

**Deformationsanalyse des gesunden fetalen Herzens mittels
2D Speckle-Tracking Echokardiographie**

-

**Überprüfung der Messbarkeit und Reproduzierbarkeit des atrialen
und ventrikulären globalen longitudinalen Peak-Systolic Strain**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanmedizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Markus Meister

aus Offenbach am Main

Gießen 2021

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Aus dem Zentrum für Gynäkologie und Geburtshilfe

Abteilung für Pränatalmedizin und gynäkologische Sonographie

Gutachter: Prof. Dr. Meinhold-Heerlein

Gutachter: Prof Dr. Gündüz

Tag der Disputation: 27.09.2021

Widmung

Für meine Familie, Freunde und Kollegen,
welche mich mit maximalem Einsatz unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Bildgebung in der pränatalen Diagnostik	1
1.1.1	Inzidenz und Detektionsrate kongenitaler Herzfehlbildungen	1
1.1.2	Rolle der fetalen Echokardiographie in der Pränataldiagnostik	1
1.2	Tissue Doppler Imaging	3
1.2.1	Technischer Hintergrund: Tissue Doppler Imaging	3
1.2.2	Das Konzept des Strains und der Strainrate – Grundlagen myokardialer Deformations- und Performanceanalyse	5
1.2.3	Limitationen, Artefakte und Winkelabhängigkeit	7
1.3	2D Speckle Tracking Echokardiographie	8
1.3.1	Das technische Verfahren: 2D Speckle Tracking	8
1.3.1.1	Technische Grundlagen	8
1.3.1.2	Anwendung und Standard des 2D Speckle Tracking	10
1.3.2	TDI vs. STE – Relevanz und Vorteile der STE	13
2	ZIEL DER ARBEIT	14
3	MATERIAL UND METHODE	16
3.1	Studienkollektiv	16
3.2	Methodik.....	16
3.2.1	Echokardiographie	16
3.2.2	2D Speckle Tracking.....	17
3.2.2.1	Strain- und Strainrateanalyse	17
3.3	Statistische Analyse	20

4	ERGEBNISSE	23
4.1	Deskriptive Statistik	23
4.2	Lineare Regressionsanalyse	24
4.3	Mediatoranalyse	26
4.4	Intra- und Interobserverreliabilität	27
4.5	Durchführung der atrialen Deformationsanalyse bei Feten mit kardialer Risikokonstellation.....	30
5	DISKUSSION	31
6	ZUSAMMENFASSUNG (DEUTSCH)	40
7	ZUSAMMENFASSUNG (ENGLISCH)/ ABSTRACT	41
8	LITERATURVERZEICHNIS	42
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	49
10	TABELLENVERZEICHNIS	50
11	ABKÜRUNGSVERZEICHNIS	51
12	PUBLIKATION	52
13	KONGRESSBEITRÄGE	52
13.1	Kongressbänder:.....	52
13.2	Poster und Vorträge.....	53
14	ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION	54
15	DANKSAGUNG	55

1 Einleitung

1.1 Bildgebung in der pränatalen Diagnostik

1.1.1 Inzidenz und Detektionsrate kongenitaler Herzfehlbildungen

In Deutschland beträgt die aktuelle Inzidenz kongenitaler Herzfehlbildungen (CHD) mehr als 6500 Fälle pro Jahr. Dies entspricht ca. 1% aller Neugeborenen in Deutschland. Damit gehören kongenitale Herzfehlbildungen zu den häufigsten Fehlbildungen des Neugeborenen (Meinertz et al., 2018). Neben einer erfolgreichen Behandlung könnten v.a. eine frühe Diagnose und hohe Detektionsraten dazu beitragen das Outcome von Patienten mit kritischen kongenitalen Herzfehlbildungen zu verbessern (Peyvandi et al., 2016).

Bis heute bestehen allerdings Detektionslücken in der pränatalen Diagnostik kongenitaler Herzfehlbildungen. Bereits 1978 konnten Hoffmann und Christianson einen Anstieg der Inzidenz kongenitaler Herzfehlbildungen beobachten, welchen Sie in Ihrer Folgearbeit unter anderem auf eine niedrige Detektionsrate zurückführen (Hoffman & Christianson, 1978; Hoffman & Kaplan, 2002). Eine aktuelle groß angelegte Studie zur Prävalenz kongenitaler Herzerkrankungen in Deutschland (PAN-Studie) konnte zwar eine hohe Zahl an nachgeburtlich diagnostizierten Herzfehlern aufzeigen, doch wies v.a. die pränatale Diagnostik eine nicht unerhebliche Detektionslücke auf. Bei lediglich 12% der Kinder konnte bereits pränatal eine entsprechende Diagnose gestellt werden. Bei schweren Herzfehlern lag die pränatale Detektionsrate mit 41% höher (Lindinger et al., 2010).

1.1.2 Rolle der fetalen Echokardiographie in der Pränataldiagnostik

Während die oben beschriebene PAN-Studie von einer niedrigen Anzahl pränatal gestellter Diagnosen berichtet, können ausgewiesene Pränatalzentren aktuell allein mittels fetaler Echokardiographie hohe Detektionsraten fetaler CHD von bis zu 97,4% erreichen (Hartge et al., 2011). Ursächlich für die Diskrepanz dieser beiden statistischen Ergebnisse scheint die Erfassung unterschiedlicher Untersuchungsqualitäten im pränatalen Zeitraum. Während die PAN-Studie die flächendeckende Qualität des pränatalen Screenings in Deutschland erfasst, zeigen Hartge et al. das Potenzial der fetalen Echokardiographie an spezialisierten Zentren mit erfahrenen Untersuchern auf. Ob eine frühere pränatale Diagnosestellung von CHDs wirklich die Prognose herzkranker Patienten verbessert, wird kontrovers diskutiert. So zeigen Gorla et al. keine Verbesserung der fetalen Mortalität

durch eine pränatale Diagnose (Gorla et al., 2018; Peyvandi et al., 2016). Andere Studien hingegen zeigen, dass v.a. die postnatale Gehirnentwicklung und das Risiko von Hirnverletzungen durch eine pränatale Diagnose von CHDs gesenkt werden können, sich also v.a. das neurologische Outcome des CHD-Patienten durch eine frühe Diagnosestellung zu verbessern scheint (Peyvandi et al., 2016). Trotz einer eventuell ausbleibenden Senkung der Mortalität scheint hier eine frühzeitige pränatale Diagnose zu einer Verbesserung des Outcome der Patienten zu führen. Eine mögliche Ursache hierfür könnte in einer besseren Schwangerschafts- und postnatalen Therapieplanung liegen, welche beispielsweise in kürzere kardiochirurgische Eingriffszeiten zum Zeitpunkt der operativen Therapie der CHD resultiert. Zu beachten ist außerdem, dass die fetale Echokardiographie nicht nur zur Diagnostik von CHD geeignet ist. Eine kardiale Funktionsbeeinträchtigung ist auch bei nicht unmittelbar das Herz betreffenden Erkrankungen zu beobachten (DeKoninck et al., 2014; Mostafavi et al., 2019; Patey et al., 2018; Rychik et al., 2012). Eine Verbesserung risikoarmer diagnostischer Verfahren, wie z.B. der fetalen Echokardiographie, scheint also sinnvoll. Dies könnte unter anderem durch die Ergänzung der fetalen Echokardiographie durch zusätzliche Untersuchungstechniken wie beispielsweise dem 2D Speckle Tracking erreicht werden.

In Deutschland bilden zum aktuellen Zeitpunkt die Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) die Mindestanforderungen für die pränatale Ultraschalluntersuchung in der Schwangerschaft (Mutterschafts-Richtlinien, 2020). Hiernach ist eine Sonographie im B-Mode zu bestimmten Zeiten mit Beantwortung spezifischer Fragestellungen durchzuführen. Neben dem zur Beantwortung dieser Fragestellungen benötigten B-Mode-Verfahren sind v.a. in Hochrisikozentren weitere sonographische Verfahren etabliert. Hierzu gehört v.a. die Farbdopplersonografie zur Bestimmung von Flussprofilen, welche nach aktuellen Guidelines des American Institute of Ultrasound in Medicine eine Mindestanforderung der fetalen Ultraschalluntersuchung darstellt (Abuhamad & Chaoui, 2016, S. 13–23).

In dieser Arbeit fällt der fetalen Echokardiographie eine zentrale Rolle zu. Eine reine B-Bild Echokardiographie vermittelt dem Untersucher dabei lediglich einen subjektiven Eindruck von der Größe und Funktion des fetalen Herzens bzw. dem Vorliegen von eventuell bestehenden Defekten und Herzfehlbildungen. Die Anwendung weiterer Methoden zur objektiven Quantifizierung der fetalen Herzfunktion ist nötig, um die Abhängigkeit

des Untersuchungsergebnisses vom Untersucher zu reduzieren. Neben der Farbdoppler-sonographie sind auch das Tissue Doppler Imaging (TDI) und die 2D Speckle Tracking Echokardiographie (2D-STE) weitere mögliche Applikationen zur detaillierten Funktionsanalyse des fetalen Herzens. Mittels Deformationsanalyse erlauben diese Verfahren eine objektivierte Beurteilung der myokardialen Funktion. Um die Besonderheiten und Vorteile der in dieser Arbeit thematisierten 2D-STE und die Grundlagen der myokardialen Deformations- und Performanceanalyse deutlich zu machen beschäftigt sich der folgende Abschnitt genauer mit dem Tissue Doppler Imaging.

1.2 Tissue Doppler Imaging

1.2.1 Technischer Hintergrund: Tissue Doppler Imaging

Im nachfolgenden Kapitel wird die Funktionsweise des TDI nach Marwick et al. beschrieben. Das Tissue Doppler Imaging benutzt die für Blutflussmessungen verwendete Dopp- lertechnik, um myokardiale Bewegungen zu detektieren. So bietet dieses Verfahren die Möglichkeit zur Quantifizierung myokardialer Gewebegeschwindigkeiten. Dies ge- schieht über Messung der Myokardverschiebung in Relation zum Schallkopf. Das Grund- prinzip dieser Messung beruht auf der Bestimmung der Zeitspanne zwischen Aussenden und Eintreffen des Ultraschallechos, welches als Pulswellen von der Ultraschallquelle ausgesendet wurde. Die aus der Tiefe des Gewebes reflektierten Ultraschallwellen wer- den zu einem neuen Signal zusammengeführt, dem Dopplersignal f_d . Die als Pulswellen ausgesendeten Ultraschallwellen werden mit einer bestimmten Pulsrepetitionsfrequenz PRF ausgesendet. Auf Basis der mittleren Frequenz dieses Sendesignals f_0 kann dann, unter Hinzunahme der Schallgeschwindigkeit c , die Gewebegeschwindigkeit v nach der Formel

$$f_d = \frac{2f_0v}{c}$$

berechnet werden (Marwick et al., 2007, S. 3).

Aufgrund der Verwendung des Pulsed-Waved-Dopplers liegt eine Limitation dieses Ver- fahrens in der maximal zu bestimmenden Gewebegeschwindigkeit. Diese wird als Nyqu- istgeschwindigkeit bezeichnet und wird nach

$$v_{Nyq} = \frac{c \cdot PRF}{4f_0}$$

berechnet. Eine Überschreitung dieser Gewebegeschwindigkeit löst den sogenannten Alias-Effekt (Aliasing) aus, was zu einer fehlerhaften Bestimmung der Geschwindigkeit führt. Eine optimale Einstellung des Ultraschallsystems nach den Parametern PRF und f_0 ist für eine qualitativ hochwertige Dopplersonographie also nötig. Diese Qualitätsparameter sind nicht dieselben Parameter, welche für eine hohe B-Bild-Qualität nötig sind. Die B-Bildsonographie und des TDI unterscheiden sich deutlich in Bildrate und räumlichem Auflösungsvermögen (Marwick et al., 2007, S. 3–4).

Die Verwendung des TDI kann in zwei Varianten stattfinden. Bei hoher zeitlicher und niedriger räumlicher Auflösung kann mittels Pulsed-wave Tissue Velocity Imaging (PW TVI) eine Geschwindigkeitsbestimmung in einer bestimmten Region im Myokard durchgeführt werden. Entgegen steht dem PW TVI das Color Tissue Velocity Imaging (color TVI), welches durch Registrieren aller aus der Peripherie stammenden Dopplersignale eine sehr viel höhere räumliche Auflösung erreichen kann. Man erhält hier eine Information über die Gewebegeschwindigkeit der gesamten Schnittebene. Dies benötigt allerdings mehr Zeit als das Registrieren einzelner Dopplersignale aus bestimmten Regionen, da die eintreffenden Echos bzw. Dopplersignale weit aus der Peripherie zurückkehren, sodass eine niedrigere zeitliche Auflösung als beim PW TVI resultiert. Die Darstellung des color TVI entsteht durch die farbliche Zuordnung von regionalen Gewebegeschwindigkeiten zu den entsprechenden Regionen im dazugehörigen B-Bild. Hierdurch entsteht ein Gewebegeschwindigkeitsbild. Mittels Time-Trace-Funktion kann nun im color TVI eine zeitliche Auflösung der Geschwindigkeit an einer im Geschwindigkeitsbild ausgewählten Region of Interest (ROI) erfolgen, welche daraufhin graphisch abgebildet wird. Eine weitere Funktion ist der Curved Anatomical M-Mode (Camm), welcher es erlaubt entlang einer selbstgezogenen Linie, z.B. entlang des Endokards, die Geschwindigkeiten der damit eingeschlossenen Gewebeanteile zu bestimmen (s. Abbildung 1) (Marwick et al., 2007, S. 4–6).

Der CAMM ähnelt in seiner Form stark dem in der 2D-STE möglichen endokardialen bzw. transmuskulären Tracking, basiert aber im Gegensatz zur 2D-STE auf der oben beschriebenen Dopplertechnik.

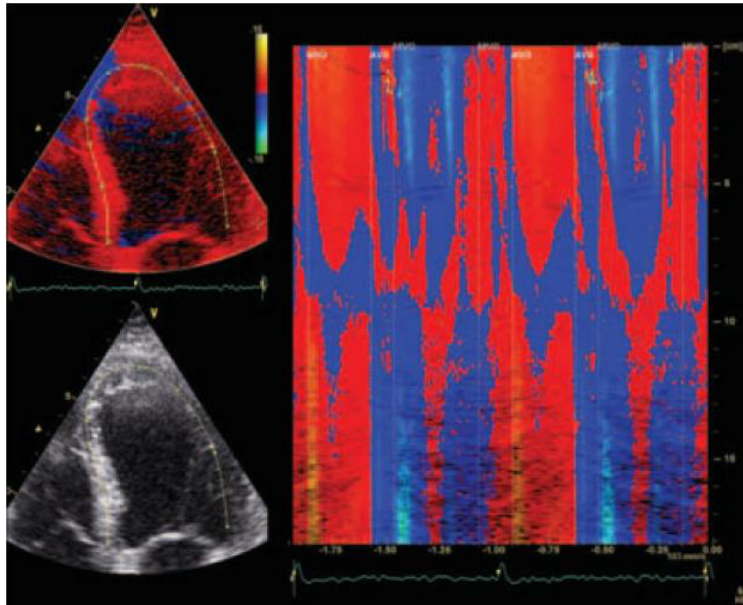


Abbildung 1: Curved Anatomical M-Mode des color TVI (Marwick et al., 2007, S. 6) ©Wiley
 Links: Region of Interest des CAMM, welche das Septum, den Apex und die freie Wand miteinschließt
 Rechts: Graphische Darstellung der Gewebegeschwindigkeiten als farbliche Auflösung der einzelnen Myokardgeschwindigkeiten

1.2.2 Das Konzept des Strains und der Strainrate – Grundlagen myokardialer Deformations- und Performanceanalyse

Aus den bestimmten Gewebegeschwindigkeiten kann nun indirekt eine Quantifizierung des myokardialen Displacement, also der Verschiebung des Gewebes während eines Herzzyklus, erfolgen. Dieses ergibt sich aus dem Integral der Gewebegeschwindigkeit. Hierzu müssen lediglich der zeitliche Start- und Endpunkt der Analyse festgelegt werden. Üblicherweise wäre das eine Messung vom Ende der Diastole bis zum Ende der folgenden Diastole, sodass man als Ergebnis ein end-systolisches, also maximales, Displacement [mm] des Myokards während eines Herzzykluses erhält. Die Angabe des Displacements erfolgt in Absolutwerten mit Längenmaß. Das myokardiale Displacement ist einer der einfachsten über das TDI bestimmbaren Parameter (Marwick et al., 2007, S. 6–7).

Weitere Parameter zur Beschreibung der myokardialen Mechanik bilden die auch im 2D Speckle Tracking verwendeten Parameter Strain und Strainrate. Anhand des TDI soll nun das Konzept und die Bedeutung dieser beiden Parameter deutlich gemacht werden.

Während die Gewebegeschwindigkeit und das Displacement Parameter zur Beschreibung von Bewegungen sind, bilden Strain und Strainrate Parameter zur Beschreibung von Deformation und Performance. Deformation liegt per Definitionem erst vor, wenn sich unterschiedliche Anteile eines Objektes mit verschiedener Geschwindigkeit bewegen. So beschreibt der Strain in der eindimensionalen Ebene die Längenänderung eines Objektes im Bezug zur Ausgangslänge L_0 nach der Formel

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

mit Epsilon als Symbol für den konventionellen Strain. Der Strain ist dimensionslos und kann als Dezimalzahl oder prozentual angegeben werden. Bei Anwendung dieser Formel in der zwei- oder dreidimensionalen Ebene stößt dieser „Normal Strain“ schnell an seine Grenzen. Aufgrund dessen erfolgt durch die Hinzunahme des sogenannten „Shear Strain“ eine Berücksichtigung des Auslenkungswinkels der Längenänderung bzw. Deformation im angewendeten Koordinatensystem. Hierdurch wird eine Bestimmung des Strains in der zwei- bzw. dreidimensionalen Ebene möglich. Der myokardiale Strain beschreibt also die Deformation des Herzmuskels in einem festgelegten Bereich (Marwick et al., 2007, S. 7–8).

Die Strainrate bzw. Performance quantifiziert die Geschwindigkeit bzw. Rate der Deformation, sodass sich aus der ersten Ableitung des Strains ε die Formel der Strainrate

$$\dot{\varepsilon} = \frac{d\varepsilon}{dt} [s^{-1}]$$

ergibt (Marwick et al., 2007, S. 8–9).

Konkrete Anwendungen finden diese Formeln dann im TDI. Hier kann über den Gewebegeschwindigkeitsgradient, unter Annahme einer linearen Zu- bzw. Abnahme der Geschwindigkeit, die Strainrate ermittelt werden, da diese in diesem Falle äquivalent zum Gewebegeschwindigkeitsgradienten ist. Über die Integrierung der berechneten Strainrate kann dann der Strain bestimmt werden (Marwick et al., 2007, S. 9–11). Die Anwendung dieser Deformations- bzw. Performanceanalyse erfolgt bei der in der Realität vorliegenden nicht-linearen Myokardgeschwindigkeit unter Hinzunahme weiterer Formelkomponenten und Korrekturfaktoren, welche sich je nach angewendeter Software unterscheiden.

1.2.3 Limitationen, Artefakte und Winkelabhängigkeit

Wie jedes Messverfahren hat auch das TDI Fehlerquellen und Limitationen. Es ist genauso wie andere Ultraschallverfahren ein untersucherabhängiges Verfahren und beeinflusst von verschiedenen Phänomenen und Artefakten, wie z.B. dem in Abschnitt 1.2.1 erwähnten Aliasing Phänomen. Marwick et al. nennt Weitere, wie z.B. das zufällige Wärmerauschen, welches aus der Bewegung von Ladungsträgern in elektrischen Schaltkreisen (hier des verwendeten Ultraschallgerätes) entsteht, oder das Reverberationsartefakt, welches durch multiple Reflektion der Ultraschallwellen an bestimmten Gewebeschichten entsteht. Dieses Artefakt ist v.a. für die Strain- und Strainrateanalyse relevant, da durch das Artefakt ausgelöste Abweichungen in der der Geschwindigkeits- und Displacementbestimmung weitere sehr viel größere Abweichungen für die Strain- und Strainratebestimmungen bedeuten. Der Effekt dieser Potenzierung ist nocheinmal in Abbildung 2 illustriert (Marwick et al., 2007, S. 11–12).

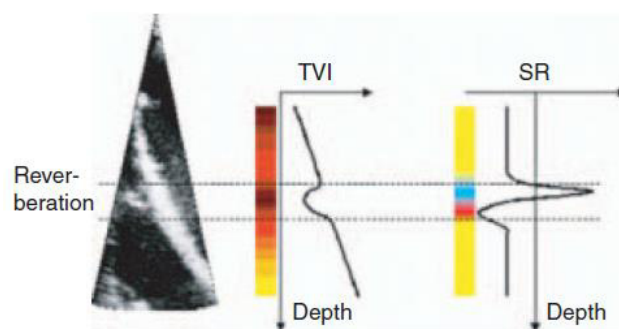


Abbildung 2: Effekt lokaler Reverberationen am mittleren interventrikulären Septum des Herzens (Marwick et al., 2007, S. 12). ©Wiley

Links: Lokale Reverberation.

Mitte: Abweichung der Gewebegeschwindigkeit durch Reverberation.

Rechts: Aus Abweichung kalkulierte Strainrate.

(TVI, Tissue velocity/ Gewebegeschwindigkeit; SR, Strainrate)

Eine besonders relevante Limitation des Verfahrens ist die Winkelabhängigkeit des TDI. Diese bildet zur Speckle Tracking Echokardiographie einen der größten Unterschiede. Wie jedes Verfahren, welches auf Dopplermethoden basiert, ist auch das TDI winkelabhängig. So darf bei der Gewebegeschwindigkeitsbestimmung der Winkel zwischen der Ausbreitungsrichtung der Ultraschallwellen und der wahren Gewebegeschwindigkeit nicht 90° betragen, da die hieraus detektierte Gewebegeschwindigkeit null betragen würde. Einen noch viel größeren Einfluss hat dieser Winkel auf die Deformationsanalyse. Ähnlich dem Effekt des Reverberationsartefaktes erfolgt hier eine Potenzierung des Fehlers bei falsch ausgerichtetem Ultraschallkopf. Deshalb ist es für die Quantifizierung der

Deformation besonders relevant die Ultraschallwellenrichtung dem Verlauf des Myokards anzupassen (Marwick et al., 2007, S. 12–13).

Besonders in der fetalen Situation ist eine genaue Darstellung des Herzens durch maternale und nicht zu vermeidende fetale Bewegungen unter Umständen schwierig. Hieraus ergibt sich eine starke Abhängigkeit der Durchführbarkeit des TDI von der aktuellen Kindslage und der hieraus resultierenden Darstellbarkeit kardialer Strukturen. Die Problematik der Winkelabhängigkeit kann durch die Nutzung der 2D-STE umgangen werden (Enzensberger, Achterberg, Degenhardt, et al., 2017; Enzensberger, Achterberg, Graupner, et al., 2017; Enzensberger et al., 2019). Dies wird nach Erläuterung des Funktionsprinzips noch einmal in Kapitel 1.3.2 aufgegriffen.

1.3 2D Speckle Tracking Echokardiographie

1.3.1 Das technische Verfahren: 2D Speckle Tracking

1.3.1.1 Technische Grundlagen

Die 2D Speckle Tracking Echokardiographie bildet eine Messmethode, welche eine Quantifizierung der myokardialen Herzfunktion ermöglichen soll. Bei dieser Methode werden die Deformations- und Performanceparameter Strain und Strainrate bestimmt. Die in Kapitel 1.2.2 beschriebenen mathematischen Zusammenhänge zwischen Gewebeschwindigkeit, Displacement, Strain und Strainrate bleiben erhalten. Lediglich die Messmethode ist eine andere. Die Messung basiert auf der Verfolgung spezifischer Ultraschallmuster im Myokard, sogenannter „Speckles“, über einen Herzzyklus hinweg. Hierzu wird eine Videosequenz der zu messenden Herzkammer benötigt, welche dann an einer externen Software ausgewertet wird. Es findet also eine Doppler-unabhängige Offlinemessung anhand einer im Vorhinein aufgenommenen Videosequenz des kardialen Vierkammerblicks statt. Hierdurch entfällt v.a. das Problem der Winkelabhängigkeit und anderer Doppler-abhängige Artefakte (Abuhamad & Chaoui, 2016, S. 192–195; DeVore et al., 2016; Enzensberger, Achterberg, Degenhardt, et al., 2017; Enzensberger, Achterberg, Graupner, et al., 2017; Enzensberger et al., 2019).

Das Prinzip des 2D Speckle Tracking basiert wie oben beschrieben auf der Verfolgung sogenannter „Speckles“. Diese beschreiben ein spezifisches Ultraschallmuster, welches einen dazugehörigen Myokardabschnitt im B-Bild repräsentiert. Speckles sind somit eine optische Darstellung des akustischen Signals, dem sogenannten Radiofrequenzsignal, des

dort liegenden Myokards. Auf Basis des Radiofrequenzsignals werden in einem Ultraschallbild jedem Gewebeabschnitt Graustufenwerte zugeordnet, wodurch das uns heute bekannte Ultraschallbild entsteht. Somit zeichnen sich auch Speckles durch eine für sie spezifische Graustufenverteilung im B-Bild aus. Eine Deformation des Myokards führt also zur Veränderung des Radiofrequenzsignals und somit zur Veränderung des Graustufenbildes. Hieraus resultiert wiederum eine Veränderung der Form und Position der Speckles. Diese Veränderungen werden dann über einen Herzzyklus hinweg im B-Bild verfolgt. Dieses zweidimensionale Tracking der Speckles kann nun direkt auf Basis des empfangenen Radiofrequenzsignals oder indirekt als rein optisches Graustufentracking erfolgen. Das heißt entweder wird die Deformation direkt aus der Veränderung des Radiofrequenzsignals eines Speckles oder indirekt anhand des aus dem Radiofrequenzsignals ermittelten Graustufenwertes eines Speckles bestimmt. All das geschieht im B-Bild-Modus von Bild zu Bild, was die Bildrate zu einem entscheidenden Einflussfaktor macht. Eine Deformation des Myokards führt zu einer Veränderung des Radiofrequenzsignals. Um Veränderungen des Radiofrequenzsignals direkt zu detektieren und so ein reibungsloses Verfolgen der Speckles zu ermöglichen, müssen diese Veränderungen möglichst klein gehalten werden, da ein Wiedererkennen des Speckles sonst nicht möglich ist. Folglich ist eine hohe Bildrate notwendig, um eine qualitativ hochwertige 2D-STE auf Basis der direkten Messmethode durchzuführen. Eine indirekte Messung der Deformation über das rein optische Graustufentracking, welches davon ausgeht, dass die Verteilung der Graustufenwerte während der Myokarddeformation erhalten bleibt und somit nur die Veränderung der Position der Pixel mit unterschiedlichen Graustufen verfolgt, benötigt hingegen eher mittlere Bildraten um eine Veränderung der Speckles überhaupt zu detektieren (Marwick et al., 2007, S. 17–21).

In den aktuell kommerziell erhältlichen und auch in dieser Arbeit verwendeten Speckle Tracking Softwares bestehen weitere softwarespezifische Unterschiede in der Kalkulation der Deformationsparameter. Auf diese wird in Kapitel 3.2.2, sowie in der Diskussion noch einmal genauer eingegangen. Die hier vorgestellten technischen Grundlagen gelten aber weiterhin als Basis der aktuell verwendeten Speckle Tracking Software.

Als Ergebnis der durchgeführten Speckleverfolgung kann nun ein Geschwindigkeitsvektor für jeden Myokardabschnitt bzw. Speckle in der zu untersuchenden Region of Interest bestimmt werden, welcher sowohl Richtung als auch Ausmaß der Deformation ausdrückt. So entsteht durch Zuordnung von Geschwindigkeitsvektoren zu den dazugehörigen Speckles ein dynamisches Vektorfeld für die gesamte ROI. Diese im Vektorfeld eingegliederte Geschwindigkeitsvektoren können wiederum in einzelne Richtungsvektoren zerlegt werden. Dies ermöglicht eine Deformationsanalyse entlang physiologisch relevanter zueinander senkrechter Achsen. So kann beispielsweise das Vektorfeld in longitudinale und radiale Anteile zerlegt werden (s. Abbildung 3). Auf Basis des bestimmten Geschwindigkeitsvektors kann dann analog zu Kapitel 1.2.2 der myokardiale Strain bzw. die myokardiale Strainrate kalkuliert werden (Marwick et al., 2007, S. 22–23).

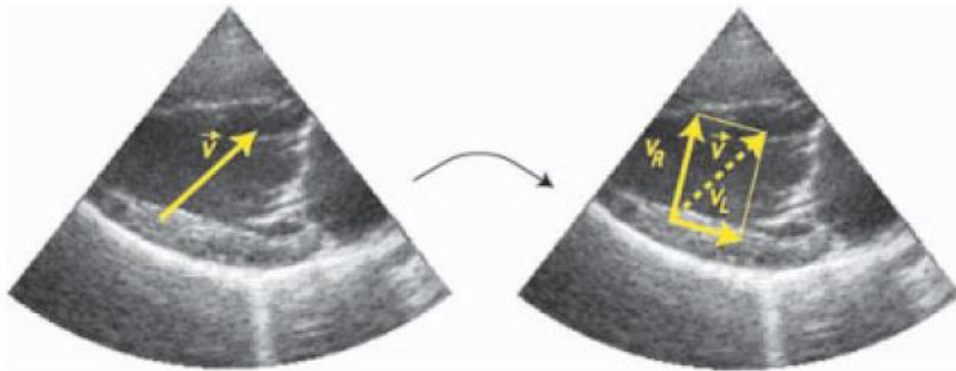


Abbildung 3: Zerlegung des Geschwindigkeitsvektors eines Speckles in longitudinale (V_L) und radiale Richtungsvektoren (V_R) (Marwick et al., 2007, S. 23). ©Wiley
 Links: Summenvektor eines Speckles, welcher die Gesamtdeformation und – verschiebung des Speckles beschreibt.
 Rechts: Zerlegung des Summenvektors in einzelne Richtungsvektoren, welche die verschiedenen Richtungsanteile der Gesamtdeformation beschreiben.

1.3.1.2 Anwendung und Standard des 2D Speckle Tracking

Unter anderem aufgrund der bereits im vorherigen Kapitel angeschnittenen Problematik einer hohen Abhängigkeit der Deformationsanalyse von verschiedenen Softwareanbietern (Nagata et al., 2015), erfolgte 2015 eine Standardisierung der 2D Speckle Tracking Echokardiographie durch die European Society of Cardiology in Form eines gemeinsamen Konsensus anerkannter Forscher auf dem Gebiet der Kardiologie. Dieser hatte zum Ziel, Konventionen und Grundlagen zur Kalkulation physikalischer Größen, wie z.B. der Strain und die Strainrate, zur Verfügung zu stellen, um ein standardisiertes Vorgehen und vor allem eine geringere Anbietervariabilität in der Kalkulation von Deformationsparametern zu ermöglichen (Manovel et al., 2010; Mor-Avi et al., 2011; Takigiku et al., 2012;

Voigt et al., 2015). Diese aus der Erwachsenenkardiologie stammenden Grundlagen finden auch in der fetalen Situation Anwendung und werden im Folgenden genauer nach Voigt et al. dargestellt.

Am Anfang einer Deformationsanalyse steht die Festlegung des zu messenden Myokardbereichs. Das Speckle Tracking kann abhängig von der verwendeten Software entlang verschiedener kardialer Grenzschichten stattfinden. Man spricht vom endokardialen, transmyokardialen oder epikardialen Tracking (s. Abbildung 4, rechts). Abhängig von der benutzten Software kann die Bestimmung dieser Grenzen automatisch durch die Software oder benutzerdefiniert durch den Untersucher erfolgen. Diesem Schritt kommt eine besondere Bedeutung zu, da die ausgewählte Region of Interest maßgeblich über das Ergebnis der Deformationsanalyse entscheidet. Ein unbeabsichtigtes Einschließen des Perikards in die Region of Interest führt beispielsweise zu einer Reduktion des Strains, da hier keine Kontraktion stattfindet (Voigt et al., 2015).

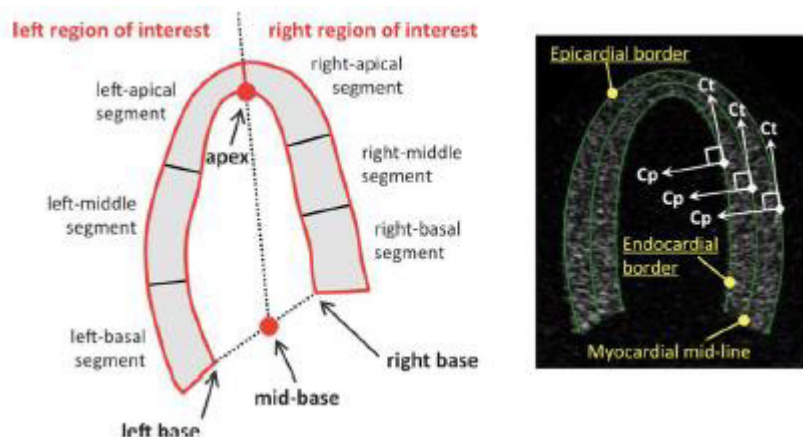


Abbildung 4: Segmentale Gliederung und kardiale Grenzschichten des linken Ventrikels (Voigt et al., 2015, S. 2)

Links: Segmentale Gliederung des linken Ventrikels ausgehend von der linken Basis, über den Apex, bis hin zur rechten Basis.

Rechts: Kardiale Grenzschichten des linken Ventrikels. Von innen nach außen bestehen folgende Grenzschichten: endokardiale Grenzschicht, myokardiale Mittellinie, epikardiale Grenzschicht.

Nach Bestimmung des zu messenden Bereichs können dann, wie in Kapitel 1.3.1.1 erwähnt, Strain- und Strainratemesswerte durch Zerlegung des oben beschriebenen Vektorfelds in Richtungsvektoren entlang bestimmter kardialer Achsen bestimmt werden. Diese stehen senkrecht zueinander. Hieraus ergibt sich die im 2D Speckle Tracking gängige longitudinale, circumferenzielle und radiale Achse. Entlang dieser Achsen erfolgt die Bestimmung der Deformation des Herzmuskels durch Verfolgung der Speckles über den Herzzyklus hinweg. Auch die Bestimmung der Rotation und Rotationsrate ist grundlegend möglich. Im nächsten Schritt erfolgt eine Zuordnung der nun bestimmten Messwerte zu verschiedenen kardialen Segmenten. Diese Segmente sind anatomische

Einheiten für die jeweils mittlere Strain- und Strainratewerte ausgegeben werden. In Abbildung 4 (links) wird diese Einteilung deutlich. Hier ist beispielhaft die segmentale Gliederung des Ventrikels im Längsschnitt dargestellt, welche auch in dieser Studie verwendet wird. Diesen Standard zur Einteilung der Ventrikel in einzelne Segmente gibt es neben dem Längs- auch im Querschnitt (Apikale Achse, Kurze Achse). Die dabei entstehenden Segmente sind jeweils gleich lang. Den Mittelwert aller segmentalen Strainwerte bezeichnet man als „globalen Strain“. Dieser gilt durch die Kumulation aller segmenteigenen Strain- bzw. Strainratewerte als am besten reproduzierbar und wird auch in dieser Studie verwendet. Hierbei ist zu beachten, dass die Kalkulation des globalen Strains nicht immer unmittelbar aus den einzelnen segmentalen Strainwerten erfolgt. Eine Berechnung unabhängig vom segmentalen Strain ist möglich. Welches Verfahren angewendet wird unterscheidet sich von Software zu Software. Die bisher gängige Einteilung des Längsschnittes enthielt sechs Segmente. Eine Verwendung höhergradiger Segmentmodelle, beispielsweise einem 24-Segmentmodell, ist möglich und findet bei mittlerweile höherer Reproduzierbarkeit des Verfahrens ebenfalls Anwendung (DeVore et al., 2019). Eine Verwendung ungerader Segmentzahlen und nicht gleichlanger Segmente sollte immer angegeben werden, da ein Kontraktilitätsgradient des Herzmuskels von apikal nach basal besteht und so eine unterschiedliche Gewichtung bestimmter Segmente bei der Kalkulation des globalen Strains entstehen würde. Eine Angabe in welcher Herzphase (end-systolisch oder end-diastolisch) der Strain erhoben wurde, ist ebenfalls unverzichtbar (Voigt et al., 2015). Alternativ zur Angabe der Herzphase (end-systolisch oder end-diastolisch), kann auch die Angabe der maximalen Deformation während eines Herzzyklus erfolgen. Hierbei handelt es sich um den sogenannten Peak-Systolic Strain, welcher auch in dieser Arbeit Anwendung findet (Enzensberger, Achterberg, Degenhardt, et al., 2017; Enzensberger, Achterberg, Graupner, et al., 2017; Enzensberger et al., 2019).

Fasst man die obigen Erklärungen zu einzelnen Komponenten der Deformationsanalyse zusammen, ergibt sich der auch für diese Arbeit relevante globale longitudinale endokardiale Peak-Systolic Strain (LPSS). Alle in Kapitel 1.3.1.2 beschriebenen Grundprinzipien lassen sich hierbei auch auf die atriale Messung übertragen. Die in Abbildung 4 dargestellten Prinzipien können nicht nur auf den linken bzw. rechten Ventrikel angewandt werden, sondern erlauben es auch die Deformation des linken und rechten Atriums zu quantifizieren. Die atriale und ventrikuläre Deformationsanalyse unterscheiden sich lediglich in der Position und Größe der ROI, welche in Kapitel 3.2.2.1. näher beleuchtet

wird. Hieraus folgt eine andere Segmententeilung des Atriums abhängig von der verwendeten Messmethode und Software. Die bisher in der Erwachsenenkardiologie für den Vorhof eingesetzten Modelle beinhalten dabei meist andere Segmentanzahlen als die für die Ventrikel eingesetzte Messmethode. Zu beachten ist, dass aufgrund des dünnen atrialen Myokards bereits in der Erwachsenenkardiologie von einer segmentalen Analyse des Atriums abgeraten wird (Badano et al., 2018). Eine segmentale Analyse bei einem wesentlich kleineren Herzen im pränatalen Zeitfenster scheint also nicht sinnvoll. Hier hat sich in bisherigen Studien nur der globale longitudinale Peak-Systolic Strain durchgesetzt (Dahlbäck & Gudmundsson, 2015; Steinhard et al., 2018).

1.3.2 TDI vs. STE – Relevanz und Vorteile der STE

Sowohl die STE als auch das TDI sind zur Deformations- und Performanceanalyse des Herzens geeignet, welche im Falle einer CHD oder anderer kardial relevanter Erkrankungen Zusatzinformationen für eine sichere Diagnosestellung und den aktuellen kardiale Zustand des fetalen Herzens liefern kann. Nichtsdestotrotz bietet das 2D Speckle Tracking Vorteile gegenüber dem TDI.

Wie schon im Kapitel 1.2.3 beschrieben, ist das TDI genauso wie andere Doppler-abhängige Verfahren winkelabhängig. Diese Abhängigkeit entsteht aus der Tatsache, dass Doppler-abhängige Datensätze eindimensional entlang der Schnittebene erhoben werden. Durch weitere Artefakte, wie z.B. dem Reverberationsartefakt, kann es zu Schwierigkeiten in der Datenakquisition und Interpretation kommen, welche nur mit großer Expertise und Training sicher gehandhabt werden kann (Marwick et al., 2007, S. 17).

Um das Problem der Winkelabhängigkeit zu lösen, setzt die STE auf mehrdimensionale Deformationsanalyse. Während das TDI in der Untersuchung direkt abhängig von der Ausrichtung des Ultraschallkopfes ist, kann für das 2D-STE eine Deformationsanalyse problemlos ohne Beeinflussung der Untersuchung durch den Einfallswinkel des Ultraschalls erfolgen. Hierbei ist es zur Durchführung der 2D-STE unwichtig in welcher Ausrichtung das Herz geschallt worden ist (Marwick et al., 2007, S. 12–13).

Mit der 2D-STE ergibt sich ein Verfahren zur myokardialen Funktionsanalyse des fetalen Herzens, welches auf anderen technischen Grundprinzipien als das TDI beruht. Dies ermöglicht nicht nur die Erfassung myokardialer Funktion bei einfacher zu erreichenden Ultraschallbedingungen, sondern erhöht auch die Reproduzierbarkeit bei gleichzeitig geringerer Untersucherabhängigkeit (Marwick et al., 2007, S. 17).

2 Ziel der Arbeit

Anwendung fand die 2D-Speckel Tracking Echokardiographie in der Vergangenheit bereits bei unterschiedlichsten Pathologien. Hierbei erfolgte eine ventrikuläre Deformationsanalyse bei Feten mit kongenitalen Herzerkrankungen und anderen hämodynamisch relevanten Systemerkrankungen, wie z.B. dem maternalen Gestationsdiabetes (Patey et al., 2018), dem Feto-fetale Transfusionssyndrom (Rychik et al., 2012) oder der kongenitalen Diaphragmahernie (DeKoninck et al., 2014). Zurückliegende Studien zeigen, dass ventrikuläre Strainwerte gut messbar und reproduzierbar sind, weshalb sie oft das Zentrum aktueller Forschung bilden (Amundsen et al., 2006; Enzensberger, Achterberg, Degenhardt, et al., 2017; Ishii et al., 2012; Kapusta et al., 2012; Matsui et al., 2011; Younoszai et al., 2008). Nichtsdestotrotz unterscheiden sich die Referenzwerte für den ventrikulären Strain der einzelnen Forschungsgruppen immer noch relevant. Vorangegangene Arbeiten unserer Arbeitsgruppe konnten bereits unterschiedlichste Einflussfaktoren auf die 2D-STE aufzeigen, welche die Ursache für diese Divergenz darstellen könnten (Enzensberger, Achterberg, Graupner, et al., 2017; Enzensberger et al., 2019). Neben technischen Einflussfaktoren sind die Ergebnisse der 2D-STE weiterhin vom physiologischen Reifungsprozess des fetalen Herzens abhängig, sodass eine physiologische Veränderung der myokardialen Deformation und Performance bei steigendem Gestationsalter zu erwarten ist (Cong et al., 2015; A. Willruth et al., 2011; A. M. Willruth et al., 2011).

Nicht etabliert hingegen sind Daten zur atrialen Deformation des fetalen Herzens, sowie deren Änderung über die Schwangerschaft hinweg. Die Anzahl der Studien im fetalen Zeitfenster zu diesem Thema ist weiterhin gering (Dahlbäck & Gudmundsson, 2015; Steinhard et al., 2018). Studien aus der Erwachsenenkardiologie zeigen allerdings die Messbarkeit und das Potenzial atrialer Strainwerte auf (Koca et al., 2019). Neben der Fähigkeit der 2D-STE zwischen gesunden und kranken Herzen zu unterscheiden, wird hier vor allem der potenzielle Nutzen des atrialen Strain als Prädiktor für den Erfolg kardiochirurgischer Interventionen bei Erwachsenen aufgezeigt (Koca et al., 2019). Eine atriale Deformationsanalyse bietet die Möglichkeit die myokardiale Funktion der Vorhöfe zu erfassen. Darüber hinaus ist es über eine Beurteilung der myokardialen Funktion der Vorhöfe möglich, zusätzlich indirekte Informationen über die Ventrikelfunktion zu erhalten.

Ziel der Arbeit ist es die Messbarkeit und Reproduzierbarkeit ventrikulärer und atrialer Strainwerte zu prüfen, sowie den Einfluss potenzieller physiologischer Faktoren wie dem Schwangerschaftsalter und der fetalen Herzfrequenz zu untersuchen. Diese Arbeit soll hiermit vor allem den Grundstein weiterer Studien zur Beurteilung der atrialen Funktion und somit der diastolischen Herzfunktion bei Risikopatienten legen.

3 Material und Methode

3.1 Studienkollektiv

Im Rahmen des routinemäßig durchgeführten zweiten oder dritten Trimesterscreenings wurde bei insgesamt 101 Patientinnen zwischen der 16. und 39. Schwangerschaftswoche eine fetale Echokardiographie durchgeführt. Die in diesem Rahmen erhobenen Videosequenzen des Vierkammerblicks stammen aus der Zeit von April 2014 bis März 2016. Die hier erhobenen Videosequenzen wurden bereits in anderen Studien unserer Arbeitsgruppe verwendet (Enzensberger, Achterberg, Graupner, et al., 2017). Analog zu diesen Studien wurden alle Feten aus dieser Studie ausgeschlossen, welche mindestens eines der folgenden Merkmale aufwiesen: Strukturelle oder chromosomale Anomalien, Zwillingsschwangerschaften oder andere Krankheitsumstände mit relevantem Effekt auf die fetale Hämodynamik wie z.B. Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit, fetale Infektionen oder endokrinologische Störungen wie z.B. Schilddrüsenerkrankungen oder maternaler Diabetes. Die nachgeburtliche Gesundheit der eingeschlossenen Feten wurde seitens der Kinderkardiologen bestätigt. Alle Studienteilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und wurden vollständig über die Studie aufgeklärt. Ein Ethikvotum der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen liegt vor.

3.2 Methodik

3.2.1 Echokardiographie

Die fetale Echokardiographie wurde im Rahmen der routinemäßigen Ultraschalluntersuchung gemäß Mutterschaftsrichtlinien von einem erfahrenen Untersucher (Prof. Dr. Enzensberger) durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte mit einem Toshiba Aplio 500 Ultraschallsystem der Toshiba Medical Systems Corporation (Otawara, Tochigi, Japan) mit einem 1-5MHz Schallkopf (PVT 375 BT). Es erfolgte die Erhebung einer Videosequenz des kardialen Vierkammerblicks. Bei der Untersuchung wurde auf die vollständige schallschattenfreie Darstellung des Myokards geachtet, um eine möglichst präzise Strainanalyse zu ermöglichen. Um eine maximal hohe Qualität der Videosequenzen zu erreichen, wurde die B-Mode Bildtiefe und Sektorweite bestmöglich angepasst. Maternale und fetale Bewegungen wurden während der Aufnahme vermieden. Es wurden mindestens drei Herzzyklen in bevorzugt apikalen oder basalen Vierkammerblick aufgenommen. So

ist mindestens ein Herzzyklus zur Auswertung vollständig dargestellt. Die entstandene Videosequenz wurde im DICOM 60fps-Format vom Ultraschallsystem exportiert.

3.2.2 2D Speckle Tracking

3.2.2.1 Strain- und Strainrateanalyse

Die Strain- und Strainrateanalyse wurde mit Hilfe der Offline Speckle Tracking Software TomTec Image Arena der TomTec Imaging Systems GmbH (Unterschleissheim, Germany) durchgeführt. Die Strainanalyse basiert hierbei auf der softwarespezifischen 2D-CPA Technologie, welche auf hierarchisch organisierten Algorithmen zur Strainbestimmung beruht. Hierbei kommen sowohl eindimensionale und zweidimensionale Trackingelemente zum Einsatz. Durchgeführt wurden die Analysen von zwei geübten Untersuchern (Markus Meister, Christian Enzensberger). Mittels einer softwareintegrierten M-Mode Technik wird der für die Analyse benötigte Herzzyklus aus der erhobenen Ultraschallvideosequenz herausgeschnitten. Die Bestimmung der End-Diastole und End-Systole erfolgt anhand des Klappenschlusses. Der herausgeschnittene Herzzyklus beginnt und endet dabei mit dem Ende der Diastole. Ausnahme bildet hier die atriale Strainanalyse bei welcher der Clip vom Ende der Systole bis zum Ende der Systole geschnitten wird. Basierend auf der Herzzykluslänge innerhalb des zur Analyse verwendeten Videos wird die fetale Herzfrequenz berechnet. Von hier aus ist auf Basis der verwendeten Framerate bzw. Bildrate die Berechnung der Bilder pro Herzzyklus möglich. Der entstandene geschnittene Videoclip wird nun weiter für die Strain- und Strainrateanalyse verwendet. Nun obliegt es dem Untersucher softwareunterstützt die endokardialen Grenzen der zu analysierenden Herzhöhle zu bestimmen. Hierzu setzt der Untersucher jeweils einen Marker an den jeweiligen Klappenansatz der zur messenden Herzhöhle zugehörigen Atrioventrikularklappe, sowie in die Spitze der zu messenden Herzhöhle. Hieraus ergibt sich für die atriale Deformationsanalyse der Einbezug des Foramen ovale in das sich ergebende 2D-STE-Pattern bzw. in die ROI. Hierauf folgend detektiert die Software automatisch, basierend auf dem in der Software verwendeten Algorithmus, die endokardiale Grenze der zu analysierenden Herzhöhle. Endergebnis der Strainanalyse bildet die graphische und numerische Darstellung der globalen longitudinalen Peak-Systolic Strain. Die in diesem Abschnitt beschriebene Vorgehensweise ist in Abbildung 5 illustriert. Abbildung 6 illustriert die ROI der atrialen Deformationsanalyse.

Im Falle von Trackingungenauigkeiten steht es dem Untersucher offen Korrekturen an der von der Software festgelegten Region of Interest vorzunehmen. Der Umgang mit diesen Trackingungenauigkeiten, sowie alle Arbeitsschritte sind noch einmal in der zur Dissertation zugehörigen Publikation in einem Video dargestellt (Meister et al., 2020). Auf Korrekturen wurde, sofern sie nicht unbedingt nötig waren, weitestgehend verzichtet, um

eine maximale Reproduzierbarkeit und Untersucherunabhängigkeit zu erreichen. Im Falle einer nicht durchführbaren Strainanalyse wird die Ausfallrate berichtet.

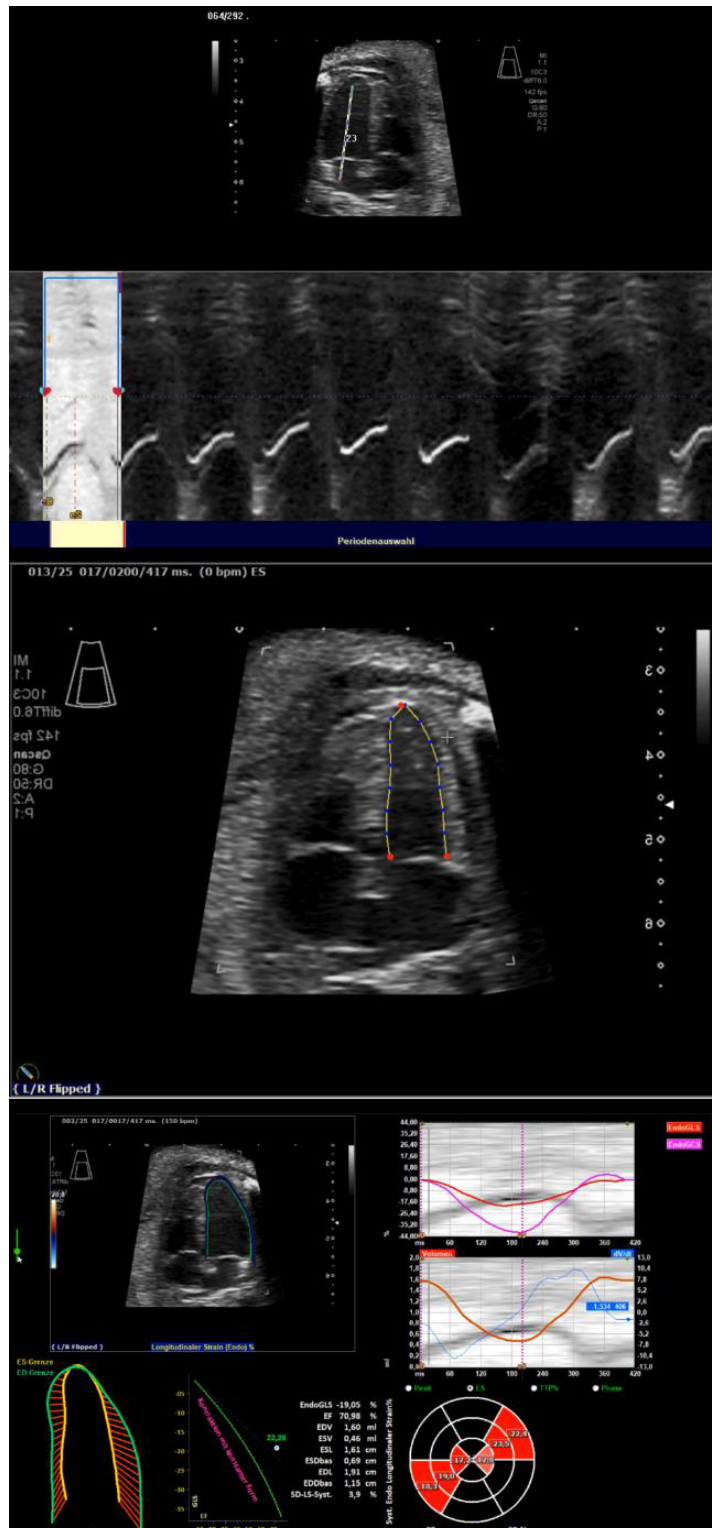


Abbildung 5: Schrittweise Vorgehensweise zur Durchführung der Offline-Strainanalyse mittels TomTec Image Arena

1. Bild: M-Mode basiertes Festlegen der End-Diastole und End-Systole. Der M-Mode wird hierbei durch den Klappenansatz der Atrioventrikularklappe gelegt.
2. Bild: Festlegen der ROI durch den Untersucher. Hierbei werden die roten Punkte durch den Untersucher an den jeweiligen Klappenansatz, sowie in den Apex der zu analysierenden Herzhöhle gesetzt. Die blauen Punkte dienen den Feinkorrekturen bei Trackingungenauigkeiten.

3. Bild: Automatisch durch die Software durchgeführte Strainberechnung mit graphischer und numerischer Darstellung des globalen longitudinalen Peak-Systolic Strain.

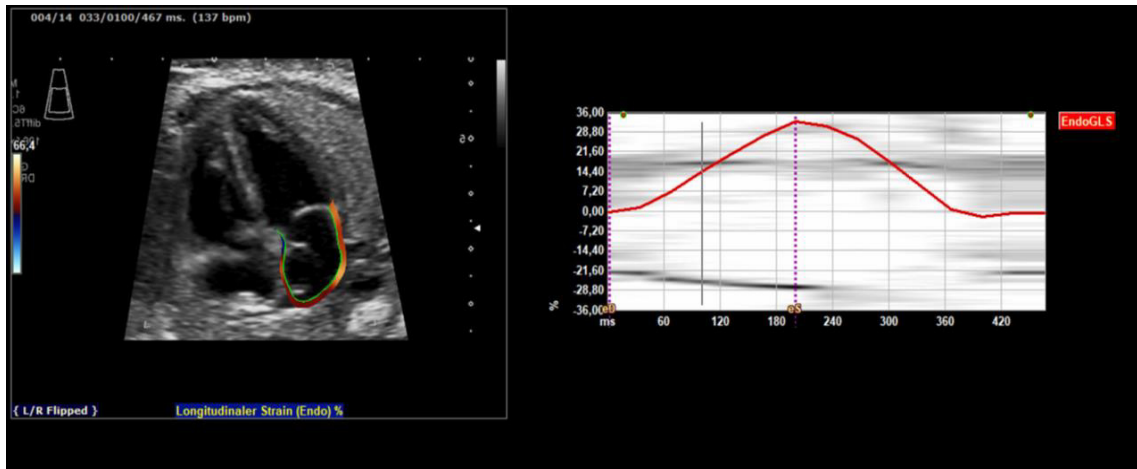


Abbildung 6: Ergebnis der atrialen Offline-Strainanalyse mittels TomTec Image Arena
Links: ROI der atrialen Strainanalyse.

Rechts: Graphische Darstellung der Veränderung des LPSS, während eines Herzzyklus.

3.3 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde die Statistiksoftwares IBM SPSS Statistics Version 25.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und Stata Version 15.1 für Windows (StataCorp, 2017) benutzt. Die deskriptive Statistik enthält mit Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum, sowie das 95% Konfidenzintervall. Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Gestationssalter (GA) und dem LPSS wurde eine lineare Regressionsanalyse zwischen dem Regressor $X = GA$ sowie der abhängigen Variable $Y = LPSS$ durchgeführt. Den Empfehlungen von Alan C. Acock folgend sind standardisierte Residuen größer als $|2.58|$ in weniger als 1% der Beobachtungen als zufällig zu erwarten und wurden dementsprechend als Ausreißer definiert. Berichtet wird das Model ohne Ausreißer mit unstandardisiertem Regressionskoeffizient b . Weiterhin erfolgt die Angabe der jeweiligen Regressionsgleichung zum entsprechenden Regressionsmodell, um den Vergleich unserer LPSS-Werte mit zukünftig erhobenen Daten zu ermöglichen. Entsprechend Kurmavicius et al. können ausgehend von diesen Regressionsgleichungen mittels folgender Formel Z-Scores für eben diesen Vergleich berechnet werden:

$$Z = (X - M(GA)) / SD(GA)$$

Zusätzlich erfolgte ein Vergleich des linearen Regressionsmodells mit einer fraktionalen Polynominalregression, um das am besten passende Modell für die jeweilige Regression zu bestimmen. Aufgrund einer nicht signifikanten ($p > 0,3$) Verbesserung des Passgrades

des nichtlinearen Modells, wurde aus Gründen der Modellsparsamkeit auf eine nichtlineare Modellierung der Regressionen verzichtet.

Um mögliche Zusammenhänge zwischen den LPSS Werten der jeweiligen Herzhöhlen zu untersuchen, erfolgte des Weiteren eine Pearson-Korrelation.

Der Einfluss des physiologischen Faktors Herzfrequenz/ -rate (HR) auf die Korrelation zwischen GA und LPSS wurde beispielhaft am Strainparameter des linken Ventrikels (LVL PSS) mittels Mediatoranalyse nach dem Modell von Hayes untersucht (Hayes, 2013). Hierbei erfolgt eine Zerlegung des Zusammenhangs zwischen globalen LVL PSS und GA in Einzeleffekte. Diese Effekte sind der totale Effekt, der indirekte Effekt und der direkte Effekt. Die Summe des direkten und indirekten Effekts bildet der totale Effekt, welcher gleichzeitig dem Korrelationskoeffizienten b der linearen Regressionsanalyse entspricht. Der indirekte Effekt beschreibt den Anteil des Mediators und Einflussfaktors HR an der Korrelation zwischen dem globalen LVL PSS und dem GA. Der direkte Effekt ist der nun der übrig gebliebene Effekt, welcher unter Ausschaltung des Mediators Herzfrequenz bestehen würde. Dem Modell des Autors Hayes folgend, wurde ein Diagramm zur Illustration der Effektzusammenhänge innerhalb der Mediatoranalyse erstellt (s. Abbildung 7).

Die von Hayes genannten Voraussetzungen, welche besagen, dass X einen Einfluss auf M und M einen Effekt auf Y hat, scheinen plausible und gegeben. Die Berechnung des direkten, indirekten und totalen Effektes nach dem Modell $M = i_1 + aX + e_M$; $Y = i_2 + c'X + bM + e_Y$ ist folglich möglich.

Alle statistischen Tests wurden mit einem Signifikanzniveau von 0.05 durchgeführt. Alle Daten wurden mittels Double Data Entry validiert.

Zur Evaluierung der Intra- bzw. Interrater-Reliabilität wurden alle 101 bzw. 20 zufällig ausgewählte Feten zur Berechnung des Intra- bzw. Interclasskorrelationskoeffizient (ICC; 2-way-random, absolute agreement, interpretation of single measures) gemäß Marija J. Norušis (Norušis, 2010, S. 428–445) verwendet. Die Durchführung der zweiten Strainanalyse zur Berechnung des ICC erfolgte hierbei zur Minimierung des Recall-Bias im Abstand von 8 Wochen. Zum Gewinn weiterer Informationen über die Reproduzierbarkeit der Messtechnik erfolgte eine Bland-Altman-Analyse.

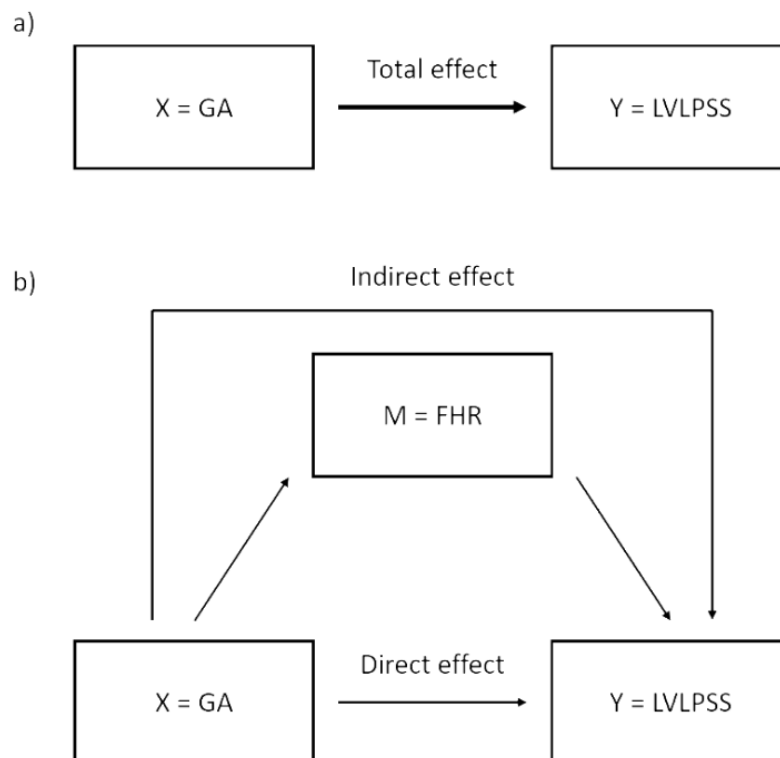


Abbildung 7: Einfluss der fetalen Herzfrequenz auf die Korrelation zwischen Gestationsalter und globalem LVL PSS – Darstellung der Effektzusammenhänge nach dem Modell von Hayes (Hayes, 2013).

- Darstellung des totalen Effekts, welcher den in der linearen Regressionsanalyse festgestellten Zusammenhang zwischen GA und LVL PSS beschreibt.
- Zerlegung des totalen Effekts in den direkten und indirekten Effekt. Der indirekte Effekt vermittelt hierbei den Anteil der FHR am totalen Effekt. Unter Ausschaltung des Einflusses der FHR ergibt sich dann der direkte Effekt, welcher den Einfluss aller weiteren Faktoren unter Ausschluss der FHR repräsentiert.

(GA, Gestationsalter; LV, linksventrikulärer; LPSS, globaler longitudinaler Peak-Systolic Strain; FHR, fetale Herzfrequenz)

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Insgesamt wurden 101 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Gestationsalter lag bei $26 \pm 5,62$ SSW. Alle Patientinnen befanden sich zwischen der 16. und 39. SSW. Die mittlere Herzfrequenz betrug 144 ± 11 Schläge pro Minute. Aufgrund einer nicht vollständigen Darstellbarkeit des rechten und linken Vorhofs in der Echokardiographie konnte in 3 Fällen für den rechten und in 12 Fällen für den linken Vorhof keine Strain- bzw. Strainrateanalyse durchgeführt werden. Hinzu kommt der statistische Ausschluss von Patienten mit abweichenden Residuen gemäß Alan C. Acock, wie in Kapitel 3.3 erklärt. Aufgrund dessen wurden in der Strainanalyse drei Messungen des linken Vorhofs und 4 Messungen des rechten Vorhofs statistisch ausgeschlossen. Der festgestellte Mittelwert des globalen LPSS betrug für den linken Ventrikel LVL PSS = $-17,44 \pm 2,29$ %, für den rechten Ventrikel RVL PSS = $-16,89 \pm 1,72$ %, für den linken Vorhof LAL PSS = $34,09 \pm 4,17$ %, sowie für den rechten Vorhof RAL PSS = $35,36 \pm 2,90$ %. Die mittlere LV/RV-Ratio betrug $1,03 \pm 0,15$. Eine detaillierte Übersicht über die Ergebnisse der deskriptiven statistischen Auswertung bietet Tabelle 1.

		GA	FHR	LVL PSS	RVL PSS	LAL PSS	RAL PSS	LV/RV-ratio
Total		101	101	101	101	101	101	101
N	valid	101	101	101	101	86	94	100
	missing	0	0	0	0	15	7	1
Mittelwert		26.00	143.80	-17.44	-16.89	34.09	35.36	1.03
Standardabweichung		5.62	11.35	2.29	1.72	4.17	2.90	0.15
Minimum		16.29	112	-23.88	-21.38	24.13	30.12	0.76
Maximum		38.57	170	-12.28	-11.21	42.09	42.58	1.41

95%- Kon- fiden- zinter- vall	Untere Grenze	24.89	141.56	-17.90	-17.23	33.20	34.77	1.01
	Obere Grenze	27.11	146.04	-16.99	-16.55	34.99	35.96	1.06

Tabelle 1: Deskriptive Statistik über das Studienkollektiv mit Anzahl N der eingehenden Patienten, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum, sowie 95%-Konfidenzintervall.

(GA, Gestationsalter; FHR, fetale Herzfrequenz; LV, linksventrikulärer; RV, rechtsventrikulärer; LA, linksatrialer; RA, rechtsatrialer; LPSS, globaler longitudinaler Peak-Systolic Strain; LV/RV-Ratio, links- und rechtsventrikuläre LPSS-Ratio)

4.2 Lineare Regressionsanalyse

Um eine eventuelle Veränderung des Strain über die Schwangerschaft hinweg zu detektieren, führten wir eine lineare Regressionsanalyse durch. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Regressor $X = GA$ und der abhängigen Variable $Y = LPSS$ konnte für jede Herzkammer aufgezeigt werden. Bei Betrachtung der verschiedenen dargestellten Korrelationen ist auf das negative Vorzeichen des ventrikulären LPSS zu achten. Aufgrund der zum Atrium entgegengesetzten Kontraktionsrichtung erhält der ventrikuläre LPSS ein negatives Vorzeichen. Eine genaue Übersicht über die Effektstärken bzw. Regressionskoeffizienten der folgenden Zusammenhänge ist in Tabelle 2 numerisch und in Abbildung 8 graphisch dargestellt.

Die lineare Regressionsanalyse zeigte eine positive Korrelation zwischen dem GA und dem globalen LVLPPSS ($b = 0,08$, $p < 0,05$), sowie dem globalen RVLPPSS ($b = 0,10$, $p < 0,05$) auf. Für den Parameter LPSS bedeutet das eine absolute Steigerung des Strain um 1,68% für den linken und um 2,1% für den rechten Ventrikel zwischen der 17. und 38. Schwangerschaftswoche. Eine negative Korrelation konnte hingegen für den Zusammenhang zwischen GA und LA- ($b = -0,26$, $p < 0,05$) bzw. RALPSS ($b = -0,14$, $p < 0,05$) nachgewiesen werden. Dies bedeutet eine absolute Abnahme des globalen LALPSS um 5,46% und des globalen RALPSS um 2,94% zwischen der 17. und 38. Schwangerschaftswoche. Die zugehörigen Regressionsgeraden sind in Abbildung 8 dargestellt. Weiterhin wurden die den jeweiligen Korrelationen zugehörigen Regressionsgleichungen in Tabelle 2 angegeben. Diese dienen der Kalkulation des Z-Scores zum direkten Vergleich eines in Zukunft gemessenen Strainwertes mit den in dieser Arbeit bestimmten Strainwerten. Für einen klinisch relevanteren Blick auf die Regressionen wurden vom Gestationsalter abhängige marginale Mittelwerte für die 20., 26., 32. und 38. Schwangerschaftswoche abgeleitet. Die Ergebnisse werden in Tabelle 3 dargestellt.

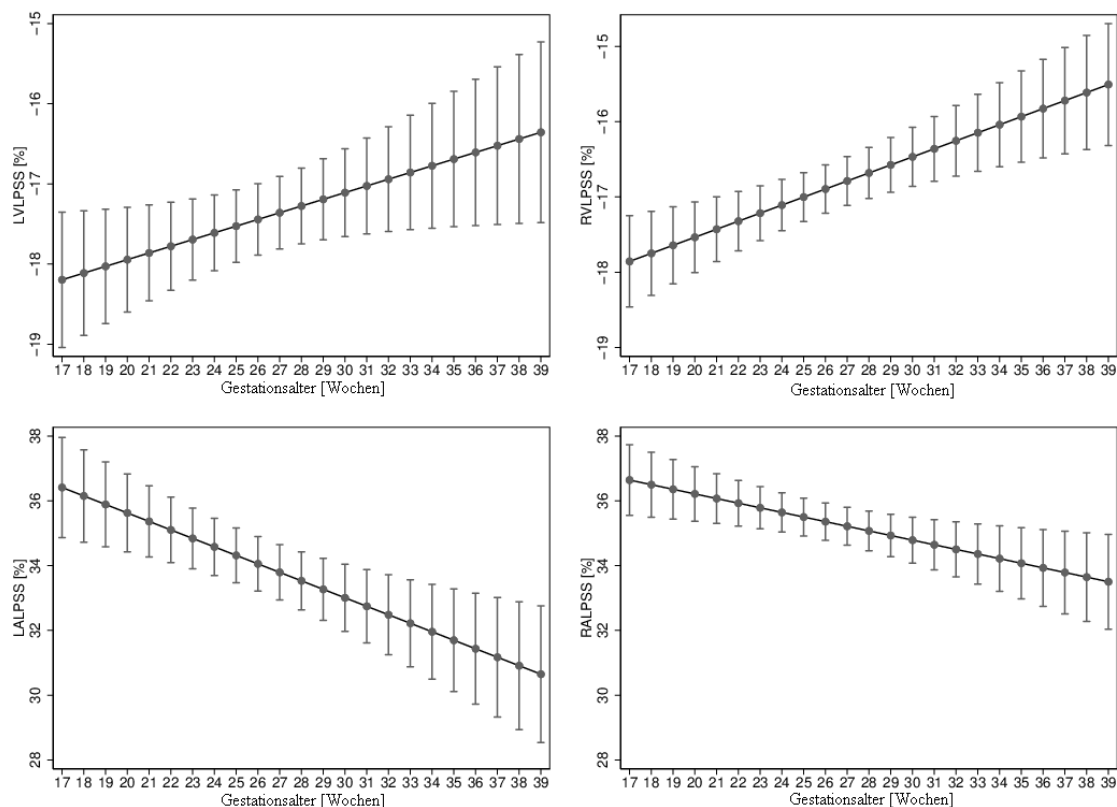


Abbildung 8: Lineare Zusammenhänge zwischen dem Gestationsalter in Wochen und dem globalen LPSS der jeweiligen Herzhöhle. Die zugehörige Regressionsgleichungen sind in Tabelle 2 dargestellt. (LV, linksventrikulärer; RV, rechtsventrikulärer; LA, linksatrialer; RA, rechtsatrialer; LPSS, globaler longitudinaler Peak-Systolic Strain)

	Regressionsgleichungen
LVL	$M(GA)=-19,618317+0.083628*GA(W)$
	$SD(GA)=2.246169$
RVL	$M(GA)=-19,672545+0.106851*GA(W)$
	$SD(GA)=1.61462281$
LAL	$M(GA)=40.865495-0.262013*GA(W)$
	$SD(GA)=-11.334207+1.072556*GA(W)-0.017863*GA(W)$
RAL	$M(GA)=39.066751-0.142695*GA(W)$
	$SD(GA)=4.482349-0.067521*GA(W)$

Tabelle 2: Regressionsgleichungen zu der jeweiligen Korrelation zwischen Gestationsalter und globalem LPSS. Diese erlauben die Kalkulation des Z-Scores zum direkten Vergleich eines beliebigen Messwertes mit den hier ermittelten Strainwerten. Die Kalkulation erfolgt mit der in Kapitel 3.3 beschriebenen Formel.

(M(GA); Mittelwert des LPSS zur jeweils vorliegenden Schwangerschaftswoche; GA(W), Schwangerschaftsalter des Vergleichspatienten; SD(GA), Standardabweichung des LPSS zur jeweils vorliegenden

Schwangerschaftswoche; LV, linksventrikulärer; RV, rechtsventrikulärer; LA, linksatrialer; RA, rechtsatrialer; LPSS, globaler longitudinaler Peak-Systolic Strain)

	GA [Wochen]	Marginaler Mittelwert [%]	95%-Konfidenzintervall [%]	
			Lower Bound	Upper Bound
LVL PSS [%]	20.	-17.95	-18.6	-17.29
	26.	-17.44	-17.89	-16
	32.	-16.94	-17.6	-16.29
	38.	-16.44	-17.5	-15.39
RVL PSS [%]	20.	-17.54	-18.01	-17.07
	26.	-16.89	-17.21	-16.57
	32.	-16.25	-16.72	-15.78
	38.	-15.61	-16.37	-14.85
LAL PSS [%]	20.	35.63	34.42	36.83
	26.	34.05	33.21	34.89
	32.	32.48	31.25	33.72
	38.	30.91	28.93	32.88
RAL PSS [%]	20.	36.21	35.37	37.05
	26.	35.36	34.78	35.93
	32.	34.5	33.65	35.35
	38.	33.64	32.27	35.01

Tabelle 3: Darstellung Schwangerschaftsabhängiger Strainwerte. Marginale Mittelwerte des globalen LPSS der jeweilig gemessenen Herzhöhle für die 20., 26., 32. und 38. Schwangerschaftswoche mit 95%-Konfidenzintervall.

(GA, Gestationsalter; LV, linksventrikulärer; RV, rechtsventrikulärer; LA, linksatrialer; RA, rechtsatrialer; LPSS, globaler longitudinaler Peak-Systolic Strain)

Signifikante Korrelationen zwischen den jeweiligen Parameter LV-, RV-, LA- und RALPSS bestanden nicht.

4.3 Mediatoranalyse

Wie in Kapitel 3.3 erklärt, kann der Zusammenhang zwischen den Parametern LPSS und GA durch eine Mediatoranalyse in verschiedene Effekte zerlegt werden um den Anteil

des Mediators $M = HR$ am totalen Effekt zu ermitteln. Der Korrelationskoeffizient b und somit der totale Effekt betrug hierbei 0,08. Dieser totale Effekt setzt sich aus einem direkten und indirekten Effekt zusammen. Der indirekte Effekt beschreibt hierbei dann den Anteil des Einflussfaktors HR am Gesamtzusammenhang bzw. totalen Effekt zwischen dem globalen LVPSS und dem GA. Es ergab sich ein direkter Effekt von 0,11 und ein indirekter Effekt von -0,03. Die Ergebnisse sind noch einmal in Tabelle 4 numerisch mit den zugehörigen 95% Konfidenzintervallen dargestellt. Die zu den Effekten zugehörigen Konfidenzintervalle beinhalten hierbei nicht null, weshalb die Effekte als signifikant angesehen werden können. Die hieraus entstehenden Zusammenhänge sind schematisch in Abbildung 7 illustriert. Hieraus ergibt sich, dass unter Ausschaltung des Mediators bzw. Einflussfaktors $M = HR$ der Zusammenhang zwischen den Parametern LVPSS und GA stärker werden würde ($b = 0.11$). Dies ergibt sich aus dem durch die HR vermittelten indirekten Effekt. Die Herzfrequenz selbst ist nach Ergebnissen der Mediatoranalyse positiv mit dem LVPSS und negativ mit dem GA korreliert. Hierbei ist das negative Vorzeichen des LVPSS zu beachten. Ein steigendes GA führt zu einer abfallenden fetalen HR , was wiederum zu stärker fallenden LVPSS Werten führt ($b = -0,03$). In Absolutwerten würde unter Ausschaltung des indirekten Effektes der HR der LVPSS statt um 1,68% um 2,31% zwischen der 17. und 38. Schwangerschaftswoche steigen, da ein stärkerer direkter Effekt ($b = 0,11$) unabhängig von der HR vorliegen würde.

	Effektstärke als Koeffizient	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
Totaler Effekt	0.084	0.0116	0.1557
Direkter Effekt	0.110	0.0323	0.1867
Indirekter Effekt	-0.030	-0.0578	-0.001

Tabelle 4: Numerische Darstellung des totalen, direkten und indirekten Effektes innerhalb des Zusammenhangs zwischen dem GA und dem LVPSS mit dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen. (LVPSS, linksventrikulärer globaler longitudinaler Peak-Systolic Strain; GA, Gestationsalter)

4.4 Intra- und Interobserverreliabilität

Der ICC der Intrarater-Reliabilität lag für die Messwerte jeder Herzhöhle über 0,9. Der ICC der Interrater-Reliabilität lag für die Parameter LV- und RVPSS bei über 0,9 und für die Parameter LA- und RALPSS bei über 0,86. Eine detaillierte Übersicht bietet Tabelle 5.

	Intraraterreliabilität			Interraterreliabilität		
Index	ICC	95%-Konfidenzintervall		ICC	95%-Konfidenzintervall	
		Minimum	Maximum		Minimum	Maximum
LVL PSS	0.96	0.94	0.97	0.93	0.83	0.97
RVL PSS	0.93	0.90	0.95	0.91	0.80	0.96
LAL PSS	0.97	0.95	0.98	0.86	0.69	0.94
RAL PSS	0.94	0.92	0.96	0.88	0.71	0.95

Tabelle 5: Numerische Darstellung des ICC der Intra- und Interobserverreliabilität für den globalen LPSS aller Herzhöhlen mit 95%-Konfidenzintervall.

(ICC, Intraclass correlation coefficient; ; LV, linksventrikulärer; RV, rechtsventrikulärer; LA, linksatrialer; RA, rechtsatrialer; LPSS, globaler longitudinaler Peak-Systolic Strain)

Für weitere Informationen wurde in Tabelle 6, sowie Abbildung 9 und 10, die Ergebnisse der Bland-Altmananalyse mit den zugehörigen Limits of Agreement dargestellt. Der Bias der Intraobserver-Reliabilität lag für den LV- und RVL PSS bei -0,06 und 0,03. Für die Parameter LA- und RAL PSS lag dieser bei 0,23 und 0,21. Der Bias der Interobserver-Reliabilität lag für die Parameter LV-, RV-, LA- und RAL PSS bei -0,14, -0,11, 0,24 und -0,11.

	Intraobserverreliabilität			Interobserverreliabilität		
	Bias	ULoA	OLoA	Bias	ULoA	OLoA
LVL PSS	-0.06	-1.36	1.23	-0.14	-1.24	0.96
RVL PSS	0.03	-1.27	1.34	-0.11	-1.39	1.18
LAL PSS	0.23	-2.1	2.57	0.24	-3.01	3.48
RAL PSS	0.21	-2.27	2.69	-0.11	-2.75	2.53

Tabelle 6: Numerische Darstellung der Ergebnisse der Bland-Altman-Analyse mit Bias und 95%-Konfidenzintervall als Limit of Agreement.

(ULoA, Unteres Limit of Agreement; OLoA, Oberes Limit of Agreement; LV, linksventrikulärer; RV rechtsventrikulärer; LA, linksatrialer; RA, rechtsatrialer; LPSS, globaler longitudinaler Peak-Systolic Strain)

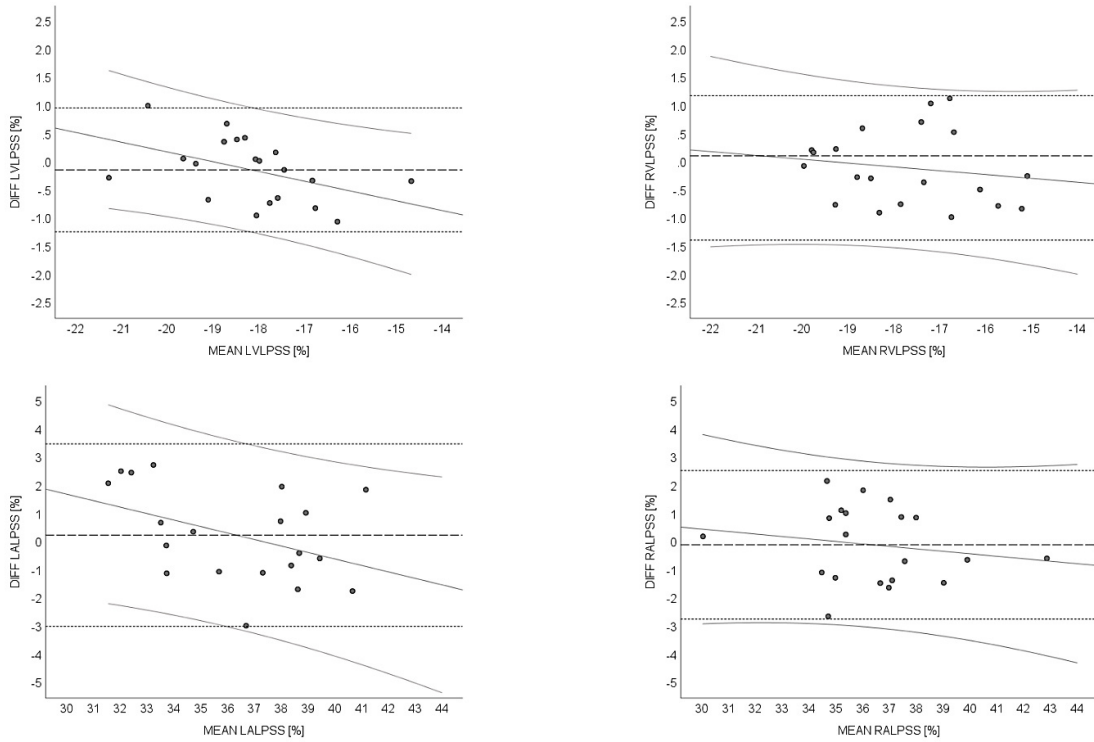


Abbildung 10: Graphische Darstellung der Interobserverreliabilität mittels Bland-Altman-Plots mit Bias und dazugehörigem 95%-Konfidenzintervall (Gestrichelte horizontale Linien), sowie zugehöriger Regressionsgerade der Messwerte mit 95%-Konfidenzintervall (durchgezogene grau Linien).

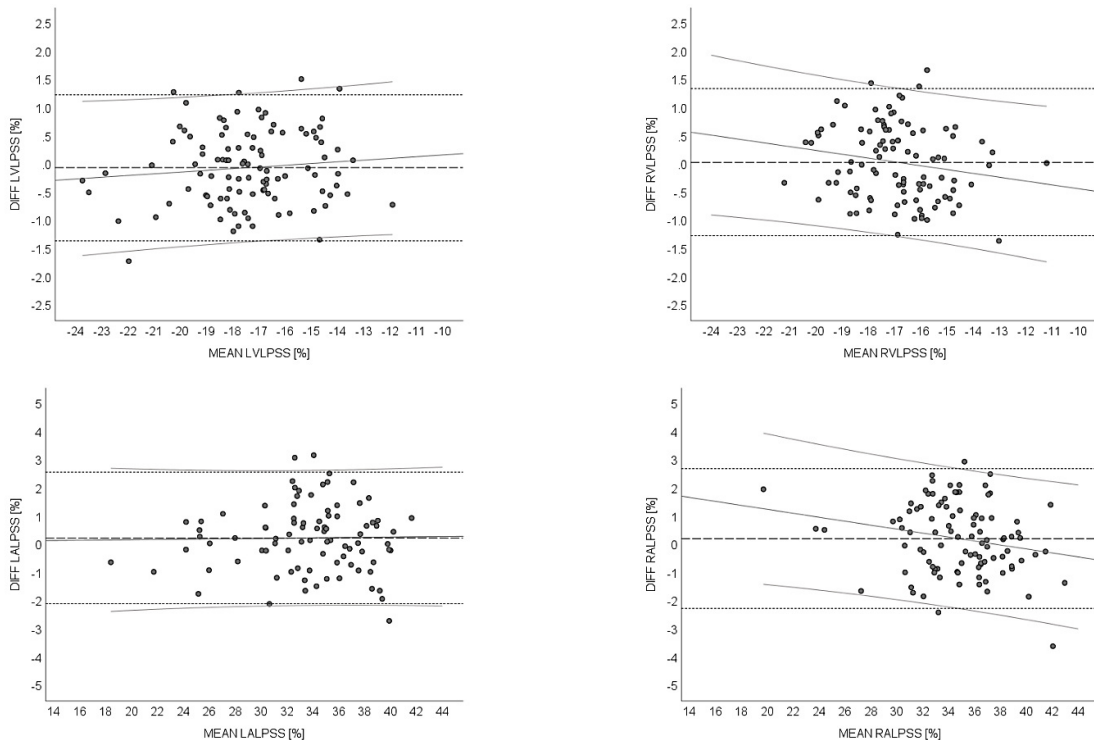


Abbildung 9: Graphische Darstellung der Intraobserverreliabilität mittels Bland-Altman-Plots mit Bias und dazugehörigem 95%-Konfidenzintervall (Gestrichelte horizontale Linien), sowie zugehöriger Regressionsgerade der Messwerte mit 95%-Konfidenzintervall (durchgezogene grau Linien).

4.5 Durchführung der atrialen Deformationsanalyse bei Feten mit kardialer Risikokonstellation

Zur Demonstration potenzieller Einsatzgebiete der atrialen Deformationsanalyse führten wir beispielhaft eine atriale Strainanalyse bei einem fetalen Herz mit Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum (PAIVS) durch. Hier zeigte sich ein RALPSS von 20,65%. Die Darstellung des verwendeten 2D-STE-Pattern zur Analyse der atrialen ROI, sowie der zeitlichen Auflösung des atrialen RALPSS, ist in Abbildung 11 zu erkennen.

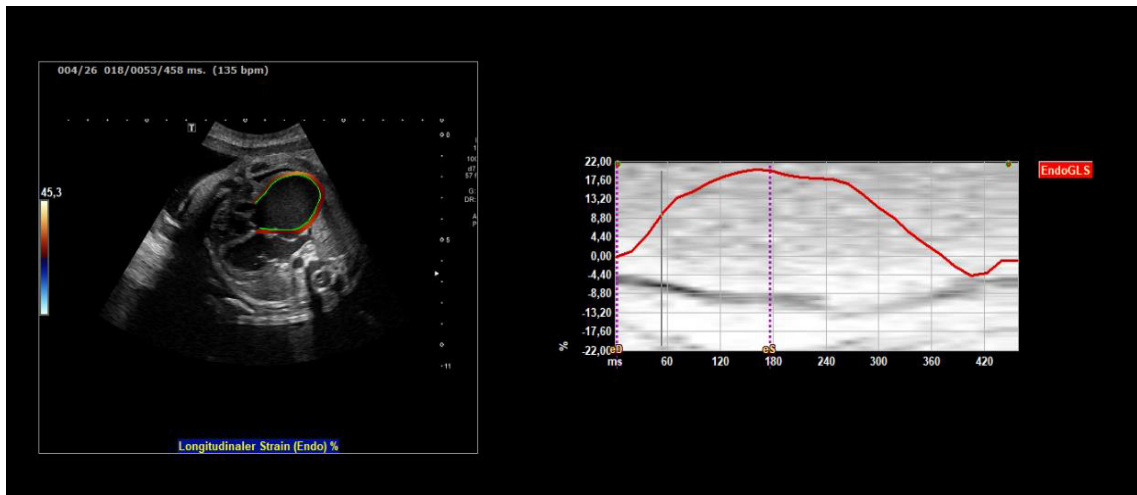


Abbildung 11: 2D-STE eines Feten mit PAIVS.

Links: 2D-STE-Pattern des rechten Vorhofs bei deutlich vergrößertem rechten Ventrikel.

Rechts: RALPSS-Veränderung während eines Herzzykluses.

(PAIVS, Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum; RALPSS, rechtsatrialer globaler longitudinaler Peak-Systolic Strain)

5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Durchführbarkeit und Reproduzierbarkeit der ventrikulären und atrialen Strainanalyse im kardialen Vierkammerblick zu testen, sowie den Einfluss physiologischer Faktoren, wie dem GA und der fetalen HR, auf eben diese zu untersuchen. Der Fokus dieser Arbeit lag hierbei vor allem auf der atrialen Deformationsanalyse, welche nach aktuellem Forschungsstand mit der hier verwendeten Methodik noch nie im pränatalen Zeitfenster durchgeführt worden ist.

Vor allem die ventrikuläre Deformationsanalyse wird nach aktuellem Forschungsstand sowohl bei gesunden Feten als auch bei perinatalmedizinischen Pathologien oft durchgeführt. Dabei sind Ergebnisse mit akzeptabler bis hoher Reproduzierbarkeit berichtet worden (Amundsen et al., 2006; Crispi et al., 2012; Enzensberger, Achterberg, Degenhardt, et al., 2017; Enzensberger, Achterberg, Graupner, et al., 2017; Enzensberger et al., 2019; Ishii et al., 2012; Kapusta et al., 2012; Matsui et al., 2011; Younoszai et al., 2008). Nichtsdestotrotz zeigen Ergebnisse unterschiedlicher Arbeitsgruppen verschiedene und teilweise differierende Referenzwerte für den links- und rechtsventrikulären globalen longitudinalen Strain. Tabelle 7 und 8 fassen die aktuellen Referenzwerte verschiedener Arbeitsgruppen zusammen.

Autor	Anzahl Patienten	GA [Woche]	Ultrasound System	LV Strain-werte [%]	SD
(Patey et al., 2017)	108	39 ± 1.5	Toshiba	-11.0	4.0
(Ishii et al., 2012)	81	19-42	Siemens	-15.2	2.7
(Miranda et al., 2017)	12	19-33	Toshiba	-16.7	NR
(Enzensberger, Achterberg, Graupner, et al., 2017)	101	17-39	Toshiba	-17.5	NR
(Barker et al., 2009)	33	17-38	Siemens	-17.7	6.4

(Crispi et al., 2014)	37	32	GE	-18.2	4.4
(Germanakis et al., 2012)	144	14-39	Siemens	-21.9	3.7
(DeVore et al., 2018)	200	20-40	GE	-22.9	3.5
(Kapusta et al., 2013)	44	30-34	GE	-24.7	4.8
(Kapusta et al., 2012)	78	20-24	GE	-24.9	4.6
(Di Salvo et al., 2008)	100	20-32	GE	-25.0	4.0
(A. Willruth et al., 2011)	150	13-39	Siemens	-27.9	10.5

Tabelle 7: Bisher publizierte globale LPSS-Werte für den linken Ventrikel.

(GA, Gestationsalter; LV, linksventrikuläre; SD, Standardabweichung; NR, nicht berichtet)

Autor	Anzahl Patienten	GA (Woche)	Ultrasound System	RV Strain Values [%]	SD
(Patey et al., 2017)	108	39 ± 1.5	Toshiba	-11.5	3.8
(Miranda et al., 2017)	12	19-33	Toshiba	-13.4	NR
(Ishii et al., 2012)	81	19-42	Siemens	-16.0	3.3
(Enzensberger, Achterberg, Graupner, et al., 2017)	101	17-39	Toshiba	-16.5	NR
(Crispi et al., 2014)	37	32	GE	-17.3	4.5
(Barker et al., 2009)	33	17-38	Siemens	-17.4	6.3
(Germanakis et al., 2012)	144	14-39	Siemens	-22.0	3.7
(DeVore et al., 2018)	200	20-40	GE	-22.7	4.1
(Kapusta et al., 2013)	44	30-34	GE	-23.2	3.9
(Di Salvo et al., 2008)	100	20-32	GE	-24.0	4.0
(Kapusta et al., 2012)	78	20-24	GE	-25.4	NR
(A. M. Willruth et al., 2011)	150	13-39	Siemens	-35.9	11.2

Tabelle 8: Bisher publizierte globale LPSS-Werte für den rechten Ventrikel.

(GA, Gestationsalter; RV, rechtsventrikuläre; SD, Standardabweichung; NR, nicht berichtet)

Es wird deutlich, dass die hier aufgezeigten Werte für den LVLPS einen Bereich von -11,0 % bis -27,9 % und für den RVLPS einen Bereich von -11,5 % bis -35,9 % abdecken. Die ventrikulären Mittelwerte für den globalen LPSS (LVLPS: -17,44%; RVLPS: -16,89%) dieser Arbeit decken sich nahezu mit den vorherigen Werten unserer Arbeitsgruppe. Dennoch scheint ein großer Unterschied zwischen einzelnen Arbeitsgruppen zu bestehen. In der eigenen Arbeitsgruppe konnten in vorherigen Publikationen bereits verschiedene Faktoren wie die Variabilität in der Erhebung der benötigten Videosequenz als mögliche Ursache für diese divergenten Referenzwerte identifiziert werden. Neben der für eine Ultraschalluntersuchung bekannten Untersucherabhängigkeit sind vor allem technische Faktoren wie die optimale temporale Auflösung und die Verwendung unterschiedlicher Ultraschallsysteme, welche verschiedene technische Möglichkeiten zur Bildoptimierung bieten, wichtige einflussnehmende Faktoren bei der Bilderhebung (Enzensberger, Achterberg, Degenhardt, et al., 2017; Enzensberger, Achterberg, Graupner, et al., 2017; Enzensberger et al., 2019). Doch auch eine immer noch bestehende Anbietervariabilität in den technischen Grundlagen der für die Analyse benötigten Software, sowie eine nicht einheitliche Methodik bei der Durchführung der dann via 2D-STE vorzunehmenden Strainanalyse scheint ursächlich für die oben beschriebene Divergenz (Nagata et al., 2015). Insgesamt bewegen sich die erhobenen Daten dieser Arbeit aber in einem plausiblen Bereich und können bei Betrachtung des ICC und der zugehörigen Bland-Altman Plots mit hoher Reliabilität bzw. Reproduzierbarkeit berichtet werden. Eine Standardisierung der 2D-STE wurde in einem gemeinsamen Konsensus der European Society of Cardiology für die Erwachsenenherzkardiologie zusammengefasst (Voigt et al., 2015). Jedoch scheint eine detailliertere Standardisierung der fetalen 2D-STE sinnvoll. Diese sollte v.a. technische Anforderungen an die fetale Echokardiographie, wie z.B. die benötigte Bildrate, spezifizieren, da diese sich maßgeblich von der Erwachsenenekchokardiographie unterscheiden.

Gerade für die atriale Deformationsanalyse scheinen diese technischen und methodischen Herausforderungen noch viel wichtiger zu sein. Als Folge einer in der sonographischen Untersuchung nicht vollständig darstellbaren Herzkammer mussten für die atriale Strainanalyse 12 (11,9%) Fälle für den linken und 3 (3%) für den rechten Vorhof ausgeschlossen werden. Weitere Anpassungen der Darstellung des kardialen Vierkammerblicks im B-Bild im Hinblick auf eine adäquate Darstellung des jeweiligen Vorhofs scheinen nötig zu sein. Weiterhin sollte auf die Maximierung der Auflösung zur vollständigen

Darstellung des dünnen atrialen Myokards besonders Wert gelegt werden, damit eine atriale Strainanalyse überhaupt erst möglich ist. Die Anwendung der 2D-STE, v.a. der atrialen 2D-STE, scheint also zum aktuellen Zeitpunkt nicht außerhalb eines pränataldiagnostischen Zentrums mit in dieser Methodik geübten Untersuchern möglich zu sein. Trotz der oben beschriebenen Herausforderungen konnten in dieser Arbeit erstmals eine atriale Strainanalyse mit der in der Methodik beschriebenen Vorgehensweise durchgeführt werden. Die erhobenen atrialen Strainwerte können mit im Vergleich zur aktuellen Literatur hohen Reproduzierbarkeiten berichtet werden (Dahlbäck & Gudmundsson, 2015; Steinhilber et al., 2018). Die Besonderheiten in unserer Vorgehensweise sollen deshalb im Folgenden noch einmal hervorgehoben werden.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt scheint nur die Arbeitsgruppe Dahlbäck et al. eine atriale 2D-STE durchgeführt zu haben. Die Autoren erhoben einen linksatrialenglobalen longitudinalen Strain von $23,2 \pm 13,1\%$ und einen rechtsatrialen globalen longitudinalen Strain von $33,6 \pm 19,7\%$ (Dahlbäck & Gudmundsson, 2015). Hierbei verwendeten sie ein im Vergleich zu dieser Arbeit abweichendes Speckle Tracking Pattern, welches das interatriale Septum aus der Strainanalyse ausschloss. Die Messwerte von Dahlbäck et al. lassen bei genauer Betrachtung eine hohe Variabilität und niedrige ICC-Werte von 0,51 für das LA und 0,31 für das RA erkennen. Auch erkennbar werden von dieser Arbeit abweichende mittlere LALPSS-Werte von 23,2% (Dahlbäck & Gudmundsson, 2015). Grund hierfür kann die Anwendung eines anderen Speckle Tracking Pattern sein. Durch die Verwendung der Klappenebene als Ausgangspunkt bzw. Orientierung bei der atrialen Strainanalyse konnte wie erwünscht eine leichtere Durchführbarkeit, der in Kapitel 3.2.2.1 beschriebenen Vorgehensweise, bewirkt werden. Vorbild hierfür waren Studien aus der Erwachsenenherzmedizin, welche akzeptable bis gute Reproduzierbarkeiten der atrialen Strainanalyse berichten (Koca et al., 2019). Ein Ausschluss des interatrialen Septums aus der Strainanalyse, wie von Dahlbäck et al. durchgeführt, erschwert eine klare Definition der Region of Interest, was wiederum die hohe Variabilität und niedrige ICC-Werte erklären könnte.

Jedoch birgt die von uns angewandte Vorgehensweise auch Limitationen. Durch Einbezug des im fetalen Zustand noch geöffneten Foramen ovale ist eine Unterschätzung des LA- bzw. RALPSS in der atrialen 2D-STE möglich. Der hier durch Klappenbewegung betroffene Bereich könnte die segmentale Strainanalyse und damit auch den globalen LPSS maßgeblich beeinflussen. Grundsätzlich gehen wir hier von einer möglichen

Unterschätzung des globalen LPSS aus, da der Bereich der Klappe im geöffneten Zustand nicht getrackt werden kann, der segmentale LPSS in diesem Bereich also besonders klein sein müsste. Die Hypothese gilt es in weiteren Studien zu überprüfen. Die mögliche Änderung des globalen LPSS wurde für die im obigen Absatz beschriebene Messmethodik in Kauf genommen, da hierbei die Klappenansätze als klare Orientierungspunkte bei der Durchführung der Strainanalyse dienen. Hiermit soll eine bessere Reproduzierbarkeit der Methodik im Vergleich zum Vorgehen der Arbeitsgruppe um Dahlbäck et al. erreicht werden, welche lediglich die Deformation der freien Wand des Atriums analysierten. Weiterhin sollte beachtet werden, dass die Durchführung einer atrialen 2D-STE im kardialen Vierkammerblick höchstwahrscheinlich nicht das wahre Deformationsvermögen der Vorhöfe quantifizieren kann, da der maximale Durchmesser des fetalen Atriums nicht im 4CV dargestellt werden kann. Jedoch ist gerade der 4CV ein gängiger und obligat durchzuführender Teil des Ultraschallscreenings in der Schwangerschaft („Mutterschafts-Richtlinien“, 2020) und somit wahrscheinlich am besten geeignet, um die 2D-STE in die klinische Routine zu implementieren. Die Durchführung der atrialen Strainanalyse im 4CV bildet hierbei eine der Grundideen dieser Arbeit.

Abgesehen von diesen grundlegenden Limitationen sollen an dieser Stelle weitere technische Limitationen aufgeführt werden, welche sowohl die atriale als auch die ventrikuläre Deformationsanalyse betreffen. Um eine atriale Strainanalyse überhaupt möglich zu machen, war die Verwendung eines 2D-STE Softwarepaketes, welche für die Erwachsenenkardiologie entwickelt worden ist, nötig. Eine Anwendung an fetalen Herzen sei nach Rücksprache mit der vertreibenden Firma problemlos möglich. Des Weiteren stellt die Bildrate einen zentralen Diskussionspunkt in der aktuellen Forschung dar. Dabei arbeiten verschiedene Arbeitsgruppen mit unterschiedlichen Bildraten für die in der 2D-STE verwendeten Videosequenz. Der Einfluss der Bildrate auf die Strainanalyse wurde von mehreren Arbeitsgruppen nachgewiesen (Enzensberger, Achterberg, Graupner, et al., 2017; Enzensberger et al., 2019; Matsui et al., 2011). De Vore et al. empfehlen hierbei eine Bildrate von mindestens 80 fps, was wiederum in einer temporalen Auflösung von 40 fpc resultiert (DeVore et al., 2016). Ein Konsensus über die optimale Bildrate ist allerdings immer noch ausstehend. Die hier verwendete Bildrate von 60 fps könnte zu einer Unterschätzung des globalen LPSS führen (Crispi et al., 2012). Die Höhe der Bildrate hat hierbei vor allem einen Einfluss auf die genaue Bestimmung der End-Systole bzw. End-Diastole. Jedoch ist hierbei anzumerken, dass ein detailliertes Wissen über die in der

Firmensoftware verwendeten technischen Grundlagen nötig sein müsste, um eine adäquate Festlegung der optimalen Bildrate zu ermöglichen. Wie in Kapitel 1.3.1.1 erklärt, ist die Art des Speckle Trackings, also die Verwendung von Grayscale-STE bzw. Radio-frequency-STE, ebenfalls entscheidend für eine Festlegung der Bildrate. Hierüber wird in aktuellen Studien nichts berichtet, was höchstwahrscheinlich an einer bestehenden Anbietervariabilität und fehlenden Transparenz über die verwendeten Grundalgorithmen der jeweiligen Software liegt. Zur optimalen Beurteilung physiologischer Zusammenhänge, wie es in dieser Arbeit geschehen ist, sollte die gleiche Bildrate für alle Videoclips verwendet werden. Unsere Arbeitsgruppe verwendete durchgehend 60 fps. Die Festlegung einer mindestens benötigten Bildrate scheint aus unserer Perspektive nicht sinnvoll, da die Mindestbildrate, ab welcher kein Einfluss mehr über die Bildrate auf die Strainanalyse besteht, weiterhin nicht bekannt ist. Um physiologische und pathophysiologische Einflussfaktoren als optimal beurteilen zu können, scheint die Verwendung der exakt gleichen Bildrate in jeder Videosequenz sinnvoll. Ein möglicher Bias durch den Einflussfaktor Bildrate wird hiermit umgangen.

Bei Betrachtung des physiologischen Einflussfaktors GA konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern LPSS einer jeden Herzhöhle und dem GA aufgezeigt werden. Wie bereits in Kapitel 4.2 erklärt, tragen hierbei der atriale und ventrikuläre globale LPSS unterschiedliche Vorzeichen. Zur Interpretation der Ergebnisse ist eine Absolutwertbetrachtung der Strainwerte durchzuführen. Die Absolutwerte des LPSS spiegeln hierbei dann das Ausmaß der myokardialen Deformation unabhängig von der Kontraktionsrichtung wider. Die durch die lineare Regression aufgezeigte negative Korrelation der Parameter LVLPS und RVLPS, sowie die positive Korrelation der Parameter LALPS und RALPS, ist also als Abnahme der myokardialen Deformation für alle Herzhöhlen zwischen der 17. und 38. Schwangerschaftswoche zu interpretieren. Dieses Ergebnis deckt sich mit Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen. Willruth et al. erklärt diese Beobachtung mit der Veränderung der kardialen Nachlast des Fetus während der Schwangerschaft (A. M. Willruth et al., 2011). Eine Abnahme der Nachlast wird hier als ein Faktor aufgeführt, welcher zu einer Abnahme der kardialen Deformation führt. Ursächlich für die Abnahme der Nachlast sind Änderungen im plazentaren Widerstand während der Schwangerschaft (Gardiner, 2005; Kiserud & Acharya, 2004; A. M. Willruth et al., 2011). Die Abnahme der myokardialen Deformation konnte auch mittels anderer Untersuchungsverfahren nachgewiesen werden. So konnte auch Elmstedt et al. mit Hilfe der

Gewebedopplertechnik zu ähnlichen Ergebnissen kommen und führt andere mögliche Ursachen für den oben beschriebenen Zusammenhang auf, welche auf Veränderungen im fetalen Troponinsystem beruhen (Elmstedt et al., 2012). Als weiterer zu gewichtender Faktor ist aus der Perspektive unserer Arbeitsgruppe die zugrunde liegende kardiale Geometrie zu beachten. Modelliert man die Herzhöhle als Annäherung kugelförmig, würde nach der allgemeinen Formel

$$V = \frac{4}{3}\pi r^3$$

eine größere Herzhöhle bei gleicher Radiusverkleinerung mehr absolutes Blutvolumen auswerfen können als eine kleinere Herzhöhle. Eine Abnahme der Deformation während der Schwangerschaft ohne gleichzeitigen Verlust von kardialem Auswurf ist bei gleichzeitiger Zunahme des kardialen Volumens während der Schwangerschaft unter Annahme eines kugelförmigen Modells für das Herzhöhlevolumen also grundsätzlich möglich. Eine exakte Kalkulation des ventrikulären und atrialen Volumens ist mittels Kugelmodell nicht umsetzbar. Eine Annäherung v.a. des atrialen Volumens ist allerdings möglich. Eine genaue Kalkulation des Herzhöhlevolumens ist mittels 4D-B-Bildsonographie möglich. Messing et al. und Hamill et al. zeigen die kardialen Veränderungen im Volumen und der Ejektionsfraktion von fetalen Ventrikeln während der Schwangerschaft (Hamill et al., 2011; Messing et al., 2007). Hier wurde eine nahezu gleichbleibende bis sinkende Ejektionsfraktion während der Schwangerschaft beobachtet, was die obige Hypothese im Zusammenhang mit der in dieser Arbeit festgestellten Abnahme der ventrikulären und atrialen Deformation während der Schwangerschaft unterstützen würde. Diese Hypothese gilt es in weiteren Studien zu untersuchen.

Um weitere potenziell bestehende Einflussfaktoren zu identifizieren wurde exemplarisch der Einfluss der HR auf den Zusammenhang zwischen GA und LVLPS mittels Mediatoranalyse untersucht. Hierbei konnte ein signifikanter negativer indirekter Effekt der fetalen HR auf eben diesen Zusammenhang nachgewiesen werden. Ohne den Einfluss der fetalen HR kann angenommen werden, dass der Abfall des LVLPS noch ausgeprägter sein würde. Dies scheint plausibel, da die fetale HR während der Schwangerschaft abfällt und bei abfallender Frequenz die myokardiale Verkürzung bzw. Kontraktion potenziell effektiver werden kann, da mehr Zeit zur Kontraktion besteht. Erkennbar wird aus den Ergebnissen der Mediatoranalyse aber, dass der Haupteinfluss und somit die Hauptursache für den physiologischen Abfall des LVLPS von anderen Faktoren über den direkten

Effekt getragen wird. Einer dieser möglichen anderen Faktoren kann wie oben beschrieben die generelle Größen- bzw. Volumenzunahme des fetalen Herzens sein. Die fetale Herzfrequenz ist dennoch ein einflussnehmender Faktor. Sie kann über ihre Abnahme während der Schwangerschaft die physiologische Abnahme der Deformation kompensieren, um ein ausreichendes kardiales Output zu generieren. Es ergibt sich hieraus ein Zusammenspiel mehrerer Einflussfaktoren, welche in großangelegten Studien untersucht werden sollten. Ursächlich für erkennbar hohe Konfidenzintervalle für den indirekten Effekt könnte das relativ kleine Patientenkollektiv sein.

Direkte Zusammenhänge zwischen den LPSS-Parametern der einzelnen Herzhöhlen konnte nicht festgestellt werden. Dies steht allerdings im Kontrast zu Studien aus der Pädiatrie, welche atrioventrikuläre Zusammenhänge feststellen konnten (Riesenkampff et al., 2010). Dies scheint auch für unsere Arbeitsgruppe plausibel. Ursächlich für das Ausbleiben dieses Zusammenhangs könnte die Durchführung der Studie als Querschnittsstudie sein. Zum Nachweis dieser Zusammenhänge empfiehlt sich ein longitudinales Studiendesign, da hier die Abhängigkeiten zwischen einzelnen Herzhöhlen innerhalb eines Patienten beobachtet werden können.

Schlussendlich war sowohl die atriale als auch die ventrikuläre Deformationsanalyse durchführbar und es konnten Strainwerte mit hohen Reproduzierbarkeiten berichtet werden. Auf Basis der in dieser Arbeit aufgezeigten Einflussfaktoren empfiehlt sich v.a. der Einbezug schwangerschaftsabhängiger Strainwerte in zukünftigen Studien, da diese sich allen Anschein nach nicht irrelevant während des fetalen Reifungsprozesses in der Schwangerschaft verändern. Die Rolle der fetalen HR in diesem Reifungsprozess konnte dabei durch die Erkenntnisse dieser Arbeit näher beleuchtet werden. Speziell die atriale Strainanalyse wurde in der hier verwendeten Methodik nach aktuellem Forschungsstand erstmalig in dieser Form beim Feten durchgeführt. All dies ermöglicht nun den Einsatz der 2D-STE bei Feten mit kardialer Risikokonstellationen. Die erhobenen Messwerte können hierbei als Kontrollgruppe dienen. Die Ergebnisse aus Kapitel 304.5 zeigen den Einsatz der atrialen Deformationsanalyse bei einem fetalen Herz mit PAIVS. Hier zeigte sich ein stark verminderter RALPSS von 20,65% im Vergleich zu unserer Kontrollgruppe, welcher die im Falle einer PAIVS vorliegende stark reduzierte rechtsventrikuläre Pumpschwäche widerspiegelt (s. Abbildung 11).

Eine Verwendung des Verfahrens bei Feten mit kardial relevanten Risikokonstellationen scheint also möglich, sodass analog zu Studien aus der Erwachsenenkardiologie das

Potenzial der 2D-STE als Erfolgsprädiktor bei therapeutischen Interventionen grundsätzlich gegeben sein könnte. Langfristig sollte der Fokus der weiteren Forschung um dieses Verfahren allerdings nicht nur auf der Myokardanalyse von bereits diagnostizierten kardialen Dysfunktionen liegen, sondern ebenfalls im longitudinalen Studiendesign ein frühes kardiales Remodeling bei perinatalmedizinischen Erkrankungen untersucht werden. Diese Arbeit soll hierbei als Grundstein zur weiteren Untersuchung eben dieser genannten Risikokonstellationen dienen und erweitert mit der atrialen Deformationsanalyse die Möglichkeiten und Blickwinkel der 2D-STE, sowohl im gesunden als auch im kranken fetalen Herzen.

6 Zusammenfassung (Deutsch)

Einleitung: Die 2D-Speckle Tracking Echokardiographie ist ein winkelunabhängiges Verfahren zur Quantifizierung der myokardialen Deformation des fetalen Herzens. Hieraus können Rückschlüsse über die myokardiale Funktion des Feten gezogen werden. Ziel der Arbeit war es mit Hilfe dieses Verfahrens den atrialen und ventrikulären globalen longitudinalen Peak-Systolic Strain auf Messbarkeit und Reproduzierbarkeit, sowie den Einfluss physiologischer Faktoren wie dem Gestationsalter und der fetalen Herzfrequenz auf diesen zu prüfen. Der Fokus lag hierbei v.a. auf der bisher noch nicht etablierten atrialen Deformationsanalyse, welche bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nie mit der hier verwendeten Methodik im pränatalen Zeitfenster angewandt wurde.

Material und Methodik: Insgesamt wurde bei 101 Patientinnen zwischen der 16. und 38. Schwangerschaftswoche eine 2D-Speckle Tracking Echokardiographie durchgeführt. Es wurde hierbei jeweils ein Herzzyklus im kardialen Vierkammerblick mittels Tom Tec Image Arena ausgewertet. Die Methodik setzte dabei auf die Klappenebene als Ausgangspunkt der ventrikulären und atrialen Deformationsanalyse.

Ergebnisse: Sowohl die atriale als auch die ventrikuläre Strainmessung konnte für alle Herzhöhlen mit hoher Reproduzierbarkeit durchgeführt werden. Der für jede Herzhöhle bestimmte globale longitudinale Peak-Systolic Strain nimmt dabei während voranschreitender Schwangerschaft signifikant ab. Die fetale Herzfrequenz, welche bei steigendem Schwangerschaftsalter abnimmt, scheint dabei einen Einfluss auf die Stärke dieser Korrelation zu haben.

Diskussion: Neben der bereits etablierten ventrikulären Strainanalyse konnte v.a. die atriale Deformationsanalyse die sonographische Untersuchung kardialer Risikopatienten um neue Aspekte erweitern. So ermöglicht die mit Hilfe der neuen Methodik hochreproduzierbar durchführbare atriale Deformationsanalyse neben der direkten Quantifizierung der atrialen Funktion auch einen indirekten Informationsgewinn über die ventrikuläre diastolische myokardiale Funktion. Die pränatale Diagnostik wird hierbei um eine patientenschonende Methode zur Evaluation der myokardialen Funktion des fetalen Herzens erweitert. Ob und inwieweit auch ein frühes (innerhalb des ersten Trimenon) kardiales Remodelling ohne sichtbare sonomorphologische Auffälligkeit am pathologischen

Herzen mittels 2D-Speckle Tracking Echokardiographie detektiert werden kann, muss in weiteren Studien evaluiert werden.

7 Zusammenfassung (Englisch)/ Abstract

Introduction: 2D Speckle Tracking Echocardiography is an angle-independent method to quantify myocardial deformation of the fetal heart. From this, conclusions can be drawn about the myocardial function of the fetus. The aim of this study was to test atrial and ventricular global longitudinal Peak-Systolic Strain for feasibility and reproducibility, as well as the influence of physiological factors such as gestational age and fetal heart rate. The focus was on atrial deformation analysis, which has not yet been established and has never been applied in prenatal period with the methodology used here.

Material and Methods: A total of 101 patients underwent 2D Speckle Tracking Echocardiography between the 16th and 38th week of gestation. One cardiac cycle was evaluated in a cardiac four-chamber view using Tom Tec Image Arena. The methodology relied on the valve plane as the starting point for ventricular and atrial deformation analysis.

Results: Both atrial and ventricular strain measurements could be performed with high reproducibility for all cardiac cavities. Global longitudinal Peak-Systolic Strain, determined for each cardiac cavity, decreased significantly during advancing pregnancy. The fetal heart rate, which decreases with increasing gestational age, seems to have an influence on the strength of this correlation between Strain and gestational age.

Discussion: Besides the already established ventricular strain analysis, atrial deformation analysis could add new aspects to the sonographic examination of cardiac risk patients. Thus, atrial deformation analysis, which can be performed in a highly reproducible manner with the aid of the new methodology, enables not only direct quantification of atrial function but also indirect information gain about ventricular diastolic myocardial function. Prenatal diagnostics seems to be extended by a patient-friendly method to evaluate myocardial function of the fetal heart. Whether and to what extent early (within the first trimester) cardiac remodeling without visible sonomorphological abnormalities in the pathological heart can be detected by 2D speckle tracking echocardiography must be evaluated in further studies.

8 Literaturverzeichnis

- Abuhamad, A. & Chaoui, R. (2016). *A practical guide to fetal echocardiography : normal and abnormal hearts* (3rd Edition.). Wolters Kluwer.
- Amundsen, B. H., Helle-Valle, T., Edvardsen, T., Torp, H., Crosby, J., Lyseggen, E. et al. (2006). 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. doi:10.1016/j.jacc.2005.10.040
- Badano, L. P., Koliass, T. J., Muraru, D., Abraham, T. P., Aurigemma, G., Edvardsen, T. et al. (2018). Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 19 (6), 591–600. Oxford Academic. doi:10.1093/ehjci/jev042
- Barker, P. C. A., Houle, H., Li, J. S., Miller, S., Herlong, J. R. & Camitta, M. G. W. (2009). Global Longitudinal Cardiac Strain and Strain Rate for Assessment of Fetal Cardiac Function: Novel Experience with Velocity Vector Imaging. *Echocardiography*, 26 (1), 28–36. doi:10.1111/j.1540-8175.2008.00761.x
- Cong, J., Fan, T., Yang, X., Squires, J. W., Cheng, G., Zhang, L. et al. (2015). Structural and functional changes in maternal left ventricle during pregnancy: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Cardiovascular Ultrasound*, 13 (1), 6. doi:10.1186/1476-7120-13-6
- Crispi, F., Bijmens, B., Sepulveda-Swatson, E., Cruz-Lemini, M., Rojas-Benavente, J., Gonzalez-Tendero, A. et al. (2014). Postsystolic Shortening by Myocardial Deformation Imaging as a Sign of Cardiac Adaptation to Pressure Overload in Fetal Growth Restriction. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 7 (5), 781–787. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.001490
- Crispi, F., Sepulveda-Swatson, E., Cruz-Lemini, M., Rojas-Benavente, J., Garcia-Posada, R., Dominguez, J. M. et al. (2012). 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. doi:10.1159/000337329
- Dahlbäck, C. & Gudmundsson, S. (2015). Investigations on atrial function in fetuses with signs of impaired placental function. *Prenatal Diagnosis*, 35 (6), 605–611. doi:10.1002/pd.4580
- DeKoninck, P., D’hooge, J., Mieghem, T. V., Richter, J. & Deprest, J. (2014). Speckle tracking echocardiography in fetuses diagnosed with congenital diaphragmatic hernia. *Prenatal Diagnosis*, 34 (13), 1262–1267. doi:10.1002/pd.4461
- DeVore, G. R., Cuneo, B., Klas, B., Satou, G. & Sklansky, M. (2019). Comprehensive Evaluation of Fetal Cardiac Ventricular Widths and Ratios Using a 24-Segment Speckle Tracking Technique. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 38 (4), 1039–1047. doi:10.1002/jum.14792
- DeVore, G. R., Klas, B., Satou, G. & Sklansky, M. (2018). Longitudinal Annular Systolic Displacement Compared to Global Strain in Normal Fetal Hearts and Those With Cardiac Abnormalities. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 37 (5), 1159–1171. doi:10.1002/jum.14454
- DeVore, G. R., Polanco, B., Satou, G. & Sklansky, M. (2016). Two-Dimensional Speckle Tracking of the Fetal Heart. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 35 (8), 1765–1781. doi:10.7863/ultra.15.08060
- Di Salvo, G., Russo, M. G., Paladini, D., Felicetti, M., Castaldi, B., Tartaglione, A. et al. (2008). Two-dimensional strain to assess regional left and right ventricular longitudinal function in 100 normal foetuses. *European Journal of Echocardiography*, 9 (6), 754–756. doi:10.1093/ejehocord/jen134
- Elmstedt, N., Ferm-Widlund, K., Lind, B., Brodin, L.-Å. & Westgren, M. (2012). Fetal cardiac muscle contractility decreases with gestational age: a color-coded tissue velocity imaging study. *Cardiovascular Ultrasound*, 10, 19. doi:10.1186/1476-7120-10-19
- Enzensberger, C., Achterberg, F., Degenhardt, J., Wolter, A., Graupner, O., Herrmann, J. et al. (2017). Feasibility and Reproducibility of Two-Dimensional Wall Motion

- Tracking (WMT) in Fetal Echocardiography. *Ultrasound International Open*, 3 (1), E26–E33. doi:10.1055/s-0042-124501
- Enzensberger, C., Achterberg, F., Graupner, O., Wolter, A., Herrmann, J. & Axt-Flidner, R. (2017). Wall-motion tracking in fetal echocardiography-Influence of frame rate on longitudinal strain analysis assessed by two-dimensional speckle tracking. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, 34 (6), 898–905. doi:10.1111/echo.13542
- Enzensberger, C., Rostock, L., Graupner, O., Götte, M., Wolter, A., Vorisek, C. et al. (2019). Wall motion tracking in fetal echocardiography—Application of low and high frame rates for strain analysis. *Echocardiography*, 36 (2), 386–393. doi:10.1111/echo.14238
- Gardiner, H. M. (2005). Response of the fetal heart to changes in load: from hyperplasia to heart failure. *Heart*, 91 (7), 871–873. doi:10.1136/hrt.2004.047399
- Germanakis, I., Matsui, H. & Gardiner, H. M. (2012). Myocardial Strain Abnormalities in Fetal Congenital Heart Disease Assessed by Speckle Tracking Echocardiography. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 32 (1–2), 123–130. doi:10.1159/000334413
- Gorla, S. R., Chakraborty, A., Garg, A., Gugol, R. A., Kardon, R. E. & Swaminathan, S. (2018). Emerging trends in the prenatal diagnosis of complex CHD and its influence on infant mortality in this cohort. *Cardiology in the Young*, 1–7. doi:10.1017/S1047951118002147
- Hamill, N., Yeo, L., Romero, R., Hassan, S. S., Myers, S. A., Mittal, P. et al. (2011). Fetal cardiac ventricular volume, cardiac output, and ejection fraction determined with four-dimensional ultrasound using Spatio-Temporal Image Correlation (STIC) and Virtual Organ Computed-aided AnaLysis (VOCAL™). *American journal of obstetrics and gynecology*, 205 (1), 76.e1-76.e10. doi:10.1016/j.ajog.2011.02.028
- Hartge, D. R., Weichert, J., Krapp, M., Germer, U., Gembruch, U. & Axt-Flidner, R. (2011). Results of early foetal echocardiography and cumulative detection rate of congenital heart disease. *Cardiology in the Young*, 21 (05), 505–517. doi:10.1017/S1047951111000345
- Hayes, A. F. (2013). *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis : A Regression-Based Approach* (Methodology in the Social Sciences).

- New York: The Guilford Press. Verfügbar unter: <http://search.ebsco-host.com/login.aspx?direct=true&db=nlebk&AN=572976&site=ehost-live&scope=site>
- Hoffman, J. I. E. & Christianson, R. (1978). Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. *The American Journal of Cardiology*, 42 (4), 641–647. doi:10.1016/0002-9149(78)90635-5
- Hoffman, J. I. E. & Kaplan, S. (2002). The incidence of congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 39 (12), 1890–1900. doi:10.1016/S0735-1097(02)01886-7
- Ishii, T., McElhinney, D. B., Harrild, D. M., Marcus, E. N., Sahn, D. J., Truong, U. et al. (2012). Circumferential and longitudinal ventricular strain in the normal human fetus. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*, 25 (1), 105–111. doi:10.1016/j.echo.2011.09.016
- Kapusta, L., Mainzer, G., Weiner, Z., Deutsch, L., Khoury, A., Haddad, S. et al. (2012). Second trimester ultrasound: reference values for two-dimensional speckle tracking-derived longitudinal strain, strain rate and time to peak deformation of the fetal heart. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*, 25 (12), 1333–1341. doi:10.1016/j.echo.2012.09.011
- Kapusta, L., Mainzer, G., Weiner, Z., Deutsch, L., Khoury, A., Haddad, S. et al. (2013). Changes in Fetal Left and Right Ventricular Strain Mechanics during Normal Pregnancy. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 26 (10), 1193–1200. doi:10.1016/j.echo.2013.06.007
- Kiserud, T. & Acharya, G. (2004). The fetal circulation. *Prenatal Diagnosis*, 24 (13), 1049–1059. doi:10.1002/pd.1062
- Koca, H., Demirtas, A. O., Kaypaklı, O., Icen, Y. K., Sahin, D. Y., Koca, F. et al. (2019). Decreased left atrial global longitudinal strain predicts the risk of atrial fibrillation recurrence after cryoablation in paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. doi:10.1007/s10840-019-00573-4

- Lindinger, A., Schwedler, G. & Hense, H.-W. (2010). Prevalence of Congenital Heart Defects in Newborns in Germany: Results of the First Registration Year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klinische Pädiatrie*, 222 (05), 321–326. doi:10.1055/s-0030-1254155
- Manovel, A., Dawson, D., Smith, B. & Nihoyannopoulos, P. (2010). Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software. *European Journal of Echocardiography*, 11 (5), 417–421. doi:10.1093/ejehocard/jep226
- Marwick, T. H., Yu, C.-M. & Sun, J. (Hrsg.). (2007). *Myocardial imaging: tissue doppler and speckle tracking*. Malden, Mass. ; Oxford: Blackwell Pub.
- Matsui, H., Germanakis, I., Kulinskaya, E. & Gardiner, H. M. (2011). Temporal and spatial performance of vector velocity imaging in the human fetal heart. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 37 (2), 150–157. doi:10.1002/uog.8815
- Meinertz, T., Hamm, C., Schlensak, C., Fleck, E., Cremer, J., Stiller, B. et al. (2018). *Deutscher Herzbericht 2017 29. Bericht/Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland*.
- Meister, M., Axt-Fliedner, R., Graupner, O., Kuhn, V., Wolter, A., Götte, M. et al. (2020). Atrial and Ventricular Deformation Analysis in Normal Fetal Hearts Using Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 47 (9), 699–710. Karger Publishers. doi:10.1159/000508881
- Messing, B., Cohen, S. M., Valsky, D. V., Rosenak, D., Hochner-Celnikier, D., Savchev, S. et al. (2007). Fetal cardiac ventricle volumetry in the second half of gestation assessed by 4D ultrasound using STIC combined with inversion mode. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 30 (2), 142–151. doi:10.1002/uog.4036
- Miranda, J. O., Hunter, L., Tibby, S., Sharland, G., Miller, O. & Simpson, J. M. (2017). Myocardial deformation in fetuses with coarctation of the aorta: a case–control study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 49 (5), 623–629. doi:10.1002/uog.15939
- Mor-Avi, V., Lang, R. M., Badano, L. P., Belohlavek, M., Cardim, N. M., Derumeaux, G. et al. (2011). Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement

- on Methodology and Indications. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 24 (3), 277–313. doi:10.1016/j.echo.2011.01.015
- Mostafavi, A., Tase Zar, Y., Nikdoust, F. & Tabatabaei, S. A. (2019). Comparison of left ventricular systolic function by 2D speckle-tracking echocardiography between normal pregnant women and pregnant women with preeclampsia. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, 11 (4), 309–313. doi:10.15171/jcvtr.2019.50
- Mutterschafts-Richtlinien. (2020). *Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Fassung vom: 10.12.1985 BAnz. Nr. 60 a (Beilage) vom 27.03.1986 Letzte Änderung: 20.08.2020 BAnz AT 23.11.2020 B3 In Kraft getreten am: 24.11.2020*, 38.
- Nagata, Y., Takeuchi, M., Mizukoshi, K., Wu, V. C.-C., Lin, F.-C., Negishi, K. et al. (2015). Intervendor Variability of Two-Dimensional Strain Using Vendor-Specific and Vendor-Independent Software. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28 (6), 630–641. Elsevier. doi:10.1016/j.echo.2015.01.021
- Norušis, M. J. (2010). *PASW statistics 18 statistical procedures companion*. Prentice Hall; Auflage 1.
- Patey, O., Carvalho, J. S. & Thilaganathan, B. (2018). Perinatal changes in fetal cardiac geometry and function in gestational diabetic pregnancies at term: Perinatal fetal cardiac dysfunction in GDM. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. doi:10.1002/uog.20187
- Patey, O., Gatzoulis, M. A., Thilaganathan, B. & Carvalho, J. S. (2017). Perinatal Changes in Fetal Ventricular Geometry, Myocardial Performance, and Cardiac Function in Normal Term Pregnancies. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 30 (5), 485-492.e5. doi:10.1016/j.echo.2017.01.011
- Peyvandi, S., Santiago, V. D., Chakkarapani, E., Chau, V., Campbell, A., Poskitt, K. J. et al. (2016). Association of Prenatal Diagnosis of Critical Congenital Heart Disease With Postnatal Brain Development and the Risk of Brain Injury. *JAMA Pediatrics*, 170 (4), e154450–e154450. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.4450
- Riesenkampff, E., Mengelkamp, L., Mueller, M., Kropf, S., Abdul-Khaliq, H., Sarikouch, S. et al. (2010). Integrated analysis of atrioventricular interactions in tetralogy of Fallot. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 299 (2), H364–H371. doi:10.1152/ajpheart.00264.2010

- Rychik, J., Zeng, S., Bebbington, M., Szwasz, A., Quartermain, M., Natarajan, S. et al. (2012). Speckle Tracking-Derived Myocardial Tissue Deformation Imaging in Twin-Twin Transfusion Syndrome: Differences in Strain and Strain Rate between Donor and Recipient Twins. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 32 (1–2), 131–137. doi:10.1159/000335403
- Steinhard, J., Entenmann, A., van der Valk, E., Schmitz, R., Heinig, J., Laser, K. T. et al. (2018). The transverse four-chamber view for the assessment of atrial tissue deformation in the fetus. (G. Erdoes, Hrsg.) *PLOS ONE*, 13 (7), e0199581. doi:10.1371/journal.pone.0199581
- Takigiku, K., Takeuchi, M., Izumi, C., Yuda, S., Sakata, K., Ohte, N. et al. (2012). Normal Range of Left Ventricular 2-Dimensional Strain. *Circulation Journal*, 76 (11), 2623–2632. doi:10.1253/circj.CJ-12-0264
- Voigt, J.-U., Pedrizzetti, G., Lysyansky, P., Marwick, T. H., Houle, H., Baumann, R. et al. (2015). Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28 (2), 183–193. doi:10.1016/j.echo.2014.11.003
- Willruth, A., Geipel, A., Berg, C., Fimmers, R. & Gembruch, U. (2011). Assessment of Left Ventricular Global and Regional Longitudinal Peak Systolic Strain, Strain Rate and Velocity with Feature Tracking in Healthy Fetuses. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*, 33 (07), E293–E298. doi:10.1055/s-0029-1246029
- Willruth, A. M., Geipel, A. K., Fimmers, R. & Gembruch, U. G. (2011). Assessment of right ventricular global and regional longitudinal peak systolic strain, strain rate and velocity in healthy fetuses and impact of gestational age using a novel speckle/feature-tracking based algorithm. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 37 (2), 143–149. doi:10.1002/uog.7719
- Younoszai, A. K., Saudek, D. E., Emery, S. P. & Thomas, J. D. (2008). Evaluation of Myocardial Mechanics in the Fetus by Velocity Vector Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 21 (5), 470–474. doi:10.1016/j.echo.2007.08.003

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Curved Anatomical M-Mode des color TVI.	5
Abbildung 2: Effekt lokaler Reverberationen am mittleren interventrikulären Septum des Herzens.	7
Abbildung 3: Zerlegung des Geschwindigkeitsvektors eines Speckles in longitudinale (V_L) und radiale Richtungsvektoren (V_R).	10
Abbildung 4: Segmentale Gliederung und kardiale Grenzschichten des linken Ventrikels	11
Abbildung 5: Schrittweise Vorgehensweise zur Durchführung der Offline-Strainanalyse mittels TomTec Image Arena.	19
Abbildung 6: Ergebnis der atrialen Offline-Strainanalyse mittels TomTec Image Arena.	20
Abbildung 7: Einfluss der fetalen Herzfrequenz auf die Korrelation zwischen Gestationsalter und globalem LVL PSS – Darstellung der Effektzusammenhänge nach dem Modell von Hayes.	22
Abbildung 8: Lineare Zusammenhänge zwischen dem Gestationsalter in Wochen und dem globalen LPSS der jeweiligen Herzhöhle.	25
Abbildung 9: Graphische Darstellung der Interobserverreliabilität mittels Bland-Altman-Plots mit Bias und dazugehörigem 95%-Konfidenzintervall (Gestrichelte horizontale Linien), sowie zugehöriger Regressionsgerade der Messwerte mit 95%-Konfidenzintervall (durchgezogene grau Linien).	29
Abbildung 10: Graphische Darstellung der Intraobserverreliabilität mittels Bland-Altman-Plots mit Bias und dazugehörigem 95%-Konfidenzintervall (Gestrichelte horizontale Linien), sowie zugehöriger Regressionsgerade der Messwerte mit 95%-Konfidenzintervall (durchgezogene grau Linien).	29
Abbildung 11: 2D-STE eines Feten mit PAIVS.	30

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Statistik über das Studienkollektiv mit Anzahl N der eingehenden Patienten, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum, sowie 95%-Konfidenzintervall.	24
Tabelle 2: Regressionsgleichungen zu der jeweiligen Korrelation zwischen Gestationsalter und globalem LPSS.	25
Tabelle 3: Darstellung Schwangerschaftsabhängiger Strainwerte. Marginale Mittelwerte des globalen LPSS der jeweilig gemessenen Herzhöhle für die 20., 26., 32. und 38. Schwangerschaftswoche mit 95%-Konfidenzintervall.	26
Tabelle 4: Numerische Darstellung des totalen, direkten und indirekten Effektes innerhalb des Zusammenhangs zwischen dem GA und dem LVLPS mit dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen.	27
Tabelle 5: Numerische Darstellung des ICC der Intra- und Interobserverreliabilität für den globalen LPSS aller Herzhöhlen mit 95%-Konfidenzintervall.	28
Tabelle 6: Numerische Darstellung der Ergebnisse der Bland-Altman-Analyse mit Bias und 95%-Konfidenzintervall als Limit of Agreement.	28
Tabelle 7: Bisher publizierte globale LPSS-Werte für den linken Ventrikel.	32
Tabelle 8: Bisher publizierte globale LPSS-Werte für den rechten Ventrikel.	32

11 Abkürungsverzeichnis

CHD	Kongenitale Herzfehlbildung
TDI	Tissue-Doppler-Imaging/ Gewebedoppler
PW TVI	Pulsed-wave Tissue Velocity Imaging
Color TVI	Color Tissue Velocity Imaging
ROI	Region of Interest
CAMM	Curved Anatomical M-Mode
LPSS	Longitudinaler Peak-Systolic Strain
GA	Gestationsalter
HR	Herzfrequenz/ -rate
LV	linksventrikulärer
RV	rechtsventrikulärer
LA	linksatrialer
RA	rechtsatrialer
ICC	Intra-/ Interclasskorrelationskoeffizient
PAIVS	Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum

12 Publikation

2020:

“Atrial and Ventricular Deformation Analysis in Normal Fetal Hearts Using Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography”

In Fetal diagnosis and Therapy DOI: 10.1159/000508881

Autoren: Markus Meister^a; Roland Axt-Fliedner^a; Oliver Graupner^b; Viktoria Kuhn^a; Aline Wolter^a; Malena Götte^a; Christian Enzensberger^a

^a Department of OB/GYN, Division of Prenatal Medicine, University Hospital UKGM, Justus-Liebig University, Giessen, Germany

^bDepartment of OB/GYN, University Hospital Rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany

13 Kongressbeiträge

13.1 Kongressbänder:

Meister, M & Graupner, Oliver & Götte, Malena & Wolter, Aline & Müller, V & Herrmann, J & Axt-Fliedner, Roland & Enzensberger, Christian. (2018). Speckle Tracking in fetal echocardiography – Generation of reference values of global longitudinal strain (GLS) for quantification of atrial, ventricular und biventricular fetal heart function. Geburtshilfe Frauenheilkd. 78. 10.1055/s-0038-1671437.

Meister, M. & Graupner, Oliver & Götte, Malena & Wolter, Aline & Müller, V. & Herrmann, J. & Axt-Fliedner, Roland & Enzensberger, Christian. (2019). Speckle Tracking in Fetal Echocardiography—Generation of Reference Values of Global Longitudinal Strain for Quantification of Atrial, Ventricular, and Biventricular Fetal Heart Function. Thorac cardiovasc Surg. 67. 10.1055/s-0039-1679074.

Meister, M & Graupner, Oliver & Wolter, Aline & Schenk, J & Herrmann, J & Axt-Fliedner, Roland & Enzensberger, Christian. (2019). 2D Speckle Tracking Echokardiografie – Beurteilung der atrialen und biventrikulären Herzfunktion bei herzgesunden Feten. Ultraschall in Med. 40. 10.1055/s-0039-1695879.

Enzensberger, Christian & Meister, M. & Graupner, Oliver & Axt-Fliedner, Roland & Wolter, Aline & Vorisek, Carina & Götte, Malena & Herrmann, J.. (2019). P08.03: 2D speckle-tracking echocardiography: atrial and biventricular strain analysis in normal fetal hearts. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 54. 178-178. 10.1002/uog.20947.

Meister, M & Graupner, Oliver & Wolter, Aline & Götte, Malena & Herrmann, J & Axt-Fliedner, Roland & Enzensberger, Christian. (2019). 2D Speckle Tracking Echokardiografie – Beurteilung der atrialen und ventrikulären Myokardfunktion bei herzgesunden Feten. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 223. 10.1055/s-0039-3401233.

Meister, M & Axt-Fliedner, Roland & Graupner, Oliver & Kuhn, V & Götte, Malena & Wolter, Aline & Müller, V & Enzensberger, Christian. (2020). Beurteilung der atrialen Myokardfunktion bei herzgesunden Feten mittels 2 D Speckle Tracking Echokardiographie. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 224. 10.1055/s-0040-1709296.

13.2 Poster und Vorträge

- “Speckle Tracking in fetal echocardiography - Generation of reference values of global longitudinal strain (GLS) for quantification of atrial, ventricular und biventricular fetal heart function”, DGGG 2018 (Poster)
- “Speckle Tracking in fetal echocardiography - Generation of reference values of global longitudinal strain (GLS) for quantification of atrial, ventricular und biventricular fetal heart function”, Science Day der Justus-Liebig-Universität Giessen 2018 (Poster)
- „2D Speckle Tracking Echokardiografie - Beurteilung der atrialen und ventrikulären Myokardfunktion bei herzgesunden Feten“, DGPM 2019 (Poster)
- „2D Speckle Tracking Echokardiographie - Beurteilung der atrialen Myokardfunktion bei herzgesunden Feten“, DGPGM 2020 (Poster)
- “Speckle Tracking in fetal echocardiography – Generation of reference values of global longitudinal strain (GLS) for quantification of atrial, ventricular and biventricular fetal heart function”, DGPK 2019 (Vortrag)
- “Assessment of atrial and ventricular Longitudinal Peak-Systolic Strain in normal fetal hearts- Are we there yet?”, 7. Gießener Symposium für pränatale Medizin und fetale Therapie 2020 (Vortrag)

14 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, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. 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.“

Datum, Ort

Unterschrift

15 Danksagung

Mein herzlicher Dank geht an Prof. Dr. med. Roland Axt-Fliedner und PD Dr. med. Christian Enzensberger für die Bereitstellung eines spannenden und interessanten Themas, sowie die intensive Förderung meiner Dissertation. Auch allen weiteren Mitarbeitern der Abteilung für Pränataldiagnostik möchte ich für Ihre Hilfe und Unterstützung danken. Vielen Dank an das ganze Team der Gynäkologie und Geburtshilfe unter der Leitung von Prof. Dr. med. Ivo Meinhold-Heerlein.

Vielen Dank für den technischen Support der Firma TomTec im Rahmen meiner Datenerhebung, sowie für die Bereitstellung Ihrer Software ImageArena.

Vielen Dank an Johannes Herrmann für eine intensive statistische Beratung und Unterstützung.

Vielen Dank an das Promotionsbüro und allen beteiligten Mitarbeitern der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Danke Oliver für deine große Unterstützung und vielen Verbesserungsvorschläge.

Danke Marina für deinen Rückhalt. Du hast mir Kraft und Motivation geschenkt.

Und schlussendlich Danke an meine Eltern und meinem Bruder David für eure immer dagewesene Unterstützung und Hilfe.