

# **Wall-Motion-Tracking in der fetalen Echokardiographie – Anwendung niedriger und hoher Bildraten in der Strain-Analyse**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

**Laura Rostock**

aus Elmshorn

Gießen 2023

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Abteilung für Pränatalmedizin und gynäkologische Sonographie

Gutachter: Prof. Dr. med. Roland Axt-Fliedner

Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Jux

Tag der Disputation: 14. Mai 2024

In Liebe meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Ziele der Dissertation.....	2
1.2 Das fetale Herz.....	2
1.2.1 Embryologie.....	2
1.2.2 Fetales Herz-Kreislauf-System.....	3
1.2.3 Das fetale Myokard.....	3
1.3 Sonographie.....	6
1.3.1 B-Mode.....	7
1.3.2 M-Mode.....	7
1.3.3 Doppler-Ultraschall.....	8
1.3.3.1 Kontinuierliche Dopplersonographie.....	9
1.3.3.2 Gepulste Dopplersonographie.....	9
1.3.3.3 Farbkodierte Dopplersonographie.....	9
1.3.3.4 Gewebedoppler.....	10
1.4 Koordinatensysteme.....	11
1.4.1 Kartesisches Koordinatensystem.....	11
1.4.2 Lokales Herzkoordinatensystem.....	12
1.4.3 Ultraschallkoordinatensystem.....	13
1.5 Speckle-Tracking.....	14
1.6 Kenngrößen der Myokardbewegung.....	16
1.6.1 Tissue Velocity.....	16
1.6.2 Displacement.....	16
1.6.3 Strain.....	17
1.6.4 Strain-Rate.....	18
2. Material und Methoden.....	19
2.1 Studienpopulation.....	19
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
2.2.1 Einschlusskriterien.....	19

2.2.2 Ausschlusskriterien .....	19
2.3 Datenakquise .....	20
2.4 Arbeitsprozess .....	20
2.5 Statistische Datenanalyse .....	27
3. Ergebnisse .....	28
3.1 Mittlere Strain-Werte des LV und RV .....	29
3.1.1 Linker Ventrikel .....	31
3.1.2 Rechter Ventrikel .....	32
3.2 Bland-Altman-Analyse .....	33
3.2.1 Linker Ventrikel .....	34
3.2.2 Rechter Ventrikel .....	35
3.3 Inter- und Intraraterreliabilität .....	36
3.3.1 Interraterreliabilität .....	36
3.3.2 Intraraterreliabilität .....	36
4. Diskussion .....	38
5. Zusammenfassungen .....	42
5.1 Deutsche Version [33] .....	42
5.2 Englische Version [33] .....	43
6. Abkürzungsverzeichnis .....	44
7. Abbildungsverzeichnis .....	46
8. Tabellenverzeichnis .....	48
9. Literaturverzeichnis .....	49
10. Publikationsverzeichnis .....	58
10.1 Originalarbeit .....	58
10.2 Poster, Vorträge und weitere Studienarbeiten .....	58
11. Erklärung zur Dissertation .....	59
12. Danksagung .....	60

# 1. Einleitung

Angeborene kardiovaskuläre Defekte zählen zu den häufigsten Fehlbildungen von Neugeborenen [59, 64, 97]. In der Bundesrepublik Deutschland liegt die derzeitige Inzidenz bei etwa 8.500 jährlichen Fällen [88, 97]. Die pränatale Diagnose eines Herzfehlers ermöglicht eine gezielte Vorbereitung auf die Entbindung wie u.a. die Auswahl der Klinik oder auch die Bewertung der Notwendigkeit einer vorgeburtlichen Intervention [71].

Das Speckle-Tracking stellt hierbei eine vielversprechende, nicht invasive Methode zur quantitativen Erfassung der myokardialen Funktion von Feten dar. Beim Speckle-Tracking handelt es sich um ein ultraschallbasiertes, echokardiographisches Verfahren zur Auswertung von Funktionsparametern mit Hilfe der sogenannten Wall-Motion-Tracking-Technologie (WMT). Die Methode basiert auf der Verfolgung von charakteristischen Speckle-Mustern, welche durch die Interferenz von Ultraschallstrahlen im Myokard entstehen [14]. In jüngsten Studien konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung von Verformungsparametern sowohl für den linken (LV) als auch für den rechten Ventrikel (RV) gut durchführbar ist [5, 31]. Die Bildrate (Frame Rate), mit welcher die Ultraschallbilder aufgenommen werden, bestimmt wesentlich die zeitliche Auflösung. Im Rahmen der Untersuchung myokardialer Verformungsparameter mittels zweidimensionalem Speckle-Tracking stellt die Bildrate einen der wichtigsten Parameter im Hinblick auf die Zuverlässigkeit der Methode dar. Das Ausmaß der Zuverlässigkeit scheint hierbei von der Erfassungsrates der Bilder abzuhängen [44]. Die derzeit in der Literatur empfohlene Bildrate zur Strain-Analyse mittels 2D-Speckle-Tracking variiert deutlich [2, 4, 15, 16, 24, 56, 63]. *Enzensberger et al.* zeigten in ihrer Studie aus dem Jahr 2017, dass Videosequenzen, welche im DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) mit einer Bildrate von 30 bzw. 60 Bildern pro Sekunde aufgenommen wurden, praktikable und reproduzierbare Ergebnisse erbrachten [31, 32]. Studien anderer Arbeitsgruppen hingegen nutzten Bildraten zwischen 44 und 150 Bildern pro Sekunde [22, 25, 52, 73, 86]. Zudem ergaben einige Studien, dass ein bestimmtes Verhältnis von Bildrate zu Herzfrequenz reproduzierbare Ergebnisse hervorbringt [50, 76, 83]. Trotz der berichteten Unterschiede und Herangehensweisen zur Bewertung der zeitlichen Auflösung der Daten, herrscht eine Knappheit an Studien, welche unterschiedliche Bildraten in der Strain-Analyse bei Feten untersucht.

## **1.1 Ziele der Dissertation**

Diese Arbeit untersucht den Einfluss niedriger und hoher Bildraten in der Strain-Analyse des zweidimensionalen Speckle-Trackings mit Hilfe des Wall-Motion-Trackings. Durch den Einsatz dieser Technologie kann das gesamte Myokard während eines Herzzyklus analysiert werden. Videosequenzen von Probanden werden im Rahmen der Studie zweifach ausgewertet. Zunächst in der originalen Bildrate (AFR), dann in der DICOM-Bildrate. Nachfolgend werden globale und segmentale Strain-Werte sowohl des linken als auch des rechten Ventrikels ausgewertet und miteinander verglichen. Anzunehmen ist, dass die myokardiale Deformationsanalyse mit verschiedenen Bildraten sowie Bildraten/Herzfrequenz-Verhältnissen unterschiedliche globale longitudinale Strain-Werte für den linken und rechten Ventrikel zeigen wird und einen signifikanten Einfluss auf die Strain-Analyse hat.

## **1.2 Das fetale Herz**

Vor der Anwendung echokardiographischer Methoden zur Erfassung der myokardialen Funktion von Feten ist zunächst ein allgemeines Verständnis über die Anatomie sowie die Physiologie des fetalen Herz-Kreislauf-Systems notwendig. Unsere heutige Auffassung des fetalen Herz-Kreislauf-Systems basiert zu einem Großteil auf interventionellen Tierversuchsdaten an Schafen und Ziegen, welche erstmals durch *Rudolph et al.* in utero untersucht wurden [79]. Viele dieser Mechanismen lassen sich auch auf den menschlichen Fetus übertragen. Dies allerdings nur mit Einschränkungen, denn das menschliche fetale Herz-Kreislauf-System unterscheidet sich hinsichtlich der anatomischen Gegebenheiten stark von dem eines Tieres. So hat ein fetales Schaf im Vergleich zum Menschen beispielsweise zwei Umbilikalvenen sowie eine längere Vena cava inferior [53]. Als wichtiger sind daher die Forschungserkenntnisse der letzten Jahre zu bewerten, welche mittels Bildgebung wie fetaler Echokardiographie gewonnen wurden. Diese geben uns ein genaueres Verständnis von den physiologischen bzw. pathologischen Gegebenheiten. Im Folgenden sollen die Besonderheiten des fetalen Herz-Kreislauf-Systems sowie die Anatomie des fetalen Herzens genauer betrachtet werden.

### **1.2.1 Embryologie**

Bei der Entwicklung des fetalen Herzens handelt es sich um einen komplexen Prozess. Um unter den sauerstoffarmen intrauterinen Bedingungen optimal heranwachsen zu können, gibt es funktionelle Anpassungen des fetalen Herz-Kreislauf-Systems im Vergleich zum postpartalen Herzen [18, 96]. Initial erfolgt die Versorgung des heranwachsenden Embryos durch eine passive Diffusion von Sauerstoff, doch bereits am Ende der dritten Schwangerschaftswoche ist dies nicht mehr ausreichend, sodass

das fetale Herz eine entscheidende Rolle für die weitere Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen übernimmt [34, 67, 96]. Das Herz ist eines der ersten Organe, welches in der Embryogenese gebildet wird [17]. Der erste Herzschlag wird zwischen dem 21. und 24. Tag nach der Konzeption durch den primitiven Herzschlauch ausgelöst. Bis zum Ende der vierten Schwangerschaftswoche folgt sodann eine aktive Blutzirkulation [9, 18, 34, 67, 96]. Die anatomische Herzentwicklung wird durch verschiedene Vorläuferzellen aus der Neuralleiste, dem Mesoderm sowie dem Proepikard initiiert [96]. Bis zur siebten Schwangerschaftswoche entsteht dann durch eine spezielle Drehung des Herzschlauchs sowie komplexe zelluläre Interaktionen ein vierkammriges Herz [17].

### **1.2.2 Fetales Herz-Kreislauf-System**

Der Fetalkreislauf ist optimal auf das intrauterine Leben angepasst und kann nach der Geburt unmittelbar an die neuen funktionellen Anforderungen adaptiert werden. Ab der zehnten Schwangerschaftswoche strömt das sauer- und nährstoffreiche Blut aus der Plazenta über die Umbilikalvene in den kindlichen Kreislauf [11]. Die Umbilikalvene unterteilt sich auf der Leberückseite in den Ductus venosus sowie den Sinus portae. Nahezu 50 % des Blutes gelangt über den Sinus portae in die kindliche Leber. Knapp über die Hälfte des Blutvolumens wird dem Ductus venosus Arantii zugeführt (53 %) [28]. Über einen Schließmuskel unmittelbar nach dessen Abgang wird dabei das Flussvolumen durch eine Kontraktion oder Relaxation gesteuert [40]. Durch den Ductus venosus umgeht das Blut die Leber und mündet direkt in die Vena Cava inferior ein, wo es den sauerstoffarmen Blutstrom aus der unteren Körperhälfte des Kindes kreuzt [40]. Dieses sauerstoffarme Blut fließt über den rechten Vorhof unmittelbar in die rechte Herzkammer, wohingegen das sauerstoffreiche Blut aus dem Ductus venosus durch das Foramen ovale in den linken Vorhof gelangt. Somit wird das sauerstoffreiche Blut auf dem direkten Weg von der Plazenta über den Ductus venosus zur den Koronar- und Hirnarterien geleitet [40, 54]. Das sauerstoffarme Blut aus der rechten Herzkammer gelangt schließlich in den Truncus pulmonalis. Von hier erreicht nur etwa ein Zehntel des Blutes die Pulmonalarterien zur Versorgung der Lunge. Etwa 90 % des Blutvolumens wird über den Ductus arteriosus Botalli, der eine Shuntverbindung zwischen dem Lungenstamm und dem Aortenbogen darstellt, direkt in die Aorta geleitet. Letztlich gelangt das Blut von dort über die beiden Umbilikalarterien vom Fetus zurück in die Plazenta [40].

### **1.2.3 Das fetale Myokard**

Das fetale und adulte Herz gleichen sich in vielen Punkten. So besteht das fetale Myokard wie auch beim Erwachsenen aus drei Schichten. Die äußere Schicht ist die Lamina visceralis pericardii serosi, auch Epikard genannt [87]. Hierbei handelt es sich

um ein einschichtiges Plattenepithel, welches die äußerste Schicht der Herzoberfläche bildet und gleichzeitig das viszerale Blatt des serösen Perikards darstellt. Das Myokard bildet die mittlere und gleichzeitig größte Schicht des Herzens [87]. Es ist die Muskelschicht, welche für die Wandbewegung des Herzens zuständig ist. Die innerste Schicht ist das Endokard. Sie besteht aus elastischen Fasern und Kollagen und kleidet die innerste Schicht der Herzhöhlen aus [87].

Das fetale Myokard unterscheidet sich von dem eines Erwachsenen dahingehend, dass der Anteil an nicht-kontraktile Fasern bis zu 60 % beträgt [80]. Im Vergleich hierzu liegt dieser Anteil beim adulten Herzen bei etwa 30 % [37].

Die fetalen Kardiomyozyten bilden sich aus den mesodermalen Stammzellen und beinhalten kontraktile Elemente. Sie teilen und vermehren sich in der Fetalperiode (Hyperplasie). Postpartal verlassen die Kardiomyozyten den Zellzyklus und können nur noch wachsen, die Anzahl bleibt jedoch gleich (Hypertrophie) [80].

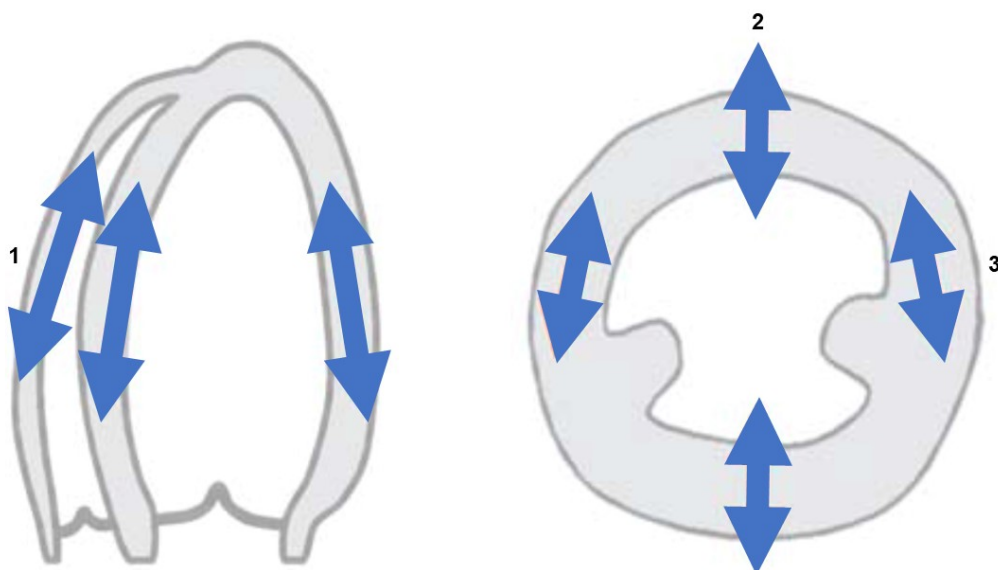
Die adulten Kardiomyozyten beziehen ihre Energie hauptsächlich aus langkettigen Fettsäuren. Das Enzym Carnitin-Acyltransferase 1 transportiert diese dafür in die Mitochondrien. Aufgrund eines Mangels dieses Enzyms im fetalen Herzen ist der primäre Energielieferant das Laktat [35].

In experimentellen Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass die Relaxationsfähigkeit der fetalen Kardiomyozyten im Vergleich zum adulten Myokard variiert [61, 80]. Bei der Relaxation handelt es sich um einen aktiven Prozess. Die Kardiomyozyten gelangen durch die rasche Spaltung des Kalziums vom Troponin C nach der Kontraktion in ihren Ursprungszustand zurück [61]. Die experimentellen Studien lassen vermuten, dass die Zeit der Relaxation im fetalen Herzen verlängert ist. Dies liegt zum einen daran, dass das sarkoplasmatische Retikulum (SR) in utero noch nicht vollständig entwickelt ist. Zum anderen gibt es eine erhöhte Abhängigkeit vom Natrium-Kalzium-Austauscher in der Muskelfaserhülle, durch welchen das Kalzium vom Troponin C entfernt wird. Aus diesem Grund ist die erneute Aufnahme des Kalziums in das SR herabgesetzt [7, 61, 80].

Die Ventrikel des adulten Herzens füllen sich in der frühen Diastole vor allem passiv [80]. Aufgrund der herabgesetzten Relaxationsfähigkeit des fetalen Herzens ist dies beim Feten nur eingeschränkt möglich. Die Ventrikelfüllung und das gleichzeitig damit verbundene Leeren der Vorhöfe beruht daher hauptsächlich auf einer Vorhofkontraktion [75]. Die Relaxation und Starrheit des fetalen Myokards finden sich auch in dem spezifischen dopplersonographischen Strömungsmuster über den Atrioventrikularklappen wieder [80].

Einige Studien belegten zudem, dass eine noch genauere Aufgliederung des Myokards möglich ist. Man kann dieses in drei weitere Segmente unterteilen: die subendokardiale (oberflächliche), die mittlere und die subepikardiale (tiefe) Muskelschicht [52, 78, 82, 90]. Man findet die tiefen und oberflächlichen Muskelschichten in beiden Ventrikeln. Hier sind die Fasern schräg bis längs ausgerichtet. Lediglich in der linken Herzkammer findet sich eine kräftige, mittlere Schicht mit ringförmig ausgerichteten Muskelfasern [52]. Da die Kontraktion der rechten Kammer also hauptsächlich durch längs ausgerichtete und die der linken Kammer durch eine Kombination aus längs- und ringförmig ausgerichteten Fasern entsteht, spiegelt sich dies auch in einer stärkeren Längsverkürzung des rechten Ventrikels während einer Kontraktion wider [52].

Während der Herzkontraktion kann man drei Bewegungsabläufe beobachten: eine radiale, eine longitudinale und eine zirkumferentielle Bewegung [94, 101]. Mit dem Wissen über den Verlauf der einzelnen Muskelfasern kann man diese ferner in eine longitudinale und zirkumferentielle Verkürzung sowie eine radiale Verdickung einteilen [101]. Insgesamt handelt es sich bei der Kontraktion um ein Zusammenspiel der einzelnen Bewegungsabläufe [69].



**Abbildung 1:** Longitudinale (1), radiale (2) und zirkumferentielle (3) Bewegung des Herzmuskels (nach Voigt und Flachskampf 2004) [101]

### 1.3 Sonographie

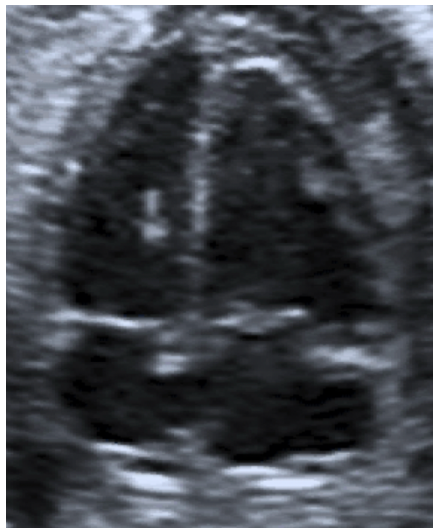
Seit vielen Jahrzehnten stellt die Sonographie einen essenziellen Bestandteil der medizinischen Diagnostik dar. Im Jahre 1941 veröffentlichte der Neurologe Karl Theo Dussik erstmals seine Studien zu der von ihm zunächst als „Hyperphonographie“ betitelten Untersuchungsmethode [27, 36, 91] und legte damit den Grundstein für die heutzutage angewandte Sonographie. Die schwedischen Forscher Endler und Hertz konnten in den 1950er Jahren erstmals die Bewegungen der menschlichen Herzwand im Bild erfassen und untersuchen [30]. 1957 veröffentlichte Endler eine erste Studie zur Echokardiographie und legte damit den Grundstein für die Weiterentwicklung dieser Untersuchungsmethode [29]. Mittels der Ultraschalluntersuchung lassen sich sowohl unbewegte als auch bewegte Strukturen des Körpers in einer zweidimensionalen Aufnahme abbilden. Es handelt sich hierbei um eine nicht-invasive Untersuchung, die wiederholt werden kann und so auch leicht Verlaufskontrollen erlaubt [91].

Der Ultraschall stellt einen festen Bestandteil der Pränataldiagnostik dar. Das Herz lässt sich bereits ab der elften Schwangerschaftswoche mittels der Transvaginalschallsonde erstmals im Vierkammerblick darstellen [1]. Im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinie sind für Schwangerschaften ohne Risikofaktoren insgesamt drei Ultraschalluntersuchungen im B-Mode-Verfahren vorgesehen, jeweils im ersten, zweiten und dritten Trimenon (Screening-Untersuchungen) [19]. Ziel dieser Untersuchungen ist unter anderem die Kontrolle der zeitgerechten Entwicklung des Kindes sowie die frühzeitige Detektion von Fehlbildungen [19]. Im Rahmen des zweiten Screenings zwischen 18+0 und 21+6 SSW hat die werdende Mutter nach ausführlicher Aufklärung die Wahl zwischen einem Ultraschall mit Biometrie des Feten („Basis-Ultraschalluntersuchung“) oder zusätzlich hierzu auch einer strukturierten Untersuchung der fetalen Morphologie („erweiterte Basis-Ultraschalluntersuchung“) [19]. Beim erweiterten Verfahren wird unter anderem auch das kindliche Herz im Vierkammerblick genauer inspiziert. Dies dient dazu, frühzeitig kongenitale Herzerkrankungen festzustellen, da diese eine der häufigsten Ursachen für ein Versterben des Kindes innerhalb des ersten Lebensjahres darstellen [10, 38]. Zwischen 2006 und 2007 untersuchten *Lindinger et al.* die Häufigkeit für einen angeborenen Herzfehler bei insgesamt über 670.000 Neugeborenen in einem Zeitraum von zwei Jahren. Die Gesamtprävalenz für einen kongenitalen Herzfehler lag bei 1,08 % und somit im Durchschnitt bei etwa 11 von 1.000 Neugeborenen [60].

Im Folgenden sollen die unterschiedlichen Ultraschallverfahren genauer erläutert werden.

### 1.3.1 B-Mode

Im B-Mode (auch „Brightness-Mode“, von englisch „brightness“ = Helligkeit) wird eine zweidimensionale Aufnahme in unterschiedlichen Graustufen dargestellt. Dies geschieht in Abhängigkeit von der Gewebereflektion der Ultraschallwellen. Hierbei verläuft die Helligkeit des Bildes proportional zu der Intensität des Ultraschallsignals. Umso kräftiger das Signal ist, desto heller wird auch das Bildelement dargestellt. Umgekehrt führt ein schwächeres Signal zu einem dunkleren Bildpunkt. So entsteht insgesamt ein Ultraschallbild in verschiedenen Graustufen [91]. Dies erlaubt die Darstellung von bewegten und unbewegten Strukturen des Körpers in Echtzeit. Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die Aufnahme der auszuwertenden Vierkammerblicke des fetalen Herzens im B-Mode-Verfahren.



**Abbildung 2:** Sonographische Darstellung eines apikalen Vierkammerblickes des fetalen Herzens im B-Mode-Verfahren

### 1.3.2 M-Mode

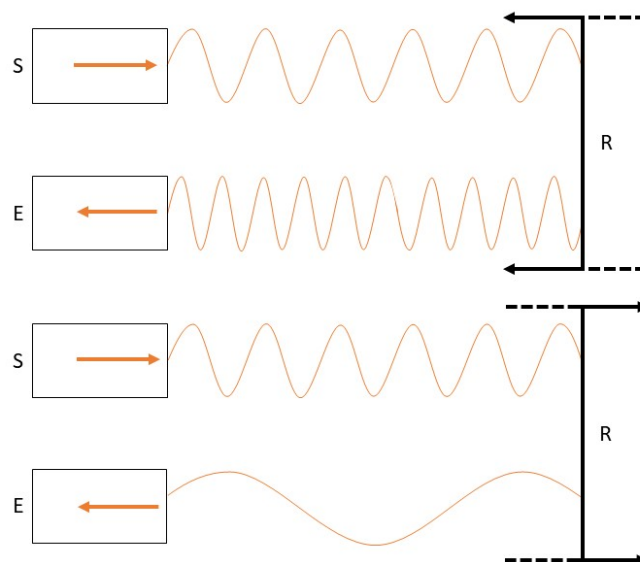
Der M-Mode (auch „Motion-Mode“, von englisch „motion“ = Bewegung) ermöglicht die quantifizierte Darstellung einer Bewegung, beispielsweise der Herzklappen. Von hoher Relevanz ist dieser Modus in der Echokardiographie. Anders als bei der B-Mode-Darstellung verweilt die Ultraschallsonde im M-Mode an einem festen Punkt. Dabei entstehen Blickpunktlinien, welche parallel zueinander in einen zeitlichen Ablauf gebracht werden. Durch die Zeitachsenskalierung und den Bildmaßstab lassen sich z.B. die Geschwindigkeit oder die Beschleunigung der Bewegung berechnen. Das M-Mode Verfahren hat ein sehr hohes zeitliches Auflösungsvermögen, daher lassen sich vor allem Gewebe mit einer schnellen Bewegung gut abbilden [91].

### 1.3.3 Doppler-Ultraschall

Der Dopplereffekt wurde erstmals gegen Ende der 1950er Jahre zur medizinischen Diagnostik angewandt [91]. *Satomura et al.* veröffentlichten im Jahr 1957 eine Studie, die den Einsatz des Effektes zur Untersuchung der kardialen Funktion beschrieb [84]. Die erste Anwendung in der Geburtshilfe erfuhr die Methode durch *Callaghan et al.* im Jahr 1964 [20], bei der die Arbeitsgruppe erstmals den Effekt zur Darstellung der fetalen Herzaktion nutzte. Heutzutage wird der Dopplerultraschall in vielen Bereichen der Frauenheilkunde und Geburtshilfe verwendet. Ein besonderer Stellenwert kommt der Doppleruntersuchung dabei in der Pränataldiagnostik in der Betreuung von Risikograviditäten zu [3, 68, 85].

Durch die Dopplersonographie kann die Fließgeschwindigkeit und -richtung in den fetalen und fetomaternalen Gefäßen bestimmt werden. Der Schallimpuls wird durch sich bewegende Blutbestandteile (u. a. Erythrozyten) reflektiert. Da die Sonde, bestehend aus Sender und Empfänger, statisch ist, kommt es durch die sich bewegenden Blutbestandteile zu einer Frequenzänderung [91].

Durch die auf den Sender (Ultraschallsonde) gerichtete Bewegung des Reflektors (z. B. Erythrozyt) kann eine Frequenzerhöhung gemessen werden. Entgegengesetzt dazu bewirkt die abwendende Bewegung vom Sender eine Frequenzminderung [55]. Nachfolgend soll dies schematisch in Abbildung 3 veranschaulicht werden.



**Abbildung 3:** Schematische Darstellung des Dopplereffektes (nach *Klötzsch et al.* 2020) [55]; (S = Sender; E = Empfänger; R = Reflektor)

Insgesamt unterscheidet man in der Dopplersonographie unterschiedliche Verfahrensmethoden, welche nachfolgend näher erläutert werden.

### **1.3.3.1 Kontinuierliche Dopplersonographie**

Anwendung findet zum einen das kontinuierliche Dopplerverfahren (auch „Continuous Wave Doppler“ oder „CW-Doppler“, von englisch „continuous“ = kontinuierlich und „wave“ = Welle), bei dem Schallwellen fortlaufend sowohl empfangen als auch gesendet werden [55, 91]. Dies geschieht mittels eines piezoelektrischen Senders (Frequenz 4,8 bzw. 16 MHz) [55]. In der Ultraschallsonde findet sich ein zweiter piezoelektrischer Empfänger, der das zurückgesendete Schallsignal misst [55].

Mit dieser Methode können vor allem hohe Flussgeschwindigkeiten erfasst werden [91]. Nicht möglich ist es hingegen, durch das kontinuierliche Senden und Empfangen der Schallimpulse die Signaltiefe zu bestimmen [91]. Dies stellt einen Nachteil der Methode dar, denn so werden beispielweise auch übereinanderliegende Blutgefäße von der Schallsonde erfasst und in einem Messsignal gebündelt. Folglich können keine konkreten Aussagen über einzelne Blutgefäße getroffen werden [91]. In der adulten Echokardiographie wird das kontinuierliche Dopplerverfahren hauptsächlich zur Messung von Herzklappeninsuffizienzen verwendet [91].

### **1.3.3.2 Gepulste Dopplersonographie**

Der gepulste Doppler (auch „Pulse Wave Doppler“ oder „PW-Doppler“, von englisch „pulse“ = Pulsschlag und „wave“ = Welle) stellt eine weitere Untersuchungsmethode der Dopplersonographie dar. Anders als beim CW-Doppler werden hier von einem Kristall in der Schallsonde innerhalb weniger Mikrosekunden kurze Sendeimpulse abgegeben. In den Intervallen zwischen den Sendeimpulsen fungiert derselbe Kristall als Signalempfänger [55, 91]. Bei Ultraschallaufnahmen im B-Mode können so präzise Untersuchungen von Blutströmen innerhalb eines Dopplerfensters durchgeführt werden. Sowohl die Tiefe oder Größe des Fensters als auch der Messwinkel im Verhältnis zum Gefäß kann hierbei angepasst werden. Es handelt sich somit um ein winkelabhängiges Verfahren [100]. Ein Vorteil dieser Methode ist im Gegensatz zum CW-Doppler, dass eine Bestimmung der Messorttiefe durch die Erfassung der Signalempfangszeit möglich ist [91].

### **1.3.3.3 Farbkodierte Dopplersonographie**

Eine Sonderform der gepulsten Dopplersonographie stellt das Farbdopplerverfahren dar. Durch simultane Schallimpulse innerhalb eines festgelegten Messfensters kann die Flussgeschwindigkeit an mehreren, nebeneinander liegenden Messorten bestimmt werden [55, 91]. Die Untersuchungsergebnisse werden dann in einem zweidimensionalen Ultraschallbild im M-Mode farblich kodiert angezeigt. Eine Strömung in Richtung des Schallkopfs wird dabei in rot und die entgegengesetzte Flussrichtung in blau dargestellt [55, 91]. Auch die Farbhelligkeit gibt zusätzliche Informationen. So

indiziert ein dunkler Farbpunkt eine langsame und ein heller Farbpunkt eine schnelle Strömung [91].

#### **1.3.3.4 Gewebedoppler**

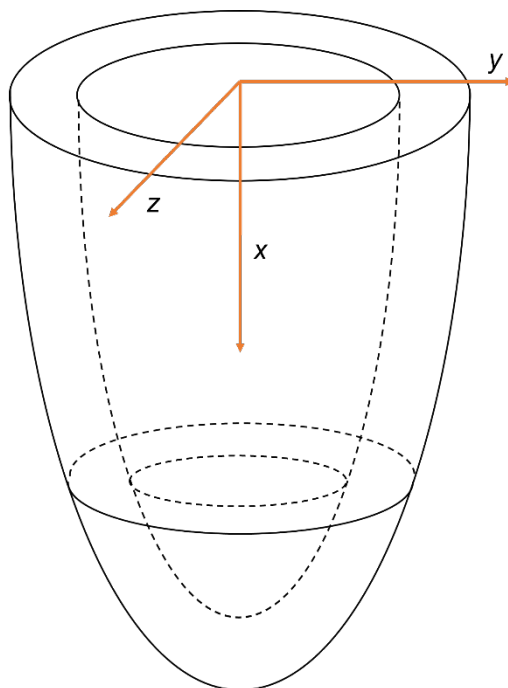
Die Gewebedopplersonographie (englisch „Tissue Doppler Imaging“, TDI) ermöglicht eine akkurate und objektive Analyse der myokardialen Funktion [8]. Beim TDI erfolgt eine Messung der Kontraktions- und Relaxationsgeschwindigkeit des Herzmuskels [8, 41, 42, 99]. Für die Anwendung der Methode in der Echokardiographie von Kindern und Erwachsenen gibt es bereits Referenzwerte [6, 49, 81, 89]. In der fetalen Echokardiographie existieren bisher einzelne Studien, die Normwerte für die Anwendung der Gewebedopplersonographie festgelegt haben [21, 72]. Es handelt sich beim TDI um ein winkelabhängiges Verfahren, was aufgrund von möglichen Winkelfehlern einen Nachteil der Methode darstellt [91, 98].

## 1.4 Koordinatensysteme

Die Bewegung des Herzens erfolgt in unterschiedlichen räumlichen Ebenen. Mit Hilfe eines Koordinatensystems lässt sich diese Herzmuskelbewegung dreidimensional darstellen. Ein Koordinatensystem besteht dabei aus insgesamt drei senkrecht zueinander verlaufenden Achsen, auch Vektoren genannt. Diese haben einen gemeinsamen Ursprungspunkt. Es ist somit möglich, jeden Raumpunkt als einen eindeutigen Punkt im Koordinatensystem zu bestimmen [23]. In einer im Jahr 2000 von *D'Hooge et al.* veröffentlichten Arbeit wurden drei unterschiedliche Koordinatensysteme beschrieben, welche im Folgenden erläutert werden [23].

### 1.4.1 Kartesisches Koordinatensystem

Das kartesische Koordinatensystem besteht aus drei senkrecht zueinander ausgerichteten Koordinatenachsen ( $x$ -,  $y$ - und  $z$ -Achse), die ein orthogonales Koordinatensystem bilden [23, 103]. Eine Projektion des Systems über der Herzkammer ist dabei zwar möglich, aber durch den komplexen Bewegungsablauf während einer Kontraktion kommt es zu einem Abweichen der Achsen. Ein Vektorberechnung ist dann nur durch die Anwendung komplexer Gleichungen durchführbar, sodass sich das kartesische Koordinatensystem insgesamt als unpraktisch erwiesen hat [23, 104].



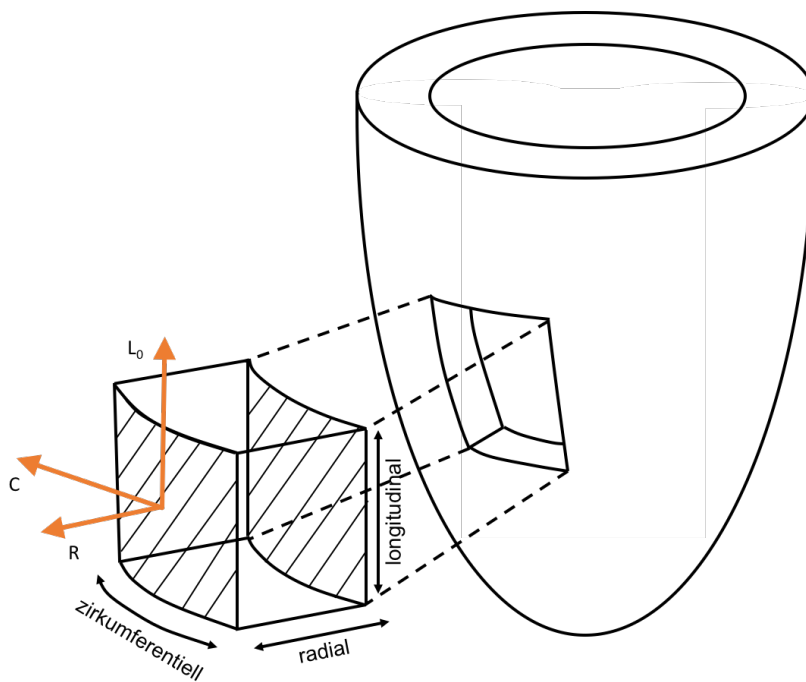
**Abbildung 4:** Kartesisches Koordinatensystem nach *D'Hooge et al.* 2000 [23]

### 1.4.2 Lokales Herzkoordinatensystem

Das lokale Herzkoordinatensystem wird verwendet, um innerhalb des Herzmuskels eine individuelle Position zu bestimmen. Dies gelingt, indem man drei vertikal zueinander ausgerichtete Koordinatenachsen verwendet [23]:

- Die **Longitudinalachse ( $L_o$ )** liegt vertikal zur radialen Achse und zeigt somit Richtung Herzbasis (tangential zum Epikard).
- Die **Radialachse (R)** liegt vertikal zum Epikard und ist nach außen gerichtet.
- Die **Umfangsachse (C)** liegt vertikal zur Radial- und Longitudinalachse entgegen des Uhrzeigersinns.

Der distalste Punkt der Herzkammer (Herzspitze) lässt sich durch das lokale Herzkoordinatensystem nicht bestimmen, da sich hier sowohl die Longitudinal- als auch die Umfangsachse nicht definieren lassen. Dies stellt eine Schwäche dieses Systems dar [23].

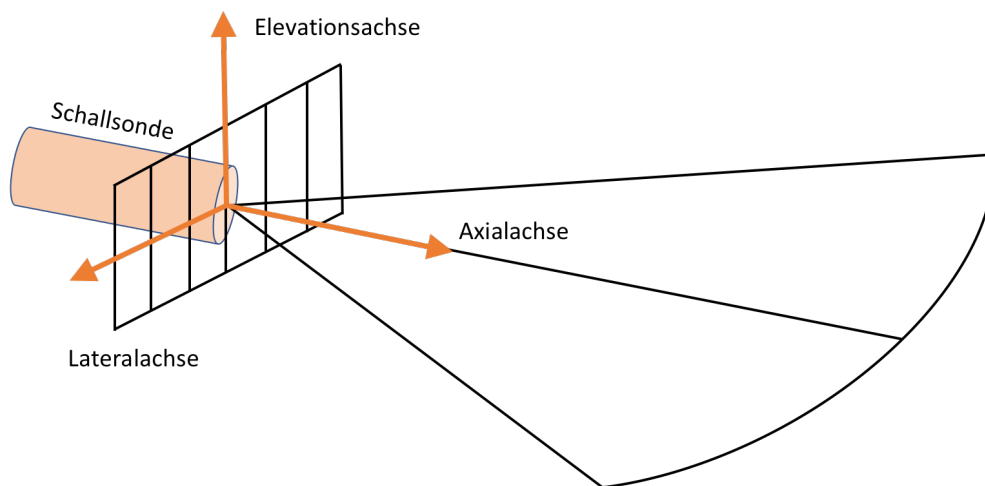


**Abbildung 5:** Lokales Koordinatensystem nach *D'Hooge et al.* 2000 [23]

### 1.4.3 Ultraschallkoordinatensystem

Ein häufig angewandtes Modell ist Ultraschallkoordinatensystem, mit dem das zweidimensionale Ultraschallbild beschrieben werden kann. Der Ultraschallkopf bildet das Zentrum und somit den Nullpunkt. Das Ultraschallkoordinatensystem umfasst drei Koordinatenachsen [23]:

- Die **Axialachse** verläuft entlang des Ultraschallsignals von der Schallsonde weg.
- Die **Elevationsebene** verläuft senkrecht zur Axial- und Lateralachse und daher insgesamt senkrecht zur zweidimensionalen Bildebene.
- Die **Lateralachse** verläuft senkrecht zur Axialachse innerhalb der zweidimensionalen Bildebene nach links im Bild.

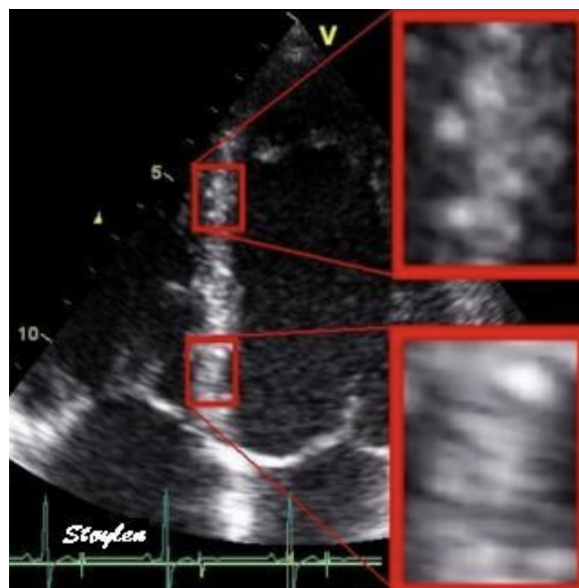


**Abbildung 6:** Ultraschallkoordinatensystem nach *D'Hooge et al.* 2000 [23]

## 1.5 Speckle-Tracking

Das zweidimensionale Speckle-Tracking ist eine ultraschallbasierte Untersuchungsmethode, mit der man quantitativ die segmentale und globale Herzmuskelfunktion erfassen kann [65]. Es handelt sich dabei um ein sowohl Doppler- als auch winkelunabhängiges Verfahren [65]. Mittels dieser Methode lassen sich ein festgelegter Myokardbereich, die sogenannte „Region of Interest“ (ROI), bestimmen und Parameter wie der Strain, die Strain-Rate, die Tissue Velocity oder das Displacement berechnen [65, 101, 102]. Diesen Berechnungen liegen die verschiedenen Muster der Myokardbewegung zugrunde. Im Einzelnen handelt es sich dabei um eine longitudinale, zirkumferentielle und eine radiale Deformation sowie eine Rotation, einen Twist oder eine Torsion [46, 51, 70, 95, 101]. Im Rahmen des zweidimensionalen Speckle-Trackings wird sowohl die longitudinale als auch die radiale Deformation bestimmt [58].

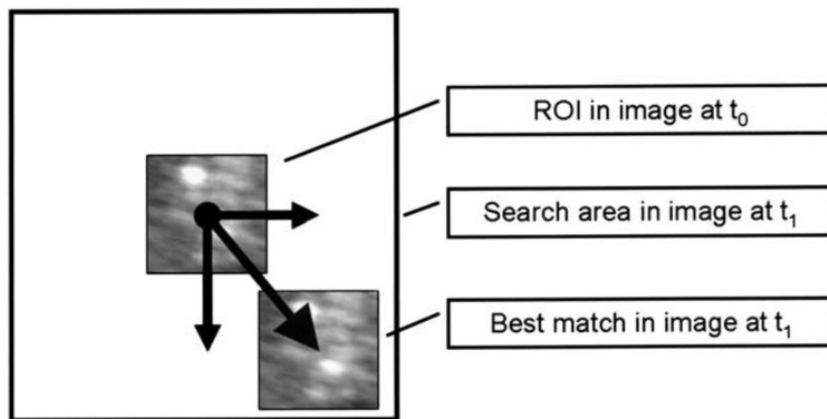
Technisch gesehen basiert das Speckle-Tracking auf der Verfolgung von sogenannten Speckle-Mustern (von englisch „speckle“ = Tupfer, Sprengel) [65]. Ein umschriebener Myokardbereich wird im Ultraschallbild als ein spezielles Graustufenmuster abgebildet, man nennt diesen funktionell aus „Speckles“ zusammengefassten Bereich „Kernel“ (von englisch „kernels“ = Körner). Es ist anzunehmen, dass dieses spezielle Muster für jeden Herzmuskel individuell und einzigartig ist. Man kann somit auch von einem „Fingerabdruck des Myokards“ [65] innerhalb einer Ultraschallaufnahme sprechen. Während sich die Position eines einzelnen Speckles während der Kontraktion oder Relaxation verschiebt, erlaubt dies eine digitale Nachverfolgung des akustischen Punktes innerhalb des zweidimensionalen Bildes.



**Abbildung 7:** Darstellung zweier Myokardregionen mit jeweils einzigartig angeordnetem Speckle-Muster (nach Støylen 2005) [93]

Durch die Anwendung spezieller Softwareprogramme kann so die räumliche Verschiebung eines Myokardareals während eines Herzzyklus erfasst und daraus weitere Parameter der Myokardbewegung berechnet werden [65, 93]. Im Falle dieser Dissertation wurde die TestDriver Software des Unternehmens Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Tochigi, Japan, verwendet.

Das Speckle-Tracking beruht also auf einer Verfolgung des individuellen Speckle-Musters von einer zu der darauffolgenden Bildsequenz. Hierbei wiederholen sich diese Muster allerdings nicht punktgenau, sodass mittels der Software nur die größtmögliche Deckungsgleichheit ermittelt werden kann [5]. Dies beruht auf dem Prinzip der „Sum of Absolute Differences (SAD)“, bei dem mittels der Software zwei Bildebenen nach dem ähnlichsten Speckle-Muster und damit der kleinsten Differenz zur vorherigen Bildsequenz durchsucht werden [5].



**Abbildung 8:** Die Bewegung der initialen „Region of Interest (ROI)“ ( $t_0$ ) wird mittels der Software in zwei Ebenen und winkelnunabhängig mit der größtmöglichen Deckungsgleichheit im nachfolgenden Bild ( $t_1$ ) erfasst (nach *Amundsen et al.* 2006 [5]); ( $t$  = Zeit)

## 1.6 Kenngrößen der Myokardbewegung

Die zweidimensionale segmentale und globale Bewegung bzw. Deformation des fetalen Myokards lässt sich durch unterschiedliche Parameter berechnen [94]. Dies erlaubt eine objektive Quantifizierung der Messungen, die mittels der Speckle-Tracking-Technologie durchgeführt werden. Im Einzelnen handelt es sich bei diesen Parametern um die Tissue Velocity, das Displacement, den Strain und die Strain-Rate, welche in den folgenden Abschnitten genauer erläutert werden.

### 1.6.1 Tissue Velocity

Die Tissue Velocity (von englisch „tissue velocity“ = Gewebegeschwindigkeit) definiert die Geschwindigkeit, mit der ein bestimmter Myokardpunkt während eines Herzschlags seine Position verändert und wird in der Einheit cm/s beschrieben [45].

$$\text{Tissue Velocity } v = \frac{L_0 - L_1}{t}$$

**Abbildung 9:** Formel zur Berechnung der Tissue Velocity [45] ( $L_0$  = Ursprungslänge;  $L_1$  = Endlänge (nach Verformung);  $t$  = Zeit)

### 1.6.2 Displacement

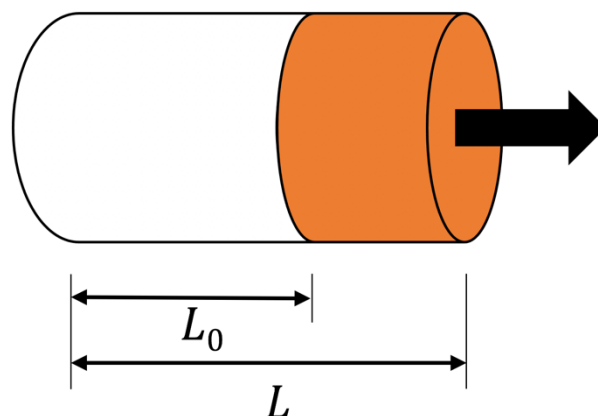
Das Displacement (von englisch „displacement“ = Verschiebung, Verdrängung) beschreibt die räumliche Verlagerung eines Punktes in einem Koordinatensystem innerhalb eines festen Zeitintervalls. Übertragen auf die Studie wird somit die Ortsänderung eines Myokardpunktes während eines Herzschlags beschrieben [45]. Das Displacement wird in der Einheit Millimeter angegeben [92].

$$\text{Displacement } D = \int_{T_0}^T v(t) dt$$

**Abbildung 10:** Formel zur Berechnung des Displacements [45] ( $T$  und  $T_0$  = Start und Ende, also bspw. Beginn und Ende der Systole;  $v(t)$  = Geschwindigkeit an einem bestimmten Zeitpunkt;  $t$  = Zeit)

### 1.6.3 Strain

Der Strain beschreibt die Verformung eines Körpers in Bezug auf seine Ausgangsform [23, 45, 101]. Bei einem eindimensionalen Objekt handelt es sich hierbei um eine Verkürzung oder eine Verlängerung.



**Abbildung 11:** Graphische Darstellung des eindimensionalen Strains (Deformation) eines Objektes durch eine Kraft (dargestellt durch den Pfeil); nach Voigt *et al.* 2004 [23, 102]

Es handelt sich beim Strain-Wert um einen dimensionslosen Wert, da die Deformation relativ zur Ausgangsform verläuft. In den meisten Fällen erfolgt die Angabe allerdings als ein prozentualer Wert (durch Multiplikation mit 100) [23, 45]. Eine Verlängerung wird hierbei durch einen positiven Wert und eine Verkürzung durch einen negativen Wert angegeben [23]. Der Strain-Wert, gekennzeichnet durch den griechischen Buchstaben  $\epsilon$ , kann folgendermaßen berechnet werden [23, 101]:

$$\text{Strain } \varepsilon = \frac{L - L_0}{L_0}$$

**Abbildung 12:** Formel zur Berechnung des Strain-Wertes [23]

$L_0$  stellt hierbei die Ausgangslänge des Objektes dar,  $L$  zeigt die Länge nach Deformation des Objektes. Ein Strain-Wert von -0,25 bedeutet also beispielsweise eine Verkürzung des Objektes um 25 Prozent in Bezug auf seine Ursprungslänge. Im Beispiel des fetalen Herzens handelt es sich allerdings nicht um ein eindimensionales sondern ein dreidimensionales Objekt, welches die Deformation erfährt. Dargestellt in einem Koordinatensystem zeigen sich also insgesamt je drei Strain-Werte entlang der  $x$ -Achse, der  $y$ -Achse und der  $z$ -Achse ( $\varepsilon_x$ ,  $\varepsilon_y$  und  $\varepsilon_z$ ). Bedingt durch die Scherkräfte gibt es zudem sechs weitere Strain-Werte, welche auf das dreidimensionale Objekt wirken ( $\varepsilon_{xy}$ ,  $\varepsilon_{xz}$ ,  $\varepsilon_{yx}$ ,  $\varepsilon_{yz}$ ,  $\varepsilon_{zx}$  und  $\varepsilon_{zy}$ ). Eine Scherkraft tritt dabei immer dann auf, wenn Kräfte parallel auf die Flächen eines Objektes wirken und so zu seiner Verformung führen [77]. Zusammen kann die Deformation eines dreidimensionalen Objektes durch diese neun Strain-Werte umfassend dargestellt werden [23].

#### 1.6.4 Strain-Rate

Die Strain-Rate gibt die Geschwindigkeit einer Deformation (Strain-Wert) an. Sie wird in der Einheit  $s^{-1}$  angegeben. Die Strain-Rate kann folgendermaßen berechnet werden [23]:

$$\text{Strain-Rate} = \frac{\Delta \varepsilon}{\Delta t}$$

**Abbildung 13:** Formel zur Berechnung der Strain-Rate, wobei  $\Delta \varepsilon$  die Änderung des Strain-Wertes und  $\Delta t$  die Dauer der Deformation beschreibt [23]

Im Folgenden soll dies anhand eines Beispiels verdeutlicht werden. Hat ein eindimensionales Objekt etwa einen Strain von 50 Prozent, beispielsweise also eine Verlängerung von 1 cm auf 1,5 cm in einem Zeitintervall von 5 Sekunden, so lautet die Strain-Rate hier  $0,50 / 5$  s, also  $0,1 s^{-1}$ . Innerhalb von einer Sekunde verlängert sich das eindimensionale Objekt also um 10 Prozent.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studienpopulation**

Im Rahmen der prospektiven Studie wurden 109 gesunde Feten untersucht, von denen 103 in die Studie aufgenommen wurden. Die schwangeren Frauen fanden sich in der Zeit zwischen April 2014 und März 2016 in der pränataldiagnostischen Abteilung des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg, im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge für eine echokardiographische Untersuchung der Feten ein.

Die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigte das Studienvorhaben. Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig und die Schwangeren erteilten nach umfassender Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis. Da nur gesunde Feten in die Studienpopulation aufgenommen wurden, wurde im Vorwege eine vollständige Ultraschalluntersuchung des fetalen Herzens zur Detektion möglicher kongenitaler Herzfehler durchgeführt. Alle Schwangeren wurden einmalig untersucht.

### **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

#### **2.2.1 Einschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden Videoaufnahmen, die die vollständige Länge des fetalen Herzens abbilden. Dies bedeutet die komplette, morphologische Darstellung der freien Wand des linken und des rechten Ventrikels sowie des interventrikulären Septums. Es erfolgt die Darstellung des Herzens im apikalen oder im basalen Vierkammerblick.

Zur Generierung bestmöglicher Videoaufnahmen von hoher Auflösung und mit maximaler Bildratenzahl wurde die Breite des Schallkopfssektors verengt und das B-Bild vergrößert. Die B-Mode-Bildtiefe wurde reduziert. Artefakte durch fetale oder maternale Bewegung bzw. Atembewegung sollten während der gesamten Aufnahme von geringem Ausmaß sein.

#### **2.2.2 Ausschlusskriterien**

Ausgenommen von der Studie wurden maternale Erkrankungen wie beispielsweise Gestationsdiabetes, Infektionen, Präeklampsie, endokrinologische Krankheiten, Thrombophilien oder vorzeitige Wehentätigkeit. Des Weiteren führten Mehrlingsschwangerschaften, fetale Infektionen, kongenitale Fehlbildungen, Chromosomenstörungen, eine intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) und jene Krankheitsbilder, die die Strömungsmechanik des Blutes beeinflussen können, zum Ausschluss aus der Studienpopulation.

Videoaufnahmen mit einer unzureichenden B-Bild-Qualität und solche mit Artefakten durch starke Bewegungen wurden exkludiert. Zunächst in die Studie eingeschlossene Videosequenzen, bei denen auch nach diversen Versuchen kein zufriedenstellendes Tracking des Myokards möglich war, wurden ebenfalls ausgenommen.

### **2.3 Datenakquise**

Nach Einwilligung der Mütter in die Studienteilnahme wurde jedes ungeborene Kind zunächst in einer Ultraschalluntersuchung echokardiographisch untersucht. So konnten vorbestehende kardiale, morphologische Deformationen erkannt und die Feten gegebenenfalls aus der Studienpopulation exkludiert werden. Des Weiteren wurde auf eine optimale Bildeinstellung bei der Sonographie geachtet. Alle in die Studie eingeschlossenen und anschließend aufgenommenen Videosequenzen wurden von demselben Untersucher auf einem Toshiba Aplio 500 System (Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Tochigi, Japan), ausgestattet mit einem 1-5 MHz Konvexschallkopf (PVT 375 BT), generiert. Die Tiefe des B-Bildes wurde herabgesetzt und die Sektorbreite reduziert.

Pro Patientin wurden mindestens drei Aufnahmen mit einer Länge von etwa zwei Sekunden im leicht abgewinkelten apikalen oder basalen Vierkammerblick erzeugt. Im Verlauf konnte so aus mehreren aufgezeichneten fetalen Herzzyklen pro Video die beste Sequenz für die Auswertung ausgewählt werden.

Ein besonderes Augenmerk lag in der klaren Abgrenzung der freien Wand des rechten und des linken Ventrikels sowie des interventrikulären Septums (IVS), um so eine hohe Qualität der Aufnahme sicherzustellen. Dabei wurden Bildraten zwischen 91 und 197 Bildern pro Sekunde (Frames per second, fps) generiert. Im Anschluss wurden die jeweiligen Aufnahmesequenzen auf dem Toshiba Aplio 500 System digital in der aufgenommenen originalen (akustischen) Bildrate (acoustic frame rate, AFR) gespeichert.

### **2.4 Arbeitsprozess**

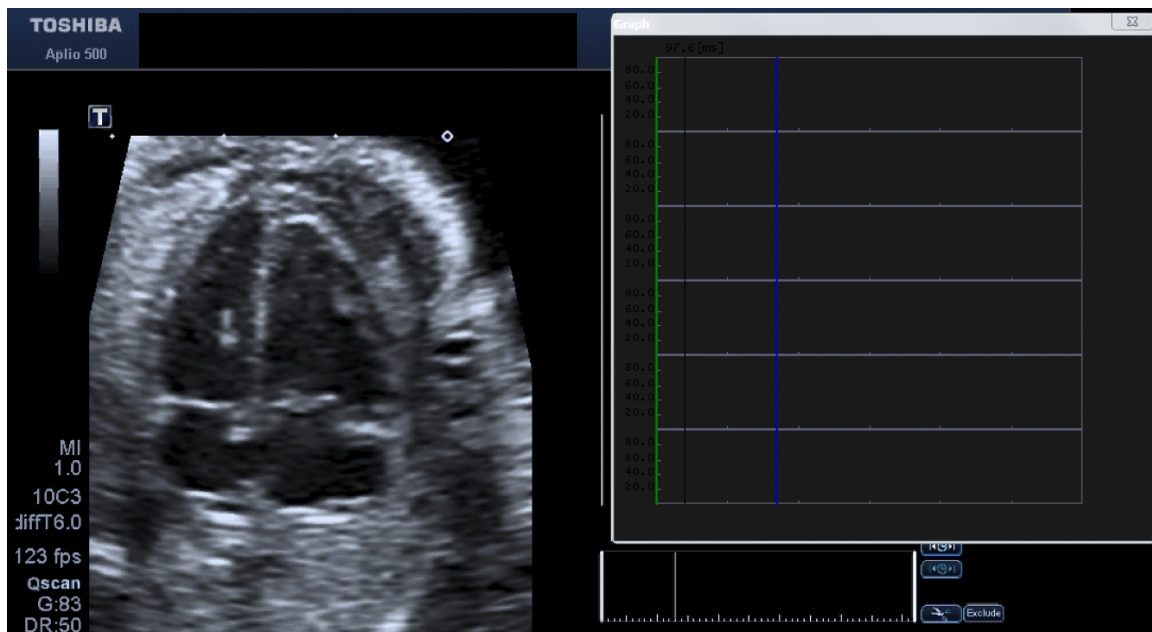
Initial wurden alle Videosequenzen im Hinblick auf die Eignung zur späteren Auswertung gesichtet. Lediglich apikale oder basale Vierkammerblicke von Videos mit einer sehr guten Abbildung des fetalen Herzens sowie von höchster B-Bild-Qualität wurden nun zusätzlich zur originalen Bildrate gemäß des DICOM-Standards (digital imaging and communications in medicine; Bildrate 60/Sekunde; DICOM-FR) zu einer Bildrate von 60 fps umgewandelt und anschließend gespeichert. Die Videosequenzen zeigten zumeist einen Vierkammerblick mit Abbildung des RV und des LV, seltener nur den RV (mit freier

rechter Wand und IVS) oder den LV (mit freier linker Wand und IVS). Nach Übermittlung des ausgewählten Videomaterials auf einen externen Computer (Workstation) mittels einer externen Festplatte bzw. eines USB-Sticks erfolgte die Offline-Analyse der B-Bild-Dateien durch zwei Personen (L. R. und C. E.) unter Gebrauch der TestDriver Software (Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Tochigi, Japan). Bei der Offline-Analyse wurden durch das Speckle-Tracking die segmentalen und globalen Peak-Strain-Werte sowohl für den LV als auch für den RV bestimmt.

Die untersuchten Patientinnen wurden mit einer Verschlüsselung der Identitätsdaten in einer Microsoft-Excel-Tabelle (Microsoft Corporation, Redmond, USA) erfasst. Neben Daten wie dem Gestationsalter, der Bildwiederholungsrate (frame rate, FR) und dem Untersuchungsdatum enthielt die Tabelle weitere für die Schwangerschaft relevante Informationen, beispielsweise das maternale Alter oder den errechneten Geburtstermin. So sollte eine erste Übersicht über das Patientenkollektiv ermöglicht werden.

Für die Offline-Auswertung musste primär ein Video auf die Länge eines fetalen Herzschlags gekürzt werden („Cropping“), da mit einer Videosequenz zunächst mehrere Zyklen aufgenommen wurden. Ein fetaler Herzzyklus wurde hierbei mit Hilfe der Bewegung der Atrioventrikularklappen (AV-Klappen) ermittelt.

Das vollständige Schließen der AV-Klappen bestimmte dabei die Enddiastole. Bei der manuellen Abgrenzung eines Herzschlags wurde der erste Zeit-Cursor auf den AV-Klappenschluss und der zweite auf die letzte Bildsequenz vor den darauffolgenden AV-Klappenschluss eingestellt. Anschließend erfolgte die subjektive Prüfung des bewegten Bildes mit eventueller Nachbearbeitung. Die Dauer eines Herzschlags wurde vermerkt, um daraus im Verlauf die fetale Herzfrequenz zu ermitteln. Basierend auf der Herzfrequenz wurde dann auch die Anzahl der Einzelbilder pro Zyklus (frames per cycle, fpc) berechnet.

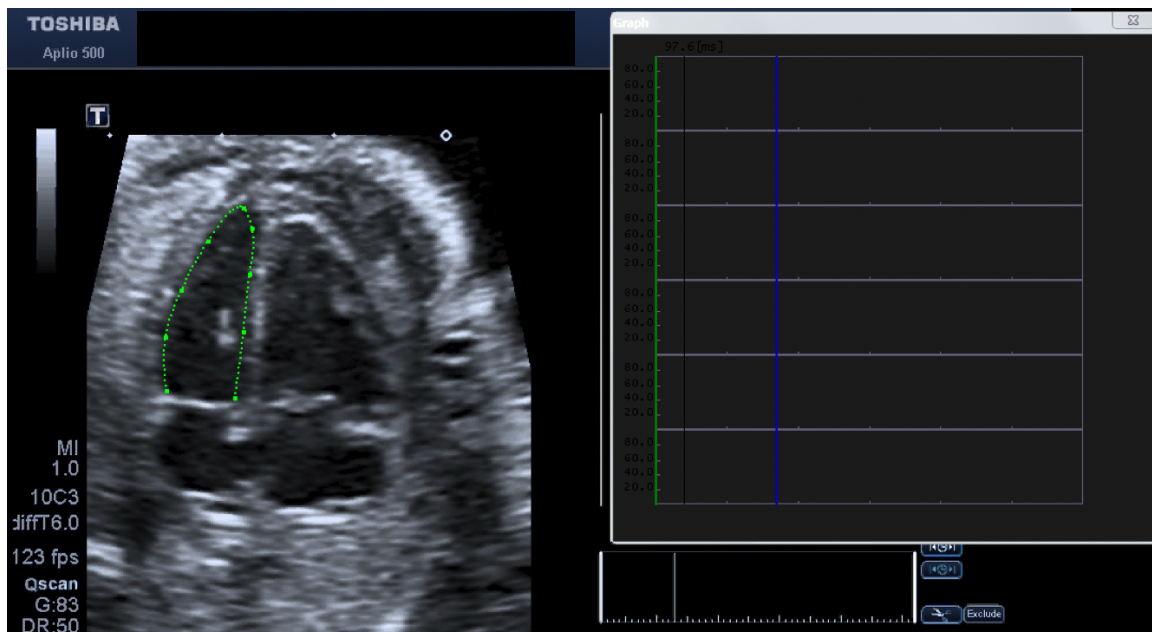


**Abbildung 14:** Links: Apikaler Vierkammerblick; rechts: Zeitleiste mit Anfangs- (grün) und End-Zeit-Cursor (blau) zur Begrenzung eines Herzschlags im AFR-Format

Zumeist wurde dieselbe Videosequenz für die Auswertung des RV und des LV herangezogen, in wenigen Fällen jedoch auch getrennte Aufnahmen beider Ventrikel verwendet. Die Deformationsanalyse wurde dann getrennt für beide Ventrikel durchgeführt, wenn lediglich ein Ventrikel, beispielsweise bedingt durch die Breitereduktion des Schallkopfsektors, ausreichend gut abgebildet war.

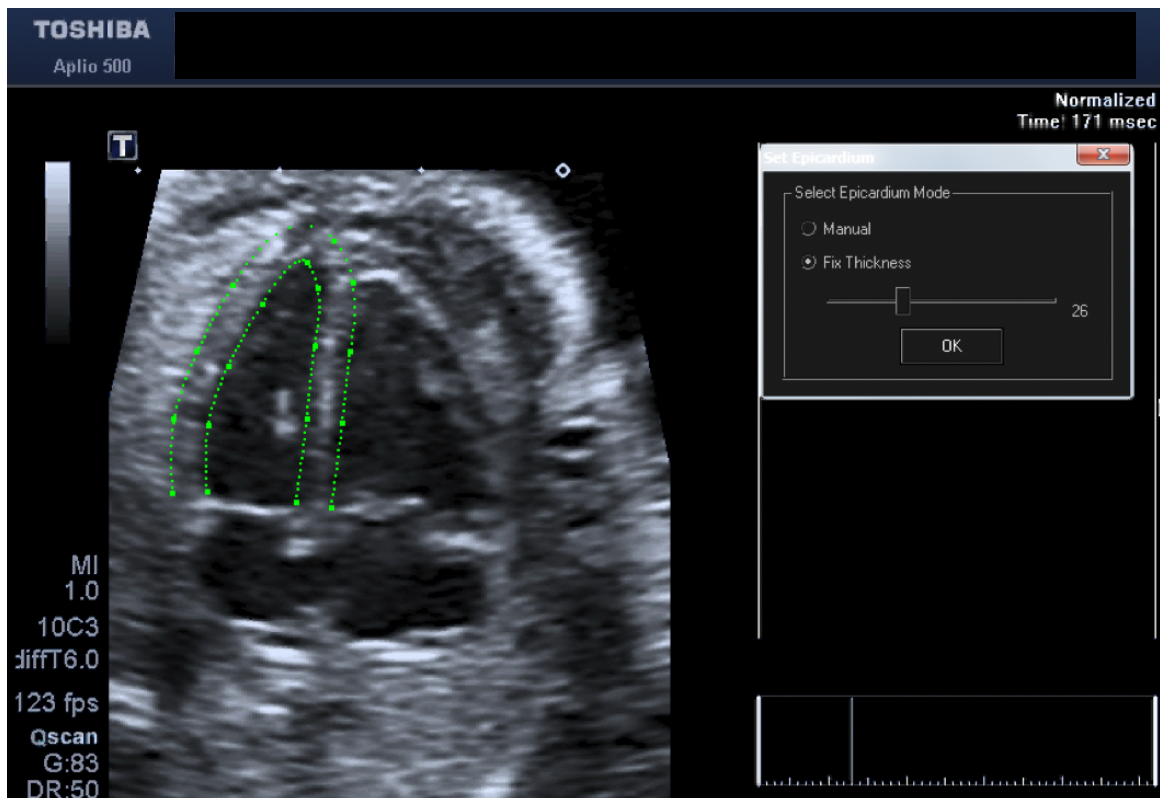
Die Reihenfolge der Auswertung begann stets mit dem LV. Im Standbild der Enddiastole wurde manuell ein Marker entlang des Endokards gesetzt. Je nachdem, ob es sich um die Offline-Analyse des LV oder RV handelte, wurde der erste Marker mit dem Mauszeiger knapp oberhalb des septalen bzw. des lateralen AV-Klappenannulus platziert.

Das Anordnen mehrerer Marker erfolgte entgegen des Uhrzeigersinns entlang des Endokards über den Apex cordis bis hin zum jeweiligen AV-Klappenannulus. Nach einem Doppelklick mit dem Setzen des letzten Punktes wurden die Marker automatisch durch die TestDriver-Software zu einer Linie entlang der Herzinnenwand (innere Linie) verbunden. Diesen Prozess bezeichnet man als „Tracing“.



**Abbildung 15:** Apikaler Vierkammerblick mit vollständigem Tracing des Endokards (innere Linie) des LV im AFR-Format

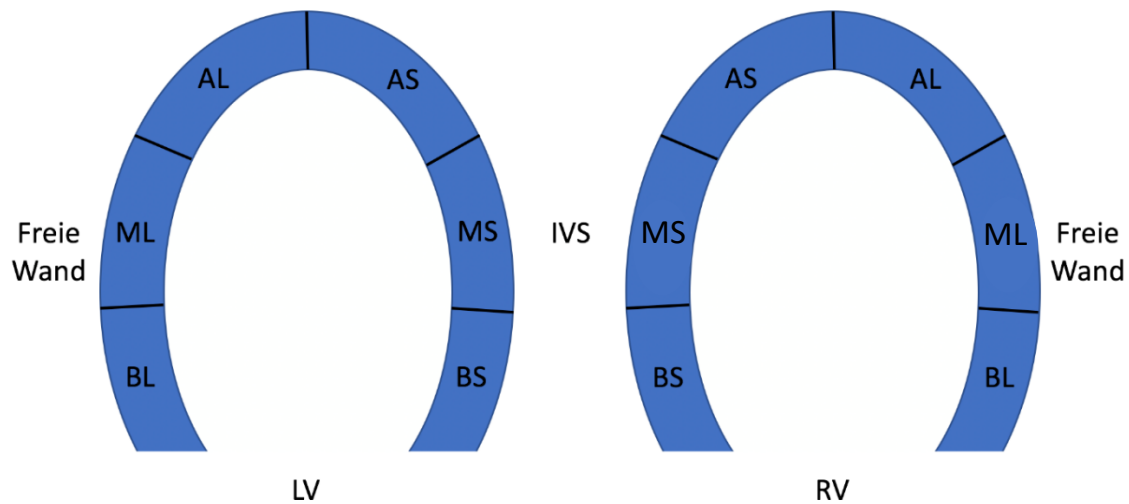
Eine äußere Linie, parallel zur inneren Linie und als Abgrenzung der Herzaußenwand, wurde automatisch durch das Programm erstellt. Im Falle einer Diskrepanz der durch das Programm erstellten äußeren Linie mit der tatsächlichen Grenze des Epikards bestand die Option einer manuellen Anpassung. Dabei blieben die innere und äußere Linie immer parallel zueinander. Der Bereich zwischen den Linien ist als „Region of Interest“ (ROI) definiert.



**Abbildung 16:** Apikaler Vierkammerblick mit vollständig umrandeter ROI des LV inklusive Fenster zur manuellen Anpassung des Bereichs im oberen rechten Bildrand im AFR-Format

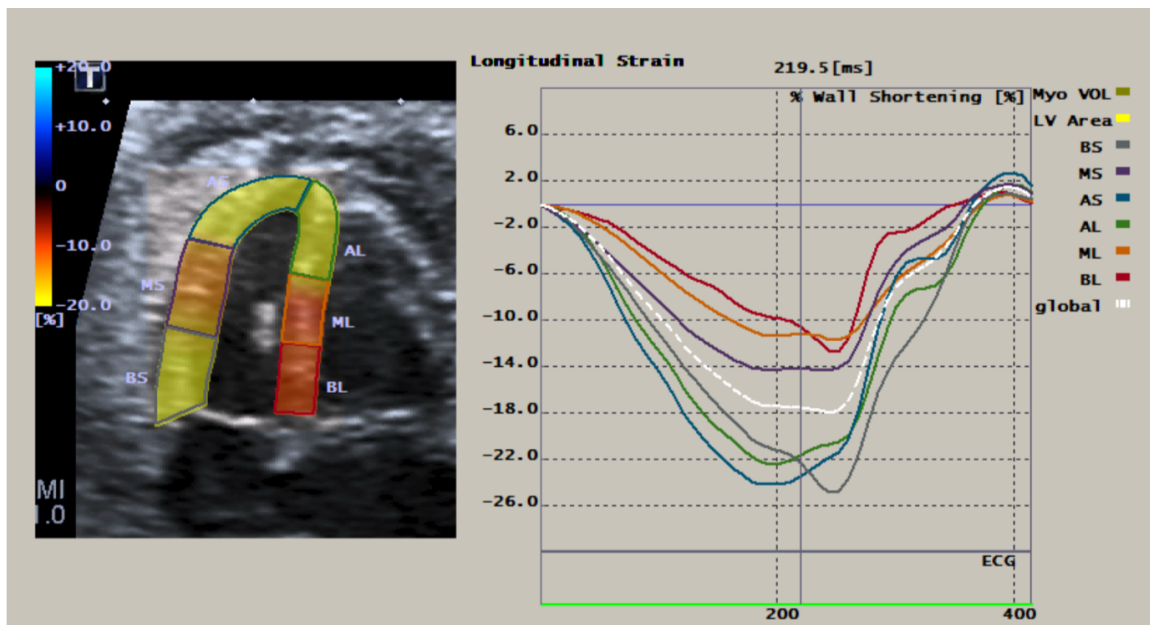
Nach der Selektion der Marker und dem vollständigen myokardialen „Tracing“ erfolgte das automatische zweidimensionale Wall-Motion-Tracking der ROI für den gespeicherten fetalen Herzzyklus. Die Präzision des Trackings wurde dabei subjektiv überprüft, um gegebenenfalls eine manuelle Anpassung der Marker durchzuführen. Sofern auch nach einigen 2D WMT-Durchgängen kein befriedigendes Ergebnis erzielt werden konnte, führte dies zu einer Exklusion des Clips aus der Studienpopulation.

Das Myokard des linken und rechten Ventrikels wurde durch die Software automatisch in sechs Untersegmente gegliedert. Dabei handelte es sich im Einzelnen um zwei apikale, zwei mittlere und zwei basale Myokardabschnitte in jedem Ventrikel, davon drei Segmente der lateralen freien Wand und drei Segmente des Septums.



**Abbildung 17:** Segmentale Einteilung des Myokards (LV und RV) in sechs Abschnitte (BS (Basis septal), MS (Mitte septal), AS (Apex septal), AL (Apex lateral), ML (Mitte lateral), BL (Basis lateral))

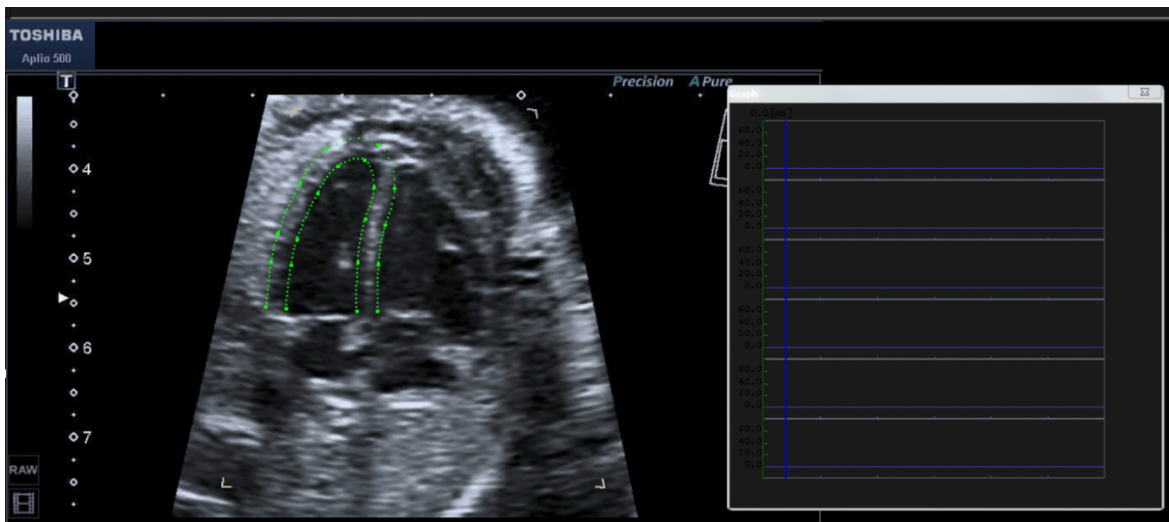
Basierend auf den Lageveränderungen der Myokardmesspunkte in der ROI während eines Herzschlags, wurden sowohl der globale Strain als auch der longitudinale Strain der einzelnen Segmente kalkuliert. Die Darstellung der Resultate aller Segmente erfolgte sowohl numerisch als auch graphisch.



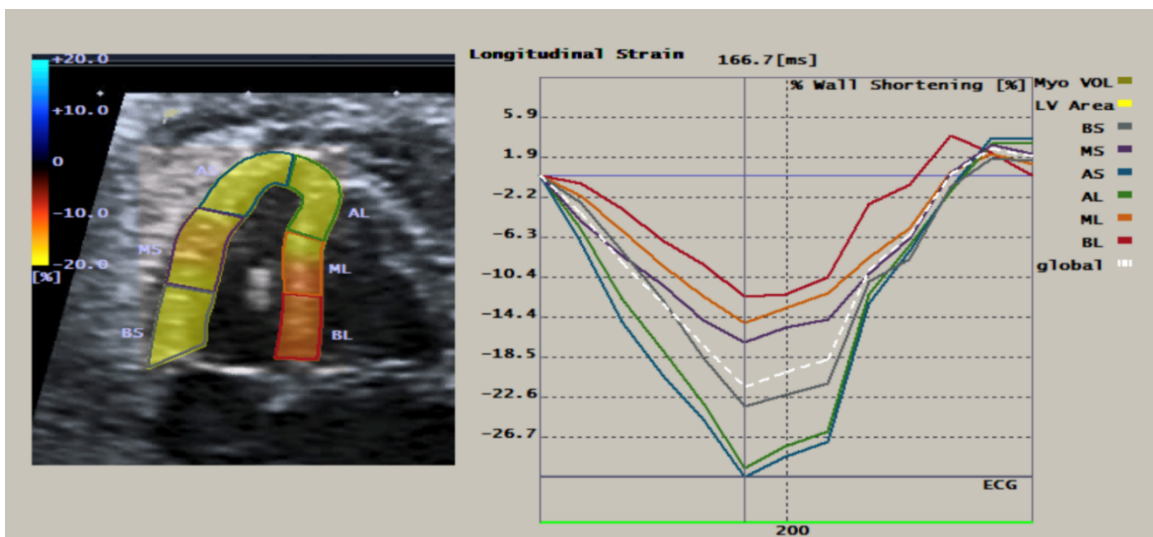
**Abbildung 18:** Fetalen linksventrikulären globalen und segmentalen longitudinalen Strain (in %) während eines Herzzyklus in der 23+6 SSW mittels akustischer Bildrate (142 fps)

Um den Einfluss niedriger und hoher Bildraten in der Strain-Analyse zu untersuchen, wurden zwei Studiengruppen gebildet. Die erste Gruppe (AFR) umfasste alle Feten mit

der originalen akustischen Bildrate. Die zweite Gruppe schloss dieselben Feten und identischen Videosequenzen ein. Die Abbildung erfolgte jedoch mit einer Bildrate von 60 fps (DICOM-FR). In beiden Gruppen wurden die segmentalen und globalen Strain-Werte des LV und des RV der freien lateralen Wand und des IVS miteinander verglichen. Der bereits erläuterte Arbeitsprozess zur Auswertung eines Videos mit der originalen, akustischen Bildrate wurde analog hierzu für das DICOM-Format durchgeführt.



**Abbildung 19:** Apikaler Vierkammerblick mit vollständig umrandeter ROI des LV im DICOM-FR-Format



**Abbildung 20:** Fetalen linksventrikulärer globaler und segmentaler longitudinaler Strain während eines Herzzyklus in der 23+6 SSW mittels DICOM-Bildrate (60 fps)

## 2.5 Statistische Datenanalyse

Die statistische Analyse der gewonnenen Daten erfolgte mit Hilfe des Programms IBM SPSS (IBM, Armonk, New York, USA, Version 24.0 für Windows). In verschlüsselter Form wurden die durch die TestDriver-Software gewonnenen Werte manuell in eine SPSS-Tabelle übertragen. Die Daten wurden mittels doppelter Dateneingabe validiert.

Für die Durchführbarkeit der statistischen Tests wurde eine annähernde Normalverteilung sowie eine Varianzhomogenität vorausgesetzt. Bei Nichteinhaltung der Anforderungen wurden adaptierte Modelle angewandt. Für alle statistischen Tests lag das Signifikanzniveau bei  $p < 0,05$ .

Um eventuelle Abweichungen zwischen den globalen Strains des LV und des RV festzustellen, wurden zusätzliche T-Tests für gepaarte Stichproben durchgeführt. Im Rahmen der Auswertung fanden dabei pro Fetus jeweils zwei Auswertungen statt. Zum einen wurde das Videomaterial in der originalen (akustischen) Bildrate analysiert, zum anderen wurden pro Fet direkt im Anschluss die gleichen Videoclips, die in die DICOM-FR konvertiert wurden, ausgewertet. Somit ergab sich für die später erfolgte statistische Analyse der gewonnenen Daten eine Unterteilung in zwei Studiengruppen (DICOM-FR-Gruppe und AFR-Gruppe).

Innerhalb einer zufällig ausgewählten Subgruppe von  $n = 20$  Feten einer jeden Gruppe (DICOM-FR und AFR) wurde die Inter- und Intraraterreliabilität der echokardiographischen Messungen bestimmt. Die Auswertung der Daten erfolgte unabhängig voneinander von zwei Anwendern (C. E. und L. R.).

Sowohl die Inter- als auch die Intraraterreliabilität wurde mit Hilfe des Intraklassenkorrelationskoeffizientens (Intraclass Correlation Coefficient, ICC) berechnet. Dieser ist definiert als  $1 - (\text{Effekt der Varianz} / \text{totale Varianz})$ , wobei Ergebnisse oberhalb von 0,9 einen sehr guten Grad der Übereinstimmung zwischen dem ersten und dem zweiten Untersucher beschreiben.

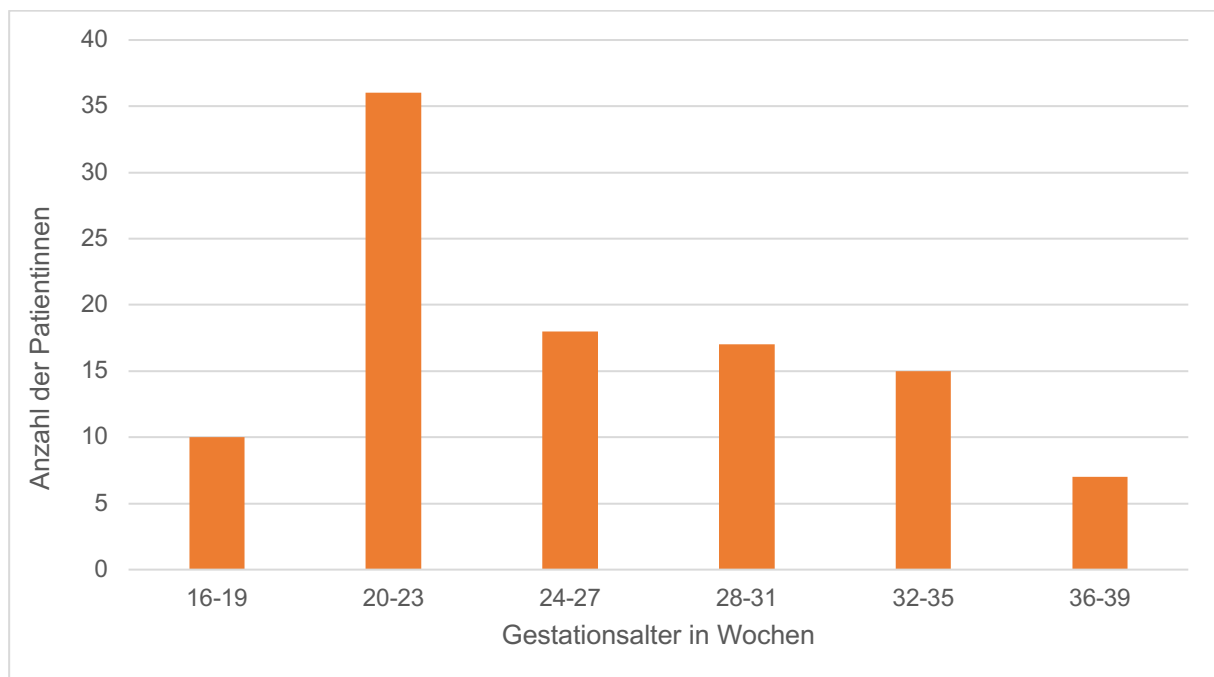
Alle Modelle berücksichtigen das Schwangerschaftsalter als eine feste Kovariate. Die Untersucher stellen innerhalb von Varianzkomponentenmodellen zufällig auftretende Einflussfaktoren dar. Statt einer initialen Datenaggregation oder einer gesonderten Segmentauswertung wurden in multivariaten Modellen segmentale Strains als Einzelmaß angesehen. Soweit nicht anders angegeben, werden im Rahmen der deskriptiven Statistik Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben. Die Übereinstimmung der klinischen Messungen innerhalb der Patientengruppe der DICOM-FR und der AFR wurde mittels der Bland-Altman-Analyse berechnet [12, 13].

### 3. Ergebnisse

Im Rahmen dieser Studie wurden Videosequenzen eines Vierkammerblicks von 109 gesunden Feten gewonnen. Bei sechs Feten konnte aufgrund einer schlechten Bildqualität keine Auswertung des Bildmaterials erfolgen. Die Durchführbarkeit der Studie zeigte sich unabhängig vom Gestationsalter, da je drei Fälle aus dem zweiten und drei Fälle aus dem dritten Trimester ausgeschlossen werden mussten.

In 103 Fällen wurde eine Speckle-Tracking-Analyse durchgeführt. Dabei handelte es sich um 94,5 % der Studienpopulation. Jeder Patient wurde einmalig im Laufe der Schwangerschaft untersucht.

Das durchschnittliche Schwangerschaftsalter liegt bei  $26,3 \pm 5,6$  SSW (Minimum 16 Wochen, Maximum 39 Wochen). Abbildung 21 veranschaulicht die Verteilung des Gestationsalters innerhalb der Studiengruppe.



**Abbildung 21:** Verteilung des Gestationsalters innerhalb der Studienpopulation; n = 103

Die durchschnittliche Bildrate des DICOM-Standards beträgt 60 Bilder pro Sekunde (fps). In der Gruppe der originalen, akustischen Bildrate (AFR) liegt diese durchschnittlich bei  $127 \pm 26$  Bildern pro Sekunde (Minimum 91 fps, Maximum 197 fps).

Die kindliche Herzfrequenz kann mittels der Angabe über die Bildrate einer DICOM-Aufnahme, also 60 Bilder pro Sekunde, zusammen mit der Angabe über die vorab vermerkte Dauer eines fetalen Herzzyklus, ermittelt werden.

Bei einer durchschnittlichen Zykluslänge von 422 Millisekunden (ms) ergab sich eine mittlere fetale Herzfrequenz von 143 Schlägen pro Minute (Minimum 113/min, Maximum 180/min).

Innerhalb der DICOM FR-Gruppe liegt die Anzahl der Bilder pro Herzzyklus (frames per cycle, fpc) bei einem mittleren Wert von 25 fpc (Minimum 20, Maximum 32) und in der AFR-Gruppe bei einem Wert von 54 fpc (Minimum 37, Maximum 87). Als durchschnittliches Verhältnis zwischen Bildrate zur Herzfrequenz ergab sich innerhalb der DICOM FR-Gruppe ein Wert von 0,42 (Minimum 0,33, Maximum 0,53) und innerhalb der AFR-Gruppe ein Wert von 0,90 (Minimum 0,61, Maximum 1,46). Zur Veranschaulichung dieser Ergebnisse dient Tabelle 1.

	<b>Mittlere Dauer Herzzyklus (ms)</b>	<b>HF (min<sup>-1</sup>) (min/max)</b>	<b>Mittlere FR (min/max)</b>	<b>Mittlere fpc (min/max)</b>	<b>Verhältnis FR/HF (min/max)</b>
DICOM FR	422	143 (113/180)	60 (60/60)	25 (20/32)	0,42 (0,33/0,53)
AFR	422	143 (113/180)	127 (91/197)	54 (37/87)	0,90 (0,61/1,46)

**Tabelle 1:** Studiengruppen (DICOM FR und AFR) mit mittlerer Dauer eines Herzzyklus, Herzfrequenz, mittlerer Anzahl der Bilder pro Sekunde, mittlere Anzahl der Bilder pro Herzzyklus und dem Verhältnis von Bildrate zu Herzfrequenz

### 3.1 Mittlere Strain-Werte des LV und RV

Im Rahmen der statistischen Auswertung erfolgten Mittelwertberechnungen mit dazugehörigen Standardabweichungen der globalen Strains des LV und RV sowie der einzelnen zwölf Segmente des LV und RV (Basis, Mitte und Apex der freien Wand des LV bzw. RV sowie des IVS). Die Auswertung erfolgte sowohl in der Gruppe der DICOM-

Bildrate als auch in der AFR-Gruppe. Die Tabellen 2 und 3 sowie Abbildungen 22 und 23 veranschaulichen die Resultate aus den Berechnungen der Mittelwerte des linken bzw. des rechten Ventrikels.

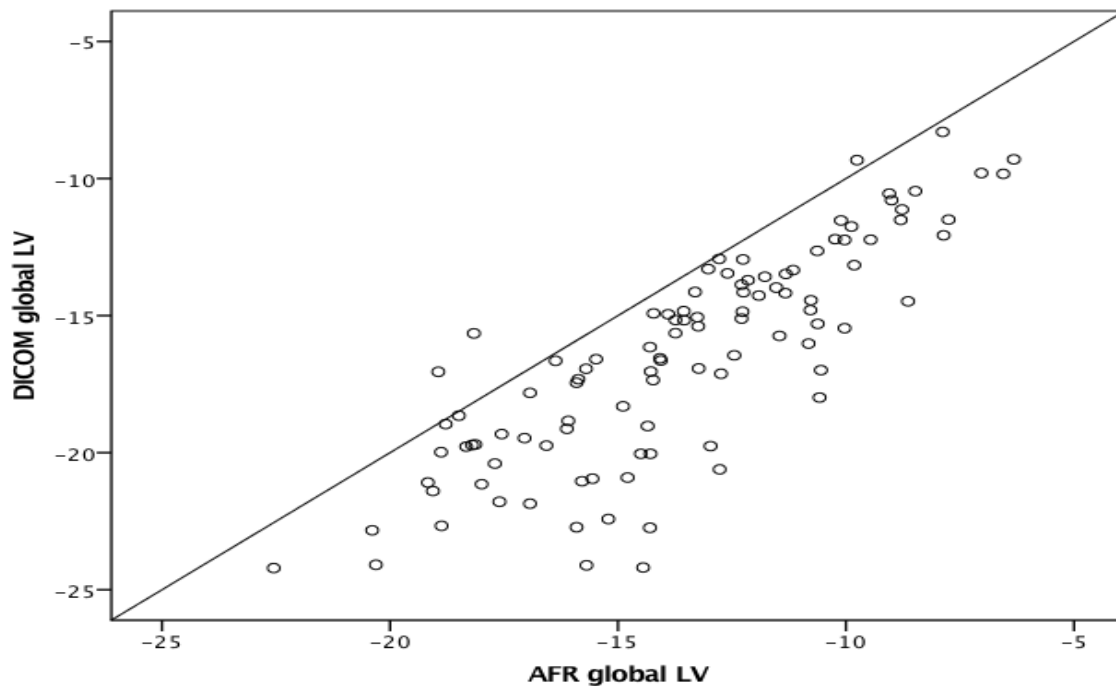
Für beide Ventrikel zeigte sich ein signifikanter Mittelwertunterschied innerhalb der Auswertungen beider Bildraten (DICOM FR und AFR) basierend auf globalen longitudinalen systolischen Peak-Strain-Werten (global longitudinal peak systolic strain, GLPSS).

Die globale Strain-Analyse des LV ergab in der DICOM FR-Gruppe einen Mittelwert von -16,46 %. Für den LV ergab sich ein Wert von  $-16,46 \% \pm 3,87 \%$  in der DICOM FR-Gruppe sowie ein Wert von  $-13,57 \% \pm 3,48 \%$  in der AFR-Gruppe. Für den RV zeigten sich Werte von  $-15,12 \% \pm 3,63 \%$  in der DICOM FR-Gruppe und  $-12,60 \% \pm 3,67 \%$  in der AFR-Gruppe. Das Signifikanzniveau lag in beiden Fällen bei  $p < 0,001$ . Eine Darstellung der segmentalen und globalen LPSS-Werte des LV erfolgt in der Tabelle 2. Tabelle 3 veranschaulicht die segmentalen und globalen LPSS-Werte des RV.

### 3.1.1 Linker Ventrikel

	Segment	Mittlere Strain-Werte (%) [Standardabweichung]	
		AFR	DICOM FR
LV Freie Wand	Basis	-16,44 [5,74]	-19,23 [5,58]
	Mitte	-12,86 [4,08]	-15,94 [4,66]
	Apex	-17,49 [5,63]	-21,36 [7,04]
LV IVS	Basis	-9,86 [4,37]	-11,75 [4,72]
	Mitte	-9,83 [3,59]	-12,44 [4,15]
	Apex	-16,40 [5,62]	-19,93 [6,49]
LV Globaler Strain		-13,57 [3,48]	-16,46 [3,87]

**Tabelle 2:** Mittlere segmentale und globale longitudinale systolische Peak-Strain-Werte (LPSS) und Standardabweichungen der freien Wand des LV und des IVS in der akustischen Bildrate und der DICOM-Bildrate im Vergleich.

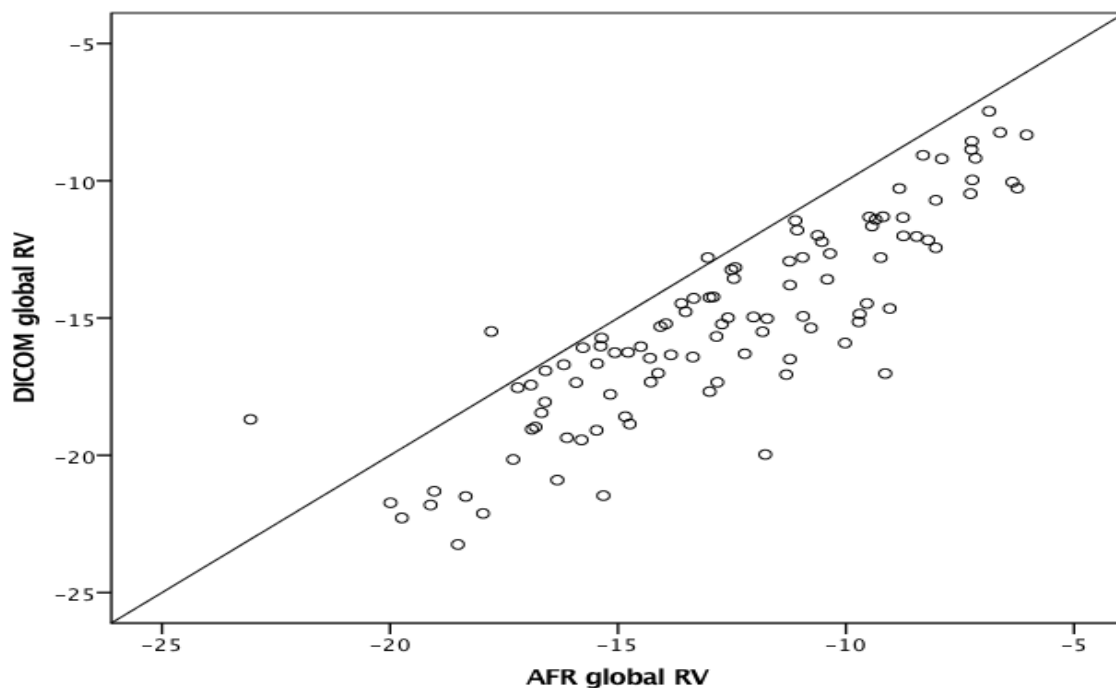


**Abbildung 22:** Streudiagramm der GLPSS-Werte des LV in der DICOM FR und AFR

### 3.1.2 Rechter Ventrikel

	Segment	Mittlere Strain-Werte (%) [Standardabweichung]	
		AFR	DICOM FR
RV Freie Wand	Basis	-16,69 [6,48]	-19,35 [6,59]
	Mitte	-12,76 [5,22]	-15,93 [5,23]
	Apex	-13,35 [6,79]	-16,33 [7,63]
RV IVS	Basis	-12,61 [4,82]	-14,17 [4,54]
	Mitte	-10,39 [3,44]	-12,78 [3,37]
	Apex	-11,82 [5,88]	-14,72 [6,26]
RV Globaler Strain		-12,60 [3,67]	-15,12 [3,63]

**Tabelle 3:** Mittlere Segmentale und globale longitudinale systolische Peak-Strain-Werte (LPSS) und Standardabweichungen der freien Wand des RV und des IVS in der akustischen Bildrate und der DICOM-Bildrate im Vergleich.



**Abbildung 23:** Streudiagramm der GLPSS-Werte des RV in der DICOM FR und AFR

### 3.2 Bland-Altman-Analyse

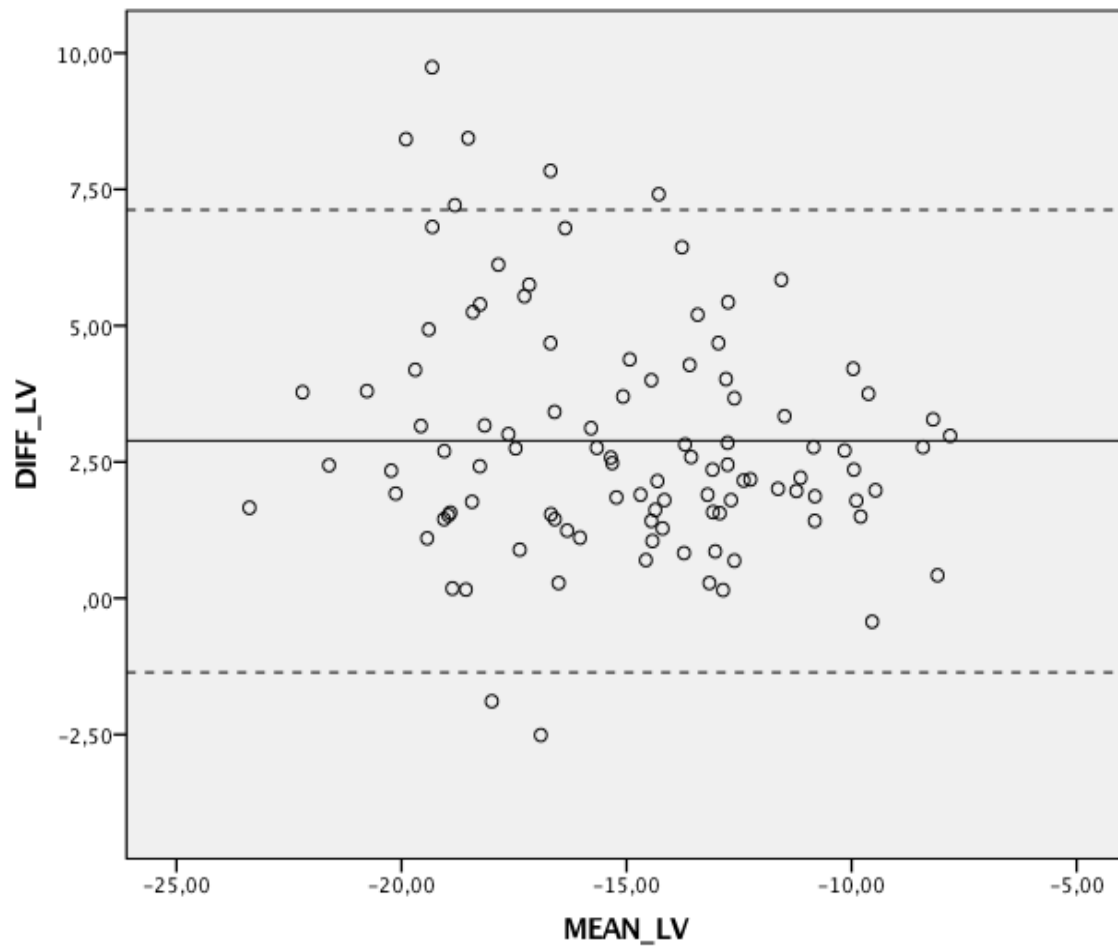
Im Rahmen einer Bland-Altman-Analyse [12, 13, 39] wurden sowohl die Gruppe der DICOM-Bildrate als auch die Gruppe der akustischen Bildrate basierend auf globalen LPSS-Werten des LV und RV miteinander verglichen. Hierbei handelt es sich um eine statistische Analyse zur Quantifizierung der Übereinstimmung („Konkordanz“ [57]) zweier Messmethoden, in diesem Fall der Vergleich von Messungen mit unterschiedlichen Bildraten.

Die Untersuchung zeigte, dass 95 % der globalen LPSS-Werte der DICOM FR-Gruppe 1,36 (LV) bzw. 1,13 (RV) niedrigere und bis zu 7,13 (LV) bzw. 6,15 (RV) höhere Werte als in der AFR-Gruppe ergaben. Die folgende Tabelle zeigt die Mittelwertdifferenzen des LV und RV der AFR und DICOM FR basierten globalen LPSS-Daten, welche mittels der Bland-Altman-Analyse gepaart wurden. In den Abbildungen 24 und 25 werden diese Ergebnisse veranschaulicht.

	Mittelwert	SD	Unteres Referenzintervall	Oberes Referenzintervall	Streubreite
LV	2,89	2,17	-1,36	7,13	8,49
RV	2,51	1,86	-1,13	6,15	7,28

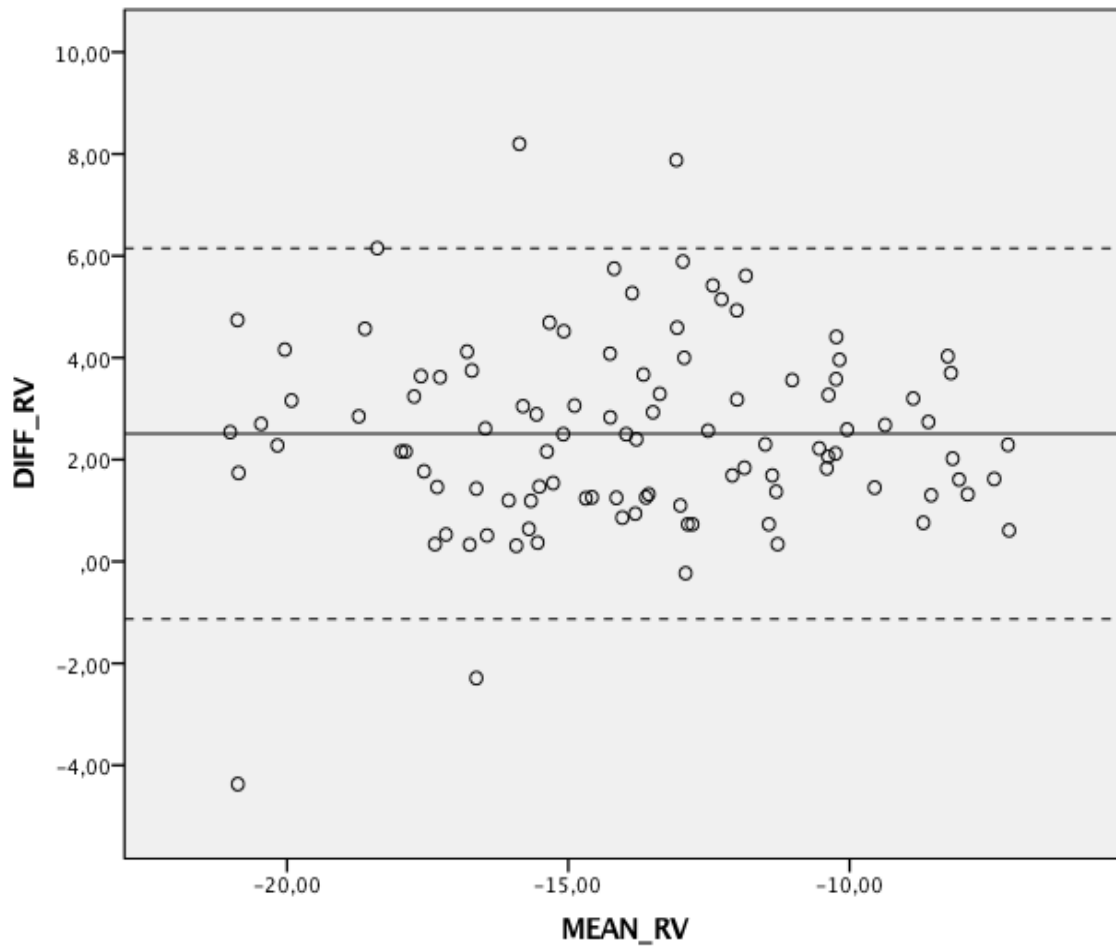
**Tabelle 4:** Mittelwertdifferenzen zwischen Datenpaaren des LV und RV der AFR und DICOM FR basierend auf globalen LPSS-Werten in der Bland-Altman-Analyse

### 3.2.1 Linker Ventrikel



**Abbildung 24:** Streudiagramm der Mittelwertdifferenzen der DICOM FR und AFR LPSS-Datenpaare für den LV. Die gestrichelten Linien entsprechen der unteren und oberen Grenze der Referenzintervalle

### 3.2.2 Rechter Ventrikel



**Abbildung 25:** Streudiagramm der Mittelwertdifferenzen der DICOM FR und AFR LPSS-Datenpaare für den RV. Die gestrichelten Linien entsprechen der unteren und oberen Grenze der Referenzintervalle

### **3.3 Inter- und Intraraterreliabilität**

Für eine Gruppe von 20 zufällig ausgewählten Feten der Studienkohorte wurde die Inter- und Intraraterreliabilität für die globalen und segmentalen longitudinalen systolischen Peak-Strain-Werte des LV und des RV bestimmt. Hierbei handelt es sich um 19,4 % der gesamten Studienpopulation. Die Auswertung der Übereinstimmung zwischen den zwei Untersuchern erfolgte unter anderem mit Hilfe des Intraklassenkorrelationskoeffizientens (ICC).

#### **3.3.1 Interraterreliabilität**

22,7 % der segmentalen Strain-Werte der insgesamt 480 Strain-Messungen der Subkohorte haben einen Variationskoeffizienten von  $\geq 0,15$ , wohingegen 7,5 % der insgesamt 80 globalen, linksventrikulären Strain-Werte einen Variationskoeffizienten von  $\geq 0,15$  zeigen.

Von den insgesamt 24 segmentalen Strain-Werten weisen 11 einen ICC  $< 0,8$  auf, wobei ein Wert  $< 0,6$  liegt. Die vier globalen Strain-Werte zeigen alle gute ICC-Werte, welche alle Resultate  $> 0,9$  ergeben.

#### **3.3.2 Intraraterreliabilität**

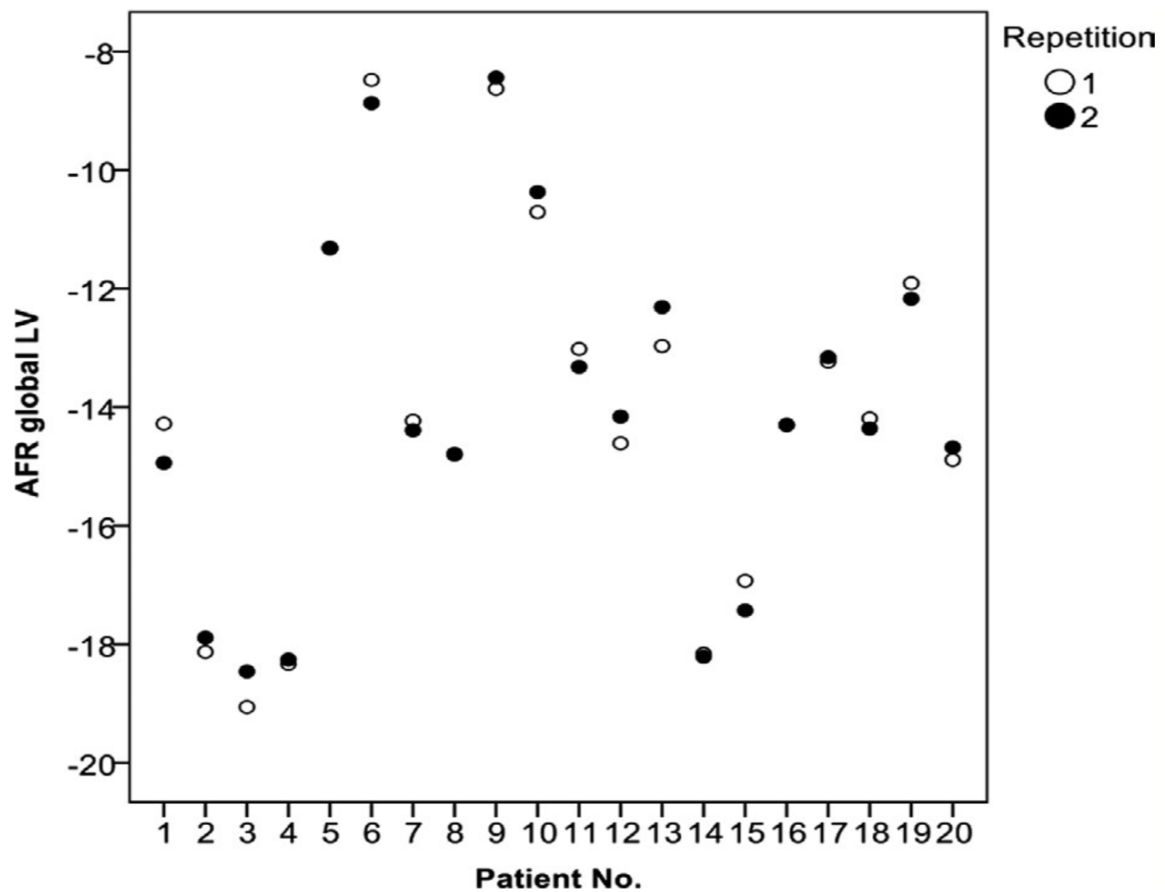
Es zeigte sich für Untersucher 1, dass 6 % der insgesamt 480 segmentalen Strain-Messungen Variationskoeffizient-Werte  $\geq 0,15$  aufweisen. Für Untersucher 2 lag dieser Wert bei 15,2 %.

Für Untersucher 1 lag der Variationskoeffizient der 80 globalen Strain-Werte in keiner der Messungen  $\geq 0,15$ . Untersucher 2 hatte lediglich einen Wert bei  $\geq 0,15$  (1 %).

Der ICC der insgesamt 24 segmentalen Strain-Werte lag für Untersucher 1  $< 0,8$  (0,794). Die vier globalen Strain Werte lagen alle  $> 0,9$ .

In den Messungen von Untersucher 2 ergaben nur vier ICC der segmentalen Strain-Werte  $< 0,8$ . Ebenso wie für Untersucher 1 lagen auch bei Untersucher 2 alle ICC der vier globalen Strain Werte  $> 0,9$ .

Abbildung 26 veranschaulicht exemplarisch in einem Streudiagramm die Intraraterreliabilität für Untersucher 1 anhand der Auswertung der linksventrikulären LPSS-Werte der akustischen Bildrate mittels des ICC.



**Abbildung 26:** Streudiagramm der Intraraterreliabilität für Untersucher 1 anhand der Auswertung der linksventrikulären LPSS-Werte der akustischen Bildrate von 20 zufällig ausgewählten Feten der Studienkohorte mittels des ICC

## 4. Diskussion

Das Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der Bildrate auf die Strain-Werte im Rahmen der zweidimensionalen Speckle-Tracking-Analyse von fetalen Herzen zu untersuchen und zu belegen, dass die Bildrate einen signifikanten Einfluss auf die Strain-Analyse hat.

Die Messungen erfolgten dazu in zwei unterschiedlichen Bildraten, zum einen im DICOM-Format (60 fps), zum anderen in der akustischen Bildrate. Hierzu wurden insgesamt 109 gesunde Feten untersucht. Nach Ausschluss von sechs Videosequenzen aufgrund einer schlechten Bildqualität verblieben 103 Feten im Studienkollektiv und konnten erfolgreich ausgewertet werden (94,5 % der Studienpopulation). Das durchschnittliche Gestationsalter lag bei  $26,3 \pm 5,6$  SSW (Minimum 16 Wochen, Maximum 39 Wochen). Sowohl die Größe der Studienpopulation als auch das mittlere Gestationsalter sind somit mit ähnlichen Studien vergleichbar [47, 48, 62, 74].

Während links- und rechtsventrikuläre globale Strain-Werte im DICOM-Format vergleichbare Daten zu denen von der Arbeitsgruppe *Axt-Fliedner et al.* bisher veröffentlichten Daten zeigten [31, 32], ergaben die Messungen in der akustischen Bildrate sowohl für den linken als auch für den rechten Ventrikel signifikant niedrigere Werte.

Die Inter- und Intraraterreliabilität ergab für die globalen Strain-Werte eine gute Übereinstimmung, wohingegen die Reliabilität in Bezug auf segmentale Strain-Werte nur eine moderate bis schwache Übereinkunft erbrachte.

Obgleich *Matsui et al.* ebenfalls im Rahmen ihrer Studiengruppe den Einfluss niedriger und hoher Bildraten miteinander verglichen haben, so handelt es sich bei dieser Studie um die erste Arbeit, welche den Einfluss von noch höheren Bildraten zu niedrigen DICOM-Bildraten im DICOM-Format hinsichtlich einer pränatalen Strain-Analyse prüft. Es ist nach wie vor unbekannt, inwiefern eine hohe oder niedrige Bildrate die zweidimensionale Strain-Messung beeinflusst.

Die Bildrate ist eine der wichtigsten Einflussfaktoren zur Erlangung zuverlässiger Strain-Rate-Ergebnisse. Es wurde gefordert, dass eine Bildgebung mit der höchstmöglichen Bildrate zwingend erforderlich ist, da andernfalls der Tracking-Prozess fehlschlagen könnte, was wiederum zu einer Unterschätzung der Geschwindigkeit und der Dehnungsrate führen würde [66]. Die Empfehlung, einen Mindestbildrate von 40-80 fps zu verwenden, basiert hierbei aber auf Daten aus der Echokardiographie bei erwachsenen Probanden [66]. Höhere Bildraten in der fetalen Speckle-Tracking-Echokardiographie wurden jedoch als wünschenswert erachtet [26]. Zudem wurde

festgestellt, dass im Gegensatz zu früheren Veröffentlichungen über vom Tissue Doppler Imaging (TDI) abgeleitete Strains und Strain-Raten hohe Bildraten (>100 Hz) [43] für die Bewertung von longitudinalen, radialen oder zirkumferentiellen zweidimensionalen Strain-Werten nicht erforderlich zu sein scheinen [76]. Insbesondere auf dem Gebiet des TDI, wo es darauf ankommt, die Gewebegeschwindigkeiten richtig zu erfassen und die kurze Dauer der Herzmuskelbewegungen zu überwinden, sind hohe Bildraten erforderlich, um eine angemessene zeitliche Auflösung zu erzielen [105, 106]. Wie die Arbeitsgruppe um *Axt-Fliedner et al.* zeigen konnte, können biventrikuläre globale LPSS-Werte mit hoher Intra- und Interraterkorrelation bereits mit niedrigen Bildraten von 30 fps und 60 fps erreicht werden [16]. Im Rahmen der Bildkorrektur für die fetale Herzfrequenz wurde hier eine mittlere zeitliche Auflösung von 12 fpc (30 fps Gruppe) und 25 fpc (60 fps Gruppe) erreicht [32].

*Rösner et al.* zeigten, dass eine mittlere zeitliche Auflösung von mehr als 30 fpc zu ausgezeichneten Ergebnissen für die longitudinalen und zirkumferentiellen Strain-Werte führten. Allerdings unterscheidet sich der globale LPSS von 15-25 fpc nicht signifikant von einer Referenzgruppe, die mit einem globalen LPSS von 46-65 fpc erfasst wurde [76]. Als die Bilder in der aktuellen Studie um die fetale Herzfrequenz korrigiert wurden, wurde eine mittlere zeitliche Auflösung von 25 fpc in der DICOM FR-Gruppe und 54 fpc in der AFR-Gruppe erreicht.

In einer kürzlich veröffentlichten In-Vitro-Studie stellten *Khan et al.* fest, dass eine niedrige Bildrate zu weniger genauen Messungen führe [50]. Zusammenfassend empfehlen sie ein Verhältnis von Bildrate zu Herzfrequenz von  $> 1$ , um möglichst akkurate Ergebnisse zu erzielen [50].

Ferner untersuchten *Sanchez et al.* in einer Studie den Einfluss der Bildrate auf die zweidimensionale Speckle-Tracking Strain-Berechnung bei Frühgeborenen ( $< 37+0$  SSW) [83]. Sie konnten zeigen, dass die Bildrate einen Einfluss auf die Zuverlässigkeit der Berechnungen hatte. Aufnahmen mit einem Verhältnis von Bildrate zu Herzfrequenz zwischen 0,7-0,9 fps/bps wiesen dabei die höchste Reproduzierbarkeit auf, gleichwohl sich die globalen LPSS-Werte innerhalb der einzelnen Gruppen nur wenig unterschieden [83].

In der vorliegenden Dissertation liegt das FR/HR-Verhältnis bei 0,42 fps/bpm für die DICOM-Gruppe bzw. bei 0,90 fps/bpm für die AFR-Gruppe. Rechnet man somit die von *Rösner et al.* empfohlenen 30 fpc auf einen Fet mit einer Herzfrequenz von durchschnittlich 140 bpm um, so ergibt sich ein FR/HR-Verhältnis von 0,5. In der Studie von *Rösner et al.* ergab sich ein FR/HR-Verhältnis von 0,25 - 0,42. Der globale LPSS-

Wert unterschied sich dabei nicht signifikant von der Referenzgruppe mit einer deutlich höheren Bildrate [76]. Die gegenständliche Studie zeigt eine angemessene zeitliche Auflösung mit guter Zuverlässigkeit für die AFR-Gruppe gemäß der in der aktuellen Literatur publizierten Empfehlungen [50, 83]. Innerhalb der DICOM-Gruppe war die zeitliche Auflösung mit einem FR/HR-Verhältnis von 0,42 deutlich geringer.

Die vorliegende Analyse im Rahmen dieser Dissertation zeigt niedrigere mittlere LPSS-Werte bei Messungen in der akustischen Bildrate im Vergleich zum DICOM-Format, welches durch das Vorliegen kleinerer Vektoren aufgrund der höheren Bildrate bedingt sein kann. Dies geht mit einer möglicherweise geringeren Genauigkeit und folglich höheren Messfehlern einher. Es kann somit die Hypothese aufgestellt werden, dass eine sehr hohe Bildrate aufgrund einer Beeinträchtigung des Tracking Prozesses zu reduzierten LPSS-Werten führen könnte. Daher sollte ein Ausgleich zwischen Bildrate und Liniendichte untersucht werden, um die Bildqualität zu verbessern und die Deformationsanalyse zu optimieren. Basierend auf dieser Studie sind die LPSS-Werte in der fetalen Echokardiographie, die mit verschiedenen Bildraten erfasst wurden, für die klinische Anwendung nicht ohne weiteres vergleichbar. Die Definition eines standardisierten „frames per cycle“-Bereichs wäre hilfreich.

Darüber hinaus sollte sich die longitudinale Dehnungsanalyse in der fetalen Echokardiographie aufgrund der mäßigen bis schwachen Verlässlichkeit der segmentalen LPSS-Werte nur auf den globalen LPSS-Wert konzentrieren. Neben den Unterschieden bei den LPSS-Werten innerhalb eines Vergleiches von zwei Bildraten gibt es auch eine große Varianz bei den globalen und segmentalen LPSS-Werten des linken und rechten Ventrikels in beiden Gruppen (Abbildung 24 und 25). Dies stellt eine wesentliche Limitation der Studie dar. Aufgrund der im Vergleich zur pädiatrischen und adulten Population nicht standardisierten Bildaufnahme und des Fehlens eines speziellen fetalen Tracking-Algorithmus ist die Analyse der Myokardverformung bis heute eine große Herausforderung. Die Videoaufnahmen der Feten erfolgten entweder im apikalen oder basalen Vierkammerblick. Eine geringere Herzgröße und höhere Herzfrequenz im Vergleich zu Erwachsenen mit folglich geringerer räumlicher und zeitlicher Auflösung sowie die fetale Mobilität mit beeinträchtigter B-Mode-Bildqualität können zu Einschränkungen bei der Verfolgung und schließlich bei der Deformationsanalyse führen. Da das zweidimensionale Speckle-Tracking auf Ultraschallbildern im B-Mode basiert, hat deren Qualität einen großen Einfluss auf die Genauigkeit der Deformationsanalyse. Um diese in der fetalen Echokardiographie zu verbessern,

müssen Einflussfaktoren wie fetale oder mütterliche Bewegungen minimiert und die räumliche Auflösung erhöht werden.

Zusammenfassend zeigt die aktuelle Dissertation, dass die Bildrate einen signifikanten Einfluss auf die myokardiale longitudinale 2D-Dehnungsanalyse hat. Trotz einer zeitlichen Auflösung im empfohlenen Bereich waren die fetalen LPSS-Werte des linken und rechten Ventrikels, die mit hoher akustischer Bildrate gemessen wurden, signifikant niedriger als die entsprechenden LPSS-Werte, die im DICOM-Format (60 fps) analysiert wurden. Die Vergleichbarkeit von LPSS-Werten, die mit verschiedenen Bildraten erfasst wurden, ist sehr begrenzt. Weitere Studien, die die geeignete zeitliche Auflösung auf der Grundlage des Verhältnisses von Bildrate zur Herzfrequenz analysieren, könnten nun erforderlich sein, um die optimale Erfassungsrate in der fetalen Echokardiographie zu bewerten.

## 5. Zusammenfassungen

Die vorliegenden Zusammenfassungen können auszugsweise in der zu dieser Dissertation veröffentlichten Originalarbeit gefunden werden [33]. Es folgen Versionen in deutscher und englischer Sprache, die sinngemäß übereinstimmen.

### 5.1 Deutsche Version [33]

Zielsetzung: Um eine präzise Dehnungsanalyse mittels Speckle-Tracking-Echokardiographie durchzuführen, sind aufgrund erhöhter fetaler Herzfrequenzen im Vergleich zu Erwachsenen höhere Bildraten erforderlich. Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss von hohen vs. niedrigen Bildraten (FR) auf die Dehnungsanalyse im 2D Speckle Tracking zu prüfen.

Methoden: Im Rahmen einer prospektiven Studie wurden bei der fetalen Echokardiographie apikale oder basale Vierkammerblicke des fetalen Herzens erfasst. Die Bilder wurden optimiert, um eine klare Abgrenzung der Myokardwände zu ermöglichen, und im DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) mit einer Bildrate von 60 Bildern pro Sekunde (fps) für die Offline-Analyse oder in der ursprünglichen akustischen Bildrate (AFR) gespeichert. Mittels 2D Wall-Motion-Tracking-Technologie wurden die Werte der fetalen longitudinalen systolischen Spitzendehnung (LPSS) des linken (LV) und rechten (RV) Ventrikels für jeden Herzzyklus bestimmt.

Ergebnisse: 103 gesunde Feten mit einem mittleren Gestationsalter von  $26,3 \pm 5,5$  SSW wurden in die Studie aufgenommen. Die mittlere akustische Bildrate (AFR) lag bei  $127 \pm 26$  fps. Das mittlere FR/HR-Verhältnis lag bei 0,42 bzw. 0,90 zwischen der Gruppe mit niedriger Bildrate und akustischer Bildrate. Die LPSS-Werte zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen der DICOM- und der AFR-Gruppe für beide Ventrikel (LV:  $-16,5\% \pm 3,9\%$  (DICOM-Bildrate) vs.  $-13,6\% \pm 3,5\%$  (akustische Bildrate) und RV:  $-15,1\% \pm 3,6\%$  (DICOM-Bildrate) vs.  $-12,6\% \pm 3,7\%$  (akustische Bildrate), beide  $p < 0,001$ ).

Schlussfolgerungen: Die fetalen LV- und RV-LPSS-Werte, die mit hoher akustischer Bildrate abgeleitet wurden, waren signifikant niedriger als die entsprechenden LPSS-Werte, die im DICOM-Format mit 60 fps bestimmt wurden. Im Rahmen zukünftiger Studien sollte nun die klinische Relevanz dieser Beziehung überprüft werden.

## **5.2 Englische Version [33]**

Objective: Fetal heart rates (HR) are higher as compared to adults, therefore higher frame rates (FR) are required in speckle tracking echocardiography. This study examined the effect of high vs. low FR on strain analysis in 2D speckle tracking.

Methods: In a prospective study fetal echocardiography was used to obtain apical or basal four-chamber views of the heart. Primarily images were optimized for clear delineation of myocardial walls, then stored in the original FR (acoustic FR = AFR) and raw Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) format for offline analysis with a low FR of 60 frames per second (fps). Right (RV) and left (LV) ventricular fetal longitudinal peak systolic strain (LPSS) values were analyzed by 2D Wall Motion tracking for each loop.

Results: In this study 103 healthy fetuses with a mean gestational age of  $26.3 \pm 5.5$  weeks were assessed. The mean FR/HR ratio was 0.42 and 0.90 between the DICOM FR and AFR group, the mean AFR was  $127 \pm 26$  fps. In LPSS values, there was a significant difference between DICOM FR and AFR for both ventricles (LV:  $-16.5\% \pm 3.9\%$  (low FR) vs.  $-13.6\% \pm 3.5\%$  (AFR) and RV:  $-15.1\% \pm 3.6\%$  (low FR) vs.  $-12.6\% \pm 3.7\%$  (AFR), both  $P < 0.001$ ).

Conclusions: Fetal LV and RV LPSS values derived with high AFR were significantly lower than LPSS values in DICOM FR of 60 fps. The clinical significance of this results require further investigation in upcoming studies.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
AFR	acoustic frame rate
AL	Apex lateral
AS	Apex septal
AV-Klappen	Atrioventrikularklappen
BL	Basis lateral
BS	Basis septal
bspw.	beispielsweise
C. E.	Christian Enzensberger
DICOM	digital imaging and communications in medicine
fpc	frames per cycle
fps	frames per second
FR	frame rate
GLPSS	global longitudinal peak systolic strain
HF	Herzfrequenz
HR	Heart Rate
IBM	International Business Machines Corporation
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
IUGR	Intrauterine Growth Retardation (Intrauterine Wachstumsretardierung)
IVS	Interventrikuläres Septum
L. R.	Laura Rostock
LV	Linker Ventrikel
max	Maximum
MHz	Megahertz
min	Minimum

min	Minute
min <sup>-1</sup>	pro Minute
ML	Mitte lateral
MS	Mitte septal
ms	Millisekunde
n	Größe der Stichprobe
p	Signifikanz
ROI	Region of Interest
RV	Rechter Ventrikel
s <sup>-1</sup>	pro Sekunde
SAD	Sum of Absolute Differences
SPSS	Statistik-Software des Unternehmens IBM
SR	Sarkoplasmatisches Retikulum
SSW	Schwangerschaftswoche
TDI	Tissue Doppler Imaging
u.a.	unter anderem
USA	United States of America
USB	Universal Serial Bus
VKB	Vierkammerblick
vs.	versus
WMT	Wall Motion Tracking

## 7. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Longitudinale (1), radiale (2) und zirkumferentielle (3) Bewegung des Herzmuskels (nach <i>Voigt und Flachskampf</i> , 2004) [103].....	5
<b>Abbildung 2:</b> Sonographische Darstellung eines apikalen Vierkammerblickes des fetalen Herzens im B-Mode-Verfahren.....	7
<b>Abbildung 3:</b> Schematische Darstellung des Dopplereffektes (nach <i>Klötzsch et al.</i> 2020) [55]; (S = Sender; E = Empfänger; R = Reflektor) .....	8
<b>Abbildung 4:</b> Kartesisches Koordinatensystem nach <i>D’Hooge et al.</i> 2000 [23] .....	11
<b>Abbildung 5:</b> Lokales Koordinatensystem nach <i>D’Hooge et al.</i> 2000 [23].....	12
<b>Abbildung 6:</b> Ultraschallkoordinatensystem nach <i>D’Hooge et al.</i> 2000 [23].....	13
<b>Abbildung 7:</b> Darstellung zweier Myokardregionen mit jeweils einzigartig angeordnetem Speckle-Muster (nach <i>Støylen</i> 2005) [95].....	14
<b>Abbildung 8:</b> Die Bewegung der initialen „Region of Interest (ROI)“ (t0) wird mittels der Software in zwei Ebenen und winkelunabhängig mit der größtmöglichen Deckungsgleichheit im nachfolgenden Bild (t1) erfasst (nach <i>Amundsen et al.</i> 2006 [5]); (t = Zeit).....	15
<b>Abbildung 9:</b> Formel zur Berechnung der Tissue Velocity [45] ( $L_0$ = Ursprungslänge; $L_1$ = Endlänge (nach Verformung); $t$ = Zeit) .....	16
<b>Abbildung 10:</b> Formel zur Berechnung des Displacements [45] ( $T$ und $T_0$ = Start und Ende, also bspw. Beginn und Ende der Systole; $v(t)$ = Geschwindigkeit an einem bestimmten Zeitpunkt; $t$ = Zeit) .....	17
<b>Abbildung 11:</b> Graphische Darstellung des eindimensionalen Strains (Deformierung) eines Objektes durch eine Kraft (dargestellt durch den Pfeil); nach <i>Voigt et al.</i> 2004 [23, 103] .....	17
<b>Abbildung 12:</b> Formel zur Berechnung des Strain-Wertes [23].....	18
<b>Abbildung 13:</b> Formel zur Berechnung der Strain-Rate, wobei $\Delta_\epsilon$ die Änderung des Strain-Wertes und $\Delta_t$ die Dauer der Deformierung beschreibt [23] .....	18
<b>Abbildung 14:</b> Links: Apikaler Vierkammerblick; rechts: Zeitleiste mit Anfangs- (grün) und End-Zeit-Cursor (blau) zur Begrenzung eines Herzschlags im AFR-Format.....	22
<b>Abbildung 15:</b> Apikaler Vierkammerblick mit vollständigem Tracing des Endokards (innere Linie) des LV im AFR-Format .....	23
<b>Abbildung 16:</b> Apikaler Vierkammerblick mit vollständig umrandeter ROI des LV inklusive Fenster zur manuellen Anpassung des Bereichs im oberen rechten Bildrand im AFR-Format .....	24

<b>Abbildung 17:</b> Segmentale Einteilung des Myokards (LV und RV) in sechs Abschnitte (BS (Basis septal), MS (Mitte septal), AS (Apex septal), AL (Apex lateral), ML (Mitte lateral), BL (Basis lateral)).....	25
<b>Abbildung 18:</b> Fetaler linksventrikulärer globaler und segmentaler longitudinaler Strain (in %) während eines Herzzyklus in der 23+6 SSW mittels akustischer Bildrate (142 fps).....	25
<b>Abbildung 19:</b> Apikaler Vierkammerblick mit vollständig umrandeter ROI des LV im DICOM-FR-Format.....	26
<b>Abbildung 20:</b> Fetaler linksventrikulärer globaler und segmentaler longitudinaler Strain während eines Herzzyklus in der 23+6 SSW mittels DICOM-Bildrate (60 fps) .....	26
<b>Abbildung 21:</b> Verteilung des Gestationsalters innerhalb der Studienpopulation .....	28
<b>Abbildung 22:</b> Streudiagramm der GLPSS-Werte des LV in DICOM FR und AFR.....	31
<b>Abbildung 23:</b> Streudiagramm der GLPSS-Werte des RV in DICOM FR und AFR ....	32
<b>Abbildung 24:</b> Streudiagramm der Mittelwertdifferenzen der DICOM FR und AFR LPSS-Datenpaare für den LV. Die gestrichelten Linien entsprechen der unteren und oberen Grenze der Referenzintervalle .....	34
<b>Abbildung 25:</b> Streudiagramm der Mittelwertdifferenzen der DICOM FR und AFR LPSS-Datenpaare für den RV. Die gestrichelten Linien entsprechen der unteren und oberen Grenze der Referenzintervalle .....	35
<b>Abbildung 26:</b> Streudiagramm der Intraraterreliabilität für Untersucher 1 .....	37

## 8. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Studiengruppen (DICOM FR und AFR) mit mittlerer Dauer eines Herzzyklus, Herzfrequenz, mittlerer Anzahl der Bilder pro Sekunde, mittlere Anzahl der Bilder pro Herzzyklus und dem Verhältnis von Bildrate zu Herzfrequenz ...	29
<b>Tabelle 2:</b> Mittlere segmentale und globale longitudinale systolische Peak-Strain-Werte (LPSS) und Standardabweichungen der freien Wand des LV und des IVS in der akustischen Bildrate und der DICOM-Bildrate im Vergleich .....	31
<b>Tabelle 3:</b> Mittlere Segmentale und globale longitudinale systolische Peak-Strain-Werte (LPSS) und Standardabweichungen der freien Wand des RV und des IVS in der akustischen Bildrate und der DICOM-Bildrate im Vergleich .....	32
<b>Tabelle 4:</b> Mittelwertdifferenzen zwischen Datenpaaren des LV und RV der AFR und DICOM FR basierend auf globalen LPSS-Werten in der Bland-Altman-Analyse .....	33

## 9. Literaturverzeichnis

- [1] Achiron, R., Rotstein, Z., Lipitz, S., Mashiach, S., and Hegesh, J., "First-trimester diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal ultrasonography", *Obstet Gynecol*, 84 (1), 69-72, 1994.
- [2] Al-Biltagi, M., Tolba, O. A. R. E., Rowisha, M. A., Mahfouz, A. E.-S., and Elewa, M. A., "Speckle tracking and myocardial tissue imaging in infant of diabetic mother with gestational and pregestational diabetes" *Pediatric cardiology*, 36, 445-453, 2015.
- [3] Alfirevic, Z., Stampalija, T., and Gyte, G. M., "Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies", *Cochrane Database Syst Rev*, 1, Cd007529, 2010, doi: 10.1002/14651858.CD007529.pub2.
- [4] Alsolai, A. A., Bligh, L. N., Greer, R. M., Gooi, A., and Kumar, S., "Myocardial strain assessment using velocity vector imaging in normally grown fetuses at term" *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 52 (3), 352-358, 2018.
- [5] Amundsen, B. H. *et al.*, "Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging" *Journal of the American College of Cardiology*, 47 (4), 789-793, 2006.
- [6] Angelo, L. C. *et al.*, "Reference values of tissue Doppler imaging and pulsed Doppler echocardiography for analysis of left ventricular diastolic function in healthy adults", *Echocardiography*, 27 (7), 777-82, 2010, doi: 10.1111/j.1540-8175.2009.01146.x.
- [7] Artman, M., "Sarcolemmal Na (+)-Ca<sup>2+</sup> exchange activity and exchanger immunoreactivity in developing rabbit hearts" *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 263 (5), H1506-H1513, 1992.
- [8] Axt-Fliedner, R. *et al.*, "Evaluation of right ventricular function in fetuses with hypoplastic left heart syndrome using tissue Doppler techniques", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 45 (6), 670-677, 2015, doi: 10.1002/uog.14736.
- [9] Baschat, A., Germer, U., and Gembruch, U., "Veränderungen venöser, intrakardialer und arterieller Blutflußmuster des Feten während der Schwangerschaft in Abhängigkeit von der Entwicklung des Herz-Kreislauf-Systems" *Der Gynäkologe*, 30, 210-221, 1997.
- [10] Berg, C., Geipel, A., and Gembruch, U., "Der Vier-Kammer-Blick in der fetalen Echokardiografie" *Ultraschall in Der Medizin*, 28, 132-157, 2007.
- [11] Berhrsin, J. and Gibson, A., "Cardiovascular system adaptation at birth" *Paediatrics and Child Health*, 21 (1), 1-6, 2011.

- [12] Bland, J. M. and Altman, D. G., "Measuring agreement in method comparison studies", *Stat Methods Med Res*, 8 (2), 135-60, 1999, doi: 10.1177/096228029900800204.
- [13] Bland, J. M. and Altman, D. G., "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement", *Lancet*, 1 (8476), 307-10, 1986.
- [14] Bohs, L. N. and Trahey, G. E., "A novel method for angle independent ultrasonic imaging of blood flow and tissue motion" *IEEE Transactions on biomedical engineering*, 38 (3), 280-286, 1991.
- [15] Brooks, P. A., Khoo, N. S., and Hornberger, L. K., "Systolic and diastolic function of the fetal single left ventricle" *Journal of the American Society of Echocardiography*, 27 (9), 972-977, 2014.
- [16] Brooks, P. A., Khoo, N. S., Mackie, A. S., and Hornberger, L. K., "Right ventricular function in fetal hypoplastic left heart syndrome" *Journal of the American Society of Echocardiography*, 25 (10), 1068-1074, 2012.
- [17] Buckingham, M., Meilhac, S., and Zaffran, S., "Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells" *Nature Reviews Genetics*, 6 (11), 826-835, 2005.
- [18] Bulatovic, I., Månsson-Broberg, A., Sylvén, C., and Grinnemo, K.-H., "Human fetal cardiac progenitors: the role of stem cells and progenitors in the fetal and adult heart" *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 31, 58-68, 2016.
- [19] Bundesausschuss, [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3144/Mu-RL\\_2023-02-16\\_iK-2023-05-13.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3144/Mu-RL_2023-02-16_iK-2023-05-13.pdf) (letzter Zugriff 03.07.2023).
- [20] Callaghan, D. A., Rowland, T. C., and Goldmann, D. E., "Ultrasonic Doppler observation of the fetal heart" *Obstet Gynecol*, 23, 637-641, 1964.
- [21] Chan, L. Y., Fok, W. Y., Wong, J. T., Yu, C. M., Leung, T. N., and Lau, T. K., "Reference charts of gestation-specific tissue Doppler imaging indices of systolic and diastolic functions in the normal fetal heart", *Am Heart J*, 150 (4), 750-755, 2005, doi: 10.1016/j.ahj.2004.12.028.
- [22] Crispi, F. *et al.*, "Feasibility and reproducibility of a standard protocol for 2D speckle tracking and tissue Doppler-based strain and strain rate analysis of the fetal heart" *Fetal diagnosis and therapy*, 32 (1-2), 96-108, 2012.
- [23] D'Hooge, J. *et al.*, "Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations", *Eur J Echocardiogr*, 1 (3), 154-170, 2000, doi: 10.1053/euje.2000.0031.

- [24] Dahlbäck, C. and Gudmundsson, S., "Investigations on atrial function in fetuses with signs of impaired placental function" *Prenatal Diagnosis*, 35 (6), 605-611, 2015.
- [25] DeKoninck, P., D'Hooge, J., Van Mieghem, T., Richter, J., and Deprest, J., "Speckle tracking echocardiography in fetuses diagnosed with congenital diaphragmatic hernia" *Prenatal diagnosis*, 34 (13), 1262-1267, 2014.
- [26] DeVore, G. R., Polanco, B., Satou, G., and Sklansky, M., "Two-Dimensional Speckle Tracking of the Fetal Heart: A Practical Step-by-Step Approach for the Fetal Sonologist", *J Ultrasound Med*, 35 (8), 1765-1781, 2016, doi: 10.7863/ultra.15.08060.
- [27] Dussik, K. T., "Über die Möglichkeit, hochfrequente mechanische Schwingungen als diagnostisches Hilfsmittel zu verwerten" *Z. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 174, 153-168, 1942.
- [28] Edelstone, D. I., Rudolph, A. M., and Heymann, M. A., "Liver and ductus venosus blood flows in fetal lambs in utero," *Circulation research*, 42 (3), 426-433, 1978.
- [29] Edler, I., "Ultrasound cardiography", *Ultrasonics*, 5, 72-79, 1967, doi: 10.1016/s0041-624x(67)80004-0.
- [30] Edler, I. and Hertz, C. H., "The use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of the movements of heart walls. 1954", *Clin Physiol Funct Imaging*, 24 (3), 118-136, 2004, doi: 10.1111/j.1475-097X.2004.00539.x.
- [31] Enzensberger, C. *et al.*, "Feasibility and reproducibility of two-dimensional wall motion tracking (WMT) in fetal echocardiography" *Ultrasound International Open*, 3 (1), E26-E33, 2017.
- [32] Enzensberger, C., Achterberg, F., Graupner, O., Wolter, A., Herrmann, J., and Axt-Fliedner, R., "Wall-motion tracking in fetal echocardiography—Influence of frame rate on longitudinal strain analysis assessed by two-dimensional speckle tracking" *Echocardiography*, 34 (6), 898-905, 2017.
- [33] Enzensberger, C, Rostock, L., Graupner O. *et al.*, "Wall motion tracking in fetal echocardiography-Application of low and high frame rates for strain analysis", *Echocardiography*, 36 (2), 386-393, 2019, doi: 10.1111/echo.14238.
- [34] Finnemore, A. and Groves, A., "Physiology of the fetal and transitional circulation" in *Seminars in fetal and neonatal medicine*, 20 (4), Elsevier, 210-216, 2015..
- [35] Fisher, D. J., Heymann, M. A., and Rudolph, A. M., "Myocardial consumption of oxygen and carbohydrates in newborn sheep" *Pediatric research*, 15 (5), 843-846, 1981.

- [36] Frenzel-Beyme, B., "From echo-sounding to color doppler sonography. The history of diagnostic ultrasonic diagnosis", *Radiologe*, 45 (4), 363-370, 2005, doi: 10.1007/s00117-005-1190-5.
- [37] Friedman, W. F., "The intrinsic physiologic properties of the developing heart", *Prog Cardiovasc Dis*, 15 (1), 87-111, 1972, doi: 10.1016/0033-0620(72)90006-0.
- [38] Gembruch, U. G., Annegret, "Indications for fetal echocardiography: Screening in low- and high risk populations" in *Fetal Cardiology*. Boca Ranton: CRC Press / Taylor & Francis, 111-129, 2018.
- [39] Giavarina, D., "Understanding Bland Altman analysis", *Biochem Med (Zagreb)*, 25 (2), 141-51, 2015, doi: 10.11613/bm.2015.015.
- [40] Graf, A.-H., "Morphologie, Physiologie und Pathologie des maternoplazentaren, fetoplazentaren und fetalen Kreislaufs" *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie: Leitfaden für die Praxis*, 3-12, 2012.
- [41] Graupner, O. *et al.*, "Endocardial Fibroelastosis of the Left Ventricle Affects Right Ventricular Performance in Fetuses with Hypoplastic Left Heart Syndrome: A Prospective Study Using M-Mode, PW- and Tissue Doppler Techniques", *Ultraschall Med*, 39 (4), 413-421, 2018, doi: 10.1055/s-0043-111590:
- [42] Graupner, O. *et al.*, "Evaluation of right ventricular function in fetal hypoplastic left heart syndrome by color tissue Doppler imaging", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 47 (6), 732-738, 2016, doi: 10.1002/uog.14940.
- [43] Gunnes, S., Storaa, C., Lind, B., Nowak, J., and Brodin, L. A., "Analysis of the effect of temporal filtering in myocardial tissue velocity imaging", *J Am Soc Echocardiogr*, 17 (11), 1138-1145, 2004, doi: 10.1016/j.echo.2004.06.006.
- [44] Ha, J. S., Walker, W. F., and Hossack, J. A., "Determination of an optimal image frame interval for frame-to-frame ultrasound image motion tracking" *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 52 (3), 386-396, 2005.
- [45] Heimdal, A., "Technical Principles of Tissue Velocity and Strain Imaging Methods" in *Myocardial Imaging: Tissue Doppler and Speckle Tracking*, 1-16, 2007.
- [46] Helle-Valle, T. *et al.*, "New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography", *Circulation*, 112 (20), 3149-3156, 2005, doi: 10.1161/circulationaha.104.531558.
- [47] Ishii, T. *et al.*, "Circumferential and longitudinal ventricular strain in the normal human fetus", *J Am Soc Echocardiogr*, 25 (1), 105-111, 2012, doi: 10.1016/j.echo.2011.09.016.

- [48] Kapusta, L. *et al.*, "Second trimester ultrasound: reference values for two-dimensional speckle tracking-derived longitudinal strain, strain rate and time to peak deformation of the fetal heart", *J Am Soc Echocardiogr*, 25 (12), 1333-1341, 2012, doi: 10.1016/j.echo.2012.09.011.
- [49] Kapusta, L., Thijssen, J. M., Cuypers, M. H., Peer, P. G., and Daniëls, O., "Assessment of myocardial velocities in healthy children using tissue Doppler imaging", *Ultrasound Med Biol*, 26 (2), 229-237, 2000, doi: 10.1016/s0301-5629(99)00102-7.
- [50] Khan, U., Hjertaas, J. J., Greve, G., and Matre, K., "Optimal Acquisition Settings for Speckle Tracking Echocardiography–Derived Strains in Infants: An In Vitro Study" *Ultrasound in Medicine & Biology*, 42 (7), 1660-1670, 2016.
- [51] Kim, H. K. *et al.*, "Assessment of left ventricular rotation and torsion with two-dimensional speckle tracking echocardiography", *J Am Soc Echocardiogr*, 20 (1), 45-53, 2007, doi: 10.1016/j.echo.2006.07.007.
- [52] Kim, S.-H. *et al.*, "Comparison of the right and left ventricular performance during the fetal development using velocity vector imaging" *Early Human Development*, 89 (9), 675-681, 2013.
- [53] Kiserud, T., "Physiology of the fetal circulation" in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 10 (6): Elsevier, 493-503, 2005.
- [54] Kiserud, T., Eik-Nes, S., Blaas, H. K., and Hellevik, L., "Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus" *The Lancet*, 338 (8780), 1412-1414, 1991.
- [55] Klötzsch, C. and Diehl, R. R., "Grundlagen der Gefäßdiagnostik" in *Klinische Neurologie*, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 63-72 2020.
- [56] Kulkarni, A. *et al.*, "Fetal myocardial deformation in maternal diabetes mellitus and obesity" *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 49 (5), 630-636, 2017.
- [57] Kwicien, R., Kopp-Schneider, A., and Blettner, M., "Concordance analysis: part 16 of a series on evaluation of scientific publications", *Dtsch Arztebl Int*, 108 (30), 515-521, 2011, doi: 10.3238/arztebl.2011.0515.
- [58] Langeland, S. *et al.*, "Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle", *Circulation*, 112 (14), 2157-62, 2005, doi: 10.1161/circulationaha.105.554006.
- [59] Lechat, M. F. and Dolk, H., "Registries of congenital anomalies: EUROCAT" *Environmental health perspectives*, 101 (2), 153-157, 1993.
- [60] Lindinger, A., Schwedler, G., and Hense, H. W., "Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN

- Study (July 2006 to June 2007)", *Klin Padiatr*, 222 (5), 321-326, 2010, doi: 10.1055/s-0030-1254155.
- [61] Mahony, L., "Calcium homeostasis and control of contractility in the developing heart" in *Seminars in perinatology*, 20 (6): Elsevier, 510-519, 1996.
- [62] Matsui, H., Germanakis, I., Kulinskaya, E., and Gardiner, H. M., "Temporal and spatial performance of vector velocity imaging in the human fetal heart", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37 (2), 150-157, 2011, doi: 10.1002/uog.8815.
- [63] Miranda, J. O., Hunter, L., Tibby, S., Sharland, G., Miller, O., and Simpson, J., "Myocardial deformation in fetuses with coarctation of the aorta: a case-control study" *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 49 (5), 623-629, 2017.
- [64] Mitchell, S., Korones, S., and Berendes, H., "Congenital heart disease in 56,109 births incidence and natural history" *Circulation*, 43 (3), 323-332, 1971.
- [65] Mondillo, S. *et al.*, "Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function", *J Ultrasound Med*, 30 (1), 71-83, 2011, doi: 10.7863/jum.2011.30.1.71.
- [66] Mor-Avi, V. *et al.*, "Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography", *Eur J Echocardiogr*, 12 (3), 167-205, 2011, doi: 10.1093/ejechocard/jer021.
- [67] Morton, S. U. and Brodsky, D., "Fetal physiology and the transition to extrauterine life" *Clinics in perinatology*, 43 (3), 395-407, 2016.
- [68] Neilson, J. P. and Alfirevic, Z., "Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies" , *Cochrane Database Syst Rev*, 2, Cd000073, 2000, doi: 10.1002/14651858.Cd000073.
- [69] Nikitin, N. P. and Witte, K. K., "Application of tissue Doppler imaging in cardiology", *Cardiology*, 101 (4), 170-184, 2004, doi: 10.1159/000076694.
- [70] Notomi, Y. *et al.*, "Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging", *J Am Coll Cardiol*, 45 (12), 2034-2041, 2005, doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.082.
- [71] Oberhoffer, R., "Interdisziplinäre vorgeburtliche Diagnostik" *Herzfenster spezial*, 16, 2010.
- [72] Paladini, D., Lamberti, A., Teodoro, A., Arienzo, M., Tartaglione, A., and Martinelli, P., "Tissue Doppler imaging of the fetal heart", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 16 (6), 530-535, 2000, doi: 10.1046/j.1469-0705.2000.00251.x.

- [73] Persico, N., Fabietti, I., Baffero, G., Fedele, L., and Nicolaidis, K., "Fetal right ventricular contraction and relaxation times at 11–13 weeks' gestation on speckle tracking imaging" *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 43 (3), 284-290, 2014.
- [74] Pu, D. R., Zhou, Q. C., Zhang, M., Peng, Q. H., Zeng, S., and Xu, G. Q., "Assessment of regional right ventricular longitudinal functions in fetus using velocity vector imaging technology", *Prenat Diagn*, 30 (11), 1057-1063, 2010, doi: 10.1002/pd.2611.
- [75] Reed, K. L., Meijboom, E. J., Sahn, D., Scagnelli, S. A., Valdes-Cruz, L., and Shenker, L., "Cardiac Doppler flow velocities in human fetuses" *Circulation*, 73 (1), 41-46, 1986.
- [76] Rösner, A., Barbosa, D., Aarsæther, E., Kjørnås, D., Schirmer, H., and D'Hooge, J., "The influence of frame rate on two-dimensional speckle-tracking strain measurements: a study on silico-simulated models and images recorded in patients" *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 16 (10), 1137-1147, 2015.
- [77] Roth, S. S., Achim, "Experimentalphysik - anschaulich erklärt" in *Mechanik und Wärmelehre*, 2. Edition, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin, 307-309, 2016.
- [78] Rudolph, A., "Myocardial growth before and after birth: clinical implications" *Acta pædiatrica*, 89 (2), 129-133, 2000.
- [79] Rudolph, A. M. and Heymann, M. A., "The circulation of the fetus in utero: methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow" *Circulation research*, 21 (2), 163-184, 1967.
- [80] Rychik, J., "Fetal cardiovascular physiology" *Pediatric cardiology*, 25 (3), 201-209, 2004.
- [81] Rychik, J. and Tian, Z. Y., "Quantitative assessment of myocardial tissue velocities in normal children with Doppler tissue imaging", *Am J Cardiol*, 77 (14), 1254-1257, 1996, doi: 10.1016/s0002-9149(96)00178-6.
- [82] Sanchez-Quintana, D., Garcia-Martinez, V., Climent, V., and Hurle, J. M., "Morphological changes in the normal pattern of ventricular myoarchitecture in the developing human heart" *The Anatomical Record*, 243 (4), 483-495, 1995.
- [83] Sanchez, A. A., Levy, P. T., Sekarski, T. J., Hamvas, A., Holland, M. R., and Singh, G. K., "Effects of Frame Rate on Two-Dimensional Speckle Tracking-Derived Measurements of Myocardial Deformation in Premature Infants" *Echocardiography*, 32 (5), 839-847, 2015.
- [84] Satomura, S., "Ultrasonic Doppler Method for the Inspection of Cardiac Functions" *Journal of the Acoustical Society of America*, 29, 1181-1185, 1957.

- [85] Scholler, J., Putz, M., Sainz, H. G., Altrichter, R., and Philipp, K., "Value of Doppler sonography in management of non-risk pregnancies at term", *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*, 33 (1), 118-119.
- [86] Schubert, U., Müller, M., Norman, M., and Abdul-Khaliq, H., "Transition from fetal to neonatal life: changes in cardiac function assessed by speckle-tracking echocardiography" *Early human development*, 89 (10), 803-808, 2013.
- [87] Schünke, M., Schulte, E., and Schumacher, U., (Prometheus Lernatlas der Anatomie, 2. Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2009.
- [88] Schwedler, G. *et al.*, "Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany: a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects" *Clinical Research in Cardiology*, 100, 1111-1117, 2011.
- [89] Shojaeifard, M., Esmaeilzadeh, M., Maleki, M., Bakhshandeh, H., Parvaresh, F., and Naderi, N., "Normal reference values of tissue Doppler imaging parameters for right ventricular function in young adults: a population based study", *Res Cardiovasc Med*, 2 (4), 160-166, 2013, doi: 10.5812/cardiovascmed.9843.
- [90] Smolich, J., "Ultrastructural and functional features of the developing mammalian heart: a brief overview" *Reproduction, Fertility and Development*, 7 (3), 451-461, 1995.
- [91] Sohn, C. and Holzgreve, W., *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2012.
- [92] Storaas, C., Cain, P., Olstad, B., Lind, B., and Brodin, L. A., "Tissue motion imaging of the left ventricle - quantification of myocardial strain, velocity, acceleration and displacement in a single image", *Eur J Echocardiogr*, 5 (5), 375-385, 2004, doi: 10.1016/j.euje.2004.02.004.
- [93] Støylen, A. "Basic strain ultrasound for clinicians. Principles and technology for strain and strain rate imaging by echocardiography", 2016, [https://folk.ntnu.no/stoylen/old\\_strainrate/measurements.html#Speckle\\_tracking](https://folk.ntnu.no/stoylen/old_strainrate/measurements.html#Speckle_tracking) (letzter Zugriff 03.07.2023)
- [94] Sutherland, G. R., Di Salvo, G., Claus, P., D'Hooge, J., and Bijnens, B., "Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function" *Journal of the American Society of Echocardiography*, 17 (7), 788-802, 2004.
- [95] Takeuchi, M., Nishikage, T., Nakai, H., Kokumai, M., Otani, S., and Lang, R. M., "The assessment of left ventricular twist in anterior wall myocardial infarction using two-dimensional speckle tracking imaging", *J Am Soc Echocardiogr*, 20 (1), 36-44, 2007, doi: 10.1016/j.echo.2006.06.019.

- [96] Tan, C. M. J. and Lewandowski, A. J., "The transitional heart: from early embryonic and fetal development to neonatal life" *Fetal diagnosis and therapy*, 47 (5), 373-386, 2020.
- [97] Tengler, A., Gorenflo, M., and Schlensak, C., "Angeborene Herzfehler" 33. *Deutscher Herzbericht 2021*, 33, 103-120, 2022.
- [98] Thomas, G., "Tissue Doppler echocardiography - a case of right tool, wrong use", *Cardiovasc Ultrasound*, 2, 12, 2004, doi: 10.1186/1476-7120-2-12.
- [99] Tutschek, B., Zimmermann, T., Buck, T., and Bender, H. G., "Fetal tissue Doppler echocardiography: detection rates of cardiac structures and quantitative assessment of the fetal heart", *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21 (1), 26-32, 2003, doi: 10.1002/uog.8.
- [100] Vetter, K., "Doppler ultrasound in obstetrics", *Ultraschall Med*, 8 (2), pp. 70-77, 1987, doi: 10.1055/s-2007-1011665.
- [101] Voigt, J. U. and Flachskampf, F. A., "Strain and strain rate. New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function", *Z Kardiol*, 93 (4), 249-258, 2004, doi: 10.1007/s00392-004-0047-7.
- [102] Voigt, J. U. *et al.*, "Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging", *J Am Soc Echocardiogr*, 28 (2), 183-193, 2015, doi: 10.1016/j.echo.2014.11.003.
- [103] Werner, W., "Vektoren und Tensoren in der universellen Sprache der Physik und Technik 1" in *Geradlinige Koordinatensysteme*, 1 Edition, Wiesbaden: Springer Vieweg, 107-108, 2019.
- [104] Willers, F. A. and Krapf, K.-G., "Das räumliche kartesische Koordinatensystem," in *Elementar-Mathematik: Ein Vorkurs zur Höheren Mathematik*. Heidelberg: Steinkopff, 261-264, 1977.
- [105] Willruth, A. *et al.*, "Fetal colour tissue Doppler imaging (cTDI): biventricular reference ranges for the time segments of the cardiac cycle in second and third trimesters of gestation", *Arch Gynecol Obstet*, 294 (5), 917-924, 2016, doi: 10.1007/s00404-016-4076-z.
- [106] Willruth, A. M. *et al.*, "Color Tissue Doppler to Analyze Fetal Cardiac Time Intervals: Normal Values and Influence of Sample Gate Size", *Ultraschall Med*, 39 (1), 56-68, 2018, doi: 10.1055/s-0041-107765.

## 10. Publikationsverzeichnis

### 10.1 Originalarbeit

Die Resultate dieser Dissertation wurden in folgender Originalarbeit veröffentlicht [33]:

1. Enzensberger C., Rostock L., Graupner O., Götte M., Wolter A., Vorisek C., Herrmann J., Axt-Flidner R. "Wall motion tracking in fetal echocardiography - Application of low and high frame rates for strain analysis", *Echocardiography*, 36 (2), 386-393, 2019, doi: 10.1111/echo.14238

### 10.2 Poster, Vorträge und weitere Studienarbeiten

Die Resultate dieser Dissertation wurden auf folgenden Kongressen vorgestellt, als Abstracts veröffentlicht und als Datengrundlage für folgende Dissertation genutzt:

1. **Poster auf dem 27. Weltkongress für Ultraschall in Geburtshilfe und Gynäkologie, 16.09.2017 - 19.09.2017, Wien, Österreich**

Enzensberger, C., Rostock, L., Achterberg, F., Graupner, O., Wolter, A., Herrmann, J. and Axt-Flidner, R. (2017), P19.01: "Application of different frame rates in two-dimensional speckle-tracking in fetal echocardiography and their influence on strain analysis", *Ultrasound ObstetGynecol*, 50, 214, 2017, doi:10.1002/uog.18185.

2. **Poster auf dem 62. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 31.10.2018 – 03.11.2018, Berlin**

Enzensberger, C., Rostock, L., Graupner, O., Götte, M., Wolter, A., Müller, V., Herrmann J., Axt-Flidner, R. (2018), P333: „Wall Motion Tracking in der fetalen Echokardiographie – Anwendung niedriger und hoher Bildraten in der Strain-Analyse“.

3. **Nutzung der Messergebnisse als Datengrundlage für folgende Dissertation (aktuell noch nicht veröffentlicht):**

Reitz, M.: „Wall Motion Tracking in der fetalen Echokardiographie – Die Untersuchung des Einflusses von maternalem Diabetes auf die fetale myokardiale Deformierung mittels zweidimensionalem Speckle Tracking“

## 11. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt.

Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## **12. Danksagung**

Ich möchte mich hiermit herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Roland Axt-Fliedner, Leiter des Zentrums für pränatale Medizin und fetale Therapie des Universitätsklinikums Gießen, für die freundliche Betreuung sowie Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Leitung zu erstellen, bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Ivo Meinhold-Heerlein, geschäftsführender Direktor und Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Gießen, danke ich für die Möglichkeit, meine Promotion in seiner Klinik durchzuführen.

Zudem danke ich Herrn Prof. Dr. med. Christian Enzensberger, Leiter der Pränatal- und Geburtsmedizin des Universitätsklinikums Aachen, für die Überlassung des Dissertationsthemas, die Unterstützung bei der Datenakquise und -auswertung sowie die konstruktive Zusammenarbeit.

Ich danke auch Herrn Johannes Herrmann für die Hilfe bei der statistischen Auswertung sowie der graphischen Aufbereitung der Ergebnisse.

Mein Dank gilt nicht zuletzt meinem Freund, meinen Eltern und meinem Bruder, die mich während meiner gesamten Ausbildung unterstützten, mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen und mir somit die notwendige Ermutigung für die Erstellung dieser Dissertation gaben.