

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Kardiovaskuläres Magnetresonanztomographie-gestütztes
Feature Tracking: Methodenvergleich und Reproduzierbarkeit**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Vera-Christine Sonja Stahnke
aus
Hildesheim

Göttingen 2019

Diese Arbeit wurde im Rahmen der interdisziplinären „Arbeitsgruppe
kardiovaskuläre Bildgebung“ der UMG (Leitung: Prof. J. Lotz) angefertigt,
unterstützt und betreut.

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. med. A. Schuster

2. Berichterstatter/in: PD Dr. med. M. Steinmetz

Tag der mündlichen Prüfung: 08.07.2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Kardiovaskuläres Magnetresonanztomographie-gestütztes Feature Tracking: Methodenvergleich und Reproduzierbarkeit“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie	1
1.2 Kardiovaskuläre Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie	3
1.3 Beurteilung der myokardialen Wandbewegung in der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie	4
1.4 Parameter der quantitativen myokardialen Wandbewegungsbeurteilung ..	5
1.5 Echokardiographisches Speckle Tracking	11
1.6 Quantitative Wandbewegungsanalysen mittels Magnetresonanztomo- graphie	12
1.6.1 Kardiovaskuläres magnetresonanztomographisches Tagging	12
1.6.2 Kardiovaskuläres magnetresonanztomographisches Feature Tracking.....	13
1.7 Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit	15
1.8 Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit.....	15
2 Material und Methoden	18
2.1 Studienaufbau	18
2.2 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie	19
2.3 Kardiovaskuläres magnetresonanztomographisches Feature Tracking..	21
2.4 Statistische Analyse	23
2.4.1 Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit	23
3 Ergebnisse.....	24
3.1 Kardiovaskuläres magnetresonanztomographisches Feature Tracking..	24
3.1.1 Globaler linksventrikulärer circumferentieller Strain.....	26
3.1.2 Globaler linksventrikulärer radialer Strain	30
3.1.3 Analyse der myokardialen Torsion	32
3.2 Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit	34
3.2.1 Einfluss des Dobutamins auf die Reproduzierbarkeit	38
3.2.2 Auswirkung wiederholter Messungen auf die Reproduzierbarkeit	42
3.2.3 Einfluss der Schichtlokalisierung auf die Reproduzierbarkeit	49
4 Diskussion	56
4.1 Kardiovaskuläres magnetresonanztomographisches Feature Tracking..	56
4.2 Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit	60
4.2.1 Einfluss des Dobutamins auf die Reproduzierbarkeit	61
4.2.2 Auswirkung wiederholter Messungen auf die Reproduzierbarkeit	62
4.2.3 Einfluss der Schichtlokalisierung auf die Reproduzierbarkeit	63
4.2.4 Ausblick	63

Inhaltsverzeichnis	II
5 Zusammenfassung	66
6 Literaturverzeichnis	68
Publikationsliste	75

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung verschiedener Anwendungsmöglichkeiten der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie.....	3
Abbildung 2: Darstellung des linksventrikulären radialen und des linksventrikulären circumferentiellen Strains.....	7
Abbildung 3: Darstellung des linksventrikulären longitudinalen Strains.....	8
Abbildung 4: Schematische Darstellung der myokardialen Torsion.....	10
Abbildung 5: Schematische Darstellung des verwendeten Studienprotokolls. ...	19
Abbildung 6: Darstellung eines Kurzachsenstapels in der Volumetrie Software QMass.....	20
Abbildung 7: Darstellung eines midventrikulären Kurzachsenschnittes in den Feature Tracking Softwaretools von TomTec und Circle.....	21
Abbildung 8: Darstellung einer linksventrikulären Ecc-Kurve eines Probanden mittels der Feature Tracking Softwaretools von TomTec und Circle.	25
Abbildung 9: Darstellung des globalen linksventrikulären circumferentiellen Strains in Ruhe und unter Dobutaminstimulation.	27
Abbildung 10: Darstellung des globalen linksventrikulären radialen Strains in Ruhe und unter Dobutaminstimulation.	32
Abbildung 11: Darstellung der globalen linksventrikulären Torsion in Ruhe und unter Dobutaminbelastung.	33
Abbildung 12: Bland-Altman-Plots für die myokardiale Torsion, den Ecc und den Err basierend auf über drei Einzel-Messungen gemittelten Werten.	36
Abbildung 13: Bland-Altman-Plots für die myokardiale Torsion, den Ecc und den Err basierend auf über zwei Einzel-Messungen ermittelten Werten.	45
Abbildung 14: Bland-Altman-Plots für die myokardiale Torsion, den Ecc und den Err basierend auf über eine Einzel-Messung ermittelten Werten.	46
Abbildung 15: Inter-vendor Agreement für den Ecc im Intra- und Inter-Observer-Vergleich für über drei, zwei und eine Einzel-Messung ermittelte Werte.....	47

Abbildung 16: Inter-vendor Agreement für die myokardiale linksventrikuläre Torsion im Intra- und Inter-Observer-Vergleich für über drei, zwei und eine Einzelmessung ermittelte Werte.....	48
Abbildung 17: Inter-vendor Agreement für den Err im Intra- und Inter-Observer-Vergleich für über drei, zwei und eine Einzelmessung ermittelte Werte.....	49
Abbildung 18: Inter-vendor Agreement für den Err im Intra- und Inter-Observer-Vergleich differenziert nach Schichtlokalisation.....	51
Abbildung 19: Inter-vendor Agreement für den Ecc im Intra- und Inter-Observer-Vergleich differenziert nach Schichtlokalisation.....	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Probandendaten und Ergebnisse der quantitativen Funktionsmessung	24
Tabelle 2: Vergleich von CMR-FT-Parametern und hämodynamischen Parametern in Ruhe und unter Dobutaminstimulation.....	28
Tabelle 3: Vergleich von CMR-FT-Parametern in Ruhe und unter Dobutaminstimulation basierend auf über zwei Einzel-Messungen gemittelten Werten.....	29
Tabelle 4: Vergleich von CMR-FT-Parametern in Ruhe und unter Dobutaminstimulation basierend auf über einer Einzel-Messung gemittelten Werten.....	30
Tabelle 5: Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit für die myokardiale Torsion, denEcc und denErr basierend auf über drei Einzel-Messungen gemittelten Werten in Ruhe und unter Dobutaminstimulation.	37
Tabelle 6: Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit für die myokardiale Torsion, den Ecc und den Err in Ruhe basierend auf über drei Einzel-Messungen gemittelten Werten.	39
Tabelle 7: Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit für die myokardiale Torsion, den Ecc und den Err unter Dobutaminbelastung ($10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) basierend auf über drei Einzel-Messungen gemittelten Werten.	40
Tabelle 8: Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit für die myokardiale Torsion, den Ecc und denErr unter Dobutaminbelastung ($20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) basierend auf über drei Einzel-Messungen gemittelten Werten.	41
Tabelle 9: Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit für die myokardiale Torsion, den Ecc und den Err basierend auf über zwei Einzel-Messungen gemittelten Werten in Ruhe und unter Dobutaminstimulation.	43
Tabelle 10: Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit für die myokardiale Torsion, denEcc und den Err basierend auf über einer Einzel-Messung gemittelten Werten in Ruhe und unter Dobutaminstimulation.	44

Tabelle 11: Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit der basalen Schichten für den Ecc und den Err basierend auf über drei Einzel-Messungen ermittelten Werten.	53
Tabelle 12: Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit der midventrikulären Schichten für den Ecc und den Err basierend auf über drei Einzel-Messungen ermittelten Werten.	54
Tabelle 13: Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit der apikalen Schichten für den Ecc und den Err basierend auf über drei Einzel-Messungen ermittelten Werten.	55

Abkürzungsverzeichnis

2CV	Zwei-Kammer-Blick
2D	zwei-dimensional
3D	drei-dimensional
4CV	Vier-Kammer-Blick
Abb.	Abbildung
AHA	American Heart Association
CI	kardialer Index
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>)
CMR	kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie
CoV	Variationskoeffizient (<i>Coefficient of Variation</i>)
CSPAMM	<i>Complementary Spatial Modulation of Magnetization</i>
DANTE	<i>Delays Alternating with Nutations for Tailored Excitation</i>
DENSE	<i>Displacement Encoding with Stimulated Echoes</i>
Ecc	circumferentieller Strain
Echo	Echokardiographie
ED	End-Diastole
EDV	end-diastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EII	longitudinaler Strain
Err	radialer Strain
ES	End-Systole
ESV	end-systolisches Volumen

FT	<i>Feature Tracking</i>
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
LGE	<i>Late Gadolinium Enhancement</i>
LV	linker Ventrikel
KHK	koronare Herzerkrankung
midv.	midventrikulär
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
RR	Blutdruck (Riva-Rocci)
SAX	Kurzachsenstapel (<i>shortaxis stack</i>)
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SENC	<i>Strain Encoded</i>
SPAMM	<i>Spatial Modulation of Magnetization</i>
SSFP	<i>Steady State Free Precession</i>
STEAM	<i>Stimulated Echo Acquisition Mode</i>
SV	Schlagvolumen
TPK	<i>Time to Peak</i>

1 Einleitung

1.1 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems stellen eine der häufigsten Todesursachen in den westlichen Ländern dar und gehören in Deutschland zu den größten Kostenverursachern im Gesundheitssystem (Nöthen und Böhm 2009). Daher besteht die Notwendigkeit, kardiovaskuläre Erkrankungen frühzeitig zu erkennen und adäquat zu therapieren. Insbesondere die nicht-invasive kardiale Bildgebung wie die transthorakale Echokardiographie, die kardiale Computertomographie und die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) werden in diesem Zusammenhang immer häufiger in der klinischen Routine genutzt.

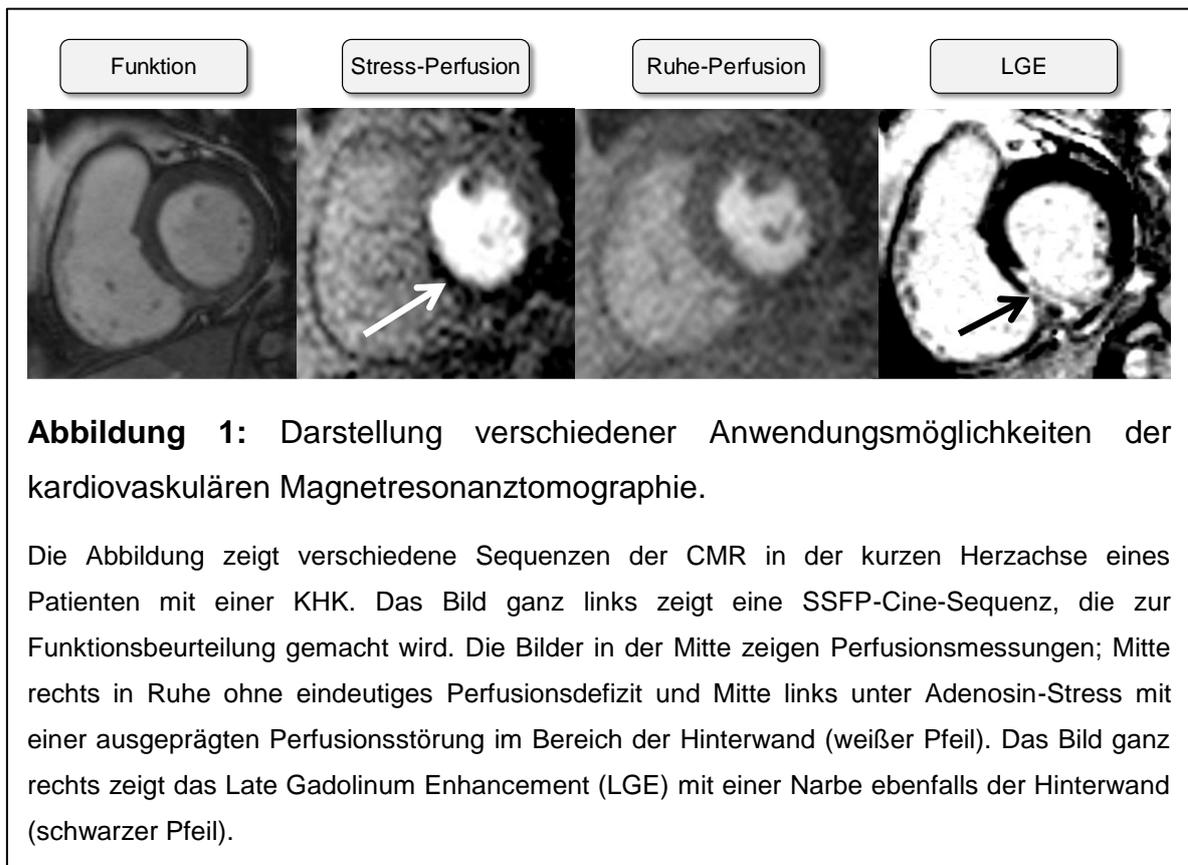
In den letzten Jahren hat vor allem die Bedeutung der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie in der nicht-invasiven kardialen Bildgebung stark zugenommen. Dies ist nicht nur auf verbesserte Hardware wie modifizierte MR-Scanner und verbesserte Spulentechnik, sondern auch auf die Weiterentwicklung verschiedener Softwaretechniken zurückzuführen. Außerdem ist von Vorteil, dass die Untersuchung ohne Exposition belastender Röntgenstrahlung erfolgt. Dadurch wurde das Indikationsspektrum der CMR vervielfältigt. So stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) des Herzens heute, bei entsprechender lokaler Expertise, die Standarduntersuchung zur Ischämiediagnostik der koronaren Herzkrankung (KHK), zur Objektivierung entzündlicher Veränderungen nach Myokarditiden, zur Diagnostik der Kardiomyopathien und bei Diagnostik und Verlaufskontrollen kongenitaler Herzfehler dar (Bruder et al. 2013; Pennell et al. 2004). Ein hoher Stellenwert besteht zudem hinsichtlich der Diagnostik der Herzinsuffizienz (Karamitsos et al. 2009; Kowallick et al. 2014a; Pennell 2010), da die MRT nicht nur die Möglichkeit einer genauen anatomischen Darstellung bietet, sondern auch detaillierte Funktionsmessungen ermöglicht. Da die Herzinsuffizienz durch eine hohe Mortalitätsrate charakterisiert ist, unabhängig davon, ob es sich primär um eine systolische oder diastolische Dysfunktion handelt (Murray und Lopez 1997; Owan et al. 2006), ist eine adäquate Diagnostik zur frühen Diagnosestellung und Therapie essentiell (Kowallick et al. 2014a, Roeder et al. 2017).

Die Funktionsanalyse des Herzens mittels der Scheibchensumptionsmethode nach Simpson ermöglicht die Bestimmung relevanter Volumenparameter (Ejektionsfraktion, End-Systolisches und End-Diastolisches Volumen, myokardiale Masse) aus Standard-SSFP-Cine-Sequenzen. In jeder Schicht eines Kurzachsenstapel werden die End-Diastole und End-Systole bestimmt; in diesen beiden Phasen werden manuell oder automatisch endo- und epikardiale Konturen gelegt, über deren Analyse eine entsprechende Software die genannten Parameter berechnen kann.

CMR-Perfusionsmessungen können darüber hinaus die Blutversorgung des Myokards darstellen. Nach einer intra-venösen Kontrastmittelgabe wird unter medikamentös induzierter maximaler Vasodilatation mit T1 gewichteten Sequenzen die Anflutung des Kontrastmittels im Myokard dargestellt (Gebker et al. 2007). Zeigen sich hierbei Inhomogenitäten, lässt dies auf Perfusionsdefizite in den jeweiligen Arealen des Myokards schließen. Störungen der Perfusion finden sich häufig bei Patienten mit relevanten Koronararterienstenosen. Die Beurteilung der Perfusionsmessungen erfolgt bisher hauptsächlich qualitativ visuell.

Die Messung des Late Gadolinium Enhancement kann pathologische Veränderungen des Myokardes darstellen. Zeigt sich nach Kontrastmittelgabe eine späte Anreicherung bzw. ein verlangsamtes „Auswaschen“ im myokardialen Gewebe, so kann auf eine geänderte Struktur der Zellen und des Interstitiums geschlossen werden. Ursachen hierfür können Infarkte, Myokarditiden oder Stoffwechselerkrankungen sein, die durch pathophysiologische Prozesse das Myokard schädigen bzw. den Extrazellularraum vergrößern und somit den Verteilungsraum des nicht-membrangängigen Gadoliniums vergrößern (Schuster et al. 2012). Die Beurteilung des Late Enhancement erfolgt ebenfalls qualitativ visuell durch den befundenen Arzt.

Abbildung 1 zeigt eine CMR-Untersuchung eines Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung, an der exemplarisch die verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten der CMR dargestellt werden.



1.2 Kardiovaskuläre Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie

In der nicht-invasiven kardialen Diagnostik der KHK hat vor allem die Beurteilung der linksventrikulären Wandbewegung einen wichtigen Anteil an der Therapieentscheidung. Häufig lassen sich Wandbewegungsstörungen bei Vorliegen eines eingeschränkten koronaren Flusses nur unter körperlicher Belastung nachweisen, während sich in Ruhe keine Pathologien zeigen. Zu diesem Zweck gibt es in der CMR spezielle Untersuchungsprotokolle, bei denen pharmakologisch mittels Dobutamingabe Stress induziert wird, der einer körperlichen Belastung ähnlich ist. Das synthetische Katecholamin wirkt vorrangig an β_1 -Rezeptoren und weniger stark an β_2 - und α -Rezeptoren, so erklärt sich die positiv inotrope, chronotrope und dromotrope Wirkung, die einen erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch verursacht (Karow und Lang-Roth 2014). Die Dosierung des Dobutamins richtet sich in der Bildgebung dabei nach der Fragestellung, so reicht bei der Bestimmung der kontraktiven Myokardreserve ein

Niedrig-Dosis-Protokoll mit einer maximalen Dosis von $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dobutamin aus, da die positiv inotrope Wirkung unter der niedrigen Dosis dominiert (Schuster et al. 2015a). In der Ischämiediagnostik wird dagegen ein Hoch-Dosis-Protokoll angewendet, wobei maximal eine Dosis von $40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dobutamin appliziert wird (Nagel et al. 2001). Die positiv inotrope und vor allem chronotrope Wirkung induziert einen stark erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch, so dass sich in Ruhe normal wirkende Segmente unter Belastung als kontraktionsgestört demaskieren können. Die Dobutamin-Stress-Untersuchungen sind so aufgebaut, dass zuerst mit einer vergleichsweise niedrigen Dosis begonnen wird, die in Schritten von jeweils circa drei Minuten bis zur Maximaldosis erhöht wird; bei Auftreten neuer Wandbewegungsstörungen oder Erreichen der maximalen altersabhängigen Herzfrequenz ($220 - \text{Alter} \times 0,85$) wird die Applikation gestoppt (Nagel et al. 2001). Die Bildakquisition erfolgt parallel mit der Dobutamininfusion auf den jeweiligen Belastungsstufen.

1.3 Beurteilung der myokardialen Wandbewegung in der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie

Die myokardiale Wandbewegungsanalyse ist ein wesentlicher Bestandteil der MRT-Untersuchung. Hierbei wird das Myokard des linken Ventrikels in 16 bzw. 17 Segmente unterteilt (Cerqueira et al. 2002), so dass eine Beschreibung des gesamten Ventrikels von der Basis bis zum Apex möglich ist. Diese Segmente werden dann einzeln betrachtet und in ihrer Wandbewegung beurteilt. Des Weiteren kann eine direkte Zuordnung der Segmente zu den Koronararterien vorgenommen werden. Somit lässt sich von einer Wandbewegungsstörung in einem bestimmten Segment auf das betroffene Koronargefäß, welches die Unterversorgung mit Sauerstoff verursacht, schließen.

Die qualitative visuelle Wandbewegungsanalyse erfolgt dabei direkt durch den Untersucher, der die Bewegung der linksventrikulären Wand in bestimmten Bildachsen betrachtet und regional, gemäß dem AHA-Segment-Modell (Cerqueira et al. 2002), oder global beurteilt. Die Einteilung erfolgt nach einem fünfstufigen Scoring-Index (normal 1, hypokinetisch 2, akinetisch 3, dyskinetisch 4, aneurysmatisch 5) (Pocket Guide Kardiale Magnetresonanztomographie 2015).

Die große Bedeutung der qualitativen visuellen Beurteilung der Wandbewegung des Herzens in der klinischen Routine ist darauf zurückzuführen, dass die Beurteilung bereits im Rahmen der klinischen Befundung erfolgen muss. Das erfordert keinen hohen zusätzlichen Zeitaufwand und hat je nach Erfahrung des befundenden Arztes eine große Aussagekraft. Des Weiteren ist die qualitative visuelle Beurteilung der myokardialen Wandbewegung damit weitestgehend unabhängig von mathematischen Algorithmen und zeitaufwendigeren post-processing Auswerteprogrammen. Allerdings ist diese Methode sehr unterschiedlich zwischen verschiedenen Untersuchern (Paetsch et al. 2006) und lässt sich daher oft nicht eindeutig objektivieren.

Demgegenüber zu stellen ist die quantitative Beurteilung der myokardialen Wandbewegung. Einige wichtige Entwicklungen in der MRT wurden im Bereich der Softwaretechnik gemacht. So ist es heute möglich, mittels unterschiedlicher Methodik die quantitative Deformierung des Herzens darzustellen und auszuwerten (Schuster et al. 2016). Grundsätzlich sind quantitative Auswertungen mit unterschiedlichen Bildgebungsmodalitäten wie MRT oder Echokardiographie möglich. Da sich diese Techniken in der ihnen zu Grunde liegenden Physik unterscheiden, ist eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht immer einfach (Padiyath et al. 2013). Von diesen Methoden erhofft man sich - im Gegensatz zu der qualitativen visuellen Beurteilung der Myokardbewegung - ein höheres Maß an Objektivität und Reproduzierbarkeit. Vor allem für weniger erfahrene Untersucher könnte sich die Einschätzung der kardialen Wandbewegung und Funktion erleichtern, und so die Herzbefundung insgesamt verbessern (Schuster et al. 2015a).

Im Folgenden sollen die drei wichtigsten Methoden zur Beurteilung der quantitativen Wandbewegung des Herzens vorgestellt werden.

1.4 Parameter der quantitativen myokardialen Wandbewegungsbeurteilung

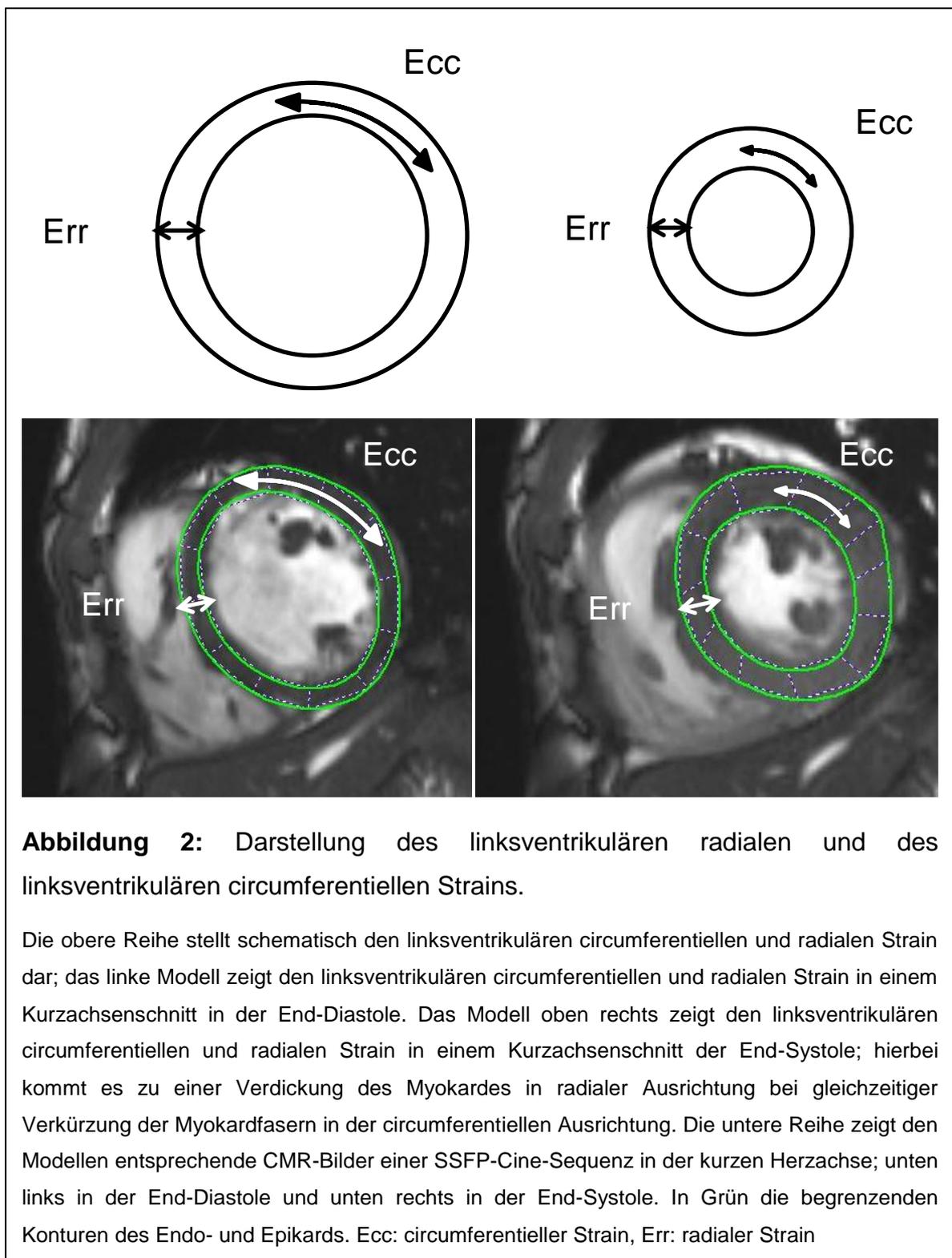
Gängige Parameter der quantitativen myokardialen Wandbewegungsanalyse sind das Displacement, das eine Verschiebung des getrackten Myokardes, gemessen in Zentimetern, angibt; die Velocity, die Geschwindigkeit, mit der diese Verschiebung erfolgt, gemessen in Zentimetern pro Sekunde, und der Strain, der

die Verformung des Myokardes anzeigt, gemessen in Prozent. Für jeden dieser Parameter existiert eine entsprechende Time to Peak (in ms), die angibt, nach welcher Zeit der maximale Wert des Parameters erreicht wird.

Der Strain kann mathematisch mit folgender Formel bestimmt werden:

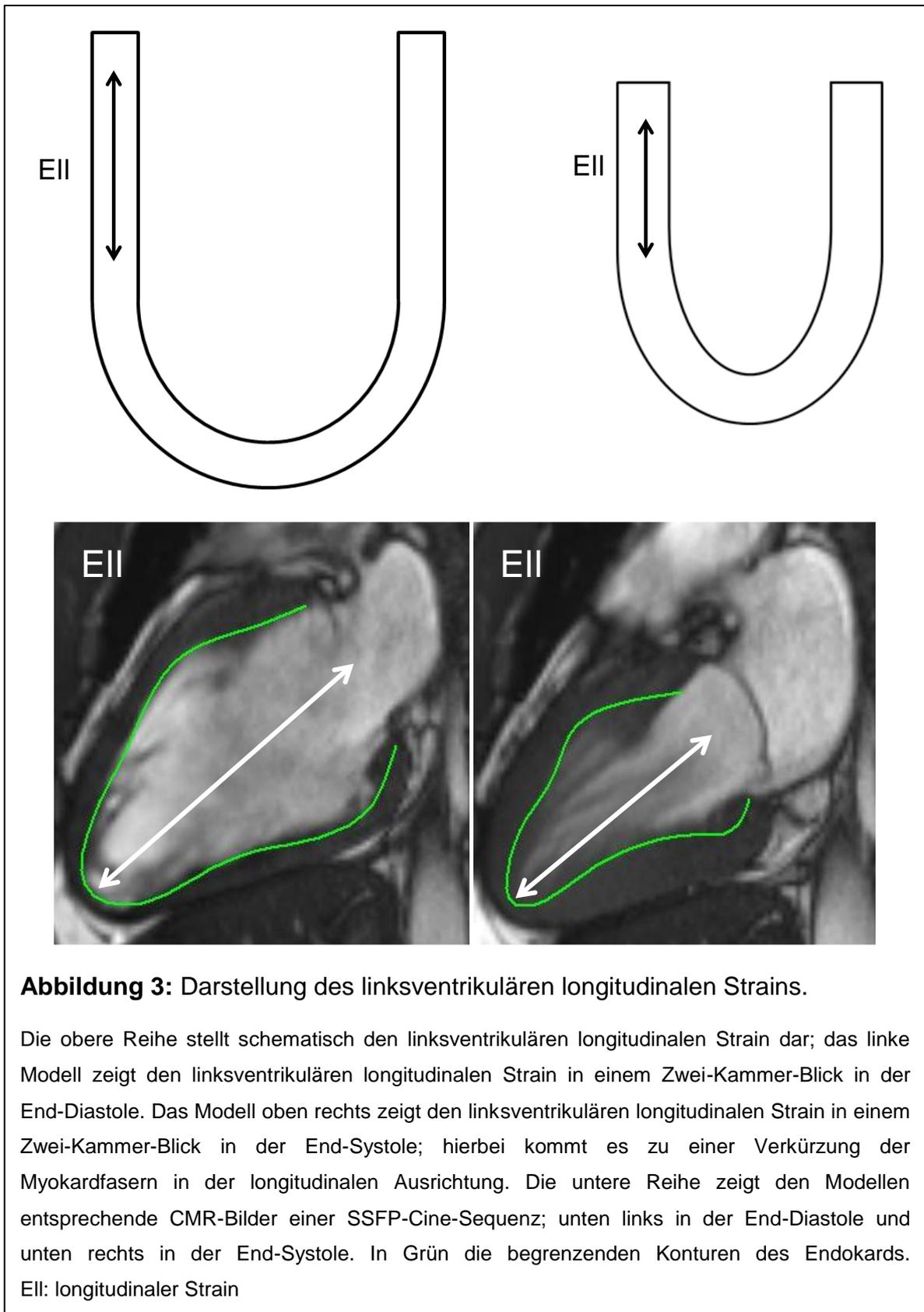
$$\varepsilon = \frac{\Delta l}{l}$$

Sie gibt den Strain (ε) als Quotient aus der Veränderung der Länge (Δl) und der Ausgangslänge (l) an. Überträgt man diese Formel auf die Bewegungen des Herzens, so gibt der myokardiale Strain die Veränderung der Herzmuskelfasern während des Herzzyklus im Vergleich zu ihrer Ausgangsposition in Prozent an. Der myokardiale Strain lässt sich in drei Richtungen messen: in der circumferentiellen, der radialen und der longitudinalen Richtung. Der circumferentielle Strain (Ecc) ist ein Maß für die Verkürzung der Myokardfasern während des Herzzyklus in circumferentieller Ausrichtung und wird in den kurzen Herzachsen quantifiziert (Abbildung 2). Aufgrund der gemessenen Verkürzung hat der nicht-pathologische circumferentielle Strain ein negatives Vorzeichen und erfährt bei normaler Physiologie in der Systole seine stärkste Ausprägung. Ebenfalls in der kurzen Achse lässt sich der radiale Strain (Err) bestimmen. Dieser ist ein Maß für die radiale Verdickung des Myokardes während des Herzzyklus. Daraus resultierend wird der radiale Strain als positiver Wert dargestellt und erreicht ebenfalls in der Systole sein Maximum (Abbildung 2).



Der longitudinale Strain (E_{ll}) lässt sich aus den langen Herzachsen (vier-Kammer-Blick, zwei-Kammer-Blick) bestimmen (Abbildung 3). Hierbei handelt es sich um die Darstellung der Verkürzung des Myokardes in der Herz-Längsachse vom Apex

bis zur Basis über den gesamten Herzzyklus. Die Werte des longitudinalen Strains haben daher wie der circumferentielle Strain ein negatives Vorzeichen.



Die linksventrikuläre myokardiale Torsion (Abbildung 4) ist ein weiterer Parameter der quantitativen Wandbewegungsanalyse. Sie bezeichnet eine Art Rotationsbewegung des linken Ventrikels zu seiner Längsachse. Von der Herzspitze aus gesehen verläuft diese Bewegung an der Herzbasis im Uhrzeigersinn, an der Herzspitze hingegen verläuft sie gegen den Uhrzeigersinn, so dass es vereinfacht gesagt zu einem „Auswringen“ des Herzens während der Systole kommt. Die mathematische Formel der linksventrikulären Torsion lautet:

$$LV\ Torsion = \frac{\Phi_{Apex} - \Phi_{Basis}}{D}$$

(Sorger et al. 2003; Yoneyama et al. 2012; Kowallick et al. 2014c)

Wobei Φ die Rotation an Apex bzw. Basis angibt und D für die Distanz zwischen den Schichten steht. Die Torsion wird in Grad pro Zentimeter angegeben.

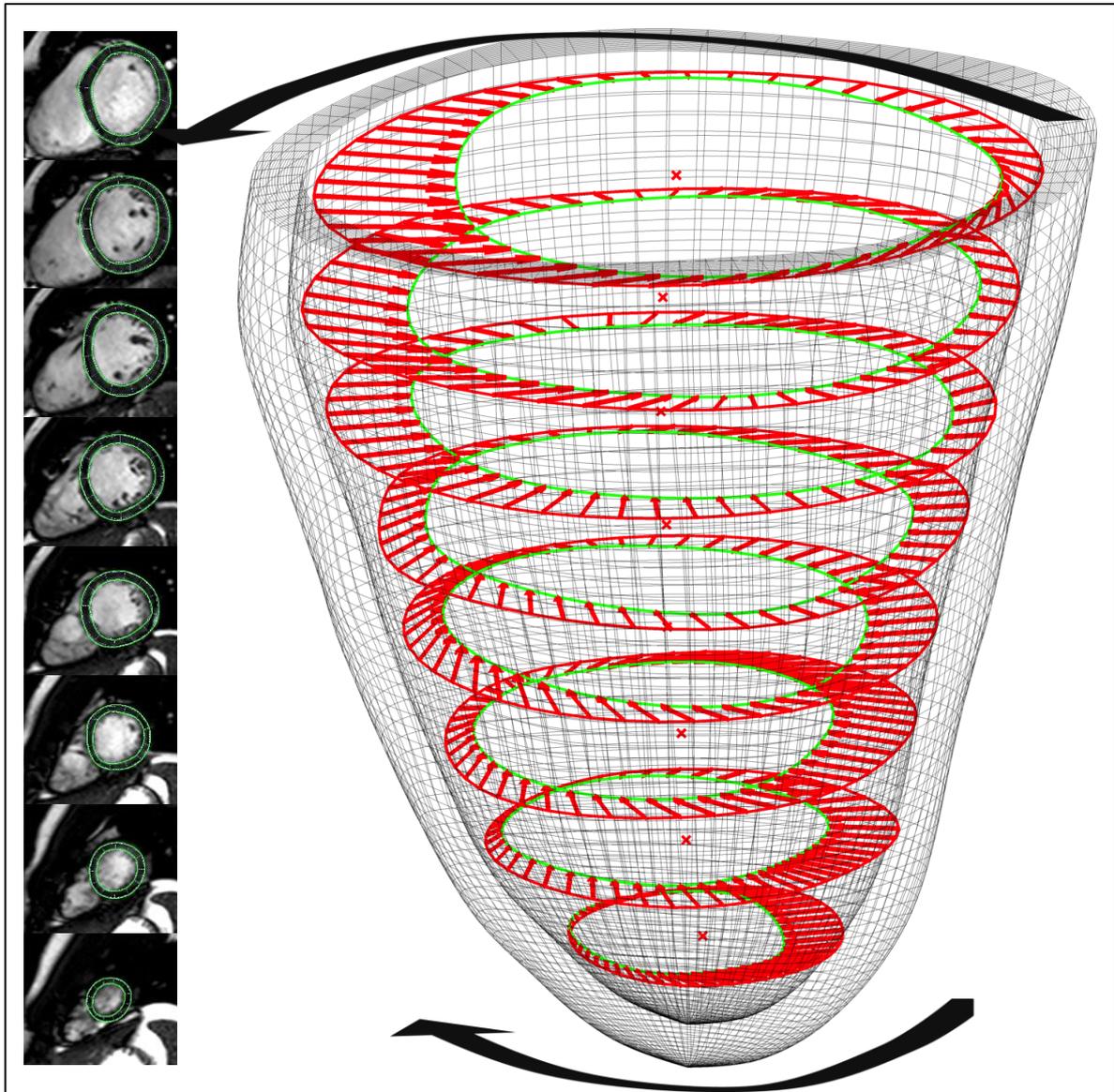


Abbildung 4: Schematische Darstellung der myokardialen Torsion.

Das rechte Modell des linken Ventrikels in acht Kurzachsen-schichten (von basal nach apikal) zeigt schematisch den Verlauf der myokardialen Torsion von der Herspitze aus gesehen; der obere Pfeil gibt die basale Rotation im Uhrzeigersinn an, der untere Pfeil die Rotation entgegen des Uhrzeigersinns am Apex. Auf der linken Seite sind entsprechend der acht Kurzachsen-schichten des Modells acht Schichten einer SSFP-Cine-Sequenz in der kurzen Herzachse dargestellt. In Grün die begrenzenden Konturen des Endo- und Epikards.

Mit freundlicher Genehmigung von Johannes Tammo Kowallick (Kowallick et al. 2014c).

1.5 Echokardiographisches Speckle Tracking

Das myokardiale Speckle Tracking ist eine Technik, die auf der Ultraschalltechnik der Echokardiographie beruht. Sie basiert - in untersucherabhängig eingestellten standardisierten Bildebenen - auf der Analyse der Bewegung sogenannter Speckles (Mondillo et al. 2011; Helle-Valle et al. 2005). Die markierten Speckles im Bereich des Myokards zeigen ein charakteristisches Muster und können mittels verschiedener Algorithmen über den gesamten Herzzyklus nachverfolgt werden, so dass hierdurch eine Aussage über die Funktion des Myokards getroffen werden kann. Es gibt Hinweise darauf, dass die Darstellung quantitativer Deformierung, basierend auf dem echokardiographischen Speckle Tracking, eine höhere Aussagekraft bezüglich der Prädiktion der Mortalität besitzt als die bisher routinemäßig genutzte Ejektionsfraktion (EF) (Stanton et al. 2009).

Die Auswertung der Daten erfolgt offline, das heißt, die festgelegten Bildebenen werden während der Untersuchung manuell vom Untersucher mit dem Ultraschallkopf eingestellt, in diesen Bildebenen werden jeweils mehrere Herzzyklen aufgezeichnet und gespeichert, erst nach Ende der Untersuchung erfolgt dann die Bearbeitung mit der jeweiligen Auswertesoftware. Allerdings führt die Tatsache, dass jeder Untersucher die Bildebenen selbst mit dem Ultraschallgerät einstellt, zu einer nicht geringen Varianz zwischen verschiedenen Untersuchern. Zudem sind die Schallbedingungen auch stark von der körperlichen Konstitution des Patienten abhängig. So kann sich beispielsweise die Bildqualität in der transthorakalen Echokardiographie durch Adipositas oder Vorliegen einer COPD deutlich verschlechtern. Ein Vorteil der Echokardiographie ist die fast ubiquitäre Verfügbarkeit dieser nebenwirkungsfreien Technik. Des Weiteren sind die Geräte mobil und so leichter verfügbar als eine großgerätbasierte Technik wie die MRT, was zur Folge hat, dass auch nicht transportfähige Patienten innerhalb eines Krankenhauses beispielsweise auf der Intensivstation direkt am Patientenbett untersucht werden können.

1.6 Quantitative Wandbewegungsanalysen mittels Magnetresonanztomographie

Weitere Ansätze zur Messung der quantitativen Deformierung des Herzens konzentrieren sich auf die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie, diese zeigt sich weniger stark untersucherabhängig als die Echokardiographie und weist zudem einen besseren Weichteilkontrast auf (Grothues et al. 2002).

1.6.1 Kardiovaskuläres magnetresonanztomographisches Tagging

Das myokardiale Tagging wurde Ende der 1980er Jahre erstmals von Zerhouni et al. beschrieben (Zerhouni et al. 1988) und seitdem vielfältig weiterentwickelt. Der ursprünglichen Idee folgend werden während einer routinemäßigen CMR-Untersuchung zusätzliche spezielle sogenannte Tagging-Sequenzen, häufig Gradienten-Echosequenzen, akquiriert. Analog zu den Cine-Sequenzen können Tagging-Sequenzen in einer beliebigen kardialen Geometrie akquiriert werden.

Wichtige Sequenzen sind die Spatial Modulation of Magnetization (SPAMM), die optimierte Ursprungssequenz von Zerhouni et al. (Zerhouni et al. 1988), sowie die Delays Alternating with Nutations for Tailored Excitation (DANTE), die kurze Zeit später von Mosher und Smith vorgestellt wurde (Mosher and Smith 1990) (Ibrahim 2011). Ein weiterer wichtiger Schritt für das myokardiale Tagging war die Entwicklung der Complementary Spatial Modulation of Magnetization (CSPAMM) durch Fischer et al. (Fischer et al. 1993). Mit dieser Sequenz ließ sich ein großes Problem der bisherigen Tagging-Techniken verbessern: der Signalverlust der Tagging-Linien über den Verlauf des Herzzyklus in der End-Diastole. Allerdings verdoppelte sich hierdurch die Scanzeit verglichen mit einer SPAMM-Sequenz (Ibrahim 2011).

Zwei weitere Sequenzen sollten ebenfalls in Zusammenhang mit dem myokardialen Tagging genannt werden, die Displacement Encoding with Stimulated Echoes (DENSE) (Aletras et al. 1999) und das Strain Encoded (SENC) Imaging (Osman et al. 2001). Beide beruhen auf einer Stimulated Echo Acquisition Mode-Sequenz (STEAM) (Frahm et al. 1985). Hierfür werden sowohl Magnituden- als auch Phasen-Bilder akquiriert. Für die Bestimmung der quantitativen Wandbewegungsanalyse sind bei der DENSE die Phasen-Bilder Grundlage; für

das SENC Imaging hingegen werden dafür die Magnituden-Bilder genutzt (Ibrahim 2011). Beide gehören zu den sogenannten Black-Blood Sequenzen, in denen sich das Blut im Gegensatz zum Myokard schwarz darstellt. Mit der SENC lässt sich für die myokardiale Deformation aus den langen und kurzen Herzachsen eine Strainkarte erstellen, mit der dann der longitudinale und circumferentielle Strain abgeleitet werden können (Ibrahim 2011, Giusca et al. 2018).

Für das Tagging erfolgt meist direkt nach der R-Zacke im EKG ein spezieller Anregungsimpuls, durch den sich ein Linien- bzw. Gitternetz über das Myokard legen lässt (Beyer et al. 2005). Dieses dem Myokard aufliegende Gitter bewegt sich über den gesamten Herzzyklus; aus den relativen Positionsveränderungen der Gitterpunkte lässt sich der Strain berechnen. Dabei kommt es zu einer Deformierung der Linien, die in der End-Systole am stärksten ausgeprägt ist. Während eine visuelle Beurteilung dieser Deformierung nur eine subjektive Aussage über die Wandbewegungen des Herzens erlaubt, kann mit speziellen post-processing Softwaretools eine weitere Bildanalyse erfolgen, um die quantitative Wandbewegungsbeurteilung durchzuführen. Dies ist allerdings zeitaufwendig und wird daher in der klinischen Routine bisher selten angewendet.

1.6.2 Kardiovaskuläres magnetresonanztomographisches Feature Tracking

Das kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie-gestützte Feature Tracking (CMR-FT) ist eine relative neue Methode der quantitativen Wandbewegungsanalyse und wurde 2009 von Maret et al. beschrieben (Maret et al. 2009). Das CMR-FT ist eine Technik, die dem echokardiographischen Speckle Tracking sehr ähnlich ist; die quantitativen Deformierungsparameter des Herzens werden dabei aus routinemäßig erfassten Steady State Free Precession (SSFP) Cine-Sequenzen abgeleitet (Schuster et al. 2016). Hierfür werden die gescannten Sequenzen nach der Untersuchung in eine spezielle Software geladen und mittels eines semi-automatischen Softwarealgorithmus getrackt. Dies kann sowohl in den kurzen als auch langen Herzachsen erfolgen. Die gängigen Algorithmen verfolgen nach manuellem Anlegen einer endo- bzw. epikardialen Kontur in der End-Diastole die Bildvoxel des kardialen Gewebes über den gesamten Herzzyklus und berechnen daraus die jeweiligen Parameter wie Strain und Torsion.

Eine grundsätzliche Vergleichbarkeit zwischen Speckle Tracking und CMR-Feature Tracking wurde bereits 2013 dargelegt (Padiyath et al. 2013; Onishi et al. 2013). Des Weiteren zeigte sich ebenfalls eine gute Übereinstimmung zwischen CMR-FT und myokardialen Tagging (Hor et al. 2010), was bisher als Referenzstandard der CMR für die quantitative Wandbewegungsbeurteilung gilt. Das myokardiale Feature Tracking bietet demgegenüber allerdings den Vorteil, dass keine ergänzenden Sequenzen akquiriert werden müssen (Schuster et al. 2011). Die klinische Anwendbarkeit des myokardialen Feature Trackings wurde ebenfalls bereits für verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen gezeigt wie etwa für Patienten mit einer Fallot'schen Tetralogie (Padiyath et al. 2013), einer ischämischen Kardiomyopathie (Schuster et al. 2013b) oder einer korrigierten Aortenisthmusstenose (Kutty et al. 2013). Des Weiteren wurde die Durchführbarkeit detaillierter Auswertungen der systolischen und diastolischen Herzkreislaufphysiologie mittels myokardialen Feature Tracking untersucht und nachgewiesen (Kowallick et al. 2014b; Kowallick et al. 2014c).

Die Studien beziehen sich aber nicht nur auf die quantitative Wandbewegungsanalyse des linken, sondern auch auf die des rechten Ventrikels (Schuster et al. 2011).

Neuere Studien haben auch die Möglichkeit untersucht, mittels CMR-FT die quantitative Deformierung der Vorhöfe darzustellen (Kowallick et al. 2014b; Roeder et al. 2017), um so Aussagen über die atriale Herzphysiologie treffen zu können.

Des Weiteren lässt sich mittels Dobutamin-Stress CMR-FT bei Patienten mit einer KHK zwischen normalen und Segmenten im Bereich stenosierter Herzkranzgefäße, die zu einer Ischämie führen, unterscheiden (Schneeweis et al. 2014). Für diese Unterscheidung scheint der unter einer Hochdosis-Dobutamingabe gemessene Ecc am besten geeignet (Schneeweis et al. 2014).

Die Mehrzahl dieser bisher durchgeführten Studien analysierten die Parameter mittels einer Software von TomTec Imaging Systems (Diogenes oder 2D Cardiac Performance Analysis-MR, TomTec GmbH, Unterschleissheim, Deutschland) (Maret et al. 2009); erst kürzlich wurde ein neues Softwaretool zur quantitativen Auswertung der kardialen Wandbewegung im MRT (Tissue Tracking) der Firma Circle Cardiovascular Imaging (Calgary, Kanada) vorgestellt.

1.7 Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit

Bisherige Analysen zur Beurteilung des Inter-vendor Agreement bzw. der Reproduzierbarkeit in Zusammenhang mit dem CMR-FT beruhen primär auf der Auswertung des Variationskoeffizienten, der Intraklassen-Korrelationskoeffizienten und auf Bland-Altman-Analysen (Morton 2012b). Die Reproduzierbarkeit bei Benutzung verschiedener Softwaretypen, im Folgenden Inter-vendor Agreement genannt, und die Reproduzierbarkeit bei wiederholter Benutzung eines Softwaretools sind gerade in der quantitativen Wandbewegungsanalyse wichtige Voraussetzungen für die klinische Anwendbarkeit sowie für die Durchführbarkeit von wissenschaftlichen Studien. Das Inter-vendor Agreement kann durch die Analyse identischer Datensätze mit den verschiedenen Softwaretypen und anschließender statistischer Aufarbeitung der Daten ermittelt werden. Die Reproduzierbarkeit innerhalb einer Herstellersoftware lässt sich durch die wiederholte Messung identischer Datensätze mit demselben Softwaretool und nachfolgender statistischer Analyse der Daten errechnen. Sowohl für das Inter-vendor Agreement als auch für die Reproduzierbarkeit bei wiederholter Benutzung eines Softwaretools lassen sich des Weiteren noch Inter- und Intra-Observer-Variabilitäten bestimmen. Für diese Analysen sind unterschiedliche Untersucher, die die Auswertung vornehmen, notwendig. In der Folge lässt sich bewerten, ob die Analysen identischer Datensätze mit verschiedenen Softwaretypen untersucherunabhängig sind oder ob es zu einer signifikanten Variabilität zwischen unterschiedlichen Untersuchern bzw. unterschiedlichen Softwaretypen kommt. Statistische Methoden zur Objektivierung dieser Unterschiede sind u.a. wie oben genannt der Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) (Bartko 1966), die Bland-Altman-Analyse (Bland und Altman 1986) sowie der Variationskoeffizient (CoV) (Kesteven 1946).

1.8 Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

In der Annahme, dass die quantitativen Wandbewegungsanalysen des Herzens in Zukunft nicht nur für die Wissenschaft, sondern auch für die klinische Routine als Ergänzung zur qualitativen visuellen Wandbewegungsanalyse von Bedeutung sein werden, ist es ein Ziel dieser Arbeit, die Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit

von zwei kommerziellen CMR-Feature Tracking-Softwaretools darzustellen und zu beurteilen. Dies erscheint insofern sinnvoll, als dass es, wie oben beschrieben, zum einen unterschiedliche Messtechniken für die quantitativen Wandbewegungsanalysen gibt, die zum anderen teilweise noch auf unterschiedlichen Methoden basieren; die erfassten herzspezifischen Parameter sollten sich aber methodenabhängig nicht signifikant unterscheiden, damit es beispielsweise möglich ist, die Daten eines Patienten zwischen verschiedenen Krankenhäusern oder Arztpraxen zu vergleichen, ohne dass es aufgrund unterschiedlicher Analysemethoden zu einer Diskrepanz der Werte kommt.

Hierfür wurden wie oben erwähnt die CMR-Feature Tracking-Tools der Firmen TomTec Imaging Systems und Circle Cardiovascular Imaging, im Folgenden als TomTec und Circle bezeichnet, genutzt. Für die Fragestellung wurden als herzspezifische Parameter der Ecc, der Err sowie die Rotationsbewegung des linken Ventrikels in Form der linksventrikulären Torsion ausgewählt.

Anzumerken bleibt jedoch, dass keiner der beiden Softwarehersteller den Algorithmus seiner jeweiligen Methodik für die Analyse des myokardialen Feature Trackings öffentlich gemacht hat, so dass der vorliegende Vergleich dieser beiden Tools lediglich auf den im Weiteren dargestellten Ergebnissen, nicht jedoch auf einer mathematischen Analyse der Algorithmen-Gleichungen und deren Aufbau beruhen kann.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist es außerdem zu untersuchen, inwiefern sich gemittelte Ergebnisse, basierend auf wiederholten Messungen, auf die Reproduzierbarkeit der gemessenen Parameter auswirken. Macht es beispielsweise einen Unterschied, ob ein Wert einmal oder dreimal gemessen und dann gemittelt wird; zeigt sich der Wert in seiner Reproduzierbarkeit stabiler oder kann kein Einfluss nachgewiesen werden und ist es ausreichend, lediglich eine einzelne Analyse durchzuführen, womit natürlich eine enorme Zeitersparnis erreicht werden könnte. Daher führen wir die Feature Tracking-Analysen jeder einzelnen getrackten Schicht dreimal durch, um so Ergebnisse für jeden Parameter basierend auf einzelnen Messungen, auf zwei Messungen und auf drei Messungen zu erhalten und diese miteinander vergleichen zu können.

Mit der seit 2009 vorhandenen Technik des myokardialen Feature Trackings bietet sich die Möglichkeit, quantitative Wandbewegungsanalysen des Herzens in

routinemäßig erfassten SSFP-Cine CMR-Sequenzen durchzuführen. Dadurch erspart man sich im Vergleich zum Tagging einen zeitlichen Mehraufwand während der Untersuchung und kann trotzdem die hervorragende anatomische Darstellung der Strukturen sowie den guten Weichteilkontrast im CMR nutzen, ohne auf das echokardiographische Speckle Tracking angewiesen zu sein.

Da das CMR-FT eine relativ neue Methode ist, die in ihrer klinischen Anwendbarkeit noch weiter zu prüfen ist, erhoffen wir mit einem Vergleich zwischen zwei kommerziellen CMR-FT Softwareherstellern, diese Technik einen Schritt weiter in Richtung der klinischen Routinediagnostik zu bringen.

2 Material und Methoden

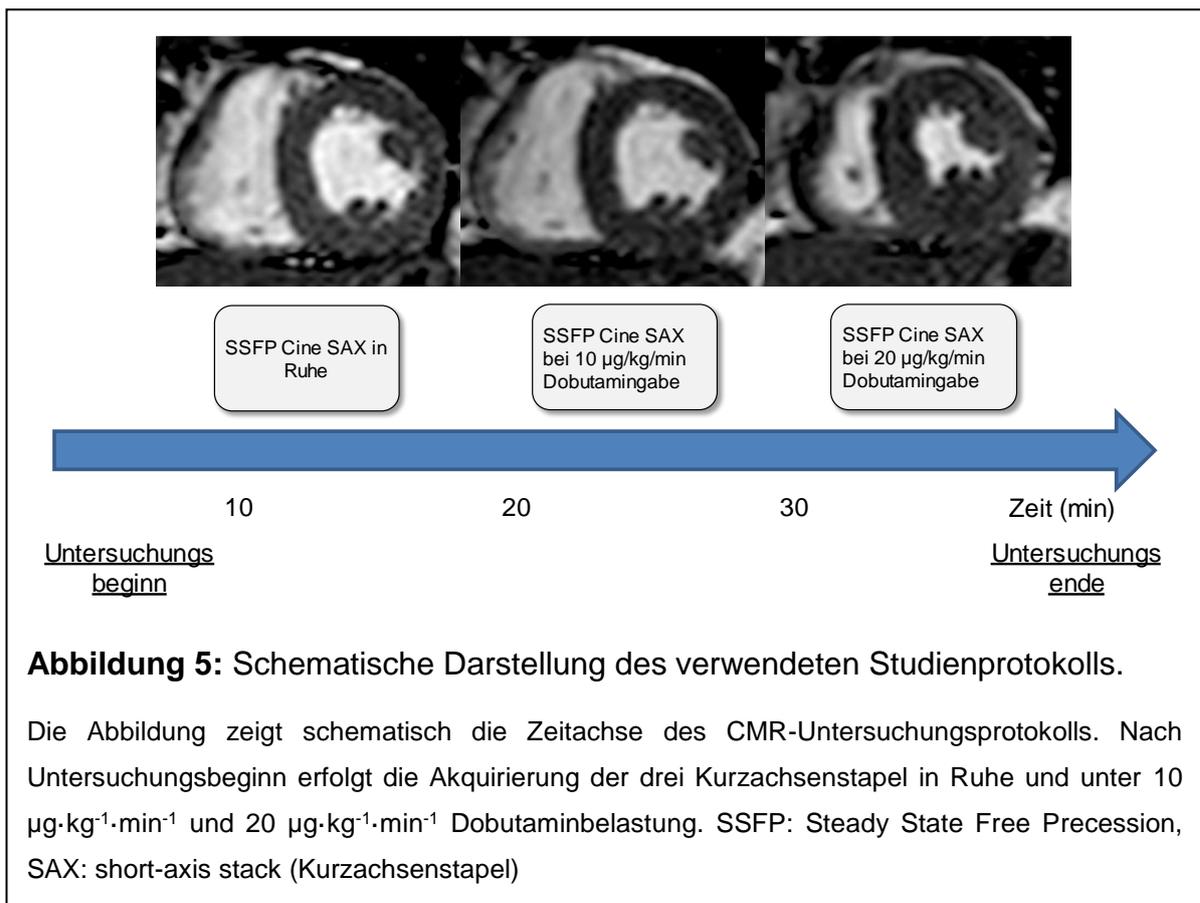
2.1 Studienaufbau

Für die vorliegende Arbeit wurden Kardio-MRT-Untersuchungen von zehn gesunden Probanden verwendet. Die Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla Scanner (Intera R 12.6.1.3, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) durchgeführt (Abbildung 5).

Alle Probanden wurden gemäß der Deklaration von Helsinki aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Nebraska genehmigt.

Als Ausschlusskriterien wurden die üblichen Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung wie Herzschrittmacher, Neurostimulatoren, metallene Prothesen, Klaustrophobie oder Schwangerschaft definiert. Des Weiteren wurden nur Probanden eingeschlossen, die keine bekannten kardialen Vorerkrankungen aufwiesen.

Abbildung 5 zeigt schematisch den Ablauf des, in dieser Studie verwendeten, CMR-Untersuchungsprotokolls.



2.2 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie

Die CMR-Untersuchung wurde in Rückenlage durchgeführt, wobei die Probanden in der 'Head-First' Position im Scanner lagen. Als Spule wurde eine 5-Kanal-Kardio Spule verwendet. Es wurden EKG getriggerte SSFP-Cine-Sequenzen aufgenommen, wobei für die Akquirierung der einzelnen Ebenen/Schichten jeweils ein kurzzeitiges Atemanhalten notwendig war. Nach Anfertigung standardmäßiger Localiser wurden kurze Herzachsen dargestellt. Für die Kurzsachsenstapel wurde der linke Ventrikel in 12 bis 14 Schichten unterteilt, abhängig von der jeweiligen Herzgröße der Probanden, und vollständig von der Herzklappenebene bis hin zum Apex abgebildet (Schichtdicke 8 mm, Gap 1-2 mm, Field of view 360x480 mm, Matrixgröße 196x172).

Für die Dobutamin-Stress-Untersuchung wurde ein etabliertes standardisiertes Stress-Protokoll verwendet (Nagel et al. 1999), so dass insgesamt drei Kurzsachsenstapel (jeweils ein Stapel in Ruhe sowie unter $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ und 20

$\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dobutamin) erstellt wurden. Während der intra-venösen Dobutamin-gabe wurde der jeweilige Kurzachsenstapel gescannt.

Bei allen Probanden wurde eine quantitative Funktionsmessung des linken Ventrikels mittels der Software MassK-Mode in QMass Version 7.6 (Medis Medical Systems, Leiden, Niederlande) durchgeführt. Hierfür wurden die Kurzachsenstapel des Ruhescans in die Software eingeladen; die End-Diastole und End-Systole wurden manuell bestimmt. Anschließend wurden in jeder Schicht der jeweiligen Phase das Endo- und Epikard sowie die Papillarmuskeln konturiert. Der Softwarealgorithmus konnte so Parameter wie die Ejektionsfraktion, das end-systolische und end-diastolische Volumen sowie den kardialen Index berechnen.

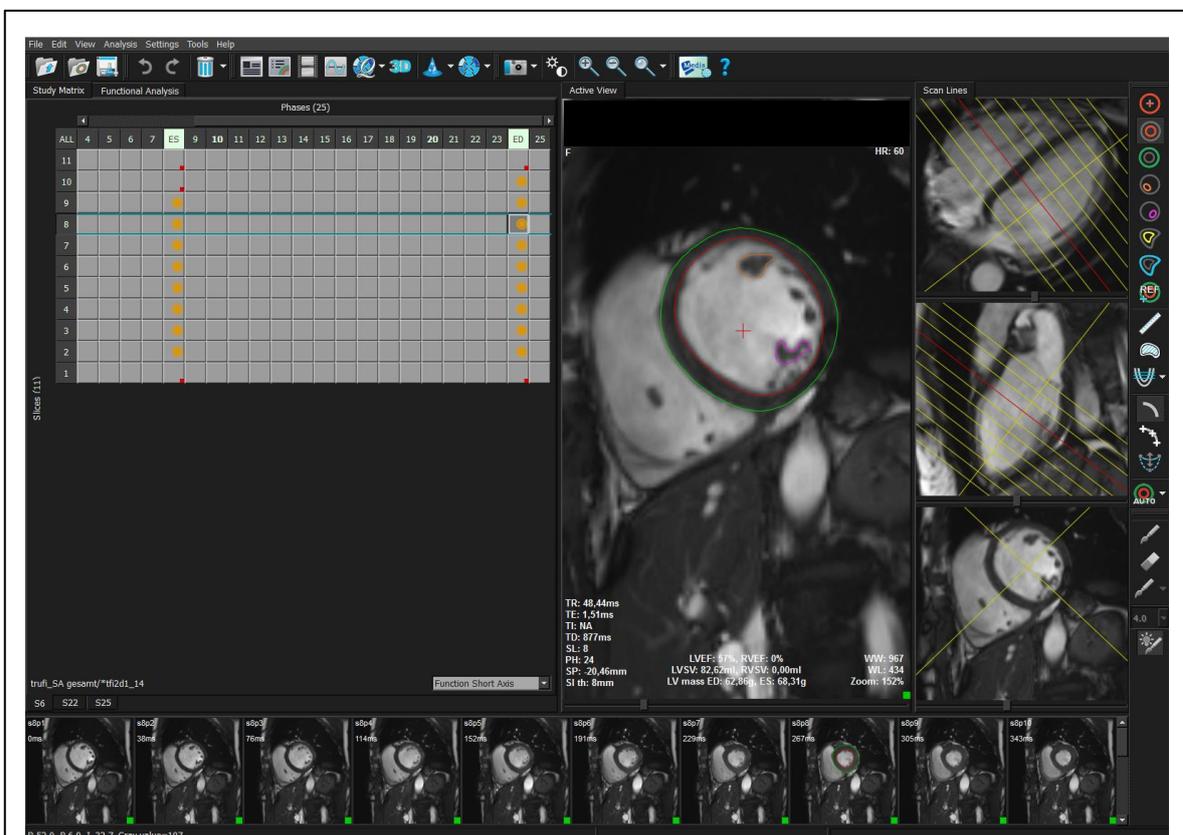
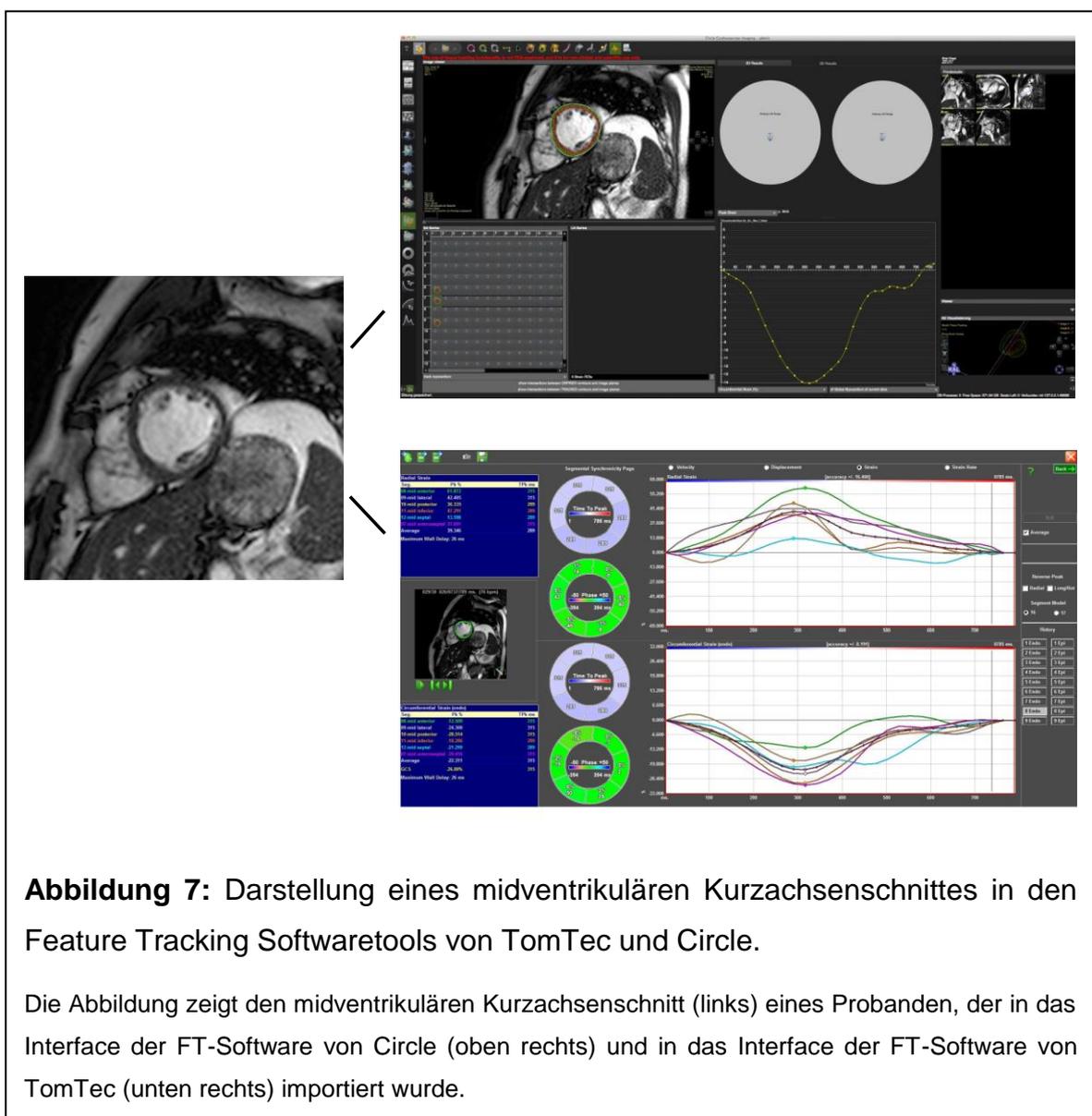


Abbildung 6: Darstellung eines Kurzachsenstapels in der Volumetrie Software QMass.

Die Abbildung zeigt in der Mitte einen midventrikulären Kurzachsenschnitt einer SSFP-Cine-Sequenz; endo-(rot) und epikardiale (grün) Grenzen, sowie die Papillarmuskeln (orange und magenta) sind konturiert. Links sind schematisch die elf Schichten des Stapels mit jeweils fünfundzwanzig Bildern als Kästchen dargestellt; die End-Diastole (ED) und End-Systole (ES) wurden in allen Schichten markiert und konturiert.

2.3 Kardiovaskuläres magnetresonanztomographisches Feature Tracking

Das CMR-FT wurde mit den speziell dafür vorgesehenen Softwaretools der Firmen TomTec Imaging Systems (2D CPA MR, Cardiac Performance Analysis, Version 1.1.2.36, Unterschleissheim, Deutschland) und Circle Cardiovascular Imaging (cvi⁴², Calgary, Kanada) durchgeführt (Abbildung 7). Hierfür wurden die CMR-Untersuchungen der Probanden als Dicom-Dateien gespeichert und in die jeweilige Software geladen. Es wurden identische Schichten der zuvor beschriebenen drei linksventrikulären Kurzachsenstapel (LV-SAX) analysiert. Dafür wurde jeweils eine basale, eine midventrikuläre sowie eine apikale Ebene gewählt, um so Werte für den globalen linksventrikulären circumferentiellen Strain (Ecc) und den globalen linksventrikulären radialen Strain (Err) sowie für die linksventrikuläre myokardiale Torsion zu erhalten.



Da die TomTec-Software im Gegensatz zu der Software von Circle kein eigenes Tool zur direkten Torsionsberechnung beinhaltet, sondern lediglich Rotationsrohdaten erhebt, wurden diese in einem zusätzlichen Schritt mit einem eigens dafür entwickelten Algorithmus (Kowallick et al. 2014c) nachbearbeitet und so die Werte für die myokardiale Torsion berechnet. Zugrunde liegt ein Modell wonach der linke Ventrikel von apikal nach basal in Prozent eingeteilt wird, 0% entspricht hierbei der letzten apikalen Schicht, in welcher sich in der End-Systole noch ein vollständiges Lumen abgrenzen lässt, mit 100% wird die am weitesten basal gelegene Schicht mit einer vollständigen myokardialen Circumferenz in der End-Systole bezeichnet. Nach Kowallick et al. (Kowallick et al. 2014c) erfolgt die Torsionsberechnung mit linearer Interpolation und standardisierten Rotationsmessungen an den Lokalisationen 25% und 75% des linken Ventrikels.

Zur besseren Vergleichbarkeit zwischen den Software-Tools wurde bei der Torsionsberechnung mit der Circle-Software daher die manuelle Schichtauswahl so getroffen, dass die ausgewählten apikalen und basalen Schichten so gut wie möglich der 25% bzw. 75% Lokalisation des linken Ventrikels entsprachen (s.o.).

Die Datenakquirierung erfolgte mittels beider Softwaretools durch einen erfahrenen Untersucher, der die Probandenscans nach einer Zeitspanne von zwei bis vier Wochen erneut auswertete. Ein weiterer erfahrener Untersucher analysierte die Daten mit beiden Softwaretypen erneut, um eine Beurteilung bezüglich Intra- und Inter-Observer-Variabilität zu erlauben.

Mit beiden Softwaretypen mussten die endokardialen und epikardialen Begrenzungen des linken Ventrikels, in die zu analysierenden Schichten, manuell eingezeichnet werden. Die Konturen wurden initial in der End-Diastole gelegt, anschließend wurde der Tracking-Algorithmus gestartet. Zeigte sich visuell ein insuffizientes Tracking, so wurden die Konturen manuell korrigiert und der Tracking-Algorithmus erneut gestartet. Bei persistierendem insuffizientem Tracking, im Falle dass die durch den Algorithmus berechneten Konturen sich während des Herzzyklus visuell eindeutig nicht am Endo- bzw. Epikard orientierten, sondern stattdessen über die Myokardgrenzen hinausgingen, erfolgte der Ausschluss der Sequenz. Das gesamte Procedere wurde für jede Schicht dreimal durchgeführt, so dass die Ergebnisse auf einem Mittelwert von drei analysierten Wiederholungen basieren. Des Weiteren wurden Ergebnisse,

basierend auf einer Messung bzw. auf einem Mittelwert aus zwei Messungen, erfasst und miteinander sowie mit dem Mittelwert aus drei Messungen verglichen, um so eine umfassende Aussage darüber zu erhalten, inwiefern die Wiederholung von Messungen und Mittelungen deren Reproduzierbarkeit beeinflusst. In einem weiteren Schritt wurden die Ergebnisse in Abhängigkeit von der jeweiligen Schichtlokalisierung im linken Ventrikel betrachtet. Also ein Vergleich der Reproduzierbarkeit der basal, midventrikulär und apikal erfassten Parametern angestellt. Ferner wurde auch die Abhängigkeit der Parameter von den Belastungsstufen beleuchtet, also die Reproduzierbarkeit in Ruhe mit der Reproduzierbarkeit der verschiedenen Dobutaminstufen verglichen.

2.4 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurden Microsoft Excel (2010) und IBM SPSS Statistics Version 22 für Windows verwendet. Die errechneten Daten wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

2.4.1 Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit

Die in Ruhe und unter Dobutaminstress erhobenen Werte wurden als paarweise nicht-parametrische Daten mittels eines Wilcoxon-Testes verglichen. Zur Untersuchung der Inter-Observer-Variabilität wurden die Analysen mit beiden Softwaretools zwischen zwei Untersuchern verglichen. Die Intra-Observer-Variabilität wurde anhand der wiederholten Analysen mit beiden Softwaretypen durch einen Untersucher berechnet.

Die Ergebnisse wurden als signifikant bezeichnet, wenn der p-Wert kleiner gleich 0,05 war. Die Intra- und Inter-Observer-Variabilität wurden mittels drei verschiedener Methoden beurteilt: des ICC, einer Bland-Altman-Analyse (Bland und Altman 1986) sowie des CoV. Der CoV wurde definiert als Standardabweichung der Differenz dividiert durch den Mittelwert (Morton et al. 2012a). Für den ICC wurde der Grad der Übereinstimmung wie folgt bewertet: sehr gut ($ICC > 0,74$), gut ($ICC = 0,60-0,74$), mittelmäßig ($ICC = 0,40-0,59$) und schlecht ($ICC < 0,4$) (Oppo et al. 1998).

3 Ergebnisse

Die Studienpopulation, bestehend aus zehn gesunden Probanden mit einem mittleren Alter von 40,6 Jahren, war zu gleichen Teilen aus beiden Geschlechtern zusammengesetzt. Bei allen Probanden wurde zunächst eine quantitative Funktionsmessung durchgeführt; das linksventrikuläre end-diastolische Volumen betrug hierbei im Mittel $51,0 \pm 7,5$ ml/m², das linksventrikuläre end-systolische Volumen $21,7 \pm 5,1$ ml/m² und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion zeigte einen mittleren Wert von $57,9 \pm 5,6$ % (Tabelle 1).

Studienpopulation	n = 10
Geschlecht (w/m)	5/5
Alter (J)	40,6 (23-51)
LV-EDV (ml/m ²)	$51,0 \pm 7,5$
LV-ESV (ml/m ²)	$21,7 \pm 5,1$
LV-CI (l/min/m ²)	$2,0 \pm 0,4$
LV-EF (%)	$57,9 \pm 5,6$

Tabelle 1: Demographische Probandendaten und Ergebnisse der quantitativen Funktionsmessung

Alle Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. w: weiblich, m: männlich, LV: Linker Ventrikel, EDV: end-diastolisches Volumen, ESV: end-systolisches Volumen, CI: Kardialer Index, EF: Ejektionsfraktion.

Entnommen aus und modifiziert nach Schuster et al. (Schuster et al. 2015b)

3.1 Kardiovaskuläres magnetresonanztomographisches Feature Tracking

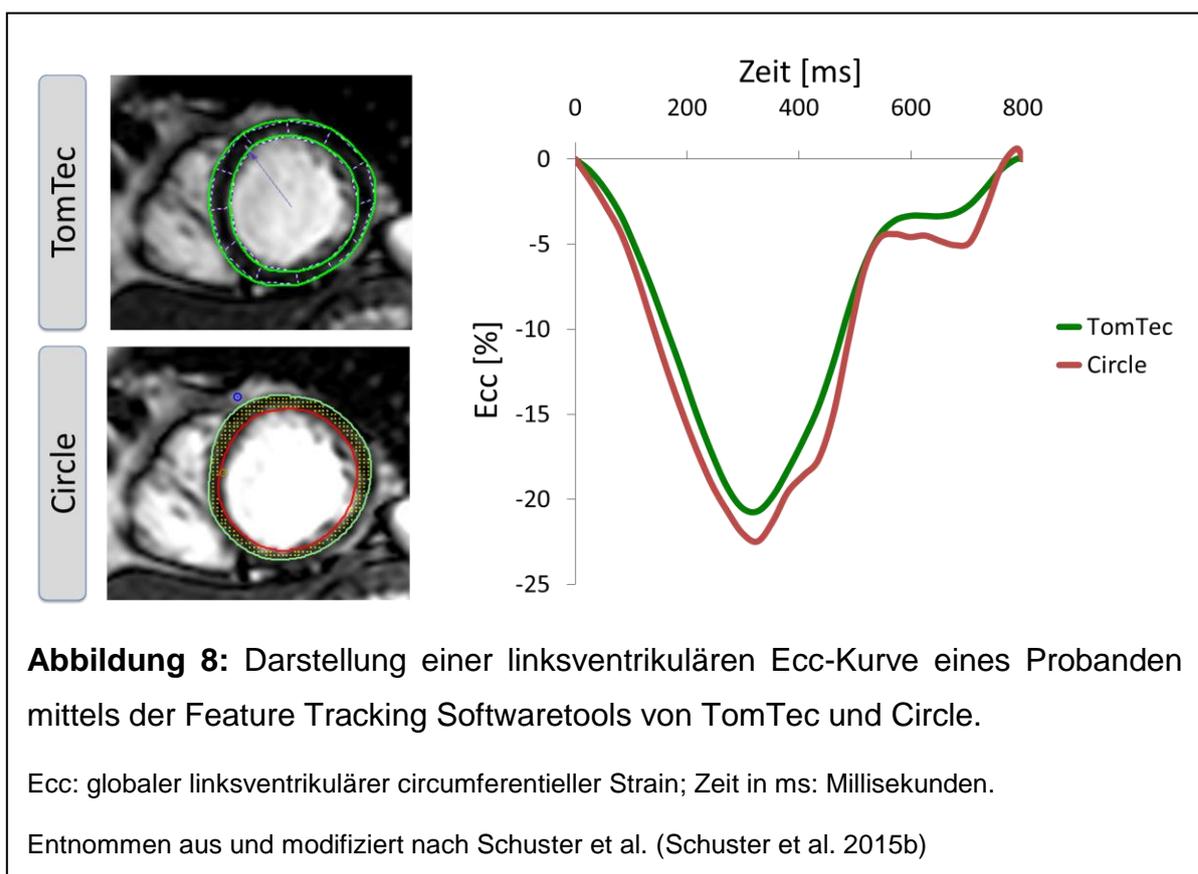
Für die myokardiale Strain-Analyse berechnen beide Softwareprogramme in der kurzen Herzachse den globalen Ecc und den Err.

Mit der TomTec-Software konnten alle Sequenzen der zehn Probanden erfolgreich analysiert werden, wohingegen der Scan eines Probanden, unter einer mittleren Dobutamindosis von $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, mit der Circle-Software aufgrund eines insuffizienten und nicht modifizierbaren Trackings ausgeschlossen werden musste.

Für beide Softwarehersteller betrug die Analysezeit für das Tracking aller drei Messungen/Wiederholungen der drei akquirierten Kurzachsenstapel eines beliebigen Probanden im Mittel 27 bis 35 Minuten und zeigte somit keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Herstellern.

Schlüsselt man die Analysezeiten weiter auf, zeigte sich auch für die Dauer einer einzigen Messung/Wiederholung für alle drei akquirierten Kurzachsenstapel kein gravierender zeitlicher Unterschied zwischen den Softwareherstellern bei einer Analysezeit von neun bis zwölf Minuten. Für eine einzelne von der Belastungsstufe unabhängige Messung einer linksventrikulären Kurzachsenstapel benötigten die Untersucher mit beiden Softwaretools ca. eine Minute.

Abbildung 8 zeigt beispielhaft die Ableitungen der Ecc-Kurven eines Probanden, ermittelt mit beiden Softwaretools.



3.1.1 Globaler linksventrikulärer circumferentieller Strain

Bei der Auswertung des globalen linksventrikulären circumferentiellen Strains zeigte sich, unabhängig davon, welcher Softwaretyp für die Analyse verwendet wurde, ein signifikanter Anstieg ($p < 0,01$) des Ecc und der Time to Peak-Ecc von der Ruhestufe zu beiden Dobutaminstufen ($10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ und $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) (Tabelle 2). Allerdings konnte unter Benutzung der TomTec-Software ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) des Ecc und der Time to Peak-Ecc zwischen den zwei Dobutaminstufen ($10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ und $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) gezeigt werden (Tabelle 2), der sich mit der Analyse mittels der Circle-Software nicht darstellen ließ.

Insgesamt betrachtet gab es für alle Ecc-Werte in allen Belastungsstufen einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Herstellern, wobei sich die mit der Circle-Software erhobenen Daten des Ecc signifikant niedriger ($p < 0,05$) darstellten als jene, die mit der TomTec-Software berechnet wurden, unabhängig davon, welche Belastungsstufe vorlag (Abbildung 9). So zeigte sich mit TomTec der Ecc in Ruhe im Mittel bei $-18,8 \pm 2,9 \%$, unter einer Dobutaminbelastung von $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ bei $-26,0 \pm 4,2 \%$ und bei $-28,1 \pm 3,3 \%$ unter einer Dobutaminbelastung von $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, wohingegen die Ecc-Werte mit der Circle-Software in Ruhe im Mittel bei $-16,0 \pm 2,7 \%$, unter einer Dobutaminbelastung von $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ bei $-20,7 \pm 2,1 \%$ und bei $-21,5 \pm 2,5 \%$ unter einer Dobutaminbelastung von $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ lagen (Tabelle 2).

Dieser Trend war unabhängig von der Anzahl der Messwiederholungen und zeigte sich auch, wenn nur zwei Wiederholungen (Tabelle 3) oder eine einzige Messung als Grundlage für die Ergebnisse gewählt wurden (Tabelle 4).

Abbildung 9 zeigt die Veränderungen des Ecc in Bezug auf die unterschiedlichen Belastungsstufen, analysiert mit beiden Softwaretypen.

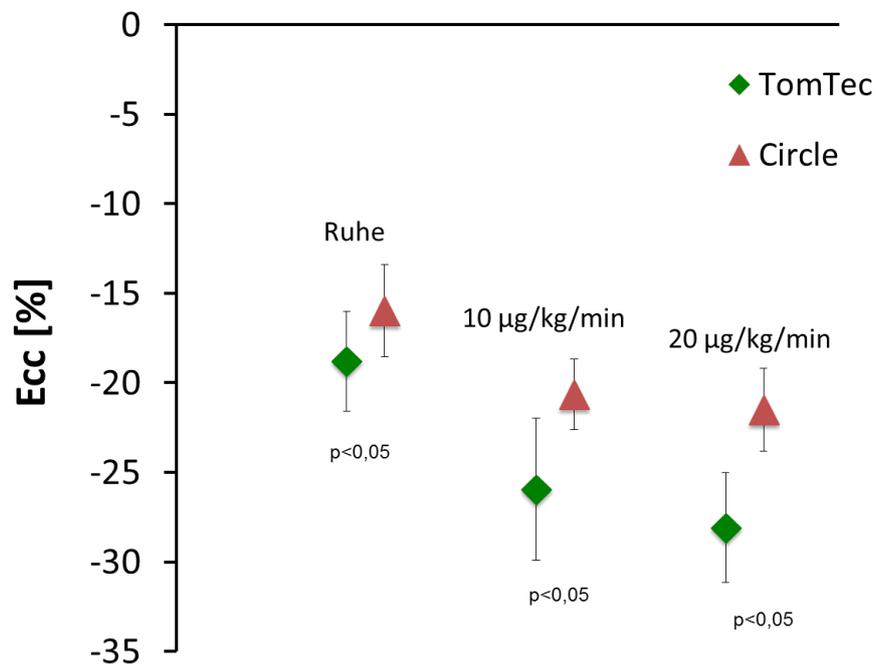


Abbildung 9: Darstellung des globalen linksventrikulären circumferentiellen Strains in Ruhe und unter Dobutaminstimulation.

Die Abbildung zeigt die Veränderungen des Ecc, ermittelt mit beiden Softwaretools, in Ruhe sowie unter einer Dobutaminstimulation von 10 und 20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ mit TomTec in grün dargestellt und mit Circle in roter Markierung. Die p-Werte beziehen sich auf den Unterschied zwischen den beiden Softwaretools in der jeweiligen Belastungsstufe und zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Herstellern für alle Belastungsstufen. Ecc: globaler linksventrikulärer circumferentieller Strain

Entnommen aus und modifiziert nach Schuster et al. (Schuster et al. 2015b).

		Dobutaminbelastung ($\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$)			P-Werte		
		Ruhe	10	20	Ruhe vs. 10	Ruhe vs. 20	10 vs. 20
Tom Tec	Globale Torsion ($^{\circ}/\text{cm}$)	2.7 (1.7)	4 (2.1)	4.6 (2.2)	<0.05	<0.01	0.678
	TPK Globale Torsion (ms)	372 (113)	260 (59)	216 (27)	0.13	<0.01	0.05
	Globaler Ecc (%)	-18.8 (2.9)	-26 (4.2)	-28.1 (3.3)	<0.01	<0.01	<0.05
	TPK Globaler Ecc (ms)	337 (27)	228 (47)	179 (17)	<0.01	<0.01	<0.05
	Globaler Err (%)	31.9 (6.3)	40.1 (9.7)	45.6 (4.9)	0.13	<0.01	<0.05
	TPK Globaler Err (ms)	327 (26)	231 (44)	179 (19)	<0.01	<0.01	0.125
Circle	Globale Torsion ($^{\circ}/\text{cm}$)	1.8 (0.9)	3.6 (1.9)	3.6 (1.7)	<0.05	<0.05	0.515
	TPK Globale Torsion (ms)	360 (75)	237 (50)	202 (52)	<0.01	<0.01	<0.05
	Globaler Ecc (%)	-16 (2.7)	-20.7 (2.1)	-21.5 (2.5)	<0.01	<0.01	0.374
	TPK Globaler Ecc (ms)	345 (51)	226 (54)	184 (31)	<0.01	<0.01	0.051
	Globaler Err (%)	27.6 (6.4)	45.2 (7.1)	49.3 (9)	<0.01	<0.01	0.139
	TPK Globaler Err (ms)	345 (52)	229 (52)	187 (30)	<0.01	<0.01	0.051
	LV-CI (l/min/m ²)	2.0 (0.4)	3.3 (0.8)	4.2 (0.6)	<0.01	<0.01	<0.01
	LV-EDV (ml/m ²)	51.0 (7.5)	52.7 (9.1)	43.8 (15.4)	0.33	<0.05	<0.01
	LV-ESV (ml/m ²)	21.7 (5.1)	14.4 (5.9)	11.4 (4.6)	<0.01	<0.01	<0.01
	LV-SV (ml/m ²)	29.4 (4.1)	38.3 (7.4)	37.3 (6.5)	<0.01	<0.01	0.24
	LV-EF (%)	57.9 (5.6)	72.9 (9.5)	77.0 (5.7)	<0.01	<0.01	<0.05
	Mittlerer RR (mmHg)	92 (10)	99 (10)	103 (11)	<0.01	<0.05	<0.05
	Herzfrequenz	69 (10)	85 (17)	113 (12)	<0.01	<0.01	<0.01

Tabelle 2: Vergleich von CMR-FT-Parametern und hämodynamischen Parametern in Ruhe und unter Dobutaminstimulation. Die CMR-FT-Parameter basieren auf über drei Einzel-Messungen gemittelten Werten.

Ecc: circumferentieller linksventrikulärer Strain, Err: radialer linksventrikulärer Strain, TPK: Time to Peak des jeweiligen Strainparameters, ms: Millisekunden, LV: linker Ventrikel, CI: kardialer Index, EDV: end-diastolisches Volumen, ESV: end-systolisches Volumen, SV: Schlagvolumen, EF: Ejektionsfraktion, RR: Blutdruck (Riva-Rocci)

Entnommen aus und modifiziert nach Schuster et al. (Schuster et al. 2015b).

		Dobutaminbelastung ($\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$)			P-Werte		
		Ruhe	10	20	Ruhe vs. 10	Ruhe vs. 20	10 vs. 20
Tom Tec	Globale Torsion ($^{\circ}/\text{cm}$)	2.7 (1.9)	3.9 (2)	5 (2.5)	0.059	<0.01	0.139
	TPK Globale Torsion (ms)	364 (90)	267 (76)	220 (27)	<0.05	<0.01	0.086
	Globaler Ecc (%)	-18.7 (3)	-26 (4.4)	-28 (3.4)	<0.01	<0.01	0.066
	TPK Globaler Ecc (ms)	337 (27)	228 (46)	179 (17)	<0.01	<0.01	<0.05
	Globaler Err (%)	31.7 (6.2)	40.1 (9.8)	46.8 (6)	0.17	<0.01	0.066
	TPK Globaler Err (ms)	323 (25)	223 (43)	178 (18)	<0.01	<0.01	<0.05
Circle	Globale Torsion ($^{\circ}/\text{cm}$)	1.8 (1)	3.5 (1.9)	3.7 (1.6)	<0.05	<0.01	0.374
	TPK Globale Torsion (ms)	352 (109)	213 (48)	217 (65)	<0.01	<0.05	0.678
	Globaler Ecc (%)	-16.1 (2.7)	-20.5 (2.2)	-21.7 (2.4)	<0.01	<0.01	0.214
	TPK Globaler Ecc (ms)	345 (52)	227 (54)	186 (30)	<0.01	<0.01	0.051
	Globaler Err (%)	28 (6)	45.5 (7.5)	50.1 (9.3)	<0.01	<0.01	0.066
	TPK Globaler Err (ms)	343 (49)	230 (52)	188 (30)	<0.01	<0.01	0.051

Tabelle 3: Vergleich von CMR-FT-Parametern in Ruhe und unter Dobutaminstimulation basierend auf über zwei Einzel-Messungen gemittelten Werten.

Ecc: circumferentieller linksventrikulärer Strain, Err: radialer linksventrikulärer Strain, TPK: Time to Peak des jeweiligen Strainparameters, ms: Millisekunden

		Dobutaminbelastung ($\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$)			P-Werte		
		Ruhe	10	20	Ruhe vs. 10	Ruhe vs. 20	10 vs. 20
Tom Tec	Globale Torsion ($^{\circ}/\text{cm}$)	3.1 (2.8)	3.7 (2.5)	5.1 (2.9)	0.646	<0.05	0.26
	TPK Globale Torsion (ms)	355 (88)	296 (139)	218 (24)	0.139	<0.05	0.11
	Globaler Ecc (%)	-19 (3.5)	-26 (4.7)	-28 (3.6)	<0.01	<0.01	0.11
	TPK Globaler Ecc (ms)	337 (27)	227 (44)	180 (18)	<0.01	<0.01	<0.05
	Globaler Err (%)	31.7 (7)	39.7 (10)	49.3 (6.6)	<0.01	<0.01	0.051
	TPK Globaler Err (ms)	326 (46)	222 (43)	179 (25)	<0.01	<0.01	0.066
Circle	Globale Torsion ($^{\circ}/\text{cm}$)	1.9 (1)	3.5 (1.9)	4.2 (2.6)	<0.01	<0.01	0.26
	TPK Globale Torsion (ms)	331 (68)	228 (68)	224 (112)	<0.05	0.066	0.953
	Globaler Ecc (%)	-16.2 (2.8)	-20.5 (2.4)	-21.9 (2.4)	<0.01	<0.01	0.26
	TPK Globaler Ecc (ms)	342 (56)	227 (54)	185 (29)	<0.01	<0.01	0.066
	Globaler Err (%)	28 (7)	46.3 (8.5)	49.6 (8.9)	<0.01	<0.01	0.26
	TPK Globaler Err (ms)	341 (51)	228 (50)	189 (31)	<0.01	<0.01	0.051

Tabelle 4: Vergleich von CMR-FT-Parametern in Ruhe und unter Dobutaminstimulation basierend auf über einer Einzel-Messung gemittelten Werten.

Ecc: circumferentieller linksventrikulärer Strain, Err: radialer linksventrikulärer Strain, TPK: Time to Peak des jeweiligen Strainparameters, ms: Millisekunden

3.1.2 Globaler linksventrikulärer radialer Strain

Bei der Auswertung des globalen linksventrikulären radialen Strains zeigte sich für beide Softwarehersteller ein signifikanter Anstieg des Err zwischen der Ruhestufe und der $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dobutamingabe ($p<0,01$). Die Time to Peak-Err verkürzte sich mit beiden Softwaretools ebenfalls signifikant ($p<0,01$) zwischen der Ruhestufe und den beiden Dobutaminstufen ($10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ und $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$).

Allerdings zeigte sich bei der Betrachtung des Err zwischen der Ruhe- und der $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dobutamingabe lediglich mit der Circle-Software ein signifikanter Anstieg ($p < 0,01$), wohingegen sich mit der TomTec-Software ein signifikanter Anstieg ($p < 0,05$) des Err zwischen den beiden Dobutaminbelastungsstufen zeigte.

Ein Vergleich der Dobutaminstufen untereinander ergab hingegen keine signifikante Veränderung der Time to Peak-Err und zwar unabhängig vom jeweiligen Softwarehersteller (Tabelle 2).

Es konnte, bezogen auf die Werte des Err, kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Softwareherstellern gezeigt werden; dies stellte sich unabhängig von der Belastungsstufe dar (Abbildung 10).

So zeigte sich im Mittel mit TomTec ein Err-Wert in Ruhe von $31,9 \pm 6,3 \%$, unter einer Dobutaminbelastung von $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ von $40,1 \pm 9,7 \%$ und $45,6 \pm 4,9\%$ unter einer Dobutaminbelastung von $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, wohingegen die Err-Werte gemessen mit der Circle-Software im Mittel in Ruhe bei $27,6 \pm 6,4 \%$, unter einer Dobutaminbelastung von $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ bei $45,2 \pm 7,1 \%$ und bei $49,3 \pm 9 \%$ unter einer Dobutaminbelastung von $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ lagen (Tabelle 2).

Abbildung 10 zeigt die Veränderungen des Err in Bezug auf die unterschiedlichen Belastungsstufen, analysiert mit beiden Softwaretypen.

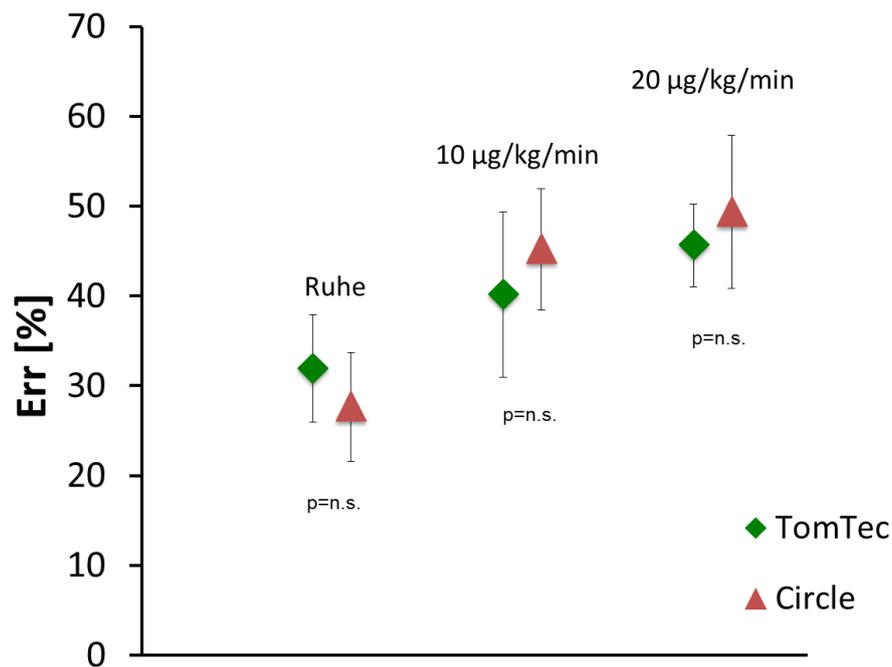


Abbildung 10: Darstellung des globalen linksventrikulären radialen Strains in Ruhe und unter Dobutaminstimulation.

Die Abbildung zeigt die Veränderungen des Err ermittelt mit beiden Softwaretools in Ruhe sowie unter einer Dobutaminstimulation von 10 und 20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ mit TomTec in grün dargestellt und mit Circle in roter Markierung. Die p-Werte beziehen sich auf den Unterschied zwischen den beiden Softwaretools in der jeweiligen Belastungsstufe und zeigen, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Herstellern gibt, unabhängig von der Belastungsstufe. Err: globaler linksventrikulärer radialer Strain, n.s.: nicht signifikant

Entnommen aus und modifiziert nach Schuster et al. (Schuster et al. 2015b).

3.1.3 Analyse der myokardialen Torsion

Die Analyse der myokardialen Torsion zeigte mit der Circle-Software und dem Torsions-Algorithmus, der für die TomTec-Daten angewendet wurde, eine signifikante Zunahme ($p < 0,05$) der Torsion zwischen der Ruhestufe und den beiden Belastungsstufen (10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ und 20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dobutamin); allerdings konnte keine signifikante Änderung zwischen den beiden Dobutaminstufen gezeigt werden (Tabelle 2, Abbildung 11). Die Daten der Time to Peak Torsion zeigten, analysiert mittels TomTec, eine signifikante zeitliche Verkürzung

($p < 0,01$ bzw. $p < 0,05$, siehe Tabelle 2). Dies galt nicht für den Vergleich zwischen der Ruhestufe und der $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dobutaminstufe ($p > 0,05$),

Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen den beiden Softwareherstellern konnte lediglich für die Torsionswerte der Ruhestufe gezeigt werden: TomTec $2,7 \pm 1,7 \text{ }^\circ/\text{cm}$ und Circle $1,8 \pm 0,9 \text{ }^\circ/\text{cm}$ (Tabelle 2, Abbildung 11).

Die Werte der Torsion unter den beiden Dobutaminbelastungsstufen zeigten hingegen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Softwaretools. Unter einer Dobutaminbelastung von 10 bzw. $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dobutamin ergaben sich Werte für die Torsion von $4 \pm 2,1 \text{ }^\circ/\text{cm}$ gemessen mit der TomTec-Software und von $3,6 \pm 1,9 \text{ }^\circ/\text{cm}$ mit der Circle-Software bzw. von $4,6 \pm 2,2 \text{ }^\circ/\text{cm}$ bei TomTec und von $3,6 \pm 1,7 \text{ }^\circ/\text{cm}$ bei Circle (Tabelle 2, Abbildung 11).

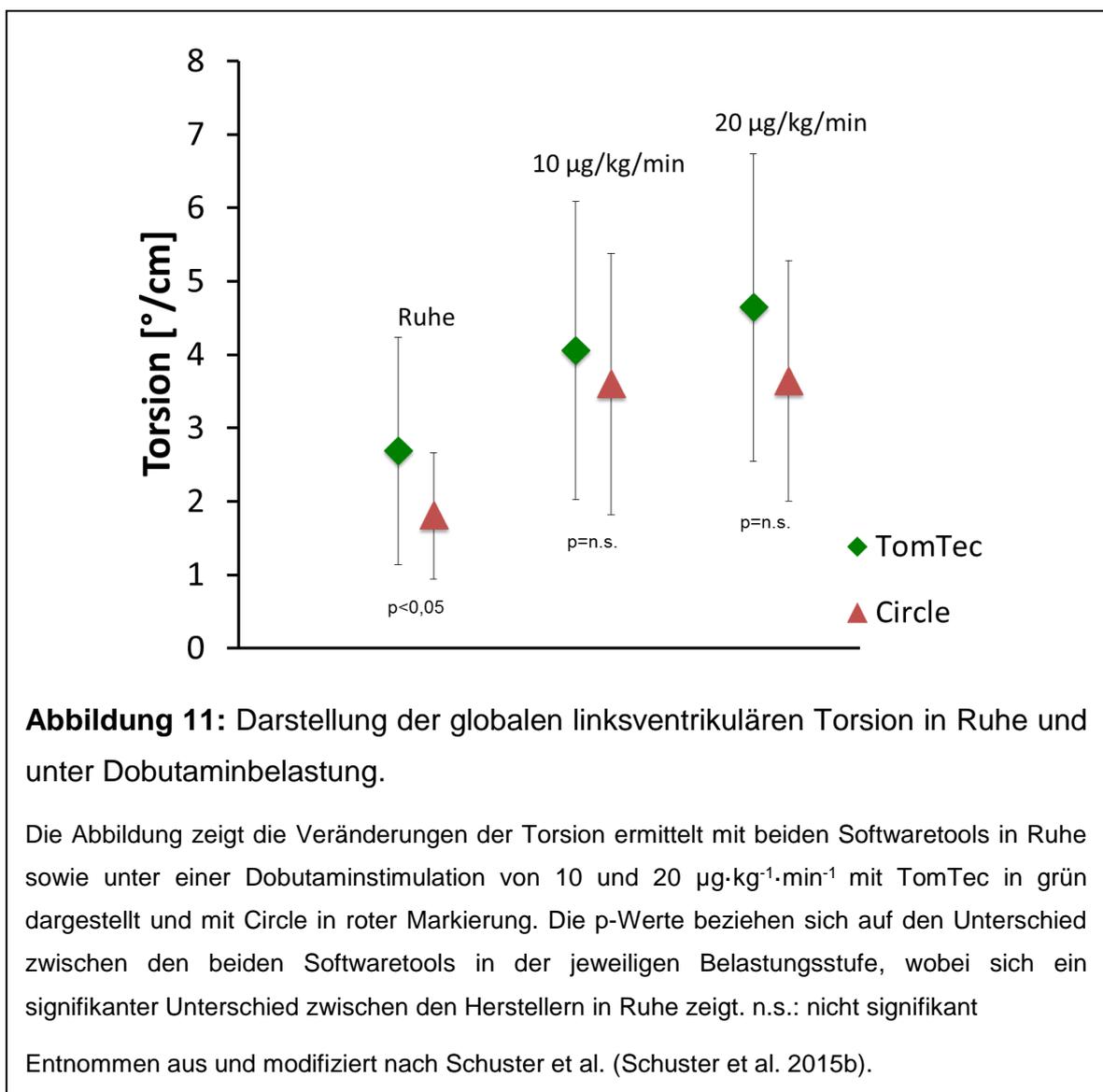


Abbildung 11: Darstellung der globalen linksventrikulären Torsion in Ruhe und unter Dobutaminbelastung.

Die Abbildung zeigt die Veränderungen der Torsion ermittelt mit beiden Softwaretools in Ruhe sowie unter einer Dobutaminstimulation von 10 und $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ mit TomTec in grün dargestellt und mit Circle in roter Markierung. Die p-Werte beziehen sich auf den Unterschied zwischen den beiden Softwaretools in der jeweiligen Belastungsstufe, wobei sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Herstellern in Ruhe zeigt. n.s.: nicht signifikant

Entnommen aus und modifiziert nach Schuster et al. (Schuster et al. 2015b).

3.2 Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit

Die höchste Variabilität zwischen den Herstellern im Intra- und Inter-Observer-Vergleich, basierend auf einer Mittelung der Werte aus drei Messwiederholungen in Ruhe und unter Dobutaminstimulation, zeigte sich in der vorliegenden Studie für den globalen linksventrikulären radialen Strain mit einem ICC von 0,32 (0-0,61) und einem CoV von 30,71% im Intra-Observer-Vergleich und mit einem ICC von 0,47 (0-0,75) und einem CoV von 32,2% im Inter-Observer Vergleich.

Die myokardiale Torsion stellte sich im Gegensatz zum Err mit einer höheren Vergleichbarkeit dar, so mit einer Intra-Observer-Variabilität mit einem ICC von 0,81 (0,63-0,9) und mit einem CoV von 35,08% und einer Inter-Observer-Variabilität mit einem ICC von 0,84 (0,65-0,92) und einem CoV von 42,73%.

Die geringste Variabilität zwischen den Softwareherstellern im Intra- und Inter-Observer-Vergleich, zeigte sich für den globalen linksventrikulären circumferentiellen Strain mit einem ICC von 0,81 (0,63-0,91) und einem CoV von 12,47% im Intra-Observer-Vergleich sowie im Inter-Observer-Vergleich mit einem ICC von 0,87 (0,72-0,94) und einem CoV von 14,3% (Tabelle 5, Abbildung 12).

Insgesamt betrachtet zeigte sich die Vergleichbarkeit wiederholter Messungen zwischen den Herstellern für den Ecc, den Err und die myokardiale Torsion prinzipiell niedriger (s.o.) als die Vergleichbarkeit für einen einzelnen Hersteller. So ergibt sich für TomTec ein Intra-Observer-Vergleich für die myokardiale Torsion mit einem ICC von 0,86 (0,72-0,93) und einem CoV von 28,99%, für den Ecc mit einem ICC von 0,99 (0,99-1,99) und einem CoV von 2,69% sowie für den Err mit einem ICC von 0,93 (0,85-0,96) und einem CoV von 10,01%. Im Inter-Observer-Vergleich zeigt sich für TomTec ebenfalls eine gute Vergleichbarkeit bei einem ICC von 0,94 (0,87-0,97) und einem CoV von 26,83% für die myokardiale Torsion, einem ICC von 0,99 (0,98-1,00) und einem CoV von 4,4% für den Ecc sowie einem ICC von 0,92 (0,83-0,96) und einem CoV von 13,32% für den Err.

Ein ähnlicher Trend zeichnet sich bei der Betrachtung der Intra- und Inter-Observer-Variabilität für die Circle-Software ab. Hierbei zeigt sich eine Intra-Observer-Vergleichbarkeit für die myokardiale Torsion mit einem ICC von 0,88 (0,77-0,94) und einem CoV von 22,43%, für den Ecc mit einem ICC von 0,93 (0,85-0,97) und einem CoV von 6,75% sowie für den Err mit einem ICC von 0,96

(0,92-0,98) und einem CoV von 8,51%. Auch die Inter-Observer-Variabilität zeigt sich geringer mit einem ICC von 0,89 (0,77-0,95) und einem CoV von 32,14% für die myokardiale Torsion, für den Ecc mit einem ICC von 0,97 (0,94-0,99) und einem CoV von 5,78% sowie für den Err mit einem ICC von 0,98 (0,95-0,99) und einem CoV von 2,85% (Tabelle 5, Abbildung 12).

Insgesamt stellte sich der Ecc als der stabilste Parameter mit den geringsten Abweichungen dar, unabhängig davon, welcher Softwaretyp für die Analyse genutzt wurde. Des Weiteren zeigte sich für TomTec eine höhere Reproduzierbarkeit für den Ecc und für die myokardiale Torsion, wohingegen mit der Circle-Software eine bessere Reproduzierbarkeit für den Err erreicht werden konnte (Tabelle 5, Abbildung 12).

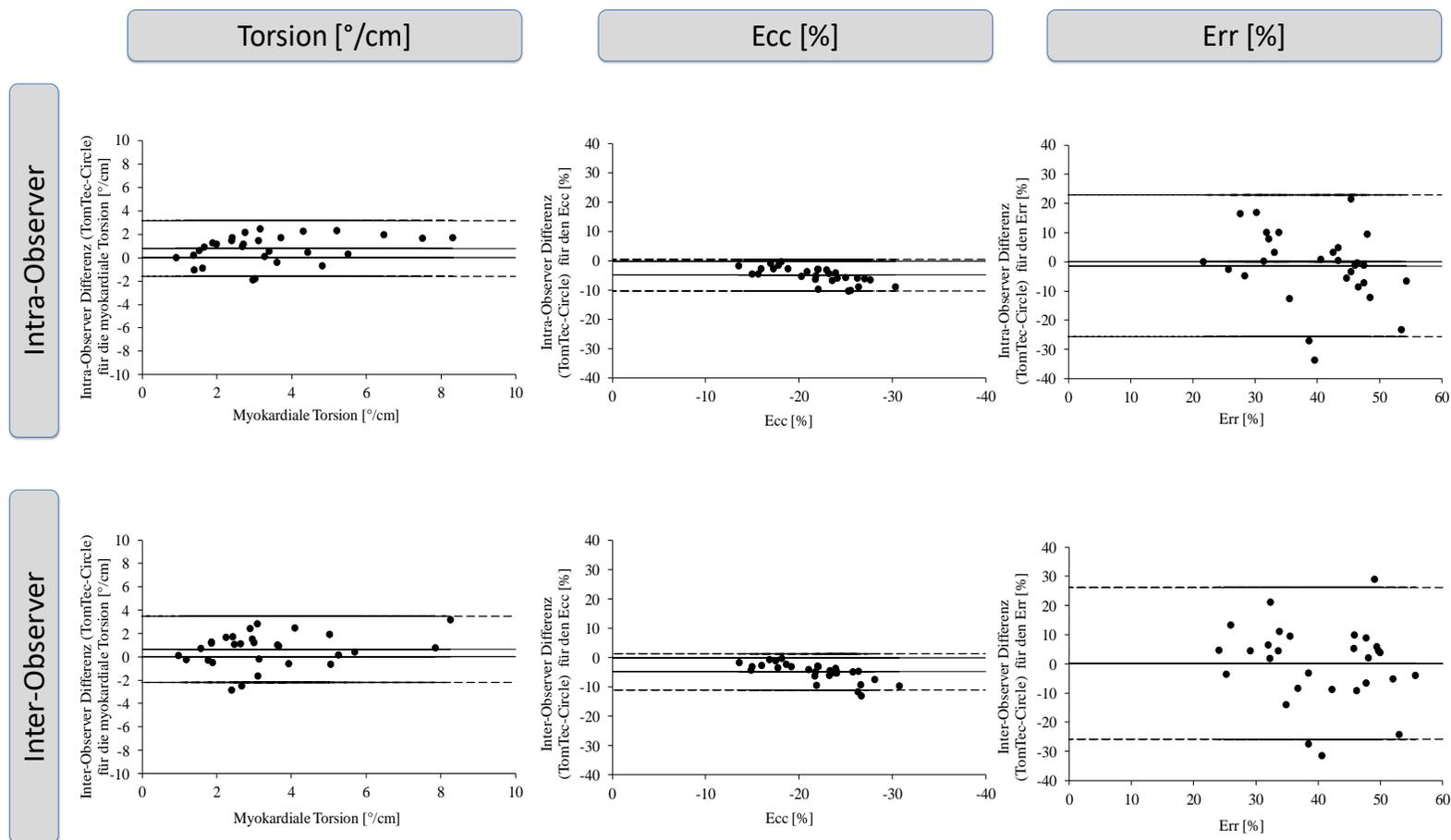


Abbildung 12: Bland-Altman-Plots für die myokardiale Torsion, den globalen linksventrikulären circumferentiellen Strain und den globalen linksventrikulären radialen Strain basierend auf über drei Einzel-Messungen gemittelten Werten.

Die Bland-Altman Plots (95% Konfidenzintervall) zeigen die Reproduzierbarkeit zwischen den Herstellern für die, aus dem CMR-FT abgeleitete, myokardiale Torsion (links), den globalen linksventrikulären circumferentiellen (Ecc) (Mitte) und den globalen linksventrikulären radialen Strain (Err) (rechts) auf Intra- und Inter-Observer Ebene für drei Wiederholungen. Entnommen aus und modifiziert nach Schuster et al. (Schuster et al. 2015b).

		Intra-Observer			Inter-Observer		
		Mean Difference (SD)	ICC (95%CI)	CoV (%)	Mean Difference (SD)	ICC (95%CI)	CoV (%)
Tom Tec vs. Circle	Globale Torsion (°/cm)	0.77 (1.19)	0.81 (0.63-0.9)	35.08	0.66 (1.42)	0.84 (0.65-0.92)	42.73
	TPK Globale Torsion (ms)	16.05 (105.67)	0.36 (0-0.64)	38.2	7.92 (102.07)	0.55 (0.04-0.79)	37.45
	Globaler Ecc (%)	4.84 (2.71)	0.81 (0.63-0.91)	12.47	4.82 (3.1)	0.87 (0.72-0.94)	14.3
	TPK Globaler Ecc (ms)	3.73 (20.89)	0.96 (0.92-0.98)	8.28	3.46 (20.42)	0.98 (0.96-0.99)	8.09
	Globaler Err (%)	1.42 (12.2)	0.32 (0-0.61)	30.71	0.11 (13.04)	0.47 (0-0.75)	32.2
	TPK Globaler Err (ms)	8.41 (24.9)	0.94 (0.88-0.97)	9.89	9.21 (31.81)	0.95 (0.9-0.98)	12.65
Tom Tec	Globale Torsion (°/cm)	0.02 (1.06)	0.86 (0.72-0.93)	28.99	0.12 (0.99)	0.94 (0.87-0.97)	26.83
	TPK Globale Torsion (ms)	4.25 (59.4)	0.78 (0.59-0.89)	21.32	8.13 (58.63)	0.9 (0.78-0.95)	20.89
	Globaler Ecc (%)	0.09 (0.65)	0.99 (0.99-1.00)	2.69	0.02 (1.06)	0.99 (0.98-1.00)	4.4
	TPK Globaler Ecc (ms)	0.89 (3.5)	1.00 (1.00-1.00)	1.4	0.27 (3.59)	1.00 (1.00-1.00)	1.43
	Globaler Err (%)	2.07 (3.95)	0.93 (0.85-0.96)	10.01	1.54 (5.3)	0.92 (0.83-0.96)	13.32
	TPK Globaler Err (ms)	2.05 (14.38)	0.98 (0.95-0.99)	5.8	0.81 (15.74)	0.99 (0.97-0.99)	6.37
Circle	Globale Torsion (°/cm)	0.1 (0.71)	0.88 (0.77-0.94)	22.43	0.13 (0.98)	0.89 (0.77-0.95)	32.14
	TPK Globale Torsion (ms)	31.32 (72.04)	0.67 (0.41-0.83)	27.12	12.7 (90.99)	0.70 (0.37-0.86)	33.09
	Globaler Ecc (%)	0.2 (1.25)	0.93 (0.85-0.97)	6.75	0.82 (1.09)	0.97 (0.94-0.99)	5.78
	TPK Globaler Ecc (ms)	1.13 (7.61)	1.00 (0.99-1.00)	3.01	1.69 (8.08)	1.00 (1.00-1.00)	3.19
	Globaler Err (%)	0.22 (3.4)	0.96 (0.92-0.98)	8.51	0.39 (3.86)	0.98 (0.95-0.99)	9.59
	TPK Globaler Err (ms)	2.17 (11.03)	0.99 (0.98-1.00)	4.29	2.19 (7.34)	1.00 (1.00-1.00)	2.85

Tabelle 5: Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit für die myokardiale Torsion, den circumferentiellen und den radialen Strain basierend auf über drei Einzel-Messungen gemittelten Werten in Ruhe und unter Dobutaminstimulation.

Die obere Reihe der Tabelle zeigt die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit zwischen den Softwareherstellern TomTec und Circle. Die mittlere Reihe zeigt die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit innerhalb TomTecs und die untere Reihe die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit innerhalb Circles. In der mittleren Spalte sind die Intra-Observer-Ergebnisse aufgeführt; die rechte Spalte zeigt die Inter-Observer-Ergebnisse.

Icc: Intraklassen-Korrelations-Koeffizient, CoV: Variationskoeffizient, SD: Standardabweichung, CI:Konfidenzintervall, Ecc: circumferentieller linksventrikulärer Strain, Err: radialer linksventrikulärer Strain, TPK: Time to Peak, ms: Millisekunden

Entnommen aus und modifiziert nach Schuster et al. (Schuster et al. 2015b).

3.2.1 Einfluss des Dobutamins auf die Reproduzierbarkeit

Schlüsselt man die erfassten Daten beider Softwarehersteller nach den Belastungsstufen auf, so war keine relevante, konsistente Zunahme der Variabilität von Ruhe zu einer Dobutaminbelastung festzustellen, unabhängig davon, ob es sich um einen Vergleich zwischen den Herstellern oder um die Reproduzierbarkeit innerhalb eines Softwaretools handelte (Tabelle 6-8).

So zeigten sich für die myokardiale Torsion im Inter-vendor Agreement eine wechselnde Intra-Observer-Variabilität (Ruhe: ICC 0,75 (0,26-0,93), CoV 39,86%; 10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dobutamin: ICC 0,70 (0,17-0,92), CoV 38,84%; 20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dobutamin: ICC 0,86 (0,49-0,97), CoV 24,22%) und Inter-Observer-Variabilität (Ruhe: ICC 0,81 (0,24-0,95), CoV 43,46%; 10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dobutamin: ICC 0,72 (0,00-0,93), CoV 48,96%; 20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dobutamin: ICC 0,90 (0,55-0,98), CoV 26,83%) (Tabelle 6-8).

Bei Betrachtung der Intra- (Ruhe: ICC 0,87 (0,57-0,97), CoV 7,81%; 10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dobutamin: ICC 0,62 (0,03-0,89), CoV 11,79%; 20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dobutamin: ICC 0,63 (0,00-0,90), CoV 9,39%) und Inter-Observer-Variabilität (Ruhe: ICC 0,94 (0,77-0,99), CoV 7,72%; 10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dobutamin: ICC 0,69 (0,00-0,92), CoV 14,25%; 20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dobutamin: ICC 0,69 (0,00-0,93), CoV 11,86%) für den Ecc zeigte sich lediglich eine leichte Tendenz zur Abnahme des Inter-vendor Agreement zwischen Ruhe und einer Dobutaminbelastung von 10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (Tabelle 6-8).

Für den Err zeigte sich nach einer Differenzierung nach Belastungsstufen insgesamt ein schlechtes Inter-vendor Agreement mit einer höheren Intra- (Ruhe: ICC 0,00 (0,00-0,49), CoV 30,79%; 10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dobutamin: ICC 0,00 (0,00-0,32), CoV 31,14%; 20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dobutamin: ICC 0,00 (0,00-0,28), CoV 24,35%) und Inter-Observer-Variabilität (Ruhe: ICC 0,00 (0,00-0,67), CoV 29,89%; 10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dobutamin: ICC 0,00 (0,00-0,65), CoV 31,42%; 20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ Dobutamin: ICC 0,00 (0,00-0,27), CoV 28,38%).

Dieser Effekt ließ sich jedoch nicht in der Reproduzierbarkeit des Err im Intra- und Inter-Observer-Vergleich innerhalb des jeweiligen Softwareherstellers beobachten (vgl. Tabelle 6-8).

		Intra-Observer			Inter-Observer		
		Mean Difference (SD)	ICC (95%CI)	CoV (%)	Mean Difference (SD)	ICC (95%CI)	CoV (%)
Tom Tec vs. Circle	Global Torsion (°/cm)	0.88 (0.89)	0.75 (0.26-0.93)	39.86	0.85 (0.97)	0.81 (0.24-0.95)	43.46
	TPK Global Torsion (ms)	11.85 (139.83)	0.00 (0.00-0.64)	38.25	10.38 (125.92)	0.00 (0.00-0.59)	34.51
	Globaler Ecc (%)	2.81 (1.36)	0.87 (0.57-0.97)	7.81	2.66 (1.34)	0.94 (0.77-0.99)	7.72
	TPK Globaler Ecc (ms)	7.88 (26.01)	0.77 (0.32-0.94)	7.62	7.66 (25.98)	0.87 (0.49-0.97)	7.62
	Globaler Err (%)	4.28 (9.17)	0.00 (0.00-0.49)	30.79	5.62 (9.10)	0.00 (0.00-0.67)	29.89
	TPK Globaler Err (ms)	18.86 (26.61)	0.77 (0.31-0.94)	7.92	19.31 (39.08)	0.60 (0.00-0.90)	11.64
Tom Tec	Global Torsion (°/cm)	0.01 (0.55)	0.94 (0.79-0.99)	20.75	0.03 (0.70)	0.74 (0.00-0.94)	26.25
	TPK Global Torsion (ms)	5.17 (32.46)	0.66 (0.10-0.90)	17.00	1.47 (80.92)	0.79 (0.17-0.95)	21.83
	Globaler Ecc (%)	0.22 (0.59)	0.98 (0.93-1.00)	3.16	0.16 (1.12)	0.96 (0.85-0.99)	5.99
	TPK Globaler Ecc (ms)	1.13 (3.13)	0.99 (0.97-1.00)	0.93	0.22 (3.84)	1.00 (0.98-1.00)	1.14
	Globaler Err (%)	0.86 (4.38)	0.74 (0.24-0.93)	13.34	1.34 (5.43)	0.74 (0.00-0.94)	16.66
	TPK Globaler Err (ms)	4.70 (6.85)	0.89 (0.61-0.97)	2.12	0.46 (15.51)	0.83 (0.33-0.96)	4.75
Circle	Global Torsion (°/cm)	0.11 (0.34)	0.94 (0.77-0.98)	15.95	0.37 (0.42)	0.95 (0.80-0.99)	21.32
	TPK Global Torsion (ms)	60.80 (80.8)	0.31 (0.00-0.77)	22.93	19.97 (115.03)	0.00 (0.00-0.74)	31.12
	Globaler Ecc (%)	1.29 (0.45)	0.98 (0.93-1.00)	2.83	0.68 (0.65)	0.98 (0.93-1.00)	4.15
	TPK Globaler Ecc (ms)	1.51 (8.50)	0.98 (0.93-1.00)	2.48	1.80 (5.60)	1.00 (0.99-1.00)	1.63
	Globaler Err (%)	2.86 (1.19)	0.98 (0.93-1.00)	4.40	2.08 (2.08)	0.97 (0.87-0.99)	7.81
	TPK Globaler Err (ms)	0.60 (7.36)	0.99 (0.95-1.00)	2.13	0.09 (9.41)	0.99 (0.96-1.00)	2.72

Tabelle 6: Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit für die myokardiale Torsion, den circumferentiellen und den radialen Strain in Ruhe basierend auf über drei Einzel-Messungen gemittelten Werten.

Die obere Reihe der Tabelle zeigt die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit zwischen den Softwareherstellern TomTec und Circle. Die mittlere Reihe zeigt die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit innerhalb TomTecs und die untere Reihe die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit innerhalb Circles. In der mittleren Spalte sind die Intra-Observer-Ergebnisse aufgeführt; die rechte Spalte zeigt die Inter-Observer-Ergebnisse.

Icc: Intraklassen-Korrelations-Koeffizient, CoV: Variationskoeffizient, SD: Standardabweichung, CI: Konfidenzintervall, Ecc: circumferentieller linksventrikulärer Strain, Err: radialer linksventrikulärer Strain, TPK: Time to Peak, ms: Millisekunden

		Intra-Observer			Inter-Observer		
		Mean Difference (SD)	ICC (95%CI)	CoV (%)	Mean Difference (SD)	ICC (95%CI)	CoV (%)
Tom Tec vs. Circle	Global Torsion (°/cm)	0.46 (1.49)	0.70 (0.17-0.92)	38.84	0.04 (1.77)	0.72 (0.00-0.93)	48.96
	TPK Global Torsion (ms)	22.17 (93.93)	0.00 (0.00-0.00)	37.81	7.85 (78.20)	0.00 (0.00-0.43)	33.48
	Globaler Ecc (%)	5.30 (2.75)	0.62 (0.03-0.89)	11.79	5.66 (3.35)	0.69 (0.00-0.92)	14.25
	TPK Globaler Ecc (ms)	1.18 (17.90)	0.93 (0.75-0.98)	7.87	0.44 (16.49)	0.97 (0.88-0.99)	7.26
	Globaler Err (%)	5.06 (13.28)	0.00 (0.00-0.32)	31.14	4.78 (13.45)	0.00 (0.00-0.65)	31.42
	TPK Globaler Err (ms)	1.90 (24.07)	0.86 (0.54-0.96)	10.47	4.32 (28.90)	0.87 (0.46-0.97)	12.51
Tom Tec	Global Torsion (°/cm)	0.71 (0.92)	0.90 (0.65-0.97)	23.06	0.42 (0.98)	0.94 (0.75-0.98)	25.62
	TPK Global Torsion (ms)	28.17 (46.85)	0.52 (0.00-0.86)	19.21	29.75 (40.46)	0.82 (0.26-0.95)	16.54
	Globaler Ecc (%)	0.16 (0.50)	0.99 (0.97-1.00)	1.88	0.36 (0.92)	0.99 (0.95-1.00)	3.54
	TPK Globaler Ecc (ms)	0.62 (4.56)	1.00 (0.98-1.00)	2.01	0.73 (3.42)	1.00 (0.99-1.00)	1.50
	Globaler Err (%)	3.24 (3.28)	0.96 (0.83-0.99)	8.46	0.29 (4.95)	0.93 (0.73-0.98)	12.29
	TPK Globaler Err (ms)	7.60 (20.58)	0.82 (0.42-0.95)	8.68	2.42 (19.07)	0.93 (0.72-0.98)	8.22
Circle	Global Torsion (°/cm)	0.22 (0.73)	0.89 (0.61-0.97)	20.68	0.17 (1.18)	0.84 (0.36-0.96)	33.72
	TPK Global Torsion (ms)	6.20 (71.81)	0.51 (0.00-0.85)	30.59	0.50 (71.20)	0.51 (0.00-0.88)	29.97
	Globaler Ecc (%)	0.08 (1.11)	0.91 (0.67-0.98)	5.59	0.83 (1.55)	0.88 (0.50-0.97)	7.65
	TPK Globaler Ecc (ms)	2.94 (8.50)	0.99 (0.95-1.00)	3.78	3.44 (10.97)	0.99 (0.96-1.00)	4.87
	Globaler Err (%)	0.57 (2.80)	0.93 (0.75-0.98)	6.15	0.62 (3.8)	0.92 (0.69-0.98)	8.35
	TPK Globaler Err (ms)	6.93 (11.73)	0.98 (0.90-0.99)	5.12	3.46 (5.66)	1.00 (0.99-1.00)	2.45

Tabelle 7: Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit für die myokardiale Torsion, den circumferentiellen und den radialen Strain unter einer Dobutaminbelastung von $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ basierend auf über drei Einzelmessungen gemittelten Werten.

Die obere Reihe der Tabelle zeigt die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit zwischen den Softwareherstellern TomTec und Circle. Die mittlere Reihe zeigt die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit innerhalb TomTecs und die untere Reihe die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit innerhalb Circles. In der mittleren Spalte sind die Intra-Observer-Ergebnisse aufgeführt; die rechte Spalte zeigt die Inter-Observer-Ergebnisse. Icc: Intraklassen-Korrelationskoeffizient, CoV: Variationskoeffizient, SD: Standardabweichung, CI:Konfidenzintervall, Ecc: circumferentieller linksventrikulärer Strain, Err: radialer linksventrikulärer Strain, TPK: Time to Peak, ms: Millisekunden

		Intra-Observer			Inter-Observer		
		Mean Difference (SD)	ICC (95%CI)	CoV (%)	Mean Difference (SD)	ICC (95%CI)	CoV (%)
Tom Tec vs. Circle	Global Torsion (°/cm)	1.00 (1.00)	0.86 (0.49-0.97)	24.22	1.12 (1.13)	0.90 (0.55-0.98)	26.83
	TPK Global Torsion (ms)	13.93 (66.20)	0.00 (0.00-0.29)	31.65	22.41 (93.13)	0.00 (0.00-0.06)	43.64
	Globaler Ecc (%)	6.57 (2.33)	0.63 (0.00-0.90)	9.39	6.27 (2.92)	0.69 (0.00-0.93)	11.86
	TPK Globaler Ecc (ms)	4.57 (15.86)	0.77 (0.28-0.94)	8.74	3.14 (15.96)	0.87 (0.43-0.97)	8.76
	Globaler Err (%)	3.72 (11.56)	0.00 (0.00-0.28)	24.35	0.57 (13.92)	0.00 (0.00-0.27)	28.38
	TPK Globaler Err (ms)	8.25 (18.14)	0.71 (0.14-0.93)	9.91	13.04 (17.45)	0.85 (0.33-0.97)	9.67
Tom Tec	Global Torsion (°/cm)	0.75 (1.10)	0.78 (0.30-0.95)	25.16	0.12 (1.18)	0.91 (0.61-0.98)	25.11
	TPK Global Torsion (ms)	11.87 (60.02)	0.30 (0.00-0.78)	27.44	8.48 (33.73)	0.81 (0.16-0.96)	15.30
	Globaler Ecc (%)	0.15 (0.79)	0.98 (0.90-1.00)	2.84	0.30 (1.01)	0.98 (0.89-1.00)	3.61
	TPK Globaler Ecc (ms)	0.91 (2.28)	0.99 (0.96-1.00)	1.26	1.43 (3.13)	0.99 (0.96-1.00)	1.74
	Globaler Err (%)	2.11 (3.74)	0.84 (0.44-0.96)	7.83	3.15 (5.12)	0.79 (0.07-0.95)	10.84
	TPK Globaler Err (ms)	3.37 (7.58)	0.93 (0.71-0.98)	4.31	4.79 (9.97)	0.92 (0.63-0.98)	5.65
Circle	Global Torsion (°/cm)	0.21 (0.91)	0.70 (0.12-0.92)	23.15	0.19 (1.09)	0.84 (0.30-0.96)	29.13
	TPK Global Torsion (ms)	26.48 (46.63)	0.32 (0.00-0.79)	22.51	18.19 (78.02)	0.00 (0.00-0.35)	36.92
	Globaler Ecc (%)	0.88 (1.00)	0.94 (0.76-0.99)	4.96	0.98 (0.82)	0.97 (0.88-0.99)	3.89
	TPK Globaler Ecc (ms)	2.06 (3.74)	0.99 (0.96-1.00)	2.02	0.38 (5.85)	0.99 (0.96-1.00)	3.18
	Globaler Err (%)	3.25 (2.65)	0.94 (0.77-0.99)	5.51	0.35 (4.72)	0.91 (0.59-0.98)	9.54
	TPK Globaler Err (ms)	1.37 (11.76)	0.91 (0.66-0.98)	6.16	3.12 (5.65)	0.99 (0.96-1.00)	3.0

Tabelle 8: Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit für die myokardiale Torsion, den circumferentiellen und den radialen Strain unter einer Dobutaminbelastung von $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ basierend auf über drei Einzelmessungen gemittelten Werten.

Die obere Reihe der Tabelle zeigt die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit zwischen den Softwareherstellern TomTec und Circle. Die mittlere Reihe zeigt die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit innerhalb TomTecs und die untere Reihe die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit innerhalb Circles. In der mittleren Spalte sind die Intra-Observer-Ergebnisse aufgeführt; die rechte Spalte zeigt die Inter-Observer-Ergebnisse. Icc: Intraklassen-Korrelationskoeffizient, CoV: Variationskoeffizient, SD: Standardabweichung, CI:Konfidenzintervall, Ecc: circumferentieller linksventrikulärer Strain, Err: radialer linksventrikulärer Strain, TPK: Time to Peak, ms: Millisekunden.

3.2.2 Auswirkung wiederholter Messungen auf die Reproduzierbarkeit

Sowohl das Inter-vendor Agreement als auch die Reproduzierbarkeit im Inter- und Intra-Observer-Vergleich konnten durch wiederholte Messungen verbessert werden, unabhängig davon, mit welcher Software die Analyse durchgeführt wurde (Abbildungen 12-14).

Die Tabellen 5, 9 und 10 zeigen die Ergebnisse der Analysen, basierend auf einem Mittelwert aus drei Messungen (Tabelle 5), zwei Messungen (Tabelle 9) und auf einzelnen Messungen (Tabelle 10).

Die stärkste Beeinflussung des Inter-vendor Agreements durch wiederholte Messungen zeigte sich auf die myokardiale Torsion (Abbildung 16) im Intra- (drei Messungen: ICC 0,81 (0,63-0,9) CoV 35,08%; eine Messung: ICC 0,68 (0,42-0,83) CoV 54,65%) und Inter-Observer-Vergleich (drei Messungen: ICC 0,84 (0,65-0,92) CoV 42,73%; eine Messung: ICC 0,87 (0,72-0,94) CoV 46,65%).

Relativ geringe Auswirkungen hatte dieser Effekt auf das Inter-vendor Agreement für den Ecc (Abbildung 15) im Intra- (drei Messungen: ICC 0,81 (0,63-0,91) CoV 12,47%; eine Messung: ICC 0,78 (0,58-0,9) CoV 13,8%) und Inter-Observer-Vergleich (drei Messungen: ICC 0,87 (0,72-0,94) CoV 14,3%; eine Messung: ICC 0,82 (0,62-0,92) CoV 17,2%).

Das im Vergleich niedrigere Inter-vendor Agreement für den Err (Abbildung 17) zeigte sich durch diesen Effekt relativ unbeeinflusst bei einem Intra-Observer-Vergleich von drei Messungen: ICC 0,32 (0-0,61) CoV 30,71%; einer Messung: ICC 0,37 (0,02-0,65) CoV 31,53% und einem Inter-Observer-Vergleich von drei Messungen: ICC 0,47 (0-0,75) CoV 32,2%; einer Messung: ICC 0,52 (0-0,77) CoV 34,55%.

		Intra-Observer			Inter-Observer		
		Mean Difference (SD)	ICC (95%CI)	CoV (%)	Mean Difference (SD)	ICC (95%CI)	CoV (%)
Tom Tec vs. Circle	Globale Torsion (°/cm)	0.84 (1.31)	0.78 (0.59-0.89)	38.44	0.71 (1.45)	0.84 (0.67-0.93)	43.36
	TPK Globale Torsion (ms)	23.63 (112.14)	0.30 (0.00-0.60)	40.92	12.19 (115.58)	0.50 (0.00-0.77)	43.08
	Globaler Ecc (%)	4.77 (2.82)	0.80 (0.61-0.9)	12.97	4.72 (3.1)	0.86 (0.71-0.94)	14.31
	TPK Globaler Ecc (ms)	4.24 (21.97)	0.96 (0.92-0.98)	8.7	3.69 (21.82)	0.98 (0.96-0.99)	8.63
	Globaler Err (%)	1.51 (12.27)	0.36 (0.00-0.64)	30.64	0.08 (12.99)	0.52 (0-0.77)	31.8
	TPK Globaler Err (ms)	12.59 (22.02)	0.96 (0.91-0.98)	8.81	11.13 (31.03)	0.95 (0.9-0.98)	12.38
Tom Tec	Globale Torsion (°/cm)	0.21 (1.16)	0.84 (0.68-0.92)	32.19	0.13 (0.74)	0.97 (0.94-0.99)	19.67
	TPK Globale Torsion (ms)	12.91 (69.52)	0.74 (0.52-0.87)	24.75	11.44 (65.9)	0.87 (0.72-0.94)	23.53
	Globaler Ecc (%)	0.18 (0.84)	0.99 (0.98-0.99)	3.48	0.05 (1.04)	0.99 (0.98-1.00)	4.34
	TPK Globaler Ecc (ms)	1.62 (4.57)	1.00 (1.00-1.00)	1.82	0.55 (3.85)	1.00 (1.00-1.00)	1.54
	Globaler Err (%)	2.29 (4.35)	0.91 (0.82-0.96)	10.93	1.59 (5.95)	0.90 (0.8-0.96)	14.85
	TPK Globaler Err (ms)	6.07 (19.43)	0.96 (0.91-0.98)	7.83	1.47 (20.05)	0.98 (0.95-0.99)	8.21
Circle	Globale Torsion (°/cm)	0.19 (0.78)	0.85 (0.71-0.93)	23.78	0.2 (1.06)	0.87 (0.72-0.94)	34.42
	TPK Globale Torsion (ms)	31.57 (89.32)	0.57 (0.26-0.77)	33.68	18.81 (122.07)	0.50 (0.00-0.76)	44.94
	Globaler Ecc (%)	0.12 (1.4)	0.91 (0.82-0.96)	7.57	0.84 (1.02)	0.98 (0.95-0.99)	5.39
	TPK Globaler Ecc (ms)	0.56 (5.81)	1.00 (0.99-1.00)	2.29	2.04 (7.64)	1.00 (1.00-1.00)	3.01
	Globaler Err (%)	0.52 (4.47)	0.93 (0.86-0.97)	11.24	0.77 (4.05)	0.97 (0.94-0.99)	10.02
	TPK Globaler Err (ms)	1.45 (10.83)	0.99 (0.98-1.00)	4.22	1.41 (9.22)	1.00 (0.99-1.00)	3.59

Tabelle 9: Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit für die myokardiale Torsion, den circumferentiellen und den radialen Strain basierend auf über zwei Einzel-Messungen gemittelten Werten in Ruhe und unter Dobutaminstimulation.

Die obere Reihe der Tabelle zeigt die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit zwischen den Softwareherstellern TomTec und Circle. Die mittlere Reihe zeigt die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit innerhalb TomTecs und die untere Reihe die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit innerhalb Circles. In der mittleren Spalte sind die Intra-Observer-Ergebnisse aufgeführt; die rechte Spalte zeigt die Inter-Observer-Ergebnisse.

Icc: Intraklassen-Korrelations-Koeffizient, CoV: Variationskoeffizient, SD: Standardabweichung, CI:Konfidenzintervall, Ecc: circumferentieller linksventrikulärer Strain, Err: radialer linksventrikulärer Strain, TPK: Time to Peak, ms: Millisekunden

Entnommen aus und modifiziert nach Schuster et al. (Schuster et al. 2015b).

		Intra-Observer			Inter-Observer		
		Mean Difference (SD)	ICC (95%CI)	CoV (%)	Mean Difference (SD)	ICC (95%CI)	CoV (%)
Tom Tec vs. Circle	Globale Torsion (°/cm)	0.74 (1.94)	0.68 (0.42-0.83)	54.65	0.5 (1.6)	0.87 (0.72-0.94)	46.65
	TPK Globale Torsion (ms)	30.03 (141.62)	0.02 (0.00-0.38)	51.09	17.76 (130.12)	0.36 (0.00-0.70)	48
	Globaler Ecc (%)	4.65 (3.01)	0.78 (0.58-0.9)	13.8	4.96 (3.73)	0.82 (0.62-0.92)	17.2
	TPK Globaler Ecc (ms)	3.66 (24.97)	0.95 (0.89-0.98)	9.91	2.53 (24.73)	0.97 (0.94-0.99)	9.79
	Globaler Err (%)	1.06 (12.75)	0.37 (0.02-0.65)	31.53	2.27 (14.55)	0.52 (0-0.77)	34.55
	TPK Globaler Err (ms)	10.02 (20.24)	0.96 (0.92-0.98)	8.1	10.16 (37.62)	0.93 (0.85-0.97)	15.06
Tom Tec	Globale Torsion (°/cm)	0.02 (1.72)	0.72 (0.48-0.86)	47.01	0.24 (0.91)	0.97 (0.94-0.99)	23.99
	TPK Globale Torsion (ms)	0.19 (96.1)	0.58 (0.27-0.78)	34.31	12.28 (96.9)	0.76 (0.49-0.89)	33.87
	Globaler Ecc (%)	0.29 (1.21)	0.97 (0.95-0.99)	5.02	0.17 (1.09)	0.99 (0.98-1.00)	4.52
	TPK Globaler Ecc (ms)	1.44 (5.63)	1.00 (0.99-1.00)	2.24	1.13 (5.47)	1.00 (1.00-1.00)	2.18
	Globaler Err (%)	4.9 (8.51)	0.75 (0.53-0.87)	20.87	3.32 (8.16)	0.87 (0.72-0.94)	19.63
	TPK Globaler Err (ms)	6.28 (24.86)	0.93 (86-0.97)	10.03	0.14 (26.5)	0.96 (0.92-0.98)	10.83
Circle	Globale Torsion (°/cm)	0.37 (1.54)	0.61 (0.31-0.79)	46.75	0.07 (1.44)	0.83 (0.64-0.92)	45.85
	TPK Globale Torsion (ms)	30.03 (90.75)	0.58 (0.28-0.78)	34	19.72 (131.03)	0.29 (0.00-0.67)	48.16
	Globaler Ecc (%)	0.29 (2.16)	0.81 (0.63-0.91)	11.7	1.18 (1.22)	0.97 (0.93-0.99)	6.46
	TPK Globaler Ecc (ms)	1.48 (8.58)	0.99 (0.99-1.00)	3.39	1.6 (9.23)	1.00 (0.99-1.00)	3.65
	Globaler Err (%)	0.25 (4.74)	0.92 (0.84-0.96)	11.99	1.56 (5.17)	0.96 (0.91-0.98)	12.85
	TPK Globaler Err (ms)	1.61 (17.41)	0.98 (0.95-0.99)	6.76	3.53 (13.79)	0.99 (0.98-1.00)	5.37

Tabelle 10: Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit für die myokardiale Torsion, den circumferentiellen und den radialen Strain basierend auf über einer Einzel-Messung gemittelten Werten in Ruhe und unter Dobutaminstimulation.

Die obere Reihe der Tabelle zeigt die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit zwischen den Softwareherstellern TomTec und Circle. Die mittlere Reihe zeigt die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit innerhalb TomTecs und die untere Reihe die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit innerhalb Circles. In der mittleren Spalte sind die Intra-Observer-Ergebnisse aufgeführt; die rechte Spalte zeigt die Inter-Observer-Ergebnisse.

Icc: Intraklassen-Korrelations-Koeffizient, CoV: Variationskoeffizient, SD: Standardabweichung, CI:Konfidenzintervall, Ecc: circumferentieller linksventrikulärer Strain, Err: radialer linksventrikulärer Strain, TPK: Time to Peak, ms: Millisekunden

Entnommen aus und modifiziert nach Schuster et al. (Schuster et al. 2015b).

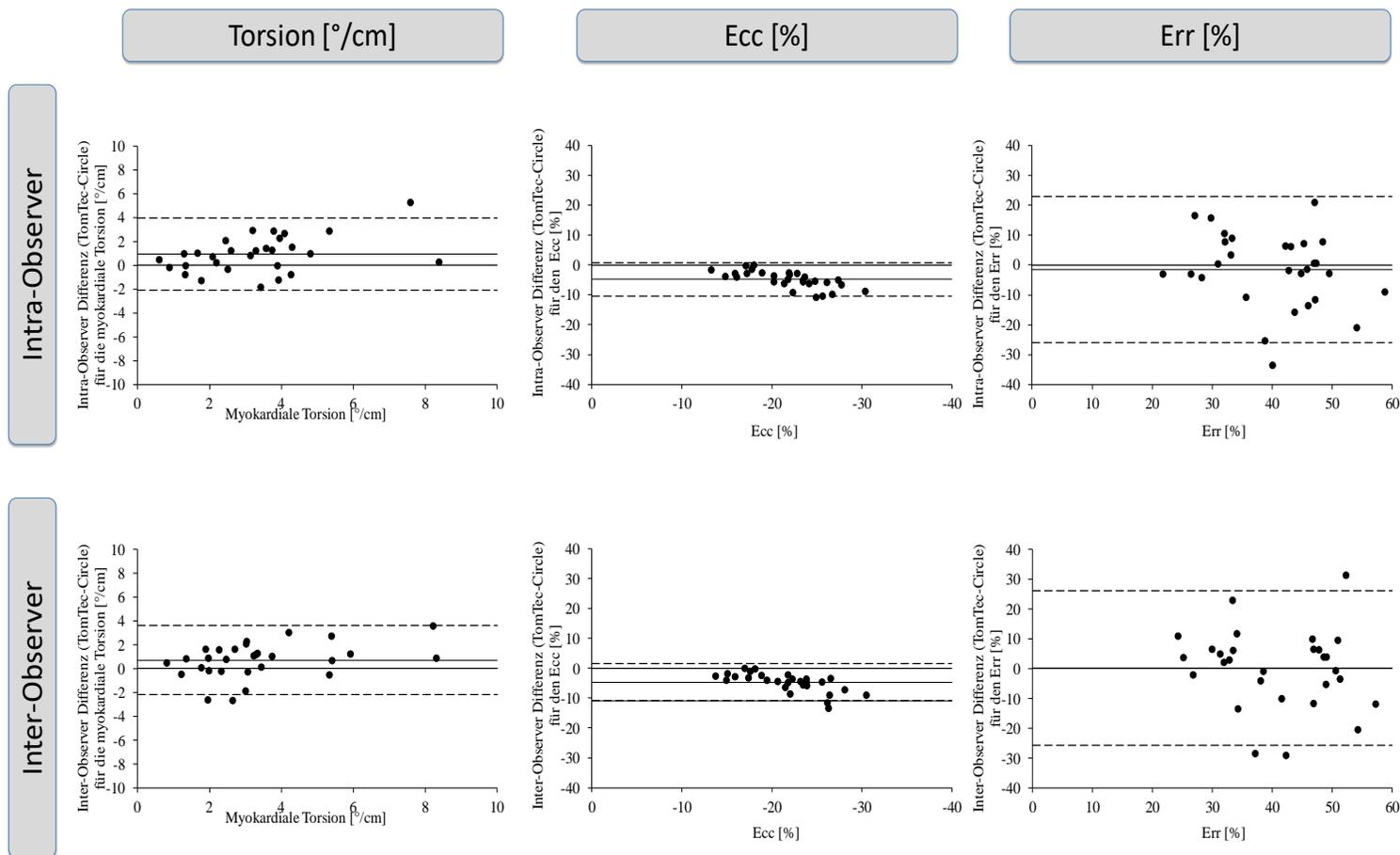


Abbildung 13: Bland-Altman-Plots für die myokardiale Torsion, den globalen linksventrikulären circumferentiellen Strain und den globalen linksventrikulären radialen Strain basierend auf über zwei Einzel-Messungen ermittelten Werten.

Die Bland-Altman Plots (95% Konfidenzintervall) zeigen die Reproduzierbarkeit zwischen den Herstellern für die, aus dem CMR-FT abgeleitete, myokardiale Torsion (links), den globalen linksventrikulären circumferentiellen (Ecc) (Mitte) und den globalen linksventrikulären radialen Strain (Err) (rechts) auf Intra- und Inter-Observer Ebene für zwei Wiederholungen.

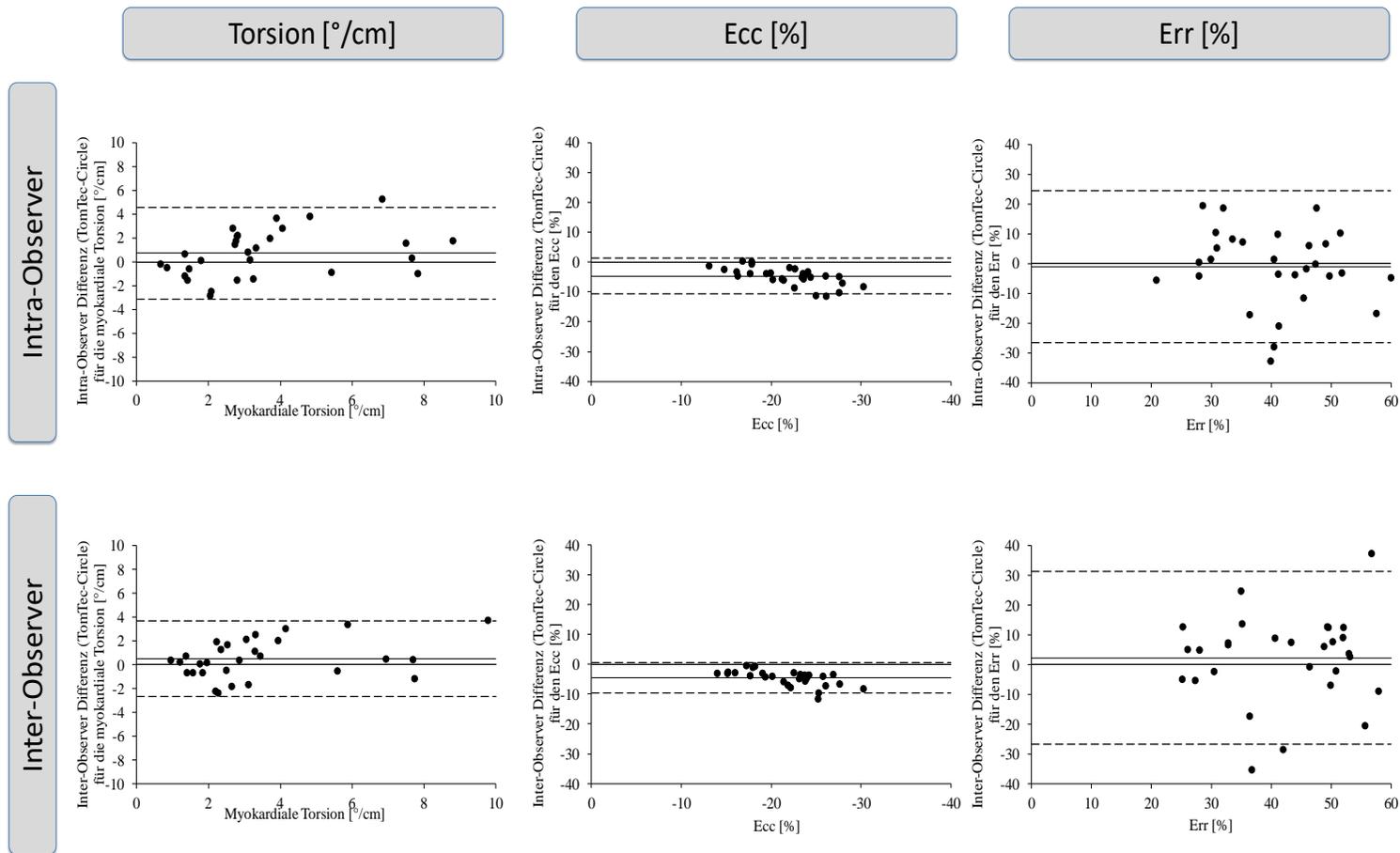


Abbildung 14: Bland-Altman-Plots für die myokardiale Torsion, den globalen linksventrikulären circumferentiellen Strain und den globalen linksventrikulären radialen Strain basierend auf über eine Einzel-Messung ermittelten Werten.

Die Bland-Altman Plots (95% Konfidenzintervall) zeigen die Reproduzierbarkeit zwischen den Herstellern für die, aus dem CMR-FT abgeleitete, myokardiale Torsion (links), den globalen linksventrikulären circumferentiellen (Ecc) (Mitte) und den globalen linksventrikulären radialen Strain (Err) (rechts) auf Intra- und Inter-Observer Ebene für eine Wiederholung.

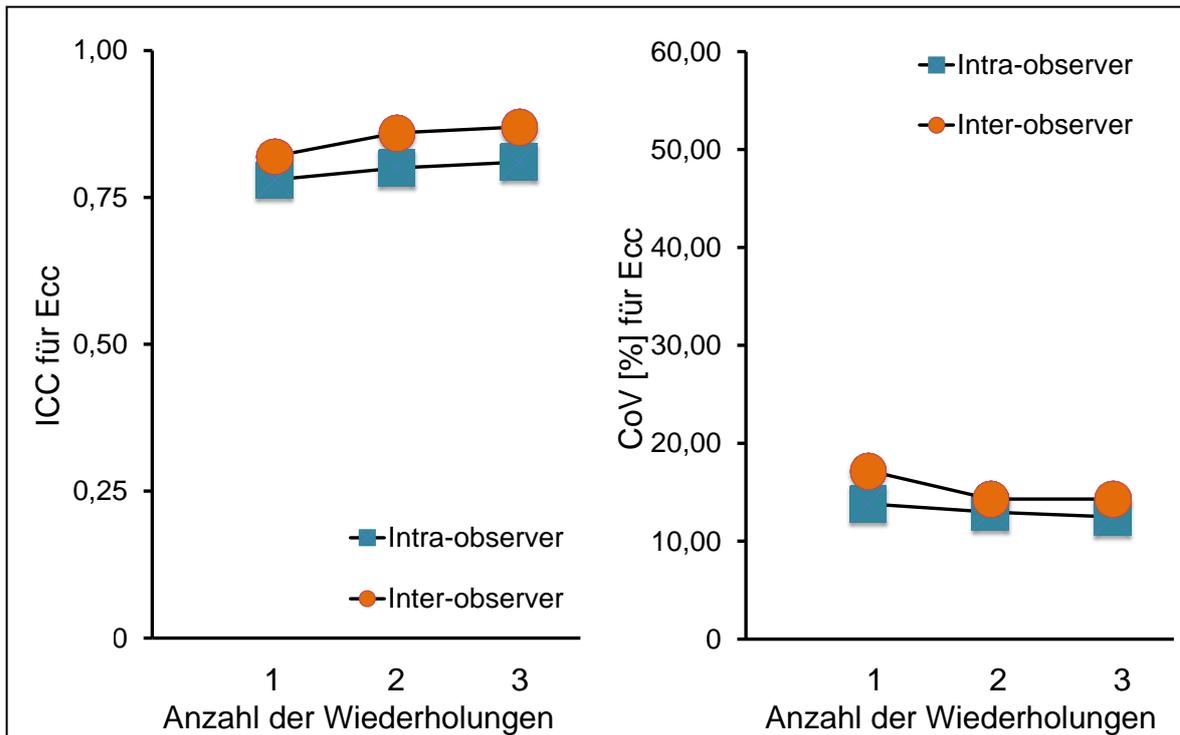
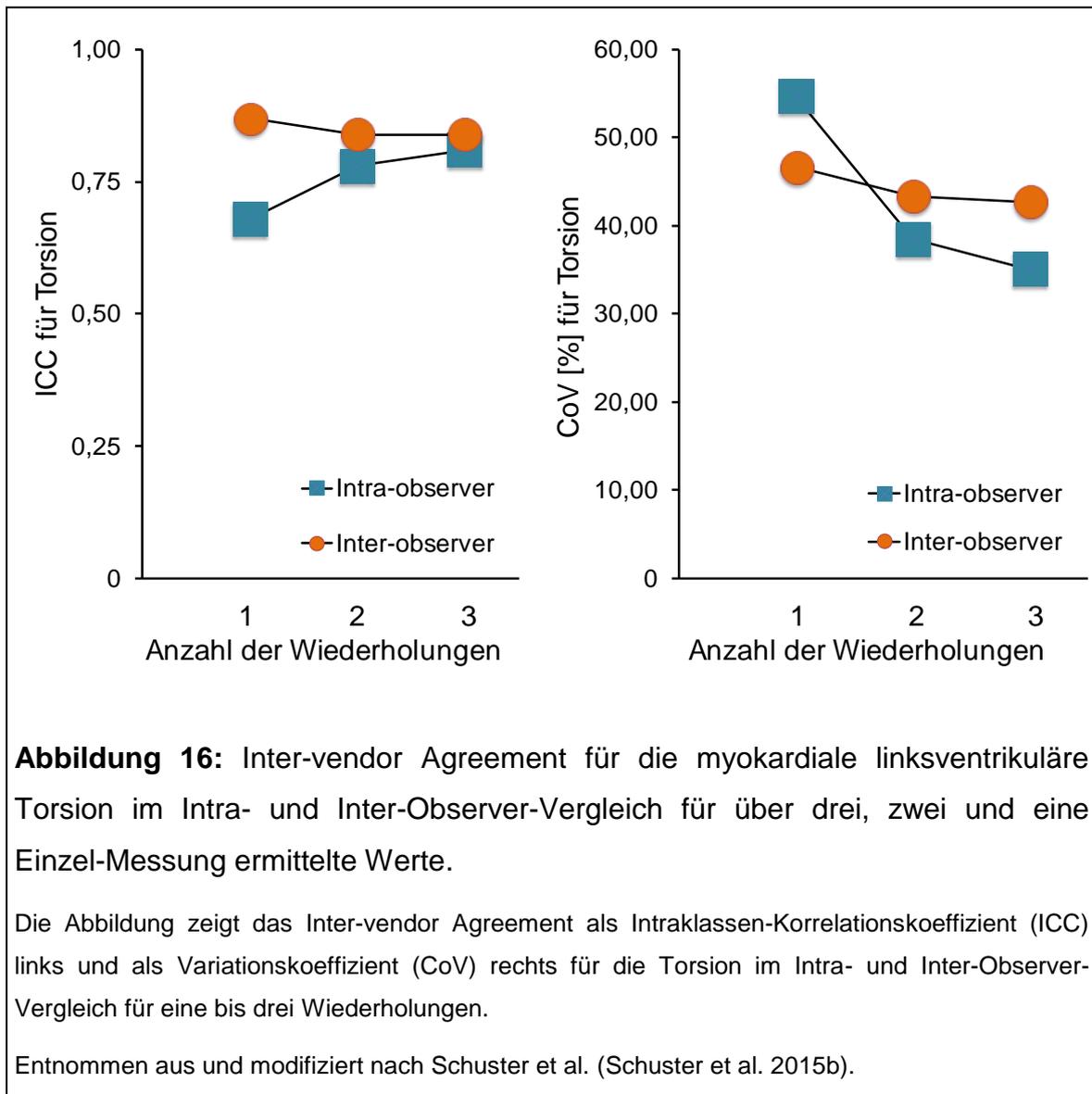


Abbildung 15: Inter-vendor Agreement für den globalen linksventrikulären circumferentiellen Strain im Intra- und Inter-Observer-Vergleich für über drei, zwei und eine Einzel-Messung ermittelte Werte.

Die Abbildung zeigt das Inter-vendor Agreement als Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) links und als Variationskoeffizient (CoV) rechts für den Ecc im Intra- und Inter-Observer-Vergleich für eine bis drei Wiederholungen. Ecc: circumferentieller Strain

Entnommen aus und modifiziert nach Schuster et al. (Schuster et al. 2015b).



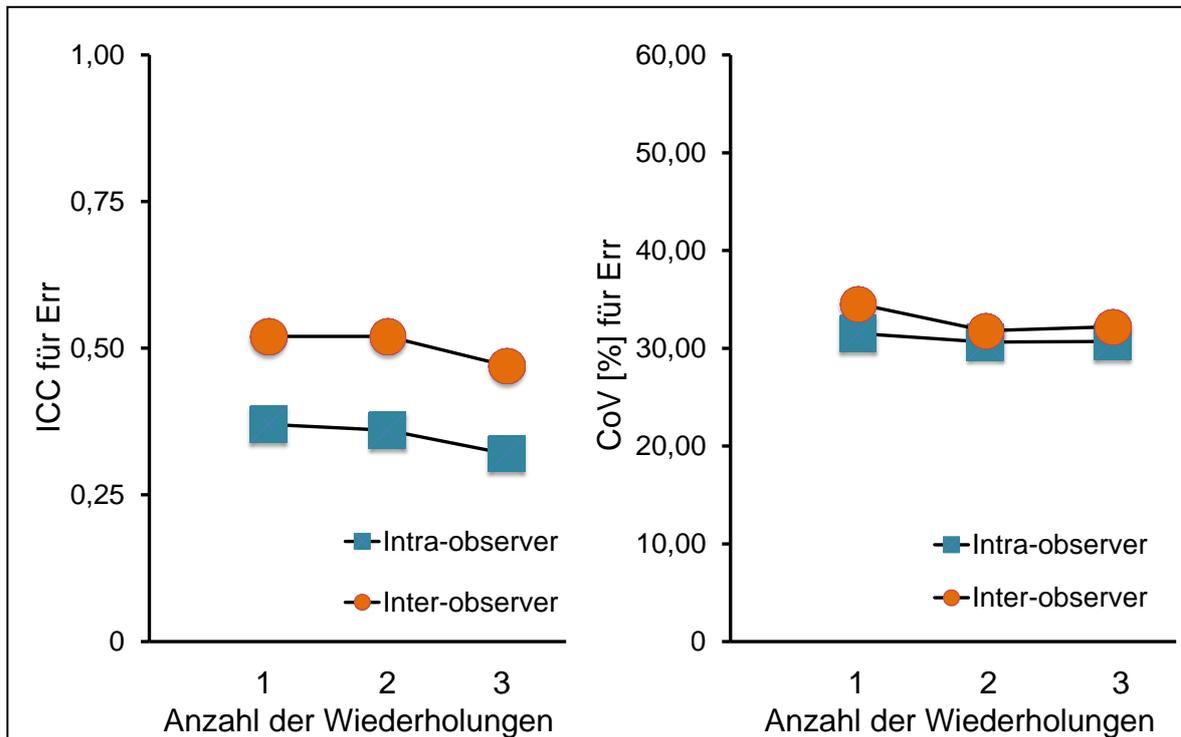


Abbildung 17: Inter-vendor Agreement für den globalen linksventrikulären radialen Strain im Intra- und Inter-Observer-Vergleich für über drei, zwei und eine Einzel-Messung ermittelte Werte.

Die Abbildung zeigt das Inter-vendor Agreement als Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) links und als Variationskoeffizient (CoV) rechts für den Err im Intra- und Inter-Observer-Vergleich für eine bis drei Wiederholungen. Err: radialer Strain

Entnommen aus und modifiziert nach Schuster et al. (Schuster et al. 2015b).

3.2.3 Einfluss der Schichtlokalisierung auf die Reproduzierbarkeit

Für die Auswertung der Daten, sortiert nach den anfangs definierten drei Herzschichten (Tabelle 11-13), also den festgelegten Lokalisationen basal (Tabelle 11), midventrikulär (Tabelle 12) und apikal (Tabelle 13) des linken Ventrikels, konnten lediglich die Parameter linksventrikulärer circumferentieller Strain und linksventrikulärer radialer Strain herangezogen werden. Für die myokardiale Torsion liegen hingegen nur globale Werte vor, da diese aus dem Verhältniss aus basaler und apikaler Rotation berechnet wird (s. Seite 9).

Hierbei zeigte sich, dass das Inter-vendor Agreement mittels der Inter- und Intra-Observer-Variabilität vom Bereich der Herzbasis bis hin zum Apex abnimmt. Dieser Effekt war am stärksten bei dem Inter-vendor Agreement des Err (Abbildung 18) zu beobachten, und zwar mit einem Intra-Observer-Vergleich mit einem ICC von 0,6 (0,3-0,79), CoV von 22,98% und einem Inter-Observer-Vergleich mit einem ICC von 0,67 (0,29-0,84), CoV von 26,23% in der basalen Schicht (Tabelle 11); wohingegen sich in der apikalen Schicht ein Inter-vendor Agreement im Intra-Observer-Vergleich mit einem ICC 0,13 (0-0,47), Cov 49,88% und im Inter-Observer-Vergleich mit einem ICC 0,23 (0-0,64) und einem CoV von 48,92% darstellte (Tabelle 13).

Das höhere Inter-vendor Agreement des Ecc zeigte sich durch diesen Effekt etwas weniger stark beeinflusst (Abbildung 19) bei einem Intra-Observer-Vergleich von basal: ICC 0,76 (0,55-0,88) CoV 12,38% (Tabelle 11); apikal: ICC 0,71 (0,47-0,85) CoV 17% (Tabelle 13) und einem Inter-Observer-Vergleich von basal: ICC 0,82 (0,62-0,92) CoV 15,25% (Tabelle 11); apikal: ICC 0,81 (0,6-0,91) CoV 19,25% (Tabelle 13).

Auch die Reproduzierbarkeit bei wiederholter Benutzung einer CMR-FT Software stellte sich als abhängig von der Schichtlokalisierung dar (Tabelle 11-13). So zeigte sich eine etwas höhere Reproduzierbarkeit in den basalen Schichten im Vergleich zu den apikalen Schichten sowohl für den linksventrikulären circumferentiellen Strain als auch für den linksventrikulären radialen Strain.

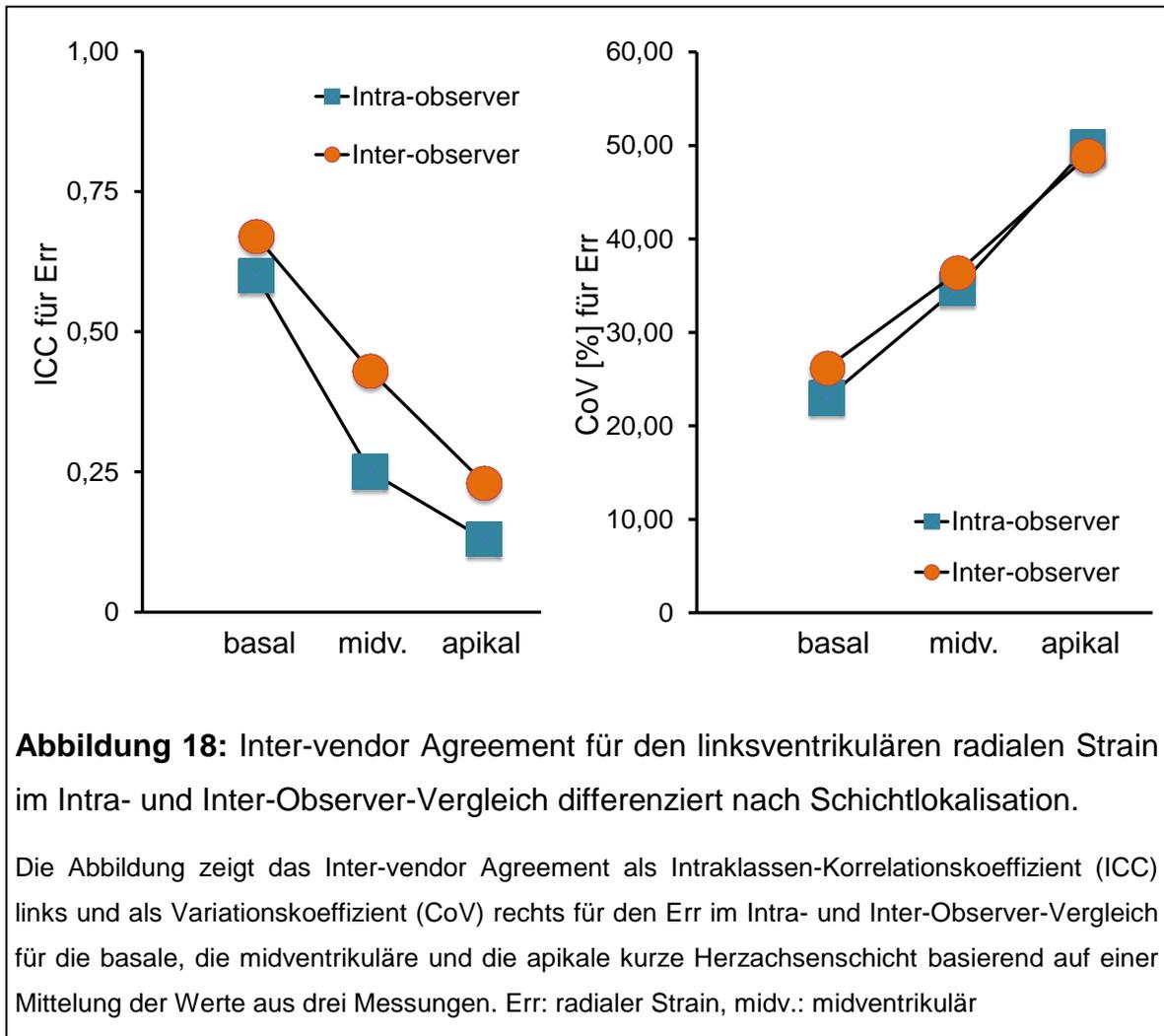


Abbildung 18: Inter-vendor Agreement für den linksventrikulären radialen Strain im Intra- und Inter-Observer-Vergleich differenziert nach Schichtlokalisierung.

Die Abbildung zeigt das Inter-vendor Agreement als Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) links und als Variationskoeffizient (CoV) rechts für den Err im Intra- und Inter-Observer-Vergleich für die basale, die midventrikuläre und die apikale kurze Herzachsenschicht basierend auf einer Mittelung der Werte aus drei Messungen. Err: radialer Strain, midv.: midventrikulär

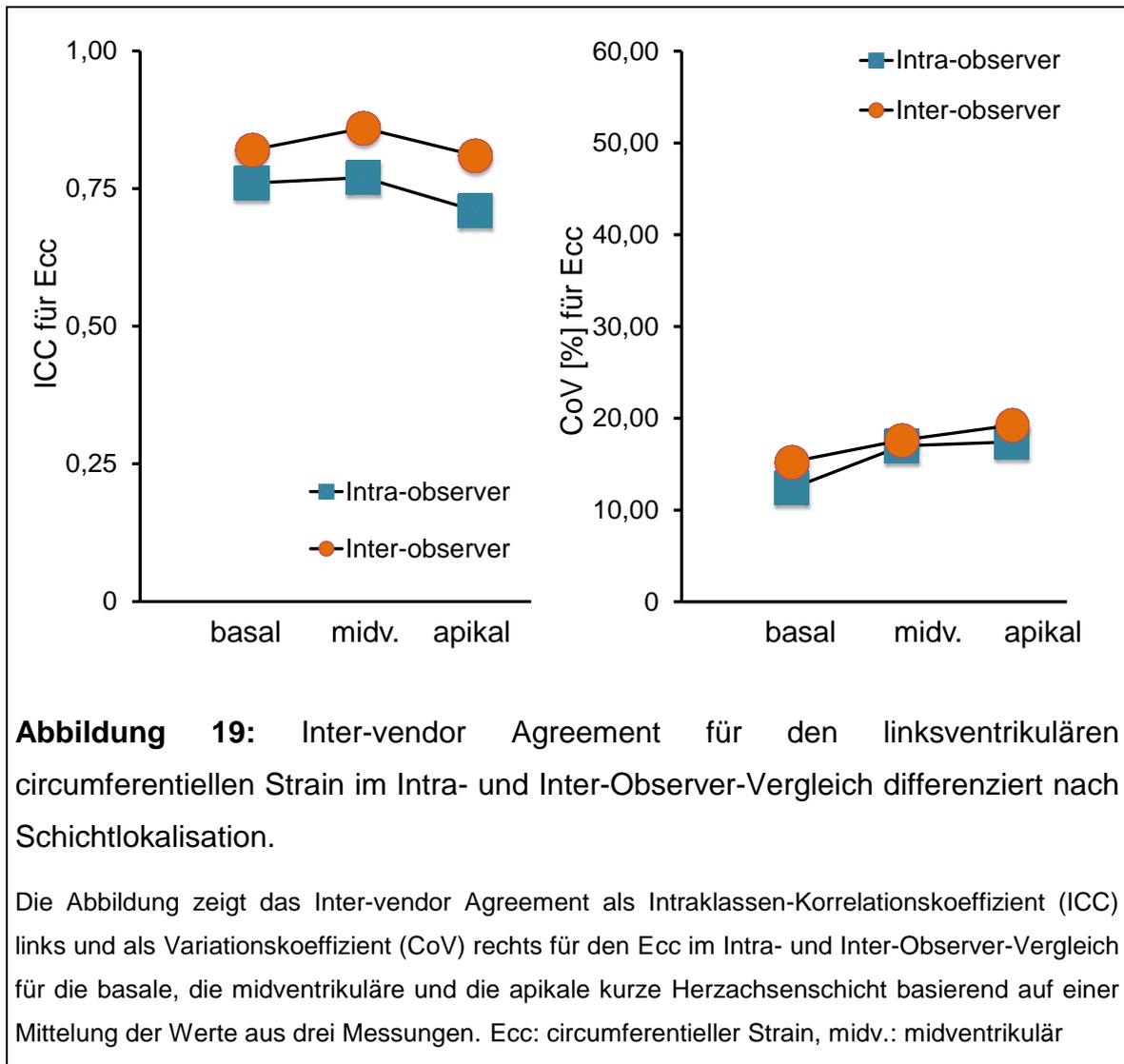


Abbildung 19: Inter-vendor Agreement für den linksventrikulären circumferentiellen Strain im Intra- und Inter-Observer-Vergleich differenziert nach Schichtlokalisation.

Die Abbildung zeigt das Inter-vendor Agreement als Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) links und als Variationskoeffizient (CoV) rechts für den Ecc im Intra- und Inter-Observer-Vergleich für die basale, die midventrikuläre und die apikale kurze Herzachsen-schicht basierend auf einer Mittelung der Werte aus drei Messungen. Ecc: circumferentieller Strain, midv.: midventrikulär

		Intra-Observer			Inter-Observer		
		Mean Difference (SD)	ICC (95%CI)	CoV (%)	Mean Difference (SD)	ICC (95%CI)	CoV (%)
Tom Tec vs. Circle	Ecc (%)	4.8 (2.48)	0.76 (0.55-0.88)	12.38	4.92 (3.07)	0.82 (0.62-0.92)	15.25
	TPK Ecc (ms)	5.14 (29.31)	0.93 (0.86-0.97)	11.28	3.26 (28.75)	0.97 (0.93-0.98)	11.03
	Err (%)	6.7 (8.53)	0.60 (0.30-0.79)	22.98	8.35 (9.96)	0.67 (0.29-0.84)	26.23
	TPK Err (ms)	13.62 (37.82)	0.86 (0.72-0.93)	14.9	11.45 (40.13)	0.92 (0.83-0.96)	15.74
Tom Tec	Ecc (%)	0.05 (0.97)	0.98 (0.96-0.99)	4.29	0.13 (1.18)	0.98 (0.96-0.99)	5.24
	TPK Ecc (ms)	3.29 (8.35)	0.99 (0.99-1.00)	3.24	1.87 (6.11)	1.00 (1.00-1.00)	2.37
	Err (%)	2.71 (7.77)	0.77 (0.57-0.89)	19.06	1.65 (7.2)	0.88 (0.74-0.94)	17.73
	TPK Err (ms)	4.59 (26.71)	0.91 (0.82-0.96)	10.62	2.17 (16.5)	0.98 (0.96-0.99)	6.65
Circle	Ecc (%)	0.06 (1.24)	0.92 (0.83-0.96)	7.46	0.97 (1.86)	0.89 (0.77-0.95)	10.81
	TPK Ecc (ms)	0.62 (15.64)	0.98 (0.96-0.99)	6.01	1.83 (11.65)	1.00 (0.99-1.00)	4.46
	Err (%)	0.12 (3.56)	0.93 (0.86-0.97)	10.53	0.08 (4.45)	0.94 (0.87-0.97)	13.16
	TPK Err (ms)	6.91 (22.45)	0.96 (0.92-0.98)	8.42	9.49 (19.42)	0.99 (0.97-0.99)	7.32

Tabelle 11: Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit der basalen Schichten für den circumferentiellen und den radialen Strain basierend auf über drei Einzel-Messungen ermittelten Werten.

Die obere Reihe der Tabelle zeigt die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit zwischen den Softwareherstellern TomTec und Circle. Die mittlere Reihe zeigt die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit innerhalb TomTecs und die untere Reihe die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit innerhalb Circles. In der mittleren Spalte sind die Intra-Observer-Ergebnisse aufgeführt; die rechte Spalte zeigt die Inter-Observer-Ergebnisse.

Icc: Intraklassen-Korrelations-Koeffizient, CoV: Variationskoeffizient, SD: Standardabweichung, CI:Konfidenzintervall, Ecc: circumferentieller linksventrikulärer Strain, Err: radialer linksventrikulärer Strain, TPK: Time to Peak, ms: Millisekunden

		Intra-Observer			Inter-Observer		
		Mean Difference (SD)	ICC (95%CI)	CoV (%)	Mean Difference (SD)	ICC (95%CI)	CoV (%)
Tom Tec vs. Circle	Ecc (%)	4.74 (3.51)	0.77 (0.57-0.89)	17.0	4.92 (3.65)	0.86 (0.70-0.93)	17.61
	TPK Ecc (ms)	1.43 (20.6)	0.97 (0.93-0.99)	8.22	1.14 (21.57)	0.98 (0.96-0.99)	8.61
	Err (%)	3.89 (13.08)	0.25 (0.00-0.56)	34.72	4.29 (13.78)	0.43 (0.00-0.73)	36.39
	TPK Err (ms)	14.47 (38.92)	0.88 (0.75-0.94)	15.47	17.64 (39.85)	0.93 (0.86-0.97)	15.93
Tom Tec	Ecc (%)	0.06 (0.96)	0.99 (0.98-1.00)	4.16	0.18 (1.08)	0.99 (0.98-1.00)	4.67
	TPK Ecc (ms)	0.21 (5.58)	1.00 (0.99-1.00)	2.23	0.29 (4.66)	1.00 (1.00-1.00)	1.87
	Err (%)	1.09 (5.67)	0.87 (0.75-0.94)	14.38	0.41 (6.23)	0.89 (0.77-0.95)	15.64
	TPK Err (ms)	6.05 (25.33)	0.93 (0.86-0.97)	10.37	3.07 (27.21)	0.96 (0.91-0.98)	11.21
Circle	Ecc (%)	0.15 (1.36)	0.92 (0.84-0.96)	7.67	0.66 (1.24)	0.97 (0.94-0.99)	6.91
	TPK Ecc (ms)	2.86 (11.3)	0.99 (0.98-1.00)	4.5	1.4 (9.17)	1.00 (0.99-1.00)	3.66
	Err (%)	0.17 (3.26)	0.96 (0.91-0.98)	9.34	0.69 (3.38)	0.98 (0.95-0.99)	9.54
	TPK Err (ms)	0.57 (14.9)	0.99 (0.97-0.99)	5.78	5.36 (11.55)	1.00 (0.99-1.00)	4.51

Tabelle 12: Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit der midventrikulären Schichten für den circumferentiellen und den radialen Strain basierend auf über drei Einzel-Messungen ermittelten Werten.

Die obere Reihe der Tabelle zeigt die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit zwischen den Softwareherstellern TomTec und Circle. Die mittlere Reihe zeigt die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit innerhalb TomTecs und die untere Reihe die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit innerhalb Circles. In der mittleren Spalte sind die Intra-Observer-Ergebnisse aufgeführt; die rechte Spalte zeigt die Inter-Observer-Ergebnisse.

Icc: Intraklassen-Korrelations-Koeffizient, CoV: Variationskoeffizient, SD: Standardabweichung, CI:Konfidenzintervall, Ecc: circumferentieller linksventrikulärer Strain, Err: radialer linksventrikulärer Strain, TPK: Time to Peak, ms: Millisekunden

		Intra-Observer			Inter-Observer		
		Mean Difference (SD)	ICC (95%CI)	CoV (%)	Mean Difference (SD)	ICC (95%CI)	CoV (%)
Tom Tec vs. Circle	Ecc (%)	4.97 (4.26)	0.71 (0.47-0.85)	17.42	4.6 (4.67)	0.81 (0.60-0.91)	19.25
	TPK Ecc (ms)	4.86 (19.15)	0.97 (0.94-0.99)	7.78	5.92 (17.79)	0.99 (0.97-0.99)	7.24
	Err (%)	14.86 (22.11)	0.13 (0.00-0.47)	49.88	12.3 (22.31)	0.23 (0.00-0.64)	48.92
	TPK Err (ms)	1.09 (28.14)	0.94 (0.88-0.97)	11.25	1.77 (36.37)	0.94 (0.88-0.97)	14.63
Tom Tec	Ecc (%)	0.27 (1.21)	0.99 (0.97-0.99)	4.53	0.37 (1.86)	0.98 (0.96-0.99)	6.94
	TPK Ecc (ms)	0.52 (4.21)	1.00 (1.00-1.00)	1.73	1.06 (5.46)	1.00 (1.00-1.00)	2.24
	Err (%)	2.4 (5.95)	0.91 (0.83-0.96)	15.57	2.55 (9.68)	0.89 (0.75-0.95)	25.36
	TPK Err (ms)	1.23 (23.15)	0.95 (0.90-0.98)	9.37	2.86 (36.6)	0.97 (0.94-0.99)	14.69
Circle	Ecc (%)	0.51 (2.51)	0.86 (0.72-0.93)	11.73	0.83 (2.74)	0.91 (0.80-0.96)	12.7
	TPK Ecc (ms)	0.94 (14.78)	0.98 (0.97-0.99)	5.97	1.62 (13.21)	0.99 (0.99-1.00)	5.33
	Err (%)	0.37 (7.25)	0.93 (0.86-0.97)	14.21	0.57 (7.95)	0.96 (0.91-0.98)	15.44
	TPK Err (ms)	1.31 (9.66)	0.99 (0.99-1.00)	3.86	0.18 (7.51)	1.00 (1.00-1.00)	3.01

Tabelle 13: Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit der apikalen Schichten für den circumferentiellen und den radialen Strain basierend auf über drei Einzel-Messungen ermittelten Werten.

Die obere Reihe der Tabelle zeigt die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit zwischen den Softwareherstellern TomTec und Circle. Die mittlere Reihe zeigt die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit innerhalb TomTecs und die untere Reihe die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit innerhalb Circles. In der mittleren Spalte sind die Intra-Observer-Ergebnisse aufgeführt; die rechte Spalte zeigt die Inter-Observer-Ergebnisse.

Icc: Intraklassen-Korrelations-Koeffizient, CoV: Variationskoeffizient, SD: Standardabweichung, CI:Konfidenzintervall, Ecc: circumferentieller linksventrikulärer Strain, Err: radialer linksventrikulärer Strain, TPK: Time to Peak, ms: Millisekunden

4 Diskussion

4.1 Kardiovaskuläres magnetresonanztomographisches Feature Tracking

Unter dem Gesichtspunkt, des steigenden wissenschaftlichen und industriellen Interesses an der Methodik des CMR-FT, war es das Ziel der vorliegenden Arbeit einen Vergleich zwischen zwei kommerziellen kardiovaskulären Magnetresonanztomographie-gestützten Feature Tracking Softwarelösungen vorzunehmen und hinsichtlich der Reproduzierbarkeit zu betrachten, um so auch eine erste Einschätzung der klinischen Anwendbarkeit dieser Methodik zu erhalten. Denn bei Vorhandensein mehrerer CMR-FT-Tools unterschiedlicher Softwarehersteller auf dem freien Markt muss für den klinischen Anwender gewährleistet sein, dass diese vergleichbare und vor allem reproduzierbare Ergebnisse liefern, um die quantitativen myokardialen Wandbewegungsanalysen im klinischen Alltag eindeutig bewerten und einordnen zu können.

Insgesamt konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass es teils deutliche Unterschiede zwischen den beiden hier angewendeten Softwaretools in Hinblick auf die Ergebnisse der quantitativen Funktionsanalyse gibt.

Die beste Reproduzierbarkeit der untersuchten Parameter konnte für den Ecc erzielt werden; der Err und die Torsion zeigten sich hingegen beide weniger gut reproduzierbar. Entgegen der Erwartungen, wurde die Reproduzierbarkeit nicht signifikant von der, durch Dobutamin-induzierten Belastung beeinflusst. Die durchgeführten Wiederholungen wirkten sich, mit stabileren Werten, jedoch insgesamt positiv auf die Ergebnisse aus. Auch wurde gezeigt, dass die Reproduzierbarkeit an der Herzspitze schlechter als an der Herzbasis ist, wodurch insbesondere die Err-Werte betroffen sind.

Beide Softwarefirmen benötigten eine vergleichbar lange Analysezeit für ihre post-processing Tools von ca. einer Minute pro analysierter Schicht. Vom zeitlichen Aspekt her eignen sich also beide Softwaretypen gleichermaßen für die klinische Anwendung, da sich kein relevanter Unterschied in der Analysezeit ergibt.

Betrachtet man die Ergebnisse der myokardialen Wandbewegungsanalyse Ecc, Err und myokardiale Torsion, fallen relevante Unterschiede zwischen den Softwaretools ins Auge. So zeigten sich, gemessen mit der Software von Circle für

den Ecc, unabhängig von der Belastungsstufe, und für die myokardiale Torsion, in der Ruhestufe, signifikant niedrigere Werte im Vergleich zur TomTec-Software (Abbildung 9 und 11). Dies zeigte sich auch reproduzierbar in allen drei Messwiederholungen. Für den Err konnte belastungsunabhängig kein signifikanter Unterschied zwischen den Softwaretools gezeigt werden.

Wodurch genau dieser signifikante Unterschied zwischen den Softwaretools für den Ecc und die myokardiale Torsion bedingt ist, lässt sich derzeit bei Unkenntnis der mathematischen Grundlagen der jeweiligen Tracking-Algorithmen nicht abschließend klären. Allerdings muss bedacht werden, dass in der vorliegenden Studie für die Messung der myokardialen Torsion für Circle eine Auswertemöglichkeit innerhalb des Softwaretools zur Verfügung stand, wohingegen mit TomTec lediglich die Erfassung von Rotationsbewegungen in einzelnen Schichten möglich war, und die daraus resultierenden Daten anschließend weiter ausgewertet werden mussten. In der vorliegenden Studie erfolgte dies durch eine Matlab-basierte, eigens für diesen Zweck programmierte, Software (Kowallick et al. 2014c). Die verschiedenen Berechnungsmethoden könnten die signifikanten Unterschiede der Torsionswerte in Ruhe zwischen den verschiedenen Programmen der Softwarefirmen erklären. Warum allerdings keine relevanten Unterschiede unter der Belastung mittels Dobutamin messbar waren, kann nicht abschließend beantwortet werden.

Ein Ansatz zur Lösung dieser Problematik, sollten sich unsere Ergebnisse in kommenden Studien bestätigen, wäre die Einführung eines Korrekturfaktors, mit dem sich eine verbesserte Vergleichbarkeit der Werte der myokardialen Torsion und des Ecc zwischen den beiden Softwareherstellern erreichen ließe.

Des Weiteren ergibt sich möglicherweise, mit dem nun standardmäßig verfügbaren Tool der Firma Circle zur Bestimmung der myokardialen Torsion ein zunehmender Druck auf andere Softwarefirmen, ebenfalls eine Softwarelösung zur Torsionsbestimmung anzubieten, die anwenderfreundlicher sind als die bisherigen (s.o.).

Um einschätzen zu können, welches der beiden Softwaretools den Werten einer Referenzmethode am nächsten kommt, fehlt es in der vorliegenden Studie an einem direkten Vergleich der hier erhobenen Daten mit einem unabhängigen Referenzwert. Hierfür kämen entweder das CMR-basierte myokardiale Tagging

oder das echokardiographische Speckle Tracking in Frage. Da beide Techniken aber unterschiedliche physikalische Grundlagen im Vergleich mit dem CMR-FT aufweisen (s.o.) ist die Auswahl eines geeigneten Referenzstandards nicht trivial. Aus diesem Grund erfolgte in der vorliegenden Arbeit der direkte Vergleich zwischen den zwei verschiedenen CMR-FT-Softwaretypen und nicht der Vergleich mit einer unabhängigen Referenzmethode.

Ein Vergleich mit in der Vergangenheit publizierten Strain-Werten erscheint daher zur Einordnung unserer Ergebnisse bedeutsam. Eine Studie von Taylor et al. (Taylor et al. 2015) berichtete die Normwerte für das CMR-FT basierend auf der TomTec-Software. Für den Ecc zeigten sich dort absolute Werte von $-18,4 \pm 2,9\%$ (Taylor et al. 2015), die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Werte in Ruhe von $-18,8 \pm 2,9\%$ (TomTec) zeigen sich hiermit gut vergleichbar; allerdings zeigten sich die vorgestellten Normwerte für den Err mit $39,8 \pm 8,8\%$ bei Taylor et al. signifikant höher verglichen mit den in unserer Studie mit beiden Softwaretools gemessenen Werten von $31,9 \pm 6,3\%$ (TomTec) und $27,6 \pm 6,4\%$ (Circle). Bei einem Vergleich von Hor et al. (Hor et al. 2010) zwischen CMR-FT und einem HARP basierten Tagging zeigte sich des Weiteren eine gute Vergleichbarkeit der beiden Methoden für den Ecc, bei Werten von $-18,51 \pm 1,83\%$ (FT) und $-18,58 \pm 1,86\%$ (HARP), auch hier ordnen sich unsere Ergebnisse gut in die bereits publizierte Literatur ein (s.o.).

Bei der Betrachtung unserer Ergebnisse muss allerdings bedacht werden, dass sämtliche Parameter mittels zweier semiautomatischer Softwarelösungen des CMR-FT bestimmt wurden. Das bedeutet, dass sich hierdurch zwei kontinuierliche Fehlerquellen ergeben; einerseits eine menschliche: der Anwender muss die entsprechenden Schichten im Kurzachsenstapel auswählen, die endo- bzw. epikardialen Konturen in der End-Diastole manuell anlegen und im Falle eines insuffizienten und fehlerhaften Trackings, korrigieren. Wir versuchten diese Fehler dadurch einzuschränken, dass es beispielsweise für die Schichtauswahl klar definierte Vorgaben gab (siehe S. 21-22) und die ausgewählten Untersucher erfahrene Anwender waren. Grundsätzlich stellen eine akkurate Einweisung in die Software-Typen und das Einüben der Auswertung für erstanwendendes Personal eine Voraussetzung zur Generierung qualitativ hochwertiger Daten in der Klinik dar (Backhaus et al. 2019).

Ungeachtet dessen, ergibt sich auf der anderen Seite eine technische, durch den Softwarealgorithmus bedingte Fehlerquelle: diese zeichnet sich dadurch aus, dass durch manuelles Anlegen der Kontur durch den Anwender bestimmte Bildvoxel markiert werden, welche der Algorithmus über den gesamten Herzzyklus nachverfolgt und über die Positionsänderungen die verschiedenen Strainparameter berechnet. Verlässt nun aber ein markiertes Bildvoxel die Bildebene (through plane motion), so kann der Softwarealgorithmus dieses nicht mehr richtig über den Herzzyklus verfolgen und es ergeben sich verfälschte Ergebnisse. Dies ist dadurch bedingt, dass den gängigen Algorithmen ein 2D-Modell des Herzens zugrunde liegt, so dass die longitudinale Deformierung des Herzens während eines Zyklus in die Rotationsberechnung und die Strain-Metrik nicht mit einfließen kann. Hierdurch ergeben sich inhärente Limitationen des bisher angewendeten CMR-FT in 2D-Orientierung, was in zukünftigen Studien untersucht werden sollte.

Limitierend muss auch angeführt werden, dass das Studienkollektiv in der vorliegenden Arbeit mit zehn gesunden Probanden relativ klein gewählt war. Allerdings gliedern sich unsere Werte trotz dessen zumindest für den Ecc in den Kontext bereits veröffentlichter Ergebnisse ein (s.o.).

Des Weiteren wählten wir für unseren CMR-FT-Softwarevergleich die globalen Werte für die myokardialen Deformationsparameter aus, idealerweise sollte im Weiteren eine Analyse auf Segmentebene nach dem 16-Segmentmodell (Cerqueira et al. 2002) erfolgen, die prinzipiell mit beiden Softwaretools möglich ist. Da einige vorangegangene Studien eine schlechtere Reproduzierbarkeit für den myokardialen Strain in der segmentalen Analyse im Gegensatz zur globalen gezeigt haben (Wu et al. 2014; Morton et al. 2012b), wählten wir für die vorliegende Arbeit allerdings bewusst die globalen Strain-Werte aus, um mit möglichst stabilen und prinzipiell gut reproduzierbaren Parametern zu arbeiten, die sich unserer Meinung nach derzeit eher klinisch nutzbar zeigen und prognostisch bedeutsam sind (Buss et al. 2015; Orwat et al. 2016; Eitel et al. 2018). Sollten künftige Weiterentwicklungen bzw. Verbesserungen der Softwarealgorithmen eine genauere und besser reproduzierbare segmentale Analyse ermöglichen, sollten zukünftige Studien auch diese Strain-Parameter mit einbeziehen.

4.2 Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit

In der vorliegenden Arbeit weist der Ecc, im Vergleich zur Torsion und dem Err, die beste Reproduzierbarkeit auf. Dies deckt sich mit den Ergebnissen bisher publizierter Studien, beispielsweise bei TomTec basiertem CMR-FT für gesunde und kardiovaskulär erkrankte Kollektive (Schuster et al. 2011; Schuster et al. 2013b; Schuster et al. 2015a; Schuster et al. 2013a; Schuster et al. 2013b) und einem Inter-Studienvergleich von Morton et al. (Morton et al. 2012b). In einem HARP basierten CMR-Tagging Inter-Studienvergleich von Donekal et al. stellte sich der Ecc mit einer excellenten Reproduzierbarkeit dar (Donekal et al. 2013), des Weiteren wurden für diesen Parameter gute Übereinstimmungen mit dem echokardiographischen Speckle Tracking gezeigt (Padiyath et al. 2013). Hieraus lässt sich ableiten, dass der Ecc bisher der am besten reproduzierbare Parameter der quantitativen, myokardialen Funktionsanalyse ist und dies technikübergreifend, unabhängig von der jeweils verwendeten Methodik.

Die im Vergleich schlechtere Reproduzierbarkeit der Torsion lässt sich mutmaßlich in erster Linie dadurch erklären, dass in die Berechnung der Torsion auch die entgegen des Uhrzeigersinns gerichtete Rotation am Herzapex einfließt, die sich, aufgrund der sich hier stark auswirkenden longitudinalen Deformierung und der konsekutiv verstärkt auftretenden through-plane Bewegung (s.o.) als extrem variabel darstellt.

Um die schlechte Reproduzierbarkeit des Err zu erklären, muss man auf die Ebene des Trackingvorganges zurückkehren. Sind für die Berechnung des Ecc lediglich die manuell gesetzten Punkte der endokardialen Kontur notwendig, so wird der Err aus Veränderungen der Trackingpunkte der endo- und epikardialen Konturen berechnet, so dass insgesamt mehr Variablen beispielsweise durch die through-plane Bewegung beeinflusst werden können. Hierdurch entstehen unter anderem gehäuft erhöhte Werte der Standardabweichung, welche sich negativ auf die Reproduzierbarkeit auswirken können.

Es bleibt außerdem anzumerken, dass in der vorliegenden Arbeit TomTec eine geringfügig bessere Reproduzierbarkeit für den Ecc und die myokardiale Torsion erreicht, wohingegen Circle eine höhere Vergleichbarkeit für den Err erzielt. Und dies obwohl die gleiche Technik, das CMR-FT, angewendet wurde. Hierdurch erscheint die Implementierung eines Korrekturfaktors in die Berechnungen (s.o.)

umso wichtiger, damit die Methodik mit stabilen und vergleichbaren Werten auch trotz unterschiedlicher Softwaretools aufwarten kann.

4.2.1 Einfluss des Dobutamins auf die Reproduzierbarkeit

In der vorliegenden Studie wird auch der Einfluss von Dobutamin auf die Reproduzierbarkeit getestet, indem die Strain-Parameter und die Torsion nicht nur in körperlicher Ruhe, sondern auch unter einer Stimulation mit zwei verschiedenen Dobutamindosierungen (10 und $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) erfasst wurden. Hierdurch sollen die zwei verschiedenen Softwarealgorithmen auf ihre Beständigkeit bei einem erhöhten Schwierigkeitsgrad getestet werden, da unter einer Gabe von Dobutamin u.a. sowohl die Herzfrequenz als auch die Kontraktilität des Herzens zunehmen, wodurch möglicherweise die manuell angelegten Konturen schlechter über den gesamten Herzzyklus nachverfolgt werden können mit konsekutiver Verschlechterung der Trackingergebnisse und so vielleicht schlechtere Vergleichbarkeiten gegenüber Ruhewerten zu erwarten sind.

Diese Annahme wird durch unsere Ergebnisse jedoch nicht eindeutig belegt. Die Intra- und Inter-Observer-Reproduzierbarkeiten zeigen sich variabel mit guten bis sehr guten ICC-Werten für den Ecc und die myokardiale Torsion zwischen den unterschiedlichen Belastungsstufen (Tabelle 6-8) und dies sowohl im Intra- als auch Inter-Herstellersvergleich ohne erkennbare Konsistenz. Lediglich der Err ist im Inter-Herstellersvergleich unabhängig von der Belastungsstufe weniger gut reproduzierbar ($\text{ICC} = 0$) bei guten bis sehr guten ICC-Werten im Intra-Herstellersvergleich.

Die absoluten Werte für den Ecc, den Err und die myokardiale Torsion zeigen, wie zu erwarten, eine Zunahme unter einer Stimulation mit Dobutamin (Tabelle 2).

Diese Ergebnisse sind insbesondere wichtig in Hinblick auf den weiteren klinischen Nutzen des CMR-FT so zum Beispiel zur Ischämiediagnostik wie von Schneeweis et al. bereits berichtet (Schneeweis et al. 2014).

4.2.2 Auswirkung wiederholter Messungen auf die Reproduzierbarkeit

In der vorliegenden Arbeit wird auch der Einfluss von wiederholten Messungen - mit nachfolgender Mittelung der Werte - auf die Reproduzierbarkeit getestet, um zu betrachten, ob sich hierdurch eine Verbesserung des Inter-vendor Agreements und der Reproduzierbarkeit bei wiederholter Benutzung einer CMR-FT-Software erreichen lässt.

Für jeden der drei analysierten Parameter Ecc, Err und myokardiale Torsion zeigt sich ein positiver Effekt der wiederholten Messungen auf die Vergleichbarkeit zwischen und innerhalb der Hersteller (Tabelle 5, Tabelle 9 und 10). Für den prinzipiell schon sehr gut reproduzierbaren Ecc ist dieser Effekt am geringsten ausgeprägt, wohingegen die myokardiale Torsion im Inter-vendor-Vergleich zwischen einer und drei Messungen einen deutlich verbesserten ICC (0,68 auf 0,81) und CoV (55% auf 35%) zeigt.

In Anbetracht dessen sollte bei der Anwendung des CMR-FT im Folgenden gerade in Hinblick auf eine klinische Anwendbarkeit primär mit Werten gearbeitet werden, die über eine Mittelung aus drei Messwiederholungen errechnet werden, um so mit möglichst stabilen Parametern die myokardiale Wandbewegung zu beurteilen und in den klinischen Kontext einzuordnen. Dies würde allerdings, wie bereits erwähnt, eine Verdreifachung der Analysezeit bedeuten, wodurch sich allerdings die Integration des CMR-FT in den klinischen Alltag möglicherweise deutlich erschweren könnte, da das medizinische/klinische Personal bereits aktuell schon hohen zeitlichen Belastungen ausgesetzt ist. In diesem Zusammenhang könnte erwogen werden, zumindest für den Ecc als prinzipiell stabilstem Parameter, auf die Messwiederholungen zu verzichten, da in der vorliegenden Studie gezeigt wird, dass er die geringste Verbesserung hinsichtlich des Inter-vendor Agreement und der Reproduzierbarkeit zeigt.

Betrachtet man die Analysezeiten der beiden hier getesteten Softwaretools, so zeigt keines der beiden für den klinischen Anwender einen relevanten Zeitvorteil bei vergleichbarer Dauer für eine Messung.

4.2.3 Einfluss der Schichtlokalisierung auf die Reproduzierbarkeit

Ein weiterer Aspekt, der in der vorliegenden Arbeit untersucht wird, ist der Einfluss der Schichtlokalisierung des linken Ventrikels auf die Vergleichbarkeit zwischen zwei unterschiedlichen CMR-FT Softwaretools und auf die Reproduzierbarkeit innerhalb einer Software. Hierbei lässt sich zeigen, dass sowohl das Inter-vendor Agreement als auch die Reproduzierbarkeit von der Herzbasis hin zum Apex etwas abnehmen (Tabelle 11-13). Dies könnte eventuell durch die Einengung des Lumens apikal und einem möglicherweise damit verbundenen erschwerten Nachverfolgen der einzelnen Bildvoxel durch den Softwarealgorithmus bedingt sein. Außerdem könnte auch die through-plane Bewegung, wie oben beschrieben, den Algorithmus hier stärker negativ beeinflussen als beispielsweise an der Herzbasis. Auch ergeben sich subjektiv bereits beim manuellen Anlegen der endo- und epikardialen Konturen verstärkt Probleme, so dass es ebenfalls zu einer verstärkten Wirkung des Faktors Mensch kommt. Bei Unkenntnis der mathematischen Grundlagen der CMR-FT-Algorithmen beider Softwarehersteller lassen sich die möglichen Ursachen innerhalb des Algorithmus derzeit allerdings nicht hinreichend klären. Obwohl in der vorliegenden Arbeit bei globalen Torsionswerten nicht näher auf die Beeinflussung der Torsion durch die jeweilige Schichtlokalisierung eingegangen werden konnte wird dieser Parameter per definitionem durch die o.g. Faktoren beeinflusst, da für seine Berechnung sowohl die Rotation an der Herzbasis als auch am Herzapex zutragen kommt (s. Seite 9).

4.2.4 Ausblick

Obwohl in der vorliegenden Arbeit einige Limitationen der quantitativen Wandbewegungsanalyse mittels zweier verschiedener CMR-FT Softwaretools hinsichtlich Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit aufgezeigt werden, besteht ein Vorteil der hier vorgestellten Methodik darin, dass diese auch weniger erfahrenen Untersuchern eine gute klinische Einschätzung über die Deformation des Herzens erlaubt. So konnten Schuster et al. einen signifikanten Unterschied zwischen erfahrenen und unerfahrenen Untersuchern in der qualitativen visuellen Beurteilung der Wandbewegung zeigen; in der quantitativen Wandbewegungsanalyse mittels CMR-FT erzielten beide Gruppen hingegen jedoch vergleichbare

Ergebnisse (Schuster et al. 2015a). In einer Echokardiographie-Studie von Negishi et al. zeigte sich außerdem für unerfahrene Untersucher eine bessere Inter-Observer Reproduzierbarkeit für globale Strainparameter im Vergleich zur etablierten Ejektionsfraktion (Negishi et al. 2017). Berücksichtigt man dies sowie die Tatsache, dass gezieltes Training von Untersuchern die Inter-Observer-Vergleichbarkeit für quantitative Verfahren noch weiter steigern kann (Beerbaum et al. 2009, Backhaus et al. 2019), so sollte erwogen werden, vor einer möglichen klinischen Einführung des CMR-FT das medizinische Personal über die jeweiligen Institute hinaus gezielt zu schulen, um so eine bessere Vergleichbarkeit für die quantitativen Parameter zu erreichen und diese Methodik so möglicherweise auch für erfahrene Untersucher attraktiver zu gestalten, die ansonsten eher die etablierte visuelle Analyse vorziehen könnten.

Die klinische Bedeutung der Parameter der quantitativen Wandbewegungsanalyse mittels CMR-FT wurde in vorangegangenen Studien bereits betrachtet, so konnten Buss et al. zeigen, dass sich insbesondere der links-ventrikuläre longitudinale Strain als Prädiktor für das Überleben von Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie eignet und für die Risikoeinschätzung dieser Patienten sogar eine bessere Aussagekraft zu haben scheint als die bisher gängigen Parameter wie die Ejektionsfraktion und das Late-Gadolinium Enhancement (Buss et al. 2015). Auch für Patienten mit einer operierten bzw. korrigierten Fallot'schen Tetralogie zeigte sich sowohl eine Korrelation der myokardialen Deformierungsparameter mit dem Auftreten von Symptomen sowie der klinischen Verschlechterung als auch die Eignung dieser Parameter als prognostische Faktoren für ein ungünstiges Outcome der Patienten, unabhängig von etablierten Risikofaktoren (Orwat et al. 2016). Darüber hinaus konnten Eitel et al. (Eitel et al. 2018) in einer Multi-Center Studie an über 1000 Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt zeigen, dass insbesondere der globale links-ventrikuläre longitudinale Strain ein prognostisch relevanter Faktor für das zukünftige Auftreten von schweren kardialen Komplikationen ist und dies unabhängig von gängigen Risikofaktoren wie der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der Größe des Infarktareales. Da es sich hierbei allerdings lediglich um drei, wenn auch wichtige Patientengruppen handelt, sollten kommende Studien die Relevanz der quantitativen Deformierungsparameter für weitere Erkrankungen des Herzkreislaufsystems beleuchten, um so die klinische

Relevanz dieser Methodik weiter zu untermauern und die sinnvolle Integration des CMR-FT als ergänzende Untersuchung für bestimmte Patientengruppe in den klinischen Alltag voranzutreiben.

5 Zusammenfassung

Das myokardiale Feature Tracking ist eine relativ neue Technik der quantitativen Wandbewegungsanalyse des Herzens. Da davon auszugehen ist, dass diese Methode in Zukunft auch ihren Platz in der klinischen Routinediagnostik finden wird, wurde in der vorliegenden Arbeit beleuchtet, inwiefern zwei verschiedene kommerzielle CMR-FT-Softwarehersteller hinsichtlich Inter-vendor Agreement und Reproduzierbarkeit zu bewerten sind. Des Weiteren wurde betrachtet, ob die Ergebnisse durch wiederholte Analysen der gleichen Schicht beeinflusst oder sogar verbessert werden können. Ein weiteres Augenmerk galt der Beeinflussung des Inter-vendor Agreements und der Reproduzierbarkeit durch die Auswertung der Ergebnisse, abhängig von der Lokalisation der zu trackenden Schichten im linken Ventrikel. Getestet wurde außerdem, ob das Inter-vendor Agreement und die Reproduzierbarkeit durch eine Dobutaminstimulation beeinflussbar sind.

Die Ergebnisse zeigen, dass der globale circumferentielle linksventrikuläre Strain der Parameter mit der besten Reproduzierbarkeit bei Benutzung verschiedener CMR-FT-Softwarearten und mit der besten Reproduzierbarkeit bei wiederholter Benutzung einer CMR-FT-Software ist.

Des Weiteren zeigte sich, dass die Werte, die in den basalen Schichtlokalisationen erhoben wurden, ein höheres Inter-vendor Agreement und eine höhere Reproduzierbarkeit bei wiederholter Benutzung einer CMR-FT-Software aufwiesen, als jene, die apikal gemessen wurden.

Korrelierend hierzu konnte der größte Effekt wiederholter Analysen auf das Inter-vendor Agreement und die Reproduzierbarkeit innerhalb der jeweiligen Softwaretools für beide Hersteller für die myokardiale Torsion gezeigt werden.

Für beide Softwarehersteller stellte sich unter einer Stimulation mit Dobutamin eine Erhöhung der linksventrikulären Deformation in Abwesenheit zunehmender Variabilität dar, was das Potential der Methodik für eine quantitative Wandbewegungsanalyse in Ruhe und unter Stressbedingungen zeigt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine quantitative Wandbewegungsanalyse mit den Softwaretools der beiden hier untersuchten Hersteller Circle und TomTec möglich ist, wobei es zu beachten gilt, dass die Parameter

globaler linksventrikulärer circumferentieller Strain und myokardiale Torsion, die mit der Software der Firma Circle gemessen wurden, signifikant niedrigere Werte zeigen, als die mit der CMR-FT-Software von TomTec gemessenen. Bei einem direkten Vergleich von Patientendaten, analysiert mit den Tools der unterschiedlichen Softwarehersteller, muss dies unbedingt berücksichtigt werden. Daher erscheinen weitere Verbesserungen der Tracking-Algorithmen beider hier untersuchten Softwaretypen notwendig, um das myokardiale Feature Tracking zukünftig in die klinische Routinediagnostik integrieren zu können.

6 Literaturverzeichnis

- Aletras AH, Ding S, Balaban RS, Wen H (1999): DENSE: displacement encoding with stimulated echoes in cardiac functional MRI. *J Magn Res* 137, 247–252
- Bartko JJ (1966): The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychol Rep* 19, 3–11
- Backhaus S, Metschies G, Billing M, Kowallick JT, Gertz RJ, Lapinskas T, Pieske B, Lotz J, Bigalke B, Kutty S et al. (2019): Kardiovaskulär magnetische Resonanz bildgebung feature tracking: Impact of training on observer performance and reproducibility. *PloS one* 14, e0210127
- Beerbaum P, Barth P, Kropf S, Sarikouch S, Kelter-Kloepping A, Franke D, Gutberlet M, Kuehne T (2009): Cardiac function by MRI in congenital heart disease: impact of consensus training on interinstitutional variance. *J Magn Reson Imaging* 30, 956–966
- Beyer D, Boldt A, Schulte B: MRT des Herzens und der Gefäße: Indikationen - Strategien - Abläufe - Ergebnisse ; ein kardiologisch-radiologisches Konzept; mit 116 Tabellen; Springer, Berlin [u.a.] 2005
- Bland JM, Altman DG (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1, 307–310
- Bruder O, Wagner A, Lombardi M, Schwitter J, van Rossum A, Pilz G, Nothnagel D, Steen H, Petersen S, Nagel E et al. (2013): European Cardiovascular Magnetic Resonance (EuroCMR) registry-multi national results from 57 centers in 15 countries. *J Cardiovasc Magn Reson* 15, 9
- Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, Voss A, Galuschky C, Lossnitzer D, Andre F, Ehlermann P, Franke J, Taeger T et al. (2015): Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovascular Imaging* 16, 307–315
- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS (2002): 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* 105, 539–542

Donekal S, Ambale-Venkatesh B, Berkowitz S, Wu CO, Choi EY, Fernandes V, Yan R, Harouni AA, Bluemke DA, Lima, Joao A C (2013): Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance tagging. *J Cardiovasc Magn Reson* 15, 37

Eitel I, Stiermaier T, Lange T, Rommel KP, Koschalka A, Kowallick J, Lotz J, Kutty S, Gutberlet M, Hasenfuß G, Thiele H, Schuster A (2018): Cardiac magnetic resonance myocardial feature tracking for optimized prediction of cardiovascular events following myocardial infarction. *JACC. Cardiovascular imaging* 11, 1433-1444

Fischer SE, McKinnon GC, Maier SE, Boesiger P (1993): Improved myocardial tagging contrast. *Magn Reson Med* 30, 191–200

Frahm J, Merbold KD, Hänicke W, Haase A (1985): Stimulated Echo Imaging. *J Magn Res* 64, 81–93

Gebker R, Schwitter J, Fleck E, Nagel E (2007): How we perform myocardial perfusion with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 9, 539–547

Giusca S, Korosoglou G, Zieschang V, Stoiber L, Schackenburg B, Stehning C, Gebker R, Pieske B, Schuster A, Backhaus S et al. (2018): Reproducibility study on myocardial strain assessment using fast-SENC cardiac magnetic resonance imaging. *Sci Rep* 8: 14100

Grothues F, Smith GC, Moon, James C C, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ (2002): Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *A J Cardiol* 90, 29–34

Heermann P, Hedderich DM, Paul M, Schülke C, Kroeger J, Baeßler B, Wichter T, Maintz D, Waltenberger J, Heindel W et al. (2014): Biventricular myocardial strain analysis in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) using cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 16, 75

- Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith H, Rosen BD, Lima, João A C, Torp H, Ihlen H et al. (2005): New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* 112, 3149–3156
- Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, Wash E, Cnota J, Fleck R, Wansapura J, Klimeczek P, Al-Khalidi HR, Chung ES et al. (2010): Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis. *JACC. Cardiovascular imaging* 3, 144–151
- Ibrahim EH (2011): Myocardial tagging by cardiovascular magnetic resonance: evolution of techniques--pulse sequences, analysis algorithms, and applications. *J Cardiovasc Magn Reson* 13, 36
- Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S (2009): The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *JACC* 54, 1407–1424
- Karow T, Lang-Roth R: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2015: Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis, 23. Auflage; Thomas Karow, Pulheim 2014
- Kesteven GL (1946): The coefficient of variation. *Nature* 158, 520
- Kowallick JT, Edelmann F, Lotz J, Lamata P, Schuster A (2014a): Imaging Diastolic Dysfunction with Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Cardiol Ther* 1, 58–64
- Kowallick JT, Kutty S, Edelmann F, Chiribiri A, Villa A, Steinmetz M, Sohns JM, Staab W, Bettencourt N, Unterberg-Buchwald C et al. (2014b): Quantification of left atrial strain and strain rate using Cardiovascular Magnetic Resonance myocardial feature tracking: a feasibility study. *J Cardiovasc Magn Reson* 16, 60
- Kowallick JT, Lamata P, Hussain ST, Kutty S, Steinmetz M, Sohns JM, Fasshauer M, Staab W, Unterberg-Buchwald C, Bigalke B et al. (2014c): Quantification of left ventricular torsion and diastolic recoil using cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *PloS one* 9, e109164
- Kutty S, Rangamani S, Venkataraman J, Li L, Schuster A, Fletcher SE, Danford DA, Beerbaum P (2013): Reduced global longitudinal and radial strain with normal

- left ventricular ejection fraction late after effective repair of aortic coarctation: a CMR feature tracking study. *Int J Cardiovasc Imaging* 29, 141–150
- Maret E, Todt T, Brudin L, Nylander E, Swahn E, Ohlsson JL, Engvall JE (2009): Functional measurements based on feature tracking of cine magnetic resonance images identify left ventricular segments with myocardial scar. *Cardiovasc Ultrasound* 7, 53
- Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V, Ballo P, D'Andrea A, Muraru D, Losi M et al. (2011): Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med* 30, 71–83
- Morton G, Jogiya R, Plein S, Schuster A, Chiribiri A, Nagel E (2012a): Quantitative cardiovascular magnetic resonance perfusion imaging: inter-study reproducibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 13, 954–960
- Morton G, Schuster A, Jogiya R, Kutty S, Beerbaum P, Nagel E (2012b): Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 14, 43
- Mosher TJ, Smith MB (1990): A DANTE tagging sequence for the evaluation of translational sample motion. *Magn Reson Med* 15, 334–339
- Murray CJ, Lopez AD (1997): Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349, 1498–1504
- Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, Ellmer A, Dreyse S, Fleck E (1999): Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 99, 763–770
- Nagel E, Lorenz C, Baer F, Hundley WG, Wilke N, Neubauer S, Sechtem U, van der Wall, E, Pettigrew R, Roos A de et al. (2001): Stress cardiovascular magnetic resonance: consensus panel report. *J Cardiovasc Magn Reson* 3, 267–281
- Negishi T, Negishi K, Thavendiranathan P, Cho GY, Popescu BA, Vinereanu D, Kurosawa K, Penicka M, Marwick TH et al. (2017): Effect of Experience and Training on the Concordance and Precision of Strain Measurements. *JACC. Cardiovascular imaging* 10, 518–522

- Nöthen M, Böhm K (2009): Krankheitskosten. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch-Institut, Berlin 2009, Zugriffsdatum: 15.04.2015, 13–25
- Onishi T, Saha SK, Ludwig DR, Onishi T, Marek JJ, Cavalcante JL, Schelbert EB, Schwartzman D, Gorcsan J (2013): Feature tracking measurement of dyssynchrony from cardiovascular magnetic resonance cine acquisitions: comparison with echocardiographic speckle tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 15, 95
- Oppo K, Leen E, Angerson WJ, Cooke TG, McArdle CS (1998): Doppler perfusion index: an interobserver and intraobserver reproducibility study. *Radiology* 208, 453–457
- Orwat S, Diller G, Kempny A, Radke R, Peters B, Kühne T, Boethig D, Gutberlet M, Dubowy K, Beerbaum P et al. (2016): Myocardial deformation parameters predict outcome in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Heart* 102, 209–215
- Osman NF, Sampath S, Atalar E, Prince JL (2001): Imaging longitudinal cardiac strain on short-axis images using strain-encoded MRI. *Magn resonance Med* 46, 324–334
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM (2006): Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 355, 251–259
- Padiyath A, Gribben P, Abraham JR, Li L, Rangamani S, Schuster A, Danford DA, Pedrizzetti G, Kutty S (2013): Echocardiography and cardiac magnetic resonance-based feature tracking in the assessment of myocardial mechanics in tetralogy of Fallot: an intermodality comparison. *Echocardiography* 30, 203–210
- Paetsch I, Jahnke C, Ferrari VA, Rademakers FE, Pellikka PA, Hundley WG, Poldermans D, Bax JJ, Wegscheider K, Fleck E et al. (2006): Determination of interobserver variability for identifying inducible left ventricular wall motion abnormalities during dobutamine stress magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 27, 1459–1464
- Pennell DJ (2010): Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation*, 692–705
- Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum, Albert C, Shaw LJ, Yucel EK (2004): Clinical indications for

cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 25, 1940–1965

Pocket Guide Kardiale Magnetresonanztomographie (2015): Kardiale Magnetresonanztomographie. Übers. u. hrsg. von Eitel I, Thiele H, Schulz-Menger J für die AG21 Magnetresonanzverfahren in der Kardiologie der DGK. (http://leitlinien.dgk.org/files/PL_DGK_kardiale_MR_innen_2_Auflage_korr.pdf)

Roeder M von, Rommel K, Kowallick JT, Blazek S, Besler C, Fengler K, Lotz J, Hasenfuß G, Lücke C, Gutberlet M et al. (2017): Influence of Left Atrial Function on Exercise Capacity and Left Ventricular Function in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction". *Circ Cardiovasc Imaging* 10, e005467

Schneeweis C, Qiu J, Schnackenburg B, Berger A, Kelle S, Fleck E, Gebker R (2014): Value of additional strain analysis with feature tracking in dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance for detecting coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 16, 72

Schuster A, Kutty S, Padiyath A, Parish V, Gribben P, Danford DA, Makowski MR, Bigalke B, Beerbaum P, Nagel E (2011): Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking detects quantitative wall motion during dobutamine stress. *J Cardiovasc Magn Reson* 13, 58

Schuster A, Morton G, Chiribiri A, Perera D, Vanoverschelde J, Nagel E (2012): Imaging in the management of ischemic cardiomyopathy: special focus on magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 59, 359–370

Schuster A, Morton G, Hussain ST, Jogiya R, Kutty S, Asrress KN, Makowski MR, Bigalke B, Perera D, Beerbaum P et al. (2013a): The intra-observer reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking strain assessment is independent of field strength. *Eur J Radiol* 82, 296–301

Schuster A, Paul M, Bettencourt N, Morton G, Chiribiri A, Ishida M, Hussain S, Jogiya R, Kutty S, Bigalke B et al. (2013b): Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking for quantitative viability assessment in ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 166, 413–420

Schuster A, Paul M, Bettencourt N, Hussain ST, Morton G, Kutty S, Bigalke B, Chiribiri A, Perera D, Nagel E et al. (2015a): Myocardial feature tracking reduces

observer-dependence in low-dose dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. *PloS one* 10, e0122858

Schuster A, Stahnke V, Unterberg-Buchwald C, Kowallick JT, Lamata P, Steinmetz M, Kutty S, Fasshauer M, Staab W, Sohns JM et al. (2015b): Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations regarding reproducibility. *Clin Radiol* 70, 989–998

Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S (2016): Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging* 9, e004077

Sorger JM, Wyman BT, Faris OP, Hunter WC, McVeigh ER (2003): Torsion of the left ventricle during pacing with MRI tagging. *J Cardiovasc Magn Reson* 5, 521–530

Stanton T, Leano R, Marwick TH (2009): Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2, 356–364

Taylor RJ, Moody WE, Umar F, Edwards NC, Taylor TJ, Stegemann B, Townend JN, Hor KN, Steeds RP, Mazur W et al. (2015): Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: normal values. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*

Wu L, Germans T, Güçlü A, Heymans MW, Allaart CP, van Rossum, Albert C (2014): Feature tracking compared with tissue tagging measurements of segmental strain by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 16, 10

Yoneyama K, Gjesdal O, Choi E, Wu CO, Hundley WG, Gomes AS, Liu C, McClelland RL, Bluemke DA, Lima, Joao A C (2012): Age, sex, and hypertension-related remodeling influences left ventricular torsion assessed by tagged cardiac magnetic resonance in asymptomatic individuals: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 126, 2481–2490

Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ, Yang A, Shapiro EP (1988): Human heart: tagging with MR imaging--a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology* 169, 59–63

Publikationsliste

Originalarbeiten

Schuster A, Stahnke VC, 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 (2015): Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations regarding reproducibility. Clin Radiol 70, 989–998

Kongressbeiträge

Stahnke VC., 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, Schuster A (2015): Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking assessment of myocardial mechanics: Inter-vendor agreement and considerations on reproducibility. P 36, Kardiodiagnostiktage 2015, Leipzig.

Stahnke VC, 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, Schuster A (2015): Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking assessment of myocardial mechanics: Inter-vendor agreement and considerations on reproducibility. Vortrag im Rahmen des European Congress of Radiology (ECR) 2015, Wien. SS 303b Cardiac function and flow, B-0400.

Stahnke VC, 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, Schuster A (2015): Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking assessment of myocardial mechanics: Inter-vendor agreement and considerations on reproducibility. Vortrag im Rahmen der 81. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) 2015, Mannheim. In: Clin Res Cardiol 104, Suppl 1, April 2015. SS 416 LV-Strain: Vergleich Echo/MRT, V1672.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Andreas Schuster für die Überlassung des Themas und Betreuung dieser Arbeit, seine ständige Unterstützung und fachlichen Anregungen bedanken.

Frau Prof. Dr. Christina Unterberg-Buchwald und Frau Tanja Otto danke ich herzlich für ihre stetige Bereitschaft, mich zu unterstützen.

Des Weiteren gilt mein Dank dem gesamten Team der interdisziplinären „Arbeitsgruppe kardiovaskuläre Bildgebung“ der UMG für die gute Zusammenarbeit und das tolle Arbeitsklima.

Im Besonderen möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. Joachim Lotz für seine Unterstützung und die außergewöhnlichen Möglichkeiten, die mir gegeben wurden, bedanken.