

Zweidimensionale Speckle-Tracking Strain-Analyse zur
Bestimmung des Globalen Longitudinalen Strains bei gesunden
Dobermännern

von Sabine Hertzsch

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Zweidimensionale Speckle-Tracking Strain-Analyse zur
Bestimmung des Globalen Longitudinalen Strains bei gesunden
Dobermännern

von Sabine Hertzsch
aus Dippoldiswalde

München 2024

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Prof. Dr. Gerhard Wess

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Prof. Dr. Gerhard Wess

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Johann Maierl

Tag der Promotion: 10. Februar 2024

Für Omi und Opi

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|-----------|
| I. EINLEITUNG..... | 1 |
| II. LITERATURÜBERSICHT | 3 |
| 1. Anatomische Grundlagen des Herzens | 3 |
| 2. Physiologie des Herzzyklus..... | 4 |
| 3. Koordinatensysteme..... | 5 |
| 3.1. Kartesisches Koordinatensystem..... | 5 |
| 3.2. Herzkoordinatensystem..... | 6 |
| 3.3. Ultraschallkoordinatensystem | 6 |
| 4. Parameter der myokardialen Funktion | 7 |
| 4.1. Parameter der Wandbewegung..... | 7 |
| 4.2. Parameter der Wanddeformation | 8 |
| 5. Strain | 8 |
| 5.1. Mathematisch-physikalische Grundlagen | 8 |
| 5.2. Messmethoden..... | 11 |
| 5.2.1. kardiale Magnetresonanztomographie | 11 |
| 5.2.2. Sonomikrometrie | 12 |
| 5.2.3. Gewebedoppler Echokardiographie | 12 |
| 5.2.4. Speckle-Tracking Echokardiographie | 13 |
| 6. Zweidimensionale Speckle-Tracking Strain-Analyse | 14 |
| 6.1. Region of Interest | 14 |
| 6.2. Segmentaler und globaler Strain | 15 |
| 6.3. Zeitmarker | 16 |
| 6.4. Kurvenverläufe und Messpunkte | 16 |
| 6.5. Einflussfaktoren | 17 |
| 6.5.1. Hämodynamische Faktoren..... | 17 |
| 6.5.2. Kammergeometrie | 18 |
| 6.5.3. Eigenschaften des Myokards..... | 19 |
| 6.5.4. Dyssynchronität..... | 19 |
| 6.5.5. Alter, Geschlecht und Körpergewicht..... | 19 |
| 6.6. Technische Anforderungen | 19 |
| 6.7. Limitationen | 20 |

| | | |
|--------------|--|-----------|
| 6.8. | Anwendungsgebiete | 22 |
| 6.8.1. | Globaler Longitudinaler Strain in der Humanmedizin..... | 22 |
| 6.8.2. | Globaler Longitudinaler Strain in der Veterinärmedizin | 24 |
| 7. | Der Dobermann aus kardiologischer Sicht..... | 25 |
| 7.1. | Prävalenz und Genetik | 25 |
| 7.2. | Signalement..... | 26 |
| 7.3. | Krankheitsverlauf und -stadien | 26 |
| 7.4. | Screening | 27 |
| 7.4.1. | Gentests | 27 |
| 7.4.2. | Biomarker..... | 28 |
| 7.4.3. | Langzeit-EKG und Echokardiographie..... | 28 |
| III. | PUBLIKATION | 30 |
| IV. | DISKUSSION | 42 |
| 1. | Softwareprogramme AUTO und CPA im Vergleich | 42 |
| 2. | Vergleich zwischen GLS_{AV} und GLS_{A4C} | 45 |
| 3. | Mittel- und Referenzwerte..... | 46 |
| 4. | Einflussfaktoren | 47 |
| 5. | Messvariabilität | 48 |
| 6. | Limitationen..... | 49 |
| V. | ZUSAMMENFASSUNG | 51 |
| VI. | SUMMARY..... | 53 |
| VII. | LITERATURVERZEICHNIS..... | 55 |
| VIII. | DANKSAGUNG | 80 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--------------------|---|
| A2C | Linksapikaler Zwei-Kammer-Blick |
| A3C | Linksapikaler Drei-Kammer-Blick |
| A4C | Linksapikaler Vier-Kammer-Blick |
| AUTO | AutoSTRAIN© |
| CPA | 2D Cardiac Performance Analysis© |
| cTnI | Kardiales Troponin I |
| DCM | Dilatative Kardiomyopathie |
| DICOM | Digital Imaging and Communications in Medicine |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| GLS | Globaler Longitudinaler Strain |
| GLS _{A4C} | Globaler Longitudinaler Strain im linksapikalen Vier-Kammer-Blick |
| GLS _{AV} | Globaler Longitudinaler Strain des gesamten linken Ventrikels |
| NT-proBNP | N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid |

I. EINLEITUNG

Mithilfe der Echokardiographie können Veränderungen am Herzen beim wachen Hund nichtinvasiv festgestellt werden. Eine systolische Dysfunktion im Rahmen einer Dilatativen Kardiomyopathie (DCM) wird zumeist auf der Grundlage von Motion-Mode- und Volumenmessungen diagnostiziert, obgleich bereits neue Messmethoden, wie die Speckle-Tracking Echokardiographie, verfügbar wären (WESS et al., 2017; BONAGURA und VISSER, 2022). Beim Menschen können mit der zweidimensionalen Speckle-Tracking Strain-Analyse bereits frühzeitig myokardiale Dysfunktionen erkannt werden (DANDEL et al., 2009; STANTON et al., 2009; KALAM et al., 2014; SMISETH et al., 2016). Daher könnte der Strain, als Parameter der myokardialen Deformation, hilfreich für das Screening auf DCM sein (VERDONSCHOT et al., 2020; WESS, 2022). Dies ist insbesondere beim Dobermann von Interesse aufgrund einer Prävalenz für die DCM von 58,2 % in Europa (WESS et al., 2010). Im Gegensatz zum Gewebedoppler, welcher ebenfalls für die Strainbestimmung verwendet werden kann (GILMAN et al., 2004; DANDEL et al., 2009; NESBITT et al., 2009), hat die Speckle-Tracking Technologie den Vorteil der weitestgehenden Winkelunabhängigkeit und bietet die Möglichkeit der simultanen Erhebung der myokardialen Deformation in mehr als einer Ebene gleichzeitig (PERK et al., 2007; DANDEL et al., 2009). Referenzwerte für den mit Gewebedoppler ermittelten Strain sind beim gesunden Dobermann bereits etabliert worden (SIMAK et al., 2011). Jedoch können Parameter, die mit Gewebedoppler bestimmt wurden, nicht mit Werten verglichen werden, welche mithilfe von Speckle-Tracking ermittelt worden sind (WESS et al., 2011b). Selbst beim Speckle-Tracking Strain unterscheiden sich die ermittelten Werte in Abhängigkeit des für die Bestimmung verwendeten Softwareprogrammes (FARSALINOS et al., 2015; SANTARELLI et al., 2019). Der Strain gibt die relative Längenänderung des Myokards an (MIRSKY und PARMLEY, 1973; D'HOOGHE et al., 2000) und kann als segmentaler oder globaler Strain einer Schnittebene oder des gesamten Ventrikels ermittelt werden (VOIGT et al., 2015). Des Weiteren wird beim Strain zwischen dem longitudinalen, zirkumferentiellen und radialen Strain unterschieden, weil die Deformation des Myokards während der Kontraktion in verschiedene Richtungen erfolgt (D'HOOGHE et al., 2000; PAVLOPOULOS und NIHOYANNOPOULOS, 2008; LOPEZ-CANDALES und

HERNANDEZ-SUAREZ, 2017). Im klinischen Alltag scheint der longitudinale Strain besser reproduzierbar zu sein als der radiale oder zirkumferentielle Strain (RISUM et al., 2012; KUSUNOSE et al., 2013; LEISCHIK et al., 2014). Bei Deutschen Doggen mit DCM ist der radiale und der zirkumferentielle Strain bereits evaluiert worden. Aufgrund deutlicher Überschneidungen zwischen gesunden und an DCM erkrankten Hunden, scheinen diese beiden Strains für das Screening auf DCM wenig geeignet zu sein (PEDRO et al., 2017). Der Globale Longitudinale Strain (GLS) ist in dem Zusammenhang noch nicht untersucht worden, obgleich er bei Hunden mit DCM reduziert ist (RO et al., 2020; BONAGURA und VISSER, 2022). Beim Menschen wird der GLS des gesamten Ventrikels (GLS_{AV}) als sensitiver für die Beurteilung der systolischen Funktion gewertet als die im klinischen Alltag als Goldstandard geltende linksventrikuläre Ejektionsfraktion (STANTON et al., 2009; KALAM et al., 2014; SMISETH et al., 2016; ADAMO et al., 2017; RAAFS et al., 2022). Um den GLS_{AV} zu ermitteln, bedarf es jedoch neben dem linksapikalen Vier-Kammer-Blick (A4C) auch einen linksapikalen Zwei- (A2C) und Drei-Kammer-Blick (A3C). Während der A4C im klinischen Alltag beim Hund standardmäßig aufgenommen wird, ist dies beim A2C und A3C zumeist nicht der Fall (THOMAS et al., 1993). Daher verwenden viele Studien den GLS des A4C (GLS_{A4C}) anstelle des GLS_{AV} (WESS et al., 2011b; ZOIS et al., 2012; CARNABUCI et al., 2013; SUZUKI et al., 2013c, 2013b, 2013a; CHEN et al., 2014; SPALLA et al., 2016a, 2016b; DICKSON et al., 2017; SANTARELLI et al., 2018; SANTARELLI et al., 2019; ABREU et al., 2021; MATSUURA et al., 2021; MAMPAEY et al., 2022). Bisher wurde jedoch nicht untersucht, ob der GLS_{AV} und der GLS_{A4C} beim Hund als gleichwertig angesehen werden können.

Ziel dieser Studie ist es, bei gesunden Dobermännern (1) den GLS_{AV} und den GLS_{A4C} zu evaluieren und zu vergleichen mithilfe von zwei verschiedenen herstellerunabhängigen Softwareprogrammen für die zweidimensionale Speckle-Tracking Strain-Analyse, (2) Referenzwerte für den GLS_{AV} und den GLS_{A4C} zu etablieren, (3) den Anwendereinfluss auf die Messvariabilität und (4) den Einfluss von Herzfrequenz, Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Körperoberfläche auf den GLS_{AV} zu bestimmen. Hierzu wurden 120 gesunde Dobermänner kardiologisch untersucht und der GLS_{AV} sowie der GLS_{A4C} unter Verwendung der Programme AutoSTRAIN© (AUTO) und 2D Cardiac Performance Analysis© (CPA) der Firma TomTec Imaging Systems GmbH bestimmt und verglichen.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Anatomische Grundlagen des Herzens

Das Herz setzt sich aus dem linken und dem rechten Atrium sowie dem linken und dem rechten Ventrikel zusammen. Die zuführenden Gefäße sind rechtsseitig die *Vena cava cranialis* und die *Vena cava caudalis*, welche im rechten Atrium münden, und linksseitig die Pulmonalvenen, welche im linken Atrium münden. Die beiden abführenden Gefäße sind die Pulmonalarterie aus dem rechten Ventrikel und die Aorta aus dem linken Ventrikel (GILLE, 2005; WÖLFEL, 2018).

Umgeben wird das Herz vom Perikard, welches sich in einen fibrösen und einen serösen Teil unterteilt. Die Herzwand besteht aus dem Epikard, dem Myokard und dem Endokard. Das Epikard ist die äußerste Schicht und ein Bestandteil des serösen Perikards. Als Serosaüberzug besteht es aus kollagenen Faserbündeln und einer darüberliegenden Mesothelschicht. Das Endokard bildet die innerste Schicht. Es besteht aus elastischen und kollagenen Fasern, welche von einer Endothelschicht überzogen werden. Die mittlere und dickste Schicht ist das Myokard, welches sich aus dem sogenannten Arbeitsmyokard und den Zellen des Reizbildungs- und Erregungsleitungssystems zusammensetzt (GILLE, 2005; WÖLFEL, 2018).

Die Zellen des Reizbildungs- und Erregungsleitungssystems sind größer als die Herzmuskelzellen des Arbeitsmyokards und weisen deutlich weniger Myofibrillen auf. Die Herzmuskelzellen des Arbeitsmyokards zählen aufgrund der parallelen Anordnung der Myofibrillen zu den quergestreiften Muskelzellen. Sie sind circa 50 bis 120 µm lang und haben einen Durchmesser von 10 bis 20 µm (GILLE, 2005). Im Gegensatz zu den Skelettmuskelzellen weisen sie jedoch nur einen einzelnen, zentral gelegenen Zellkern auf und sind durch Seitenäste stärker miteinander vernetzt. Mithilfe der Glanzstreifen, welche eine Besonderheit der Herzmuskelzellen darstellen, werden die einzelnen Zellen zu Herzmuskelfasern hintereinandergeschaltet. Über die Glanzstreifen erfolgt die elektrische und mechanische Kopplung der aneinandergrenzenden Myokardzellen (GILLE, 2005; WÖLFEL, 2018).

Anhand der makroskopisch sichtbaren Muskelfaserzüge, den sogenannten Faszikeln, können im Ventrikelmyokard drei Schichten mit unterschiedlichem

Faserverlauf voneinander differenziert werden. Jedoch ist keine bindegewebige Trennung zwischen den Schichten nachvollziehbar und die Faserzüge selbst gehen ineinander über. Sowohl subepikardial als auch subendokardial verläuft eine längsgerichtete Muskelschicht. In der Herzspitze gehen diese beiden Schichten ineinander über und bilden den Herzwirbel. Während die subepikardialen Faserzüge in linksgerichteter Windung zur Herzspitze ziehen und über beide Ventrikel verlaufen, gehen die subendokardialen Faserzüge separat für jeden Ventrikel von der Herzspitze in rechtsgerichteter Windung zurück zum Herzskelett. Das Herzskelett, bestehend aus bindegewebigen, knorpeligen und knöchernen Elementen, befindet sich als funktionelle Trennung zwischen den Ventrikeln und den Atrien und dient den Muskelfaserzügen als Ursprungs- beziehungsweise Ansatzpunkt. Die dritte Schicht des Ventrikelmyokards, die mittlere Ringschicht, verläuft ebenfalls separat in den beiden Ventrikeln und verbindet die beiden längsgerichteten Muskelfaserzüge miteinander (GILLE, 2005; WÖLFEL, 2018).

2. Physiologie des Herzzyklus

Der Herzzyklus umfasst eine Kontraktionsphase, die Systole, und eine Entspannungs- und Füllphase, die Diastole. Die Kontraktionsphase kann weiter in eine Anspannungs- und eine Austreibungsphase unterteilt werden (OPIE und PERLROTH, 2003; STOHRER, 2018).

Während der Anspannungsphase, welche im Elektrokardiogramm (EKG) mit der R-Zacke korreliert, kommt es zu einem rapiden Druckanstieg in den Ventrikeln bei einem gleichzeitig konstant bleibenden Volumen, da sowohl die Atrioventrikular- als auch die Semilunarklappen geschlossen sind. Diese Phase wird daher auch als isovolumetrische Kontraktionsphase bezeichnet. Sobald der Druck in den Ventrikeln den Druck in der Aorta beziehungsweise der Pulmonalarterie übersteigt, öffnen sich die Semilunarklappen und die Austreibungsphase beginnt. Im EKG korreliert dies in der Regel mit dem Ende des QRS-Komplexes. Sobald der Herzmuskel sich zu entspannen beginnt, was im EKG mit der T-Welle einhergeht, fängt der Druck in den Ventrikeln an zu fallen und aus physiologischer Sicht beginnt die Diastole. Aus kardiologischer Sicht beginnt die Diastole jedoch erst mit dem Schluss der Semilunarklappen, was mit dem Ende der T-Welle korreliert. Dies ist dadurch begründet, dass trotz anfänglicher Entspannung des Herzmuskels noch so lange Blut aus dem Herzen ausgeworfen wird, wie der Druck in den Ventrikeln

über dem Druck in der Aorta beziehungsweise der Pulmonalarterie liegt. Die kardiologische Entspannungsphase umfasst somit den Zeitraum zwischen dem Schluss der Semilunarklappen und der Öffnung der Atrioventrikularklappen. In dieser Zeit sinkt der Druck in den Ventrikeln bei gleichbleibendem Volumen, weshalb diese Phase auch als isovolumentrische Relaxation bezeichnet wird. Fällt der Druck in den Ventrikeln unter den Druck der Vorhöfe, öffnen sich die Atrioventrikularklappen und die Füllungsphase beginnt. In der Füllungsphase kommt es anfänglich zu einer passiven Füllung der Ventrikel. Im EKG entspricht dies der Zeit direkt nach der T-Welle. Die aktive Füllung der Ventrikel erfolgt durch die Vorhofkontraktion und korreliert im EKG mit der Zeit nach der P-Welle. Elektrokardiographisch wird die nächste Kontraktionsphase durch die Q-Zacke eingeleitet, obgleich aus physiologischer und kardiologischer Sicht die nächste Systole erst kurze Zeit später beginnt, wenn es zur mechanischen Kontraktion kommt (OPIE und PERLROTH, 2003; STOHRER, 2018).

3. Koordinatensysteme

Die komplexe Anordnung der Muskelfaserzüge bewirkt während der Systole eine Schraubbewegung der Ventrikel um die Längsachse nach rechts, was mit einer longitudinalen und zirkumferentiellen Verkürzung sowie einer radialen Verdickung einhergeht (RANKIN et al., 1976; NIKITIN und WITTE, 2004; VOIGT et al., 2015; WÖLFEL, 2018; VOIGT und CVIJIC, 2019). Um diesen komplexen Prozess aus Bewegung und Deformation im Raum eindeutig zuordnen zu können, ist die Verwendung eines dreidimensionalen Koordinatensystems mit drei nicht zueinander komplanaren Vektoren desselben Ursprungs notwendig. Dadurch kann jeder Punkt im Koordinatensystem exakt beschrieben werden. Jedoch sind die Koordinaten des jeweiligen Punktes abhängig von dem verwendeten Koordinatensystem. Dabei kann zwischen dem kartesischen Koordinatensystem, dem Herz- und dem Ultraschallkoordinatensystem unterschieden werden (D'HOOGHE et al., 2000; PAVLOPOULOS und NIHOYANNOPOULOS, 2008).

3.1. Kartesisches Koordinatensystem

Das kartesische Koordinatensystem wird überwiegend in der Mathematik verwendet. Die drei orthogonalen Koordinatenlinien des kartesischen Koordinatensystems werden als X-, Y- und Z-Achse bezeichnet. In der Kardiologie kann es global für die Bewegung des gesamten Herzens als auch des linken

Ventrikels verwendet werden. Nachteilig ist hierbei jedoch, dass die Achsen nicht der Bewegungsrichtung des Myokards entsprechen (D'HOOGHE et al., 2000; PAVLOPOULOS und NIHOYANNOPOULOS, 2008).

3.2. Herzkoordinatensystem

Bei dem Herzkoordinatensystem handelt es sich im Gegensatz zum kartesischen Koordinatensystem um ein lokales und kein globales System. Die drei orthogonal zueinanderstehenden Achsen werden hierbei als radiale, longitudinale und zirkumferentielle Achse bezeichnet. Dabei verläuft die radiale Achse senkrecht zum Epikard und zeigt von der Herzkammer nach außen. Die longitudinale Achse läuft parallel zum Epikard und zeigt von der Herzspitze zur Herzbasis. Die zirkumferentielle Achse liegt auf solch eine Art und Weise orthogonal zu den beiden anderen Achsen, dass ein rechtshändiges Koordinatensystem entsteht. Wenn entlang der zirkumferentiellen Achse geschaut wird, erfolgt beim rechtshändigen Koordinatensystem die Rotation von der radialen zur longitudinalen Achse im Uhrzeigersinn (D'HOOGHE et al., 2000; PAVLOPOULOS und NIHOYANNOPOULOS, 2008). Das Herzkoordinatensystem kann jedoch nicht für den am weitesten distal liegenden Punkt der Herzspitze verwendet werden, da hier weder eine longitudinale noch eine zirkumferentielle Ausrichtung definiert werden kann (D'HOOGHE et al., 2000).

3.3. Ultraschallkoordinatensystem

Das Ultraschallkoordinatensystem kann für Ultraschallbilder verwendet werden. Dabei bildet der Ultraschallkopf das Zentrum beziehungsweise entspricht er dem Nullpunkt des Systems. Die drei orthogonal zueinanderstehenden Achsen werden hier als axiale, laterale und Elevationsachse bezeichnet und bilden ebenfalls ein rechtshändiges Koordinatensystem. Dabei verläuft die axiale Achse entlang der Ausbreitungsrichtung der Ultraschallstrahlen und somit weg vom Ultraschallkopf. Die laterale Achse liegt innerhalb der Bildebene und weist nach links. Die Elevationsachse verläuft senkrecht zur Bild- beziehungsweise Schnittebene und weist nach oben (D'HOOGHE et al., 2000; PAVLOPOULOS und NIHOYANNOPOULOS, 2008).

4. Parameter der myokardialen Funktion

Bei den myokardialen Funktionsparametern wird zwischen den Parametern der Wandbewegung und den Parametern der Wanddeformation unterschieden. Dabei beschreibt die Wandbewegung eine Positionsveränderung des Myokards. Erfolgt diese bei gleichbleibender Geschwindigkeit der beteiligten Objektanteile, findet keine Deformation statt. Geht die Positionsveränderung des Myokards jedoch mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten der jeweiligen Objektanteile einher, kommt es zusätzlich zur Deformation und damit zu einer Formveränderung des Myokards. Aus diesem Grund sind die Parameter der Wandbewegung, im Gegensatz zu den Parametern der Wanddeformation, nicht in der Lage, zwischen einer aktiven und einer passiven Positionsänderung eines myokardialen Segmentes zu unterscheiden. Zu den Parametern der Wandbewegung zählen die Velocity und das Displacement, während der Strain und die Strain Rate Parameter der Wanddeformation sind (DANDEL et al., 2009).

4.1. Parameter der Wandbewegung

Das Displacement wird in Zentimeter angegeben und beschreibt die Distanz, die eine definierte Struktur zwischen zwei aufeinanderfolgenden Bildern zurückgelegt hat. Das Displacement über eine bestimmte Zeiteinheit wird als Velocity bezeichnet. Sie beschreibt, wie schnell sich der Ort einer vorgegebenen Struktur verändert. Die Einheit ist demnach Zentimeter pro Sekunde (MOR-AVI et al., 2011). Sowohl das Displacement als auch die Velocity sind mathematisch gesehen Vektoren mit einer Amplitude und einer Richtung. Im kartesischen Koordinatensystem kann daher die räumliche Veränderung entlang der X-, Y- und Z-Achse untersucht werden. In Bezug auf das Herzkoordinatensystem entspricht dies der longitudinalen, radialen und zirkumferentiellen Achse (MOR-AVI et al., 2011). Aus echokardiographischer Sicht können in den apikalen Schnittebenen die radiale und longitudinale Komponente der Velocity und in den Kurzachse-Schnittebenen die radiale und zirkumferentielle Komponente der Velocity bestimmt werden. Dabei verläuft die radiale Komponente senkrecht zur endokardialen Grenze und wird als positiv angesehen, wenn die Bewegung zum Lumen des Ventrikels hin geht. Die longitudinale und die zirkumferentielle Komponente verlaufen in der jeweiligen echokardiographischen Schnittebene tangential zur endokardialen Grenze. Die longitudinale Komponente der Velocity wird als positiv angesehen, wenn die Bewegung von der Herzbasis zur Herzspitze

geht. Die zirkumferentielle Komponente ist positiv, wenn die Bewegung in der standardmäßigen echokardiographischen Kurzachse gegen den Uhrzeigersinn verläuft. Das Zeitintegral der radialen, longitudinalen und zirkumferentiellen Velocity ergibt jeweils das korrespondierende radiale, longitudinale und zirkumferentielle Displacement (VOIGT et al., 2015).

4.2. Parameter der Wanddeformation

Der Strain gibt die prozentuale Veränderung der Länge eines myokardialen Segmentes wieder und beschreibt somit die myokardiale Deformation (MIRSKY und PARMLEY, 1973; D'HOOGHE et al., 2000; MOR-AVI et al., 2011; VOIGT et al., 2015). Da sich ein myokardiales Segment sowohl verkürzen als auch verlängern kann, kann der Strain entsprechend positiv als auch negativ sein. Die Strain Rate gibt die Rate der Veränderung des Strains an und hat die Einheit 1/sec (D'HOOGHE et al., 2000; MOR-AVI et al., 2011; VOIGT et al., 2015).

5. Strain

5.1. Mathematisch-physikalische Grundlagen

Bei einem eindimensionalen Objekt, wie beispielsweise einer Linie, ist die einzige Möglichkeit der Deformation die Verlängerung oder die Verkürzung. Der lineare Strain und somit der Anteil der Deformation kann mit folgender Formel beschrieben werden:

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

wobei ε = der Strain, L_0 = die Ausgangslänge und L = die augenblickliche Länge zum Zeitpunkt der Messung ist (D'HOOGHE et al., 2000; DANDEL et al., 2009; VOIGT et al., 2015). Ist nicht nur die Anfangs- und die Endlänge des Objektes bekannt, sondern auch die Länge während der Deformation selbst, kann der augenblickliche Strain bestimmt werden. Dabei ist zwischen dem Lagrangian Strain und dem Natural Strain zu unterscheiden. Beim Lagrangian Strain wird die augenblickliche Deformation relativ zur Ausgangslänge bestimmt. Beim Natural Strain ist die Referenzlänge eine Länge zu einem beliebigen früheren Zeitpunkt, weshalb es hier zu einer Veränderung der Referenzlänge über die Zeit kommt (MIRSKY und PARMLEY, 1973; D'HOOGHE et al., 2000; PAVLOPOULOS und NIHOYANNOPOULOS, 2008; DANDEL et al., 2009; VOIGT et al., 2015).

Der Lagrangian Strain kann mit folgender Formel dargestellt werden:

$$\varepsilon = \frac{L(t) - L(t_0)}{L(t_0)}$$

wobei ε = der Lagrangian Strain, $L(t)$ = die Länge zu einem bestimmten Zeitpunkt und $L(t_0)$ = die Ausgangslänge ist (D'HOOGHE et al., 2000; DANDEL et al., 2009; VOIGT et al., 2015).

Der Natural Strain wird mathematisch wie folgt dargestellt:

$$\varepsilon_N(t) = \int_{t_0}^t \frac{L(t + dt) - L(t)}{L(t)}$$

wobei $\varepsilon_N(t)$ = dem Natural Strain entspricht und somit die Summe der Deformationen während dieses Zeitintervalls widerspiegelt, $L(t)$ = der Länge zu einem beliebigen Zeitpunkt und $L(t + dt)$ = der Länge in einem beliebig kleinen Zeitintervall zu $L(t)$ entspricht (D'HOOGHE et al., 2000; VOIGT et al., 2015).

Zwischen dem Lagrangian Strain und dem Natural Strain gibt es einen fixen, nicht linearen Zusammenhang, welcher mathematisch folgendermaßen aussieht:

$$\varepsilon_N(t) = \ln(1 + \varepsilon(t))$$

beziehungsweise

$$\varepsilon(t) = \exp(\varepsilon_N(t)) - 1$$

wobei $\varepsilon(t)$ = der Lagrangian Strain zu einem beliebigen Zeitpunkt, $\varepsilon_N(t)$ = der Natural Strain zum selben Zeitpunkt, \ln = der natürliche Logarithmus und \exp = die Exponentialfunktion ist. Dieser Zusammenhang gilt jedoch nur, wenn die Deformationsrate über die Zeit konstant ist (D'HOOGHE et al., 2000; VOIGT et al., 2015). Lediglich bei niedrigen Strainwerten von um die 5 bis 10 % sind der Lagrangian und der Natural Strain vergleichbar. Bei größeren Deformationen, wie sie im Rahmen der myokardialen Deformation während der rapiden Füllung und Entleerung des Ventrikels zu erwarten sind, ist der Unterschied dagegen signifikant. Daher sollte bei der Bestimmung des Strains immer angegeben werden, ob es sich um den Lagrangian oder den Natural Strain handelt (D'HOOGHE et al., 2000; VOIGT et al., 2015).

Bei der Deformation eines zweidimensionalen Objektes kommt es, neben der

Verlängerung und der Verkürzung in der X- und der Y-Achse, auch zu einer relativen Verschiebung zwischen der unteren und der oberen Objektgrenze beziehungsweise der rechten und der linken Objektgrenze. Während die Verlängerung und die Verkürzung entlang der X- und der Y-Achse als Normaler beziehungsweise Linearer Strain bezeichnet wird, wird die relative Verschiebung als Shear Strain betitelt, weil es hier zu einer Bewegung parallel zu den Objektgrenzen kommt. Um daher die komplette Deformation eines zweidimensionalen Objektes beschreiben zu können, müssen alle vier Strain-Komponenten berücksichtigt werden. Mathematisch stellt sich das wie folgt dar:

$$\begin{cases} \varepsilon_x = \frac{\Delta x}{x} \text{ und } \varepsilon_y = \frac{\Delta y}{y} \\ \varepsilon_{xy} = \frac{\Delta x}{y} \text{ und } \varepsilon_{yx} = \frac{\Delta y}{x} \end{cases}$$

wobei ε_x = dem Normalen beziehungsweise Linearen Strain entlang der X-Achse, ε_y = dem Normalen beziehungsweise Linearen Strain entlang der Y-Achse, ε_{xy} = dem Shear Strain entlang XY, ε_{yx} = dem Shear Strain entlang YX, Δx = der Längendifferenz entlang der X-Achse, Δy = der Längendifferenz entlang der Y-Achse, x = der Referenzlänge entlang der X-Achse und y = der Referenzlänge entlang der Y-Achse entspricht (D'HOOGHE et al., 2000; VOIGT et al., 2015).

Die Deformation eines zweidimensionalen Objektes kann mathematisch auch folgendermaßen als Strain Tensor angegeben werden:

$$\begin{pmatrix} \varepsilon_x & \varepsilon_{xy} \\ \varepsilon_y & \varepsilon_{yx} \end{pmatrix}$$

wobei ε_x = dem Normalen beziehungsweise Linearen Strain entlang der X-Achse, ε_y = dem Normalen beziehungsweise Linearen Strain entlang der Y-Achse, ε_{xy} = dem Shear Strain entlang XY und ε_{yx} = dem Shear Strain entlang YX entspricht (D'HOOGHE et al., 2000; VOIGT et al., 2015).

Bei einem dreidimensionalen Objekt, wie beispielsweise dem Herzen, müssen somit die drei Normalen Strains entlang der X-, der Y- und der Z-Achse sowie die sechs Shear Strains entlang XY, XZ, YZ, YX, ZX und ZY berücksichtigt werden (D'HOOGHE et al., 2000; PAVLOPOULOS und NIHOYANNOPOULOS, 2008; GORCSAN und TANAKA, 2011; VOIGT et al., 2015). Wird das Herzkordinatensystem verwendet, entsprechen die drei Normalen Strains dem

longitudinalen, dem zirkumferentiellen und dem radialen Strain (GEYER et al., 2010; VOIGT et al., 2015). Von den sechs möglichen Shear Strains wird im kardiologischen Alltag zumeist nur der longitudinal-zirkumferentielle Shear Strain als ventrikuläre Rotation um die Längsachse bestimmt (VOIGT et al., 2015; VOIGT und CVIJIC, 2019).

5.2. Messmethoden

Es gibt eine Vielzahl an Möglichkeiten, wie der myokardiale Strain bestimmt werden kann. Als Goldstandard gelten die kardiale Magnetresonanztomographie und die Sonomikrometrie (URHEIM et al., 2000; YEON et al., 2001; KORINEK et al., 2005; AMUNDTSEN et al., 2006). Im klinischen Alltag werden dagegen häufig echokardiographische Methoden verwendet, um den myokardialen Strain zu ermitteln (VOIGT und CVIJIC, 2019). Anhand verschiedenster Studien konnte bereits die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Messmethoden mit den Goldstandardmethoden gezeigt werden (URHEIM et al., 2000; YEON et al., 2001; KORINEK et al., 2005; AMUNDTSEN et al., 2006).

5.2.1. Kardiale Magnetresonanztomographie

Der Strain kann nichtinvasiv via Magnetresonanztomographie unter Verwendung von Feature Tracking als auch Tagging bestimmt werden. Beim Feature Tracking werden bestimmte anatomische Merkmale der endokardialen Grenze entlang des Ventrikels erkannt und deren Bewegungen über den Herzzyklus nachverfolgt. Anhand der Bewegung dieser Strukturen von einem Bild zum Nächsten, kann der endokardiale Strain ermittelt werden (HOR et al., 2010; CLAUS et al., 2015). Eine Nachverfolgung von anatomischen Merkmalen im Myokard ist mithilfe dieser Technik jedoch nicht möglich, da das Myokard aus einheitlichen Graustufen besteht (VOIGT und CVIJIC, 2019). Beim Tagging wird vorab die Magnetisierung von bestimmten myokardialen Regionen auf solch eine Art und Weise verändert, dass sich diese in der anschließenden Magnetresonanztomographie sichtbar von dem umliegenden Myokard unterscheiden lassen. Daher kann die Myokardbewegung von Bild zu Bild exakt nachverfolgt und somit der myokardiale Strain ermittelt werden (IBRAHIM EL, 2011; VOIGT und CVIJIC, 2019). Der klinische Einsatz dieser beiden Methoden ist beim Tier jedoch infolge der Notwendigkeit einer Narkose sowie des Zeit- und Materialaufwandes limitiert und daher zumeist der Wissenschaft vorbehalten (VOIGT und CVIJIC, 2019).

5.2.2. Sonomikrometrie

Bei der Sonomikrometrie handelt es sich um eine invasive Methode, mit der die Parameter der myokardialen Funktion bestimmt werden können. Dabei werden eine vordefinierte Anzahl an Ultraschallkristallen auf das Endokard oder das Epikard implantiert. Anschließend werden die Bewegungen dieser Ultraschallkristalle über den Herzzyklus mit einem Sonomikrometer verfolgt. Anhand der Bewegung der Kristalle lassen sich das Displacement, die Velocity, die Strain Rate und der Strain exakt ermittelt. Infolge ihres invasiven Charakters wird diese Methode vor allem zur Validierung von anderen, nichtinvasiven Methoden verwendet (URHEIM et al., 2000; YEON et al., 2001; KORINEK et al., 2005; AMUNDSEN et al., 2006).

5.2.3. Gewebedoppler Echokardiographie

Mithilfe des Gewebedopplers können myokardiale Zeit-Geschwindigkeitskurven erstellt werden. Aus zweidimensionalen, farbkodierten Gewebedoppleraufnahmen kann im Nachhinein, anhand des räumlichen Geschwindigkeitsgradienten zweier im bekannten Abstand zueinander liegenden Punkte, die augenblickliche Strain Rate ermittelt werden. Mathematisch stellt sich das wie folgt dar:

$$SR = \frac{v_a - v_b}{d}$$

wobei SR = die augenblickliche Strain Rate ist und v_a und v_b = den jeweiligen augenblicklichen Geschwindigkeiten der beiden Punkte a und b entsprechen, welche im Abstand d zueinander stehen (HEIMDAL et al., 1998; GILMAN et al., 2004; PERK et al., 2007; DANDEL et al., 2009). Anschließend kann der Natural Strain mathematisch durch die Integration über die Zeit aus der Summation der augenblicklichen Strain Rate zwischen dem Anfangs- und dem Endzeitpunkt errechnet werden, wenn das Zeitintervall zwischen den aufeinanderfolgenden Bildern entsprechend kurz ist. Die dafür geltende Formel lautet wie folgt:

$$\varepsilon_N = \int_{t_0}^t SR dt$$

wobei ε_N = dem Natural Strain, SR = der augenblicklichen Strain Rate, t_0 = dem Anfangszeitpunkt, t = dem Endpunkt und dt = dem Zeitintervall zwischen den aufeinanderfolgenden Bildern entspricht (GILMAN et al., 2004; DANDEL et al., 2009). Da der Gewebedoppler nur in der Lage ist, die Gewebegeschwindigkeit parallel zum Ultraschallstrahl zu erfassen, kann mit dieser Methode lediglich der

longitudinale Strain aus der linksapikalen Längsachse sowie der radiale Strain aus der rechtsparasternalen Kurzachse ermittelt werden (HEIMDAL et al., 1998; GILMAN et al., 2004; DANDEL et al., 2009). Des Weiteren besteht eine deutliche Winkelabhängigkeit der Messung, weshalb der Ultraschallstrahl so parallel wie möglich zur der zu erwartenden Wandbewegung ausgerichtet sein muss (GILMAN et al., 2004; DANDEL et al., 2009). Eine weitere Limitation dieser Messmethode stellt die begrenzte räumliche Auflösung aufgrund der für die Bestimmung notwendigen hohen zeitlichen Auflösung dar. Außerdem besteht eine ausgeprägte Anfälligkeit für Signalrauschen. Hinzu kommt der hohe Zeitaufwand und die notwendige Erfahrung für die Messung (DANDEL et al., 2009).

5.2.4. Speckle-Tracking Echokardiographie

Beim Speckle-Tracking werden von einer Software im zweidimensionalen Ultraschallbild akustische Marker, sogenannte Speckles, erkannt und exakt von Bild zu Bild nachverfolgt. Bei diesen akustischen Markern handelt es sich um zufällig durch Reflexion, Brechung und Streuung der Ultraschallwellen erzeugte Speckle Artefakte. Diese Marker sind statistisch gleichmäßig über das Myokard verteilt und werden von der Software zu Klustern mit einer jeweiligen Größe von 20 bis 40 Pixeln zusammengefasst und nachverfolgt. Die räumliche Bewegung dieser Marker folgt der umgebenden Gewebewegung. Durch die Nachverfolgung dieser Speckles von Bild zu Bild über den gesamten Herzzyklus kann direkt der Lagrangian Strain, die Strain Rate als auch die Velocity ermittelt werden (PERK et al., 2007; BLESSBERGER und BINDER, 2010). Aufgrund der Rotation und der Bewegung des Herzens in der Brusthöhle sowie der Atmung kann es zu einem Verlust der Speckles aus der Bildebene kommen. Dieses Verschwinden der Speckles erfolgt jedoch über eine Vielzahl von Bildern und nicht in zwei unmittelbar aufeinanderfolgenden Bildern (PERK et al., 2007). Im Gegensatz zum Gewebedoppler liegt der Vorteil der Speckle-Tracking Technologie zur Bestimmung des Strains in der theoretischen Winkelunabhängigkeit, dem Auskommen mit geringeren Bildwiederholungsraten und der Möglichkeit der simultanen Erhebung der myokardialen Deformation in mehr als einer Ebene beziehungsweise entlang mehrerer Achsen zur gleichen Zeit (PERK et al., 2007). Die Speckle-Tracking Technologie kann sowohl in der zweidimensionalen als auch der dreidimensionalen Echokardiographie angewendet werden. Während die zweidimensionale Speckle-Tracking Echokardiographie routinemäßig im

klinischen Alltag verwendet wird, ist die dreidimensionale Speckle-Tracking Echokardiographie vor allem der Wissenschaft vorbehalten, obwohl durch sie die Abhängigkeit von der echokardiographischen Bildebene überwunden werden kann. Jedoch stellt die Notwendigkeit einer höheren Bildqualität bei gleichzeitig geringerer zeitlicher und räumlicher Auflösung einen entscheidenden Makel für den routinemäßigen Einsatz der dreidimensionalen Speckle-Tracking Echokardiographie dar (MOR-AVI et al., 2011; LOPEZ-CANDALES und HERNANDEZ-SUAREZ, 2017; VOIGT und CVIJIC, 2019).

6. Zweidimensionale Speckle-Tracking Strain-Analyse

Die zweidimensionale Speckle-Tracking Strain-Analyse erfolgt im Anschluss an die durchgeführte Echokardiographie in den gespeicherten zweidimensionalen Videoschleifen. Für die Analyse gibt es verschiedene Softwareprogramme (BANSAL und KASLIWAL, 2013; BLESSBERGER und HACKL, 2018). Dabei kann zwischen herstellerabhängigen und herstellerunabhängigen Programmen unterschieden werden. Während herstellerabhängige Softwareprogramme nur Videoschleifen von Ultraschallgeräten desselben Herstellers analysieren können, sind herstellerunabhängige Softwareprogramme in der Lage jedes Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) Bild zu analysieren, unabhängig davon mit welchem Ultraschallgerät die Videoschleife aufgenommen worden ist (UNLU et al., 2021). Für die adäquate Anwendung der Softwareprogramme sind neben genauen Kenntnissen über die spezifischen Definitionen, die Einflussfaktoren auf den Strain, die technischen Anforderungen an die gespeicherten Videoschleifen und die Limitationen der Technik auch Kenntnisse über die jeweiligen Einsatzgebiete vorteilhaft.

6.1. Region of Interest

Der Speckle-Tracking Strain kann entlang der endokardialen und epikardialen Grenze sowie myokardial, entlang der myokardialen Mittellinie, bestimmt werden. Die Definition der jeweiligen Region of Interest erfolgt während der Enddiastole (VOIGT et al., 2015). Aufgrund des größeren subendokardialen Einflusses von Scherkräften ist der subendokardiale Strain höher als der Subepikardiale (SENGUPTA et al., 2006; GEYER et al., 2010; MOR-AVI et al., 2011; NAGATA et al., 2017). Außerdem gibt es einen kleinen Gradienten von der Herzspitze zur Herzbasis (SENGUPTA et al., 2006; SAITO et al., 2009; MOR-AVI et al., 2011).

6.2. Segmentaler und globaler Strain

Beim kardialen Strain wird zwischen dem segmentalen Strain und dem globalen Strain einer Schnittebene oder des gesamten Ventrikels unterschieden (VOIGT et al., 2015). Die Segmentation des linken Ventrikels richtet sich dabei nach den Perfusionsgebieten der Koronargefäße, weshalb für jede Schnittebene üblicherweise ein Sechs-Segment Modell verwendet wird. Dabei wird in den linksapikalen Schnittebenen jeweils ein rechtes und ein linkes basales, mittleres und apikales Segment im linken Ventrikel unterschieden, wobei jedes Segment exakt ein Drittel der rechten beziehungsweise linken Wandregion im Ultraschallbild entspricht. In den Kurzachse-Schnittebenen kann neben dem Sechs-Segment Modell auch ein Vier-Segment Modell verwendet werden, wobei die komplette Wandregion ebenfalls in gleichgroße Segmente unterteilt wird. Beim Vier-Segment Modell wird im linken Ventrikel ein anteriores, laterales, inferiores und septales Segment unterschieden, während beim Sechs-Segment Modell die Segmente als anterior, anterior-lateral, inferior-lateral, inferior, inferior-septal und anterio-septal bezeichnet werden. Zusammengesetzt ergeben sich somit für den linken Ventrikel 18 Segmente. Hierbei werden jedoch die apikalen Segmente überbewertet (VOIGT et al., 2015). Daher wird häufig für die apikale Region ein Vier-Segment Modell angewendet, während für die übrigen Regionen ein Sechs-Segment Modell verwendet wird, sodass insgesamt 16 Segmente entstehen. In Bezug auf die Koronarperfusion kann auch ein 17-Segment Modell verwendet werden, wobei die Herzspitze als separates Segment gewertet wird (LANG et al., 2015; VOIGT et al., 2015). Beim 17-Segment Modell machen die Segmente jeweils zwei Siebtel der gesamten rechten beziehungsweise linken Wandlänge aus, während die Herzspitze sich aus jeweils einem Siebtel der rechten und der linken Wandlänge zusammensetzt. Dieses Modell ist jedoch nicht für funktionelle Untersuchungen geeignet, da die Herzspitze selbst nicht kontrahiert (VOIGT et al., 2015). Für jedes Segment kann ein individueller Strain, der sogenannte segmentale Strain, angegeben werden. Der globale Strain spiegelt dagegen die Deformation über die gesamte Myokardlänge der jeweiligen Schnittebene beziehungsweise des gesamten Ventrikels wider. Alternativ kann der globale Strain als Durchschnittswert aus den segmentalen Werten der jeweiligen Schnittebene beziehungsweise des gesamten Ventrikels errechnet werden (VOIGT et al., 2015).

6.3. Zeitmarker

Für die Strain-Analyse ist die Definition eines Anfangspunktes für die Bestimmung der Ausgangslänge zwingend notwendig. Üblicherweise wird hierfür die Enddiastole gewählt. Es gibt jedoch verschiedene Möglichkeiten, wie die Enddiastole definiert werden kann. Die am häufigsten verwendete Definition ist die des Mitralklappenschlusses (MADA et al., 2015; VOIGT et al., 2015). Alternative Möglichkeiten sind der Beginn des QRS-Komplexes oder die Spitze der R-Zacke im EKG, der Peak der longitudinalen Strainkurve oder der Zeitpunkt, wo der linke Ventrikel den größten Durchmesser beziehungsweise das größte Volumen aufweist (VOIGT et al., 2015). Pathologische Veränderungen können zu Diskrepanzen zwischen den möglichen Definitionen führen und dementsprechend die ermittelten Strainwerte wesentlich beeinflussen (MADA et al., 2015). Daher sollte immer auch die Möglichkeit bestehen, die Enddiastole manuell festlegen zu können (VOIGT et al., 2015). Ein weiterer wichtiger Zeitmarker ist die Endsystole, welche üblicherweise anhand des Aortenklappenschlusses definiert wird (MADA et al., 2015; VOIGT et al., 2015). Eine alternative Möglichkeit der Definition der Endsystole wäre die Verwendung des Nadirs der GLS-Kurve oder der Volumenkurve. Auch hier sollte die Option bestehen, den Zeitpunkt manuell bestimmen zu können (VOIGT et al., 2015).

6.4. Kurvenverläufe und Messpunkte

Strainkurven weisen üblicherweise einen einphasigen Verlauf auf, wobei die Maximalwerte mit der Endsystole korrelieren und enddiastolisch wieder die Ausgangswerte erreicht werden. Der longitudinale Strain entspricht der Deformation des Ventrikels von der Herzbasis zur Herzspitze und verläuft somit parallel zur gewählten Region of Interest. Da sich während der Systole die Mitralklappenebene zur Herzspitze hinbewegt, ist der ermittelte longitudinale Strain negativ. Die radiale Deformation während der Kontraktion des Herzens führt zu einer Verdickung der Wand zum Zentrum des Ventrikels hin und verläuft somit rechtwinklig zur gewählten Region of Interest. Die radiale Strainkurve hat daher einen positiven Verlauf. Bei der systolischen Verkürzung des Ventrikels in der zirkumferentiellen Achse kommt es zu einer Bewegung gegen den Uhrzeigersinn, von der Herzspitze aus gesehen, welche tangential zur Region of Interest sowie rechtwinklig zur linksventrikulären Längsachse verläuft. Deshalb ist der zirkumferentielle ebenso wie der longitudinale Strain negativ (VOIGT et al., 2015;

LOPEZ-CANDALES und HERNANDEZ-SUAREZ, 2017). Nichtsdestotrotz werden beim Vergleich von Strainwerten immer die absoluten Werte verwendet, obwohl der Strain selbst positiv beziehungsweise negativ ist, je nachdem ob es sich um den radialen, longitudinalen oder zirkumferentiellen Strain handelt. Somit ist ein longitudinaler Strain von -20 % höher als ein longitudinaler Strain von -16 % (VOIGT et al., 2015).

Klinisch relevante Messpunkte auf der Strainkurve sind der endsystolische Strain, der Peak-systolische Strain, der positive Peak-systolische Strain und der Peak Strain. Der endsystolische Strain entspricht dabei dem Strainwert zum Zeitpunkt der Endsystole. Der Peak-systolische Strain ist der maximale Strainwert während der Systole. Er kann mit dem endsystolischen Strain identisch oder höher als dieser sein (MOR-AVI et al., 2011; VOIGT et al., 2015). Der positive Peak-systolische Strain kann manchmal bei der longitudinalen Strainkurve beobachtet werden aufgrund einer myokardialen Dehnung in der frühen Systole oder bei relevanten regionalen Dyskinesien. Er entspricht dem positiven Wert auf der an sich negativen Strainkurve (VOIGT et al., 2015). Unter Peak Strain wird der maximale Wert der Strainkurve unabhängig von dem zeitlichen Auftreten verstanden. Somit kann er während der Systole auftreten, mit der Endsystole korrelieren oder auch postsystolisch liegen (MOR-AVI et al., 2011; VOIGT et al., 2015).

6.5. Einflussfaktoren

Die Kontraktilität, als ein lastunabhängiger Parameter der myokardialen Funktion, bezeichnet die intrinsische Eigenschaft des Myokards, sich mit einer bestimmten Geschwindigkeit gegen eine bestimmte Last zu verkürzen. Der Strain auf der anderen Seite berücksichtigt lediglich die myokardiale Deformation und ist daher nicht unabhängig von der jeweiligen Last, gegen die das Myokard arbeiten muss. Außerdem kann der Strain durch regionale oder zeitliche Veränderungen der myokardialen Funktion sowie durch Veränderungen der passiven Eigenschaften des Myokards nachhaltig beeinflusst werden (VOIGT und CVIJIC, 2019).

6.5.1. Hämodynamische Faktoren

Hämodynamische Faktoren, welche den Strain beeinflussen, sind die Vorlast, die Nachlast und die Herzfrequenz (VOIGT und CVIJIC, 2019). Die Vorlast beschreibt die Wandspannung, welche zum Ende der Diastole existiert, hervorgerufen durch den Füllungsstatus des Ventrikels (STOHRER, 2018). Die Nachlast beschreibt

die Wandspannung während der Systole beziehungsweise den Ventrikeldruck, welcher erzeugt werden muss, um das Blut aus dem Herzen auszuwerfen (STOHRER, 2018; VOIGT und CVIJIC, 2019). Mit steigender Vorlast kommt es zu einem Anstieg des Strains, während eine Zunahme der Nachlast oder eine Zunahme der Herzfrequenz beim Menschen den Strain reduzieren (DONAL et al., 2009; CULWELL et al., 2011; NAFATI et al., 2018; VOIGT und CVIJIC, 2019; DI TERLIZZI et al., 2022). Bei Hunden scheint die Herzfrequenz dagegen keinen Einfluss auf den Strain zu haben (SUZUKI et al., 2013a; DICKSON et al., 2017).

6.5.2. Kammergeometrie

Die Wandspannung kann durch den Wandstress beschrieben werden. Gemäß dem Gesetz von Laplace ist der Wandstress dabei proportional zum Druck und dem Kammerradius, sowie umgekehrt proportional zur doppelten Wanddicke (STOHRER, 2018; VOIGT und CVIJIC, 2019). Demnach bestimmt die Kammergeometrie, welchen Wandstress der Kammerdruck erzeugt und welche Volumenveränderung durch den Strain erwirkt werden kann (VOIGT und CVIJIC, 2019). Eine akute Volumenüberladung führt zunächst zu einem Anstieg des Strains, obgleich dies vor allem eine Folge der gesteigerten Vorlast und nicht einer gesteigerten Kontraktilität ist (NAFATI et al., 2018; VOIGT und CVIJIC, 2019). Chronische Volumenüberladungen führen dagegen mit der Zeit zu einer Zunahme des Wandstresses infolge der Zunahme des Kammerradius sowie einer möglichen kontraktilen Dysfunktion. Dies bedingt eine Abnahme des Strains (SMEDSRUD et al., 2011; VOIGT und CVIJIC, 2019). Bei chronischer Drucküberladung kommt es hingegen zu einer Zunahme der Wanddicke und zur Abnahme des Kammerradius, um die übermäßige Zunahme des Wandstresses zu kompensieren (VOIGT und CVIJIC, 2019). In diesen Fällen ist der GLS bereits frühzeitig vermindert, obgleich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion noch normal ist (GALDERISI et al., 2010; CARASSO et al., 2011; KRAIGHER-KRAINER et al., 2014). Der Grund hierfür ist, dass der Globale Zirkumferentielle Strain mehr als zweimal so viel zur Ejektionsfraktion beiträgt wie der GLS. Daher kann eine signifikante Abnahme des GLS durch eine geringe Zunahme des Globalen Zirkumferentiellen Strains und der Wanddicke sowie durch den reduzierten Kammerradius kompensiert werden (STOKKE et al., 2017). Demnach ist der reduzierte GLS bei chronischer Nachlaststeigerung eher eine Folge der kompensatorischen Hypertrophie als eine Folge der Fibrose und des erhöhten Wandstresses (REANT et al., 2016).

6.5.3. Eigenschaften des Myokards

Bei gegebener Vor- und Nachlast ist die myokardiale Verkürzung allein von der intrinsischen Kontraktilität abhängig. Jedoch können zusätzliche Faktoren wie Fibrosen, Vernarbungen, Materialablagerungen, toxische Effekte von Chemotherapeutika, genetische Abnormalitäten und die Auflösung der normalen Faserverläufe einen negativen Einfluss haben. Oftmals ist eine Abnahme des longitudinalen Strains das erste Anzeichen für solche Veränderungen, obgleich sich im weiteren Verlauf auch die anderen Strains verändern können (VOIGT und CVIJIC, 2019).

6.5.4. Dyssynchronität

Ungleiche myokardiale Aktivitäten infolge von Überleitungsstörungen, beispielsweise im Rahmen eines Schenkelblockes, führen zu einer pathologischen Interaktion zwischen den Ventrikelwänden. Dies hat charakteristische Veränderungen der Strainkurven zur Folge, wobei das Ausmaß von der Art der Störung und dem untersuchten Wandsegment abhängt (VOIGT und CVIJIC, 2019).

6.5.5. Alter, Geschlecht und Körpergewicht

Das Alter, das Geschlecht und das Körpergewicht haben einen zusätzlichen Einfluss auf den Strain. Mit zunehmendem Alter und Körpergewicht sinkt der GLS beim Menschen (KUZNETSOVA et al., 2008; DALEN et al., 2010). Des Weiteren weisen Frauen einen höheren GLS auf als Männer, obgleich der Unterschied ab einem Alter von über 60 Jahren nicht mehr signifikant ist (DALEN et al., 2010; KOCABAY et al., 2014; SUGIMOTO et al., 2017). Im Gegensatz dazu scheinen bei Hunden weder das Alter noch das Geschlecht oder das Körpergewicht einen wesentlichen Einfluss auf den GLS zu haben (SUZUKI et al., 2013b; CHEN et al., 2014; DICKSON et al., 2017; CORDA et al., 2019).

6.6. Technische Anforderungen

Mithilfe der zweidimensionalen Speckle-Tracking Echokardiographie kann die Wanddeformation theoretisch in jede Richtung, unabhängig von der Schnittebene, bestimmt werden. Jedoch ist die Auflösung parallel zum Ultraschallstrahl besser als im rechten Winkel dazu, weshalb keine vollständige Winkelunabhängigkeit der Messung besteht (MOR-AVI et al., 2011; VOIGT et al., 2015; VOIGT und CVIJIC, 2019). Außerdem beeinträchtigt die Divergenz der Ultraschallstrahlen mit zunehmender Eindringtiefe die Tracking-Qualität (VOIGT et al., 2015). Eine

ausreichend hohe Bildauflösung sowie eine gute Bildqualität sind daher eine Grundvoraussetzung, um die Speckles von Bild zu Bild korrekt nachverfolgen zu können (DANDEL et al., 2009; MOR-AVI et al., 2011; VOIGT et al., 2015; VOIGT und CVIJIC, 2019). Wandern die Speckles während der Nachverfolgung aus der Bildebene heraus, oder treten Wiederholungsartefakte auf, beeinträchtigt dies die Messgenauigkeit maßgeblich (MOR-AVI et al., 2011; VOIGT et al., 2015; VOIGT und CVIJIC, 2019). Mithilfe technischer Möglichkeiten und durch die Anwendung bestimmter Algorithmen können solche „Fehler“ teilweise kompensiert werden. Auf der anderen Seite kann es durch die Verwendung dieser Algorithmen selbst zu Fehlern in der Messung kommen (VOIGT et al., 2015; VOIGT und CVIJIC, 2019). Weiterhin ist eine ausreichend hohe zeitliche Auflösung für die Strainmessung notwendig (DANDEL et al., 2009; MOR-AVI et al., 2011). Je nach Literatur wird eine Bildwiederholungsrate von 50 bis 70 Bildern pro Sekunde (DANDEL et al., 2009) oder 40 bis 80 Bildern pro Sekunde (MOR-AVI et al., 2011; BLESSBERGER und HACKL, 2018; VOIGT und CVIJIC, 2019) als optimal angesehen. Bei sehr schnellen Herzfrequenzen können diese Bildwiederholungsraten für eine korrekte Strainmessung jedoch möglicherweise nicht mehr ausreichend sein (MOR-AVI et al., 2011). Ein zusätzlich bei der Messung zu berücksichtigender Faktor ist der sogenannte Basisliniendrift. Dieser beschreibt die scheinbare Abweichung der Strainmessung von der Nulllinie aufgrund kleiner Messfehler und der Translokationsbewegung des Herzens im Brustkorb. Die Softwareprogramme kompensieren diese Abweichung, indem sie die durchschnittliche Drift-Komponente von der Strainkurve abziehen, sodass die Kurve zu Beginn des neuen Herzzyklus immer wieder auf Null gesetzt wird (VOIGT et al., 2015).

6.7. Limitationen

Die Grundannahme bei der Speckle-Tracking Echokardiographie ist eine perfekte Korrelation zwischen der Wandbewegung und der lokalen Graustufenverteilung in den echokardiographischen Videoschleifen. Hinzu kommt die notwendige zeitliche Stabilität der nachzuverfolgenden Strukturen. Dies ist jedoch nicht immer der Fall, was zu fehlerhaften Messungen führen kann. Speckles können aus der Bildebene wandern, sich durch physiologische Eigenschaften der Ventrikelwand oder durch einen sich ändernden Anschallwinkel verändern. In der rechtsparasternalen Kurzachse scheinen diese Limitationen eine wesentlich größere Rolle zu spielen als

in der linksapikalen Längsachse (VOIGT et al., 2015). Des Weiteren ist eine ausreichend gute Tracking-Qualität eine Grundvoraussetzung für eine adäquate Messung. Rauschartefakte können maßgeblich die Tracking-Qualität beeinflussen, weshalb für korrekte Strainmessungen Standardschnittbilder in optimaler Qualität benötigt werden (VOIGT et al., 2015). Die Verwendung von räumlicher Glättung und eine a priori Annahme der „normalen“ ventrikulären Funktion für das Tracking durch die Softwareprogramme sollen die Tracking-Eigenschaften verbessern. Nichtsdestotrotz können hierdurch fälschlicherweise regionale Dysfunktionen suggeriert oder angrenzende Strainwerte verändert werden. Wiederholungsartefakte können ebenfalls die Messung negativ beeinflussen (MOR-AVI et al., 2011).

Eine weitere Limitation ist die softwareabhängige Variabilität in den Ergebnissen (NELSON et al., 2012; COSTA et al., 2014; FARSALINOS et al., 2015; SANTARELLI et al., 2019). Die verschiedenen Hersteller verwenden unter anderem verschiedene Terminologien, verschiedene Speicherformate für die Datenanalyse, verschiedene Messmethoden sowie verschiedene Tracking-Algorithmen für die Bestimmung des Strains. Die European Association of Cardiovascular Imaging sowie die American Society of Echocardiography haben es sich daher zur Aufgabe gemacht, gemeinsam mit den Herstellern, die Speckle-Tracking Strain-Analyse zu standardisieren (THOMAS und BADANO, 2013). Im Jahr 2015 wurde ein entsprechendes Consensus Statement veröffentlicht (VOIGT et al., 2015). Durch dieses konnten die Unterschiede zwischen den verschiedenen Softwareprogrammen der verschiedenen Hersteller für die Speckle-Tracking Strain-Analyse deutlich minimiert, obgleich nicht vollständig behoben werden (YANG et al., 2015; SHIINO et al., 2017; VAN EVERDINGEN et al., 2017). Insgesamt scheint die Reproduzierbarkeit beim longitudinalen Strain besser zu sein als beim zirkumferentiellen oder radialen Strain (KUSUNOSE et al., 2013; LEISCHIK et al., 2014). Darüber hinaus zeigt der GLS deutlich weniger Variabilität als regionale Strainmessungen (YANG et al., 2015; SHIINO et al., 2017; MIREA et al., 2018). Des Weiteren kann durch den Einsatz von herstellerunabhängigen Softwareprogrammen die Messvariabilität weiter gesenkt werden (UNLU et al., 2021).

6.8. Anwendungsgebiete

Als ein Parameter der myokardialen Deformation liefert der Strain wichtige Informationen über die systolische Funktion. Beim Menschen ist er vielfältig der im klinischen Alltag als Goldstandard für die Beurteilung der systolischen Funktion geltenden linksventrikulären Ejektionsfraktion überlegen (STANTON et al., 2009; KALAM et al., 2014; ADAMO et al., 2017; RAAFS et al., 2022; PASTORINI et al., 2023). Vor allem der GLS scheint der Strain mit der größten Robustheit und der besten Reproduzierbarkeit zu sein (RISUM et al., 2012; KUSUNOSE et al., 2013; LEISCHIK et al., 2014; CLAUS et al., 2015; KARLSEN et al., 2019). Aus diesem Grund wird der GLS ergänzend, neben der linksventrikulären Ejektionsfraktion, für die Beurteilung der systolischen Funktion des linken Ventrikels von der American Society of Echocardiography und der European Association of Cardiovascular Imaging empfohlen (LANG et al., 2015).

6.8.1. Globaler Longitudinaler Strain in der Humanmedizin

Der GLS ermöglicht das Erkennen einer systolischen Dysfunktion trotz einer erhaltenen linksventrikulären Ejektionsfraktion (KRAIGHER-KRAINER et al., 2014; JAPP et al., 2016; DEVORE et al., 2017). Bei Verwandten von an DCM erkrankten Patienten sowie bei Genotyp-positiven und Phänotyp-negativen Verwandten kann bereits ein reduzierter GLS bei erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion festgestellt werden (LAKDAWALA et al., 2012; VERDONSCHOT et al., 2020; PALDINO et al., 2021). Außerdem kann anhand des GLS sowohl bei Patienten mit nicht-ischämischer DCM als auch mit Arrhythmogener Rechtsventrikulärer Kardiomyopathie eine Vorhersage über das Auftreten von Arrhythmien getroffen werden (HAUGAA et al., 2012; LIE et al., 2018). Des Weiteren kann der GLS helfen, Aufschluss zu erhalten über den zu erwartenden Krankheitsverlauf bei Patienten mit einem Herzversagen mit erhaltener oder mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (SENGELOV et al., 2015; PARK et al., 2018; RAAFS et al., 2022; PASTORINI et al., 2023).

Bei hypertrophierten Herzen kann mithilfe des GLS zwischen den Ursachen der Hypertrophie unterschieden werden (AFONSO et al., 2012; PAGOURELIAS et al., 2017). Außerdem kann anhand des GLS eine Vorhersage über den Krankheitsverlauf bei der Hypertrophen Kardiomyopathie (TOWER-RADER et al., 2019; YANG et al., 2022), der Amyloidose (PUN et al., 2018; BHATIA et al., 2022) und bei hypertensiven Erkrankungen (SAITO et al., 2016) getroffen werden.

In der Onkologie ermöglicht der GLS, Prognosen über die kardiale Toxizität von Chemotherapeutika abzugeben. Des Weiteren können mithilfe des GLS subklinische systolische Dysfunktionen bei onkologischen Patienten festgestellt werden (NEGISHI et al., 2014; THAVENDIRANATHAN et al., 2014; OIKONOMOU et al., 2019).

Bei ischämischen Herzerkrankungen verbessert der GLS das Erkennen von Koronargefäßerkrankungen (BIERING-SORENSEN et al., 2014) und der induzierten Ischämie im Stresstest (HABHAB et al., 2021; LIN et al., 2022). Außerdem ist der GLS hilfreich bei der Vorhersage über den Krankheitsverlauf und von linkventrikulären Umbauvorgängen nach einem akuten Herzinfarkt (ERSBOLL et al., 2013; JOYCE et al., 2014; SANTOS et al., 2021). Weiterhin dient er der Feststellung, ob bei Patienten nach einem Herzinfarkt ein erhöhtes Risiko besteht, Arrhythmien zu entwickeln (HAUGAA et al., 2010). Bei chronischen ischämischen Kardiomyopathien verbessert der GLS ebenfalls die Voraussage über den Krankheitsverlauf (BERTINI et al., 2012).

Bei Klappenerkrankungen wird der GLS für die Vorhersage von Herz-Kreislauf-Events bei Patienten mit asymptomatischer Erkrankung verwendet (MENTIAS et al., 2016). Zusätzlich kann der GLS hilfreich sein bei der Festlegung des richtigen Zeitpunktes für einen Eingriff an der betroffenen Klappe (DI SALVO et al., 2012; KUSUNOSE et al., 2014; NG et al., 2017; KIM et al., 2018; AJMONE MARSAN et al., 2023). Weiterhin ermöglicht der GLS, eine Voraussage über den Krankheitsverlauf nach einem Eingriff (DAHL et al., 2012; KIM et al., 2018; LEE et al., 2021; AJMONE MARSAN et al., 2023) und über Langzeitfolgen in Bezug auf die linksventrikuläre Dysfunktion zu treffen (WITKOWSKI et al., 2013).

Bei Patienten im Herzversagen kann der GLS Aufschlüsse über die Langzeit-Ergebnisse der Therapie geben und helfen, die geeigneten Kandidaten für eine Resynchronisationstherapie zu finden (DELGADO-MONTERO et al., 2016). Weitere mögliche klinische Einsatzgebiete für den GLS beim Menschen sind angeborene Herzerkrankungen (SEGUELA et al., 2018; FROGOUDAKI et al., 2020; BRAGANTINI et al., 2022), Vorhofflimmern (LEE et al., 2016; OLSEN et al., 2021), septischer Schock (CHANG et al., 2015) und chronische Nierenerkrankungen (KRISHNASAMY et al., 2015; HENSEN et al., 2018).

6.8.2. Globaler Longitudinaler Strain in der Veterinärmedizin

Während bisher vor allem der radiale und der zirkumferentielle Strain in der Veterinärmedizin untersucht worden sind, gewinnt in den letzten Jahren der GLS zunehmend an Bedeutung. Dabei sind die Anwendungsgebiete ähnlich denen in der Humanmedizin. Im Vordergrund steht hierbei die Beurteilung der systolischen Funktion (HAMABE et al., 2021; BONAGURA und VISSER, 2022).

Eine Abnahme des GLS infolge einer abnehmenden systolischen Funktion kann bei Hunden mit einem systemisch-inflammatorischen Antwortsyndrom (CORDA et al., 2019), einer enteralen Parvovirose (ABREU et al., 2021), einem Hyperadrenokortizismus (CHEN et al., 2014), einer DCM (RO et al., 2020; BONAGURA und VISSER, 2022), einer Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie (KUSUNOSE et al., 2013) und bei der Fütterung von nicht-traditioneller Diät (OWENS et al., 2023) nachgewiesen werden. Bei Welpen mit einer Duchenne Muskeldystrophie ist ebenfalls ein reduzierter GLS feststellbar, welcher durch die Gabe von ARM036, einem Stabilisator des Ryanodine-Rezeptors, ausgeglichen werden kann (GHALEH et al., 2020; CAZORLA et al., 2021).

In Bezug auf die Kardiotoxizität von Chemotherapeutika gibt es unterschiedliche Ergebnisse. Während in einer Studie eine Abnahme des longitudinalen Strains gezeigt werden konnte (MAMPAYEY et al., 2022), blieb der GLS in einer anderen experimentellen Studie trotz erfolgter Gabe eines Chemotherapeutikums unverändert (MATSUURA et al., 2021).

Weitere mögliche Einsatzgebiete des GLS in der Veterinärmedizin sind angeborene Herzerkrankungen und Klappenerkrankungen. Hunde mit einem Persistierenden Ductus arteriosus scheinen einen höheren GLS aufzuweisen als Kontrollhunde (SPALLA et al., 2016a), wobei sich dieser durch den Verschluss des Persistierenden Ductus arteriosus nicht verändert (SPALLA et al., 2016b). Bei Hunden mit einer Mitralklappenendokardiose war in einer Studie ein höherer GLS im Herzversagen festgestellt worden (ZOIS et al., 2012). In zwei anderen Studien konnte diese Beobachtung in Bezug auf eine Veränderung des GLS mit fortschreitender Mitralklappenendokardiose nicht geteilt werden (MANTOVANI et al., 2015; WOLF et al., 2021).

Katzen mit einer Hypertrophen Kardiomyopathie wiesen in einer Studie einen deutlich reduzierten GLS auf (SUZUKI et al., 2019), während eine andere Studie keinen Unterschied zwischen gesunden und erkrankten Katzen feststellen konnte (SUGIMOTO et al., 2015).

7. Der Dobermann aus kardiologischer Sicht

Der Dobermann ist prädisponiert für die Entstehung einer DCM (TIDHOLM et al., 2001). Bei der DCM handelt es sich um eine linksventrikuläre Dilatation, begleitet von einer systolischen Dysfunktion mit einer variablen rechtsventrikulären Beteiligung, welche nicht durch eine Koronargefäßerkrankung oder eine andere, durch eine abnormale Vor- oder Nachlast bedingte Erkrankung ausgelöst worden ist (ELLIOTT et al., 2008).

7.1. Prävalenz und Genetik

In Europa liegt die kumulative Prävalenz der DCM beim Dobermann bei 58,2 % (WESS et al., 2010). In Kanada und Amerika wird die Prävalenz der Erkrankung beim Dobermann mit 47 bis 63,2 % angegeben (HAZLETT et al., 1983; O'GRADY M, 1998; CALVERT et al., 2000b). Die Erkrankung tritt familiär gehäuft auf und scheint einen autosomal-dominanten Erbgang zu haben (MEURS et al., 2007). Verschiedene Gene beziehungsweise Gen-Loci sind mit der Erkrankung im Laufe der Zeit beim Dobermann in Verbindung gebracht worden. In Amerika wurde bei erkrankten Dobermännern eine 16 Basenpaare umfassende Deletion im Gen der Pyruvat-Dehydrogenase-Kinase-4 auf Chromosom 14 sowie eine Missens-Mutation im Titin-Gen auf Chromosom 36 als mögliche Ursache für eine DCM festgestellt (MEURS et al., 2012; MEURS et al., 2019). Jedoch scheinen noch weitere Gene für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich zu sein, da nicht alle erkrankten Dobermänner die bisher nachgewiesenen Genveränderungen aufwiesen (MAUSBERG et al., 2011; OWCZAREK-LIPSKA et al., 2013; MEURS et al., 2020). In Europäischen Dobermännern beispielsweise scheint eine Veränderung auf Chromosom 5 für die Erkrankung mitverantwortlich zu sein, während die Veränderung im Gen der Pyruvat-Dehydrogenase-Kinase-4 nicht nachgewiesen werden konnte (MAUSBERG et al., 2011; OWCZAREK-LIPSKA et al., 2013).

7.2. Signalement

Das durchschnittliche Alter, bei dem die Erkrankung beim Dobermann auftritt, liegt bei fünf bis sieben Jahren (PETRIC et al., 2002; WESS et al., 2017). Die Altersspanne reicht jedoch von einem Jahr bis zwölf Jahren (CALVERT et al., 1997b; PETRIC et al., 2002; WESS et al., 2010) und selbst Welpen können bereits erkranken (VOLLMAR et al., 2003). Beide Geschlechter scheinen gleichermaßen von der DCM betroffen zu sein (MEURS et al., 2007; WESS et al., 2010), obgleich Rüden früher erkranken als Hündinnen (CALVERT et al., 1997b; WESS et al., 2010). Dies erklärt möglicherweise, weshalb in älteren Studien eine Geschlechtsprädisposition für Rüden angenommen worden ist (HAZLETT et al., 1983; CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 2000a).

7.3. Krankheitsverlauf und -stadien

Bei der DCM handelt es sich um eine progressiv verlaufende Erkrankung. Im Vergleich zu anderen Hunderassen weist der Dobermann eine insgesamt schlechtere Prognose und einen schnelleren Krankheitsverlauf mit kürzeren Überlebenszeiten auf (CALVERT et al., 1997b; PETRIC et al., 2002; O'GRADY und O'SULLIVAN, 2004).

Der Verlauf der DCM kann in drei Stadien unterteilt werden. Im ersten Stadium sind weder klinische noch morphologische oder elektrokardiographische Veränderungen nachweisbar. Das zweite Stadium, welches auch als okkultes Stadium bezeichnet wird, ist entweder durch das Auftreten von morphologischen Veränderungen im Rahmen einer echokardiographisch nachweisbaren systolischen Dysfunktion, elektrokardiographischen Veränderungen in Form von ventrikulären Tachyarrhythmien oder beidem gekennzeichnet (O'GRADY und O'SULLIVAN, 2004). Klinische Symptome sind weiterhin nicht vorhanden, obgleich Synkopen und ein plötzlicher Herztod auftreten können (CALVERT et al., 1997a; O'GRADY und O'SULLIVAN, 2004). Das okkulte Stadium kann sich über zwei bis vier Jahre erstrecken (O'GRADY und O'SULLIVAN, 2004), wobei der Einsatz von Pimobendan nachweislich die Überlebenszeit und die Zeit bis zum Auftreten von klinischen Symptomen verlängert (SUMMERFIELD et al., 2012). Im dritten beziehungsweise overten Stadium, sind klinische Symptome infolge eines Herzversagens nachweisbar (O'GRADY und O'SULLIVAN, 2004). In diesem Stadium versterben etwa 20 bis 30 % der Dobermänner am plötzlichen Herztod (CALVERT et al., 1997b; O'GRADY und O'SULLIVAN, 2004).

Aus klinischer Sicht kann die DCM beim Dobermann in Anlehnung an die Einteilung bei der Mitralklappenendokardiose (KEENE et al., 2019) und bei den Felinen Kardiomyopathien (LUIS FUENTES et al., 2020), wie nachfolgend dargestellt, unterteilt werden. Jeder Dobermann befindet sich ab dem Zeitpunkt seiner Geburt im Stadium A, da er ein Risiko für die Entstehung einer DCM hat, obgleich noch keine nachweisbaren Veränderungen der Erkrankung vorhanden sind und der Dobermann als gesund einzustufen ist. Im Stadium B sind bereits echokardiographische oder elektrokardiographische Veränderungen vorhanden, jedoch ohne Symptome eines Herzversagens. Dieses Stadium deckt sich mit dem okkulten Stadium und wird weiter in Stadium B1 und B2 unterteilt. Im Stadium B1 sind lediglich elektrokardiographische Veränderung bei echokardiographisch unauffälligem Herzen vorhanden. Im Stadium B2 liegen echokardiographische Veränderungen in Form einer linksventrikulären Dilatation begleitet von einer systolischen Dysfunktion vor, welche mit Herzrhythmusstörungen einhergehen können. Im Stadium C sind oder waren zusätzlich Symptome eines Herzversagens vorhanden. Damit entspricht das Stadium C dem overten Stadium der Erkrankung. Vom Stadium D wird gesprochen, wenn die Standardtherapie nicht mehr ausreicht, um die klinischen Symptome des Herzversagens zu kontrollieren (WESS, 2022).

7.4. Screening

Das Screening auf DCM sollte beim Dobermann infolge der hohen Prävalenz und der Altersverteilung der Erkrankung ab einem Alter von drei bis vier Jahren jährlich erfolgen (WESS et al., 2010; WESS et al., 2017). Mögliche diagnostische Mittel sind hierbei Gentests, kardiale Biomarker, EKG-Untersuchungen und die Echokardiographie (WESS et al., 2017; WESS, 2022).

7.4.1. Gentests

Der Einsatz von Gentests für das Screening auf DCM wird in Europa bisher nicht empfohlen (WESS et al., 2017). Der Gentest für die Mutation im Gen der Pyruvat-Dehydrogenase-Kinase-4 scheint bei Europäischen Dobermännern nicht zu funktionieren, weil diese Mutation bei der Entstehung der Erkrankung keine entscheidende Rolle spielt (OWCZAREK-LIPSKA et al., 2013). Der Gentest für den Nachweis der Mutation im Titin-Gen ist in Europa bisher nicht erprobt worden (MEURS et al., 2019). Jedoch weisen auch in Amerika nicht alle Dobermänner mit DCM eine Veränderung in einem der beiden Gene auf (MEURS et al., 2020).

7.4.2. Biomarker

Der Einsatz von Biomarkern wie das N-terminale pro B-Typ natriuretische Peptid (NT-proBNP) und das kardiale Troponin I (cTnI) für das Screening auf DCM wird bisher ebenfalls nicht routinemäßig empfohlen, kann jedoch wichtige zusätzliche Informationen liefern. Echokardiographische Veränderungen werden hierbei deutlich besser mithilfe der Biomarker erkannt als eine DCM im Stadium B1 (WESS et al., 2017; WESS, 2022).

Beim NT-proBNP liegt der beste Cut-off Wert für das Erkennen von echokardiographischen Veränderungen bei > 550 pmol/L mit einer Sensitivität von 78,6 % und einer Spezifität von 90,4 % (WESS et al., 2011a). In einer anderen Studie wurde ein etwas niedriger Cut-off Wert von > 457 pmol/L für das NT-proBNP zum Nachweis von einer okkulten DCM beim Dobermann ermittelt. Die für diesen Cut-off Wert angegebene Sensitivität und Spezifität beträgt 69,9 % und 80,5 % (SINGLETARY et al., 2012).

Für das cTnI liegt der beste Cut-off Wert für das Erkennen einer DCM beim Dobermann bei $> 0,113$ ng/ml mit einer Sensitivität von 81,2 % und einer Spezifität von 73,2 %. Interessanterweise können mithilfe des Cut-off Wertes für das cTnI von $> 0,113$ ng/ml bereits 72 % der Dobermänner, welche erst im Laufe der nächsten eineinhalb Jahre eine nachweisbare DCM entwickeln, erkannt werden (KLÜSER et al., 2019).

7.4.3. Langzeit-EKG und Echokardiographie

Gemäß der Empfehlung der European Society of Veterinary Cardiology sollte das Screening auf DCM beim Dobermann aus einem Langzeit-EKG und einer Echokardiographie bestehen (WESS et al., 2017).

Hintergrund der Empfehlung für das begleitende Langzeit-EKG ist die Tatsache, dass Dobermänner mit einer DCM im Stadium B1 nur Rhythmusstörungen aufweisen bei einem ansonsten echokardiographisch unauffälligen Herzen (WESS et al., 2017; WESS, 2022). Gleichzeitig kann das Langzeit-EKG wertvolle Hinweise bezüglich einer Risikoeinschätzung für einen plötzlichen Herztod liefern (KLÜSER et al., 2016). Weniger als 50 Ventrikuläre Extrasystolen in 24 Stunden werden dabei als Normalbefund gewertet (WESS et al., 2017).

Der echokardiographische Nachweis einer systolischen Dysfunktion und einer

linksventrikulären Volumenüberladung im Rahmen einer DCM erfolgt beim Dobermann bisher auf der Grundlage der Simpson Scheibchensumptionsmethode für die Volumenmessungen und des Motion-Modes, welcher auch als M-Mode bezeichnet wird, für die Bestimmung der linksventrikulären Innendurchmesser. Ein linksventrikuläres enddiastolisches Volumen normalisiert zur Körperoberfläche von bis zu 95 ml/m² bei einem endsystolischen Volumen normalisiert zur Körperoberfläche von bis zu 55 ml/m² sowie ein linksventrikulärer enddiastolischer Innendurchmesser von bis zu 48 mm bei Rüden und 46 mm bei Hündinnen bei einem endsystolischen Innendurchmesser von bis zu 36 mm wird dabei als echokardiographisch unauffällig gewertet (WESS et al., 2017). Zusätzliche echokardiographische Parameter, welche bei der Diagnosestellung hilfreich sein können, sind der Abstand zwischen der geöffneten septalen Mitralklappenspitze und dem Septum in der Frühdiastole, bekannt als E-point-to-septal-separation, sowie der Spherizitätsindex (HOLLER und WESS, 2014; WESS et al., 2017).

Weitere vielversprechende echokardiographische Methoden für die Diagnostik sind die Gewebedoppler und Speckle-Tracking Echokardiographie (WESS, 2022). Die mit Gewebedoppler bestimmte systolische und diastolische Tissue Velocity ist bei Dobermännern mit DCM nachweislich reduziert (O'SULLIVAN et al., 2007). Referenzwerte für die mit Gewebedoppler bestimmbaren Parameter der myokardialen Funktion, wie die Tissue Velocity, der Strain und die Strain Rate, sind bei gesunden Dobermännern bereits etabliert worden (SIMAK et al., 2011). Die Speckle-Tracking Echokardiographie löst jedoch zunehmend die Gewebedoppler Echokardiographie bei der Beurteilung der myokardialen Funktion ab (WESS, 2022). Parameter der myokardialen Funktion, welche mit Gewebedoppler bestimmt wurden, können nicht mit Werten verglichen werden, welche anhand von Speckle-Tracking ermittelt worden sind (WESS et al., 2011b). Beim Dobermann ist die Speckle-Tracking Echokardiographie zur Beurteilung der systolischen Funktion im klinischen Alltag bisher nicht angewendet worden. Beim Menschen konnte bereits der Mehrwert der Speckle-Tracking Echokardiographie bei der frühzeitigen Erkennung einer subtilen systolischen Dysfunktion im Rahmen einer DCM gezeigt werden (VERDONSCHOT et al., 2020). Für den routinemäßigen Einsatz der Speckle-Tracking Echokardiographie beim Screening auf DCM beim Dobermann bedarf es jedoch zunächst weiterer Studien (WESS, 2022).

III. PUBLIKATION

Journal of Veterinary Cardiology (2023) 45, 3–14



www.elsevier.com/locate/jvc

Two-dimensional speckle tracking-derived global longitudinal strain in healthy Doberman Pinschers: method evaluation, variability, and reference values



S. Hertzsch, DVM, G. Wess, DVM*

Clinic of Small Animal Medicine, LMU University, Veterinaerstr. 13, 80539 Munich, Germany

Received 22 March 2022; received in revised form 17 November 2022; accepted 25 November 2022

KEYWORDS

Systolic function;
Dog;
Speckle tracking echocardiography;
AutoSTRAIN;
Cardiac performance analysis

Abstract *Introduction:* Evaluation of two-dimensional speckle tracking (2D-ST)-derived global longitudinal strain (GLS) in healthy Doberman Pinschers (DP) is essential before it can be used in diseased DP to assess systolic function. To determine feasibility and observer related measurement variability of 2D-ST-derived GLS by use of AutoSTRAIN (AUTO) and 2D Cardiac Performance Analysis (TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleissheim, Germany).

Animals, materials, and methods: This prospective study included 120 healthy, client-owned DP presented for screening evaluation. Global longitudinal strain of the apical four- (GLS_{A4C}), two-, and three-chamber view as well as the average GLS of all three views combined (GLS_{AV}) were determined, compared, and reference values established. Measurement variability was assessed by using intra- and inter-observer coefficient of variation.

Results: A small difference existed for GLS_{AV} (mean + 0.23%; P=0.022) between the two software programs although the determined strain values were similar and positively correlated ($r = 0.84$; P<0.001). No difference could be found between GLS_{AV} and GLS_{A4C} for AUTO (mean + 0.16%; P=0.228), whereas a difference existed for Cardiac Performance Analysis (mean -0.89% (end-systolic strain) and -0.56% (peak strain), P<0.0001). Software specific reference values were established for GLS_{AV} and GLS_{A4C}. Intra- and inter-observer coefficient of variation revealed very low to low measurement variability, with better results for AUTO.

* Corresponding author.
E-mail address: gwess@lmu.de (G. Wess).

Discussion and conclusions: 2D-ST derived GLS is a feasible technique to assess systolic function with low measurement variability. Whenever possible, GLS_{AV} should be determined, although GLS_{A4C} might be a potential alternative.
© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

Abbreviations

| | |
|-------------|--|
| 2D-ST | two-dimensional speckle tracking |
| A2C | left apical two-chamber view |
| A3C | left apical three-chamber view |
| A4C | left apical four-chamber view |
| AUTO | AutoSTRAIN |
| BSA | body surface area |
| CI | confidence interval |
| CPA | 2D Cardiac Performance Analysis |
| CV | coefficient of variation |
| DCM | dilated cardiomyopathy |
| DP | Doberman Pinschers |
| GLS | global longitudinal strain |
| GLS_{A4C} | global longitudinal strain of the apical four-chamber view |
| GLS_{AV} | average global longitudinal strain |
| IQR | interquartile range |
| PLAX | right parasternal long axis view |
| SD | standard deviation |

Introduction

Speckle tracking echocardiography is increasingly used to assess left ventricular (LV) myocardial function. By analyzing the spatial displacement of speckles during one cardiac cycle, parameters of myocardial deformation like strain can be rapidly assessed [1–3]. Strain is defined as the relative change in length of the myocardium [4,5] and can be expressed as segmental or global strain of one image plane or the entire ventricle [6]. Because the heart is a three-dimensional structure, myocardial deformation occurs in different directions with longitudinal, circumferential, and radial being the three main spatial orientations of LV contraction [7]. Longitudinal strain represents longitudinal shortening of the myocardium from the LV base to the apex. Circumferential strain is defined as shortening of the myocardium along the circular perimeter of the LV in short axis and radial strain describes radially directed myocardial thickening towards the center of the LV [7]. Longitudinal strain appears to be more reproducible than circumferential and radial strain [8–10] and both longitudinal and circumferential strain result in negative values, whereas radial strain results in positive values [7]. Although strain can also be

measured by using tissue Doppler imaging [11,12], two-dimensional speckle tracking (2D-ST)-derived strain has the advantage of being angle independent and allowing the simultaneous assessment of myocardial deformation in more than one dimension [12].

Two-dimensional speckle tracking-derived strain can detect even early myocardial dysfunction in humans [12,13]. Therefore, it could be a valuable parameter for screening purpose for dilated cardiomyopathy (DCM) [14]. Radial and circumferential strain has already been evaluated in dogs with DCM. Yet due to large overlap between healthy and diseased Great Danes, it did not appear to be sufficiently sensitive for screening purposes [15]. However, global longitudinal strain (GLS) has not been evaluated in this regard. In human medicine, GLS of the entire ventricle (GLS_{AV}) is considered more sensitive for the assessment of systolic function compared to LV ejection fraction [16,17]. Yet it requires, in addition to an apical four-chamber view (A4C), the acquisition of an apical two-chamber view (A2C) and apical three-chamber view (A3C), which are both not part of most echocardiographic examinations [18]. Therefore, many studies regarding GLS in dogs use the GLS of the A4C (GLS_{A4C}) instead [19–31]. So far, it has not been evaluated whether GLS_{AV} and GLS_{A4C} can be used interchangeably in dogs.

Tissue Doppler imaging-derived strain has already been evaluated in healthy Doberman Pinschers (DP) [32], but it cannot be used interchangeably with 2D-ST-derived strain [30]. Even for 2D-ST-derived strain, normal values vary depending on the brand of imaging system used [23,33].

Therefore, our aim was (1) to evaluate and compare 2D-ST-derived GLS_{AV} with GLS_{A4C} using two vendor-independent software programs in healthy DP; (2) to establish reference values for GLS_{AV} and GLS_{A4C} ; (3) to determine the observer component of measurement variability; and (4) to analyze the effect of heart rate, age, sex, body weight, and body surface area (BSA) on GLS_{AV} .

Materials and methods

Animals

Over a period of 2 years, client-owned DP presented for screening examinations were included

in this study. All dogs were purebred and participating in a continuing prospective longitudinal study. Informed owner consent was obtained before participation in this study, and all examinations followed German guidelines for animal care and use.

All DP had to be free of important concurrent systemic diseases, congenital, or acquired cardiac diseases. Dogs were excluded if they received any medications, if they developed DCM during the study period, or if the acquired echocardiographic images were not sufficient for speckle tracking echocardiography. Images were regarded as sufficient if high quality multibeam A4C, A2C, and A3C views with a simultaneous electrocardiogram displaying a similar and normal rhythm between all views were available and adequate tracking of the endocardial border was possible in every view. Frame rates had to be 50 frames/s or higher. Furthermore, a spectral Doppler aortic flow profile had to be available for the determination of the aortic valve closure time.

Examination

A clinical examination, echocardiography with simultaneous electrocardiogram recording, and a Holter examination were performed in all DP. For the echocardiographic examinations, an ultrasound unit^a equipped with a X5-1 (5/1) MHz phased-array transducer was used, and all examinations were performed by a board-certified cardiologist or a resident directly supervised by a cardiologist.

During the echocardiographic examinations, all DP were gently restrained without sedation in right and left lateral recumbency. Standard echocardiographic views were obtained [18]. DP were classified as being healthy according to the criteria of the European Society of Veterinary Cardiology screening guidelines [34].

Left ventricular volumes were measured in both the right parasternal long-axis four-chamber view (PLAX) and the A4C by applying Simpson's method of disc normalized to BSA [35]. Both LV end-diastolic volumes and LV end-systolic volumes in PLAX and A4C had to be ≤ 55 mL/m² and ≤ 95 mL/m², respectively [34,35]. M-Mode measurements were performed in PLAX. Normal values for LV internal diameter in diastole were ≤ 48 mm (male) or ≤ 46 mm (female) and for LV internal diameter in systole ≤ 36 mm [34]. For endocardial strain analysis, multibeam A4C, A2C, and A3C

views were acquired and stored for post-processing analysis by use of two different vendor independent speckle tracking software programs.^{b,c} AutoSTRAIN (AUTO) automatically tracks the endocardial border of the LV within one cardiac cycle after the aortic valve closure time has been defined manually from a spectral Doppler aortic flow profile. With 2D Cardiac Performance Analysis (CPA), manual contour drawing of the LV endocardial end-systolic border was performed, while the program automatically proposes the end-diastolic border. End-diastole was defined as mitral valve closure, while end-systole corresponded to aortic valve closure [6]. In each echocardiographic view, the LV is divided into six segments by both software programs and endocardial strain values are computed for each segment. Furthermore, endocardial GLS values are computed for the A4C, A2C, and A3C each in addition to an overall endocardial GLS of the entire left ventricle (GLS_{AV}). Different ways exist for the calculation of GLS. It can either be calculated by using the global shortening of the entire LV endocardial border or by segmental averaging, which in this case refers to the generation of an average strain curve out of the six segmental strain curves [6]. With AUTO, it is always global shortening for the calculation of GLS [36], whereas CPA uses both methods. However, the global shortening-derived GLS values for the A4C, A2C, and A3C with CPA must be extracted manually from the strain curve, whereas the values generated with segmental averaging are given automatically (Figs. 1 and 2). Therefore, the automatically generated GLS of the A4C, A2C, and A3C was used. Another difference between both software programs is that AUTO always provides all GLS values as peak strain, whereas CPA provides GLS_{AV} only as end-systolic strain [36]. Peak strain refers to the peak value of the strain curve during the entire heart cycle, whereas end-systolic strain is the value at end-systole [6] (Fig. 1). For every DP, the endocardial GLS of the A4C, A2C, and A3C as well as the endocardial GLS_{AV} was determined out of a single cardiac cycle with both software programs. Manual correction of timing intervals and endocardial borders in end-systole and end-diastole were done as needed. Although GLS is a negative strain, when referencing to changes in GLS, the absolute value of number is used as recommended by the

^a EPIQ 7c, Philips, Amsterdam, Netherland.

^b AutoSTRAIN, TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleissheim, Germany.

^c 2D Cardiac Performance Analysis, TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleissheim, Germany.

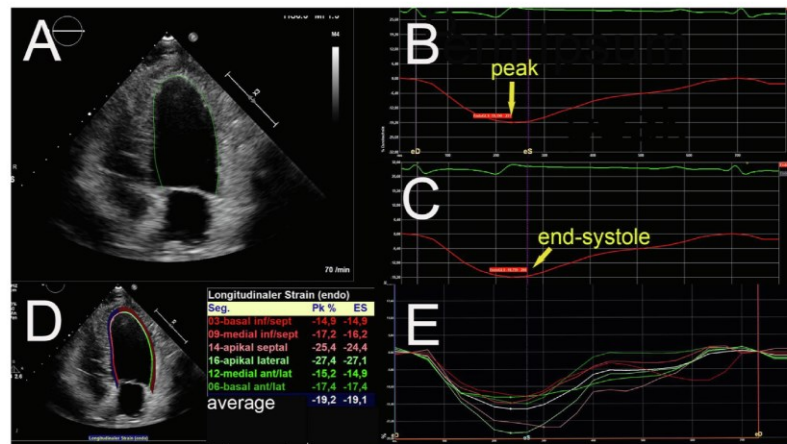


Figure 1 Global longitudinal strain analysis of the apical four-chamber view (GLS_{A4C}) performed with CPA using global shortening (A) in one Doberman Pinscher. The same endocardial global strain curve (red) is shown over one cardiac cycle with (B) peak GLS_{A4C} value and (C) end-systolic GLS_{A4C} value. Timing of end-systole (eS) is displaced by the pink vertical line. (D) Displays segmental averaging of the same loop; peak (Pk) and end-systolic (ES) GLS_{A4C} values are shown in table. (E) The six corresponding segmental endocardial strain curves (different colors) as well as the average endocardial strain curve (white) are shown. The dot on each strain curve represents the timing of the peak strain of this segment. Abbreviations: CPA: 2D Cardiac Performance Analysis; eD: end-diastole; eS: end-systole; ES: end-systolic; GLS_{A4C} : global longitudinal strain of the apical four-chamber view; Pk: peak.

Task Force to standardize deformation imaging [6]. Therefore, a GLS of -16% is regarded as lower compared to a GLS of -20% .

Twenty-four-hour Holter recordings were performed by using one out of two commercially available software programs.^{d,e} For all Holter recordings, manual adjustments and accuracy verification of the arrhythmias recognized by the software were performed by veterinarians of the Cardiology Department with comprehensive experience in Holter analysis under the supervision of a board-certified cardiologist. Up to 50 ventricular premature complexes within 24 h were considered as normal [37,38].

Blood testing for cardiac troponin I was not requested for this study. However, if cardiac troponin I values were available, they were recorded.

Observer related measurement variability was determined in 26 stored and randomly chosen echocardiograms. All 26 echocardiograms were subjected to two repeated analyses by one investigator, who also served as the reference observer for the interobserver measurement variability. All measurements were performed within one day for within-day intraobserver measurement variability

as well as on different days at least 2 weeks apart to determine between-day intraobserver measurement variability. Of these 26 stored echocardiograms, 13 were randomly selected and subjected to repeated analyses by the reference observer and three additional investigators with different levels of experience in strain analysis to determine interobserver measurement variability by comparing their results to the measurements obtained by the reference observer. One of the three additional investigators was well acquainted with both software programs (experienced), while the other two investigators had no or only some prior experience with AUTO and CPA. All investigators were unaware of the results of the prior echocardiographic analyses and could freely choose which cine loop and beat to use for the analysis.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using commercial statistical software.^{f,g} Statistical significance was defined as $P < 0.05$. All data were

^d Amedtec ECGpro Holter software, Medizintechnik Aue GmbH, Aue, Germany.

^e Custo tera, Arcon Systems GmbH, Starnberg, Germany.

^f PASW Statistics, Version 18.3.1, IBM Corporation, Armonk, New York.

^g MedCalc 20.110, MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium.

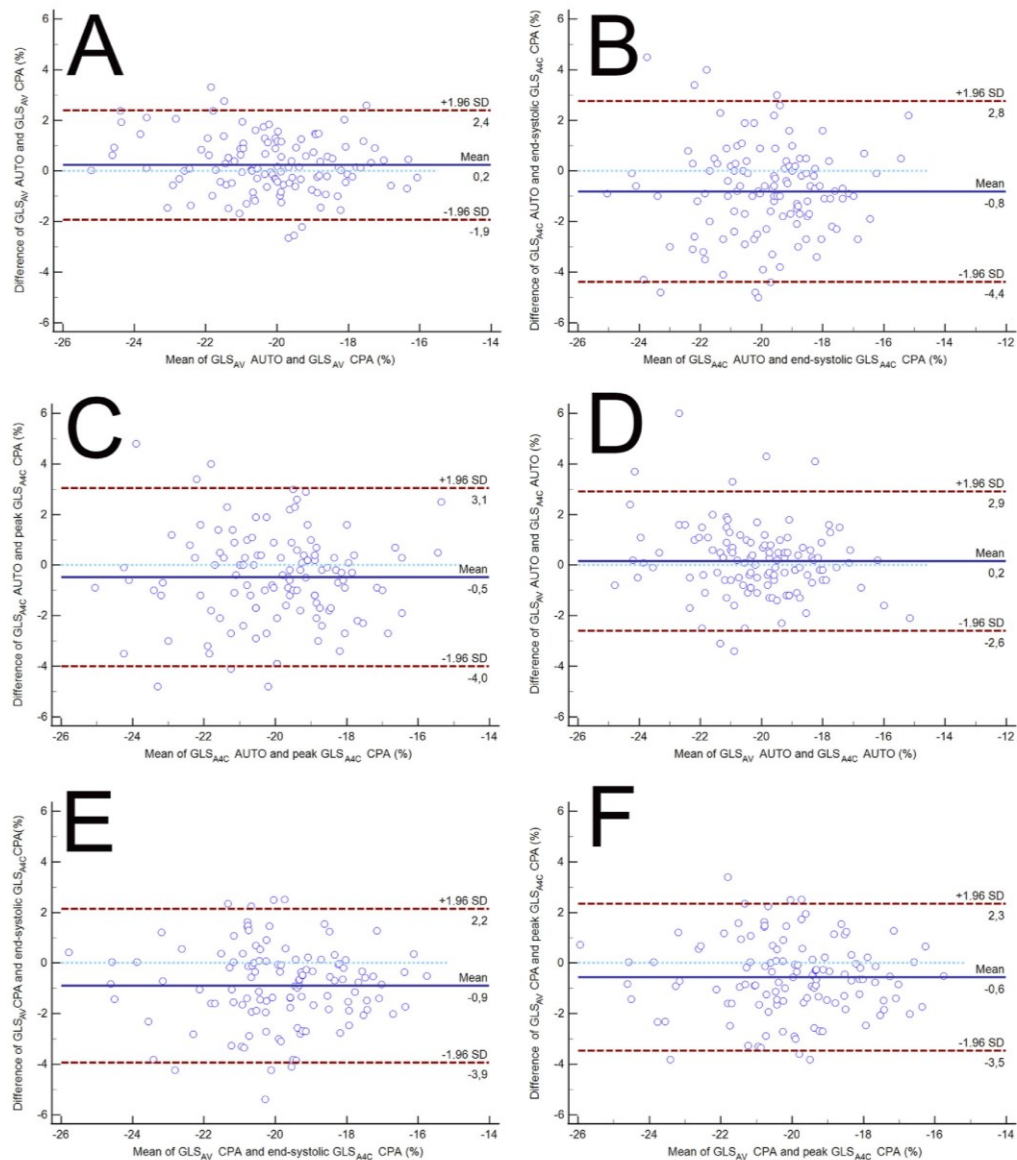


Figure 2 Bland–Altman scattergrams plotting the difference against the mean for (A) $GLS_{AV} AUTO$ compared to $GLS_{AV} CPA$; (B) $GLS_{A4C} AUTO$ compared to end-systolic $GLS_{A4C} CPA$; (C) $GLS_{A4C} AUTO$ compared to peak $GLS_{A4C} CPA$; (D) $GLS_{AV} AUTO$ compared to $GLS_{A4C} AUTO$; (E) $GLS_{AV} CPA$ compared to end-systolic $GLS_{A4C} CPA$; (F) $GLS_{AV} CPA$ compared to peak $GLS_{A4C} CPA$ in 120 healthy Doberman Pinschers. The mean difference between two measurements and the limits of agreement (± 1.96 SD of the mean) are shown as separate lines. Abbreviations: AUTO: AutoSTRAIN; CPA: 2D Cardiac Performance Analysis; GLS_{A4C} : global longitudinal strain of the apical four-chamber view; GLS_{AV} : average global longitudinal strain.

analyzed descriptively and presented as median with interquartile range (IQR) if not normally distributed and as mean with standard deviation (SD) if normal distribution was present. Strain data

were normally distributed as tested by Shapiro–Wilk normality test. To evaluate the differences between the two software programs as well as between GLS_{AV} and GLS_{A4C} , a paired sample

t-test was used and limits of agreement were analyzed by Bland–Altman analysis [39]. Furthermore, bivariate Pearson correlation was determined. Reference values were established as double sided 95% reference intervals based on the nonparametric percentile method according to the reference interval guidelines of the American Society for Veterinary Clinical Pathology [40]. Outlier detection was performed using Tukey's interquartile fences [41], and suspicious values were carefully reevaluated for plausibility and excluded if necessary. Intra- and interobserver coefficients of variations (CV) were calculated by root mean square method. The thus determined measurement variability was considered clinically acceptable if the CV was <15% and graded as previously reported: CV <5%, very low variability; CV 5–15%, low variability; CV 15–25%, moderate variability; CV >25%, high variability [42]. Linear regression was used to evaluate the effect of heart rate, age, sex, body weight, and BSA on GLS_{AV} after normal distribution was confirmed.

Results

One hundred and twenty healthy DP were included. Forty-three DP were male, while 77 dogs were female. Median age was 48.5 month (IQR 36.0 month), median weight 34.0 kg (IQR 7.1 kg), and median BSA 1.06 (IQR 0.14). The recorded echocardiographic variables were as follows for LV

volume in end-diastole with a mean of 75.09 mL/m² (SD 10.09; highest value 93.77 mL/m²) in PLAX and a mean of 74.0 mL/m² (SD 10.8; highest value 94.48 mL/m²) in A4C and in end-systole with a mean of 38.17 mL/m² (SD 7.8, highest value 52.4 mL/m²) in PLAX and a mean of 41.63 mL/m² (SD 7.59; highest value 53.96 mL/m²) in A4C. The mean LV internal diameter in diastole was 40.0 mm (SD 3.09; highest value 48.0 mm) and the mean LV diameter in systole 31.15 mm (SD 3.31; highest value 36.0 mm). A median of one ventricular premature complex within 24 h (IQR 2) was recorded during Holter analysis. Cardiac troponin I values were available for 112 DP with a median of 0.04 ng/mL (IQR 0.057 ng/mL). Mean heart rate during strain analysis was 97 beats per minute (SD 17.4). Mean GLS values for AUTO and CPA are presented in Table 1. Some outliers were identified after calculation of Tukey's interquartile fences, but the values were not believed to represent measurement errors. Therefore, they were retained when reference values were established as double sided 95% reference intervals for GLS_{AV} and GLS_{A4C} from all 120 DP (Table 1).

Limits of agreement and Pearson correlation

Between AUTO and CPA, a mean difference of 0.23% could be found for GLS_{AV} ($P=0.022$) with limits of agreement ranging between -1.93% (95% confidence interval (CI) -1.59% to -2.28%) and 2.4% (95% CI 2.06% – 2.75%). The difference between

Table 1 Mean GLS values with standard deviation and reference values as double sided 95% reference intervals with 90% confidence interval in 120 healthy Doberman Pinschers.

| Strain in % | Mean | Standard deviation | Lower reference interval | 90% confidence interval | Upper reference interval | 90% confidence interval |
|---------------------------------------|-------|--------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| AutoSTRAIN (AUTO) | | | | | | |
| GLS_{AV} | -20.1 | 1.84 | -16.2 | -16.1 to -17.0 | -24.1 | -25.2 to -23.2 |
| GLS_{A4C} | -20.2 | 2.08 | -16.3 | -14.1 to -17.5 | -25.5 | -23.9 to -26.0 |
| GLS_{A2C} | -20.0 | 1.97 | / | / | / | / |
| GLS_{A3C} | -20.7 | 2.04 | / | / | / | / |
| 2D Cardiac Performance Analysis (CPA) | | | | | | |
| GLS_{AV} | -20.3 | 2.02 | -16.5 | -15.9 to -17.5 | -25.2 | -24.6 to -25.6 |
| End-systolic GLS_{A4C} | -19.4 | 2.03 | -15.7 | -15.5 to -16.5 | -24.2 | -22.9 to -26.0 |
| Peak GLS_{A4C} | -19.7 | 2.08 | -15.7 | -15.5 to -16.6 | -24.2 | -23.5 to -26.3 |
| End-systolic GLS_{A2C} | -19.3 | 2.62 | / | / | / | / |
| Peak GLS_{A2C} | -19.6 | 2.61 | / | / | / | / |
| End-systolic GLS_{A3C} | -20.7 | 3.04 | / | / | / | / |
| Peak GLS_{A3C} | -21.0 | 3.04 | / | / | / | / |

Abbreviations: GLS_{A2C} : global longitudinal strain of the apical two-chamber view; GLS_{A3C} : global longitudinal strain of the apical three-chamber view; GLS_{A4C} : global longitudinal strain of the apical four-chamber view; GLS_{AV} : average global longitudinal strain.

GLS_{A4C} AUTO and end-systolic GLS_{A4C} CPA was -0.81% ($P < 0.0001$) with limits of agreement ranging between -4.37% (95% CI -3.81% to -4.94%) and 2.76% (95% CI 2.2% – 3.32%) and for peak GLS_{A4C} CPA it was -0.48% ($P = 0.004$) with limits of agreement ranging between -4.0% (95% CI -3.44% to -4.55%) and 3.03% (95% CI 2.48% – 3.59%). The mean difference between GLS_{AV} and GLS_{A4C} measured with AUTO was not different with 0.16% ($P = 0.228$) with limits of agreement ranging between -2.6% (95% CI -2.17% to -3.04%) and 2.91% (95% CI 2.48% – 3.35%). Whereas with CPA, a mean difference of -0.89% ($P < 0.0001$) could be found for end-systolic GLS_{A4C} with limits of agreement ranging between -3.92% (95% CI -3.44% to -4.4%) and 2.15% (95% CI 1.67% – 2.63%) and -0.56% ($P = 0.0001$) for peak GLS_{A4C} with limits of agreement ranging between -3.45% (95% CI -3.0% to -3.91%) and 2.33% (95% CI 1.87% – 2.79%). Bland–Altman scattergrams were created

displaying the differences plotted against the mean (Fig. 2). The limits of agreement are shown as separate lines (± 1.96 SD of the mean difference). A positive correlation could be found for GLS_{AV} between AUTO and CPA ($r = 0.84$; $P < 0.001$). The correlation between GLS_{AV} and GLS_{A4C} measured with AUTO ($r = 0.75$; $P < 0.001$) and CPA (end-systolic $r = 0.71$; peak $r = 0.74$; $P < 0.001$) was also positive. Whereas the correlation for GLS_{A4C} between AUTO and end-systolic CPA ($r = 0.61$; $P < 0.001$) as well as peak CPA was only moderately positive ($r = 0.63$; $P < 0.001$).

Measurement-related variability

Within- and between-day intraobserver measurement CV showed very low variability for GLS_{AV} for both AUTO and CPA. The determined measurement variabilities for the remaining GLS values were very low to low with slightly better results for AUTO compared to CPA. Within-day intraobserver measurement CV was slightly better than between-day intraobserver measurement CV (Table 2).

The best interobserver measurement CV could be found for GLS_{AV} obtained with AUTO with very low variability regardless of level of experience. The interobserver measurement CV for the remaining GLS values showed low variability with better results for AUTO compared to CPA. Especially with CPA interobserver measurement CV varied based on level of experience. Nevertheless, all values were $< 15\%$, which is deemed as clinically acceptable (Table 3).

Influencing factors

The effect of heart rate, age, sex, BSA, and weight on GLS_{AV} was evaluated. Neither heart rate (AUTO, $P = 0.9$; CPA $P = 1$), nor age (AUTO, $P = 0.81$; CPA,

Table 2 Intraobserver coefficient of variation as parameter for within-day and between-day measurement variability.

| Intra-observer measurement CV in % | Within-day | Between-day |
|------------------------------------|------------|-------------|
| GLS _{AV} AUTO | 1.63 | 3.39 |
| GLS _{AV} CPA | 2.46 | 3.24 |
| GLS _{A4C} AUTO | 3.65 | 4.79 |
| GLS _{A4C} CPA | 4.73 | 5.41 |
| GLS _{A2C} AUTO | 3.97 | 6.27 |
| GLS _{A2C} CPA | 5.48 | 6.26 |
| GLS _{A3C} AUTO | 3.16 | 5.81 |
| GLS _{A3C} CPA | 6.38 | 6.69 |

Abbreviations: AUTO: AutoSTRAIN; CPA: 2D Cardiac Performance Analysis; CV: coefficient of variation; GLS_{A2C}: global longitudinal strain of the apical two-chamber view; GLS_{A3C}: global longitudinal strain of the apical three-chamber view; GLS_{A4C}: global longitudinal strain of the apical four-chamber view; GLS_{AV}: average global longitudinal strain.

Table 3 Interobserver measurement variability as coefficient of variation based on level of experience.

| Inter-observer measurement CV in % | No experience | Some experience | experienced |
|------------------------------------|---------------|-----------------|-------------|
| GLS _{AV} AUTO | 4.31 | 3.8 | 3.12 |
| GLS _{AV} CPA | 8.77 | 9.19 | 5.64 |
| GLS _{A4C} AUTO | 7.01 | 5.65 | 4.58 |
| GLS _{A4C} CPA | 6.57 | 11.78 | 9.46 |
| GLS _{A2C} AUTO | 6.28 | 8.65 | 7.21 |
| GLS _{A2C} CPA | 14.4 | 9.76 | 4.89 |
| GLS _{A3C} AUTO | 6.39 | 9.7 | 6.59 |
| GLS _{A3C} CPA | 9.37 | 13.56 | 13.02 |

Abbreviations: AUTO: AutoSTRAIN; CPA: 2D Cardiac Performance Analysis; CV: coefficient of variation; GLS_{A2C}: global longitudinal strain of the apical two-chamber view; GLS_{A3C}: global longitudinal strain of the apical three-chamber view; GLS_{A4C}: global longitudinal strain of the apical four-chamber view; GLS_{AV}: average global longitudinal strain.

$P=0.23$), sex (AUTO, $P=1$; CPA, $P=0.5$), BSA (AUTO, $P=0.62$; CPA, $P=0.91$), or weight (AUTO, $P=0.64$; CPA, $P=0.87$) influenced GLS_{AV} in our cohort of healthy DP.

Discussion

Speckle tracking-derived GLS_{AV} and GLS_{A4C} is a feasible and reproducible technique to assess systolic function in healthy DP.

The determined GLS values were similar with both software programs. Nevertheless, a slight difference was present, which is in concordance with the current literature, where 2D-ST-derived GLS is regarded as vendor- and software-specific [23,33,43]. Hence, vendor-independent software programs are proposed as they can analyze any Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) image regardless of the ultra-sound unit used for image acquisition [44]. Therefore, we used two different vendor-independent software programs albeit of the same company. The newer program AUTO had been validated against CPA in 225 human echocardiographic loops with normal and abnormal GLS_{AV} , and results were regarded as being comparable between both software programs [36]. Still, a difference existed for GLS_{AV} in our study between AUTO and CPA despite them being positively correlated. This might be explained by the lower number of individuals in our study and the fact that we only used healthy DP. However, other studies found GLS_{AV} and GLS_{A4C} to be different even if vendor independent software programs were used [23,33,45].

Another explanation could be the use of manual contour drawing of the LV endocardial end-systolic border with CPA in our study instead of the semi-automatic initial contour drawing as done in the other study [36]. With semi-automatic initial contour drawing, three landmarks are placed at the apex and both mitral valve annula, and an endocardial contour is proposed by the program. This method is closer to the automatic tracking done by AUTO compared to the manual contour drawing. However, manual contour drawing was chosen as it supposedly required fewer manual adjustments after contour proposition. Overall, AUTO appeared to better track the endocardial border than CPA although it sometimes tried to include the left atrium within the tracking area, which could easily be corrected by manually adjusting the endocardial border back to the LV. Additionally, AUTO always gives peak strain values, while GLS_{AV} is presented as end-systolic strain with CPA. Peak strain refers

to the peak value of the strain curve during the entire heart cycle and thus may coincide with end-systole or appear before or after end-systole [6]. Therefore, peak values are either equal or higher compared to end-systolic strain values. However, the mean difference between GLS_{AV} measured with AUTO compared to CPA was positive, indicating higher values for CPA despite them being end-systolic. Therefore, the use of peak versus end-systolic strain cannot account for the determined difference for GLS_{AV} between both software programs. Nevertheless, this difference between AUTO and CPA regarding GLS_{AV} is very small, and from a clinical point of view, it is probably insignificant as it lies within the limits of normal variation. Furthermore, our determined lower reference intervals are almost identical between both software programs, highlighting the supposed clinical insignificance of this small difference.

For the evaluation of GLS_{AV} , high-quality A4C, A2C, and A3C views are necessary. While A4C belongs to most veterinary standard echocardiographic protocols, A2C and A3C do not [18]. Therefore, evaluation of GLS_{A4C} instead of GLS_{AV} might be more practical, and most studies in veterinary medicine concerning GLS have used the A4C [19,21–29,31]. So far, it has not been evaluated whether GLS_{AV} and GLS_{A4C} can be used interchangeable in dogs. Hence, we compared GLS_{AV} with GLS_{A4C} , and while AUTO showed good agreement between GLS_{AV} and GLS_{A4C} , CPA did not, despite a positive correlation. This might be explained by using average strain for the calculation of GLS_{A4C} with CPA instead of using the global shortening as done with GLS_{AV} , while AUTO always uses global shortening for the calculation of GLS. In humans, it is recommended to always use GLS_{AV} for the assessment of longitudinal strain [46]. Although in patients with congestive heart failure, it is feasible to use GLS_{A4C} instead and results are said to be comparable to GLS_{AV} [47]. Therefore, GLS_{AV} should also be used in dogs for the assessment of longitudinal strain whenever possible. If the acquisition of high quality A2C and A3C is not possible or feasible, GLS_{A4C} can be used instead. Especially with AUTO, GLS_{A4C} seems to be a good alternative to GLS_{AV} .

The mean difference between peak GLS_{A4C} CPA and GLS_{AV} CPA as well as GLS_{A4C} AUTO was smaller compared to the mean difference for end-systolic GLS_{A4C} CPA. Although end-systolic strain is recommended as default parameter by the Task Force to standardize deformation imaging [6], the difference between methods especially for GLS_{A4C} appears to be smaller if peak strain is used instead

of end-systolic strain. Peak strain is also the most commonly reported strain in veterinary medicine [21,23,24,27–29,42], and some programs like AUTO only offer peak GLS values.

The determined mean GLS_{AV} of our study for both AUTO and CPA is higher and thus more negative compared to values obtained in other studies in healthy dogs [8,42]. This difference was even greater for GLS_{A4C} [19,21,22,25,28–30]. Only one other study had similar values for GLS_{A4C} [24]. These differences can be explained by the use of different software programs as previously shown [23]. One study in humans comparing nine different vendor and software programs for the assessment of GLS also found highest values for GLS obtained with CPA [33], whereas in another study conducted in dogs, CPA generated lower GLS values compared to other software brands [23]. Therefore, software-specific reference values are advantageous. Our determined reference values for GLS_{AV} and GLS_{A4C} for both AUTO and CPA are similar to reference values obtained in children [48], whereby slightly lower compared to normal values for adults [49]. So far, only one other study generated reference values for GLS_{AV} in dogs [8]. Their reported values were lower compared to our reference values. However, that study used 25 mongrel dogs and a different software program [8].

In humans, GLS is influenced by age and sex. It decreases with age and males tend to have lower strain values [49]. This has also been reported for radial and circumferential strain in Great Danes [15]. Age, sex, body weight, BSA, and heart rate did not significantly influence GLS_{AV} in our cohort of healthy DP. Our study cohort consisted mainly of younger and female DP and hence small differences concerning age and sex might not reach significance. Nevertheless, our findings are in concordance with other studies in dogs [21,22,28,29,42], which also did not find a relevant influence of these variables on GLS_{AV} and GLS_{A4C} .

Our reported intra- and interobserver measurement CV are like the reported values in other studies [19,21,23–27,29–31,42]. Small differences between the reported CV might be explained by using GLS_{A4C} instead of GLS_{AV} in most other studies, as we could show that variability appears to be lower for GLS_{AV} compared to GLS_{A4C} . Only two other studies [8,42] have so far evaluated GLS_{AV} and only one of those has looked at measurement variability [42]. Their reported values for within- and between-day intraobserver CV are slightly higher compared to ours [42]. However, a different software program was used for the assessment of GLS_{AV} in that study. Reproducibility tended to be

different between AUTO and CPA in our study with usually better results for AUTO. Another study also found CV to be different between different software programs [23]. Our CV values for GLS_{A4C} for CPA were similar to the ones reported in that other study using CPA for GLS_{A4C} evaluation [23]. No other study has so far used AUTO for the assessment of GLS in dogs. Therefore, we could not compare our results with that of other studies using the same software and the same echocardiographic views for the assessment of GLS. In human medicine, it is well known that GLS_{AV} is more reproducible than LV ejection fraction and less depended on the amount of experience, although experience still has a considerable impact [50–52]. In our study, the interobserver measurement CV for GLS_{AV} obtained with CPA and GLS_{A4C} obtained with AUTO tended to be lower with higher level of experience. Interestingly, GLS_{AV} obtained with AUTO showed similarly low variability regardless of level of experience. While AUTO tracks the endocardial border automatically, manual tracking was used with CPA, which leaves more room for error. For the remaining GLS values, interobserver measurement CV according to level of experience was highly variable. Therefore, GLS_{AV} should be assessed whenever possible as it appears to be less variable although all obtained CV were <15% and thus deemed as clinically acceptable. Furthermore, automatic tracking is preferred over manual tracking in terms of measurement variability.

There are several limitations in this study. First, although all included DP were deemed healthy according to the criteria of the European screening guidelines [34], some dogs may still develop DCM at a later time point. We tried to further minimize this potential risk by including cardiac troponin I, which was available for almost all dogs and below the proposed cut-off value of 0.113 ng/mL [53]. Second, routine blood testing was not essential to be included in this study. Thus, subclinical disease impacting LV function might have been overlooked. However, if there was a suspicion of a concurrent disease during the examination, further testing was initiated, and dogs were excluded from participating in this study. Third, the included DP were mainly female and younger, as many dogs were generated out of breeding and screening examinations. Although in human medicine, GLS appears to be affected by age and sex [49], this could not be shown in dogs so far [21,22,28,42]. Finally, we did not compare our determined GLS values with the cardiac magnetic resonance imaging, which is regarded as the gold standard for the assessment of myocardial function. However,

it has been shown in dogs that there is good correlation and agreement between 2D-ST-derived strain, sonomicrometry, and magnetic resonance imaging tagging [54].

Conclusion

Global longitudinal strain measured with 2D-ST is a feasible and reproducible technique to evaluate systolic function in healthy DP. Small differences could be detected for GLS between both vendor-independent software programs and thus software-specific reference values were established for GLS_{AV} and GLS_{A4C} . Nevertheless, the lower reference intervals are almost identical for GLS_{AV} for both software programs and for GLS_{A4C} AUTO, which makes the determined difference seem clinically insignificant. Furthermore, GLS_{AV} appears to be less variable and therefore, it should be preferred over GLS_{A4C} whenever possible. However, GLS_{A4C} AUTO appears to be a good alternative, if GLS_{AV} is not feasible.

Conflict of Interest Statement

The authors do not have any conflicts of interest to disclose.

Acknowledgments

The authors wish to thank Marin Torti, Simone Keating and Jana Friederich as co-investigators for the assessment of inter-observer measurement variability.

References

- [1] Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt J-U, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:277–313.
- [2] Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1021–9.
- [3] Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography—from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:234–43.
- [4] D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000;1:154–70.
- [5] Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res* 1973;33:233–43.
- [6] Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolias TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/industry task force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1–11.
- [7] Lopez-Candales A, Hernandez-Suarez DF. Strain imaging echocardiography: what imaging cardiologists should know. *Curr Cardiol Rev* 2017;13:118–29.
- [8] Kusunose K, Zhang Y, Mazgalev TN, Thomas JD, Popović ZB. Left ventricular strain distribution in healthy dogs and in dogs with tachycardia-induced dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound* 2013;11:43.
- [9] Leischik R, Dworak B, Hensel K. Intraobserver and interobserver reproducibility for radial, circumferential and longitudinal strain echocardiography. *Open Cardiovasc Med J* 2014;8:102–9.
- [10] Risum N, Ali S, Olsen NT, Jons C, Khouri MG, Lauridsen TK, Samad Z, Velazquez EJ, Sogaard P, Kisslo J. Variability of global left ventricular deformation analysis using vendor dependent and independent two-dimensional speckle-tracking software in adults. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:1195–203.
- [11] Nesbitt GC, Mankad S, Oh JK. Strain imaging in echocardiography: methods and clinical applications. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009;25(Suppl. 1):9–22.
- [12] Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography – basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev* 2009;5:133–48.
- [13] 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;2:356–64.
- [14] Verdonschot JAJ, Merken JJ, Brunner-La Rocca H-P, Hazebroek MR, Eurlings CGMJ, Thijssen E, Wang P, Weerts J, van Empel V, Schummers G, Schreckenberg M, van den Wijngaard A, Lumens J, Brunner HG, Heymans SRB, Krapels IPC, Knackstedt C. Value of speckle tracking-based deformation analysis in screening relatives of patients with asymptomatic dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:549–58.
- [15] Pedro B, Stephenson H, Linney C, Cripps P, Dukes-McEwan J. Assessment of left ventricular function in healthy Great Danes and in Great Danes with dilated cardiomyopathy using speckle tracking echocardiography. *J Vet Cardiol* 2017;19:363–75.
- [16] Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J* 2016;37:1196–207.
- [17] 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;100:1673–80.
- [18] Thomas WP, Gaber CE, Jacobs GJ, Kaplan PM, Lombard CW, Moise NS, Moses BL. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog

- and cat. Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine. *J Vet Intern Med* 1993;7:247–52.
- [19] Abreu CBD, Muzzi RAL, Oliveira LEDd, Schulien T, Coelho MdR, Alves LA, Hirsch C, Dorneles EMS, Pinto AMBG, Barreto MSO, Muzzi LAL, Nogueira RB. Systolic dysfunction by two-dimensional speckle tracking echocardiography in dogs with parvoviral enteritis. *J Vet Cardiol* 2021;34:93–104.
- [20] Carnabuci C, Hanäs S, Ljungvall I, Tidholm A, Bussadori C, Häggström J, Höglund K. Assessment of cardiac function using global and regional left ventricular endomyocardial and epimyocardial peak systolic strain and strain rate in healthy Labrador retriever dogs. *Res Vet Sci* 2013;95:241–8.
- [21] Chen H-Y, Lien Y-H, Huang H-P. Assessment of left ventricular function by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in small breed dogs with hyperadrenocorticism. *Acta Vet Scand* 2014;56:88.
- [22] Dickson D, Shave R, Rishniw M, Patteson M. Echocardiographic assessments of longitudinal left ventricular function in healthy English Springer spaniels. *J Vet Cardiol* 2017;19:339–50.
- [23] Santarelli G, Baron Toaldo M, Bouvard J, Glaus TM, Fernández Del Palacio J. Variability among strain variables derived from two-dimensional speckle tracking echocardiography in dogs by use of various software. *Am J Vet Res* 2019;80:347–57.
- [24] Santarelli G, Talavera López J, Fernández Del Palacio J. Evaluation of the right parasternal four-chamber view for the assessment of left ventricular longitudinal strain and strain rate by two-dimensional speckle tracking echocardiography in dogs. *Res Vet Sci* 2018;120:78–85.
- [25] Spalla I, Locatelli C, Zanaboni AM, Brambilla P, Bussadori C. Echocardiographic assessment of cardiac function by conventional and speckle-tracking echocardiography in dogs with patent Ductus Arteriosus. *J Vet Intern Med* 2016;30:706–13.
- [26] Spalla I, Locatelli C, Zanaboni AM, Brambilla P, Bussadori C. Speckle-tracking echocardiography in dogs with patent Ductus Arteriosus: effect of Percutaneous closure on cardiac mechanics. *J Vet Intern Med* 2016;30:714–21.
- [27] Suzuki R, Matsumoto H, Teshima T, Koyama H. Clinical assessment of systolic myocardial deformations in dogs with chronic mitral valve insufficiency using two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Vet Cardiol* 2013;15:41–9.
- [28] Suzuki R, Matsumoto H, Teshima T, Koyama H. Effect of age on myocardial function assessed by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy beagle dogs. *J Vet Cardiol* 2013;15:243–52.
- [29] Suzuki R, Matsumoto H, Teshima T, Koyama H. Influence of heart rate on myocardial function using two-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy dogs. *J Vet Cardiol* 2013;15:139–46.
- [30] Wess G, Keller LJM, Klausnitzer M, Killich M, Hartmann K. Comparison of longitudinal myocardial tissue velocity, strain, and strain rate measured by two-dimensional speckle tracking and by color tissue Doppler imaging in healthy dogs. *J Vet Cardiol* 2011;13:31–43.
- [31] Zois NE, Tidholm A, Nägga KM, Moesgaard SG, Rasmussen CE, Falk T, Häggström J, Pedersen HD, Åblad B, Nilsen HY, Olsen LH. Radial and longitudinal strain and strain rate assessed by speckle-tracking echocardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med* 2012;26:1309–19.
- [32] Simak J, Keller L, Killich M, Hartmann K, Wess G. Color-coded longitudinal interventricular septal tissue velocity imaging, strain and strain rate in healthy Doberman Pinschers. *J Vet Cardiol* 2011;13:1–11.
- [33] Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt J-U. Head-to-Head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors: the EACVI/ASE inter-vendor comparison study. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1171–81. e2.
- [34] Wess G, Domenech O, Dukes-McEwan J, Häggström J, Gordon S. European Society of Veterinary Cardiology screening guidelines for dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Cardiol* 2017;19:405–15.
- [35] Wess G, Mäurer J, Simak J, Hartmann K. Use of Simpson's method of disc to detect early echocardiographic changes in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2010;1069–76.
- [36] Roediger V. AutoStrain LV/RV/LA – automated strain measurements. Koninklijke Philips NV; 2019.
- [37] Calvert CA, Jacobs GJ, Smith DD, Rathbun SL, Pickus CW. Association between results of ambulatory electrocardiography and development of cardiomyopathy during long-term follow-up of Doberman Pinschers. *J Am Vet Med Assoc* 2000;216:34–9.
- [38] Calvert CA, Jacobs G, Pickus CW, Smith DD. Results of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman Pinschers with echocardiographic abnormalities. *J Am Vet Med Assoc* 2000;217:1328–32.
- [39] Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307–10.
- [40] Friedrichs KR, Harr KE, Freeman KP, Szladoivts B, Walton RM, Barnhart KF, Blanco-Chavez J, American Society for Veterinary Clinical P. ASVCP reference interval guidelines: determination of de novo reference intervals in veterinary species and other related topics. *Vet Clin Pathol* 2012;41:441–53.
- [41] Tukey JW. Exploratory data analysis. Reading, Mass: Addison-Wesley Pub. Co.; 1977.
- [42] Corda A, Pinna Parpaglia ML, Sotgiu G, Zobba R, Gomez Ochoa P, Prieto Ramos J, French A. Use of 2-dimensional speckle-tracking echocardiography to assess left ventricular systolic function in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *J Vet Intern Med* 2019;33:423–31.
- [43] van Everdingen WM, Maass AH, Vernooij K, Meine M, Allaart CP, Lange FJD, Teske AJ, Geelhoed B, Rienstra M, van Gelder IC, Vos MA, Cramer MJ. Comparison of strain parameters in dysynchronous heart failure between speckle tracking echocardiography vendor systems. *Cardiovasc Ultrasound* 2017;15:25.
- [44] Unlu S, Mirea O, Bezy S, Duchenne J, Pagourelas ED, Bogaert J, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Vendor-independent software shows limited variability in speckle tracking strain measurements on images of different vendors. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22(Suppl. 1).
- [45] Nagata Y, Takeuchi M, Mizukoshi K, Wu VC-C, Lin F-C, Negishi K, Nakatani S, Otsuji Y. Intervendor variability of two-dimensional strain using vendor-specific and vendor-independent software. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:630–41.
- [46] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH,

- Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–70.
- [47] Alenezi F, Ambrosy AP, Phelan M, Chiswell K, Abudaqa L, Alajmi H, Kisslo J, Velazquez EJ. Left ventricular global longitudinal strain can reliably be measured from a single apical four-chamber view in patients with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:317–8.
- [48] Levy PT, Machevsky A, Sanchez AA, Patel MD, Rogal S, Fowler S, Yaeger L, Hardi A, Holland MR, Hamvas A, Singh GK. Reference ranges of left ventricular strain measures by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in children: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:209–225 e6.
- [49] Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, Addetia K, Caballero L, Akhaladze N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, de la Morena G, Popescu BA, Moonen M, Penicka M, Ozyigit T, Rodrigo Carbonero JD, van de Veire N, von Bardeleben RS, Vinereanu D, Zamorano JL, Go YY, Rosca M, Calin A, Magne J, Cosyns B, Marchetta S, Donal E, Habib G, Galderisi M, Badano LP, Lang RM, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:833–40.
- [50] Medvedofsky D, Kebed K, Laffin L, Stone J, Addetia K, Lang RM, Mor-Avi V. Reproducibility and experience dependence of echocardiographic indices of left ventricular function: side-by-side comparison of global longitudinal strain and ejection fraction. *Echocardiography* 2017;34:365–70.
- [51] Negishi T, Negishi K, Thavendiranathan P, Cho G-Y, Popescu BA, Vinereanu D, Kurosawa K, Penicka M, Marwick TH. Effect of experience and training on the concordance and precision of strain measurements. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:518–22.
- [52] Karlsen S, Dahlslett T, Grenne B, Sjøli B, Smiseth O, Edvardsen T, Brunvand H. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. *Cardiovasc Ultrasound* 2019;17:18.
- [53] Klüser L, Maier ET, Wess G. Evaluation of a high-sensitivity cardiac troponin I assay compared to a first-generation cardiac troponin I assay in Doberman Pinschers with and without dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2019;33:54–63.
- [54] Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Støylen A, Ihlen H, Lima JAC, Smiseth OA, Slørdahl SA. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:789–93.

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

IV. DISKUSSION

Die vorliegende prospektive Studie „Zweidimensionale Speckle-Tracking Strain-Analyse zur Bestimmung des Globalen Longitudinalen Strains bei gesunden Dobermännern“ bestätigt die Durchführbarkeit und Reproduzierbarkeit der Speckle-Tracking Strainmessung zur Evaluation der systolischen Funktion bei gesunden Dobermännern unter Verwendung zweier herstellerunabhängiger Softwareprogramme. Die erhobenen Werte für den GLS_{AV} und den GLS_{A4C} sind vergleichbar zwischen den beiden Programmen, obgleich geringe Unterschiede existieren. Dementsprechend sind softwarespezifische Referenzwerte für den GLS_{AV} und den GLS_{A4C} etabliert worden. Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass der GLS_{AV} im Gegensatz zum GLS_{A4C} eine geringere Messvariabilität aufweist. Aus diesem Grund sollte der GLS_{AV} dem GLS_{A4C} vorgezogen werden. Ist dies nicht machbar, stellt der mit AUTO bestimmte GLS_{A4C} eine entsprechende Alternative zum GLS_{AV} dar.

1. Softwareprogramme AUTO und CPA im Vergleich

Mit beiden Softwareprogrammen konnten ähnliche GLS-Werte bei gesunden Dobermännern ermittelt werden. Nichtsdestotrotz waren kleine, obgleich signifikante Unterschiede vorhanden, wobei diese Unterschiede bei dem GLS_{A4C} größer waren als beim GLS_{AV} . Der festgestellte Unterschied zwischen den GLS-Werten beider Programme ist im Einklang mit der Literatur, wo die mit zweidimensionaler Speckle-Tracking Strain-Analyse ermittelten GLS-Werte als hersteller- und softwareabhängig angesehen werden (FARSALINOS et al., 2015; VAN EVERDINGEN et al., 2017; SANTARELLI et al., 2019). Daher werden herstellerunabhängige Softwareprogramme für die Bestimmung des GLS empfohlen. Diese ermöglichen die Analyse jedes DICOM Bildes unabhängig von dem Ultraschallgerät, mit dem das Bild aufgenommen worden ist (UNLU et al., 2021). Aus diesem Grund haben wir uns in dieser Studie für die Verwendung zweier herstellerunabhängiger Softwareprogramme entschieden, obgleich beide Programme vom selben Anbieter auf den Markt gebracht worden sind. Das neuere Softwareprogramm AUTO wurde beim Menschen validiert, indem die ermittelten GLS-Werte von 225 echokardiographischen Videoschleifen mit normalem und abnormalem GLS_{AV} mit denen von CPA verglichen worden sind. Die Ergebnisse

sind hierbei als vergleichbar angesehen worden (ROEDIGER et al., 2019). Nichtsdestotrotz konnte in unserer Studie ein Unterschied zwischen beiden Softwareprogrammen in Bezug auf den ermittelten GLS_{AV} und den GLS_{A4C} festgestellt werden, obgleich die Werte positiv korreliert waren. Im Falle des GLS_{A4C} war die Korrelation nur moderat positiv. Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied ist die entsprechend geringere Patientenzahl und die alleinige Verwendung von gesunden Dobermännern in unserer Studie. Jedoch sind auch in anderen Studien unterschiedliche Werte für den GLS_{AV} und den GLS_{A4C} ermittelt worden trotz der Verwendung von herstellerunabhängigen Softwareprogrammen (FARSALINOS et al., 2015; NAGATA et al., 2015; SANTARELLI et al., 2019). Eine andere Erklärung für die festgestellten Unterschiede zwischen den beiden Softwareprogrammen könnte die unterschiedliche Art und Weise der Festlegung der endokardialen Grenze sein. Während in unserer Studie für CPA eine manuelle Definition der linksventrikulären endokardialen endsystolischen Wandgrenze gewählt worden ist, wurde sich in der anderen Studie für die Bestimmung der Wandgrenze mittels der halbautomatischen Konturzeichnung entschieden (ROEDIGER et al., 2019). Bei der manuellen Definition der Wandgrenze werden beliebig viele Landmarken entlang der endokardialen Grenze während der Endsystole gesetzt, woraus das Programm anschließend eine durchgehende Grenze zeichnet. Dagegen werden bei der halbautomatischen Konturzeichnung insgesamt nur drei Landmarken definiert, anhand derer die endokardiale Grenze des linken Ventrikels vom Programm automatisch bestimmt wird. Diese drei Landmarken sind die Herzspitze und die beiden Annula der Mitralklappe. Somit ist die halbautomatische Konturzeichnung der automatischen Grenzbestimmung von AUTO ähnlicher, als es die manuelle Definition der endokardialen Grenze ist. Für die manuelle Definition der Wandgrenze wurde sich in unserer Studie deshalb entschieden, weil weniger manuelle Korrekturen der vorgeschlagenen Wandgrenze notwendig waren, als es mit der anderen Methode nötig gewesen wäre. Generell scheint die Definition der endokardialen Grenze mit AUTO besser zu funktionieren als mit CPA, obwohl AUTO vereinzelt bei den Dobermännern den linken Vorhof als einen Teil des linken Ventrikels gesehen hat. Dies konnte jedoch problemlos manuell korrigiert werden. Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Softwareprogrammen AUTO und CPA ist die Verwendung unterschiedlicher Messpunkte für den GLS_{AV} und den GLS_{A4C} auf der Strainkurve. Während das Programm AUTO immer den Peak Strain ermittelt, wird bei CPA der GLS_{AV} als

endsystolischer Strain angegeben. Für den GLS_{A4C} gibt CPA sowohl den endsystolischen Strain als auch den Peak Strain an. Der Peak Strain entspricht dabei dem maximalen Punkt der Strainkurve über den gesamten Herzzyklus gesehen. Dementsprechend kann der Peak Strain sowohl vor oder nach der Endsystole liegen als auch mit der Endsystole korrelieren (VOIGT et al., 2015). Demnach sind die Peak Strainwerte entweder höher oder gleichhoch wie die endsystolischen Strainwerte. Der ermittelte Unterschied für den GLS_{AV} zwischen AUTO und CPA war positiv, während er für den GLS_{A4C} negativ war. Dies bedeutet, dass die mit CPA ermittelten Werte für den GLS_{AV} im Durchschnitt höher waren als die mit AUTO bestimmten Werte, obwohl es sich bei den mit CPA bestimmten GLS_{AV} -Werten um endsystolische Werte handelt. Die Verwendung verschiedener Messpunkte auf der Strainkurve kann somit nicht den Unterschied zwischen den beiden Softwareprogrammen in Bezug auf den GLS_{AV} erklären. Im Gegensatz dazu war der mit CPA bestimmte GLS_{A4C} im Schnitt niedriger als bei AUTO, weshalb die Verwendung des endsystolischen Strains anstelle des Peak Strains eine mögliche Erklärung wäre. Daher wurden nicht nur der endsystolische GLS_{A4C} , sondern auch der von CPA angegebene Peak GLS_{A4C} mit den GLS_{A4C} -Werten von AUTO verglichen. Hierbei zeigte sich, dass der Unterschied zwischen den jeweiligen Peak Strainwerten deutlich geringer ausfiel, als es bei dem endsystolischen GLS_{A4C} für den Vergleich zwischen CPA und AUTO der Fall gewesen ist. Nichtsdestotrotz bestand auch bei dem Peak GLS_{A4C} ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Softwareprogrammen.

Der endsystolische Strain wird von der Task Force zur Standardisierung der Deformationsbildgebung bestehend aus der European Association of Cardiovascular Imaging, der American Society of Echocardiography und der Industrie als Standardparameter angesehen (VOIGT et al., 2015). Jedoch scheinen die Unterschiede zwischen den jeweiligen GLS-Werten und den verschiedenen Softwareprogrammen geringer zu sein, wenn als Messpunkt der Peak Strain anstelle des endsystolischen Strains verwendet wird. In der Literatur stellen der Peak Strain (WESS et al., 2011b; SUZUKI et al., 2013c, 2013b, 2013a; CHEN et al., 2014; DICKSON et al., 2017; SANTARELLI et al., 2018; CORDA et al., 2019; SANTARELLI et al., 2019; WOLF et al., 2021) und der Peak-systolische Strain (ZOIS et al., 2012; SPALLA et al., 2016a, 2016b; WOLF et al., 2021; MAMPAEY et al., 2022) die beim Hund am häufigsten verwendeten Messpunkte auf der

longitudinalen Strainkurve dar. Hinzu kommt, dass manche Programme, wie beispielsweise AUTO, den Strain ausschließlich als Peak Strain angeben. In den Leitlinien der American Society of Echocardiography und der European Association of Cardiovascular Imaging für die echokardiographische Beurteilung der Ventrikel wird deshalb die Verwendung des Peak Strains empfohlen (LANG et al., 2015).

Insgesamt sind die festgestellten Unterschiede zwischen den beiden Softwareprogrammen für den GLS_{AV} sehr gering und aus klinischer Sicht vernachlässigbar, da sie im Bereich der normalen Variation liegen. Außerdem sind die ermittelten unteren Referenzwerte für den GLS_{AV} nahezu identisch zwischen AUTO und CPA, was ebenfalls die klinische Bedeutungslosigkeit der erhobenen Unterschiede verdeutlicht. Bei dem GLS_{A4C} fallen dagegen die Unterschiede zwischen den beiden Softwareprogrammen deutlich größer aus, vor allem wenn von den Programmen auf der Strainkurve unterschiedliche Messpunkte für den angegebenen GLS_{A4C} verwendet werden. Daher wäre beim GLS_{A4C} , im Gegensatz zum GLS_{AV} , die Verwendung desselben Softwareprogrammes für klinische Nachuntersuchungen empfehlenswert.

2. Vergleich zwischen GLS_{AV} und GLS_{A4C}

Um den GLS_{AV} bestimmen zu können, sind qualitativ hochwertige A4C, A2C und A3C wichtig. Während der A4C üblicherweise ein fester Bestandteil des veterinärmedizinischen echokardiographischen Untersuchungsganges ist, sind es der A2C und der A3C in der Regel nicht (THOMAS et al., 1993). Daher könnte die Verwendung des GLS_{A4C} anstelle des GLS_{AV} im klinischen Alltag praktikabler sein. Die Mehrzahl der Studien beim Hund, welche den GLS analysiert haben, verwendeten alleinig den A4C für die Bestimmung (WESS et al., 2011b; ZOIS et al., 2012; CARNABUCI et al., 2013; SUZUKI et al., 2013c, 2013b, 2013a; CHEN et al., 2014; SPALLA et al., 2016a, 2016b; DICKSON et al., 2017; SANTARELLI et al., 2018; SANTARELLI et al., 2019; ABREU et al., 2021; MATSUURA et al., 2021; MAMPAEY et al., 2022). Bisher wurde jedoch nicht untersucht, ob der GLS_{AV} und der GLS_{A4C} als gleichwertig angesehen werden können. Daher war der Vergleich zwischen dem GLS_{AV} und dem GLS_{A4C} ein weiterer Bestandteil unserer Studie. Während mit AUTO eine gute Übereinstimmung zwischen dem GLS_{AV} und dem GLS_{A4C} festgestellt werden konnte, ist dies für CPA nicht der Fall gewesen,

obgleich eine positive Korrelation vorlag. Der größte Unterschied für CPA bestand zwischen dem GLS_{AV} und dem endsystolischen GLS_{A4C} . Der Unterschied zwischen dem GLS_{AV} und dem Peak GLS_{A4C} fiel dagegen deutlich geringer aus, obwohl der mit CPA ermittelte GLS_{AV} dem endsystolischen Strain entspricht. Eine mögliche Erklärung für die festgestellte Diskrepanz bei CPA zwischen dem GLS_{AV} und dem GLS_{A4C} könnte die unterschiedliche Berechnung des GLS sein. Für den GLS_{A4C} wird der Durchschnittswert aus den sechs segmentalen Strainwerten verwendet, während der GLS_{AV} als globale Deformation über die gesamte Myokardlänge bestimmt wird. Bei AUTO wird dagegen die globale Deformation über die gesamte Myokardlänge für die Berechnung des GLS_{AV} als auch des GLS_{A4C} genutzt.

Beim Menschen wird generell empfohlen, den GLS_{AV} in Ergänzung zur linksventrikulären Ejektionsfraktion für die Evaluation der linksventrikulären systolischen Funktion zu verwenden (LANG et al., 2015). Bei Patienten im Herzversagen ist es jedoch vertretbar, stattdessen den GLS_{A4C} heranzunehmen, da die Ergebnisse als vergleichbar gelten (ALENEZI et al., 2019). Anhand der erhobenen Unterschiede zwischen dem GLS_{AV} und dem GLS_{A4C} in unserer Studie ist bei Dobermännern prinzipiell der GLS_{AV} zu bevorzugen. Sollte die Aufnahme von adäquaten A2C und A3C echokardiographisch nicht möglich sein, kann stattdessen der GLS_{A4C} herangezogen werden. Insbesondere wenn AUTO für die Bestimmung des GLS genutzt wird, scheint der GLS_{A4C} eine akzeptable Alternative zum GLS_{AV} darzustellen.

3. Mittel- und Referenzwerte

Die in unserer Studie mit den beiden Softwareprogrammen AUTO und CPA erhobenen mittleren GLS_{AV} -Werte waren höher und somit mehr negativ als die ermittelten Strainwerte bei gesunden Hunden in anderen Studien (KUSUNOSE et al., 2013; CORDA et al., 2019). Dieser Unterschied fiel sogar noch größer aus beim GLS_{A4C} (WESS et al., 2011b; SUZUKI et al., 2013b, 2013a; CHEN et al., 2014; SPALLA et al., 2016a; DICKSON et al., 2017; ABREU et al., 2021). Lediglich in zwei anderen Studien wurden einmal ähnlich hohe Werte für den GLS_{A4C} (SANTARELLI et al., 2018) und einmal höhere Werte (WOLF et al., 2021) bei gesunden Hunden festgestellt. Die Unterschiede zwischen den erhobenen Werten für den GLS_{AV} und den GLS_{A4C} in den unterschiedlichen Studien könnte durch die Verwendung unterschiedlicher Softwareprogramme erklärt werden

(SANTARELLI et al., 2019). In einer Studie beim Menschen, in der Softwareprogramme von neun verschiedenen Herstellern miteinander verglichen worden sind, wurden die höchsten GLS-Werte mit dem Programm CPA ermittelt, welches auch in unserer Studie verwendet wurde (FARSALINOS et al., 2015). Im Gegensatz dazu steht eine Vergleichsstudie mit verschiedenen Softwareprogrammen bei Hunden. In dieser wurde ebenfalls CPA verwendet und dabei mit CPA niedrigere GLS-Werte als mit den anderen Softwareprogrammen erhoben (SANTARELLI et al., 2019). Aus diesem Grund sind softwarespezifische Referenzwerte zu empfehlen, obwohl die in unserer Studie ermittelten Referenzwerte für den GLS_{AV} für beide Softwareprogramme als auch für den mit AUTO ermittelten GLS_{A4C} sehr ähnlich sind. Im Vergleich zum Menschen sind die in unserer Studie erhobenen Referenzwerte für den GLS_{AV} und den GLS_{A4C} vergleichbar mit den longitudinalen Strainwerten bei Kindern (LEVY et al., 2016) und etwas niedriger als die GLS-Werte bei Erwachsenen (SUGIMOTO et al., 2017). Beim Hund sind bisher lediglich in einer anderen Studie Referenzwerte für den GLS_{AV} bestimmt worden. Die dort erhobenen Werte für den GLS_{AV} sind niedriger gewesen als unsere Referenzwerte (KUSUNOSE et al., 2013). Jedoch wurde die andere Studie vor der Standardisierung der Speckle-Tracking Strain-Analyse durchgeführt (VOIGT et al., 2015). Des Weiteren wurde ein anderes Softwareprogramm für die Bestimmung des GLS_{AV} verwendet. Außerdem sind die Referenzwerte anhand von 25 Mischlingshunden erstellt worden (KUSUNOSE et al., 2013). Für den GLS_{A4C} sind bisher in keiner anderen Studie explizite Referenzwerte für den Hund ermittelt worden, weshalb kein Vergleich mit unseren Werten möglich ist.

4. Einflussfaktoren

Beim Menschen wird der longitudinale Strain nachweislich durch das Alter, das Geschlecht, das Körpergewicht und die Herzfrequenz beeinflusst. Dabei sinkt der GLS mit zunehmendem Alter und Körpergewicht (KUZNETSOVA et al., 2008; DALEN et al., 2010). Des Weiteren weisen Männer niedrigere GLS-Werte auf als Frauen (DALEN et al., 2010; KOCABAY et al., 2014; SUGIMOTO et al., 2017). Außerdem führt ein Anstieg der Herzfrequenz zu einer Abnahme des Strains (VOIGT und CVIJIC, 2019; DI TERLIZZI et al., 2022). Bei der Deutschen Dogge wird der radiale und der zirkumferentielle Strain ebenfalls von dem Alter und dem Geschlecht beeinflusst, wobei Rüden und ältere Tiere niedrigere Strainwerte

aufweisen (PEDRO et al., 2017). In unserer Studie konnte dagegen kein Einfluss von Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Körperoberfläche oder Herzfrequenz auf den GLS_{AV} festgestellt werden. Die Studienpopulation bestand jedoch überwiegend aus jungen Dobermann Hündinnen, weshalb marginale Einflüsse des Alters und des Geschlechtes möglicherweise nicht die statistische Signifikanz erreicht haben. Nichtsdestotrotz sind unsere Ergebnisse im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien beim Hund, wo ebenfalls kein wesentlicher Einfluss dieser Parameter auf den GLS gefunden wurde (SUZUKI et al., 2013b, 2013a; CHEN et al., 2014; DICKSON et al., 2017; CORDA et al., 2019).

5. Messvariabilität

Die von uns erhobenen Variationskoeffizienten für die Intra- und Interobserver-Messvariabilität sind vergleichbar mit den Werten anderer Studien (WESS et al., 2011b; ZOIS et al., 2012; SUZUKI et al., 2013c, 2013a; CHEN et al., 2014; SPALLA et al., 2016a, 2016b; SANTARELLI et al., 2018; CORDA et al., 2019; SANTARELLI et al., 2019; ABREU et al., 2021). Die geringgradigen Unterschiede in den Variationskoeffizienten zwischen den anderen Studien und unserer Studie können mit der Verwendung des GLS_{A4C} anstelle des GLS_{AV} erklärt werden, da die Messvariabilität für den GLS_{AV} nachweislich geringer ausfiel als für den GLS_{A4C} . Bisher haben nur zwei andere Studien den GLS als GLS_{AV} bestimmt (KUSUNOSE et al., 2013; CORDA et al., 2019). Während in einer der beiden Studien der Variationskoeffizient ermittelt worden ist (CORDA et al., 2019), wurde in der anderen Studie der mittlere prozentuale Fehler zur Evaluation der Messvariabilität herangezogen (KUSUNOSE et al., 2013). Die in der einen Studie erhobenen Variationskoeffizienten für die Intraobserver-Messvariabilität innerhalb eines Tages und zwischen verschiedenen Tagen sind etwas höher als die von uns ermittelten Werte. Jedoch wurde in der entsprechenden Studie ein anderes Softwareprogramm für die Bestimmung des GLS_{AV} verwendet (CORDA et al., 2019). In unserer Studie war die Messvariabilität ebenfalls abhängig von dem verwendeten Softwareprogramm mit zumeist besseren Werten für AUTO. In einer anderen Studie konnte ebenfalls ein Unterschied in der Messvariabilität für den GLS zwischen verschiedenen Softwareprogrammen gefunden werden (SANTARELLI et al., 2019). In dieser Studie wurde unter anderem CPA für die Bestimmung des GLS verwendet und die dort erhobenen Variationskoeffizienten für den GLS_{A4C} sind mit unseren Werten vergleichbar (SANTARELLI et al., 2019).

Bisher ist in keiner anderen Studie AUTO für die Bestimmung des GLS beim Hund verwendet worden. Daher können wir unsere mit AUTO erhobenen Werte nicht mit anderen Studienergebnissen vergleichen.

Beim Menschen ist bezüglich der Messvariabilität bereits bekannt, dass der GLS_{AV} besser reproduzierbar ist als die als Standardparameter für die Beurteilung der systolischen Funktion geltende linksventrikuläre Ejektionsfraktion (MEDVEDOFSKY et al., 2017; KARLSEN et al., 2019). Außerdem scheint der GLS_{AV} weniger abhängig von der Erfahrung des Anwenders zu sein als die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (MEDVEDOFSKY et al., 2017; NEGISHI et al., 2017; KARLSEN et al., 2019). In unserer Studie war der Variationskoeffizient für die Interobserver-Messvariabilität umso niedriger für den mit CPA bestimmten GLS_{AV} und den mit AUTO erhobenen GLS_{A4C} , je größer die Erfahrung mit der GLS-Messung war. Interessanterweise zeigte der GLS_{AV} , wenn er mit AUTO ermittelt wurde, eine vergleichbar niedrige Messvariabilität unabhängig vom Erfahrungsgrad des Anwenders. Während in unserer Studie die linksventrikuläre endokardiale Wandgrenze bei CPA manuell definiert worden ist, erfolgte dies bei AUTO automatisch. Die Verwendung einer manuellen Grenzkonturbestimmung lässt mehr Raum für Fehler und ist deutlich stärker vom Erfahrungsgrad des Anwenders abhängig, als es bei der automatisierten Grenzdefinition der Fall ist. Für die übrigen GLS-Werte ist die Interobserver-Messvariabilität in Abhängigkeit des Erfahrungsgrades entsprechend variabel gewesen.

In Bezug auf die Messvariabilität ist daher ebenfalls der GLS_{AV} zu bevorzugen, obgleich alle Variabilitätskoeffizienten unter 15 % lagen, was als klinisch akzeptable Grenze angesehen wird (CORDA et al., 2019). Des Weiteren ist eine automatische Grenzdefinition einer manuellen Grenzbestimmung der endokardialen Wandgrenze vorzuziehen.

6. Limitationen

Die Studie beinhaltet einige Limitationen. Alle an der Studie teilnehmenden Dobermänner sind auf der Grundlage der Leitlinien der European Society of Veterinary Cardiology für das Screening auf DCM beim Dobermann als gesund klassifiziert worden (WESS et al., 2017). Jedoch schließt dies nicht aus, dass einige der in der Studie eingeschlossenen Dobermänner zu einem späteren Zeitpunkt an einer DCM erkranken, was einen Einfluss auf die von uns erhobenen GLS-Werte

haben könnte. Um das Risiko diesbezüglich weiter zu minimieren, wurde zusätzlich der kardiale Biomarker cTnI bei der Mehrzahl der Dobermänner mitbestimmt. Hintergrund hierfür ist eine Studie, in welcher gezeigt werden konnte, dass 72 % der Dobermänner, welche im Laufe der nächsten eineinhalb Jahre eine DCM entwickeln werden, einen cTnI-Wert von über 0,113 ng/ml zu einem Zeitpunkt aufwiesen, wo sie echokardiographisch und elektrokardiographisch noch als augenscheinlich gesund galten (KLÜSER et al., 2019). Bei allen 112 Dobermännern in unserer Studie, bei denen der cTnI bestimmt worden ist, lag der Wert unter der Grenze von 0,113 ng/ml.

Eine weitere Limitation ist, dass keine Blutuntersuchungen zum Ausschluss von systemischen Erkrankungen bei den in die Studie eingeschlossenen Dobermännern durchgeführt worden sind. Daher können subklinische Erkrankungen, welche möglicherweise einen Einfluss auf die systolische Funktion haben, übersehen worden sein. Nichtsdestotrotz wurde im Falle des Verdachtes auf eine begleitende Erkrankung weiterführende Diagnostik eingeleitet und die betroffenen Dobermänner von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Eine dritte Limitation ist die überwiegende Rekrutierung der teilnehmenden Dobermänner aus Zucht- und Vorsorgeuntersuchungen. Dies hat zu einer Überrepräsentation von jungen und weiblichen Dobermännern in der Studienpopulation geführt. Beim Menschen wird der GLS durch das Alter, das Geschlecht und das Körpergewicht beeinflusst (DALEN et al., 2010; SUGIMOTO et al., 2017). Beim Hund scheint dies dagegen nicht der Fall zu sein (SUZUKI et al., 2013b; CHEN et al., 2014; DICKSON et al., 2017; CORDA et al., 2019).

Abschließend ist als Limitation zu erwähnen, dass wir die von uns ermittelten GLS-Werte nicht mit den Strainwerten der als Goldstandard für die Beurteilung der myokardialen Funktion geltenden Magnetresonanztomographie und Sonomikrometrie verglichen haben. Jedoch ist beim Hund bereits gezeigt worden, dass es eine gute Korrelation und Übereinstimmung zwischen der Speckle-Tracking Echokardiographie, der Magnetresonanztomographie und der Sonomikrometrie in Bezug auf die erhobenen Strainwerte gibt (AMUNDSEN et al., 2006). Demnach ist nicht von einer wesentlichen Abweichung der erhobenen Strainwerte auszugehen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Beim Menschen können mithilfe der zweidimensionalen Speckle-Tracking Strain-Analyse bereits frühzeitig myokardiale Dysfunktionen erkannt werden (DANDEL et al., 2009; STANTON et al., 2009; KALAM et al., 2014; SMISETH et al., 2016). Dabei wird der Globale Longitudinale Strain (GLS) als sensitiver für die Beurteilung der systolischen Funktion gewertet als die im klinischen Alltag als Goldstandard geltende linksventrikuläre Ejektionsfraktion (STANTON et al., 2009; KALAM et al., 2014; SMISETH et al., 2016; ADAMO et al., 2017; RAAFS et al., 2022). Somit könnte der GLS ein hilfreicher Parameter für das Screening auf Dilatative Kardiomyopathie (DCM) sein (VERDONSCHOT et al., 2020; WESS, 2022) Dobermänner sind prädisponiert für die Entstehung einer DCM (TIDHOLM et al., 2001). Im Laufe ihres Lebens entwickeln 58,2 % der Europäischen Dobermänner diese Erkrankung (WESS et al., 2010), weshalb eine frühzeitige Erkennung in Bezug auf die Therapie und die Zucht hilfreich ist. Bevor jedoch der GLS bei an DCM erkrankten Dobermännern angewendet werden kann, ist eine Evaluation der Methode in gesunden Dobermännern notwendig.

Ziel dieser Studie war es, bei gesunden Dobermännern (1) den GLS des gesamten linken Ventrikels (GLS_{AV}) und des linksapikalen Vier-Kammer-Blickes (GLS_{A4C}) zu evaluieren und zu vergleichen mithilfe von zwei verschiedenen herstellerunabhängigen Softwareprogrammen für die zweidimensionale Speckle-Tracking Strain-Analyse, (2) Referenzwerte für den GLS_{AV} und den GLS_{A4C} zu etablieren, (3) den Anwendereinfluss auf die Messvariabilität und (4) den Einfluss von Herzfrequenz, Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Körperoberfläche auf den GLS_{AV} zu bestimmen.

Hierzu wurden 120 gesunde Dobermänner kardiologisch untersucht und sowohl der GLS_{AV} als auch der GLS_{A4C} unter Verwendung der Softwareprogramme AutoSTRAIN© (AUTO) und 2D Cardiac Performance Analysis© (CPA) der Firma TomTec Imaging Systems GmbH bestimmt und miteinander verglichen.

Mit beiden Softwareprogrammen konnten ähnliche GLS-Werte beim gesunden Dobermann ermittelt werden. Dennoch war ein kleiner, statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Werten beider Programme festzustellen. Der geringste Unterschied mit einer mittleren Differenz von 0,23 % ($p = 0,022$) bestand für den

GLS_{AV} bei einer positiven Korrelation von $r = 0,84$ ($p < 0,001$). Der größte Unterschied wurde beim GLS_{A4C} festgestellt. Für den endsystolischen GLS_{A4C} betrug die mittlere Differenz $-0,81$ % ($p < 0,0001$) bei einer mäßig positiven Korrelation von $r = 0,61$ ($p < 0,001$). Beim Vergleich von GLS_{AV} mit dem GLS_{A4C} existierte bei AUTO kein signifikanter Unterschied zwischen den ermittelten Werten. Im Gegensatz dazu bestand bei CPA ein signifikanter Unterschied mit einer mittleren Differenz von $-0,89$ % ($p < 0,0001$) für den endsystolischen GLS_{A4C} und einer mittleren Differenz von $-0,56$ % ($p = 0,0001$) für den Peak GLS_{A4C}. Daher ist der GLS_{AV} dem GLS_{A4C} zur Beurteilung der systolischen Funktion beim Dobermann vorzuziehen. Sollte der GLS_{AV} nicht ermittelt werden können, kann der GLS_{A4C} eine Alternative darstellen, insbesondere wenn AUTO anstelle von CPA für die Bestimmung verwendet wird.

Softwarespezifische Referenzwerte konnten für den GLS_{AV} und den GLS_{A4C} etabliert werden. Insgesamt sind die ermittelten Referenzwerte für den GLS_{AV} als auch den mit AUTO bestimmten GLS_{A4C} sehr ähnlich. Aus diesem Grund sollten die festgestellten Unterschiede in den Werten zwischen den Softwareprogrammen aus klinischer Sicht eine untergeordnete Rolle spielen.

Die Intra- und Interobserver-Messvariabilität war gering bis sehr gering. Alle Variationskoeffizienten lagen unter 15 %, was als klinisch akzeptable Grenze angesehen wird (CORDA et al., 2019). Erwartungsgemäß war die Intraobserver-Messvariabilität für Messungen am selben Tag besser als für Messungen an verschiedenen Tagen. Der niedrigste Variationskoeffizient bei der Interobserver-Messvariabilität wurden für den mit AUTO bestimmten GLS_{AV} nachgewiesen, wobei dies interessanterweise unabhängig vom Erfahrungsgrad des Anwenders war. Für den mit CPA ermittelten GLS_{AV} und den mit AUTO bestimmten GLS_{A4C} war die Messvariabilität mit zunehmender Erfahrung geringer. Für die übrigen GLS-Werte war der Einfluss der Erfahrung variabel. Insgesamt war sowohl die Intra- als auch die Interobserver-Messvariabilität für AUTO tendenziell geringer.

Weder das Alter noch das Geschlecht, das Körpergewicht, die Körperoberfläche oder die Herzfrequenz hatten einen Einfluss auf den GLS_{AV} in unserer Studie.

Somit ist der GLS ein nützlicher und reproduzierbarer Parameter zur Beurteilung der systolischen Funktion beim Dobermann im klinischen Alltag.

VI. SUMMARY

Two-dimensional speckle tracking-derived strain can detect even early myocardial dysfunction in humans (DANDEL et al., 2009; STANTON et al., 2009; KALAM et al., 2014; SMISETH et al., 2016). Furthermore, global longitudinal strain (GLS) is regarded as more sensitive for the assessment of systolic function compared to left ventricular ejection fraction, which is the gold standard in daily practice (STANTON et al., 2009; KALAM et al., 2014; SMISETH et al., 2016; ADAMO et al., 2017; RAAFS et al., 2022). Therefore, GLS could be a valuable parameter for screening purpose for dilated cardiomyopathy (DCM) (VERDONSCHOT et al., 2020; WESS, 2022). Doberman Pinschers are predisposed for the development of DCM (TIDHOLM et al., 2001). A total of 58.2 % of the European Doberman Pinschers develop the disease during the course of their life (WESS et al., 2010). Hence, early recognition of the disease is essential in terms of therapy and breeding programs. However, before GLS can be used to assess systolic function in Doberman Pinschers with DCM, it must be evaluated in healthy Doberman Pinschers first.

Therefore, our aim was (1) to evaluate and compare two-dimensional speckle tracking-derived GLS of the entire left ventricle (GLS_{AV}) and of the left apical four-chamber-view (GLS_{A4C}) using two vendor-independent software programs in healthy Doberman Pinschers; (2) to establish reference values for both GLS_{AV} and GLS_{A4C} ; (3) to determine the observer component of measurement variability; and (4) to analyze the effect of age, sex, body weight, body surface area and heart rate on GLS_{AV} .

Thus, a total of 120 healthy Doberman Pinschers were evaluated and GLS_{AV} as well as GLS_{A4C} were determined and compared by use of AutoSTRAIN© (AUTO) and 2D Cardiac Performance Analysis© (CPA) from TomTec Imaging Systems GmbH.

Similar GLS values were determined with both software programs in healthy Doberman Pinschers. Nevertheless, a small, but significant difference existed between both programs regarding all GLS values. This difference was smallest for GLS_{AV} with a mean difference between AUTO and CPA of 0.23 % ($p = 0.022$) and a positive correlation of $r = 0.84$ ($p < 0.001$). The greatest difference existed for GLS_{A4C} with a mean difference for the end-systolic GLS_{A4C} of -0.81 % ($p < 0.0001$).

The correlation for the end-systolic GLS_{A4C} was only moderately positive with an $r = 0.61$ ($p < 0.001$). When comparing GLS_{AV} with GLS_{A4C} , no difference could be found between the determined GLS values if AUTO was used for the analysis. However, a significant difference existed if CPA was used with a mean difference for the end-systolic GLS_{A4C} of -0.89% ($p < 0.0001$) and a mean difference for the peak GLS_{A4C} of -0.56% ($p = 0.0001$). Therefore, GLS_{AV} should be preferred over GLS_{A4C} for the assessment of systolic function in Doberman Pinschers. If the acquisition of GLS_{AV} is not possible, GLS_{A4C} might represent an alternative, especially if AUTO instead of CPA is used for the assessment.

Software specific reference values were established for both GLS_{AV} and GLS_{A4C} . The determined reference values are very similar for GLS_{AV} as well as the GLS_{A4C} measured with AUTO. Hence, the detected differences between both programs in terms of the determined GLS values can be regarded as clinically insignificant.

Intra- and interobserver measurement variability was very low to low. All coefficients of variation were below 15% , which is regarded as clinical acceptable (CORDA et al., 2019). As expected, the within-day intraobserver measurement variability was lower compared to the between-day intraobserver measurement variability. The lowest interobserver measurement variability could be detected for GLS_{AV} measured with AUTO. Interestingly, this was independent of level of experience. Less interobserver measurement variability was achieved with higher experience for GLS_{AV} determined with CPA and GLS_{A4C} measured with AUTO. For the remaining GLS values, the effect of experience on measurement variability was variable. In general, both the intra- and interobserver measurement variability was slightly lower for AUTO compared to CPA.

Neither age, nor sex, body weight, body surface area or heart rate had an impact on GLS_{AV} in our study.

Therefore, GLS represents a feasible and reproducible parameter for the assessment of systolic function in daily clinical practice in Doberman Pinschers.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Abreu CBd, Muzzi RAL, Oliveira LEDd, Schulien T, Coelho MdR, Alves LA, Hirsch C, Dorneles EMS, Pinto AMBG, Barreto MSO, Muzzi LAL, Nogueira RB. Systolic dysfunction by two-dimensional speckle tracking echocardiography in dogs with parvoviral enteritis. *J Vet Cardiol* 2021; 34: 93–104.

Adamo L, Perry A, Novak E, Makan M, Lindman BR, Mann DL. Abnormal Global Longitudinal Strain Predicts Future Deterioration of Left Ventricular Function in Heart Failure Patients With a Recovered Left Ventricular Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2017; 10: e003788.

Afonso L, Kondur A, Simegn M, Niraj A, Hari P, Kaur R, Ramappa P, Pradhan J, Bhandare D, Williams KA, Zalawadiya S, Pinheiro A, Abraham TP. Two-dimensional strain profiles in patients with physiological and pathological hypertrophy and preserved left ventricular systolic function: a comparative analyses. *BMJ Open* 2012; 2: e001390.

Ajmone Marsan N, Delgado V, Shah DJ, Pellikka P, Bax JJ, Treibel T, Cavalcante JL. Valvular heart disease: shifting the focus to the myocardium. *Eur Heart J* 2023; 44: 28-40.

Alenezi F, Ambrosy AP, Phelan M, Chiswell K, Abudaqa L, Alajmi H, Kisslo J, Velazquez EJ. Left Ventricular Global Longitudinal Strain Can Reliably Be Measured from a Single Apical Four-Chamber View in Patients with Heart Failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; 32: 317-8.

Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Stoylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slordahl SA. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 789-93.

Bansal M, Kasliwal RR. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian Heart J* 2013; 65: 117-23.

Bertini M, Ng AC, Antoni ML, Nucifora G, Ewe SH, Auger D, Marsan NA, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V. Global longitudinal strain predicts long-term survival in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 383-91.

Bhatia K, Aggarwal D, Ochoa-Jimenez R, Lopez P, Konje S, Argulian E. Prognostic utility of left ventricular global longitudinal strain in patients with systemic amyloidosis. *Eur Heart J* 2022; 43: 270.

Biering-Sorensen T, Hoffmann S, Mogelvang R, Zeeberg Iversen A, Galatius S, Fritz-Hansen T, Bech J, Jensen JS. 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.

Blessberger H, Binder T. NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart* 2010; 96: 716-22.

Blessberger H, Hackl M. Strain-Echokardiographie // Strain Echocardiography. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 2018; 25: 343–8.

Bonagura JD, Visser LC. Echocardiographic assessment of dilated cardiomyopathy in dogs. *J Vet Cardiol* 2022; 40: 15-50.

Bragantini G, Bartolacelli Y, Balducci A, Ciuca C, Gesuete V, Palleri D, Assenza G, Mariucci E, Angeli E, Gargiulo G, Donti A. Left ventricle function after arterial switch procedure for D-transposition of the great arteries: Long term evaluation by speckle-tracking analysis. *International Journal of Cardiology Congenital Heart Disease* 2022; 8: 100374.

Calvert CA, Hall G, Jacobs G, Pickus C. Clinical and pathologic findings in

Doberman pinschers with occult cardiomyopathy that died suddenly or developed congestive heart failure: 54 cases (1984-1991). *J Am Vet Med Assoc* 1997a; 210: 505–11.

Calvert CA, Pickus CW, Jacobs GJ, Brown J. Signalment, survival, and prognostic factors in Doberman pinschers with end-stage cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 1997b; 11: 323–6.

Calvert CA, Jacobs G, Pickus CW, Smith DD. Results of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman Pinschers with echocardiographic abnormalities. *J Am Vet Med Assoc* 2000a; 217: 1328–32.

Calvert CA, Jacobs GJ, Smith DD, Rathbun SL, Pickus CW. Association between results of ambulatory electrocardiography and development of cardiomyopathy during long-term follow-up of Doberman pinschers. *J Am Vet Med Assoc* 2000b; 216: 34–9.

Carasso S, Cohen O, Mutlak D, Adler Z, Lessick J, Aronson D, Reisner SA, Rakowski H, Bolotin G, Agmon Y. Relation of myocardial mechanics in severe aortic stenosis to left ventricular ejection fraction and response to aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1052-7.

Carnabuci C, Hanås S, Ljungvall I, Tidholm A, Bussadori C, Häggström J, Höglund K. Assessment of cardiac function using global and regional left ventricular endomyocardial and epimyocardial peak systolic strain and strain rate in healthy Labrador retriever dogs. *Res Vet Sci* 2013; 95: 241–8.

Cazorla O, Barthelemy I, Su JB, Meli AC, Chetboul V, Scheuermann V, Gouni V, Anglerot C, Richard S, Blot S, Ghaleh B, Lacampagne A. Stabilizing Ryanodine Receptors Improves Left Ventricular Function in Juvenile Dogs With Duchenne Muscular Dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 2439-53.

Chang WT, Lee WH, Lee WT, Chen PS, Su YR, Liu PY, Liu YW, Tsai WC. Left ventricular global longitudinal strain is independently associated with mortality in

septic shock patients. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1791-9.

Chen H-Y, Lien Y-H, Huang H-P. Assessment of left ventricular function by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in small breed dogs with hyperadrenocorticism. *Acta Vet Scand* 2014; 56: 88.

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: 1444-60.

Cordeiro A, Pinna P, Pargaglia ML, Sotgiu G, Zobba R, Gomez Ochoa P, Prieto Ramos J, French A. Use of 2-dimensional speckle-tracking echocardiography to assess left ventricular systolic function in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 423–31.

Costa SP, Beaver TA, Rollor JL, Vanichakarn P, Magnus PC, Palac RT. Quantification of the variability associated with repeat measurements of left ventricular two-dimensional global longitudinal strain in a real-world setting. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 50-4.

Culwell NM, Bonagura JD, Schober KE. Comparison of echocardiographic indices of myocardial strain with invasive measurements of left ventricular systolic function in anesthetized healthy dogs. *Am J Vet Res* 2011; 72: 650–60.

D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: Principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1: 154–70.

Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, Rudbaek TR, Pellikka PA, Moller JE. Global strain in severe aortic valve stenosis: relation to clinical outcome after aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 613-20.

Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, Stoylen A. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 176-83.

Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev* 2009; 5: 133–48.

Delgado-Montero A, Tayal B, Goda A, Ryo K, Marek JJ, Sugahara M, Qi Z, Althouse AD, Saba S, Schwartzman D, Gorcsan J, 3rd. Additive Prognostic Value of Echocardiographic Global Longitudinal and Global Circumferential Strain to Electrocardiographic Criteria in Patients With Heart Failure Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: e004241.

DeVore AD, McNulty S, Alenezi F, Ersboll M, Vader JM, Oh JK, Lin G, Redfield MM, Lewis G, Semigran MJ, Anstrom KJ, Hernandez AF, Velazquez EJ. Impaired left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: insights from the RELAX trial. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 893-900.

Di Salvo G, Rea A, Mormile A, Limongelli G, D'Andrea A, Pergola V, Pacileo G, Caso P, Calabro R, Russo MG. Usefulness of bidimensional strain imaging for predicting outcome in asymptomatic patients aged ≤ 16 years with isolated moderate to severe aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 2012; 110: 1051-5.

Di Terlizzi V, Barone R, Manuppelli V, Correale M, Casavecchia G, Goffredo G, Pellegrino P, Puteo A, Ieva R, Di Biase M, Brunetti ND, Iacoviello M. Influence of Heart Rate on Left and Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients with Chronic Heart Failure. *Appl. Sci* 2022; 12: 556.

Dickson D, Shave R, Rishniw M, Patteson M. Echocardiographic assessments of longitudinal left ventricular function in healthy English Springer spaniels. *J Vet Cardiol* 2017; 19: 339–50.

Donal E, Bergerot C, Thibault H, Ernande L, Loufoua J, Augeul L, Ovize M, Derumeaux G. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 914-21.

Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kuhl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 270-6.

Ersboll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Moller JE, Velazquez EJ, Hassager C, Sogaard P, Kober L. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2365-73.

Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt J-U. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1171-81, e2.

Frogoudaki AA, Pantelakis I, Bistola V, Kroupis C, Birba D, Ikonomidis I, Alexopoulos D, Filippatos G, Parissis J. Global Longitudinal Strain of the Systemic Ventricle Is Correlated with Plasma Galectin-3 and Predicts Major Cardiovascular Events in Adult Patients with Congenital Heart Disease. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56: 305.

Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, Esposito R, Olibet M, Raia R, Di Minno MN, Guerra G, Mele D, Lombardi G. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 1190-8.

Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, Nesser HJ, Khandheria B, Narula J, Sengupta PP. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 351-69; quiz 453-5.

Ghaleh B, Barthélemy I, Sambin L, Bizé A, Hittinger L, Blot S, Su JB. Alteration in Left Ventricular Contractile Function Develops in Puppies With Duchenne Muscular Dystrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 33: 120-9.e1.

Gille U. Herz, Cor, griech. Kardia. In: *Anatomie für die Tiermedizin*, 1. edn. Salomon F-V, Geyer H, Gille U, eds. Stuttgart: Enke Verlag 2005: 409-19.

Gilman G, Khandheria BK, Hagen ME, Abraham TP, Seward JB, Belohlavek M. Strain rate and strain: a step-by-step approach to image and data acquisition. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1011-20.

Gorcsan J, 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1401-13.

Habhab M, Ouranos H, Green-Hess D, Feigenbaum H, Sawada S. Detection of coronary artery disease using global longitudinal strain with treadmill exercise. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1328.

Hamabe L, Mandour AS, Shimada K, Uemura A, Yilmaz Z, Nagaoka K, Tanaka R. Role of Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Early Detection of Left Ventricular Dysfunction in Dogs. *Animals (Basel)* 2021; 11: 2361.

Haugaa KH, Smedsrud MK, Steen T, Kongsgaard E, Loennechen JP, Skjaerpe T, Voigt JU, Willems R, Smith G, Smiseth OA, Amlie JP, Edvardsen T. Mechanical dispersion assessed by myocardial strain in patients after myocardial infarction for risk prediction of ventricular arrhythmia. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 247-56.

Haugaa KH, Goebel B, Dahlslett T, Meyer K, Jung C, Lauten A, Figulla HR, Poerner TC, Edvardsen T. Risk assessment of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy by strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25: 667–73.

Hazlett MJ, Maxie MG, Allen DG, Wilcock BP. A retrospective study of heart disease in doberman pinscher dogs. *Can Vet J* 1983; 24: 205-10.

Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 1013-9.

Hensen LCR, Goossens K, Delgado V, Abou R, Rotmans JI, Jukema JW, Bax JJ. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in pre-dialysis and dialysis patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 560-8.

Holler PJ, Wess G. Sphericity index and E-point-to-septal-separation (EPSS) to diagnose dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 123–9.

Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, Wash E, Cnota J, Fleck R, Wansapura J, Klimeczek P, Al-Khalidi HR, Chung ES, Benson DW, Mazur W. Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 144-51.

Ibrahim el SH. Myocardial tagging by cardiovascular magnetic resonance: evolution of techniques--pulse sequences, analysis algorithms, and applications. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011; 13: 36.

Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2996-3010.

Joyce E, Hoogslag GE, Leong DP, Debonnaire P, Katsanos S, Boden H, Schlij

MJ, Marsan NA, Bax JJ, Delgado V. Association between left ventricular global longitudinal strain and adverse left ventricular dilatation after ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 74-81.

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: 1673–80.

Karlsen S, Dahlslett T, Grenne B, Sjoli B, Smiseth O, Edvardsen T, Brunvand H. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. *Cardiovasc Ultrasound* 2019; 17: 18.

Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, Fox PR, Haggstrom J, Fuentes VL, Oyama MA, Rush JE, Stepien R, Uechi M. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 1127-40.

Kim HM, Cho GY, Hwang IC, Choi HM, Park JB, Yoon YE, Kim HK. Myocardial Strain in Prediction of Outcomes After Surgery for Severe Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 1235-44.

Klüser L, Holler PJ, Simak J, Tater G, Smets P, Rügamer D, Küchenhoff H, Wess G. Predictors of Sudden Cardiac Death in Doberman Pinschers with Dilated Cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2016; 30: 722–32.

Klüser L, Maier ET, Wess G. Evaluation of a high-sensitivity cardiac troponin I assay compared to a first-generation cardiac troponin I assay in Doberman Pinschers with and without dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 54–63.

Kocabay G, Muraru D, Peluso D, Cucchini U, Mihaila S, Padayattil-Jose S, Gentian D, Iliceto S, Vinereanu D, Badano LP. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy

adults. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014; 67: 651-8.

Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, Abraham TP, Belohlavek M. Two-dimensional strain--a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1247-53.

Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, Zile MR, Voors AA, Lefkowitz MP, Packer M, McMurray JJ, Solomon SD, Investigators P. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 447-56.

Krishnasamy R, Isbel NM, Hawley CM, Pascoe EM, Burrage M, Leano R, Haluska BA, Marwick TH, Stanton T. Left Ventricular Global Longitudinal Strain (GLS) Is a Superior Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality When Compared to Ejection Fraction in Advanced Chronic Kidney Disease. *PLoS One* 2015; 10: e0127044.

Kusunose K, Zhang Y, Mazgalev TN, Thomas JD, Popović ZB. Left ventricular strain distribution in healthy dogs and in dogs with tachycardia-induced dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound* 2013; 11: 43.

Kusunose K, Agarwal S, Marwick TH, Griffin BP, Popovic ZB. Decision making in asymptomatic aortic regurgitation in the era of guidelines: incremental values of resting and exercise cardiac dysfunction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 352-62.

Kuznetsova T, Herbots L, Richart T, D'Hooge J, Thijs L, Fagard RH, Herregods MC, Staessen JA. Left ventricular strain and strain rate in a general population. *Eur Heart J* 2008; 29: 2014-23.

Lakdawala NK, Thune JJ, Colan SD, Cirino AL, Farrohi F, Rivero J, McDonough B, Sparks E, Orav EJ, Seidman JG, Seidman CE, Ho CY. Subtle abnormalities in contractile function are an early manifestation of sarcomere mutations in dilated

cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 503-10.

Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 233-70.

Lee HH, Lee MK, Lee WH, Hsu PC, Chu CY, Lee CS, Lin TH, Voon WC, Lai WT, Sheu SH, Su HM. Atrial fibrillation per se was a major determinant of global left ventricular longitudinal systolic strain. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4038.

Lee SH, Lhagvasuren P, Seo J, Cho I, Kim DY, Hong GR, Ha JW, Shim CY. Prognostic Implications of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Patients With Surgically Treated Mitral Valve Disease and Preserved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 775533.

Leischik R, Dworak B, Hensel K. Intraobserver and interobserver reproducibility for radial, circumferential and longitudinal strain echocardiography. *Open Cardiovasc Med J* 2014; 8: 102–9.

Levy PT, Machefsky A, Sanchez AA, Patel MD, Rogal S, Fowler S, Yaeger L, Hardi A, Holland MR, Hamvas A, Singh GK. Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 209-25 e6.

Lie OH, Rootwelt-Norberg C, Dejgaard LA, Leren IS, Stokke MK, Edvardsen T, Haugaa KH. Prediction of Life-Threatening Ventricular Arrhythmia in Patients With Arrhythmogenic Cardiomyopathy: A Primary Prevention Cohort Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 1377-86.

Lin J, Gao L, He J, Liu M, Cai Y, Niu L, Zhao Y, Li X, Wang J, Wu W, Zhu Z, Wang H. Comparison of Myocardial Layer-Specific Strain and Global Myocardial Work Efficiency During Treadmill Exercise Stress in Detecting Significant Coronary Artery Disease. *Front Cardiovasc Med* 2022; 8: 786943.

Lopez-Candales A, Hernandez-Suarez DF. Strain Imaging Echocardiography: What Imaging Cardiologists Should Know. *Curr Cardiol Rev* 2017; 13: 118–29.

Luis Fuentes V, Abbott J, Chetboul V, Cote E, Fox PR, Haggstrom J, Kittleson MD, Schober K, Stern JA. ACVIM consensus statement guidelines for the classification, diagnosis, and management of cardiomyopathies in cats. *J Vet Intern Med* 2020; 34: 1062-77.

Mada RO, Lysyansky P, Daraban AM, Duchenne J, Voigt J-U. How to define end-diastole and end-systole?: Impact of timing on strain measurements. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 148–57.

Mampaey G, Hellemans A, de Rooster H, Schipper T, Abma E, Broeckx BJG, Daminet S, Smets P. Assessment of Cardiotoxicity after a Single Dose of Combretastatin A4-Phosphate in Dogs Using Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *Animals (Basel)* 2022; 12: 3005.

Mantovani MM, Muzzi RA, Pereira GG, Yamato RJ, Silva AC, Reis GF, Muzzi LA, Guimaraes EC. Systolic cardiac function assessment by feature tracking echocardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Small Anim Pract* 2015; 56: 383-92.

Matsuura K, Shiraishi K, Mandour AS, Sato K, Shimada K, Goya S, Yoshida T, Kitpipatkun P, Hamabe L, Uemura A, Yilmaz Z, Ifuku M, Iso T, Takahashi K, Tanaka R. The Utility of Intraventricular Pressure Gradient for Early Detection of Chemotherapy-Induced Subclinical Cardiac Dysfunction in Dogs. *Animals (Basel)* 2021; 11: 1122.

Mausberg TB, Wess G, Simak J, Keller L, Drogemuller M, Drogemuller C,

Webster MT, Stephenson H, Dukes-McEwan J, Leeb T. A locus on chromosome 5 is associated with dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *PLoS One* 2011; 6: e20042.

Medvedofsky D, Kebed K, Laffin L, Stone J, Addetia K, Lang RM, Mor-Avi V. Reproducibility and experience dependence of echocardiographic indices of left ventricular function: Side-by-side comparison of global longitudinal strain and ejection fraction. *Echocardiography* 2017; 34: 365-70.

Mentias A, Naji P, Gillinov AM, Rodriguez LL, Reed G, Mihaljevic T, Suri RM, Sabik JF, Svensson LG, Grimm RA, Griffin BP, Desai MY. Strain Echocardiography and Functional Capacity in Asymptomatic Primary Mitral Regurgitation With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1974-86.

Meurs KM, Fox PR, Norgard M, Spier AW, Lamb A, Koplitz SL, Baumwart RD. A prospective genetic evaluation of familial dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 1016–20.

Meurs KM, Lahmers S, Keene BW, White SN, Oyama MA, Mauceli E, Lindblad-Toh K. A splice site mutation in a gene encoding for PDK4, a mitochondrial protein, is associated with the development of dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. *Hum Genet* 2012; 131: 1319-25.

Meurs KM, FriedenberG SG, Kolb J, Saripalli C, Tonino P, Woodruff K, Olby NJ, Keene BW, Adin DB, Yost OL, DeFrancesco TC, Lahmers S, Tou S, Shelton GD, Granzier H. A missense variant in the titin gene in Doberman pinscher dogs with familial dilated cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Hum Genet* 2019; 138: 515-24.

Meurs KM, Stern JA, Adin D, Keene BW, De Francesco TC, Tou SP. Assessment of PDK4 and TTN gene variants in 48 Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 2020; 257: 1041-4.

Mirea O, Pagourelis ED, Duchenne J, Bogaert J, Thomas JD, Badano LP, Voigt J-U. Intervendor Differences in the Accuracy of Detecting Regional Functional Abnormalities: A Report From the EACVI-ASE Strain Standardization Task Force. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 25–34.

Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res* 1973; 33: 233–43.

Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt J-U, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 277–313.

Nafati C, Gardette M, Leone M, Reydellet L, Blasco V, Lannelongue A, Sayagh F, Wiramus S, Antonini F, Albanese J, Zieleskiewicz L. Use of speckle-tracking strain in preload-dependent patients, need for cautious interpretation! *Ann Intensive Care* 2018; 8: 29.

Nagata Y, Takeuchi M, Mizukoshi K, Wu VC, Lin FC, Negishi K, Nakatani S, Otsuji Y. Intervendor variability of two-dimensional strain using vendor-specific and vendor-independent software. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 630-41.

Nagata Y, Wu VC, Otsuji Y, Takeuchi M. Normal range of myocardial layer-specific strain using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *PLoS One* 2017; 12: e0180584.

Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 324-31.

Negishi T, Negishi K, Thavendiranathan P, Cho GY, Popescu BA, Vinereanu D,

Kurosawa K, Penicka M, Marwick TH, Investigators S. Effect of Experience and Training on the Concordance and Precision of Strain Measurements. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 518-22.

Nelson MR, Hurst RT, Raslan SF, Cha S, Wilansky S, Lester SJ. Echocardiographic measures of myocardial deformation by speckle-tracking technologies: the need for standardization? *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25: 1189-94.

Nesbitt GC, Mankad S, Oh JK. Strain imaging in echocardiography: Methods and clinical applications. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009; 25 Suppl 1: 9–22.

Ng ACT, Prihadi EA, Antoni ML, Bertini M, Ewe SH, Ajmone Marsan N, Leung DY, Delgado V, Bax JJ. Left ventricular global longitudinal strain is predictive of all-cause mortality independent of aortic stenosis severity and ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 19: 859-67.

Nikitin NP, Witte KK. Application of tissue Doppler imaging in cardiology. *Cardiology* 2004; 101: 170-84.

O'Grady M HR. The prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers: a 4.5 year follow-up. *J Vet Intern Med* 1998; 12: 199.

O'Grady MR, O'Sullivan ML. Dilated cardiomyopathy: An update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 1187–207.

O'Sullivan ML, O'Grady MR, Minors SL. Assessment of diastolic function by Doppler echocardiography in normal Doberman Pinschers and Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 81-91.

Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, Thavendiranathan P. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 1007-18.

Olsen FJ, Biering-Sorensen SR, Reimer Jensen AM, Schnohr P, Jensen GB, Svendsen JH, Mogelvang R, Biering-Sorensen T. Global longitudinal strain predicts atrial fibrillation in individuals without hypertension: A Community-based cohort study. *Clin Res Cardiol* 2021; 110: 1801-10.

Opie LH, Perloth MG. Ventricular Function. In: *Heart Physiology From Cell to Circulation*, 4th edn. Opie LH, ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2003: 355-401.

Owczarek-Lipska M, Mausberg TB, Stephenson H, Dukes-McEwan J, Wess G, Leeb T. A 16-bp deletion in the canine PDK4 gene is not associated with dilated cardiomyopathy in a European cohort of Doberman Pinschers. *Anim Genet* 2013; 44: 239.

Owens EJ, LeBlanc NL, Freeman LM, Scollan KF. Comparison of echocardiographic measurements and cardiac biomarkers in healthy dogs eating nontraditional or traditional diets. *J Vet Intern Med* 2023; 37: 37-46.

Pagourelas ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, Kuznetsova T, Voigt JU. Echo Parameters for Differential Diagnosis in Cardiac Amyloidosis: A Head-to-Head Comparison of Deformation and Nondeformation Parameters. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10: e005588.

Paldino A, Angelis Gd, Dal Ferro M, Faganello G, Porcari A, Barbati G, Korcova R, Gentile P, Artico J, Cannatà A, Gigli M, Pinamonti B, Merlo M, Sinagra G. High prevalence of subtle systolic and diastolic dysfunction in genotype-positive phenotype-negative relatives of dilated cardiomyopathy patients. *Int J Cardiol* 2021; 324: 108–14.

Park JJ, Park JB, Park JH, Cho GY. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1947-57.

Pastorini G, Anastasio F, Feola M. What Strain Analysis Adds to Diagnosis and Prognosis in Heart Failure Patients. *J Clin Med* 2023; 12: 836.

Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008; 24: 479-91.

Pedro B, Stephenson H, Linney C, Cripps P, Dukes-McEwan J. Assessment of left ventricular function in healthy Great Danes and in Great Danes with dilated cardiomyopathy using speckle tracking echocardiography. *J Vet Cardiol* 2017; 19: 363–75.

Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 234-43.

Petric AD, Stabej P, Zemva A. Dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers: Survival, Causes of Death and a Pedigree Review in a Related Line. *J Vet Cardiol* 2002; 4: 17–24.

Pun SC, Landau HJ, Riedel ER, Jordan J, Yu AF, Hassoun H, Chen CL, Steingart RM, Liu JE. Prognostic and Added Value of Two-Dimensional Global Longitudinal Strain for Prediction of Survival in Patients with Light Chain Amyloidosis Undergoing Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2018; 31: 64-70.

Raafs AG, Boscutti A, Henkens M, van den Broek WWA, Verdonschot JAJ, Weerts J, Stolfo D, Nuzzi V, Manca P, Hazebroek MR, Knackstedt C, Merlo M, Heymans SRB, Sinagra G. Global Longitudinal Strain is Incremental to Left Ventricular Ejection Fraction for the Prediction of Outcome in Optimally Treated Dilated Cardiomyopathy Patients. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e024505.

Rankin JS, McHale PA, Arentzen CE, Ling D, Greenfield JC, Jr., Anderson RW. The three-dimensional dynamic geometry of the left ventricle in the conscious dog. *Circ Res* 1976; 39: 304-13.

Reant P, Metras A, Detaille D, Reynaud A, Diolez P, Jaspard-Vinassa B, Roudaut R, Ouattara A, Barandon L, Dos Santos P, Lafitte S. Impact of Afterload Increase on Left Ventricular Myocardial Deformation Indices. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 1217-28.

Risum N, Ali S, Olsen NT, Jons C, Khouri MG, Lauridsen TK, Samad Z, Velazquez EJ, Sogaard P, Kisslo J. Variability of global left ventricular deformation analysis using vendor dependent and independent two-dimensional speckle-tracking software in adults. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25: 1195–203.

Ro W-B, Kang M-H, Park H-M. Serial evaluation of cardiac biomarker NT-proBNP with speckle tracking echocardiography in a 6-year-old Golden Retriever dog with subaortic stenosis and dilated cardiomyopathy. *Vet Q* 2020; 40: 77–82.

Roediger V, PhD, Manager P, TOMTEC. AutoStrain LV/RV/LA – automated strain measurements. Koninklijke Philips N.V. 2019: 1-7.

Saito K, Okura H, Watanabe N, Hayashida A, Obase K, Imai K, Maehama T, Kawamoto T, Neishi Y, Yoshida K. Comprehensive evaluation of left ventricular strain using speckle tracking echocardiography in normal adults: comparison of three-dimensional and two-dimensional approaches. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1025-30.

Saito M, Khan F, Stoklosa T, Iannaccone A, Negishi K, Marwick TH. Prognostic Implications of LV Strain Risk Score in Asymptomatic Patients With Hypertensive Heart Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 911-21.

Santarelli G, Talavera López J, Fernández Del Palacio J. Evaluation of the right parasternal four-chamber view for the assessment of left ventricular longitudinal strain and strain rate by two-dimensional speckle tracking echocardiography in dogs. *Res Vet Sci* 2018; 120: 78–85.

Santarelli G, Baron Toaldo M, Bouvard J, Glaus TM, Fernández Del Palacio J. Variability among strain variables derived from two-dimensional speckle tracking

echocardiography in dogs by use of various software. *Am J Vet Res* 2019; 80: 347–57.

Santos J, Pires I, Neto V, Goncalves L, Correia J, Almeida I, Correia E. Global longitudinal strain as a predictor of cardiovascular events and mortality in patients with ischemic heart disease and heart failure with preserved/mid-range ejection fraction. *Eur Heart J* 2021; 42: 6.

Seguela PE, Thomas-Chabaneix J, Jalal Z, Roubertie F, Faydi L, Mouton JB, Dumas-de-la-Roque E, Tandonnet O, Pillois X, Thambo JB, Iriart X. Toward the integration of global longitudinal strain analysis in the assessment of neonatal aortic coarctation? A preliminary study. *Arch Cardiovasc Dis* 2018; 111: 722-9.

Sengelov M, Jorgensen PG, Jensen JS, Bruun NE, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, Nochioka K, Biering-Sorensen T. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 1351-9.

Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, Wang J, Jahangir A, Seward JB, Belohlavek M. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 163-72.

Shiino K, Yamada A, Ischenko M, Khandheria BK, Hudaverdi M, Speranza V, Harten M, Benjamin A, Hamilton-Craig CR, Platts DG, Burstow DJ, Scalia GM, Chan J. Intervendor consistency and reproducibility of left ventricular 2D global and regional strain with two different high-end ultrasound systems. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 707-16.

Simak J, Keller L, Killich M, Hartmann K, Wess G. Color-coded longitudinal interventricular septal tissue velocity imaging, strain and strain rate in healthy Doberman Pinschers. *J Vet Cardiol* 2011; 13: 1–11.

Singletary GE, Morris NA, Lynne O'Sullivan M, Gordon SG, Oyama MA. Prospective evaluation of NT-proBNP assay to detect occult dilated

cardiomyopathy and predict survival in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 1330-6.

Smedsrud MK, Pettersen E, Gjesdal O, Svennevig JL, Andersen K, Ihlen H, Edvardsen T. Detection of left ventricular dysfunction by global longitudinal systolic strain in patients with chronic aortic regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 1253-9.

Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: How useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J* 2016; 37: 1196–207.

Spalla I, Locatelli C, Zanaboni AM, Brambilla P, Bussadori C. Echocardiographic Assessment of Cardiac Function by Conventional and Speckle-Tracking Echocardiography in Dogs with Patent Ductus Arteriosus. *J Vet Intern Med* 2016a; 30: 706–13.

Spalla I, Locatelli C, Zanaboni AM, Brambilla P, Bussadori C. Speckle-Tracking Echocardiography in Dogs With Patent Ductus Arteriosus: Effect of Percutaneous Closure on Cardiac Mechanics. *J Vet Intern Med* 2016b; 30: 714–21.

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: 356–64.

Stohrer M. Physiologie. In: *Kleintierkardiologie: Diagnose und Therapie von Herzerkrankungen bei Hund, Katze und Heimtieren*, 1. edn. Killich M, ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2018: 35-56.

Stokke TM, Hasselberg NE, Smedsrud MK, Sarvari SI, Haugaa KH, Smiseth OA, Edvardsen T, Remme EW. Geometry as a Confounder When Assessing Ventricular Systolic Function: Comparison Between Ejection Fraction and Strain. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 942-54.

Sugimoto K, Fujii Y, Sunahara H, Aoki T. Assessment of left ventricular longitudinal function in cats with subclinical hypertrophic cardiomyopathy using tissue Doppler imaging and speckle tracking echocardiography. *J Vet Med Sci* 2015; 77: 1101-8.

Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, Addetia K, Caballero L, Akhaladze N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, de la Morena G, Popescu BA, Moonen M, Penicka M, Ozyigit T, Rodrigo Carbonero JD, van de Veire N, von Bardeleben RS, Vinereanu D, Zamorano JL, Go YY, Rosca M, Calin A, Magne J, Cosyns B, Marchetta S, Donal E, Habib G, Galderisi M, Badano LP, Lang RM, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 833-40.

Summerfield NJ, Boswood A, O'Grady MR, Gordon SG, Dukes-McEwan J, Oyama MA, Smith S, Patteson M, French AT, Culshaw GJ, Braz-Ruivo L, Estrada A, O'Sullivan ML, Loureiro J, Willis R, Watson P. Efficacy of pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in Doberman Pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (the PROTECT Study). *J Vet Intern Med* 2012; 26: 1337-49.

Suzuki R, Matsumoto H, Teshima T, Koyama H. Influence of heart rate on myocardial function using two-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy dogs. *J Vet Cardiol* 2013a; 15: 139-46.

Suzuki R, Matsumoto H, Teshima T, Koyama H. Effect of age on myocardial function assessed by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy beagle dogs. *J Vet Cardiol* 2013b; 15: 243-52.

Suzuki R, Matsumoto H, Teshima T, Koyama H. Clinical assessment of systolic myocardial deformations in dogs with chronic mitral valve insufficiency using two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Vet Cardiol* 2013c; 15: 41-9.

Suzuki R, Mochizuki Y, Yoshimatsu H, Niina A, Teshima T, Matsumoto H, Koyama H. Layer-specific myocardial function in asymptomatic cats with obstructive hypertrophic cardiomyopathy assessed using 2-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 37-45.

Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, 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. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2751-68.

Thomas JD, Badano LP. EACVI-ASE-industry initiative to standardize deformation imaging: a brief update from the co-chairs. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 1039-40.

Thomas WP, Gaber CE, Jacobs GJ, Kaplan PM, Lombard CW, Moise NS, Moses BL. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 247–52.

Tidholm A, Häggström J, Borgarelli M, Tarducci A. Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part I: Aetiology, clinical characteristics, epidemiology and pathology. *Vet J* 2001; 162: 92–107.

Tower-Rader A, Mohananey D, To A, Lever HM, Popovic ZB, Desai MY. Prognostic Value of Global Longitudinal Strain in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 1930-42.

Unlu S, Mirea O, Bezy S, Duchenne J, Pagourelas ED, Bogaert J, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Vendor-independent software shows limited variability in speckle tracking strain measurements on images of different vendors. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021; 22: i169.

Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by

Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000; 102: 1158-64.

van Everdingen WM, Maass AH, Vernooij K, Meine M, Allaart CP, Lange FJd, Teske AJ, Geelhoed B, Rienstra M, van Gelder IC, Vos MA, Cramer MJ. Comparison of strain parameters in dyssynchronous heart failure between speckle tracking echocardiography vendor systems. *Cardiovasc Ultrasound* 2017; 15: 25.

Verdonschot JAJ, Merken JJ, Brunner-La Rocca H-P, Hazebroek MR, Eurlings CGMJ, Thijssen E, Wang P, Weerts J, van Empel V, Schummers G, Schreckenber M, van den Wijngaard A, Lumens J, Brunner HG, Heymans SRB, Krapels IPC, Knackstedt C. Value of Speckle Tracking-Based Deformation Analysis in Screening Relatives of Patients With Asymptomatic Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 549–58.

Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolias TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: Consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 1–11.

Voigt JU, Cvijic M. 2- and 3-Dimensional Myocardial Strain in Cardiac Health and Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 1849-63.

Vollmar A, Fox PR, Meurs KM, Liu SK. Dilated cardiomyopathy in juvenile doberman pinschers. *J Vet Cardiol* 2003; 5: 23-7.

Wess G, Schulze A, Butz V, Simak J, Killich M, Keller LJM, Maeurer J, Hartmann K. Prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers in various age groups. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 533–8.

Wess G, Butz V, Mahling M, Hartmann K. Evaluation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a diagnostic marker of various stages of cardiomyopathy in

Doberman Pinschers. *Am J Vet Res* 2011a; 72: 642-9.

Wess G, Keller LJM, Klausnitzer M, Killich M, Hartmann K. Comparison of longitudinal myocardial tissue velocity, strain, and strain rate measured by two-dimensional speckle tracking and by color tissue Doppler imaging in healthy dogs. *J Vet Cardiol* 2011b; 13: 31–43.

Wess G, Domenech O, Dukes-McEwan J, Häggström J, Gordon S. European Society of Veterinary Cardiology screening guidelines for dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Cardiol* 2017; 19: 405–15.

Wess G. Screening for dilated cardiomyopathy in dogs. *J Vet Cardiol* 2022; 40: 51-68.

Witkowski TG, Thomas JD, Debonnaire PJ, Delgado V, Hoke U, Ewe SH, Versteegh MI, Holman ER, Schali J, Bax JJ, Klautz RJ, Marsan NA. Global longitudinal strain predicts left ventricular dysfunction after mitral valve repair. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 69-76.

Wolf M, Lucina SB, Silva VBC, Tuleski GLR, Sarraff AP, Komatsu EY, Sousa MG. Assessment of longitudinal systolic function using tissue motion annular displacement in dogs with degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 2021; 38: 44-58.

Wölfel I. Anatomie des Herzens. In: *Kleintierkardiologie: Diagnose und Therapie von Herzerkrankungen bei Hund, Katze und Heimtieren*, 1. edn. Killich M, ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2018: 26-34.

Yang H, Marwick TH, Fukuda N, Oe H, Saito M, Thomas JD, Negishi K. Improvement in Strain Concordance between Two Major Vendors after the Strain Standardization Initiative. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 642-8.e7.

Yang Y, Wu D, Wang H, Wang Y. Prognostic value of global longitudinal strain in

hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2022; 45: 1184-91.

Yeon SB, Reichek N, Tallant BA, Lima JA, Calhoun LP, Clark NR, Hoffman EA, Ho KK, Axel L. Validation of in vivo myocardial strain measurement by magnetic resonance tagging with sonomicrometry. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 555-61.

Zois NE, Tidholm A, Nägga KM, Moesgaard SG, Rasmussen CE, Falk T, Häggström J, Pedersen HD, Åblad B, Nilsen HY, Olsen LH. Radial and longitudinal strain and strain rate assessed by speckle-tracking echocardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 1309–19.

VIII. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank geht an:

Meinen Doktorvater und Mentor Prof. Dr. Gerhard Wess, für die Möglichkeit, meine Residency der Kardiologie als auch meine Doktorarbeit durchführen zu dürfen und zum Abschluss zu bringen. Danke, für dein stetiges Vertrauen in mich, deine Unterstützung und die umfangreiche kardiologische Ausbildung. Danke auch für deine Geduld, dass manch gut Ding Weile haben will. Ohne dich, hätte ich meinen beruflichen Traum Diplomate der Kardiologie zu werden, nicht erfüllen können. Dafür danke ich dir aus tiefstem Herzen.

Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann, für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit in der Tierkardiologie der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München durchzuführen und den vier Jahren, in denen ich ein Teil des wunderbaren Teams dieser Klinik sein durfte.

Yury Zablotki, für die große Hilfsbereitschaft bei der statistischen Auswertung und die unendliche Geduld, mir die Statistik verständlich zu machen.

Das gesamte Team der Tierkardiologie, allen voran meinen Resident Mates Marin und Lena, für die gemeinsamen Stunden im Kardioraum und den vielen geteilten Höhen und Tiefen. Weiterhin danke ich allen Doktoranden für eure tägliche Unterstützung und eure vielen Fragen, die mich zu einem besseren Kardiologen gemacht haben. Selbstverständlich danke ich auch den Senior Residents, insbesondere Lisa. Danke, dass du immer erreichbar warst, wenn ich nicht weiterwusste und du mich stets ermutigt hat, dass am Ende alles gut wird. Ohne deine Hilfe und Unterstützung würde ich heute nicht hier stehen.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie danken. Omi und Opi, danke euch für alles, was ihr für mich getan habt. Ohne euch wäre ich heute nicht da, wo ich jetzt bin. Danke auch an meine Schwester, welche mir immer ein Vorbild war und stets für mich da ist. Danke an meine Eltern und Rudi für euren Glaube an mich und eure Unterstützung. Der letzte Dank geht an meinen Mann und meine Kinder. Danke Robert, dass du mich all die Jahre ausgehalten hast, im Guten wie im Schlechten, mich unterstützt, motiviert, getröstet, versorgt und allen voran geliebt hast. Danke an meine Kinder - ihr seid das größte Geschenk der Erde und Worte können nicht beschreiben, was ihr mir bedeutet.