

Stellenwert von nativem T1-Mapping und von Feature-
Tracking-Strain-Analysen zur Früherkennung einer kardi-
alen Beteiligung bei Morbus Fabry

Inauguraldissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Richter, Martin

aus Dresden

Gießen (2024)

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Kinderradiologie

Gutachter:

Univ.-Prof. Dr. Gabriele A. Krombach

Gutachter:

Prof. Dr. Roland Klingenberg

Tag der Disputation:

21.10.2024

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	- 1 -
1.1 M. Fabry.....	- 1 -
1.2 Historie.....	- 1 -
1.3 Erbgang.....	- 1 -
1.4 Inzidenz/Prävalenz.....	- 2 -
1.5 Klinik.....	- 2 -
1.6 Diagnostik.....	- 4 -
1.6.1 Kardiale MRT.....	- 4 -
1.6.1.1 Volumetrie / Funktionsanalyse.....	- 4 -
1.6.1.2 Late Gadolinium Enhancement (LGE).....	- 6 -
1.6.1.3 T1-Mapping.....	- 6 -
1.6.1.4 Strainanalyse.....	- 7 -
1.6.1.4.1 Tissue Doppler.....	- 8 -
1.6.1.4.2 Speckle Tracking.....	- 9 -
1.6.1.4.3 Myokardiales Tagging.....	- 9 -
1.6.1.4.4 Feature Tracking.....	- 9 -
1.7 Therapie.....	- 11 -
2. Methoden	- 13 -
2.1 Studienkollektiv.....	- 13 -
2.2 Kardiale MRT-Technik.....	- 13 -
2.3 MRT-Analyse.....	- 14 -
2.4 Laborauswertung.....	- 16 -
2.5 Statistische Analyse.....	- 16 -
3. Ergebnisse	- 17 -
3.1 Demographische Daten.....	- 17 -
3.2 Funktionelle Parameter und native T1 Zeiten.....	- 17 -
3.3 Strain.....	- 22 -
3.4 Korrelationen.....	- 28 -
3.4.1 Korrelationen der septalen nativen T1 Zeit, der Strain-Werte und der LysoGb3 Konzentrationen.....	- 28 -
3.4.2 Subgruppenanalysen – LysoGb3 positive und LysoGb3 negative Patienten mit Morbus Fabry - 32 -	- 32 -
3.4.3 Subgruppenanalyse – LysoGb3 negativ, positiv ohne LVH & LGE und positiv mit LVH oder LGE.....	- 38 -
4. Diskussion	- 41 -
5. Zusammenfassung	- 45 -
6. Summary	- 47 -
7. Abkürzungsverzeichnis	- 49 -

8. Tabellenverzeichnis	- 50 -
9. Abbildungsverzeichnis.....	- 51 -
10. Literaturverzeichnis	- 53 -
11. Publikationsverzeichnis.....	- 60 -
12. Ehrenwörtliche Erklärung.....	- 62 -
13. Danksagung	- 63 -

1. Einleitung

1.1 M. Fabry

Der Morbus Fabry (Synonym: Morbus Anderson Fabry) ist eine X-Chromosomale rezessive Multisystemerkrankung des lysosomalen Metabolismus. Der Gendefekt betrifft das Alpha-Galaktosidase A Gen, welches für das lysosomale Enzym Alpha-Galaktosidase A kodiert. Dieses Gen ist für den Abbau von Glykosphingolipiden (vor allem für Globotriaosylceramide) zuständig. Im Rahmen des Enzymdefektes kommt es deshalb bei kompletter Inaktivierung bzw. herabgesetzter Aktivität zur Akkumulation von Glykosphingolipiden in multiplen Organsystemen wie dem Herzen, den Nieren, im Auge oder aber auch der Haut [32].

1.2 Historie

1898 beschrieben William Anderson in „*A CASE OF "ANGEIO-KERATOMA."* [1] und Johannes Fabry in „*Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae.*“ [12], unabhängig voneinander kutane Effloreszenzen die bis dato noch keiner Krankheit zuzuordnen waren.

Im Verlauf des 20. Jahrhunderts wurden dann zusätzliche Symptome der von Fabry und Anderson beschriebenen Krankheit entdeckt und mit der Erkrankung in Verbindung gebracht. 1965 wurde schließlich erstmalig ein lysosomaler Enzymdefekt durch mikroskopische Untersuchungen kutaner Hautläsionen von Patienten mit Morbus Fabry mit dem Elektronenmikroskop nachgewiesen [19] und im selben Jahr wurde der genetische Erbgang mittels Literaturrecherche und Stammbaumanalyse konstatiert [55]. Durch DNA-Isolierung und die Entschlüsselung der Genomsequenz in den 70er Jahren waren dann erste Therapieentwicklungen möglich [7].

1.3 Erbgang

Beim Morbus Fabry handelt es sich um einen rezessiven X-chromosomalen Erbgang. Demzufolge sind männliche Träger des mutierten Gens hemizygot und von den Krankheitsausprägungen betroffen. Weiblichen Genträger mit einem erkrankten und einem gesunden X-Chromosom sind heterozygot und werden als Konduktorinnen bezeichnet. Ihr Krankheitsverlauf ist deutlich variabler ausgebildet und sie erkranken meist deutlich

später mit einem langsameren Progress der Erkrankung [31]. Nichtsdestotrotz zeigen auch sie je nach Ausprägung alle klinisch typischen Erscheinungsformen und -bilder des Morbus Fabry mit deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität und der Lebenserwartung [58].

Der Gendefekt basiert auf unterschiedlichen Mutationsarten von missens- und nonsense-Punktmutationen, Splicemutationen, Deletionen oder Insertionen an unterschiedlichen Lokalisationen mit dementsprechend unterschiedlichen Ausprägungen [4, 49].

1.4 Inzidenz/Prävalenz

Die Inzidenz, meist als Anzahl der Neuerkrankungen pro 100.000 Menschen innerhalb eines Jahres sowie die Prävalenz, Anteil an Erkrankten in einer bestimmten Gruppe, des Morbus Fabry variieren in der Literatur bei stark schwankenden Werten zwischen 1: 4600 bis 1: 117000 [36, 40, 53]. Diese unterschiedlichen Inzidenz- und Prävalenzwerte sind in einem gewissen Maß auf den Erbgang zurückzuführen, da bei einem X-chromosomal rezessivem Erbgang heterozygote Männer immer betroffen sind. Frauen, welche ein gesundes X-Chromosom aufweisen, (Konduktorinnen) sind wie schon angesprochen deutlich geringer betroffen [16].

Diese heterozygoten Frauen können auf Basis der zufälligen Inaktivierung des betroffenen X-Chromosoms unterschiedliche mildere Ausprägungen der Erkrankung zeigen und somit gegebenenfalls länger okkult bleiben und damit die wahren Inzidenzen potenziell verfälschen. Nichtsdestotrotz zeigen sich dieselben typischen klinischen Manifestationen des M. Fabry wie in Tabelle 1.1. dargestellt [58].

1.5 Klinik

Die klinische Manifestation des Morbus Fabry präsentiert sich ebenfalls sehr heterogen mit unterschiedlicher Krankheitsausprägung. Klinische Frühsymptome reichen von brennenden Schmerzen der Extremitäten, der sogenannten Akroparesthesie, über gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit, Diarrhöe und Erbrechen, zu Angiokeratomen, Mikroalbuminurie und Proteinurie sowie Arrhythmien und milden Klappeninsuffizienzen [16]. Im weiteren Krankheitsverlauf erleiden die Erkrankten dann ein voranschreitendes Multiorganversagen mit lebenszeitlimitierendem Versagen der Nieren und des Herzens.

Tabelle 1.1 Typische Manifestationen des Morbus Fabry (adaptiert nach Ortiz et. al) [41].

Organsystem	Charakteristika
Periphere Nervensystem	Neuropathischer Schmerz “Akroparesthesie”, Schmerzkrisen, atypische chronische oder episodentartige Schmerzen, Hitze und / oder Kälteintoleranz, Hypohidrose
ZNS	Hörverlust, Tinnitus, Schwindel
Dermatologisch	Angiokeratome
Gastrointestinal	Übelkeit, Erbrechen, intermittierende Diarrhö und Konstipation; abdominelle Schmerzen und / oder Blähungen; Schwierigkeiten bei der Gewichtszunahme in der Kindheit
Ophthalmologisch	Cornea verticillata; retinale und konjunktivale Vaskulopathien, Katarakt, zentral retinale Arterienokklusion; reduzierte Tränensekretion
Renal	Pathologische Albuminurie/ Proteinurie; Reduzierte glomeruläre Filtrationsrate bis hin zum Nierenversagen
Kardial	Kardiomyopathie (hypertroph mit konzentrischer Hypertrophie); reduzierte Belastungstoleranz; Synkopen; kardiale Fibrose; Herzversagen; Bradykardien; Vorhofflimmern; Tachykardien; Plötzlicher Herztod.
Vaskulär/ Zerebrovaskulär	Aortale Steifheit; TIA; ischämischer Schlaganfall und seltener hämorrhagischer Schlaganfall; zerebrale venöse Thrombose; zervikale Dissektion der Karotiden
Neuro-psychologisch	Häufig: Depression, Angststörung, Panikattacken, soziale Anpassungsschwierigkeiten Selten: kognitive Einschränkungen, Demenz
Pulmonal	Dyspnoe, Keuchen; trockener Husten; atmungsbedingte Schlafstörung
Lymphatisch	Lymphödem
Skelettal	Osteopenie, Osteoporose
Andere	Milde Gesichtsdysmorphien

1.6 Diagnostik

Die Diagnose des Morbus Fabry kann bei Männern über die Aktivitätstestung der Alpha-Galaktosidase erfolgen. Hier ist bei kompletter Inaktivität oder einer Aktivität $< 5\%$ des Normwertes ein Morbus Fabry diagnostizierbar. Bei männlichen Patienten mit abgeschwächtem Phänotyp oder bei weiblichen Patienten reicht die Aktivitätsbestimmung nicht aus und zur definitiven Diagnose wird eine molekulargenetische Genanalyse mit Detektion einer Mutation dringend nötig [15, 30]. Bei gesicherter Diagnose erhalten die Patienten einen kompletten Checkup, um die bereits betroffenen Organe und das Ausmaß zu beurteilen [25]. Hierbei ist die kardiale MRT eine gut etablierte Methode um eine kardiale Beteiligung und den Schweregrad der kardialen Beteiligung zu eruieren.

1.6.1 Kardiale MRT

Die kardiale Beteiligung ist vor allem im Rahmen der Lebenserwartung und der Lebens Einschränkung bei an Morbus Fabry erkrankten Patienten von Bedeutung. Durch die Einlagerung von Glykosphingolipiden in die Kardiomyozyten kommt es zur Induktion einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH). Darüber hinaus werden auch die Klappen und das vaskuläre Endothel affiziert [11]. Im Verlauf entwickelt sich eine myokardiale Fibrose mit konsekutiver kardialer Dekompensation [16].

Die kardiale MRT hat sich im Rahmen der schnellen technischen Entwicklung von der deskriptiven hin zu einer quantitativen und funktionellen Methode mit Verbesserung der morphologischen Messverfahren entwickelt und bietet jetzt eine exzellente Methode mit zunehmenden Möglichkeiten durch neue Evaluationsparameter.

Im Folgenden werden die myokardialen Charakteristika des Morbus Fabry im Rahmen der kardialen MRT in ihren Grundlagen und dem diagnostischen Wert erläutert.

1.6.1.1 Volumetrie / Funktionsanalyse

Die kardiale MRT hat sich zur absoluten Referenzmethode bei der Volumetrie und Funktionsanalyse des Herzens etabliert, da mit ihr untersucherunabhängig mit hoher örtlicher und zeitlicher Auflösung sowie analog zur Echokardiographie Bilder in den etablierten Standardschnitten (2-Kammer, 3-Kammer, 4-Kammer und Kurzachsenschnitte) erzeugt werden können. Die niedrige Interobservervariabilität und Wiederholbarkeit der Untersuchung konnten bereits 2002 gezeigt werden [3].

Hierbei werden SSFP („steady state free precision“) Sequenzen unter Anhalten der Atmung in Expiration als CINE-Sequenzen erzeugt. Anhand der erzeugten Bilder lassen sich dann Wandbewegungsstörungen sowie mittels Nachverarbeitungssoftware globale oder regionale Volumina und Funktion auswerten. Hierbei erfolgt die Messung in den enddiastolischen und endsystolischen Bildern durch manuell oder semiautomatisch Einzeichnung der endokardialen Konturen in den Kurzachsenschnitten von der Basis bis zum Herzapex unter Exklusion der Papillarmuskeln und von Trabekeln. Das ventrikuläre Volumen wird dann unter Verwendung der Simpson-Regel berechnet [14].

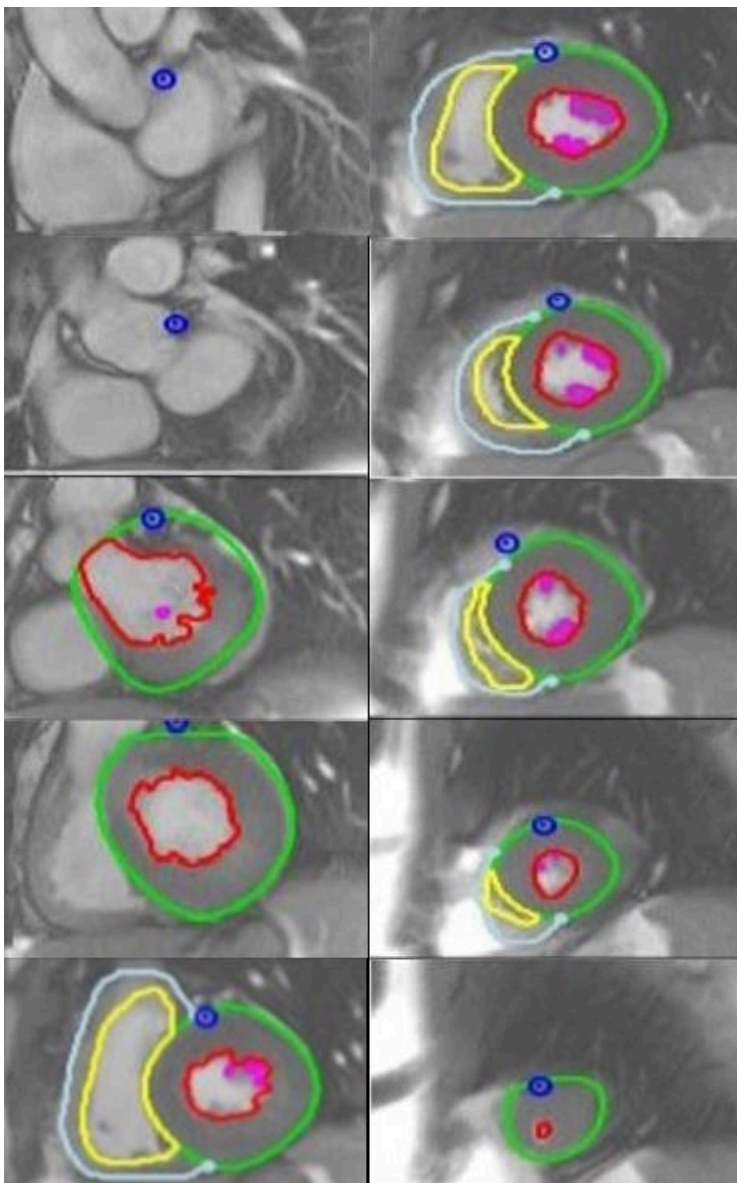


Abbildung 1.1 Semiautomatische Volumetrie mit Insertionspunkt des rechten Ventrikels (blauer Kreis) und Einzeichnen der endo- und epikardialen Konturen für den rechten und linken Ventrikel auf Kurzachsenschnitten.

1.6.1.2 Late Gadolinium Enhancement (LGE)

Ein charakteristisches, wenn auch wenig spezifische Kennzeichen des Morbus Fabry in der Gewebecharakterisierung nach Applikation von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln ist eine mittmyokardiale inferolaterale Kontrastmittelspätanreicherung (das sogenannte „late gadolinium enhancement“ oder LGE). Daneben zeigen sich unspezifische kardiale Veränderungen wie z.B. eine reduzierte linksventrikuläre Funktion und eine LVH [38]. Patienten mit einem bereits durch genetische Untersuchungen bestätigtem Morbus Fabry zeigen in bis zu 50 % der Fälle ein LGE [38]. Dies ist von großer Relevanz, da ein negativer Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines LGE und dem Ansprechen auf eine Enzyersatztherapie gezeigt werden konnte [59]. Damit besitzt das LGE eine hohe diagnostische und prognostische Relevanz bei Morbus Fabry. Andererseits ist die LGE-Bildgebung aufgrund ihres dichotomen Charakters sehr limitiert, da etwa 15 % Expansion der fokalen Matrix nötig sind um ein LGE nachzuweisen [39] – LGE ist somit eine Art an- und aus-Phänomen und initiale krankhafte Veränderungen lassen sich nicht nachweisen. Demzufolge ist auch der Nutzen von LGE beim Morbus Fabry limitiert, da eine frühe kardiale Beteiligung nicht detektiert wird und die am besten geeigneten Patienten für eine Enzyersatztherapie (ERT) nicht detektiert werden.

1.6.1.3 T1-Mapping

T1 Mapping wurde für die Detektion von diffusen fibrösen Veränderungen, die in der ursprünglichen reinen T1 gewichteten Bildgebung der Detektion entfielen, entwickelt. Mit dem Voranschreiten der technischen Entwicklung wurden Maps entwickelt, die farb-kodiert die T1-Werte eines jeden einzelnen Voxels als Pixelwerte generieren [55]. Das T1 Mapping basiert auf Einzelsequenzen in Atemanhaltetechnik, welche meist in der Diastole und als Kurzachsenschnitte akquiriert werden [45]. Um die T1-Relaxation zu messen bedarf es der Messung der longitudinalen Magnetisierungskomponente (in Richtung des Scanners) nachdem diese durch einen eingestrahnten Hochfrequenzpuls aus ihrem Ruhezustand gebracht wurde. Die Relaxation kann dabei durch eine exponentielle Funktion sehr genau bestimmt werden. Die Rate mit welcher die Spins relaxieren ist dabei von unterschiedlichen Mechanismen abhängig, die es den Spins erlauben Energie mit den umgebenden Geweben auszutauschen [55]. Es wurde eine Vielzahl an unterschiedlichen

Techniken zur Quantifizierung der myokardialen T1-Relaxation entwickelt und auch weiterentwickelt. Das generelle Prinzip basiert darauf, mehrere Bilder mit unterschiedlichen T1-Wichtungen zu generieren und die Signalintensitäten der Exponentialfunktion der T1-Relaxation zuzuordnen. Die heutzutage am meisten verbreitete Akquisitionstechnik ist die „Modified Look Locker Inversion Recovery“ - Sequenz (MOLLI) und ihre Modifikationen. Hierbei werden Einzelbilder während 3-5 Herzschlägen in der Diastole nach eingestrahlem Inversionspuls generiert, welche dann im RR-Intervall auf der T1-Relaxationskurve liegen. Es werden mehrere Inversionen mit geringgradig anderer T1-Wichtung verwendet um die T1 Relaxationskurve besser abzubilden [27, 37, 55]. In der Originalarbeit sowie auch in dieser Studie wurde die (3)(3)(5) Methode verwendet, bei der nach den ersten beiden Inversionen jeweils 3 und nach der dritten Inversion 5 Bilder mit jeweils 3 Herzschlägen Pause generiert werden. Somit werden insgesamt 11 Bilder in 17 Herzschlägen erzeugt [37].

Mehrere vorherige Studien haben bereits gezeigt, dass es im Rahmen der Einlagerung von Glykosphingolipiden in den Myozyten zu einer Absenkung der nativen T1-Zeiten beim Morbus Fabry kommt und dies als ein separates Diagnostikkriterium proklamiert [47, 56], da es im Rahmen von anderen myokardialen Erkrankungen wie z.B. einem akuten Myokardinfarkt oder von Fibrosierungen bei Kardiomyopathien meist zu einer Erhöhung der nativen T1-Zeiten kommt. Dies erscheint logisch da Fettgewebe bzw. Fett die native T1-Zeit reduziert.

1.6.1.4 Strainanalyse

Die normale linksventrikuläre Geometrie ist als Ellipsoid mit der langen Achse von der Basis zur Herzspitze konzeptioniert. Dementsprechend sollte, wenn orthogonal zur Längsachse angefertigte Schnitte betrachtet werden, eine zirkuläre Geometrie vorliegen. Dies entspricht der Wahrheit im Detail nicht exakt, da z.B. die posterolaterale Wand gebogen ist und auch die endokardiale Oberfläche aufgrund der Trabekulae und der Papillarmuskeln sehr irregulär ist [43, 50].

Während des Herzzyklus kommt es zu einer multidimensionalen Kontraktionsbewegung des linken Ventrikels. Hierbei verkürzt sich der linke Ventrikel vom Apex zur Basis (longitudinale Bewegung), der Herzmuskel verdickt sich (radiale Bewegung) und er erfährt eine Rotationsbewegung, wobei der Apex im Uhrzeigersinn und die Basis gegen den Uhrzeigersinn rotieren (zirkumferenzielle Bewegung) [48].

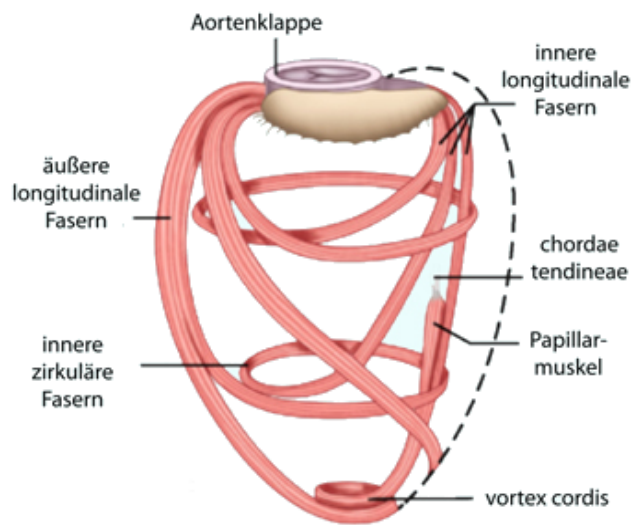


Abbildung 1.2 Anordnung der ventrikulären Faserzüge des Herzens. Hierbei laufen die subendokardialen und subepikardialen Fasern vorwiegend longitudinal, mittmyokardial hingegen liegt hauptsächlich eine zirkumferenzielle Anordnung vor. Modifiziert nach Benninghof et al [9].

Der Strain stellt uns die Verformung des Myokards im Verhältnis zu seinem Ursprungszustand dar und ist dementsprechend dimensionslos. Er wird mathematisch wie folgt definiert:

$$\text{Strain} = (L_0 - L) / L_0 \text{ [37].}$$

Wobei L_0 dem Ursprungszustand (meist der Enddiastole) und L der maximalen Verformung (meist Endsystole) entspricht.

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Techniken der Strainanalyse vorgestellt.

1.6.1.4.1 Tissue Doppler

Die Erste nicht invasive Methode der Strainanalyse basiert auf dem Tissue Doppler Imaging aus der Echokardiographie, welche in den 80 Jahren entwickelt wurde [20]. Hierbei werden Informationen über die Geschwindigkeit zwischen den Ultraschallfrequenzen

gewonnen. Aus diesen wird dann die Strain-Rate gewonnen und mittels Integration erhält man den absoluten Strain [17].

Der Nachteil dieser Methode besteht im Informationsgewinn aus lediglich einer Dimension, wobei das Myokard sich in drei Dimensionen kontrahiert. Darüber hinaus sind deutliche Limitationen in der räumlichen Auflösung (durch die hohe zeitliche Auflösung) sowie Winkelabhängigkeiten im Rahmen der Schallbedingungen gegeben [8].

1.6.1.4.2 Speckle Tracking

Speckle Tracking ist eine auf den Graustufen-Bildern der Echokardiographie beruhende Post-Processing Technik. Die Graustufen-Bilder enthalten eine natürliche akustische Markierung (Speckles), welche durch die Sättigung des Ultraschallstrahls im Gewebe entsteht und sich relativ stabil von Bild zu Bild hält. Die Software detektiert die Speckles und verfolgt diese in den folgenden Bildern mittels des „sum of the absolut differenz“ Algorithmus und liefert darüber Informationen über den Strain [6, 17].

1.6.1.4.3 Myokardiales Tagging

Beim Tagging wird das Myokard durch spezielle Puls-Sequenzen zu Beginn des Herzzyklus mit demagnetisierten Linien oder Grids markiert. Die Deformierung der markierten Areale wird anschließend durch den Herzzyklus verfolgt und hieraus wird der myokardiale Strain kalkuliert [60, 26].

Nachteil des Tagging ist die Schwierigkeit der klinischen Implementierung, da es zusätzlicher Sequenzen bedarf, ein Verlust der örtlichen und zeitlichen Auflösung der getaggten Bildsequenzen sowie, dass das Tagging einen Abfall der T1 Relaxation während des Herzzyklus mit sich bringt und sich deswegen die Untersuchungsdauer deutlich verlängert [3].

1.6.1.4.4 Feature Tracking

Verglichen zu den anderen Techniken ist das Feature Tracking eine 2D-Post-Processing basierte Technik, bei welcher die myokardiale Deformation aus den bereits akquirierten SSFP CINE-Bildern berechnet wird. Die CINE-Bilder werden in die Software geladen und hier werden semiautomatisch die endokardialen und epikardialen Konturen in der enddiastolischen und endsystolischen Phase des Herzzyklus in alle Kurzachsen- und Langachsenbilder eingezeichnet. Der Softwarealgorithmus detektiert anschließend die

gleichen „Features“ in den folgenden Bildern, d.h. die Markierungspunkte der ersten (enddiastolischen) Bilder werden über die Zeit der folgenden Frames des gesamten Herzzyklus verfolgt und hieraus wird dann die myokardiale Deformation quantifiziert [22, 23].

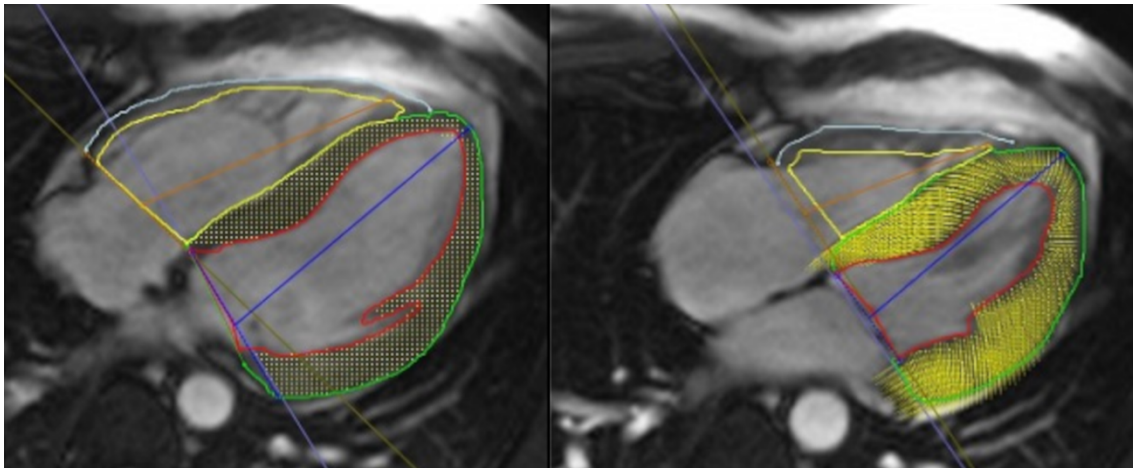


Abbildung 1.3 Exemplarische Darstellung des globalen longitudinale Strain (GLS) in der myokardialen Punkteanalyse in der langen Achse bzw. im 4 Kammerblick.

Für den linken Ventrikel kommt ein modifiziertes 16 Segmentmodell, welches den Apex des linken Ventrikels auslässt, zur Anwendung. Durch die Feature Tracking Analysen können globale (den gesamten linken Ventrikel betreffend Strains), regionale (basale, mittventrikuläre oder apikale Strains), sowie segmentale (Strains der 16 Segmente) bezogen Strainparameter, die Strain-Rate, sowie Parameter zur Geschwindigkeit und der Torsion gewonnen werden [2]. Für den rechten Ventrikel existiert bislang kein anerkanntes Segmentmodell, weswegen globale Größen des Strains (longitudinal, radial und zirkumferentiell) angegeben werden.

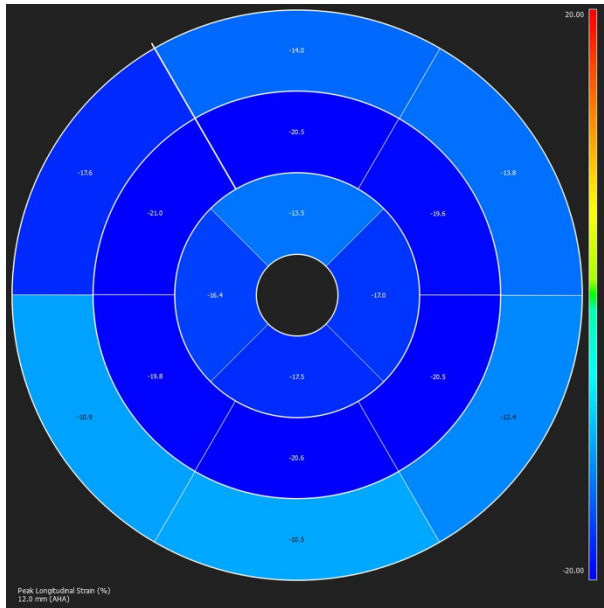


Abbildung 1.4 Die Abbildung zeigt eine Polarmap des globalen longitudinalen Strains (GLS) mit den entsprechenden Strainwerten der einzelnen Segmente nach dem 16 Segmentmodell (von außen nach innen Basis zum Apex).

1.7 Therapie

Seit 2001 ist in Europa die Enzymersatztherapie (ERT) mittels Agalsidase Alpha und Beta zugelassen [24]. Darüber hinaus ist seit 2016 bei passenden Mutationsformen die orale Therapie mittels Migalastat (Chaperone) zugelassen.

Bei den beiden erstgenannten Substanzen handelt es sich um rekombinierte Alpha Galaktosidase, gewonnen aus humanen Fibroblasten oder Ovarzellen vom chinesischen Hamster. Die Substanzen werden intravenös alle 2 Wochen appliziert. In multiplen Studien konnten positive Effekte, wie z.B. die Reduktion der Plasma- und Urinkonzentration von Globotriaosylceramid (GB3), Reduktion der GB3-Konzentration in unterschiedlichen Zellen, Stabilisierung der linksventrikulären Masse und Dicke etc. gezeigt werden [5].

Bei der Therapie mit Migalastat handelt es sich um eine Therapie mit Chaperonen, welche selektiv und reversibel an die mutierte Form der Alpha Galaktosidase binden und diese stabilisieren. Als Folge unterbleiben die Retention und der Abtransport zu den Lysosomen. Es muss jeden zweiten Tag oral eingenommen werden [5]. Auch hier konnte sowohl bei ERT naiven Patienten als auch bei einem Wechsel von Agalsidase auf Migalastat eine konstante renale Funktion, Reduktionen der GB3-Konzentrationen in

unterschiedlichen Geweben sowie eine Abnahme der myokardialen Masse gezeigt werden [13, 34]. Dementsprechend empfiehlt die aktuelle Studienlage einen möglichst frühen Beginn der ERT [25]. Zu erwähnen ist auch, dass es sich um eine äußerst teure medikamentöse Therapie handelt.

2. Methoden

2.1 Studienkollektiv

28 aufeinanderfolgende und genetisch gesicherte, Enzymersatztherapie negative Patienten mit Morbus Fabry sowie 28 Kontrollpatienten wurde in diese prospektive Kohortenstudie aufgenommen. Der Studienzeitraum erstreckte sich von Januar 2014 bis Juni 2020. Die Geschlechterverteilung der Patienten mit Morbus Fabry sowie der Kontrollgruppe lag im Verhältnis weiblich zu männlich bei je 18 : 10. Die Diagnose des Morbus Fabry basierte auf der genetischen Analyse mit dem Ergebnis einer heterozygoten oder homozygoten Mutation des α -GAL-A-Gens [44]. Alle Patienten mit Morbus Fabry erhielten im Rahmen der klinischen Routine eine kardiale MRT zur Beurteilung einer möglichen kardialen Beteiligung. Zur Risikoreduktion der potenziellen Risiken durch die Kontrastmittelapplikation und die Wirkungen des magnetischen Feldes in der MRT, die für gesunde freiwillige Probanden bestehen, wurden die ersten 28 Patienten, abgestimmt nach Größe, Alter und Geschlecht, welche eine kardiale MRT aus anderen Gründen erhielten (die Untersuchungen wurden bei Verdacht auf eine myokardiale Ischämie oder eine myokardiale Inflammation durchgeführt) innerhalb der vordefinierten Periode als Kontrollkollektiv ausgewählt. Für alle Kontrollpatienten war es erforderlich, dass die durchgeführte kardiale MRT absolut unauffällig bezüglich der Herzgröße und Funktion, Wandbewegungsstörungen, Klappenerkrankungen, Perfusion, Zeichen einer peri- oder myokardialen Entzündung, perikardialer und pleuraler Ergüsse sowie pulmonaler Ödeme oder erweiterter pulmonaler oder aortaler Gefäßdiameter war. Auch der weitere klinische Verlauf musste unauffällig sein.

Kontraindikationen für eine kardiale MRT-Untersuchung und Ausschlusskriterien waren ein Nierenversagen mit einer glomerulären Filtrationsrate von unter 30 ml/min/173 m², nicht kompatible Implantate (Cochlea oder ferromagnetisch), Gadolinium-Intoleranz, Klaustrophobie oder eine Patientenunfähigkeit für die Dauer der Untersuchung im MRT zu liegen.

2.2 Kardiale MRT-Technik

Die standardisierte MRT-Bildgebung erfolgte an einem 1.5 Tesla MRT-System (Somatom Avanto, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) mit einer 6 Elementen-Herzspule. Das Protokoll beinhaltete eine Thoraxübersichts-Sequenz, CINE-Sequenzen,

Steady-State-free precession Sequenzen ausgerichtet auf die kurze Achse (SA), auf die langen Achsen (den 2-, 3- und 4-Kammerblick - 2-CV, 3 -CV und 4-CV), T2 gewichtete Sequenzen („black blood“- T2 turbo spin echo), LGE Sequenzen (T1 gradienten Echo mit inversion recovery) und native T1-Mapping Sequenzen. Gadoteridol (Gd-HP-DO3A; ProHance, BRACCO Imaging) wurde in einer Dosis von 0,15 mmol/kg injiziert. Die LGE-Bildgebung erfolgte 12 Minuten nach der Kontrastmittelinjektion. Die SSFP- und CINE-Sequenzen wurden unter Atemanhaltekommando akquiriert. T1 Mapping Bilder wurden in den Kurzachsen-Schichtung basal, mittventrikulär und apikal unter Verwendung einer modifizierten Look-Locker-inversion-recovery (MOLLI „3-3-5“) Sequenz akquiriert – 11 – Bilder wurden während 17 Herzschlägen akquiriert und nach Bewegungskorrektur generiert [45]. Die Bildgebungsparameter des nativen T1 Mapping waren: 8 mm Schichtdicke; räumliche Auflösung; 2,2 mm x 1,8 mm x 8 mm; 6/8 partielle Fourier Akquisition; Field of view: 240 x 340 mm; Matrix: 192 x 124; Flipwinkel: 35°; TR: 740 und TE: 1,06; TI 100 ms und TI Inkrement: 80 ms; Trigger delay: 300 ms; Inversionen: 3; Akquisitionsherzschläge: 3-3-5; Scanzeit: 17 Herzschläge.

2.3 MRT-Analyse

Die Auswertung inklusive der Feature tracking strain Analysen erfolgte unter Verwendung kommerzieller Software “cardiovascular imaging software version 42“ (cvi42, Circle Cardiovascular Imaging Calgary, Alberta, Kanada). Die Volumetrie, die links- und rechtsventrikulären Funktionsparameter sowie die Strainparameter wurden über die kontinuierlichen kurzachsen CINE-Bilder (im Durchschnitt 8 – 10 Schichten, abhängig von der Patienten- und Herzgröße) sowie über die Langachsenschnitten im 2-, 3- und 4-Kammerblick unter semiautomatischer Einzeichnung der endo- und epikardialen Konturen vorgenommen und quantifiziert. Standardisiert wurden so die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), das enddiastolische Volumen (EDV), das endsystolische Volumen (ESV) und das Schlagvolumen (SV) für beide Ventrikel, der septale Diameter (mm) und die Muskelmassen (g/m^2)^s sowie der globale longitudinale (GLS), radiale (GRS) und zirkumferentielle (GCS) Strain für beide Ventrikel bestimmt.

Die septalen nativen T1 Zeiten wurden in einem ausgewähltem Bildbereich innerhalb des Mookards („region of interest“ (ROI)) in den basalen Kurzachsschnitten gemessen, um eine ausreichend große und korrekte Messung ohne Blutpoolartefakte zu garantieren. Um

solche Partialvolumenartefakte und Registrierungsfehler bei graduellen T1 Veränderungen in myokardialen Randzonen zu vermeiden, wurde die ROI sorgfältig und Software unterstützt mit einem epikardialen und endokardialen Offset von 10 Prozent eingezeichnet.

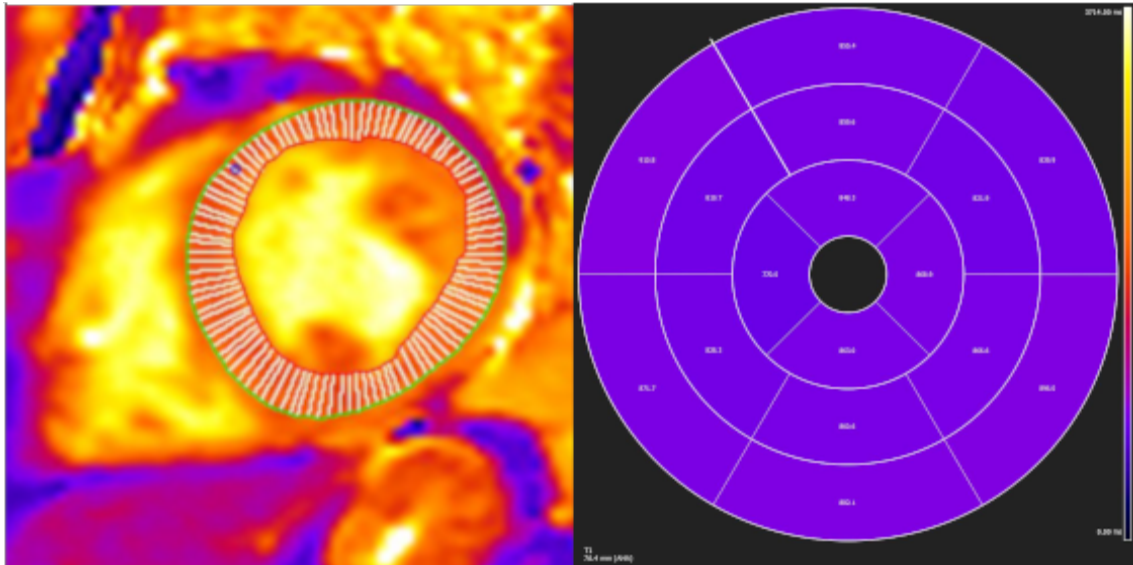


Abbildung 2.1 Native T1-Map eines basalen Kurzachsenschnittes sowie die dazugehörige globale Polarmap mit den segmentalen nativen T1 Zeiten.

Alle Messungen wurden von 2 erfahrenen, kardiovaskulär zertifizierten Radiologen mit 10 und 25 Jahren Erfahrung in kardiovaskulärer Bildgebung kontrolliert. Die Analyse des LGE wurde verblindet zu den nativen T1-Maps und den CINE-Bildern ausgewertet. Alle T1 Karten und LGE-Bilder waren bei allen Patienten und in der Kontrollgruppe von diagnostischer Qualität und konnten zur weiteren Analyse herangezogen werden.

Des Weiteren wurde sowohl eine Intraobserver als auch eine Interobserver Variabilität für das septale native T1 Mapping und die Feature tracking strain Analyse (GLS, GRS, und GCS) vorgenommen. Initial wurden alle septalen native T1 Messungen und die Feature tracking Strain Analysen verblindet zu den demographischen Patientendaten und den anderen Sequenzen durchgeführt. Zur Intraobservervariabilitätsbestimmung wurden die Messungen nach einer Zeitspanne von 14 Tagen vom selben Untersucher wiederholt. Darüber hinaus wurden durch einen zweiten erfahrenen Untersucher, der ebenfalls verblindet zu demographischen Patientendaten und zu den anderen Sequenzen war, die septalen nativen T1 Zeiten sowie die Feature tracking Strain Analyse durchgeführt, um die Interobservervariabilität zu analysieren.

2.4 Laborauswertung

Lyso-globotriaosylceramide (LysoGb3) wurde im Serum durch ein molekularbiologisches und gentherapeutisches Speziallabor (Centogene GmbH, 18055 Rostock, Deutschland) bestimmt. LysoGb3 Werte $> 1,0$ ng/ml wurden in der Studie als erhöht interpretiert.

2.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe eines Auswertungsprogramms (Prism® v. 10.0.3, GraphPad Software Inc., San Diego, USA) durchgeführt. Patientencharakteristika wurden als Mittelwert \pm SD beschrieben. Alle Daten wurden mittels Shapiro-Wilk Tests auf eine Normalverteilung überprüft. Im Falle einer Normalverteilung wurde der Student's t-Test verwendet und bei fehlender Normalverteilung kam der Mann-Whitney Test (nicht parametrisch) zur Anwendung. Korrelationen wurden mit dem Spearman Korrelationskoeffizienten ausgewertet. Der Korrelationskoeffizient r wurde gemäß Hinkle et al. gewertet [21], wobei $r > 0,3$ als schwache Korrelation, $r > 0,5$ als moderate, $r > 0,7$ als starke und $r > 0,9$ als sehr starke Korrelation angesehen wird. Dementsprechend wird ein $r > 0,5$ als klinisch relevant angesehen. Für die Beurteilung der Intraobserver- und Interobservervariabilität wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (IKK) verwendet. Als exzellente Übereinstimmung wurde ein IKK $> 0,8$ definiert. Alle Ergebnisse wurden mit einem Signifikanzniveau von 5 % getestet und ein Alphafehler von $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Tabelle 3.1 zeigt die demographischen Daten der Patienten und der Kontrollgruppe. Das Durchschnittsalter der Patienten mit Morbus Fabry betrug 47,8 Jahre +/- 17,4 Jahre Standardabweichung (+/-SD). Bei der Kontrollgruppe lag das Durchschnittsalter bei 46,6 Jahren +/- 18,2 SD.

Tabelle 3.1 Demographische Patientendaten

	MF-Patienten	Kontrollgruppe
Patienten (n)	28	28
Alter +/- SD (in Jahren)	47,8 +/- 17,4	46,6 +/- 18,2
Geschlecht (männlich : weiblich)	10 : 18	10 : 18
Lyso-Gb3 (ng/ml) +/- SD	17,8 +/- 38,1	

3.2 Funktionelle Parameter und native T1 Zeiten

Beide Gruppen (Morbus Fabry und Kontrollgruppe) zeigten eine Linksherzfunktion mit einer normalen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Die LVEF lag für die Patienten mit Morbus Fabry bei 65,9% +/- 8,1 SD (Minimum bis Maximum: 44 % bis 79 %) und beim Kontrollkollektiv bei 67,7 % +/- 7,9 SD (Minimum bis Maximum: 58 % bis 78 %) (Abbildung 3.1).

Das enddiastolische Volumen (EDV) sowie das Schlagvolumen (SV) wiesen sowohl für die Patienten mit Morbus Fabry als auch für die Kontrollgruppe normale Wert auf, jedoch zeigten sich signifikant höhere Werte für die Kontrollgruppe ($p = 0,025$ und $p = 0,026$). Demgegenüber unterschied sich das endsystolische Volumen (ESV) nicht signifikant (Abbildung 3.2 – 3.4).

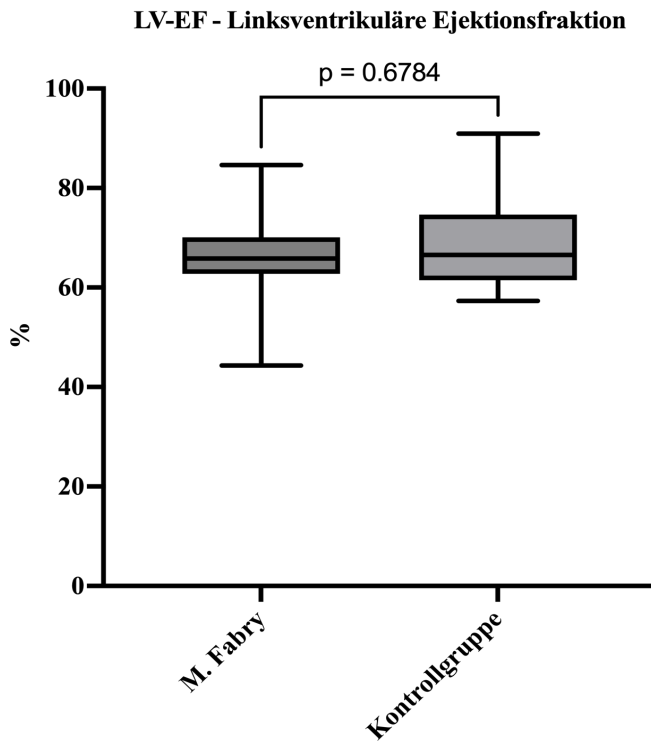


Abbildung 3.1 Vergleich der LV-EF zwischen Patienten mit Morbus Fabry und dem Kontrollkollektiv.

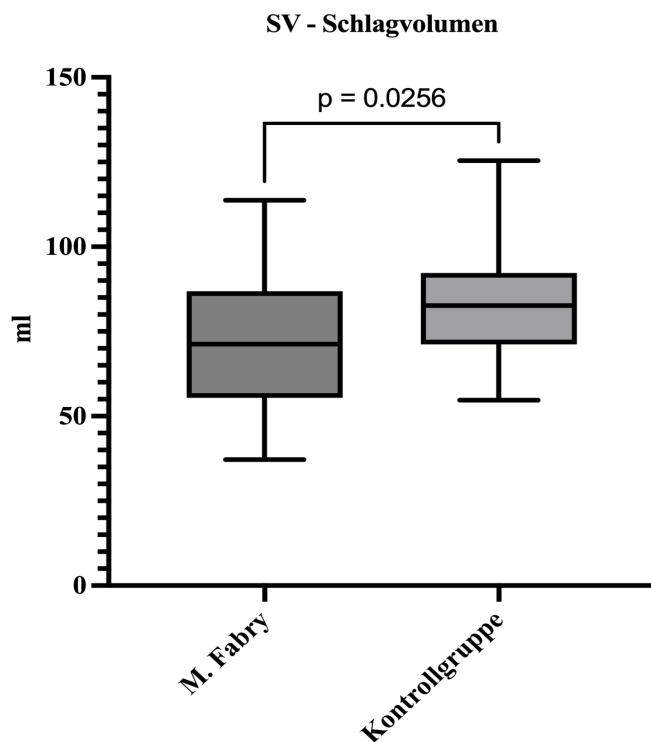


Abbildung 3.2 Vergleich des SV zwischen Patienten mit Morbus Fabry und dem Kontrollkollektiv.

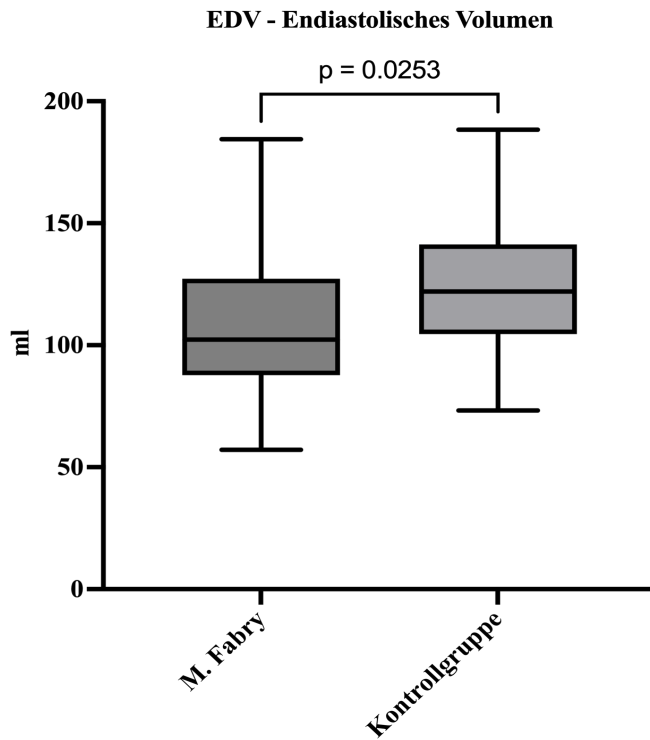


Abbildung 3.3 Vergleich des EDV zwischen Patienten mit Morbus Fabry und dem Kontrollkollektiv.

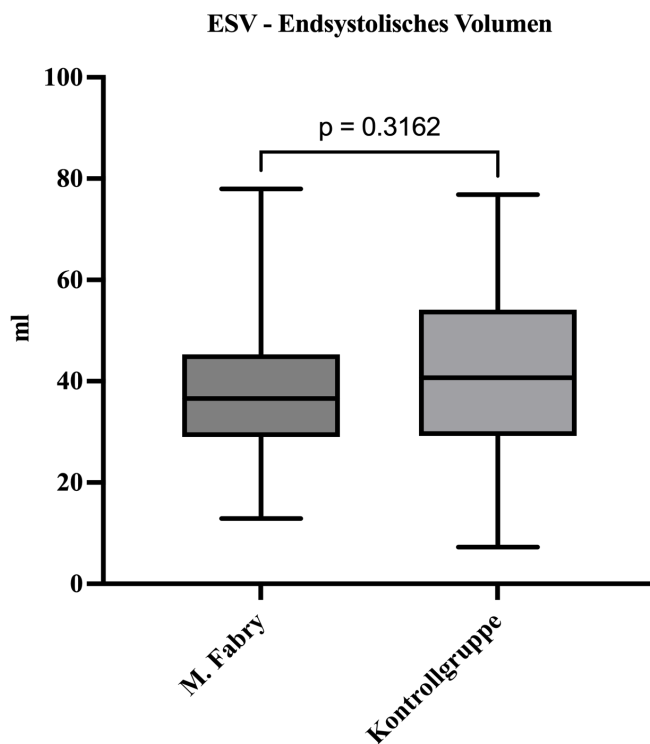


Abbildung 3.4 Vergleich des ESV zwischen Patienten mit Morbus Fabry und dem Kontrollkollektiv.

Eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) definiert als septaler myokardialer Diameter gleich oder größer als 13 mm in der Enddiastole war bei 6 Patienten mit Morbus Fabry vorhanden (21,4 %) und bei keinem Patienten des Kontrollkollektivs nachweisbar. Der septale Diameter sowie die myokardiale Masse differierten nicht signifikant zwischen den Patienten mit Morbus Fabry und dem Kontrollkollektiv (Abbildung 3.5 & 3.6). Der Mittelwert des septalen myokardialen Diameters lag in der Gruppe der Patienten mit Morbus Fabry bei 9,8 mm +/- 3,6 SD und in der Kontrollgruppe bei 8,4 mm +/- 1,6 SD. Bei der myokardialen Masse wiesen die Patienten mit Morbus Fabry einen Mittelwert von 123,1 g +/- 55,5 SD und die Kontrollpatienten einen Mittelwert von 103,6 g +/- 30,0 SD auf.

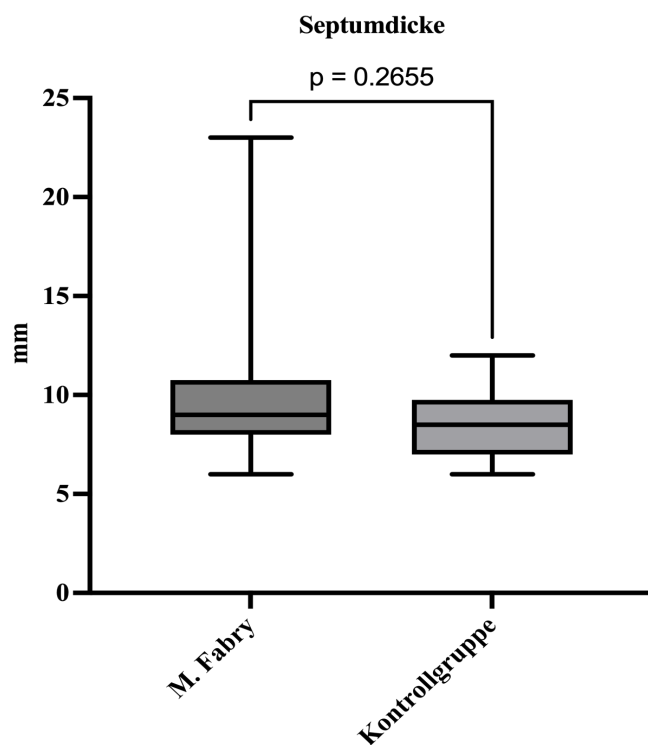


Abbildung 3.5 Vergleich der Septumdicke zwischen den Patienten mit Morbus Fabry und dem Kontrollkollektiv.

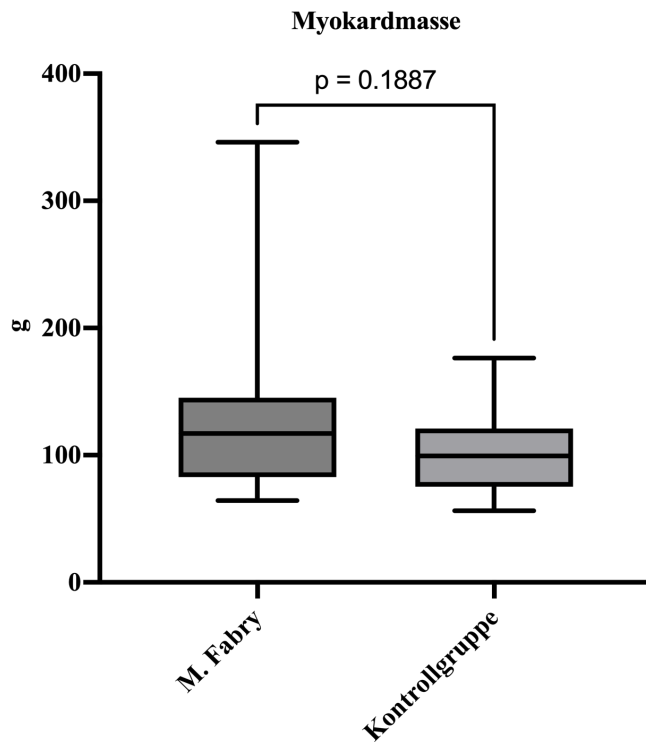


Abbildung 3.6 Vergleich der myokardialen Muskelmasse zwischen Patienten mit Morbus Fabry und dem Kontrollkollektiv.

Bei der nativen septalen T1 Zeit betrug der Mittelwert der Patienten mit Morbus Fabry 921,1 ms +/- 49,4 SD (Spannweite 820 bis 989 ms). Dies war im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einem Mittelwert von 951,0 ms +/- 47,3 SD signifikant niedriger ($p = 0,0064$) (Abbildung 3.7). Ein LGE der inferolateralen Wand zeigte sich bei 7 Patienten mit Morbus Fabry (25%) und bei keinem Patienten des Kontrollkollektivs.

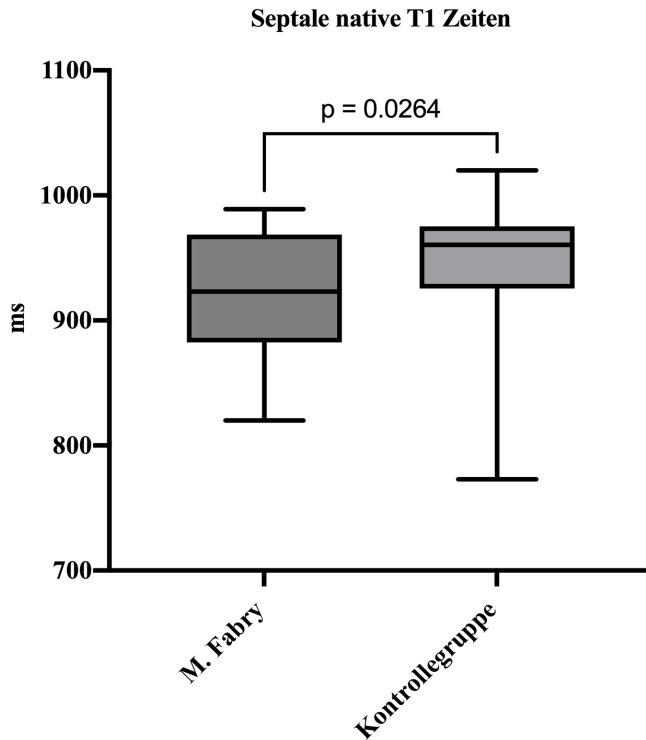


Abbildung 3.7 Die native septale T1 Zeiten bei den Patienten mit Morbus Fabry und im Kontrollkollektiv.

3.3 Strain

Mit Ausnahme des GCS (-19,9% +/- 3,2 SD (MF) versus -21,6 % +/- 2,7 SD; $p = 0,1218$) zeigten M. Fabry Patienten im Vergleich zu den Kontrollpatienten signifikant niedrigere Werte des GLS und des GRS: GLS - 18,0 % +/- 3,3 SD versus -20,5% +/- 1,7 SD ($p = 0,0009$), GRS 33,6 % +/- 8,7 SD versus 41,4 % +/- 11,0 SD ($p = 0,0184$). Inter und Intraobservervariabilität waren exzellent für die septalen nativen T1-Zeiten ($r = 0,9836$) $r = 0,9788$) für GLS ($r = 0,8774$, $r = 0,8698$), für GRS ($r = 0,8626$, $r = 0,8598$) und für GCS ($r = 0,8512$, $r = 0,8688$). Die graphische Darstellung ist in den Abbildungen 3.9 - 3.11 erfasst. Alle Funktionellen Parameter inklusive Standardabweichung sowie dem P-Wert sind in Tabelle 3.2 aufgeführt.

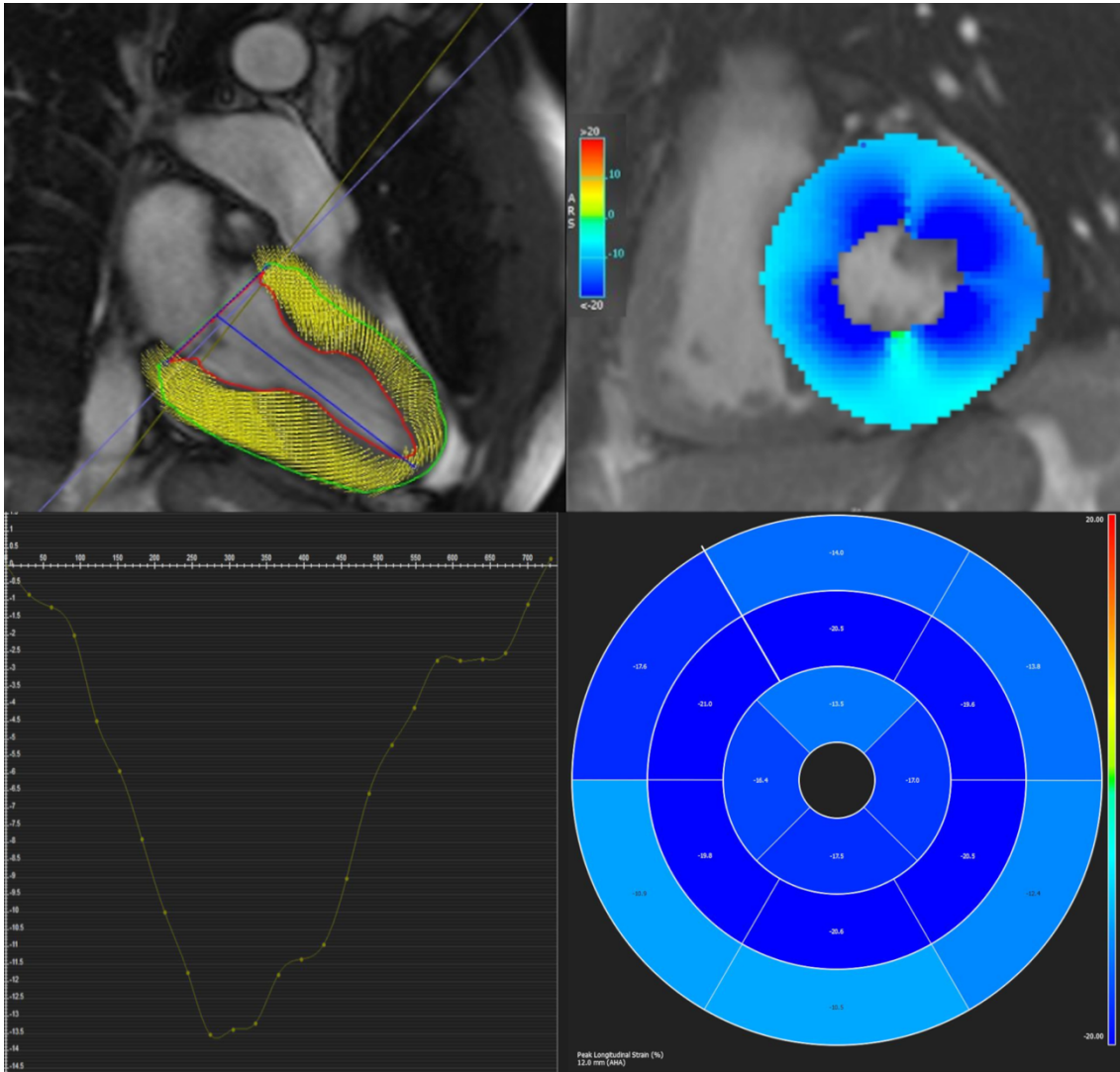


Abbildung 3.8 Exemplarische graphische Strain-Auswertungen bei einem Patienten mit Morbus Fabry von oben links nach unten rechts: 2 Kammerblick GLS Darstellung mit myokardialen Punkten in der Systole; Farbkodierte Darstellung des zirkumferentiellen Strains, Graphische Darstellung des GLS mit einem Messwert von -13,5; Die Polarmap zeigt eine Darstellung des longitudinalen Peak-Strains in den unterschiedlichen Segmenten mit Werten von -10,5 bis -21.

Tabelle 3.2 Funktionelle Parameter der Patienten mit Morbus Fabry und des Kontrollkollektivs

	MF-Patienten	Kontrollgruppe	p-Wert
LVEF	65,94 +/- 8,06	67,71 +/- 7,95	0,678
EDV	108,50 +/- 32,37	125,9 +/- 30,07	0,025
ESV	37,46 +/- 14,01	41,81 +/- 16,50	0,316
SV	72,11 +/- 21,28	84,11 +/- 17,43	0,026
Myokardiale Masse	123,1 +/- 55,51	103,6 +/- 29,98	0,189
Septumdicke	9,75 +/- 3,62	8,39 +/- 1,57	0,266
Native T1 Zeiten	921,1 +/- 49,41	951,0 +/- 47,33	0,026
GRS	33,64 +/- 8,67	41,41 +/- 11,03	0,018
GCS	-19,89 +/- 3,23	-21,61 +/- 2,69	0,122
GLS	-18,13 +/- 3,21	-20,52 +/- 1,72	0,0013
LGE	7 (25%)		
LysoGB3 Konzentration	17,8 +/- 38,1		

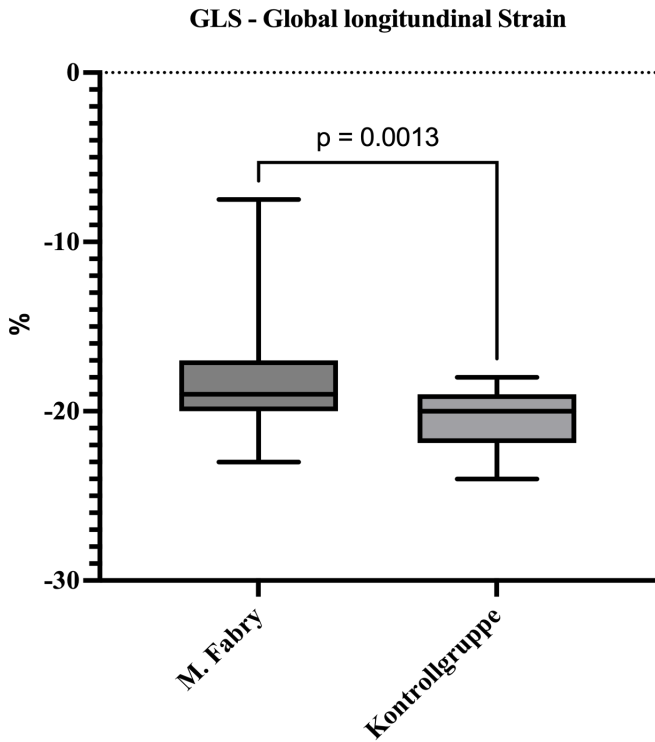


Abbildung 3.9 Globaler longitudinaler strain (GLS) bei den Patienten mit Morbus Fabry und im Kontrollkollektiv.

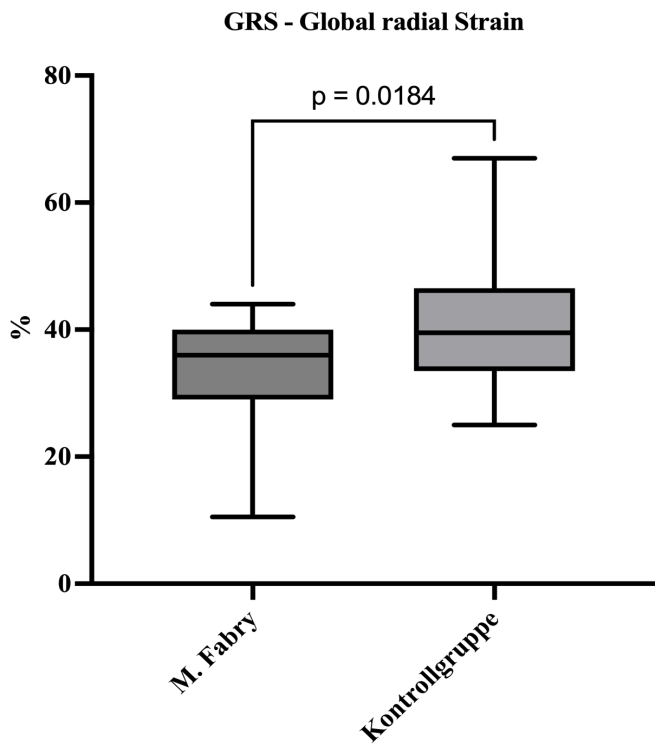


Abbildung 3.10 Globaler radialer strain (GRS) bei den Patienten mit Morbus Fabry und im Kontrollkollektiv.

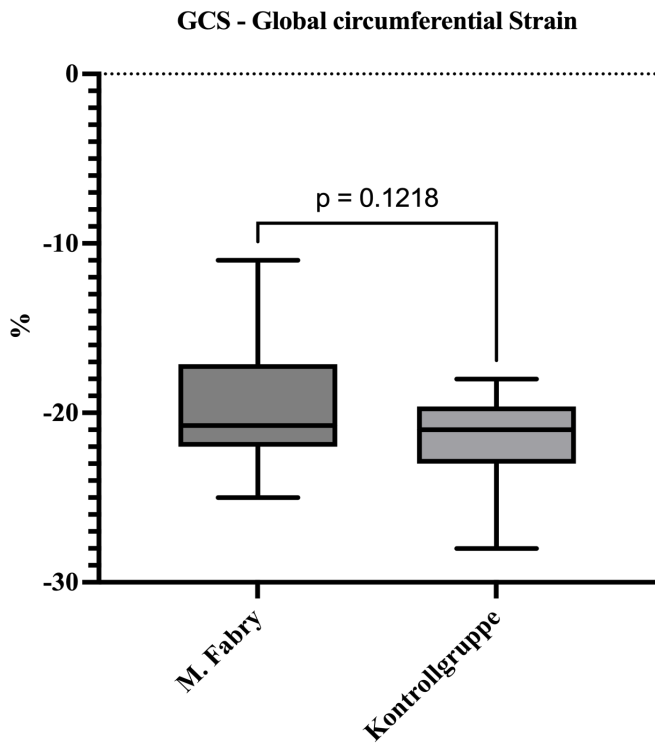


Abbildung 3.11 Globaler zirkumferenzieller strain (GCS) bei den Patienten mit Morbus Fabry und im Kontrollkollektiv.

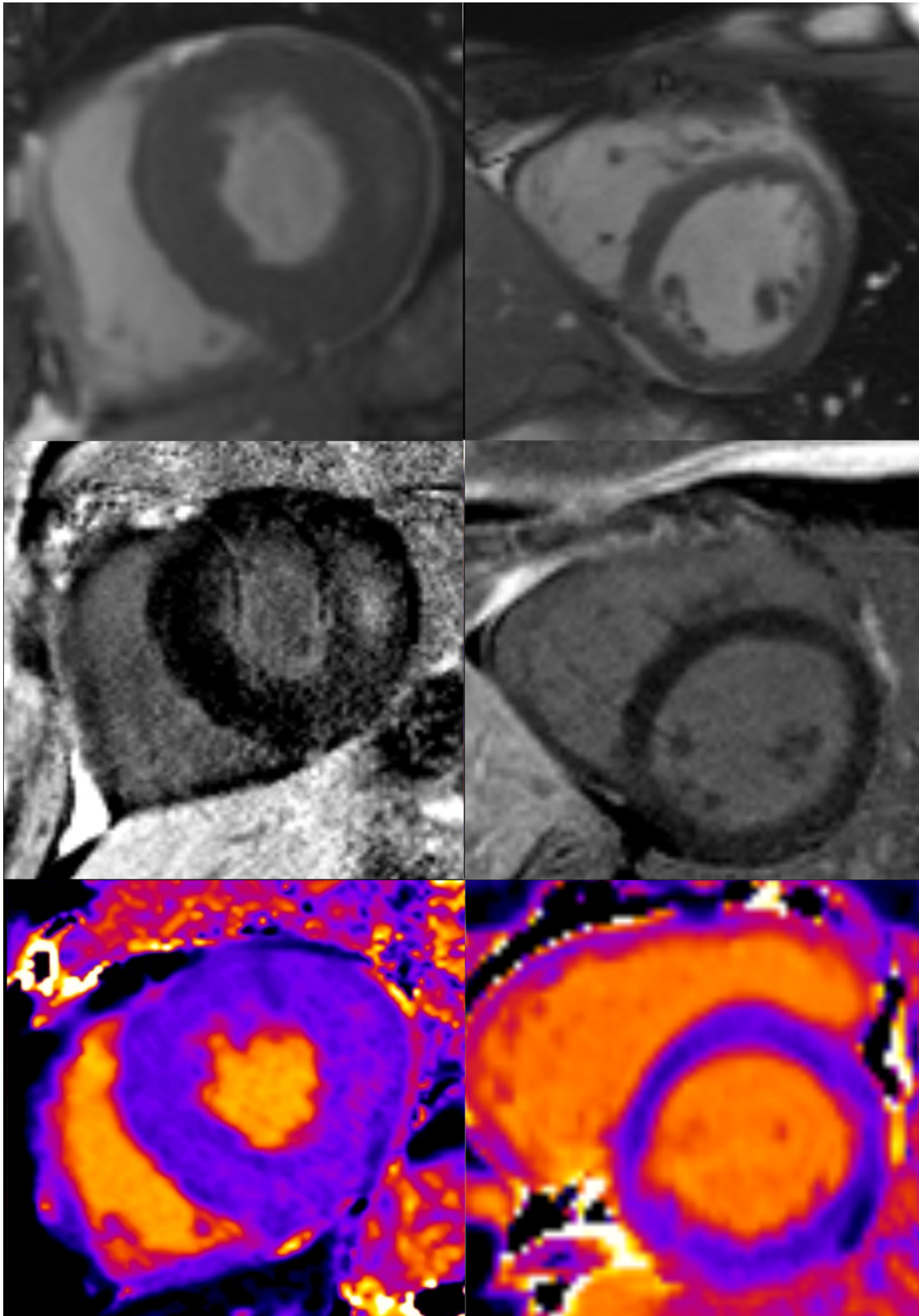


Abbildung 3.12 Jeweils von oben nach unten Cine Bild, LGE-Bild und T1 Karte von zwei unterschiedlichen Patienten mit Morbus Fabry. Links: Ein Patient in fortgeschrittenem Erkrankungsstadium des Herzens mit deutlicher LVH (26 mm), typischer inferolateraler Kontrastmittelspätanreicherung sowie erniedrigter T1-Zei (-890 ms). Rechts: Ein Patient ohne LVH (10 mm) und LGE jedoch mit ebenfalls deutlich erniedrigter T1-Zeit (-860 ms). Beide Patienten zeigten auch einen erniedrigten globalen longitudinalen Strain.

3.4 Korrelationen

3.4.1 Korrelationen der septalen nativen T1 Zeit, der Strain-Werte und der LysoGb3 Konzentrationen

Der Mittelwert der LysoGb3 Konzentration bei den Patienten mit Morbus Fabry lag bei 17,8 ng/ml +/-38,1 SD (Spannweite 0,3 bis 169) (Tabelle 3.2). Die septale native T1 Zeit und der GLS zeigten die beste Korrelation zur LysoGb3 Konzentration mit einer signifikanten moderat positiven Korrelation für den GLS zur LysoGb3 ($r = 0,5498$; $p = 0,0024$) und eine signifikante moderat negative Korrelation für die septale native T1 Zeit zur LysoGb3 ($r = -0,6519$; $p = 0,0002$). Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Korrelation des GCS zur septalen nativen T1 Zeit ($r = -0,472$; $p = 0,0112$) sowie zwischen dem GCS und der LysoGb3 ($r = 0,384$; $p = 0,0437$). Die Korrelationen sind in den Abbildungen 3.13 - 3.19 graphisch dargestellt und die Werte in tabellarischer Form in Tabelle 3.3

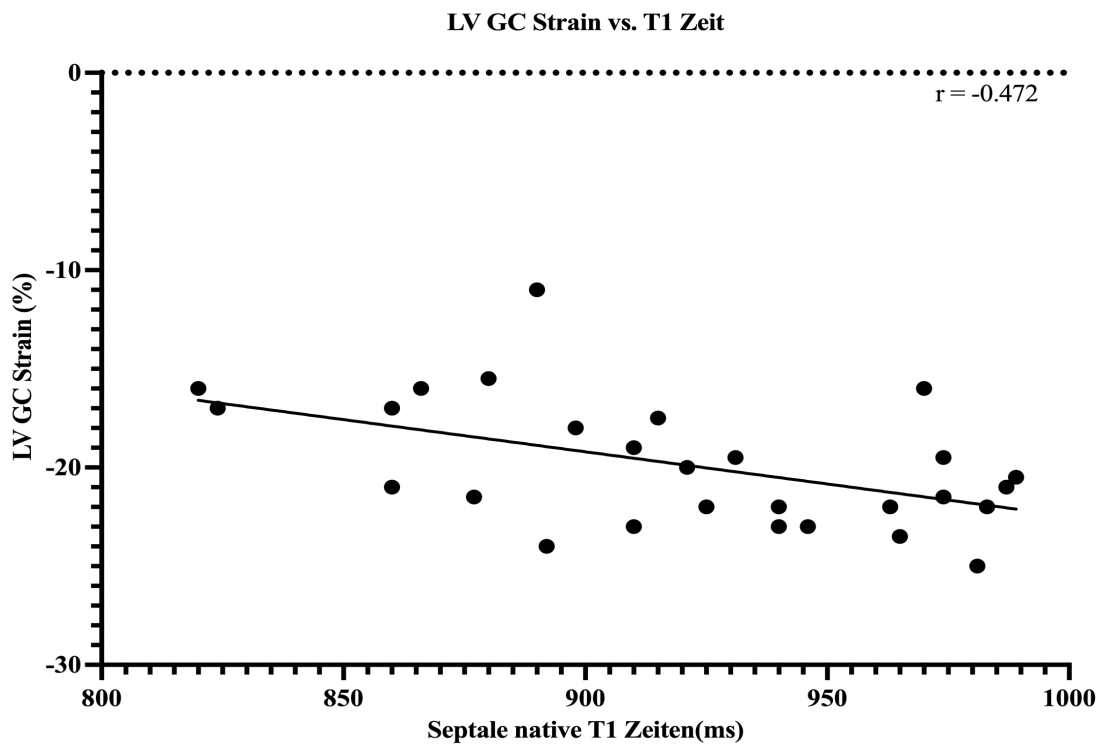


Abbildung 3.13 Scatterplot: Korrelation zwischen GCS und der septalen nativen T1 Zeit

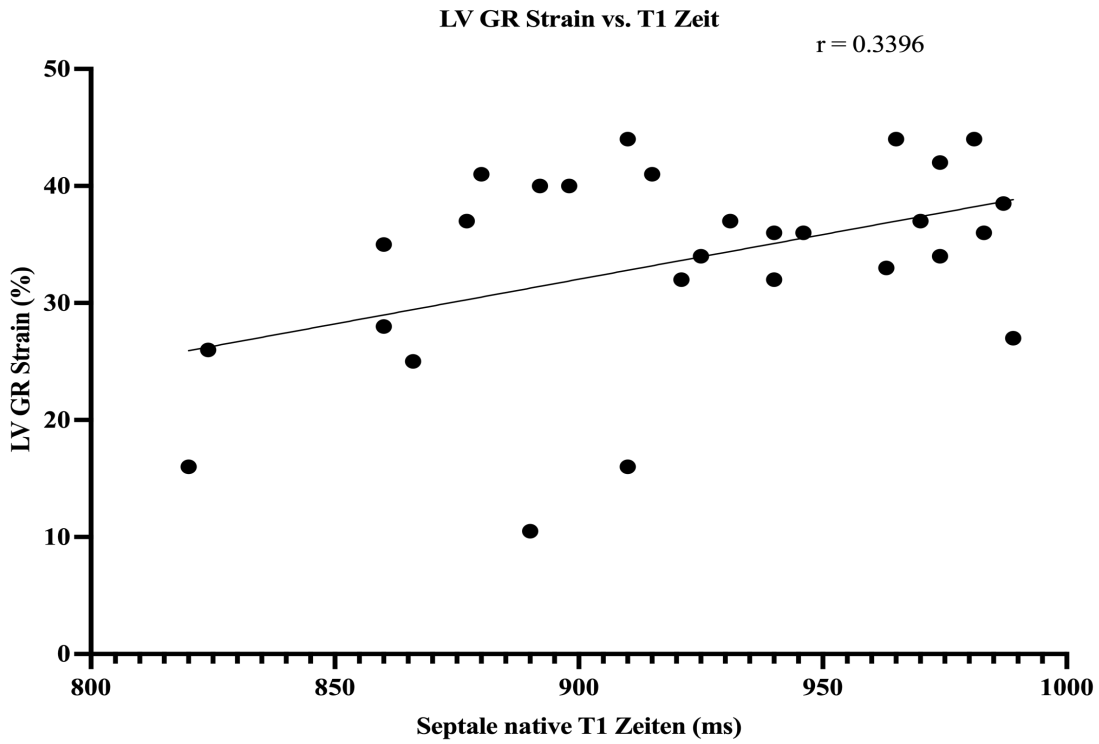


Abbildung 3.14 Scatterplot: Korrelation zwischen GRS und der septalen nativen T1 Zeit

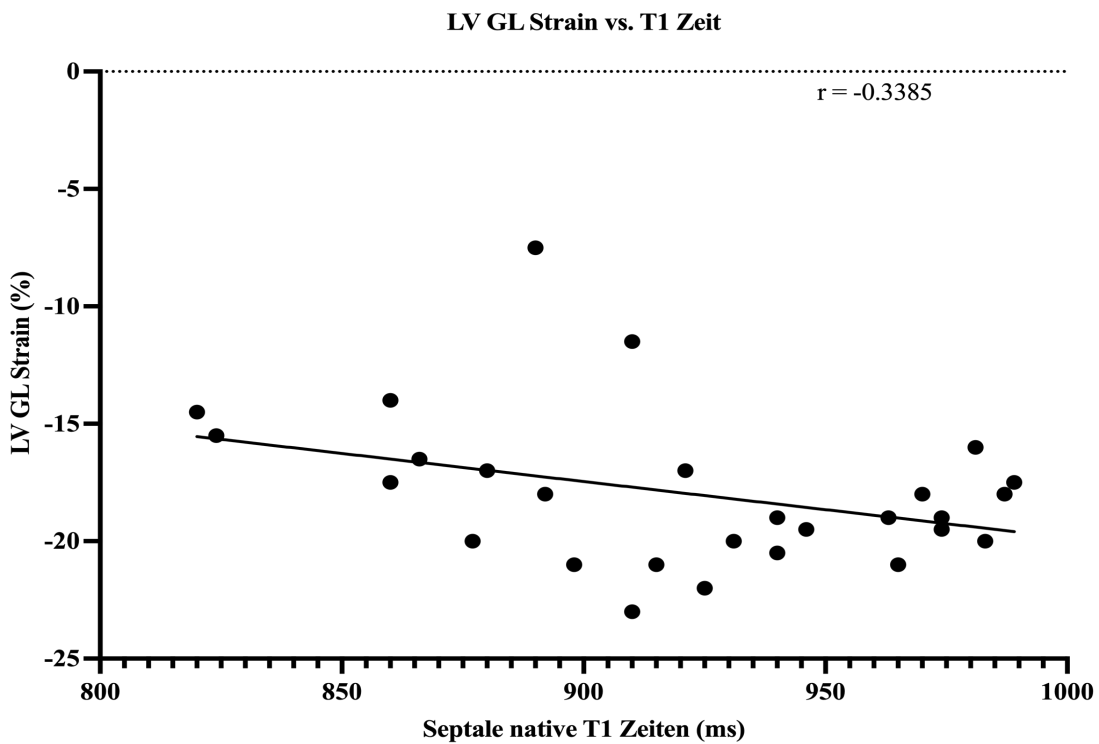


Abbildung 3.15 Scatterplot: Korrelation zwischen GLS und der septalen nativen T1 Zeit

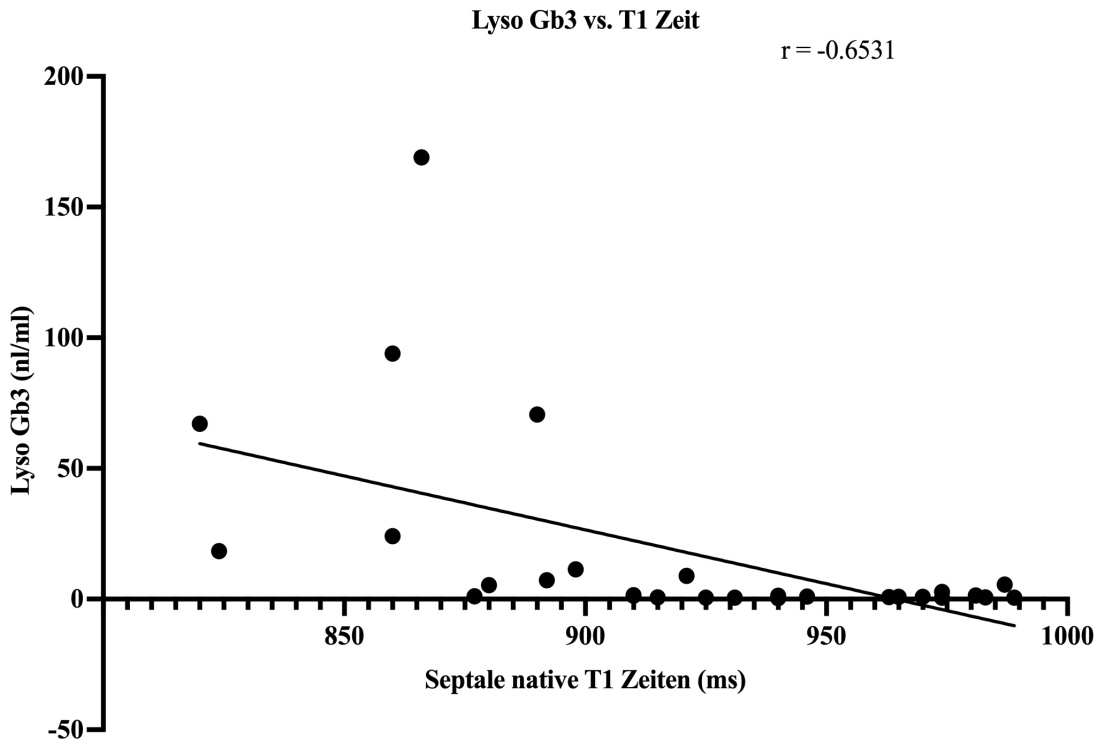


Abbildung 3.16 Scatterplot: Korrelation zwischen der LysoGB3 Konzentration und der septalen nativen T1 Zeit

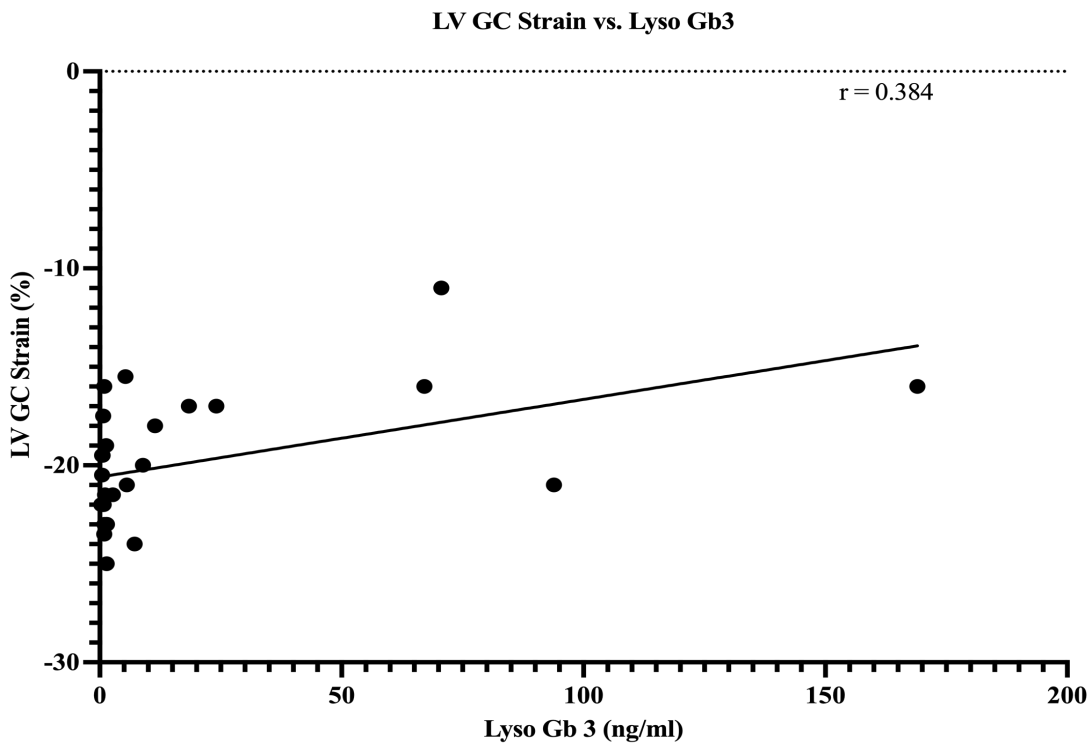


Abbildung 3.17 Scatterplot: Korrelation zwischen dem GCS und der LysoGb3 Konzentration.

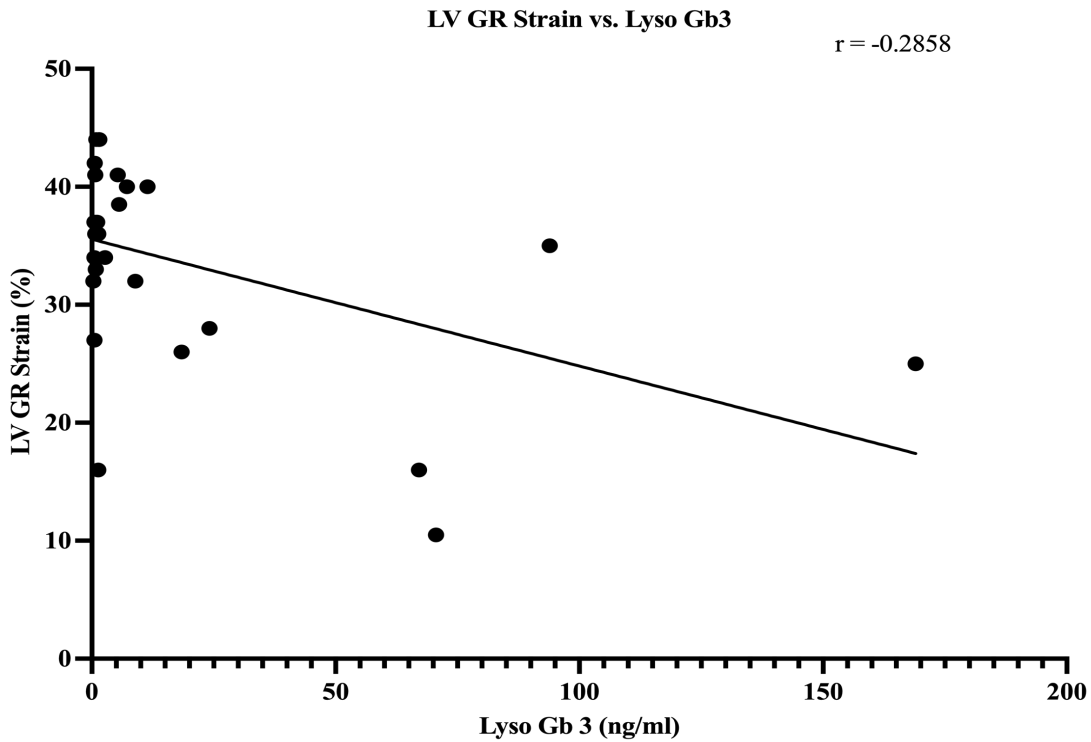


Abbildung 3.18 Scatterplot: Korrelation zwischen dem GRS und der LysoGb3 Konzentration.

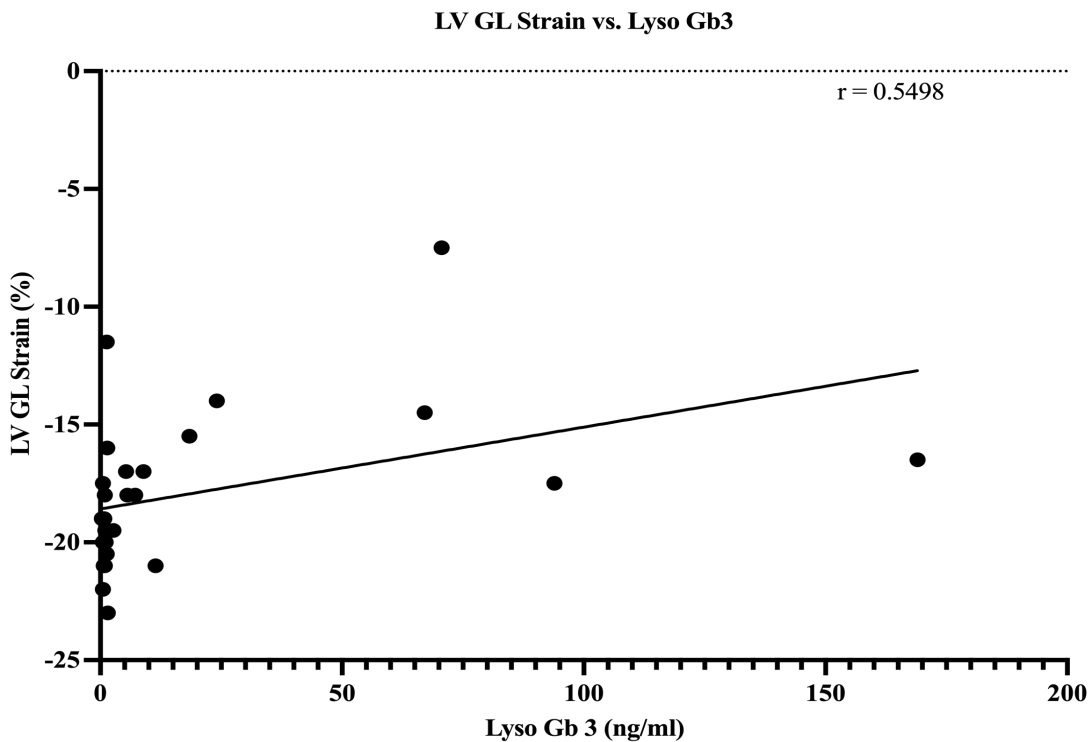


Abbildung 3.19 Scatterplot: Korrelation zwischen dem GLS und der LysoGb3 Konzentration.

Tabelle 3.3 Korrelationen zwischen Strain, LysoGb3 und der septalen nativen T1 Zeit

	<i>r</i>	95% CI-Intervall	<i>p</i> -Wert
<i>Septale native T1 Zeiten zu GRS</i>	0,3396	-0,04985 bis 0,6395	0,0770
<i>Septale native T1 Zeiten zu GLS</i>	-0,3385	-0,6387 bis 0,05113	0,0781
<i>Septale native T1 Zeiten zu GCS</i>	-0,4720	-0,7241 bis -0,1086	0,0112
<i>Septale native T1 Zeiten zu Lyso Gb 3</i>	-0,6531	-0,8288 bis -0,3603	0,0002
<i>Lyso Gb3 zu GRS</i>	-0,2858	-0,6028 bis 0,1091	0,1404
<i>Lyso Gb3 zu GCS</i>	0,3840	0,001141 bis 0,6687	0,0437
<i>Lyso Gb3 zu GLS</i>	0,5498	0,2114 bis 0,7706	0,0024

3.4.2 Subgruppenanalysen – LysoGb3 positive und LysoGb3 negative Patienten mit Morbus Fabry

Typisches LGE war nur in LysoGb3 positiven Patienten mit Morbus Fabry vorhanden. Die Herzfunktion, die myokardiale Masse sowie der septale myokardiale Diameter unterschieden sich nicht signifikant zwischen den LysoGb3 positiven und LysoGb3 negativen Patienten mit Morbus Fabry. Demgegenüber waren die nativen T1 Zeiten sowie der GLS signifikant niedriger bei den LysoGb3 positiven Fabry Patienten im Vergleich zu LysoGb3 negativen Patienten ($p = 0,005$ und $p = 0,03$) (Abbildung 3.20 & 3.21). Alle Werte der Subgruppenanalyse sind in Tabelle 3.4 aufgeführt.

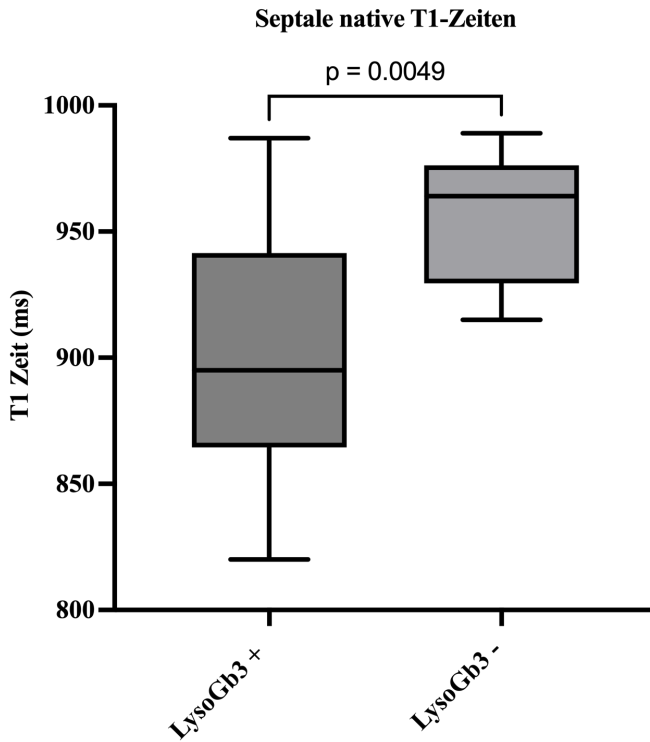


Abbildung 3.20 Vergleich der septalen nativen T1 Zeiten zwischen LysoGb3 positiven und LysoGb3 negativen Patienten.

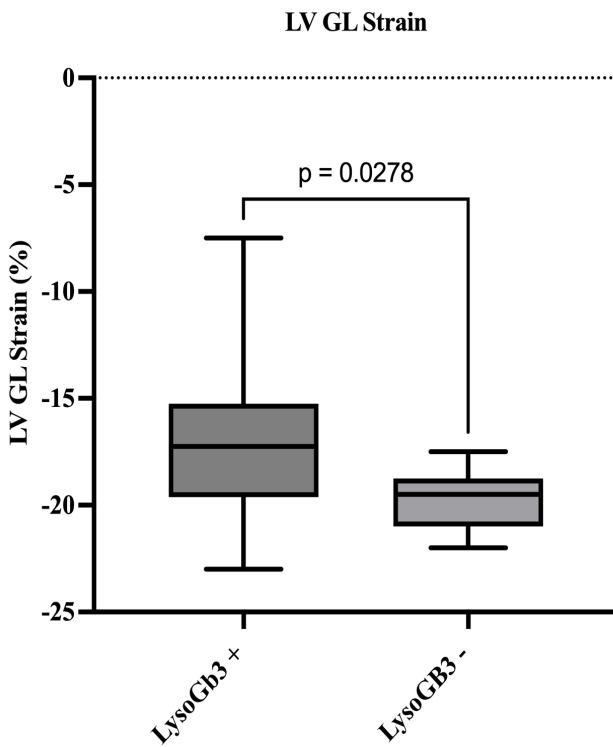


Abbildung 3.21 Vergleich des GLS zwischen LysoGb3 positiven und LysoGb3 negativen Patienten.

Tabelle 3.4 Vergleich der funktionellen Parameter zwischen LysoGb3 positiven und LysoGb3 negativen Patienten

	<i>Lyso Gb3 positiv</i>	<i>Lyso Gb3 negativ</i>	<i>p-Wert</i>
<i>LVEF:</i>	65,85 +/- 8,831	66,11 +/- 6,899	0,9812
<i>EDV</i>	111,5 +/- 34,06	103,0 +/- 30,02	0,6544
<i>ESV</i>	38,39 +/- 16,29	35,79 +/- 9,086	0,9812
<i>SV</i>	73,14 +/- 22,47	70,25 +/- 19,96	0,7595
<i>Myokardiale Masse</i>	135,4 +/- 64,07	101,0 +/- 25,34	0,0987
<i>Septumdicke</i>	10,72 +/- 4,127	8,000 +/- 1,333	0,0594
<i>Native T1 Zeiten</i>	902,0 +/- 49,42	955,5 +/- 25,80	0,0049
<i>GRS</i>	32,17 +/- 9,953	36,30 +/- 5,122	0,4138
<i>GCS</i>	-19,58 +/- 3,659	-20,45 +/- 2,339	0,5784
<i>GLS</i>	-17,03 +/- 3,656	-19,65 +/- 1,415	0,0278
<i>LGE</i>	7	0	

Des Weiteren konnte auch eine moderate negative Korrelation für die septalen nativen T1 Zeiten und LysoGb3 in LysoGb3 positiven Fabry Patienten gezeigt werden ($r = -0,6279$; $p = 0,0053$) (Abbildung 3.22).

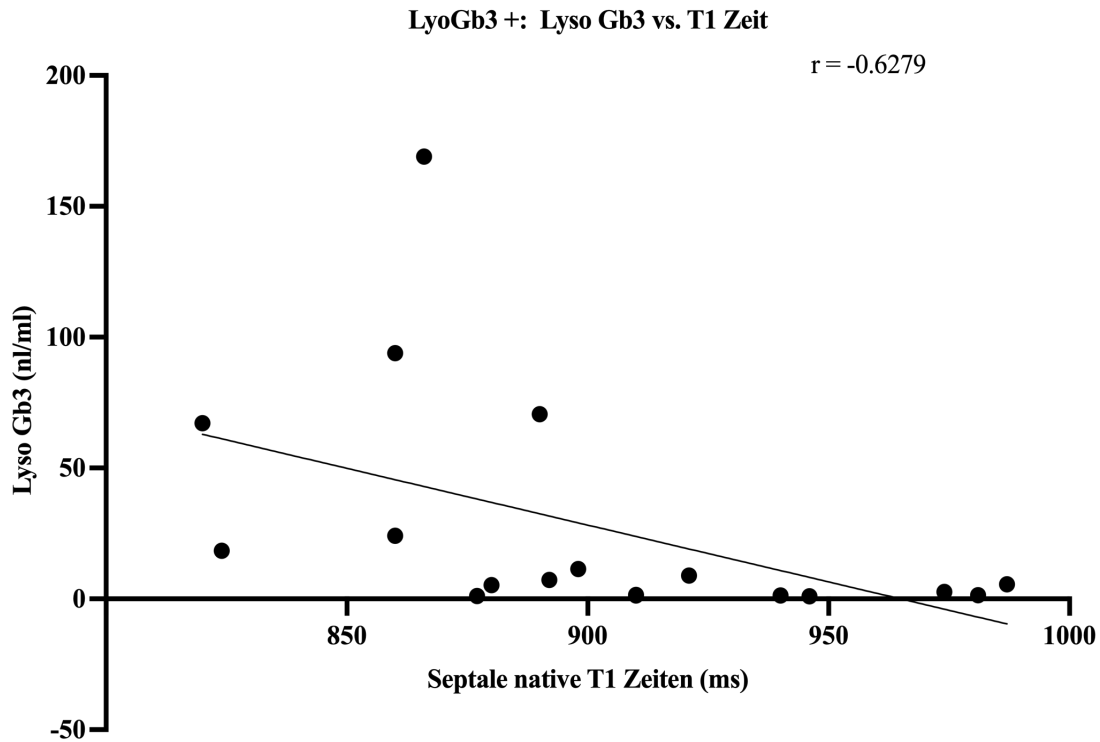


Abbildung 3.22 Scatterplot: Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von LysoGB3 und den nativen T1 Zeiten bei LysoGb3 positiven Patienten

Neben der Korrelation zwischen den septalen nativen T1 Zeiten und dem GLS, mit einer signifikanten negativen moderaten Korrelation ($r = -0,612$; $p = 0,0069$) und einer signifikanten moderaten Korrelation zwischen dem GLS und der LysoGb3 Konzentration ($r = 0,6522$; $p = 0,034$) (Abbildung 3.23 & 3.24), waren mit Ausnahme der Korrelation zwischen GCS und der septalen nativen T1 alle anderen Korrelationen in LysoGb3 positiven Patienten im Vergleich zu allen M.Fabry Patienten erhöht. Diese Unterschiede sind in Tabelle 3.5 aufgeführt.

Tabelle 3.5 Korrelationen der nativen T1 Zeiten, des FT-SA Strain und der LysoGb3 Konzentration bei LysoGb3 positive Morbus Fabry Patienten und Vergleich mit allen Morbus Fabry Patienten

	<i>r bei LysoGb3 positiven Morbus Fabry Patienten</i>	<i>95% CI-Intervall</i>	<i>p-Wert</i>	<i>r bei allen Morbus Fabry Patienten</i>
<i>Septale native T1 Zeiten zu GRS</i>	0,4410	-0,04752 bis 0,7593	0,0670	0,3396
<i>Septale native T1 Zeiten zu GLS</i>	-0,6120	-0,8435 bis -0,1889	0,0069	-0,3385
<i>Septale native T1 Zeiten zu GCS</i>	-0,3994	-0,7370 bis 0,0978	0,1006	-0,4720
<i>Septale native T1 Zeiten zu Lyso Gb 3</i>	-0,6279	-0,8508 bis -0,2136	0,0053	-0,6531
<i>Lyso Gb3 zu GRS</i>	-0,4708	-0,7747 bis 0,00996	0,0486	-0,2858
<i>Lyso Gb3 zu GCS</i>	0,4602	-0,02347 bis 0,7693	0,0546	0,3840
<i>Lyso Gb3 zu GLS</i>	0,6522	0,2524 bis 0,8617	0,0034	0,5898

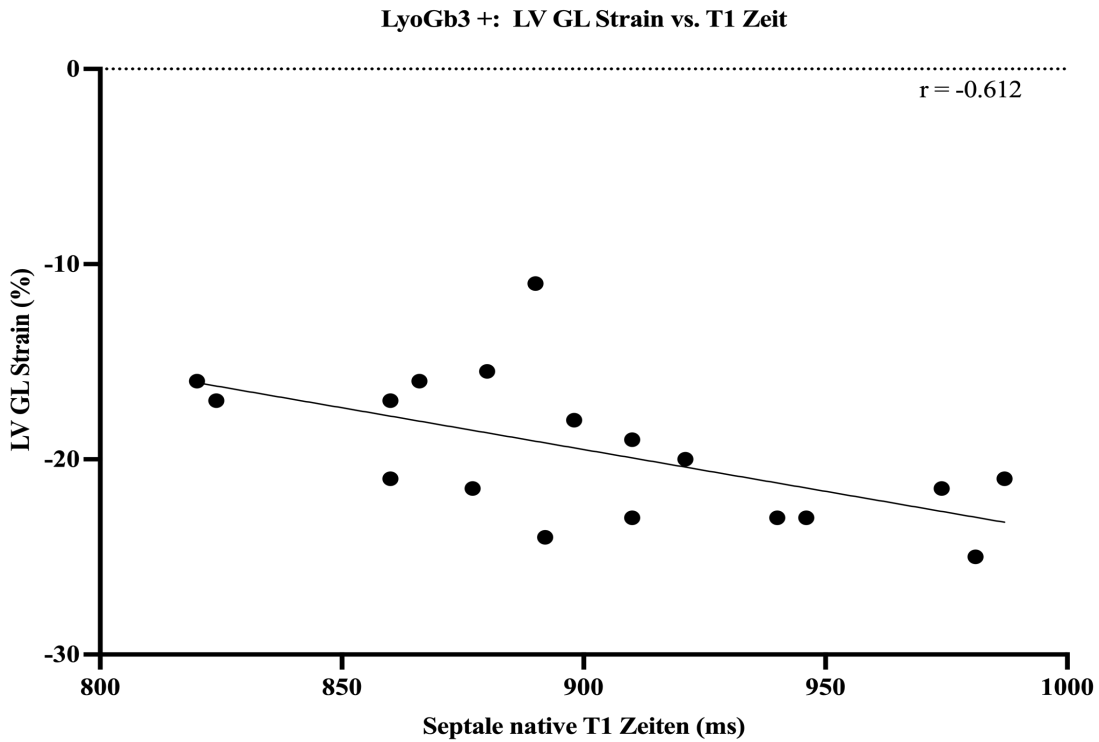


Abbildung 3.23 Scatterplot: Korrelation zwischen GLS und den septalen nativen T1 Zeiten in LyoGb3 positiven Patienten.

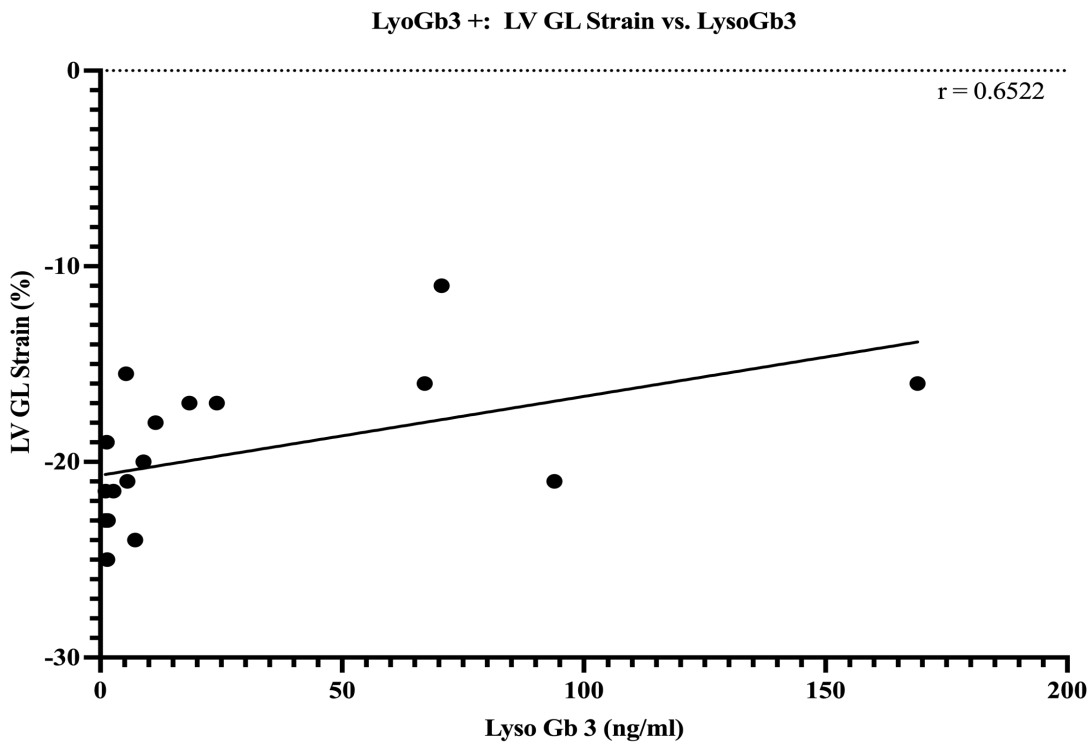


Abbildung 3.24 Scatterplot: Korrelation zwischen GLS und der LysoGb3 Konzentration in LyoGb3 positiven Patienten.

3.4.3 Subgruppenanalyse – LysoGb3 negativ, positiv ohne LVH & LGE und positiv mit LVH oder LGE

In den Abbildungen 3.25 – 3.27 sowie in der Tabelle 3.6 sind weitere Subgruppenanalysen zwischen LysoGb3 negativen Patienten mit Morbus Fabry ohne LGE und LVH, LysoGb3 positiven Patienten mit Morbus Fabry ohne LGE oder LVH und LysoGb3 positiven Patienten mit Morbus Fabry mit entweder LGE oder LVH erfasst. Diese zeigten erhöhte und signifikant unterschiedliche LysoGb3 Konzentration zwischen allen Gruppen, signifikante Reduktionen der septalen nativen T1 Zeiten zwischen LysoGb3 negativen und beiden LysoGb3 positiven Patientengruppen. Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Reduktion des GLS zwischen LysoGb3 negativen Patienten mit Morbus Fabry und LysoGb3 positiven Patienten mit entweder LGE oder LVH.

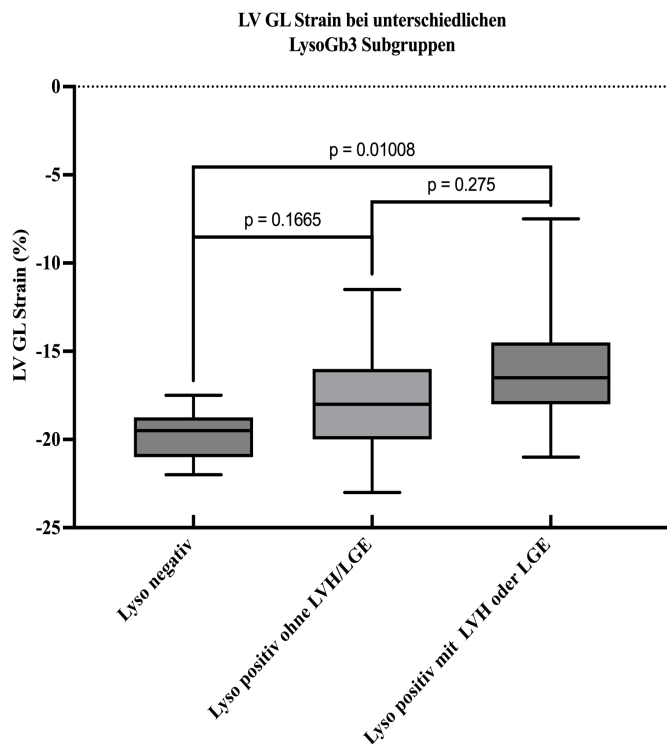


Abbildung 3.25 GLS im Vergleich der unterschiedlichen Subgruppen (LysoGb3 negativ, LysoGb3 positiv ohne LVH oder LGE und LysoGb3 positiv mit LGE oder LVH).

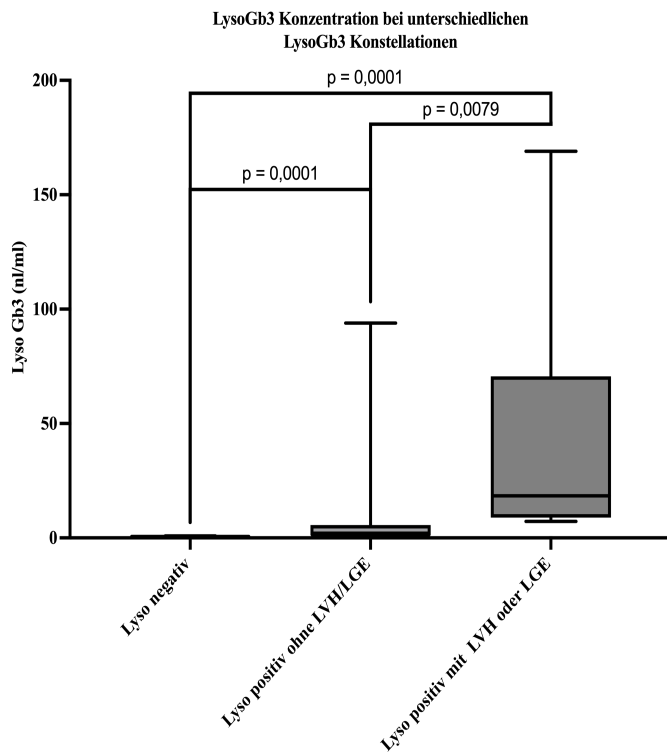


Abbildung 3.26 LysoGb3 Konzentration im Vergleich der unterschiedlichen Subgruppen (LysoGb3 negativ, LysoGb3 positiv ohne LVH oder LGE und LysoGb3 positiv mit LGE oder LVH).

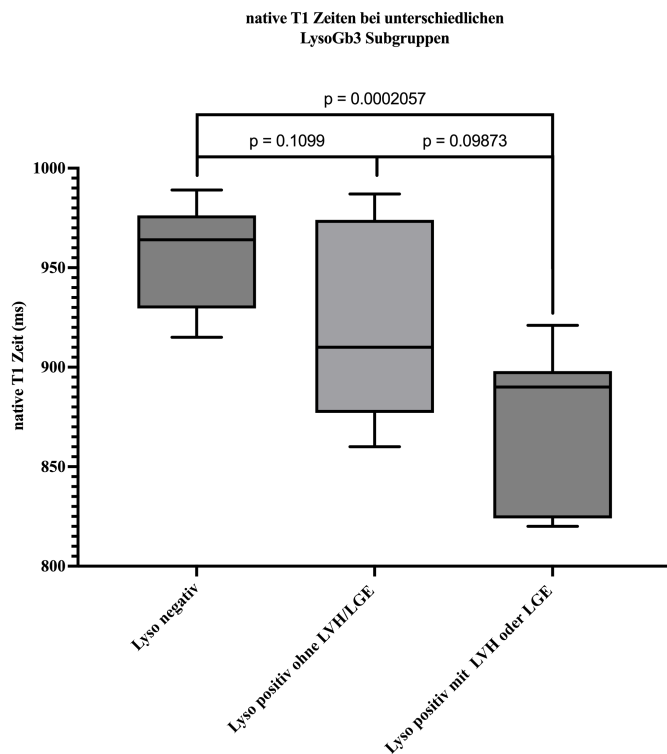


Abbildung 3.27 Native septale T1 Zeiten im Vergleich der unterschiedlichen Subgruppen (LysoGb3 negativ, LysoGb3 positiv ohne LVH oder LGE und LysoGb3 positiv mit LGE oder LVH).

Tabella 3.6 Mittelwerte und Standardabweichung der Subgruppenanalyse.

	LysoGb3 negativ	<p>	LysoGb3 positiv ohne LVH & LGE	<p>	LysoGb3 positiv mit LVH o. LGE
Anzahl (n)	10		11		7
			p = 0,0001		
		p = 0,0001		p < 0,0079	
Lyso Gb3 Konzentration	0,64 +/- 0,1955		12,65 +/- 27,77		50,37 +/- 59
			p = 0,0101		
		p = 0,1665		p = 0,275	
GLS	-19,65 +/- 1,415		-17,86 +/- 3,210		-15,71 +/- 4,172
			p = 0,0002		
		p = 0,1099		p = 0,0987	
Septale native T1 Zeit	955,5 +/- 25,80		920,5 +/- 48,01		873,0 +/- 38,38

4. Diskussion

In der letzten Dekade hat sich die kardiale MRT durch den technischen Fortschritt mit neuen Entwicklungen immer rascher weiterentwickelt. Sie ist unter anderem der Goldstandard für die Beurteilung der linksventrikulären und rechtsventrikulären Funktion. Daneben zeichnet sich die kardiale MRT durch ein Alleinstellungsmerkmal aus, so können neben der Quantifizierung der Herzfunktion in gleicher Untersuchung auch eine Gewebecharakterisierung, die myokardiale Perfusion und Flussmessungen erfolgen. Bei der Gewebecharakterisierung geht eine Bewertung und Analyse nun weit über die rein visuelle Beurteilung von Ödem, Hyperämie und Kontrastmittelspätanreicherung („late gadolinium enhancement“/LGE) hinaus, denn das Mapping (parametrische Bildgebung) erlaubt eine Quantifizierung von myokardialen Veränderungen. Die Verbesserungen in der Diagnostik ermöglichen ein früheres Erkennen von kardialen Erkrankungen und Beteiligung im Rahmen von Systemerkrankungen und haben somit gleichermaßen hohen Einfluss auf Therapieoptionen und eine verbesserte Prognoseabschätzung.

Um in diesem Rahmen eine Brücke zum Morbus Fabry und der kardialen Magnetresonanztomographie zu schlagen, ermöglicht hier vor allem das native T1 Mapping eine sehr frühzeitige und verbesserte Detektion von kardialen Beteiligungen im Vergleich zur Kontrastmittelspätanreicherung wie unterschiedliche Studien zeigen konnten [46, 47, 56]. Beim Morbus Fabry führt eine Einlagerung und Anschoppung von Glykosphingolipiden (Fett) im Myokard zu einer Reduzierung der nativen T1 Zeit im Gegensatz zu anderen Kardiomyopathien wo Fibrosierungen eine Anhebung der nativen T1 Zeit verursachen. Die im weiteren Krankheitsverlauf typische linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) und das klassische LGE kommen erst später im Krankheitsverlauf vor, während eine Reduzierung der nativen T1 Zeiten unabhängig von der LVH und dem LGE nachweisbar ist [47]. Die Diagnose einer kardialen Manifestation des Morbus Fabry kann somit frühzeitiger gestellt werden und die Patienten schneller einer gewinnbringenden Enzymersatztherapie zugeführt werden.

Neben dem nativen T1 Mapping bei der Gewebecharakterisierung rücken verbesserte bzw. quantitative Wandbewegungsanalysen wie die „feature tracking strain“ Analysen zunehmend in den Fokus wissenschaftlicher und klinischer Analysen, da bei vielen kardialen Erkrankungen bereits in frühen Krankheitsstadien visuell kaum zu erkennende Bewegungsstörungen vorliegen.

Die „feature tracking strain“ Analyse ist eine besonders vielversprechende Methode zur Analyse von Wandbewegung, da eine Analyse aus den angefertigten CINE-Sequenzen erfolgen kann, ohne dass extra Sequenzen angefertigt werden müssen.

In zuvor durchgeführten echokardiographischen Studien konnten bereits Strain-Abnormalitäten bei Patienten mit Morbus Fabry gezeigt werden [18, 28, 29, 51]. Darüber hinaus zeigte die „feature tracking Strain“ Analyse bei anderen kardialen Erkrankungen [10, 52], sowie in den ersten Studien in Zusammenhang mit dem Morbus Fabry bereits vielversprechende Ergebnisse.

Die Autoren einer aktuellen Studie konnten beim Morbus Fabry eine bereits bestehende Beeinträchtigung des globalen longitudinalen Strains (GLS) neben einer Reduktion der nativen T1-Zeiten ohne LVH zeigen, und schlussfolgerten, dass es zu einer mechanischen Dysfunktion noch vor visuellen Zeichen einer Einlagerung von Glykosphingolipiden bei Patienten mit Morbus Fabry kommt. [57].

In einer weiteren Studie wurde der Verlust des normalerweise nachweisbarem basoapikalen Gradienten des zirkumferenziellen Strain (GCS) bei Patienten mit Morbus Fabry nachgewiesen. Die Autoren titulierten diesen Gradientenverlust als möglichen frühen Marker unabhängig und/oder mit zusätzlichem Wert über das native T1-Mapping hinaus [33].

Da „feature tracking strain“ Analysen beim Morbus Fabry bisher nur wenig untersucht sind, deswegen war es das Ziel unserer Studie die Zusammenhänge zwischen der „feature tracking strain“ Analyse zum nativen T1 Mapping und dem fabryspezifischem Biomarker LysoGb3 zu untersuchen.

Unsere Studie zeigt, dass sowohl die septale native T1 Zeit als auch der globale longitudinale Strain (GLS) und der globale radiale Strain (GRS) bei Patienten mit Morbus Fabry signifikant niedriger verglichen zu einem Kontrollkollektiv sind. Demgegenüber konnten keine signifikanten Unterschiede bei der linksventrikulären Funktion, der septalen Dicke oder der Myokardmasse nachgewiesen werden. Des Weiteren waren moderate, aber signifikante Korrelationen zwischen den septalen nativen T1 Zeiten sowie dem GLS und dem für den Morbus Fabry pathognomonischem Biomarker LysoGb3 nachweisbar.

Innerhalb des Morbus Fabry Kollektives zeigte sich eine signifikant reduzierte septale native T1 Zeit bei den LysoGb3 positiven Patienten. Darüber hinaus zeigten sich bei den LysoGb3 positiven Patienten Korrelationen zwischen den Strainwerten, der LysoGb3 Plasmakonzentration und den septalen nativen T1 Zeiten.

Weitere Subgruppenanalysen konnten zwischen LysoGb3 negativen und LysoGb3 positiven Morbus Fabry ohne LVH oder LGE sowie LysoGb3 positiven Patienten mit Morbus Fabry mit entweder LGE oder LVH einen kontinuierlichen Abfall der septalen nativen T1 Zeiten und des GLS zeigen, der von einem kontinuierlichen Anstieg der LysoGb3 Plasmakonzentration begleitet wurde. Demzufolge fällt der GLS initial bei der Einlagerung von Glykosphingolipiden (Senkung der nativen T1 Zeiten und erhöhte LysoGb3 Level) und später zunehmend bei steigenden LysoGb3 Leveln sowie LVH und Narbenbildung.

Verglichen zu bisher veröffentlichten Studien [46, 47, 56] waren die septalen nativen T1 Zeiten bei unseren Patienten mit Morbus Fabry ebenfalls deutlich und signifikant reduziert. Auch unsere Ergebnisse mit signifikant reduzierten Werte bei den „feature tracking strain“ Analyse gehen einher zu bisher veröffentlichten Ergebnissen [33, 57].

Verglichen zu den bisherigen Studien, ist dies allerdings die erste Studie, die die Zusammenhänge zwischen „feature tracking strain“ Analyse, nativem T1 Mapping und dem fabryspezifischem Biomarker (LysoGb3) untersucht hat.

Limitationen: Als größte Limitation unserer Studie ist sicherlich die kleine Patientenzahl zu nennen. Darüber hinaus war das Patientenkollektiv der M. Fabry Gruppe ein geschlechtlich gemischtes Kollektiv mit einem größeren Anteil an weiblichen Patienten, was bei einem X-chromosomalem Erbgang die Möglichkeit der geringeren Penetranz mit sich bringt und es infolgedessen zu einer unterschiedlichen Manifestation der morphologischen Messwerte geführt haben kann. Dementsprechend sollten weitere separate geschlechtsgetrennte Analysen durchgeführt werden. Andererseits handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie bei einer seltenen Erkrankung mit zum Untersuchungszeitpunkt therapienaiven Patienten. Nichtsdestotrotz sind größer angelegte multizentrische und prospektive Studien wünschenswert, die unsere Ergebnisse überprüfen. Unsere Ergebnisse können dabei als Startpunkt für zukünftige Untersuchungen von Biomarkern, nativer T1 Zeit und Strain dienen.

Zusammenfassend legt der kontinuierliche Abfall des globalen longitudinalen Strains (GLS) sowie der septalen nativen T1 Zeiten von LysoGb3 negativen Patienten mit Morbus Fabry über LysoGb3 positiven Patienten mit Morbus Fabry ohne LVH oder LGE zu LysoGb3 positiven Morbus Fabry mit LVH oder LGE nahe, dass Wandbewegungsstörungen bei einer kardialen Morbus Fabry Manifestation schon sehr früh auftreten. Die

vielversprechenden Korrelationen zwischen den Strainwerten, den septalen nativen T1 Zeiten und der LysoGb3 Plasmakonzentration erhärten diese Vermutung weiterhin. Auf der Basis unserer Ergebnisse empfehlen wir, dass MRT bzw. diagnostische Algorithmen bei Patienten mit Morbus Fabry neben der Analyse der nativen T1 Zeiten und der LysoGb3 auch „feature tracking strain“ Analysen beinhalten sollten, um eine frühzeitige Detektion mit einer anschließenden Enzyersatztherapie zu ermöglichen.

5. Zusammenfassung

Der Morbus Fabry ist eine seltene genetische, liposomale, Multiorganerkrankung, bei der die Lebenszeit limitierenden Faktoren eine Beteiligung der Niere und des Herzens sind [32].

Dementsprechend ist für das Wohl der Patienten, deren Lebenseinschränkungen, Lebenserwartung und die Therapieoptionen eine frühzeitige Detektion der Organbeteiligung von hoher Relevanz. Diese Studie hat es sich als Ziel gesetzt Methoden zur Früherkennung einer kardialen Beteiligung im Rahmen der kardialen MRT-Untersuchung der Patienten zu evaluieren. Es wurden die native septale T1-Zeit, die bereits in vorherigen Studien bei der Früherkennung einer kardialen Beteiligung vielversprechende Ergebnisse zeigte [45, 47,56], und Wandbewegungsstörungen mittels Feature Tracking Strain Analyse ausgewertet und mit dem krankheitsspezifischem Biomarker LysoGb3 analysiert.

Dafür wurden 28 therapienaive Patienten mit Morbus Fabry ausgewertet und mit einem Kontrollkollektiv verglichen. Die Analyse der Herzfunktion ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit Morbus Fabry und dem Kontrollkollektiv.

Jedoch zeigten sich, wie bereits auch in anderen Studien, signifikant reduzierte septale native T1 Zeiten bei den Patienten mit Morbus Fabry verglichen zum Kontrollkollektiv (921,1 +/- 49,4 SD vs. 951,0 +/- 47,3 SD; $p = 0,0064$).

Des Weiteren zeigten sich deutlich reduzierte longitudinale und radiale Strain Werte bei den Patienten mit Morbus Fabry, (GLS: -18 % +/- 3,3 SD vs. -20,5 % +/- 1,7 SD; $p = 0,0009$; GRS: 33,6 % +/- 8,7 SD vs. 41,4 % +/- 11,0 SD; $p = 0,0184$).

Sowohl der GLS als auch die nativen T1 Zeiten wiesen eine moderate, signifikante Korrelation zur LysoGb3 Konzentration im Plasma auf (GLS zu LysoGb3: $r = 0,5498$, $p = 0,0024$; T1 Zeiten zu LysoGb3: $r = -0,6519$, $p = 0,0002$).

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit Morbus Fabry zeigte sich darüber hinaus ein signifikantes Gefälle der nativen T1 Zeiten und des GLS sowie erhöhte Korrelationen zwischen der LysoGb3 Konzentration und den Strain Werten, (T1 Zeiten: 902,0 +/- 49,42 SD vs. 955,5 +/- 25,8 SD; $p = 0,0049$; GLS : -17,03 % +/- 3,656 SD vs. 19,65 % +/- 1,415 SD; $p = 0,0278$; Korrelation GLS zu LysoGb3: $r = 0,6522$ vs. $r = 0,5898$). Ebenfalls erhöhte Korrelationen waren zwischen dem GLS und dem GRS und den septalen nativen T1 Zeiten bei LysoGb3 positiven im Vergleich zu LysoGb3 negativen Patienten mit Morbus Fabry zu beobachten (T1 zu GLS: $r = -0,6120$ vs. $r = -0,3385$; T1 zu GRS: $r = 0,4410$ vs. $r = 0,3396$)).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die native T1 Zeit bei Patienten mit Morbus Fabry signifikant erniedrigt ist und deswegen zur Früherkennung einer kardialen Beteiligung geeignet ist. Darüber zeigen unsere Ergebnisse, dass Wandbewegungsstörungen ebenfalls sehr früh im Rahmen einer kardialen Beteiligung des Morbus Fabry auftreten. Die guten Korrelationen zwischen Strainwerten, den nativen T1 Zeiten und der LysoGb3 Plasmakonzentration legen zudem nahe, dass Strainanalysen mit und ohne Kombination zu den nativen T1 Zeiten das Potenzial haben, eine kardiale Beteiligung bei Morbus Fabry zu ermöglichen.

6. Summary

M. Fabry is a genetic, lysosomal multisystemic disease with potential life limiting factors being the involvement of the kidneys or the heart [32].

Therefore, an early detection of cardiac or nephrotic affection is essential for the patient's life quality and therapy. The goal of this study was to evaluate further possible early markers of cardiac involvement within the patients cardiac MRI examination. Herby as in earlier studies native T1 Times measurements [45, 47,56] and furthermore wall motion abnormalities through FT-SA analysis was performed. In Addition, the findings were correlated to the disease specific biomarker LysoGb3.

28 therapy naïve M. Fabry Patients and a matched Control group without any cardiologic pathology underwent cardiac MRI and the acquired information was analyzed.

There were no significant differences in relation to the currently used standard functional parameters in between the 2 Groups.

Here as in other studies before significantly reduced septal native T1 Times in M. Fabry patients compared to the Control group were found, (921,1 +/- 49,4 SD vs. 951,0 +/- 47,3 SD; $p = 0,0064$).

Furthermore, the FT-SA showed significantly reduces longitudinal and radial strain values in MF Patients, (GLS: -18 % +/- 3,3 SD vs. -20,5 % +/- 1,7 SD; $p = 0,0009$; GRS: 33,6 % +/- 8,7 SD vs. 41,4 % +/- 11,0 SD; $p = 0,0184$).

Significant moderate correlations between GLS and LysoGb3 concentration as well as between native T1 Times and LysoGb3 concentration were found, (GLS to LysoGb3: $r = 0,5498$, $p = 0,0024$; T1 times to LysoGb3: $r = -0,6519$, $p = 0,0002$).

Within the M. Fabry patient collective a significant decrease of native T1 times and GLS between LysoGb3 positive and LysoGb3 negative patients could also be shown (T1 times: 902,0 +/- 49,42 SD vs. 955,5 +/- 25,8 SD; $p = 0,0049$ // GLS: -17,03 % +/- 3,656 SD vs. 19,65 % +/- 1,415 SD; $p = 0,0278$).

Additionally, there were higher correlations between the T1 times and the GLS as well as between the LysoGb3 concentration and the Strain values in LysoGb3 positive patients. (Correlation T1 to GLS: $r = -0,6120$ vs. $r = -0,3385$; correlation GLS to LysoGb3: $r = 0,6522$ vs. $r = 0,5898$).

Overall, the study concludes in accordance with earlier studies, that there is a significant early reduction of the T1 times in case of a cardiac involvement of M. Fabry and should therefore be considered as a sufficient "early marker".

Moreover, our results show that wall motion abnormalities, detectable through feature tracking strain analysis also appear very early within cardiac involvement in Morbus Fabry Patients. The good and significant correlations between the strain values as well as the T1 times towards the plasma concentration of LysoGb3 suggest that strain values on their own or in combination with native T1 times have the potential as a marker for detection of an early cardiac involvement of M. Fabry.

On top this study inspires to further investigate these parameters in connection to the enzyme replacement therapy and the effect it has on those parameters (potential therapy-markers).

7. Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
CV	chamber view
EDV	enddiastolisches Volumen
ERT	Enzymersatztherapie
ESV	endsystolisches Volumen
FT-SA	Feature tracking strain analysis
GB3	Globotriaosylceramid
GCS	globaler zirkulärer strain
GLS	globaler longitudinaler strain
GRS	globaler radialer strain
IKK	Intraklassen Koeffizient
LGE	late gadolinium enhancement
LV	linksventrikuläres Volumen
LV-EF	links ventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	Links ventrikuläre Hypertrophie
LysoGb3	Lysoglobotriaosylceramide
MF	Morbus Fabry
MM	Muskelmasse
MOLLI	Modified Look Locker Inversion Recovery
MRT	Magnetresonanztomographie
P	Signifikanz
ROI	region of interest
SA	short axis
SD	Standardabweichung
SSFP	steady state free precision
SV	Schlagvolumen
T	Tesla
vs.	versus

8. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1.1 Typische Manifestationen des Morbus Fabry.....</i>	<i>- 3 -</i>
<i>Tabelle 3.1 Demographische Patientendaten</i>	<i>- 17 -</i>
<i>Tabelle 3.2 Funktionelle Parameter der Patienten mit Morbus Fabry und des Kontrollkollektivs</i>	<i>- 24 -</i>
<i>Tabelle 3.3 Korrelationen zwischen Strain, LysoGb3 und der septalen nativen T1 Zeit... ..</i>	<i>- 24 -</i>
<i>Tabelle 3.4 Vergleich der funktionellen Parameter zwischen LysoGb3 positiven und LysoGb3 negativen Patienten</i>	<i>- 34 -</i>
<i>Tabelle 3.5 Korrelationen der nativen T1 Zeiten, des FT-SA Strain und der LysoGb3 Konzentration bei LysoGb3 positive Morbus Fabry Patienten & Vergleich mit allen Morbus Fabry Patienten.</i>	<i>- 36 -</i>
<i>Tabelle 3.6 Mittelwerte und Standardabweichung der Subgruppenanalyse.</i>	<i>- 40 -</i>

9. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1.1 Semiautomatische Volumetrie des rechten und linken Ventrikel auf Kurzachsenschnitten.</i>	<i>- 5 -</i>
<i>Abbildung 1.2 Anordnung der ventrikulären Faserzüge des Herzens.</i>	<i>- 8 -</i>
<i>Abbildung 1.3 Exemplarische Darstellung des globalen longitudinale Strain (GLS) in der myokardialen Punkteanalyse.</i>	<i>- 10 -</i>
<i>Abbildung 1.4 Polarmap des globalen longitudinalen Strains (GLS).</i>	<i>- 11 -</i>
<i>Abbildung 2.1 Native T1-Map eines basalen Kurzachsenschnittes sowie die dazugehörige globale Polarmap.....</i>	<i>- 15 -</i>
<i>Abbildung 3.1 Vergleich der LV-EF zwischen Patienten mit Morbus Fabry und dem Kontrollkollektiv.</i>	<i>- 18 -</i>
<i>Abbildung 3.2 Vergleich des SV zwischen Patienten mit Morbus Fabry und dem Kontrollkollektiv.</i>	<i>- 18 -</i>
<i>Abbildung 3.3 Vergleich des EDV zwischen Patienten mit Morbus Fabry und dem Kontrollkollektiv.</i>	<i>- 19 -</i>
<i>Abbildung 3.4 Vergleich des ESV zwischen Patienten mit Morbus Fabry und dem Kontrollkollektiv.</i>	<i>- 19 -</i>
<i>Abbildung 3.5 Vergleich der Septumdicke zwischen den Patienten mit Morbus Fabry und dem Kontrollkollektiv.</i>	<i>- 20 -</i>
<i>Abbildung 3.6 Vergleich der myokardialen Muskelmasse zwischen Patienten mit Morbus Fabry und dem Kontrollkollektiv.....</i>	<i>- 21 -</i>
<i>Abbildung 3.7 Native septale T1 Zeiten bei den Patienten mit Morbus Fabry und im Kontrollkollektiv.</i>	<i>- 22 -</i>
<i>Abbildung 3.8 Exemplarische graphische Strain-Auswertungen bei einem Patienten mit Morbus Fabry.....</i>	<i>- 23 -</i>
<i>Abbildung 3.9 Globaler longitudinaler strain (GLS) bei den Patienten mit Morbus Fabry und im Kontrollkollektiv.....</i>	<i>- 25 -</i>
<i>Abbildung 3.10 Globaler radialer strain (GRS) bei den Patienten mit Morbus Fabry und im Kontrollkollektiv.</i>	<i>- 25 -</i>
<i>Abbildung 3.11 Global zirkumferenzieller strain (GCS) bei den Patienten mit Morbus Fabry und im Kontrollkollektiv.....</i>	<i>- 26 -</i>
<i>Abbildung 3.12 Beispielbilder (Cine, LGE und T1 Karten unterschiedlicher Patienten mit Morbus Fabry.</i>	<i>- 27 -</i>

<i>Abbildung 3.13 Scatterplot: Korrelation zwischen GCS und der septalen nativen T1 Zeit</i>	- 28 -
<i>Abbildung 3.14 Scatterplot: Korrelation zwischen GRS und der septalen nativen T1 Zeit</i>	- 29 -
<i>Abbildung 3.15 Scatterplot: Korrelation zwischen GLS und der septalen nativen T1 Zeit</i>	- 29 -
<i>Abbildung 3.16 Scatterplot: Korrelation zwischen der LysoGB3 Konzentration und der septalen nativen T1 Zeit</i>	- 30 -
<i>Abbildung 3.17 Scatterplot: Korrelation zwischen dem GCS und der LysoGb3 Konzentration</i>	- 30 -
<i>Abbildung 3.18 Scatterplot: Korrelation zwischen dem GRS und der LysoGb3 Konzentration</i>	- 31 -
<i>Abbildung 3.19 Scatterplot: Korrelation zwischen dem GLS und der LysoGb3 Konzentration</i>	- 31 -
<i>Abbildung 3.20 Vergleich der septalen nativen T1 Zeiten zwischen LysoGb3 positiven und LysoGb3 negativen Patienten</i>	- 33 -
<i>Abbildung 3.21 Vergleich des GLS zwischen LysoGb3 positiven und LysoGb3 negativen Patienten</i>	- 33 -
<i>Abbildung 3.22 Scatterplot: Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von LysoGB3 und den nativen T1 Zeiten bei LysoGb3 positiven Patienten</i>	- 35 -
<i>Abbildung 3.23 Scatterplot: Korrelation zwischen GLS und den septalen nativen T1 Zeiten in LysoGb3 positiven Patienten</i>	- 37 -
<i>Abbildung 3.24 Scatterplot: Korrelation zwischen GLS und der LysoGb3 Konzentration in LysoGb3 positiven Patienten</i>	- 37 -
<i>Abbildung 3.25 GLS im Vergleich der unterschiedlichen Subgruppen (LysoGb3 negativ, LysoGb3 positiv ohne LVH oder LGE und LysoGb3 positiv mit LGE oder LVH)</i>	- 38 -
<i>Abbildung 3.26 LysoGb3 Konzentration im Vergleich der unterschiedlichen Subgruppen (LysoGb3 negativ, LysoGb3 positiv ohne LVH oder LGE und LysoGb3 positiv mit LGE oder LVH)</i>	- 39 -
<i>Abbildung 3.27 Native septale T1 Zeiten im Vergleich der unterschiedlichen Subgruppen (LysoGb3 negativ, LysoGb3 positiv ohne LVH oder LGE und LysoGb3 positiv mit LGE oder LVH)</i>	- 39 -

10. Literaturverzeichnis

1. ANDERSON W (1898) A CASE OF “ANGEIO-KERATOMA.”. *British Journal of Dermatology* 10(4):113–117. doi:10.1111/j.1365-2133.1898.tb16317.x
2. Andre F, Steen H, Matheis P, Westkott M, Breuninger K, Sander Y, Kammerer R, Galuschky C, Giannitsis E, Korosoglou G, Katus HA, Buss SJ (2015) Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 17:25. doi:10.1186/s12968-015-0123-3
3. Augustine, D., Lewandowski, A. J., Lazdam, M., Rai, A., Francis, J., Myerson, S., Noble, A., Becher, H., Neubauer, S., Petersen, S. E., & Leeson, P. (2013). Global and regional left ventricular myocardial deformation measures by magnetic resonance feature tracking in healthy volunteers: comparison with tagging and relevance of gender. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 15(1), 8. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-8>
4. Auray-Blais C, Cyr D, Ntwari A, West ML, Cox-Brinkman J, Bichet DG, Germain DP, Laframboise R, Melançon SB, Stockley T, Clarke JTR, Drouin R (2008) Urinary globotriaosylceramide excretion correlates with the genotype in children and adults with Fabry disease. *Mol Genet Metab* 93(3):331–340. doi:10.1016/j.ymgme.2007.10.001
5. Azevedo O, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G, Sousa N, Cunha D (2020) Fabry Disease Therapy: State-of-the-Art and Current Challenges. *Int J Mol Sci* 22(1). doi:10.3390/ijms22010206
6. Bansal M, Kasliwal RR (2013) How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian Heart J* 65(1):117–123. doi:10.1016/j.ihj.2012.12.004
7. Bishop, D. F., Calhoun, D. H., Bernstein, H. S., Hantzopoulos, P., Quinn, M., & Desnick, R. J. (1986). Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83(13), 4859–4863. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.13.4859>

8. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R (2009) Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev* 5(2):133–148. doi:10.2174/157340309788166642
9. Drenckhahn D (Hrsg) (2008) Zellen- und Gewebelehre, Entwicklungslehre, Skelett- und Muskelsystem, Atemsystem, Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem, 17. Aufl. Anatomie, Bd. 1. Elsevier, München
10. Eitel, I., Stiermaier, T., Lange, T., Rommel, K. P., Koschalka, A., Kowallick, J. T., Lotz, J., Kutty, S., Gutberlet, M., Hasenfuß, G., Thiele, H., & Schuster, A. (2018). Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking for Optimized Prediction of Cardiovascular Events Following Myocardial Infarction. *JACC. Cardiovascular imaging*, 11(10), 1433–1444. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.11.034>
11. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ (2001) Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 345(1):9–16. doi:10.1056/NEJM200107053450102
12. Fabry, J. Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch. f. Dermat.* 43, 187–200 (1898). <https://doi.org/10.1007/BF01986897>
13. Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, Shankar S, Nedd K, Olivotto I, Ortiz D, Ohashi T, Hamazaki T, Skuban N, Yu J, Barth JA, Nicholls K (2020) Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Mol Genet Metab* 131(1-2):219–228. doi:10.1016/j.ymgme.2020.07.007.
14. Ferrari V (2018) The EACVI Textbook of Cardiovascular Magnetic Resonance. The European Society of Cardiology Ser. Oxford University Press, Oxford
15. Gal A, Hughes DA, Winchester B (2011) Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. *J Inherit Metab Dis* 34(2):509–514. doi:10.1007/s10545-010-9261-9
16. Germain DP (2010) Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 5:30. doi:10.1186/1750-1172-5-30
17. Goresan J, Tanaka H (2011) Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol* 58(14):1401–1413. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.038
18. Gruner C, Verocai F, Carasso S, Vannan MA, Jamorski M, Clarke JTR, Care M, Iwanochko RM, Rakowski H (2012) Systolic myocardial mechanics in patients with

- Anderson-Fabry disease with and without left ventricular hypertrophy and in comparison to nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography* 29(7):810–817. doi:10.1111/j.1540-8175.2012.01704.x
19. Hashimoto K, Gross BG, Lever WF (1965) Angiokeratoma Corporis Diffusum (FABRY). *Journal of Investigative Dermatology* 44(2):119–128. doi:10.1038/jid.1965.22
 20. Heimdal A, Støylen A, Torp H, Skjaerpe T (1998) Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 11(11):1013–1019. doi:10.1016/s0894-7317(98)70151-8
 21. Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG (2004) *Applied statistics for the behavioral sciences. Recording for the Blind & Dyslexic, Princeton, N.J.*
 22. 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 (2010) Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 3(2):144–151. doi:10.1016/j.jcmg.2009.11.006
 23. Hor KN, Baumann R, Pedrizzetti G, Tonti G, Gottliebson WM, Taylor M, Benson DW, Mazur W (2011) Magnetic resonance derived myocardial strain assessment using feature tracking. *J Vis Exp* (48). doi:10.3791/2356
 24. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161006136213/anx_136213_de.pdf
 25. Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry leitlinie S1030134_LL_Morbus_Fabry_2023_2_1675844597590
 26. Jeung M-Y, Germain P, Croisille P, El ghannudi S, Roy C, Gangi A (2012) Myocardial tagging with MR imaging: overview of normal and pathologic findings. *Radiographics* 32(5):1381–1398. doi:10.1148/rg.325115098
 27. Kellman P, Hansen MS (2014) T1-mapping in the heart: accuracy and precision. *J Cardiovasc Magn Reson* 16:2. doi:10.1186/1532-429X-16-2
 28. Krämer J, Niemann M, Liu D, Hu K, Machann W, Beer M, Wanner C, Ertl G, Weidemann F (2013) Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J* 34(21):1587–1596. doi:10.1093/eurheartj/eh098

29. Labombarda F, Saloux E, Milesi G, Bienvenu B (2017) Loss of base-to-apex circumferential strain gradient: A specific pattern of Fabry cardiomyopathy? *Echocardiography* 34(4):504–510. doi:10.1111/echo.13496
30. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JMFG, Hollak CEM (2005) Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin Chim Acta* 353(1-2):201–203. doi:10.1016/j.cccn.2004.10.019
31. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH (2001) Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 38(11):769–775. doi:10.1136/jmg.38.11.769
32. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH (2001) Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 38(11):750–760. doi:10.1136/jmg.38.11.750
33. Mathur, S., Dreisbach, J. G., Karur, G. R., Iwanochko, R. M., Morel, C. F., Wasim, S., Nguyen, E. T., Wintersperger, B. J., & Hanneman, K. (2019). Loss of base-to-apex circumferential strain gradient assessed by cardiovascular magnetic resonance in Fabry disease: relationship to T1 mapping, late gadolinium enhancement and hypertrophy. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 21(1), 45.
<https://doi.org/10.1186/s12968-019-0557-0>
34. McCafferty EH, Scott LJ (2019) Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs* 79(5):543–554. doi:10.1007/s40265-019-01090-4.
35. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF (1999) Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 281(3):249–254. doi:10.1001/jama.281.3.249.
36. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP (2004) Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med* 52(1):141–146.
doi:10.1002/mrm.20110
37. Mirsky, I., & Parmley, W. W. (1973). Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circulation research*, 33(2), 233–243.
<https://doi.org/10.1161/01.res.33.2.233>
38. Moon JCC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, Leed PJ, Elliott PM (2003) Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 24(23):2151–2155. doi:10.1016/j.ehj.2003.09.017

39. Moon JCC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, Petrou M, Pennell DJ (2004) The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 43(12):2260–2264. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.035
40. Navarrete-Martínez JI, Limón-Rojas AE, Gaytán-García MdJ, Reyna-Figueroa J, Wakida-Kusunoki G, Del Delgado-Calvillo MR, Cantú-Reyna C, Cruz-Camino H, Cervantes-Barragán DE (2017) Newborn screening for six lysosomal storage disorders in a cohort of Mexican patients: Three-year findings from a screening program in a closed Mexican health system. *Mol Genet Metab* 121(1):16–21. doi:10.1016/j.ymgme.2017.03.001.
41. Opitz, J. M., Stiles, F. C., Wise, D., Race, R. R., Sanger, R., Von Gemmingen, G. R., Kierland, R. R., Cross, E. G., & De Groot, W. P. (1965). The Genetics of Angiokeratoma Corporis Diffusum (Fabry's Disease) and Its Linkage Relations with the Xg Locus. *American journal of human genetics*, 17(4), 325–342.
42. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, Eng C, Hopkin RJ, Laney D, Linhart A, Waldek S, Wallace E, Weidemann F, Wilcox WR (2018) Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 123(4):416–427. doi:10.1016/j.ymgme.2018.02.014
43. Rankin JS, McHale PA, Arentzen CE, Ling D, Greenfield JC, Anderson RW (1976) The three-dimensional dynamic geometry of the left ventricle in the conscious dog. *Circ Res* 39(3):304–313. doi:10.1161/01.res.39.3.304
44. Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, Dichgans M, Martus P, Holzhausen M, Böttcher T, Heuschmann PU, Tatlisumak T, Tanislav C, Jungehulsing GJ, Giese A-K, Putaala J, Huber R, Bodechtel U, Lichy C, Enzinger C, Schmidt R, Hennerici MG, Kaps M, Kessler C, Lackner K, Paschke E, Meyer W, Mascher H, Riess O, Kolodny E, Norrving B (2013) Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke* 44(2):340–349. doi:10.1161/STROKEAHA.112.663708
45. Roller FC, Harth S, Schneider C, Krombach GA (2015) T1, T2 Mapping and Extracellular Volume Fraction (ECV): Application, Value and Further Perspectives in Myocardial Inflammation and Cardiomyopathies. *Rofo* 187(9):760–770. doi:10.1055/s-0034-1399546
46. Roller FC, Fuest S, Meyer M, Harth S, Gündüz D, Bauer P, Schneider C, Rolfs A, Krombach GA, Tanislav C (2019) Natives T1-Mapping zur Beurteilung einer

- kardialen Beteiligung bei Morbus Fabry. *Rofo* 191(10):932–939. doi:10.1055/a-0836-2723
47. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banyersad SM, Treibel T, Captur G, Fontana M, Maestrini V, Flett AS, Robson MD, Lachmann RH, Murphy E, Mehta A, Hughes D, Neubauer S, Elliott PM, Moon JC (2013) Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 6(3):392–398. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.000070
 48. Scatteia A, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C (2017) Strain imaging using cardiac magnetic resonance. *Heart Fail Rev* 22(4):465–476. doi:10.1007/s10741-017-9621-8
 49. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO (2006) Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant* 21(2):345–354. doi:10.1093/ndt/gfi152
 50. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, Narula J, Vannan MA, Jahangir A, Khandheria BK (2006) Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol* 48(10):1988–2001. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.030
 51. Shanks M, Thompson RB, Paterson ID, Putko B, Khan A, Chan A, Becher H, Oudit GY (2013) Systolic and diastolic function assessment in fabry disease patients using speckle-tracking imaging and comparison with conventional echocardiographic measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 26(12):1407–1414. doi:10.1016/j.echo.2013.09.005
 52. Smith BM, Dorfman AL, Yu S, Russell MW, Agarwal PP, Ghadimi Mahani M, Lu JC (2014) Relation of strain by feature tracking and clinical outcome in children, adolescents, and young adults with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 114(8):1275–1280. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.051
 53. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, Ponzzone A, Desnick RJ (2006) High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 79(1):31–40. doi:10.1086/504601.
 54. Sueoka H, Ichihara J, Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H (2015) Nano-LC-MS/MS for Quantification of Lyso-Gb3 and Its Analogues Reveals a Useful Biomarker for Fabry Disease. *PLoS One* 10(5):e0127048. doi:10.1371/journal.pone.0127048

55. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M (2016) T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging* 9(1):67–81. doi:10.1016/j.jcmg.2015.11.005
56. Thompson RB, Chow K, Khan A, Chan A, Shanks M, Paterson I, Oudit GY (2013) T₁ mapping with cardiovascular MRI is highly sensitive for Fabry disease independent of hypertrophy and sex. *Circ Cardiovasc Imaging* 6(5):637–645. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000482
57. Vijapurapu R, Nordin S, Baig S, Liu B, Rosmini S, Augusto J, Tchan M, Hughes DA, Geberhiwot T, Moon JC, Steeds RP, Kozor R (2019) Global longitudinal strain, myocardial storage and hypertrophy in Fabry disease. *Heart* 105(6):470–476. doi:10.1136/heartjnl-2018-313699
58. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR (2007) Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med* 9(1):34–45. doi:10.1097/gim.0b013e31802d8321
59. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Strotmann J (2009) Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 119(4):524–529. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.794529
60. Wu, L., Germans, T., Güçlü, A., Heymans, M. W., Allaart, C. P., & van Rossum, A. C. (2014). Feature tracking compared with tissue tagging measurements of segmental strain by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 16(1), 10. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-16-10>

11. Publikationsverzeichnis

Richter M, Harth S, Tanislav C, Krombach GA, Roller FC (2019) T1-Mapping zur Früherkennung und Verlaufskontrolle einer kardialen Beteiligung des Morbus Fabry. Postervortrag 11. Deutsche Kardiagnostiktage, Leipzig.

Richter M, Bethke V, Hasse A, Brose A, Harth S, Tanislav C, Krombach GA, Roller FC (2020) Die linksventrikuläre “Feature Tracking Strain Analyse” zur frühzeitigen Detektion einer kardialen Beteiligung beim Morbus Fabry. **Auszeichnung: „Bestes Abstract“**; Vortrag 12. Deutsche Kardiagnostiktage, Leipzig.

Roller FC, Brose A, **Richter M**, Schüssler A, Harth S, Tanislav C, Krombach GA (2021) Value of Left Ventricular Feature Tracking Strain Analysis for Detection of Early Cardiac Involvement in Fabry Disease. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*(16), 3734.

Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)



DEUTSCHE RÖNTGENGESELLSCHAFT
Gesellschaft für medizinische Radiologie e.V.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

URKUNDE

Bestes Abstract

im Rahmen der 12. Deutschen Kardiodiagnostik-Tage 2020
und dem
13. Leipziger Symposium Nichtinvasive Kardiovaskuläre Bildgebung
20.–22. Februar 2020 in Leipzig

an:

Martin Richter

für das Abstract:

*Die linksventrikuläre "Feature Tracking Strain Analyse" zur frühzeitigen Detektion
einer kardialen Beteiligung bei Morbus Fabry*

Mit der Verleihung dieser Urkunde ist ein Preisgeld in Höhe von 250 € verbunden.

Prof. Dr. Andreas M. Zeiher
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e. V.

Prof. Dr. med. Gerald Antoch
Deutsche Röntgengesellschaft e. V.

12. Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Gießen, den
Ort, Datum

Unterschrift

13. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben, meinen großen Dank aussprechen.

Insbesondere möchte ich Frau Professorin Dr. med. Gabriele Krombach für das von ihr entgegengebrachte Vertrauen und die freundliche Unterstützung während der Arbeit danken. Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer PD. Dr. Fritz Roller zum Einen für die Überlassung des Themas und zum Anderen für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung, die konstruktive Kritik und das außergewöhnliche Engagement welches die Dissertation erst möglich gemacht haben.

Mein ganz persönlicher Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mich in all meinen unterschiedlichen Lebenslagen auf Ihre Art und Weise immer unterstützt haben. Insbesondere gilt mein Dank hier meiner besten Freundin Julia die mich immer wieder ermutigt und motiviert.