

Aus der
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Analyse der diastolischen Funktion durch multiparametrische Informationen aus der
kardialen Magnetresonanztomografie bei Herzgesunden und Patientinnen und
Patienten mit einer myokardialen Hypertrophie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Melodie Roxanne Michael
aus Marburg an der Lahn

Mainz, 2024

Tag der Promotion: 16. Dezember 2024

Meiner Schwester in Liebe gewidmet.

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
1 Einleitung / Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Die kardiale Magnetresonanztomografie	3
2.1.1 Grundlagen der Magnetresonanztomografie.....	3
2.1.2 Besonderheiten und Indikationen der kardialen MRT.....	6
2.2 Diastolische Dysfunktion	8
2.2.1 Definition und Pathophysiologie der Herzinsuffizienz.....	8
2.2.2 Definition der diastolischen Dysfunktion.....	9
2.2.3 Diagnostik der diastolischen Dysfunktion.....	11
2.2.4 Diastolische Dysfunktion in der kardialen MRT.....	13
2.3 Strainanalyse	15
2.3.1 Definition des Strains.....	15
2.3.2 <i>Tissue Tagging</i> in der kardialen MRT.....	16
2.3.3 Feature Tracking in der kardialen MRT.....	17
2.3.4 Normwerte des FT-CMR.....	19
2.3.5 Nutzen der Strainanalyse.....	21
2.4 Hypertensive Herzerkrankung	22
2.4.1 Definition und Pathogenese.....	22
2.4.2 Hypertensive Herzerkrankung in der kardialen MRT.....	23
2.5 Morbus Fabry	24
2.5.1 Definition und Pathogenese.....	24
2.5.2 Morbus Fabry in der kardialen MRT.....	24
3 Material und Methoden	26
3.1 Untersuchungskollektive	26
3.1.1 Gesunde Probandinnen und Probanden.....	26
3.1.2 Erkrankte mit hypertensiver Herzerkrankung.....	26
3.1.3 Erkrankte mit Morbus Fabry.....	27

3.2	Kardiales MRT-Protokoll und Bildanalyse	28
3.2.1	Kardiales MRT-Protokoll	28
3.2.2	Post-Processing.....	28
3.2.3	Analyse der Volumetrie und der Strains	31
3.3	Statistische Analyse	34
4	Ergebnisse	36
4.1	Gesunde Probandinnen und Probanden	36
4.1.1	Deskriptive Statistik der Volumetrie	36
4.1.2	Deskriptive Statistik der Strains	36
4.2	Erkrankte mit hypertensiver Herzerkrankung	36
4.2.1	Deskriptive Statistik der Volumetrie	36
4.2.2	Deskriptive Statistik der Strains	37
4.2.3	Subgruppenanalyse HHDD.....	37
4.3	Erkrankte mit Morbus Fabry	38
4.3.1	Deskriptive Statistik der Volumetrie	38
4.3.2	Deskriptive Statistik der Strains	38
4.3.3	Subgruppenanalyse M. Fabry.....	38
4.4	Interkollektiver Vergleich	40
4.4.1	Gesunde Freiwillige im Vergleich zu Erkrankten mit hypertensiver Herzerkrankung	40
4.4.2	Gesunde Freiwillige im Vergleich zu Erkrankten mit Morbus Fabry	43
4.4.3	Erkrankte mit hypertensiver Herzerkrankung im Vergleich zu Erkrankten mit Morbus Fabry	44
5	Diskussion	52
5.1	Hauptergebnisse	52
5.2	Volumetrische Parameter	52
5.2.1	Gesunde Freiwillige	52
5.2.2	Erkrankte mit hypertensiver Herzerkrankung	53
5.2.3	Erkrankte mit Morbus Fabry.....	54
5.3	Strain-Parameter	55
5.3.1	Vergleich der globalen Strains des gesunden Kollektivs mit etablierten Referenzwerten.....	55

5.3.2	Veränderung globaler Strains der hypertensiv Herzerkrankten.....	56
5.3.3	Veränderung globaler Strains der an Morbus Fabry Erkrankten	58
5.4	Diastolische Füllungsraten und Strain-Rate-Parameter.....	62
5.4.1	Vergleich der diastolischen Füllungsraten und der globalen Strain-Raten des gesunden Kollektivs mit etablierten Referenzwerten	62
5.4.2	Veränderung der globalen diastolischen Strain-Rate in Abhängigkeit myokardialer Erkrankung.....	63
5.4.3	Füllungsmuster	64
5.5	Limitationen	66
6	Zusammenfassung	68
7	Literaturverzeichnis.....	70
8	Anhang.....	78
9	Danksagung	80

Abkürzungsverzeichnis

	Maximum der Geschwindigkeit des spätdiastolischen transmitralen
A	Einstroms
AUC	Fläche unter der Kurve
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Körperoberfläche
DENSE	Displacement Encoding With Stimulated Echos
E	Maximum der Geschwindigkeit des frühdiaastolischen transmitralen Einstroms
e'	Gewebedoppler-Geschwindigkeit des Mitralklappenannulus
ECV	Extrazellulärvolumen
EDV	Enddiastolisches Volumen
EDVI	Enddiastolischer Volumen-Index
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	Endsystolisches Volumen
Fabry3	Subgruppe der Erkrankten mit Morbus Fabry Schweregrad 3
FID	Free Induction Decay
FT-CMR	Feature Tracking der kardialen Magnetresonanztomografie
GCS	Globaler zirkumferenzieller Strain des linken Ventrikels
GDCSR	Globale diastolische zirkumferenzielle Strain-Rate
GDCSRI	Index der globalen diastolischen zirkumferenziellen Strain-Rate
GDLSR	Globale diastolische longitudinale Strain-Rate
GDLSRI	Index der globalen diastolischen longitudinalen Strain-Rate
GDRSR	Globale diastolische radiale Strain-Rate
GDRSRI	Index der globalen diastolischen radialen Strain-Rate
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLS	Globaler longitudinaler Strain des linken Ventrikels
GRS	Globaler radialer Strain des linken Ventrikels
HARP	Harmonic Phase Imaging
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mild reduzierter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

HHD	Hypertensive Herzerkrankung
	Subgruppe der hypertensiv Herzerkrankten mit echokardiografisch
HHDD	bestätigter diastolischer Dysfunktion
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
LAVI	Linksatrialer Volumen-Index
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LV twist	Linksventrikulärer Twist
LVM	Linksventrikuläre Masse
LVMi	Linksventrikulärer Masse-Index
MaiCo	Multiparametrische kardiale Magnetresonanztomografie
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomografie
NEDA	National Echocardiography Database of Australia
PFR	Peak Filling Rate
PFRI	Peak Filling Rate-Index
ROC	Receiver Operating Characteristics
SENC	Strain Encoded Imaging
SGLT2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2
SR	Strain-Rate
SSFP	Steady State Free Precession
ST	Standardabweichung
STE	Speckle Tracking der Echokardiografie
SV	Schlagvolumen
T1	Zeit, bis 63% der longitudinalen Magnetisierung wieder aufgebaut sind
	Zeit, bis die transversale Magnetisierung auf 37% des angeregten
T2	Zustandes abgebaut ist
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Enddiastolische Konturen des Post-Processings mit cvi42 Circle® eines gesunden Probanden,.....	30
Abbildung 2: Strain-Zeit-Kurve des GLS am Beispiel einer gesunden Probandin	32
Abbildung 3: Boxplots des Vergleichs von LVMI zwischen dem Gesamtkollektiv der HHD und der Subgruppe HHDD	37
Abbildung 4: Boxplots des Vergleichs von LVMI zwischen dem Gesamtkollektiv des Morbus Fabry und der Subgruppe Fabry3.....	39
Abbildung 5: ROC-Kurve: Vergleich der globalen Strains und des LVMI von Gesunden mit Patientinnen und Patienten des HHD-Kollektivs.....	41
Abbildung 6: ROC-Kurve: Vergleich der globalen diastolischen SR und des LVMI von Gesunden mit Patientinnen und Patienten des HHD-Kollektivs.....	42
Abbildung 7: ROC-Kurve: Vergleich des GLS und des LVMI von Gesunden mit Patientinnen und Patienten mit M. Fabry.	43
Abbildung 8: Gemittelte Phasen-Volumen-Kurven im interkollektiven Vergleich über 25 Phasen des Herzzyklus.....	45
Abbildung 9: ROC-Kurve: Vergleich der globalen Strains, des LVMI und der EF des HHD-Kollektivs mit dem Kollektiv des M. Fabry.	46
Abbildung 10: ROC-Kurve: Vergleich der globalen diastolischen SR, des LVMI und der EF des HHD-Kollektivs mit dem Kollektiv des M. Fabry.	47
Abbildung 11: Boxplots des Vergleichs des LVMI mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen allen Kollektiven.	47
Abbildung 12: Boxplots des Vergleichs des GLS bei statistisch signifikanten Unterschieden zwischen allen Kollektiven.	48
Abbildung 13: Boxplots des Vergleichs der GDLSR bei statistisch signifikanten Unterschieden zwischen allen Kollektiven.	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse der ROC-Analysen im Vergleich zwischen Gesunden und Erkrankten mit HHD.....	41
Tabelle 2: Ergebnisse der ROC-Analysen im Vergleich zwischen Erkrankten mit HHD und Erkrankten mit M. Fabry.....	46
Tabelle 3: Vergleich der Volumetrie des gesunden Kollektivs mit den Hauptkollektiven M. Fabry und HHD.....	49
Tabelle 4: Vergleich der Strainanalyse des gesunden Kollektivs mit den Hauptkollektiven M. Fabry und HHD.....	50
Tabelle 5: Vergleich der Volumetrie des gesunden Kollektivs mit den Subgruppen HHDD und Fabry3.....	51
Tabelle 6: Vergleich der Strainanalyse des gesunden Kollektivs mit den Subgruppen HHDD und Fabry3.....	51

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Die diastolische Dysfunktion stellt eine Funktionsstörung mit Einschränkung der aktiven und passiven Füllung des Herzes in der Diastole dar. Ihre Ausprägung ist wesentlich in der Differenzierung der verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz. Im klinischen Alltag werden strukturelle Begebenheiten sowie funktionelle Parameter der Echokardiografie des linken Ventrikels und des Vorhofes im Rahmen der nichtinvasiven Herzinsuffizienzdiagnostik herangezogen. Die Echokardiografie bietet die Möglichkeit, auch die unterschiedlichen Füllungsdrücke in der Diastole über myokardiale Wandbewegungen der echokardiographischen Doppler-Untersuchung sowie über Flussgeschwindigkeiten abzuschätzen (1). Die Diagnostik der diastolischen Dysfunktion bleibt komplex, jedoch wird mit steigender Prävalenz vor allem in der alternden Bevölkerung die Bedeutung der frühzeitigen Diagnosestellung sowie die Bewertung der diastolischen Funktion in der Unterscheidung des heterogenen klinischen Syndroms der Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) deutlich (2, 3).

In der Magnetresonanztomografie (MRT) können die benötigten Funktionsparameter in einer nichtinvasiven Schnittbildgebung erfasst werden, welche den Goldstandard in der Bestimmung der Ejektionsfraktion (EF) sowie der Volumetrie des linken Ventrikels darstellt (4). Neben morphologischen Pathologien können ergänzend Strain-Parameter erhoben werden, welche als Deformationsvektoren die Erfassung von myokardialen Wandbewegungen ermöglichen. Echokardiografisch ermittelte Strain-Parameter wie der globale longitudinale Strain (GLS) des linken Ventrikels werden bisher zur Beurteilung der systolischen Funktion eingesetzt und haben auch einen Zusatznutzen im Hinblick auf die Bewertung der Prognose von Erkrankten mit HFpEF gezeigt (5). Es lässt sich die Hypothese aufstellen, dass die Strain-Parameter und die Strain-Raten der Diastole in der kardialen MRT auch die diastolische Dysfunktion widerspiegeln können. Jedoch stellte bisher die heterogene Erfassung der Strains durch das unterschiedliche Post-Processing eine große Hürde für die Strainanalyse der kardialen MRT dar (6).

Ziel dieser Arbeit war daher die Evaluation eines multiparametrischen Ansatzes der Strainanalyse zur kardialen MRT-basierten Bestimmung der diastolischen Funktion. Neben der Auswertung etablierter Parameter der Volumetrie wie beispielsweise der Ejektionsfraktion, der enddiastolischen- und endsystolischen Volumina (EDV und

ESV) sowie der linksventrikulären Masse (LVM) erfolgte dabei auch die Bestimmung der globalen Strains und der diastolischen Strain-Raten des linken Ventrikels.

Anhand eines standardisierten Vorgehens des Post-Processings wurden die Parameter an einem gesunden Kollektiv von 63 Patientinnen und Patienten erhoben. Weiterhin wurde im Rahmen dieser Arbeit ein Vergleich mit zwei unterschiedlich erkrankten Patientenkollektiven durchgeführt. Retrospektiv wurden die kardialen MRTs von Patientinnen und Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung (HHD) sowie von Erkrankten mit Morbus Fabry (M. Fabry) ausgewertet. In dieser Arbeit sollte zusätzlich der Nutzen der Strainanalyse in der Unterscheidung dieser erkrankten Kollektive untereinander aufgezeigt werden und ebenso ein multiparametrischer Vergleich zur Beurteilung der diastolischen Dysfunktion in Abgrenzung zum gesunden Kollektiv erfolgen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Die kardiale Magnetresonanztomografie

2.1.1 Grundlagen der Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist ein Schnittbildgebungsverfahren, welches sich besonders zur kontrastreichen Darstellung des Weichteilgewebes eignet. In der MRT wird die physikalische Eigenschaft der Atomkerne genutzt, welche eine ungerade Anzahl an Protonen und/oder Neutronen haben. Im menschlichen Körper ist das am häufigsten vorkommende Atom mit dieser Eigenschaft das Wasserstoffatom. Es besitzt im Kern nur ein Proton. Das Proton besitzt eine rotierende Masse, einen konstanten Drehimpuls um die eigene Achse, einen sogenannten Kernspin. Durch diesen Drehimpuls und die positive Ladung entsteht ein magnetisches Moment. Im Erdmagnetfeld ist die Größe des Summenvektors der magnetischen Achse dieser Spins jedoch sehr gering. Wird der Körper in ein stärkeres Magnetfeld wie das eines MRT-Gerätes eingebracht, so richten sich die Vektoren der Spins in zwei Richtungen in diesem Magnetfeld aus: parallel und antiparallel. Die Ausrichtung parallel des Magnetfeldes tritt aufgrund ihrer geringfügig energetisch günstigeren Konfiguration häufiger auf (7). Der Summenvektor dieser Ausrichtungen stellt die longitudinale Magnetisierung dar. Je stärker das umgebende Magnetfeld ist, desto höher ist der Anteil der parallel ausgerichteten magnetischen Spin-Achsen und desto größer das messbare Signal der longitudinalen Magnetisierung.

Die magnetische Achse der Spins präzediert weiterhin kegelförmig zur Achse des angelegten Magnetfeldes. In Abhängigkeit der Feldstärke des äußeren Magnetfeldes sowie der Eigenschaften des Atoms ändert sich die Larmorfrequenz, d.h. die Geschwindigkeit der Präzession. Die Präzession erfolgt im gleichen Magnetfeld in derselben Frequenz, jedoch in zufälliger Phase. Die Phase beschreibt hierbei die Beziehung der magnetischen Achsen untereinander mittels eines Winkels. Aufgrund dieser Asynchronität der Phase ist in Summe kaum ein Signal der transversalen Magnetisierung messbar.

Zur Entstehung eines Signals ist zunächst eine Anregung der Spins durch Energie in Form von Hochfrequenzimpulsen notwendig. Entspricht der eingebrachte Impuls der

Lamorfrequenz, so wird die magnetische Achse der Spins aus ihrer Magnetisierungsebene durch zunehmende antiparallele Ausrichtung der Protonen herausgekippt (7). Es befinden sich zeitnah nach der Impulsgabe einige der Spin-Achsen in Phase. Dies wird auch Phasenkohärenz genannt. Folglich nimmt die longitudinale Magnetisierung ab, während hingegen die transversale zunimmt. Wird nun eine Spule nach Anregung in das Feld eingebracht, erzeugt die transversale Magnetisierung in der Spule eine Wechselspannung in Lamorfrequenz. Dieser Strom ist das messbare Magnetresonanz-Signal (MR-Signal).

Nach der Impulsgabe können zwei unabhängige Vorgänge betrachtet werden: Die longitudinale und die transversale Relaxation:

Die longitudinale Relaxation beschreibt den Wiederaufbau der Magnetisierung entlang der longitudinalen Ebene durch eine Spin-Gitter-Wechselwirkung. Diese Wechselwirkung beschreibt die Energieabgabe der Spins an die Umgebung (das Gitter) (7). Der energetisch günstigere Ausgangszustand der parallelen Ausrichtung wird wiederhergestellt. T1 beschreibt die Zeit bis 63 % der longitudinalen Magnetisierung wieder aufgebaut sind. Sie ist von der Beschaffenheit der Umgebung des Protons, des Gewebes und der Feldstärke des äußeren Magnetfeldes abhängig.

Die transversale Relaxation beschreibt die Abnahme der transversalen Magnetisierung durch eine Verminderung der Phasenkohärenz (7). T2 ist die Zeit, bis die transversale Magnetisierung auf 37 % ihres ursprünglichen Wertes abgenommen hat. Die Verminderung der Phasenkohärenz entsteht durch zwei unterschiedliche Mechanismen, welche zeitgleich ablaufen:

1. Ein dynamischer Austausch der Energie durch eine Spin-Spin-Wechselwirkung. Dies bedingt eine schnelle Veränderung der Feldstärke des lokalen Magnetfeldes. Folglich kommt es zu Unterschieden von Präzessionsgeschwindigkeiten der Spins.
2. Ein statischer Unterschied der Feldstärke kann durch die Inhomogenität des zu untersuchenden Gewebes oder des äußeren Magnetfeldes entstehen. Diese konstanten Feldstärkeunterschiede treten häufig an Grenzflächen unterschiedlicher Gewebe auf. Der dadurch bedingte Abfall des Signals wird mit T2* beschrieben und wird auch *Free Induction Decay* (FID) genannt (7). Dieser Signalverlust läuft schneller als die transversale Relaxation T2 ab. Zur

Kompensation dieses Effektes können spezifische Spin-Echo-Sequenzen angewendet werden. Wird nach der Hälfte der Echozeit (TE), die Zeit nach Anregung bis zur Auslesung des Signals, ein weiterer Impuls eingebracht, kann die Präzessionsbewegung umgekehrt und synchronisiert werden. Dieser zweite Impuls, ein 180°-Inversionsimpuls, lenkt die Magnetisierungsachsen der Spins um 180° ab. Durch die weiterhin bestehenden Unterschiede des Feldes und der Präzessionsgeschwindigkeit können sie in der transversalen Ebene zum Zeitpunkt TE in Phase konvergieren.

Die transversale Relaxation erfolgt schneller als sich die longitudinale Magnetisierung erneut aufbauen kann. Durch eine Veränderung der Zeit zwischen zwei Hochfrequenzimpulsen, der Repetitionszeit (TR), lassen sich Bilder erzeugen, welche unterschiedliche Gewichtungen aufweisen und das zu untersuchende Gewebe kontrastiert zur Darstellung bringen. Der Effekt der T1 kann erhöht werden, indem die TR kurz gewählt wird. In dieser kurzen Zeit zwischen den Impulsen, kann sich die longitudinale Magnetisierung nur teilweise wiederaufbauen. Gewebe mit kurzer T1 können ihre ursprüngliche longitudinale Magnetisierung schneller erreichen. Sie können bei erneuter Anregung folglich ein stärkeres Signal erzeugen als Gewebe mit langer T1. Im T1-gewichteten Bild erscheinen diese Gewebe hyperintens. Weiterhin bestimmt die Wahl der TE den Einfluss der T2 auf die Kontrastierung des Gewebes. Unterscheiden sich die zu untersuchenden Gewebe in Ihrer T2, so können diese Gewebe kontrastiert nach einer langen TE dargestellt werden, da zu dieser späten Signalauslesezeit der Unterschied der transversalen Magnetisierung zwischen den Geweben besonders hervorgehoben wird (7). Gewebe mit langer T2 erscheinen in diesen T2-gewichteten Bildern hyperintens.

Zusätzlich zu dieser Möglichkeit der MRT, kontrastreiche Bilder aufgrund gewebsspezifischer Eigenschaften zu erzeugen, können Kontrastmittel die Gewebeeigenschaften verändern und die Kontrastierung der Bilder erhöhen. Häufig verwendete Kontrastmittel der MRT sind Komplexe des Gadoliniums (Gd^{3+}). Das Kontrastmittel verändert einerseits die beschriebene Spin-Gitter-Wechselwirkung (8). Es kommt zu einer schnelleren Abgabe der Energie an die Umgebung, die T1 nimmt hierdurch ab. Andererseits wird das lokale Magnetfeld durch die freien Elektronen der Komplexe des Gadoliniums beeinflusst. Hierdurch kommt es zu einem schnelleren Verlust der Phasenkohärenz sowie einer Verkürzung der T2 (8).

Auf diesen Grundlagen basiert auch die kardiale MRT, welche als Goldstandard in der Funktionsdiagnostik des Herzes gilt (4).

2.1.2 Besonderheiten und Indikationen der kardialen MRT

Die kardiale MRT bietet eine Vielzahl diagnostischer Möglichkeiten durch eine strahlenfreie, reproduzierbare und dreidimensionale Darstellung des Herzes und umliegender Strukturen. Sowohl 1,5 Tesla als auch 3 Tesla Geräte kommen zum Einsatz und die Signaldetektion wird mithilfe von Oberflächenspulen optimiert (9). Nach initialen Übersichtsaufnahmen des Herzes können die anatomischen Achsenschnitte zur Darstellung des Herzes standardisiert geplant werden (9). Elektrokardiogramm (EKG)-getriggert können durch Turbo- oder Fast-Spin-Echo-Sequenzen im Atemstillstand, T1- und T2-gewichtete Bilder aufgenommen werden. Weiterhin gelingt es durch sehr schnelle Steady State Free Precession-Sequenzen (SSFP) mit kurzen Repetition- und Echozeiten die Morphologie und die Funktion des Herzes bei gutem Kontrast zwischen Myokard und Blut sowie einem sehr guten Signal-zu-Rauschen-Verhältnis zu untersuchen, indem die transversale Magnetisierung zwischen den Repetitionen durch Refokussierung der Restmagnetisierung auf einem einheitlichen „*Steady-State*“ gehalten wird (9-11).

Eine schnelle Datenakquisition ermöglicht es auch eine Untersuchung von Patientengruppen mit reduzierter Kooperationsfähigkeit durchzuführen, sodass sich die kardiale MRT auch zur Untersuchung z.B. von Kindern eignet. Die Bildgebung eignet sich zudem durch Kombination aus hochauflösender Darstellung und herausragender Flussbeurteilung zur Funktionsanalyse des Klappenapparates sowie der umliegenden, herznahen Gefäße (12). Neben dieser Flussanalyse und der morphologischen Beurteilung der Struktur ist auch eine Bewertung der Vitalität, der Funktion und der Wandbewegung des Herzmuskels möglich, sodass die kardiale MRT in der Diagnostik myokardialer Pathologien genutzt wird (9). Informationen über Gewebedeformationen lassen Rückschlüsse auf die Kontraktions- und Relaxationsbewegung des Herzmuskels zu und sind im selben Untersuchungsablauf bestimmbar. Als weitere Beispiele für den Einsatz der kardialen MRT gehören neben nicht-ischämischen Erkrankungen des Herzes wie die Myokarditis auch perfusionsbedingte Pathologien wie die koronare Herzerkrankung (13). Nach einem

akuten Myokardinfarkt kann das Ausmaß der Myokardschädigung bestimmt und eine Differenzierung zwischen infarzierten und ischämischen Arealen vorgenommen sowie der prognostische Nutzen einer Reperfusion bestimmt werden (14, 15).

Aufgrund der hohen zeitlichen Auflösung gelingt es mit der kardialen MRT, eine akkurate, morphologische und funktionale Analyse in ausgewählten Abschnitten des Herzzyklus durchzuführen. Hierfür ist eine Kopplung mit einem MRT-tauglichen Elektrokardiogrammen zur synchronen Aufnahme notwendig. Die Datenakquisition erfolgt zusätzlich im Atemstillstand, sodass atembedingte Positionsänderungen des Herzes reduziert werden können.

Zur Funktionsanalyse können neben der Bestimmung endsystolischer und enddiastolischer Volumina mithilfe der Scheibensummationsmethode nach Simpson weitere linksventrikuläre volumetrische Parameter wie das Schlagvolumen, die Ejektionsfraktion und das Herzzeitvolumen berechnet werden (16). Die Funktionsparameter und die Volumetrie variieren innerhalb der gesunden Bevölkerung, ihre Normwerte werden aus diesem Grund in alters- und geschlechtsabhängigen Referenzwerten und genormt auf die Körperoberfläche angegeben (17, 18).

Die zeitgleiche Analyse vieler unterschiedlicher Parameter zur Funktion und Morphologie des Herzes in einer Untersuchung begründet die große diagnostische Einsatzmöglichkeit der kardialen MRT und den Vorteil gegenüber anderen bildgebenden Verfahren bei komplexen kardialen Erkrankungen. Zu diesen komplexen Erkrankungen gehört auch die diastolische Dysfunktion, welche ein Zusammenspiel unterschiedlicher Pathomechanismen ist, die zu einer gestörten linksventrikulären Relaxation unter Zunahme der Steifigkeit des linken Ventrikels führen und in der kardialen MRT untersucht werden können (19). Derzeit wird die MRT noch nicht in der klinischen Routine zur Diagnostik der diastolischen Dysfunktion eingesetzt.

2.2 Diastolische Dysfunktion

2.2.1 Definition und Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Nach der aktuellen Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz der *European Society of Cardiology* (20) ist die Herzinsuffizienz ein klinisches Syndrom. Zu den klassischen Symptomen gehören unter anderem eine verminderte Leistungsfähigkeit, Dyspnoe und periphere Ödeme. Diese Symptome treten in Ruhe oder unter Belastung auf und sind auf erhöhte intrakardiale Drücke oder in der Maximalform auf ein vermindertes Herz-Zeit-Volumen zurückzuführen (20). Zur Diagnose der Herzinsuffizienz ist neben der Klinik auch ein Nachweis einer der Symptomatik zugrundeliegenden kardialen Erkrankung notwendig. Die Ätiologie der Herzinsuffizienz ist vielfältig, jedoch für die spezifische Therapie der Herzinsuffizienz entscheidend (20, 21). Hierzu gehören sowohl strukturelle als auch funktionelle Erkrankungen des Herzes. So können neben Erkrankungen des Myokards und der Herzklappen auch Herzrhythmusstörungen und Pathologien, welche abnorme Füllungsverhältnisse bedingen, Auslöser der Herzinsuffizienz sein (20, 22).

Die Einteilung der Herzinsuffizienz erfolgt in drei Gruppen anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) (20):

- Herzinsuffizienz mit reduzierter EF (HFrEF), EF < 40 %
- Herzinsuffizienz mit mild reduzierter EF (HFmrEF), EF = 40-49 %
- Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (HFpEF), EF ≥ 50 %

Die EF berechnet sich aus dem Quotienten des Schlagvolumens (SV) und des enddiastolischen Volumens des linken Ventrikels (EDV) nach der folgenden Berechnungsformel:

$$EF = \frac{SV}{EDV}$$

Die EF dient hierbei zur Abschätzung der globalen Pumpfunktion des Herzes (3). Diese Einteilung ist historisch aus den Auswahlkriterien zahlreicher klinischer Studien gewachsen und ihre Limitation liegt vor allem in ihrer pathophysiologischen Relevanz (23). Es existieren zwei Mechanismen, welche die Verminderung der Funktion des Herzes umfassender beschreiben; die systolische und die diastolische Dysfunktion.

Diese Funktionsstörungen können eigenständig in unterschiedlicher Ausprägung und auch kombiniert auftreten.

Eine vorwiegend systolische Funktionsstörung der HFrEF schließt folglich eine Beeinträchtigung der diastolischen Funktion nicht aus. Dennoch dient diese Einteilung anhand der EF im Besonderen der Abgrenzung der Gruppe der HFrEF. Therapien, welche die Mortalität und Morbidität senken, haben sich bisher nur für diese Gruppe etabliert. Für die weiteren Herzinsuffizienzgruppen sind sie Gegenstand aktueller Forschung (20). Auch Patientinnen und Patienten mit einer HFmrEF können ebenso eine milde systolische Dysfunktion als auch Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion haben (20). Erste primäre Endpunktstudien zeigen eine Risikoreduktion des kombinierten Risikos von Hospitalisierung oder einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz und des kardiovaskulären Todes für Patientinnen und Patienten mit einer EF von > 40% durch die medikamentöse Therapie mit Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitoren (SGLT2-Inhibitoren) (24, 25).

Eine überwiegend diastolische Funktionsstörung wird als Ursache der HFpEF angenommen, dennoch bleibt die Diagnose der HFpEF aufgrund der Vielzahl an Ätiologien und Komorbiditäten sehr komplex (3). Dies zeigt auch die neuste Konsensempfehlung der *Heart Failure Association der European Society of Cardiology* (3), welche einen mehrstufigen Algorithmus zur Diagnose der HFpEF vorschlägt. Weiterhin wird in dieser Empfehlung die Notwendigkeit zur Bestimmung der diastolischen Dysfunktion sowie der Pathogenese der HFpEF hervorgehoben (3). Die kardiale MRT bietet eine Chance zur nichtinvasiven Klärung der Ätiologie sowie zur Beurteilung der diastolischen Dysfunktion dieser heterogenen Patientengruppe (23, 26).

2.2.2 Definition der diastolischen Dysfunktion

Die Diastole beschreibt den Zeitraum der physiologischen Herzaktion, in welchem die Entspannungs- und die Füllungsphasen des Herzes ablaufen. Zeitlich beginnt die Diastole mit dem Schluss der Aortenklappe, gefolgt von der isovolumetrischen Relaxation des linken Ventrikels (19). Die Diastole lässt sich weiterhin unterteilen in eine passive Füllungsphase während der Frühdiastole und eine aktive Füllungsphase während der Spätdiastole. In der Frühdiastole fällt der linksventrikuläre Druck während der Relaxation des Herzmuskels ab, bis dieser den Druck des linken Vorhofes

unterschreitet. Sobald der Druck des linken Vorhofes unterschritten wurde, füllt sich der linke Ventrikel passiv durch den Einstrom des Blutes über die Mitralklappe (27). Die Frühdiastole hat bei Gesunden den größten Anteil an der Füllung des linken Ventrikels (28). In der Spätdiastole füllt sich der linke Ventrikel unter aktiver Kontraktion der Vorhöfe, bis der Druck des Ventrikels dem Druck des Vorhofes entspricht. Anschließend erfolgt der Schluss der Mitralklappe.

Ist dieser physiologische Ablauf gestört, liegt eine diastolische Dysfunktion vor. Diese Störung kann durch eine Verminderung der Compliance des linksventrikulären Myokards und folglich einer gestörten Relaxation des Herzmuskels bedingt sein, beispielsweise durch myokardiale Erkrankungen oder physiologische Alterungsprozesse (27, 28). In der Frühdiastole fällt der linksventrikuläre Druck langsamer ab und es kommt folglich zu einem geringeren linksventrikulären Füllungsvolumen in dieser Phase (27). Eine vermehrte atriale Kontraktion und die dadurch bedingte Druckerhöhung im linken Vorhof können in der Spätdiastole dieses Füllungsdefizit dann ausgleichen. In diesem Kompensationsstadium können die Patientinnen und Patienten noch asymptomatisch sein (29). Mit progredienter Abnahme der diastolischen Funktion kann es durch den steigenden enddiastolischen Druck (hierzu gehören sowohl linksatriale als auch linksventrikuläre Drücke) auch zu einer Erhöhung des Lungenkapillaren-Verschlussdruckes kommen und schließlich zur klassischen Symptomatik einer Herzinsuffizienz führen (1, 27).

Mandinov et al. (28) beschreiben den progredienten Verlauf der diastolischen Dysfunktion mit einem dreistufigen Modell:

1. Einschränkung der frühdiastolischen Füllung bei reduzierter Compliance des Myokards unter erhaltener Belastbarkeit der Patientinnen und Patienten.
2. Steigerung der linksventrikulären Füllungsdrücke und des pulmonalen Druckes in Belastung unter Abnahme der physischen Belastungsfähigkeit.
3. Zunahme des linksatrialen Druckes unter Vergrößerung des Vorhofes sowie einer vermehrten Steifigkeit des linken Ventrikels, unter Ausbildung klinischer Zeichen der Herzinsuffizienz, wie z.B. Dyspnoe sowie unter möglichem Auftreten von Vorhoffarrhythmien.

Der mögliche Progress dieser Erkrankung bis hin zu klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz (30, 31) sowie die Assoziation der diastolischen Dysfunktion mit Komorbiditäten wie der Hypertonie oder einem Diabetes mellitus ist in mehreren

Kohortenstudien beschrieben (32, 33). Dennoch erkrankten nicht alle Patientinnen und Patienten mit einer Einschränkung der diastolischen Funktion an einer Herzinsuffizienz (34). Des Weiteren legten *Nayor et al.* (32) anhand einer Untersuchung an der *Framingham Heart Study Cohort* eine Verschlechterung der diastolischen Funktion durch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie einen erhöhten Body-Mass-Index (BMI) oder Blutdruck dar. Die diastolische Dysfunktion ist sowohl präklinisch als auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (31).

Die Prävalenz der diastolischen Dysfunktion steigt mit fortschreitendem Alter (30), kann jedoch bisher nur anhand von verschiedenen Beobachtungen in Kohortenstudien geschätzt werden und variiert aufgrund der Heterogenität der zugrunde gelegten Diagnosekriterien (2, 30, 33). *Kuznetsova et al.* (35) beschrieben in einer Stichprobe der gesunden Gesamtpopulation in Nordbelgien anhand der *FLEMENGHO* Studie eine Prävalenz der diastolischen Dysfunktion von 27,3%. Hinsichtlich des großen Ausmaßes der präklinischen diastolischen Funktionsstörung wird die Notwendigkeit zur frühzeitigen Erkennung der diastolischen Dysfunktion sowie der individuellen Risikofaktoren zur rechtzeitigen Therapie deutlich (31, 34).

2.2.3 Diagnostik der diastolischen Dysfunktion

Den Goldstandard in der Bestimmung der diastolischen Dysfunktion stellt die Herzkatheteruntersuchung dar, die eine direkte Darstellung der diastolischen Füllungsdrücke ermöglicht (28, 33). In der klinischen Routine hat sich jedoch die transthorakale Echokardiografie zur Diagnostik etabliert, da diese im Gegensatz zur Herzkatheteruntersuchung unter anderem eine nichtinvasive und weitverbreitete Methode ist (33).

Gemäß der Empfehlung der *American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging* (1) werden mit Hilfe zweidimensionaler Echokardiografie und Doppler-Echokardiografie Parameter bestimmt, die sowohl die diastolische Funktion beschreiben als auch Abschätzungen der diastolischen Füllungsdrücke zulassen. Nach einer initialen echokardiografischen Evaluation der EF, des linksventrikulären Myokards, des linken Atriums sowie der Mitralklappe erfolgt vor dem Hintergrund der klinischen Ausprägung eine Einteilung in zwei Gruppen (1). Erkrankte mit reduzierter EF sowie Erkrankte mit normaler EF bei zugrundeliegender

myokardialer Pathologie werden in einer Gruppe zusammengefasst und von solchen mit erhaltener EF und ohne myokardiale Pathologie unterschieden (1). Für beide Gruppen ist die Untersuchung der im Folgenden mit pathologischen Schwellenwert angegebenen Parameter gemäß der Empfehlung (1) vorgesehen:

- Gewebe-Doppler-Geschwindigkeit des Mitralklappenannulus (e'), mit
 $e' < 7 \text{ cm/s}$ septal und $e' < 10 \text{ cm/s}$ lateral
- Das Verhältnis der Geschwindigkeit des frühdiastolischen transmitralen Einstromes (E) zu e' , mit
 $E/e' > 14$
- Der maximale linksatriale Volumen-Index (LAVI), mit
 $\text{LAVI} > 34 \text{ ml/m}^2$
- Die maximale Flussgeschwindigkeit des Regurgitationsvolumens der Trikuspidalklappe (*peak tricuspidal regurgitation velocity*), mit
 $> 2,8 \text{ m/s}$

Weiterhin ist die Beurteilung des Einstromes über die Mitralklappe von Relevanz für das Grading der diastolischen Dysfunktion (1). Dies kann durch die Bestimmung des Verhältnisses aus der Geschwindigkeit des frühdiastolischen transmitralen Einstromes (E) zur Geschwindigkeit der aktiven Füllung des linken Ventrikels (A) erfolgen (1).

Zur Diagnose der diastolischen Dysfunktion müssen diese Parameter mehrheitlich pathologisch ausfallen (36). Mithilfe einer algorithmischen Auswertung gemäß der Gruppenzuteilung kann daraufhin der Schweregrad der Erkrankung bestimmt werden (1). Dieses Grading in vier unterschiedliche Schweregrade spiegelt zum Teil das im Vorangegangenen beschriebene Modell *Mandinovs et al.* (28) wider und unterlegt dieses mit der jeweiligen Ausprägung der linksventrikulären Funktionsstörung sowie der diastolischen Drücke (37). Ein erhöhtes Verhältnis von E/e' kann auf einen erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck hindeuten, während Veränderungen der Amplitude sowie der Breite der E-Welle Hinweise eines veränderten Druckverhältnisses sein können (37). Ergänzt wird diese Einteilung um den Grad IV der diastolischen Funktionsstörung, welche eine medikamentös nicht reversible Restriktion beschreibt (37).

Playford et al. (38) untersuchten die Kohorte der *National Echocardiography Database of Australia (NEDA)* hinsichtlich der Mortalität der diastolischen Dysfunktion. In dieser Studie konnte eine Evaluation der diastolischen Dysfunktion gemäß der Leitlinie der

American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging (1) in 392.009 Fällen erfolgen. Dabei zeigte diese Studie die Möglichkeit der Risikostratifikation anhand der leitliniengerechten Diagnosestellung auf. Weiterhin hoben *Playford et al.* (38) im Speziellen die Bedeutung der Parameter LAVI, E und e' sowie das Verhältnis letzterer hervor und setzten Schwellenwerte für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.

2.2.4 Diastolische Dysfunktion in der kardialen MRT

Die kardiale MRT bietet die Möglichkeit zur Analyse der genannten diastolischen Flussgeschwindigkeiten über der Mitralklappe und der Pulmonalvenen, welche intermodal mit denen der Echokardiografie vergleichbar sind (39). Mithilfe von Phasenkontrastflussmessung wird der Blutfluss über die Zeit dargestellt. Das Phasenkontrastbild setzt sich aus zwei voneinander subtrahierten Bilddatensätzen - der Referenzmessung und einer geschwindigkeitscodierten Sequenz (*velocity-encoded*) - zusammen, welche jeweils die Phaseninformation enthalten. Weiterhin wird ein Datensatz des Magnitudenbildes herangezogen, welche die Information über die Intensität des Signales enthält (40). Darüber hinaus können wichtige Indices wie das Verhältnis von Zeit und Volumen und Füllungsraten bestimmt werden (19). Im Unterschied zur Echokardiografie kann mit einem dreidimensionalen und einem dreidirektionalen Ansatz der geschwindigkeitscodierten Sequenz retrospektiv die Ebene der Mitralklappe an ihre im Herzzyklus wechselnde Position angepasst werden und der Fluss in Abhängigkeit der Zeit dargestellt werden (41).

Ähnlich der volumetrischen Bestimmung des linken Ventrikels kann der linke Vorhof - ergänzend zur biplanen Flächen-Längen-Methode in Längsachsenschnitten - anhand von parallelen Kurzachsenschnitten ausgemessen werden (42). Neben der zeitaufwendigen manuellen oder semiautomatisierten Zeichnung der Kurzachsenkonturen in jeder Phase zur Erstellung von Zeit-Volumen-Kurven, gibt es auch neue Ansätze zur Akquisition solcher Daten aus Längsachsenschnitten (43). Die weitere Untersuchung der Morphologie des Herzes und die Gewebecharakterisierung tragen zur näheren Bestimmung der Ätiologie der Funktionsstörung bei (19, 44).

Zusätzlich kann die Analyse der myokardialen Wandbewegung über Gewebegeschwindigkeiten sowie die Deformation während des Herzzyklus anhand von Strain-Parametern der kardialen MRT zur Beurteilung von Relaxationsstörungen

des Myokards genutzt werden (19). Bisher hat sich Letzteres noch nicht für die Evaluation der diastolischen Dysfunktion etabliert. Gemäß der Konsensusempfehlung zur Diagnostik der diastolischen Dysfunktion (1) sowie der HFpEF (3) kann zur erweiterten Untersuchung auch der echokardiographisch bestimmte, globale linksventrikuläre Strain (GLS) primär zur Beurteilung der systolischen linksventrikulären Funktion genutzt werden und Hinweise auf eine Funktionsstörung vor allem für Patientinnen und Patienten mit erhaltener Pumpfunktion liefern. Strain-Parameter könnten jedoch hinsichtlich der Früherkennung myokardialer Funktionsstörungen und der Beurteilung der transmuralen, myokardialen Mechanik auch für die Diagnostik der diastolischen Dysfunktion mithilfe der MRT von Bedeutung sein (45-48).

Im Besonderen die Nutzung neuer Post-Processing Software stellt einen Fortschritt in der Auswertung dieser myokardialen Deformationsvektoren in der kardialen MRT dar (49). Nachfolgend sollen mehrere Methoden der Strainanalyse erläutert werden.

2.3 Strainanalyse

2.3.1 Definition des Strains

Myokardiale Strains sind Parameter, welche eine Deformation eines Segmentes des Herzmuskels beschreiben (50). Diese gerichtete Deformation wird als Längenänderung zu einem bestimmten Zeitpunkt im Verhältnis zur Ausgangslänge (L_0) des Gewebes (meist die end-diastolische Länge) mithilfe der *Lagrangian* Formel berechnet (51):

$$S(t) = \frac{L(t) - L(0)}{L(0)}$$

Strains können sowohl positive Werte, bei Längenzunahme im Vergleich zur Ausgangslänge, als auch negative, bei Verkürzung, annehmen (52).

Wird der *Lagrangian* Strain nach der Zeit abgeleitet, erhält man die momentane Rate der Veränderung (52). Häufiger jedoch wird die Strain-Rate (SR) als *Natural Strain Rate* angegeben, welche die Rate der Deformation im Verhältnis zur tatsächlichen Länge (L) des Gewebes definiert (52):

$$SR = \frac{1}{L} \times \frac{dL}{dt}$$

Die Deformation des Gewebes kann entlang dreier geometrischer Richtungen erfolgen: longitudinal, zirkumferenziell und radial. Dies steht im Zusammenhang mit dem dreischichtigen Wandaufbau sowie der Kontraktions- und Relaxationsbewegung des linksventrikulären Myokards auf globaler Ebene (53):

- Während der Systole kommt es zu einer longitudinalen Verkürzung des Ventrikels von der Herzbasis zum Apex. Subepikardiale und subendokardiale Gewebefasern verlaufen primär longitudinal, jedoch in entgegengesetzter Richtung. Diese Deformation kommt als globaler longitudinaler Strain (*global longitudinal strain*, GLS) mit einem negativen Wert zum Ausdruck.
- In der mittleren Schicht des Myokards führen zirkumferenziell ausgerichtete Fasern zu einer Umfangsverminderung und einem negativen globalen zirkumferenziellen Strain (*global circumferential strain*, GCS).
- Der globale radiale Strain (*global radial strain*, GRS) beschreibt die Deformation des Myokards auf radialer Ebene als Zunahme der Wanddicke unter Kontraktion und wird folglich mit positiven Werten angegeben.

Eine Veränderung der Strain-Parameter kann Ausdruck einer frühen kardialen Erkrankung mit vorwiegender Beteiligung der zugehörigen Myokardschicht und folglich von diagnostischer Bedeutung sein (54).

Die Berechnung globaler und segmentaler Strains stellt einen sehr wichtigen, jedoch nicht den einzigen Faktor zur Beschreibung der myokardialen Kontraktions- und Relaxationsbewegung dar (55). Zur vollständigen Analyse der Deformation sind zusätzliche Parameter nötig, welche die Scherbewegungen zwischen den Gewebeschichten (*shear*) darstellen (52). Dazu gehört die auch als linksventrikulärer Twist bezeichnete (*LV twist*) Torsionsbewegung des linken Ventrikels unter Kontraktion; eine Rotationsbewegung entlang der Längsachse (52, 56). Diese Parameter können auch im Rahmen der im folgenden beschriebenen Methoden erhoben werden (57). Der Zusammenhang zwischen der Torsionsbewegung unter Relaxation und der frühdiastolischen Füllung hinsichtlich der Signifikanz für die diastolische Dysfunktion ist Thema aktueller Forschung (57).

2.3.2 *Tissue Tagging* in der kardialen MRT

Zerhouni et al. (58) führten bereits 1988 erste Messungen myokardialer Strains mithilfe der kardialen MRT durch. Die angewandte Tagging-Methode ermöglicht durch visuelle Markierungen (*tag*) des Myokards anhand orthogonal verlaufender, radiofrequenzinduzierter Signalveränderungen vor Bildakquisition die Beobachtung der Verschiebung dieser netzartigen Markierung während des Herzzyklus (58, 59). Der Vorteil dieser Technik liegt in der optischen Markierung des Gewebes aufgrund seiner physikalischen Eigenschaft (59). Eine Abnahme der Intensität dieser Markierung während des Herzzyklus sowie eine geringe zeitliche und räumliche Auflösung erschweren die Auswertung (52, 60). Ein gutes Verhältnis von Schichtdicke und Abstand der Tags ist besonders im mittleren Myokard zur Strain-Messung zu finden und zur präzisen Bestimmung der Strains notwendig (53, 59).

Zur Quantifizierung der myokardialen Deformation nach Tagging ist jedoch neben der zusätzlich notwendigen Sequenz auch ein zeitaufwendiges Post-Processing nötig, welches sich unter anderem durch automatisiertes Erkennen des markierten Gewebes mithilfe von *Harmonic Phase Imaging (HARP)* verkürzen und standardisieren lässt (52, 59). Trotz der Weiterentwicklung wie unter anderem durch das *Strain Encoded Imaging (SENC)* sowie durch *Displacement Encoding With Stimulated Echos*

(*DENSE*), welches eine Korrelation zwischen Deformation und Pixelintensität aufzeigt, bleibt das Tagging auch mithilfe von HARP eine hinsichtlich der Strain-Messung primär in der Forschung etablierte Referenzmethode (52, 59).

2.3.3 Feature Tracking in der kardialen MRT

Die Methode des Tissue Trackings bietet die Möglichkeit einer retrospektiven Auswertung myokardialer Strains anhand bereits akquirierter SSFP-Cine Bilder ohne weitere benötigte Sequenzen (61). Diese Post-Processing-Technologie ist aus der Echokardiografie als Speckle Tracking (STE) bekannt und hat kürzlich auch Einzug in die MRT als Feature Tracking (FT-CMR) gefunden (52). Im FT-CMR werden die Strains entlang der endo- und epikardialen Konturen berechnet, indem diese zunächst manuell oder semi-automatisiert als anatomische Landmarke (*feature*) eingezeichnet, erkannt und danach über die Zeit verfolgt werden (61). Es eignet sich im Besonderen zur Auswertung endokardialer Strains, da intramyokardiale Strukturen in der MRT nicht ausreichend abgegrenzt werden können (52). Im Gegensatz dazu werden für das STE in der Echokardiografie intramyokardiale akustische Störsignale (*speckles*) erfasst (52, 54, 61).

In einem ausgewählten Bereich des Bildes wird ein spezifisches Grauwertmuster erkannt und anschließend im zeitlich darauffolgenden Bild erneut identifiziert, um eine lokale Verschiebung dessen darzustellen und daraus Gewebegeschwindigkeiten, Bewegung und Deformation zu berechnen (49, 52). Eine Variation der Größe des Suchfeldes in Abhängigkeit der zeitlichen und räumlichen Auflösung ermöglicht, auch kleinere Veränderungen abzubilden (49, 52).

Das FT-CMR bietet im Vergleich zum STE ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis, bei jedoch geringerer zeitlicher (ca. 30-40ms, bei 25-35 Phasen pro Herzzyklus) und räumlicher Auflösung von etwa 1-2mm und einer Schichtdicke von 6–10mm (49, 59). Da die Aufnahme als Cine-Sequenz eine gemittelte Abbildung des Herzzyklus darstellt, ist die zeitliche Auflösung des FT-CMR zusätzlich abhängig von der Herzfrequenz der Untersuchten (54). Beispielsweise kann die Reduktion der Anzahl ausgelesener k-Raum-Linien in einem Herzzyklus die zeitliche Auflösung verbessern, dies verlängert jedoch die Untersuchungsdauer (62). Der Problematik der Bewegung des beobachteten Features aus der Bildebene heraus, kann mit einem

dreidimensionalen Ansatz des FT-CMR entgegnet werden, indem Lang- und Kurzachsen zeitgleich in die Berechnung der Strains einbezogen werden (54, 63).

Der Vorteil der 3D-Berechnung liegt darin, dass zur vollständigen Charakterisierung der myokardialen Kontraktionsbewegung nicht die orthogonal zueinander verlaufenden Richtungen des Strains im Zusammenhang mit der Scherbewegung zusammengefasst werden müssen, sondern die Strains im Sinne des „*principal strain*“ (55) die effektive Richtung der Deformation darstellen (64).

Trotz diverser Studien zur Reproduzierbarkeit globaler linksventrikulärer Strain-Parameter für das FT-CMR (65) sowie für das zwei- und dreidimensionale STE (66, 67) und zur Validierung beider Entitäten anhand der bekannten Tagging-Methode (68-70), besteht eine große Variation der Strain-Parameter des FT-CMR, insbesondere auf segmentaler Ebene (65, 71, 72). Unterschiede der Feldstärke des Magnetfeldes scheinen jedoch darauf keinen Einfluss zu nehmen (73).

Zur Vergleichbarkeit globaler Strain-Parameter zwischen FT-CMR und STE gelang es *Onishi et al.* (74) eine hohe intermodale Korrelation von linksventrikulärem GLS und GCS sowie einen Zusammenhang dieser globalen Strain-Parameter mit der EF aufzuzeigen. Auch *Obokata et al.* (75) konnten dies ebenso anhand der Erhebung von GLS und GCS an 106 Patientinnen und Patienten im direkten Vergleich von FT-CMR vs. 2D- und 3D-STE feststellen. Die Nutzung des FT-CMR reduzierte zusätzlich in der letzteren Studie die Interobservervariabilität (75).

Neben grundsätzlichen intermodalen Differenzen in der Akquisition der Daten sind auch Unterschiede im Post-Processing in der Bewertung myokardialer Strains zu beachten (51, 54). Aufgrund der Vielzahl der derzeit angebotenen Post-Processing-Software, welche sich sowohl im automatisierten Erkennen und Nachverfolgen der Features als auch im Berechnungsalgorithmus der Strains unterscheiden, besteht eine Problematik in der Vergleichbarkeit der Strain-Parameter des FT-CMR und der Etablierung von Referenzwerten (52, 76).

Ein standardisiertes MRT-Protokoll (4) und eine vereinheitlichte Herangehensweise in der Anwendung der Post-Processing-Software könnten diese Differenzen, die Inter- und Intraobservervariabilität minimieren und die softwareabhängigen Unterschiede ausgleichen (6).

2.3.4 Normwerte des FT-CMR

In einer Metaanalyse untersuchten *Vo et al.* (77) die Strain-Parameter 659 gesunder Probandinnen und Probanden hinsichtlich möglicher Referenzwerte für das FT-CMR. Der Mittelwert des linksventrikulären GLS lag in dieser Metaanalyse bei -20,1% (95% Konfidenzintervall: -20,9% bis -19,3%) bei signifikanter Heterogenität zwischen den verschiedenen Studien, während jedoch kein Einfluss des Geschlechts, der EF, der verwendeten Sequenz, der Feldstärke oder des MRT-Herstellers festgestellt werden konnte (77).

Ein signifikanter Einfluss der Feldstärke konnte für die Heterogenität innerhalb der Studien für den linksventrikulären GCS gefunden werden, der Mittelwert lag bei -23,0% (95% Konfidenzintervall: -24,3% bis -21,7%) (77). Für den linksventrikulären GRS wurde ein Mittelwert von 34,1% bei einem 95% Konfidenzintervall von 28,5% bis 39,7% angegeben (77).

Die Referenzwerte der globalen Strains dieser Metaanalyse stellen das Maximum der gemittelten Strain-Kurve dar (*peak strain*), während es durchaus auch andere Definitionen der globalen Strain-Parameter gibt, welches - neben der Unterschiede im Post-Processing - ebenfalls zur erschwerten Vergleichbarkeit zwischen den Studien führt (77).

Mitunter trägt auch die Auswahl und Anzahl der Schichten in der Berechnung der globalen Strains zur Inhomogenität der Daten innerhalb der Studien bei: So können beispielsweise zur Berechnung des GCS entweder drei Kurzachsen oder eine einzige aus der Mitte des linken Ventrikels herangezogen werden (77). Ein Konsens in der Berechnung sowie ein dreidimensionaler Ansatz des FT-CMR könnten folglich zu einer erhöhten Reproduzierbarkeit der Strain-Parameter führen (78).

Um die Vergleichbarkeit von 2D- und 3D-Feature Tracking zu untersuchen, erhoben *Liu et al.* (78) linksventrikuläre Strain-Parameter 100 gesunder Patientinnen und Patienten für beide Methoden. Ebenfalls analysierten *Qu et al.* (63) die 2D- und 3D-Strains von 150 gesunden Patientinnen und Patienten sowohl auf segmentaler als auch auf globaler Ebene. In beiden Arbeiten findet sich eine ausführliche Beschreibung der gesunden Studienpopulation mit einer Aufteilung in unterschiedliche Altersgruppen und ein gleiches Verhältnis der Geschlechter wieder. Es wurden für beide Studien Bilder mithilfe EKG-getriggter SSFP-Sequenzen bei 1,5 Tesla erhoben und die Post-Processing-Software *cvi42 Circle®* zur Auswertung verwendet. Zusätzlich wurde die

Auswirkung des Geschlechtes und des Alters in beiden Arbeiten erörtert, jedoch nur für das 3D-FT-CMR. Die Ergebnisse fallen diesbezüglich unterschiedlich aus (63, 78).

Die Mittelwerte innerhalb der einfachen Standardabweichung der globalen 2D-Strains der Studie von *Qu et al.* (63) für das FT-CMR überschneiden sich mit denen aus *Liu et al.* (78). Ein direkter Vergleich zur Metaanalyse (77) bleibt jedoch unter anderem aufgrund der unterschiedlich angelegten Konfidenzintervalle schwierig. Weiterhin geht aus beiden Studien hervor, dass globale 2D-Strains wie GLS und GCS höhere Werte annehmen und folglich nicht absolut auf 3D-Wertebereiche übertragbar sind. (63, 78). *Qu et al.* (63) zeigten zusätzlich deutliche Unterschiede auch auf segmentaler Ebene auf. Anders als durch *Liu et al.* (78) konnte jedoch kein Vorteil in der Reproduzierbarkeit der Strains durch die dreidimensionale Methodik gezeigt werden (63).

Für die Beschreibung der diastolischen Funktion können auch SR-Parameter wie die früh- und spätdiastolische SR (*global peak early / late diastolic strain rate*) herangezogen werden, jedoch existieren hierzu nur wenige Arbeiten mit Referenzwerten für das FT-CMR (47, 78). Weiterhin sind diese Parameter unter Vorbehalt und Kenntnis der zeitlichen Auflösung zu bewerten, da SR-Parameter eine Ableitung über die Zeit darstellen.

Liu et al. (78) definierten die folgenden Referenzbereiche der globalen früh- und spätdiastolischen SR des zweidimensionalen FT-CMR:

- Frühdiastolische SR [1/s] angegeben als Mittelwert mit einfacher Standardabweichung:
zirkumferenziell $1,48 \pm 0,44$; radial $-3,76 \pm 1,40$; longitudinal $1,08 \pm 0,27$
- Spätdiastolische SR [1/s] angegeben als Mittelwert mit einfacher Standardabweichung:
zirkumferenziell $0,57 \pm 0,22$; radial $-0,70 \pm 0,32$; longitudinal $0,74 \pm 0,29$

Zusammenfassend bleiben die Unterschiede des Post-Processings, der Inkompatibilität zwischen zwei- und dreidimensionaler Berechnung und der heterogenen Population mit möglichen natürlichen Abweichungen in der gesunden Bevölkerung bestehen (63, 77). Daraus lässt sich die Notwendigkeit zur Standardisierung und der Angabe von Referenzwerten vor dem Hintergrund der

verwendeten Technik sowie für altersspezifische Normbereiche erneut verdeutlichen (6, 36, 63).

2.3.5 Nutzen der Strainanalyse

Der GLS gilt als prognostischer Marker in der echokardiografischen Evaluation der linksventrikulären systolischen Funktion von Erkrankten mit HFpEF (3, 5). *Morris et al.* (79) konnten darüber hinaus eine Einschränkung der diastolischen Funktion anhand frühdiastolischer SR der STE für Erkrankte mit HFpEF aufzeigen.

Für das FT-CMR demonstrierten *Sardana et al.* (80) in einer Studie mit 113 Erkrankten mit HFrEF und 97 HFpEF-Erkrankten sowie einem Kontrollkollektiv von 403 Gesunden, dass globale linksventrikuläre Strains, im Besonderen der GLS für Erkrankte mit HFpEF, prädiktiv genauer als die EF kardiovaskuläre Endpunkte (wie Hospitalisierung und Tod) bestimmten. Weiterhin ist der GLS des FT-CMR auch für andere kardiovaskuläre Erkrankungen wie der dilatativen Kardiomyopathie ein Prädiktor der Mortalität (81).

Linksventrikuläre Strain-Parameter, insbesondere die diastolische SR, könnten wichtige Informationen über die myokardiale Deformation auch während der isovolumetrischen Relaxation der Frühdiastole liefern und scheinen aus diesem Grund vielversprechend in der Analyse der diastolischen Dysfunktion (46, 82-84). Bisher gibt es jedoch nur einige wenige Veröffentlichungen, welche die diastolische Dysfunktion mithilfe linksventrikulärer Strains des FT-CMR in Abgrenzung zu einer gesunden Kontrollgruppe charakterisieren (47, 48).

Die hypertensive Herzerkrankung sowie der Morbus Fabry sind Beispiele für Erkrankungen mit einer möglichen Beeinträchtigung der diastolischen Funktion. Im folgenden Abschnitt sollen vor allem die Veränderungen des linken Ventrikels, die Pathogenese der diastolischen Dysfunktion, die Diagnosekriterien sowie die bisherigen Erkenntnisse der Strainanalyse dieser Erkrankungen in der kardialen MRT dargelegt werden.

2.4 Hypertensive Herzerkrankung

2.4.1 Definition und Pathogenese

Die hypertensive Herzerkrankung (HHD) beschreibt eine vielseitige, molekulare und zelluläre Anpassungsreaktion des Herzes auf eine arterielle Druckbelastung (85). Die arterielle Hypertonie ist eine Erkrankung mit einer weltweiten Prävalenz von 1,13 Milliarden Erkrankten im Jahre 2015 (86). Mit Unterschieden zwischen den Ländern und Regionen steigt die Prävalenz vor allem durch die alternde Bevölkerung (87, 88). Weiterhin trägt die arterielle Hypertonie größtenteils zur Gesamtmortalität kardiovaskulärer Erkrankungen bei (87). Eine durch kontinuierliche Druckbelastung vermittelte komplexe Veränderung - auf struktureller und funktioneller Ebene des Herzes und der Arterien - kann folglich zum Krankheitsbild der HHD führen (85).

Im Hinblick auf die Veränderungen des linken Ventrikels während dieses Adaptationsprozesses sind die zwei folgenden pathophysiologischen Mechanismen wesentlich (85):

1. Die myokardiale Fibrosierung als Zusammenspiel von interstitiellem Umbau und reaktiver Veränderung der Myozyten mit Zunahme der Steifigkeit des Ventrikels (89, 90).
2. Die linksventrikuläre Hypertrophie, welche sowohl konzentrisch als auch exzentrisch auftreten kann und den Phänotypen der hypertensiven Herzerkrankung bestimmt (91, 92).

Die genannten Veränderungen wirken sich vorwiegend auf die diastolische Funktion des linken Ventrikels aus und können im Verlauf ebenso unter Mitbeeinträchtigung der systolischen Funktion im klinischen Syndrom der Herzinsuffizienz resultieren (93-96). Da subklinische Funktionsstörungen bereits in der Latenzphase der HHD auftreten können und die rechtzeitige Therapie der zugrundeliegenden arteriellen Hypertonie potenziell den strukturellen Umbau aufhalten und reduzieren kann, hat die Evaluation der diastolischen Dysfunktion einen besonderen Stellenwert in der frühzeitigen Diagnostik (97-99).

2.4.2 Hypertensive Herzerkrankung in der kardialen MRT

Die kardiale MRT ermöglicht die Erhebung systolischer und diastolischer Funktionsparameter und eine reproduzierbare Beurteilung der linksventrikulären Hypertrophie anhand volumetrischer Daten, wie beispielsweise der linksventrikulären Masse, die ein prognostischer Faktor kardiovaskulärer Events ist (99, 100).

Da auch die Fibrose maßgeblich zur linksventrikulären Hypertrophie beiträgt und ihr prozentualer Anteil im Zusammenhang mit der diastolischen Dysfunktion steht, ist die Quantifizierung der Myokardfibrose wichtig (101, 102). Mithilfe von LGE-Sequenzen (*Late Gadolinium Enhancement*) können Pathologien der extrazellulären Matrix, wie einer ausgeprägten fokalen Fibrose, visualisiert werden, da das Gadolinium sich in Abhängigkeit des verfügbaren Extrazellulärvolumens (ECV) in diesem verteilt und anreichert (103, 104).

Die Analyse der nativen T1- Relaxationszeiten des Gewebes durch die Mapping-Technik der MRT kann zur Quantifizierung der diffusen Myokardfibrose genutzt werden (105). *Iles et al.* (106) beschrieben eine Abnahme der T1-Relaxation nach Kontrastmittelgabe im Zusammenhang mit einer verschlechterten diastolischen Funktion und einer vermehrten diffusen Fibrose des Myokards. Auch aus frühen histopathologischen Untersuchungen geht dieser Zusammenhang von diffuser interstitieller Fibrose mit Verschlechterung der diastolischen Funktion hervor (101). Weiterhin kann aus der Kombination nativer und kontrastmittelgestützter T1-Mapping-Sequenzen das ECV berechnet werden, dessen klinischer Einsatz in der Diagnostik der HHD noch nicht etabliert, jedoch vielversprechend ist (103, 105, 107).

Kuruvilla et al. (108) zeigten, dass eine vermehrte diffuse Fibrose mit der linksventrikulären Hypertrophie der HHD und nicht allein mit der Hypertonie assoziiert ist. In dieser Studie konnte die diffuse Fibrose in einen Zusammenhang mit einer Verminderung der mithilfe von *DENSE* erhobenen zirkumferenziellen Strains, der frühdiastolischen SR und einer Zunahme des ECV gebracht werden (108). Auch *Niu et al.* (109) konnten einen Zusammenhang von linksventrikulärer globaler Strains des FT-CMR mit dem ECV von Erkrankten mit HHD feststellen. Die globalen Strains korrelierten jedoch stärker mit dem linksventrikulären Masse-Index (LVMI) (109).

2.5 Morbus Fabry

2.5.1 Definition und Pathogenese

Der Morbus Fabry (M. Fabry), auch Anderson-Fabry genannt, ist eine X-chromosomal-rezessiv vererbte Speicherkrankheit. Durch eine verminderte Aktivität des Enzyms Alpha-Galaktosidase A kommt es zur Akkumulation von Glykosphingolipiden in den Lysosomen multipler Gewebe mit vielseitigen Auswirkungen auf die Organe. Neben Ablagerung von Sphingolipiden in den Koronarien sowie einer Beteiligung der Herzklappen kommt es zu einer Anreicherung in den Kardiomyozyten. Im Verlauf kann es myokardial mit Fortschreiten der Erkrankung zu einer Hypertrophie beider Kammern aufgrund einer reaktiven Inflammation kommen (110-112).

Die häufig konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie wird im Progress der Erkrankung von einer myokardialen Fibrose der basalen, inferolateralen Wand begleitet und kann bei zunächst milder diastolischer Dysfunktion und erhaltener systolischer Funktion im Progress zu einer Herzinsuffizienz, zu Arrhythmien und Myokardinfarkten sowie zu einem plötzlichen Herztod führen (113, 114).

Nordin et al. (110) beschrieben eine subklinische myokardiale Akkumulation bereits im Kindesalter und insgesamt früher für das männliche Geschlecht. Eine Enzymersatztherapie ist möglich und kann auch die kardiale Symptomatik in Abhängigkeit der Schwere der Myokardfibrose lindern (115). Profitieren können Patientinnen und Patienten im weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadium durch eine Verminderung der Hypertrophie sowie Besserung der systolischen Funktion (112).

2.5.2 Morbus Fabry in der kardialen MRT

Aufgrund der Heterogenität der Phänotypen des M. Fabry charakterisierten *Nordin et al.* (110) den Verlauf der myokardialen Beteiligung mithilfe dreier Krankheitsstadien, welche jedoch auch geschlechtsspezifische Unterschiede aufwiesen:

1. Die Phase der subklinischen Akkumulation der Glykosphingolipide,
2. Eine reaktive Inflammation mit Hypertrophie sowie eine Hypertrophie der Myozyten mit Zunahme der kontraktilen Proteine,
3. Die Fibrose des Myokards und die funktionelle Beeinträchtigung der Herzfunktion.

Nach *Nordin et al.* (110) stellten sich diese Phänotypen mit unterschiedlichen Mustern in der kardialen MRT dar. *Sado et al.* (116) beschrieben ebenfalls einen mehrphasigen Verlauf der Erkrankung im Zusammenhang mit Veränderungen der inferolateralen Wand in der kardialen MRT. Neben einer mittels kardialer MRT nicht nachweisbaren Veränderung und einer leichten Stufe der Akkumulation berichteten *Sado et al.* (116) auch von einer pseudonormalen Zwischenstufe mit einem balancierten Verhältnis von Fibrose und Speicherung der Sphingolipide.

Eine Verminderung von nativen T1-Relaxationszeiten kann unter anderem auf die Speicherung von Lipiden innerhalb des Myokards deuten. Im Zusammenhang mit einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels kann folglich in Abgrenzung zu anderen kardialen Erkrankungen die Diagnose des M. Fabry gestellt werden (12, 116). Auch für Patienten und Patientinnen ohne linksventrikuläre Hypertrophie kann der Einsatz von T1-Maps hinsichtlich der Früherkennung der Erkrankung genutzt werden (116). Das Stadium der Pseudonormalisierung kann aufgrund des Ausgleichs zwischen verminderten T1-Relaxationszeiten bei Lipideinlagerung und erhöhten T1-Werten durch die intrazelluläre Hypertrophie der Myozyten sowie durch eine diffuse Fibrose hervorgerufen werden (110).

Auch für die Diagnostik des M. Fabry ist ein Nachweis der Fibrose mithilfe von LGE-Sequenzen möglich, welche ein fokales Verteilungsmuster der Fibrose in der lateralen Wand aufzeigen (117). Auch zur Differenzierung bei normalen T1-Werten kann das LGE genutzt werden (110). Darüber hinaus ist der Nachweis von Ödemen durch verlängerte T2-Zeiten als Korrelat der entzündlichen Reaktion in ausgeprägten Fällen und bei weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadien möglich (12, 111).

Neben den bereits aus der Echokardiografie bekannten Änderungen der Kontraktionsgeschwindigkeiten könnte auch die Auswertung von Strains der kardialen MRT dazu genutzt werden, gestörte myokardiale Kontraktionsbewegungen sowie die diastolische Dysfunktion frühzeitig zu erkennen und den Phänotypen des M. Fabry zu bestimmen (112, 118). *Wilson et al.* (119) konnten für Erkrankte mit linksventrikulärer Hypertrophie im Vergleich zu Erkrankten ohne Hypertrophie eine signifikante Abnahme des GCS des FT-CMR feststellen. Weitere Arbeiten – auch aus der Echokardiografie - deuten auf Einschränkungen der linksventrikulären Funktion bereits vor Auftreten der Hypertrophie hin und zeigen frühzeitige Veränderung longitudinaler und radialer globaler Strains auf (120-123).

3 Material und Methoden

3.1 Untersuchungskollektive

3.1.1 Gesunde Probandinnen und Probanden

Im Rahmen des Pilotprojektes der prospektiven MaiCo-Studie (Multiparametrische kardiale Magnetresonanztomografie in der Normalbevölkerung und in den bestimmten Krankheitskohorten) wurden 70 gesunde, erwachsene Freiwillige eingeschlossen. Die Genehmigung zur Untersuchung des gesunden Kollektivs wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz erteilt (Referenznummer 837.196.13 (8881-F)). Als Ausschlusskriterium galten neben einer Einschränkung der Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von unter 60ml/min pro 1,73m² Körperoberfläche auch kardiovaskuläre Erkrankungen in der Anamnese. Darüber hinaus waren Kontraindikationen zur Durchführung der MRT, einer Kontrastmittelgabe sowie das Bestehen einer Schwangerschaft, Klaustrophobie und das Vorhandensein von Herzschrittmachern oder implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) weitere Ausschlusskriterien.

7 Probandinnen und Probanden wurden aufgrund unvollständiger Cine-Sequenzen von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Bei allen anderen Probandinnen und Probanden ergaben sich keine Hinweise auf kardiale Erkrankungen im Rahmen der durchgeführten MRT. Für diese Arbeit konnten folglich die Messungen von insgesamt 30 Probandinnen (47,6%) und 33 Probanden (52,4%) ausgewertet werden.

3.1.2 Erkrankte mit hypertensiver Herzerkrankung

In diesem Kollektiv konnten retrospektiv 45 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, darunter 10 (22,2%) Frauen und 35 (77,8%) Männer. Diese hatten zwischen Februar 2007 und Mai 2018 eine kardiale MRT erhalten und die Diagnose der HHD wurde nach den folgenden Kriterien gestellt: 1) Bestehen einer chronischen arteriellen Hypertonie, 2) eine enddiastolische Septumdicke von >11mm und 3) verlängerte T1-Relaxationszeiten.

Darüber hinaus konnte retrospektiv anhand von Parametern aus Befunden der Echokardiografie, welche in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit der kardialen MRT erfolgte, eine weitere Differenzierung des Kollektivs vorgenommen werden: Gemäß der *Empfehlung der American Society of Echocardiography und der European Association of Cardiovascular Imaging (1)* wurden die vorhandenen echokardiografischen Daten mittels des darin beschriebenen Flussdiagrammes mit myokardialen Erkrankungen ausgewertet, sodass eine Zuteilung von 8 Patientinnen und Patienten in die Subgruppe (HHDD) mit diastolischer Dysfunktion 1. Grades sowie einer Patientin mit diastolischer Dysfunktion 2. Grades erfolgte.

3.1.3 Erkrankte mit Morbus Fabry

Für dieses Patientenkollektiv wurden retrospektiv 61 Erkrankte mit M. Fabry ausgewählt, welche im Zeitraum zwischen Februar 2013 und August 2018 eine kardiale MRT erhalten hatten. Hierunter waren 33 Frauen (54.1%) und 28 Männer (45,9%). Die Diagnose wurde mittels genetischer Testung bestätigt. Es erfolgte die weitere Unterteilung des Kollektivs gemäß *Nordin et al. (110)* in die unterschiedlichen Schweregrade: 19 subklinische Patientinnen und Patienten wurden dem Schweregrad 1 und 22 Patientinnen und Patienten dem Schweregrad 2 zugeteilt werden. Letztere zeigten entweder verkürzte T1-Relaxationszeiten und/oder eine Erhöhung der Myokardmasse. Weiterhin wurden 20 Erkrankte in die Gruppe des M. Fabry Schweregrad 3 eingeordnet, welche im Folgenden als gesonderte Subgruppe (Fabry3) aufgeführt ist. Die Erkrankten dieser Subgruppe wurden aufgrund der verkürzten T1-Relaxationszeiten, des pathologischen LGE sowie einer erhöhten Myokardmasse diesem Schweregrad zugeteilt. Aufgrund der Zuteilung gemäß des Schweregrades nach *Nordin et al. (110)* ist davon auszugehen, dass Erkrankte der Subgruppe Fabry3 eine Einschränkung der kardialen Funktion haben, die mit einer im Vergleich zu den anderen Schweregraden deutlicheren, ventrikulären Relaxationsstörung einhergeht.

3.2 Kardiales MRT-Protokoll und Bildanalyse

3.2.1 Kardiales MRT-Protokoll

Alle prospektiv eingeschlossenen, gesunden Probandinnen und Probanden erhielten eine kardiale MRT bei einer magnetischen Flussdichte von 3 Tesla (Magnetom Prisma®, Siemens Healthineers). Drei Patientinnen und Patienten des HHD-Kollektivs sowie 12 Erkrankte des M. Fabry-Kollektivs wurden an einem 1,5 Tesla-Gerät (Magnetom Sonata® oder Avanto®, Siemens Healthineers), die übrigen bei 3 Tesla (Magnetom Prisma®, Magnetom Skyra®, Siemens Healthineers) untersucht.

Die Pulssequenzparameter der SSFP-Datenakquisition am Magnetom Prisma® waren: TR/TE 3,7ms/1,39ms, Erfassung innerhalb von 10 Herzschlägen pro Schicht, field of view 360mm, Flipwinkel von 60°, Voxelgröße von 1,5mm x 1,5mm x 8,0mm. Es wurden 25 Phasen pro Herzzyklus rekonstruiert. Es erfolgte eine parallele Bildgebung mit einem Beschleunigungsfaktor von 3. Die Sequenzen wurden unter synchroner Ableitung eines Elektrokardiogramms aufgenommen. Zur Signaldetektion wurden die im Untersuchungstisch integrierten Spine-Array-Spulenelemente sowie eine ventral auf den Brustbereich aufgelegte 18-Kanal Body-Spule (Body 18®, Siemens Healthineers) herangezogen. Die intravenöse Gabe des Kontrastmittels Gadotersäure (Dotarem) erfolgte in einer Dosis von 0.2mmol/kg Körpergewicht. Hierzu konnten die allgemeinen Patientendaten wie Geburtsdatum, Geschlecht sowie Gewicht und Größe aus den Patienteninformationsbögen herausgelesen und elektronisch gespeichert werden.

3.2.2 Post-Processing

Für die Auswertung der SSFP Cine-Sequenzen wurden die Datensätze in die frei erwerbliche FT-CMR-Software (cvi42 Circle®, Circle Vascular Imaging, Canada; Version 5.6.2) hochgeladen und anschließend bearbeitet. Primär erfolgte die Auswahl der SSFP Cine-Sequenzen der Kurzachse sowie der Langachsen im Zweikammer- und Vierkammer-Blick. Anschließend wurde nach Zentrierung des Bildes die semi-automatisierte Markierung der endo- und epikardialen Kontur der Endsystole sowie der Enddiastole gemäß den Empfehlungen der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (4) durchgeführt. Die endokardialen Konturen der Langachse konnten für

jede Phase ebenfalls semi-automatisiert eingezeichnet werden. Hierfür wurde zunächst die Länge des linken Ventrikels für den Zwei- und Vierkammerblick mit einer Markierung von der Mitralklappenebene bis zum Apex definiert. Darüber hinaus erfolgte die endokardiale Konturenzeichnung für die Cine-Sequenzen in der Kurzachse in jeder Phase und jedem Schnitt zunächst manuell. Im Verlauf kam es zu einem Update der Software und einer Automatisierungsmöglichkeit dieses Schrittes. Alle Konturen wurden überprüft und im Falle einer Abweichung manuell mithilfe der in der Software integrierten Zeichenwerkzeuge korrigiert. Die Auswahl der zur Berechnung der Funktionsparameter eingeschlossenen basalen Kurzachsenschnitte erfolgte visuell: es wurden nur Schnitte eingeschlossen, auf denen mindestens 50% eines zusammenhängenden Myokards zu sehen waren (4). Gemäß (4) wurde auch der linksventrikuläre Ausflusstrakt in der quantitativen Auswertung der linksventrikulären Masse sowie des Volumens mitberücksichtigt, während Papillarmuskel und Trabekel nicht miteingeschlossen wurden.

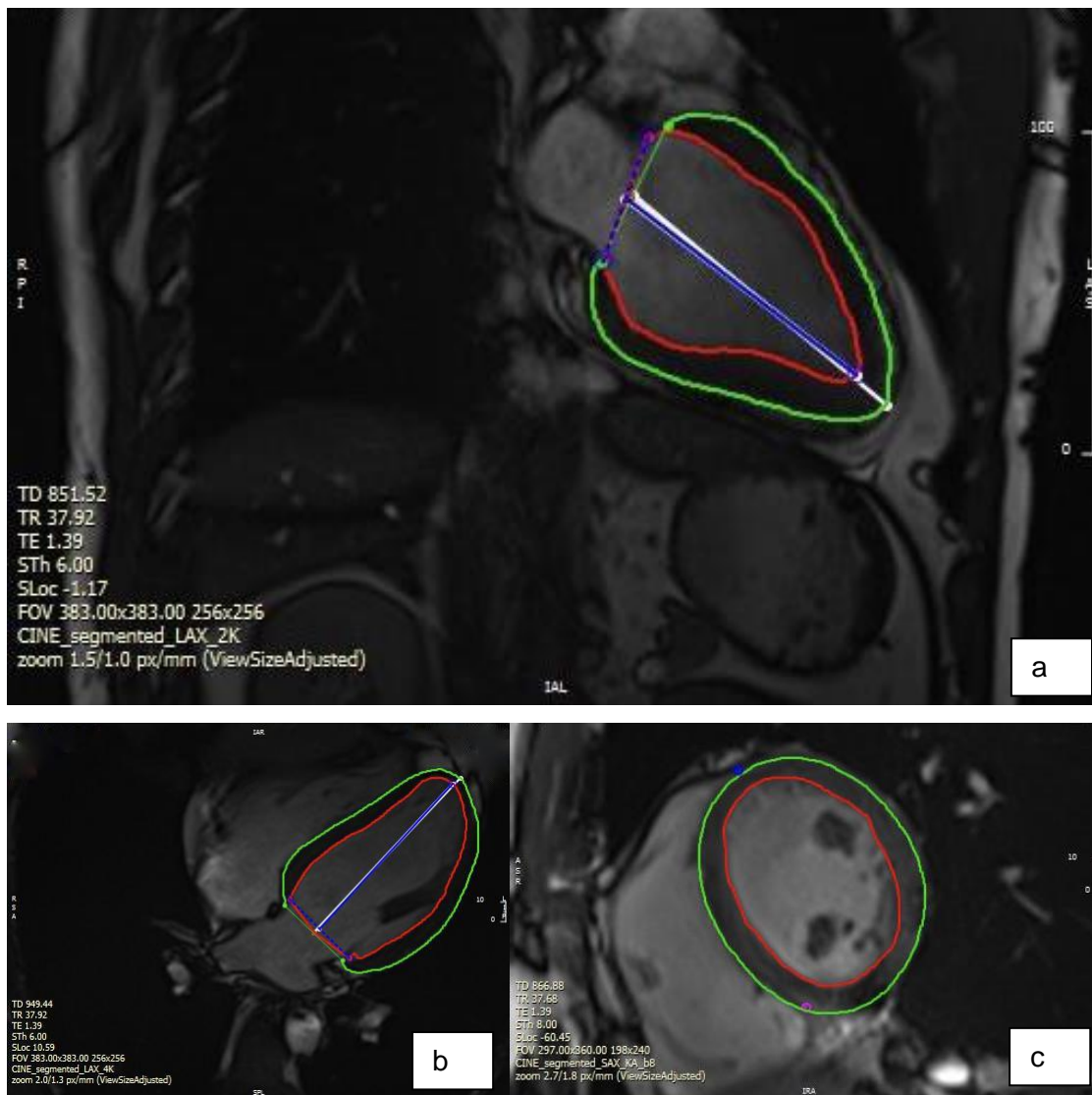


Abbildung 1: Enddiastolische Konturen des Post-Processings mit cvi42 Circle® eines gesunden Probanden,
a. im Zwei-Kammerblick der Langachse,
b. im Vier-Kammerblick der Langachse und
c. im mittventrikulären Kurzachsenschnitt

3.2.3 Analyse der Volumetrie und der Strains

Auf Basis der endo- und epikardial eingezeichneten Konturen konnten für diese Arbeit die folgenden volumetrischen Parameter erhoben werden: Das endsystolische (ESV) und enddiastolische (EDV) Volumen, die Ejektionsfraktion (EF) sowie die Myokardmasse der Diastole (LVM). Letztere berechnet sich über das spezifische Myokardgewicht von 1,05g/ml sowie der Schichtdicke und der Anzahl der einbezogenen Schichten.

Anschließend konnten die eingezeichneten endo- und epikardialen Konturen der Kurzachse zur Berechnung der Strains genutzt werden. Zunächst wurde eine Markierung der Längsausdehnung des linken Ventrikels jeweils im Zweikammer- sowie im Vierkammerblick per Hand festgelegt. Nach Hinzunahme der Konturen der Langachse - in gleicher Phase zur Kurzachse - erfolgte die Strainanalyse automatisiert. Hierzu erfolgte die Bestimmung der Deformation anhand des automatisierten Trackings der Features zwischen den endo- und epikardialen Konturen über den Herzzyklus hinweg.

Ebenso wurde manuell eine Abgrenzung des linken Ventrikels gegenüber dem rechten Ventrikel mithilfe zweier Markierungspunkte am anterioren und inferioren Rand eines Kurzachsenschnittes aus der Mitte des Ventrikels vorgenommen und über die Software in alle Schichten und 25 Phasen durchgegeben. Neben der Berechnung der globalen Strain-Parameter erfolgte die automatisierte Berechnung der globalen diastolischen SR, jeweils radial, zirkumferentiell und longitudinal (GDRSR, GDCSR, GDLSR). Diese diastolische SR wird als *peak diastolic strain rate* definiert, sodass diese das jeweilige Maximum der SR in der Diastole widerspiegelt.

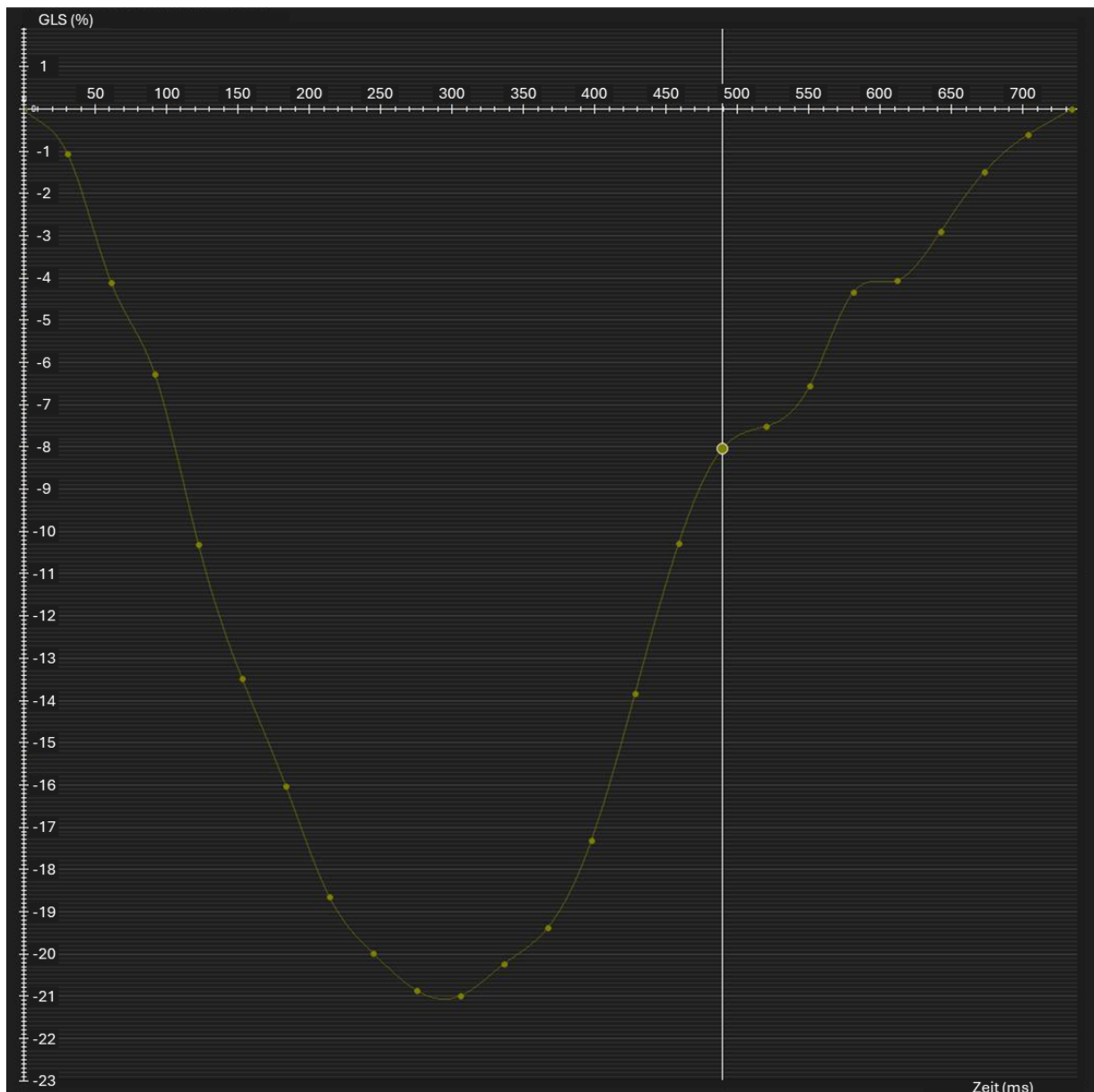


Abbildung 2: Strain-Zeit-Kurve des GLS am Beispiel einer gesunden Probandin

Des Weiteren wurde als Ableitung der automatisch erstellten Zeit-Volumen-Kurven die *Peak Filling Rate* (PFR) bestimmt, diese stellt die maximale Änderung des diastolischen transmitralen Einstromes (in [ml/s]) dar (124). Für die Berechnung der Zeit-Volumen-Kurven bildet die endokardiale Konturenzeichnung der Kurzachsen in allen Phasen die Grundlage. Auch wird die PFR weiterhin in Bezug auf die Herzfrequenz untersucht, da diese einen Einfluss auf die PFR nehmen kann. Indiziert wird im Folgenden die PFR als PFRI angegeben, diese berechnet sich wie folgt:

$$\text{PFRI [ml]} = \frac{\text{PFR [ml/s]}}{\left(\frac{\text{HF}}{60}\right) [1/s]}$$

Da es sich sowohl bei der PFR wie auch bei den SR-Parametern um zeitabhängige Variablen handelt, wurden diese zusätzlich genormt auf die Herzfrequenz der untersuchten Probandinnen und Probanden angegeben.

Diese berechnen sich nach der Formel:

$$\text{GDSRI [-]} = \frac{\text{GDSR [1/s]}}{\left(\frac{\text{HF}}{60}\right) [1/s]}$$

Sie werden im Folgenden ihrer Richtung entsprechend aufgeführt (GDRSRI, GDCSR, GDLSRI).

3.3 Statistische Analyse

Nach statistischer Beratung durch das Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz wurden zur Analyse das Statistikprogramm IBM® SPSS® (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 27.0.1.0 Armonk, NY: IBM Corp) sowie MedCalc® for Windows, Version 19.4 (MedCalc Software, Ostend, Belgium) verwendet.

Es erfolgte zunächst eine deskriptive Auswertung der Strainanalyse sowie der volumetrischen Daten der Patientenkollektive sowie eine Testung auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk. Das EDV und die diastolische Myokardmasse wurden auf die Körperoberfläche (BSA) indiziert (EDVI und LVMI). Ein parametrischer Vergleich der Mittelwerte zwischen den Patientenkollektiven sowie den Subgruppen innerhalb der Kollektive wurde für normalverteilte Variablen mithilfe eines Zweistichproben-t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Für nicht normalverteilte Variablen wurde zum Vergleich der nicht parametrische Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Diese werden im Folgenden als Median und Interquartilsabstand (unteres und oberes Quartil) angegeben, wohingegen normalverteilte Daten mit Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben werden¹. Das Signifikanzniveau wird mit $\alpha = 0,05$ definiert.

Zur Bestimmung der Trennschärfe wurde eine Auswertung mittels ROC-Analyse (*Receiver Operating Characteristics*) vorgenommen. Hieraus wurde die AUC (*Area Under Curve*) bestimmt sowie ein interkollektiver Vergleich der ROC der Strains, SR mit den ROC-Kurven für die volumetrischen Parameter EDVI, LVMI sowie der EF nach *DeLong et al (125)* durchgeführt. Der in der Tabelle 1 angegebene p-Wert bezieht sich auf den ROC-Kurven-Vergleich des jeweiligen Parameters mit dem LVMI. Bei einer AUC von $>0,800$ wurde zusätzlich die Bestimmung eines Cut-Off Wertes sowie die Bestimmung von Sensitivität, Spezifität gemäß des Index nach *Youden (126)* durchgeführt. Die tabellarische Zusammenfassung mit Angabe der AUC sowie des p-Wertes findet sich im Anhang.

¹ In dieser Arbeit werden die Werte der Standardabweichung sowie des unteren und oberen Quartils zur besseren Lesbarkeit stets ohne die zugehörige Einheit des Parameters mitgeteilt.

Weiterhin ist eine tabellarische Gesamtauswertung aller volumetrischer Parameter sowie der Strain-Parameter im Anhang dargestellt. Zur besseren Vergleichbarkeit sind die Daten hierin zusätzlich als Mittelwert und Standardabweichung angegeben und entsprechend markiert.

Aufgrund der geringen Stichprobenanzahl der Subgruppen (HHDD und Fabry3) und der breiten Streuung finden sich die Parameter der Subgruppenanalyse gemäß ihrer Verteilung als Median und Quartile (1. und 3.) oder als Mittelwert und Standardabweichung in den Tabellen 5 und 6.

4 Ergebnisse

4.1 Gesunde Probandinnen und Probanden

4.1.1 Deskriptive Statistik der Volumetrie

Im Patientenkollektiv der Gesunden betrug das mittlere Alter $29,21 \pm 8,5$ Jahre und reichte von 20 Jahren bis 58 Jahren. Unter den volumetrischen Daten war der EDVI nicht normalverteilt, welcher bei einem Median von $81,7 \text{ ml/m}^2$ ($76,2/94,2$) lag. Die BSA lag im Mittel bei $1,90\text{m}^2 \pm 0,21$ und das EDV bei $162,4\text{ml} \pm 36,0$. Im Mittel zeigten sich darüber hinaus eine EF von $59,8\% \pm 5,7$ sowie eine diastolische Myokardmasse von $101,4\text{g} \pm 29,2$. Der LVMI lag im Mittel bei $52,7\text{g/m}^2 \pm 11,1$. Für die PFR errechnete sich ein mittlerer Wert von $577,3\text{ml/s}$ bei einer Standardabweichung von $\pm 142,8$, für den PFRI $8,2\text{ml} \pm 2,2$.

4.1.2 Deskriptive Statistik der Strains

Nicht normalverteilt waren sowohl der GLS als auch die SR-Parameter sowie der auf die HF genormte GDLSRI. Es zeigte sich für den GLS ein Median von $-17,0\%$ ($-18,7/-15,0$). Der GRS lag bei einem Mittelwert von $30,4\% \pm 5,5$, der GCS von $-18,1\%$ bei einer Standardabweichung von $\pm 2,2\%$. Für die GDLSR errechnete sich ein Median von $0,971/\text{s}$ ($0,80/1,20$). Für die GDRSR ergaben sich ein Median von $-2,24/\text{s}$ ($-2,63/-1,66$) und für die GDCSR ein Median von $1,21/\text{s}$ ($1,07/1,42$).

4.2 Erkrankte mit hypertensiver Herzerkrankung

4.2.1 Deskriptive Statistik der Volumetrie

Die Patientinnen und Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung waren im Mittel $58,9$ Jahre alt. Die Standardabweichung betrug $\pm 12,4$ Jahre.

Im Mittel lag das EDV bei einem Wert von $193,9\text{ml} \pm 58,0$. Bei einer mittleren BSA von $2,11\text{m}^2 \pm 0,26$ errechnete sich ein mittleres EDVI von $92,3\text{ml/m}^2 \pm 24,9$. Die EF lag bei einem Mittelwert von $50,8\%$ und einer Standardabweichung von $\pm 18,2\%$. Weiterhin zeigte sich die LVM nicht normalverteilt bei einem Median von $152,1\text{g}$ ($135,7/187,0$) sowie auf die BSA genormt bei einem Wert von $73,4\text{g/m}^2$ ($63,1/93,0$). Auch die PFR

und der PFRI waren nicht normalverteilt und lagen im Median bei 400,7ml/s (299,4/515,2) bzw. bei 6,1ml (4,3/7,9).

4.2.2 Deskriptive Statistik der Strains

Die Mittelwerte lagen für den GLS bei $-11,8\% \pm 3,8$, für den GRS bei $19,9\% \pm 10,5$ und für den GCS bei $-12,5\% \pm 6,1$. Die globalen SR-Parameter waren nicht normalverteilt mit den Werten: GDLSR 0,60/s (0,48/0,81), GDRSR $-0,91/s (-1,36/-0,53)$, GDCSR 0,70/s (0,54/0,90).

4.2.3 Subgruppenanalyse HHDD

Für die Subgruppe des Kollektivs mit echokardiographisch bestätigter, diastolischer Dysfunktion (n=9) konnten die folgenden Werte erhoben werden: Die BSA betrug im Mittel $1,99m^2 \pm 0,21$, das EDV $197,4ml \pm 55,0$ und das EDVI $98,5ml/m^2 \pm 22,38$. Für die EF ergab sich ein Mittelwert von 47,9% bei einer Standardabweichung von $\pm 14,7\%$. Die LVM war nicht normalverteilt und lag bei einem Median von 148,0g (139,3/191,3), auf die BSA genormt bei $73,8g/m^2 (68,2/97,9)$.

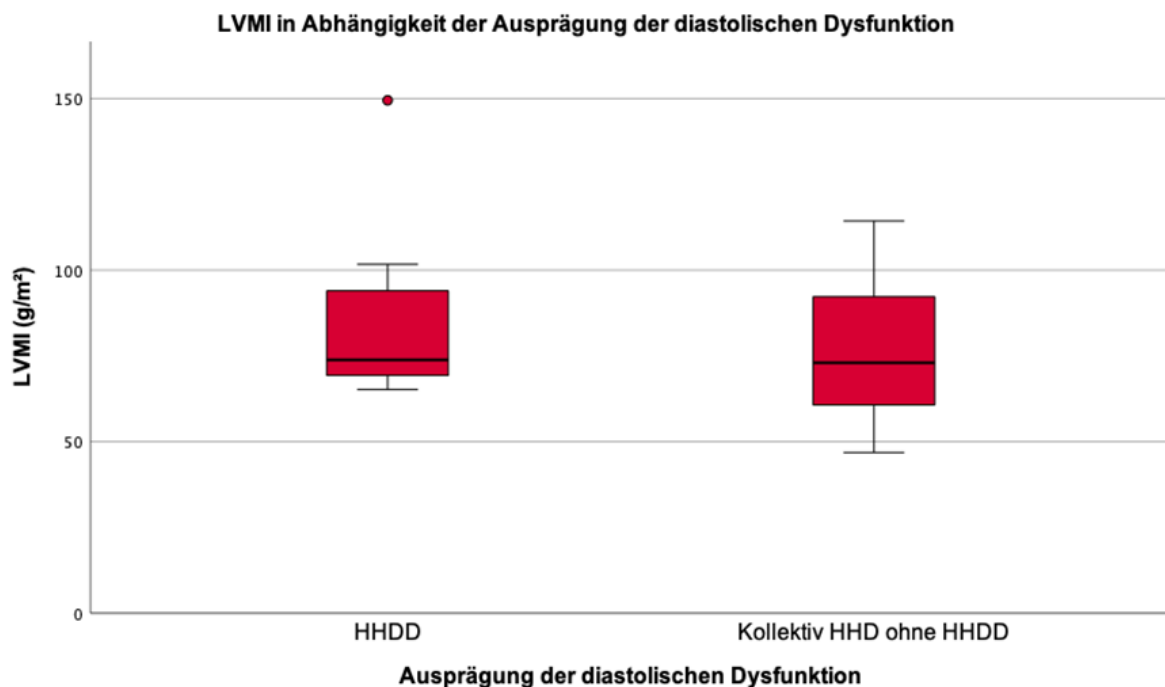


Abbildung 3: Boxplots des Vergleichs von LVMI zwischen dem Gesamtkollektiv der HHD und der Subgruppe HHDD

Für den GLS errechnete sich ein Mittelwert von $-12,2\% \pm 3,9$. Der Median für den GRS lag bei $11,8\%$ ($10,9/28,1$) und für den GCS bei $-9,0\%$ ($-17,1/-8,6$). Die Mittelwerte und Standardabweichung für die PFR und den PFRI lagen bei $416,9\text{ml} \pm 123,4$ und $6,7\text{ml/s} \pm 2,5$. Die Ergebnisse der SR-Auswertung dieser Subgruppe sind in der Tabelle 6 aufgeführt.

4.3 Erkrankte mit Morbus Fabry

4.3.1 Deskriptive Statistik der Volumetrie

Das mittlere Alter im Kollektiv der an M. Fabry Erkrankten betrug $42,5$ Jahre bei einer Standardabweichung von $\pm 17,1$ Jahren. Hier zeigte sich die EF normalverteilt bei einem Mittelwert von $64,4\% \pm 8,6$. Der Median der BSA lag bei $1,76\text{m}^2$ ($1,69/1,89$), des EDV bei $146,6\text{ml}$ ($119,0/183,0$) sowie des EDVI bei $80,6\text{ml/m}^2$ ($69,1/101,4$). Auch die LVM und der LVMI zeigten sich nicht normalverteilt und lagen bei einem Median von $126,6\text{g}$ ($95,1/158,4$) und $62,7\text{g/m}^2$ ($53,3/84,8$). Für die PFR betrug der Mittelwert $507,6\text{ml/s} \pm 166,4$. Der PFRI zeigte einen Median von $7,5\text{ml}$ ($6,0/9,9$).

4.3.2 Deskriptive Statistik der Strains

Der GLS lag bei einem Mittelwert von $-14,4\% \pm 3,4$, der GRS bei einem Wert von $30,8\% \pm 7,0$ und der GCS bei $-18,1\% \pm 2,7$. Die GDLSR war nicht normalverteilt. Der Median betrug $0,921/\text{s}$ ($0,67/1,03$). Für die GDRSR errechnete sich ein Mittelwert von $-2,04/\text{s} \pm 0,77$. Die GDCSR lag im Mittel bei $1,16/\text{s} \pm 0,34$.

4.3.3 Subgruppenanalyse M. Fabry

Für insgesamt 20 Erkrankte mit einer Ausprägung des M. Fabry Schweregrad 3 zeigte sich im Mittel eine BSA von $1,80\text{m}^2 \pm 0,16$. Bei einem EDV von $166,4\text{ml} \pm 63,9$ ergab sich ein Mittelwert für den EDVI von $86,1\text{ml/m}^2 \pm 30,9$. Die EF war nicht normalverteilt bei $67,2\%$ ($54,1/71,8$). Die LVM betrug $169,5\text{g} \pm 51,8$, das LVMI $91,6\text{g/m}^2 \pm 26,1$.

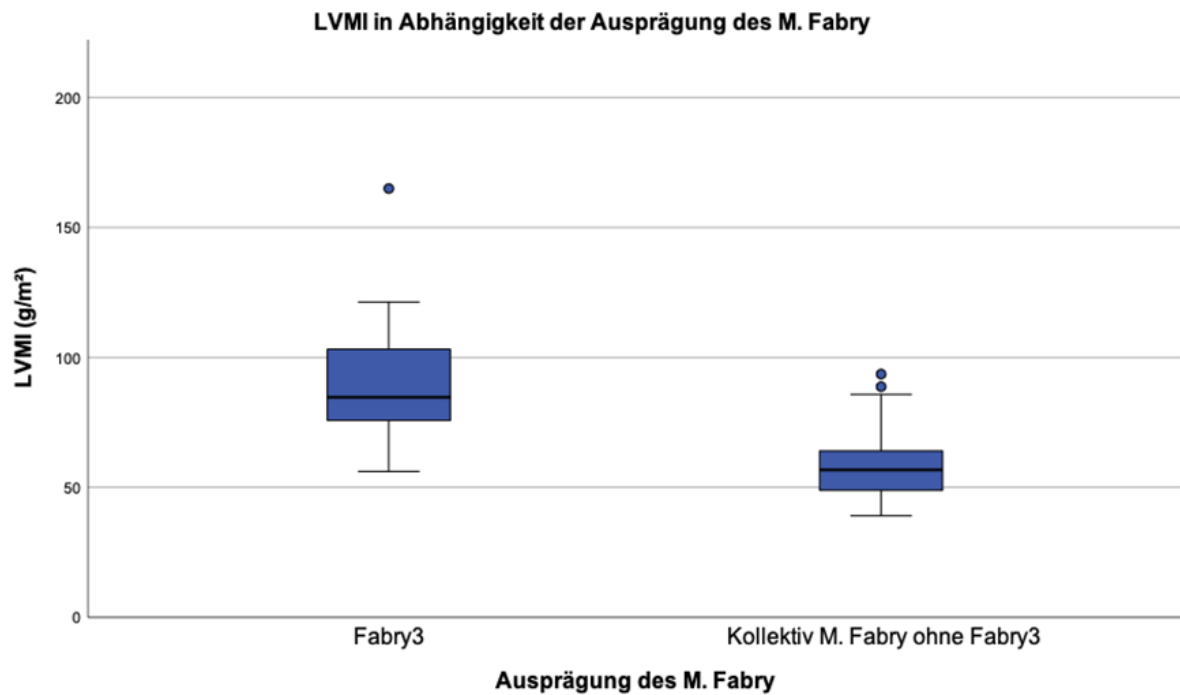


Abbildung 4: Boxplots des Vergleichs von LVMI zwischen dem Gesamtkollektiv des Morbus Fabry und der Subgruppe Fabry3

Für den GLS zeigte sich ein Mittelwert von $-12,6\% \pm 3,3$ für den GRS ein Wert von $28,2\% \pm 7,5$ und für den GCS lag der Mittelwert bei $-16,8\% \pm 3,1$. Die PFR sowie der PFRI lagen bei $493,2\text{ml/s} \pm 206,9$ bzw. $8,3\text{ml} \pm 4,1$. Die SR-Auswertungen dieser Subgruppe sind ebenfalls in der Tabelle 6 zusammengefasst.

4.4 Interkollektiver Vergleich

4.4.1 Gesunde Freiwillige im Vergleich zu Erkrankten mit hypertensiver Herzerkrankung

Im Vergleich der volumetrischen Parameter zeigte sich, dass sich die beiden Gruppen statistisch signifikant hinsichtlich EF, LVM, LVMI und BSA unterscheiden. Der Mittelwert der EF der gesunden Freiwilligen war höher als im erkrankten Kollektiv. Die Werte der LVM sowie des LVMI und der BSA zeigten sich für das Kollektiv der HHDs erhöht. Der EDVI zeigte keine signifikanten Unterschiede. Die Mittelwerte der PFR als auch des PFRI waren statistisch signifikant geringer für Erkrankte mit HHD.

Im Vergleich der Strainanalysen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für alle globalen Strain-Parameter. Die Mittelwerte des GLS und des GCS waren für das Kollektiv der HHDs statistisch signifikant höher. Der Mittelwert des GRS war signifikant geringer für Erkrankte mit HHD. Auch die diastolischen SR und die Indices waren statistisch signifikant unterschiedlich. Die Mittelwerte der GDLSR und GDCSR sowie der zugehörigen Indices zeigten für hypertensiv Herzerkrankte verminderte Werte. Die Mittelwerte des GDRSR und der GDRSRI waren für das erkrankte Kollektiv höher.

Ebenso zeigten sich im Vergleich der Subgruppe HHDD mit den gesunden Freiwilligen statistisch signifikante Unterschiede der Strain- und diastolischen SR-Parameter und Indices analog zum Hauptkollektiv HHD.

Insgesamt konnten in der interkollektiven Analyse sowohl für die globalen Strains als auch für die diastolischen SR und die Indices hohe AUC-Werte dokumentiert werden, welche sich jedoch nicht statistisch signifikant von der AUC des LVMI unterschieden. Die AUC-Werte der PFR sowie des PFRI waren kleiner 0,800 und nach *DeLong et al.* (125) statistisch signifikant niedriger im Vergleich mit der AUC des LVMI.

Tabelle 1: Ergebnisse der ROC-Analysen im Vergleich zwischen Gesunden und Erkrankten mit HHD.

Gesunde versus Erkrankte mit HHD						
Parameter	Cut-Off	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Index nach Youden (122)	AUC	p-Wert
LVMI [g/m ²]	≤ 61,626	84,13	78,57	0,6270	0,871	-
GLS [%]	> -15,640	86,67	73,33	0,6000	0,857	0,7474
GRS [%]	≤ 26,920	80,00	80,00	0,5460	0,819	0,2383
GCS [%]	> -16,010	73,33	82,54	0,5587	0,829	0,3242
GDLSR [1/s]	≤ 0,620	62,22	98,33	0,6056	0,867	0,9308
GDRSR [1/s]	> -1,440	80,00	92,06	0,7206	0,895	0,4796
GDCSR [1/s]	≤ 0,860	75,56	93,65	0,6921	0,895	0,4736
GDLSRI [-]	≤ 0,640	72,73	84,75	0,5747	0,869	0,8580
GDRSRI [-]	> -1,090	68,18	98,39	0,6657	0,905	0,4177
GDCSRI [-]	≤ 0,730	70,45	95,16	0,6562	0,901	0,4803

Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den Vergleich der AUC zwischen der jeweiligen Variable und der AUC des LVMI nach *DeLong et al.*

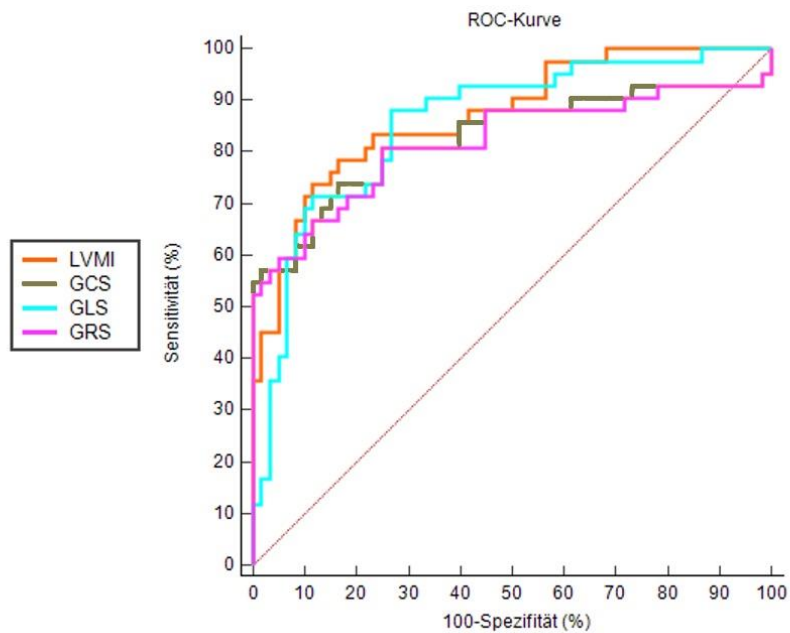


Abbildung 5: ROC-Kurve: Vergleich der globalen Strains und des LVMI von Gesunden mit Patientinnen und Patienten des HHD-Kollektivs.

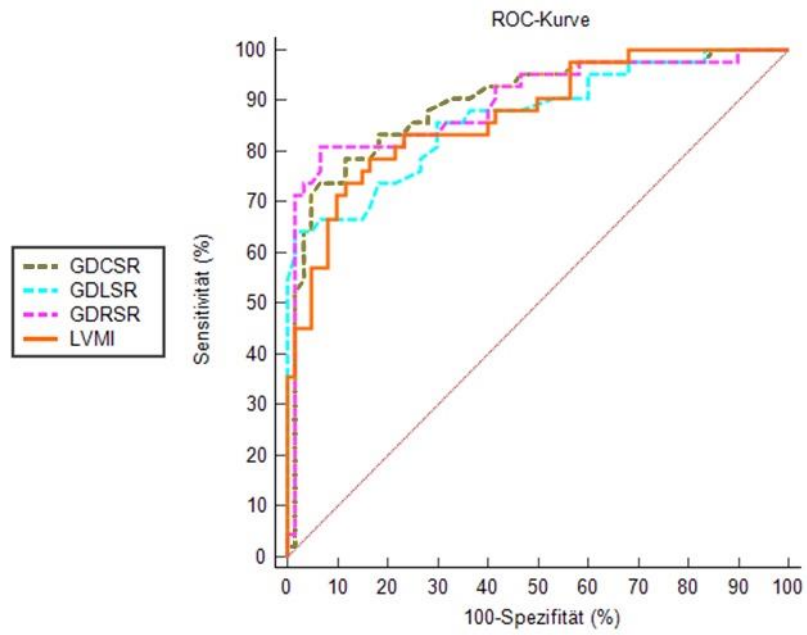


Abbildung 6: ROC-Kurve: Vergleich der globalen diastolischen SR und des LVMI von Gesunden mit Patientinnen und Patienten des HHD-Kollektivs.

4.4.2 Gesunde Freiwillige im Vergleich zu Erkrankten mit Morbus Fabry

Auch im Vergleich zu Erkrankten mit M. Fabry zeigten sich hinsichtlich volumetrischer Parameter statistisch signifikante Unterschiede. Das Kollektiv der Erkrankten mit M. Fabry wies höhere Mittelwerte für die LVM, den LVMI und die EF auf. Die BSA war statistisch signifikant geringer.

Unter den globalen Strains waren nur die Mittelwerte des GLS erhöht und der GDLSR signifikant geringer für Erkrankte mit M. Fabry.

Erkrankte der Subgruppe Fabry3 zeigten auch zusätzlich für den GCS und für die GDRSR höhere und für die GDCSR geringere Mittelwerte. Ebenso war der Mittelwert der PFR für die Subgruppe Fabry3 statistisch signifikant vermindert im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Im Vergleich der ROC-Kurven zwischen Gesunden und an M. Fabry Erkrankten wurden keine $AUC > 0,800$ festgestellt; die höchste AUC zeigte sich für den GLS mit 0,737. Diese unterschied sich nach *DeLong et al. (125)* jedoch nicht statistisch signifikant von der AUC des LVMI (AUC_LVMI: 0,724, p-Wert 0,8234). Alle weiteren ROC-Kurven der volumetrischen Parameter EF und EDVI, PFR und PFRI sowie der globalen Strains, diastolischen SR und Indices zeigten AUC-Werte von $< 0,700$.

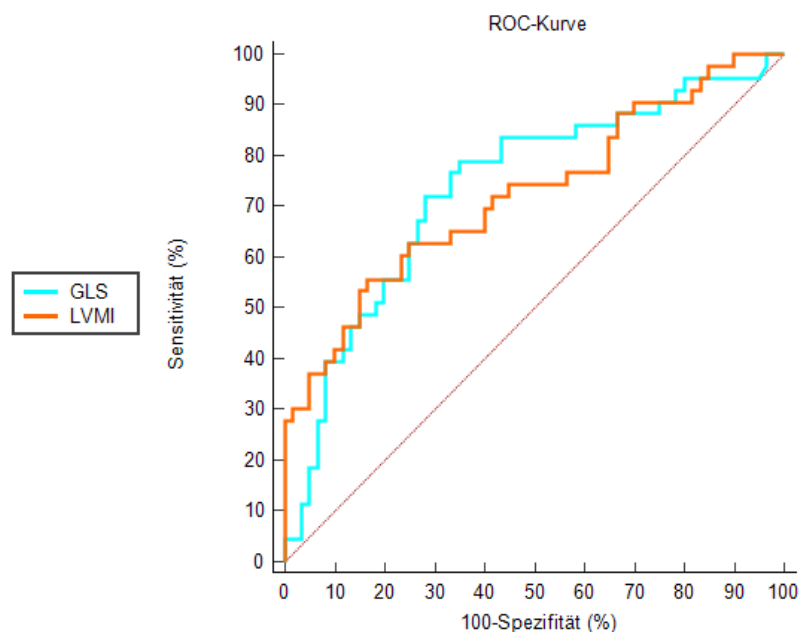


Abbildung 7: ROC-Kurve: Vergleich des GLS und des LVMI von Gesunden mit Patientinnen und Patienten mit M. Fabry.

4.4.3 Erkrankte mit hypertensiver Herzerkrankung im Vergleich zu Erkrankten mit Morbus Fabry

Das Kollektiv der HHD zeigte statistisch signifikant höhere Mittelwerte der LVM und des LVMI, der BSA, des EDV und eine signifikant verminderte EF. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden erkrankten Kollektiven ergaben sich für die Mittelwerte des EDVI. Die Mittelwerte der PFR und des PFRI waren für Erkrankte mit HHD statistisch signifikant geringer als für M. Fabry Patientinnen und Patienten.

Alle globalen Strain-Parameter, SR und SR-Indices zeigten im interkollektiven Vergleich statistisch signifikante Unterschiede. Das Kollektiv der HHD hatte signifikant höhere Mittelwerte für den GLS, den GCS und die GDRSR sowie für den GDRSRI. Die Mittelwerte des GRS, der GDLSR, GDCSR, des GDLSRI und des GDCSR waren für Erkrankte mit M. Fabry signifikant höher als für das Kollektiv der HHD.

Der Vergleich der Subgruppen HHDD und Fabry3 ergab für Erkrankte der Subgruppe Fabry3 statistisch signifikant höhere Mittelwerte für die EF. Hinsichtlich der globalen Strains waren bis auf die Mittelwerte des GLS alle Strain-Parameter und Strain-Raten signifikant unterschiedlich. Die Veränderungen der Strain-Parameter und Strain-Raten verhielten sich analog zu den Unterschieden zwischen den Hauptkollektiven HHD und M. Fabry. Für die PFR und den PFRI ergaben sich im Subgruppenvergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Im paarweisen Vergleich der ROC-Kurven waren die AUC-Werte der globalen radialen und zirkumferenziellen Strains sowie die SR höher als die Werte der volumetrischen Parameter des EDVI und LVMI. Es zeigten sich nach *DeLong et al. (125)* die AUC des GRS, GCS sowie der GDRSR und GDCSR statistisch signifikant unterschiedlich zur AUC des LVMI. Zusätzlich war die GDRSR der longitudinalen SR statistisch signifikant überlegen. Keine Unterschiede waren für die SR im Vergleich zu ihren Indices zu dokumentieren. Die AUC der EF betrug 0,728 und war folglich die höchste AUC unter den konventionellen volumetrischen Parametern, unterschied sich jedoch statistisch nicht signifikant von der AUC des LVMI. Weiterhin eigneten sich auch die PFR sowie die PFRI mit einer AUC von <0,700 nicht zur Unterscheidung zwischen den beiden Vergleichskollektiven.

Die Abbildung 8 stellt das linksventrikuläre Füllungsmuster für die drei Hauptkollektive als Phasen-Volumen-Kurven graphisch dar. Die dargestellten Phasen beziehen sich auf die 25 Zeitpunkte des Herzzyklus, welche durch retrospektives Gaiting der SSFP-Cine-Sequenzen entstanden sind.

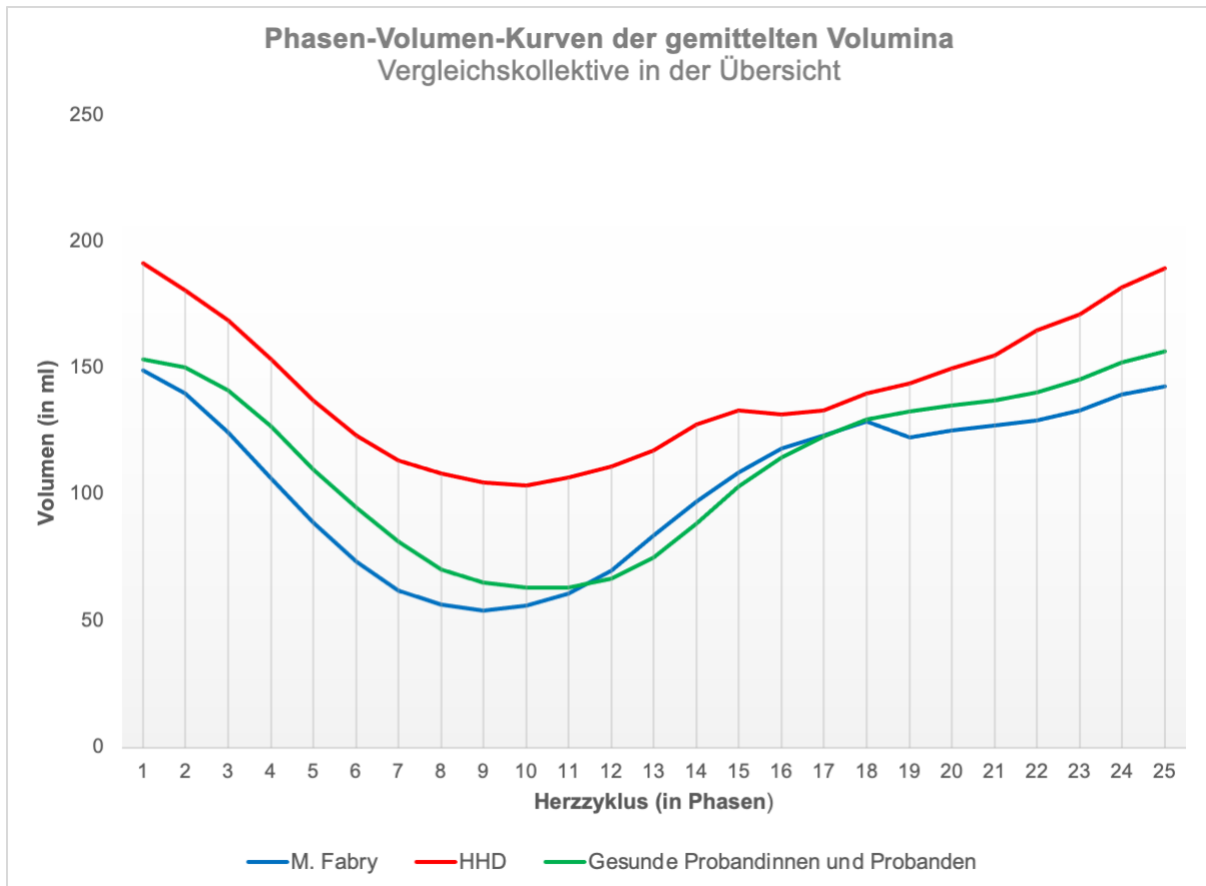


Abbildung 8: Gemittelte Phasen-Volumen-Kurven im interkollektiven Vergleich über 25 Phasen des Herzzyklus.

Tabelle 2: Ergebnisse der ROC-Analysen im Vergleich zwischen Erkrankten mit HHD und Erkrankten mit M. Fabry.

Erkrankte mit HHD versus Erkrankte mit M. Fabry						
Parameter	Cut-Off	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Index nach Youden (122)	AUC	p-Wert
LVMl [g*m ²]	-	-	-	-	0,654	-
GLS [%]	*	*	*	*	0,682	0,6493
GRS [%]	> 24,84	83,02	71,11	0,5413	0,807	0,0125
GCS [%]	> -16,02	73,33	83,02	0,5635	0,811	0,0097
GDLSR [1*s]	*	*	*	*	0,732	0,2335
GDRSR [1*s]	> -1,38	80,00	86,79	0,6679	0,849	0,0017
GDCSR [1*s]	≤ 0,86	75,56	83,02	0,5857	0,833	0,0026
GDLSRI [-]	*	*	*	*	0,767	0,0781
GDRSRI [-]	> -1,54	88,64	81,13	0,6977	0,860	0,0009
GDCSRI [-]	≤ 0,86	84,09	79,25	0,6334	0,851	0,0011

Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den Vergleich der AUC zwischen der jeweiligen Variable und der AUC des LVMl nach *DeLong et al.*

*Cut-Off-Werte, Index nach *Youden* sowie Sensitivität und Spezifität werden nur bei AUC > 0,800 berichtet.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse sind farblich hinterlegt

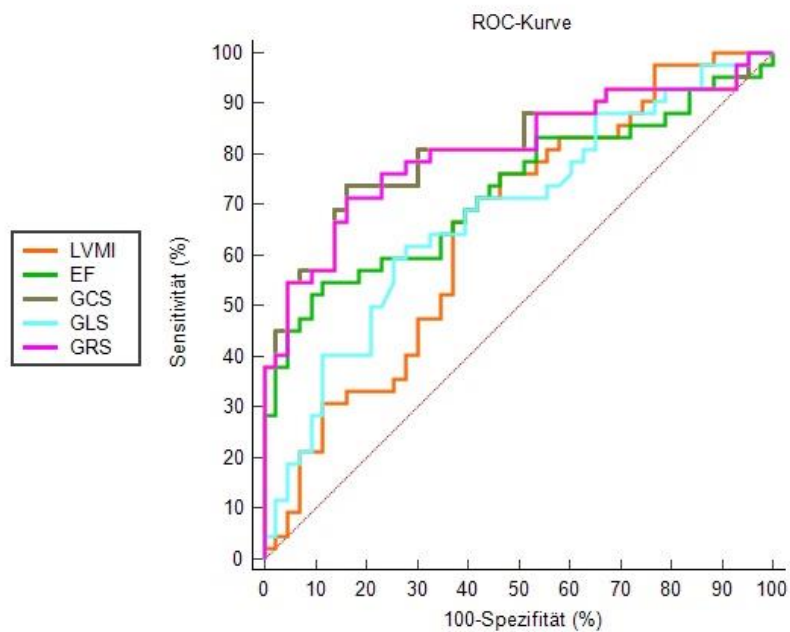


Abbildung 9: ROC-Kurve: Vergleich der globalen Strains, des LVMl und der EF des HHD-Kollektivs mit dem Kollektiv des M. Fabry.

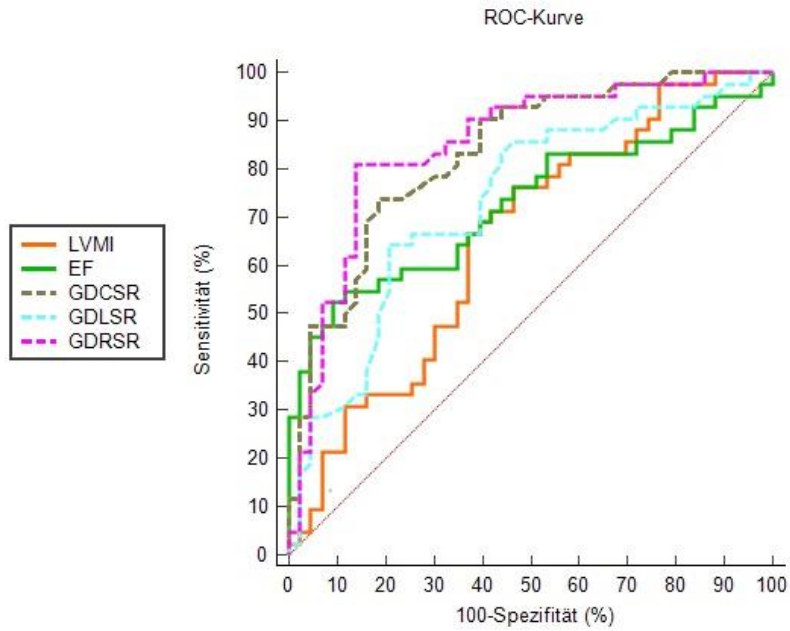


Abbildung 10: ROC-Kurve: Vergleich der globalen diastolischen SR, des LVMI und der EF des HDD-Kollektivs mit dem Kollektiv des M. Fabry.

Die nachfolgenden Abbildungen 11-13 zeigen den statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Hauptkollektiven für die Mittelwerte der jeweiligen Parameter des LVMI, des GLS und der GDLSR.



Abbildung 11: Boxplots des Vergleichs des LVMI mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen allen Kollektiven.

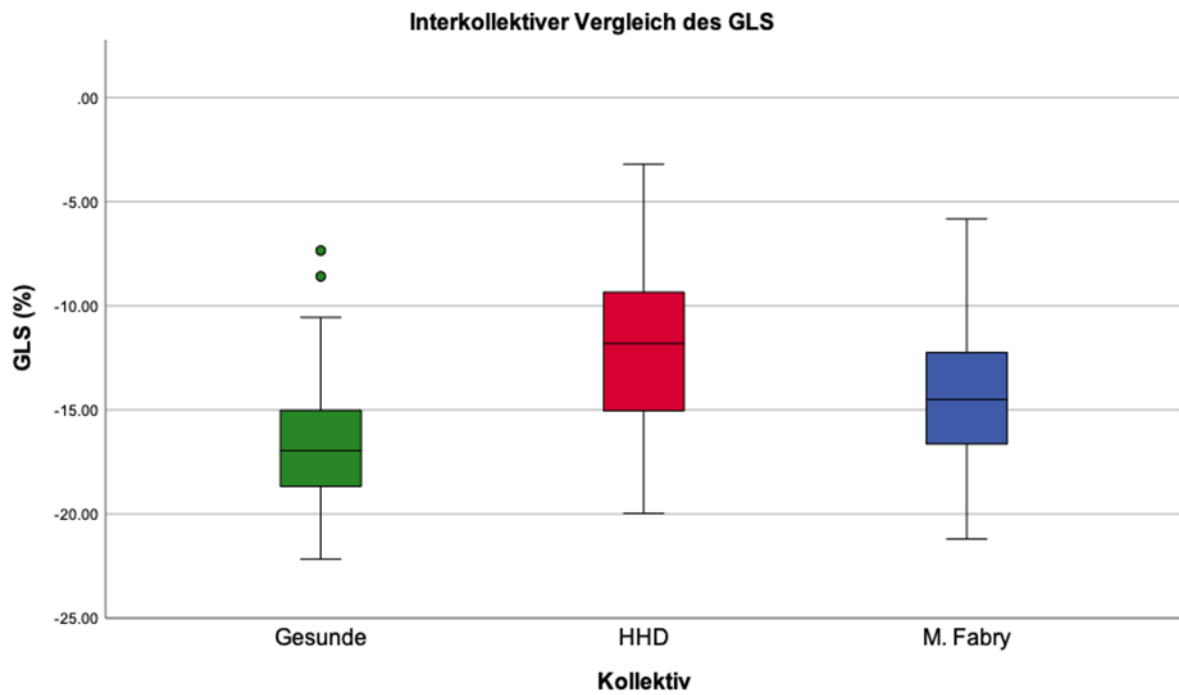


Abbildung 12: Boxplots des Vergleichs des GLS bei statistisch signifikanten Unterschieden zwischen allen Kollektiven.

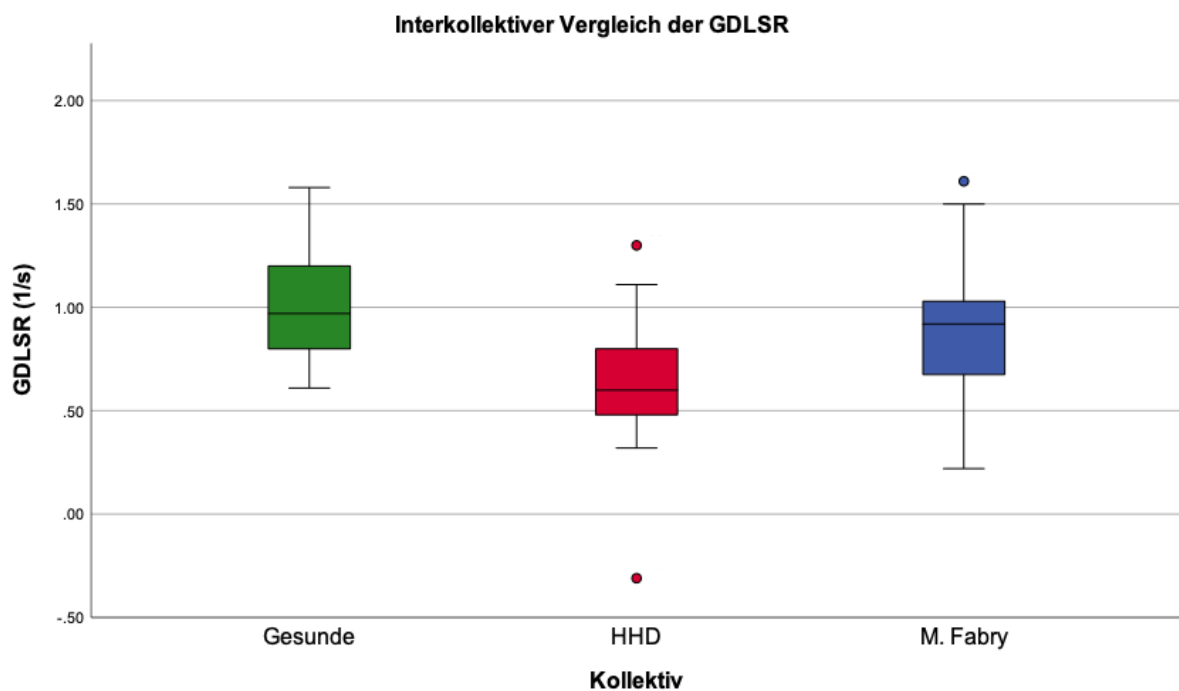


Abbildung 13: Boxplots des Vergleichs der GDLSR bei statistisch signifikanten Unterschieden zwischen allen Kollektiven.

Die Tabelle 3 zeigt die statistische Auswertung der volumetrischen Parameter im interkollektiven Vergleich zwischen den Hauptkollektiven M. Fabry und HHD zu den Gesunden. Während sich die Mittelwerte der EF und die LVMI zwischen allen drei Gruppen signifikant unterscheiden, sind hinsichtlich der Ergebnisse der PFR und PFRI keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Erkrankten mit M. Fabry und gesunden Probandinnen und Probanden zu verzeichnen.

Tabelle 3: Vergleich der Volumetrie des gesunden Kollektivs mit den Hauptkollektiven M. Fabry und HHD.

Interkollektiver Vergleich der Parameter der Volumetrie				
	Gesunde (n = 63)	Erkrankte mit HHD (n = 45)	Erkrankte mit M. FABRY (n = 61)	
	Mittelwert und Standardabweichung	Mittelwert und Standardabweichung	Mittelwert und Standardabweichung	Statistisch signifikante Unterschiede
BSA [m ²]	1,90 ± 0,21	2,11 ± 0,26	1,76 (1,69 / 1,89)*	a,b,c
EDV [ml]	162,40 ± 36,04	193,87 ± 57,95	146,56 (118,98 / 183,03)*	b,c
EDVI [ml/m ²]	81,65 (76,18 / 94,19)*	92,31 ± 24,87	80,58 (69,06 / 101,44)*	-
EF [%]	59,82 ± 5,74	50,78 ± 18,21	64,39 ± 8,57	a,b,c
LVM [g]	101,44 ± 29,15	152,07 (135,66 / 186,95)*	126,57 (95,06 / 158,40)*	a,b,c
LVMI [g/m ²]	52,71 ± 11,14	73,44 (63,07 / 92,99)*	62,69 (53,26 / 84,80)*	a,b,c
Peak Filling Rate Index [ml]	8,22 ± 2,19	6,09 (4,31 / 7,90)*	7,45 (5,99 / 9,94)*	b,c
Peak Filling Rate [ml/s]	577,29 ± 142,76	400,69 (299,35 / 515,23)*	507,57 ± 166,39	b,c

a = Vergleich der Kollektive: Gesunde versus Erkrankte mit M.Fabry
b = Vergleich der Kollektive: Gesunde versus Erkrankte mit HHD
c = Vergleich der Kollektive: Erkrankte mit HHD versus Erkrankte mit M. Fabry

*Für nicht normalverteilte Daten sind Median und Interquartile Q1 / Q3 angegeben.

Die Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Strainanalyse im interkollektiven Vergleich zwischen den Hauptkollektiven M. Fabry und HHD zu den Gesunden. Die Ergebnisse für den GLS und die GDLSR sind signifikant unterschiedlich zwischen allen drei Gruppen. Für die weiteren Strain-Parameter sind signifikante Unterschiede in Abgrenzung zur Gruppe der HHD zu erkennen.

Tabelle 4: Vergleich der Strainanalyse des gesunden Kollektivs mit den Hauptkollektiven M. Fabry und HHD.

Interkollektiver Vergleich der Parameter der Strainanalyse				
	Gesunde (n = 63)	Erkrankte mit HHD (n = 45)	Erkrankte mit M. FABRY (n = 61)	
	Mittelwert und Standardabweichung	Mittelwert und Standardabweichung	Mittelwert und Standardabweichung	Statistisch signifikante Unterschiede
GLS [%]	-16,95 (-18,68 / -14,95)*	-11,75 ± 3,82	-14,38 ± 3,37	a,b,c
GRS [%]	30,38 ± 5,48	19,90 ± 10,51	30,83 ± 7, 01	b,c
GCS [%]	-18,11 ± 2,15	-12,45 ± 6,07	-18,07 ± 2,69	b,c
GDLSR [1/s]	0,97 (0,80 / 1,20)*	0,60 (0,48 / 0,81)*	0,92 (0,67 / 1,03)*	a,b,c
GDRSR [1/s]	-2,24 (-2,63 / -1,66)*	-0,91 (-1,36 / -0,53)*	-2,04 ± 0,77	b,c
GDCSR [1/s]	1,21 (1,07 / 1,42)*	0,70 (0,54 / 0,90)*	1,16 ± 0,34	b,c
GDLSRI [-]	0,83 (0,69 / 1,00)*	0,53 (0,45 / 0,66)*	0,84 ± 0,29	b,c
GDRSRI [-]	-1,84 ± 0,47	-0,80 (-1,27 / 0,47)*	-1,94 ± 0,81	b,c
GDCSRI [-]	1,04 ± 0,22	0,62 ± 0,24	1,107 ± 0,38	b,c

a = Vergleich der Kollektive: Gesunde versus Erkrankte mit M. Fabry
b = Vergleich der Kollektive: Gesunde versus Erkrankte mit HHD
c = Vergleich der Kollektive: Erkrankte mit HHD versus Erkrankte mit M. Fabry

*Für nicht normalverteilte Daten sind Median und Interquartile Q1 / Q3 angegeben.

In den Tabellen 5 und 6 werden die Ergebnisse des statistischen Vergleichs volumetrischer Parameter (Tabelle 5) und der Strainanalyse (Tabelle 6) für die Erkrankten der Subgruppen im Vergleich zum gesunden Kollektiv dargestellt.

Für die Subgruppen HHDD und Fabry3 zeigen sich gemäß Tabelle 5 statistisch signifikante Unterschiede der EF.

Die Parameter der Strainanalyse sind im Vergleich dieser Subgruppen bis auf die Ergebnisse des GLS alle signifikant unterschiedlich (Tabelle 6).

Tabelle 5: Vergleich der Volumetrie des gesunden Kollektivs mit den Subgruppen HHDD und Fabry3.

Vergleich der Parameter der Volumetrie von Subgruppen				
	Gesunde (n = 63)	Erkrankte mit HHDD (n = 9)	Erkrankte mit FABRY3 (n = 20)	
	Mittelwert und Standardabweichung	Mittelwert und Standardabweichung	Mittelwert und Standardabweichung	Statistisch signifikante Unterschiede
BSA [m ²]	1,90 ± 0,21	1,99 ± 0,21	1,80 ± 0,16	-
EDV [ml]	162,40 ± 36,04	197,37 ± 54,99	166,37 ± 63,85	e
EDVI [ml/m ²]	81,65 (76,18 / 94,19)*	98,47 ± 22,38	86,10 ± 30,86	e
EF [%]	59,82 ± 5,74	47,94 ± 14,70	67,22 (54,12 / 71,82)*	e,f
LVM [g]	101,44 ± 29,15	148,03 (139,25 / 191,30)*	169,46 ± 51,80	d,e
LVMI [g/m ²]	52,71 ± 11,14	73,84 (68,21 / 97,85)*	91,63 ± 26,07	d,e
Peak Filling Rate Index [ml]	8,22 ± 2,19	6,69 ± 2,50	8,29 ± 4,08	e
Peak Filling Rate [ml/s]	577,29 ± 142,76	416,90 ± 123,37	493,21 ± 206,88	d,e

d = Vergleich der Kollektive: Gesunde versus Erkrankte mit Fabry3
e = Vergleich der Kollektive: Gesunde versus Erkrankte mit HHDD
f = Vergleich der Kollektive: Erkrankte mit HHDD versus Erkrankte mit Fabry3

*Für nicht normalverteilte Daten sind Median und Interquartile Q1 / Q3 angegeben.

Tabelle 6: Vergleich der Strainanalyse des gesunden Kollektivs mit den Subgruppen HHDD und Fabry3.

Vergleich der Parameter der Strainanalyse von Subgruppen				
	Gesunde (n = 63)	Erkrankte mit HHDD (n = 9)	Erkrankte mit FABRY3 (n = 20)	
	Mittelwert und Standardabweichung	Mittelwert und Standardabweichung	Mittelwert und Standardabweichung	Statistisch signifikante Unterschiede
GLS [%]	-16,95 (-18,68 / -14,95)*	-12,21 ± 3,90	-12,56 ± 3,28	d,e
GRS [%]	30,38 ± 5,48	11,81 (10,92 / 28,07)*	28,16 ± 7,50	e,f
GCS [%]	-18,11 ± 2,15	-8,98 (-17,12 / -8,63)*	-16,81 ± 3,05	d,e,f
GDLSR [1/s]	0,97 (0,80 / 1,20)*	0,57 ± 0,11	0,79 ± 0,26	d,e,f
GDRSR [1/s]	-2,24 (-2,63 / -1,66)*	-0,65 ± 0,85	-1,75 ± 0,75	d,e, f
GDCSR [1/s]	1,21 (1,07 / 1,42)*	0,61 ± 0,22	1,0 ± 0,37	d,e,f
GDLSRI [-]	0,83 (0,69 / 1,00)*	0,53 ± 0,08	0,75 ± 0,29	e,f
GDRSRI [-]	-1,84 ± 0,47	-0,65 ± 0,76	-1,69 ± 0,82	e,f
GDCSR [-]	1,04 ± 0,22	0,57 ± 0,22	0,96 ± 0,44	e,f

d = Vergleich der Kollektive: Gesunde versus Erkrankte mit Fabry3
e = Vergleich der Kollektive: Gesunde versus Erkrankte mit HHDD
f = Vergleich der Kollektive: Erkrankte mit HHDD versus Erkrankte mit Fabry3

*Für nicht normalverteilte Daten sind Median und Interquartile Q1 / Q3 angegeben.

5 Diskussion

5.1 Hauptergebnisse

In der interkollektiven Auswertung aller drei Hauptgruppen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede für die globalen longitudinalen Strains und SR (GLS und GDLSR). Die Mittelwerte des GLS sind für die erkrankten Kollektive höher (weniger negativ), folglich ist der GLS für Erkrankte mit HHD und M. Fabry im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe vermindert.

Das Kollektiv der HHD unterscheidet sich von den Gesunden sowie den an M. Fabry Erkrankten in allen globalen Strain-Parametern, den diastolischen SR und hinsichtlich der PFR signifikant und ist im Betrag dieser Parameter vermindert. Hieraus ergibt sich für das Kollektiv der HHD eine Einschränkung der globalen Strains, der diastolischen Strain- und Füllungsraten.

Eine statistisch signifikante Unterscheidung zwischen Erkrankten mit M. Fabry und HHD ist mittels der zirkumferenziellen und radialen diastolischen Strains, den Strain-Raten und deren Indices möglich.

Diese Hauptergebnisse werden im Folgenden detailliert diskutiert.

5.2 Volumetrische Parameter

5.2.1 Gesunde Freiwillige

Maceira et al. (17) und *Hudsmith et al.* (42) führten neben einer geschlechterspezifischen auch eine altersabhängige Aufteilung zur Etablierung der Normwerte der linksventrikulären Volumetrie der kardialen MRT ein, welche nicht Teil dieser Arbeit ist. Der von *Maceira et al.* (17) postulierte Mittelwert der indizierten Myokardmasse - für eine Gesamtauswertung dieses Kollektivs über alle Altersdekaden hinweg - hat mit $69\text{g/m}^2 \pm 8,1$ einen höheren Wert im Vergleich zur vorliegenden Arbeit. Eine gute Vergleichbarkeit zeigt sich zu den Mittelwerten von $59,2 \pm 11\text{ g/m}^2$ aus der Arbeit von *Hudsmith et al.* (42) sowie zu $61 \pm 11,0\text{g/m}^2$ der Kontrollgruppe aus der von *Rodrigues et al.* (94) publizierten Arbeit.

In hohem Maße vergleichbar mit den von *Hudsmith et al.* (42) postulierten Normwerten von $150\text{ml} \pm 31$ für das EDV sowie von $80\text{ml/m}^2 \pm 13,0$ für das indizierte EDV zeigen sich die hier erhobenen Mittelwerte des EDV ($162,4\text{ml} \pm 36,1$) sowie des EDVI ($84,9\text{ml/m}^2 \pm 12,2$) der gesunden Freiwilligen. Da es sich in diesem Fall - bei einem mittleren Alter von 29,2 Jahren - um ein junges Kollektiv handelt, wäre eine entsprechende Betrachtung der Normwerte von *Maceira et al.* (17) für die beiden jüngeren Altersdekaden von 20-29 sowie von 30-39 Jahren naheliegend. Bezüglich der enddiastolischen Volumina gibt es eine gute Übereinstimmung mit den hier erhobenen Werten, jedoch war neben des LVMI auch der Mittelwert der EF mit $66\% \pm 4,6$ in der Arbeit von *Maceira et al.* (17) höher. Ebenso zeigten sich höhere Mittelwerte der EF in den beiden anderen gesunden Vergleichskollektiven (42, 94), jedoch liegen diese Mittelwerte alle innerhalb der einfachen Standardabweichung von $\pm 5,7\%$ des in dieser Arbeit erhobenen Mittelwertes von 59,8%.

5.2.2 Erkrankte mit hypertensiver Herzerkrankung

Der Vergleich der volumetrischen Parameter zwischen den drei Kollektiven weist einen statistisch signifikanten Unterschied für die EF auf. Im Besonderen sticht die EF des Kollektivs der HHD mit $50,8\% \pm 18,2$ hierbei durch die breite Streuung hervor. Dabei liegt die EF in diesem Patientenkollektiv im Mittel im unteren Normbereich der systolischen Pumpfunktion. Für die Subgruppe der HHDD ist die EF im Mittel bei $47,9\% \pm 14,7$ im Bereich der mild reduzierten Pumpfunktion, auch die große Streuung lässt sich anhand der Daten dieser Subgruppe erneut bestätigen. Die Subgruppe der HHDD beinhaltet folglich auch Erkrankte, welche neben einer echokardiographisch bestätigten diastolischen Dysfunktion bereits eine Einschränkung der EF als Ausdruck einer gestörten systolischen Funktion hatten.

Auch hinsichtlich der beschriebenen Hypertrophie als pathophysiologischer Adaptationsmechanismus lassen sich mit den erhobenen Daten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den drei Kollektiven aufzeigen (85). Auf die Körperoberfläche genormt fällt für Erkrankte mit HHD dieser Unterschied zwischen den drei Hauptkollektiven bei einer Myokardmasse mit einem Median von $73,4\text{g/m}^2$ bzw. einem Mittelwert und einer Standardabweichung von $78,4\text{g/m}^2 \pm 21,3$ am größten aus. Wie zu erwarten, lässt sich im jeweiligen Vergleich der Gesunden mit den beiden

Subgruppen HHDD und Fabry3 ein statistisch signifikanter Unterschied für den LVMI zeigen, während sich der LVMI unter den Subgruppen HHDD und Fabry3 nicht statistisch signifikant unterscheidet. Im Hinblick auf die enddiastolischen Volumina besteht ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Hauptkollektiven mit dem höchsten Mittelwert für das Kollektiv der HHD. Genormt auf die Körperoberfläche ist der Mittelwert des EDV jedoch im Vergleich nur für die Subgruppe der HHDD gegenüber den Gesunden signifikant größer.

Weiterhin zeigt sich, dass der Mittelwert des LVMI des Hauptkollektivs HHD geringer ausfällt als in der Vergleichsgruppe der Arbeit von *Rodrigues et al. (94)* und eine entsprechende Zuteilung am ehesten in die Gruppe der hypertensiv Erkrankten mit normalem Myokardmasseindex passen würde. Für eine Zuteilung dieses Kollektivs in die verschiedenen Phänotypen der linksventrikulären Hypertrophie hätten noch weitere volumetrische Daten herangezogen werden können (92). Hierzu gehört unter anderem das Verhältnis aus Myokardmasse zum EDV. Zusätzlich lässt sich feststellen, dass auch der EDVI dieser Arbeit verglichen mit den publizierten Daten von *Rodrigues et al. (94)* einen höheren Mittelwert für das HHD-Kollektiv aufweist und in Folge das Verhältnis aus Myokardmasse zu EDV geringer ausfallen würde. Auch wäre die Aufarbeitung weiterer, demographischer Faktoren zur besseren Vergleichbarkeit des HHD-Kollektivs mit den hypertensiv Erkrankten aus der Arbeit von *Rodrigues et al. (94)* hilfreich.

5.2.3 Erkrankte mit Morbus Fabry

Für das Kollektiv der an M. Fabry Erkrankten errechnet sich mit $64,4\% \pm 8,6$ der höchste Mittelwert unter den Vergleichskollektiven für die EF. Eine hohe EF ließ sich auch in anderen Publikationen finden. Es zeigte sich in den Untersuchungen von *Nordin et al. (110)* eine EF im Mittel von $73\% \pm 7$ sowie eine eingeschränkte Pumpfunktion für nur drei der insgesamt 167 erkrankten Erwachsenen. Die Mittelwerte von $128,6\text{g} \pm 50,1$ für LVM sowie von $69,9\text{g}/\text{m}^2 \pm 24,3$ für LVMI, welche sich signifikant von den beiden anderen Kollektiven unterscheiden, zeigen auch eine gute Übereinstimmung mit den von *Wilson et al. (119)* erhobenen Daten aus einer Arbeit mit 18 Patientinnen und Patienten mit M. Fabry. In dieser Studie (119) wurde unter den Erkrankten auch eine Einteilung entsprechend den von *Maceira et al. (17)* postulierten Referenzwerten einer linksventrikulären Hypertrophie vorgenommen. Bis auf das

Schlagvolumen zeigten sich zwischen diesen Gruppen mit und ohne linksventrikuläre Hypertrophie keine weiteren, statistisch signifikanten Unterschiede der volumetrischen Parameter (119). Das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung nach *Nordin et al.* (110) mit Inflammation, Hypertrophie und Fibrose des Myokards könnte den in dieser Arbeit im Vergleich zur Hauptgruppe M. Fabry festgestellten, erhöhten LVMI von $91,6\text{g/m}^2 \pm 26,1$ der Subgruppe Fabry3 erklären.

5.3 Strain-Parameter

5.3.1 Vergleich der globalen Strains des gesunden Kollektivs mit etablierten Referenzwerten

Im Vergleich der Strain-Parameter des gesunden Kollektivs mit den gepoolten Daten aus der Metaanalyse von *Vo et al.* (77) zeigt sich, dass weder der GLS zur besseren Vergleichbarkeit der Daten - hier als Mittelwert und Standardabweichung mit $-16,7\% \pm 3,1$ angegeben – noch der Mittelwert des GCS dieser Arbeit innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls der Metaanalyse liegen, sondern höhere Werte aufweisen. Der Mittelwert des GRS aus dieser Arbeit liegt im Bereich des 95%-Konfidenzintervalls der Metaanalyse von *Vo et al.* (77).

Die durch *Liu et al.* (78) publizierten 2D-FT-Referenzwerte der globalen Strains betragen für den GLS $-19,8\% \pm 2,9$, für den GRS $47,6\% \pm 5,4$ und für den GCS $-20,9\% \pm 3,6$. Die Mittelwerte des gesunden Kollektivs dieser Arbeit zeigen für den GLS höhere Werte und für den GRS kleinere Werte und liegen nicht innerhalb der einfachen Standardabweichung der durch *Liu et al.* (78) postulierten Referenzwerte. Der errechnete Mittelwert des GCS der vorliegenden Arbeit liegt innerhalb der publizierten einfachen Standardabweichung.

Verglichen mit dem Mittelwert des GRS ($41,7\% \pm 9,5$) von *Qu et al.* (63) ist der in dieser Arbeit erhobene Mittelwert niedriger. Auch der Mittelwert des GCS dieser Arbeit liegt höher als von *Qu et al.* (63) mit $-22,0\% \pm 3,3$ angegeben. Im Vergleich mit der vorliegenden Arbeit zeigt sich zudem, dass der hier errechnete Mittelwert für den GLS innerhalb der einfachen Standardabweichung des publizierten Mittelwertes (GLS $-18,6\% \pm 2,7$) liegt (63).

Insgesamt zeigen die in dieser Arbeit erhobenen globalen Strains für den GLS und GCS höhere (bzw. weniger negative) Werte und für den GRS niedrigere Werte als in

den drei vorbeschriebenen Publikationen. Ein direkter Vergleich der absoluten Werte mit den postulierten Referenzbereichen bleibt aufgrund der fehlenden Standardisierung eingeschränkt. Diese Unterschiede könnten sich zum einen durch die bereits beschriebene Heterogenität des Post-Processings der in der Metaanalyse von *Vo et al.* (77) eingeschlossenen Studien begründen. Zum anderen zeigten die umfassend charakterisierten Studienpopulationen der Studien von *Liu et al.* (78) sowie *Qu et al.* (63) eine Aufteilung in unterschiedliche Alterskohorten der Probandinnen und Probanden. Ebenso kamen die Autoren beider Studien hinsichtlich der Ausprägung des Alters auf Veränderungen der globalen Strains – auch in Bezug auf geschlechtsspezifische Veränderung – zu unterschiedlichen Ergebnissen. Das mittlere Alter von 29,21 Jahren des hier verwendeten Kollektivs ähnelt am ehesten der ersten Stufe der Altersaufteilung der beiden Vergleichsarbeiten. Insofern wäre eine genaue Betrachtung der globalen 2D-FT-Strains dieser ersten Altersstufe von Interesse, war jedoch in beiden Studien (63, 78) nur für das 3D-FT-CMR angegeben.

Weiterhin zeigte sich in den Vergleichsarbeiten eine große Standardabweichung für den GRS. Diese hohe Variabilität des GRS könnte auch Ausdruck der großen Ausprägung von Veränderungen der endo- und epikardialen Konturen auf den GRS sein oder sich mit der Problematik der Bewegung des beobachteten Features aus der Kurzachsebene heraus begründen (54, 76). Für die Daten von *Qu et al.* (63) war angegeben, dass der GRS der Mittelwert der radialen Strains aus den Kurzachsen und der Langachse sei und aus diesem Grund einen weiteren Unterschied im Post-Processing darlege.

5.3.2 Veränderung globaler Strains der hypertensiv Herzerkrankten

Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede für alle globalen Strains zwischen den Gesunden sowie den an M. Fabry Erkrankten verglichen mit der Gruppe der HHD. Primär longitudinal verlaufende Gewebefasern liegen sowohl subepikardial und subendokardial und sind empfindlich gegenüber einer anhaltenden Druckbelastung mit Erhöhung der Nachlast. Als Anpassung auf diese erhöhte Wandbelastung kann es in Folge zu einer Verdichtung des Bindegewebes in den entsprechenden Abschnitten des Myokards kommen (127). Eine Veränderung des GLS könnte Ausdruck dieser Druckbelastung sein. Die Veränderungen des longitudinalen Strains für hypertensiv Herzerkrankte gingen aus Vorarbeiten – auch der Echokardiografie – hervor und

zeigten eine schichtspezifische Abnahme der subepikardialen und subendokardialen longitudinalen Strains im Besonderen in hypertrophierten Herzen mit konzentrischen und exzentrischen Phänotypen (127-129). Eine Abnahme des globalen longitudinalen Strains (ein weniger negativer Wert) zeigt sich bei einem Mittelwert von $-11,6\% \pm 3,8$ des HHD-Kollektivs sowie der Subgruppe der HHDD im Vergleich zur gesunden Referenzgruppe auch in dieser Arbeit. Für Erkrankte mit manifester, linksventrikulärer Hypertrophie konnte im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe auch ein signifikanter Unterschied des GLS durch *Neisius et al.* (130) festgestellt werden. Allerdings bestätigte sich dieser signifikante Unterschied nicht im Vergleich der Gesunden mit hypertensiv Erkrankten ohne manifeste Hypertrophie (130).

Stokke et al. (131) zeigten, dass trotz longitudinaler Verkürzung eine Veränderung des zirkumferenziellen Strains die Aufrechterhaltung der Pumpfunktion bewirken könne und es aufgrund der resultierenden Abnahme des Radius der Kurzachse in Folge zu keiner Veränderung der EF komme. Auch ließ sich aus den Annahmen von *Stokke et al.* (131) ableiten, dass die globalen Strains sich im Besonderen bei hypertrophierten Phänotypen besser zur Charakterisierung der vor allem systolischen Funktion eigneten als bereits etablierte Parameter wie z.B. die EF. Nach *Stokke et al.* (131) komme es bei einem hypertrophierten Ventrikel unter Kontraktion zu einer größeren Wanddickenzunahme und einer zentralen Verschiebung des Endokards, sodass zur Aufrechterhaltung der EF weniger endokardiale Bewegung notwendig sei. Die Arbeit von *Rodrigues et al.* (94) zeigte eine Reduktion des zirkumferenziellen globalen Strains in Abhängigkeit einer manifesten linksventrikulären Hypertrophie, besonders jedoch für exzentrische und konzentrische Hypertrophie. Gemäß dieser Arbeit (94) korrelierten ein erhöhtes myokardiales und interstitielles Volumen mit einer Abnahme des zirkumferenziellen Strains.

Hintergrund für diese Veränderung könnte nach *Rodrigues et al.* (94) eine Zunahme der linksventrikulären Steifigkeit durch Vermehrung der interstitiellen Fibrose und folglich eine Abnahme der Kontraktilität sein, welche auch aus der Arbeit von *Kuruville et al.* (108) hervorging. Im Gegensatz hierzu erbrachten die echokardiografischen Daten von *Imbalzano et al.* (127) keine signifikanten Unterschiede des GCS zwischen Gesunden und Erkrankten ohne linksventrikuläre Hypertrophie. Es zeigten sich jedoch der Erhalt des zirkumferenziellen Strains trotz manifester Hypertrophie der hypertensiv Erkrankten sowie eine Abnahme des zirkumferenziellen Strains bei transmuraler struktureller Schädigung des Myokards. Signifikante Unterschiede im globalen

zirkumferenziellen Strain konnten auch in der Arbeit von *Niu et al.* (109) aufgezeigt werden, jedoch nur im Vergleich zwischen Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter und solchen mit erhaltener Pumpfunktion. Die durch *Niu et al.* (109) beschriebene Gruppeneinteilung in drei EF-Gruppen sowie der Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ist hinsichtlich der großen Standardabweichung der EF, die auch in dieser vorliegenden Arbeit ermittelt wurde, besonders interessant. Auch wurde durch *Niu et al.* (109) eine hohe Korrelation der globalen Strains mit der indizierten Myokardmasse dargelegt.

Für den GRS gab es in allen vier Gruppen der Arbeit von *Niu et al.* (109) signifikante Unterschiede. Die durch *Niu et al.* (109) publizierten Mittelwerte für den GRS der gesunden Kontrollgruppe zeigen eine recht gute Übereinstimmung mit den hier festgestellten Mittelwerten des GRS des gesunden Kollektivs ($35,6\% \pm 7,5$ vs. $30,4\% \pm 5,5$). Es ließ sich auch die Abnahme des GRS für Patienten mit hypertensiver Erkrankung in den hier erhobenen Werten bestätigen. Weiterhin verdeutlicht die große Standardabweichung des GRS dieser Arbeit ($19,9\% \pm 10,5$) die bereits unter 5.2.1. beschriebene Problematik der Anfälligkeit des GRS für geringe Veränderungen der endokardialen Kontur.

5.3.3 Veränderung globaler Strains der an Morbus Fabry Erkrankten

Unter den globalen Strains unterscheidet sich nur der GLS der M. Fabry Gruppe signifikant vom GLS des gesunden Kollektivs. Die Abnahme des GLS könnte Ausdruck der Hypertrophie der Myozyten sowie der Fibrosierung des Myokards in späteren Erkrankungsstadien des M. Fabry sein - ähnlich der im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen, pathophysiologischen Veränderungen der hypertensiv Herzerkrankten. *Spinelli et al.* (120) konnten durch eine echokardiografische Strainanalyse mithilfe des Speckle Trackings eine signifikante Abnahme des GLS der an M. Fabry Erkrankten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe darlegen (120). Ebenfalls korrelierte der linksventrikuläre Masseindex signifikant mit dem GLS der Erkrankten (120). Dass die Hypertrophie einen Einfluss auf Veränderung des GLS nehmen könnte, zeigte sich auch dadurch, dass diese Abnahme nach einer Unterteilung der Erkrankten entsprechend ihrer linksventrikulären Geometrie nicht mehr signifikant zwischen Erkrankten ohne linksventrikuläre Hypertrophie sowie Gesunden war, sondern nur für Erkrankte mit Hypertrophie (120). Die Patientinnen und

Patienten der Subgruppe Fabry3 hatten eine bereits manifeste Hypertrophie. Ähnlich der Arbeit von *Spinelli et al.* (120) zeigt sich ein signifikanter Unterschied für den GLS zwischen dieser Subgruppe und den Gesunden.

Dem gegenüber steht jedoch, dass in anderen Arbeiten (122, 123) signifikante Veränderungen des GLS bereits in den frühen Stadien der Akkumulation des M. Fabry nach *Nordin et al.* (110) beschrieben wurden, welche keine manifeste linksventrikuläre Hypertrophie aufwiesen. In der Arbeit von *Augusto et al.* (123) konnte mithilfe des FT-CMR eine signifikante Verminderung des GLS im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe auch für eine Subgruppe an Erkrankten ohne linksventrikuläre Hypertrophie und ohne Veränderung der T1-Relaxationszeiten aufgezeigt werden. Ergebnisse von *Halfmann et al.* (122) zeigen, dass der GLS zur subtilen Differenzierung der verschiedenen Stadien des M. Fabry und zur frühen Unterscheidung zwischen Gesunden und Erkrankten genutzt werden könnte. *Augusto et al.* (123) erklären diese Verminderung des GLS ohne kardiale Manifestation als Veränderung des Endothels und der glatten Muskulatur des sich anschließenden Gefäßsystems. Eine Unterteilung des M. Fabry in die unterschiedlichen Schweregrade wurde für die vorliegende Arbeit vorgenommen, ein entsprechender Vergleich der globalen Strains wurde jedoch nur für die späte Phase des M. Fabry anhand der Analyse der Subgruppe Fabry3 durchgeführt.

Auffällig ist auch, dass sich - trotz Hypertrophie in beiden Anpassungsmechanismen der fortgeschrittenen Erkrankung - im interkollektiven Vergleich zwischen den Hauptkollektiven HHD und M. Fabry für alle globalen Strains signifikante Unterschiede darstellen lassen. Jedoch in der Subgruppenanalyse der HHDD und Fabry3 zeigt sich dieser signifikante Unterschied für den GLS nicht mehr. Zusätzlich eignet sich der GLS mit einer AUC von 0,682 nicht als Test zur Unterscheidung zwischen den beiden erkrankten Kollektiven. Allerdings zeigt die AUC von 0,857 eine gute Trennschärfe des GLS hinsichtlich der Differenzierung zwischen dem Kollektiv der HHD und gesunden Patientinnen und Patienten, jedoch ist diese nicht statistisch signifikant nach *DeLong et al.* (125) dem volumetrischen Parameter des LVMI überlegen. Im Vergleich der ROC-Kurven zwischen Gesunden und an M. Fabry Erkrankten zeigt sich die höchste AUC mit 0,737 für den GLS. Sie unterscheidet sich ebenso nach *DeLong et al.* (125) nicht statistisch signifikant von der AUC des LVMI. Hinsichtlich der Ergebnisse anderer Arbeiten (122, 123) könnte die Trennschärfe des GLS zwischen Gesunden und den

frühen Erkrankungsstadien des M. Fabry möglicherweise in dieser Arbeit unterschätzt worden sein, da es sich nur um eine Auswertung des Gesamtkollektivs handelt.

Die durch *Nordin et al.* (110) beschriebene Inflammation mit konsekutiver Zunahme der Fibrose als Reaktion der basalen, inferolateralen Wand des linken Ventrikels wäre auch mit einer Beeinträchtigung des segmentalen longitudinalen Strains vereinbar, wie von *Zada et al.* (121) in einer echokardiografischen Arbeit dargelegt. In dieser Arbeit (121) konnten auch für die globalen Strain-Parameter GLS und GCS im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion aufgezeigt werden. Im Gegensatz hierzu konnten *Wilson et al.* (119) keinen signifikanten Unterschied für den GLS, jedoch für den GCS zwischen Erkrankten mit und ohne linksventrikuläre Hypertrophie feststellen. Der GCS für Patientinnen und Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie war signifikant weniger negativ gemäß *Wilson et al.* (119). Während es keine signifikanten Unterschiede des GCS zwischen den Gesunden und den Erkrankten des Hauptkollektivs M. Fabry in der vorliegenden Arbeit gibt, zeigt sich vereinbar mit den Ergebnissen von *Wilson et al.* (119) für die Subgruppe Fabry3 ein signifikant weniger negativer Wert des GCS, entsprechend einer Abnahme des GCS im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Weiterhin bleibt auch im interkollektiven Vergleich der Subgruppen HHDD und Fabry3 die statistisch signifikante Abnahme des GCS gegenüber den Gesunden bestehen. Vor diesem Hintergrund ist auch eine Betrachtung der ROC-Kurven-Analyse interessant. Mit einer hohen AUC von 0,811 ist zur Differenzierung zwischen Erkrankten mit HHD und Patientinnen und Patientin mit M. Fabry der zirkumferenziellen globale Strain-Parameter signifikant besser geeignet als der LVMI. Auch lassen sich für diesen Vergleich eine hohe und statistisch signifikant unterschiedliche AUC für den GRS von 0,807 dokumentieren, welche für eine hohe Trennschärfe dieser Strain-Parameter zwischen diesen Kollektiven spricht.

Spinelli et al. (120) vermuteten, dass es bereits vor Manifestierung der Hypertrophie oder Fibrose zu einer Veränderung des radialen Strains kommen könnte. Aus den echokardiographischen Daten konnte in den basalen sowie apikalen Abschnitten eine Verminderung des radialen Strains von Patientinnen und Patienten mit normaler linksventrikulärer Geometrie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erhoben werden (120). Zusätzlich ergaben sich in der Auswertung der zeitnah nach der Echokardiografie durchgeführten kardialen MRT keine Unterschiede des echokardiographisch bestimmten, basalen und apikalen radialen Strains zwischen Erkrankten mit LGE und solchen ohne (120). Diese signifikante Veränderung der

radialen Strains im Vergleich zu Gesunden zeigt sich in der vorliegenden Arbeit nicht. Die Vergleichbarkeit dieser Studie mit der Arbeit von *Spinelli et al.* (120) ist allerdings nur eingeschränkt gegeben, da es sich bei *Spinelli et al.* (120) neben einem intermodalen Vergleich auch um eine Auswertung der radialen Strains auf basaler und apikaler Ebene handelte.

5.4 Diastolische Füllungsraten und Strain-Rate-Parameter

5.4.1 Vergleich der diastolischen Füllungsraten und der globalen Strain-Raten des gesunden Kollektivs mit etablierten Referenzwerten

Ein Vergleich der Daten zeigt, dass die Mittelwerte der hier erhobenen diastolischen SR innerhalb der einfachen Standardabweichung der von *Liu et al.* (78) publizierten Mittelwerte der frühdiastolischen SR liegen. In der Arbeit von *Kuetting et al.* (47) unterschied sich die *global circumferential peak diastolic strain rate* signifikant zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne diastolische Dysfunktion. Für die Referenzgruppe ohne diastolische Dysfunktion wurde der Mittelwert mit $1,50/s \pm 0,24$ angegeben (47). Der Mittelwert für das erkrankte Kollektiv lag bei $1,22/s \pm 0,41$ (47) und in Folge sehr nah am in dieser Arbeit ermittelten Wert von $1,21/s$. Allerdings handelte es sich bei der Referenzgruppe um Patientinnen und Patienten ohne Anzeichen einer diastolischen Dysfunktion, jedoch nicht um ein gesundes Kollektiv (47). Auch fand sich in der Arbeit von *Kuetting et al.* (47) neben der Auswertung mittventrikulärer zirkumferenzieller, diastolischer SR eine Beurteilung von *early diastolic strain rate* auf segmentaler Ebene wieder, welche in dieser vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt wurde.

Mit einem Mittelwert der PFR der Gesunden von $577,3\text{ml/s}$ und einer Standardabweichung von $\pm 142,8\text{ml/s}$ liegt dieser innerhalb der einfachen Standardabweichung des durch *Maceira et al.* (17) postulierten Referenzwertes von $502\text{ml/s} \pm 143$. *Göransson et al.* (124) verglichen die Füllungsraten von Gesunden mit Patientinnen und Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie. Der Mittelwert der PFR des gesunden Kollektivs von $311\text{ml/m}^2/\text{s}$ wurde hierbei in Bezug auf die Körperoberfläche angegeben. Zu anderen Ergebnissen kamen *Mendoza et al.* (132) bei einem Mittelwert von $266\text{ml/s} \pm 76$ für die PFR von 40 Gesunden. Die PFR wurde zusätzlich bei *Mendoza et al.* (132) auf das Schlagvolumen indiziert. Die Unterschiede der PFR - als Ableitung über die Zeit oder in Abhängigkeit der Phase berechnet und indiziert auf die Körperoberfläche oder das Schlagvolumen - erschwert darüber hinaus die Vergleichbarkeit der Normwerte (43).

5.4.2 Veränderung der globalen diastolischen Strain-Rate in Abhängigkeit myokardialer Erkrankung

Die Auswertung zeigt eine Einschränkung der SR-Parameter sowohl für das Kollektiv des M. Fabry als auch das HHD-Kollektiv. Die Mittelwerte der GDLSR unterscheiden sich signifikant zwischen allen drei Hauptkollektiven. Für GDRSR sowie GDCSR sind die Mittelwerte signifikant unterschiedlich jeweils für die Gesunden oder das Kollektiv M. Fabry im Vergleich zum Kollektiv der HHD. Die Mittelwerte der GDRSR und GDCSR des gesunden Kollektivs und des Kollektivs des M. Fabry sind nicht signifikant unterschiedlich. Für die Subgruppe Fabry3 können jedoch im Vergleich zu den Gesunden in allen globalen diastolischen SR statistisch signifikante Einschränkungen aufgezeigt werden. Dieses Ergebnis bestätigt sich nicht für die auf die Herzfrequenz normierten SR-Parameter. Die Mittelwerte der indizierten SR-Parameter unterscheiden sich statistisch signifikant nur für das Hauptkollektiv der HHD oder die Subgruppe HHDD in Abgrenzung zur gesunden Kontrollgruppe bzw. des an M. Fabry erkrankten Kollektivs, nicht jedoch zwischen den Gesunden und den an M. Fabry Erkrankten. Auch die Analysen der ROC-Kurven zeigen eine hohe Trennschärfe der SR-Parameter zwischen Erkrankten mit hypertensiver Herzerkrankung und der gesunden Kontrollgruppe sowie dem M. Fabry Kollektiv. In Abgrenzung des Kollektivs HHD von der Gruppe des M. Fabry ist mit einer AUC von 0,849 für die GDRSR sowie von 0,833 für die GDCSR dieser Unterschied gegenüber des LVMI statistisch signifikant.

Anders als *Kuetting et al.* (47) konnten *Kermer et al.* (48) keine signifikanten Unterschiede der globalen Strains, der globalen zirkumferenziellen sowie radialen diastolischen SR (auch hier definiert als *peak diastolic strain rate*) aufzeigen, vielmehr jedoch signifikante Differenzen zwischen Gesunden sowie Patientinnen und Patienten mit diastolischer Dysfunktion für SR der basolateralen Segmente, sowohl für die *peak diastolic strain rate* als auch für die *early diastolic strain rate* radial und zirkumferenziell darlegen. Ein genauer Vergleich der globalen SR-Parameter mit den Ergebnissen dieser Arbeit ist nicht möglich, da diese Daten nicht direkt der Arbeit von *Kermer et al.* (48) zu entnehmen sind. Auch waren in beiden Vergleichsarbeiten (47, 48) Patientinnen und Patienten mit diastolischer Dysfunktion unabhängig der Pathogenese eingeschlossen. Für Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie beschrieben *Edvardsen et al.* (83) in ihrer Arbeit mithilfe des Tissue Taggings die statistisch signifikante Abnahme mittventrikulärer, zirkumferenzieller SR. Hier handelte

es sich ebenso um die Auswertung von frühdiastolischen SR aus vier mittventrikulären Segmenten (83). Die Vergleichbarkeit mit den Daten aus der Literatur ist einerseits durch die Auswahl der zugrunde gelegten Segmente zur Erhebung der SR beschränkt. Andererseits handelt es sich bei den hier erhobenen Daten um globale SR, welche definiert sind als Maximum des diastolischen SR. Insofern ist auch eine Vergleichbarkeit mit den früh- oder spätdiastolischen SR-Daten aus den genannten Arbeiten nicht gegeben.

5.4.3 Füllungsmuster

Im Besonderen die Analyse der diastolischen SR deutet auf ein unterschiedliches diastolisches Füllungsmuster zwischen den Erkrankten mit HHD und Erkrankten mit M. Fabry hin. Hierzu wurden in dieser Arbeit auch die diastolische Füllungsrate der PFR und des PFRI erhoben, welche sich statistisch signifikant unterscheiden zwischen jeweils den Gesunden sowie Erkrankten mit M. Fabry von Patientinnen und Patienten mit HHD. Die Mittelwerte der Füllungsraten waren für das Kollektiv der HHD und der Subgruppe HHDD am geringsten. Zwischen den Hauptkollektiven der Gesunden und an M. Fabry Erkrankten zeigen sich weder für PFR noch für PFRI signifikante Unterschiede. In der Subgruppenbetrachtung ändert sich dies jedoch: Die PFR unterscheidet sich signifikant zwischen den Gesunden und jeweils der Subgruppe HHDD und Fabry³. Die indizierte Füllungsrate zeigt sich nur signifikant unterschiedlich zwischen Gesunden und HHDD. Die Ergebnisse von *Göransson et al.* (124) dokumentierten einen Zusammenhang der PFR mit dem linksventrikulären Schlagvolumen sowie eine Abhängigkeit dieser von den Füllungsvolumina und Drücken des rechten Ventrikels. Die signifikante Reduktion der PFR für die untersuchten Patienten mit pulmonalarterieller Hypertension wurde in dieser Arbeit als Ausdruck der diastolischen Dysfunktion gewertet. *Mendoza et al.* (132) beschrieben eine Erhöhung der PFR in der kardialen MRT bei Zunahme des Schweregrades der diastolischen Dysfunktion in der Echokardiografie. Zunächst käme es bei milder diastolischer Dysfunktion aufgrund der Relaxationsstörung zu einer Abnahme der PFR, mit Zunahme der linksventrikulären Steifigkeit aber wieder zu einem Anstieg der PFR (132). Für die Subgruppe der HHDD mit echokardiographisch diagnostizierter diastolischer Dysfunktion von zumindest Grad I zeigt sich in dieser Arbeit noch eine signifikante Abnahme der PFR verglichen mit dem gesunden Kollektiv.

Der Mittelwert des EDV (y-Achsenabschnitt der Abbildung 8) zeigt sich in der Auswertung der volumetrischen Parameter für Erkrankte mit HHD signifikant erhöht bei 193,9ml. Keine signifikanten Unterschiede bestehen jedoch für den EDVI zwischen allen Hauptgruppen. Auch die visuellen Differenzen der Füllungskurven (Abbildung 8) deuten auf die signifikanten Unterschiede der PFR für die HHD hin. Die PFR wird als Maximum der ersten Ableitung der Diastole der Zeit-Volumen-Kurven berechnet. Da die PFR als Ableitung über die Zeit oder den Phasen aus den Füllungskurven des linken Ventrikels berechnet werden kann, ist sie abhängig von der zeitlichen Auflösung und der Herzfrequenz. Folglich ist der Einfluss der Herzfrequenz auf die PFR in der gewählten Darstellung der abgebildeten Phasen-Volumenkurven umso größer.

5.5 Limitationen

Leider konnten im Rahmen dieser Studie keine echokardiografischen Daten für das Kollektiv des M. Fabry herangezogen werden. Auch eine Auswertung der Parameter zur Diagnose der diastolischen Dysfunktion gemäß der *Empfehlung der American Society of Echocardiography und der European Association of Cardiovascular Imaging (1)* war aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nur eingeschränkt möglich. Dementsprechend konnte nur eine kleine Subgruppe des Kollektivs der HHD mit echokardiografisch bestätigter diastolischer Dysfunktion von zumindest Grad I definiert werden. Diese limitierte Anzahl an Patientinnen und Patienten in den Subgruppen schränkt die Aussagekraft bei geringer Variabilität ein. Auf die paarweise Analyse der ROC-Kurven der Strain-Parameter zur Differenzierung zwischen den Subgruppen und den gesunden Patientinnen und Patienten wurde folglich verzichtet.

Weiterhin handelt es sich in dieser Arbeit um globale Strain-Parameter. Für den geringen Anteil der Patientinnen und Patienten mit M. Fabry und ausschließlich fokalen Veränderungen der inferolateralen Wand könnte die lokale Beurteilung der Deformation durch globale Strains gegebenenfalls unzureichend sein. So könnten segmentale Strains die Chance bieten, in vulnerablen Arealen auch frühzeitige Hinweise auf strukturelle und subklinische Veränderungen zu liefern (47). Auch zeigen Daten aus anderen Vergleichsarbeiten eine Verminderung des GLS für sehr frühe Phasen des M. Fabry ohne linksventrikuläre Hypertrophie oder Verminderung der T1-Relaxationszeiten (122, 123). Die Veränderungen der globalen Strains der frühen Erkrankungsstadien des M. Fabry sind in dieser Arbeit nicht untersucht. Im Besonderen im Hinblick auf die Früherkennung und der daraus folgenden Therapieoptionen könnten weitere Strainanalysen der subklinischen Manifestation des M. Fabry wichtige Informationen liefern.

Zusätzlich geht aus der Literatur hervor, dass auch die linksventrikuläre Geometrie hinsichtlich der Veränderungen des GLS sowohl für Erkrankte mit M. Fabry und mit HHD von Bedeutung sein kann. Eine Auswertung der vorliegenden Daten nach Unterteilung der erkrankten Kollektive entsprechend der Geometrie wäre folglich sehr hilfreich. Auch wurde in dieser Arbeit die Subgruppeneinteilung der HHDD gemäß den vorliegenden echokardiografischen Informationen zur diastolischen Dysfunktion vorgenommen und nicht gemäß der Ausprägung der Hypertrophie.

Auch ist die Methodik der Strain-Berechnungen in der Literatur sehr heterogen. Die SR-Parameter werden häufig für die maximale frühdiastolische und spätdiastolische SR angegeben, wohingegen in dieser Arbeit die automatisiert berechnete *peak diastolic strain rate* ermittelt wurde. Zur Bestimmung der frühdiastolischen sowie spätdiastolischen SR-Parameter bräuchte es eine Auswertung der Maxima der SR-Kurve über die Zeit. Diese Berechnung für jeden der Patientinnen und Patienten durchzuführen, wäre sehr zeitaufwändig und im klinischen Alltag nicht zu implementieren. Die Weiterentwicklung der Post-Processing Softwares auf Basis der künstlichen Intelligenz, welche bereits die Automatisierung der endokardialen Konturierung in jeder Phase zur Berechnung des Zeit-Volumens hervorbrachte, lässt hoffen, dass auch eine standardisierte und automatisierte Erhebung wie z.B. der SR-Parameter die Post-Processing Zeiten verkürzen könnte.

Weiterhin fokussiert sich diese Arbeit auf die Strains des linken Ventrikels. Aus dem Stufenmodell der Entwicklung der diastolischen Dysfunktion nach *Mandinov et al.* (28) geht auch die Veränderung auf atrialer Ebene hervor. Ebenso bildet die Bestimmung des LAVI in den aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik der diastolischen Dysfunktion (1) einen grundlegenden Bestandteil. Für zukünftige Arbeiten könnte auch die Strainanalyse der Vorhöfe zur Beschreibung der atrialen Anpassungsmechanismen im Rahmen der diastolischen Dysfunktion von großem Interesse sein.

6 Zusammenfassung

Die nichtinvasive Charakterisierung der diastolischen Dysfunktion ist derzeit auf eine echokardiografische Beurteilung im Rahmen der Herzinsuffizienzdiagnostik beschränkt. Hinsichtlich der Bestimmung der Druckverhältnisse ist die Herzkatheteruntersuchung zur direkten Messung der diastolischen Füllungsdrücke aktuell der Goldstandard. Neben der Evaluation linksventrikulärer Volumina und Füllungsraten kann die kardiale MRT weitere Hinweise auf eine gestörte linksventrikuläre Relaxation mit Zunahme der Steifigkeit als Ausdruck einer Funktionsstörung der Diastole liefern. Die aus der Echokardiografie bekannten Diagnosekriterien können in der kardialen MRT reproduzierbar erhoben werden bei zusätzlicher Überlegenheit in der morphologischen Beurteilung des Herzes gegenüber der Echokardiografie. Globale Strain-Parameter beschreiben als Deformationsvektoren vor allem die Veränderung der longitudinalen und zirkumferenziellen Verkürzung sowie der radialen Zunahme in der Systole. Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, inwiefern globale Strains, Strain-Raten und weitere diastolische Parameter der MRT sich auch für die Diagnostik der diastolischen Dysfunktion eignen.

Hierzu wurden globale Strain-Parameter eines Kollektivs von 63 Gesunden nach einem standardisierten MRT-Protokoll erhoben. Weiterhin erfolgte der Vergleich mit zwei retrospektiven Patientenkollektiven: 45 Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung (HHD) und 61 Patienten mit M. Fabry. Die für beide Erkrankungen beschriebenen, kompensatorischen Anpassungsmechanismen der myokardialen Hypertrophie sowie Fibrosierung gehen mit einer Einschränkung der diastolischen Funktion einher. Im Rahmen dieser Arbeit sollten diese Veränderungen anhand der Strainanalyse dargelegt werden.

- Die Ergebnisse zeigen signifikante Unterschiede für die globalen longitudinalen Strains und Strain-Raten (GLS und GDLSR) zwischen allen drei untersuchten Kollektiven. Es zeigt sich eine Verminderung dieser Parameter für die beiden erkrankten Kollektive.
- In Abgrenzung des Kollektivs der HHD von den Gesunden sowie den an M. Fabry Erkrankten sind alle globalen Strain-Parameter, Strain-Raten und die

Peak Filling Rate signifikant vermindert. Letztere deutet auf ein verändertes diastolisches Füllungsmuster des Kollektivs der HHD hin.

- Die globalen diastolischen Strain-Raten eignen sich zur Differenzierung zwischen Gesunden und Patientinnen und Patienten mit HHD.
- Die zirkumferenziellen und radialen diastolischen Strain-Raten zeigen in der Unterscheidung zwischen Erkrankten mit M. Fabry und HHD eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber dem linksventrikulären myokardialen Masseindex.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen den zusätzlichen Nutzen der Strainanalyse in der Differenzierung von Pathologien mit unterschiedlicher diastolischer Funktionsstörung. Die Weiterentwicklung sowie Standardisierung des Post-Processings könnte die Etablierung der Strainanalyse in der diagnostischen Routine der diastolischen Dysfunktion voranbringen. Während die Bestimmung der Füllungsraten eines derzeit noch sehr zeitaufwendigen Post-Processings bedarf, bietet die globale Strainanalyse sowie die Analyse der diastolischen Strain-Raten eine schnelle und statistisch zuverlässige Methode, welche der einfachen Bestimmung der linksventrikulären Masse überlegen ist.

Auch die Hinzunahme der Strainanalyse auf Vorhofebene könnte zukünftig die Möglichkeit bieten, auch asymptotische Patienten mit atrial kompensierter, diastolischer Dysfunktion frühzeitig zu erkennen. Insofern wären weitere Arbeiten, welche die Kombination von atrialen und linksventrikulären globalen Strains und diastolischer SR liefern, für das Verständnis der Funktionseinschränkungen der Diastole von großem Interesse.

Die fortschreitenden Entwicklungen der letzten Jahre hinsichtlich der Herzinsuffizienztherapie sowie der Etablierung einer Kategorie für Patientinnen und Patienten mit mild reduzierter EF in Abgrenzung zur HFpEF lassen darauf hoffen, dass auch Forschungsarbeiten zur diastolischen Dysfunktion weiter zunehmen werden, in welchen es noch zu ermitteln gilt, welchen endgültigen Stellenwert die Strainanalyse der kardialen MRT einnehmen kann.

7 Literaturverzeichnis

1. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314.
2. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):242-52.
3. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(3):391-412.
4. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update : Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020;22(1):19.
5. 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(5):356-64.
6. Heinke R, Pathan F, Le M, D'Angelo T, Winau L, Arendt C, et al. Towards standardized postprocessing of global longitudinal strain by feature tracking - OptiStrain CMR-FT study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):267.
7. Weishaupt D. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2014.
8. Fröhlich JM. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung.* 2014. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. 7. [109-15].
9. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020;22(1):17.
10. Carr JC, Simonetti O, Bundy J, Li D, Pereles S, Finn JP. Cine MR angiography of the heart with segmented true fast imaging with steady-state precession. *Radiology.* 2001;219(3):828-34.
11. Barkhausen J, Ruehm SG, Goyen M, Buck T, Laub G, Debatin JF. MR evaluation of ventricular function: true fast imaging with steady-state precession versus fast low-angle shot cine MR imaging: feasibility study. *Radiology.* 2001;219(1):264-9.
12. Leiner T, Bogaert J, Friedrich MG, Mohiaddin R, Muthurangu V, Myerson S, et al. SCMR Position Paper (2020) on clinical indications for cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020;22(1):76.
13. Nagel E, Klein C, Paetsch I, Hettwer S, Schnackenburg B, Wegscheider K, et al. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation.* 2003;108(4):432-7.
14. Friedrich MG, Abdel-Aty H, Taylor A, Schulz-Menger J, Messroghli D, Dietz R. The salvaged area at risk in reperfused acute myocardial infarction as visualized by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(16):1581-7.
15. Eitel I, Desch S, Fuernau G, Hildebrand L, Gutberlet M, Schuler G, et al. Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(22):2470-9.
16. Ley S, Kreitner KF. *Magnetresonanztomographie: Funktion.* In: Thelen M, Erbel R, Kreitner KF, Barkhausen J, editors. *Bildgebende Kardiagnostik: mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2007. p. 105-14.

-
17. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8(3):417-26.
 18. Sandstede J, Lipke C, Beer M, Hofmann S, Pabst T, Kenn W, et al. Age- and gender-specific differences in left and right ventricular cardiac function and mass determined by cine magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2000;10(3):438-42.
 19. Westenberg JJ. CMR for Assessment of Diastolic Function. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2011;4(2):149-58.
 20. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(6):523.
 21. Webb J, Draper J, Fovargue L, Sieniewicz B, Gould J, Claridge S, et al. Is heart failure with mid range ejection fraction (HFmrEF) a distinct clinical entity or an overlap group? *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018;21:1-6.
 22. Writing Committee M, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-327.
 23. Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, Armstrong PW, Adamopoulos S, Atherton JJ, et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *Eur Heart J*. 2019;40(26):2155-63.
 24. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1451-61.
 25. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(12):1089-98.
 26. Webb J, Fovargue L, Tøndel K, Porter B, Sieniewicz B, Gould J, et al. The Emerging Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Patients with HFpEF. *Curr Heart Fail Rep*. 2018;15(1):1-9.
 27. Oh JK, Park SJ, Nagueh SF. Established and novel clinical applications of diastolic function assessment by echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(4):444-55.
 28. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res*. 2000;45(4):813-25.
 29. Jeong EM, Dudley SC, Jr. Diastolic dysfunction. *Circ J*. 2015;79(3):470-7.
 30. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC, Jr., et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA*. 2011;306(8):856-63.
 31. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194-202.
 32. Naylor M, Enserro DM, Xanthakis V, Larson MG, Benjamin EJ, Aragam J, et al. Comorbidities and Cardiometabolic Disease: Relationship With Longitudinal Changes in Diastolic Function. *JACC Heart Fail*. 2018;6(4):317-25.
 33. Chetrit M, Cremer PC, Klein AL. Imaging of Diastolic Dysfunction in Community-Based Epidemiological Studies and Randomized Controlled Trials of HFpEF. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 2):310-26.
 34. Wan SH, Vogel MW, Chen HH. Pre-clinical diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(5):407-16.
 35. Kuznetsova T, Herbots L, Lopez B, Jin Y, Richart T, Thijs L, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ Heart Fail*. 2009;2(2):105-12.
 36. Nagueh SF. Left Ventricular Diastolic Function: Understanding Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis With Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 2):228-44.

-
37. Erbel R. Echokardiographie: Diastolische Ventrikelfunktion. In: Thelen M, Erbel R, Kreitner KF, Barkhausen J, editors. Bildgebende Kardiagnostik: mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2007. p. 53-7.
 38. Playford D, Strange G, Celermajer DS, Evans G, Scalia GM, Stewart S, et al. Diastolic dysfunction and mortality in 436 360 men and women: the National Echo Database Australia (NEDA). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(5):505-15.
 39. Rathi VK, Doyle M, Yamrozik J, Williams RB, Caruppanan K, Truman C, et al. Routine evaluation of left ventricular diastolic function by cardiovascular magnetic resonance: a practical approach. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:36.
 40. Gatehouse PD, Keegan J, Crowe LA, Masood S, Mohiaddin RH, Kreitner KF, et al. Applications of phase-contrast flow and velocity imaging in cardiovascular MRI. *Eur Radiol*. 2005;15(10):2172-84.
 41. Brandts A, Bertini M, van Dijk EJ, Delgado V, Marsan NA, van der Geest RJ, et al. Left ventricular diastolic function assessment from three-dimensional three-directional velocity-encoded MRI with retrospective valve tracking. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(2):312-9.
 42. Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Neubauer S. Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005;7(5):775-82.
 43. Schaafs LA, Wyschkon S, Elgeti M, Nagel SN, Knebel F, Steffen IG, et al. Diagnosis of Left Ventricular Diastolic Dysfunction Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging: Comparison of Volume-Time Curves Derived from Long- and Short-Axis Cine Steady-State Free Precession Datasets. *Rofo*. 2020;192(8):764-75.
 44. Barison A, Aimo A, Todiere G, Grigoratos C, Aquaro GD, Emdin M. Cardiovascular magnetic resonance for the diagnosis and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Rev*. 2020.
 45. Sengupta PP, Narula J. Reclassifying heart failure: predominantly subendocardial, subepicardial, and transmural. *Heart Fail Clin*. 2008;4(3):379-82.
 46. Wang J, Khoury DS, Thohan V, Torre-Amione G, Nagueh SF. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation*. 2007;115(11):1376-83.
 47. Kuetting D, Sprinkart AM, Doerner J, Schild H, Thomas D. Comparison of magnetic resonance feature tracking with harmonic phase imaging analysis (CSPAMM) for assessment of global and regional diastolic function. *Eur J Radiol*. 2015;84(1):100-7.
 48. Kermer J, Traber J, Utz W, Hennig P, Menza M, Jung B, et al. Assessment of diastolic dysfunction: comparison of different cardiovascular magnetic resonance techniques. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2637-49.
 49. Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S. Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(4):e004077.
 50. Pierpaolo P, Rolf S, Manuel BP, Davide C, Dresselaers T, Claus P, et al. Left ventricular global myocardial strain assessment: Are CMR feature-tracking algorithms useful in the clinical setting? *Radiol Med*. 2020;125(5):444-50.
 51. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(2):183-93.
 52. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):51.
 53. Scatteia A, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C. Strain imaging using cardiac magnetic resonance. *Heart Fail Rev*. 2017;22(4):465-76.
 54. 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(12):1444-60.

-
55. Pedrizzetti G, Sengupta S, Caracciolo G, Park CS, Amaki M, Goliash G, et al. Three-dimensional principal strain analysis for characterizing subclinical changes in left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(10):1041-50 e1.
 56. Henson RE, Song SK, Pastorek JS, Ackerman JJ, Lorenz CH. Left ventricular torsion is equal in mice and humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278(4):H1117-23.
 57. Omar AM, Vallabhajosyula S, Sengupta PP. Left ventricular twist and torsion: research observations and clinical applications. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(6).
 58. Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ, Yang A, Shapiro EP. Human heart: tagging with MR imaging--a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology.* 1988;169(1):59-63.
 59. Amzulescu MS, De Craene M, Langet H, Pasquet A, Vancraeynest D, Pouleur AC, et al. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(6):605-19.
 60. Rahman ZU, Sethi P, Murtaza G, Virk HUH, Rai A, Mahmud M, et al. Feature tracking cardiac magnetic resonance imaging: A review of a novel non-invasive cardiac imaging technique. *World J Cardiol.* 2017;9(4):312-9.
 61. Hor KN, Baumann R, Pedrizzetti G, Tonti G, Gottliebson WM, Taylor M, et al. Magnetic resonance derived myocardial strain assessment using feature tracking. *J Vis Exp.* 2011(48).
 62. Bluemke DA, Boxerman JL, Atalar E, McVeigh ER. Segmented K-space cine breath-hold cardiovascular MR imaging: Part 1. Principles and technique. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169(2):395-400.
 63. Qu YY, Paul J, Li H, Ma GS, Buckert D, Rasche V. Left ventricular myocardial strain quantification with two- and three-dimensional cardiovascular magnetic resonance based tissue tracking. *Quant Imaging Med Surg.* 2021;11(4):1421-36.
 64. Voigt JU, Cvijic M. 2- and 3-Dimensional Myocardial Strain in Cardiac Health and Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(9):1849-63.
 65. Morton G, Schuster A, Jogiya R, Kutty S, Beerbaum P, Nagel E. Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14(1):43.
 66. Bouchez S, Heyde B, Barbosa D, Vandenheuvel M, Houle H, Wang Y, et al. In-vivo validation of a new clinical tool to quantify three-dimensional myocardial strain using ultrasound. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32(12):1707-14.
 67. Bansal M, Cho GY, Chan J, Leano R, Haluska BA, Marwick TH. Feasibility and accuracy of different techniques of two-dimensional speckle based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(12):1318-25.
 68. Amzulescu MS, Langet H, Saloux E, Manrique A, Boileau L, Slimani A, et al. Head-to-Head Comparison of Global and Regional Two-Dimensional Speckle Tracking Strain Versus Cardiac Magnetic Resonance Tagging in a Multicenter Validation Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(11).
 69. Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, Wash E, Cnota J, Fleck R, et al. Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(2):144-51.
 70. Moody WE, Taylor RJ, Edwards NC, Chue CD, Umar F, Taylor TJ, et al. Comparison of magnetic resonance feature tracking for systolic and diastolic strain and strain rate calculation with spatial modulation of magnetization imaging analysis. *J Magn Reson Imaging.* 2015;41(4):1000-12.
 71. Harrild DM, Han Y, Geva T, Zhou J, Marcus E, Powell AJ. Comparison of cardiac MRI tissue tracking and myocardial tagging for assessment of regional ventricular strain. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012;28(8):2009-18.
 72. Wu L, Germans T, Guclu A, Heymans MW, Allaart CP, van Rossum AC. Feature tracking compared with tissue tagging measurements of segmental strain by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16:10.
 73. Schuster A, Morton G, Hussain ST, Jogiya R, Kutty S, Asrress KN, et al. The intra-observer reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking strain assessment is independent of field strength. *Eur J Radiol.* 2013;82(2):296-301.

-
74. Onishi T, Saha SK, Delgado-Montero A, Ludwig DR, Onishi T, Schelbert EB, et al. Global longitudinal strain and global circumferential strain by speckle-tracking echocardiography and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging: comparison with left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(5):587-96.
 75. Obokata M, Nagata Y, Wu VC, Kado Y, Kurabayashi M, Otsuji Y, et al. Direct comparison of cardiac magnetic resonance feature tracking and 2D/3D echocardiography speckle tracking for evaluation of global left ventricular strain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(5):525-32.
 76. Barreiro-Perez M, Curione D, Symons R, Claus P, Voigt JU, Bogaert J. Left ventricular global myocardial strain assessment comparing the reproducibility of four commercially available CMR-feature tracking algorithms. *Eur Radiol.* 2018;28(12):5137-47.
 77. Vo HQ, Marwick TH, Negishi K. MRI-Derived Myocardial Strain Measures in Normal Subjects. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(2 Pt 1):196-205.
 78. Liu B, Dardeer AM, Moody WE, Hayer MK, Baig S, Price AM, et al. Reference ranges for three-dimensional feature tracking cardiac magnetic resonance: comparison with two-dimensional methodology and relevance of age and gender. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34(5):761-75.
 79. Morris DA, Boldt LH, Eichstadt H, Ozcelik C, Haverkamp W. Myocardial systolic and diastolic performance derived by 2-dimensional speckle tracking echocardiography in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2012;5(5):610-20.
 80. Sardana M, Konda P, Hashmath Z, Oldland G, Gaddam S, Miller R, et al. Usefulness of Left Ventricular Strain by Cardiac Magnetic Resonance Feature-Tracking to Predict Cardiovascular Events in Patients With and Without Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2019;123(8):1301-8.
 81. Romano S, Judd RM, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Heitner JF, et al. Feature-Tracking Global Longitudinal Strain Predicts Death in a Multicenter Population of Patients With Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Incremental to Ejection Fraction and Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(10):1419-29.
 82. Li ZL, He S, Xia CC, Peng WL, Li L, Liu KL, et al. Global longitudinal diastolic strain rate as a novel marker for predicting adverse outcomes in hypertrophic cardiomyopathy by cardiac magnetic resonance tissue tracking. *Clin Radiol.* 2021;76(1):78.e19-78.e25.
 83. Edvardsen T, Rosen BD, Pan L, Jerosch-Herold M, Lai S, Hundley WG, et al. Regional diastolic dysfunction in individuals with left ventricular hypertrophy measured by tagged magnetic resonance imaging--the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J.* 2006;151(1):109-14.
 84. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation.* 2002;105(11):1387-93.
 85. Nwabuo CC, Vasan RS. Pathophysiology of Hypertensive Heart Disease: Beyond Left Ventricular Hypertrophy. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(2):11.
 86. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet.* 2017;389(10064):37-55.
 87. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA.* 2017;317(2):165-82.
 88. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041.
 89. Ambale Venkatesh B, Volpe GJ, Donekal S, Mewton N, Liu CY, Shea S, et al. Association of longitudinal changes in left ventricular structure and function with myocardial fibrosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis study. *Hypertension.* 2014;64(3):508-15.

-
90. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(8):891-903.
 91. Lieb W, Gona P, Larson MG, Aragam J, Zile MR, Cheng S, et al. The natural history of left ventricular geometry in the community: clinical correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):870-8.
 92. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1550-8.
 93. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest*. 2007;117(3):568-75.
 94. Rodrigues JC, Amadu AM, Dastidar AG, Szantho GV, Lyen SM, Godsavage C, et al. Comprehensive characterisation of hypertensive heart disease left ventricular phenotypes. *Heart*. 2016;102(20):1671-9.
 95. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O'Loughlin C, Conlon C, Patle A, et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation*. 2007;115(7):888-95.
 96. Koulouris SN, Kostopoulos KG, Triantafyllou KA, Karabinos I, Bouki TP, Karvounis HI, et al. Impaired systolic dysfunction of left ventricular longitudinal fibers: a sign of early hypertensive cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2005;28(6):282-6.
 97. Tadic M, Majstorovic A, Pencic B, Ivanovic B, Neskovic A, Badano L, et al. The impact of high-normal blood pressure on left ventricular mechanics: a three-dimensional and speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30(4):699-711.
 98. Wachtell K, Dahlöf B, Rokkedal J, Papademetriou V, Nieminen MS, Smith G, et al. Change of left ventricular geometric pattern after 1 year of antihypertensive treatment: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Am Heart J*. 2002;144(6):1057-64.
 99. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, et al. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: A consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(9):945-60.
 100. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension*. 2000;35(2):580-6.
 101. Ohsato K, Shimizu M, Sugihara N, Konishi K, Takeda R. Histopathological factors related to diastolic function in myocardial hypertrophy. *Jpn Circ J*. 1992;56(4):325-33.
 102. Moreo A, Ambrosio G, De Chiara B, Pu M, Tran T, Mauri F, et al. Influence of myocardial fibrosis on left ventricular diastolic function: noninvasive assessment by cardiac magnetic resonance and echo. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(6):437-43.
 103. Nordin S, Dancy L, Moon JC, Sado DM. Clinical applications of multiparametric CMR in left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(4):577-85.
 104. Andersen K, Hennersdorf M, Cohnen M, Blondin D, Modder U, Poll LW. Myocardial delayed contrast enhancement in patients with arterial hypertension: initial results of cardiac MRI. *Eur J Radiol*. 2009;71(1):75-81.
 105. Bhuvana AN, Treibel TA, Fontana M, Herrey AS, Manisty CH, Moon JC. T1 mapping: non-invasive evaluation of myocardial tissue composition by cardiovascular magnetic resonance. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(12):1455-64.
 106. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, et al. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1574-80.
 107. Treibel TA, Zemrak F, Sado DM, Banypersad SM, White SK, Maestrini V, et al. Extracellular volume quantification in isolated hypertension - changes at the detectable limits? *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:74.

-
108. Kuruvilla S, Janardhanan R, Antkowiak P, Keeley EC, Adenaw N, Brooks J, et al. Increased extracellular volume and altered mechanics are associated with LVH in hypertensive heart disease, not hypertension alone. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(2):172-80.
 109. Niu J, Zeng M, Wang Y, Liu J, Li H, Wang S, et al. Sensitive marker for evaluation of hypertensive heart disease: extracellular volume and myocardial strain. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):292.
 110. Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, Abdel-Gadir A, Baig S, Sado DM, et al. Proposed Stages of Myocardial Phenotype Development in Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8 Pt 2):1673-83.
 111. Frustaci A, Verardo R, Grande C, Galea N, Piselli P, Carbone I, et al. Immune-Mediated Myocarditis in Fabry Disease Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):e009052.
 112. Bruder O, Erbel R, Kreitner KF. Kardiomyopathien und Myokarditis: Kardiomyopathien. In: Thelen M, Erbel R, Kreitner KF, Barkhausen J, editors. *Bildgebende Kardiagnostik: mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2007. p. 220-37.
 113. Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, et al. Cardiovascular events in patients with fabry disease natural history data from the fabry registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(9):1093-9.
 114. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart*. 2007;93(4):528-35.
 115. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Stork S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation*. 2009;119(4):524-9.
 116. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banyersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(3):392-8.
 117. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J*. 2003;24(23):2151-5.
 118. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2003;107(15):1978-84.
 119. Wilson HC, Ambach S, Madueme PC, Khoury PR, Hopkin RJ, Jefferies JL. Comparison of Native T1, Strain, and Traditional Measures of Cardiovascular Structure and Function by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Anderson-Fabry Disease. *Am J Cardiol*. 2018;122(6):1074-8.
 120. Spinelli L, Giugliano G, Imbriaco M, Esposito G, Nappi C, Riccio E, et al. Left ventricular radial strain impairment precedes hypertrophy in Anderson-Fabry disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(8):1465-76.
 121. Zada M, Lo Q, Boyd AC, Bradley S, Devine K, Denaro CP, et al. Basal Segmental Longitudinal Strain: A Marker of Subclinical Myocardial Involvement in Anderson-Fabry Disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34(4):405-13 e2.
 122. Halfmann MC, Benz S, Schoepf UJ, Hennermann JB, Kreitner KF, Lollert A, et al. Biventricular strain assessment indicates progressive impairment of myocardial contractility in phenotypically negative patients with Fabry's disease. *Eur J Radiol*. 2022;155:110471.
 123. Augusto JB, Johner N, Shah D, Nordin S, Knott KD, Rosmini S, et al. The myocardial phenotype of Fabry disease pre-hypertrophy and pre-detectable storage. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(7):790-9.
 124. Göransson C, Vejlstrup N, Carlsen J. Reproducibility of peak filling and peak emptying rate determined by cardiovascular magnetic resonance imaging for assessment of biventricular systolic and diastolic dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(5):777-86.
 125. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
 126. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-5.

-
127. Imbalzano E, Zito C, Carerj S, Oreto G, Mandraffino G, Cusma-Piccione M, et al. Left ventricular function in hypertension: new insight by speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2011;28(6):649-57.
128. Sharif H, Ting S, Forsythe L, McGregor G, Banerjee P, O'Leary D, et al. Layer-specific systolic and diastolic strain in hypertensive patients with and without mild diastolic dysfunction. *Echo Res Pract*. 2018;5(1):41-9.
129. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N, Oki T. Concentric left ventricular hypertrophy brings deterioration of systolic longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation in hypertensive patients with preserved left ventricular pump function. *J Cardiol*. 2010;55(1):23-33.
130. Neisius U, Myerson L, Fahmy AS, Nakamori S, El-Rewaidy H, Joshi G, et al. Cardiovascular magnetic resonance feature tracking strain analysis for discrimination between hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221061.
131. Stokke TM, Hasselberg NE, Smedsrud MK, Sarvari SI, Haugaa KH, Smiseth OA, et al. Geometry as a Confounder When Assessing Ventricular Systolic Function: Comparison Between Ejection Fraction and Strain. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(8):942-54.
132. Mendoza DD, Codella NC, Wang Y, Prince MR, Sethi S, Manoushagian SJ, et al. Impact of diastolic dysfunction severity on global left ventricular volumetric filling - assessment by automated segmentation of routine cine cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12(1):46.

8 Anhang

Parameter	Gesunde versus Erkrankte mit HHD		Gesunde versus Erkrankte mit M. Fabry		Erkrankte mit HHD versus Erkrankte mit M. Fabry	
	AUC	p-Wert	AUC	p-Wert	AUC	p-Wert
LVMI [g/m ²]	0,871	-	0,724	-	0,654	-
EF [%]	0,644	0,0003	0,682	0,5810	0,728	0,3065
EDV_BSA [ml/m ²]	0,593	< 0,0001	0,590	0,1616	0,610	0,9397
PFR [ml/s]	0,759	0,0624	0,651	0,2898	0,611	0,8806
PFRI [-]	0,707	0,0110	0,537	0,0205	0,644	0,8999
GLS [%]	0,857	0,7474	0,737	0,8234	0,682	0,6493
GRS [%]	0,819	0,2383	0,508	0,0011	0,807	0,0125
GCS [%]	0,829	0,3242	0,522	0,0016	0,811	0,0097
GDLSR [1/s]	0,867	0,9308	0,663	0,3336	0,732	0,2335
GDRSR [1/s]	0,895	0,4796	0,539	0,0029	0,849	0,0017
GDCSR [1/s]	0,895	0,4736	0,545	0,0064	0,833	0,0026
GDLSRI [-]	0,869	0,8580	0,586	0,8580	0,767	0,0781
GDRSRI [-]	0,905	0,4177	0,553	0,4177	0,860	0,0009
GDCSRI [-]	0,901	0,4803	0,539	0,4803	0,851	0,0011

Der angegebene p-Wert bezieht sich auf den Vergleich der AUC zwischen der jeweiligen Variable und der AUC des LVMI nach *DeLong et al.*

Die statistisch signifikanten Ergebnisse sind farblich hinterlegt

Interkollektiver Vergleich der Parameter der Volumetrie und der Strainanalyse						
	Gesunde (n = 63)		Erkrankte mit HHD (n = 45)		Erkrankte mit M. FABRY (n = 61)	
	Mittelwert und Standardabweichung	Median und (Interquartile Q1 / Q3)	Mittelwert und Standardabweichung	Median und (Interquartile Q1 / Q3)	Mittelwert und Standardabweichung	Median und (Interquartile Q1 / Q3)
BSA [m ²]	1,90 ± 0,21		2,11 ± 0,26		1,80 ± 0,20	1,76 (1,69 / 1,89)
EDV [ml]	162,40 ± 36,04		193,87 ± 57,95		155,33 ± 51,18	146,56 (118,98 / 183,03)
EDVI [ml/m ²]	84,88 ± 12,17	81,65 (76,18 / 94,19)	92,31 ± 24,87		85,02 ± 24,17	80,58 (69,06 / 101,44)
EF [%]	59,82 ± 5,74		50,78 ± 18,21		64,39 ± 8,57	
LVM [g]	101,44 ± 29,15		165,89 ± 48,25	152,07 (135,66 / 186,95)	128,62 ± 50,11	126,57 (95,06 / 158,40)
LVMl [g/m ²]	52,71 ± 11,14		78,36 ± 21,25	73,44 (63,07 / 92,99)	69,91 ± 24,27	62,69 (53,26 / 84,80)
Peak Filling Rate Index [ml]	8,22 ± 2,19		6,37 ± 2,87	6,09 (4,31 / 7,90)	8,32 ± 3,55	7,45 (5,99 / 9,94)
Peak Filling Rate [ml/s]	577,29 ± 142,76		442,35 ± 224,16	400,69 (299,35 / 515,23)	507,57 ± 166,39	
GLS [%]	-16,68 ± 3,05	-16,95 (-18,68 / -14,95)	-11,75 ± 3,82		-14,38 ± 3,37	
GRS [%]	30,38 ± 5,48		19,90 ± 10,51		30,83 ± 7,01	
GCS [%]	-18,11 ± 2,15		-12,45 ± 6,07		-18,07 ± 2,69	
GDLsr [1/s]	1,01 ± 0,26	0,97 (0,80 / 1,20)	0,63 ± 0,27	0,60 (0,48 / 0,81)	0,90 ± 0,28	0,92 (0,67 / 1,03)
GDRSR [1/s]	-2,13 ± -0,68	-2,24 (-2,63 / -1,66)	-0,90 ± 0,90	-0,91 (-1,36 / -0,53)	-2,04 ± 0,77	
GDCSR [1/s]	1,91 ± 0,32	1,21 (1,07 / 1,42)	0,68 ± 0,37	0,70 (0,54 / 0,90)	1,16 ± 0,34	
GDLsRI [-]	0,86 ± 0,22	0,83 (0,69 / 1,00)	0,54 ± 0,22	0,53 (0,45 / 0,66)	0,838 ± 0,29	
GDRSRI [-]	-1,84 ± 0,47		-0,80 ± 0,75	-0,80 (-1,27 / 0,47)	-1,94 ± 0,81	
GDCSRI [-]	1,04 ± 0,22		0,62 ± 0,24		1,107 ± 0,38	

a = Vergleich der Kollektive: Gesunde versus Erkrankte mit M. Fabry
b = Vergleich der Kollektive: Gesunde versus Erkrankte mit HHD
c = Vergleich der Kollektive: Erkrankte mit HHD versus Erkrankte mit M. Fabry

Für nicht normalverteilte Daten sind Median und Interquartile Q1 / Q3 angegeben.

9 Danksagung

Ich danke herzlich meinem Doktorvater für die außerordentliche Betreuung und für die Möglichkeit, wissenschaftlich zu arbeiten. Sein Fachwissen war und ist während meines Studiums und meiner ärztlichen Tätigkeit eine große Motivation.

Meinem Betreuer danke ich für die exzeptionelle Unterstützung und für die Vorschläge, welche die vorliegende Arbeit geprägt haben.

Mein bester Dank gilt auch meinem Kollegen, der mir wissenschaftlich und persönlich immer zu Rate stand.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern für die unendliche und liebevolle Geduld. Ihr seid meine Felsen in der Brandung.

Für das ruhige Herz möchte ich meinem Partner liebend danken.

Ohne die umfängliche Unterstützung meiner Familie, Freunde und meiner Lieblingsnachbarin wäre diese Arbeit nicht möglich geworden.

Ganz besonders möchte ich meiner persischen Großmutter danken, welche immer an ihre „*doctor kuchulu*“ geglaubt hat.

