa (quadratische Gewichtung), jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung: Kappa < 0,2 schwache, 0,2 - 0,4 ausreichende, 0,41 - 0,6 mittelmäßige, •0,61 - 0,8 gute, * 0,81 - 1 sehr gute Übereinstimmung. cc = circumferentiell, max = maximal, CI = Konfidenzintervall (Universitätsklinikum Ulm, 2015).

Feature Tracking – cc ICC	Ruhe	Stress mittel	Stress max
mean peak cc Strain	0,96 [0,71; 0,99]*	0,95 [0,78; 0,98]*	0,82 [0,47; 0,93]*
mean peak cc Strain rate	0,90 [0,71; 0,96]*	0,89 [0,78; 0,94]*	0,87 [0,74; 0,93]*
mean Time to peak cc Strain	0,92 [0,85; 0,96]*	0,95 [0,91; 0,97]*	0,89 [0,79; 0,94]*
min Time to peak cc Strain	0,37 [-0,13; 0,66]	0,81 [0,64; 0,90]*	0,80 [0,63; 0,90]*
max Time to peak cc Strain	0,39 [-0,13; 0,67]	0,89 [0,79; 0,94]*	0,74 [0,51; 0,86]
mean peak cc Displacement	0,67 [0,37; 0,83]	0,66 [0,35; 0,82]	0,43 [-0,10; 0,70]
mean peak cc Velocity	0,56 [0,03; 0,79]	0,72 [0,46; 0,85]	0,57 [-0,01; 0,80]
Kappa	Ruhe	Stress mittel	Stress max
mean peak cc Strain	0,93 [0,89; 0,97]*	0,82 [0,73;0,93]*	0,72 [0,59; 0,86]•
mean peak cc Strain Rate	0,80 [0,69; 0,91]•	0,74 [0,59; 0,88]•	0,90 [0,85; 0,94]*
mean Time to peak cc Strain	0,87 [0,78; 0,96]*	0,86 [0,78; 0,94]*	0,76 [0,62; 0,90]•
min Time to peak cc Strain	0,32 [0,05; 0,59]	0,56 [0,31; 0,81]	0,70 [0,52; 0,90]•
max Time to peak cc Strain	0,59 [0,32; 0,86]	0,72 [0,56; 0,87]•	0,65 [0,45; 0,85]•
mean peak cc Displacement	0,49 [0,28; 0,71]	0,39 [0,14; 0,64]	0,32 [0,01; 0,63]
mean peak cc Velocity	0,30 [0,09; 0,51]	0,46 [0,22; 0,71]	0,50 [0,32; 0,68]

Ergänzend wurde unter Verwendung von Feature Tracking auch eine Auswertung in radialer Raumrichtung vorgenommen (**Abbildung 15**, **Abbildung 16** und Anhang 9.4 **Tabelle 9**).

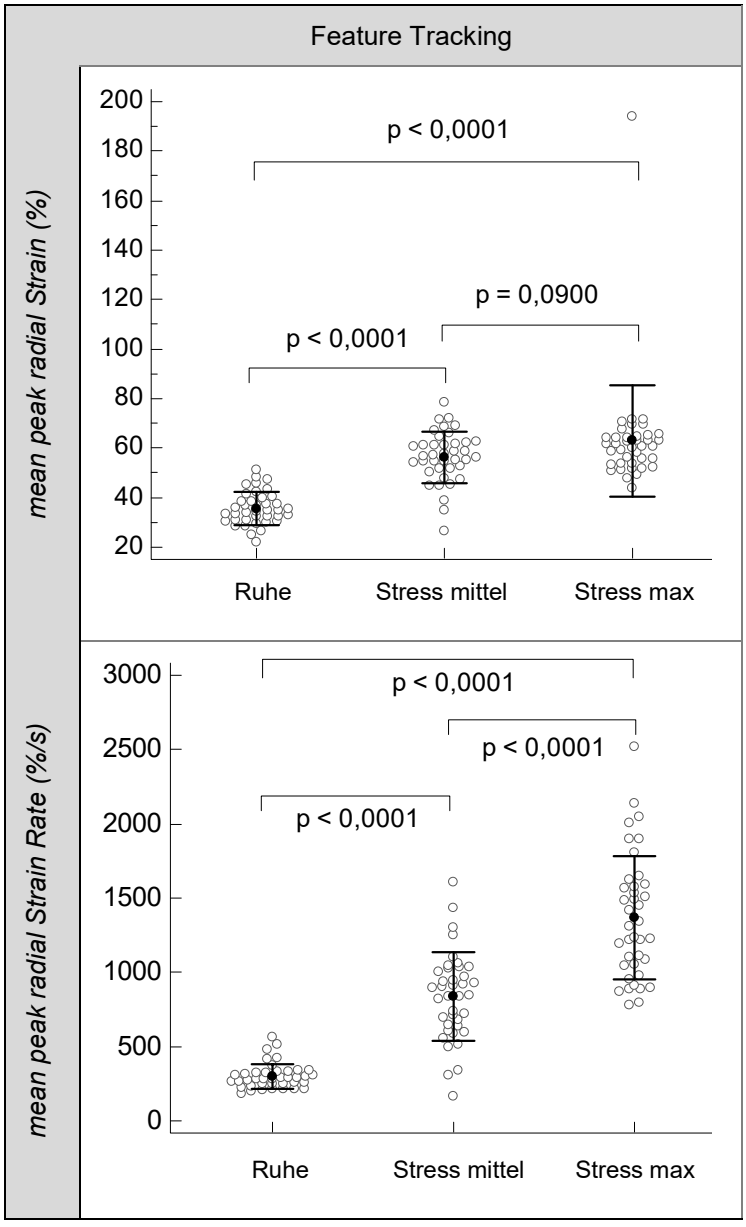
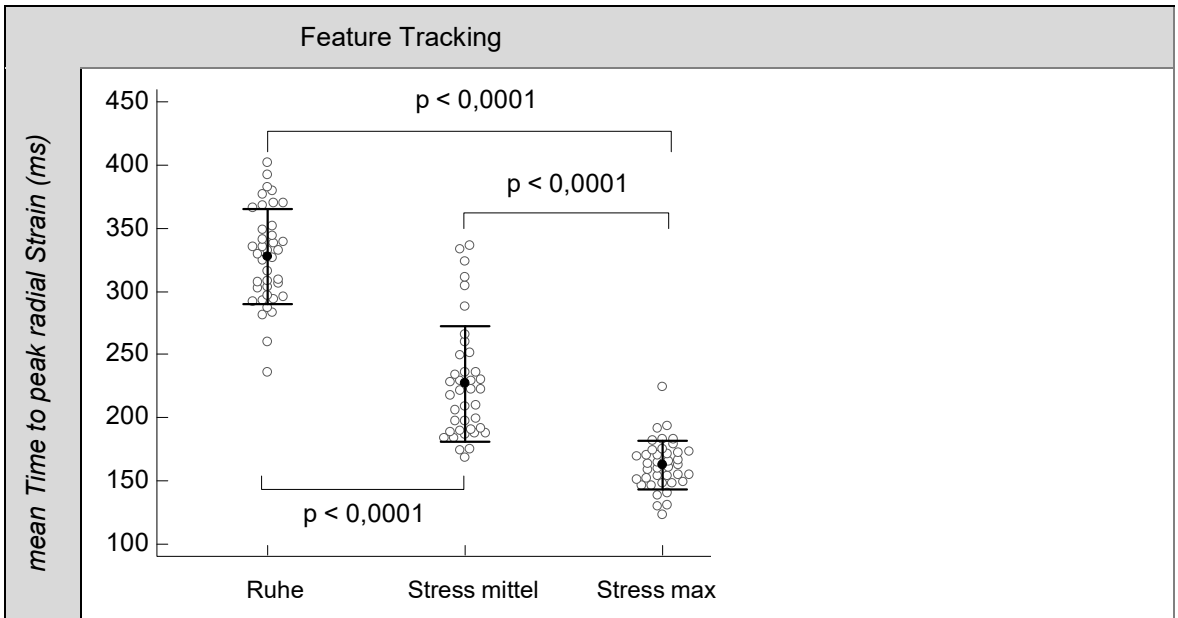


Abbildung 15: Resultate der radialen *Stain*-Analyse der Probanden mittels Feature Tracking: *mean peak radial Strain* (%) und *mean peak radial Strain Rate* (%/s) (n=39): Mittelwert (●) ±Standardabweichung; jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung. p-Werte des verbundenen zweiseitigen t-Test beziehen sich auf den Vergleich der einzelnen Belastungsstufen (Universitätsklinikum Ulm, 2015).

In Ruhe wurde ein *mean peak radial Strain* von 35,60 ± 6,58 % ermittelt, der einen signifikanten Zuwachs auf 56,36 ± 10,36 % bei mittlerer Belastung erfuhr ($p < 0,0001$). Auch der Wert bei maximalem Stress (63,09 ± 22,62 %) lag signifikant über dem Ausgangswert ($p < 0,0001$). Beim *max peak radial Strain* war lediglich unter

mittlerer Belastung eine signifikante Zunahme zu verzeichnen (p < 0,0001). Die *mean peak radial Strain Rate* erhöhte über die einzelnen Belastungsstufen kontinuierlich ihren Betrag (jeweils p < 0,0001). Die gleiche Tendenz konnte auch für die *max radial Strain Rate* (p < 0,0001, p = 0,0001) nachgewiesen werden.

Analog zur cc *Strain*-Analyse wurde der *peak radial Strain* mit steigender HF unter dynamischem Dobutamin-Stress im Mittel schneller erreicht (327,97 ± 37,55 ms vs. 227,18 ± 45,72 ms vs. 162,40 ± 19,28 ms; jeweils p < 0,0001). Wie bereits in cc Raumrichtung konnte für die *min Time to peak radial Strain* eine signifikante Abnahme für die einzelnen Belastungsstufen beobachtet werden (p < 0,0001, p = 0,0001), wohingegen die *max Time to peak radial Strain* erst bei maximalem Stress signifikant zurückging (p < 0,0001) (**Abbildung 16**).



min Time to peak radial Strain (ms)	Ruhe	231,41 ± 30,18
	Stress mittel	121,05 ± 55,98*
	Stress max	78,59 ± 32,84†‡
max Time to peak radial Strain (ms)	Ruhe	493,38 ± 146,18
	Stress mittel	423,33 ± 207,69
	Stress max	263,90 ± 77,95†‡

Abbildung 16: Resultate der radialen *Stain*-Analyse der Probanden mittels Feature Tracking: *mean, min* und *max Time to peak radial Strain* (ms) (n=39): Mittelwert (●) ± Standardabweichung, jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung. p-Werte des verbundenen zweiseitigen t-Test beziehen sich auf den Vergleich der einzelnen Belastungsstufen: * p < 0,05 Ruhe vs. Stress mittel; † p < 0,05 Stress mittel vs. Stress max; ‡ p < 0,05 Ruhe vs. Stress max (Universitätsklinikum Ulm, 2015).

Die Korrelation der *mean Time to peak radial Strain* und *mean Time to peak cc Strain* ist im Streudiagramm in **Abbildung 17** dargestellt. Die entsprechenden Korrelationsanalyse für die Werte aus allen Belastungsstufen ergab einen Korrelationskoeffizienten von r = 0,9977 mit p < 0,0001 und damit eine hochsignifikante Übereinstimmung der beiden Messgrößen.

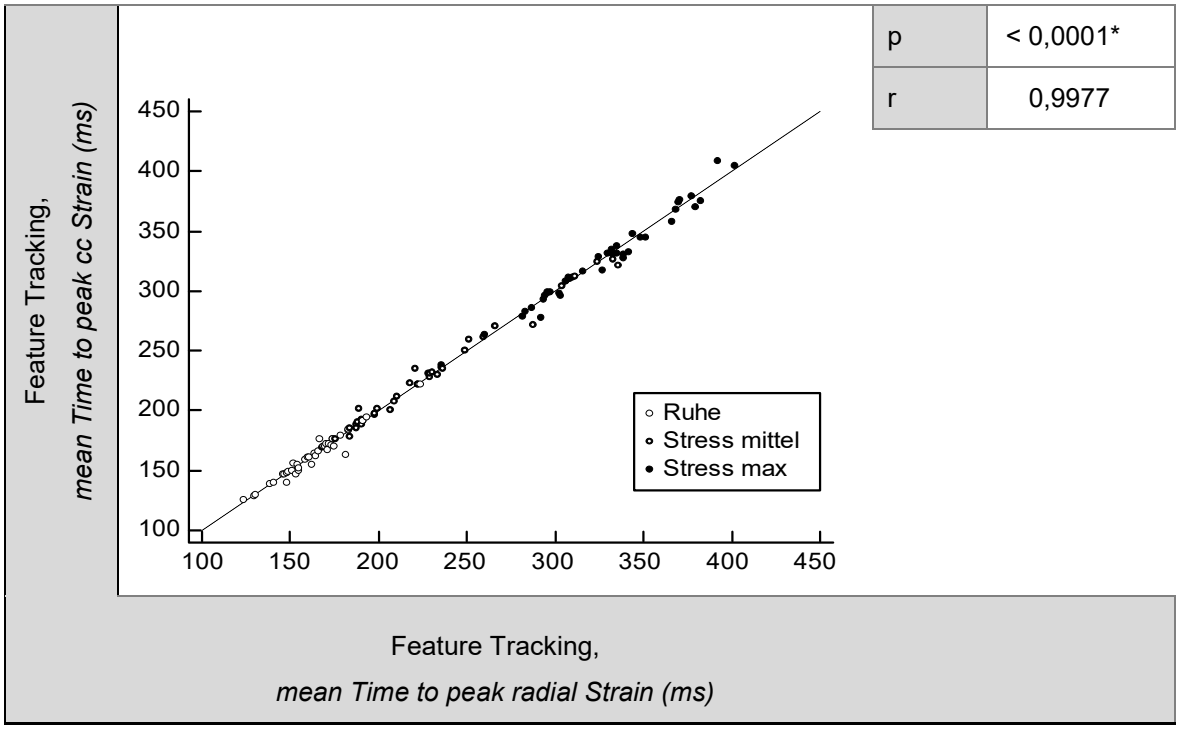


Abbildung 17: **Streudiagramm der *mean Time to peak cc Strain* (ms) und der *mean Time to peak radial Strain* (ms) der Probanden (n=39)** in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung. Korrelationsanalyse nach Pearson: r = Korrelationskoeffizient, * p < 0,05; - - Winkelhalbierende. cc = circumferentiell (Universitätsklinikum Ulm, 2015).

Das *mean peak radial Displacement* zeigte im Vergleich zur Messung in Ruhe (6,29 ± 0,88 mm) eine Zunahme bei mittlerer Belastung (8,01 ± 0,97 mm; p < 0,0001). Auch der Wert bei maximaler Belastung (7,97 ± 0,84 mm) lag signifikant über dem Ruhewert (p < 0,0001). Wie bereits in cc Raumrichtung ließ sich auch für die Messung der *mean peak radial Velocity* ein signifikanter Zuwachs unter Dobutamin-Stress nachweisen (p < 0,0001) (**Abbildung 18**).

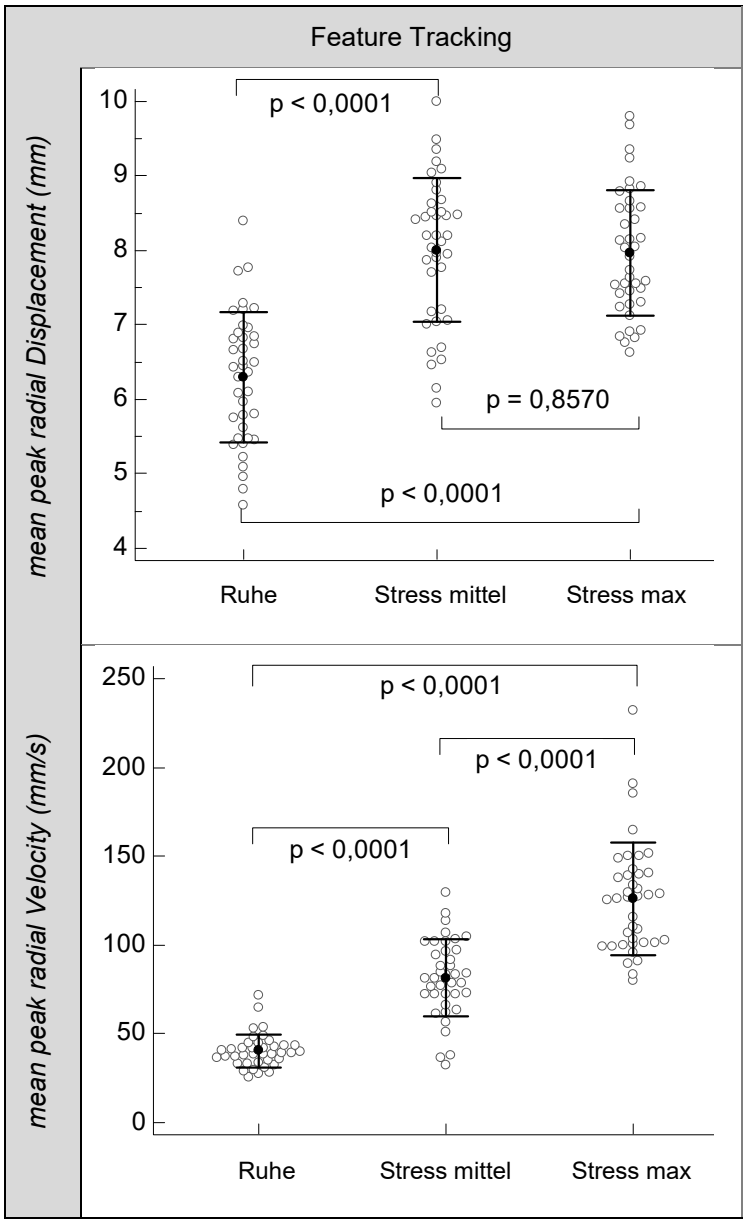


Abbildung 18: Resultate der radialen *Stain*-Analyse der Probanden mittels Feature Tracking: *mean peak radial Displacement* (mm) und *mean peak radial Velocity* (mm/s) (n=39): Mittelwert (●) ± Standardabweichung, jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbealstung. p-Werte des verbundenen zweiseitigen t-Test beziehen sich auf den Vergleich der einzelnen Belastungsstufen (Universitätsklinikum Ulm, 2015).

Die Analyse der Interobserver-Reliabilität in radialer Raumrichtung (**Tabelle 8**) ergab für alle *mean peak*-Werte eine sehr gute Übereinstimmung des ICC, bei entsprechend überwiegend guten bis sehr guten Werten für Kappa. Ähnlich gute Ergebnisse erbrachte auch der Interobserver-Vergleich der *max peak*-Werte (Anhang 9.4 **Tabelle 10** und **Tabelle 11**). Einzig die *min* und *max Time to peak radial Strain* stimmten für die Auswertungen in Ruhe zum Teil nur schwach überein (**Tabelle 8**).

Tabelle 8: Interobserver-Variabilität der radialen *Strain*-Analyse der Probanden mittels Feature Tracking gemessen anhand von ICC und Kappa (n=39): ICC = Intraklassen Korrelationskoeffizient [95 % CI]: absolute Übereinstimmung, zweifaktoriell jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung: ICC < 0,4 schwache, 0,4 - 0,75 ausreichende - gute, * > 0,75 sehr gute Übereinstimmung. Kappa, Standardfehler [95 % CI]: gewichtetes Kappa (quadratische Gewichtung), jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung: Kappa < 0,2 schwache, 0,2 - 0,4 ausreichende, 0,41 - 0,6 mittelmäßige, •0,61 - 0,8 gute, * 0,81 - 1 sehr gute Übereinstimmung. cc = circumferentiell, CI = Konfidenzintervall (Universitätsklinikum Ulm, 2015).

Feature Tracking - radial			
ICC	Ruhe	Stress mittel	Stress max
mean peak radial Strain	0,94 [0,70; 0,98]*	0,93 [0,73; 0,97]*	0,97 [0,90; 0,99]*
mean peak radial Strain Rate	0,90 [0,73; 0,95]*	0,94 [0,77; 0,98]*	0,85 [0,72; 0,92]*
mean Time to peak radial Strain	0,92 [0,85; 0,96]*	0,93 [0,87; 0,97]*	0,88 [0,77; 0,94]*
min Time to peak radial Strain	0,35 [-0,16; 0,64]	0,68 [0,39; 0,83]	0,74 [0,51; 0,87]
max Time to peak radial Strain	0,36 [-0,17; 0,6]	0,89 [0,78; 0,94]*	0,69 [0,42; 0,84]
mean peak radial Displacement	0,98 [0,96; 0,99]*	0,96 [0,93; 0,98]*	0,93 [0,87; 0,97]*
mean peak radial Velocity	0,98 [0,95; 0,99]*	0,97 [0,94; 0,98]*	0,84 [0,70; 0,92]*
Kappa	Ruhe	Stress mittel	Stress max
mean peak radial Strain	0,94 [0,90;0,97]*	0,78 [0,66;0,91] •	0,57 [0,40;0,74]
mean peak radial Strain Rate	0,83 [0,73;0,93]*	0,86 [0,76:0,95]*	0,78 [0,66;0,90] •
mean Time to peak radial Strain	0,83 [0,71;0,94]*	0,84 [0,76;0,93]*	0,75 [0,60;0,91] •
min Time to peak radial Strain	0,30 [0,04;0,57]	0,41 [0,13;0,69]	0,63 [0,41;0,85] •
max Time to peak radial Strain	0,55 [0,26;0,84]	0,75 [0,61;0,89] •	0,57 [0,34;0,80]
mean peak radial Displacement	0,98 [0,96;0,99]*	0,89 [0,84;0,95]*	0,87 [0,80;0,93]*
mean peak radial Velocity	0,95 [0,90;1,00]*	0,93 [0,87;0,99]*	0,85 [0,76;0,93]*

3.2.3 Vergleich von Tagging und Feature Tracking

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde der Vergleich der beiden Methoden auf die Messgrößen *mean peak cc Strain*, *mean peak cc Strain Rate* und *mean Time to peak cc Strain* beschränkt, da sich diese Messwerte in der zuvor aufgeführten statistischen Analyse der einzelnen Methoden als robust im Hinblick auf die Interobserver-Reliabilität erwiesen.
Die Übereinstimmung der Methoden Tagging und Feature Tracking in den genannten Verformungsparameter wurde anhand von Bland-Altman-Analysen (**Abbildung 19**, **Abbildung 20**, **Abbildung 21**) geprüft. Ein Bland-Altman-Diagramm erlaubt eine übersichtliche Darstellung der Übereinstimmung von Messmethoden, indem es die Differenzen der Messwerte der beiden Verfahren gegenüber deren Mittelwert aufträgt.

Tagging wies bei der Bland-Altman-Analyse im Vergleich zum Feature Tracking für die Parameter *mean peak cc Strain* (Bias 1,3 %; 5,6 %; 8,6 %) und *mean peak cc Strain Rate* (Bias 85,4 %/s; 352,6 %/s; 595,0 %/s) in allen drei Belastungsstufen ein positives Bias auf. Da die genannten Größen negative Vorzeichen besaßen, bedeutete ein positives Bias in diesem Fall, dass mittels Feature Tracking systematisch höhere Beträge erzielt wurden, als mit Tagging.
Weiterhin überschätzte Feature Tracking im Vergleich zum Tagging die *mean Time to peak cc Strain* in den einzelnen Stressstufen (Bias -63,3 ms; -89,1 ms; -69,4 ms). Neben dem deutlichen Abweichen des Bias von Null in allen Vergleichen fiel auf, dass die Bias für den *mean peak cc Strain* (jeweils $p < 0{,}0001$) und die *mean peak cc Strain Rate* (jeweils $p < 0{,}0001$) mit zunehmender Dobutamin-Belastung signifikant zunahmen. Dies deutete auf einen systemtischen Fehler zwischen den beiden Methoden hin, der zumindest für einen Teil der Variablen unter Stress größer wurde.
Trotz der genannten Abweichungen lieferte die Bland-Altman-Analyse eine gute Übereinstimmung der beiden Methoden in der dynamischen Stressuntersuchung für den *mean peak cc Strain* ($p = 0{,}0003$; $< 0{,}0001$; $< 0{,}0001$), die *mean peak cc Strain Rate* ($p < 0{,}0001$; $< 0{,}0001$; $< 0{,}0001$) und die *mean Time to peak cc Strain* ($p < 0{,}0001$; $< 0{,}0001$; $< 0{,}0001$).

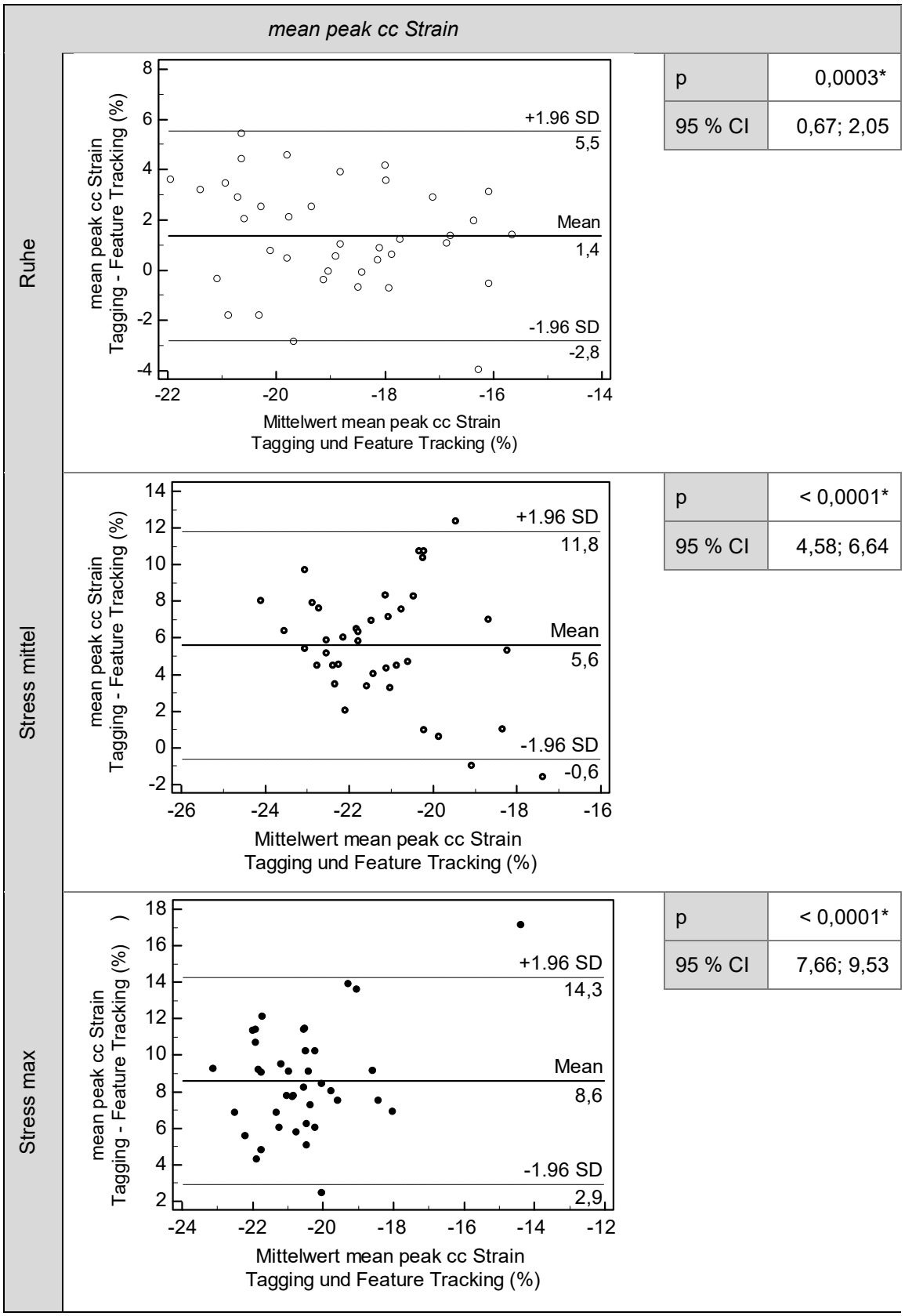
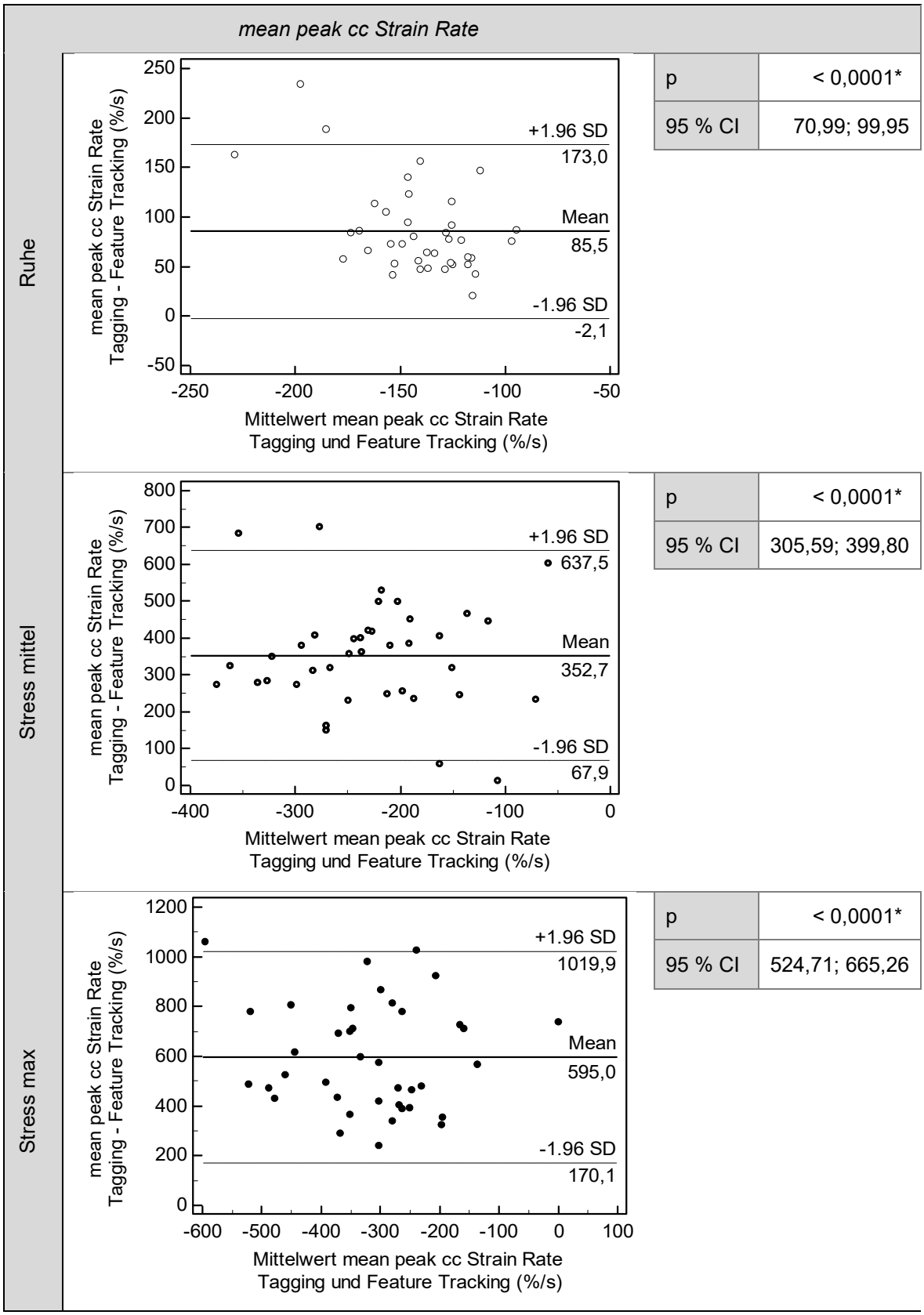


Abbildung 19: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der *mean peak cc Strain*–Werte der Probanden aus der Analyse mittels Tagging und Feature Tracking in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung (n=39): — Mittelwert der Differenzen der beiden Methoden Tagging und Feature Tracking (Mean = Bias); – – oberes und unteres LOA (Limit of Agreement) = ± 1,96 SD des Bias; 95 % Konfidenzintervall (CI) des Bias; * p < 0,05; SD = Standardabweichung, cc = circumferentiell (Universitätsklinikum Ulm, 2015).



p	< 0,0001*
95 % CI	70,99; 99,95

p	< 0,0001*
95 % CI	305,59; 399,80

p	< 0,0001*
95 % CI	524,71; 665,26

Abbildung 20: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der *mean peak cc Strain Rate*-Werte der Probanden aus der Analyse mittels Tagging und Feature Tracking in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung (n=39): — Mittelwert der Differenzen der beiden Methoden Tagging und Feature Tracking (Mean = Bias); – – oberes und unteres LOA (Limit of Agreement) = ± 1,96 SD des Bias; 95 % Konfidenzintervall (CI) des Bias; * p < 0,05; SD = Standardabweichung, cc = circumferentiell (Universitätsklinikum Ulm, 2015).

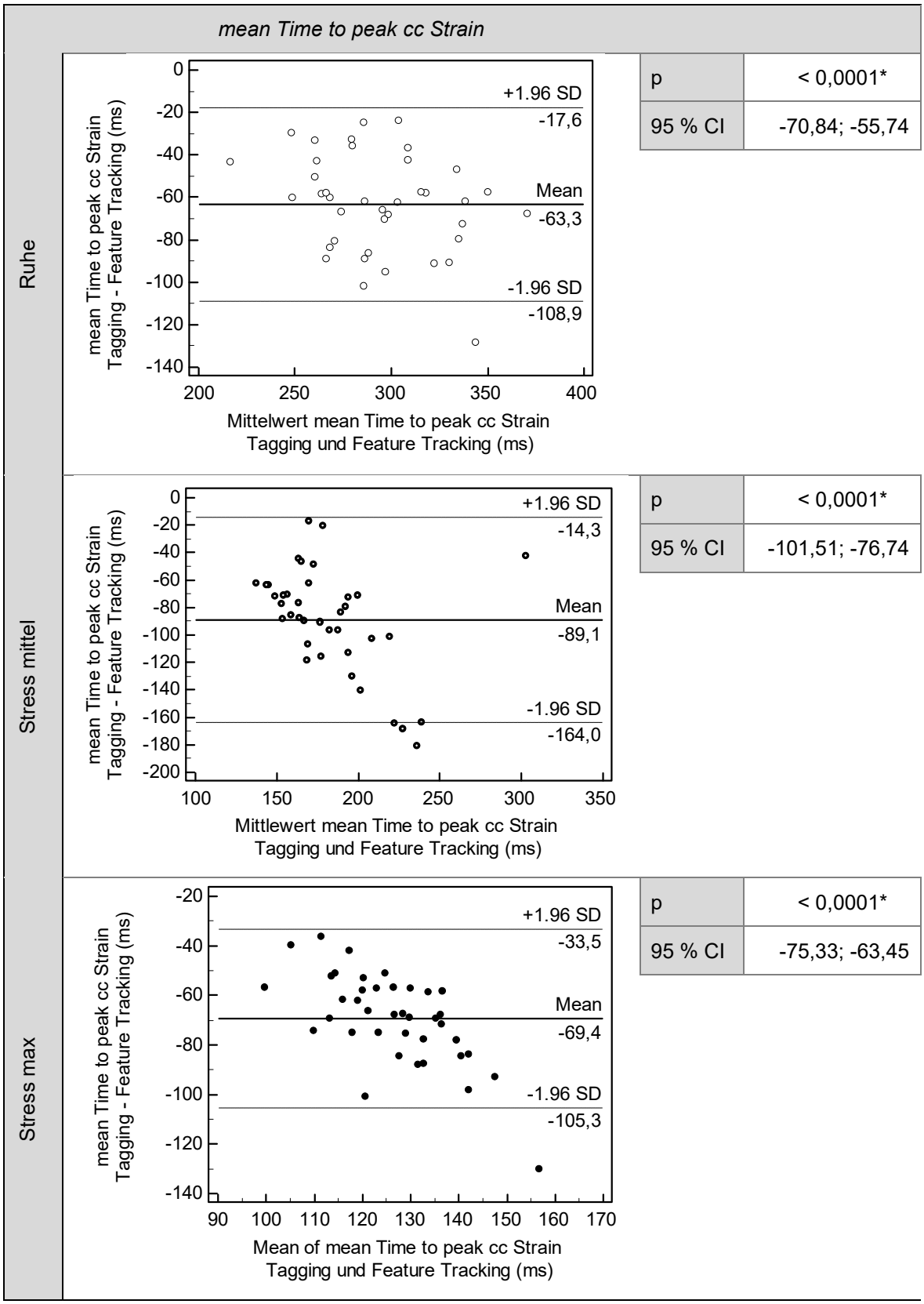


Abbildung 21: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der *mean Time to peak cc Strain*-Werte der Probanden aus der Analyse mittels Tagging und Feature Tracking in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung (n=39): — Mittelwert der Differenzen der beiden Methoden Tagging und Feature Tracking (Mean = Bias); – – oberes und unteres LOA (Limit of Agreement) = ± 1,96 SD des Bias; 95 % Konfidenzintervall (CI) des Bias; * p < 0,05; SD = Standardabweichung, cc = circumferentiell (Universitätsklinikum Ulm, 2015).

3.2.4 Heterogenität der kardialen Verformung

Um zu untersuchen wie gleichförmig die kardiale Kontraktion bei gesunden Probanden abläuft, wurden auf Basis der regionalen *Strain*-Analyse folgende drei Komponenten des kardialen Kontraktionsmusters quantitativ erfasst:

1. Varianz der *peak Strain*-Werte der einzelne Segmente
2. mittlere Varianz der *Strain*-Werte über den Herzzyklus
3. zeitliche Heterogenität der Verformung

Varianz der *peak Strain*-Werte der einzelne Segmente (Abbildung 22, Abbildung 23)

Zum Verständnis der Aussagekraft der Varianz der *peak Strain*-Werte der einzelnen Segmente muss Folgendes beachtet werden: Der *peak Strain*, der Grundlage dieser Berechnungen war, wurde von den einzelnen Segmenten nicht zwingend zum gleichen Zeitpunkt erreicht. Dies war der zum Teil unterschiedlichen *Time to peak Strain* der verschiedenen Segmente und damit der parallel bestehenden zeitlichen Heterogenität geschuldet. Die hier erhobenen Varianzen waren daher niemals „real“ zu einem bestimmten Zeitpunkt existent. Trotzdem sollen sie hier als Maß für die Ungleichheit der maximalen Verformung im gesunden Ventrikel dienen.
Beim Tagging wurden auf diese Weise für die drei Belastungsstufen Varianzen für den *peak cc Strain* von 5,90 ± 3,07 %², 23,46 ± 37,35 %² und 25,90 ± 32,71 %² ermittelt. Beim Feature Tracking lagen diese bei 23,24 ± 11,53 %², 48,35 ± 25,04 %² und 44,66 ± 23,86 %². Damit lässt sich für beide Verfahren eine signifikante Zunahme der Varianz *peak cc Strain* für die mittlere Belastungsstufe nachweisen (Tagging $p < 0{,}001$, Feature Tracking $p < 0{,}001$). Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Varianz *peak cc Displacement* beim Feature Tracking errechnet. Für die Messgrößen Varianz *peak cc Strain Rate* und Varianz *peak cc Velocity* war dieser im F-Test signifikante Anstieg sogar dosisabhängig für beide Belastungsstufen nachweisbar. Die jeweiligen Mittelwerte der Varianzen mit ihren SD sind den logarithmisch skalierten Diagrammen in **Abbildung 22** zu entnehmen.
In radialer Raumrichtung verhielten sich die ermittelten Varianzen unter Stress vergleichbar (**Abbildung 23**).

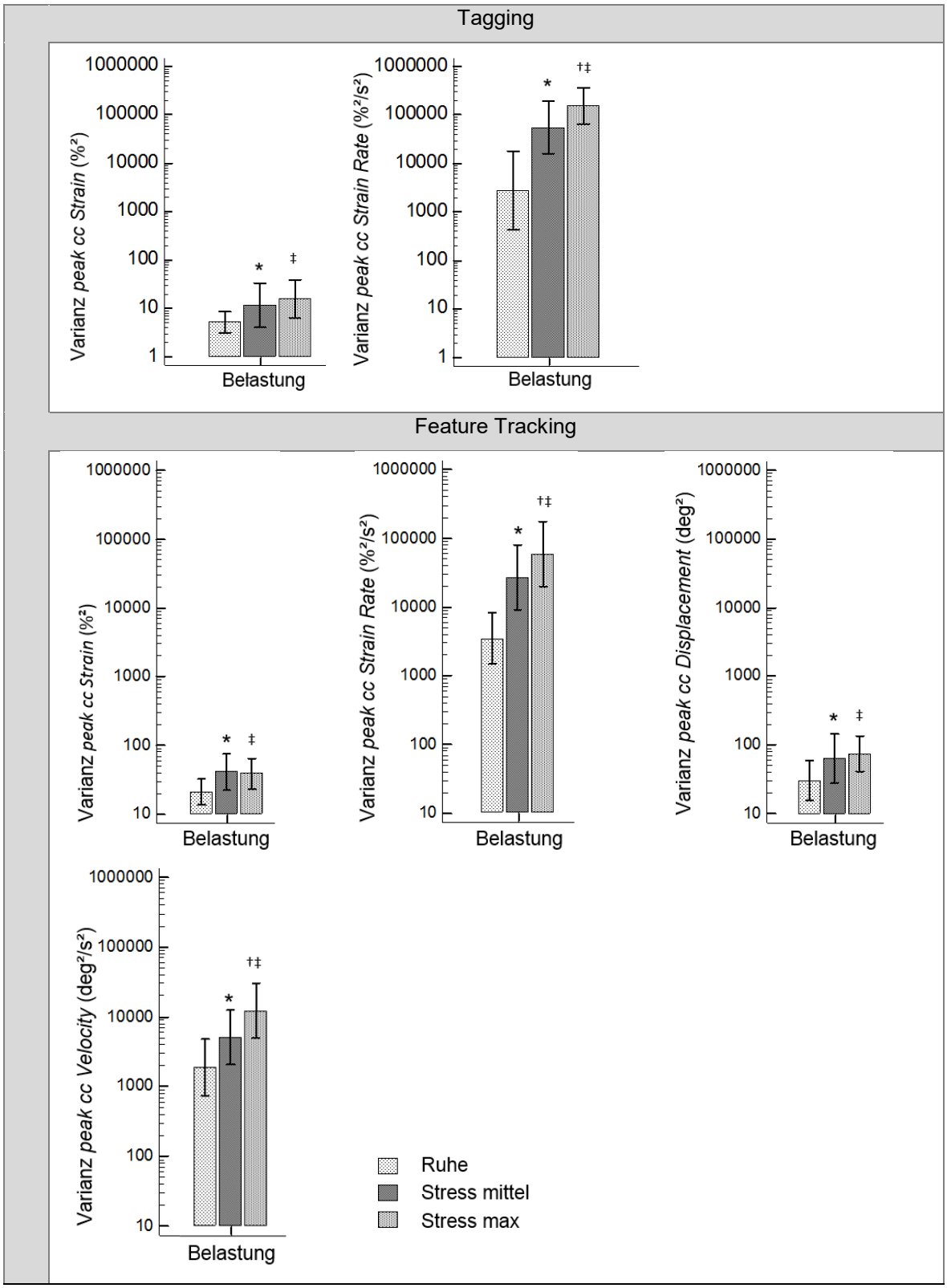


Abbildung 22: Varianzanalyse der *cc peak Strain*-Werte der Probanden aus Tagging und Feature Tracking (n=39): Für jeden Probanden wurde die Varianz der *peak Strain*-Werte (cc *Strain, Strain Rate, Displacement* und *Velocity*) der einzelnen Segmente ermittelt. Darstellung der mittleren Varianz ± Standardabweichung im Säulendiagramm mit logarithmisch-skalierter y-Achse, jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung. Vergleich der einzelnen Belastungsstufen erfolgte mittels F-Test: * $p < 0,05$ Ruhe vs. Stress mittel; † $p < 0,05$ Stress mittel vs. Stress max; ‡ $p < 0,05$ Ruhe vs. Stress max. cc = circumferentiell (Universitätsklinikum Ulm, 2015).

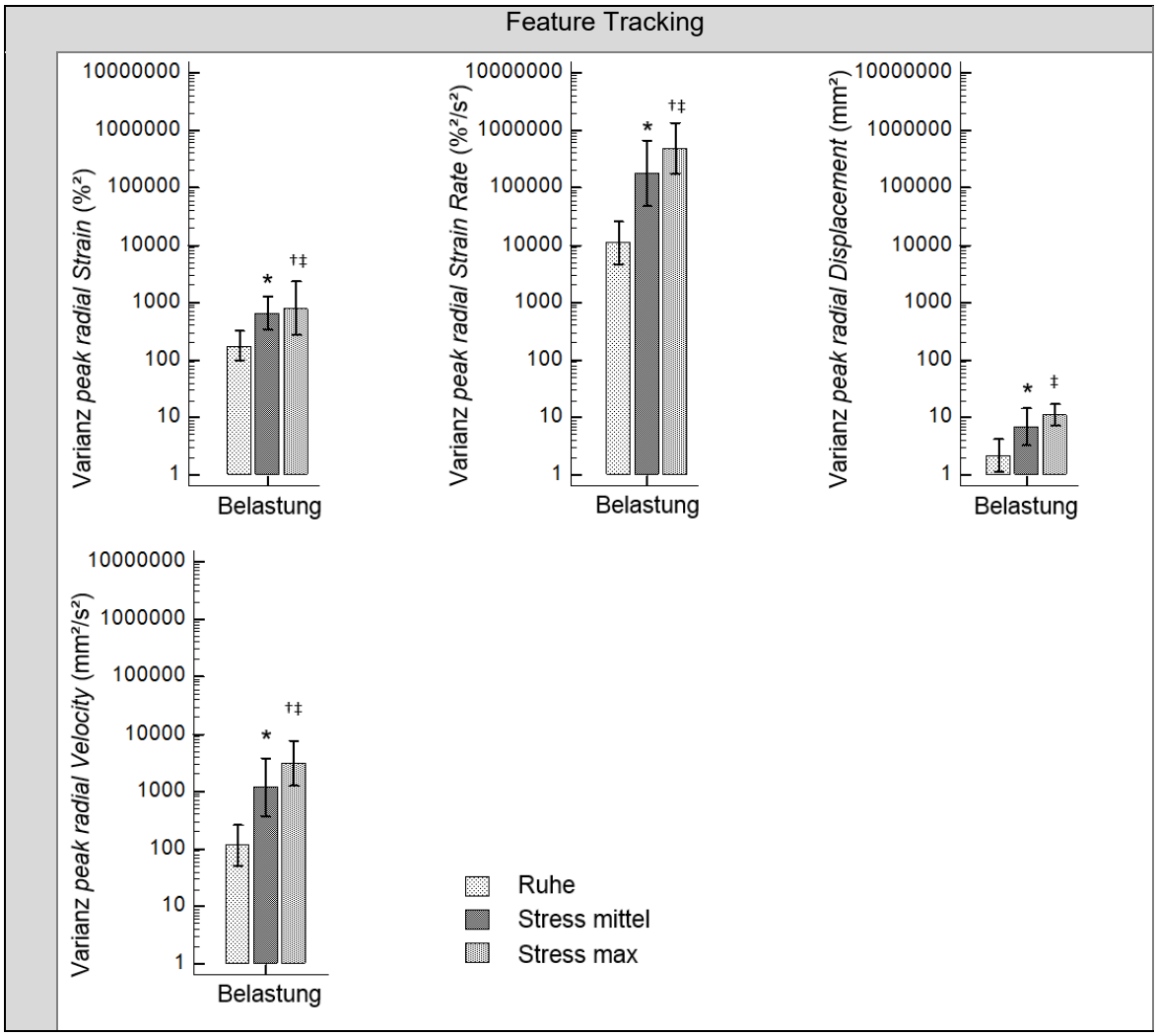


Abbildung 23: Varianzanalyse der *radial peak Strain*-Werte der Probanden aus Feature Tracking (n=39): Für jeden Probanden wurde die Varianz der *peak Strain*-Werte (radial *Strain, Strain Rate, Displacement* und *Velocity*) der einzelnen Segmente ermittelt. Darstellung der mittleren Varianz ± Standardabweichung im Säulendiagramm mit logarithmisch-skalierter y-Achse, jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung. Vergleich der einzelnen Belastungsstufen erfolgte mittels F-Test: * $p < 0,05$ Ruhe vs. Stress mittel; † $p < 0,05$ Stress mittel vs. Stress max; ‡ $p < 0,05$ Ruhe vs. Stress max. cc = circumferentiell (Universitätsklinikum Ulm, 2015).

Ein Vorschlag zur Visualisierung der Varianz *peak cc Strain* im 18-Segment-Modell findet sich beispielhaft für die Werte aus der Analyse mit Feature Tracking in **Abbildung 24**. Dabei sind die *peak cc*-Werte der einzelnen Segmente in Graustufen kodiert. Für den *peak cc Strain* kann der Grafik so beispielsweise entnommen werden, dass die inferior gelegenen Segmente unabhängig von der Belastungsstufe tendenziell einen höheren Betrag erreichten, als dies bei den anterioren Anteilen des Herzmuskels zu beobachten war. Nichtsdestotrotz wird jedoch anhand dieser Abbildung deutlich, dass es wenig sinnvoll ist die Analyse auf die Unterschiede zwischen ein-

zelnen Segmenten zu beschränken. Vielmehr liegt der kardialen Verformung offensichtlich ein komplexeres Muster zugrunde. Daher wurde auf eine genauere segmentbezogene Analyse, wie z.B. der Vergleich von posterolateralen mit anterioren Segmenten verzichtet.

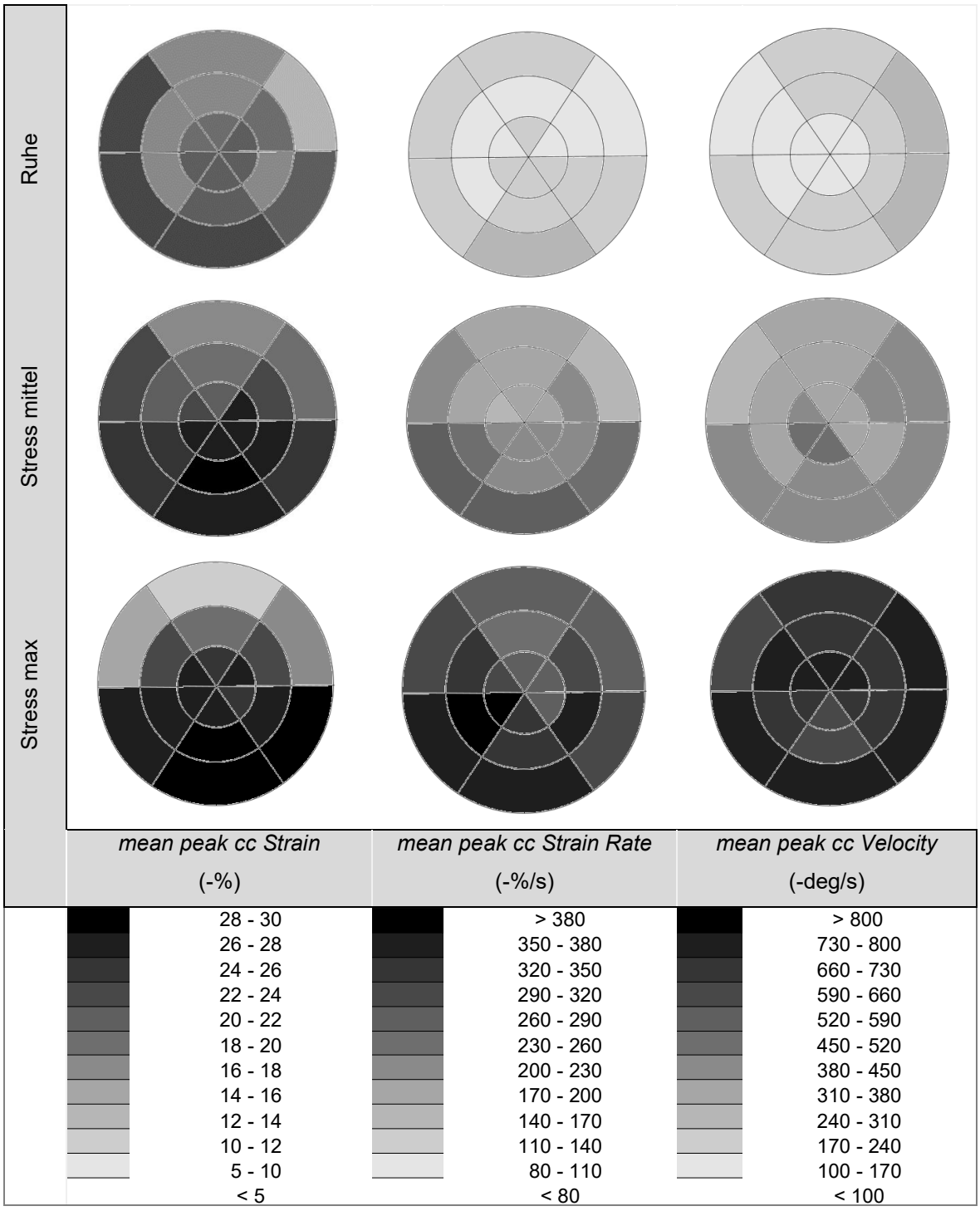


Abbildung 24: Segmentbezogene Darstellung der *mean peak*-Werte der cc *Strain*-Analyse der Probanden mit Feature Tracking im 18 Segment-Modell (Bull's Eye) (n=39): Darstellung von *mean peak cc Strain* (%), *mean peak cc Strain Rate* (%/s), *mean peak cc Velocity* (deg/s) in Grauabstufungen jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung. cc = circumferentiell (Universitätsklinikum Ulm, 2015).

Mittlere Varianz der *Strain*-Werte über den Herzzyklus (Abbildung 25, Abbildung 26)

Neben der Disparität der *peak Strain*-Werte wurde auch die mittlere Varianz der *Strain*-Werte über den gesamten Hezzyklus ermittelt. Hierzu wurden für 27 Zeitpunkte die Varianz der *Strain*-Werte zwischen den Segmenten berechnet und anschließend über den Herzzyklus gemittelt (**Abbildung 25**, **Abbildung 26**). Auf diese Weise wurde nicht nur die Varianz der Systole erfasst, sondern auch die Diastole ging in die Bewertung mit ein.

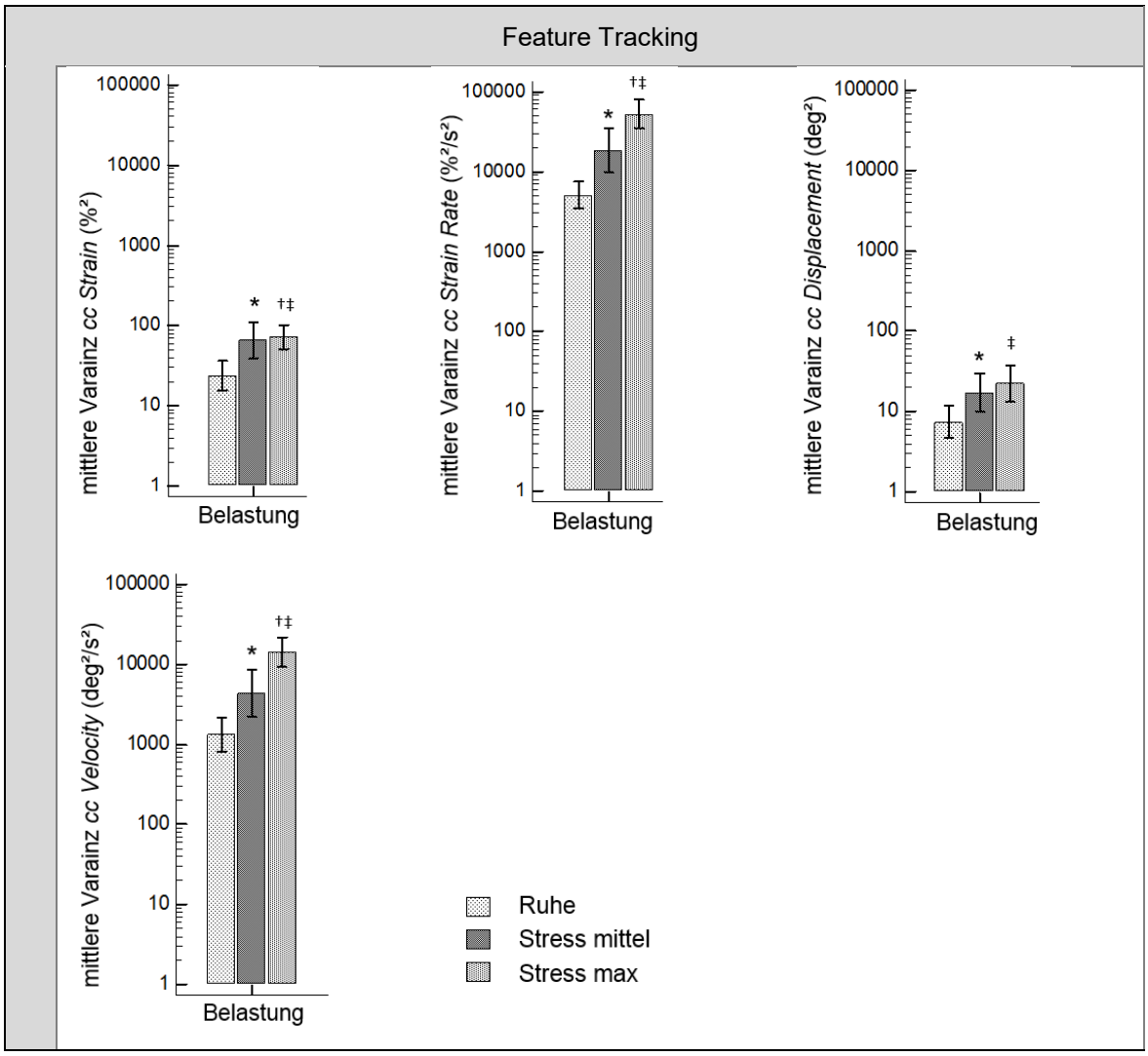


Abbildung 25: Varianzanalyse der *cc Strain*-Werte der Probanden aus Feature Tracking (n=39): Für jeden Probanden wurden die Varianzen der *Strain*-Werte (cc *Strain, Strain Rate, Displacement* und *Velocity*) der einzelnen Segmente zu 27 Zeitpunkten des Herzzyklus ermittelt und anschließend über den Herzzyklus gemittelt. Darstellung des Mittelwertes der mittleren Varianz ± Standardabweichung im Säulendiagramm mit logarithmisch-skalierter y-Achse, jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung. Vergleich der einzelnen Belastungsstufen erfolgte mittels F-Test: * $p < 0,05$ Ruhe vs. Stress mittel; † $p < 0,05$ Stress mittel vs. Stress max; ‡ $p < 0,05$ Ruhe vs. Stress max. cc = circumferentiell (Universitätsklinikum Ulm, 2015).

Dieser Teil der Analyse konnte nur für Feature Tracking durchgeführt werden, da entsprechende Daten aus der Auswertung der Tagging-Ergebnisse nicht vorlagen. Sowohl in cc, als auch in radialer Richtung konnte für Feature Tracking unter Dobutamin-Stress eine Zunahme der mittleren Varianz der einzelnen Parameter nachgewiesen werden. Diese waren mit Ausnahme der Ergebnisse für die mittlere Varianzen des *cc Displacements* und des *radial Strains* auch dosisabhängig für die einzelnen Belastungsstufen signifikant.

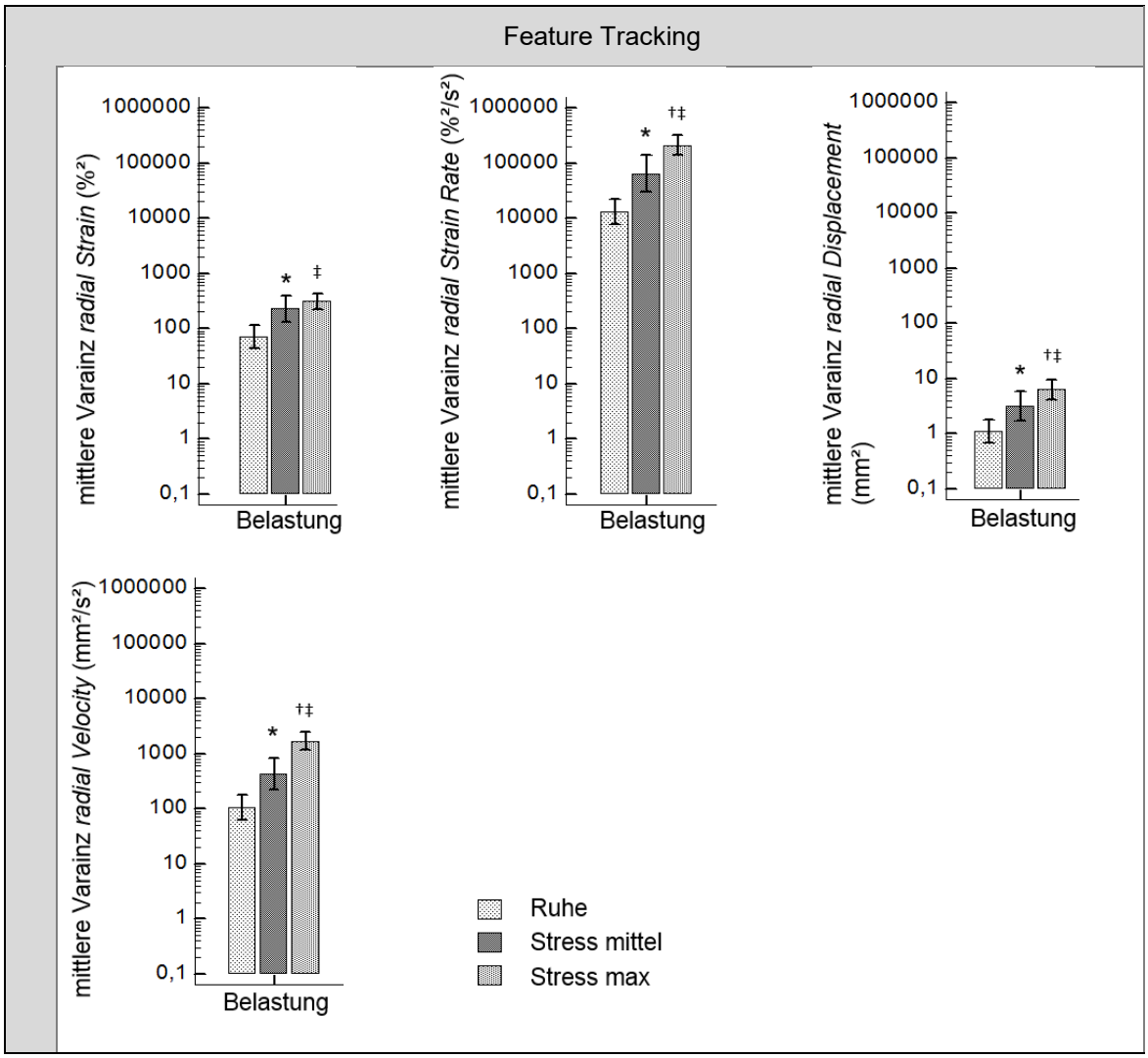


Abbildung 26: Varianzanalyse der radialen *Strain*-Werte der Probanden aus Feature Tracking (n=39): Für jeden Probanden wurden die Varianzen der *Strain*-Werte (radial *Strain, Strain Rate, Displacement* und *Velocity*) der einzelnen Segmente zu 27 Zeitpunkten des Herzzyklus ermittelt und anschließend über den Herzzyklus gemittelt. Darstellung des Mittelwertes der mittleren Varianz ± Standardabweichung im Säulendiagramm mit logarithmisch-skalierter y-Achse, jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung. Vergleich der einzelnen Belastungsstufen erfolgte mittels F-Test: * $p < 0,05$ Ruhe vs. Stress mittel; † $p < 0,05$ Stress mittel vs. Stress max; ‡ $p < 0,05$ Ruhe vs. Stress max (Universitätsklinikum Ulm, 2015).

Zeitliche Heterogenität der Verformung (Abbildung 27, Abbildung 28)

Zur Messung der zeitlichen Heterogenität wurde u.a die Varianz der *Time to peak Strain* der Segmente berechnet. Hierbei lag die Varianz bei maximaler HF signifikant unter den Werten in Ruhen sowohl für den *cc Strain* beim Tagging (383,64 ± 182,01 ms² vs. 671,53 ± 548,08 $p < 0,001$), als auch für die cc (2505,66 ± 1626,04 ms² vs. 5442,37 ± 10501,77 ms²; $p < 0,001$) und radiale Raumrichtung (2369,57 ± 1504,82 ms² vs. 5665,72 ± 9974,91 ms²; $p < 0,001$) beim Feature Tracking. Auch im Vergleich zur mittleren Belastung waren die jeweiligen Werte bei maximalem Stress deutlich geringer.
Eine andere Herangehensweise zur Erfassung von zeitlicher Heterogenität stellt die Messung des *Delays Time to peak Strain* dar. Hierzu wurde die zeitliche Differenz zwischen der kürzesten und längsten *Time to peak cc Strain* der Segmente eines Probanden berechnet. In Abhängigkeit von der Dobutamin-Dosis ergab sich so zunächst eine Zunahme des *Delays* unter 20 µg/kg/min Dobutamin, bevor es unter weiterer Dosissteigerung zu einer signifikanten Abnahme der zeitlichen Verzögerung kam. Mit Ausnahme des anfänglichen Anstiegs des *Delays Time to peak cc Strain* beim Feature Tracking, war dies Beobachtung für alle gemessenen *Delay*-Werte mit Tagging und Feature Tracking signifikant.

Unter der Annahme, dass die klinische Relevanz eines zeitlichen Delays nicht allein von absoluten Zeitwerten abhängt, sondern wesentlich durch die Systolendauer und damit die jeweilige HF mitbeeinflusst wird, wurde in **Abbildung 27** und **Abbildung 28** auch das zeitliche *Delay* anteilig an der Dauer des Herzzyklus angegeben.
Dabei konnte im Gegensatz zu der Erhebung des absolut gemessenen *Delays* eine stetige Zunahme des *Delays Time to peak Strain* anteilig an der Herzzyklusdauer für die cc und radiale Messungen beim Feature Tracking beobachtet werden.

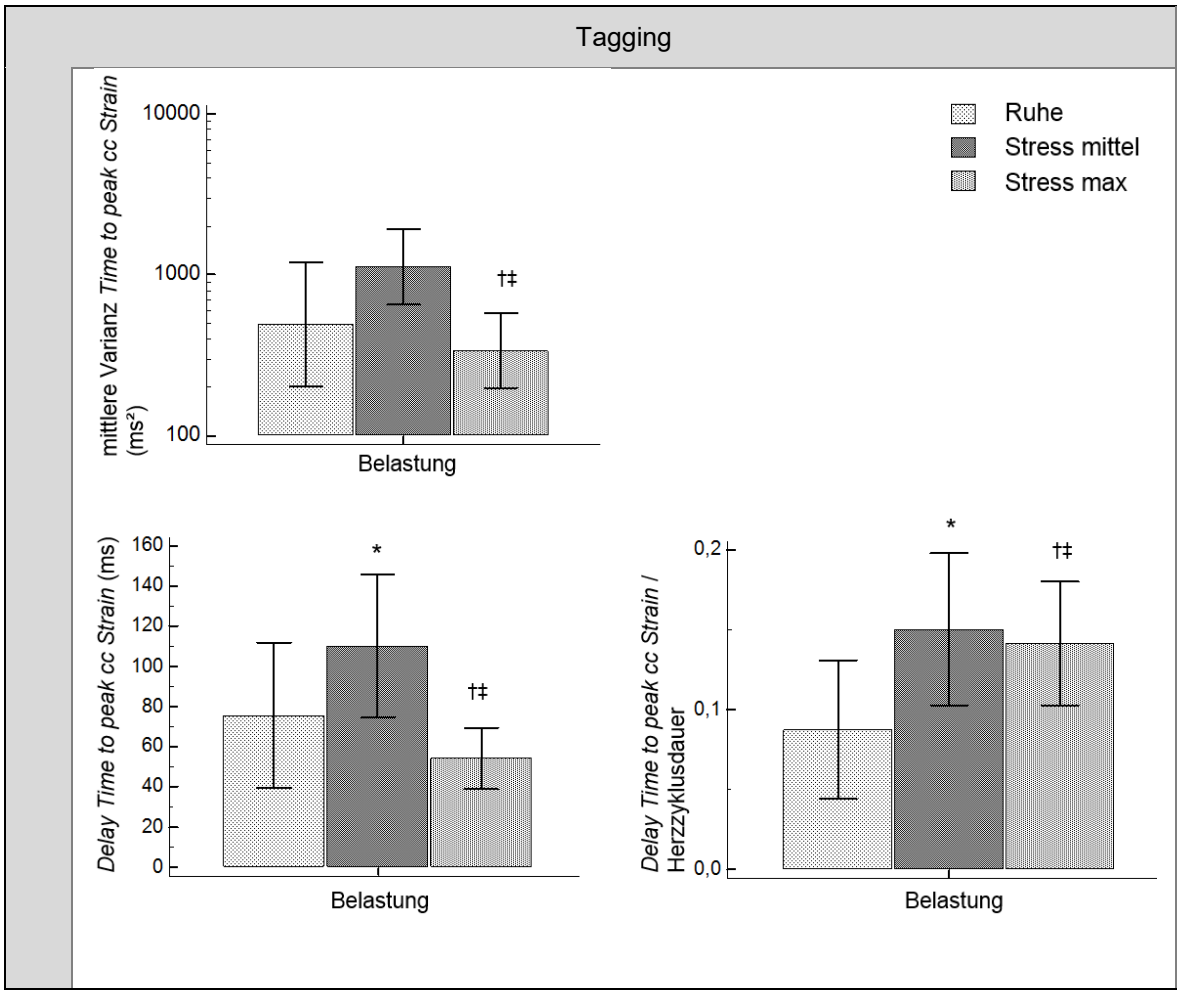


Abbildung 27: Analyse der *Time to peak cc Strain*-Werte der Probanden aus Tagging (n=39): (1) Varianz der *Time to peak cc Strain* der einzelnen Segmente (ms²); (2) *Delay Time to peak cc Strain* = Zeitdifferenz zwischen schnellstem und langsamstem Segment bis zum Erreichen des *peak cc Strains* (ms); (3) Delay *Time to peak cc Strain* / Herzzyklusdauer. Darstellung des Mittelwertes der jeweiligen Messgröße ±Standardabweichung im Säulendiagramm mit logarithmisch-skalierter y-Achse, jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung. Vergleich der einzelnen Belastungsstufen erfolgte für die Varianz mittels F-Test und für die übrigen Werte mittels t-Test: : * $p < 0,05$ Ruhe vs. Stress mittel; † $p < 0,05$ Stress mittel vs. Stress max; ‡ $p < 0,05$ Ruhe vs. Stress max. cc = circumferentiell, HF = Herzfrequenz (Universitätsklinikum Ulm, 2013).

Da die erhobenen Varianzen und die Berechnungen zum *Delay* keine Information darüber lieferten, ob und ggf. welche Segmente von dieser zeitlichen Heterogenität schwerpunktmäßig betroffen waren, findet sich in **Abbildung 29** eine segmentbezogene Darstellung des *Delays Time to peak cc Strain* für die einzelnen Probanden. Auf der linken Seite des Schaubilds symbolisiert jeder Pfeil die Daten eines Probanden (Pfeilanfang = Segment mit *min Time to peak cc Strain*, Pfeilspitze = Segment mit *max Time to peak cc Strain)*. Bei der Betrachtung wird klar, dass die zeitliche Verzögerung der Segmente interindividuell sehr unterschiedlich war. Damit wird – wie bereits bei der segmentbezogenen Darstellung der *mean peak cc Strain*-Werte

(**Abbildung 24**) – verdeutlicht, dass sich die Evaluation der Heterogenität des kardialen Bewegungsablaufes nicht auf den Vergleich einzelner Segmente reduzieren lässt. Nichtdestotrotz lässt sich der rechten Seite des Schaubilds entnehmen, dass für das untersuchte Probandenkollektiv, die Segmente eins und sechs im 18-Segment-Modell häufiger die kürzeste *Time to peak cc Strain* (grüne Punkte in **Abbildung 29**) aufwiesen, als dies für andere Segmente beobachtet werden konnte. Interessanterweise ließ sich dies für alle drei Belastungsstufen nachweisen.

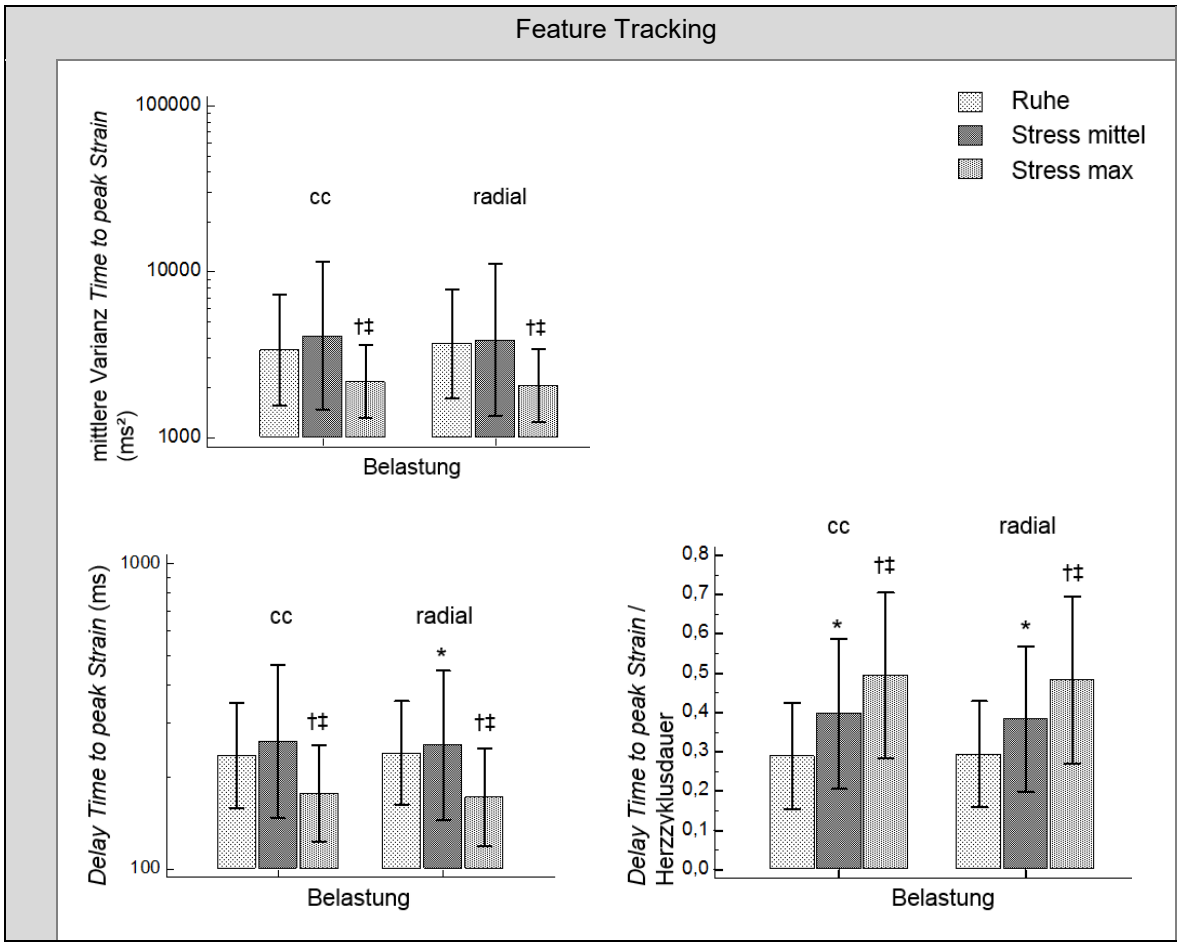


Abbildung 28: Analyse der *Time to peak cc* und *radial Strain*-Werte der Probanden aus Feature Tracking (n=39): (1) Varianz der *Time to peak Strain* der einzelnen Segmente (ms²); (2) *Delay Time to peak Strain* (ms)= Zeitdifferenz zwischen schnellstem und langsamstem Segment bis zum Erreichen des *peak Strains*; (3*) Delay Time to peak Strain* / Herzzyklusdauer. Darstellung des Mittelwertes der jeweiligen Messgröße ± Standardabweichung im Säulendiagramm mit logarithmisch-skalierter y-Achse, jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung. Vergleich der einzelnen Belastungsstufen erfolgte für die Varianz mittels F-Test und für die übrigen Werte mittels t-Test: * $p < 0,05$ Ruhe vs. Stress mittel; † $p < 0,05$ Stress mittel vs. Stress max; ‡ $p < 0,05$ Ruhe vs. Stress max. cc = circumferentiell, HF = Herzfrequenz (Universitätsklinikum Ulm, 2015).

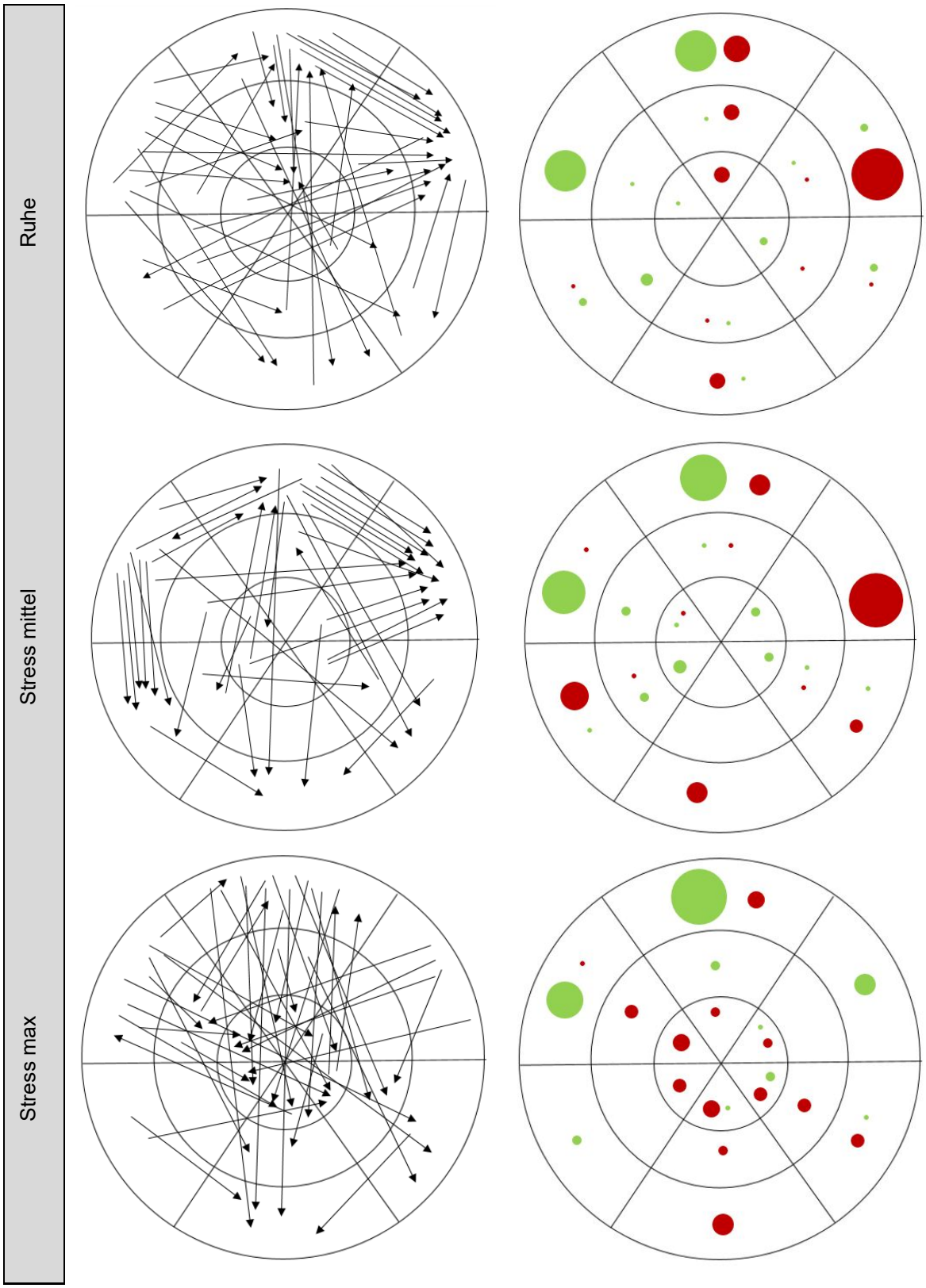


Abbildung 29: Darstellung der minimalen und maximalen *Time to peak cc Strain* der Probanden im Bull's Eye (18-Segment-Modell) (n=39), jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Belastung gemessen mit Feature Tracking. links: Jeder Pfeil stellt die Messergebnisse eines Probanden dar; Pfeilanfang = Segment mit der kürzesten *Time to peak cc Strain*, Pfeilspitze = Segment mit der längsten *Time to peak cc Strain*; rechts: Radius der bunten Kreise ~ Anzahl der Probanden, bei denen das jeweilige Segment, das mit der kürzesten (grün) bzw. längsten (rot) *Time to peak cc Strain* war; • = 1 Proband. cc = circumferentiell (Universitätsklinikum Ulm, 2015).

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie konnte anhand des gewählten Probandenkollektives gezeigt werden, dass sich sowohl Tagging als auch Feature Tracking dazu eignen, die kardiale Wandbewegung systematisch zu analysieren.
(i) Es ist gelungen aus SPAMM-getaggten Bildern und Standard-SSFP-Sequenzen Veränderungen der kardialen Verformung unter dynamischem Dobutamin-Stress zu erfassen. (ii) Zudem erwiesen sich die Messgrößen im Rahmen der *Strain*-Analyse überwiegend als sehr robust im Hinblick auf die Interobserver-Reliabilität. (iii) Die cc *Strain*-Analyse mit Feature Tracking lieferte dabei weitgehend vergleichbare Ergebnisse zum Tagging. (iiii) Außerdem stellte sich bei der segmentalen *Strain*-Analyse heraus, dass die physiologische Verformung des Herzens nicht vollkommen homogen ist, sondern segmentale Unterschiede aufweist. Anhand von geeigneten Parametern konnte diese Heterogenität kardialer Verformung und deren Dynamik unter Dobutamin-Stress quantifiziert werden.

4.1 Strain-Analyse unter dynamischem Stress

Tagging-Analysen in Ruhe an gesunden Probanden [15, 29, 31, 34, 62, 75, 90, 149] und an verschiedenen Patientenkollektiven [47, 57, 66, 68, 71, 83, 84, 116, 129, 144] trugen in den letzten Jahren dazu bei, Tagging für die quantitative *Strain*-Analyse zu validieren. Es konnte gezeigt werden, dass auch eine segmentale Analyse durchführbar ist und so regionale Unterschiede des *Strains* bei Gesunden [34, 90] und Patienten [66, 84] detektiert werden können. Messungen von cc Parametern wiesen dabei in bisherigen Studien gegenüber radialen Größen eine geringere Variabilität auf [34, 40, 90].

In der vorliegenden Tagging-Analyse wurden in Ruhe für den *mean peak cc Strain* (-18,20 ± 1,79 %), die *mean peak cc Strain Rate* (-98,86 ± 24,82 %/s) und die *mean Time to peak cc Strain* (262,62 ± 31,54 ms) vergleichbare Werte zu denen aus vorangegangenen HARP-Studien von Hor et al. (*mean peak cc Strain* -18,58 ± 1,86 %) [56] und Donekal et al. *(mean peak cc Strain Rate* -79,6 %/s; *mean Time to peak cc Strain* 295,8 ms) [40] erhoben.

Bei der Detektion belastungsinduzierter kardialer Wandbewegungsstörungen haben sich Dobutamin-Stressuntersuchungen in der CMR bewährt [25, 27, 58, 95, 97]. Da Dobutamin selbst keine neue Heterogenität auslöst oder bestehende Wandbewegungsstörungen verschlimmert, eignet es sich zur Stressbelastung im Rahmen der *Strain*-Analyse [45, 112, 128]. Durch die Kombination der myokardialen Tagging-Analyse mit einer Dobutamin-Stressbelastung kann so eine höhere diagnostische Genauigkeit für neuaufgetretene Wandbewegungsstörungen erreicht werden [16, 45, 76, 140]. Hochdosiertes Dobutamin ist dabei niedrigdosiertem (20 µg/kg/min) Dobutamin überlegen [76].

Frühere Tagging-Untersuchungen an gesunden Freiwilligen zeigten unter Dobutamin-Beelastung bis 20 µg/kg/min eine Zunahme der cc [45, 112, 128] und radialen Verformung [128].
Dies konnte in der vorliegenden Studie auch unter Dobutamin-Atropin-Belastung bis zur submaximalen HF (151,05 ± 8,68 /min) für den *mean peak cc Strain* und die *mean peak cc Strain Rate* nicht bestätigt werden. Stattdessen nahmen der *mean peak cc Strains* (-16,27 ± 2,45 % vs. -18,20 ± 1,79 %) und die *mean peak cc Strain Rate* (-19,48 ± 156,31 %/s vs. -98,86 ± 24,82 %/s) im Vergleich zum Ausgangswert unter maximalem Stress ab. Interessanterweise konnte gleichzeitig eine Zunahme der jeweiligen Maximalwerte unter Dobutamin-Stress beobachtet werden. Daher liegt die Vermutung nahe, dass sich der Abfall der *mean*-Werte durch die erschwerte Verfolgung der *Tags* bei höherer HF erklären lässt. Letzteres spiegelte sich auch in dem größeren Bedarf an manuellen Konturkorrekturen in der Auswertung der CMR-Bilder unter Stress wider.

Die Tagging-Analyse zeichnete sich durch eine sehr gute Interobserver-Übereinstimmung für den *mean cc Strain* aus, was sich mit Ergebnissen aus früheren Studien deckt [22, 40].
Bei insgesamt guter Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der beiden Untersucher lag der errechnete ICC für die *mean Time to peak cc Strain* (ICC = 0,74) und die *mean peak cc Strain Rate* (ICC = 0,54) zwar unter dem ICC für den *mean peak cc Strain* (ICC = 0,92), doch auch dieser Trend entspricht vorangegangenen Untersuchungen [40].

Neben der Robustheit der Werte in Ruhe konnte herausarbeitet werden, dass die Interobserver-Reliabilität beim Tagging für die genannten cc *Strain*-Parameter auch unter hochdosiertem Dobutamin, trotz der schlechteren Bildqualität, keine wesentlichen Einbußen zeigt.
Generell war die mit Kappa ermittelte Interobserver-Reliabilität für die einzelnen Messgrößen vergleichbar mit den Ergebnissen aus der ICC-Berechnung.

Tagging gilt derzeit als Goldstandard in der CMR zur quantitativen *Strain*-Analyse [59]. Doch wenngleich die enorme Bedeutung der LV-Funktionsanalyse unbestritten ist, ist es bislang nicht gelungen Tagging im klinischen Alltag zu etablieren. Dies kann im Wesentlichen damit erklärt werden, dass bislang keine einheitliche Definition für die Erhebung von Normwerten für unterschiedliche Populationen vorliegt.
Weitere Gründe sind außerdem der hohe Zeitaufwand bei der Akquisition getaggter Bilder, sowie die extrem lange Postprocessing-Zeit, die u.a. durch die notwendigen manuellen Korrekturen der Myokardkonturen zustande kommt. Letztere ist teilweise auf die sog. *Through-Plane Motion* zurückzuführen [99].
Hinzu kommt bei der Tagging-Analyse das Phänomen des *Tag Fading*. Darunter versteht man, dass beim Tagging die erzeugten *Tags* durch Verlust der longitudinalen Magnetisierung über die Zeit verblassen. Dadurch kommt es in der Diastole zu einer schlechten Bildqualität, die eine Analyse deutlich erschwert [131]. Daher wurde im vorliegenden Fall die *Strain*-Analyse auch nur für die *Frames* bis zum Erreichen der Endsystole vorgenommen. Einzelne Studien weisen durch höhere Feldstärken [72] und die Verwendung von SSFP-Sequenzen anstelle von GRE [52, 60, 63, 154] eine Verbesserung der Beständigkeit der temporären Marker über den Herzzyklus nach.
Ein weiterer limitierender Faktor bei der Tagging-Analyse ist das notwendige lange Atemanhalten während der Bildakquisition. Dies ist für Menschen mit höherem Lebensalter oder für kardial erkrankte Patienten mitunter schwer durchführbar.

Mit Blick auf die Begrenzungen der Analyse mittels Tagging scheint Feature Tracking mit der Möglichkeit zur schnelleren und einfacheren Analyse eine vielversprechende Alternative zu sein.

Feature Tracking zeichnet sich im Vergleich zum Tagging durch eine geringere Bildakquisistions- und Postprocessing-Zeit aus [55]. Zurückzuführen ist dies auf die Verwendung der üblichen SSFP-Sequenzen, die sich durch ein hohes Kontrast-Rausch- sowie Signal-Rausch-Verhältnis auszeichnen und sich daher besonders gut zur Detektion der Myokard-Blut-Grenze eignen [10]. Die höhere zeitliche Auflösung der SSFP (28 Phasen pro Herzzyklus) im Vergleich zu den getaggten Bildern (17 Phasen pro Herzzyklus) verspricht zudem präzisere Analysen des Timings der Verformung. Weiterhin ist mit Feature Tracking auch eine Analyse der Diastole ohne größere Einschränkungen möglich [74].

Mit Feature Tracking wurden bereits in einigen Studien bei gesunden Probanden globale und segmentale *Strain*-Werte erhoben [4, 92, 124, 139]. Auch die Beeinträchtigungen der kardialen Verformung bei verschiedenen Patientenkollektiven konnten in kürzlich veröffentlichten Studien mittels Feature Tracking quantifiziert werden [8, 20, 21, 103, 134, 145]. Die additive Verwendung von Dobutamin erbrachte dabei, wie schon beim Tagging, in vielen Fällen eine höhere diagnostische Genauigkeit für Wandbewegungsstörungen [119, 122, 125, 126]. Allerdings stehen bislang größere Multicenter-Studien aus, um das Verfahren ausreichend zu validieren.

Vorangegangene Feature Tracking-Untersuchungen unter Dobutmain-Stress zeigten, dass im gesunden Herzen bei höheren HF höhere *cc* und radiale *Strain*-Werte, bei gleichzeitig kürzerer *Time to peak Strain* erreicht werden [123, 127]. Die hier vorgestellten Ergebnisse für den *mean peak cc Strain*, die *mean Time to peak cc Strain*, den *mean peak radial Strain* und die *mean Time to peak radial Strain* in Ruhe und unter 20 µg/kg/min Dobutamin bestätigten dies und waren dabei vergleichbar zu den Werten aus einer früheren cvi$^{42®}$-Analyse [127].
Daneben gelang es, die dynamische Veränderung der Werte auch für hochdosierte Dobutamin-Belastung nachzuweisen. Auch die Messgrößen *Strain Rate* und *Velocity* veränderten sich entsprechend unter der Stressbelastung.
Lediglich das *mean peak cc Displacement* stellte sich, aufgrund seiner weiten Streuung und fehlenden Dynamik unter Dobutamin-Belastung, als ungeeignet zur Quantifizierung kardialer Verformung unter Stress heraus.

Im Gegensatz zum Tagging konnte somit anhand von Feature Tracking mit nahezu allen Parametern eine Zunahme der kardialen Verformung unter dynamischem Stress belegt werden.

Weiterhin stellte sich bei der *mean peak cc Strain*-Analyse in Ruhe heraus, dass beim Feature Tracking die Parameter *Strain*, *Strain Rate* und *Time to peak Strain* mit ihrer guten bis sehr guten Übereinstimmung im Interobserver-Vergleich robuster sind als die Messgrößen *Displacement* und *Velocity*, die zum Teil lediglich eine ausreichende Übereinstimmung zeigten.
Während sich in vielen bisherigen Studien die radialen *Strain*-Werte beim Feature Tracking im Vergleich zur cc Analyse als weniger reproduzierbar herausstellten [5, 65, 92, 123, 139], konnten mit cvi$^{42®}$ auch für die Werte *mean peak radial Strain, mean Time to peak radial Strain, mean peak radial Strain Rate*, *mean peak radial Displacement* und *mean peak radial Velocity* jeweils eine gute bis sehr gute Übereinstimmung und somit eine zur cc Messung vergleichbare Robustheit nachgewiesen werden. Daten einer früheren Studie konnten ebenfalls belegen, dass cvi$^{42®}$ im Vergleich zu anderen Auswertungssoftwares für radiale Werte eine geringere Variabilität aufweist [127]. Die Autoren dieser Studie kamen außerdem zu dem Schluss, dass bei einer Auswertung mit cvi$^{42®}$ der globale *cc* (ICC Ruhe 0,97) und *radial Strain* (ICC Ruhe 0,98) auch unter Dobutamin-Stress robuste Parameter im Interobserver-Vergleich sind [127]. Während sie dies allerdings nur für eine Dobutamin-Dosis bis 20µg/kg/min untersuchten, war es in dieser Studie möglich, auch bei einer deutlich höheren Stressbelastung eine sehr gute Übereinstimmung für den *mean peak cc Strain* (ICC Ruhe = 0,96; Stress mittel = 0,95*;* Stress max = 0,82) und den *mean peak radial Strain* (ICC Ruhe = 0,94; Stress mittel = 0,93; Stress max = 0,97) nachzuweisen. Außerdem wurde die geringe Variabilität der *Strain*-Analyse unter Dobutamin-Stress auch für die restlichen oben genannten Parameter mit Feature Tracking bestätigt.

Ausgenommen von der guten bis sehr guten Interobserver-Übereinstimmung beim Tagging und Feature Tracking waren in unserer Studie *min* und *max Time to peak Strain*. Diese zeigten unabhängig von der Auswertungsmethode teilweise nur eine schwache Übereinstimmung. Diese Tatsache könnte unter Umständen für mögliche

Parameter zur Validierung zeitlicher Heterogenität, die später thematisiert werden sollen, limitierend sein.

Zusammenfassend lässt sich somit festhalten, dass sich Feature Tracking auf Grundlage der hier erhobenen Werte zur Analyse kardialer Verformung unter Stress eignet. Insbesondere bei den Parametern *mean peak cc Strain* und *mean peak cc Strain Rate* konnte Feature Tracking im Gegensatz zum Tagging die Zunahme der kardialen Verformung nachweisen. Besonders robust waren bei beiden Auswertungsmethoden die Parameter *mean peak Strain*, *mean peak Strain Rate* und *mean Time to peak Strain*. Dies galt beim Feature Tracking nicht nur in cc, sondern auch in radialer Raumrichtung.

4.2 Vergleich von Tagging und Feature Tracking

In der Bland Altman Analyse gelang es für den *mean peak cc Strain* (Bias 1,4 %; LOA -2,8; 5,5; p = 0,0003), die *mean peak cc Strain Rate* (Bias 85,5 %/s; LOA -2,1; 173,0; p < 0,0001) und die *mean Time to peak cc Strain* (Bias -63,3 ms; LOA -108,9; -17,6; p < 0,0001) eine gute Übereinstimmung der beiden Methoden in Ruhe nachzuweisen.

Da der cc *Strain,* neben seiner besseren Interobserver-Übereinstimmung in den meisten Tagging- [34, 40, 90] und Feature Tracking-Studien [5, 65, 92, 123, 139], auch als robustester Marker im methodischen Vergleich zu betrachten ist [5], wurde auf einen Vergleich von radial-Werten verzichtet.

Augustine et al. wies analog zu unserer Studie für herzgesunde Probanden eine gute Korrelation zwischen Tagging und Feature Tracking für den *cc Strain* und die *cc Strain Rate* nach [5]. Dabei verwendete er jedoch nicht die gleichen Auswertungssoftwares für die SSFP-Sequenzen und die getaggten Bilder. Dies ist insofern von Bedeutung, als dass für Feature Tracking bereits bestätigt wurde, dass die mit Hilfe von cvi$^{42®}$ erhobenen Werte von entsprechenden Ergebnissen mit anderen Softwares abweichen können [127]. Somit erscheint ein direkter Vergleich der Absolutwerte der Messergebnisse mit der genannten Studie nicht sinnvoll. Nichtdestotrotz bestätigten wir, dass Feature Tracking tendenziell höhere Werte für die einzelnen Messgrößen liefert als Tagging, was auf einen systematischen Fehler zwischen den Methoden hinweist.

Mit Feature Tracking wurden in den letzten Jahren auch bei Patientenkollektiven mit Muskeldystrophie Duchenne [56], hypertropher [49] und dilatativer [89] Kardiomyopathie, Aortenklappenstenose [121, 133] und Patienten nach Myokardinfarkt [67] vergleichbare Daten zum zeitaufwendigen Tagging erhoben. Auch hier zeigte sich zum Teil, dass Feature Tracking verglichen mit Tagging die unterschiedlichen Messgrößen systematisch überschätzt [67, 121, 133].

Ergänzend zu den Erkenntnissen aus der Studie von Augustine et al. und den genannten Studien an Patienten, konnte durch die zusätzliche Analyse unter dynamischer Stressbelastung gezeigt werden, dass die beobachtete Übereinstimmungen für den *mean peak cc Strain* (Bias Ruhe 1.4 %; Bias Stress mittel 5,6 %; Bias Stress max 8,6 %) und die *mean peak cc Strain Rate* (Bias Ruhe 85,5 %/s; Bias Stress mittel 352,7 %/s; Bias Stress max 595,0 %/s) unter Dobutamin-Stress abnahmen. Dies galt jedoch nicht für die *Time to peak cc Strain*, die in Ruhe (Bias -63,3 ms; LOA -70,85; -55,75) und unter maximalem Stress (Bias -69,4 ms; LOA -75,33; -63,45) weitgehend konstante Werte für Bias und LOA hatte. Damit zeigte sie von den drei untersuchten Parametern die höchste Übereinstimmung im methodischen Vergleich unter Stress.

Die geringere Übereinstimmung für *Strain* und *Strain Rate* unter Stress kann durch die schlechtere Bildqualität bei höheren HF erklärt werden. Letzteres scheint insbesondere die Messgenauigkeit der Tagging-Analyse zu beeinflussen. Wie bereits erwähnt fielen beim Tagging die Parameter *mean peak cc Strain* und die *mean peak cc Strain Rate* unter maximalem Stress ab, was nicht nur gegenläufig zu den Feature Tracking-Werten war, sondern auch zu Tagging-Studien unter Dobutamin-Stress [45]. Die Messungenauigkeit beim Tagging bedingt somit in weiterer Konsequenz die schlechtere Übereinstimmung von Tagging und Feature Tracking unter Dobutamin-Stress.

Die Abweichung der Feature Tracking- von den Tagging-Daten kann auch teilweise damit erklärt werden, dass die beiden Methoden die Parameter kardialer Verformung unterschiedlich messen. Tagging berechnet die Verformung der *Tags*, während sich die Analyse mit Feature Tracking auf die Bewegung von Gewebepunkten stützt [56].

Inwiefern die beiden Methoden für die untersuchten Messgrößen trotzdem als äquivalent betrachtet werden können, ist anhand unserer Analyse nicht zu entscheiden.

Hierzu müsste festgelegt werden, welche ermittelten LOA aus klinischer Sicht akzeptabel wären. Dafür wäre im nächsten Schritt zunächst eine Messung an verschiedenen Patientenkollektiven mit den gleichen Auswertungssoftwares notwendig.

4.3 Heterogenität der kardialen Verformung

Ein wichtiger Teil dieser Arbeit bestand darin, die Heterogenität der myokardialen Bewegung unter Dobutmain-Stress auf der Basis der segmentalen *Strain*-Analyse zu messen. Die hier vorgestellten Parameter zur Erhebung intraventrikulärer Heterogenität können unterschieden werden in Indices, die sich auf die Heterogenität der *Strain*-Werte (*Strain*-gebundene Parameter) konzentrieren, wohingegen andere Bezug auf das Timing der Kontraktion (Parameter zeitlicher Heterogenität) nehmen.

Als globale *Strain*-gebundene Heterogenitätsparameter wurden die **Varianz der *peak Strain*-Werte** und die **mittlere Varianz der *Strain*-Werte** untersucht. Mit beiden Herangehensweisen konnte erstmals für *Strain, Strain rate, Displacement* und *Velocity* mit Feature Tracking eine Zunahme der Varianz unter Dobutamin-Stress beobachtet werden. Somit variiert bei gesunden Probanden nicht nur der *peak Strain* der einzelnen Segmente unter Belastung stärker als in Ruhe (Varianz *peak Strain*), sondern auch die Heterogenität des *Strains* zu den einzelnen Zeitpunkten des Herzzyklus nimmt zu (mittlere Varianz *Strain*). Dies konnte in der Analyse mit Feature Tracking in cc und radialer Richtung beobachtet werden. Die Zunahme der Varianz *peak cc Strain* und Varianz *peak cc Strain Rate* stimmte mit den Tagging-Ergebnissen überein.
Die mittlere Varianz der *Strain*-Werte scheint ein besonders vielversprechender Index zu sein, weil er neben der Systole den diastolischen Teil des Herzzyklus berücksichtigt. Damit werden auch inhomogene Abläufe in der Füllungsphase des linken Ventrikels erfasst. Durch eine alleinige Bestimmung der diastolischen mittleren Varianz könnten so möglicherweise auch diastolische Dysfunktionen präziser erfasst werden.
Vergleichbare Studien zur Untersuchung der Varianzen der Messparameter *Strain, Strain Rate*, *Displacement* und *Velocity* stehen bislang nicht zur Verfügung.

Eine weitere wesentliche Komponente bei der Quantifizierung des kardialen Kontraktionsmusters ist die zeitliche Heterogenität der kardialen Wandbewegung.
Wie anhand der exzellenten Übereinstimmung der *Time to peak cc Strain* und *Time to peak radial Strain* in der Korrelationsanalyse ($p < 0{,}0001$) gezeigt werden konnte, ist das Timing in cc und radialer Raumrichtung als äquivalent zu betrachten. Somit kann die Analyse der zeitlichen Heterogenität auf eine der beiden Raumrichtungen beschränkt werden, ohne mit einem Informationsverlust zu rechnen. Aufgrund der höheren Robustheit von cc Werten in der *Strain*-Analyse in den meisten Tagging- [34, 40, 90] und Feature Tracking-Studien [5, 65, 92, 123, 139], empfiehlt es sich diese *Strain*-Richtung zu wählen.
Zwanenburg et al. untersuchte das Timing der Kontraktion an gesunden Probanden [153]. Er fand heraus, dass eine Heterogenität der *Time to peak cc Strain*-Werte (121 ± 22ms) für die verschiedenen Segmente im gesunden Herzen besteht. Im Gegensatz zu den hier vorliegenden Studienergebnissen, untersuchte er die Probanden jedoch nur in Ruhe. In dieser Studie wurde die Dynamik der zeitlichen Heterogenität unter Dobutamin-Stress betrachtet. Für die beide Größen **Varianz *Time to peak Strain*** und ***Delay Time to peak Strain***, gemessen mit Tagging und Feature Tracking, war die ermittelte Heterogenität unter Belastung, entgegen der Erwartungen, signifikant geringer als in Ruhe. Erklärt werden kann diese Abnahme vermutlich durch die insgesamt niedrigeren Absolutwerte für die *Time to peak Strain* bei kürzerer Systolendauer unter Stress. Daher gehen wir davon aus, dass es letztlich nur mit HF-adaptierten Parametern möglich ist, zeitliche Heterogenität unter Dobutamin-Stress sinnvoll zu messen. Bestätigen konnte diese Studie dies anhand des Quotienten ***Delay Time to peak Strain* / Herzzyklusdauer,** der – anders als die Absolutwerte – unter Dobutamin-Stress zunahm. Eine Erhebung des Quotienten ***Delay Time to peak Strain* / Systolendauer** könnte die zeitliche Komponente der physiologischen Heterogenität voraussichtlich noch präziser erfassen.
Limitierend bei den Messgrößen *Delay Time to peak Strain* und *Delay Time to peak Strain* / Herzzyklusdauer ist allerdings, dass sie auf den jeweiligen *min* und *max Time to peak Strain*-Werten beruhen und daher besonders anfällig für Ausreißer sind. Voraussichtlich weisen diese Parameter daher, wie die *min*- und *max*-Werte in dieser Studie, eine eingeschränkte Interobserver-Reliabilität auf. Letztendlich gilt es dies jedoch noch zu belegen.

Alle vorgestellten Parameter zur Analyse des Verformungsmusters enthalten keine Information über die Verteilung der Heterogenität im Herzen. Das heißt es wird nicht unterschieden, ob z.B. die beiden Segmente mit maximalem *Delay Time to peak Strain* oder maximaler *peak Strain*-Differenz nebeneinander liegen oder nicht.
Eine mögliche Herangehensweise, die der Lokalisation von Heterogenität gerecht werden möchte, ist die **segmentale Heterogenitätsanalyse**. Hierbei wählen die meisten Autoren die Diskrepanz der *Time to peak Strain* zwischen septalen und lateralen [73, 94] oder septalen und posterioren [101] Segmenten als Maß. Aufgrund der hier erhoben Daten, kann jedoch angenommen werden, dass diese Vorgehensweise, das kardiale Kontraktionsmuster auf einen winzigen Aspekt zu reduzieren, der komplexen Heterogenität der kardialen Dynamik nicht gerecht wird. Trotzdem konnte in dieser Studie für das *Delay Time to peak cc Strain* gezeigt werden, dass die beiden Segmente eins und sechs im 18-Segment-Modell unabhängig von der Belastungsstufe am schnellsten ihren *peak cc Strain* erreichten. Daher muss zumindest in Bezug auf das Timing der Verformung davon ausgegangen werden, dass die hier quantifizierte Heterogenität nicht beliebig „lokalisiert" ist, sondern bestimmte Segmente stärker betrifft als andere. Diese Beobachtung deckt sich mit den Untersuchung von Zwanenburg et al. [153], der zeigte, dass der *peak Strain* in anterioren und septalen Segmenten schneller erreicht wird, als inferolateral. Auf welche Weise dies allerdings präzise mit einem Parameter erfasst werden kann, bleibt weiterhin unklar.

Wie bereits erwähnt, gelang es für beide *Strain*-gebundenen Heterogenitätsparameter und mit dem Quotienten *Delay Time to peak Strain* / Herzzyklusdauer, eine Zunahme der Heterogenität der Verformung unter Dobutamin-Stress festzustellen. Hierbei stellt sich die Frage, inwiefern diese Heterogenität der Kontraktion bei Herzgesunden unter Stress tatsächlich zunimmt oder ob es sich zumindest teilweise um das Resultat von zusätzlichen Einflussfaktoren bei steigender HF handelt.
Eine Komponente des kardialen Kontraktionsmusters, die in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen könnte und bislang nicht explizit erwähnt wurde, ist die kardiale **Rotation** bzw. **Torsion**. Die Spitze des linken Ventrikels bewegt sich während des Herzzyklus von der Herzspitze aus betrachtet gegen den Uhrzeigersinn, während die Herzbasis zunächst gegen den Uhrzeigersinn rotiert, um dann in der End-

systole die Rotationsrichtung umzukehren [118]. Auf diese Weise erfolgt eine endsystolische Torsion, die auf die komplexe anatomische Orientierung der myokardialen Fasern zurückzuführen ist [118, 148]. Es wird angenommen, dass ein großer Teil des SV auf diesen systolischen *Twist* (Verdrehung) zurückzuführen ist [43]. In Studien wurde eine Zunahme der Torsion unter Dobutamin-Stress [69] und eine Veränderung der natürlichen Rotation bei verschiedenen Pathologien [2, 102, 137] beschrieben.
Eine vermehrte Torsion unter Dobutamin-Stress könnte somit möglicherweise eine zunehmende Heterogenität der Verformung in unserer Messung vortäuschen. Egal wie dieser Anstieg der Heterogenität bei Gesunden unter Dobutamin-Stress letztlich zu erklären ist, es wird deutlich, dass es nicht genügt, die Heterogenität in Ruhe zu messen. Vielmehr müssen Referenzwerte in Abhängigkeit von der HF bzw. Stressbelastung erhoben werden. Diese Studie hat hierzu einen Beitrag geleistet.

Während die meisten Wandbewegungsanalysen auf eine mittlere Dobutamin-Belastung zurückgreifen, belegt diese Studie, dass es bei maximaler HF zu einer weiteren Zunahme der Variabilität im myokardialen Kontraktionsablauf kommt, ungeachtet welche Komponente kardialer Heterogenität betrachtet wird. Eine hochdosierte Dobutamin-Belastung vermag es daher möglicherweise die diagnostische Genauigkeit für die Messung kardialer Heterogenität im Vergleich zu mittlerer Stressbelastung weiter zu erhöhen.

4.4 Limitationen

Für unsere Studien schlossen wir herzgesunde Probanden mit einem Durchschnittsalter von 24,03 ± 3,07 Jahren ein. Damit wollten wir sicherstellen, dass physiologische altersbedingte Beeinträchtigungen der kardialen Funktion die Erhebung der Normalwerte nicht verfälschen. Daraus ergibt sich aber eine beschränkte Übertragbarkeit der erhobenen Ergebnisse auf z.B. Herzinsuffizienzpatienten, deren Durchschnittsalter [53] deutlich höher liegt.
Wie bisherige Studien zeigten, sind die verschiedenen Parameter der *Strain*-Analyse unterschiedlich anfällig für Veränderungen im Rahmen des normalen Alterungsprozesses [44, 81, 109]. Während beim *peak cc Strain* bislang keine signifikante Änderung im Alter nachgewiesen wurde und auch die regionale Heterogenität

vergleichbar mit jungen Probanden war, nahm die *peak cc Strain Rate* im Alter ab und die *Time to peak cc Strain* zu [44].
In Zukunft werden daher Studien mit verschiedenen Altersgruppen sowie eine Untersuchung an einem größeren Probandenkollektiven nötig sein um die *Strain*-Analyse mit Feature Tracking zu validieren.

Limitierend beim Vergleich der beiden Methoden Tagging und Feature Tracking war die unterschiedliche Segmentierung in der Analyse der beiden Methoden. Da im Rahmen des Studienprotokolls keine SSFP-Bilder in der langen Achse aufgenommen wurden, erlaubte die Software cvi$^{42®}$ bei der Auswertung der Bilder keine Segmentierung im Sinne eines 16-Segment-Modells analog zum Tagging. Daher wurde eine Einteilung in 18 Segmente vorgenommen. Dabei wurden der apikalen Schicht, die massemäßig im Vergleich zu den anderen Schichten eigentlich kleiner ist, genauso viele Segmente zugeordnet, wie der mittventrikulären und der basalen Schicht. Frühere Studien zeigten, dass auch zwischen den einzelnen Schichten keine Heterogenität der kardialen Verformung herrscht, sondern beispielsweise der *cc Strain* apikal höhere Wert annimmt als basal [34, 90]. Durch die unterschiedliche Segmentierung ergibt sich daher für Werte, die über mehrere Segmente gemittelt werden, eine Einschränkung im methodischen Vergleich.
Zudem lagen die untersuchten Schichten (basal, mittventrikulär und apikal) bei den SSFP- und GRE-Tagging-Bildern nicht zwingend auf exakt derselben Höhe, was ebenfalls für eine gewisse Variabilität der Messwerte verantwortlich sein kann [56].

4.5 Ausblick

Während sich diese Studie darauf konzentrierte Referenzwerte für Dobutamin-Stressuntersuchungen bei gesunden Probanden vorzustellen, wird es im nächsten Schritt erforderlich sein Patientenkollektive zu untersuchen, um Cut-Offs für die einzelnen *Strain*-Werte festzulegen.
Analog gilt dies auch für die ermittelten Heterogenitätsparameter. Letztere können so möglicherweise neben ihrer Anwendung an gesunden Probanden zur Messung kardialer Asynchronität an Patientenkollektiven dienen und somit dem Ziel der besseren Inidikationsstellung für CRT-Systeme näher kommen.

Auf der Suche nach solchen geeigneten Asynchronitätsparametern kamen in den letzten Jahren verschiedene diagnostische Methoden zur Anwendung.

Der bislang am häufigsten verwendete globale Asynchronitätsmarker, der auch Eingang in die Leitlinien zur CRT-Indikationsstellung [87] gefunden hat, ist die **QRS-Breite** im EKG. Sie stellt ein Maß elektrischer Asynchronität dar. In Studien konnte mit zunehmender QRS-Breite auch ein höherer Anteil an mechanischer Asynchronität nachgewiesen werden (27 % bei QRS >120 ms und 89% bei QRS > 150 ms) [50]. Die RETHIN Q-Studie konnte darüber hinaus zeigen, dass Herzinsuffizienzpatienten mit einem QRS < 130 ms trotz echokardiographischem Nachweis einer Asynchronität nicht signifikant von einer CRT profitierten [12]. Demgegenüber belegen andere Daten auch für Herzinsuffizienzpatienten ohne Blockbild eine Verbesserung unter CRT [141].
Die QRS-Breite lässt somit zwar einen indirekten Rückschluss auf die kardiale Mechanik zu, eignet sich jedoch nicht als alleiniger Parameter ventrikuläre Asynchronität [14, 50].

Ein vielversprechender Ansatz stellt daher die Erfassung kardialer mechanischer Asynchronität anhand von bildgebenden Verfahren dar [151].
Große Hoffnungen wurden dabei zunächst in die Echokardiographie (Tissue Doppler Imaging) gesetzt [13, 36]. In der Multicenter-Studie PROSPECT (Predictors of Response to CRT) wurden schließlich zwölf echokardiographische Asynchronitätsparameter bei 498 Patienten mit CRT-Indikation untersucht. Hierbei war keiner der Parameter ein geeigneter Prädiktor für das Ansprechen einer CRT (Sensitivität 6 % bis 74 %, Spezifität 35 % bis 91 %). Bei großer Inter- und Intraobserver-Variabilität erwies sich die Echokardiographie als ungeeignet für die Asynchronitätsanalyse im klinischen Alltag [28].
Analog zum Feature Tracking bei der CMR stellt Speckle Tracking ein neues Verfahren im Bereich der Echokardiographie dar. Speckle Tracking hat ebenfalls das Potential kardiale Heterogenität unter Dobutmain-Stress (beispielsweise anhand der SD *Time to peak Strain*) zu messen [86]. In Vergleichsstudien für Feature Tracking und Speckle Tracking war eine gute Übereinstimmung für verschiedene *Strain*-Werte nachweisbar [100, 104]. Doch auch wenn einzelne Studien eine sehr gute Interobserver-Reliabilität für die globale *Strain*-Analyse mit Speckle Tracking

belegen [108], so begrenzt die zum Teil schwache Trackingqualität einzelner Segmente bislang insbesondere die regionale Wandbewegungsanalyse in der Echokardiographie [85].

Im Fokus stehen daher CMR-Methoden. Es wurden hierzu in Studien verschiedene Ansätze zur Erhebung intraventrikulärer Asynchronität auf der Basis der *Strain*-Analyses vorgestellt. Die in unserer Studie untersuchten Messgrößen zur Erhebung der Heterogenität des myokardialen Bewegungsablaufs, sind ebenfalls solche mögliche CMR-Asynchronitätsparameter.

So untersuchte beispielsweise Nelson et al. [98] in einer Tagging-Studie auch die Variabilität des *peak Strains*. Sein Studienprotokoll umfasste zwar keine Stressbelastung und der von ihm erhobene Parameter beruhte auf der **SD *peak cc Strain***, aber er schloss neben gesunden Probanden auch Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie ein. Somit konnte er nicht nur nachweisen, dass es sich bei Untersuchung der Variabilität des *peak Strain* um eine geeignete Herangehensweise handelt, um Heterogenität im Kontraktionsablauf zu messen, sondern er zeigte darüber hinaus auf, dass sich damit Rückschlüsse über das CRT-Ansprechen ziehen lassen.
Andere Autoren einer Tagging-Studie, die die Heterogenität des *peak cc Strains* mit Hilfe der SD *peak cc Strain* untersuchten, konnten eine signifikante Korrelation der SD *peak cc Strain* mit der EF bei Patienten mit Herzinsuffizienz in Ruhe nachweisen [42].
Ein von uns untersuchter *Strain*-gebundener Parameter war die **mittlere Varianz des *Strains***. Am Tiermodell demonstrierte eine Tagging-Studie, dass sich die Varianz *cc Strain* durch ein CRT-System bei Herzinsuffizienz reduzieren lässt [51]. Im Gegensatz zu dem hier vorgestellten Parameter, wurden die Varianzen der einzelnen Zeitpunkte jedoch nicht gemittelt. Vielmehr wurden die Werte zu definierten Zeitpunkten, wie z.B. der späten Systole herangezogen, um das CRT-Ansprechen zu prüfen. Wir hoffen durch die mittlere Varianz einen robusteren Marker vorzustellen.
Neben den *Strain*-gebundenen Parametern, stellt die Untersuchung des zeitlichen Ablaufs der Kontraktion einen wichtigen Pfeiler in der Erhebung von Asynchronität dar. Aufgrund von Überlegungen zur Funktionsweise der CRT wird angenommen,

dass die CRT in erster Linie das Timing der elektrischen Aktivierung und evtl. nur sekundär den *peak Strain* beeinflusst. Verschiedene Studien untersuchten daher als möglichen Index zur Messung zeitlicher Asynchronität die **SD *Time to peak Strain*** beim Tagging [42, 135] und beim Feature Tracking [101, 113]. Sharma et al. zeigte beispielsweise im Rahmen der Multicenter-Studie MESA, dass eine höhere Asynchronität, gemessen anhand der SD *Time to peak Strain,* bei asymptomatischen Frauen mit einer höheren Rate an kardiovaskulären Ereignissen einhergeht ($p = 0{,}015$) und sich daher möglicherweise als Marker subklinischer Beeinträchtigungen der LV-Funktion eignet [130]. Eine andere Studie benannte aus sechs untersuchten Indices u.a. die SD *Time to peak Strain* als geeigneten Parameter zur Detektion intraventrikulärer Asynchronität bei Patienten mit systolischer Dysfunktion [42]. Es wird jedoch gleichzeitig auf die geringe Reproduzierbarkeit des Parameters SD *Time to peak Strain* hingewiesen [42].
Damit wird deutlich, dass auch bezüglich der zeitlichen Asynchronitätsmessung noch kein zuverlässiger Marker gefunden wurde. Die in unserer Studie vorgestellten Parameter sind mögliche Alternativen zur SD *Time to peak Strain*. Jedoch sind auch hierfür zunächst Studien an Patientenkollektiven nötig, um ihre Aussagekraft zu belegen.

2016 stellte van der Graaf et al. eine Feature Tracking-Studie vor, in der es ihm gelang bei Patienten mit CMR-kompatiblem Schrittmacher die Veränderung des *Strain*s während der Schrittmacherstimulation zu analysieren [143]. Mit einem solchen Studienansatz könnte in Zukunft möglicherweise noch genauer untersucht werden, welche Komponenten kardialer Asynchronität mit der CRT beeinflusst werden können und sich daher möglicherweise zur besseren Indikationsstellung eignen.

Eine große Herausforderung im Zusammenhang mit der quantitativen Messung kardialer Wandbewegung in Tagging- und Feature Tracking-Studien stellen jedoch weiterhin die Unmengen an messbaren Parametern dar, deren Aussagekraft im Einzelnen weitgehend ungeklärt ist. Erschwerend kommt hinzu, dass sich die Absolutwerte der *Strain*-Analyse nicht nur zwischen den einzelnen Auswertungsmethoden

unterscheiden, sondern auch bei den verschiedenen Auswertungssoftwares differieren und daher jede Software für die einzelnen Messgrößen validiert werden muss.

5 Zusammenfassung

In Anbetracht der hohen Prävalenz der Herzinsuffizienz steigt das Interesse an der präziseren Erfassung der kardialen Wandbewegung und der linksventrikulären (LV) Funktion. Verschiedene Methoden im Bereich der kardialen Magnetresonanztomographie (CMR) eröffneten in den letzten Jahren die Möglichkeit mit *Strain*-Analysen (Analyse der kardialen Verformung) die kardiale Kontraktion quantitativ zu messen. Die Analyse getaggter Bilder mittels HARP (HARmonic Phase) ist darunter das heute am häufigsten verwendete und in vielen Studien validierte Verfahren. Als vielversprechende neue CMR-Methode steht Feature Tracking zur Verfügung. Feature Tracking verspricht eine schnellere Erhebung von Strain-Werten aus Standard-SSFP-Sequenzen (Steady-State Free Precession).

Anhand eines Kollektives von 40 herzgesunden Probanden wurden in der vorliegenden Studie Referenzwerte für die kardiale Wandbewegung mit den Methoden Tagging (Diagnosoft VIRTUE HARP®, HARmonic Phase techniques, Durham, North Carolina) und Feature Tracking (cvi$^{42®}$, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada) erhoben. Da sich Stressuntersuchungen im Rahmen der CMR als hilfreiches Instrument in der Diagnostik von Wandbewegungsstörungen herausgestellt haben, es bislang aber keine validierten Daten aus Tagging- oder Feature Tracking-Studien unter Belastung gibt, fand neben der Messung in Ruhe auch eine Datenerhebung bei mittlerer und maximaler Stressbelastung im Rahmen eines Dobutamin-Atropin-Stressprotokolls statt.

Mit beiden Verfahren wurden die Parameter *mean peak cc Strain* (cc=circumferentiell), *mean peak cc Strain Rate*, *mean Time to peak cc Strain*, *minimum Time to peak Strain, maximum Time to peak Strain*, sowie zusätzlich mit Feature Tracking die Größen *mean peak cc Displacement* und *mean peak cc Velocity* unter dynamischem Dobutamin-Stress erhoben. Zudem wurde mit Feature Tracking die Analyse in radialer Ausrichtung durchgeführt. Zur Prüfung der Interobserver-Reliabilität wurde die Auswertung durch einen zweiten unabhängigen Untersucher wiederholt. Ein Vergleich der beiden Methoden fand mittels Bland Altman Analyse für *mean peak cc Strain*, *mean peak cc Strain Rate* und *mean Time to peak cc Strain* statt. Darüber hinaus wurde das kardiale Kontrakionsmuster durch eine Quantifizierung der regionalen Heterogenität der kardialen Wandbewegung untersucht.

Hierzu wurden die Varianz *peak Strain* und die mittlere Varianz *Strain* als Parameter *Strain*-gebundener Heterogenität definiert. Für die zeitliche Heterogenität wurde die Varianz *Time to peak Strain*, das *Delay Time to peak Strain* und der Quotient *Delay Time to peak Strain* / Herzzyklusdauer untersucht.

Sowohl mit Tagging als auch mit Feature Tracking war in der vorliegenden Studie eine Analyse der kardialen Verformung unter Stress möglich. Jedoch konnte nur mit Feature Tracking eine Zunahme des *mean peak cc Strains* und der *mean peak cc Strain Rate* unter Stress nachgewiesen werden. Die mean *Time to peak Strain* verkürzte sich signifikant über die einzelnen Belastungsstufen unabhängig von der Messmethode. Besonders robust im Interobserver-Vergleich waren bei beiden Auswertungsmethoden die Messgrößen *mean peak Strain*, *mean peak Strain Rate* und *mean Time to peak Strain*. Dies galt beim Feature Tracking nicht nur in cc, sondern auch in radialer Raumrichtung.
Die Bland Altman Analyse zum Vergleich der beiden Methoden zeigte, dass Tagging und Feature Tracking für cc Parameter vergleichbare Werte liefern. Jedoch ermittelte Feature Tracking für die einzelnen Parameter im Schnitt höhere Werte als Tagging. Diese Überschätzung der Werte durch Feature Tracking nahm für den *cc Strain* und die *cc Strain Rate* unter Belastung zu. Für die *Time to peak cc Strain* konnte unter Stress die beste Übereinstimmung zwischen Tagging und Feature Tracking beobachtet werden.
Die myokardiale Kontraktion im gesunden Herzen war in Ruhe nicht vollkommen homogen, sondern wies ein heterogenes Kontraktionsmuster auf. Alle *Strain*-gebundenen Heterogenitätsparameter zeigten zudem, unabhängig von der angewandten Auswertungsmethode, eine Zunahme der Heterogenität unter Stress. Bei der Analyse der zeitlichen Heterogenität erwies sich der Quotient *Delay Time to peak Strain* / Herzzyklusdauer als vielversprechend. Mit ihm war es im Gegensatz zu den Parametern Varianz *Time to peak Strain* und *Delay Time to peak Strain* möglich, eine Zunahme der zeitlichen Heterogenität unter Stress zu belegen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Tagging und Feature Tracking dazu in der Lage sind die kardiale Wandbewegung und die Heterogenität des kardialen Bewegungsablaufes unter Dobutamin-Stress quantitativ zu erfassen. Inwiefern die vorgestellten Parameter sich dazu eignen, zwischen physiologischen und pathologischen Zuständen zu differenzieren, müssen weitere Studien zeigen.

6 Literaturverzeichnis

1. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002; 346: 1845–53.
2. Ahmed MI, Desai RV, Gaddam KK, Venkatesh BA, Agarwal S, Inusah S, Lloyd SG, Denney TS, Calhoun D, Dell'italia LJ, Gupta H. Relation of torsion and myocardial strains to LV ejection fraction in hypertension. JACC Cardiovasc Imaging 2012; 5: 273–81.
3. American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging. A report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group. J Am Coll Radiol 2006; 3: 751–71.
4. Andre F, Steen H, Matheis P, Westkott M, Breuninger K, Sander Y, Kammerer R, Galuschky C, Giannitsis E, Korosoglou G, Katus HA, Buss SJ. Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. J Cardiovasc Magn Reson 2015; 17: 25.
5. Augustine D, Lewandowski AJ, Lazdam M, Rai A, Francis J, Myerson S, Noble A, Becher H, Neubauer S, Petersen SE, Leeson P. 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.
6. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H, Kramer A, Ding J, Salo R, Tockman B, Pochet T, Spinelli J. Effect of Pacing Chamber and Atrioventricular Delay on Acute Systolic Function of Paced Patients With Congestive Heart Failure. Circulation 1999; 99: 2993–3001.
7. Axel L, Dougherty L. MR imaging of motion with spatial modulation of magnetization. Radiology 1989; 171: 841–45.

8. 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: 218–27.
9. Baig MK, Mahon N, McKenna WJ, Caforio AL, Bonow RO, Francis GS, Gheorghiade M. The pathophysiology of advanced heart failure. Heart Lung 1999; 28: 87–101.
10. Barkhausen J, Ruehm SG, Goyen M, Buck T, Laub G, Debatin JF. MR evaluation of ventricular function: true fast imaging with steady-state precession versus fast low-angle shot cine MR imaging: feasibility study. Radiology 2001; 219: 264–69.
11. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1834–40.
12. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH, Beau SL, Greenberg SM, Pires LA, Tchou PJ. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. N Engl J Med 2007; 357: 2461–71.
13. Bleeker GB, Schalij MJ, Boersma E, Holman ER, Steendijk P, van der Wall EE, Bax JJ. Relative merits of M-mode echocardiography and tissue Doppler imaging for prediction of response to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 2007; 99: 68–74.
14. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, Verwey HF, Holman ER, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Bax JJ. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: 544–49.
15. Bogaert J, Rademakers FE. Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 280: H610-20.
16. Bree D, Wollmuth JR, Cupps BP, Krock MD, Howells A, Rogers J, Moazami N, Pasque MK. Low-dose dobutamine tissue-tagged magnetic resonance imaging with 3-dimensional strain analysis allows assessment of myocardial viability in patients with ischemic cardiomyopathy. Circulation 2006; 114: I33-6.

17. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, Marco T de, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004; 350: 2140–50.
18. Brunekreeft JA, Graauw M, de Milliano PA, Keijer JT. Influence of left bundle branch block on left ventricular volumes, ejection fraction and regional wall motion. Neth Heart J 2007; 15: 89–94.
19. Buck T, Breithardt O-A, Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A, Hagendorff A, Hoffmann R, Kruck I, Kücherer H, Menzel T, Pethig K, Tiemann K, Voigt J-U, Weidemann F, Nixdorff U. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. Clin Res Cardiol Suppl 2009; 4: 3–51.
20. Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, Voss A, Galuschky C, Lossnitzer D, Andre F, Ehlermann P, Franke J, Taeger T, Frankenstein L, Steen H, Meder B, Giannitsis E, Katus HA, Korosoglou G. 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: 307–15.
21. Buss SJ, Krautz B, Hofmann N, Sander Y, Rust L, Giusca S, Galuschky C, Seitz S, Giannitsis E, Pleger S, Raake P, Most P, Katus HA, Korosoglou G. Prediction of functional recovery by cardiac magnetic resonance feature tracking imaging in first time ST-elevation myocardial infarction. Comparison to infarct size and transmurality by late gadolinium enhancement. Int J Cardiol 2015; 183: 162–70.
22. Castillo E, Osman NF, Rosen BD, El-Shehaby I, Pan L, Jerosch-Herold M, Lai S, Bluemke DA, Lima JA. Quantitative assessment of regional myocardial function with MR-tagging in a multi-center study: interobserver and intraobserver agreement of fast strain analysis with Harmonic Phase (HARP) MRI. J Cardiovasc Magn Reson 2005; 7: 783–91.
23. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, Mundler O, Daubert JC, Mugica J. Four Chamber Pacing in Dilated Cardiomyopathy. Pacing Clin Electrophysiol 1994; 17: 1974–79.
24. Cerqueira MD. 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: 539–42.

25. Charoenpanichkit C, Hundley WG. The 20 year evolution of dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson 2010; 12: 59.
26. Choi E-Y, Rosen BD, Fernandes, Veronica R S, Yan RT, Yoneyama K, Donekal S, Opdahl A, Almeida, Andre L C, Wu CO, Gomes AS, Bluemke DA, Lima, Joao A C. Prognostic value of myocardial circumferential strain for incident heart failure and cardiovascular events in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Eur Heart J 2013; 34: 2354–61.
27. Chotenimitkhun R, Hundley WG. Pharmacological stress cardiovascular magnetic resonance. Postgrad Med 2011; 123: 162–70.
28. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu C-M, Gorcsan J, St John Sutton M, de Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. Circulation 2008; 117: 2608–16.
29. Clark NR, Reichek N, Bergey P, Hoffman EA, Brownson D, Palmon L, Axel L. Circumferential myocardial shortening in the normal human left ventricle. Assessment by magnetic resonance imaging using spatial modulation of magnetization. Circulation 1991; 84: 67–74.
30. Cleland J, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 2005; 352: 1539–49.
31. Cupps BP, Taggar AK, Reynolds LM, Lawton JS, Pasque MK. Regional myocardial contractile function: multiparametric strain mapping. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2010; 10: 953–57.
32. 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: 133–48.
33. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Török T, Linde C. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 1837–46.

34. Del-Canto I, López-Lereu MP, Monmeneu JV, Croisille P, Clarysse P, Chorro FJ, Bodí V, Moratal D. Characterization of normal regional myocardial function by MRI cardiac tagging. J Magn Reson Imaging 2015; 41: 83–92.
35. Delgado RM, Willerson JT. Pathophysiology of heart failure: a look at the future. Tex Heart Inst J 1999; 26: 28–33.
36. Delgado V, Bax JJ. Assessment of systolic dyssynchrony for cardiac resynchronization therapy is clinically useful. Circulation 2011; 123: 640–55.
37. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. Eur J Echocardiogr 2000; 1: 154–70.
38. Díaz-Infante E, Mont L, Leal J, García-Bolao I, Fernández-Lozano I, Hernández-Madrid A, Pérez-Castellano N, Sitges M, Pavón-Jiménez R, Barba J, Cavero MA, Moya JL, Pérez-Isla L, Brugada J. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. Am J Cardiol 2005; 95: 1436–40.
39. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray J, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail 2008; 10: 933–89.
40. Donekal S, Ambale-Venkatesh B, Berkowitz S, Wu CO, Choi EY, Fernandes V, Yan R, Harouni AA, Bluemke DA, Lima, Joao A C. Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance tagging. J Cardiovasc Magn Reson 2013; 15: 37.
41. Douglas PS, Hendel RC, Cummings JE, Dent JM, Hodgson JM, Hoffmann U, Horn RJ, Hundley WG, Kahn CE, Martin GR, Masoudi FA, Peterson ED, Rosenthal GL, Solomon H, Stillman AE, Teague SD, Thomas JD, Tilkemeier PL, Guy Weigold W. ACCF/ ACR/ AHA/ ASE/ ASNC/ HRS/ NASCI/ RSNA/ SAIP/ SCAI/ SCCT/ SCMR 2008 Health Policy Statement on Structured Reporting in Cardiovascular Imaging. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 76–90.

42. El ghannudi S, Germain P, Jeung M-Y, Breton E, Croisille P, Durand E, Roy C, Gangi A. Quantification of left ventricular dyssynchrony in patients with systolic dysfunction: a comparison of circumferential strain MR-tagging metrics. J Magn Reson Imaging 2014; 40: 1238–46.
43. Esch BT, Warburton, Darren E R. Left ventricular torsion and recoil: implications for exercise performance and cardiovascular disease. J Appl Physiol (1985) 2009; 106: 362–69.
44. Fonseca CG, Oxenham HC, Cowan BR, Occleshaw CJ, Young AA. Aging alters patterns of regional nonuniformity in LV strain relaxation: a 3-D MR tissue tagging study. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 285: H621-30.
45. Garot J, Bluemke DA, Osman NF, Rochitte CE, McVeigh ER, Zerhouni EA, Prince JL, Lima, J. A. C. Fast Determination of Regional Myocardial Strain Fields From Tagged Cardiac Images Using Harmonic Phase MRI. Circulation 2000; 101: 981–88.
46. Gilson WD, Yang Z, French BA, Epstein FH. Measurement of myocardial mechanics in mice before and after infarction using multislice displacement-encoded MRI with 3D motion encoding. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288: H1491-7.
47. Götte MJ, van Rossum AC, Twisk J, Kuijer J, 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: 808–17.
48. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. Circulation 1989; 79: 845–53.
49. Harrild DM, Han Y, Geva T, Zhou J, Marcus E, Powell AJ. Comparison of cardiac MRI tissue tracking and myocardial tagging for assessment of regional ventricular strain. Int J Cardiovasc Imaging 2012; 28: 2009–18.
50. Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, Hogg KJ, McMurray, John J V. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? Eur Heart J 2006; 27: 1270–81.
51. Helm RH, Leclercq C, Faris OP, Ozturk C, McVeigh E, Lardo AC, Kass DA. Cardiac dyssynchrony analysis using circumferential versus longitudinal strain:

implications for assessing cardiac resynchronization. Circulation 2005; 111: 2760–67.

52. Herzka DA, Guttman MA, McVeigh ER. Myocardial tagging with SSFP. Magn Reson Med 2003; 49: 329–40.
53. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993; 22: A6-A13.
54. Hoppe UC, Böhm M, Drexler H, Hasenfuß G, Lemke B, Osterspey A, Pauschinger M. Pocket-Leitlinie: Therapie der chronischen und akuten Herzinsuffizienz (2009), 2009. http://leitlinien.dgk.org/2009/pocket-leitlinie-therapie-der-chronischen-und-akuten-herzinsuffizienz-2009/ (20.02.2017).
55. Hor KN, Baumann R, Pedrizzetti G, Tonti G, Gottliebson WM, Taylor M, Benson W, Mazur W. Magnetic resonance derived myocardial strain assessment using feature tracking. J Vis Exp 2011: 48:2356.
56. Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, Wash E, Cnota J, Fleck R, Wansapura J, Klimeczek P, Al-Khalidi HR, Chung ES, Benson DW, Mazur W. Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis. JACC Cardiovasc Imaging 2010; 3: 144–51.
57. Hor KN, Wansapura J, Markham LW, Mazur W, Cripe LH, Fleck R, Benson DW, Gottliebson WM. Circumferential strain analysis identifies strata of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a cardiac magnetic resonance tagging study. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1204–10.
58. Hundley WG, Hamilton CA, Thomas MS, Herrington DM, Salido TB, Kitzman DW, Little WC, Link KM. Utility of Fast Cine Magnetic Resonance Imaging and Display for the Detection of Myocardial Ischemia in Patients Not Well Suited for Second Harmonic Stress Echocardiography. Circulation 1999; 100: 1697–702.
59. Ibrahim E-SH. Myocardial tagging by cardiovascular magnetic resonance: evolution of techniques-pulse sequences, analysis algorithms, and applications. J Cardiovasc Magn Reson 2011; 13: 36.
60. Ibrahim E-SH, Stuber M, Schär M, Osman NF. Improved myocardial tagging contrast in cine balanced SSFP images. J Magn Reson Imaging 2006; 24: 1159–67.
61. Jeneson J, Schmitz J, Hilbers P, Nicolay K. An MR-compatible bicycle ergometer for in-magnet whole-body human exercise testing. Magn Reson Med 2010; 63: 257–61.

62. Jeung M-Y, Germain P, Croisille P, El ghannudi S, Roy C, Gangi A. Myocardial tagging with MR imaging: overview of normal and pathologic findings. Radiographics 2012; 32: 1381–98.
63. Johnson TR, Bayrhof N, Huber A, Kuijer JP, Luechinger R, Dietrich O, Stoevesandt D, Pedersen D, Reiser MF, Schoenberg SO. Myocardial tagging with steady state free precession techniques and semi-automatic postprocessing--impact on diagnostic value. Eur Radiol 2007; 17: 2218–24.
64. Kates RE, Leier CV. Dobutamine pharmacokinetics in severe heart failure. Clin Pharmacol Ther 1978; 24: 537–41.
65. Kempny A, Fernández-Jiménez R, Orwat S, Schuler P, Bunck AC, Maintz D, Baumgartner H, Diller G-P. 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.
66. Khalaf A, Tani D, Tadros S, Madan S. Right- and left-ventricular strain evaluation in repaired pediatric Tetralogy of Fallot patients using magnetic resonance tagging. Pediatr Cardiol 2013; 34: 1206–11.
67. 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: 840–48.
68. Kono AK, Croisille P, Nishii T, Nishiyama K, Kyotani K, Shigeru M, Takamine S, Fujiwara S, Sugimura K. Cardiovascular magnetic resonance tagging imaging correlates with myocardial dysfunction and T2 mapping in idiopathic dilated cardiomyopathy. Int J Cardiovasc Imaging 2014; 30 Suppl 2: 145–52.
69. Kowallick JT, Lamata P, Hussain ST, Kutty S, Steinmetz M, Sohns JM, Fasshauer M, Staab W, Unterberg-Buchwald C, Bigalke B, Lotz J, Hasenfuß G, Schuster A. Quantification of left ventricular torsion and diastolic recoil using cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. PloS one 2014; 9: e109164.
70. Kozakova M, Fraser AG, Buralli S, Magagna A, Salvetti A, Ferrannini E, Palombo C. Reduced left ventricular functional reserve in hypertensive patients with preserved function at rest. Hypertension 2005; 45: 619–24.

71. Kramer CM, Rogers WJ, Theobald TM, Power TP, Petruolo S, Reichek N. Remote noninfarcted region dysfunction soon after first anterior myocardial infarction. A magnetic resonance tagging study. Circulation 1996; 94: 660–66.
72. Kramer U, Deshpande V, Fenchel M, Klumpp B, Laub G, Finn JP, Claussen CD, Miller S. Kardiales MR-Tagging: Parameteroptimierung und Sequenzvergleich bei 1.5 T und 3.0 T an einem Probandenkollektiv. Rofo 2006; 178: 515–24.
73. Kuetting D, Sprinkart AM, Dabir D, Schild HH, Thomas DK. Assessment of cardiac dyssynchrony by cardiac MR: A comparison of velocity encoding and feature tracking analysis. J Magn Reson Imaging 2016; 43: 940–946.
74. Kuetting D, Sprinkart AM, Doerner J, Schild H, Thomas D. Comparison of magnetic resonance feature tracking with harmonic phase imaging analysis (CSPAMM) for assessment of global and regional diastolic function. Eur J Radiol 2015; 84: 100–07.
75. Kuijer J, Marcus JT, Götte, Marco J W, van Rossum, Albert C, Heethaar RM. Three-dimensional myocardial strains at end-systole and during diastole in the left ventricle of normal humans. J Cardiovasc Magn Reson 2002; 4: 341–51.
76. Kuijpers D, Ho K, van Dijkman PR, Vliegenthart R, Oudkerk M. Dobutamine cardiovascular magnetic resonance for the detection of myocardial ischemia with the use of myocardial tagging. Circulation 2003; 107: 1592–97.
77. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015; 16: 233–70.
78. Lewandowski TJ, Armstrong WF, Bach DS. Reduced test time by early identification of patients requiring atropine during dobutamine stress echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1998; 11: 236–42.
79. Leyva F. Cardiac resynchronization therapy guided by cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson 2010; 12: 64.
80. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo J-C, Alonso C, Walker S, Braunschweig F, Bailleul C,

Daubert J-C. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUltisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 111–18.

81. Lumens J, Delhaas T, Arts T, Cowan BR, Young AA. Impaired subendocardial contractile myofiber function in asymptomatic aged humans, as detected using MRI. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 291: H1573-9.
82. MacGowan GA, Shapiro EP, Azhari H, Siu CO, Hees PS, Hutchins GM, Weiss JL, Rademakers FE. Noninvasive Measurement of Shortening in the Fiber and Cross-Fiber Directions in the Normal Human Left Ventricle and in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Circulation 1997; 96: 535–41.
83. Mahmod M, Bull S, Suttie JJ, Pal N, Holloway C, Dass S, Myerson SG, Schneider JE, Silva R de, Petrou M, Sayeed R, Westaby S, Clelland C, Francis JM, Ashrafian H, Karamitsos TD, Neubauer S. Myocardial steatosis and left ventricular contractile dysfunction in patients with severe aortic stenosis. Circ Cardiovasc Imaging 2013; 6: 808–16.
84. Maniar HS, Brady BD, Lee U, Cupps BP, Kar J, Wallace KM, Pasque MK. Early left ventricular regional contractile impairment in chronic mitral regurgitation occurs in a consistent, heterogeneous pattern. J Thorac Cardiovasc Surg 2014; 148: 1694–99.
85. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun J-P, Hoffmann R, Lysyansky P, Becker M, Thomas JD. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. JACC Cardiovasc Imaging 2009; 2: 80–84.
86. Matsumoto K, Tanaka H, Miyoshi T, Hiraishi M, Kaneko A, Fukuda Y, Tatsumi K, Kawai H, Hirata K-i. Dynamic left ventricular dyssynchrony assessed on 3-dimensional speckle-tracking area strain during dobutamine stress has a negative impact on cardiovascular events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Circ J 2013; 77: 1750–59.
87. McMurray J, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip G, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute

and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012; 33: 1787–847.

88. Mirsky I, Parmley WW. Assessment of Passive Elastic Stiffness for Isolated Heart Muscle and the Intact Heart. Circ Res 1973; 33: 233–43.
89. Moody WE, Taylor RJ, Edwards NC, Chue CD, Umar F, Taylor TJ, Ferro CJ, Young AA, Townend JN, Leyva F, Steeds RP. Comparison of magnetic resonance feature tracking for systolic and diastolic strain and strain rate calculation with spatial modulation of magnetization imaging analysis. J Magn Reson Imaging 2015; 41: 1000–12.
90. Moore CC, Lugo-Olivieri CH, McVeigh ER, Zerhouni EA. Three-dimensional systolic strain patterns in the normal human left ventricle: characterization with tagged MR imaging. Radiology 2000; 214: 453–66.
91. Moore CC, McVeigh ER, Zerhouni EA. Quantitative tagged magnetic resonance imaging of the normal human left ventricle. Top Magn Reson Imaging 2000; 11: 359–71.
92. 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.
93. MORTON HJ, THOMAS ET. Effect of atropine on the heart-rate. Lancet 1958; 2: 1313–15.
94. Nagao M, Yamasaki Y, Yonezawa M, Kamitani T, Kawanami S, Mukai Y, Higo T, Yabuuchi H, Sunagawa K, Honda H. Geometrical characteristics of left ventricular dyssynchrony in advanced heart failure. Myocardial strain analysis by tagged MRI. Int Heart J 2014; 55: 512–18.
95. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, Ellmer A, Dreysse S, Fleck E. Noninvasive Diagnosis of Ischemia-Induced Wall Motion Abnormalities With the Use of High-Dose Dobutamine Stress MRI: Comparison With Dobutamine Stress Echocardiography. Circulation 1999; 99: 763–70.
96. Nagueh SF. Mechanical dyssynchrony in congestive heart failure: diagnostic and therapeutic implications. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 18–22.
97. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 1343–53.

98. Nelson GS, Curry CW, Wyman BT, Kramer A, Declerck J, Talbot M, Douglas MR, Berger RD, McVeigh ER, Kass DA. Predictors of Systolic Augmentation From Left Ventricular Preexcitation in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Intraventricular Conduction Delay. Circulation 2000; 101: 2703–09.
99. Nitzken M, Beache G, Elnakib A, Khalifa F, Gimel'farb G, El-Baz A. Improving full-cardiac cycle strain estimation from tagged CMR by accurate modeling of 3D image appearance characteristics. 2012 9th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI) 2012: 462–65.
100. Obokata M, Nagata Y, Wu VC-C, Kado Y, Kurabayashi M, Otsuji Y, Takeuchi M. Direct comparison of cardiac magnetic resonance feature tracking and 2D/3D echocardiography speckle tracking for evaluation of global left ventricular strain. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016; 17: 525–32.
101. Onishi T, Saha SK, Ludwig DR, Onishi T, Marek JJ, Cavalcante JL, Schelbert EB, Schwartzman D, Gorcsan J. Feature tracking measurement of dyssynchrony from cardiovascular magnetic resonance cine acquisitions: comparison with echocardiographic speckle tracking. J Cardiovasc Magn Reson 2013; 15: 95.
102. Ordovas KG, Carlsson M, Lease KE, Foster E, Meadows AK, Martin AJ, Hope M, Do L, Higgins CB, Saeed M. Impaired regional left ventricular strain after repair of tetralogy of Fallot. J Magn Reson Imaging 2012; 35: 79–85.
103. Orwat S, Diller G-P, Kempny A, Radke R, Peters B, Kühne T, Boethig D, Gutberlet M, Dubowy K-O, Beerbaum P, Sarikouch S, Baumgartner H. Myocardial deformation parameters predict outcome in patients with repaired tetralogy of Fallot. Heart 2016; 102: 209–15.
104. Orwat S, Kempny A, Diller G-P, Bauerschmitz P, Bunck AC, Maintz D, Radke RM, Baumgartner H. 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: 363–71.
105. Osman NF, Kerwin WS, McVeigh ER, Prince JL. Cardiac motion tracking using CINE harmonic phase (HARP) magnetic resonance imaging. Magn Reson Med 1999; 42: 1048–60.
106. Osman NF, McVeigh ER, Prince JL. Imaging heart motion using harmonic phase MRI. IEEE Trans Med Imaging 2000; 19: 186–202.

107. Osman NF, Prince JL. Visualizing myocardial function using HARP MRI. Phys Med Biol 2000; 45: 1665–82.
108. Oxborough D, George K, Birch KM. Intraobserver reliability of two-dimensional ultrasound derived strain imaging in the assessment of the left ventricle, right ventricle, and left atrium of healthy human hearts. Echocardiography 2012; 29: 793–802.
109. Oxenham HC, Young AA, Cowan BR, Gentles TL, Occleshaw CJ, Fonseca CG, Doughty RN, Sharpe N. Age-related changes in myocardial relaxation using three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. J Cardiovasc Magn Reson 2003; 5: 421–30.
110. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum, Albert C, Shaw LJ, Yucel EK. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. Eur Heart J 2004; 25: 1940–65.
111. Pohost GM. The history of cardiovascular magnetic resonance. JACC Cardiovasc Imaging 2008; 1: 672–78.
112. Power TP, Kramer CM, Shaffer AL, Theobald TM, Petruolo S, Reichek N, Rogers WJ. Breath-Hold Dobutamine Magnetic Resonance Myocardial Tagging: Normal Left Ventricular Response. Am J Cardiol 1997; 80: 1203–07.
113. Prati G, Vitrella G, Allocca G, Muser D, Buttignoni SC, Piccoli G, Morocutti G, Delise P, Pinamonti B, Proclemer A, Sinagra G, Nucifora G. Right Ventricular Strain and Dyssynchrony Assessment in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Cardiac Magnetic Resonance Feature-Tracking Study. Circ Cardiovasc Imaging 2015; 8: e003647.
114. Prinzen FW, Vernooy K, Auricchio A. Cardiac resynchronization therapy: state-of-the-art of current applications, guidelines, ongoing trials, and areas of controversy. Circulation 2013; 128: 2407–18.
115. Rasche V, Bunke J, Merkle N, Schnackenburg B. Technische Grundlagen. In: Hombach V, Hrsg. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Atlas und DVD. Stuttgart, New York: Schattauer, 2009: 1–29.
116. Rosen BD, Lima J, Nasir K, Edvardsen T, Folsom AR, Lai S, Bluemke DA, Jerosch-Herold M. Lower myocardial perfusion reserve is associated with decreased regional left ventricular function in asymptomatic participants of the multi-ethnic study of atherosclerosis. Circulation 2006; 114: 289–97.

117. Ruffolo RR. The pharmacology of dobutamine. Am J Med Sci 1987; 294: 244–48.
118. Rüssel IK, Götte M, Bronzwaer JG, Knaapen P, Paulus WJ, van Rossum AC. Left ventricular torsion: an expanding role in the analysis of myocardial dysfunction. JACC Cardiovasc Imaging 2009; 2: 648–55.
119. Sampaio F, Lamata P, Bettencourt N, Alt SC, Ferreira N, Kowallick JT, Pimenta J, Kutty S, Fraga J, Steinmetz M, Bettencourt P, Gama V, Schuster A. Assessment of cardiovascular physiology using dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance reveals impaired contractile reserve in patients with cirrhotic cardiomyopathy. J Cardiovasc Magn Reson 2015; 17: 61.
120. Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK, Kalman JM, Olgin JE. Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction. J Cardiovasc Electrophysiol 1998; 9: 13–21.
121. Schneeweis C, Lapinskas T, Schnackenburg B, Berger A, Hucko T, Kelle S, Fleck E, Gebker R. Comparison of myocardial tagging and feature tracking in patients with severe aortic stenosis. J Heart Valve Dis 2014; 23: 432–40.
122. Schneeweis C, Qiu J, Schnackenburg B, Berger A, Kelle S, Fleck E, Gebker R. Value of additional strain analysis with feature tracking in dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance for detecting coronary artery disease. J Cardiovasc Magn Reson 2014; 16: 72.
123. Schuster A, Kutty S, Padiyath A, Parish V, Gribben P, Danford DA, Makowski MR, Bigalke B, Beerbaum P, Nagel E. Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking detects quantitative wall motion during dobutamine stress. J Cardiovasc Magn Reson 2011; 13: 58.
124. Schuster A, Morton G, Hussain ST, Jogiya R, Kutty S, Asrress KN, Makowski MR, Bigalke B, Perera D, Beerbaum P, Nagel E. The intra-observer reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking strain assessment is independent of field strength. Eur J Radiol 2013; 82: 296–301.
125. Schuster A, Paul M, Bettencourt N, Hussain ST, Morton G, Kutty S, Bigalke B, Chiribiri A, Perera D, Nagel E, Beerbaum P. Myocardial feature tracking reduces observer-dependence in low-dose dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. PloS one 2015; 10: e0122858.

126. Schuster A, Paul M, Bettencourt N, Morton G, Chiribiri A, Ishida M, Hussain S, Jogiya R, Kutty S, Bigalke B, Perera D, Nagel E. Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking for quantitative viability assessment in ischemic cardiomyopathy. Int J Cardiol 2013; 166: 413–20.
127. Schuster A, Stahnke V-C, Unterberg-Buchwald C, Kowallick JT, Lamata P, Steinmetz M, Kutty S, Fasshauer M, Staab W, Sohns JM, Bigalke B, Ritter C, Hasenfuß G, Beerbaum P, Lotz J. Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations regarding reproducibility. Clin Radiol 2015; 70: 989–98.
128. Scott CH, St. John Sutton M, Gusani N, Fayad Z, Kraitchman D, Keane MG, Axel L, Ferrari VA. Effect of dobutamine on regional left ventricular function measured by tagged magnetic resonance imaging in normal subjects. Am J Cardiol 1999; 83: 412–17.
129. Setser RM, White RD, Sturm B, McCarthy PM, Starling RC, Young JB, Kasper J, Buda T, Obuchowski N, Lieber ML. Noninvasive assessment of cardiac mechanics and clinical outcome after partial left ventriculectomy. Ann Thorac Surg 2003; 76: 1576-85; discussion 1585-6.
130. Sharma RK, Volpe G, Rosen BD, Ambale-Venkatesh B, Donekal S, Fernandes V, Wu CO, Carr J, Bluemke DA, Lima, João A C. Prognostic implications of left ventricular dyssynchrony for major adverse cardiovascular events in asymptomatic women and men: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. J Am Heart Assoc 2014; 3: e000975.
131. Shehata ML, Cheng S, Osman NF, Bluemke DA, Lima J. Myocardial tissue tagging with cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson 2009; 11: 55.
132. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, McKinnon J, Nori D, Kaatz S, Sandberg KR, McCullough PA. Congestive Heart Failure and QRS Duration: Establishing Prognosis Study. Chest 2002; 122: 528–34.
133. Singh A, Steadman CD, Khan JN, Horsfield MA, Bekele S, Nazir SA, Kanagala P, Masca N, Clarysse P, McCann GP. 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 2014; 41: 1129–37.

134. Smith BM, Dorfman AL, Yu S, Russell MW, Agarwal PP, Ghadimi Mahani M, Lu JC. Relation of strain by feature tracking and clinical outcome in children, adolescents, and young adults with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2014; 114: 1275–80.
135. Sohal M, Duckett SG, Zhuang X, Shi W, Ginks M, Shetty A, Sammut E, Kozerke S, Niederer S, Smith N, Ourselin S, Rinaldi CA, Rueckert D, Carr-White G, Razavi R. A prospective evaluation of cardiovascular magnetic resonance measures of dyssynchrony in the prediction of response to cardiac resynchronization therapy. J Cardiovasc Magn Reson 2014; 16: 58.
136. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland 2014. Fachserie 12, Reihe 4. Wiesbaden, 2015. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400147004.pdf?__blob=publicationFile (20.02.2017).
137. Stuber M, Scheidegger MB, Fischer SE, Nagel E, Steinemann F, Hess OM, Boesiger P. Alterations in the local myocardial motion pattern in patients suffering from pressure overload due to aortic stenosis. Circulation 1999; 100: 361–68.
138. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, Hancock EW, Josephson M, Kligfield P, Kors JA, Macfarlane P, Mason JW, Mirvis DM, Okin P, Pahlm O, Rautaharju PM, van Herpen G, Wagner GS, Wellens H. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. Circulation 2009; 119: e235-40.
139. Taylor RJ, Moody WE, Umar F, Edwards NC, Taylor TJ, Stegemann B, Townend JN, Hor KN, Steeds RP, Mazur W, Leyva F. Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: normal values. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015; 16: 871–81.
140. Thomas D, Meyer C, Strach K, Naehle CP, Mazraeh J, Gampert T, Schild HH, Sommer T. Dobutamine stress tagging and gradient-echo imaging for detection of coronary heart disease at 3 T. Br J Radiol 2011; 84: 44–50.

141. Turner MS, Bleasdale RA, Vinereanu D, Mumford CE, Paul V, Fraser AG, Frenneaux MP. Electrical and mechanical components of dyssynchrony in heart failure patients with normal QRS duration and left bundle-branch block: impact of left and biventricular pacing. Circulation 2004; 109: 2544–49.
142. Vallet B, Dupuis B, Chopin C. Dobutamine: mécanismes d'action et utilisation en pathologie cardiovasculaire aiguë. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 1991; 40: 397–402.
143. van der Graaf, A.W.M., Bhagirath P, Scheffer MG, Medina RR de, Götte MJ. MR feature tracking in patients with MRI-conditional pacing systems: The impact of pacing. J Magn Reson Imaging 2016, 44:964-71.
144. Wei J, Nelson MD, Szczepaniak EW, Smith L, Mehta PK, Thomson L, Berman DS, Li D, Bairey Merz CN, Szczepaniak LS. Myocardial steatosis as a possible mechanistic link between diastolic dysfunction and coronary microvascular dysfunction in women. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2016; 310: H14-9.
145. Weigand J, Nielsen JC, Sengupta PP, Sanz J, Srivastava S, Uppu S. Feature Tracking-Derived Peak Systolic Strain Compared to Late Gadolinium Enhancement in Troponin-Positive Myocarditis: A Case-Control Study. Pediatr Cardiol 2016; 37: 696–703.
146. Wu M-T, Tseng W-YI, Su M-YM, Liu C-P, Chiou K-R, van Wedeen J, Reese TG, Yang C-F. Diffusion tensor magnetic resonance imaging mapping the fiber architecture remodeling in human myocardium after infarction: correlation with viability and wall motion. Circulation 2006; 114: 1036–45.
147. Xiao HB, Lee CH, Gibson DG. Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. Br Heart J 1991; 66: 443–47.
148. Young AA, Cowan BR. Evaluation of left ventricular torsion by cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson 2012; 14: 49.
149. Young AA, Imai H, Chang CN, Axel L. Two-dimensional left ventricular deformation during systole using magnetic resonance imaging with spatial modulation of magnetization. Circulation 1994; 89: 740–52.
150. Yu C-M, Lin H, Fung W-H, Zhang Q, Kong S-L, Sanderson JE. Comparison of acute changes in left ventricular volume, systolic and diastolic functions, and intraventricular synchronicity after biventricular and right ventricular pacing for heart failure. American heart journal 2003; 145: e23.

151. Yu Y, Kramer A, Spinelli J, Ding J, Hoersch W, Auricchio A. Biventricular mechanical asynchrony predicts hemodynamic effect of uni- and biventricular pacing. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 285: H2788-96.
152. Zugck C. Versorgungsrealität in Deutschland: Wird die Herzfrequenz bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz ausreichend gesenkt?, 2013. http://dgk.org/pressemitteilungen/2013-jahrestagung/2013-ft-wissenschaftliche-pm/versorgungsrealitat-in-deutschland-wird-die-herzfrequenz-bei-chronischer-systolischer-herzinsuffizienz-ausreichend-gesenkt/ (20.02.2017).
153. Zwanenburg J, Götte M, Kuijer J, Heethaar RM, van Rossum AC, Marcus JT. Timing of cardiac contraction in humans mapped by high-temporal-resolution MRI tagging: early onset and late peak of shortening in lateral wall. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 286: H1872-80.
154. Zwanenburg J, Kuijer J, Marcus JT, Heethaar RM. Steady-state free precession with myocardial tagging: CSPAMM in a single breathhold. Magn Reson Med 2003; 49: 722–30.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung Strain 5
Abbildung 2: Überblick über die Methoden der quantitativen myokardialen Wandbewegungsanalyse 7
Abbildung 3: Dobutamin-Atropin-Stress-Protokoll 12
Abbildung 4: Beispiel CMR-Tagging-Technik 14
Abbildung 5: Analyseschritte mit HARP 16
Abbildung 6: (A) 17-Segment-Modell und (B) 16-Segment-Modell 17
Abbildung 7: Auswertungsschritte mit cvi[42®] für eine basale Schicht 18
Abbildung 8: 18-Segment-Modell 19
Abbildung 9: Überblick über die erforderliche Dobutamin- und Atropin-Dosis bis zum Erreichen der gewünschten Ziel-HF der Probanden 23
Abbildung 10: Resultate der cc Stain-Analyse der Probanden mittels Tagging: mean peak cc Strain (%) und mean peak cc Strain Rate (%/s) 25
Abbildung 11: Resultate der cc Stain-Analyse der Probanden mittels Tagging: mean, min und max Time to peak cc Strain (ms) 26
Abbildung 12: Resultate der cc Stain-Analyse der Probanden mittels Feature Tracking: mean peak cc Strain (%) und mean peak cc Strain Rate (%/s) 28
Abbildung 13: Resultate der cc Stain-Analyse der Probanden mittels Feature Tracking: mean, min und max Time to peak cc Strain (ms) 29
Abbildung 14: Resultate der cc Stain-Analyse der Probanden mittels Feature Tracking: mean peak cc Displacement (deg) und mean peak cc Velocity (deg/s) 30
Abbildung 15: Resultate der radialen Stain-Analyse der Probanden mittels Feature Tracking: mean peak radial Strain (%) und mean peak radial Strain Rate (%/s) 32
Abbildung 16: Resultate der radialen Stain-Analyse der Probanden mittels Feature Tracking: mean, min und max Time to peak radial Strain (ms) 33
Abbildung 17: Streudiagramm der mean Time to peak cc Strain (ms) und der mean Time to peak radial Strain (ms) der Probanden 34
Abbildung 18: Resultate der radialen Stain-Analyse der Probanden mittels Feature Tracking: mean peak radial Displacement (mm) und mean peak radial Velocity (mm/s) 35

Abbildung 19: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der mean peak cc Strain–Werte der Probanden aus der Analyse mittels Tagging und Feature Tracking in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung 38
Abbildung 20: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der mean peak cc Strain Rate-Werte der Probanden aus der Analyse mittels Tagging und Feature Tracking in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung 39
Abbildung 21: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der mean Time to peak cc Strain-Werte der Probanden aus der Analyse mittels Tagging und Feature Tracking in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung 40
Abbildung 22: Varianzanalyse der cc peak Strain-Werte der Probanden aus Tagging und Feature Tracking 42
Abbildung 23: Varianzanalyse der radial peak Strain-Werte der Probanden aus Feature Tracking 43
Abbildung 24: Segmentbezogene Darstellung der mean peak-Werte der cc Strain-Analyse der Probanden mit Feature Tracking im 18 Segment-Modell (Bull's Eye) 44
Abbildung 25: Varianzanalyse der cc Strain-Werte der Probanden aus Feature Tracking 45
Abbildung 26: Varianzanalyse der radialen Strain-Werte der Probanden aus Feature Tracking 46
Abbildung 27: Analyse der Time to peak cc Strain-Werte der Probanden aus Tagging 48
Abbildung 28: Analyse der Time to peak cc und radial Strain-Werte der Probanden aus Feature Tracking 49
Abbildung 29: Darstellung der minimalen und maximalen Time to peak cc Strain der Probanden im Bull's Eye (18-Segment-Modell) 50

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation 1
Tabelle 2: Kontraindikationen einer medikamentösen Stressbelastung 11
Tabelle 3: Beobachterübereinstimmung mit ICC und Kappa 20
Tabelle 4: Charakteristika der Probanden 22
Tabelle 5: CMR-Charakteristika der Probanden 23
Tabelle 6: Interobserver-Variabilität der cc Strain-Analyse der Probanden mittels Tagging gemessen anhand von ICC und Kappa 27
Tabelle 7: Interobserver-Variabilität der cc Strain-Analyse der Probanden mittels Feature Tracking gemessen anhand von ICC und Kappa 31
Tabelle 8: Interobserver-Variabilität der radialen Strain-Analyse der Probanden mittels Feature Tracking gemessen anhand von ICC und Kappa 36
Tabelle 9: Maximalwerte der Stain-Analyse der Probanden mittels Tagging und Feature Tracking 95
Tabelle 10: Interobserver-Variabilität der Maximalwerte der Strain-Analyse der Probanden (n=39) mittels Tagging und Feature Tracking gemessen anhand von ICC 96
Tabelle 11: Interobserver-Variabilität der Maximalwerte der Strain-Analyse der Probanden (n=39) mittels Tagging und Feature Tracking gemessen anhand von Kappa 97

9 Anhang

9.1 Aushang

ulm university universität ulm

Probanden für Herz-MRT-Studie gesucht!

Wir suchen im Rahmen unserer Studie „STAR-Trial“ zur Analyse der Bewegung des Herzmuskels mittels MRT (Magnetresonanztomographie / Kernspintomographie):

gesunde Frauen und Männer
im Alter zwischen 18-40 Jahren

MRT ist eine Methode zur bildgebenden Diagnostik ohne *Röntgenstrahlung.*

Die Teilnahme an der Studie umfasst 2 Termine:

1. Durchführung einer Echokardiographie (Ultraschalluntersuchung des Herzens), sowie einer Elektrokardiographie (EKG)
2. Untersuchung des Herzens mittels Magnetresonanztomographie (MRT)

Beide Untersuchungstermine beinhalten die Simulation einer Stressbelastung.

Der Zeitaufwand beträgt pro Termin ca. **1,5 Stunden.**

Eine Teilnahme ist nicht möglich, wenn Sie …

- einen Herzschrittmacher, Defibrillator oder ein Innenohrimplantat besitzen.
- dauerhafte (Herz-) wirksame Medikamente einnehmen.
- Metallteile im oder am Körper tragen.
- großflächig tätowiert sind.
- schwanger sind oder eine Spirale zur Empfängnisverhütung besitzen.
- unkontrollierbare Platzangst haben.

Als **Aufwandsentschädigung** erhalten Probanden nach Teilnahme an der Studie das von Ihrem Herzen angefertigte Bildmaterial, sowie **100 €!**

Sollten Sie Interesse an einer Teilnahme oder Fragen zur Studie haben, melden Sie sich bitte!

Die Kontaktdaten wurden aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

9.2 Fragebogen Probanden

STAR-Trial - STrain-Analyse in der kardialen MagnetResonanztomographie
Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Ulm

ulm university universität ulm

Fragebogen für herzgesunde Probanden

ID:
Initialen:

1. Angaben zur Person:

Name: _____

Geschlecht: □ weiblich
□ männlich

Geburtsdatum: _____

Alter: _____ Jahre

Körpergröße:_____ m Körpergewicht: _____kg

2. Sind Sie regelmäßig sportlich aktiv?

□ Ja, regelmäßig mehr als 2 Stunden pro Woche.
□ Ja, regelmäßig weniger als 2 Stunden pro Woche
□ Nein.

3. Rauchen Sie oder haben Sie früher geraucht?

□ Ja □ Nein □ Früher

4. Sind Ihnen in Ihrer Familie (Verwandte ersten Grades) Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems bekannt (z.B. Schlaganfall, Herzinfarkt …)?

□ ja □ nein

5. Sind bei Ihnen erhöhte Choleseterinwerte bekannt?

□ ja □ nein

6. Leiden Sie an Erkrankungen eines der folgenden Organsysteme?

- Erkrankungen des Herz-/Kreislaufsystem □ ja □ nein
- Erkrankungen des Magen-Darm-Trakt oder der Leber □ ja □ nein
- Erkrankungen der Atmungsorgane (z.B. Asthma) □ ja □ nein
- Nierenerkrankungen □ ja □ nein

- Erkrankungen der endokrinen Organen (Schilddrüse) □ ja □ nein
- Erkrankungen der Nerven □ ja □ nein
- Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) □ ja □ nein
- Sonstiges _____

Falls Sie eine der genannten Punkte mit „Ja“ beantwortet haben, um welche Erkrankung/en handelt es sich?

_____

_____

7. Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?

□ Ja □ Nein

Wenn ja, welche?

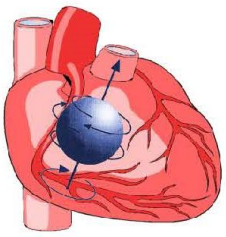
_____

_____

_____ _____

Ort, Datum Unterschrift

9.3 CMR-Fragebogen



Medizinische Universitätsklinik

Abteilung Innere Medizin II

*

Magnetresonanztomographie (MRT) des Herzens im Rahmen des STAR-Trial – STrain-Analyse in der kardialen MagnetResonanztomogrphie – regionale Wandbewegungsanalyse und Quantifizierung von Asynchronitäten in Ruhe und unter Dobutaminbelastung bei herzgesunden Probanden und Herzinsuffizienzpatienten

Im Rahmen der oben genannten Studie wurden Sie zur Durchführung einer kardialen Kernspin-untersuchung eingeladen.

Während der Untersuchung liegen Sie auf dem Untersuchungstisch mit einem Teil Ihres Körpers in einer Röhre, die relativ kurz und weit offen ist. Die Untersuchung erfolgt mittels Radiowellen und Magnetfeldschaltungen, es entsteht keine Strahlenbelastung für Sie. Die klopfenden Geräusche, die durch das schnelle An- und Abschalten der Magnetspulen entstehen, können Sie während der Untersuchung hören (Sie bekommen von uns einen Kopfhörer als Gehörschutz). Die Untersuchung dauert ca. 45 Minuten, dabei bleiben Sie bitte so ruhig wie möglich liegen. Zum Teil sind atemangehaltene Messungen notwendig (dabei bitte für ca. 10 Sekunden die Luft anhalten).

Im Rahmen der Untersuchung ist es notwendig, Ihnen ein Kontrastmittel in eine Armvene einzuspritzen. Dieses Kontrastmittel kann in sehr seltenen Fällen Nebenwirkungen wie z. B. Übelkeit oder andere allergische Reaktionen auslösen.
Weiterhin werden wir bei Ihnen eine sogenannte „Stress-Untersuchungen" durchführen, um Informationen über die Funktion Ihres Herzens in Ruhe und bei körperlicher Anstrengung zu bekommen. Dafür wird Ihnen während der Untersuchung ein Medikament verabreicht (Dobutamin), das eine körperliche Belastung simuliert.
Während dieser Zeit werden Sie eine Steigerung der Herzfrequenz und des Blutdrucks verspüren; weiterhin kann ein Wärmegefühl, Kopfschmerz oder Atemnot auftreten. Dies sind häufige, unangenehme, aber ungefährliche Nebenwirkungen des Medikamentes und enden in der Regel innerhalb weniger Sekunden.

Bitte beachten Sie!!
Metallteile können im Magnetfeld zu Störungen führen. Wir bitten Sie deshalb, vor Betreten des Untersuchungsraumes folgende Gegenstände abzulegen:

- Schmuck (z. B. Uhren, Ohrringe, Ketten, Ringe, Piercing), Brille, Zahnprothese, Hörgeräte, Metallteile an der Kleidung
- Karten mit Magnetstreifen (z. B. Scheck-, Kredit-, Telefon-, Versicherungskarten)
- Schlüssel, Münzen, Haarspangen, Schreibgeräte wie Kugelschreiber oder sonstige Gegenstände, die Metall enthalten.

Elektronische Implantate (z. B. Herzschrittmacher, Defibrillatoren, Innenohrimplantate) können während der Untersuchung beschädigt werden, Metallteile (z. B. Granatsplitter) können sich bewegen oder erhitzen und Ihnen Schaden zufügen! Aus diesem Grund können Patienten, die eines der oben erwähnten Implantate bzw. Metallteile haben, **nicht** in das Forschungsprojekt eingeschlossen werden.

Wichtig!!
Sie brauchen nicht nüchtern zur Untersuchung kommen.

Bei Fragen oder Terminverschiebungen sind wir telefonisch unter der Nummer xxxxxxxxxxx* zu erreichen.

* *Die Kontaktdaten wurden aus Gründen des Datenschutzes entfernt.*

Fragebogen: M-Nummer: M_____

Name, Vorname: _____

Geburtsdatum: _____ Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg

- **Sind Sie Träger eines Herzschrittmachers oder Defibrillators?** Ja O Nein O
- **Tragen Sie ein Hörgerät oder eine herausnehmbare Zahnprothese?** Ja O Nein O
- **Haben Sie in Ihrem Körper Metallteile?** Ja O Nein O
  (z.B. Metallprothesen, Gelenkersatz, Metallsplitterverletzungen, Clips nach Operationen, Piercing, Insulinpumpen, Cochleaimplantate)

  Wenn ja, welche:_____
- **Besteht bei Ihnen eine Nierenerkrankung?** Ja O Nein O
- **Haben Sie Asthma?** Ja O Nein O
- **Wurden Sie schon einmal operiert?**
  1. Kopf/Hals Ja O Nein O
  2. Innenohr Ja O Nein O
  3. Herz/Gefäße Ja O Nein O
  4. Bandscheibe Ja O Nein O
  5. Knochen/Gelenke Ja O Nein O
- **Bekannte Allergien?** Ja O Nein O

  Wenn ja welche: _____
- **Für Frauen im gebärfähigen Alter:**
  1. Besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft? Ja O Nein O
  2. Tragen Sie eine Spirale? Ja O Nein O
- **Benutzen Sie Medikamentenpflaster?** Ja O Nein O
- **Risikofaktoren:** O Bluthochdruck O erhöhter Cholesterinspiegel
  O Rauchen O Zuckerkrankheit
  O Herzinfarkt / Schlaganfall in der Familie

Ich wurde anhand dieses Merkblattes über die bevorstehende Untersuchung und ihre mögliche Risiken von Dr. _____ aufgeklärt. Alle darüber hinaus reichenden, mich noch interessierenden Fragen wurden beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit mich für oder gegen die Untersuchung zu entscheiden.

Hiermit willige ich in die Untersuchung ein:

_____ X _____

Datum, Unterschrift

Mit der EDV-mäßigen Bearbeitung und Auswertung der bei mir erhobenen Daten bin ich einverstanden:

_____ X _____

Datum, Unterschrift

9.4 Tabellen

Tabelle 9: Maximalwerte der *Stain*-Analyse der Probanden mittels Tagging und Feature Tracking (n=39): Mittelwert ± Standardabweichung; jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung. p-Werte des verbundenen zweiseitigen t-Test beziehen sich auf den Vergleich der einzelnen Belastungsstufen: * $p < 0,05$ Ruhe vs. Stress mittel; † $p < 0,05$ Stress mittel vs. Stress max; ‡ $p < 0,05$ Ruhe vs. Stress max. cc = circumferentiell (Universitätsklinikum Ulm, 2015).

	Ruhe	Stress mittel	Stress max
Tagging			
max peak cc Strain (%)	-21,90 ± 1,78	-23,77 ± 1,62*	-22,57 ± 2,37†
max peak cc Strain Rate (%/s)	-184,02 ± 78,29	-443,42 ± 176,86*	-551,10 ± 284,11†‡
Feature Tracking – cc			
max peak cc Strain (%)	-27,97 ± 2,83	-33,56 ± 2,84*	-33,87 ± 1,70‡
max peak cc Strain Rate (%/s)	-362,70 ± 135,37	-906,26 ± 370,80*	-1340,29 ± 628,08†‡
max peak cc Displacement (deg)	9,25 ± 4,47	14,38 ± 7,14*	14,76 ± 6,89‡
max peak cc Velocity (deg/s)	211,67 ± 68,00	362,20 ± 134,19*	547,28 ± 187,40†‡
Feature Tracking – radial			
max peak radial Strain (%)	67,76 ± 18,40	110,48 ± 26,28*	171,52 ± 381,45
max peak radial Strain Rate (%/s)	602,78 ± 251,77	2162,02 ± 1120,33*	3219,46 ± 1260,65†‡
max peak radial Displacement (deg)	9,44 ± 1,69	13,06 ± 2,35*	14,18 ± 1,40†‡
max peak radial Velocity (deg/s)	65,32 ± 22,55	171,68 ± 73,73*	259,42 ± 95,89†‡

Tabelle 10: Interobserver-Variabilität der Maximalwerte der *Strain*-Analyse der Probanden (n=39) mittels Tagging und Feature Tracking gemessen anhand von ICC = Intraklassen Korrelationskoeffizient [95 % CI]: absolute Übereinstimmung, zweifaktoriell, jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung: ICC < 0,4 schwache, 0,4 - 0,75 ausreichende - gute, * > 0,75 sehr gute Übereinstimmung. cc = circumferentiell, CI = Konfidenzintervall (Universitätsklinikum Ulm, 2015).

ICC	Ruhe	Stress mittel	Stress max
Tagging			
max peak cc Strain	0,89 [0,79; 0,94]*	0,82 [0,66; 0,91]*	0,83 [0,68; 0,91]*
max peak cc Strain Rate	0,44 [-0,03; 0,70]	0,54 [0,13; 0,76]	0,86 [0,74; 0,93]*
Feature Tracking – cc			
max peak cc Strain	0,86 [0,73; 0,93]*	0,88 [0,76; 0,94]*	0,54 [0,14; 0,76]
max peak cc Strain Rate	0,71 [0,45; 0,85]	0,78 [0,59; 0,89]*	0,75 [0,52; 0,87]*
max peak cc Displacement	0,11 [-0,63; 0,53]	0,25 [-0,45; 0,61]	0,24 [-0,47; 0,60]
max peak cc Velocity	0,58 [0,16; 0,78]	0,38 [-0,19; 0,67]	0,68 [0,28; 0,85]
Feature Tracking – radial			
max peak radial Strain	0,91 [081; 0,95]*	0,81 [0,64; 0,90]*	0,99 [0,98; 0,99]*
max peak radial Strain Rate	0,74 [0,52; 0,87]	0,84 [0,69; 0,92]*	0,83 [0,67; 0,91]*
max peak radial Displacement	0,95 [0,91; 0,98]*	0,95 [0,90; 0,97]*	0,87 [0,75; 0,93]*
max peak radial Velocity	0,97 [0,94; 0,99]*	0,88 [0,77; 0,94]*	0,80 [0,62; 0,89]*

Tabelle 11: Interobserver-Variabilität der Maximalwerte der *Strain*-Analyse der Probanden (n=39) mittels Tagging und Feature Tracking gemessen anhand von Kappa, Standardfehler [95 % CI]: gewichtetes Kappa (quadratische Gewichtung) jeweils in Ruhe, bei mittlerer und maximaler Stressbelastung.: Kappa < 0,2 schwache, 0,2 - 0,4 ausreichende, 0,41 - 0,6 mittelmäßige, •0,61 - 0,8 gute, * 0,81 - 1 sehr gute Übereinstimmung. cc = circumferentiell, CI = Konfidenzintervall (Universitätsklinikum Ulm, 2015).

Kappa	Ruhe	Stress mittel	Stress max
Tagging			
max peak cc Strain	0,79 [0,64; 0,93]•	0,67 [0,49; 0,86]•	0,64 [0,47; 0,82]•
max peak cc Strain Rate	0,50 [0,25; 0,75]	0,60 [0,39; 0,82]	0,66 [0,45; 0,87]•
Feature Tracking – cc			
max peak cc Strain	0,65 [0,45; 0,86]•	0,65 [0,49; 0,81]•	0,41 [0,14; 0,67]
max peak cc Strain Rate	0,63 [0,43; 0,83]•	0,71 [0,54; 0,88]•	0,90 [0,85; 0,94]*
max peak cc Displacement	-0,03 [-0,35; 0,30]	0,15 [-0,18; 0,47]	0,26 [-0,05; 0,57]
max peak cc Velocity	0,40 [0,17; 0,63]	0,02 [-0,03; 0,06]	0,58 [0,42; 0,73]
Feature Tracking – radial			
max peak radial Strain	0,66 [0,45; 0,86]•	0,65 [0,49; 0,81]•	0,50 [0,25; 0,76]
max peak radial Strain Rate	0,69 [0,49; 0,88]•	0,77 [0,59; 0,94]•	0,71 [0,56; 0,87]•
max peak radial Displacement	0,90 [0,82; 0,97]*	0,88 [0,81; 0,96]*	0,66 [0,47; 0,86]•
max peak radial Velocity	0,92 [0,87; 0,98]*	0,81 [0,69; 0,92]*	0,73 [0,59; 0,86]•

Danksagung

Die Danksagung ist aus Gründen des Datenschutzes in der Online-Version nicht enthalten.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist aus Gründen des Datenschutzes in der Online-Version nicht enthalten.