

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und  
Nuklearmedizin

Prof. Dr. med. Gerhard Adam

## **Schnelle Bestimmung des Long Axis Strain mittels kardialer MRT zur Evaluation einer systolischen Dysfunktion bei Patienten mit Sichelzellanämie**

**[Rapid MRI Assessment of Long-Axis Strain to Indicate Systolic  
Dysfunction in Patients With Sickle Cell Disease]**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanmedizin an der Medizinischen  
Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Katharina Beller  
aus Hamburg

2023

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 09.04.2024**


**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Kai Müllerleile**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Björn Schönagel**

<b>1. Inhaltsverzeichnis</b>	
<b>2. Originalpublikation</b>	<b>4</b>
<b>3. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>12</b>
<b>4. Einleitung</b>	<b>13</b>
<b>5. Materialien und Methoden</b>	<b>15</b>
5.1 <i>Probanden</i>	15
5.2 <i>Validierungsprozess des LAS</i>	15
5.3 <i>Kardiale MRT</i>	16
5.4 <i>Analyse der systolischen Funktion</i>	17
5.5 <i>Statistische Analyse</i>	18
<b>6. Ergebnisse</b>	<b>20</b>
6.1 <i>Patientendaten der jeweiligen Kohorten</i>	20
6.2 <i>Validierung von LAS und Untersucher-Variabilität</i>	20
6.3 <i>Monoplanarer versus biplanarer LAS</i>	21
6.4 <i>Systolische Funktion bei SCD-Patienten</i>	21
6.5 <i>Gewebe-Blut-Kontrast-Schwellenwerte</i>	23
<b>7. Diskussion</b>	<b>24</b>
7.1 <i>Validierung der LAS-Methode und Untersucher-Variabilität</i>	24
7.2 <i>Evaluation der biplanaren Erhebung des LAS</i>	25
7.3 <i>Altersabhängigkeit des LAS</i>	26
7.4 <i>Bewertung der systolischen Funktionsparameter</i>	27
7.5 <i>Gewebe-Blut-Kontrast-Schwellenwerte</i>	28
7.6 <i>Limitationen</i>	29
<b>8. Zusammenfassung</b>	<b>30</b>
8.1 <i>Deutsche Zusammenfassung</i>	30
8.2 <i>Englische Zusammenfassung</i>	30
<b>9. Literaturverzeichnis</b>	<b>31</b>
<b>10. Erklärung des Eigenanteils an der Publikation</b>	<b>35</b>
<b>11. Danksagung</b>	<b>36</b>
<b>12. Lebenslauf</b>	<b>37</b>
<b>13. Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>38</b>

# Rapid MRI Assessment of Long-Axis Strain to Indicate Systolic Dysfunction in Patients With Sickle Cell Disease

Katharina Grützediek, MD,<sup>1</sup> Roland Fischer, PhD,<sup>1,2</sup> Gregory Kurio, MD,<sup>2</sup>  
Lukas Böckelmann, MD,<sup>3</sup> Matthias Bleeke, MD,<sup>3</sup> Robert Ward Hagar, MD,<sup>2</sup> Enver Tahir, MD,<sup>1</sup>  
Regine Grosse, MD,<sup>3</sup> Marcela Weyhmler, PhD,<sup>2</sup> Gerhard Adam, MD,<sup>1</sup> Peter Bannas, MD,<sup>1</sup>  
and Bjoern P. Schoennagel, MD<sup>1\*</sup> 

**Background:** Patients with sickle cell disease (SCD) have a unique form of cardiomyopathy. However, left ventricular ejection fraction (LVEF) is often preserved. Monoplanar long-axis strain (LAS) can be assessed from MRI four-chamber views and may be better at detecting mild systolic dysfunction in these patients.

**Purpose:** To compare LAS (monoplanar and biplanar) with LVEF as a marker of systolic dysfunction in SCD patients.

**Study Type:** Retrospective.

**Subjects:** A total of 20 patients with genetically proven SCD (35 MRI examinations), 39 healthy controls, and 124 patients with systemic iron overload (for validation purposes).

**Field Strength/Sequence:** 1.5 T/3 T. Cine balanced steady-state free-precession.

**Assessment:** Rapidly assessed biplanar LAS from four- and two-chamber views was correlated with age and compared to LVEF by two operators. For validation, biplanar LAS was compared to global longitudinal strain (GLS) using MRI feature-tracking in 124 patients with systemic iron overload.

**Statistical Tests:** Bland-Altman analysis. Wilcoxon-Mann-Whitney test and Spearman-rank correlation (correlation coefficient,  $r_s$ ). Receiver-operating-characteristic (ROC) curve analysis (area under the curve, AUC). Bivariate discriminant analysis. Significance level:  $P < 0.01$ .

**Results:** There was strong correlation between biplanar LAS and GLS using feature tracking ( $r_s = 0.73$ ). Interoperator agreement showed nonsignificant bias for biplanar LAS ( $-0.02\%$ ;  $\pm 95\%$ -agreement interval  $-2.2\%/2.2\%$ ,  $P = 0.9$ ). Biplanar LAS increased significantly with age in controls ( $r_s = 0.70$ ). In SCD patients, biplanar LAS was better correlated with age than monoplanar LAS ( $r^2 = 0.53$ , standard error of estimate, SEE = 1.4% vs.  $r^2 = 0.37$ ; SEE = 2.0%). ROC analysis of LVEF, biplanar LAS, and age-adjusted Z-scores Z (LAS(age)) showed AUCs of 0.69, 0.75, and 0.86 for differentiation between SCD patients and controls. Bivariate discriminant analysis of biplanar Z (LAS(age)) and LVEF revealed a sensitivity of 63% and a specificity of 95%.

**Data Conclusion:** Rapidly assessed biplanar LAS demonstrated high diagnostic accuracy and was an indicator of mild systolic dysfunction in patients with SCD. Biplanar LAS provided more precise measurements than monoplanar, and normalization to age increased diagnostic accuracy.

**Evidence Level:** 3.

**Technical Efficacy:** Stage 2.

J. MAGN. RESON. IMAGING 2023.

View this article online at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/jmri.28623

Received Nov 30, 2022, Accepted for publication Jan 20, 2023.

\*Address reprint requests to: B.P.S., Department of Diagnostic and Interventional Radiology and Nuclear Medicine University Medical Center Hamburg-Eppendorf Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Germany. E-mail [b.schoennagel@uke.de](mailto:b.schoennagel@uke.de)

From the <sup>1</sup>Department of Diagnostic and Interventional Radiology and Nuclear Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany; <sup>2</sup>UCSF Benioff Children's Hospital Oakland, Oakland, California, USA; and <sup>3</sup>Department of Hematology and Oncology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2023 The Authors. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* published by Wiley Periodicals LLC  
on behalf of International Society for Magnetic Resonance in Medicine. 1

Patients with sickle cell disease (SCD) have a unique form of cardiomyopathy.<sup>1,2</sup> Cardiopulmonary complications are the most common cause of death in adult patients with SCD, emphasizing the clinical importance of detecting cardiac dysfunction at presymptomatic levels.<sup>3</sup> Left ventricular ejection fraction (LVEF) is the reference standard for evaluating systolic function in these patients but does not reflect the complex myocardial contraction pattern.<sup>4</sup> Evaluation of other MRI parameters of systolic function, such as myocardial strain, is lacking.

Myocardial strain analysis by MRI is able to reflect different components of myocardial contraction and is a sensitive technique for evaluation of systolic function.<sup>5,6</sup> Rapidly assessed long-axis strain (LAS) by MRI was recently described as an alternative approach for simplified assessment of longitudinal strain and was shown to be a reliable diagnostic and prognostic marker in cardiomyopathies.<sup>7,8</sup> LAS uses standard SSFP cine sequences and is valuable because it can be performed without extra sequences (eg as opposed to CSPAMM/DENSE) and without specialized software (eg for performing feature tracking).

In recent years, cardiac iron assessment by myocardial R2\* has been of interest for early indication of cardiac dysfunction in iron overload patients. However, SCD patients suffering from iron overload due to chronic blood transfusions are rarely affected by cardiac iron loading.<sup>9,10</sup> As SCD patients commonly demonstrate preserved LVEF,<sup>11</sup> recent studies have questioned the role of this parameter as an early indicator of systolic dysfunction.<sup>12</sup>

Thus, the aim of this study was to evaluate the diagnostic performance of rapidly assessed LAS as a measure of systolic impairment in patients with SCD compared to a healthy control group.

## Materials and Methods

### Study Population

Retrospective analysis of MRI data was approved by the local institutional committee on human research (medical association, no. 2021-10551-BO-ff) and informed written consent was obtained prior to examination.

A total of 20 patients with genetically proven SCD (HbSS) and transfusional iron overload underwent MRI as part of patient care between 2007 and 2022. Eleven patients were scanned at least twice in intervals of 1.3–14.6 years apart, resulting in a total of 35 MRI measurements (20 female, 15 male). Another 39 healthy subjects (13 female, 26 male) without any known cardiovascular disease or hypertension were included and served as controls.

Demographic and nonparametric systemic iron overload parameters are shown in Table 1.

### Validation of LAS

For validation of the LAS method, we included another 124 patients (66 women, 58 men) who were part of a former study that was approved by the local institutional committee on human research.<sup>13</sup>

These patients with the diagnosis of systemic iron overload had undergone MRI myocardial strain analysis using a dedicated post-processing software (Segment version 2.1.R.6108; Medviso, Lund, Sweden).<sup>13</sup>

Global longitudinal strain (GLS) using feature-tracking with specialized postprocessing software was assessed in a previously published study in 124 patients with systemic iron overload.<sup>13</sup> For GLS, the entire image content (i.e. blood pool, entire myocardium) was used during the optimization process instead of tracking only the myocardial boundaries. GLS was measured on three long-axis cine series using standard two-, three-, and four-chamber views. For our current study, we additionally assessed biplanar LAS in this patient group for comparison and validation with the previously assessed GLS values that served as the standard of reference.

To evaluate interoperator variability of LAS, two operators (R.F. with 20 years expertise in MRI and K.G. a newly trained graduate resident) independently analyzed biplanar LAS in 42 of the 124 patients from two- and four-chamber views covering the whole range of LAS values between  $-21.6\%$  and  $-3.9\%$ .

### MRI

All MRI scans were performed at 1.5 T (Symphony, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany) or 3 T (Ingenia, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) using a 6-element or 32-element flexible phased array coil, respectively. MRI protocols for analysis of cardiac morphology and function included cine balanced steady-state free-precession (bSSFP) acquisitions in two-chamber, four-chamber, and short-axis views using retrospective ECG-gating and end-expiratory breath-holds. Typical scan parameters for 1.5 T/3 T imagers were: TE = 1.65/1.5 msec, TR = 50 (reported)/2.9 msec (true), flip angle =  $65^\circ/45^\circ$ , pixel bandwidth = 975/1800 Hz/pixel, slice thickness = 6/8 mm, field of view =  $313 \times 418/350 \times 350$  mm, pixel spacing (reconstructed) =  $1.4 \times 1.4/1.0 \times 1.0$  mm<sup>2</sup>. The number of cardiac phases were set to 25 and 30 at 1.5 T and 3.0 T, respectively. Higher heart rates were compensated for by reducing the views per segment (time frame) accepting some loss in temporal resolution to shorten scan times.

### Systolic Function Analysis

LV end-diastolic volume (LVEDV), stroke volume (LVSV), ejection fraction (LVEF), and myocardial mass (LVM) were determined by two operators (R.F. with 20 years and B.S. with 12 years MRI experience) by manual delineation of endocardial and epicardial borders in end-systolic, end-diastolic, and mid-diastolic short axis views using dedicated software (CMRtools<sup>®</sup>, v. 2010, Cardiovascular Imaging Solutions Ltd, Cambs, UK). Trabeculae and papillary muscles were excluded from the ventricular cavity by setting a tissue-blood contrast threshold. All parameters were indexed to body surface area (BSA).

LAS reflects LV longitudinal function and is defined as the percentage shortening of LV length between end diastole and end systole.<sup>7</sup> LV longitudinal length (LVLL) in end diastole and end systole was measured between the center of the connection line of the mitral valve leaflets and the epicardial apex. Originally, LAS was assessed from a single four-chamber view (monoplanar).<sup>7,8</sup> In this study, it was also measured as the average from four- and two-chamber views (biplanar) by two operators (R.F. and K.G.) (Fig. 1):

**TABLE 1. Demographic and Systemic Iron Parameters in Patients With Sickle Cell Disease (SCD) and Healthy Controls**

Parameters	SCD patients <sup>a</sup>	Controls	WMW-test
	Median (IQR)		<i>P</i>
<i>n</i> (f/m)	35 (20/15)	39 (13/26)	NA
Age (years)	23.4 (18.0)	31.5 (23.9)	0.004
BSA (m <sup>2</sup> )	1.70 (0.23)	1.78 (0.27)	0.1
Hb (g/dL)	9.2 (1.3)	14.0 (1.2)	<0.0001
Ferritin (µg/L)	4556 (5189)	47 (43)	<0.0001
LIC (µg/g <sub>liver</sub> )	2808 (2973)	296 (123)	<0.0001

<sup>a</sup>35 patient measurements of 20 patients with 11 patients measured at least twice.  
Data are presented as median with interquartile range (IQR) and significance levels were tested by Wilcoxon-Mann-Whitney U-test (WMW-test, *P*).  
SCD = sickle cell disease; BSA = body surface area; Hb = hemoglobin level; LIC = liver iron concentration assessed by MRI-R2\*.

$$\text{LAS}_{\text{monoplanar}} = \frac{(\text{LVLL}_{\text{ES}} - \text{LVLL}_{\text{ED}})}{\text{LVLL}_{\text{ED}}},$$

$$\text{LAS}_{\text{biplanar}} = \frac{(\text{LAS}_{4\text{ch}} + \text{LAS}_{2\text{ch}})}{2}$$

Myocardial contraction fraction (MCF) as a parameter of global functional performance relates cardiac output to myocardial volume.<sup>8</sup> MCF was calculated by dividing LV stroke volume (LVSV) by the myocardial volume (calculated from LVM divided by the mean specific density of cardiac muscle  $\rho = 1.05 \text{ g/cm}^3$ ) according to a previously published study<sup>8</sup>:

$$\text{MCF} = \frac{\text{LVSV}}{\text{LVM}/1.05}$$

Further systolic parameters included cardiac output rate (CO) and the peak contraction rate (PCR) defined by the early systolic peak of the temporally differentiated time-volume curve.<sup>14</sup> The contractility index (CTI) refers to the maximum rate of change of intracavity pressure-normalized wall stress and was determined non-invasively as the ratio of PCR to LVM according to Zhong et al.<sup>15</sup>

Age adjusted Z-scores were calculated from a linear regression of LAS with age in the healthy control group and were used as references for comparison with age-related LAS Z-scores of SCD patients.

### Statistical Analysis

All results are described as median value and interquartile range. For method comparison and assessment of interobserver variability, Bland-Altman plots were applied. In addition, the intraclass correlation coefficient (ICC) was calculated to analyze the absolute inter-operator agreement or consistency ([www.mangold-international.com](http://www.mangold-international.com)). Differences between subgroups and age correlations of parameters were assessed by the Wilcoxon-Mann-Whitney test and Spearman rank correlation coefficients ( $r_s$ ), respectively. Linear regression analyses with adjusted coefficients of determination ( $r^2$ ) were used to

assess relationships between significantly correlated parameters. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to determine the diagnostic performance of LVEF, LAS, and other systolic parameters to differentiate between SCD patients and healthy controls and to find cut-off values. Significance levels *P* were calculated by one-sided *z*-statistics from AUC minus 0.5 (= no discrimination). This was performed using an Excel Add-on tool (Analyze-it Software Ltd., v. 2.03, Leeds, UK). Bivariate discriminant analysis of LVEF or LVEDV<sub>i</sub> vs. age-adjusted LAS Z score ( $Z(\text{LAS}(\text{age}))$ ) was applied to separate controls from SCD patients with a priori equal group size, which brings different patient ( $n = 35$ ) and control numbers ( $n = 39$ ) to the same statistical level (STATISTICA v. 6.1, Stat-Soft Inc., Tulsa, OK, USA). Significance levels *P* were calculated by applying a one-sided chi-square test ( $\chi^2$ ) to the resulting  $2 \times 2$  contingency tables. *P* values <0.01 were considered as statistically significant.

## Results

### Validation of LAS

In the 124 data sets that were analyzed for both GLS and biplanar LAS Spearman rank correlation revealed a strong correlation between GLS and LAS ( $r_s = 0.73$ ) (Fig. 2). An ICC of 0.86, assuming no interaction, showed almost perfect consistency.

Bland Altman analysis revealed good agreement with nonsignificant bias ( $-0.02\%$ ;  $\pm 95\%$ -agreement interval  $-2.2\%$  and  $2.2\%$ ,  $P = 0.9$ ) of absolute differences between the two operators. The intraclass correlation coefficient resulted in an almost perfect agreement of 0.97.

### Benefit from Biplanar LAS

In contrast to monoplanar LAS assessment from four-chamber views only, we used the average from biplanar four- and two-chamber views. In 31 of the 39 healthy controls with

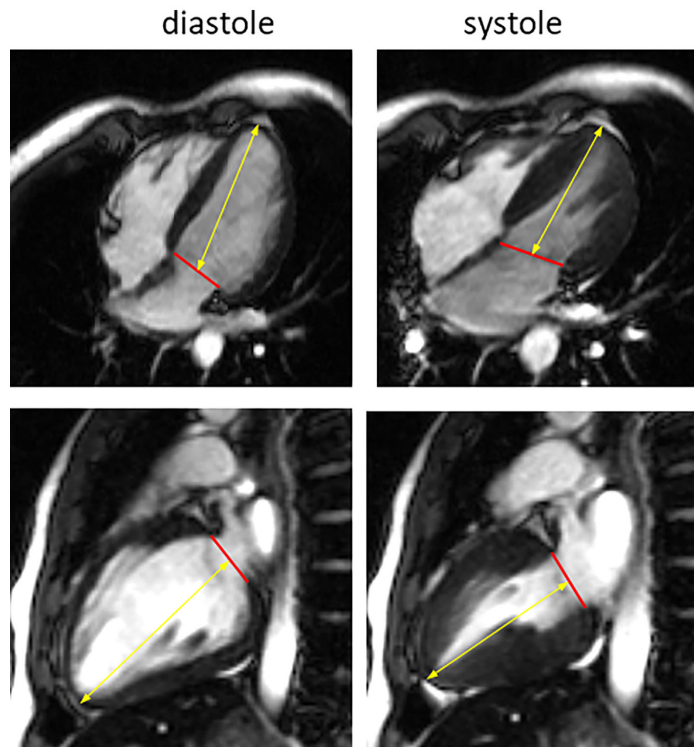


FIGURE 1: Assessment of biplanar long-axis strain ( $LAS_{\text{biplanar}}$ ) from four-chamber (upper row) and two-chamber views (lower row). Measurements were performed in diastole (left) and systole (right) by measuring the distance (yellow arrows) between the epicardial apex to the center of the leaflet linkage line in the mitral valve plane (red lines).

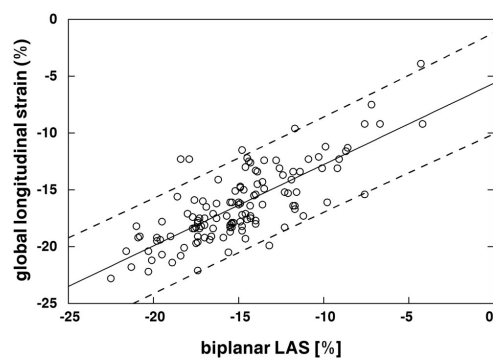


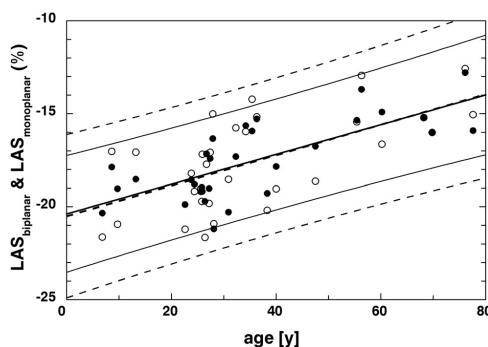
FIGURE 2: Spearman rank correlation between global longitudinal strain (GLS) by feature tracking and biplanar long axis strain (LAS) in 124 patients with systemic iron overload. Correlation analysis resulted in  $r_s = 0.73$  (solid line) within regressed 95% prediction interval (dashed lines) as guidelines for the eye.

available two-chamber views, LAS increased significantly with age ( $r_s = 0.70$ ).

A linear regression plot as a function of age for both biplanar LAS and the traditional monoplane LAS with their 95% prediction intervals is shown in Fig. 3. The linear regression for biplanar LAS resulted in the regression equation  $LAS = (-20.4 \pm 0.5) + (0.080 \pm 0.014) \cdot \text{age}$ , with a coefficient of determination of  $r^2 = 0.53$  and a standard error of estimate (SEE) of 1.4%. From this relationship, Z-scores were calculated for age-adjusted LAS. For monoplane LAS,  $r^2$  was lower (0.37) and SEE higher (2.0%). Hence, we subsequently used only biplanar LAS for SCD patients (except for 4/35 patients with missing two-chamber view acquisitions).

#### Systolic Function in SCD Patients

LVEF was significantly decreased in patients with SCD compared to controls (64% vs. 68%), but most patients (28/35)



**FIGURE 3: The benefit of biplanar assessment of LAS.** Regression plots of LAS<sub>bi</sub> (four- and two-chamber: solid circles,  $r^2 = 0.53$ ) and LAS<sub>mono</sub> (four-chamber: open circles,  $r^2 = 0.37$ ) vs. age within 95% prediction intervals, solid and dashed lines, respectively.

were still in the normal range. LVEDV<sub>i</sub> was significantly increased in SCD patients compared to controls as was LVM<sub>i</sub> (Table 2). Contractility (CTY,  $P = 0.5$ ) and myocardial contraction fraction (MCF,  $P = 0.7$ ) were not significantly different between the two groups, while peak contraction rate (PCR<sub>i</sub>) was significantly higher in SCD patients.

LAS in patients with SCD was significantly higher than in the control group ( $-13.4\%$  vs.  $-17.6\%$ ). Age-adjusted LAS Z-scores ( $Z(\text{LAS}(\text{age}))$ ) were also significantly different ( $2.99$  vs  $-0.16$ ; Table 2).

ROC analysis of PCR<sub>i</sub>, LVEDV<sub>i</sub>, and  $Z(\text{LAS}(\text{age}))$  to differentiate between SCD patients and healthy controls resulted in AUCs of  $0.78$  ( $P = 0.004$ ),  $0.81$  ( $P = 0.0009$ ), and  $0.86$  ( $P < 0.0001$ ), respectively. Nonsignificant AUCs of  $0.54$  ( $P = 0.37$ ),  $0.53$  ( $P = 0.42$ ),  $0.69$  ( $P = 0.07$ ), and  $0.75$  ( $P = 0.02$ ) were achieved for CTY, MCF, LVEF, and LAS, respectively. The combination of LVEF and biplanar LAS by bivariate discriminant analysis resulted in a sensitivity of 57% and a specificity of 79% ( $\chi^2 = 10.0$ ,  $P = 0.0015$ ), while the same sensitivity and specificity was achieved with biplanar LAS alone at a cut-off value of  $-15.8\%$ . However, using age-adjusted Z-scores, an increased sensitivity of 63% and a specificity of 95% was achieved ( $\chi^2 = 27.4$ ,  $P < 0.0001$ ) (Fig. 4). All 10 patients with cardiac symptoms from their medical history (atrial fibrillation) had elevated  $Z(\text{LAS}(\text{age}))$  scores (2–8) but only 5 of them demonstrated decreased LVEF ( $<57\%$ ). Further, all four presymptomatic patients (prior to development of cardiac symptoms) and all other asymptomatic patients had  $Z(\text{LAS}(\text{age}))$  scores in the normal range.

Beyond the correlation of  $Z(\text{LAS}(\text{age}))$  with LVEF ( $r_s = -0.63$ ), there was a significant inverse correlation of

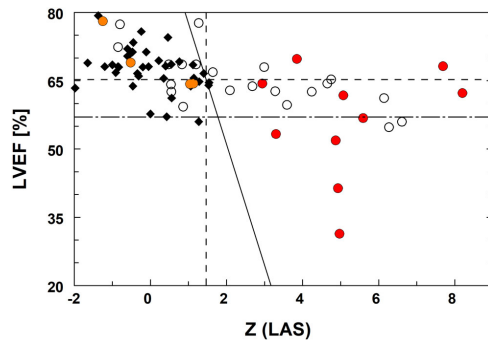
**TABLE 2. Systolic Function Parameters Assessed by MRI in Patients With Sickle Cell Disease (SCD) and in Healthy Controls**

Parameters	SCD Patients	Controls	WMW-Utest <i>P</i>	Age Correlation of Controls	
	Median (IQR)	Median (IQR)		$r_s$	<i>P</i>
HR (bpm)	75.5 (14.8)	68.7 (9.0)	0.008	-0.27	0.09
LVEDV <sub>i</sub> (cm <sup>3</sup> /m <sup>2</sup> )	96.2 (26.6)	75.1 (19.5)	<0.0001	-0.38	0.016
LVS <sub>V</sub> (cm <sup>3</sup> /m <sup>2</sup> )	60.4 (16.6)	49.9 (13.0)	0.0004	-0.43	0.006
LVEF (%)	64.2 (8.9)	68.1 (5.6)	0.005	0.03	0.8
CO <sub>i</sub> (L/min/m <sup>2</sup> )	4.5 (1.3)	3.4 (1.3)	<0.0001	-0.45	0.004
LVM <sub>i</sub> (g/m <sup>2</sup> )	91.5 (34.3)	71.9(17.0)	0.0002	-0.24	0.14
PCR <sub>i</sub> (s <sup>-1</sup> /m <sup>2</sup> )	308 (99)	242 (88)	<0.0001	-0.52	0.0007
Contractility (s <sup>-1</sup> )	5.6 (1.32)	5.4 (1.8)	ns	-0.42	0.008
MCF (%)	74.7 (26.2)	75.1 (18.9)	ns	-0.11	0.5
LAS (%)	-13.4 (7.3)	-17.6 (3.1)	0.0002	0.75	<0.0001
Z (LAS)	2.99 (3.95)	-0.16 (1.16)	<<0.0001	0.06	0.7

Nonparametric Wilcoxon-Mann-Whitney U-test (p (WMW-test)) was used to test for statistical significance. Age dependence of parameters was analyzed by rank correlation ( $r_s$ ,  $P$ ).

HR = heart rate; LVEDV = left ventricular end-diastolic volume; LVS<sub>V</sub> = stroke volume; LVEF = ejection fraction; CO = cardiac output; LVM = left ventricular myocardial mass; PCR = peak contraction rate; CTY = contractility; MCF = myocardial contraction fraction; LAS = long-axis strain; Z(LAS) = Z-score of LAS.





**FIGURE 4:** Left ventricular ejection fraction (LVEF) is associated with Z-scores of age-adjusted long-axis strain (Z (LAS)). A linear bi-variable discriminant function (solid line) separates controls (rhomboids) from SCD patients (open circles) with a sensitivity of 66% and a specificity of 95%. Univariable discriminant thresholds for LVEF = 65.2% and Z (LAS) = 1.47 (dashed lines) separate patients from controls with a sensitivity/specificity of 63%/74% and 63%/95%, respectively. Colored circles indicate presymptomatic (orange) and symptomatic (red) patients (atrial fibrillation and flutter). Normal lower threshold is shown (dashed-dotted line) at LVEF >57%.

Z(LAS(age)) with contractility ( $r_s = -0.64$ ), and to a lesser degree with MCF ( $r_s = -0.56$ ) in patients with SCD. A positive significant correlation was found with age ( $r_s = 0.53$ ).

## Discussion

Biplanar LAS by MRI demonstrated high accuracy to indicate systolic dysfunction in patients with SCD. Easy and fast assessment combined with high accuracy of LAS may challenge the role of LVEF for evaluation of systolic function in this patient group. In contrast to LVEF, there was a significant age effect on LAS, which should be taken into account by calculation of Z-scores over a wide range of age. Validity of LAS was demonstrated by comparison with the reference method of GLS assessed by feature-tracking cardiac MRI. In addition, the applied biplanar LAS method as the average from four-chamber and two-chamber LAS, provided more precise measurements, and normalization to age (i.e. applying Z-scores) increased diagnostic accuracy.

Cardiomyopathy in SCD represents a special form that is characterized by signs of diastolic dysfunction early in life, whereas manifestation of systolic dysfunction becomes evident later.<sup>16</sup> In addition, LV dilatation and hypertrophy are typical features of myocardial remodeling due to hyperdynamic physiology in chronic anemia.<sup>17,18</sup> In SCD patients, most studies dealing with cardiac function refer to echocardiographic parameters.<sup>1,17</sup> Although MRI is established for assessment of cardiac function,<sup>19</sup> there have been few studies in SCD patients, and data on myocardial strain analysis are lacking. Our results support the diagnostic value of LAS by MRI,

showing higher sensitivity and specificity for assessing systolic impairment in SCD patients in comparison to LVEF. LAS by MRI was superior to LVEF for evaluation of systolic function in this patient group. A potential drawback of LAS (and LVEF) assessment is atrial fibrillation that was documented in clinical records in 10 of our patients. Atrial fibrillation can cause gating artifacts with image distortions and therefore limit functional analysis. However, no gating problems or image distortions occurred during MRI in our patients with atrial fibrillations.

In this study, the peak contraction rate (PCR) was also superior to LVEF for reflecting systolic impairment in SCD patients. However, the diagnostic accuracy of PCR was inferior to that of LAS and calculation of PCR is more complex and time-consuming which limits its utility in daily clinical practice.

In SCD patients, a meta-analysis reported no differences in load-dependent systolic indices, such as LVEF, between patients and controls.<sup>20</sup> Instead, myocardial strain assessed by echocardiography was generally abnormal and an early marker of systolic dysfunction in SCD patients with normal LVEF.<sup>16</sup> With the aid of a mathematical model, Dumesnil et al showed that longitudinally oriented subendocardial fiber shortening is translated into LV long-axis function, which may better reflect the contractile function of the myocardium than circumferentially dependent parameters as used in LVEF calculation.<sup>21</sup> This theory was supported in our study by the fact that identification of SCD patients with cardiac symptoms was more reliable with LAS compared to LVEF. Due to the subendocardial fiber orientation, it is suggested that longitudinal strain is more sensitive to ischemia than other strain components.<sup>22,23</sup> Vaso-occlusion with recurrent myocardial ischemia is common even in young SCD patients<sup>24</sup> and LAS has potential to be an adequate indicator of ischemic impairment of the subendocardial myocardial layer.

LAS demonstrated strong age-dependency, with more negative LAS in younger patients. Age-related effects on cardiac function parameters are well known and usually addressed by referring to normalized values for functional analyses.<sup>25</sup> However, the age-dependency of LAS has either not been considered<sup>26</sup> or has not been taken into account for data analyses and interpretation in recent studies.<sup>7,8</sup> Age-normalization of LAS was an important step in our cohort as SCD patients often represent the younger age group. Of note, the application of age adjusted Z-scores for LAS was an important step to increase sensitivity and specificity. Our study suggests that for comparison of different patient groups and cardiac diseases—that may also cover different age spectra—age adjustment of LAS (i.e. Z-scores) is important and will contribute to the required standardization.

LAS as a parameter of longitudinal function was previously evaluated in patients with cardiomyopathies.<sup>7</sup> In agreement with that study, we found a significant correlation of

monoplanar LAS with the reference standard of GLS. However, the correlation when using biplanar LAS was improved. Applying biplanar LAS may reduce measurement artifacts from nonorthogonal planes, leaflet misrecognition, or poor image quality and increase precision of measurements. The practical advantage of rapidly assessed LAS compared to elaborate strain analysis is that no additional MR sequence protocols are required and no dedicated software is needed. LAS can be directly assessed online from conventional SSFP sequences in as short as 1 minute, instead of applying post-processing software with 3-fold analysis times.<sup>7</sup> The calculation of Z-scores allows the interpolation of normal LAS values for any age and thus supersedes the necessity of selecting age-matched controls. Excellent interoperator agreement of LAS was shown in this study by intraclass correlation. The easy and straightforward approach of LAS could contribute to its widespread application and standardization of longitudinal strain assessment using MRI.

### Limitations

These MRI examinations were performed at two scanners with different field strength; therefore image acquisition was not uniform. However, standardization of image analysis and measurements should not have been influenced. In addition, Z-scores for LAS were calculated from relatively small cohorts of SCD patients and healthy controls and may need further evaluation in a larger population. In addition, the 35 SCD MRI studies were from 20 patients, that is, not all SCD studies were independent of each other. Validation of LAS was performed against feature tracking GLS, which is not the strongest reference standard.

### Conclusion

Rapidly assessed LAS demonstrated high diagnostic accuracy and was an early indicator of systolic dysfunction in patients with SCD. Therefore, LAS is a promising measure of systolic function in this patient group. Biplanar assessment of LAS provided more precise measurements, and normalization to age (i.e. applying Z-scores) increased diagnostic accuracy. However, confirmation of our findings requires further analyses in larger patient cohorts.

### Acknowledgment

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

### References

1. Niss O, Quinn CT, Lane A, et al. Cardiomyopathy with restrictive physiology in sickle cell disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:243-252.
2. Kaur H, Aurif F, Kittaneh M, Chio JPG, Malik BH. Cardiomyopathy in sickle cell disease. *Cureus* 2020;12:9619.

### Grützediek et al.: Cardiac MRI Long-Axis Strain in SCD

3. Fitzhugh CD, Lauder N, Jonassaint JC, et al. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2010;85:36-40.
4. Walther FJ, Siassi B, King J, Wu PY. Blood flow in the ascending and descending aorta in term newborn infants. *Early Hum Dev* 1986;13:21-25.
5. Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E. Tissue tracking technology for assessing cardiac mechanics: Principles, normal values, and clinical applications. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:1444-1460.
6. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:447-456.
7. Riffel JH, Andre F, Maertens M, et al. Fast assessment of long axis strain with standard cardiovascular magnetic resonance: A validation study of a novel parameter with reference values. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:69.
8. Arenja N, Riffel JH, Fritz T, et al. Diagnostic and prognostic value of long-axis strain and myocardial contraction fraction using standard cardiovascular MR imaging in patients with nonischemic dilated cardiomyopathies. *Radiology* 2017;283:681-691.
9. Noetzi LJ, Coates TD, Wood JC. Pancreatic iron loading in chronically transfused sickle cell disease is lower than in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2011;152:229-233.
10. Hankins JS, McCarville MB, Hillenbrand CM, et al. Ventricular diastolic dysfunction in sickle cell anemia is common but not associated with myocardial iron deposition. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:495-500.
11. Gladwin MT. Cardiovascular complications in patients with sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:423-430.
12. Whipple NS, Naik RJ, Kang G, et al. Ventricular global longitudinal strain is altered in children with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2018;183:796-806.
13. Tahir E, Fischer R, Grosse R, et al. Strain analysis using feature-tracking CMR to detect LV systolic dysfunction in myocardial iron overload disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:2267-2268.
14. Schoennagel BP, Fischer R, Grosse R, et al. Peak filling rates assessed by CMR imaging indicate diastolic dysfunction from myocardial iron toxicity. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;9:1-2.
15. Zhong L, Tan R-S, Ghista DN, Ng EY-K, Chua L-P, Kassab GS. Validation of a novel noninvasive cardiac index of left ventricular contractility in patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:2764-2772.
16. Whipple NS, Joshi VM, Naik RJ, et al. Sickle cell disease and ventricular myocardial strain: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68:28973.
17. San M, Demirtas M, Burgut R, Birand A, Baslamish F. Left ventricular systolic and diastolic functions in patients with sickle cell anemia. *Int J Angiol* 1998;7:185-187.
18. Divanović A, Hor K, Cnota J, Hirsch R, Kinsel-Ziter M, Michelfelder E. Prediction and perinatal management of severely restrictive atrial septum in fetuses with critical left heart obstruction: Clinical experience using pulmonary venous Doppler analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:988-994.
19. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance – 2020 update: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on standardized post-processing. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020;22:19.
20. Poludasu S, Ramkissoon K, Saliccioli L, Kamran H, Lazar JM. Left ventricular systolic function in sickle cell anemia: A meta-analysis. *J Card Fail* 2013;19:333-341.
21. Dumesnil JG, Shoucri RM, Laurenceau JL, Turcot J. A mathematical model of the dynamic geometry of the intact left ventricle and its application to clinical data. *Circulation* 1979;59:1024-1034.

#### Journal of Magnetic Resonance Imaging

22. Biering-Sørensen T, Hoffmann S, Mogelvang R, et al. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:58-65.
23. Stankovic I, Putnikovic B, Cvjetan R, et al. Visual assessment vs. strain imaging for the detection of critical stenosis of the left anterior descending coronary artery in patients without a history of myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:402-409.
24. Adeniyi AT, Okeniyi JAO, Adegoke SA, Oseni SBA, Smith OS, Abe-Dada AA. Clinical Utilities of Electrocardiography in the diagnosis of myocardial ischemia in children with sickle cell anemia: Correlation with serum cardiac troponin I. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021;43:308-313.
25. Maceira A, Prasad S, Khan M, Pennell D. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006;8:417-426.
26. Gjesdal O, Almeida ALC, Hopp E, et al. Long axis strain by MRI and echocardiography in a postmyocardial infarct population. *J Magn Reson Imaging* 2014;40:1247-1251.

### 3. Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
SCD	Sichelzellanämie (sickle cell disease)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
GLS	Global Longitudinal Strain
LAS	Long Axis Strain
Z (LAS)	Z-Score des LAS
MRT	Magnetresonanztomographie
SSFP	Steady-State Free-Precession
LVEDV	Linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen
LVESV	Linksventrikuläres Endsystolisches Volumen
LVM	Linksventrikuläre Myokardmasse
LVLL	Longitudinale LV-Länge
MCF	Myokardiale Kontraktionsfraktion
LVSV	Linksventrikuläres Schlagvolumen
IOL	Eisenüberladung (iron overload)
CO	Herzzeitvolumen (cardiac output)
PCR	Peak-Kontraktionsrate
CTY	Kontraktilität (contractility)
HF	Herzfrequenz
msTh	Septale Verdickung (midseptal thickening)

## 4. Einleitung

Patienten mit Sichelzellanämie (SCD = sickle cell disease) haben eine komplexe Form der Kardiomyopathie im Sinne einer restriktiven Kardiomyopathie, die charakterisiert ist durch frühe diastolische Dysfunktion und linksatriale Dilatation bei initial erhaltener systolischer Funktion (1, 2). Die Manifestation einer systolischen Dysfunktion wird dagegen erst im späteren Verlauf der Erkrankung deutlich (3). Aufgrund der Vielzahl an Einflussfaktoren ist ein vollständiges Verständnis der Pathophysiologie noch nicht abschließend geklärt und bleibt Gegenstand aktueller Forschung (1, 4, 5).

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wird generalisiert und als etablierter Standard für die Beurteilung der kardialen systolischen Funktion eingesetzt und kann verlässlich mittels kardialer Magnetresonanztomographie (MRT) bestimmt werden. Allerdings ist sie weniger gut geeignet komplexe myokardiale Kontraktionsmuster widerzuspiegeln (3). Ein Nachteil der LVEF ist es eine kardiale Funktionsstörung frühzeitig zu detektieren (6, 7). Aktuell ist die Evaluation anderer systolischer Funktionsparameter, wie z. B. des myokardialen Strain, mittels kardialer MRT noch ausstehend. Der myokardiale Strain beschreibt allgemein die Deformierung (z. B. Verkürzung oder Verdickung) des Myokards während des Herzzyklus. Mithilfe des myokardialen Strain ist bereits die Detektion einer geringgradigen subklinischen systolischen Dysfunktion möglich (8).

In einer vorherigen Studie wurde der Global Longitudinal Strain (GLS) mittels sog. feature-tracking MRT in Patienten mit myokardialer Eisenüberladung erhoben (7). Die feature-tracking MRT-Methode zur Strain-Analyse erlaubt dabei aus Standard Cine-Sequenzen eines kardialen MRT-Datensatzes die verschiedenen Komponenten der Myokardkontraktion (radial, zirkumferentiell und longitudinal) zu bestimmen (9, 10).

Nachteil der feature-tracking MRT ist die zeitintensive Post-Processing Analyse welche in aller Regel eine spezielle Software benötigt (11). Kürzlich wurde von Riffel et al. und Arenja et al. (11, 12) der Long Axis Strain (LAS), als eine vereinfachte Form des longitudinalen Strain, als zuverlässiger und vor allem schnell bestimmbarer Parameter zur Beurteilung der systolischen Funktion mittels kardialer MRT identifiziert. Vorteile dieser Methode sind, dass weder spezielle/additive MRT-Sequenzen noch eine dezidierte Analyse-Software benötigt werden.

Viele Studien haben die kardiale Dysfunktion als Haupttodesursache bei Patienten mit SCD identifiziert (13-16). Allerdings gibt es derzeit in den Leitlinien keine eindeutigen Empfehlungen zur Beurteilung der kardialen Funktion von SCD-Patienten (17). Ziel unserer Studie war es, das diagnostische Potential des LAS im Hinblick auf systolische Funktionseinschränkungen bei Patienten mit SCD im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zu untersuchen.

## 5. Materialien und Methoden

### 5.1 Probanden

Bei insgesamt 20 Patienten mit genetisch nachgewiesener SCD und transfusionsbedingter Eisenüberladung wurde zwischen 2007 und 2022 im Rahmen ihrer Kontrolluntersuchungen (Monitoring der Organ-Eisenüberladung mittels MRT) auch eine kardiale MRT durchgeführt. 11 Patienten wurden mindestens zweimal untersucht (longitudinal), sodass insgesamt 35 Patientenmessungen zur Verfügung standen (20 weiblich, 15 männlich). 39 gesunde Kontrollpersonen (13 weiblich, 26 männlich) ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen wurden als Vergleichsgruppe einbezogen. Es wurden von allen beteiligten Personen schriftliche Einverständniserklärungen eingeholt und alle Untersuchungen im Rahmen der Studie wurden von der lokalen Ethikkommission (Ärztammer, Nr. 2021-10551-BO-ff) genehmigt.

### 5.2 Validierungsprozess des LAS

Zur Validierung der LAS-Methode schlossen wir 124 Patienten (66 Frauen, 58 Männer) mit der Diagnose einer systemischen Eisenüberladung (IOL = iron overload) in die Analyse ein, die bereits Teil einer vorangehenden Studie waren (7). Von diesen lagen myokardiale Strainanalysen mittels feature-tracking MRT unter Verwendung einer speziellen Nachbearbeitungssoftware (Segment Version 2.1.R.6108, Medviso, Lund, Schweden) vor. Hierbei wurde der GLS unter Verwendung von 2-, 3- und 4-Kammerblicken analysiert. Um die Methode des LAS zu validieren wurde der LAS zusätzlich bei diesem Kollektiv bestimmt und mit den bereits vorhandenen GLS-

Werten der feature-tracking MRT-Strainanalyse verglichen. Die GLS-Werte dienten hierbei als Referenzstandard.

Um die Interoperator-Variabilität des LAS zu bewerten, analysierten zwei Untersucher (R.F. mit 20 Jahren Erfahrung in der kardialen MRT sowie K.B. als Assistenzärztin nach intensiver Einarbeitung) unabhängig voneinander den biplanaren LAS aus jeweils 2- und 4-Kammer-Ansichten bei 42 der 124 Patienten. Dabei wurde das gesamte Spektrum der LAS-Werte zwischen -21,6 % und -3,9 % bei 42 der 124 Patienten abgedeckt.

### 5.3 Kardiale MRT

Alle kardialen MRT-Untersuchungen wurden an einem 1,5 T (Symphony, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) oder einem 3 T Gerät (Ingenia, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) durchgeführt. Die kardialen MRT-Protokolle für die Analyse von Herzmorphologie und -funktion umfassten balanced cine-Steady-State Free-Precession-Aufnahmen (bSSFP), u.a. in 2-Kammer- sowie 4-Kammer-Ansichten sowie Kurz-Achsen-Aufnahmen mit retrospektivem EKG-Gating in end-expiratorischer Atempause. Die Scan-Parameter der für die Auswertung herangezogenen bSSFP-Sequenzen für 1,5T/3T waren TE = 1,5/1,5 ms, TR = 49/2,9 ms, FA = 65°/45°, Bandbreite = 975/1894 Hz/Pixel, Schichtdicke = 6/8 mm. Die Anzahl der Herzphasen betrug 25 und 30 bei 1,5T bzw. 3,0T. Höhere Herzfrequenzen wurden durch eine Verringerung der Bilder pro Segment kompensiert.



## 5.4 Analyse der systolischen Funktion

Die linksventrikulären enddiastolischen Volumina (LVEDV), die endsystolischen Volumina (LVESV), die Ejektionsfraktion (LVEF) und die linksventrikuläre Myokardmasse (LVM = left ventricular mass) wurden durch manuelle Konturierung der endokardialen und epikardialen Grenzen in sowohl endsystolischen, als auch enddiastolischen und mitt-diastolischen Kurzachsenansichten mit Hilfe einer speziellen Software (CMRtools®, v. 2010, Cardiovascular Imaging Solutions Ltd, Cambs, UK) bestimmt. Trabekel und Papillarmuskeln wurden aus dem Ventrikel (Blutvolumen) ausgeschlossen und in das Myokardvolumen inkludiert, indem ein Gewebe-Blut-Kontrast-Schwellenwert für die jeweilige Untersuchung in der Enddiastole festgesetzt wurde. Alle indizierten Parameter (i) wurden an die Körperoberfläche (BSA = body surface area) des jeweiligen Patienten normiert.

Der **Long Axis Strain (LAS)** spiegelt die linksventrikuläre longitudinale Funktion wider. Zur Berechnung wurde die longitudinale LV-Länge (LVLL) zwischen der Mitte der Verbindungslinie der Mitralklappensegel und der epikardialen LV-Apex gemessen. Ursprünglich wurde der LAS allein unter Verwendung des 4-Kammer Blicks bestimmt ( $LAS_{monoplanar}$ ) (11, 12). Im Gegensatz zu dieser monoplanaren Analyse aus dem 4-Kammer-Blick verwendeten wir zudem 2-Kammer-Blicke und ermittelten den resultierenden Mittelwert dieses biplanaren LAS aus 4- und 2-Kammer-Ansichten ( $LAS_{biplanar}$ ) (**Abbildung 1**, s. Originalpublikation):

$$LAS_{monoplanar} = \frac{(LVLL_{ES} - LVLL_{ED})}{LVLL_{ED}}$$

$$LAS_{biplanar} = \frac{(LAS_{4ch} + LAS_{2ch})}{2}$$

Als weitere Parameter wurden das **Herzzeitvolumen (CO = cardiac output)**, die systolische **Peak-Kontraktionsrate (PCR)**, die **Kontraktilität (CTY = contractility)** und die **myokardiale Kontraktionsfraktion (MCF)** einbezogen. Die PCR wird durch den systolischen Peak der differenzierten LV-Zeit-Volumen-Kurve definiert (6). Die CTY bezieht sich auf die maximale Änderungsrate der intrakavitären Wandspannung und kann nicht-invasiv als der Quotient aus PCR und LVM bestimmt werden (18). Die MCF setzt das LV-Schlagvolumen (LVSV) in Relation zum Myokardvolumen (12). Altersstandardisierte Z-Scores wurden anhand einer linearen Regression des LAS gegen das Alter in der gesunden Kontrollgruppe berechnet. Diese wurden als Referenzwerte zum Vergleich mit altersbezogenen Z-Werten von LAS bei SCD-Patienten verwendet.

## 5.5 Statistische Analyse

Alle Ergebnisse sind als Median und Interquartilsbereiche angegeben. Für den Methodenvergleich und die Bewertung der Variabilität zwischen den Untersuchern wurden Bland-Altman-Diagramme verwendet. Unterschiede zwischen Untergruppen und Messgrößen wurden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test und der Spearman-Rangkorrelation ( $R_s$ ) bewertet. Lineare Regressionsanalysen mit bereinigtem Bestimmtheitsmaß ( $r^2$ ) wurden zur Bewertung der Beziehungen zwischen signifikant korrelierenden Parametern, insbesondere mit dem Alter, verwendet. Die Receiver-Operating-Characteristic-Analyse (ROC-Analyse) wurde verwendet, um die diagnostische Wertigkeit von LVEF, LAS und anderen systolischen Parametern zu bestimmen und Cut-off-Werte zu ermitteln. Dies wurde mit einem Excel-Add-on-Tool durchgeführt (Analyze-it Software Ltd., v. 2.03, Leeds, UK). Die bivariaten Diskriminanzanalysen von LVEF und LVEDV<sub>i</sub>, verglichen mit Z (LAS<sub>Alter</sub>) wurden

angewendet, um die Kontrollen von den Patienten mit SCD zu trennen (STATISTICA v. 6.1, Stat-Soft Inc., Tulsa, USA). Die Signifikanzniveaus wurden durch Anwendung eines einseitigen Chi-Quadrat-Tests auf die resultierenden 2x2-Kontingenztabellen berechnet. Alle p-Werte  $< 0,01$  wurden als statistisch signifikant angesehen.

## 6. Ergebnisse

### 6.1 Patientendaten der jeweiligen Kohorten

Die demographischen und nichtparametrischen systemischen Eisenüberladungsparameter der SCD-Patienten und der Kontrollgruppe sind in **Tabelle 1** (s. Originalpublikation) aufgeführt. Beim Vergleich der SCD-Patienten mit der Kontrollgruppe wird deutlich, dass die Sichelzellpatienten signifikant jünger waren ( $23,4 \pm 18,0$  vs.  $31,5 \pm 23,9$ ,  $p = 0,004$ ). Die beiden Gruppen unterschieden sich zudem hinsichtlich der Werte für Hämoglobin (Hb), welche sich signifikant geringer in SCD-Patienten zeigten ( $9,2 \pm 1,3$  vs.  $14,0 \pm 1,2$ ,  $p < 0,0001$ ). Wie erwartet zeigten sich Ferritin und die Lebereisenkonzentration (LIC) signifikant höher bei SCD-Patienten ( $4556 \pm 5189$  vs.  $47 \pm 43$ ,  $p < 0,0001$  und  $2808 \pm 2973$  vs.  $296 \pm 123$ ,  $p < 0,0001$ ).

### 6.2 Validierung von LAS und Untersucher-Variabilität

In einer früheren Studie wurde der GLS mittels feature-Tracking MRT und einer speziellen Post-Processing Software bei einer Gruppe von 124 Patienten mit systemischer Eisenüberladung evaluiert (7). Diese GLS-Daten wurden mit zusätzlich durchgeführten LAS-Analysen verglichen. Die Spearman-Rangkorrelation ergab eine starke Korrelation zwischen GLS und LAS ( $R_s = 0,73$ ;  $p < 0,0001$ ) (**Abbildung 2**, s. Originalpublikation).

Mittels Bland-Altman-Analyse wurde in 42 der 124 stratifizierten Patienten die Interoperator-Variabilität untersucht. Es ergab sich eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden Untersuchern ohne signifikante Abweichung der absoluten Unterschiede ( $-0,02$  %;  $\pm 95$  %-Übereinstimmungsintervall  $-2,2$  %/ $2,2$  %,  $p = 0,9$ ).

### 6.3 Monoplanarer versus biplanarer LAS

Der LAS konnte als Mittelwert der Messungen aus 4-Kammer- und 2-Kammer-Blicken ( $LAS_{\text{bipolar}}$ ) mit einer Standardabweichung von 0 bis 2,8 bestimmt werden. Bei 31 von 39 gesunden Kontrollen war die Spearman-Rangkorrelation von LAS mit dem Alter hoch signifikant ( $R_s = 0,70$ ,  $p < 0,0001$ ). Für die restlichen 8 gesunden Kontrollpersonen lagen keine 2-Kammerblicke zur Bestimmung des  $LAS_{\text{bipolar}}$  vor.

**Abbildung 3** (s. Originalpublikation) zeigt eine lineare Regression des monoplanaren und biplanaren LAS in Abhängigkeit des Alters innerhalb ihrer 95 %-Vorhersageintervalle. Die lineare Regression für das biplanare LAS ergab  $LAS_{\text{bipolar}} = (-20,4 \pm 0,5) + (0,080 \pm 0,014) \cdot \text{Alter}$  mit einem Bestimmtheitsmaß von  $r^2 = 0,53$  und einem Standardfehler der Schätzung SEE (= standard error of estimate) von 1,4 %. Aus dieser Beziehung konnten die Z-Scores für den altersnormierten LAS berechnet werden. Für  $LAS_{\text{monoplanar}}$  war das Bestimmtheitsmaß  $r^2$  mit 0,37 geringer bei einem höheren SEE von 2,0 %. Aufgrund dieser Ergebnisse verwendeten wir fortgehend den biplanaren LAS für alle SCD-Patienten mit Ausnahme von 4 von 35 Patienten, für die keine 2-Kammer-Ansicht verfügbar war.

### 6.4 Systolische Funktion bei SCD-Patienten

Die LVEF war bei SCD-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen verringert ( $64,2 \pm 8,9$  vs.  $68,1 \pm 5,6$  %,  $p = 0,005$ ), aber bei der Mehrzahl der Patienten noch im Normbereich (28 von 35). Der  $LAS_{\text{bipolar}}$  war bei Patienten mit SCD mit  $-13,4 \pm 7,3$  % signifikant höher (i.S. weniger negativer Werte) als bei der gesunden Kontrollgruppe ( $-17,6 \pm 3,1$  %) ( $p = 0,0002$ ). Die Z-Scores des LAS bestätigten diesen Unterschied, bei SCD-Patienten lag der Z (LAS) bei  $2,99 \pm 3,95$  im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen mit einem Z (LAS) von  $-0,16 \pm 1,16$  % ( $p < 0,0001$ ). Sowohl  $LVEDV_i$

( $96,2 \pm 26,6$  vs.  $75,1 \pm 19,5$   $\text{cm}^3/\text{m}^2$ ,  $p < 0,0001$ ),  $\text{LVM}_i$  ( $91,5 \pm 34,3$  vs.  $71,9 \pm 17,0$   $\text{g}/\text{m}^2$ ,  $p = 0,0002$ ), die systolische  $\text{PCR}_i$  ( $308,0 \pm 99$  vs.  $242,0 \pm 88$   $\text{s}^{-1}/\text{m}^2$ ,  $p < 0,0001$ ), als auch  $\text{CO}_i$  ( $4,5 \pm 1,3$  vs.  $3,4 \pm 1,3$   $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ ,  $p < 0,0001$ ) zeigten sich signifikant höher bei SCD-Patienten, wobei die CTY ( $5,6 \pm 1,32$  vs.  $5,4 \pm 1,8$   $\text{s}^{-1}/\text{m}^2$ ) und die MCF ( $74,7 \pm 26,2$  vs.  $75,1 \pm 18,9$  %) keine signifikante Unterscheidung aufwiesen. Eine Zusammenfassung aller systolischen Funktionsparameter der SCD-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe zeigt **Tabelle 2** (s. Originalpublikation).

Die ROC-Analyse von  $\text{PCR}_i$ ,  $\text{LVEDV}_i$  und Z ( $\text{LAS}_{\text{Alter}}$ ) ergab die folgenden ansteigenden AUCs von 0,78 ( $p = 0,004$ ), 0,81 ( $p = 0,0009$ ), 0,86 ( $p < 0,0001$ ). Für MCF, CTY, LVEF und LAS wurden nicht signifikante AUCs von 0,53 ( $p = 0,42$ ), 0,54 ( $p = 0,37$ ), 0,69 ( $p = 0,07$ ) bzw. 0,75 ( $p = 0,02$ ) erreicht.

Die Kombination von LVEF und altersbereinigtem LAS Z-Score (Z (LAS)) ergab mittels bivariater Diskriminanzanalyse eine Sensitivität von 66 % und eine Spezifität von 95 % ( $p = 0,0015$ ) um Patienten von Kontrollen zu separieren. Die univariate Analyse ergab für die LVEF eine Sensitivität und Spezifität von 63 % und 74 % ( $p = 0,002$ ) bei einem berechneten LVEF Cut-off-Wert von 65,2 %, während sich beim Z-Score (Z (LAS)) eine Sensitivität und Spezifität von 63 % bzw. 95 % ( $p < 0,0001$ ) ergab bei einem berechneten Cut-off-Wert von  $Z = 1,47$ , (**Abbildung 4**, s. Originalpublikation).

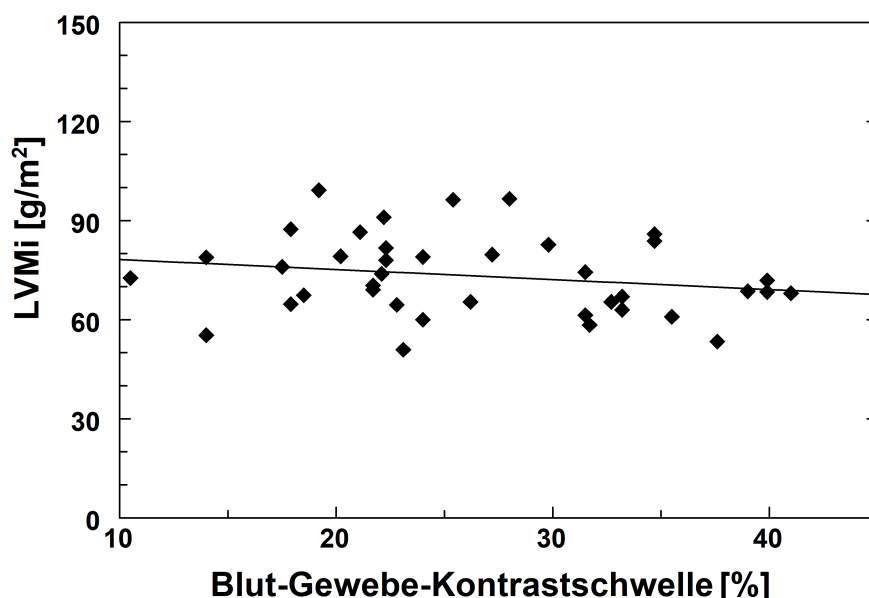
Es zeigte sich eine negative Korrelation von Z (LAS) mit der LVEF ( $R_s = -0,63$ ,  $p < 0,0001$ ). Zudem bestand eine starke inverse Korrelation von Z (LAS) mit der Kontraktilität CTY ( $R_s = -0,64$ ,  $p < 0,0001$ ) und in geringerem Maße mit der MCF ( $R_s = -0,56$ ,  $p = 0,0004$ ) bei Patienten mit SCD.

Es stellte sich zudem heraus, dass alle 10 kardial symptomatischen Patienten (dokumentiertes Vorhofflimmern laut Patientenakte) einen erhöhten Z (LAS)-Wert

zwischen 2 und 8, aber nur 5 von ihnen eine verminderte LVEF (< 57 %) aufwiesen. Außerdem hatten alle 4 präsymptomatischen Patienten und alle anderen asymptomatischen Patienten Z (LAS)-Werte im normalen Bereich (**Abbildung 4**, s. Originalpublikation). Die Anwendung der Diskriminanzanalyse auf LVEDV<sub>i</sub> und Z (LAS) führte zu einer noch besseren Unterscheidung von Kontrollen und Patienten mit SCD mit einer Sensitivität von 71 % und einer Spezifität von 100 % ( $p < 0,0001$ ).

### 6.5 Gewebe-Blut-Kontrast-Schwellenwerte

Bei Kontrollpersonen ergab sich keine Korrelation zwischen der kardialen Masse (LVM<sub>i</sub>) und dem Gewebe-Blut-Kontrast-Schwellenwert ( $p = 0,17$ ). Die kardiale Masse bei Kontrollen blieb also unbeeinflusst durch die Festlegung unterschiedlicher Gewebe-Blut-Kontrast-Schwellenwerte (**Abbildung I**).



**Abbildung I: Assoziation der linksventrikulären myokardialen Masse (LVM<sub>i</sub>) mit der Blut-Gewebe-Kontrast-Schwelle.** Bei gesunden Kontrollpersonen wird die LVM<sub>i</sub> nicht von der Gewebe-Blut-Schwelle beeinflusst, wie die Spearman-Rangkorrelation zeigt (schwarze Rauten,  $p = 0,17$ ).

## 7. Diskussion

In dieser Studie wurde das diagnostische Potential des LAS mittels kardialer MRT hinsichtlich einer systolischen Dysfunktion bei Patienten mit Sichelzellanämie untersucht. Im Vergleich zu anderen systolischen Parametern, wie z. B. LVEF, ließ sich der LAS als sensitiver Indikator einer systolischen Funktionseinschränkung identifizieren. Wir konnten die diagnostische Validität des LAS mittels Vergleiches mit dem Referenzstandard GLS nachweisen. Mehrere Prozesse führten zu einer höheren diagnostischen Genauigkeit der LAS-Methode: zum einen den Einbezug sowohl 2-Kammer- als auch 4-Kammer-Blicke im Sinne einer biplanaren Erhebung des LAS, und zum anderen aufgrund der starken Altersabhängigkeit des LAS die Bildung altersnormierter Z-Werte anhand von gesunden Kontrollen.

### 7.1 Validierung der LAS-Methode und Untersucher-Variabilität

Die Validität des LAS wurde durch einen Vergleich mit der Referenzmethode des GLS, der mittels kardialer feature-tracking MRT bei 124 Patienten ermittelt wurde, evaluiert. In Übereinstimmung mit einer Studie zur Beurteilung von Kardiomyopathien (11) ergab sich in unserem gewählten Kollektiv von Patienten mit systemischer Eisenüberladung eine gute Korrelation des LAS mit dem Referenzstandard GLS. Der Praxisvorteil des schnell auswertbaren LAS gegenüber der aufwendigen Strainanalyse (u.a. GLS) besteht darin, dass keine spezielle Post-Processing Software (wie mittels feature-tracking MRT) erforderlich ist und dass keine zusätzlichen MR-Sequenzprotokolle akquiriert werden müssen (wie bei der CSPAMM/DENS-Methode erforderlich). Der LAS kann direkt aus konventionellen, und im Rahmen einer kardialen MRT



standardmäßig akquirierten SSFP-Sequenzen bestimmt werden, anstatt eine aufwändige Nachbearbeitung durchzuführen (11).

Obwohl einer der beiden Untersucher keine Vorkenntnisse in der kardialen MRT-Diagnostik und -Auswertung aufwies, zeigte sich eine exzellente Übereinstimmung des LAS zwischen den Untersuchern. Dies zeigt, dass die Analyse des biplanaren LAS eine schnell und einfach zu erlernende Methode darstellt und zu präzisen Ergebnissen führt. Es würde somit leicht einer breiten Anwendung zur Verfügung stehen.

## 7.2 Evaluation der biplanaren Erhebung des LAS

In vorherigen Studien zur Analyse des LAS wurde der LAS lediglich monoplanar unter Einbezug des 4-Kammerblicks erhoben (11, 12). Der Einschluss sowohl 2- als auch 4-Kammerblicke im Sinne einer biplanaren Messung des LAS war ein weiterer Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit. Einen erheblichen Wert in Bezug auf die Erhöhung der Validität und der diagnostischen Genauigkeit bildet die biplanare Ermittlung des LAS. Die Anwendung des biplanaren LAS kann Messartefakte z. B. aufgrund von nicht orthogonalen Untersuchungsebenen, unzureichender Abgrenzbarkeit der Herzklappen oder suboptimaler Bildqualität reduzieren. Auf der anderen Seite erfordert die biplanare Erhebung des LAS eine zusätzliche MR-Sequenz zur Aufnahme des 2-Kammerblicks. Diese Sequenz ist jedoch bereits in den Standardprotokollen für die kardiale MR-Bildgebung enthalten. Die biplanare Messung nimmt zudem mehr Zeit der Untersucher in Anspruch, allerdings ist dieser Zeitverlust im Vergleich zur Erhebung anderer systolischer Parameter (z. B. LVEF) zu vernachlässigen.

### 7.3 Altersabhängigkeit des LAS

Die Abhängigkeit des LAS vom Patientenalter stellt ein weiteres wichtiges und interessantes Ergebnis der Arbeit dar. Die Normierung der LAS-Werte auf das Alter war, wie sich gezeigt hat, ein wichtiger Schritt zur Erhöhung der Sensitivität und Spezifität des LAS in unserer Kohorte. Im Gegensatz zur LVEF zeigt der LAS eine signifikante Altersabhängigkeit. Dies ist insofern von großer Bedeutung, als dass SCD-Patienten in der Regel der jüngeren Altersgruppe angehören. Demnach wurden Z-Scores im Sinne von altersnormierten LAS-Werten berechnet. Für den Vergleich verschiedener Patientengruppen und auch kardialer Erkrankungen - die unterschiedliche Altersspektren abdecken können - erscheint eine Altersnormierung des LAS insgesamt notwendig und kann zukünftig zur erforderlichen Standardisierung beitragen. Es sollten daher wie auch für andere kardiale Funktionsparameter üblich, Alterseffekte berücksichtigt werden. Dies ist umso erwähnenswerter da in neueren Studien die Altersabhängigkeit des LAS entweder nicht berücksichtigt oder bei der weiteren Analyse und Interpretation außer Acht gelassen wurde (11, 12, 19). Riffel et al. evaluierten den LAS in Patienten mit Kardiomyopathien, der Schwerpunkt lag hierbei auf der Analyse verschiedener Erhebungsmethoden des LAS sowie der Entwicklung von Referenzwerten für den LAS. Die Altersabhängigkeit, ebenso wie geschlechtsspezifische Unterschiede des LAS, zeigten sich als Nebenergebnisse (11). Arenja et al. bewerteten den LAS als diagnostischen und prognostischen Marker in Patienten mit nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie und entwickelten ein Modell zur Risikostratifizierung dieses Patientenkollektivs hinsichtlich der prozentualen Überlebenswahrscheinlichkeit (12). Gjesdal et al. untersuchten den LAS in Patienten nach Myokardinfarkt, hierbei schien der Alterseffekt nicht ausschlaggebend zu sein aufgrund des ohnehin älteren sowie homogeneren Patientenkollektivs (19).

#### 7.4 Bewertung der systolischen Funktionsparameter

In dieser Arbeit zeigte der LAS bei Patienten mit SCD eine bessere diagnostische Wertigkeit eine systolische Dysfunktion anzuzeigen als die LVEF. In einer Metaanalyse, welche die Beurteilung der systolischen Funktion mittels Echokardiographie bei SCD-Patienten und Kontrollen untersuchte, zeigten sich ähnliche Ergebnisse - während die LVEF keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen aufwies, scheint sich der echokardiographisch ermittelte myokardiale Strain deutlich zu unterscheiden (20). Bei SCD-Patienten war dieser in der echokardiographischen Bestimmung abnormal und ein früher Marker der systolischen Dysfunktion bei Patienten mit normwertiger LVEF (21). Grundsätzlich scheint es Hinweise auf einen zusätzlichen diagnostischen Wert der myokardialen Strainanalyse im Hinblick auf die Gesamtmortalität (22, 23), die Risikostratifizierung (24) und das Outcome bei Patienten mit unterschiedlichen kardiovaskulären Anomalien (25, 26) zu geben. Bisher gibt es aber lediglich einzelne Studien die den LAS mittels kardialer MRT untersucht haben (11, 12).

Mit Hilfe eines mathematischen Modells (27) zeigte sich, dass die longitudinal orientierte subendokardiale Faserverkürzung primär die LV-Längsachsenfunktion reflektiert, und die kontraktile Funktion des Myokards besser widerspiegeln kann als zirkumferenzabhängige Parameter. Diese Hypothese wurde in unserer Studie durch die Tatsache unterstützt, dass die Identifizierung von SCD-Patienten mit kardialen Symptomen mittels LAS zuverlässiger war als mittels LVEF, welche einen zirkumferenzabhängigen Parameter darstellt (27).

Unsere Diskriminanzanalysen von LVEF und Z (LAS) sowie LVEDV<sub>i</sub> und Z (LAS) unterstreichen die diagnostische Genauigkeit des Z (LAS) zur Trennung der beiden

Kohorten, insbesondere zur Identifikation von Patienten mit kardialer Symptomatik wie Vorhofflimmern, -flattern oder Dilatation.

Sowohl die PCR als auch die LVEDV<sub>i</sub> waren der LVEF bei der Erkennung systolischer Beeinträchtigungen bei SCD-Patienten überlegen. Die diagnostische Genauigkeit der beiden Parameter PCR und LVEDV<sub>i</sub> war jedoch geringer als die des Z (LAS<sub>Alter</sub>). Gleichzeitig ist die Berechnung dieser Funktionsparameter komplexer und zeitaufwändiger, was ihren Nutzen in der täglichen klinischen Routine einschränkt.

### 7.5 Gewebe-Blut-Kontrast-Schwellenwerte

Im Rahmen der Auswertung der LV-Volumetrie ergab sich als Nebenergebnis dieser Arbeit keine Korrelation der kardialen Masse (LVM<sub>i</sub>) und dem in der Auswertesoftware gewählten Gewebe-Blut-Kontrast-Schwellenwert. Die gewählten Schwellenwerte die im Bereich von 12 - 42 % lagen hatten somit keinen Einfluss auf die myokardiale Masse, obgleich man das Gegenteil zunächst vermuten könnte. Die Wahl des Schwellenwertes erlaubt bei Durchführung der LV-Volumetrie die Erkennung der Trabekel und Papillarmuskeln und deren Ausschluss aus dem LV-Blutpool bzw. deren Inklusion zur myokardialen Masse. Bei gleichbleibender myokardialer Masse über ein breites Spektrum an gewählten Schwellenwerten lässt sich schließen, dass die individuelle Festlegung eines Schwellenwertes eine sehr geringe Fehleranfälligkeit aufweist, und somit ein robustes Verfahren zur Erkennung des Myokards bzw. der Trabekel und Papillarmuskeln darstellt welches auch von unerfahrenen Untersuchern durchgeführt werden kann.

## 7.6 Limitationen

Eine potenzielle Einschränkung dieser Arbeit ist die relativ kleine Gruppengröße der gesunden Kontrollpersonen, anhand welcher die Z-Scores berechnet wurden. Gerade die jüngere Altersgruppe (< 20 Jahre) ist dadurch zahlenmäßig möglicherweise nicht belastbar abgebildet. Dies sollte zukünftig in größeren Gruppen weiter evaluiert werden. Zudem wurden die kardialen MRT-Untersuchungen an unterschiedlichen Geräten mit verschiedenen Feldstärken (1,5 T versus 3 T) vorgenommen. Die Standardisierung der Bildanalyse wurde dadurch jedoch nicht beeinflusst. Des Weiteren handelte es sich um eine retrospektive Studie, weswegen einzelne Bilddaten nicht vollständig verfügbar waren, zum Beispiel 2-Kammer-Ansichten von 4 von 35 kardialen MRT-Datensätzen der SCD-Patienten.

## 8. Zusammenfassung

### 8.1 Deutsche Zusammenfassung

Das Ziel unserer Studie war es, das diagnostische Potential des LAS im Hinblick auf systolische Funktionseinschränkungen bei Patienten mit SCD im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zu untersuchen. Diese Arbeit konnte zeigen, dass der mittels kardialer MRT erhobene LAS ein einfach zu erfassender und sehr sensitiver Indikator einer systolischen Funktionseinschränkung bei SCD-Patienten ist. Die biplanare Auswertung mittels 2- und 4-Kammerblick erhöht die Genauigkeit und Validität der LAS-Werte. Für eine akkurate Bestimmung und Bewertung des LAS ist eine Altersnormierung, z. B. unter Verwendung von Z-Werten empfehlenswert. Wegen des hohen diagnostischen Potentials des LAS erscheint eine weitergehende Untersuchung des Parameters in größeren Patientenkohorten und für unterschiedliche kardiovaskuläre Erkrankungen vielversprechend.

### 8.2 Englische Zusammenfassung

The aim of our study was to investigate the diagnostic potential of the LAS regarding systolic functional impairment in patients with SCD compared to a healthy reference group. In summary, this study was able to show that LAS measured by cardiac MRI is an easy assessable and sensitive indicator of systolic dysfunction in SCD patients. The biplanar evaluation using a 2- and 4-chamber view increases the accuracy and validity of the LAS values. For an accurate determination and evaluation of LAS, age normalization, e.g. using Z-scores, is recommended. Due to the high diagnostic potential of LAS, further investigation of the parameter in larger patient cohorts and for different cardiovascular diseases appears promising.

## 9. Literaturverzeichnis

1. Niss O, Quinn CT, Lane A, et al. Cardiomyopathy with restrictive physiology in sickle cell disease. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2016; 9:243–252.
2. Kaur H, Aurif F, Kittaneh M, Chio JPG, Malik BH. Cardiomyopathy in sickle cell disease. *Cureus* 2020; 12:9619.
3. Whipple NS, Joshi VM, Naik RJ, et al. Sickle cell disease and ventricular myocardial strain: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68:28973.
4. Whipple NS, Naik RJ, Kang G, et al. Ventricular global longitudinal strain is altered in children with sickle cell disease. *Br J Haematol*, 2018. 183(5): p. 796–806.
5. Rai P, Niss O, Malik P. A reappraisal of the mechanisms underlying the cardiac complications of sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*, 2017. 64(11).
6. Schoennagel BP, Fischer R, Grosse R, et al.: Peak filling rates assessed by CMR imaging indicate diastolic dysfunction from myocardial iron toxicity. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2015; 9:1–2.
7. Tahir E, Fischer R, Grosse R, et al.: Strain analysis using feature-tracking CMR to detect LV systolic dysfunction in myocardial iron overload disease. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2020; 13:2267–2268.
8. Zitzelsberger T, Hetterich H, Lorbeer R, et al. Myokardialer Strain mittels MR-basiertem Feature Tracking: Machbarkeit und Assoziation zu Risiko-Faktoren in einer Bevölkerungsstichprobe ohne kardiovaskuläre Erkrankungen. *RöFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2017;189:1-124.

9. Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, et al. Tissue tracking technology for assessing cardiac mechanics: principles, normal values, and clinical applications. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2015; 8:1444–1460.
10. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63:447–456.
11. Riffel JH, Andre F, Maertens M, et al. Fast assessment of long axis strain with standard cardiovascular magnetic resonance: a validation study of a novel parameter with reference values. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2015; 17:69–9.
12. Arenja N, Riffel JH, Fritz T, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Long-Axis Strain and Myocardial Contraction Fraction Using Standard Cardiovascular MR Imaging in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathies. *Radiology* 2017; 283:681–691.
13. Fitzhugh CD, Lauder N, Jonassaint JC, et al. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2010; 85:36–40.
14. Hamideh D, Alvarez O. Sickle cell disease related mortality in the United States (1999–2009). *Pediatr Blood Cancer*, 2013. 60(9): p. 1482–6.
15. Lanzkron S, Carroll CP, Haywood C Jr.. Mortality rates and age at death from sickle cell disease: U.S., 1979–2005. *Public Health Rep*, 2013. 128(2): p. 110–6.
16. Steiner CA, Miller JL. Sickle Cell Disease Patients in U.S. Hospitals, 2004: Statistical Brief #21, in *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*. 2006, Agency for Health Care Policy and Research; (US): Rockville (MD).



17. Liem RI, et al., American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. *Blood Adv*, 2019. 3(23): p. 3867–3897.
18. Zhong L, Tan R-S, Ghista DN, Ng EY-K, Chua L-P, Kassab GS. Validation of a novel noninvasive cardiac index of left ventricular contractility in patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292:H2764–72.
19. Gjesdal O, Almeida ALC, Hopp E, et al. Long axis strain by MRI and echocardiography in a postmyocardial infarct population. *J Magn Reson Imaging* 2014; 40:1247–1251.
20. Poludasu S, Ramkisson K, Saliccioli L, Kamran H, Lazar JM. Left ventricular systolic function in sickle cell anemia: a meta-analysis. *J Card Fail* 2013; 19:333–341.
21. Wandt B. Long-Axis contraction of the ventricles: a modern approach, but described already by Leonardo Da Vinci. *J Am Soc Echocardiography* 2000; 13:699–706.
22. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2:356–364.
23. Cho G-Y, Marwick TH, Kim H-S, Kim M-K, Hong K-S, Oh D-J. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54:618–624.
24. Motoki H, Borowski AG, Shrestha K, et al. Incremental prognostic value of assessing left ventricular myocardial mechanics in patients with chronic systolic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60:2074–2081.

25. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014; 100:1673–1680.
26. Rangarajan V, Chacko SJ, Romano S, et al. Left ventricular long axis function assessed during cine-cardiovascular magnetic resonance is an independent predictor of adverse cardiac events. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2016; 18:35–10.
27. Dumesnil JG, Shoucri RM, Laurenceau JL, Turcot J. A mathematical model of the dynamic geometry of the intact left ventricle and its application to clinical data. *Circulation* 1979; 59:1024–1034.

## 10. Erklärung des Eigenanteils an der Publikation

Der Eigenanteil der vorliegenden Publikationspromotion liegt in der Datenerhebung, der Auswertung und der Analyse der kardialen MRT-Aufnahmen, Gestaltung und Gliederung des Manuskripts sowie Verfassen des wissenschaftlichen Artikels mit fachlicher und praktischer Unterstützung durch meine Co-Autoren; im Folgenden wird näher auf die einzelnen Punkte eingegangen:

- Selbstständige Auswertung der kardialen MRTs nach ausführlicher Anleitung und Einarbeitung durch Dr. R. Fischer, die ersten Fälle wurden grundsätzlich unter Supervision ausgewertet
- Ausfüllen und Anlegen von Excel-Tabellen bspw. zur Auswertung der Interoperator-Variabilität aber auch zur Auswertung der LAS-Werte einzelner Patienten in enger Zusammenarbeit mit Dr. R. Fischer, fortlaufende Aktualisierung und Pflege der Tabellen
- Statistische Auswertung und Analyse der Daten sowie Einarbeitung in mehrere statistische PC-Programme durch Dr. R. Fischer
- Aufbau, Gliederung und Verfassung des Manuskripts in enger Absprache mit PD Dr. B. Schönagel und Dr. R. Fischer
- Berücksichtigung von Korrekturen, Änderungsvorschlägen und Anmerkungen meiner Co-Autoren
- Literaturrecherche und Einbezug aktueller, relevanter Studienergebnisse

## 11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Gerhard Adam, Direktor der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin für die Bereitstellung und Umsetzung dieser wissenschaftlichen Arbeit bedanken.

Ich bedanke mich besonders herzlich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Björn Schönagel für die Themenbereitstellung sowie insbesondere für die enorme Unterstützung und die wertvollen Anregungen bei der Durchführung des gesamten Projekts.

Ebenfalls gilt mein besonderer Dank meinem Betreuer Herrn Dr. Roland Fischer für die geduldige Einarbeitung, die enge Zusammenarbeit und unverzichtbare Unterstützung zu jedem Zeitpunkt.

Zudem danke ich meinen Co-Autoren herzlich für die konstruktiven Anregungen bei der Überarbeitung des Manuskripts.

Ein besonderes Dankeschön möchte ich Herrn Dr. Murat Karul aussprechen, der mir diese Dissertation durch seine Vermittlung erst möglich gemacht hat.

Von ganzem Herzen möchte ich zuletzt meinem Mann Maximilian Beller, meinen Eltern Dr. Volkhard Grützediek und Maike Grützediek und meinen Schwestern Antonia Grützediek und Emilia Grützediek für die bedingungslose Unterstützung auf meinem bisherigen Lebensweg danken.

## 12. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

### 13. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe. Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: \_\_\_\_\_