

Aus der Klinik für Pädiatrische Kardiologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. Hashim Abdul-Khaliq

**2D- und 3D-Strain-Echokardiografie in der Evaluation
der anthrazyklininduzierten Kardiomyopathie im
Kindesalter**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2018

vorgelegt von: Elena Monika Steuer
geb. am: 24.01.1987 in Merzig

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	11
1 Zusammenfassung/Abstract	13
1.1 Deutsch	13
1.2 Englisch	15
2 Einleitung	17
2.1 Onkologische Erkrankungen im Kindesalter und ihre Behandlung mit Chemotherapeutika	17
2.2 Anthrazykline im Rahmen der onkologischen Behandlung	18
2.3 Wissenschaftliche Fortschritte zur Ätiologie der anthrazyklinindu- zierten Kardiomyopathie	20
2.4 Entwicklung der ultraschallbasierten Myokardanalyse	21
2.5 Fragestellung und Zielsetzung	22
3 Beobachtungsgut und Methodik	23
3.1 Patienten und Probanden	23
3.1.1 Kollektiv und Studiendesign	23
3.2 Transthorakale Echokardiografie	27
3.2.1 Grundlagen, Durchführung und echokardiografische Standard- messungen	27
3.2.2 Speckle Tracking	35

3.2.3	2D-Strainanalyse	37
3.2.4	3D-Analyse	41
3.3	Statistische Analyse	47
4	Ergebnisse	48
4.1	Statistik	48
4.1.1	Beobachtungsgut	48
4.1.2	Multimodale onkologische Therapie	48
4.1.3	EKG	50
4.1.4	Echokardiografische Standardmessungen	50
4.1.5	2D-Strain im Vier-Kammerblick	52
4.1.6	2D-Strain in der parasternalen kurzen Achse	52
4.1.7	3D-Strain und Volumetrie	54
4.1.8	Dyssynchronie	61
4.2	Validierung der Methode	62
4.2.1	Interobservervariabilität	62
4.3	Einflussfaktoren und Korrelationsanalysen	63
4.3.1	Einfluss von Alter, Körpergröße, Gewicht sowie Geschlecht auf globale Werte in 2D und 3D	63
4.3.2	Einfluss der Anthrazykline	64
4.3.3	Einfluss der zusätzlichen medikamentösen Behandlung	69
4.3.4	Einfluss der Anthrazyklin-Expositionszeit	70
4.3.5	Einfluss der zusätzlichen Bestrahlung	71
4.3.6	Zusammenhang zwischen niedriger EF und niedrigen Strains	71
4.3.7	Einfluss des Zeitraumes vom Beginn der onkologischen The- rapie bis zur kardiologischen Untersuchung	72
4.3.8	Unterschied zwischen ALL und anderen Erkrankungen	73
4.4	Methodenvergleich M-Mode, 2D-Strain und 3D-Strain	74
4.4.1	Vergleich der Messergebnisse 2D-Strain und 3D-Strain	74
4.4.2	Vergleich M-Mode EF, EF 4D LV Volume, EF 4D Auto LVQ	76
4.5	2D- und 3D-Strainwerte in tabellarischer Übersicht	78
4.5.1	2D linker Ventrikel	78
4.5.2	2D Septum	79

4.5.3	2D rechter Ventrikel	80
4.5.4	2D parasternal kurze Achse	81
4.5.5	3D	83
5	Diskussion	86
5.1	Kardiale Funktionsstörungen bei Patienten mit Anthrazyklintherapie	86
5.2	M-Mode	87
5.3	Dopplermessungen und Dyssynchronieanalysen	87
5.4	Strainanalyse	88
5.4.1	Globale Strainanalyse	88
5.4.2	Segmentale Strainanalyse	90
5.5	Einflussfaktoren und Korrelationen	92
5.5.1	Patientenmerkmale	92
5.5.2	Chemotherapie	92
5.5.3	Expositionszeit	93
5.5.4	Radiatio	93
5.5.5	Niedrige EF = Niedrige Strains?	94
5.5.6	Abstand von onkologischem Therapiebeginn bis zur kardiologischen Untersuchung	95
5.5.7	ALL	96
5.6	Methodenvergleich	96
5.7	Limitationen	97
5.8	Schlussfolgerungen	98
	Danksagungen	112
	Publikationen	113

Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
AA	apikal anterior
AI	apikal inferior
AL	apikal lateral
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
AS	apikal septal
BA	basal anterior
BAL	basal anterolateral
BAS	basal anteroseptal
BI	basal inferior
BIL	basal inferolateral
BIS	basal inferoseptal
BNP	Brain Natriuretic Peptide
c	zirkumferentiell
DL	longitudinales Displacement

Abkürzungsverzeichnis

DR	radiales Displacement
DT	transversales Displacement
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	endsystolisches Volumen
FS	Fractional Shortening
GCS	globaler zirkumferentieller Strain
GFS	globaler Flächenstrain
GLS	globaler longitudinaler Strain
GRS	globaler radialer Strain
HF	Herzfrequenz
IAPSE	Interventricular Annular Plane Systolic Excursion
IVSd	Interventricular Septal Thickness End-diastole
IVSs	Interventricular Septal Thickness End-systole
KOF	Körperoberfläche
l	longitudinal
LV	linker Ventrikel
LVEDV	Left Ventricular End-diastolic Volume
LVESV	Left Ventricular End-systolic Volume
LVIDd	Left Ventricular Internal Diameter End-diastole
LVIDs	Left Ventricular Internal Diameter End-systole

Abkürzungsverzeichnis

LVOT	Left Ventricular Outflow Tract
MA	mittig anterior
MAL	mittig anterolateral
MAPSE	Mitral Annular Plane Systolic Excursion
MAS	mittig anteroseptal
MI	mittig inferior
MIL	mittig inferolateral
MIS	mittig inferoseptal
MWU	Mann-Whitney-U-Test
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PWd	Posterior Wall Thickness End-diastole
PWs	Posterior Wall Thickness End-systole
r	radial
ROI	Region of Interest
RVOT	Right Ventricular Outflow Tract
S	Septum
SC	zirkumferentieller Strain
SDI	Systolic Dyssynchrony Index
SL	longitudinaler Strain
SPWMD	Septal To Posterior Wall Motion Delay
SR	radialer Strain
SrC	zirkumferentielle Strainrate

Abkürzungsverzeichnis

SrL	longitudinale Strainrate
SrR	radiale Strainrate
SV	Schlagvolumen
TDI	Tissue Doppler Imaging
TTP	Time To Peak
VL	Velocity

Abbildungsverzeichnis

3.1	Gesamtübersicht risikoadaptierte Therapie der ALL	25
3.2	Übersicht erster Therapieblock T-ALL Hochrisikoarm	26
3.3	Studiengruppen innerhalb des Therapieprotokolls AIEOP BFM ALL 2009	26
3.4	Parasternal kurze Achse, Papillarmuskelebene	29
3.5	M-Mode	30
3.6	Dyssynchronieparameter SPWMD (Septal To Posterior Wall Moti- on Delay)	31
3.7	Frühdiastolische E- und spätdiastolische A- Welle der Mitralklappe	33
3.8	Verhältnis E/E'	33
3.9	Flächenstrain (Berechnet aus longitudinalem Strain und zirkumfe- rentiellen Strain)	36
3.10	Einteilung der verschiedenen Segmente in der parasternal kurzen Achse (2D)	37
3.11	Region Of Interest (Definierter, zu analysierender Bereich im Myo- kard. Hier exemplarisch im apikalen Vier-Kammerblick)	38
3.12	Longitudinaler 2D-Strain	39
3.13	Systolische S-Welle, frühdiastolische E- und spätdiastolische A-Welle exemplarisch bei Velocity	40
3.14	3D-Datensatz der linken Herzkammer	41
3.15	Manuelle Markierung der Endokardgrenzen im dreidimensionalen Datensatz in drei verschiedenen Ebenen zur Ermittlung des links- ventrikulären Volumens mit dem Programm 4D LV Volume	42

3.16	Ermittlung der linksventrikulären endsystolischen und enddiastolischen Volumina, der Ejektionsfraktion sowie des SDI durch das Programm 4D LV Volume	43
3.17	Ermittlung des linksventrikulären Volumens mit der semiautomatischen Software 4D Auto LVQ	44
3.18	Einteilung der verschiedenen Segmente in der parasternal kurzen Achse (3D)	45
3.19	Globaler Flächenstrain (ermittelt mit der Software 4D Auto LVQ) .	46
4.1	Reduzierter segmentaler zirkumferentieller 2D-Strain in den Segmenten 7 und 8	54
4.2	Bull's eye des linken Ventrikels mit 17 Myokardsegmenten	56
4.3	Reduzierter radialer 3D-Strain im Segment 9	57
4.4	Reduzierter zirkumferentieller 3D-Strain im Segment 9	58
4.5	Segmentaler longitudinaler 3D-Strain ohne signifikanten Unterschied zwischen Kontroll- und Patientengruppe	59
4.6	Reduzierter 3D-Flächen-Strain im Segment 9	60
4.7	Bland-Altman-Plot EF 4D LV Volume	62
4.8	Korrelation des globalen zirkumferentiellen Strains (2D) in Prozent mit der kumulativen Gesamtdosis von Doxorubicin in mg/m ² KOF .	66
4.9	Korrelation des globalen radialen Strains (3D) in Prozent mit der kumulativen Gesamtdosis von Doxorubicin in mg/m ² KOF	67
4.10	Korrelation des globalen Flächenstrains (3D) in Prozent mit der kumulativen Gesamtdosis von Doxorubicin in mg/m ² KOF	68
4.11	Bland-Altman-Plot für die Messergebnisse des GCS aus der 2D- und der 3D-Analyse	75
4.12	Bland-Altman-Plot für die EF aus den beiden 3D-Messmethoden .	77
5.1	Zusammenschau der auffälligen Segmente (graue Markierungen) . .	90

Tabellenverzeichnis

3.1	Verschiedene Grunderkrankungen der Patienten	24
4.1	M-Mode	51
4.2	Segmentale Werte in der parasternal kurzen Achse	53
4.3	Globale Strains 3D	54
4.4	Volumetrische Werte 3D	55
4.5	Segmentale radiale 3D-Strains	57
4.6	Segmentale zirkumferentielle 3D-Strains	58
4.7	Segmentale longitudinale 3D-Strains	59
4.8	Segmentale 3D-Flächen-Strains	60
4.9	Dyssynchronieparameter	61
4.10	Regressionsanalyse	63
4.11	Korrelation der globalen Strainwerte und Ejektionsfraktionen mit der kumulativen Dosis von Doxorubicin	65
4.12	Anzahl zusätzlicher Medikamente	69
4.13	Unterschiede innerhalb der Patientengruppe bezüglich Cytarabin . .	70
4.14	Unterschiede innerhalb der Patientengruppe bezüglich Asparaginase	70
4.15	Unterschiede innerhalb der Patientengruppe bezüglich Thioguanin .	70
4.16	Zusammenhang zwischen niedriger EF und niedrigen Strains	72
4.17	Zeitlicher Abstand von onkologischem Therapiebeginn bis zur kar- diologischen Untersuchung	73
4.18	Vergleich von ALL mit den übrigen Erkrankungen	73
4.19	Vergleichbarkeit von globalem longitudinalen Strain und globalem zirkumferentiellen Strain jeweils in 2D und 3D	74

4.20 Vergleichbarkeit der Werte für die Ejektionsfraktion aus dem M- Mode und den 3D-Programmen	76
--	----

1 Zusammenfassung/Abstract

1.1 Deutsch

Hintergrund: Die immer größer werdende Population an Langzeitüberlebenden maligner Erkrankungen im Kindesalter erfordert Maßnahmen zur Eindämmung von kardialen Nebenwirkungen der Therapie, um ein möglichst langes, beschwerdefreies Überleben zu gewährleisten. Die Kardiotoxizität ist eine der gefürchtetsten Nebenwirkungen der Anthrazykline. Die Früherkennung der Beeinträchtigung des Myokards muss optimiert werden, damit schon früher subklinische Veränderungen entdeckt werden können und somit kardioprotektive Vorgehensweisen, wie beispielsweise Therapiestrategieänderungen, eingeleitet werden können.

Fragestellung: Um schon subklinische Veränderungen des Myokards bei chemotherapierten Kindern zu detektieren, scheinen standardechokardiografische Parameter wie zum Beispiel Ejektionsfraktion, fractional shortening und Wanddicke-messung nicht ausreichend sensitiv. Die neueren Methoden 2D- und 3D-Strain-Echokardiografie müssen auf ihre zuverlässige klinische Anwendbarkeit getestet werden. Außerdem ist der genaue Mechanismus der anthrazyklininduzierten Kardiomyopathie noch nicht verstanden. Welche spezifischen Auswirkungen die Chemotherapie auf das Herz hat, ist zusätzlich Gegenstand dieser Arbeit.

Methoden: Es wurden 46 onkologische Patienten und dazu 55 altersgleiche gesunde Probanden als Kontrollgruppe analysiert. Der Altersdurchschnitt betrug 13 (5) Jahre. Die asymptomatischen, onkologischen Patienten kamen im Rahmen der kardiologischen Nachsorge in die kinder-kardiologische Ambulanz und erhielten

eine ausführliche echokardiografische Untersuchung. Neben Messung der konventionellen echokardiografischen Parameter kamen die 2D-Strain- und die neuere 3D-Strainmethode zum Einsatz, des Weiteren die 3D-Volumetrie mit zwei unterschiedlichen Programmen. Es wurden verschiedene Einflussfaktoren wie beispielsweise die kumulative Doxorubicin Gesamtdosis bezogen auf die Körperoberfläche oder eine zusätzliche Bestrahlung untersucht. Zudem wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Ergebnisse: In der 2D-Analyse fand sich ein signifikant geringerer globaler zirkumferentieller Strain (GCS) in der Patientengruppe (-14,22 (3,29) versus -17,81 (2,62), $p < 0,001$). In der 3D-Analyse zeigte sich diese Auffälligkeit ebenfalls (-14,50 (3,25) versus -17,00 (4), $p = 0,001$). Zudem war der globale radiale Strain (GRS) in 3D in der Patientengruppe vermindert (45,5 (8) versus 49 (9), $p = 0,02$). Die konventionellen echokardiografischen Parameter lagen im Normbereich, die Patienten hatten jedoch signifikant niedrigere Werte. Die Ejektionsfraktionen der unterschiedlichen 3D-Programme (Tomtec, GE) entsprachen sich sehr gut. Bei den Patienten zeigten sich signifikant niedrigere Werte im segmentalen zirkumferentiellen 2D-Strain in den Segmenten sieben und acht (anterior und anteroseptal). Zusätzlich war im 3D-Strain das Segment neun (inferoseptal) von geringeren Werten betroffen und zwar im radialen und zirkumferentiellen Strain sowie beim Flächenstrain. Der GCS in 2D und der globale Flächenstrain (GFS) in 3D korrelierten positiv und der GRS in 3D korrelierte negativ mit der kumulativen Dosis von Doxorubicin. Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie hatten höhere Werte beim GRS und GFS als Patienten mit anderen malignen Erkrankungen.

Schlussfolgerung: 2D-Strain- und 3D-Strainanalysen, besonders in zirkumferentieller Richtung, scheinen in der Diagnostik der myokardialen Deformationsänderungen bei Kindern nach Anthrazyklintherapie vergleichbar zu sein. In der Literatur divergieren die unterschiedliche Messwerte für die 2D-Strainanalysen stark, sodass keine klaren Grenzwerte für pathologische Deformationen bestimmbar sind. Vielmehr scheint es sinnvoll, einen Patienten im Verlauf mit dem selben Gerät klinisch zu beobachten. Auch 3D-Cutoff Werte, besonders für Kinder, müssen durch weitere Studien etabliert werden. Es ist empfehlenswert, ein besonderes Augenmerk

auf septale Deformationsänderungen in zirkumferentieller und radialer Richtung legen, die Art der malignen Erkrankung zu beachten und die Höhe der kumulativen Doxorubicindosis als Risikofaktor für geringe Strainwerte zu bedenken.

1.2 Englisch

Background: The increasing number of childhood cancer survivors requires measures for reducing cardiac side-effects, to ensure the longest asymptomatic period possible. Cardiotoxicity is one of the most feared anthracycline side effects. Early detection of myocardial dysfunctions has to be improved to detect subclinical changes earlier so that cardioprotective approaches like changes in the therapy strategy may be initiated.

Question: In order to identify subclinical myocardial changes in children who received chemotherapy, standard parameters like ejection fraction, fractional shortening and measurements of wall thickness do not seem to be sensitive enough. As more recently developed methods, 2D and 3D strain analyses have to be scrutinized in terms of clinic applicability and reliability. Furthermore, the exact mechanism of anthracycline-induced cardiomyopathy is still not well known. Specific effects of chemotherapeutics on the paediatric heart are additional subjects of this study.

Methods: We conducted a study with 46 oncologic patients in the patient group and 55 age-matched healthy subjects in the control group. The mean age was 13 (5) years. Within the scope of after-care, the asymptomatic oncologic patients came to the children's cardiology area of the outpatients' clinic and received detailed echocardiographic examination. In addition to the conventional echocardiographic parameters, we used the 2D strain method and the newer 3D strain method as well as 3D volumetric measurement with two different programs. Different influence factors like the cumulative dose of doxorubicin in relation to the body surface or an additional radiotherapy were examined and subgroup analyse were carried out.

Results: The global circumferential strain (GCS) was significantly lower in the patient group with the 2D method (-14.22 (3.29) versus -17.81 (2.62), $p < 0.001$) and the 3D method (-14.50 (3.25) versus -17.00 (4), $p = 0.001$). Furthermore, the 3D global radial strain (GRS) in the patient group was significantly reduced (45.5 (8) versus 49 (9) $p = 0.02$). Conventional echocardiographic parameters were within normal ranges but the patient group had significantly lower values in comparison with the control group. The obtained values of ejection fraction in the two different applied softwares (TomTec, GE) were similar. The segmental circumferential 2D strain of the segments 7 and 8 (anterior and anteroseptal) was significantly lower among the patient group. Furthermore, the segment 9 (inferoseptal) in the segmental 3D strain was affected in particular in the radial and circumferential direction and in area strain. 2D GCS and 3D global area strain (GAS (=GFS)) correlated positively and 3D GRS correlated negatively with the cumulative dose of doxorubicin. Patients with acute lymphoblastic leukaemia had better GRS and GFS values than the patients with other malignant diseases.

Conclusion: Especially in circumferential direction, 2D and 3D analyses appear to be comparable in the diagnosis of myocardial deformation changes in children after treatment with anthracyclines. The values indicated in literature for 2D strain vary considerably. This makes it difficult to determine a clear threshold for pathological deformations. Thus, it would be useful to examine the same patients with the same diagnostic device. 3D cutoff values, especially for children, must be established in further studies. On the basis of this study, specific attention can be paid to septal circumferential and radial strain alterations, the type of the malignant disease and the size of the cumulative dose of doxorubicin as a risk factor for low strain values.

2 Einleitung

2.1 Onkologische Erkrankungen im Kindesalter und ihre Behandlung mit Chemotherapeutika

Laut des Deutschen Kinderkrebsregisters verbesserte sich die Prognose bei Kindern mit malignen Erkrankungen, wie beispielsweise Leukämien oder Lymphomen, während der letzten Jahrzehnte erheblich [32]. Ein wichtiger Grund dafür ist zum Beispiel die Entdeckung des antineoplastischen Potentials der Anthrazykline in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts. Die dadurch stetig größer werdende Population der Langzeitüberlebenden stellt die Medizin vor große Aufgaben, denn neben dem therapiebedingten Risiko beispielsweise Zweitmalignome zu erleiden [53], stellt unter anderem auch die kardiale Schädigung eine der schwerwiegenden Komplikationen für diese Patienten dar [21][24]. Oeffinger et al. zeigten eine kumulative Inzidenz von 42,4 Prozent für alle Spätfolgen einer antineoplastischen Therapie Jahrzehnte nach Diagnosestellung [55].

Krischner et al. untersuchten 6493 Kinder, die eine maligne Erkrankung hatten und die im Zeitraum von 1974-1990 mit Anthrazyklinen behandelt wurden. Kardiale Auffälligkeiten zeigten sich insgesamt bei 106 Patienten, davon entwickelten 58 Individuen eine manifeste Herzinsuffizienz, 43 hatten eine kardiale Funktionseinschränkung, die zum Abbruch der etablierten Therapie führte und fünf Patienten starben [39].

Van der Pal et al. fanden subklinische kardiale Dysfunktionen in 27 Prozent der Patienten, die eine maligne Erkrankung im Kindesalter überlebten [76]. Symptomatische kardiale Ereignisse wie beispielsweise Arrhythmien, Perikarditiden, Herzin-

suffizienzen und Klappenschädigungen traten bei 12,6 Prozent der Patienten auf, die Anthrazykline und eine Bestrahlung erhielten respektive bei 7,3 Prozent der Patienten, die nur mit Anthrazyklinen behandelt wurden und bei 4 Prozent, die nur eine Bestrahlung bekamen [77].

2.2 Anthrazykline im Rahmen der onkologischen Behandlung

In der kinderonkologischen Behandlung haben Anthrazykline einen festen Stellenwert, da sie sich, besonders in Kombination mit weiteren Medikamenten, als hochwirksam erweisen. Laut deutschem Kinderkrebsregister sind die Chancen auf Heilung bei malignen Erkrankungen im Kindesalter gut. 80 Prozent der Kinder überleben mittlerweile eine bösartige Erkrankung, bei manchen Krebsarten sind es sogar über 90 Prozent [33]. Anthrazykline sind Antibiotika, die aus verschiedenen Bakterientoxinen synthetisiert werden. Wegen ihrer Toxizität werden sie jedoch nicht als Antibiotika bei Infektionen verwendet, sondern kommen nur als Chemotherapeutika zum Einsatz [22]. Bei den angewendeten Medikamenten gehören Daunorubicin und Doxorubicin zu den am häufigsten eingesetzten Substanzen. Des Weiteren Idarubicin und Epirubicin, Mitoxantron sowie das liposomale Daunorubicin, dem man eine weniger schädigende Wirkung, wie beispielsweise eine geringere Kardiotoxizität, zuspricht. Fast 60 Prozent der Patienten mit malignen Erkrankungen werden mit Anthrazyklinen behandelt [38].

Die gute Wirksamkeit der Therapie bedingt aber gleichzeitig die Gefahr von unerwünschten Wirkungen. In Bezug auf myokardiale Nebenwirkungen wird zwischen früher und später Kardiotoxizität unterschieden. Frühe kardiale Dysfunktionen können sich in Herzrhythmusstörungen wie Sinustachykardien, Extrasystolien, ST-Streckenveränderungen oder QT-Zeit-Verlängerungen während oder einige Tage nach Verabreichung der Medikamente äußern. Diese Symptome sind dosisunabhängig und potentiell reversibel. Sie stellen keine Kontraindikation für die Weiterführung der Therapie dar. Späte Auswirkungen können innerhalb weniger Monate, aber auch noch Jahre nach Beendigung der Therapie auftreten. Befürchtet

wird dabei insbesondere die irreversible und potentiell lebensbedrohende Kardiomyopathie. Die Wahrscheinlichkeit für deren Auftreten steigt mit der Höhe der kumulativen Dosen [10]. Lipshultz et al. berichteten von ALL Patienten, die in ihrer Kindheit mit Doxorubicin behandelt wurden. Diese zeigten noch nach Jahren progrediente Schäden wie eine reduzierte linksventrikuläre Masse und eine geringere Wandverdickung, die eine verminderte Kontraktilität bedingten [46]. Klinische Symptome einer Herzinsuffizienz zeigen sich häufig in Form von verminderter Leistungsfähigkeit, Dyspnoe und Ödemen, primär asymptomatische Verläufe sind aber auch möglich [64].

Die verschiedenen Anthrazykline haben unterschiedliche kumulative Grenzdosen. Diese werden in Milligramm (mg) angegeben und auf die Körperoberfläche (KOF) in Quadratmeter (m²) bezogen. Daunorubicin 500-600 mg/m²KOF, Doxorubicin 400-550 mg/m²KOF, Epirubicin 900 mg/m²KOF, Idarubicin 120 mg/m²KOF, Mitoxantron 140 mg/m²KOF und liposomales Daunorubicin > 1000 mg/m²KOF [10][43][44].

Der genaue zytostatische Wirkmechanismus der Anthrazyline ist noch unbekannt. Baseninterkalation, Veränderungen der Topoisomerase 2B [85] (löst DNA-Superspiralisierungen) und Bildung reaktiver Sauerstoffspezies werden diskutiert [22]. Konsekutiv dazu die Störung der DNA-Replikation durch Strangbrüche und der Proteinbiosynthese mit darauffolgendem Zelltod. Ebenso ist auch die Pathophysiologie der anthrazyklininduzierten Kardiomyopathie noch nicht komplett verstanden. Es sind unterschiedliche Risikofaktoren bekannt, die eine anthrazyklininduzierte Kardiomyopathie wahrscheinlicher machen. Das Risiko dafür steigt zwar wie oben beschrieben bei Erhöhung der Dosis, es sind aber auch schon bei niedrigeren Dosen (< 100 mg/m²KOF) als der zulässigen kumulativen Dosis für das jeweilige Anthrazyklin myokardiale Dysfunktionen detektiert worden [40]. Das spricht dafür, dass unterschiedliche Menschen unterschiedliche genetische Empfänglichkeiten dafür besitzen [63]. Neben schwarzer Hautfarbe und weiblichem Geschlecht gilt auch das Vorliegen einer Trisomie 21 als potentieller Risikofaktor [39]. Auch die zusätzliche Mediastinalbestrahlung in der Herzgegend und die gemeinsame Verabreichung mit anderen kardiotoxischen Medikamenten wie beispielsweise Cyclophosphamid,

Ifosfamid, platinhaltiger Verbindungen, Vincaalkaloide, Cytarabin, Asparaginase und Methotrexat sind risikoreicher [57][79], genauso wie eine kardiale Vorbelastung [63].

Um die Gefahr des Auftretens einer Kardiotoxizität zu senken, gibt es verschiedene Ansätze. Das Medikament Dexrazoxan wird deswegen bei Erwachsenen mit Anthrazyklintherapie angewendet. In Bezug auf die Pharmakodynamik werden Wirkungen durch Chelatbildung, Verminderung von Radikalbildung oder Beeinflussung der Topoisomerase 2B genannt [20]. Kinder wurden zeitweise von dieser kardioprotektiven Behandlung ausgeschlossen, weil ein gehäuftes Auftreten von Zweitmalignomen postuliert wurde [70]. Andere Studien zeigen jedoch, dass eine Anwendung in Bezug auf Zweitmalignome bei Kindern unbedenklich ist [81][20] und dass Hochrisiko-ALL-Patienten, besonders Mädchen, davon profitieren können [48]. Auch die Infusionsdauer der Anthrazykline wurde variiert, um eventuelle Vorteile in Bezug auf den Kardiomyopathieschutz zu gewinnen. Es wurde gezeigt, dass die kontinuierliche Infusion über einen längeren Zeitraum und die Bolusverabreichung zwar gleich wirksam in der Malignomtherapie sind, es aber keine Unterschiede in Bezug auf die Kardiotoxizität gab [45]. Außerdem wurde der ACE-Hemmer Enalapril auf mögliche protektive Effekte bei Langzeitüberlebenden nach Chemotherapie im Kindesalter hin untersucht. Der gemessenen Verringerung der myokardialen Belastung stehen Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Hypotonie und Schwindel entgegen. Eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit der Patienten gab es nicht [68].

2.3 Wissenschaftliche Fortschritte zur Ätiologie der anthrazyklininduzierten Kardiomyopathie

Neben oben genannten Risikofaktoren werden nun auch weitere genetische Faktoren der variierenden Anfälligkeit für eine anthrazyklininduzierte Kardiomyopathie diskutiert. Krajinovic et al. fanden unterschiedliche Auswirkungen des Doxorubicins bei Patienten, die in der Kindheit an einer common ALL erkrankten. Ursächlich waren je ein Polymorphismus im Gen für den ATP abhängigen Transporter

C5 (ABCC5) und im Gen für die endotheliale NO-Synthase 3 (NOS3). Patienten mit dem Polymorphismus im ABCC5 hatten eine durchschnittliche Verringerung der Ejektionsfraktion (EF) und des fractional shortenings (FS) von ca. 10 Prozent. Der Polymorphismus im NOS3 Gen zeigte protektive Effekte in Bezug auf die EF [36]. Holmgren et al. untersuchten in ihrer Studie den Einfluss von Doxorubicin auf die microRNA- Expressionsmuster in Stammzellen, welche letztlich durch Doxorubicin verändert wurden und so weitere Forschungsansätze bieten [28]. Zudem fanden Aminkeng et al. heraus, dass eine Variante des Retinsäurerezeptor Gamma (RARG) mit einer fünffach verstärkten Anfälligkeit für die Entwicklung einer anthrazyklininduzierten Kardiomyopathie assoziiert ist, da die Expression der Topoisomerase 2B nicht so stark unterdrückt wird wie beim Wildtyp [5].

2.4 Entwicklung der ultraschallbasierten Myokardanalyse

Im Kampf gegen die neoplastischen Erkrankungen im Kindesalter wurden schon große Fortschritte erzielt, wie die steigenden Überlebensraten der letzten Jahrzehnte beweisen. Neben der Identifikation von weiteren Risikofaktoren und Möglichkeiten der Reduktion von Nebenwirkungen beziehungsweise weiteren Therapiemöglichkeiten, musste der Blickpunkt der Forschung mit dem Ziel des bestmöglichen Patientenoutcome aber auch auf der Frühdiagnostik von noch subklinischen Veränderungen liegen.

Bereits 1980 konnten echokardiografische Veränderungen mittels M-Mode bei Patienten nach Chemotherapie nachgewiesen werden [49]. Die Techniken zur quantitativen Myokardanalyse wurden immer wieder weiterentwickelt. McDicken et al. zeigten 1992, dass mit Hilfe von gefilterten Dopplersignalen die Funktion des Herzgewebes mittels Geschwindigkeitsanalyse, der sogenannten Gewebedopplerechokardiografie (Tissue Doppler Imaging (TDI)), untersucht werden konnte [51]. Heimdal et al. benutzten 1998 für die Beurteilung der myokardialen Funktion die Strainanalyse (Verformungsanalyse des Herzgewebes) auf der Grundlage von Gewebe-

dopplerdaten [27]. Außerdem wurde noch ein zusätzlicher Ansatz für die Ermittlung von Strainparametern gefunden. Er bestand in der Verfolgung von Graupunkten (Speckle Tracking) im zweidimensionalen (2D) Bild, der zudem weniger winkelabhängig war, als beispielsweise die Ermittlung der gewebedopplerbasierten Wandverformungsanalyse [34]. Dieses Speckle Tracking ist nun auch in der dreidimensionalen (3D) Bildanalyse verfügbar. Seo et al. validierten diese Methode mittels Sonomikrometrie im Tiermodell. Sie fanden eine hohe Übereinstimmung von Strainwerten aus der 3D-Speckle-Tracking Analyse und der Sonomikrometrie (longitudinaler Strain: $r = 0.89$, $p < 0,001$; radialer Strain: $r = 0.84$, $p < 0,001$; zirkumferentieller Strain: $r = 0.90$, $p < 0,001$) [67]. Auch die volumetrischen Messungen mittels Speckle Tracking wurden validiert. In der Studie von Kawamura et al. korrelierten die Werte aus der 3D-Speckle-Tracking Analyse, bei guter Darstellbarkeit des linken Ventrikels, gut mit den volumetrischen Werten aus der Magnetresonanztomografie (MRT) (enddiastolisches Volumen: $r = 0.80$, endsystolisches Volumen: $r = 0.86$, Ejektionsfraktion: $r = 0.75$, $p < 0.001$) [35].

2.5 Fragestellung und Zielsetzung

Die 2D-Strainanalyse mittels Speckle Tracking zeigte schon eine höhere Sensitivität als standardechokardiografische Parameter [72]. Ein Ziel dieser Untersuchung ist die Beantwortung der Frage, ob mit der 3D-Speckle-Tracking Echokardiografie, auch im Vergleich mit konventionellen Sonografiemethoden oder der 2D-Strainanalyse, eine sensiblere Detektion subklinischer Veränderungen bei Patienten mit Anthrazyklintherapie ermöglicht werden kann. Zudem sollen weitere Einflussfaktoren analysiert werden, die die kardiale Funktionsfähigkeit verändern können.

3 Beobachtungsgut und Methodik

3.1 Patienten und Probanden

3.1.1 Kollektiv und Studiendesign

Die vorliegende Querschnittsstudie umfasste ein Kollektiv von 101 Teilnehmern. Davon wurden 46 Patienten onkologisch therapiert (29 männlich, 17 weiblich) und 55 Teilnehmer waren altersgleiche, gesunde Kinder (39 männlich, 16 weiblich). Das Durchschnittsalter lag zum Zeitpunkt der kinder-kardiologischen Untersuchung bei 12,5 (5) Jahren. 20 Kinder hatten eine ALL, acht Kinder litten unter einem Sarkom (Ewing- oder Osteosarkom). Die dritthäufigste Diagnose war das Non-Hodgkin-Lymphom mit fünf betroffenen Kindern. Jeweils vier Patienten hatten eine akute myeloische Leukämie oder ein Nephroblastom. Zudem gab es je zwei Kinder mit einem Hodgkin-Lymphom oder einem Neuroblastom und einen Patienten mit einem Orbitatumor.

Tabelle 3.1: Verschiedene Grunderkrankungen der Patienten

Diagnose	n	Radiatio
Akute Lymphatische Leukämie (ALL)	20	4
Ewingsarkom	5	1
Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)	5	1
Akute Myeloische Leukämie (AML)	4	2
Nephroblastom	4	2
Osteosarkom	3	1
Hodgkin-Lymphom	2	2
Neuroblastom	2	1
Orbitatumor	1	1

Meist ist die Behandlung von malignen Erkrankungen multimodal. Sie umfasst oftmals neben der Polychemotherapie eine Operation, eine Radiatio oder beides. Alle Kinder wurden als Studienteilnehmer von krankheitsspezifischen internationalen Therapieoptimierungsstudien gemeldet und bekamen eine Behandlung nach standardisierten Therapieprotokollen, bei denen unter anderem auch die Anthrazyklinverabreichung inkludiert war. Dies lässt sich an den Abbildungen 3.1[4], 3.2[3] und 3.3[2] aus der AIEOP-BFM ALL 2009 Studie zur Behandlung der ALL nachvollziehen.

Nach pathologischer Verifizierung der Diagnose ALL erfolgt eine Einteilung in verschiedene Risikogruppen, die eine differenzierte Behandlung erfordern. Jeder Risikoarm enthält unterschiedliche Therapieblöcke mit verschiedenen Medikamenten und Dosierungen. Der erste Therapieblock des Hochrisikoarms der T-ALL enthält beispielsweise Dosierungsanweisungen für Prednisolon, Vincristin, Daunorubicin, Cyclophosphamid, Methotrexat und pegylierte Asparaginase.

Es gibt verschiedene Protokollarten, in denen zwischen verschiedenen Medikamenten variiert wird.

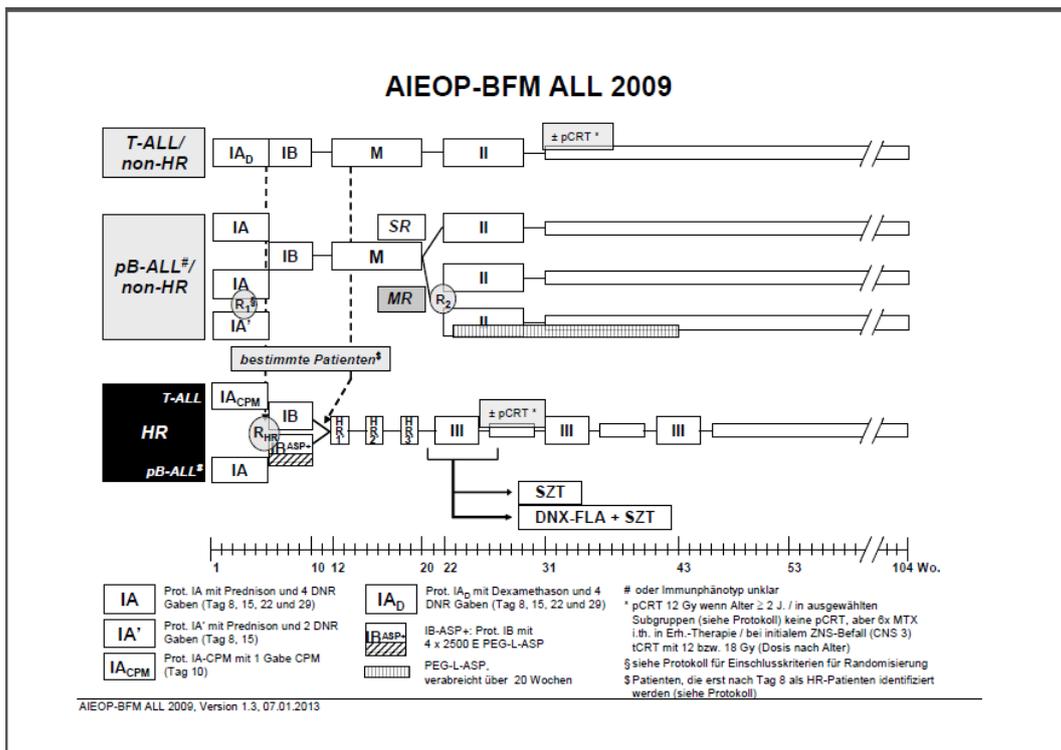


Abbildung 3.1: Gesamtübersicht risikoadaptierte Therapie der ALL

3 Beobachtungsgut und Methodik

Stud.-Nr. (Pat.-ID): _____
geb.: _____
Gewicht: _____ kg
Größe: _____ cm
Körperoberfläche: _____ m²

AIEOP-BFM ALL 2009: Protokoll IA-CPM
(Protokoll IA mit zusätzlichem Cyclophosphamid)
(Bitte Applikationsdaten, Dosis [evtl. Reduktionen] und Komplikationen eintragen)

• Bitte verabreichte Medikamentengaben abhaken (✓), nicht verabreichte streichen (X) und Verschiebungen nachvollziehbar kennzeichnen!
• Bitte während oder im Anschluss an Protokoll IA-CPM aufgetretene (S)AE an die Studienzentrale melden!
• Allergische Reaktionen auf Asparaginase bitte als (S)AE melden!

PRED p.o./i.v. 60 mg/m²/d _____ mg

VCR i.v. 1,5 mg/m²/ED (max. 2 mg/ED) _____ mg

DNR p.i. (1 h) 30 mg/m²/ED _____ mg

CPM p.i. (1 h) 1000 mg/m²/ED _____ mg

MTX i.th. Dosis nach Alter _____ mg

Alter 1-2 J. 2-3 J. ≥3 J.
MTX-Dosis i.th. 6 mg 10 mg 12 mg

Datum Start Vollidosis _____ Ende Datum _____

PEG-L-ASP p.i. (2 h) 2500 E/m²/ED (ONCASPAR®) (max. 3750 E/ED) (Bei allergischen Reaktionen s. Kap. 28.3.1) _____ E

Bei Randomisierung in den Arm HR-ASP+ Weiterführung der PEG-L-ASP-Therapie 14 Tage nach der Tag 26-Gabe.

Umstellung von PEG-L-ASP auf Erwinase in diesem Element?
 nein
 ja, 1. Gabe Erwinase: _____ (Datum)
letzte Gabe Erwinase: _____ (Datum)
Anzahl Erwinase-Gaben: _____
verabreichte Dosis/Gabe: _____ E
Grund für Umstellung auf Erwinase:
 allergische Reaktion, Datum: _____
 anderes: _____

Therapieplan berechnet und erstellt:

Datum, Name und Unterschrift Prüfer/zt

Therapie verabreicht wie dokumentiert:

Datum, Name und Unterschrift Prüfer/zt oder Dokumentar

Bei Einschluß in die Randomisierung R₀₀ und bei Auftreten eines (S)AE in diesem Element bitte nach Abschluß der Therapiephase eine Kopie dieses Plans an: Studienzentrale AIEOP-BFM ALL 2009, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Arnold-Heller-Str. 3, Haus 9, 24105 Kiel
AIEOP-BFM ALL 2009, Version 1.3, 07.01.2013

Abbildung 3.2: Übersicht erster Therapieblock T-ALL Hochrisikoarm

„**Protokoll IA**“: Prednison, Vincristin, Daunorubicin, PEG-L-Asparaginase, Methotrexat (intrathekal), ggf. außerdem Dexamethason oder Cyclophosphamid

„**Protokoll IB**“: Cyclophosphamid, Cytarabin, Mercaptopurin, Methotrexat (intrathekal), ggf. außerdem PEG-L-Asparaginase

„**Protokoll M**“: Mercaptopurin, Methotrexat (intravenös und intrathekal)

„**Protokoll II**“: Dexamethason, Vincristin, Doxorubicin, PEG-L-Asparaginase, Cyclophosphamid, Cytarabin, Thioguanin, Methotrexat (intrathekal)

„**HR-Blöcke**“ (in unterschiedlicher Kombination): Dexamethason, Vincristin, Cytarabin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Etoposid, Vindesin, Daunorubicin, PEG-L-Asparaginase, Methotrexat (intravenös und intrathekal)

„**Protokoll III**“: Dexamethason, Vincristin, Doxorubicin, PEG-L-Asparaginase, Cyclophosphamid, Cytarabin, Thioguanin, Methotrexat (intrathekal)

„**DNX-FLA**“: Fludarabin, Cytarabin, Daunoxome (=liposomales Daunorubicin), Methotrexat (intrathekal)

„**Erhaltungstherapie**“: Mercaptopurin, Methotrexat (oral und ggf. außerdem intrathekal), ggf. außerdem PEG-L-Asparaginase,

Abbildung 3.3: Studiengruppen innerhalb des Therapieprotokolls AIEOP BFM ALL 2009

Die Protokolle enthalten auch Anweisungen zu eventuell nötigen Bestrahlungen, Stammzelltransplantationen oder auch zur Anwendung diagnostischer Möglichkeiten, um eventuell eine Dosisreduktion der Chemotherapie zu ermöglichen. Hier kommt zum Beispiel die Durchführung einer durchflusszytometrischen Bestimmung von der minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease (MRD)) aus Knochenmarkpunktat zum Einsatz [1].

3.2 Transthorakale Echokardiografie

3.2.1 Grundlagen, Durchführung und echokardiografische Standardmessungen

Die transthorakale Echokardiografie stellt in der Identifizierung und im Monitoring der toxischen Kardiomyopathien ein wichtiges Instrument dar, mit dem patientenschonend und effizient gearbeitet werden kann. Vor der onkologischen Behandlung, währenddessen und danach werden die Patienten auf kardiale Einschränkungen untersucht. Die Echokardiografie ist dafür eine etablierte Methode [65] und wird zusammen mit Anamnese, körperlicher Untersuchung, Erhebung der Kreislaufparameter und eines Elektrokardiogramms (EKG) genutzt. Im besonderen Blickpunkt stehen hierbei die Größe und die Funktion des linken Ventrikels. Echokardiografische Standardmessungen erlauben eine Aussage über die Morphologie und die globale systolische und diastolische Funktion des Herzens. Die neueren 2D- und 3D-Strainanalysen erweitern den Informationsgewinn.

Die echokardiografischen Untersuchungen wurden im Rahmen der routinemäßigen Nachsorge in der Abteilung für Pädiatrische Kardiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes mit einem Ultraschallgerät Vivid E9 der Firma General Electric ((GE) Fairfield, Connecticut, USA) aufgenommen und als digitale Bilder und Cineloopsequenzen gespeichert. Alle echokardiografischen Bilder sind mit simultaner Aufzeichnung eines EKGs entstanden, damit die Bilder herzphasengesteuert interpretiert werden konnten. Die echokardiografische Untersuchung erfolgte in Linksseitenlage. Die genutzten Schallköpfe arbeiteten mit 2,5-3,5 MHz, bei

den kleinsten Patienten teilweise auch mit 6 MHz. Für die 3D Aufnahmen wurde ein Matrix Schallkopf (Active Matrix 4D Volume Phased array Probe, 1,5-4 MHz) verwendet. Vorteil dieses Schallkopfes ist die Anordnung der Piezokristalle in zwei Ebenen und die zeitlich verzögerte Sende- und Empfangsmöglichkeit der Signale. Das Schallfeld kann so elektronisch in verschiedene Richtungen gesteuert werden, was die Bildaufzeichnung sehr erleichtert. Die Bildrate bei 3D-Aufnahmen lag bei 20-30 pro Sekunde. Die Sektorbreite wurde auf 60 Grad eingestellt, um eine höhere räumliche Auflösung zu ermöglichen. Für die direkte, computergesteuerte 3D-Konstruktion der Aufnahmen wurden Bilder in Atemanhaltetechnik akquiriert. Aufgezeichnet wurden sechs aufeinanderfolgende Herzzyklen („Multibeat“-Aufzeichnung). Wichtig war die optimale triplanare Darstellung des linken Ventrikels im B-Bild mit Darstellung des Zwei- und Vier-Kammerblicks und der apikalen langen Achse. Herzwände, Lumina und Klappen sollten bestmöglich im Bildsektor erfasst und nicht von Lungenanteilen überdeckt sein. Es wurden sechs Subvolumina aus sechs aufeinanderfolgenden Herzzyklen aufgenommen, aus denen der „Full-Volume-Datensatz“ (echokardiografischer 3D-Volumendatensatz des gesamten Herzens) zusammengesetzt wurde. Durch Kontrolle von neun transversalen Schnittbildern („Multislice“) wurde eine orthogonale Anlotung des Ventrikels verifiziert.

Die Datensätze wurden dann mit der Software EchoPac der Firma GE auf einem separaten PC offline ausgewertet. Zusätzlich erfolgte die 3D-volumetrische Analyse anhand der Software 4D LV Volume der Firma TomTec Imaging Systems (Unterschleissheim, Deutschland).

2D-Echokardiografie und M-Mode

Zu den üblichen echokardiografischen Verfahren gehört der M-Mode, die 2D- Echokardiografie und die Doppler- Echokardiografie einschließlich Flussdoppler (Darstellung der Flussverhältnisse über den Segel- und Taschenklappen) und Gewebedoppler (Erfassung der Myokardbewegung).

Um aussagekräftige 2D-Bilder zu akquirieren, empfiehlt sich eine Bildrate von 40-60 Bildern pro Sekunde und die Verwendung von 256 Graustufen. Auch die

komplette Erfassung der perikardseitigen Ventrikelgrenzen ist wichtig, um die Auswertbarkeit zu gewährleisten. Die Anlotung erfolgte von apikal und von parasternal in der langen und den kurzen Achsen. Siehe hierzu exemplarisch Abbildung 3.4.



Abbildung 3.4: Parasternal kurze Achse, Papillarmuskelebene

In einem 2D-Bild in der parasternal langen Achse lässt sich eine zu dieser Achse senkrechte eindimensionale Darstellung ableiten, deren Bewegung über die Zeit aufgetragen wird. Man bezeichnet dieses Verfahren als M-Mode. Der Buchstabe M steht hierbei für Motion = Bewegung. Mit diesem Verfahren lassen sich die Dimensionen des linken Ventrikels messen: Die interventrikuläre Septumdicke und die Dicke der linksventrikulären Hinterwand in Systole und Diastole, sowie der innere Durchmesser des linken Ventrikels im Verlauf eines Kontraktionszyklus. Außerdem werden das endsystolische und das enddiastolische Volumen des linken Ventrikels bestimmt (Interventricular Septal Thickness End-systole (IVSs), Interventricular Septal Thickness End-diastole (IVSd), Posterior Wall Thickness End-systole (PWs), Posterior Wall Thickness End-diastole (PWd), Left Ventricular Internal Diameter End-systole (LVIDs), Left Ventricular Internal Diameter End-diastole (LVIDd), Left Ventricular End-systolic Volume (LV ESV) und Left Ventricular End-diastolic Volume (LV EDV)). Abbildung 3.5 veranschaulicht dies. Aus diesen Werten wiederum errechnet die Software die EF und das FS. EF und FS sind bedeutende Parameter der linksventrikulären Funktion. Die Ejektionsfraktion

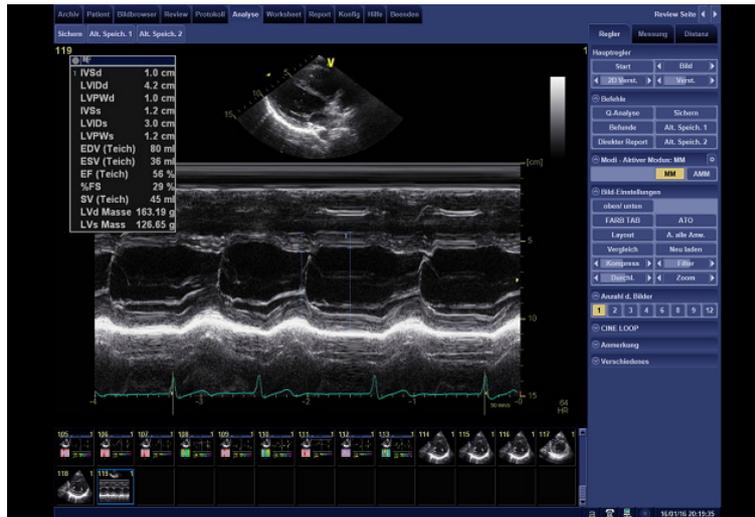


Abbildung 3.5: M-Mode

ist der prozentuale Anteil des Füllungsvolumens des Ventrikels, das während einer Kontraktion diesen Ventrikel verlässt. Also das Verhältnis von Schlagvolumen zu Füllungsvolumen [9]. Das Fractional Shortening gibt an, um wieviel Prozent sich der Durchmesser des Ventrikels in der Systole im Vergleich zur Diastole verkleinert. Die EF sollte laut Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Kardiologie in jeder standardmäßigen transthorakalen Echokardiografie ihre Anwendung finden. Auch zur leitliniengerechten Therapieplanung, besonders bei Herzinsuffizienz, sollte sie miteinbezogen werden [14].

$$EF = \frac{LVEDV - LVESV}{LVEDV} \cdot 100 \quad (3.1)$$

$$FS = \frac{LVIDd - LVIDs}{LVIDd} \cdot 100 \quad (3.2)$$

FS und EF werden in Prozent angegeben. Der Referenzbereich für das FS liegt zwischen 25 und 45 Prozent, für die EF > 55 Prozent. [80].

Darauffolgend kann die Bestimmung des Septal To Posterior Wall Motion Delay

(SPWMD) Auskunft über eine eventuell vorliegende Dyssynchronie der Herzhälften geben [60]. Sowohl Septum als auch die posteriore Wand des linken Ventrikels bewegen sich während der Kontraktion einwärts. Bei Vorliegen einer Dyssynchronie ist diese Einwärtsbewegung in Bezug auf die beiden Ventrikelwände zeitversetzt. Physiologisch ist eine annähernd zeitgleiche Bewegung. Abbildung 3.6 zeigt die Ermittlung des SPWMD.

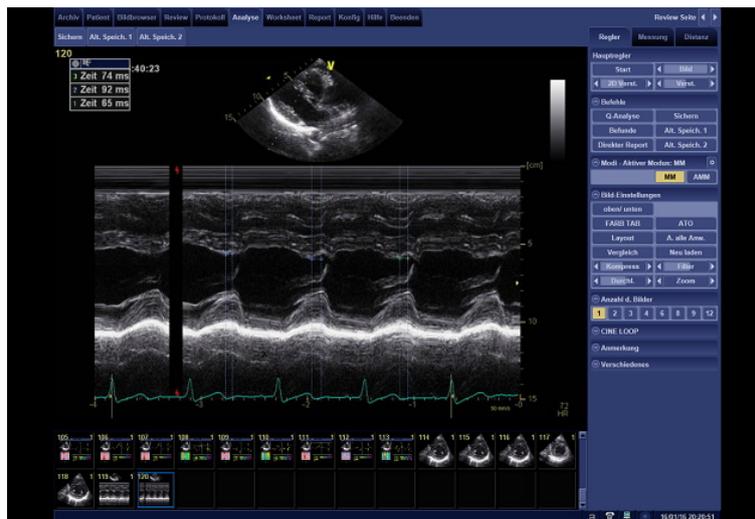


Abbildung 3.6: Dyssynchronieparameter SPWMD
(Septal To Posterior Wall Motion Delay)

Aus dem apikalen Vier-Kammerblick werden mit dem M-Mode die Mitral Annular Plane Systolic Excursion (MAPSE, Mitralklappen-Ringbewegung) und die Interventricular Annular Plane Systolic Excursion (IAPSE, interventrikuläre Septum-Ringbewegung) bestimmt. Auch mit diesen Parametern können Aussagen über die Verkürzungsfähigkeit und damit über die Kontraktilität des linken Ventrikels getroffen werden.

Dopplerechokardiografie

Das Prinzip der Dopplermessung beruht auf der Frequenzänderung von vorher ausgesendeten Schallwellen, indem diese auf ein sich bewegendes Objekt treffen.

Die Frequenzänderung (Dopplershift) lässt dann auf die Bewegungsgeschwindigkeit des Objekts schließen. Dieses Verfahren ist stark winkelabhängig. Aus diesem Grund sind kleine Dopplerwinkel anzustreben. Die ausgesendeten Schallwellen sollten parallel der Bewegungsrichtung des Objektes sein. Die Strömungsprofile über den Klappen wurden mit dem Pulsed-Wave-Doppler ermittelt. Der Messbereich lag in Strömungsrichtung kurz hinter der Mitralklappe beziehungsweise Aorten- und Pulmonalklappe. Der Pulsed-Wave-Doppler beruht auf der Nutzung eines einzigen Piezokristalls. Er dient gleichzeitig als Sender und Empfänger und kann das Fluss-signal in einer bestimmten Messtiefe (Sample Volume) erheben.

Beim Gewebedoppler ist es durch Modifikation des Pulsed-Wave-Dopplersignals mittels spezieller Filter möglich, Dopplersignale der Myokardwand zu empfangen (systolisch (S), frühdiastolisch(E') und spät-diastolisch (A')) [80].

Aorten-, Pulmonal- und Mitralklappe wurden jeweils auf ihre Durchflussgeschwindigkeiten und -profile untersucht. Zusätzlich wurden die Präejektions- und Ejektionszeiten gemessen. Die Differenz der Präejektionszeiten von Aorten- und Pulmonalklappe gibt einen Hinweis auf ein mögliches interventrikuläres mechanisches Delay (Dyssynchronieparameter). Man bezeichnet diesen Wert als Präejektionsintervall.

Das zweigipflige Mitralflusssignal (E- und A-Peak) entsteht, weil zuerst der Blutfluss durch die Klappen frühdiastolisch indirekt (der Ventrikel erschlafft und die Klappenebene bewegt sich in der Diastole wieder Richtung Herzbasis) und spät-diastolisch dann direkt (Vorhofkontraktion) abläuft. Werden E und A in Relation zueinander gesetzt, so ist dieses Verhältnis ein Indikator für eine eventuell bestehende diastolische Dysfunktion [54]. Die Ermittlung dieses Verhältnisses zeigt Abbildung 3.7.

Ein weiterer Marker für eine diastolische Dysfunktion ist das Verhältnis E/E' , wobei E das frühdiastolische Signal aus dem Flussdoppler und E' das frühdiastolische Signal aus dem Gewebedoppler ist. Dies ist in Abbildung 3.8 zu sehen.



Abbildung 3.7: Frühdiaastolische E- und spätdiaastolische A- Welle der Mitralklappe



Abbildung 3.8: Verhältnis E/E'

Ein weiterer einfacher und gut reproduzierbarer Parameter ist der Tei-Index. Er kombiniert systolische und diastolische Informationen und gibt somit Auskunft über die globale Funktionsfähigkeit des linken Herzes. Berechnet wird er aus der isovolumetrischen Kontraktionszeit und der isovolumetrischen Relaxationszeit dividiert durch die Aortenklappenöffnungszeit. Die isovolumetrischen Phasen ergeben sich aus der Differenz der Mitralklappenverschlusszeit und der Aortenklappenöffnungszeit. Eine schlechtere Ventrikelfunktion zeigt sich in höheren Werten [71].

3.2.2 Speckle Tracking

Eine Weiterentwicklung der normalen 2D-Echokardiografie ist die Strain- Echokardiografie. Interferenzphänomene bewirken die typische körnige Struktur im konventionellen B-Bild (Speckle Noise), die den Bewegungen des Myokards folgt. Die darin enthaltenen Bildpunkte (Speckles) können in aufeinanderfolgenden Bildern einander zugeordnet werden. Daraus werden dann ihre Geschwindigkeit und Richtung (Vektor) bestimmt. Dieser Vorgang wird als Speckle Tracking bezeichnet. Speckle Tracking ermöglicht die Detektion von Standortänderungen dieser Bildpunkte und gibt somit Aufschluss über verschiedene Myokardbewegungen in verschiedenen Regionen des Herzens [34]. Die Deformation eines Areals wird relativ zu seiner Ausgangsform gemessen. Diese Deformation wird als Strain bezeichnet und in Prozent angegeben. Während eines Kontraktionszyklus verformt sich das Herz in mehreren Richtungen. Bei Kontraktion wird es parallel zur Muskelfaserrichtung verkürzt. Die einzelnen Speckles (entsprechende Bildpunkte) rücken dann näher zusammen, der Strain ist negativ. Da die Herzmuskelfasern in unterschiedlichen Richtungen verlaufen, findet eine Kontraktion sowohl in longitudinaler als auch in zirkumferentieller Richtung statt, somit sind longitudinaler und zirkumferentieller Strain negativ. Gleichzeitig wird das Herz bei Kontraktion auch in radialer Richtung verformt. Die Bildpunkte rücken in dieser Richtung weiter auseinander (positiver Strain), weil der Muskel sich in dieser Richtung verdickt. Wie in Abbildung 3.9 zu sehen, ergibt sich aus dem longitudinalen Strain und dem zirkumferentiellen Strain der Flächenstrain (Area Strain), der ebenfalls negativ ist.

Werden regionale Wandbewegungsstörungen detektiert, so manifestiert sich das in einem verminderten Betrag des jeweiligen Strains. Bewegungsarme pathologische Bereiche werden außerdem durch sich kontrahierende Bereiche mittels Zugkräften beeinflusst, was als Tethering bezeichnet wird und sich auf die Strains auswirkt[69]. Strainrate (Sr) bezeichnet die Deformationsänderung im zeitlichen Verlauf. Sie hat die Einheit 1/s. Die Kalkulation der Deformationsrate beruht auf Messung der Geschwindigkeit (Velocity (VL)), mit der die einzelnen Myokardabschnitte eine Strecke pro Zeiteinheit zurücklegen und auf der Richtung der Ortsänderung dieser Abschnitte (Displacement) in longitudinaler und transversaler Richtung. Dies

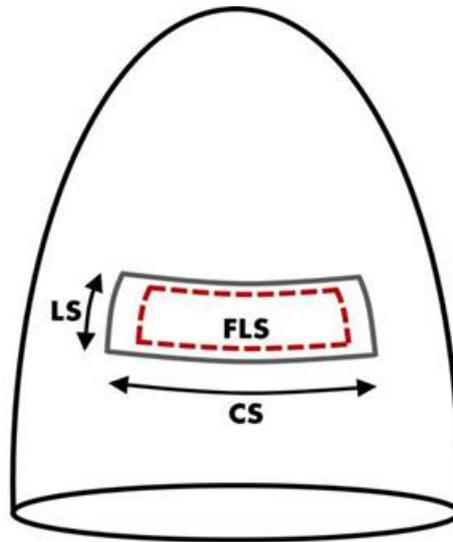


Abbildung 3.9: Flächenstrain (Berechnet aus longitudinalem Strain und zirkumferentiellen Strain)

ist wichtig, da sich innerhalb eines beobachteten Myokardbereiches verschiedene nicht lineare Bewegungen ergeben und die Deformationsrate eine Summation dieser Bewegungen darstellt [41].

3.2.3 2D-Strainanalyse

Zur Auswertung wird das Herz grafisch in einzelne Regionen eingeteilt. Diese Regionen werden als Segmente bezeichnet und immer standardisiert ausgewertet. Im apikalen Vier-Kammerblick wird zwischen linksventrikulärer Wand, Septum und rechtsventrikulärer Wand differenziert. Diese drei Wände werden jeweils in ein basales, mittleres und apikales Segment unterteilt. In der parasternal kurzen Achse auf Papillarmuskelebene werden sechs Segmente unterschieden, zu sehen in Abbildung 3.10: Anterior, anteroseptal, septal, inferior, posterior und lateral (Segmente 7-12).

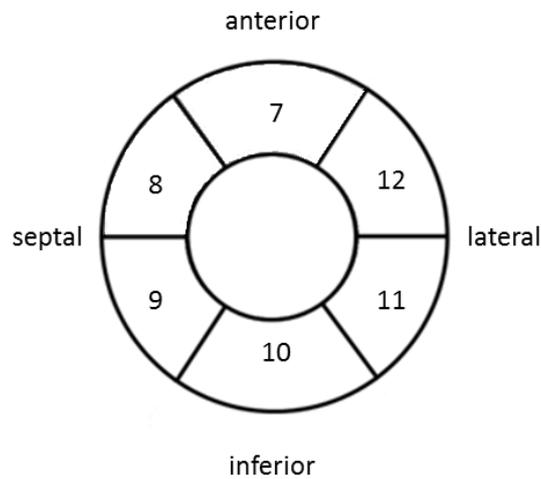


Abbildung 3.10: Einteilung der verschiedenen Segmente in der parasternal kurzen Achse (2D)

Aus den Cineloops wurde ein Kontraktionszyklus von Beginn eines QRS-Komplexes bis zum Beginn des nächsten QRS-Komplexes ausgesucht. Die Endokardgrenzen wurden im apikalen Vier-Kammerblick und in der parasternal kurzen Achse manuell markiert, dann legte die Software anhand dieser vorgegebenen Stellen den zu analysierenden Bereich (Region of Interest (ROI)) fest (siehe gepunktete Linien) und führte eine Selbstkontrolle durch (Abbildung 3.11).



Abbildung 3.11: Region Of Interest
(Definierter, zu analysierender Bereich im Myokard. Hier exemplarisch im apikalen Vier-Kammerblick)

Es war Aufgabe des Untersuchers zu kontrollieren, ob die ROI sicher Speckles erfasst, die das Myokard repräsentieren. Gab man die Messung frei, wurden die globalen Kurven und die einzelnen Segmentkurven ausgegeben. Im apikalen Vier-Kammerblick sah man zuerst den globalen longitudinalen 2D Strain (Abbildung 3.12).

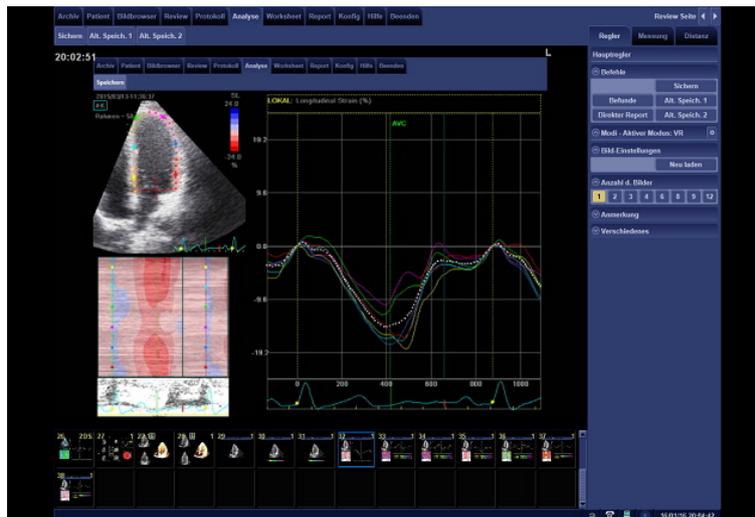


Abbildung 3.12: Longitudinaler 2D-Strain

Mit Hilfe des Cursors konnte man den maximalen Wert an der höchsten Stelle der Kurve (maximaler Strain) oder die Zeit bis zu diesem maximalen Ausschlag (Time To Peak (TTP)) ablesen. Die für die einzelnen Segmente farblich markierten Kurven wurden dann für Velocity (VL), longitudinaler Strain (SL), longitudinale Strainrate (SrL), longitudinales Displacement (DL) und transversales Displacement (DT) dargestellt und waren nacheinander abrufbar. Die Werte wurden in eine Tabelle übertragen und gespeichert. Da ein ganzer Zyklus mit isovolumetrischer Kontraktion, Ejektion, isovolumetrischer Relaxation und Füllung aufgenommen wurde, fand man für VL und SrL die charakteristische Wellenform der Myokardbewegungsanalyse, wie sie aus Gewebedopplermessungen bekannt ist. Also mit systolischer S- Welle, sowie früh- und spätdiastolischer E- und A- Welle so wie in Abbildung 3.13 dargestellt. Der negativste Ausschlag beim segmentalen longitudinalen Strain sowie die positivsten Ausschläge bei den Displacements wurden mit Peak G bezeichnet. Mit der selben Arbeitsweise wurde in der parasternal kurzen Achse vorgegangen. Zusätzlich zu dem radialen Strain (SR) und dem zirkumferentiellen Strain (SC) bzw. der radialen Strainrate (SrR) und der zirkumferentiellen Strainrate (SrC), wurde das radiale Displacement (DR) gemessen.

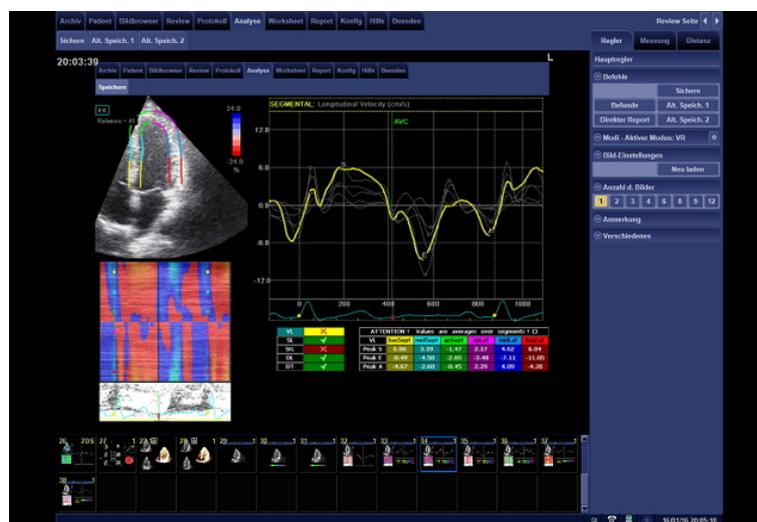


Abbildung 3.13: Systolische S-Welle, frühdiastolische E- und spätdiastolische A-Welle exemplarisch bei Velocity

3.2.4 3D-Analyse

Die 3D-Aufnahmen ermöglichen eine direkte räumliche Darstellung des linken Ventrikels. Verschieden entfernte Bereiche werden in unterschiedlichen Helligkeiten dargestellt (Abbildung 3.14).

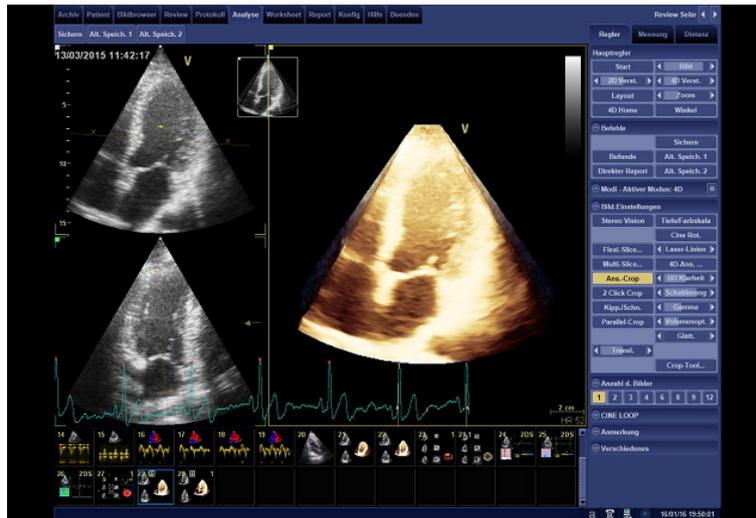


Abbildung 3.14: 3D-Datensatz der linken Herzkammer

Auch im dreidimensionalen Bild erfolgt die Strainanalyse mit der Speckle Tracking Methode. Die Bildrate liegt dabei bei 20-30 Bildern pro Sekunde.

Durchführung der volumetrischen Analyse

Die volumetrische Analyse konnte mittels zweier unterschiedlicher Programme erfolgen. Dazu musste ein geeigneter Loop ausgewählt und ein optimaler Bildausschnitt manuell eingestellt werden.

Zuerst wurde das Programm 4D LV Volume von Tomtec in der Messleiste gestartet. Im Menü war eine Arbeitsabfolge angegeben. Zuerst erfolgte die adäquate Einstellung des Blickwinkels, damit sowohl im Vier- und Zwei-Kammerblick, als auch in der langen Achse (jeweils endsystolisch und enddiastolisch) ein ausreichender Blick auf die Endokardgrenze gegeben war. Analog zur 2D-Strainanalyse wurden dann entlang dieser Grenze Konturen gesetzt (Abbildung 3.15).

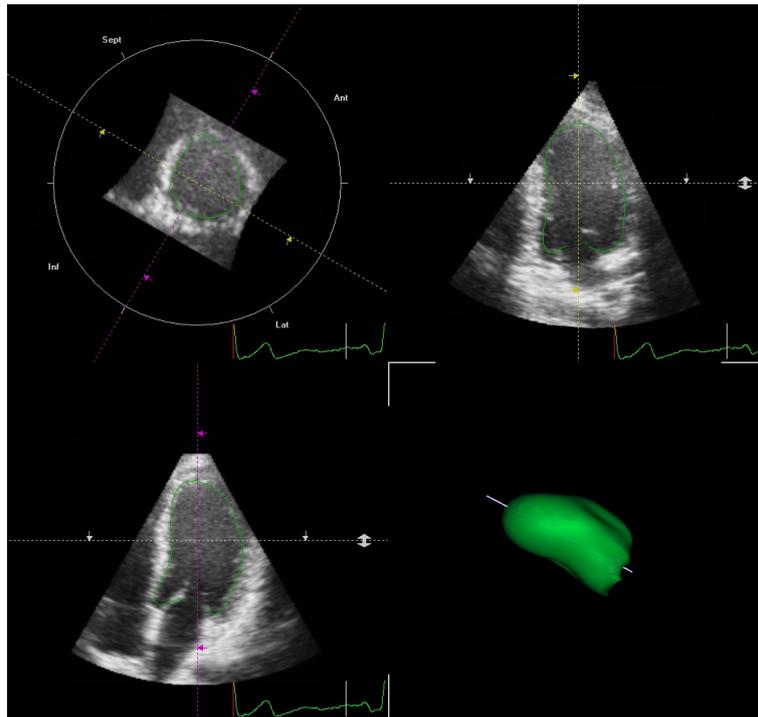


Abbildung 3.15: Manuelle Markierung der Endokardgrenzen im dreidimensionalen Datensatz in drei verschiedenen Ebenen zur Ermittlung des linksventrikulären Volumens mit dem Programm 4D LV Volume

Aus diesen Konturen kreierte Tomtec 4D LV Volume einen virtuellen Beutel in der Form des linken Ventrikelinhaltes. Waren dieser Beutel mit den Herzgrenzen kongruent, so konnte die Messung freigegeben werden. Gemessen wurden enddiastolisches Volumen (EDV), endsystolisches Volumen (ESV), Schlagvolumen (SV), EF und der Systolic Dyssynchrony Index (SDI). Der SDI ist definiert als Standardabweichung der Zeit aller 16 regionalen Volumensegmente in der Systole bis zum Erreichen des minimalen Füllungsvolumens. Normalerweise ändern sich die Volumina der einzelnen Regionen von Anfang bis Ende der Kontraktion synchron. Bei einer Dyssynchronie ist die Volumenänderung während der Herzaktion in den verschiedenen Segmenten unterschiedlich und somit die Standardabweichung der Zeit größer. Abbildung 3.16 zeigt ein Beispiel für die Darstellung der erhobenen Daten mittels dem Programm Tomtec 4D LV Volume.

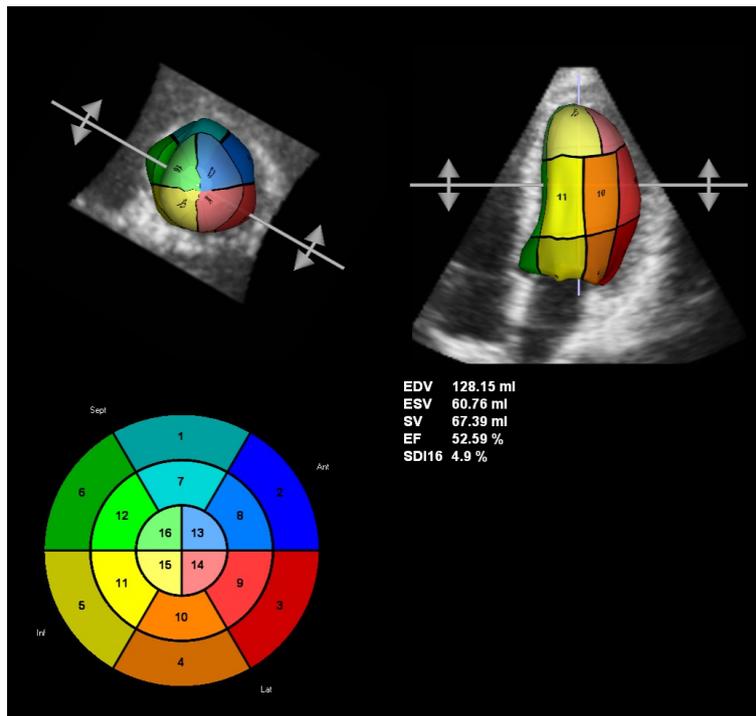


Abbildung 3.16: Ermittlung der linksventrikulären endsystolischen und enddiastolischen Volumina, der Ejektionsfraktion sowie des SDI durch das Programm 4D LV Volume

Darauffolgend kam das semi-automatische GE-eigene Programm 4D Auto LVQ zum Einsatz. Nach dem Start wurden das Endokard auf Höhe der Mitralklappe und die apikale Endokardgrenze jeweils bei Endsystole und Enddiastole markiert. Um die passende Stelle besser aussuchen zu können, gab es Bilder aus verschiedenen Anlotungen auf dem Arbeitsbildschirm. Darauf folgte die semi-automatische, sich an den obigen Punkten orientierende Endokardgrenzenerkennung. Gab man hier die Messung frei, erschienen die Ergebnisse für Volumina und LV-Masse als Pop-up, siehe Abbildung 3.17.

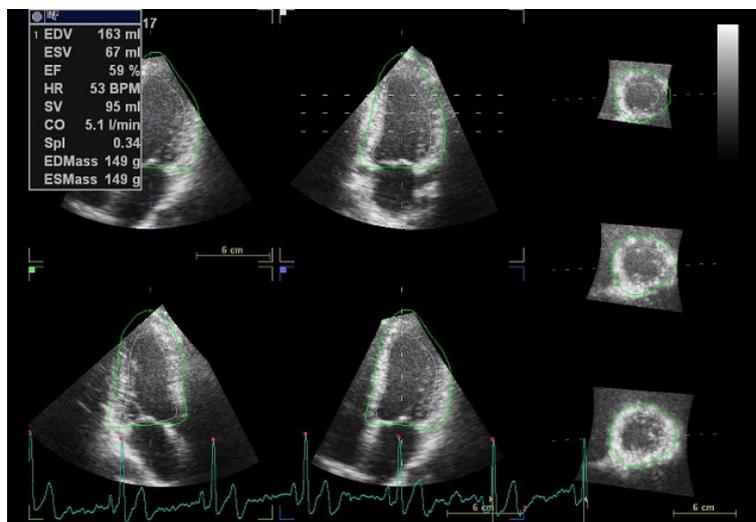


Abbildung 3.17: Ermittlung des linksventrikulären Volumens mit der semiautomatischen Software 4D Auto LVQ

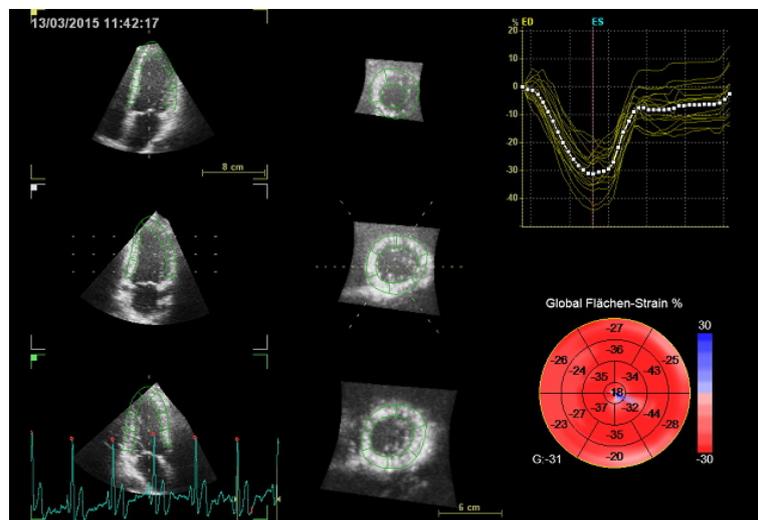


Abbildung 3.19: Globaler Flächenstrain (ermittelt mit der Software 4D Auto LVQ)

3.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY). Nach Durchführung der deskriptiven Statistik folgte die induktive Statistik mit Analyse der Verteilungsform (Median im Boxplot, Vergleich Mittelwert mit Median) und darauffolgend die Anwendung des T-Tests bei Normalverteilung ($MW \pm SD$) bzw. des Mann-Whitney-U-Tests (MWU) bei nicht normalverteilten Daten (Median und Interquartilsabstand) für den Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Bei mehr als zwei Gruppen wurden die Analysis of Variance (ANOVA) bzw. der Kruskal-Wallis-Test genutzt, wenn die Stichproben unabhängig waren. Bei abhängigen Stichproben kamen dann der Friedman-Test bzw. der Wilcoxon-Test zur Anwendung. Zudem erfolgten Korrelationsanalysen unterschiedlicher Variablen mit dem Pearsons' (Normalverteilung) oder Spearmans' (keine Normalverteilung) Korrelationskoeffizienten. Das Signifikanzniveau wurde auf fünf Prozent festgelegt. Es wurde dadurch eine Irrtumswahrscheinlichkeit von fünf Prozent akzeptiert, mit der die Nullhypothese fälschlicherweise verworfen wird (Fehler erster Art). Der P-Wert musste also kleiner als 0,05 sein, damit das Ergebnis als statistisch signifikant anerkannt wurde. Korrelationskoeffizienten von 0,4-0,6 wurden als niedrige Korrelation angesehen, 0,6-0,8 als mittelstarke Korrelation und $> 0,8$ als hohe Korrelation. Bei der linearen Regressionsanalyse wurde das Bootstrapping-Verfahren mit 5000 Stichproben durchgeführt, um eine mögliche asymmetrische Verteilung der Residuen des Regressionsmodells zu berücksichtigen [19]. Der Vergleich zweier Messmethoden erfolgte mittels Bland-Altman-Plot [13]. Die Adjustierung aller P-Werte erfolgte mittels der FDR (False Discovery Rate) Methode mit dem Programm R der Firma R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

4 Ergebnisse

4.1 Statistik

4.1.1 Beobachtungsgut

Alter, Körpergröße, Gewicht und Geschlecht

In Bezug auf Probandenalter, Körpergröße und Gewicht gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen gesunden und kranken Kindern. Die 55 Individuen der Kontrollgruppe waren im Durchschnitt 12 (4) Jahre alt, 161 (26,5) cm groß und 49,9 (21,3) kg schwer. Die 46 Kinder in der Patientengruppe hatten ein Durchschnittsalter von 13,5 (6) Jahren, waren 157,6 (31,5) cm groß und 47,6 (29,7) kg schwer. Die Kontrollgruppe teilte sich in 29,1 % weibliche und 70,9 % männliche Individuen. In der Patientengruppe waren es 37 % und 63 %.

4.1.2 Multimodale onkologische Therapie

Verschiedene Anthrazykline

Untersucht wurden die Anthrazykline Daunorubicin, Doxorubicin, Idarubicin, liposomales Daunorubicin und Mitoxantron.

24 der 46 Patienten bekamen jeweils Eines dieser fünf Anthrazykline und 20 Patienten bekamen jeweils Zwei. Ein Patient bekam drei Anthrazykline und ein Patient bekam vier Anthrazykline über die gesamte Behandlungsdauer, da er insgesamt

drei Rezidive hatte. Das am häufigsten verabreichte Anthrazyklin war Doxorubicin (36 Patienten, 78,3 %). Die Dosierungen lagen in einem Bereich von 60-412,5 mg/m²KOF, wobei die häufigste (n=15) applizierte Dosis 120 mg/m²KOF war. Die zweithäufigste (n=6) Dosis war 360 mg/m²KOF. Die mittlere Doxorubicindosis lag bei 199,1 (\pm 107,6) mg/m²KOF. Darauf folgend Daunorubicin (25 Patienten) mit einem Dosispektrum von 120-375 mg/m²KOF und einer mittleren Dosis von 149,2 (\pm 63,8) mg/m²KOF; ebenso mit einem Häufigkeitsmaximum (n=18) bei 120 mg/m²KOF. Bei keinem der Patienten wurde die kumulative Grenzdosis für ein Anthrazyklin überschritten. Bei Addition der Dosen aller Anthrazykline ergab sich ein durchschnittlicher Gesamtanthrazyklinwert von 253,55 (\pm 94,04) mg/m²KOF. Berechnet man die Gesamtanthrazyklindosis mit Umrechnung der übrigen Anthrazyklindosen in die Doxorubicinäquivalenzdosis (Daunorubicin, Idarubicin und Mitoxantron respektive 75 %, 400 %, und 300 % der Doxorubicindosis) wie Miyoshi et al., ergab dies eine mittlere Anthrazyklindosis von 237,87 (\pm 91,54) mg/m² [52].

Die unterschiedlichen Anthrazykline wurden in verschiedenen Geschwindigkeiten appliziert. Die Infusionsdauer variierte zwischen einer, zwei, vier, sechs und 24 Stunden, wobei es 24 Patienten gab, die ihre Anthrazyklindosis nur mit Infusionen über eine Stunde erhielten. Außerdem gab es 18 Patienten die nur Infusionen mit einer längeren Applikationsdauer als 1 Stunde erhielten. Die übrigen Patienten bekamen Dosen sowohl innerhalb einer Stunde als auch innerhalb mehrerer Stunden.

Zusätzliche medikamentöse Therapie und Radiatio

Cyclophosphamid, Ifosfamid, platinhaltige Verbindungen wie Cis- und Carboplatin, Etoposid, Vincaalkaloide, Cytarabin, Asparaginase, Methotrexat, Thioguanin, Actinomycin D und 6-Mercaptopurinsäure waren die am häufigsten zusätzlich zu den Anthrazyklinen applizierten Medikamente. Durchschnittlich bekam jeder Patient 5,3 (\pm 2,1) von diesen Medikamenten zusätzlich zu den Anthrazyklinen verabreicht. 15 Kinder, also 32,6 % der Patienten, erhielten eine Bestrahlung. Davon lag bei sieben Kindern das Herz im oder in der Nähe des Strahlungsfeldes.

4.1.3 EKG

Untersucht wurden PQ-Zeit, QRS-Zeit, QTc-Zeit und die Herzfrequenz (HF). Die mittlere PQ-Zeit lag bei den gesunden Kindern bei 136,2 ($\pm 18,4$) ms und bei den kranken Kindern bei 135,2 ($\pm 16,0$) ms. Die mittlere QRS-Dauer lag bei 87,02 ($\pm 10,7$) ms bei den Gesunden beziehungsweise 84,35 ($\pm 9,1$) ms bei den Kranken. Die QTc-Zeit in der Kontrollgruppe betrug durchschnittlich 396,2 ($\pm 21,7$) ms und in der Patientengruppe 397,1 ($\pm 27,7$) ms. Zudem war die mittlere HF 71,3 ($\pm 13,7$)/min beziehungsweise 77,7 ($\pm 12,8$)/min. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe.

4.1.4 Echokardiografische Standardmessungen

Im M-Mode war der linksventrikuläre innere Durchmesser in der Systole bei den kranken Kindern größer, die Septumdicke und die posteriore Wand in der Systole waren dünner. In der Diastole war die Septumdicke bei den Patienten auch geringer als in der Kontrollgruppe. Sowohl das FS als auch die EF waren in der Patientengruppe signifikant geringer. In SPWMD, MAPSE und IAPSE unterschieden sich die Gruppen nicht.

Tabelle 4.1: M-Mode

	Kontrollgruppe	Patientengruppe	P-Wert
LVIDd	43(8)	44(10)	n.s.
LVIDs	27(5)	29(7)	0,012
IVSd	9(2,25)	8(2,5)	0,009
IVSs	13(5)	11(4)	0,026
PWd	8(2,25)	8(2)	n.s.
PWs	13(4,25)	11(2)	0,014
FS	38(6)	32(6)	0,009
EF	68(8)	61(8)	0,009
SPWMD	49,5(29,25)	55,5(29)	n.s.
MAPSE	13(2)	13(3)	n.s.
IAPSE	12(3)	12(3)	n.s.

Dopplermessungen

Bei der Dopplermessung wurden vier Werte in Kontroll- und Patientengruppe untersucht. Die Differenz der Präejektionszeiten von Aortenklappe und Pulmonalklappe (-14 (14) ms versus 6 (22) ms, $p = 0,004$), die Quotienten E/A (1,96 (0,65) versus 1,85 (0,75), $p = \text{n.s.}$) und E/E' (6,75 (2,31) versus 7,73 (1,91), $p = \text{n.s.}$) und der Tei-Index (0,41 (0,14) versus 0,44 (0,16), $p = \text{n.s.}$). Nur bei der Differenz der Präejektionszeiten unterschieden sich die Gruppen signifikant ($p = 0,004$). Die onkologischen Patienten hatten einen geringeren Unterschied in den Präejektionszeiten von Aorten- und Pulmonalklappe.

4.1.5 2D-Strain im Vier-Kammerblick

Globale Werte

Aufnahmen mit schlechter Bildqualität wurden von der Analyse ausgeschlossen. In der Kontrollgruppe waren der linke Ventrikel und das Septum in 94,5 % vollständig dargestellt im Datensatz vorhanden. In der Patientengruppe waren es 84,7 %. Die globalen longitudinalen Strains unterschieden sich im linken Ventrikel und im Septum nicht signifikant zwischen Kontroll- und Patientengruppe (-22,60 (4,81) versus -20,81 (6,06)). In der Patientengruppe wurden aber vom Betrag her niedrigere Werte gemessen.

Segmentale Werte

Im apikalen Vier-Kammerblick gab es in der Kontrollgruppe insgesamt 2184 mögliche auswertbare Segmente, von denen dann 2169 in die Statistik miteinbezogen wurden (99,3 %). In der Patientengruppe wurden von 1638 möglichen Segmenten 1635 Segmente ausgewertet (99,8 %). Nach Adjustierung fanden sich bezüglich VL, SL, SrL, DL und DT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Patientengruppe.

4.1.6 2D-Strain in der parasternalen kurzen Achse

Globale Werte

Aufnahmen mit schlechter Bildqualität wurden von der Analyse ausgeschlossen. In der Kontrollgruppe waren die Aufnahmen in der parasternalen kurzen Achse in 68,5 % vollständig dargestellt im Datensatz vorhanden. In der Patientengruppe waren es 36,6 %.

In der parasternal kurzen Achse auf Papillarmuskelebene wurde der GCS gemessen. Die Patientengruppe zeigte hier einen signifikant ($p < 0,001$), vom Betrag her

niedrigeren Strain als die gesunde Vergleichsgruppe (-17,81 % (2,62) versus -14,22 % (3,29)).

Segmentale Werte

In der parasternal kurzen Achse gab es in der Kontrollgruppe insgesamt 1998 mögliche auswertbare Segmente, von denen 1990 ausgewertet wurden (99,6 %). In der Patientengruppe wurden von 918 möglichen Segmenten 917 ausgewertet (99,9 %). Nur segmentale zirkumferentielle Strainwerte und ein Strainratewert (E-Welle) wiesen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe auf. Die segmentalen radialen Strain- und Strainratewerte unterschieden sich dagegen nicht signifikant. Die betroffenen Bereiche waren anteroseptal und anterior. Auch das radiale Displacement zeigte keine Auffälligkeiten.

Tabelle 4.2: Segmentale Werte in der parasternal kurzen Achse

	Kontrollgruppe	Patientengruppe	P-Wert
SC anteroseptal G	-23,16(7,95)	-17,71(8,03)	0,018
SC anterior G	-18,04(9,35)	-7,97(12,97)	0,018
SrC anterior E	2,05(1,30)	1,27(0,99)	0,041

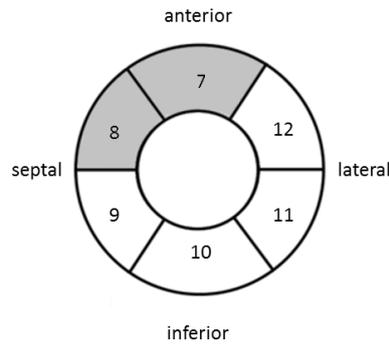


Abbildung 4.1: Reduzierter segmentaler zirkumferentieller 2D-Strain in den Segmenten 7 und 8

4.1.7 3D-Strain und Volumetrie

Globale Strainwerte und Volumetrie

Die globalen Strains unterschieden sich statistisch signifikant in radialer und in zirkumferentieller Richtung.

Tabelle 4.3: Globale Strains 3D

	Kontrollgruppe	Patientengruppe	P-Wert
GRS	49(9)	45,5(8)	0,02
GLS	-19(4)	-18(2,25)	n.s.
GCS	-17(4)	-14,5(3,25)	0,001
GFS	-31(5)	-29,5(3)	n.s.

Von den globalen volumetrischen Werten war die von 4D Auto LVQ (GE) (4) generierte, linksventikuläre EF signifikant erniedrigt ($p = 0,032$). Andere Parameter wie das endsystolische und enddiastolische Volumen, das Schlagvolumen oder die enddiastolische Myokardmasse sowie die kompletten Messwerte im 4D LV Volume Programm von Tomtec (3) konnten keine statistisch signifikanten Aussagen über Unterschiede zwischen Kontroll- und Patientengruppe treffen.

Tabelle 4.4: Volumetrische Werte 3D

	Kontrollgruppe	Patientengruppe	P-Wert
GE 4D Auto LVQ			
LV EDV4(ml)	85,5(35,75)	79(45)	n.s
LV ESV4(ml)	32,5(17,75)	34(22)	n.s
LV EDMM4(mg)	112(20)	105(34)	n.s
LV EF4(%)	61(9,75)	58(8)	0,032
TomTec 4D LV Volume			
LV EDV3(ml)	84,57(32,75)	73,55(49,10)	n.s.
LV ESV3(ml)	34,57(17,05)	31,47(20,95)	n.s
LV SV3(ml)	49,87(24,83)	42,99(23,38)	n.s
LV EF3(%)	59,5(8,05)	57,25(5,96)	n.s

Segmentale Werte

In der Kontrollgruppe gab es 3196 und in der Patientengruppe 2856 mögliche Segmente, von denen in der Kontrollgruppe 3176 (99,4 %) und in der Patientengruppe 2608 (91,3 %) auswertbar waren. Pro Individuum umfasste der Datensatz jeweils 17 Segmente in den vier verschiedenen Strainarten (radial, zirkumferentiell, longitudinal, Flächenstrain) also insgesamt 68 Segmente. Wie in Abbildung 4.4 zu sehen, lagen basal und mittig jeweils sechs Segmente auf gleicher Höhe: anterior, anteroseptal, inferoseptal, inferior, inferolateral und anterolateral. Auf apikaler Ebene wurden vier Segmente analysiert: anterior, septal, inferior und lateral. Das Segment 17 enthielt immer den Apex.

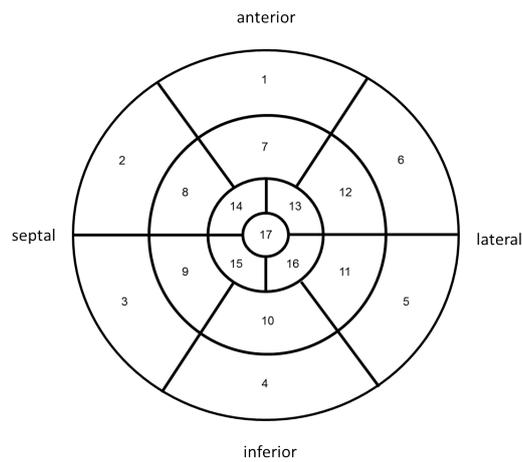


Abbildung 4.2: Bull's eye des linken Ventrikels mit 17 Myokardsegmenten

Nummer	Bezeichnung und Abkürzung
1	basal anterior (BA)
2	basal anteroseptal (BAS)
3	basal inferoseptal (BIS)
4	basal inferior (BI)
5	basal inferolateral (BIL)
6	basal anterolateral (BAL)
7	mittig anterior (MA)
8	mittig anteroseptal (MAS)
9	mittig inferoseptal (MIS)
10	mittig inferior (MI)
11	mittig inferolateral (MIL)
12	mittig anterolateral (MAL)
13	apikal anterior (AA)
14	apikal septal (AS)
15	apikal inferior (AI)
16	apikal lateral (AL)
17	Apex (Apex)

Tabelle 4.5: Segmentale radiale 3D-Strains

	Kontrollgruppe	Patientengruppe	P-Wert
basal/anterior/r/1	49(17)	43(26)	n.s.
basal/anteroseptal/r/2	42(24)	40(19)	n.s.
basal/inferoseptal/r/3	44(18)	36(17,25)	n.s.
basal/inferior/r/4	32(25)	29(16)	n.s.
basal/inferolateral/r/5	42(23)	35(13)	n.s.
basal/anterolateral/r/6	57(27)	53,5(21)	n.s.
mittig/anterior/r/7	56,5(16,25)	52(20,5)	n.s.
mittig/anteroseptal/r/8	46(22)	45(17)	n.s.
mittig/inferoseptal/r/9	51,5(17,25)	44(17)	0,041
mittig/inferior/r/10	57(17,5)	48(20,75)	n.s.
mittig/inferolateral/r/11	56(23,75)	54(20)	n.s.
mittig/anterolateral/r/12	62(23,5)	58,5(24,75)	n.s.
apikal/anterior/r/13	30,5(40)	30,5(33)	n.s.
apikal/septal/r/14	43(25)	35(25)	n.s.
apikal/inferior/r/15	49(20)	41(23,5)	n.s.
apikal/lateral/r/16	41(27,25)	46(20,5)	n.s.
Apex/r/17	26(24)	28(23,25)	n.s.

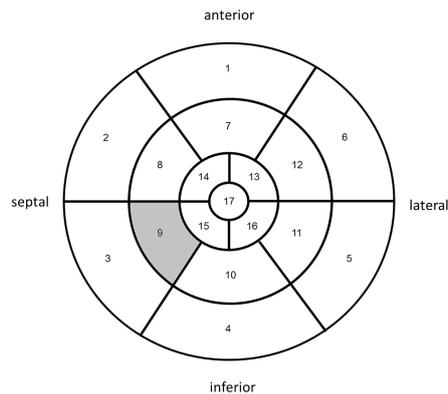


Abbildung 4.3: Reduzierter radialer 3D-Strain im Segment 9

4 Ergebnisse

Tabelle 4.6: Segmentale zirkumferentielle 3D-Strains

	Kontrollgruppe	Patientengruppe	P-Wert
basal/anterior/c/1	-19,5(6)	-18(7)	n.s.
basal/anteroseptal/c/2	-16(5,5)	-15(7)	n.s.
basal/inferoseptal/c/3	-17(5)	-16(6,75)	n.s.
basal/inferior/c/4	-13,5(3,75)	-13(5)	n.s.
basal/inferolateral/c/5	-15,5(8,5)	-13(9)	n.s.
basal/anterolateral/c/6	-19(6)	-19(6)	n.s.
mittig/anterior/c/7	-16(7)	-15(7)	n.s.
mittig/anteroseptal/c/8	-15(8)	-14,5(8)	n.s.
mittig/inferoseptal/c/9	-17,5(7)	-13(5,5)	0,041
mittig/inferior/c/10	-16(6,5)	-14(5,25)	n.s.
mittig/inferolateral/c/11	-18(11)	-16(7)	n.s.
mittig/anterolateral/c/12	-19(7)	-18(6,25)	n.s.
apikal/anterior/c/13	-12(13)	-12,5(12,5)	n.s.
apikal/septal/c/14	-13(12)	-13(10)	n.s.
apikal/inferior/c/15	-16(8)	-13(10)	n.s.
apikal/lateral/c/16	-12,5(12,75)	-15(12)	n.s.
Apex/c/17	-8(10)	-8(7)	n.s.

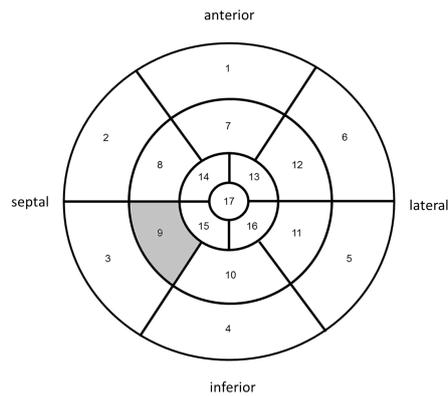


Abbildung 4.4: Reduzierter zirkumferentieller 3D-Strain im Segment 9

Tabelle 4.7: Segmentale longitudinale 3D-Strains

	Kontrollgruppe	Patientengruppe	P-Wert
basal/anterior/1/1	-17(7,5)	-16(9)	n.s.
basal/anteroseptal/1/2	-16(9,75)	-16(8)	n.s.
basal/inferoseptal/1/3	-16(9)	-14,5(9)	n.s.
basal/inferior/1/4	-14(12)	-9(11,5)	n.s.
basal/inferolateral/1/5	-16(10,75)	-13(8)	n.s.
basal/anterolateral/1/6	-19(8)	-17,5(10,75)	n.s.
mittig/anterior/1/7	-23(8)	-23(6,5)	n.s.
mittig/anteroseptal/1/8	-21(7)	-20(7)	n.s.
mittig/inferoseptal/1/9	-20(7,25)	-20(7)	n.s.
mittig/inferior/1/10	-24(7,5)	-21(9)	n.s.
mittig/inferolateral/1/11	-22(6,25)	-23(7)	n.s.
mittig/anterolateral/1/12	-23(7)	-23(7,5)	n.s.
apikal/anterior/1/13	-14,5(11,75)	-16(7,75)	n.s.
apikal/septal/1/14	-19(5)	-17(9)	n.s.
apikal/inferior/1/15	-21(6)	-19(5,5)	n.s.
apikal/lateral/1/16	-17,5(5,75)	-17(5)	n.s.
Apex/1/17	-9(9,25)	-11(7,5)	n.s.

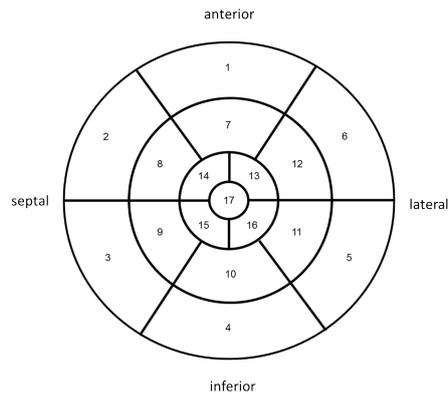


Abbildung 4.5: Segmentaler longitudinaler 3D-Strain ohne signifikanten Unterschied zwischen Kontroll- und Patientengruppe

4 Ergebnisse

Tabelle 4.8: Segmentale 3D-Flächen-Strains

	Kontrollgruppe	Patientengruppe	P-Wert
basal/anterior/f/1	-32,5(8)	-30(12)	n.s.
basal/anteroseptal/f/2	-29,5(11,25)	-28(10)	n.s.
basal/inferoseptal/f/3	-30(8)	-26,5(8,5)	n.s.
basal/inferior/f/4	-24(14,5)	-22(10)	n.s.
basal/inferolateral/f/5	-28,5(11,5)	-24(8)	n.s.
basal/anterolateral/f/6	-35(11)	-34(10)	n.s.
mittig/anterior/f/7	-35,5(9)	-34(8,5)	n.s.
mittig/anteroseptal/f/8	-31(10)	-31(7,75)	n.s.
mittig/inferoseptal/f/9	-34(7,25)	-30(8)	0,041
mittig/inferior/f/10	-36(7,5)	-32(10,25)	n.s.
mittig/inferolateral/f/11	-36(9,25)	-35(8,5)	n.s.
mittig/anterolateral/f/12	-38(9,5)	-36,5(9)	n.s.
apikal/anterior/f/13	-23(20)	-22,5(17,5)	n.s.
apikal/septal/f/14	-29(11)	-25(13)	n.s.
apikal/inferior/f/15	-32(9)	-29(12,5)	n.s.
apikal/lateral/f/16	-26(14,5)	-30(12)	n.s.
Apex/f/17	-13(16)	-14,5(14)	n.s.

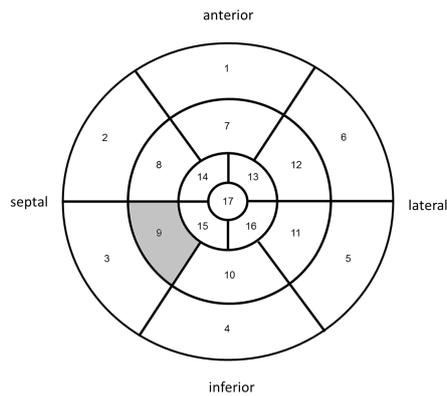


Abbildung 4.6: Reduzierter 3D-Flächen-Strain im Segment 9

Wie den vorangehenden Grafiken 4.3, 4.4, 4.5 und 4.6 zu entnehmen, waren die segmentalen Werte beim radialen und zikumferentiellen Strain sowie beim Flächenstrain vermindert (grau markiert). Die betroffenen Segmente lagen im mid-ventrikulären inferoseptalen Bereich des linken Ventrikels. Auch wenn ansonsten die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant waren, so lagen doch sehr häufig die Werte der gesunden Probanden über denen der Patientengruppe.

4.1.8 Dyssynchronie

Untersucht wurden folgende Dyssynchronieparameter mit unterschiedlichen Messmethoden: QRS (EKG), SDI (3D), SPWMD (M-Mode) und die Delays. Für Diese zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 4.9: Dyssynchronieparameter

	Kontrollgruppe	Patientengruppe	P-Wert
QRS	84(12)	83(11)	n.s.
SDI	41(13,5)	36(13,0)	n.s.
SPWMD	49,5(29,25)	55,5(29)	n.s.
DelayVLinterv	-56,5(70,75)	-52,5(54,75)	n.s.
DelayVLintraLV	-17(63)	-22(64)	n.s.
DelayVLintraRV	40(64,5)	22,5(46,75)	n.s.
DelaySLinterv	11,3(47,92)	17,17(35,75)	n.s.
DelaySLintraLV	6,5(30,17)	14,3(37)	n.s.
DelaySLintraRV	-5,8(56,5)	-1,5(33,08)	n.s.

4.2 Validierung der Methode

4.2.1 Interobservervariabilität

Aus dem 3D Datensatzpool der Arbeitsgruppe wurden einzelne Probanden der gesunden Kontrollgruppe von verschiedenen Untersuchern mehrmals evaluiert. Diese kumulative Interobservervariabilität lässt sich hier anführen. Sie wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{(observer1 - observer2)}{[(observer1 + observer2)/2]} \cdot 100\% \quad (4.1)$$

Die Ergebnisse von Segment 17 wurden nicht eingeschlossen. Die volumetrische Interobservervariabilität lag unter 5 % (EDV 4,0 %, ESV 1,1 %, SV 4,6 %, EF 1,9 %)(TOMTEC) beziehungsweise unter 9 % (EDV 0,1 % ESV 8,2 % EF 4,6 %) (GE). Die Interobservervariabilität für globale Strainwerte war 1,1 % (GCS), 5,4 % (GLS), 3,5 % (GRS) und 2,9 % (GFS). Die Interobservervariabilität der segmentalen Strainanalyse reichte von 0,1 %-9,6 % (zirkumferentiell), 0,5 % - 18,1 % (longitudinal), 0,7 % - 11,9 % (radial) und 0,5 % - 14,3 % (Flächenstrain).

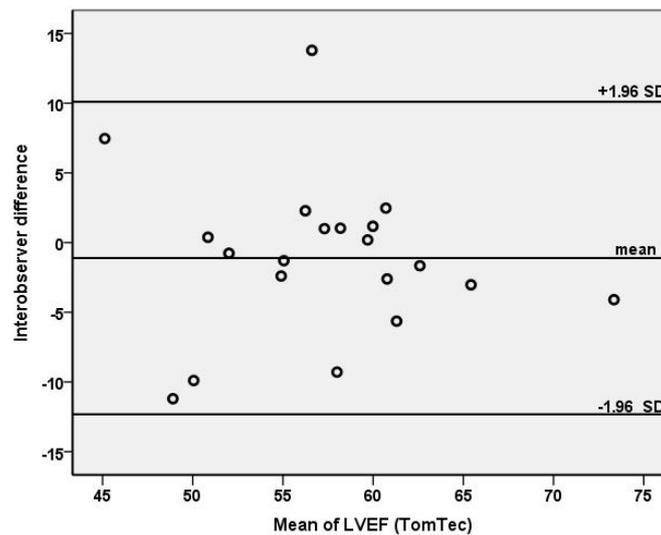


Abbildung 4.7: Bland-Altman-Plot EF 4D LV Volume

4.3 Einflussfaktoren und Korrelationsanalysen

4.3.1 Einfluss von Alter, Körpergröße, Gewicht sowie Geschlecht auf globale Werte in 2D und 3D

Untersucht wurden die globalen Werte GLS, GRS, GCS, GFS in der 3D-Strainanalyse sowie der GLS und GCS im 2D-Bild. In der 2D-GLS-Strainanalyse gab es eine Assoziation mit Alter, Körpergröße und Gewicht und in der 3D-GLS-Strainanalyse mit Körpergröße und Gewicht, sodass darauf geachtet wurde, dass die beiden Gruppen sich hinsichtlich der potentiellen Störvariablen Alter, Körpergröße und Gewicht nicht unterschieden. Das Geschlecht zeigte keinen Einfluss auf die globalen 2D- und 3D-Strains in der Kontrollgruppe.

Tabelle 4.10: Regressionsanalyse

	Alter	Körpergröße	Körpergewicht	Geschlecht
GLS 2D	b=0,375 p=0,001	b=0,089 p=0,001	b=0,097 p=0,001	b=0,372 p=0,617
GCS 2D	b=0,158 p=0,248	b=0,028 p=0,349	b=0,036 p=0,232	b=0,044 p=0,961
GRS 3D	b=0,027 p=0,921	b=0,008 p=0,844	b=0,027 p=0,608	b=-2,111 p=0,280
GLS 3D	b=0,188 p=0,060	b=0,043 p=0,015	b=0,038 p=0,040	b=0,694 p=0,305
GCS 3D	b=-0,201 p=0,336	b=-0,042 p=0,278	b=-0,047 p=0,174	b=-0,655 p=0,691
GFS 3D	b=-0,134 p=0,469	b=-0,030 p=0,411	b=-0,030 p=0,370	b=1,484 p=0,275

4.3.2 Einfluss der Anthrazykline

Je höher die kumulativen Doxorubicindosen bezogen auf die Körperoberfläche, desto geringer GCS in 2D und GRS und GFS in 3D. Bei allen anderen Anthrazyklinen gab es keinen Zusammenhang zwischen kumulativer Gesamtdosis und globalen Strainwerten. Rechnete man die anderen Anthrazykline in Doxorubicin-äquivalenzdosen um und korrelierte diese mit den Strainwerten, so fand sich kein signifikanter Zusammenhang. Teilte man die Patienten in Gruppen mit hohen ($> 300 \text{ mg/m}^2\text{KOF}$) und niedrigen ($< 300 \text{ mg/m}^2\text{KOF}$) Doxorubicindosen ein, so fand sich zwischen diesen Gruppen kein signifikanter Unterschied in den globalen Werten. Innerhalb dieser beiden Gruppen zeigte sich keine Korrelation mit Doxorubicin. Außerdem korrelierte die kumulative Gesamtdosis von Doxorubicin nicht mit einzelnen segmentalen Werten der 2D- und 3D-Strainanalyse. Auch die signifikant geringeren Strainwerte in den betroffenen Segmenten der Patienten korrelierten nicht mit der Doxorubicindosis. Des Weiteren korrelierten die Ejektionsfraktionen der unterschiedlichen Messmethoden (M-Mode, 4D LV Volume und 4D Auto LVQ) nicht mit den kumulativen Gesamtdosen der einzelnen Anthrazykline.

Tabelle 4.11: Korrelation der globalen Strainwerte und Ejektionsfraktionen mit der kumulativen Dosis von Doxorubicin

	r (Spearman-Rho)	P-Wert	n
LV GLS 2D	0,020	n.s.	30
LV GCS 2D	0,643	0,038	13
LV GRS 3D	-0,400	0,038	34
LV GLS 3D	0,223	n.s.	34
LV GCS 3D	0,278	n.s.	34
LV GFS 3D	0,409	0,038	34
M-Mode EF	0,050	n.s.	32
EF3	0,016	n.s.	35
EF4	-0,050	n.s.	35

Die folgenden Grafiken 4.8 bis 4.10 zeigen die Korrelationen der einzelnen Strainwerte mit der kumulativen Dosis von Doxorubicin.

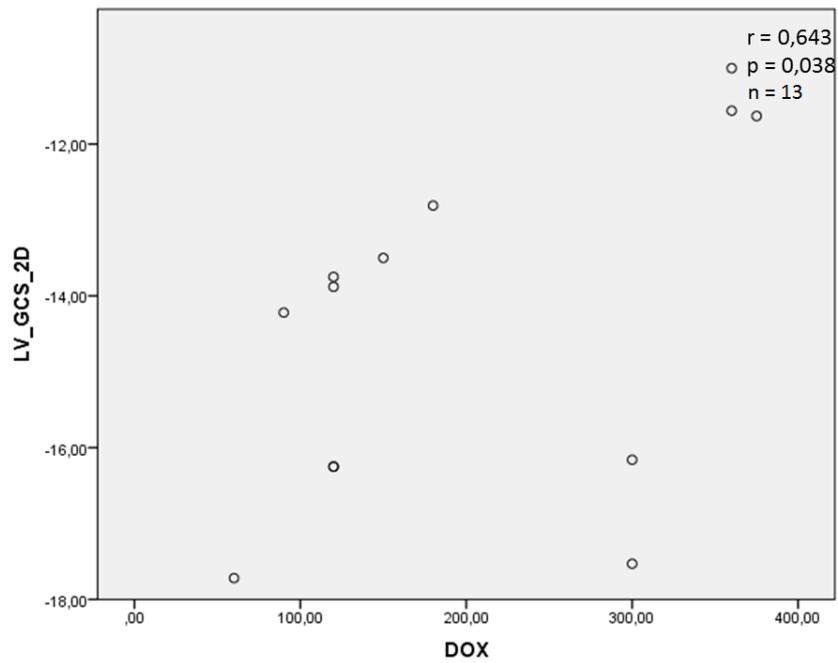


Abbildung 4.8: Korrelation des globalen zirkumferentiellen Strains (2D) in Prozent mit der kumulativen Gesamtdosis von Doxorubicin in mg/m²KOF

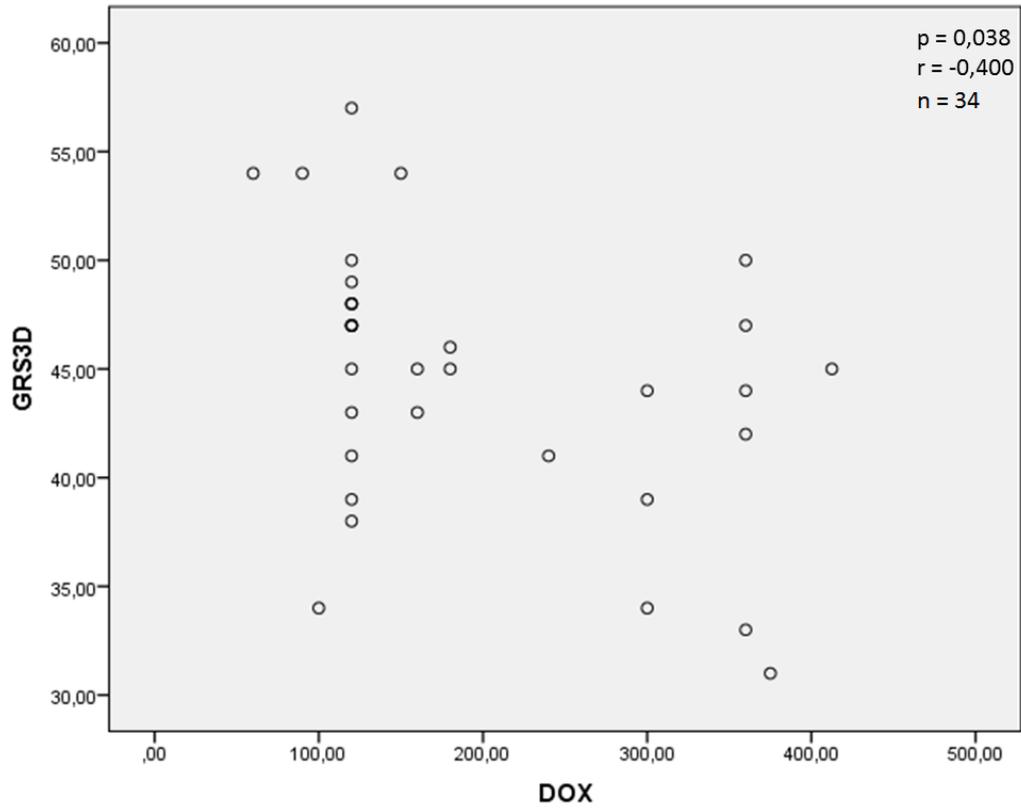


Abbildung 4.9: Korrelation des globalen radialen Strains (3D) in Prozent mit der kumulativen Gesamtdosis von Doxorubicin in mg/m2KOF

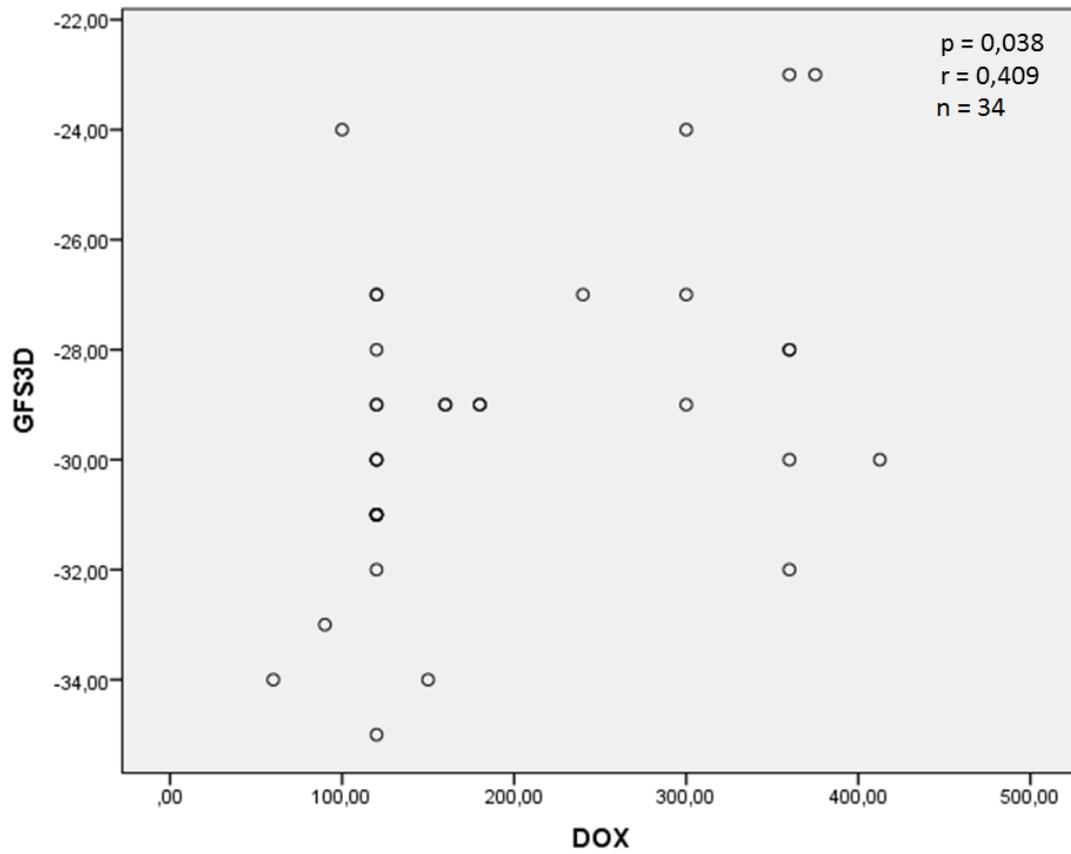


Abbildung 4.10: Korrelation des globalen Flächenstrains (3D) in Prozent mit der kumulativen Gesamtdosis von Doxorubicin in mg/m2KOF

4.3.3 Einfluss der zusätzlichen medikamentösen Behandlung

Die insgesamt 46 Individuen der Patientengruppe bekamen unterschiedlich viele Medikamente zusätzlich zur Anthrazyklintherapie. Cyclophosphamid, Ifosfamid, platinhaltige Verbindungen wie Cis- und Carboplatin, Etoposid, Vincaalkaloide, Cytarabin, Asparaginase, Methotrexat, Thioguanin, Actinomycin D und 6-Mercaptopurinsäure waren die am häufigsten zusätzlich zu den Anthrazyklinen applizierten Medikamente.

Tabelle 4.12: Anzahl zusätzlicher Medikamente

Anzahl Medikamente	Anzahl Patienten
1	1 (2,2%)
2	6 (13,0%)
3	3 (6,5%)
4	4 (8,7%)
5	8 (17,4%)
6	5 (10,9%)
7	16 (34,8%)
8	1 (2,2%)
9	2 (4,3%)

Die Anzahl an Medikamenten korrelierte nicht mit den globalen Strainwerten in der 2D- und 3D-Analyse oder der Ejektionsfraktion im M-Mode oder in der 3D-Analyse.

Verglich man die globalen Strainwerte der Patientengruppe hinsichtlich der einzelnen Medikamente mittels MWU-Test, so zeigten sich bei Patienten, die zusätzlich mit Cytarabin, Asparaginase und Thioguanin behandelt wurden stärkere globale 3D-Strainwerte. Bei jedem ALL-Patienten wurden diese drei Medikamente angewendet. Die M-Mode und 3D-Volumetrie zeigte in Bezug auf Cytarabin, Asparaginase und Thioguanin keine Auffälligkeiten.

Tabelle 4.13: Unterschiede innerhalb der Patientengruppe bezüglich Cytarabin

	ohne Cytarabin (n=17)	mit Cytarabin (n=29)	P-Wert
GRS3D	44(12)	51,5(8,25)	0,015
GFS3D	-29(6)	-32(4,50)	0,015

Tabelle 4.14: Unterschiede innerhalb der Patientengruppe bezüglich Asparaginase

	ohne Asparaginase (n=22)	mit Asparaginase (n=24)	P-Wert
GRS3D	44(15,5)	49(9)	0,039
GFS3D	-29(8)	-31(5)	0,039

Tabelle 4.15: Unterschiede innerhalb der Patientengruppe bezüglich Thioguanin

	ohne Thioguanin (n=23)	mit Thioguanin (n=23)	P-Wert
GRS3D	44(15,5)	49(9)	<0,001
GLS3D	-17,5(6,25)	-19(3)	0,002
GFS3D	-29(8)	-31(5)	<0,001

4.3.4 Einfluss der Anthrazyklin-Expositionszeit

24 Patienten bekamen ihre Anthrazyklininfusionen an allen Behandlungstagen jeweils über eine Stunde infundiert. Die übrigen 22 Patienten erhielten ihre Infusio-

nen auch über längere Zeiträume (zwei, vier, sechs und 24 Stunden). Eine Anthrazyklinbolusgabe wurde nicht durchgeführt. Die Patienten mit der Infusionsdauer von einer Stunde hatten keine signifikant unterschiedlichen globalen Strainwerte zu den Patienten mit längeren Infusionsdauern. Die Anzahl an Behandlungstagen korrelierte nicht mit den verschiedenen globalen Strainwerten. Auch die volumetrischen Werte in M-Mode und 3D wurden von der unterschiedlichen Expositionszeit nicht beeinflusst.

4.3.5 Einfluss der zusätzlichen Bestrahlung

15 Kinder, also 32,6 % der Patienten, erhielten eine Bestrahlung. Davon lag bei sieben Kindern das Herz im oder in der Nähe des Strahlungsfeldes. Der GFS 3D war bei diesen Kindern verringert, jedoch nicht signifikant (-30 % (3,5) versus -28 % (3,5), $p = 0,05$). Andere globale und segmentale Strainwerte und die volumetrischen Werte aus M-Mode und den 3D-Programmen waren nicht auffällig.

4.3.6 Zusammenhang zwischen niedriger EF und niedrigen Strains

Je niedriger die im M-Mode bestimmte Ejektionsfraktion war, desto niedriger war der GRS 3D. Alle anderen globale Strainwerte in 2D und 3D korrelierten nicht mit der M-Mode Ejektionsfraktion.

Je niedriger die Ejektionsfraktion in den beiden 3D-Programmen gemessen wurde, desto geringer waren auch fast alle 3D-Strain-Werte. Die globalen 2D-Werte korrelierten nicht mit der Ejektionsfraktion.

Tabelle 4.16: Zusammenhang zwischen niedriger EF und niedrigen Strains

	Globaler Strain	Korrelationskoeffizient	P-Wert
EF M-Mode	GRS 3D	0,435	< 0,001
EF3	GRS 3D	0,544	0,003
EF3	GCS 3D	-0,414	< 0,001
EF3	GFS 3D	-0,486	< 0,001
EF4	GRS 3D	0,687	< 0,001
EF4	GLS 3D	-0,539	0,003
EF4	GCS 3D	-0,468	< 0,001
EF4	GFS 3D	-0,531	0,005

Bei der Korrelation der im M-Mode gemessenen Werte mit den globalen Strainwerten ließ sich erkennen, dass der GCS 3D mit dem IVSs im Zusammenhang stand. Ein vom Betrag her geringerer Strain ging auch mit einer geringeren systolischen Septumdicke einher ($r = -0,419$, $p < 0,001$). Bei der Korrelation des FS mit den globalen Strainwerten konnte beobachtet werden, dass bei niedrigerem FS Werten der GRS 3D ($r = 0,435$, $p < 0,001$) und der GCS 3D ($r = -0,405$, $p < 0,001$) geringere Werte aufwiesen. Insgesamt zeigten sich aber meist nur niedrige Korrelationskoeffizienten.

4.3.7 Einfluss des Zeitraumes vom Beginn der onkologischen Therapie bis zur kardiologischen Untersuchung

Der onkologische Therapiebeginn zum Zeitpunkt der Untersuchung lag bei 29 Patienten mehr als zwei Jahre zurück. Bei 17 Patienten weniger als zwei Jahre. Im Mittel betrug der Zeitabstand zwischen onkologischem Therapiebeginn und der echokardiografischen Kontrolluntersuchung für diese Querschnittsstudie 5,1 ($\pm 3,8$) Jahre. GRS 3D, GLS 3D und GFS 3D zeigten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Patienten, deren onkologischer Therapiebeginn länger als

zwei Jahre zurücklag, hatten einen größeren Strain als die Patienten der anderen Gruppe.

Tabelle 4.17: Zeitlicher Abstand von onkologischem Therapiebeginn bis zur kardiologischen Untersuchung

	< 2 Jahre	> 2 Jahre	P-Wert
GRS 3D	43(19,5)	47(10)	0,012
GLS 3D	-18(6)	-19(4)	0,014
GFS 3D	-29(9,50)	-30(4)	0,012

In Bezug auf die volumetrischen Analysen aus M-Mode und 3D-Programmen zeigte sich bei den Patienten, deren onkologischer Therapiebeginn weniger als zwei Jahre zurück lag, eine schlechtere EF 4 (GE) als bei den Patienten, deren Therapiebeginn längere Zeit zurücklag. (60 % (7) versus 54 % (7,50), $p = 0,009$)

4.3.8 Unterschied zwischen ALL und anderen Erkrankungen

20 Patienten hatten eine ALL, die anderen 26 Patienten hatten andere maligne Erkrankungen. ALL-Patienten hatten signifikant höhere 3D-Strainwerte in GRS und GFS als die anderen Patienten. Andere globale und segmentale Strainwerte zeigten diesbezüglich keine Auffälligkeiten. Ebenso zeigte die volumetrische Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen ALL-Gruppe und der Gruppe mit den Patienten mit anderen Erkrankungen.

Tabelle 4.18: Vergleich von ALL mit den übrigen Erkrankungen

	ALL	keine ALL	P-Wert
GRS 3D	48(4)	44(8)	0,033
GFS 3D	-31(3)	-29(3)	0,033

4.4 Methodenvergleich M-Mode, 2D-Strain und 3D-Strain

4.4.1 Vergleich der Messergebnisse 2D-Strain und 3D-Strain

Die gesamten 2D- und 3D-Messergebnisse des GLS und des GCS dieser Studie wurden miteinander verglichen. Beim GLS stimmten die Messergebnisse nicht miteinander überein, das heißt bei einem Probanden war das Messergebnis des GLS in der 2D-Strainanalyse signifikant unterschiedlich zu dem Messergebnis des GLS in der 3D-Strainanalyse. Beim GCS hingegen entsprachen sich die beiden Messmethoden. Die Werte der 3D-Strainanalyse waren bei beiden Vergleichen vom Betrag her niedriger als die Werte, die mit der 2D-Methode gemessen wurden.

Tabelle 4.19: Vergleichbarkeit von globalem longitudinalen Strain und globalem zirkumferentiellen Strain jeweils in 2D und 3D

	2D	3D	P-Wert (Wilcoxon Test)
GLS	-20,97(5,16)	-19(4)	$p < 0,001$
GCS	-16,57(2,55)	-16(4)	$p = 0,232$

Bland-Altman-Plot

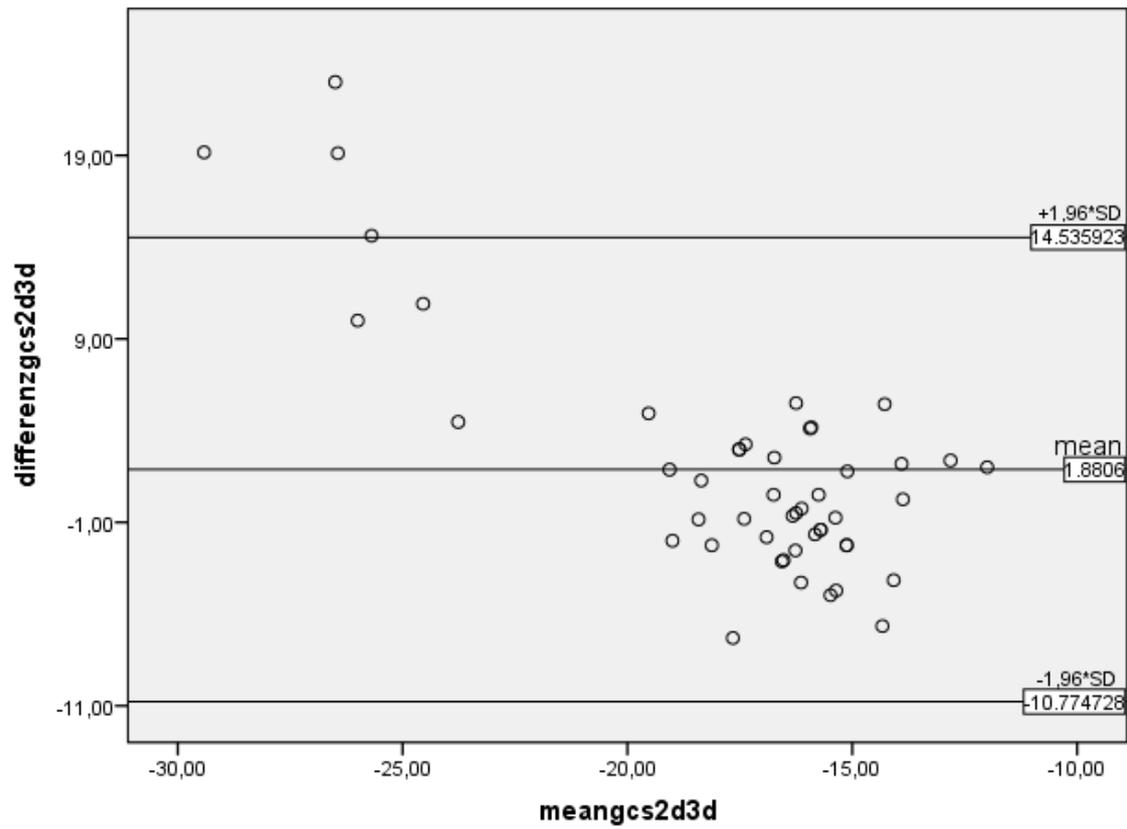


Abbildung 4.11: Bland-Altman-Plot für die Messergebnisse des GCS aus der 2D- und der 3D-Analyse

4.4.2 Vergleich M-Mode EF, EF 4D LV Volume, EF 4D Auto LVQ

Die Ejektionsfraktion der Patienten wurde mittels dreier unterschiedlicher Methoden bestimmt. Die jeweiligen Werte wurden miteinander verglichen. Zuerst mit dem Friedman-Test für mehrere verbundene Stichproben, darauffolgend jeweils mit dem Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben. Die Messergebnisse der EF im M-Mode unterschieden sich von den EF-Messungen der 3D-Programme von GE und TomTec. Die 3D Ejektionsfraktionen untereinander waren aber gut vergleichbar.

Tabelle 4.20: Vergleichbarkeit der Werte für die Ejektionsfraktion aus dem M-Mode und den 3D-Programmen

	EF1	EF2	P-Wert (Wilcoxon Test)
M-Mode 4D LV Volume	66,00(9)	58,89(6,83)	$p < 0,001$
M-Mode 4D Auto LVQ	66,00(9)	59,00(8,25)	$p < 0,001$
4D LV Volume 4D Auto LVQ	58,89(6,83)	59,00(9)	$p = 0,917$

Bland-Altman-Plot

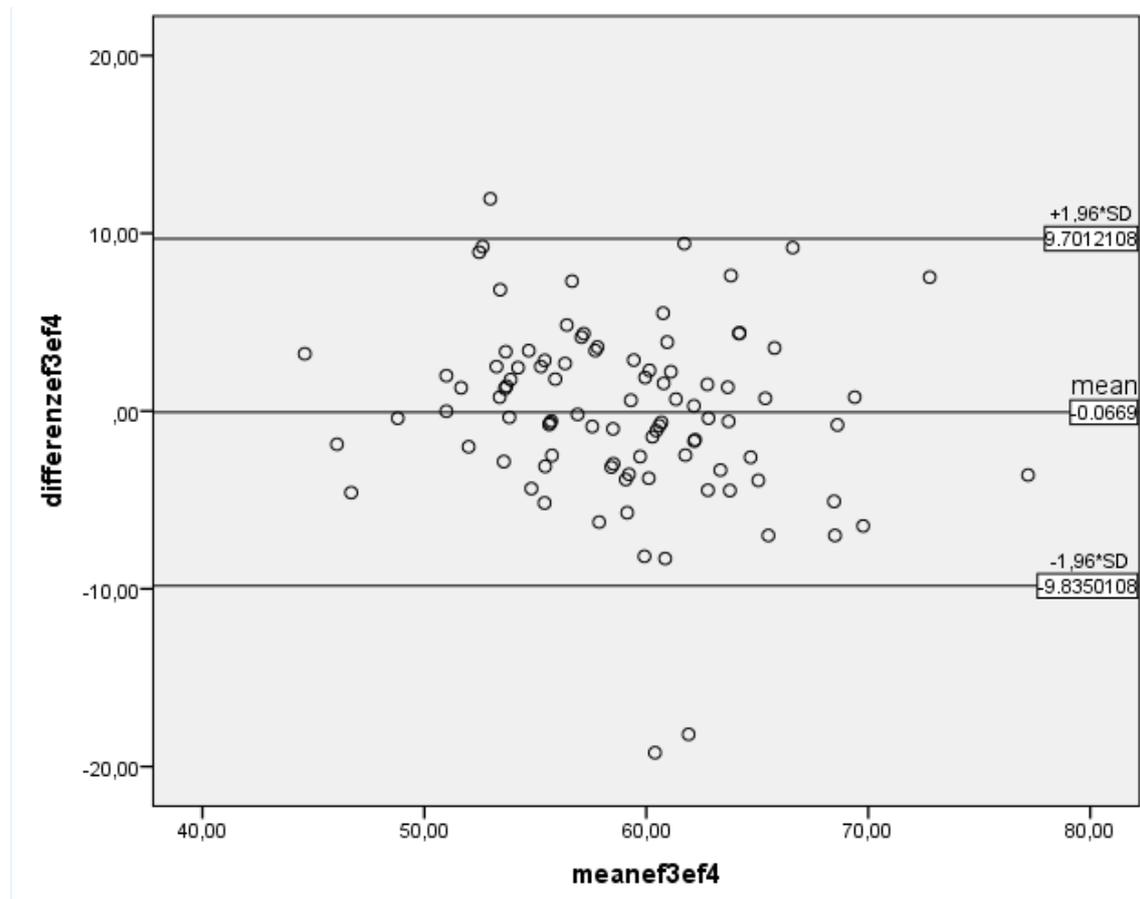


Abbildung 4.12: Bland-Altman-Plot für die EF aus den beiden 3D-Messmethoden

Auf der Y-Achse ist die Differenz der beiden Messungen aufgetragen, auf der X-Achse der Mittelwert aus beiden Messungen. Die mittlere der drei waagerechten Linien im Diagramm stellt den Mittelwert der Differenzen dar, die obere und die untere Linie zeigen die zweifache Standardabweichung dieses Mittelwertes, die auch als Übereinstimmungsgrenzen beziehungsweise Limits of Agreement bezeichnet werden [25]. Diese Darstellung zeigt, dass fast alle Differenzen der 3D-Ejektionsfraktionen innerhalb der doppelten Standardabweichung lagen und damit eine hohe Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden bestand.

4.5 2D- und 3D-Strainwerte in tabellarischer Übersicht

4.5.1 2D linker Ventrikel

	Kontrollgruppe	Patientengruppe
LV GLS 2D	-22,60(4,81)	-20,81(6,06)
LV VL BASIS LATERAL S	7,19(2,61)	6,95(3,51)
LV VL BASIS LATERAL E	-13,08(3,64)	-11,95(3,29)
LV VL BASIS LATERAL A	-3,62(1,67)	-3,91(2,13)
LV TTP VL BASAL	142(50)	148(30)
LV SL BASIS LATERAL G	-18,98(5,73)	-17,52(6,28)
LV SL MITTE LATERAL G	-22,10(6,47)	-21,32(4,86)
LV SL APEX LATERAL G	-25,35(7,90)	-23,84(9,08)
LV SL G MEAN	-21,61(5,72)	-20,54(5,12)
LV SL BASIS LATERAL G TTP	406,50(61,50)	381(53)
LV SL MITTE LATERAL G TTP	380,50(56)	371(60)
LV SL APEX LATERAL G TTP	378(58,75)	373(54)
LV SL G TTP MEAN	388,50(51)	376(55,33)
LV SrL BASIS LATERAL S	-1,35(0,48)	-1,34(0,57)
LV SrL BASIS LATERAL E	1,88(0,93)	1,81 (0,87)
LV SrL BASIS LATERAL A	0,70(0,48)	0,71(0,58)
LV SrL MITTE LATERAL S	-1,36(0,56)	-1,36(0,53)
LV SrL MITTE LATERAL E	2,50(0,88)	2,46(1,02)
LV SrL MITTE LATERAL A	0,67(0,38)	0,72(0,38)
LV SrL APEX LATERAL S	-1,52(0,44)	-1,57(0,73)
LV SrL APEX LATERAL E	3,15(1,46)	2,78(1,79)
LV SrL APEX LATERAL A	0,70(0,32)	0,67(0,42)
LV SrL S MEAN	-1,40(0,46)	-1,43(0,36)
LV SrL E MEAN	2,53(0,91)	2,31(0,89)
LV SrL A MEAN	0,69(0,34)	0,73(0,34)

LV DL BASIS LATERAL G	15,55(3,70)	15,06(3,85)
LV DL MITTE LATERAL G	10,06(2,88)	9,62(3,63)
LV DL APEX LATERAL G	4,00(1,82)	3,81(2,00)
LV DT BASIS LATERAL G	4,07(2,61)	4,28(2,33)
LV DT MITTE LATERAL G	3,94(2,01)	3,81(2,09)
LV DT APEX LATERAL G	2,06(0,95)	1,77(1,08)

4.5.2 2D Septum

	Kontrollgruppe	Patientengruppe
S VL BASIS S	6,52(1,15)	6,17(0,90)
S VL BASIS E	-10,07(1,78)	-9,50(2,10)
S VL BASIS A	-4,3(1,48)	-4,66(2,03)
S TTP VL BASAL	177(59,75)	174(54)
S SL BASIS G	-19,73(3,86)	-18,67(3,57)
S SL MITTE G	-22,23(3,96)	-21,56(6,17)
S SL APEX G	-26,61(7,91)	-24,35 (6,99)
S SL G MEAN	-22,73(3,64)	-21,69(6,31)
S SL BASIS G TTP	393(88,75)	374(77)
S SL MITTE G TTP	366(61,50)	365(55)
S SL APEX G TTP	370(47,50)	373(58)
S SL G TTP MEAN	382,67(57,92)	377(47,33)
S SrL BASIS S	-1,15(0,39)	-1,15(0,39)
S SrL BASIS E	1,58(0,61)	1,39(0,54)
S SrL BASIS A	0,78(0,42)	0,75(0,52)
S SrL MITTE S	-1,30(0,36)	-1,30(0,41)
S SrL MITTE E	2,03(0,72)	,82(0,73)
S SrL MITTE A	0,73 (0,30)	0,79(0,37)
S SrL APEX S	-1,6(0,46)	-1,49(0,64)
S SrL APEX E	3,20(1,46)	2,65(1,79)
S SrL APEX A	0,80(0,37)	0,71(0,39)

S SrL S MEAN	-1,38(0,31)	-1,36(0,52)
S SrL E MEAN	2,27(0,80)	1,92(0,90)
S SrL A MEAN	0,76(0,34)	0,80(0,34)
S DL BASIS G	15,22(3,84)	13,63(4,09)
S DL MITTE G	10,24(3,15)	8,65 (3,51)
S DL APEX G	3,65(1,95)	3,31 (1,98)
S DT BASIS G	2,53(2,20)	2,81(1,97)
S DT MITTE G	3,87(1,61)	3,39(1,94)
S DT APEX G	2,63(1,29)	2,07(1,98)

4.5.3 2D rechter Ventrikel

	Kontrollgruppe	Patientengruppe
RV GLD 2D	-27,04(8,11)	-23,22(6,14)
RV VL BASIS S	11,00(2,09)	11,07(2,07)
RV VL BASIS E	-11,60(2,16)	-10,39(4,57)
RV VL BASIS A	-6,81(3,44)	-7,57(4,62)
RV TTP VL BASAL	201(59,50)	202,5(35,75)
RV SL BASIS G	-26,96(10,60)	-21,67(4,91)
RV SL MITTE G	-27,42(7,06)	-22,73(5,17)
RV SL APEX G	-28,64(9,66)	-24,42(7,07)
RV SL G MEAN	-27,19(7,35)	-22,73(4,99)
RV SL BASIS G TTP	390(88,25)	386(75,75)
RV SL MITTE G TTP	386(87)	369(75,00)
RV SL APEX G TTP	381(64,25)	362(72,50)
RV SL G TTP MEAN	390(77,33)	374,55(73,33)
RV SrL BASIS S	-1,65(0,87)	-1,67(0,75)
RV SrL BASIS E	2,17(1,22)	1,80(1,07)
RV SrL BASIS A	1,11(0,78)	1,15(0,50)
RV SrL MITTE S	-1,67(1,07)	-1,68(0,48)
RV SrL MITTE E	2,34(1,11)	1,79(1,06)
RV SrL MITTE A	0,90(0,70)	1,17(0,44)

RV SrL APEX S	-1,78(1,12)	-1,60(0,65)
RV SrL APEX E	2,65(1,09)	1,88(1,10)
RV SrL APEX A	1,16(0,92)	1,04(0,39)
RV SrL S MEAN	-1,71(1,08)	-1,71(0,53)
RV SrL E MEAN	2,34(1,15)	1,78(1,05)
RV SrL A MEAN	1,05(0,49)	1,16(0,40)
RV DL BASIS G	22,96(6,18)	22,27(6,51)
RV DL MITTE G	17,02(6,50)	14,70(5,16)
RV DL APEX G	11,66(6,03)	10,88(5,92)
RV DT BASIS G	1,91(4,23)	2,09(2,28)
RV DT MITTE G	2,23(3,50)	2,45(3,11)
RV DT APEX G	1,28(2,55)	1,95(3,67)

4.5.4 2D parasternal kurze Achse

	Kontrollgruppe	Patientengruppe
LV GCS 2D	-17,81(2,62)	-14,22(3,29)
SC ANTEROSEPTAL G	-23,16(7,95)	-17,69(8,03)
SC ANTERIOR G	-18,04(9,35)	-7,97(12,97)
SC LATERAL G	-12,81(10,04)	-14,35(10,72)
SC POSTERIOR G	-12,96(9,06)	-11,61(8,78)
SC INFERIOR G	-16,24(8,22)	-16,48(12,73)
SC SEPTAL G	-24,43(8,08)	-21,35(11,83)
SR ANTEROSEPTAL G	37,17(26,80)	30,02(20,64)
SR ANTERIOR G	35,69(33,00)	33,03(24,12)
SR LATERAL G	30,67(35,48)	30,66(23,91)
SR POSTERIOR G	29,33(27,39)	30,73(22,88)
SR INFERIOR G	37,41(20,01)	30,66(23,16)
SR SEPTAL G	32,65(22,69)	29,20(20,16)
SrC ANTEROSEPTAL S	-1,61(0,65)	-1,56(0,43)
SrC ANTEROSEPTAL E	2,05(0,99)	1,59(0,81)

4 Ergebnisse

SrC ANTEROSEPTAL A	0,62(0,46)	0,43(0,56)
SrC ANTERIOR S	-1,48(0,82)	-1,46(0,36)
SrC ANTERIOR E	2,03(1,30)	1,27(0,99)
SrC ANTERIOR A	0,63(0,56)	0,57(0,49)
SrC LATERAL S	-1,46(0,96)	-1,44(0,59)
SrC LATERAL E	1,56(0,93)	1,68(1,30)
SrC LATERAL A	0,61(0,43)	0,58(0,95)
SrC POSTERIOR S	-1,65(0,87)	-1,46(0,76)
SrC POSTERIOR E	2,07(0,93)	1,95(1,40)
SrC POSTERIOR A	0,64(0,59)	0,75(0,62)
SrC INFERIOR S	-1,44(0,46)	-1,51(0,89)
SrC INFERIOR E	2,13(1,04)	1,51(0,79)
SrC INFERIOR A	0,53(0,69)	0,82(0,49)
SrC SEPTAL S	-1,75(0,59)	-1,55(0,55)
SrC SEPTAL E	2,13(1,25)	2,08(1,65)
SrC SEPTAL A	0,56(0,39)	0,64(0,59)
SrR ANTEROSEPTAL S	2,18(0,74)	1,70(0,96)
SrR ANTEROSEPTAL E	-2,78(2,11)	-2,42(2,08)
SrR ANTEROSEPTAL A	-0,95(0,80)	-0,96(0,82)
SrR ANTERIOR S	2,24(1,41)	2,09(1,16)
SrR ANTERIOR E	-3,14(2,47)	-2,77(2,55)
SrR ANTERIOR A	-1,10(1,16)	-0,94(0,75)
SrR LATERAL S	2,15(1,41)	2,13(1,46)
SrR LATERAL E	-3,27(2,42)	-2,47(2,43)
SrR LATERAL A	-1,01(1,29)	-0,90(0,77)
SrR POSTERIOR S	2,08(1,04)	2,25(1,61)
SrR POSTERIOR E	-2,87(2,13)	-2,35(2,14)
SrR POSTERIOR A	-1,08(1,34)	-1,31(1,01)
SrR INFERIOR S	2,15(0,84)	2,10(1,44)
SrR INFERIOR E	-2,82(2,10)	-2,59(1,43)
SrR INFERIOR A	-1,00(1,10)	-1,26(0,75)
SrR SEPTAL S	2,00(0,97)	2,02(1,11)
SrR SEPTAL E	-2,77(1,94)	-2,32(1,51)

SrR SEPTAL A	-0,84(0,85)	-1,16(0,89)
DR ANTEROSEPTAL G	4,35(1,89)	3,17(2,11)
DR ANTERIOR G	6,66(3,18)	5,74(4,68)
DR LATERAL G	6,65(2,99)	6,34(5,01)
DR POSTERIOR G	6,95(2,85)	6,27(2,45)
DR INFERIOR G	5,75(3,20)	5,37(4,97)
DR SEPTAL G	3,89(2,36)	3,47(2,73)

4.5.5 3D

	Kontrollgruppe	Patientengruppe
GRS	49,00(9,00)	45,50(8,00)
GLS	-19,00(4,00)	-18,00(3,25)
GCS	-17,00(4,00)	-14,50(3,25)
GFS	-31,00(5,00)	-29,50(3,00)
BA R 1	49,00(17,00)	43,00(26,00)
BAS R 2	42,00(24,00)	40,00(19,00)
BIS R 3	44,00(18,00)	36,00(17,25)
BI R 4	32,00(25,00)	29,40(16,00)
BIL R 5	42,00(23,00)	35,00(13,00)
BAL R 6	57,00(27,00)	53,50(21,00)
MA R 7	56,50(16,25)	52,00(20,50)
MAS R 8	46,00(22,00)	45,00(17,00)
MIS R 9	51,50(17,25)	44,00(17,00)
MI R 10	57,00(17,50)	48,00(20,75)
MIL R 11	56,00(23,75)	54,00(20,00)
MAL R 12	62,00(23,50)	58,50(24,75)
AA R 13	30,50(40,00)	30,05(33,00)
AS R 14	43,00(25,00)	35,00(25,00)
AI R 15	49,00(20,00)	41,00(23,50)
AL R 16	41,00(27,25)	46,00(20,50)
APEX R 17	26,00(24,00)	28,00(23,50)

4 Ergebnisse

BA C 1	-19,50(6,00)	-18,00(7,00)
BAS C 2	-16,00(5,50)	-15,00(7,00)
BIS C 3	-17,00(5,00)	-16,00(6,75)
BI C 4	-13,50(3,75)	-13,00(5,00)
BIL C 5	-15,50(8,50)	-13,00(9,00)
BAL C 6	-19,00(6,00)	-19,00(6,00)
MA C 7	-16,00(7,00)	-15,00(7,00)
MAS C 8	-15,00(8,00)	-14,50(8,00)
MIS C 9	-17,50(7,00)	-13,00(5,50)
MI C 10	-16,00(6,50)	-14,00(5,25)
MIL C 11	-18,00(11,00)	-16,00(7,00)
MAL C 12	-19,00(7,00)	-18,00(6,25)
AA C 13	-12,00(13,00)	-12,50(12,50)
AS C 14	-13,00(12,00)	-13,00(10,00)
AI C 15	-16,00(8,00)	-13,00(10,00)
AL C 16	-12,50(12,75)	-15,00(12,00)
APEX C 17	-8,00(10,00)	-8,00(7,00)
BA L 1	-17,00(7,50)	-16,00(9,00)
BAS L 2	-16,00(9,75)	-16,00(8,00)
BIS L 3	-16,00(9,00)	-14,50(9,00)
BI L 4	-14,00(12,00)	-9,00(11,50)
BIL L 5	-16,00(10,75)	-13,00(8,00)
BAL L 6	-19,00(8,00)	-17,50(10,75)
MA L 7	-23,00(8,00)	-23,00(6,50)
MAS L 8	-21,00(7,00)	-20,00(7,00)
MIS L 9	-20,00(7,25)	-20,00(7,00)
MI L 10	-24,00(7,50)	-21,00(9,00)
MIL L 11	-22,00(6,25)	-23,00(7,00)
MAL L 12	-23,00(7,00)	-23,00(7,50)
AA L 13	-14,50(11,75)	-16,00(7,75)
AS L 14	-19,00(5,00)	-17,00(9,00)
AI L 15	-21,00(6,00)	-19,00(5,50)
AL L 16	-17,50(5,75)	-17,00(5,00)

4 Ergebnisse

APEX L 17	-9,00(9,25)	-11,00(7,50)
BA F 1	-32,50(8,00)	-30,00(12,00)
BAS F 2	-29,50(11,25)	-28,00(10,00)
BIS F 3	-30,00(8,00)	-26,50(8,50)
BI F 4	-24,00(11,50)	-22,00(10,00)
BIL F 5	-28,50(11,50)	-24,00(8,00)
BAL F 6	-35,00(11,00)	-34,00(10,00)
MA F 7	-35,50(9,00)	-34,00(8,50)
MAS F 8	-31,00(10,00)	-31,00(7,75)
MIS F 9	-34,00(7,25)	-30,00(8,00)
MI F 10	-36,00(7,50)	-32,00(10,25)
MIL F 11	-36,00(9,25)	-35,00(8,50)
MAL F 12	-38,00(9,50)	-36,50(9,00)
AA F 13	-23,00(20,00)	-22,50(17,50)
AS F 14	-29,00(11,00)	-25,00(13,00)
AI F 15	-32,00(9,00)	-29,00(12,50)
AL F 16	-26,00(14,50)	-30,00(12,00)
APEX F 17	-13,00(16,00)	-14,50(14,50)

5 Diskussion

5.1 Kardiale Funktionsstörungen bei Patienten mit Anthrazyklintherapie

Anthrazykline verursachen sowohl bei Erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten kardiale Dysfunktionen. Darüber berichteten beispielsweise von Hoff et al. schon 1977. Neben der klinischen Symptomatik wurden in dieser Studie auch EKG-Veränderungen festgestellt [78]. Sowohl klinische Veränderungen als auch Veränderungen im EKG fanden sich bei den Patienten unserer Studie nicht. In den darauffolgenden Jahren wurden unterschiedliche Methoden, wie beispielsweise verschiedene Echokardiografiemethoden, MRT-Analysen, Biomarker (zum Beispiel BNP, Troponin) et cetera genutzt, um kardiale Einschränkungen durch Anthrazykline mit steigender Sensitivität zu quantifizieren [66].

Wir nutzten neben herkömmlichen echokardiografischen Parametern und der 2D-Strainanalyse auch die neue 3D-Strain-Methode. Zu Dieser gibt es bisher in der Analyse der anthrazyklininduzierten Kardiomyopathie nur eine geringe Anzahl an Studien, die zudem meist Langzeitüberlebende im Erwachsenenalter betreffen. Yu et al. fanden reduzierte globale und segmentale 3D Strainwerte, die mit der kumulativen Anthrazyklindosis korrelierten [83]. In der St. Jude Lifetime Cohort Study von Armstrong et al. hatten nur 5,8 % der Patienten eine reduzierte 3D-EF, jedoch 32,1 % der Patienten mit normaler EF Anzeichen einer kardialen Dysfunktion, die sich in erniedrigten globalen longitudinalen Strainwerten zeigten. Diese waren außerdem assoziiert mit Bestrahlung im herznahen Bereich beziehungsweise mit einer kumulativen Anthrazyklingsamtdosis, die einen Wert von 300 mg/m²KOF überschritt [7]. Cutoff Werte für die 3D-Strainanalyse im Kindesalter finden sich in der

Literatur bislang nicht. In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch nachgewiesen werden, dass die Patientengruppe signifikant reduzierte Werte bei den standardchokardiografischen Parametern, im 2D-Strain und auch im 3D-Strain aufwies.

5.2 M-Mode

Im M-Mode war der linksventrikuläre innere Durchmesser in der Systole bei den kranken Kindern größer, die Septumdicke und die posteriore Wand dünner. In der Diastole war die Septumdicke bei den Patienten geringer als in der Kontrollgruppe. Sowohl das FS (38 % (6) versus 32 % (6), $p = 0,009$) als auch die EF (68 % (8) versus 61 % (8), $p = 0,009$) waren in der Patientengruppe signifikant geringer, wobei alle Werte im Referenzbereich lagen. Auch in der Studie von Lipshultz et al. über die Herzfunktion bei doxorubicinbehandelten Kindern mit ALL zeigte sich ein geringeres FS und eine geringere Wandverdickung einhergehend mit geringerer Kontraktilität des linken Ventrikels [46].

5.3 Dopplermessungen und Dyssynchronieanalysen

Die beiden Quotienten E/A und E/E' , die Aussagen über die diastolische Funktion treffen, zeigten keinerlei Auffälligkeiten. Dies entspricht auch den Ergebnissen der Studie über die diastolische Funktionalität bei anthrazyklinbehandelten Kindern von Harahsheh et al. [26]. Bezüglich der Normalwerte für den Tei-Index bei Kindern gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Cui und Roberson postulieren Normalwerte von $0,36 (\pm 0,07)$ [17], Apitz gibt in seinem Buch an, dass Werte über 0,4 bei Kindern pathologisch seien [6]. Obwohl sich die beiden Gruppen bezüglich des Tei-Indexes (Myocardial Performance Index, MPI) nicht signifikant unterschieden, lag der Wert der Patientengruppe doch über dem der Kontrollgruppe. Dieser höhere Wert passt auch zu den Ergebnissen der Studie von Ishii et al., wobei dort die Patienten auffällig waren, die Anthrazykline in sehr hoher Dosis-

rung bekamen (> 400 mg/m²KOF) [29]. Die Patienten der vorliegenden Studie bekamen jedoch durchschnittlich nur 237,87 ($\pm 91,54$) mg/m²KOF .

Bei der Differenz der Präejektionszeiten von rechtem und linkem Ventrikel (interventrikuläres elektromechanisches Delay) unterschieden sich die Gruppen signifikant (gesund -14 (14) ms versus krank 6 (22) ms, $p = 0,004$). Beide Werte lagen aber im Normbereich von < 40 ms. Alle anderen Dyssynchronieparameter waren unauffällig. Bemerkenswert war aber, dass in dieser Studie der SDI der Patientengruppe unter dem der Kontrollgruppe lag, auch wenn die Werte sich nicht signifikant unterschieden (gesund 41 (13,5) versus krank 36 (13), $p = 0,063$). Dieses Ergebnis ist gegensätzlich zu zwei anderen Studien, in denen der SDI in der Patientengruppe jeweils signifikant erhöht war [83][16].

5.4 Strainanalyse

5.4.1 Globale Strainanalyse

Es ist hervorzuheben, dass der GCS in unserer Studie signifikant vermindert war und zwar in 2D (-14,22 (3,29) versus -17,81 (2,62), $p < 0,001$) und in 3D (-14,5 (3,25) versus -17 (4), $p = 0,001$); außerdem der GRS in 3D (49 (9) versus 45,5 (8), $p = 0,02$). Die longitudinalen globalen Strainparameter zeigten sowohl in 2D als auch in 3D keine Auffälligkeiten zwischen den beiden Gruppen. Außerdem unterschied sich in der 3D-Analyse der GFS nicht zwischen Patienten und Kontrollen. Die Patienten hatten jedoch geringere Werte als die gesunde Kontrollgruppe. Dass diese Unterschiede nicht signifikant waren, könnte eventuell an der Kohortengröße liegen.

Dass unter den globalen Strainwerten besonders der zirkumferentielle Strain auffällig war, liegt möglicherweise in der Anatomie des linken Ventrikels begründet. Die Herzmuskelfasern sind dreischichtig angeordnet. Äußere und innere Längsschicht mit mittlerer, zirkulär verlaufender Ringmuskelschicht. Diese Ringmuskelschicht ist im Gegensatz zum rechten Ventrikel stark ausgebildet und leistet einen Großteil der Herzarbeit [8][23]. Diese Struktureigenheit liegt in der Analyserichtung des

zirkumferentiellen Strains.

In Bezug auf die 2D-Analyse entspricht die Unauffälligkeit des GLS nicht dem Ergebnis von Mavinkurve Groothuis et al., bei dem der GLS in der Patientengruppe sogar hochsignifikant vermindert war (-20,9 % ($\pm 1,3$) versus -16,7 % ($\pm 5,3$), $p < 0,001$) [50]. Dies könnte zum einen an einer unterschiedlichen, stark variierenden kumulativen Gesamtdosis der Anthrazykline liegen, zum anderen auch am Alter. Die Patienten der Studie von Mavinkurve Groothuis et al. waren durchschnittlich 6 Jahre, bei unserer Studie lag das mittlere Alter der Patienten bei 13,5 (6) Jahren. Wie oben gezeigt, korrelierte das Alter positiv mit den 2D-Strainwerten (0,474, $p < 0,001$), sodass sich der Vergleich solcher Studien schwierig gestaltet.

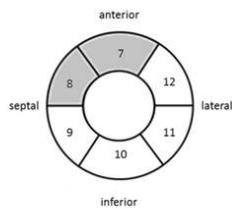
Die Studie von Miyoshi et al., die 2D-Strain und 3D-Strain bei Erwachsenen nach Chemotherapie untersuchte, kam zu ähnlichen Ergebnissen wie unsere Studie. Dort waren der 3D GFS (-43,3 % ($\pm 3,1$) versus -45,8 % ($\pm 4,3$), $p = 0,008$) und 3D GCS (-31,6 % ($\pm 3,5$) versus -34,4 % ($\pm 4,2$), $p = 0,004$) in der Patientengruppe signifikant vermindert und der 3D GFS korrelierte mit der kumulativen Gesamtdosis von Doxorubicin ($r = 0,316$, $p = 0,026$) [52].

Okuma et al. untersuchten mittels 3D-Strainanalyse Patienten nach Chemotherapie, die das selbe Alter wie unsere Patienten hatten. Diese wurden in unterschiedliche Gruppen (Patienten mit septalen Wandbewegungsstörungen / Patienten ohne septale Wandbewegungsstörungen) eingeteilt und verglichen. Auch in dieser Studie zeigten sich ähnliche Auffälligkeiten. In der Gruppe mit Wandbewegungsstörungen lagen, im Vergleich zu der anderen Gruppe, verminderte Strainwerte beim GRS (14,3 % ($\pm 6,1$) versus 33,1 % ($\pm 10,1$), $p < 0,001$), GCS (-23,5 % ($\pm 3,8$) versus -31,3 % ($\pm 8,1$), $p < 0,01$) und GFS (-34,3 % ($\pm 5,1$) versus -45,4 % ($\pm 6,6$), $p < 0,01$) vor. Der GLS war nicht verändert [56]. Sowohl die Studie von Miyoshi et al., als auch die Studie von Okuma et al. wurden mit einem Echokardiografiegerät der Firma Toshiba durchgeführt, unsere Studie mit einem Gerät der Firma General Electric. Es muss bedacht werden, dass der Einsatz unterschiedlicher Geräte momentan noch eine starke Abweichung der Absolutwerte bedingen kann [84].

5.4.2 Segmentale Strainanalyse

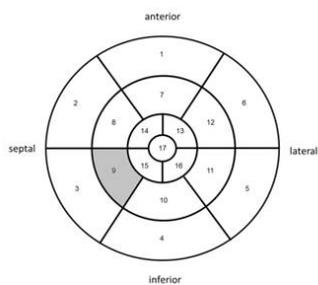
Signifikant verringerte segmentale Strainwerte in der Patientengruppe nach Adjustierung

- 2D Strain: Midventrikulär, anteroseptal und anterior

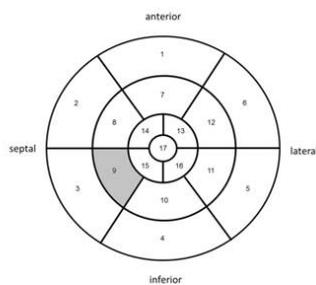


zirkumferentiell

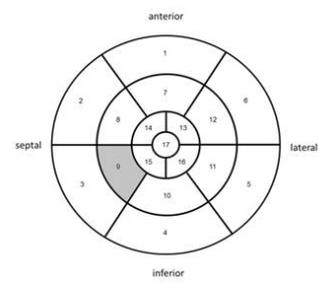
- 3D Strain: Midventrikulär, inferoseptal



zirkumferentiell



radial



Flächenstrain

Abbildung 5.1: Zusammenschau der auffälligen Segmente (graue Markierungen)

In der segmentalen 2D-Analyse war im anterioren und anteroseptalen Bereich die zirkumferentielle Deformation in der Patientengruppe eingeschränkt. Die segmentalen longitudinalen Strainwerte zeigten keinerlei Auffälligkeiten, auch in der 3D-Analyse nicht. Im 3D-Strain (zirkumferentiell, radial, Flächenstrain) war das inferoseptale midventrikuläre Segment neun bei den Patienten vermindert.

Betrachtet man die Studie über kardiale Funktionsdiagnostik bei Kindern mit onkologischer Therapie von de Ville de Goyet et al., in der eine kardiale Perfusions-

analyse mittels MRT durchgeführt wurde, findet man dort sehr häufig Perfusions-einschränkungen im septalen Bereich, besonders midventrikulär anteroseptal und inferoseptal, im Segment acht ($n = 15$) und im Segment neun ($n = 22$), im Sinne einer Minderdurchblutung des Ramus Interventricularis Anterior (RIVA) der linken Koronararterie.

„Abnormal first-pass perfusion imaging at rest, involving the antero-septal and inferoseptal segments in the mid-cavity of the left ventricle, compatible with a hypoperfusion in the territory of the left anterior descending coronary artery.“ [18]

Solch eine Hypoperfusion könnte auch die Parameter in der 2D- und auch in der 3D-Analyse beeinflusst haben. De Ville de Goyet et al. diskutierten unterschiedliche Ursachen dieser Hypoperfusion. So nannten sie das Kontrastmittel an sich, den schlechten gesundheitlichen Zustand der Patienten oder die unterschiedlichen blutdruckregulierenden Medikamente, die die Patienten erhielten als mögliche Ursachen [18]. Denkbar wäre aber auch eine direkte Beeinflussung des RIVA bzw. anderer regional angrenzender Gefäße durch die Anthrazykline, vor allem, weil bei globalen Werten in 2D (GCS) und in 3D (GRS, GFS) die Deformation mit der kumulativen Gesamtdosis der Anthrazykline korrelierte. Betrachtet man die Versorgung des Herzens, so fällt auf, dass beim Normalversorgungstyp (55 %) ein Übergang des Versorgungsgebietes von rechter und linker Koronararterie im inferoseptalen Bereich liegt und beim Rechtsversorgungstyp (25 %) im anteroseptalen Bereich [11], was dem Segment 9 beziehungsweise 8 entspricht. Da die Koronararterien funktionelle Endarterien sind, könnte diese Gegebenheit auch eine Rolle bei der Schädigung des Myokards durch Anthrazykline spielen. Die endotheliale NO-Synthase, deren Variante G894T ein protektiver Effekt für die anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie zugesprochen wird [36], findet sich in Endothelzellen von Blut- und Lymphgefäßsystem, was sich auch in diesem Zusammenhang auf die veränderten Strainwerte auswirken könnte. NO relaxiert über die Bildung von cGMP die Gefäßmuskulatur. Das Radikal NO alleine ist jedoch sehr reaktiv und damit potentiell schädigend für die umliegenden Zellen. Mit O₂- Radikalen kann es außerdem Peroxinitrit bilden und so weitere gewebeschädigende Wirkungen hervorrufen [61]. Interessant ist hierbei, dass die Anthrazykline mit vermehrter Radi-

kalbildung in Zusammenhang gebracht werden [22].

5.5 Einflussfaktoren und Korrelationen

5.5.1 Patientenmerkmale

In der 2D-Analyse korrelierten Alter, Körpergröße und Gewicht positiv und statistisch signifikant mit dem GLS. Dies entspricht auch den identifizierten Einflussfaktoren wie beispielsweise Alter und Gewicht in der 2D-Speckle-Tracking-Studie von Binnetoglu et al., in der auch das Geschlecht keinen Einfluss auf die Strainwerte zeigte [12].

5.5.2 Chemotherapie

GCS 2D, GRS 3D und GFS 3D korrelierten mit der kumulativen Doxorubicindosis bezogen auf die Körperoberfläche. Die Studie von Miyoshi et al. die 2D-Strain und 3D-Strain bei Erwachsenen nach Chemotherapie untersuchte, fand auch eine Korrelation des 3D GFS mit der kumulativen Gesamtdosis von Doxorubicin ($r = 0,316$, $p = 0,026$) [52]. Da aber auch schon bei sehr niedrigen Anthrazyklindosen kardiale Veränderungen detektiert worden sind [40], muss die kumulative Gesamtdosis als prognostisches Hilfsmittel in den Hintergrund treten. Dennoch gehen sehr hohe Anthrazyklindosen mit einem stark erhöhten Risiko für eine anthrazyklininduzierte Kardiomyopathie einher ($> 300 \text{ mg/m}^2$ elffach höheres Risiko als $< 300 \text{ mg/m}^2$ [37]).

Die Arbeit von Rea et al. zeigte im Mausmodell, dass eine intraperitoneale Doxorubicininjektion die globalen Strainwerte des Herzens vermindert und zudem

in der histologischen Begutachtung einen Anstieg von Fibrose, Kardiomyozyten-durchmesser und Apoptose begründet [62].

5.5.3 Expositionszeit

Die Patienten die nur Infusionen über eine Stunde bekamen zeigten in der Strainanalyse keine Unterschiede zu den Patienten die Infusionen über mehrere Stunden bekamen. In der Meta-Analyse von van Dalen et al. zeigte sich ein Vorteil der Infusion über sechs Stunden oder länger. Die Patienten hatten weniger subklinische und klinische kardiale Ereignisse. Allerdings wurde dies nur bei erwachsenen Patienten untersucht und muss in der Pädiatrie noch weiter evaluiert werden [75]. Lipshultz et al. fanden in ihrer Untersuchung heraus, dass Bolusgabe und längere Infusionsdauer bei Kindern den gleichen Effekt besitzen und keinen Unterschied in Bezug auf die Kardioprotektion aufweisen [45]. Praktikabler bei Kindern sind kürzere Infusionszeiten, die so auch zum Beispiel der Infektionsgefahr ein kleineres Zeitfenster bieten.

5.5.4 Radiatio

Die Bestrahlung zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die verschiedenen Strainwerte. Die bestrahlten Patienten hatten aber geringere Werte beim GFS 3D (-30 (3,5) % versus -28 (3,5) % , $p = 0,05$). Armstrong et al. zeigten vom Betrag her niedrigere Strainwerte bei Patienten, die Chemotherapie und Bestrahlung erhielten im Gegensatz zu Patienten, die nur eine Chemotherapie bekamen [7]. Die nur grenzwertig erniedrigten Werte in der vorliegenden Studie könnten zum einen auf dem kleinen Kollektiv von nur sieben thorakal bestrahlten Patienten beruhen. Zum anderen könnte die Follow-Up-Zeit (5,1 Jahre) zu gering gewesen sein, um eine kardiale Beeinflussung durch die Radiotherapie zu erkennen, oder die Strahlendosis war so gering (circa 24,3 Gy), dass es entweder keinen oder einen sehr geringen gewebschädigenden Effekt gab, der mittels Strainanalyse nicht messbar war.

5.5.5 Niedrige EF = Niedrige Strains?

Die Ejektionsfraktionen wurden zwar mit jeder genutzten Methode (M-Mode, 4D LV Volume, 4D Auto LVQ) in der Patientengruppe niedriger gemessen als in der Kontrollgruppe, die Werte lagen aber immer im Normbereich von $> 55\%$, außerdem korrelierten sie nicht mit den 2D-Strainwerten. Zwar waren die globalen Strainwerte in 2D in der Patientengruppe niedriger als in der Kontrollgruppe, verglichen mit den Mittelwerten aus den Metaanalysen in der Literatur [42][31] konnte jedoch keine klare Pathologie abgegrenzt werden.

Betrachtet man die Werte aus unserer Studie (GLS 2D $-22,60\%$ (Kontrollen) versus $-20,81\%$ (Patienten) und GCS 2D $-17,81\%$ (Kontrollen) versus $-14,22\%$ (Patienten)) so sieht man, dass die Mittelwerte für den GLS 2D oberhalb unten genannter Referenzbereiche aus der Literatur liegen und die Werte für GCS 2D unterhalb. In diesen Metaanalysen sind die teilweise sehr großen Bereiche zwischen Minima und Maxima der Strainwerte nicht zu vernachlässigen, die die Sensitivität und Spezifität von ubiquitär angewendeter 2D-Strainanalyse noch in Frage stellen. Im Folgenden sind Literatur-Mittelwerte für 2D GLS und 2D GCS exemplarisch dargestellt:

Levy et al.(USA):

„The reported normal mean values of GLS among the studies varied from -16.7% to -23.6% (mean, -20.2% ; 95% CI, -19.5% to -20.8%), GCS varied from -12.9% to -31.4% (mean, -22.3% ; 95% CI, -19.9% to -24.6%)“ [42]

Jashari et al.(Schweden) :

„Longitudinal strain (LS) normal mean values varied from -12.9 to -26.5 (mean, -20.5 ; 95% CI, -20.0 to -21.0). Normal mean values of circumferential strain (CS) varied from -10.5 to -27.0 (mean, -22.06 ; 95% CI, -21.5 to -22.5)“ [31]

Jashari et al. haben den Einfluss unterschiedlicher Geräteanbieter auf das Mess-

ergebnis gezeigt und empfehlen wegen der hohen Variabilität der Messergebnisse zum Follow-Up des gleichen Patienten immer das gleiche Gerät zu nutzen [31].

Dass die 4D Auto LVQ EF und die 4D Auto LVQ Strainwerte gut korrelierten ist plausibel, denn die Werte wurden mit dem gleichen Programm berechnet, dass aber auch die 4D LV Volume EF mit den 4D Auto LVQ Strainwerten korrelierte, unterstreicht die Aussagekraft der Werte gegenseitig. In der 3D-Strainanalyse hatten die Patienten geringere Werte als die gesunden Probanden. Ob diese Werte, besonders der GCS 3D, GRS 3D und die Strainwerte in Segment neun, einen definitiven Hinweis auf eine kardiale Dysfunktion liefern, sollte in weiteren Studien und einer darauffolgenden Metaanalyse eruiert werden. Vorteil dieser 3D Methode ist, dass die Endokardgrenzenmarkierung nicht komplett manuell, sondern semi-automatisch abläuft.

Dass die EF der anthrazyklinbehandelten Patienten im Normbereich lag, aber Strainwerte myokardiale Deformationsvariationen aufwiesen, findet sich häufiger in der Literatur [74][7][59] und spricht für den frühzeitigen Einsatz von Deformationsanalysen im Langzeit-Follow-Up.

5.5.6 Abstand von onkologischem Therapiebeginn bis zur kardiologischen Untersuchung

Die Patienten, deren onkologischer Therapiebeginn weniger als zwei Jahre zurücklag, hatten einen geringeren GRS 3D, GLS 3D und GFS 3D sowie eine niedrigere EF4 (GE) als die Patienten, deren erste Anthrazyklingabe länger zurücklag. Im Mittel betrug die Zeitspanne zwischen onkologischem Therapiebeginn und echokardiografischer Kontrolluntersuchung 5,1 ($\pm 3,8$) Jahre. Das Auftreten von Langzeitnebenwirkungen kumuliert mit den Jahren. Frühe Werte (< 2 Jahre Abstand zum onkologischen Therapiebeginn) könnten noch durch die akute Krankheit und deren Therapie beeinflusst sein. Wie sich diese Patienten nach Jahrzehnten darstellen und ob die globalen 3D-Strainwerte dann eventuell auch wieder schlechter werden könnten, muss das Follow-Up zeigen.

5.5.7 ALL

Die ALL-Patienten schienen aufgrund ihrer höheren Werte im GRS 3D und GFS 3D weniger betroffen zu sein, als die Patienten mit anderen malignen Erkrankungen. Dies könnte zum einen daran liegen, dass die ALL-Patienten im Mittel weniger Doxorubicin bekamen als die anderen Patienten (118 ($\pm 23,96$) mg/m²KOF versus 257,02 ($\pm 106,77$) mg/m²KOF), zum anderen auch an dem in der Einleitung beschriebenen Polymorphismus im NOS3 Gen bei Kindern mit einer ALL [36]. Des Weiteren finden die Medikamente Cytarabin, Asparaginase und Thioguanin unter anderem in den ALL-Therapieprotokollen ihre Anwendung. Insgesamt bekamen 29 Patienten Cytarabin (davon 20 mit ALL), 24 Patienten Asparaginase (davon 20 mit ALL) und 23 Patienten Thioguanin (davon 20 mit ALL). In den Subgruppen der Patienten, die diese Medikamente bekamen, waren GRS 3D, GFS 3D und bei Thioguanin zusätzlich GLS 3D signifikant stärker als bei den Patienten die diese Medikamente nicht bekamen. Dies führt zu der Annahme, dass auch diese Medikamente einen positiven Einfluss auf die Strainwerte haben könnten oder dass sich die generell besseren Werte der ALL-Patienten auch in den besseren Werten beim einzelnen Medikamentenvergleich widerspiegeln.

5.6 Methodenvergleich

Ein großes Problem liegt sowohl bei der 2D-Analyse als auch bei der 3D-Analyse in der starken Abhängigkeit der Strainwerte vom benutzten Gerät, wie auch die Studie von Yuda et al. zeigte. Die Werte waren innerhalb eines Gerätes gut reproduzierbar, der Strainwertvergleich eines Patienten mit zwei Geräten zeigte jedoch große Unterschiede, obwohl die Volumenanalyse und die EF vergleichbar waren [84]. Die Strainanalyse dauert bei einem geübten Untersucher wenige Minuten und ist so in die Standarduntersuchung integrierbar, besonders, weil Strainanalysen mittlerweile nicht mehr nachträglich stattfinden müssen. Die Strainanalyse erscheint definitiv sinnvoll, wenn alle anderen Parameter im Normbereich liegen. Außerdem eignen sich Verlaufswerte einzelner Patienten jetzt schon zur longitudinalen Beurteilung. Normwerte für die 3D-Strainanalyse, besonders bei Kindern, müssen noch etabliert

werden. Bei sehr kleinen Patienten ist das interkostale Schallfenster schwieriger einzustellen, hier zeigt die 2D-Ultraschallsonde noch Vorteile, da sie kleiner ist. Außerdem ist bei diesen Patienten die Herzfrequenz physiologisch höher, was die Bildaufnahme zusätzlich erschwert. Ein Nachteil der 3D-Analyse ist, dass sie in Atemanhaltetechnik durchgeführt werden muss. Bei sehr jungen Kindern ist sie deswegen momentan noch sehr schlecht durchführbar. Allerdings ist die Echokardiografie bei Kindern sehr viel einfacher und auch effizienter durchführbar als eine MRT Untersuchung, bei der die jungen Patienten unter Umständen sogar sediert werden müssen [82]. Der Vorteil der 3D-Analyse gegenüber der 2D-Analyse ist, dass nicht nur eine Schnittebene des Herzens in Ihrer Deformation untersucht wird, sondern dass gleichzeitig drei Ebenen begutachtet werden können. Laut Trache et al. sind 2D-Strain und 3D-Strain in der Detektion von pathologischen Wandbewegungen gleichwertig, besonders bei der 3D-Analyse muss aber eine gute Bildqualität respektive eine angepasste Bildrate und adäquate Schnittebenen gewährleistet sein [73].

5.7 Limitationen

Die Erfassung kardialer Biomarker trat in dieser Studie in den Hintergrund. Vor allem, weil die Studie nicht invasiv sein sollte, da die Patienten nach der Diagnose einer malignen Erkrankung und deren Behandlung oftmals schon psychisch stark beansprucht sind und jeder weitere Eingriff in die Integrität eine zusätzliche Belastung darstellt. Pavo et al. zeigten zudem anhand ihrer Studie, dass eine maligne Erkrankung alleine schon Auswirkungen auf zirkulierende kardiale Biomarker hat, ohne dass sich Symptome der kardialen Einschränkung zeigen. Bevor die Patienten eine kardiotoxische Therapie erhielten, waren die Werte für beispielsweise NT-proBNP oder hsTnT bereits erhöht zu messen [58].

Direkt während beziehungsweise kurz nach der Anthrazyklingabe fand keine EKG-Aufzeichnung statt, um beispielsweise die Akuttoxizität in Form von EKG-Veränderungen (Sinustachykardien, Extrasystolen, QT-Zeit-Verlängerungen et cetera [10]) nachzuweisen. Der Vergleich von EKG-Aufzeichnungen während der An-

thrazyklingabe und während der routinemäßigen Kontrolluntersuchung wäre interessant gewesen. Im Normalfall führen diese EKG-Veränderungen nicht direkt zur Behandlungsänderung oder zum Behandlungsabbruch, wenn die klinischen Symptome ohne Weiteres toleriert werden können.

Die Gabe kardioprotektiver Substanzen, wie beispielsweise Betablocker oder ACE-Hemmer, wurde nicht erfasst. Dies hätte zu neuen Erkenntnissen führen können, vor allem, weil momentan über den Nutzen der ACE-Hemmer-Gabe diskutiert wird. Eine neuere Studie von Janbabai et al. zeigt, dass die EF bei den anthrazyklinbehandelten Patienten mit Enalapril höher und die Konzentrationen von Troponin I und CKMB niedriger waren als bei Patienten ohne ACE-Hemmer-Therapie [30]. Dies entspricht auch den Feststellungen von Silber et al., die aber von einem geringen Benefit aufgrund der Nebenwirkungsrate (Abgeschlagenheit, Schwindel) der ACE-Hemmer-Therapie berichteten [68]. Außerdem gaben Lipshultz et al. an, dass protektive Effekte der ACE-Hemmer-Therapie nur vorübergehend auftreten [47].

5.8 Schlussfolgerungen

Der Vergleich zwischen der 2D- und der 3D-Strainanalyse ist ein wichtiger Aspekt für die technische Weiterentwicklung in der Prävention und Frühdiagnostik der kardialen Schädigung durch Chemotherapie. Dem Vorteil der 3D-Analyse, die Deformation des Herzens in mehreren Schnittebenen gleichzeitig und umfassender zu beurteilen, steht das Risiko der Störungsanfälligkeit dieses Systems gegenüber. Aufgrund des hohen Effizienzgrades einer Ultraschalluntersuchung ist diese eine unerlässliche Methode in der klinischen Diagnostik. Die 2D- und 3D-Strainanalysen sind geeignete Methoden, um latente, klinisch nicht manifeste myokardiale Dysfunktionen bei pädiatrischen Patienten nach Anthrazyklintherapie zu detektieren. Das Follow-Up der Patienten unserer Studie muss zeigen, ob und inwiefern sich bei dieser Patientengruppe eine kardiale Funktionseinschränkung im Sinne einer pathologischen Deformation zu einem späteren Zeitpunkt manifestiert beziehungsweise weiterentwickelt. Den Auffälligkeiten beim GCS in 2D und 3D, beim GRS in

3D sowie in den septalen Segmenten in der 2D- und 3D-Analyse sollte in weiteren Studien Beachtung geschenkt werden.

Literaturverzeichnis

- [1] AIEOP-BFM ALL 2009 Schrappe M et al. Informationen für medizinisches Personal http://www.bfm-international.org/aieop/informationen/informationen_medizinisch_studienkonzept.html, 2013 (abgerufen am 06.11.2016).
- [2] AIEOP-BFM ALL 2009 Schrappe M et al. Patienteninfo S.8 <http://www.bfm-international.org/aieop/downloadsdocuments/PatienteninfofuerElternundSorgeberechtigteVersion13.pdf>, 2013 (abgerufen am 06.11.2016).
- [3] AIEOP-BFM ALL 2009 Schrappe M et al. Protokoll 1A mit zusätzlichem Cyclophosphamid <http://www.bfm-international.org/aieop/downloadsdocuments/Protokoll1IA-CMP.pdf>, 2013 (abgerufen am 06.11.2016).
- [4] AIEOP-BFM ALL 2009 Schrappe M et al. Therapieübersicht <http://www.bfm-international.org/aieop/downloadsdocuments/Therapieuebersicht.pdf>, 2013 (abgerufen am 06.11.2016).
- [5] Aminkeng F, Bhavsar AP, Visscher H, Rassekh SR, Li Y, Lee JW, Brunham LR, Caron HN, van Dalen EC, Kremer LC, van der Pal HJ, Amstutz U, Rieder MJ, Bernstein D, Carleton BC, Hayden MR, Ross CJ. A coding variant in *rarg* confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Nature genetics*, 47:1079–1084, 2015.
- [6] Apitz J. *Pädiatrische Kardiologie: Erkrankungen des Herzens bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Heranwachsenden ; mit 126 Tabellen.* 2.,

- überarb. und erw. Aufl.. Steinkopff, Darmstadt, 2002.
- [7] Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, Marwick TH, Zhang N, Srivastava DK, Griffin BP, Grimm RA, Thomas J, Phelan D, Collier P, Krull KR, Mulrooney DA, Green DM, Hudson MM, Robison LL, and Plana JC. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: Results from the st. jude lifetime cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*, 65:2511–2522, 2015.
- [8] Aumüller G. *Anatomie*. Duale Reihe. 2., überarb. Aufl.. Thieme, Stuttgart, 2010.
- [9] Behrends JC. *Physiologie*. Duale Reihe. 2., überarb. Aufl.. Thieme, Stuttgart, 2012.
- [10] Bendalis. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid 2mg/ml Injektionslösung Seite 3: Zulassungsnummer 51199.00.00. 05/2014.
- [11] Benninghoff A, Drenckhahn D, Waschke J, and Asan E. *Taschenbuch Anatomie*. 1. Aufl.. Elsevier Urban & Fischer, München, 2008.
- [12] Binnetoglu FK, Yildirim S, Topaloglu N, Tekin M, Kaymaz N, Aylanc H, and Karakurt H. Early detection of myocardial deformation by 2d speckle tracking echocardiography in normotensive obese children and adolescents. *Anatolian journal of cardiology*, 15:151–157, 2015.
- [13] Bland JM and Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet (London, England)*, 1:307–310, 1986.
- [14] Buck T, Breithardt OA, Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A, Hagedorff A, Hoffmann R, Kruck I, Kücherer H, Menzel T, Pethig K, Tiemann K, Voigt JU, Weidemann F, and Nixdorff U. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clinical Research in Cardiology Supplements*, 4:3–51, 2009.
- [15] Cerqueira MD. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for

- tomographic imaging of the heart: A statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the council on clinical cardiology of the american heart association. *Circulation*, 105:539–542, 2002.
- [16] Cheung YF, Hong WJ, Chan GC, Wong SJ, and Ha SY. Left ventricular myocardial deformation and mechanical dyssynchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy. *Heart (British Cardiac Society)*, 96:1137–1141, 2010.
- [17] Cui W and Roberson DA. Left ventricular tei index in children: comparison of tissue doppler imaging, pulsed wave doppler, and m-mode echocardiography normal values. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 19:1438–1445, 2006.
- [18] de Ville de Goyet M, Brichard B, Robert A, Renard L, Veyckemans F, Vanhoutte L, and Moniotte S. Prospective cardiac mri for the analysis of biventricular function in children undergoing cancer treatments. *Pediatric blood & cancer*, 62:867–874, 2015.
- [19] Efron B and Tibshirani RJ. *An introduction to the bootstrap*, volume 57 of *Monographs on statistics and applied probability*. Chapman & Hall, New York, 1993.
- [20] Franco VI and Lipshultz SE. Cardiac complications in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiology in the young*, 25 Suppl 2:107–116, 2015.
- [21] Gerber MA, Gilbert EM, and Chung KJ. Adriamycin cardiotoxicity in a child with wilms tumor. Report of a case and review of the literature. *The Journal of pediatrics*, 87:629–632, 1975.
- [22] Graefe KH, Lutz W, Bönisch H, and Hahn JM. *Pharmakologie und Toxikologie: S.671*. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart, 2011.
- [23] Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, and Anderson RH. Left ventricular fibre architecture in man. *British heart journal*, 45(3):248–263, 1981.

- [24] Grenier MA and Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Seminars in oncology*, 25:72–85, 1998.
- [25] Grouven U, Bender R, Ziegler A, and Lange S. Vergleich von Messmethoden. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132:e69–e73, 2007.
- [26] Harahsheh A, Aggarwal S, Pettersen MD, and L’Ecuyer T. Diastolic function in anthracycline-treated children. *Cardiology in the young*, 25:1130–1135, 2015.
- [27] Heimdal A, Stoylen A, Torp H, and Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 11:1013–1019, 1998.
- [28] Holmgren G, Synnergren J, Andersson CX, Lindahl A, and Sartipy P. Micrornas as potential biomarkers for doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*, 34:26–34, 2016.
- [29] Ishii M, Tsutsumi T, Himeno W, Eto G, Furui J, Hashino K, Sugahara Y, Muta H, Akagi T, Ando A, Eguchi H, and Kato H. Sequential evaluation of left ventricular myocardial performance in children after anthracycline therapy. *The American journal of cardiology*, 86:1279–81, A9, 2000.
- [30] Janbabai G, Nabati M, Faghihinia M, Azizi S, Borhani S, and Yazdani J. Effect of enalapril on preventing anthracycline-induced cardiomyopathy. *Cardiovascular toxicology*, 2016.
- [31] Jashari H, Rydberg A, Ibrahim P, Bajraktari G, Kryeziu L, Jashari F, and Henein MY. Normal ranges of left ventricular strain in children: a meta-analysis. *Cardiovascular ultrasound*, 13:37, 2015.
- [32] Kaatsch P and Grabow D. The german cohort of long-term survivors of childhood cancer. a population-based cohort in the german childhood cancer registry. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 55:843–851, 2012.

- [33] Kaatsch P and Spix C. German childhood cancer registry report 2012 institute of medical biostatistics, epidemiology and informatics (imbei) at the university medical center of the Johannes Gutenberg University Mainz Seite 8. 2013.
- [34] Kaluzynski K, Chen X, Emelianov SY, Skovoroda AR, and O'Donnell M. Strain rate imaging using two-dimensional speckle tracking. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 48:1111–1123, 2001.
- [35] Kawamura R, Seo Y, Ishizu T, Atsumi A, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, Nakajima H, Sakai S, Tanaka YO, Minami M, and Aonuma K. Feasibility of left ventricular volume measurements by three-dimensional speckle tracking echocardiography depends on image quality and degree of left ventricular enlargement: validation study with cardiac magnetic resonance imaging. *Journal of cardiology*, 63:230–238, 2014.
- [36] Krajcinovic M, Elbared J, Drouin S, Bertout L, Rezgui A, Ansari M, Raboisson MJ, Lipshultz SE, Silverman LB, Sallan SE, Neuberg DS, Kutok JL, Laverdiere C, Sinnett D, and Andelfinger G. Polymorphisms of *abcc5* and *nos3* genes influence doxorubicin cardiotoxicity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J*, 2015.
- [37] Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, and Voute PA. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 19:191–196, 2001.
- [38] Kremer LCM and Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children: New england journal of medicine. *N Engl J Med*, 351:120–121, 2004.
- [39] Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, and Lipshultz SE. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the pediatric oncology group experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 15:1544–1552, 1997.
- [40] Leger K, Slone T, Lemler M, Leonard D, Cochran C, Bowman WP, Bashore

- L, and Winick N. Subclinical cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to very low dose anthracycline therapy. *Pediatric blood & cancer*, 62:123–127, 2015.
- [41] Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, and Vered Z. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 17:1021–1029, 2004.
- [42] Levy PT, Machefsky A, Sanchez AA, Patel MD, Rogal S, Fowler S, Yaeger L, Hardi A, Holland MR, Hamvas A, and Singh GK. Reference ranges of left ventricular strain measures by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in children: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 29:209–225.e6, 2016.
- [43] Link H. *Supportivtherapie bei malignen Erkrankungen: Prävention und Behandlung von Erkrankungssymptomen und therapiebedingten Nebenwirkungen ; mit 136 Tabellen*. Onkologie. Dt. Ärzte-Verl., Köln, 2006.
- [44] Lipp HP, Bokemeyer C, and Koeppen S. Begleitmaßnahmen bei definierter medikamentöser Therapie: Kardiotoxizität <http://www.onkodin.de/e6/e100876/e100994/>, 17.12.2014.
- [45] Lipshultz SE, Franco VI, Miller TL, Colan SD, and Sallan SE. Cardiovascular disease in adult survivors of childhood cancer. *Annual review of medicine*, 66:161–176, 2015.
- [46] Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, and Colan SD. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23:2629–2636, 2005.
- [47] Lipshultz SE, Lipsitz SR., Sallan SE, Simbre VC, Shaikh SL, Mone SM, Gelber

- RD, and Colan SD. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 20:4517–4522, 2002.
- [48] Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, Miller TL, Barry EV, Asselin BL, Athale U, Clavell LA, Larsen E, Moghrabi A, Samson Y, Michon B, Schorin MA, Cohen HJ, Neuberg DS, Orav EJ, and Colan SD. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *The Lancet. Oncology*, 11:950–961, 2010.
- [49] Markiewicz W, Robinson E, Peled B, Kaufman S, and Carter A. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity by m-mode echocardiography. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 5(2):119–125, 1980.
- [50] Mavinkurve-Groothuis AMC, Marcus KA, Pourier M, Loonen J, Feuth T, Hoogerbrugge PM, Korte CL, and Kapusta L. Myocardial 2d strain echocardiography and cardiac biomarkers in children during and shortly after anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukaemia (all): a prospective study. *European heart journal cardiovascular Imaging*, 14:562–569, 2013.
- [51] McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, and Gordon LN. Colour doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound in medicine & biology*, 18:651–654, 1992.
- [52] Miyoshi T, Tanaka H, Kaneko A, Tatsumi K, Matsumoto K, Minami H, Kawai H, and Hirata K. Left ventricular endocardial dysfunction in patients with preserved ejection fraction after receiving anthracycline. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, 31:848–857, 2014.
- [53] Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, Donaldson SS, Meadows AT, and Robison LL. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *Journal of the National Cancer Institute*, 93:618–629, 2001.

- [54] Nishimura RA and Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's rosetta stone. *Journal of the American College of Cardiology*, 30:8–18, 1997.
- [55] Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, Friedman DL, Marina N, Hobbie W, Kadan-Lottick NS, Schwartz CL, Leisenring W, and Robison LL. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *The New England journal of medicine*, 355:1572–1582, 2006.
- [56] Okuma H, Noto N, Tanikawa S, Kanezawa K, Hirai M, Shimozawa K, Yagasaki H, Shichino H, and Takahashi S. Impact of persistent left ventricular regional wall motion abnormalities in childhood cancer survivors after anthracycline therapy: Assessment of global left ventricular myocardial performance by 3d speckle-tracking echocardiography <http://doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.12.015>. *Journal of cardiology*, 2017.
- [57] Pai VB and Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug safety*, 22:263–302, 2000.
- [58] Pavo N, Raderer M, Hulsmann M, Neuhold S, Adlbrecht C, Strunk G, Gollasch G, Gisslinger H, Steger GG, Hejna M, Kostler W, Zochbauer-Muller S, Marosi C, Kornek G, Auerbach L, Schneider S, Parschalk B, Scheithauer W, Pirker R, Drach J, Zielinski C, and Pacher R. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart (British Cardiac Society)*, 101:1874–1880, 2015.
- [59] Pignatelli RH, Ghazi P, Reddy SCB, Thompson P, Cui Q, Castro J, Okcu MF, and Jefferies LJ. Abnormal myocardial strain indices in children receiving anthracycline chemotherapy. *Pediatric cardiology*, 36:1610, 2015.
- [60] Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, Guida P, Andriani A, Mastropasqua F, and Rizzon P. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *Journal of the American College of Cardiology*, 40:1615–1622, 2002.

- [61] Rassow J. *Biochemie*. Duale Reihe. 3., vollst. überarb. u. erw. Aufl.. Thieme, Stuttgart, 2012.
- [62] Rea D, Coppola C, Barbieri A, Monti MG, Misso G, Palma G, Bimonte S, Zarone MR, Luciano A, Liccardo D, Maiolino P, Cittadini A, Ciliberto G, Maurea N, and Arra C. Strain analysis in the assessment of a mouse model of cardiotoxicity due to chemotherapy: Sample for preclinical research. *In vivo (Athens, Greece)*, 30:279–290, 2016.
- [63] Sadurska E. Current views on anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer survivors. *Pediatric cardiology*, 36:1112–1119, 2015.
- [64] Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, and Thomssen C. Cardiotoxicity and oncological treatments. *Deutsches Ärzteblatt international*, 111:161–168, 2014.
- [65] Schuster S, Beck JD, Calaminus G, Zehnhoff-Dinnesen A, Langer T. S1-Leitlinie: Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen - Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen. *AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin*, 06/2013.
- [66] Schwartz RG, Jain D, and Storozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 20:443–464, 2013.
- [67] Seo Y, Ishizu T, Enomoto Y, Sugimori H, Yamamoto M, Machino T, Kawamura R, and Aonuma K. Validation of 3-dimensional speckle tracking imaging to quantify regional myocardial deformation. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 2:451–459, 2009.
- [68] Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, Paridon SM, Chin AJ, Rychik J, Hogarty AN, M. I. Cohen, Barber G, Rutkowski M, T. R. Kimball, Delaat C, Steinherz LJ, and Zhao H. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *Journal of clini-*

- cal oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22:820–828, 2004.
- [69] Stoylen A. Strain rate imaging. myocardial deformation imaging by ultrasound / echocardiography tissue doppler and speckle tracking: Department of circulation and medical imaging, faculty of medicine, ntnu norwegian university of science and technology: <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/>.
- [70] Tebbi CK, London WB, Friedman D, Villaluna D, Alarcon PA, Constine LS, Mendenhall NP, Sposto R, Chauvenet A, and Schwartz CL. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric hodgkin’s disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25:493–500, 2007.
- [71] Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, and Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function—a study in normals and dilated cardiomyopathy. *Journal of cardiology*, 26:357–366, 1995.
- [72] Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, and Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*, 63:2751–2768, 2014.
- [73] Trache T, Stobe S, Tarr A, Pfeiffer D, and Hagendorff A. The agreement between 3d, standard 2d and triplane 2d speckle tracking: effects of image quality and 3d volume rate. *Echo research and practice*, 1:71–83, 2014.
- [74] Tran JC, Ruble K, Loeb DM, Chen AR, and W. R. Thompson. Automated functional imaging by 2d speckle tracking echocardiography reveals high incidence of abnormal longitudinal strain in a cohort of pediatric oncology patients. *Pediatric blood & cancer*, 63:1075–1080, 2016.

- [75] van Dalen EC, van der Pal HJH, and Kremer LCM. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in people with cancer receiving anthracycline chemotherapy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3:CD005008, 2016.
- [76] van der Pal HJ, van Dalen EC, Hauptmann M, Kok WE, Caron HN, van den Bos C, Oldenburger F, Koning CC, van Leeuwen FE, and Kremer LC. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Archives of internal medicine*, 170:1247–1255, 2010.
- [77] van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, van Dijk IW, Kok WE, Geskus RB, Sieswerda E, Oldenburger F, Koning CC, van Leeuwen FE, Caron HN, and Kremer LC. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30:1429–1437, 2012.
- [78] von Hoff DD, Rozenzweig M, Layard M, Slavik M, and Muggia FM. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *The American journal of medicine*, 62:200–208, 1977.
- [79] Watts RG. Severe and fatal anthracycline cardiotoxicity at cumulative doses below 400 mg/m²: evidence for enhanced toxicity with multiagent chemotherapy. *American journal of hematology*, 36:217–218, 1991.
- [80] Wilkenshoff U and Kruck I. *Handbuch der Echokardiografie*. 5., vollst. überarb. u. erw. Aufl.. Thieme, Stuttgart, 2012.
- [81] Wu V. Dexrazoxane: a cardioprotectant for pediatric cancer patients receiving anthracyclines. *Journal of pediatric oncology nursing : official journal of the Association of Pediatric Oncology Nurses*, 32:178–184, 2015.
- [82] Ylanen K, Eerola A, Vettenranta K, and Poutanen T. Three-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging in the screening of long-term survivors of childhood cancer after cardiotoxic therapy. *The American journal of cardiology*, 113:1886–1892, 2014.
- [83] Yu HK, Yu W, Cheuk DKL, Wong SJ, Chan GCF, and Cheung YF. New

- three-dimensional speckle-tracking echocardiography identifies global impairment of left ventricular mechanics with a high sensitivity in childhood cancer survivors. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 26:846–852, 2013.
- [84] Yuda S, Sato Y, Abe K, Kawamukai M, Kouzu H, Muranaka A, Kokubu N, Hashimoto A, Tsuchihashi K, Watanabe N, and Miura T. Inter-vendor variability of left ventricular volumes and strains determined by three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, 31:597–604, 2014.
- [85] Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, and Yeh ETH. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nature medicine*, 18:1639–1642, 2012.

Danksagungen

An erster Stelle gilt mein herzlichster Dank Herrn Prof. Dr. med. Hashim Abdul-Khaliq für die freundliche Überlassung dieses Themas und die durchweg hervorragende fachliche Betreuung und Beratung, unter anderem auch im Hinblick auf die Präsentation dieser Studienergebnisse in Leipzig.

Ebenfalls ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr.med. Axel Rentzsch für die ganz ausgezeichnete Betreuung dieser Arbeit. Die kompetente und geduldige Einarbeitung in die Aufgabenstellungen und die Möglichkeit jederzeit Fragen stellen zu können und fortwährend konstruktive Ratschläge zu erhalten sind nicht selbstverständlich und bedürfen besonderer Anerkennung.

Meryem Hosse danke ich für die Einarbeitung in die 2D Strain Echokardiografie und die ersten Schritte mit SPSS, Thomas Krenn für die Beratung in Bezug auf die onkologischen Fragestellungen dieser Studie, dem Pflegepersonal der kinder-kardiologischen Ambulanz und der Station KK05 für die Unterstützung bei der Akquirierung von Daten aus dem Archiv.

Jakob Schöpe vom Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und medizinische Informatik danke ich für die biometrische Beratung. Anna Dite danke ich für die gute Zusammenarbeit und die Durchführung der Interobserverstudie zusammen mit Dr. med. Axel Rentzsch, Dr. med. Anabel Pinter, Matthias Busch, Dominik Brauchle, Pascal Schweitzer, Benjamin Högerle und Janina Bischof danke ich für die vielen guten Ratschläge.

Nicht zuletzt und von ganzem Herzen danke ich meiner Familie für die vielfältige, tatkräftige und bedingungslose Unterstützung während des gesamten Studiums.

Publikationen

Eine Publikation befindet sich momentan in Arbeit und wird zu einem späteren Zeitpunkt folgen.

Kongressbeitrag (Posterpräsentation mit publiziertem Abstract):

3D Strain Echokardiografie zur Beurteilung der myokardialen Funktion bei Patienten mit Anthrazyklintherapie

E.Steuer, A.Rentzsch, A.Dite, M.Abd El Rahman, T.Rädle-Hurst, T.Krenn, N.Graf, H.Abdul-Khalig

48. Wissenschaftliche Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie - Von großen und kleinen Herzen - 13.-16.2.2016 Leipzig