

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der
Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Thorsten Bley

**T1-Mapping zur frühen Detektion fibrotischer Veränderungen bei
Anderson-Fabry-Patienten**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Gordian Georg Schmid

aus Mindelzell

Würzburg, Juli 2018



Referent: Prof. Dr. med. Christian Ritter
Korreferentin: Prof. Dr. med. Claudia Sommer
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 14.02.2019

Der Promovend ist Arzt.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Morbus Anderson-Fabry	1
1.1.1	Symptome und Klinik	4
1.1.2	Diagnostik	7
1.1.3	Enzymersatztherapie	8
1.2	Die Rolle von Globotriaosylsphingosin (Lyso-Gb3)	9
1.3	Pathogenese der myokardialen Fibrosierung bei Morbus Fabry	9
1.4	Darstellungsmethoden einer kardialen Fibrosierung im MRT	10
1.4.1	MR-Late Gadolinium Enhancement-Bildgebung.....	10
1.4.2	Funktion und Anwendung von T1-Mapping	11
1.5	Kardiale MR-Bildgebung mit der MOLLI-Sequenz.....	12
1.6	Stellenwert von kardialer MR-Bildgebung bei Morbus Fabry	13
1.7	Zielsetzung der Arbeit	14
2	Material, Patienten und Methoden	16
2.1	Magnetresonanztomographie	16
2.1.1	Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie	16
2.1.2	Grundlagen der Inversion-Recovery-Sequenzen	19
2.1.3	Look-Locker Inversion-Recovery-Sequenz	19
2.1.4	Modified Look-Locker Inversion-Recovery (MOLLI)-Sequenz	20
2.1.5	Kontrastmittel.....	23
2.2	T1-Mapping.....	24
2.3	Studienkollektiv	25
2.4	Durchführung der kardialen MRT-Untersuchungen	26
2.5	Auswertetechnik.....	27

2.6	Statistische Auswertung und Darstellung	33
3	Ergebnisse.....	35
3.1	Auswertung der LGE-negativen Patienten, LGE-positiven Patienten und gesunden Probanden	35
3.1.1	Signifikant kürzere gesamtmuskardiale T1-Zeiten bei LGE-positiven als bei LGE-negativen Patienten.....	35
3.1.2	Signifikant kürzere T1-Zeiten der LGE-positiven Patienten in SAX.....	36
3.1.3	Fibrose in ROI 5 bei LGE-positiven Patienten basal stärker ausgeprägt als apikal.....	37
3.1.4	Signifikante T1-Zeit-Differenzen zwischen ROI 5 und SAX beim gesamten Patientenkollektiv sowie der LGE-positiven Subgruppe	38
3.1.5	Signifikant kürzere T1-Zeit im inferolateralen als im septalen Myokard für das Gesamtpatientenkollektiv und die LGE-positiven Patienten	40
3.2	Anzeichen einer diffusen Fibrose des basalen Myokards bei LGE-positiven Patienten.....	43
3.3	Vermeehrt diffuse Fibrose bei Patienten mit eingeschränkter GFR	46
3.3.1	T1-Zeit im linksventrikulären Blut bei gesunden Probanden kürzer als bei Patienten.....	46
3.3.2	T1-Zeit im linksventrikulären Blut der Patientensubgruppen nicht signifikant kürzer bei reduzierter GFR	47
3.3.3	Teilweise verstärkte Myokardfibrose bei eingeschränkter Nierenleistung	48
3.4	Zunahme der kardialen Fibrose bei Patienten \geq 40 Jahre.....	52
3.4.1	Alter vs. gesamtmuskardiale T1-Zeit	52
3.4.2	Alter vs. SAX 1-8.....	54
3.4.3	Alter vs. ROI 5.....	56
3.5	Vermeehrt fibrotische Veränderungen bei weiblichen LGE-negativen Patienten.....	57

3.5.1	Geschlecht vs. gesamtmyokardiale T1-Zeit.....	57
3.5.2	Geschlecht vs. SAX 1-8	59
3.5.3	Geschlecht vs. ROI 5.....	61
3.6	Die Enzyersatztherapie verlangsamt die diffuse myokardiale Fibrosierung	62
3.6.1	EET vs. gesamtmyokardiale T1-Zeit.....	63
3.6.2	EET vs. SAX 1-8	63
3.6.3	EET vs. ROI 5.....	64
3.7	Myokardiale Belastung (erhöhtes NT-proBNP) erhöht das Fibrosierisiko	64
3.7.1	NT-proBNP vs. gesamtmyokardiale T1-Zeit	64
3.7.2	NT-proBNP vs. SAX 1-8.....	66
3.7.3	NT-proBNP vs. ROI 5	66
3.8	Signifikant kürzere T1-Zeiten im Fibroseareals ROI 5 im Gesamtpatienten- kollektiv mit erhöhtem Troponin T	67
3.8.1	Troponin T vs. gesamtmyokardiale T1-Zeit.....	67
3.8.2	Troponin T vs. SAX 1-8	68
3.8.3	Troponin T vs. ROI 5.....	68
3.9	Höhere T1-Zeiten bei LGE-positiven Patienten mit erhöhtem Lyso-Gb3.....	69
3.9.1	Lyso-Gb3 vs. gesamtmyokardiale T1-Zeit	69
3.9.2	Lyso-Gb3 vs. SAX 1-8.....	69
3.9.3	Lyso-Gb3 vs. ROI 5.....	69
4	Diskussion.....	70
4.1	ROI-basierte Auswertung der T1-Maps.....	70
4.2	Pulssequenzen für das T1-Mapping	71
4.3	Einfluss des kardialen Erkrankungsmaßes auf die T1-Zeiten.....	73

4.3.1 Ursachen der kürzeren post-KM T1-Zeiten im fibrotisch veränderten Myokard.....	73
4.3.2 Vergleich der T1-Zeiten im LGE-freien Myokard.....	74
4.3.3 Fokale Late Gadolinium Enhancement-Areale.....	75
4.4 Einfluss einer Niereninsuffizienz auf die T1-Relaxationszeiten.....	77
4.5 Einfluss des Alters auf das kardiale Fibrosierisiko bei Morbus Fabry	78
4.6 Einfluss des Geschlechts auf die myokardiale T1-Zeit	79
4.7 Verzögerung des kardialen Krankheitsfortschritts unter Enzyersatztherapie	81
4.8 Zusammenhang zwischen Biomarkern einer kardialen Schädigung (NT-proBNP, Troponin T) und der myokardialen T1-Zeit.....	82
4.9 Lyso-Gb3 als Einflussfaktor der myokardialen Fibrose bei Morbus Fabry	82
4.10 T1-Maps der kardial gesunden Kontrollgruppe	83
4.11 Einflussfaktoren auf die T1-Messungen.....	85
4.12 Ausblick.....	86
5 Zusammenfassung	89
6 Literaturverzeichnis	92
7 Anhang	101
7.1 Abbildungsverzeichnis	101
7.2 Tabellenverzeichnis.....	102
7.3 Abkürzungsverzeichnis.....	104
7.4 Probandeninformation zur Studie und Einverständniserklärung zur MRT-Untersuchung und Datenverarbeitung	107

Danksagung

Lebenslauf

1 Einleitung

Die aktuellen Zahlen des Statistischen Bundesamtes belegen, dass im Jahr 2015 38,5 % der Todesfälle auf Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems zurückzuführen waren und sie damit die Todesursachenstatistik in Deutschland anführen [1]. Dies unterstreicht die Relevanz der kardialen Diagnostik in der täglichen klinischen Routine. Nicht-invasive Untersuchungsmethoden des Herz-Kreislauf-Systems gehören heute zum diagnostischen Standard vieler kardiovaskulärer Krankheiten. Ihr Stellenwert wächst seit Jahren und sie unterliegen daher intensiven Forschungsanstrengungen. Besonders die kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) hat durch technischen Fortschritt an Bedeutung gewonnen. Diese Arbeit widmet sich der MRT-Bildgebung des Herzens (Late Gadolinium Enhancement und T1-Mapping) und ihrer Anwendung bei Morbus Fabry-Patienten.

1.1 Morbus Anderson-Fabry

Ätiologie

Der Morbus Anderson-Fabry, im deutschen Sprachgebrauch meist als Morbus Fabry bezeichnet, ist eine X-chromosomal rezessiv vererbte, lysosomale Speichererkrankung. Ursächlich ist eine Mutation des α -Galactosidase A-Gens, welches auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Xq22) lokalisiert ist. Das Gen kodiert für das lysosomale Enzym α -Galactosidase A (α -Gal-A), das den Abbau von Glykosphingolipiden katalysiert. Ein Vertreter der Glykosphingolipide sind die Globotriaosylceramide (Gb3), die durch das Enzym α -Galactosidase A zu Galaktose und Lactosylceramid abgebaut werden. Aufgrund der Genmutation kann die Aktivität des Enzyms reduziert sein oder gänzlich fehlen, so dass die Globotriaosylceramide in den Lysosomen unterschiedlicher Körperzellen kumulieren [2].

Historischer Überblick

Johannes Fabry und *William Anderson* veröffentlichten unabhängig voneinander im Jahr 1898 einen wissenschaftlichen Artikel über kutane Effloreszenzen, die sich als kleine, rötliche bis bräunliche Gefäßerweiterungen darstellen und keiner bis dato

1 Einleitung

bekannten Erkrankung zuzuordnen waren. *Johannes Fabry* beschrieb diese in seiner Fallvorstellung als *Purpura haemorrhagica nodularis* [3], der britische Arzt *William Anderson* bezeichnete diese als *Angeio-Keratoma* [4].

Erst im Laufe des 20. Jahrhunderts wurden zahlreiche Symptome mit der von *Fabry* und *Anderson* beschriebenen Krankheit, die zu dieser Zeit *Angiokeratoma corporis diffusum* genannt wurde, in Verbindung gebracht. *Sweeley* und *Klionsky* isolierten 1963 Globotriaosylceramid- (Gb3) und Galabiosylceramid-Ablagerungen aus Nierengewebe eines Morbus Fabry-Patienten [5]. *Hashimoto* et al. konstatierten 1965 in elektronenmikroskopischen Untersuchungen lysosomale Einschlusskörperchen in Hautproben von Morbus Fabry-Patienten. Sie beschrieben erstmals einen möglichen lysosomalen Enzymdefekt als Ursache der Erkrankung [6]. Im selben Jahr lieferten *Opitz* et al. den Nachweis eines X-chromosomalen Vererbungsgangs der Krankheit [7]. Die Isolation der DNA (cDNA) und Entschlüsselung der Genomsequenz der humanen α -Galactosidase A waren der Grundstein neuer Therapiemöglichkeiten [8, 9].

Erbgang

Der Morbus Fabry folgt einem X-chromosomal rezessiven Vererbungsgang. Somit sind die männlichen Träger des defekten Gens (hemizygot) in der Regel erkrankt. Heterozygote Frauen, die ein gesundes und ein defektes X-Chromosom tragen, sind Konduktorinnen und zeigen variable Erkrankungsausprägungen. Symptome manifestieren sich bei heterozygoten Frauen meist später und der Verlauf der Erkrankung ist langsamer progredient [10]. Nur wenige Fallstudien berichten von homozygoten Patientinnen. Sie haben eine stärkere klinische Symptomausprägung und eine deutlich geringere Restenzymaktivität als heterozygote Patientinnen [11, 12]. Der Krankheitsverlauf ähnelt dem von männlichen Patienten.

Der Gendefekt wird durch missense- oder nonsense-Punktmutationen, Spleißmutationen, Deletionen oder Insertionen verursacht. Es sind aktuell 764 Mutationen bekannt [13].

Epidemiologie

Literaturangaben über die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung schwanken stark, da aufgrund des Erbgangs regionale Häufungen bestehen. Die Inzidenz für männliche Kaukasier wurde mit 1:40.000 angegeben [14]. Spada et al. wiesen unter 37.104 männlichen Neugeborenen in Italien eine Inzidenz von ca. 1:3.100 nach [15]. Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2017 zeigte im Rahmen eines Neugeborenen Screenings in Italien eine Inzidenz von 1:8.882 [16]. Alle positiv Getesteten waren männlich. Meikle et al. wiesen in der australischen Bevölkerung eine Prävalenz und Inzidenz von 1:117.000 ohne Angabe der Geschlechterverteilung nach [17]. MacDermot et al. gaben in ihrer Studie die Prävalenz für heterozygote Frauen im Vereinigten Königreich (UK) mit 1:339.000 an [10]. Die Häufigkeit homozygoter Frauen wird in der Literatur nur unzureichend beschrieben.

1 Einleitung

1.1.1 Symptome und Klinik

Typisches Alter bei Erstmanifestation	Merkmale und Symptome des Morbus Fabry
Kindheit und Adoleszenz (≤ 16 Jahre)	<p>Akroparästhesien, ausgelöst u.a. durch wechselnde Umgebungstemperaturen, körperliche Belastung, fieberhafte Erkrankungen oder Stress [18, 19]:</p> <ul style="list-style-type: none">• chronisches Brennen• Missempfindungen• gestörtes Temperaturempfinden• intermittierend intensive Schmerzkrisen <p>Angiokeratome Hypo-, Hyperhidrosis [20, 21] Frühe renale Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none">• Mikroalbuminurie• Proteinurie <p>Frühe kardiale Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none">• abnorme Herzfrequenzvariabilität <p>Gastrointestinale Störungen, abdominelle Schmerzen Lethargie, Müdigkeit Ophthalmologische Veränderungen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Cornea verticillata• Tortuositas vasorum retinae <p>Hörminderung</p>
Frühes Erwachsenenalter (17-30 Jahre)	<p>Kardiomyopathie Fortschreitende Niereninsuffizienz, Proteinurie Depressionen [22]</p>

1 Einleitung

Späteres Erwachsenenalter (> 30 Jahre)	Kardiale Symptome: <ul style="list-style-type: none">• LV-Myokardhypertrophie• Herzrhythmusstörungen• Angina pectoris• Dyspnoe Neurologische Symptome: <ul style="list-style-type: none">• Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke (TIA) [23]• Ataxie, Dysarthrie [24]• Dementielle Symptomatik [24] Lymphödeme, v.a. der unteren Extremitäten [25] Depression [22] Osteopenie, Osteoporose
---	---

Tabelle 1: Altersabhängige Symptommanifestation des Morbus Fabry, modifiziert und ergänzt nach Mehta et al., 2010 [26].

Kardiale Befunde

Die kardiale Beteiligung bei Morbus Fabry ist variabel ausgeprägt. Die Gb3-Ablagerungen können Kardiomyozyten, Zellen des Reizleitungssystems, die Herzklappen, hier besonders die Mitralklappe, sowie die Endothel- und Muskelzellen der Koronargefäße schädigen [27]. Der Beginn der Fabry-Kardiomyopathie liegt bei betroffenen Männern vor dem 30. Lebensjahr, bei heterozygoten Frauen durchschnittlich zehn Jahre später [28].

Führendes Kennzeichen der kardialen Beteiligung ist die linksventrikuläre Hypertrophie, die bis zu 61 % der erkrankten Frauen und Männer mit fortschreitendem Alter entwickeln [29]. Die Volumenzunahme wird durch eine Zunahme der Muskelmasse verursacht und ist nur in sehr geringem Ausmaß durch Gb3-Ablagerungen bedingt [27, 30]. Am häufigsten wird eine konzentrische Hypertrophie beobachtet. Die systolische Pumpfunktion des Herzens bleibt dabei bei einem Großteil der Patienten weitgehend erhalten, während eine mäßiggradige diastolische Dysfunktion relativ häufig nachzuweisen ist [27]. Weitere strukturelle Veränderungen können ein konzentrisches Remodeling (verdickte Ventrikelwand bei normaler

1 Einleitung

linksventrikulärer Masse) und eine exzentrische Myokardhypertrophie (normaler Wanddiameter bei erhöhter linksventrikulärer Masse) sein [31].

Gb3 lagert sich in Zellen des Arbeitsmyokards und des Reizleitungssystems ab und verursacht Störungen der elektrischen Erregungsausbreitung [32] wie Bradykardien und -arrhythmien [2], AV-Überleitungsstörungen und eine Verkürzung des PR-Intervalls [27]. Des Weiteren treten verbreiterte QRS-Komplexe auf, welche auf die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) zurückzuführen sind [28], ST-Streckensenkungen, T-Negativierungen [2] sowie elektrokardiographische Zeichen der LVH [27]. Maligne Herzrhythmusstörungen treten nur selten auf [2].

Mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung steigt das Risiko für eine Herzklappenbeteiligung. Mitralklappenveränderungen können bereits bei jüngeren Patienten nachweisbar sein, während eine Beteiligung der Aortenklappe erst bei Patienten über 40 Jahren beschrieben ist. Eine Verdickung der Papillarmuskeln kann gleichzeitig mit Mitralklappenveränderungen auftreten [31, 33]. Dies kann zusammen mit der Hypertrophie des Ventrikelmyokards zu einer Mitralklappeninsuffizienz führen [2].

Mit längerer Krankheitsdauer treten zunehmend Zeichen der Herzinsuffizienz in den Vordergrund, woran bis zu 30 % der Patienten letztlich versterben [34]. Mehr als 50 % der Morbus Fabry-Patienten mit kardialer Beteiligung beklagen Angina-pectoris-Beschwerden. Es ist davon auszugehen, dass neben einer vasospastischen Komponente die Endotheldysfunktion durch Gb3-Ablagerungen hauptsächlich zur Symptomentstehung beiträgt [28].

Renale Befunde

Zu den Kardinalsymptomen des Morbus Fabry zählen neben den kardiologischen und neurologischen auch die renalen Symptome. Veränderungen an den Nieren sind histologisch schon dann nachzuweisen, wenn klinische und laborchemische Zeichen einer eingeschränkten Nierenfunktion noch fehlen [35]. Gb3 lagert sich in verschiedenen renalen Zellen ab. Eine interstitielle Fibrose und Glomerulosklerose kann bereits in frühen Krankheitsstadien gesichert werden. Ihr Ausmaß nimmt mit

1 Einleitung

dem Stadium der Niereninsuffizienz zu [36]. Der Beginn einer Nierenersatztherapie bei terminaler Niereninsuffizienz liegt bei einem medianen Alter von 38 Jahren für beide Geschlechter [37]. Mit fortschreitender Niereninsuffizienz steigt der Proteinverlust über den Urin deutlich an [38].

Verlauf und Prognose

Der Krankheitsverlauf ist individuell sehr verschieden und hängt von vielen unabhängigen Faktoren ab, u.a. vom Alter, Geschlecht, der genetischen Mutation, dem Zeitpunkt der Diagnose und des Therapiebeginns. Ein früher Therapiebeginn ist obligat, denn der positive Effekt einer Enzymersatztherapie (EET) verringert sich besonders bei fortgeschrittener Schädigung von Herz und Nieren [39].

Das mediane Lebenserwartung ohne adäquate Therapie liegt für Männer bei 60 Jahren [40], für heterozygote Frauen bei etwa 70 Jahren [10]. Frauen sterben damit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in Deutschland etwa 18 Jahre früher und Männer etwa 24 Jahre früher [41]. Unter Enzymersatztherapie steigt das geschätzte mediane Überleben für Männer auf 77,5 Jahre an, für Frauen auf knapp 80 Jahre – abhängig vom Alter des Patienten zu Beginn der Enzymersatztherapie [42].

1.1.2 Diagnostik

Aufgrund der Vielzahl an Symptomen sowie deren interindividueller Ausprägungsgrad stellt die Sicherung der Diagnose Morbus Fabry bis heute eine große Herausforderung dar. Oft verzögern Fehldiagnosen die Diagnosestellung um viele Jahre. Während erste Symptome meist um das zehnte Lebensjahr auftreten, dauert es bis zur richtigen Einordnung der vielfältigen Symptome durchschnittlich 15,3 Jahre bei Männern und 24,7 Jahre bei Frauen [43]. Meist sind zu diesem Zeitpunkt bereits die Organe wie Herz, Nieren und Nervensystem betroffen, deren krankheitsbedingte Schädigung die Lebenserwartung und -qualität limitieren [43].

Bei männlichen Patienten mit Verdacht auf Morbus Fabry wird die Aktivität des Enzyms α -Galactosidase A (α -Gal-A) in Blutleukozyten zur Diagnosesicherung bestimmt. Als pathologisch wird eine α -Gal-A-Aktivität von ≤ 24 % angesehen [44].

1 Einleitung

Liegt die α -Gal-A-Aktivität oberhalb des Grenzwertes, gilt der Morbus Fabry bei männlichen Individuen nach aktuellem Kenntnisstand als ausgeschlossen. Bei weiblichen Patienten, die als Konduktorinnen ein mutiertes und ein intaktes α -Gal-A-Allel tragen, liegt die gemessene Enzymaktivität häufig im Normbereich. Somit ist eine zuverlässige und ausreichend sensitive Diagnosesicherheit mit dieser Methode nicht gegeben [44]. Bis zu einem Drittel der erkrankten Patientinnen würden, je nach Messmethode, so nicht erkannt [45]. Daher ist in diesen Fällen eine molekulargenetische Mutationsanalyse des α -Gal-A-Gens obligat [44]. Rodríguez-Marí et al. berichteten im Jahr 2003 von einer homozygoten Patientin, deren α -Gal-A-Aktivität bei 2,3 % und somit im Bereich männlicher Patienten liegt [11].

1.1.3 Enzyersatztherapie

Seit dem Jahr 2001 steht eine kausale Behandlung des Morbus Fabry in Form einer Enzyersatztherapie (EET, engl. enzyme replacement therapy, ERT) zur Verfügung. Die erhältlichen α -Gal-A-Präparate werden gentechnisch hergestellt: Agalsidase alfa (Replagal[®], Shire Pharmaceuticals) in einer humanen Zelllinie und Agalsidase beta (Fabrazyme[®], Genzyme Corporation) in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters. Beide Pharmaka werden in zweiwöchigen Intervallen als intravenöse (i.v.) Infusion verabreicht. Es ist keine unterschiedliche Wirksamkeit der beiden Präparate bekannt.

Neben der guten Verträglichkeit der EET wurde in Studien eine Stagnation oder wenigstens eine Verzögerung des Krankheitsfortschritts unter EET belegt [42, 46-48]. Weidemann et al. zeigten, dass sogar eine Verbesserung der myokardialen Funktion und Morphologie unter EET erreicht werden kann, wenn die Therapie vor einer im Late Gadolinium Enhancement (LGE) nachweisbaren myokardialen Fibrosierung begonnen wird [49]. Aber auch Patienten mit lokal begrenzter Fibrosebildung profitieren nachweislich von der EET. Die LV-Funktion und die körperliche Belastungsfähigkeit der Patienten konnte stabilisiert werden [49]. Es wurde durch die EET eine Gb3-Clearance, also eine Reduktion von Gb3-Ablagerungen in renalen, kardialen und dermalen Endothelzellen histologisch dokumentiert [47]. Ein positiver Effekt der EET auf die neuropathische Schmerzsymptomatik wurde nicht zweifelsfrei bestätigt [47],

wenngleich verschiedene Studien deutlich dafür sprechen [46, 50, 51]. Eng et al. zeigten eine Verbesserung der Dyshidrose unter EET [50]. Die interdisziplinäre Leitlinie des Morbus Fabry empfiehlt, eine EET alters- und geschlechtsunabhängig bei Zeichen einer essentiellen Organmanifestation frühzeitig zu beginnen und lebenslang weiterzuführen [44].

1.2 Die Rolle von Globotriaosylsphingosin (Lyso-Gb3)

Aerts et al. veröffentlichten 2008 eine Studie, in der sie deutlich erhöhte Werte von Globotriaosylsphingosin (Lyso-Gb3) im Plasma von Fabry-Patienten nachwies. Lyso-Gb3 ist die deacylierte Form von Gb3. Aerts et al. fanden heraus, dass Lyso-Gb3 die α -Galactosidase-A inhibiert und die Proliferation glatter Muskelzellen in vitro stimuliert. Letzteres konnte für Gb3 nicht gezeigt werden. Durch die verfügbaren EETs konnte der Lyso-Gb3-Spiegel im Plasma gesenkt, jedoch nicht normalisiert werden [52].

Der Nachweis von Lyso-Gb3 bietet mögliche Erklärungen für die bisher wenig verstandene Korrelation des Morbus Fabry mit der Dicke des Intima-Media-Komplexes in arteriellen Gefäßen. Jedoch sind steigende Lyso-Gb3-Werte nicht direkt proportional zur Zunahme der Intima-Media-Dicke [53]. Neuere Studien sprechen für die Wertigkeit des Biomarkers zur Diagnosestellung, z.B. bei heterozygoten Frauen mit deutlich nachweisbarer Rest-Enzymaktivität oder neuen, unklaren α -Gal-A-Mutationen bei Morbus Fabry [54].

1.3 Pathogenese der myokardialen Fibrosierung bei Morbus Fabry

Die extrazelluläre Matrix (EZM) des Herzens ist ein wichtiger Bestandteil eines gesunden und funktionellen Myokards. Einen Großteil der EZM machen Kollagenfasern der Typen I und III aus [55]. Die EZM dient u.a. zur Zellverankerung, reguliert die Ausschüttung von Antiapoptose-Signalen und speichert Wachstumsfaktoren [56]. Bei einem herzgesunden Menschen liegt der Volumenanteil der kardialen Fibrose im Mittel bei etwa 6,5 % (SD \pm 1,5 %) [57]. Verschiedene Faktoren, z.B. Toxine wie Kokain oder Krankheiten wie Morbus Fabry, Myokardinfarkt, Myokarditis und arterieller Hypertonus führen zu einer Zunahme des Kollagenanteils im Myokard, vorwiegend

1 Einleitung

Kollagen Typ I und abhängig von der Erkrankung auch Typ III [55, 58]. Die Folgen einer fortgeschrittenen kardialen Fibrosierung reichen von Arrhythmien über Herzinsuffizienz bis zum plötzlichen Herztod [55, 59].

Es werden grundsätzlich zwei Formen der myokardialen Fibrosierung unterschieden: eine Ersatzfibrose (engl. replacement fibrosis), wie sie durch Apoptose von Kardiomyozyten z.B. nach einem Myokardinfarkt auftritt [55], und eine interstitielle Fibrose, welche sich weiter in eine reaktive und eine infiltrative Form unterteilt. Zu letzterer Kategorie zählt die Fibrose bei Morbus Fabry [60]. Ursächlich für die Fibrosebildung sind Glykosphingolipid-Ablagerungen, vor allem von Gb₃, im Interstitium [60]. Im Krankheitsverlauf entsteht bei den Morbus Fabry-Patienten häufig eine Ersatzfibrose, welche sich als Late Gadolinium Enhancement im CMR detektieren lässt.

Eine interstitielle Fibrose tritt diffus im Myokard auf. Dies ist der Hauptgrund für deren erschwerte nicht-invasive Diagnosestellung in der Magnetresonanztomographie, da sich mit der gängigen Late Gadolinium Enhancement-Methode lediglich lokal umschriebene Fibroseareale mit hoher Sensitivität detektieren lassen. Prädilektionsstellen der kardialen Fibrose bei Morbus Fabry-Patienten sind die basalen, inferolateralen Segmente der linksventrikulären Herzmuskulatur [61]. Diese Erkenntnis spielt für die Herangehensweise an die Auswertung der mir vorliegenden MRT-Aufnahmen eine zentrale Rolle.

1.4 Darstellungsmethoden einer kardialen Fibrosierung im MRT

Wesentliche Vorteile der Beurteilung einer Fibrose in der MRT im Vergleich zu einer kardialen Biopsiegewinnung liegen in der fehlenden Invasivität, die eine ambulante Diagnosestellung möglich macht.

1.4.1 MR-Late Gadolinium Enhancement-Bildgebung

Der Begriff Late Gadolinium Enhancement (LGE) beschreibt den Vorgang einer verzögerten Kontrastmittelanreicherung in narbig-fibrotischen Arealen mit hyperintenser Darstellung derselben. Die LGE-Sequenzen in der kardialen MRT (CMR,

cMRT) gelten als die am weitesten verbreiteten Methoden zur Abgrenzung und Beurteilung myokardialer Schädigungen durch ischämische oder nicht-ischämische Ursachen. Einer Vielzahl nicht-ischämischer Kardiomyopathien liegt eine Fibrosierung der Herzmuskulatur zugrunde [62], so auch dem Morbus Fabry. Die LGE-Bildgebung ermöglicht eine sensitive, qualitative Beurteilung einer myokardialen Fibrosierung. Grundlage des LGE ist eine geänderte Kontrastmittelkinetik in fibrotischem Gewebe: eine reduzierte Perfusion verzögert die KM-Anreicherung (engl.: wash-in) wie auch die KM-Auswaschung (engl.: wash-out) [63]. Der Bildkontrast wird beim LGE durch unterschiedlich starke Anreicherung des Kontrastmittels im gesunden und pathologisch veränderten Myokard bestimmt. Die abgebildeten Signalintensitäten werden willkürlich skaliert. Die Abbildung von LGE ist aufgrund mehrerer Einflussfaktoren (MR-Tomograph, Sequenz, Kontrastmittel, Untersuchungszeitpunkt nach KM-Injektion) nicht standardisiert und die Bewertung teilweise Untersucherabhängig. Die Verlaufsbeurteilung eines LGE-Areals beschränkt sich oft auf die rein visuelle, flächenhafte Beurteilung des geschädigten Myokards. Eine diffuse, myokardiale Fibrosierung zeigt keine ausreichend verschiedenen Signalintensitäten, die durch die LGE-Technik darstellbar sind. Es fehlt die Referenz zur Zuordnung gesund vs. pathologisch. Damit sind die methodenbedingten Grenzen der klinischen Aussagekraft und Anwendbarkeit erreicht [64].

1.4.2 Funktion und Anwendung von T1-Mapping

T1-Mapping bezeichnet im Allgemeinen die zeitliche Messung der Longitudinalrelaxation nach einem Hochfrequenz-Impuls in einem bestimmten Gewebe. Die T1-Zeit zwischen zwei Geweben unterscheidet sich einerseits durch den unterschiedlichen Wasserstoffgehalt [65], andererseits führen ein erhöhter Fettgehalt oder eine Fibrosierung zur Änderung der T1-Relaxationszeit.

Die zugrundeliegende Pulssequenz ist eine Inversion-Recovery (IR)-Sequenz. Hierbei wird die gesamte Längsmagnetisierung im MR-Tomographen um 180° invertiert. Die Längsmagnetisierung relaxiert im Anschluss an den Inversionspuls zurück in Richtung der Ausgangsposition. Nach einer festgelegten Zeitdauer (time of inversion, TI)

1 Einleitung

während der Erholung der Längsmagnetisierung wird ein schichtselektiver 90° -Puls in das untersuchte Volumen eingestrahlt, wodurch die vorhandene Längsmagnetisierung in die Transversalebene ausgelenkt wird. Die Auslenkung der sich erholenden Längsmagnetisierung wird drei- bis fünfmal wiederholt ausgeführt. Diese mehrfache Messung der T1-Zeit binnen einer Longitudinalrelaxation nach Inversion geht auf *David C. Look* und *Don R. Locker* (1970) zurück und wird demnach als Look-Locker-Sequenz bezeichnet. Der Messvorgang wird nach kompletter T1-Relaxation zweimal wiederholt. Für die Messung der T1-Zeiten am schlagenden Herzen ist eine EKG-getriggerte Messung Voraussetzung, um die Herzbewegung zu eliminieren und sicher zu stellen, dass die T1-Relaxationszeit immer in der gleichen Myokardschicht gemessen wird [66-68].

Sibley et al. untersuchten Myokardbiopsien von Patienten, die an unterschiedlichen Kardiomyopathien leiden, histologisch auf ihren Fibrosegehalt. Von diesen Patienten sowie einem gesunden Referenzkollektiv wurden MR-Aufnahmen des Herzens angefertigt und T1-Maps nach Kontrastmittelgabe (post-KM) erstellt. Die T1-Werte wurden mit dem prozentualen Fibrosegehalt der Histologie korreliert. Sie konnten zeigen, dass eine indirekte Proportionalität von post-KM T1-Zeit und Fibrose besteht [69]. Sibley et al. verdeutlichten mit ihrer Studie, dass eine kardiale Beurteilung mit der MRT eine valide Alternative zur invasiven Diagnostik darstellt.

Eine diffuse myokardiale Fibrosierung, die sich der LGE-Bildgebung entzieht, kann mit Hilfe dieses Verfahrens festgestellt werden. Die Akquisition von Absolutwerten erlaubt eine intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit [64, 70]. Anwendbar ist das T1-Mapping-Verfahren vor und nach Kontrastmittelgabe.

1.5 Kardiale MR-Bildgebung mit der MOLLI-Sequenz

Basierend auf der von *David C. Look* und *Don R. Locker* beschriebenen Methode, T1-Zeiten binnen einer Longitudinalrelaxation nach 180° -Inversion durch mehrere HF-Impulse zu messen [67], entwickelten Messroghli et al. eine erweiterte Sequenz, die sogenannte Modified Look-Locker Inversion-Recovery-Sequenz, kurz MOLLI [68]. Die Modifikation der ursprünglichen Sequenz war nötig, da der Einsatz der klassischen

Look-Locker-Sequenz bei der Bildgebung bewegter Objekte nur begrenzt möglich ist. Etwa am schlagenden Herzen würden mit dieser Methode einzelne Bilder in unterschiedlichen Phasen der Herzaktion akquiriert, so auch wenn Herzfrequenz und Messpulsfrequenz nicht genau zeitlich aufeinander abgestimmt sind. Als Folge wäre die Abbildung des exakt selben Herzareals nicht gewährleistet [70]. Um Bilder vergleichbar zu machen, wäre eine visuelle Beurteilung und manuelle Festlegung korrespondierender Bildabschnitte nötig [71, 72].

Zwei Modifikationen wurden von Messroghli et al. an der initialen Look-Locker-Sequenz vorgenommen [68]: erstens muss die Bildakquisition immer zum selben Zeitpunkt während der Herzaktion stattfinden – dies gelingt durch eine EKG-Triggerung der Aufnahmezeitpunkte. Besonders eignet sich das Ende der Diastole, da zu diesem Zeitpunkt die Bewegung des Herzens am geringsten ist. Zweitens werden während eines Atemstopps der untersuchten Person drei Inversionspulse eingestrahlt. Der Bildaufnahmezeitpunkt verschiebt sich nach jedem Inversionspuls um den Betrag ΔT_I . Hierdurch werden bis zu 11 Rohbilder akquiriert und anschließend nach ihrer effektiven Inversionszeit geordnet [68]. Aus den Rohdaten werden später die T1-Karten (Maps) erzeugt.

Im Kapitel 2.1.4 werden die Funktionsweise und Anwendung der MOLLI-Sequenz detailliert dargelegt.

1.6 Stellenwert von kardialer MR-Bildgebung bei Morbus Fabry

Die kardiale MR-Bildgebung (CMR) bei Patienten mit gesichertem Morbus Fabry gehört sowohl bei der Erstdiagnostik als auch bei Verlaufsuntersuchungen zum klinischen Standard, um eine kardiale Beteiligung der Erkrankung und ihr eventuelles Ausmaß zu verifizieren [44]. Die CMR ist heute in der Lage, neben einer hochauflösenden, anatomischen Darstellung auch kardiale Funktionsparameter sowie Veränderungen auf zellulärer Ebene, z.B. eine Fibrosierung, darzustellen [60, 61, 64, 73]. Weidemann et al. belegten, dass ein früher EET-Beginn entscheidend für den Erhalt und die Besserung der kardialen Funktion ist [49]. Die CMR stellt eine zentrale Rolle in der kardialen Diagnostik dar und trägt somit zur Entscheidungsfindung für oder gegen eine

Enzymersatztherapie bei. Zwar ist der gerätetechnische Aufwand hoch und komplex, hat aber gegenüber einer invasiven Biopsiegewinnung entscheidende Vorteile [74]. Lokal begrenzte Fibroseherde und Orte mit schlechter Zugänglichkeit für Biopsien können mit hoher Sensitivität in der LGE-Bildgebung detektiert werden. Hingegen ist eine Zuordnung der kardialen Veränderungen zu einer speziellen Erkrankung in der MRT nicht eindeutig möglich. Jedoch vermag auch eine histopathologische Beurteilung nicht immer eine eindeutige Aussage zur Ätiologie der myokardialen Fibrose zu machen [69, 75]. Eine Studie aus dem Jahr 2009 von Mehta et al. belegt, dass die kardialen Todesursachen bei Fabry-Patienten inzwischen die häufigsten sind [76]. Deswegen sind regelmäßige Verlaufsuntersuchungen des Herzens bei dieser Erkrankung unabdingbar.

1.7 Zielsetzung der Arbeit

Die MRT-Bildgebung ist essentiell für die Diagnosestellung und Beurteilung des Krankheits- und Therapieverlaufs von Patienten mit Morbus Fabry. Die Late Gadolinium Enhancement (LGE)-Technik ist bis heute das Standardverfahren zur nicht-invasiven Beurteilung der Fibrosierung des Myokards. Sie ermöglicht die zuverlässige Darstellung umschriebener Fibroseareale am Herzen. In der Regel geht der umschriebenen Myokardschädigung jedoch schon frühzeitig eine diffuse fibrotische Veränderung voraus, welche mit der LGE-Methode nicht hinreichend beurteilt werden kann. Um auch diese diffuse Form der Fibrosierung darstellen zu können, wurden sog. Mapping-Verfahren entwickelt. Mapping beschreibt die Darstellung der Relaxationszeiten pro Bildpunkt (Voxel) in verschiedenen Graustufen auf einer parametrisch errechneten Karte. Es ermöglicht eine separate Betrachtung der T1- und T2-Relaxationszeit, wobei zur Untersuchung einer myokardialen Fibrose die T1-Relaxationszeit pro Bildpunkt von Interesse ist. Die verwendete MR-Sequenz ist eine abgewandelte Version der von Messroghli et al. entwickelten Modified Look-Locker Inversion-Recovery (MOLLI)-Sequenz.

Zielsetzung dieser Arbeit war es, das Myokard von Morbus Fabry-Patienten mit und ohne fokale Fibrose und das Myokard von kardial gesunden Probanden als

1 Einleitung

Kontrollgruppe mittels T1-Mapping zu analysieren. Die fibrotischen Veränderungen (LGE) wurden mit verschiedenen klinischen Parametern wie Alter, Geschlecht und laufender Enzyersatztherapie (EET) zum Untersuchungszeitpunkt korreliert. Darüber hinaus wurde der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der myokardialen Fibrosierung und krankheitsrelevanten Blutwerten wie etwa der glomerulären Filtrationsrate, NT-proBNP, Troponin T oder Lyso-Gb3 untersucht.

Durch Detektion diffuser myokardialer Fibrosierungen mittels T1-Mapping könnten Risikopatienten früher als bisher identifiziert und gegebenenfalls einer entsprechenden Therapie zugeführt werden.

2 Material, Patienten und Methoden

2.1 Magnetresonanztomographie

2.1.1 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Wasserstoffatome bestehen aus einem positiv geladenen Proton im Atomkern und einem Elektron in der Atomhülle, welches um das Proton kreist. Das Proton von Wasserstoffatomen bildet die Grundlage der klinischen Magnetresonanztomographie. Neben ihrer elektrischen Ladung besitzen die Protonen eine zweite, für die MR-Bildgebung entscheidende Eigenschaft: die Eigenrotation, auch Spin genannt. Die Eigenrotation eines elektrisch geladenen Teilchens verursacht ein magnetisches Moment, welches von äußeren Magnetfeldern beeinflusst werden kann. Bringt man die Spins in ein äußeres Magnetfeld B_0 , so richten sie sich entlang dieses Magnetfeldes aus. Die Achse des äußeren Magnetfeldes wird als z-Richtung definiert. Die Spins können sich parallel und antiparallel entlang der äußeren Magnetfeldlinien ausrichten. Zwei Spins, die sich gegensätzlich im Magnetfeld B_0 orientieren, heben ihr magnetisches Moment gegenseitig auf. Es finden sich einige Spins mehr in paralleler als in antiparalleler Ausrichtung, da die parallele Ausrichtung energetisch etwas günstiger ist. Das also in Parallelausrichtung gering überwiegende magnetische Moment führt zur Ausbildung einer Längsmagnetisierung M_z im Magnetfeld B_0 . Lediglich die Nettomagnetisierung in Längsrichtung trägt später zur Erzeugung eines MR-Signals bei.

Spins rotieren in einer bestimmten Frequenz um ihre eigene Achse. Die Rotation der Spins um die Richtung eines äußeren Magnetfeldes beschreibt eine kegelförmige Bewegung. Die Rotationsfrequenz der Spins um das äußere Magnetfeld heißt Präzessions- oder Larmorfrequenz ω_0 . Sie wird mit der Larmorgleichung berechnet:

$$\omega_0 = \gamma_0 * B_0$$

Mit: ω_0 : Larmorfrequenz in Megahertz [MHz],

γ_0 : gyromagnetisches Verhältnis (eine elementspezifische Konstante), für

Protonen $\gamma=42,58$ MHz/T,

2 Material, Patienten und Methoden

B_0 : Stärke des Magnetfeldes in Tesla [T].

Wie aus der Gleichung ersichtlich, ist die Larmorfrequenz proportional zur Magnetfeldstärke B_0 , in dem sich die Spins ausrichten.

Mit einem Hochfrequenz- oder Radiofrequenz-Impulsgeber kann auf die Spins Energie übertragen werden, um sie aus dem Magnetfeld B_0 auszulenken. Die Frequenz des HF-Impulses muss dafür der Larmorfrequenz der Spins entsprechen. Diese Voraussetzung heißt Resonanzbedingung. So können die Spins zum Beispiel um 90° aus der z-Richtung in die Transversalebene, auch xy-Ebene genannt, gelenkt werden. Durch den Impuls präzedieren die Spins – zum Teil synchron – um die Achse des HF-Senders in der xy-Ebene. Man spricht hierbei von Phasenkohärenz. Das magnetische Moment aller Spins, die phasenkohärent präzedieren, addiert sich zu einem Gesamtmagnetvektor in der Transversalebene. Diese Transversalmagnetisierung M_{xy} ist genau so groß wie die ursprüngliche Längsmagnetisierung M_z . Die Bewegung von M_{xy} induziert in einer Empfangsspule eine Wechselspannung, ähnlich einem elektrischen Generator, deren Frequenz der Larmorfrequenz entspricht. Die gemessene Spannung ist letztlich das MR-Signal [77, 78].

Zwei gleichzeitig ablaufende Vorgänge bewirken nach Abschalten des HF-Impulses eine Abnahme des MR-Signals durch Rückkehr der Spins in den stabilen Ausgangszustand: die Spin-Gitter-Wechselwirkung und die Spin-Spin-Wechselwirkung respektive T1- und T2-Relaxation. Nach Abschalten des HF-Impulses, der nur der Auslenkung der Spins aus der z-Richtung diente, richten sich die Magnetvektoren der Spins erneut entlang des Magnetfeldes B_0 aus und die Längsmagnetisierung M_z nimmt wieder zu. Dies wird als longitudinale oder T1-Relaxation bezeichnet. Die Energie, welche die Spins durch die HF-Auslenkung erfahren haben, wird an die Umgebung – das Gitter – abgegeben. Die transversale oder T2-Relaxation ist Folge der Dephasierung der Spins, die einst durch den HF-Impuls synchronisiert wurden. Die Transversalmagnetisierung nimmt ab. Es findet während dieses Vorgangs nur ein Energieaustausch zwischen den Spins und nicht zur Umgebung statt: Spin-Spin-Wechselwirkung.

2 Material, Patienten und Methoden

Die Repetitionszeit TR (time of repetition; Zeit zwischen zwei HF-Impulsen), die Echozeit TE (time of echo; Zeit zwischen Anregung und Datenaufnahme) und die Protonendichte im untersuchten Gewebe beeinflussen wesentlich den Bildkontrast. Werden TR und TE kurz gewählt, ist der Bildkontrast des untersuchten Gewebes maßgeblich durch die T1-Relaxation bestimmt, da Spins lediglich in Gewebe mit kurzer T1-Zeit, also schneller Longitudinalrelaxation, für eine weitere Anregung durch einen HF-Impuls verfügbar sind. Die T2-Wichtung eines Bildes kommt durch die Wahl einer langen TR und TE zustande, da nur in Gewebe mit langem T2 die Spins zum Aufnahmezeitpunkt noch phasenkohärent präzedieren und somit ein MR-Signal erzeugen. Bei protonengewichteten Bildern wird TR lang und TE kurz gewählt [78, 79].

Um ein Schichtbild zu erzeugen, ist es Voraussetzung, dass das Magnetfeld in z-Richtung – im klinischen MRT in Kopf-Fuß-Richtung – einen Gradienten aufweist. Das gelingt technisch durch eine Magnetspule in z-Richtung. Nach der Larmorgleichung präzedieren die Spins in verschiedenen Schichten von kranial nach kaudal folglich in abnehmenden Frequenzen. Durch einen HF-Impuls werden so nur die Spins derjenigen Schicht angeregt, deren Larmorfrequenz der HF-Frequenz entspricht. Je stärker der Gradient ist, umso dünnere Schichten lassen sich akquirieren. Um das MR-Signal nun örtlich aufzulösen, sind Gradientenspulen ebenfalls in y- und x-Richtung notwendig. Zur Aufschlüsselung des Signals in y-Richtung – im klinischen MRT aus Sicht des Patienten von ventral nach dorsal – wird ein Phasengradient aktiviert. Er bewirkt eine Phasenverschiebung der Spins von ventral nach dorsal, so dass die ventralen Spins einen Phasenvorsprung gegenüber den dorsalen haben. Zudem präzedieren die ventralen Spins gemäß der Larmorgleichung etwas schneller im Magnetfeld. Wird der Gradient abgeschaltet, gleicht sich die Frequenz der Spins wieder einander an, der Phasenvorsprung der ventralen Spins bleibt aber erhalten. Er erlaubt die Identifizierung jeder Zeile innerhalb einer Schicht. Die Aufschlüsselung in x-Richtung – im MR-Tomograph von rechts nach links – erfolgt durch einen dritten Magnetfeldgradienten, den sog. Frequenzgradienten. Die Larmorfrequenz nimmt entlang des Magnetfelds zu. Damit kreiseln die Spins links schneller als rechts. Das empfangbare MR-Signal ist somit ein Frequenzspektrum einer Zeile. Durch eine

Frequenzanalyse, die Fourier-Transformation, wird jedem Ort in x-Richtung eine Frequenz zugeordnet. Jedes aufgezeichnete Voxel (Volumenelement) ist somit durch Phase und Frequenz der Spins eindeutig definiert [80].

2.1.2 Grundlagen der Inversion-Recovery-Sequenzen

Eine Inversion-Recovery-Sequenz ist eine Spinecho-Sequenz, der ein 180° -HF-Impuls in der z-Achse vorgeschaltet ist. Dadurch invertiert der Vektor der Längsmagnetisierung M_z in die negative z-Richtung. Der Vektor $-M_z$ relaxiert nach Abschalten des Inversionspulses in seine Ausgangsposition zurück und durchläuft dabei die Transversalebene. Nach einer festgelegten Zeit des Relaxationsbeginns wird ein 90° HF-Impuls der Spinecho-Sequenz in die untersuchte Schicht eingestrahlt. Die Zeit, die zwischen dem Einstrahlen der beiden Impulse verstreicht, heißt Inversionszeit TI (time of inversion).

Jedes Gewebe besitzt eine spezifische T1-Zeit. Das heißt, der Magnetvektor jedes Gewebes erreicht nach Inversion von M_z seinen Durchgang durch die Transversalebene zu einem anderen Zeitpunkt. Dies wird als Nulldurchgang bezeichnet, da in diesem Moment keine Längsmagnetisierung besteht.

Durch den 90° -HF-Impuls werden nur die zu diesem Zeitpunkt bestehenden Längsmagnetisierungen in die Transversalebene ausgelenkt. Je später also der 90° -Impuls nach dem 180° -Puls ausgesendet wird, umso kleiner wird der Magnetvektor, der aus der z-Richtung in die xy-Ebene umklappt. Einzige Bedingung ist, nicht so lange zu warten, dass sich die gesamte Längsmagnetisierung M_z bereits erholt hat. Durch Variation der Inversionszeit und zeitlich unterschiedlichen Nulldurchgängen verschiedener Gewebearten kann das MR-Signal von Gewebe, das nicht dargestellt werden soll, gewissermaßen herausgefiltert werden und der T1-Kontrast erhöht werden [78, 81].

2.1.3 Look-Locker Inversion-Recovery-Sequenz

Die Relaxationszeit nach einem 180° -IR-Puls, nach der die volle Längsmagnetisierung für eine erneute Inversion zur Verfügung steht, liegt bei ungefähr der fünffachen T1-

Zeit des Gewebes [82]. *David C. Look* und *Don R. Locker* beschrieben im Jahr 1970 die Möglichkeit, während der Longitudinalrelaxation eine HF-Impuls-Abfolge in das untersuchte Volumen einzustrahlen und zu analysieren. Somit ist nicht für jede erneute, zeitlich gering versetzte Messung der T1-Relaxationszeit das Erreichen des stabilen Ausgangszustands notwendig [67]. In dieser – später nach den Erstbeschreibern benannten – Look-Locker (LL)-Sequenz relaxiert der Magnetvektor nach 180°-Inversion jedoch nicht mit der Zeitkonstante T₁, sondern aufgrund mehrfacher Messimpulse leicht zeitlich verzögert. Dadurch wird in dem Experiment die Relaxation mit T₁^{*} gemessen. Mit folgender Gleichung wird die analoge T1-Zeit berechnet [83]:

$$T_1 = T_1^* * \left[\left(\frac{B}{A} \right) - 1 \right]$$

Mit: T₁: Zeitkonstante der Longitudinalrelaxation

T₁^{*}: Zeitkonstante der Longitudinalrelaxation in der LL-IR-Sequenz

Variablen A, B: Fit-Parameter zur Bestimmung des Kurvenverlaufs von T₁.

Diese phasenhafte Messung der T1- bzw. T₁^{*}-Zeit erlaubt eine beträchtliche Zeitersparnis [67].

2.1.4 Modified Look-Locker Inversion-Recovery (MOLLI)-Sequenz

Die konventionelle Look-Locker-Sequenz bedarf zweier Ergänzungen, damit der unter Kapitel 1.5 genannten Problematik (MRT am sich bewegenden Herzen) begegnet werden kann:

- Die T1-Zeit wird zu einem festgelegten Zeitpunkt der Herzaktion über mehrere Herzschläge hinweg gemessen. Idealer Zeitpunkt der Bildakquisition ist enddiastolisch, da hier die geringste Bewegung des Herzens stattfindet.
- Bis zu drei Inversionspulse mit jeweils verlängerten Inversionszeiten (TI) finden während eines Atemstopps statt und alle erzeugten Bilder werden in einem Bilddatensatz zeitlich nach der effektiven Zeit nach dem Inversionspuls geordnet und zusammengefügt.

Eben aufgeführte Erweiterungen der konventionellen Look-Locker-Sequenz werden in der Modified Look-Locker Inversion-Recovery (MOLLI)-Sequenz umgesetzt. Durch sie gelingt es, innerhalb eines Atemanhalte-Manövers bis zu elf Messungen der T1-Zeit im Myokard vorzunehmen. Zudem bietet die Sequenz eine sehr gute räumliche Auflösung der abgebildeten Strukturen.

Die folgende Abbildung stellt den Ablauf des MOLLI-Pulssequenz-Schemas dar.

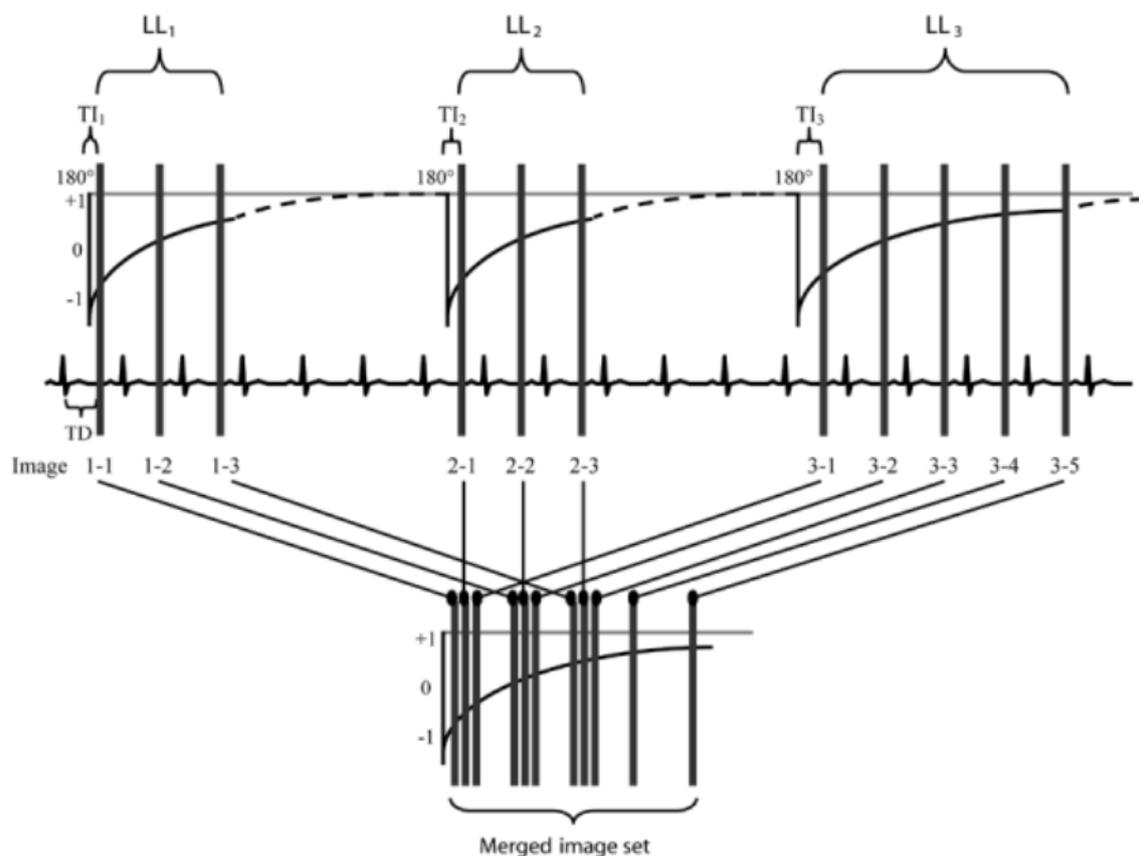


Abbildung 1: MOLLI Pulssequenz-Schema, modifiziert nach Messroghli et al., 2004 [68].

Oberer Bildabschnitt: LL₁, LL₂, LL₃: drei LL-Sequenzen mit jeweils einem vorgeschalteten 180°-Inversionspuls. TI₁₋₃ (time of inversion): Zeit zwischen Einstrahlen des 180°-Inversionspulses und der folgenden T1-Messung. TD (time delay): EKG-getriggerte Aufnahme-Verzögerung. Gestrichelte Linie: Relaxation der Longitudinalmagnetisierung ohne Messung der T1-Zeit. Die erste Ziffer der Bildnummern steht für die LL-Sequenz (1 bis 3), die zweite Ziffer für das Bild innerhalb der jeweiligen LL-Versuche (1 bis 3 bzw. 1 bis 5).

Unterer Bildabschnitt: Sortierung der akquirierten Bilder nach ihrer effektiven Inversionszeit.

Es werden bis zu drei EKG-getriggerte LL-Versuchsanordnungen hintereinander durchgeführt. In den ersten beiden werden je drei Bilder, im dritten Versuch fünf

2 Material, Patienten und Methoden

Einzelbilder akquiriert. Zwischen den Inversionen besteht eine Pause von drei Herzschlägen. Zwischen dem letzten Bild jedes LL-Versuchs und dem nächsten Inversionspuls erholt sich das Signal über einige Herzschläge, damit die volle Longitudinalmagnetisierung für den folgenden Inversionspuls zur Verfügung steht [68].

Das MOLLI-Pulssequenzschema, welches auf dem in dieser Arbeit verwendeten MR-Tomographen installiert war und damit im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurde, hatte folgende Modifikationen im Vergleich zur originalen MOLLI-Sequenz: Bildakquisition 4 - (1) - 2 - (1) - 2. Zwischen den Inversionen war nur eine Pause von der Länge eines RR-Intervalls (Zahl in Klammern). Nach der ersten Inversion wurden vier Bilder generiert, nach der zweiten und dritten Inversion jeweils zwei Bilder. Die Sortierung der Bilder nach ihrer effektiven Inversionszeit erfolgte nach demselben Prinzip wie im unteren Bildabschnitt von Abbildung 1 zu sehen ist.

TI wurde nach dem ersten Inversionspuls um jeweils $\Delta TI = 80$ ms erhöht ($\Delta TI = TI_{\text{increment}}$):

- $TI_1 = 90$ ms,
- $TI_2 = TI_1 + \Delta TI = 170$ ms,
- $TI_3 = TI_2 + \Delta TI = TI_1 + 2\Delta TI = 250$ ms.

Der Messzeitpunkt wird EKG-getriggert festgelegt und bleibt über das gesamte MOLLI-Sequenz-Schema gleich. Als Trigger dient die vorausgegangene R-Zacke im EKG. Die Zeit zwischen der R-Zacke und dem Aufnahmezeitpunkt wird TD (time delay) genannt. Die Bilder werden so am Ende der Diastole generiert.

Die MOLLI-Sequenz ist eine Gradientenecho-Sequenz (GRE-Sequenz) und unterscheidet sich daher von der in Kapitel 2.1.2 zur Einführung in die IR-Sequenzen genannten Spinecho-Sequenz. Die GRE-Sequenz ermöglicht durch Wegfall des 180° -Rephasierungspulses in der Transversalebene sehr kurze TR-Zeiten. So können die Bildakquisition verkürzt und Bewegungsartefakte reduziert werden. Zur Generierung eines Echos dienen bei GRE-Sequenzen die Gradientenspulen anstatt eines HF-Impulses. Nach Auslenkung der Spins aus der z-Ebene wird die Polarität des Frequenzgradienten erst umgekehrt, also negativ angeschaltet, wodurch die Spins

dephasieren. Mit positiver Inversion der Polarität rephasieren die Spins wieder und erzeugen ein Echo. Durch mehrmalige Wiederholung der Polaritätsumkehr ist eine mehrfache Messung binnen einer TR möglich [81]. Das Echo wird jedoch nach einem HF-Puls von Messung zu Messung geringer. Bei dem verwendeten MR-Tomographen *MAGNETOM TIM Trio* der Firma Siemens Healthineers (Erlangen, Deutschland) zur Untersuchung dieses Patienten- und gesunden Probandenkollektives heißt die Sequenz *True Fast Imaging with Steady-state Precession*, kurz *TrueFISP*.

2.1.5 Kontrastmittel

In der MR-Bildgebung werden Gadoliniumverbindungen als Kontrastmittel (KM) verwendet. Gadoliniumhaltige KM enthalten Gd^{3+} , welches an einen Chelatliganden gebunden ist, da freies Gd^{3+} toxisch ist. Gadolinium besitzt als seltene Erde sieben ungepaarte Elektronen auf der äußeren Elektronenschale, was ihm seine paramagnetische Eigenschaft verleiht [84, 85]. Das enthaltene Gd^{3+} entwickelt erst in einem äußeren Magnetfeld seine magnetische Ordnung und verändert so die Gewebeeigenschaften im Magnetfeld. Unter anderem verkürzt es die T1-Relaxationszeit der Protonen.

In den MR-Untersuchungen im Rahmen dieser Forschungsarbeit wurde das lineare Gd-DTPA, ein Komplex aus Gadolinium-Ionen und Diethylentriaminpentaessigsäure, in einer Dosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht (KG) verwendet (Magnevist[®], Bayer AG, Leverkusen, Deutschland). Gd-DTPA ist wasserlöslich und verteilt sich nach i.v.-Injektion rasch in Gefäßen und im Extrazellulärraum. Gd-DTPA wird unverändert und fast vollständig renal ausgeschieden [86].

Nach der Verlautbarung der Deutschen Röntgengesellschaft im Februar 2016 sollten lineare Kontrastmittel nicht mehr verwendet werden. Das gebundene Gadolinium kann sich aus linearen Verbindungen leichter lösen, während es in sog. makrozyklischen Verbindungen stabil bleibt. Es gibt Hinweise darauf, dass bei mehrmaliger Kontrastmittelgabe Gadoliniumablagerungen im Gehirn auch bei Nierengesunden auftreten [87, 88]. Dessen klinische Bedeutung ist bislang unklar und

Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen. Die Datenakquisition für diese Arbeit fand mindestens anderthalb Jahre vor dieser Empfehlung statt.

2.2 T1-Mapping

Herzerkrankungen mit einer lokal begrenzten Fibrosierung oder Narbenbildung (wie z.B. nach einem Myokardinfarkt) sowie deren Ausmaß können mit der LGE-Methode sehr sensitiv gesichert und beurteilt werden. Kontrastunterschiede entstehen hierbei durch veränderte KM-Anflutung und -Auswaschung im Narbengewebe [63]. Die Beurteilung einer lokalen KM-Anreicherung und des angrenzenden Gewebes erfolgt subjektiv und damit untersucherabhängig, da den verschiedenen Graustufen innerhalb des Bildes kein absoluter Zahlenwert zugrunde liegt.

Das T1-Mapping-Verfahren ermöglicht genau diese Problematik zu lösen. Es gehört zu den parametrischen MRT-Methoden. Die T1- und T2-Relaxationszeiten sind gewebespezifische Werte. Sie werden durch die Protonendichte und KM-Aufnahme variiert.

Aufeinanderfolgende Messimpulse – bei der MOLLI-Sequenz nach Inversion von M_z – zeichnen die Signalerholung in jedem Voxel auf. Die T1-Zeit wird aus der gesamten voxelspezifischen Datenreihe quantifiziert und als Zahlenwert in Millisekunden (ms) angegeben. Die T1-Zeiten werden parametrisch errechnet, kartiert und Pixel für Pixel in Form verschiedener Grauwerte als Bild dargestellt [70]. Die Akquisition von Absolutwerten erlaubt die Vergleichbarkeit von Folgeuntersuchungen eines Patienten und mit analogen MR-Aufnahmen von anderen Patienten [64, 70]. Für die Detektion einer nicht ischämiebedingten, diffusen Fibrosierung ist das T1-Mapping ein sehr präzises Verfahren, welches bisher aber nicht in der klinischen Routine eingesetzt wird. Es gibt einige wichtige Einfluss- und Störfaktoren, die beim T1-Mapping berücksichtigt werden müssen. Neben der Dosis, Konzentration und Injektionsgeschwindigkeit des Kontrastmittels ist das Zeitintervall zwischen KM-Injektion und Messung der T1-Zeit entscheidend für die gemessene T1-Relaxationszeit [89, 90]. Bei den Untersuchungen des Patienten- und gesunden Probandenkollektivs in der vorliegenden Arbeit wurde das T1-Mapping-Protokoll 15 Minuten nach KM-Injektion durchgeführt.

2.3 Studienkollektiv

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt. Alle Teilnehmer gaben nach ausführlicher ärztlicher Aufklärung ihre schriftliche Einverständniserklärung zur MRT-Untersuchung sowie Speicherung und Auswertung der erhobenen Daten. Das Formular zur Einverständniserklärung ist im Anhang abgedruckt.

In die Studie wurden alle Morbus Fabry-Patienten eingeschlossen, die zwischen 2013 und 2014 wenigstens eine vollständige und verwertbare kardiale MRT-Untersuchung (inkl. LGE- und MOLLI-Aufnahmen) im Rahmen der regelmäßigen klinischen Verlaufsuntersuchungen am Universitätsklinikum Würzburg erhalten haben (n=46). Zusätzlich wurden 28 gesunde Probanden für die Studie geworben. Das T1-Mapping wurde an das durchgeführte Standard-Herz-MRT-Protokoll angehängt. Die MRT-Untersuchung verlängerte sich hierdurch um ca. zwei Minuten. Die Patienten wurden in zwei Subgruppen eingeteilt. War im LGE eine fokale KM-Anreicherung sichtbar, wurden sie der Gruppe *LGE-positiv/LGE+* zugeordnet, andernfalls der Gruppe *LGE-negativ/LGE-*. Die Patienten mit nachgewiesenem LGE werden im Folgenden auch als *visuell krank* bezeichnet, Patienten ohne fokale Fibrose auch als *visuell gesund*.

Von zwei Patienten waren je zwei MRT-Untersuchungen aus aufeinanderfolgenden Jahren vorhanden. Es wurde die jeweils bildtechnisch vollständigere MR-Untersuchung ausgewählt und analysiert (n=44). Die mittleren T1-Zeiten einer Person aus dem gesunden Probandenkollektiv lagen nicht im Bereich von \pm zwei Standardabweichungen (SD) der mittleren T1-Zeiten des übrigen Probanden- resp. Gesamtkollektivs. Die T1-Werte lagen deutlich über den mittleren T1-Werten der übrigen untersuchten Personen. Somit wurde die Person aus der Auswertung ausgeschlossen. Ebenso wurde eine Person aus der LGE-negativen Patientengruppe aufgrund ausreißender T1-Werte ausgeschlossen (> 2 SD unter den mittleren T1-Werten der anderen Patienten).

In die Auswertung wurden letztlich die MRT-Untersuchungen von 43 Patienten einbezogen. Bei allen Patienten war die Diagnose Morbus Fabry durch eine genetische Untersuchung gesichert. Zum Untersuchungszeitpunkt erhielten 19 Patienten eine EET,

2 Material, Patienten und Methoden

bei zwei Patienten wurde die EET vier bzw. sechs Monate vor dem Untersuchungsdatum abgesetzt. 22 Patienten erhielten bis dato keine EET. In 20 MRT-Untersuchungen zeigte sich inferolateral ein LGE-positives Areal. Bei den verbleibenden 23 Aufnahmen stellte sich das Myokard visuell unauffällig dar.

27 gesunde Probanden (10 Frauen, 17 Männer) wurden als Referenzgruppe ausgewertet. Die Gruppe wurde so ausgewählt, dass das mittlere Alter der gesunden Probanden dem der LGE-negativen Patientensubgruppe (12 Frauen, 11 Männer) etwa entsprach. Kardiovaskuläre Erkrankungen waren in der Referenzgruppe nicht bekannt.

	Morbus Fabry-Patienten						gesunde Probanden	
	gesamt		LGE+		LGE–			
Anzahl	43		20		23		27	
Geschlecht ♂	18		7		11		17	
Geschlecht ♀	25		13		12		10	
Alter (Jahre)	43,7±13,9		51,9±8,4		36,6±13,9		39,8±13,8	
Altersspanne (Jahre)	18-70		30-70		18-68		20-62	
Mittl. Erkrankungsdauer* (Jahre)	5,8±4,8		6,5±6,0		5,3±3,5		--	
EET**	Replagal®	19	10	11	7	8	3	--
	Fabrazyme®		9		4		5	
Lyso-Gb3 erhöht***	28		13		15		--	
Troponin T > 14 pg/ml	15		14		1		--	
NT-proBNP > 400 pg/ml	6		6		0		--	
GFR < 90 ml/min	25		16		9		--	

Tabelle 2: Allgemeine Daten zu den Patienten und gesunden Probanden.

*: seit dem Diagnosezeitpunkt.

** : Enzyersatztherapie zum Zeitpunkt der MR-Untersuchung.

***: Laborabhängig unterschiedliche Referenzwerte für Lyso-Gb3.

2.4 Durchführung der kardialen MRT-Untersuchungen

Bei allen Patienten und gesunden Probanden wurden die MR-Untersuchungen an einem 3-Tesla *MAGNETOM TIM Trio* MR-Tomographen (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die MR-Protokolle bestanden aus

2 Material, Patienten und Methoden

Funktionsbildgebung (steady-state-free-precession, kurz SSFP), Cinematographie (Cine)-Bildgebung, First-Pass-Perfusion, Late-Gadolinium-Enhancement zur Gewebecharakterisierung ca. zehn Minuten und schließlich post-KM T1-Mapping 15 Minuten nach KM-Applikation.

Für die T1-Maps wurde der linke Ventrikel in der kurzen Achse (SAX) abgebildet. Die Datenakquisition wurde mit der *TrueFISP*-Sequenz durchgeführt, Flipwinkel = 35°, Pixelgröße 1,4 mm x 1,4 mm, Schichtdicke 8 mm, Matrix 256, Phase partial Fourier 7/8, TI = 90 ms, Δ TI = 80 ms, TR = 800 ms, TE = 1,13 ms, Aufnahmegeschwindigkeit 14 Schichten/120 Sekunden. TR und TE variierten herzfrequenzabhängig unter den Personen leicht. Die Bildaufnahmezeitpunkte wurden EKG-getriggert festgelegt. Die rekonstruierten Bilder wurden automatisch einer integrierten Bewegungskorrektur unterzogen.

2.5 Auswertetechnik

Bei den untersuchten Patienten und gesunden Probanden wurden maximal 14 Schichten des Herzens in der kurzen Achse aufgenommen. Die erste apikal der Mitralklappe gelegene Schicht mit zirkulär geschlossenem Myokardring wurde als basale Schicht in der Analyse festgelegt. Die Auswertung erfolgte fortlaufend von den basalen zu den apikalen Herzabschnitten.

Circle cvi42®

Das Programm Circle cvi42® (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Canada), Version 4.1.8 wurde für die Berechnung der T1-Maps und die ROI-basierte Erhebung der T1-Zeiten verwendet. Die folgenden Abbildungen der myokardialen Auswertung wurden zu einem späteren Zeitpunkt erstellt und der Version 5.3.8 entnommen.

Die Kurzachsen-MR-Bilder des post-KM T1-Mappings wurden in das Programm Circle cvi42® eingespielt und geöffnet. Es wurden die bewegungskorrigierten Bilder ausgewertet.

Um das Myokard für die Analyse abzugrenzen, wurden die epi- und endokardialen Begrenzungen des linken Ventrikels eingezeichnet.

2 Material, Patienten und Methoden

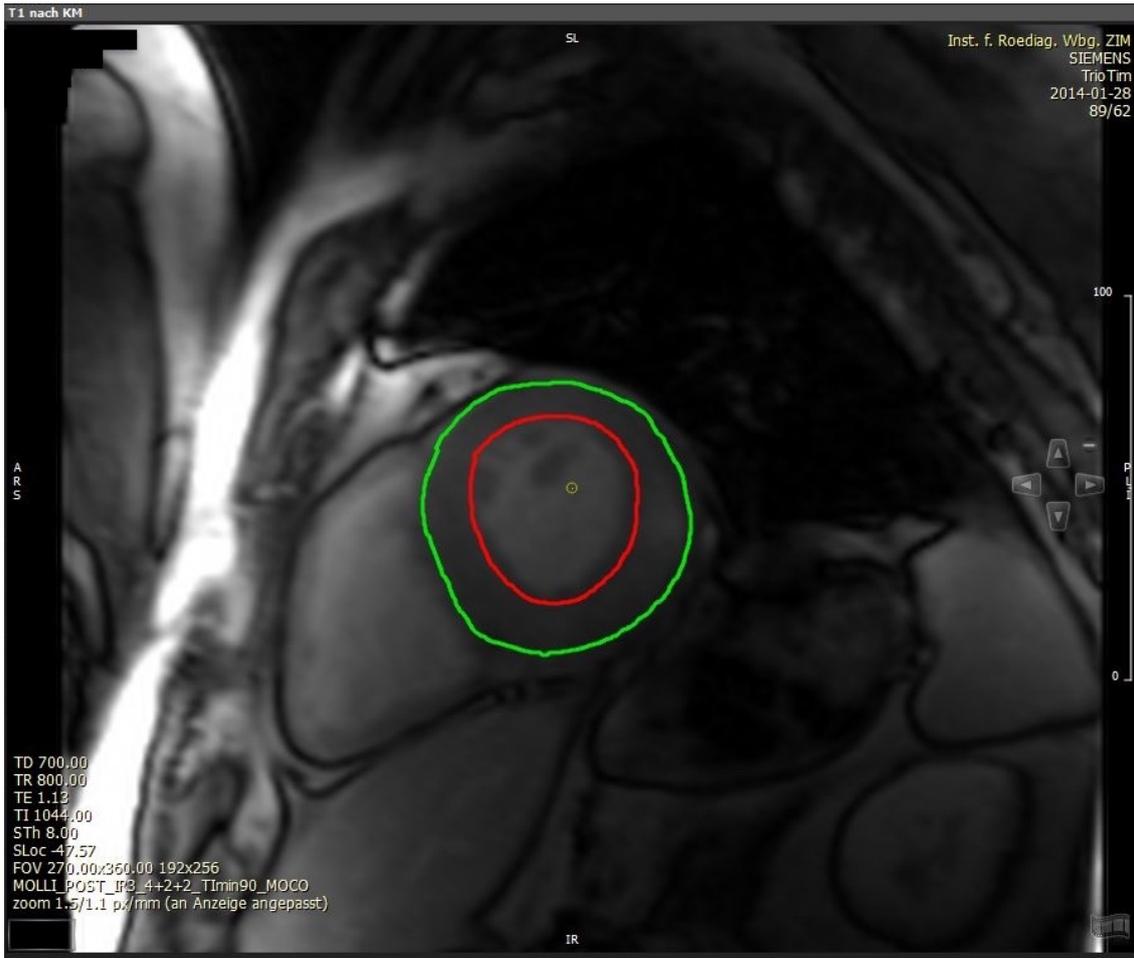


Abbildung 2: Epikardiale (grün) und endokardiale (rot) Konturen des linksventrikulären Myokards auf einer mittventrikulären Kurzachsschicht.

Artefaktbehaftete Ventrikelabschnitte wurden bei der Konturierung ausgespart, um eine Verfälschung der T1-Werte zu verhindern. Eine Farbskala wurde aktiviert, um die T1-Zeiten des konturierten Myokards farblich kodiert darstellen zu können, damit Kontrastunterschiede besser zum Vorschein kommen als durch Graustufen. Die untere Grenze der Farbskala wurde stets bei 1 ms (= Farbe blau) gewählt, die obere Grenze wurde manuell zwischen 450 – 1300 ms (= Farbe pink) gewählt, um einen optimalen Farbkontrast des untersuchten Myokards zu erlangen. Das Myokard wurde so idealerweise von grün (niedrige T1-Zeiten) über gelb bis rot (hohe T1-Zeiten) abgebildet. Die erste apikal der Mitralklappe gelegene Schicht wurde als Basisschicht (SAX 1) in der Analyse festgelegt. Es folgten weitere sieben Schichten in Richtung des Herzapex.

2 Material, Patienten und Methoden

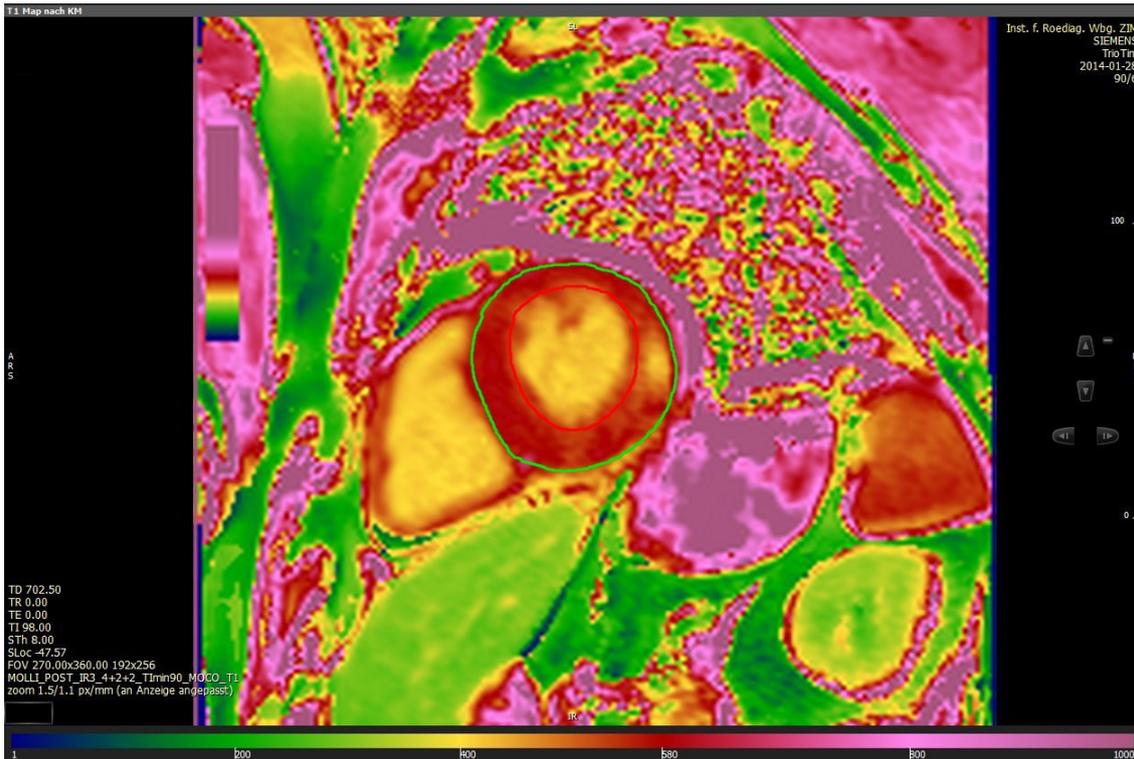


Abbildung 3: Farbskalierte Darstellung der T1-Zeiten des Myokards.

Anschließend wurden sechs getrennte ROIs (Region of Interest) in der anterioren, inferioren, septalen, lateralen und inferolateralen Ventrikelwand sowie zentral im Blut des linken Ventrikels (blood-pool) freihändig eingezeichnet. Dabei wurde darauf geachtet, dass alle ROIs in Größe, Fläche und Form ähnlich sind. Da in dem Analyseprogramm nur vier separate ROIs gleichzeitig eingezeichnet werden können, war es nötig, die ROIs zuerst in den vier Myokardabschnitten anterior (orange, ROI 1), lateral (türkis, ROI 2), inferior (gelbbraun, ROI 3) und septal (dunkelblau, ROI 4) zu setzen. Die T1-Maps inklusive der entsprechenden Bilder aller ausgewerteten Schichten wurden abgespeichert und aus dem Programm als Bilddatei und PDF-Dokument exportiert.

2 Material, Patienten und Methoden

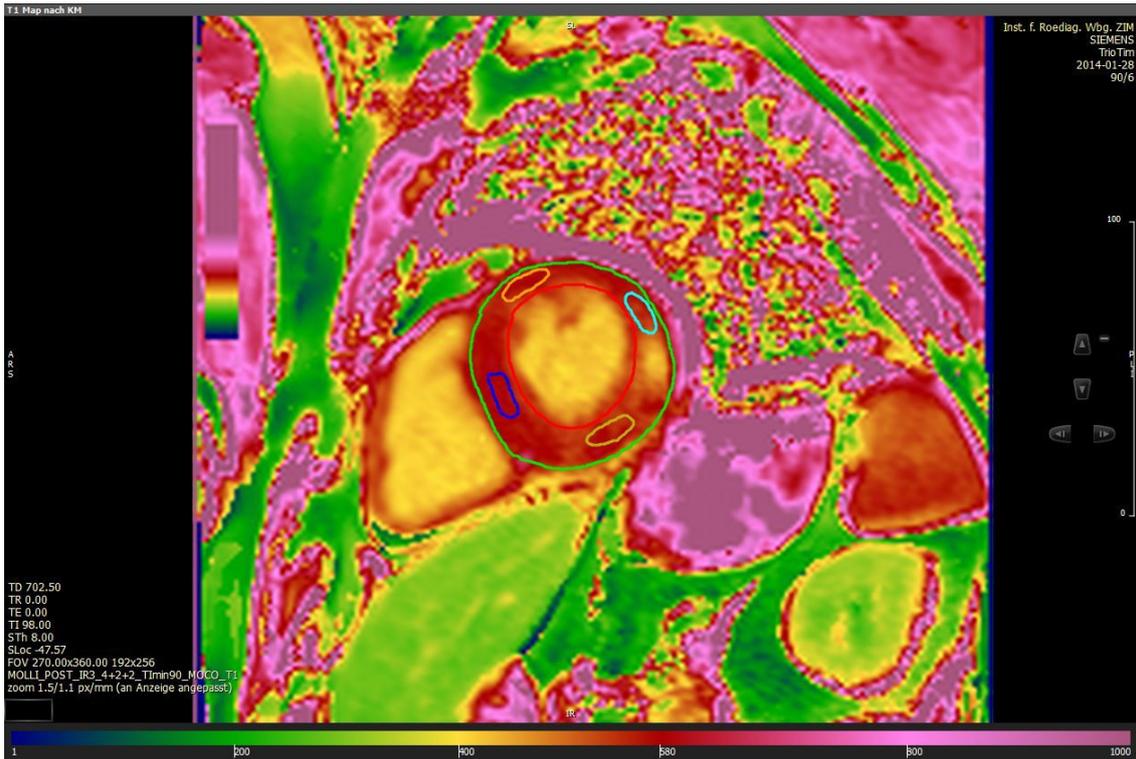


Abbildung 4: Positionierung von vier ROIs in der anterioren (orange), lateralen (türkis), inferioren (gelbbraun) und septalen (dunkelblau) Ventrikelwand (ROI 1 bis 4).



Abbildung 5: Darstellung der ROIs in der Original-MR-Aufnahme mit Anzeige der T1-Zeiten des gesamten abgebildeten Myokards (SAX) sowie der vier ROIs.

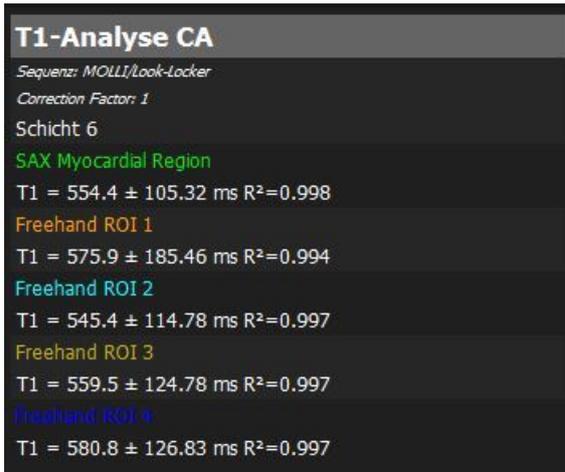


Abbildung 6: T1-Zeitenanalyse einer myokardialen Kurzachsenschicht mit Angabe der T1-Zeiten des gesamten abgebildeten Myokards (SAX) und der vier eingezeichneten ROIs. Angabe der T1-Zeiten in [ms] ± eine SD.

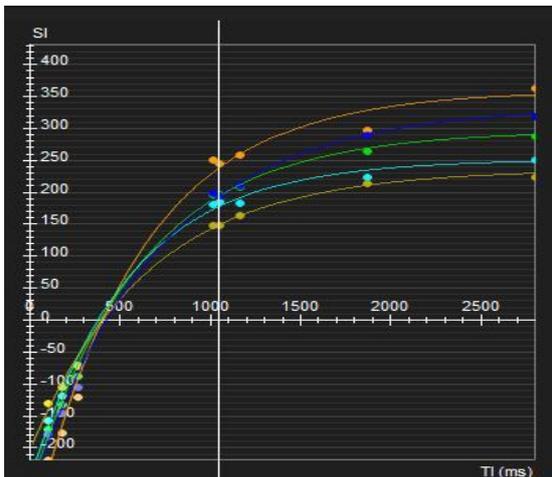


Abbildung 7: Signalintensitätszeitkurven der Freihand-ROIs und des gesamten abgebildeten Myokards mit den jeweiligen Messpunkten der verschiedenen Phasen pro Schicht.

Anschließend wurden die laterale und inferiore ROI (ROI 2 und 3) entfernt und an neuer Stelle positioniert. Die türkisarbene ROI wurde inferolateral bzw. am Ort des sichtbaren LGE platziert (im Folgenden als ROI 5 bezeichnet) und die gelbbraune ROI zentral ins linksventrikuläre Blut (neu als ROI 6 bezeichnet). Es wurde darauf geachtet, dass ausschließlich das LGE-Areal von der türkisarbenen ROI erfasst wird. Die anterioren und septalen ROIs wurden unverändert belassen. Die neuen T1-Maps und die dazugehörigen Bilder wurden wieder als Datei abgespeichert und aus dem Programm exportiert. Alle ROIs wurden auf den farbskalierten Bildern eingezeichnet, da hier die Ausdehnung der Fibroseareale genauer zu erkennen war.

2 Material, Patienten und Methoden

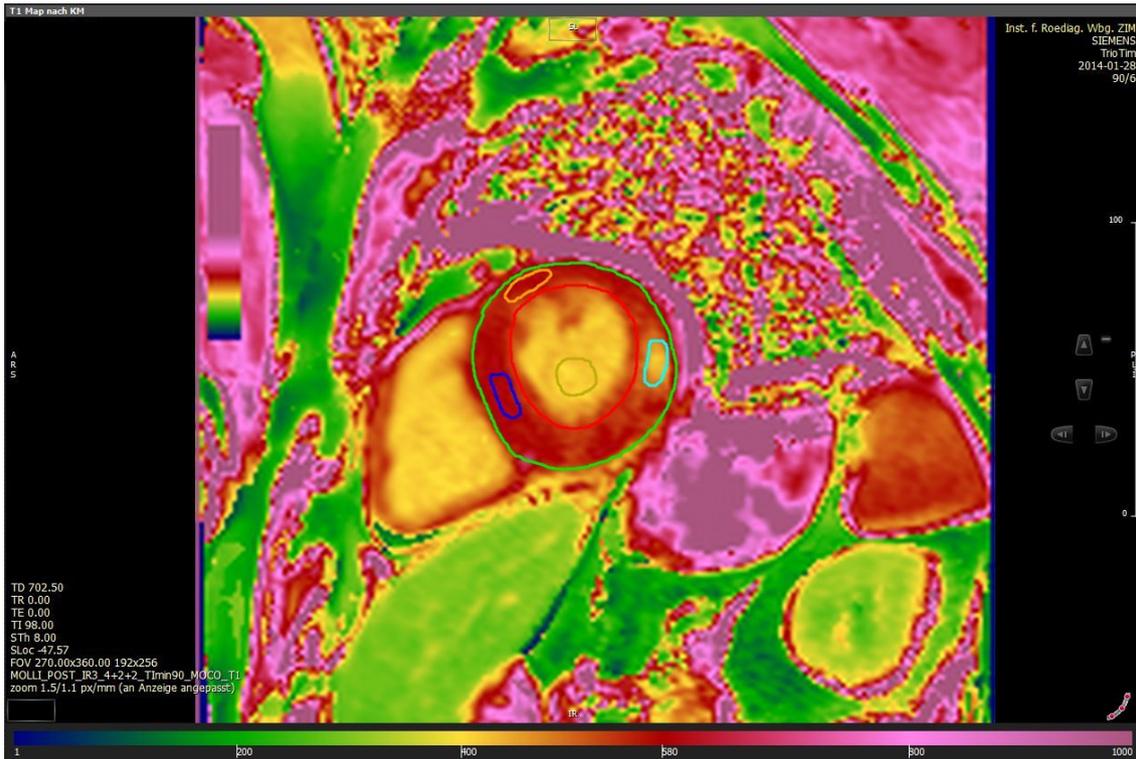


Abbildung 8: Positionierung der türkiserbenen ROI (ROI 5) im LGE-Areal und der gelbbraunen ROI (ROI 6) im Blut des linken Ventrikels.

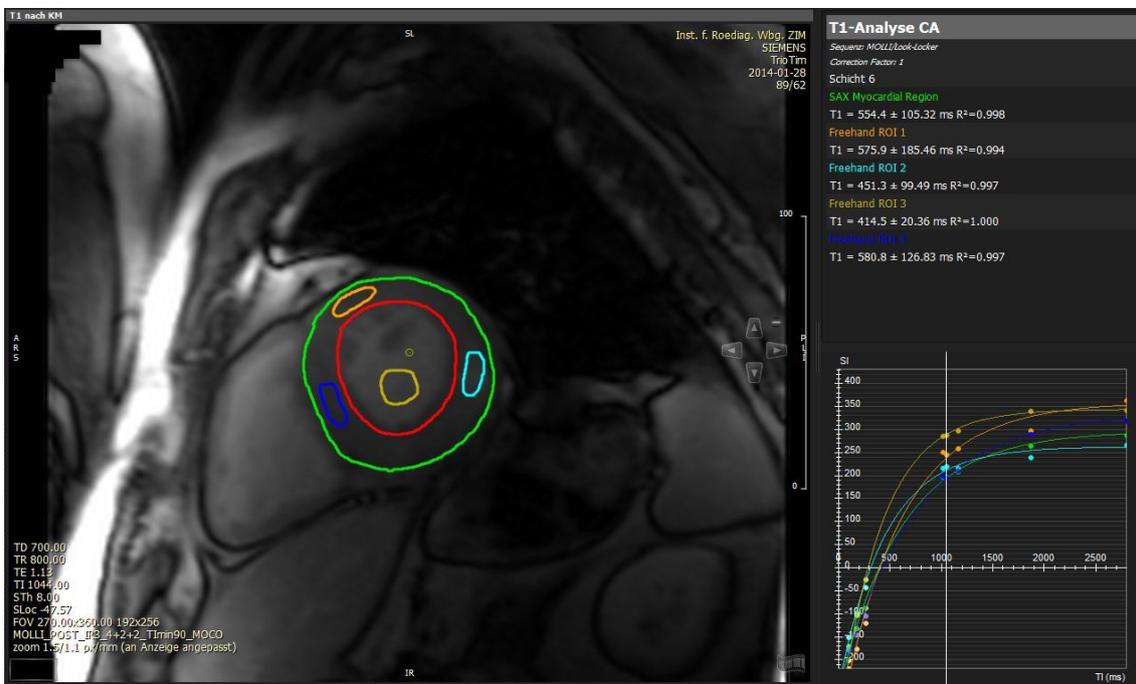


Abbildung 9: Darstellung der ROIs in der Original-MR-Aufnahme mit Angabe der T1-Zeiten.

2 Material, Patienten und Methoden

Die T1-Zeiten \pm SD der sechs ROIs wurden – nach Person und Schicht sortiert – tabellarisch aufgelistet. Zusätzlich wurde in Circle cvi42[®] pro dargestellte Schicht die T1-Zeit des gesamten abgebildeten Myokardrings in der kurzen Achse ohne Beachtung der eingezeichneten ROIs errechnet und in die Tabelle übernommen. Werden im Folgenden gesamtmuskuläre T1-Zeiten beschrieben, wurden die T1-Zeiten von SAX aller verfügbaren Schichten/Person als Mittelwert ausgewertet und interpretiert.

Die Datenmenge pro untersuchte Person war in der vorliegenden Arbeit mittels Einzeichnen von ROIs umfangreich. Pro Person wurden bis zu 56 T1-Zeiten gemessen (T1-Zeiten der Kurzachse (SAX) im Mittel und die T1-Zeiten der sechs ROIs, jeweils in bis zu acht Schichten). Bei den LGE-positiven Patienten konnten 855 von 1120 möglichen T1-Zeiten in die Auswertung eingeschlossen werden (\approx 76,3 %), bei den LGE-negativen Patienten 1165 von 1288 (\approx 90,5 %) und bei den gesunden Probanden 1395 von 1512 T1-Zeiten (\approx 92,3 %). Die übrigen T1-Zeiten wurden artefaktbedingt ausgeschlossen.

2.6 Statistische Auswertung und Darstellung

Zur statistischen Auswertung und Darstellung der Daten wurden Microsoft Excel[®] 2016 (Microsoft, Redmond, Washington, USA) und SPSS[®] Version 21 (IBM SPSS Statistics, SPSS Inc., Chicago) für MacOS verwendet.

Der Test auf Normalverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Für die Auswertung normalverteilter Werte wurde eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Für unabhängige Variablen mit mehr als zwei definierten Gruppenvariablen wurde bei signifikanter Varianzanalyse der Post-Hoc-Test nach Scheffé angewandt. Die statistische Berechnung von T1-Zeitunterschieden für abhängige Myokardabschnitte wurde mit dem T-Test für verbundene Stichproben durchgeführt (Kapitel 3.1.4 und 3.1.5).

Die Daten werden, sofern nicht anders vermerkt, als Mittelwert \pm eine Standardabweichung (SD) angegeben. Das Signifikanzniveau wird bei $p < 0,05$ ($< 5\%$) festgelegt, das Konfidenzintervall bei 95 %.

2 Material, Patienten und Methoden

Bei der Darstellung der T1-Zeiten in den Diagrammen wurde zur Verbesserung der Übersichtlichkeit der Beginn der y-Achse $\neq 0$ gewählt, sondern im Bereich der effektiven T1-Zeiten \pm SD.

3 Ergebnisse

3.1 Auswertung der LGE-negativen Patienten, LGE-positiven Patienten und gesunden Probanden

Aufgrund der Kenntnis, dass gadoliniumhaltige Kontrastmittel die T1-Relaxationszeit in der Magnetresonanztomographie verkürzen und Kontrastmittel in fibrotischem Gewebe länger verbleibt als in vitalem Myokard [63], besteht die Annahme, dass die T1-Zeiten der Patienten mit visuell erkennbarer Fibrose kürzer sind als bei LGE-negativen Patienten. Außerdem wird angenommen, dass sich eine diffuse Fibrosierung, die sich der Late Gadolinium Enhancement-Bildgebung entzieht, durch das T1-Mapping feststellen lässt und damit sowohl die LGE-positiven Patienten als auch die LGE-negativen Patienten kürzere myokardiale T1-Relaxationszeiten aufweisen als das myokardial gesunde Probandenkollektiv.

Um ein Abbild des Herzens in toto zu bekommen, wurde pro Patient/gesundem Proband aus den verfügbaren Kurzachsenbildern (SAX 1-8) ein Mittelwert gebildet. Sind im Folgenden gesamtmyokardiale T1-Zeiten beschrieben, wurde als Grundlage der Auswertung der Mittelwert der acht Schichten (SAX) herangezogen. Des Weiteren wurden statistische Vergleiche zwischen den einzelnen Kurzachsenschichten (SAX), dem Fibroseareal (ROI 5) und den einzelnen Myokardabschnitten ohne fokale Fibrose (ROI 1 bis 4) durchgeführt.

3.1.1 Signifikant kürzere gesamtmyokardiale T1-Zeiten bei LGE-positiven als bei LGE-negativen Patienten

Die mittlere post-KM T1-Zeit der visuell gesunden, also LGE-negativen Patienten (n=23) liegt bei $554,1 \pm 63,6$ ms. Die mittlere myokardiale T1-Zeit der LGE-positiven Patienten (n=20) beträgt $507,1 \pm 53,0$ ms. Das gesunde Probandenkollektiv (n=27) zeigt eine durchschnittliche T1-Zeit von $526,2 \pm 51,8$ ms. Es ist ein signifikanter Unterschied der T1-Zeiten zwischen den drei Gruppen nachweisbar ($F(2,67)=3,836$, $p=0,026$). Der post-hoc Subgruppenvergleich zeigt, dass die LGE-positiven Patienten signifikant kürzere T1-Zeiten aufweisen als die LGE-negativen Patienten ($p=0,029$). Zwischen den anderen

3 Ergebnisse

Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied in den T1-Zeiten (LGE+ vs. gesunde Probanden: $p=0,520$; LGE- vs. gesunde Probanden: $p=0,223$).

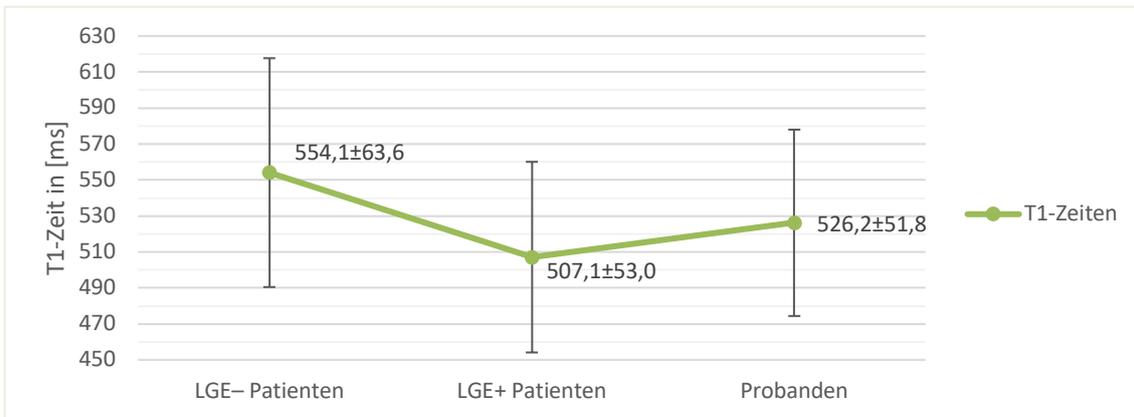


Abbildung 10: Mittlere myokardiale T1-Zeiten der drei untersuchten Kollektive. Angabe der T1-Zeiten \pm Standardabweichung in [ms].

3.1.2 Signifikant kürzere T1-Zeiten der LGE-positiven Patienten in SAX

Für die Schichten SAX 1 bis 4 waren zwischen den LGE-negativen und LGE-positiven Patienten signifikante Unterschiede feststellbar, in den weiteren Schichten sowie für die anderen Vergleichspaare nicht.

Schicht	T1-Zeiten der drei Gruppen					
	LGE-	n	LGE+	n	ges. Probanden	n
SAX 1	563,5 \pm 63,0	22	497,3 \pm 49,8	18	524,6 \pm 55,0	27
SAX 2	565,3 \pm 64,5	22	510,0 \pm 47,5	18	532,4 \pm 49,5	27
SAX 3	563,9 \pm 64,4	23	514,3 \pm 54,3	17	534,0 \pm 49,1	27
SAX 4	560,7 \pm 66,1	22	512,9 \pm 52,6	17	529,3 \pm 51,0	26
SAX 5	557,0 \pm 66,1	22	519,8 \pm 46,6	16	529,1 \pm 53,9	25
SAX 6	545,7 \pm 64,7	22	520,3 \pm 40,4	14	524,9 \pm 57,2	25
SAX 7	556,4 \pm 65,3	19	526,4 \pm 42,0	14	525,2 \pm 61,5	24
SAX 8	547,3 \pm 60,9	17	507,4 \pm 42,5	10	521,3 \pm 56,7	23

3 Ergebnisse

Schicht	F	p-Wert: ANOVA	p-Wert: post-hoc-Test nach Scheffé		
			LGE– vs. LGE+	LGE+ vs. ges. Probanden	LGE– vs. ges. Probanden
SAX 1	(2,64)=7,014	0,002	0,002	0,290	0,064
SAX 2	(2,64)=5,281	0,008	0,009	0,406	0,118
SAX 3	(2,64)=4,024	0,023	0,027	0,528	0,180
SAX 4	(2,62)=3,647	0,032	0,040	0,652	0,173
SAX 5	(2,60)=2,339	0,105	--	--	--
SAX 6	(2,58)=1,124	0,332	--	--	--
SAX 7	(2,54)=1,740	0,185	--	--	--
SAX 8	(2,47)=1,852	0,168	--	--	--

Tabelle 3: T1-Zeiten der drei Gruppen für alle Kurzsachschichten.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

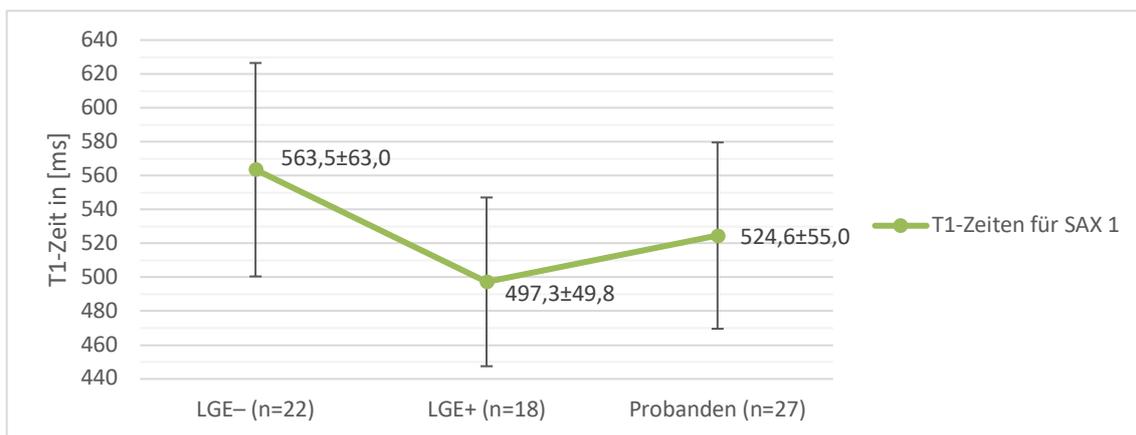


Abbildung 11: Mittlere T1-Zeiten einer Kurzsachschicht (exemplarisch SAX 1) für die drei Kollektive.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

3.1.3 Fibrose in ROI 5 bei LGE-positiven Patienten basal stärker ausgeprägt als apikal

Die folgende Tabelle zeigt die Auswertung des Fibroseareals (ROI 5) der drei Untersuchungsgruppen. Signifikante Unterschiede zeigten sich zwischen den beiden Patientengruppen sowie zwischen LGE-positiven Patienten und gesunden Probanden in den Schichten 1 bis 4, jedoch nicht für den Vergleich LGE-negative Patienten vs. gesunde Probanden.

3 Ergebnisse

ROI	T1-Zeiten der drei Gruppen					
	LGE–	n	LGE+	n	ges. Probanden	n
ROI 5_1	577,6±61,2	22	445,2±64,5	18	540,8±57,5	26
ROI 5_2	576,0±63,8	22	449,6±78,4	18	547,2±57,9	27
ROI 5_3	584,2±62,2	22	467,2±69,8	17	551,7±61,2	27
ROI 5_4	572,5±63,4	20	494,1±74,3	17	555,3±60,9	26
ROI 5_5	583,4±72,6	22	510,8±63,5	16	552,7±64,4	24
ROI 5_6	563,4±67,4	22	509,5±40,1	14	546,4±54,4	23
ROI 5_7	577,2±62,0	19	518,5±48,5	14	539,3±61,3	22
ROI 5_8	559,0±61,2	17	507,5±54,6	10	535,0±60,8	22

ROI	F	p-Wert: ANOVA	p-Wert: post-hoc-Test nach Scheffé		
			LGE– vs. LGE+	LGE+ vs. ges. Probanden	LGE– vs. ges. Probanden
ROI 5_1	(2,63)=24,702	0,000	0,000	0,000	0,121
ROI 5_2	(2,64)=19,715	0,000	0,000	0,000	0,320
ROI 5_3	(2,62)=16,765	0,000	0,000	0,000	0,217
ROI 5_4	(2,60)=7,223	0,002	0,003	0,015	0,678
ROI 5_5	(2,59)=5,409	0,007	0,007	0,163	0,309
ROI 5_6	(2,56)=3,873	0,027	0,027	0,170	0,608
ROI 5_7	(2,52)=4,370	0,018	0,023	0,585	0,129
ROI 5_8	(2,46)=2,376	0,104	--	--	--

Tabelle 4: T1-Zeiten des Fibroseareals der drei Untersuchungsgruppen.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms]. Die zweite Zahl der ROI-Angabe ordnet die ROI der entsprechenden (SAX-)Schicht zu.

Der Vergleich von Patienten (LGE-positiv und LGE-negativ zusammengefasst) vs. gesunde Probanden zeigte durchweg keine signifikanten Unterschiede im Fibroseareal ROI 5 für alle acht Schichten ($p \geq 0,173$).

3.1.4 Signifikante T1-Zeit-Differenzen zwischen ROI 5 und SAX beim gesamten Patientenkollektiv sowie der LGE-positiven Subgruppe

Für das Patientenkollektiv konnte gezeigt werden, dass die ROI 5 in den Schichten 1 und 2 signifikant kürzere T1-Zeiten aufwies als SAX der entsprechenden Schicht. Für

3 Ergebnisse

die Vergleiche in den Schichten 5 bis 8 überstiegen die T1-Zeiten der ROI 5 die T1-Zeiten von SAX. Die Unterschiede waren nicht signifikant ($p \geq 0,074$).

Vergleichspaare	T1-Zeiten des gesamten Patientenkollektivs					
	ROI 5	SAX	n	Mittl. Differenz	T	p
ROI 5_1 – SAX 1	518,0±91,0	533,7±65,8	40	-15,7±42,1	-2,362	0,023
ROI 5_2 – SAX 2	519,1±94,5	540,4±63,2	40	-21,3±49,6	-2,710	0,010
ROI 5_3 – SAX 3	533,2±87,4	544,5±64,6	39	-11,3±42,6	-1,654	0,106
ROI 5_4 – SAX 4	536,5±78,4	540,1±64,4	37	-3,6±40,7	-0,540	0,592
ROI 5_5 – SAX 5	552,8±77,1	541,4±60,9	38	11,4±38,4	1,837	0,074
ROI 5_6 – SAX 6	542,4±63,5	535,8±57,2	36	6,6±32,9	1,206	0,236
ROI 5_7 – SAX 7	552,3±63,1	543,7±57,8	33	8,6±29,3	1,681	0,102
ROI 5_8 – SAX 8	539,9±63,1	532,5±57,4	27	7,4±23,0	1,662	0,108

Tabelle 5: Vergleich ROI 5 vs. SAX der Schichten 1 bis 8 für das gesamte Patientenkollektiv. Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms]. Die zweite Zahl der ROI-Angabe ordnet die ROI der entsprechenden (SAX-)Schicht zu.

Für die Subgruppe LGE-negativ waren die T1-Zeiten der ROI 5 in allen acht Schichten länger als diejenigen der korrespondierenden SAX.

Vergleichspaare	T1-Zeiten der Subgruppe LGE-					
	ROI 5	SAX	n	Mittl. Differenz	T	p
ROI 5_1 – SAX 1	577,6±61,2	563,5±63,0	22	14,1±11,0	5,982	0,000
ROI 5_2 – SAX 2	576,0±63,8	565,3±64,5	22	10,7±22,0	2,289	0,033
ROI 5_3 – SAX 3	584,2±62,2	567,7±63,1	22	16,5±21,3	3,616	0,002
ROI 5_4 – SAX 4	572,5±63,4	563,3±65,7	20	9,2±28,6	1,444	0,165
ROI 5_5 – SAX 5	583,4±72,6	557,0±66,1	22	26,4±29,6	4,181	0,000
ROI 5_6 – SAX 6	563,4±67,4	545,7±64,7	22	17,7±28,6	2,903	0,009
ROI 5_7 – SAX 7	577,2±62,0	556,4±65,3	19	20,8±25,9	3,493	0,003
ROI 5_8 – SAX 8	559,0±61,2	547,3±60,9	17	11,7±21,7	2,221	0,041

Tabelle 6: Vergleich ROI 5 vs. SAX aller acht Schichten für die LGE-negativen Patienten. Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms]. Die zweite Zahl der ROI-Angabe ordnet die ROI der entsprechenden (SAX-)Schicht zu.

Die Subgruppe LGE-positiv zeigte in den drei basalen Schichten signifikant kürzere T1-Zeiten in ROI 5 verglichen mit der korrespondierenden SAX.

3 Ergebnisse

Vergleichspaare	T1-Zeiten der Subgruppe LGE+					
	ROI 5	SAX	n	Mittl. Differenz	T	p
ROI 5_1 – SAX 1	445,2±64,5	497,3±49,8	18	-52,1±36,9	-5,997	0,000
ROI 5_2 – SAX 2	449,6±78,4	510,0±47,5	18	-60,4±46,0	-5,570	0,000
ROI 5_3 – SAX 3	467,2±69,8	514,3±54,3	17	-47,1±35,9	-5,405	0,000
ROI 5_4 – SAX 4	494,1±74,3	512,9±52,6	17	-18,8±48,0	-1,611	0,127
ROI 5_5 – SAX 5	510,8±63,5	519,8±46,6	16	-9,0±40,6	-0,891	0,387
ROI 5_6 – SAX 6	509,5±40,1	520,3±40,4	14	-10,8±32,6	-1,238	0,238
ROI 5_7 – SAX 7	518,5±48,5	526,4±42,0	14	-7,9±25,8	-1,160	0,267
ROI 5_8 – SAX 8	507,5±54,6	507,4±42,5	10	0,1±24,5	0,003	0,998

Tabelle 7: Vergleich ROI 5 vs. SAX aller acht Schichten für die LGE-positiven Patienten. Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms]. Die zweite Zahl der ROI-Angabe ordnet die ROI der entsprechenden (SAX-)Schicht zu.

Im gesunden Probandenkollektiv stellte sich heraus, dass die T1-Werte der ROI 5 in allen Schichten länger waren als die T1-Werte von SAX.

Vergleichspaare	T1-Zeiten der gesunden Probanden					
	ROI 5	SAX	n	Mittl. Differenz	T	p
ROI 5_1 – SAX 1	540,8±57,5	526,8±54,9	26	14,1±19,9	3,606	0,001
ROI 5_2 – SAX 2	547,2±57,9	532,4±49,5	27	14,8±20,3	3,796	0,001
ROI 5_3 – SAX 3	551,7±61,2	534,0±49,1	27	17,7±28,7	3,200	0,004
ROI 5_4 – SAX 4	555,3±60,9	529,3±51,0	26	26,0±29,2	4,538	0,000
ROI 5_5 – SAX 5	552,7±64,4	530,3±54,7	24	22,4±24,9	4,407	0,000
ROI 5_6 – SAX 6	546,4±54,4	527,6±58,4	23	18,8±23,9	3,773	0,001
ROI 5_7 – SAX 7	539,3±61,3	526,5±64,2	22	12,9±26,1	2,310	0,031
ROI 5_8 – SAX 8	535,0±60,8	522,1±57,9	22	12,9±25,3	2,395	0,026

Tabelle 8: Vergleich SAX vs. ROI 5 aller acht Schichten für das gesunde Probandenkollektiv. Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms]. Die zweite Zahl der ROI-Angabe ordnet die ROI der entsprechenden (SAX-)Schicht zu.

3.1.5 Signifikant kürzere T1-Zeit im inferolateralen als im septalen Myokard für das Gesamtpatientenkollektiv und die LGE-positiven Patienten

Nach derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnissen ist das Fibrosierisiko in den septalen Ventrikelabschnitten sehr gering [91, 92]. Deshalb erfolgt ein statistischer Vergleich

3 Ergebnisse

des Fibroseareals (ROI 5) mit dem septalen Ventrikelabschnitt (ROI 4) auf signifikante T1-Zeit-Unterschiede.

Im Gesamtpatientenkollektiv waren die T1-Zeiten des Fibroseareals in den vier basalen Myokardschichten signifikant kürzer als die des septalen Myokards derselben Schicht.

Vergleichspaare	T1-Zeiten des gesamten Patientenkollektivs					
	ROI 5	ROI 4	n	Mittl. Differenz	T	p
ROI 5_1 – ROI 4_1	518,0±91,0	543,0±67,7	40	-25,0±45,7	3,455	0,001
ROI 5_2 – ROI 4_2	519,1±94,5	559,2±65,1	40	-40,1±57,0	4,440	0,000
ROI 5_3 – ROI 4_3	533,2±87,4	563,7±71,0	39	-30,5±50,0	3,814	0,000
ROI 5_4 – ROI 4_4	536,5±78,4	557,8±68,8	37	-21,3±45,5	2,842	0,007
ROI 5_5 – ROI 4_5	552,8±77,1	557,2±69,1	38	-4,4±47,2	0,577	0,568
ROI 5_6 – ROI 4_6	542,4±63,5	552,0±64,0	36	-9,6±43,2	1,326	0,193
ROI 5_7 – ROI 4_7	552,3±63,1	564,9±66,3	33	-12,6±37,9	1,909	0,065
ROI 5_8 – ROI 4_8	539,9±63,1	551,8±62,9	27	-11,9±30,7	2,025	0,053

Tabelle 9: Vergleich ROI 5 vs. ROI 4 des gesamten Patientenkollektivs.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms]. Die zweite Zahl der ROI-Angabe ordnet die ROI der entsprechenden (SAX-)Schicht zu.

Für die LGE-positive Subgruppe waren die T1-Zeiten des Fibroseareals mit Ausnahme von Schicht 5 und 8 signifikant kürzer als im septalen Ventrikelmyokard.

Vergleichspaare	T1-Zeiten der LGE+ Patienten					
	ROI 5	ROI 4	n	Mittl. Differenz	T	p
ROI 5_1 – ROI 4_1	445,2±64,5	508,0±54,1	18	-62,8±40,2	6,629	0,000
ROI 5_2 – ROI 4_2	449,6±78,4	532,1±49,4	18	-82,5±54,9	6,372	0,000
ROI 5_3 – ROI 4_3	467,2±69,8	537,2±59,1	17	-70,0±40,9	7,056	0,000
ROI 5_4 – ROI 4_4	494,1±74,3	530,7±56,6	17	-36,6±51,6	2,924	0,010
ROI 5_5 – ROI 4_5	510,8±63,5	537,7±56,6	16	-26,9±52,2	2,064	0,057
ROI 5_6 – ROI 4_6	509,5±40,1	539,1±52,3	14	-29,6±42,2	2,628	0,021
ROI 5_7 – ROI 4_7	518,5±48,5	546,6±47,1	14	-28,1±30,2	3,483	0,004
ROI 5_8 – ROI 4_8	507,5±54,6	528,0±42,8	10	-20,5±34,3	1,895	0,091

Tabelle 10: Vergleich ROI 5 vs. ROI 4 der LGE-positiven Patienten.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms]. Die zweite Zahl der ROI-Angabe ordnet die ROI der entsprechenden (SAX-)Schicht zu.

3 Ergebnisse

Bei den LGE-negativen Patienten konnten in keiner Schicht signifikante T1-Zeit-Unterschiede zwischen ROI 5 und ROI 4 festgestellt werden.

Vergleichspaare	T1-Zeiten der LGE- Patienten					
	ROI 5	ROI 4	n	Mittl. Differenz	T	p
ROI 5_1 – ROI 4_1	577,6±61,2	571,6±65,0	22	6,0±18,5	-1,515	0,145
ROI 5_2 – ROI 4_2	576,0±63,8	581,3±68,9	22	-5,3±28,2	0,886	0,386
ROI 5_3 – ROI 4_3	584,2±62,2	584,2±73,9	22	0,0±32,0	0,013	0,990
ROI 5_4 – ROI 4_4	572,5±63,4	580,8±71,1	20	-8,3±35,9	1,023	0,319
ROI 5_5 – ROI 4_5	583,4±72,6	571,4±74,9	22	12,0±36,3	-1,546	0,137
ROI 5_6 – ROI 4_6	563,4±67,4	560,2±70,3	22	3,2±39,6	-0,383	0,705
ROI 5_7 – ROI 4_7	577,2±62,0	578,3±75,9	19	-1,1±39,5	0,125	0,902
ROI 5_8 – ROI 4_8	559,0±61,2	565,9±69,5	17	-6,9±28,3	1,010	0,327

Tabelle 11: Vergleich ROI 5 vs. ROI 4 der LGE-negativen Patienten.

Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms]. Die zweite Zahl der ROI-Angabe ordnet die ROI der entsprechenden (SAX-)Schicht zu.

Im gesunden Probandenkollektiv waren keine signifikanten Unterschiede nachzuweisen. Die Mittelwerte der ROI 5 in den basalen Schichten überstiegen die der ROI 4 meist.

Vergleichspaare	T1-Zeiten der gesunden Probanden					
	ROI 5	ROI 4	n	Mittl. Differenz	T	p
ROI 5_1 – ROI 4_1	540,8±57,5	526,9±64,0	26	13,9±35,9	-1,980	0,059
ROI 5_2 – ROI 4_2	547,2±57,9	545,2±55,6	27	2,0±34,5	-0,299	0,767
ROI 5_3 – ROI 4_3	551,7±61,2	538,4±60,3	27	13,3±43,8	-1,578	0,127
ROI 5_4 – ROI 4_4	555,3±60,9	542,5±56,5	26	12,8±37,9	-1,726	0,097
ROI 5_5 – ROI 4_5	552,7±64,4	541,6±56,9	24	11,1±26,5	-2,059	0,051
ROI 5_6 – ROI 4_6	546,4±54,4	547,9±63,2	23	-1,5±28,0	0,259	0,798
ROI 5_7 – ROI 4_7	539,3±61,3	539,8±67,2	22	-0,5±32,2	0,066	0,948
ROI 5_8 – ROI 4_8	535,0±60,8	533,5±61,9	22	1,5±30,4	-0,234	0,817

Tabelle 12: Vergleich ROI 5 vs. ROI 4 des gesunden Probandenkollektivs.

Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms]. Die zweite Zahl der ROI-Angabe ordnet die ROI der entsprechenden (SAX-)Schicht zu.

3.2 Anzeichen einer diffusen Fibrose des basalen Myokards bei LGE-positiven Patienten

Zur Untersuchung der diffusen Fibrose im übrigen Myokard wurden jeweils ROI 1 bis 4 aller Schichten für die drei Kollektive miteinander verglichen. Dieser Vergleich erfolgte, um Areale des Myokards, die kein LGE aufweisen, auf eine diffuse Myokardfibrose hin zu testen. Die statistische Auswertung des Fibroseareals ROI 5 wurde im Kapitel 3.1.3 gesondert dargelegt.

In den basalen Herzschichten zeigten sich hier regelmäßig signifikante Unterschiede zwischen LGE-positiven und LGE-negativen Patienten. Für die weiteren Gruppenvergleiche waren nur vereinzelt signifikante Ergebnisse nachzuweisen.

3 Ergebnisse

ROI	T1-Zeiten der drei Gruppen					
	LGE-	n	LGE+	n	ges. Probanden	n
ROI 1_1	580,5±65,6	22	518,2±56,2	18	554,0±53,0	26
ROI 1_2	580,6±67,3	22	535,9±43,0	17	549,2±54,6	27
ROI 1_3	571,5±68,3	22	531,6±55,5	14	551,0±54,9	26
ROI 1_4	565,0±76,3	21	525,0±47,4	15	534,4±52,3	24
ROI 1_5	564,7±66,2	20	530,4±47,4	15	540,6±55,9	23
ROI 1_6	550,1±72,5	21	528,5±50,5	12	533,8±63,6	22
ROI 1_7	561,0±63,2	15	525,4±44,0	13	532,2±61,5	22
ROI 1_8	539,8±64,1	15	506,5±48,5	10	535,0±60,3	22
ROI 2_1	578,5±65,5	22	506,5±52,7	17	540,3±58,4	26
ROI 2_2	581,4±62,6	22	520,6±47,0	18	553,6±61,8	27
ROI 2_3	587,7±62,4	23	527,1±50,3	17	563,4±52,9	27
ROI 2_4	579,9±70,0	21	534,5±53,5	15	560,2±57,8	26
ROI 2_5	575,1±77,2	22	528,2±46,6	16	550,8±64,2	25
ROI 2_6	558,5±73,3	22	516,2±42,4	14	533,0±67,0	25
ROI 2_7	560,3±72,0	19	526,0±42,3	14	529,5±74,4	24
ROI 2_8	547,9±70,2	17	501,6±47,4	10	534,5±63,9	22
ROI 3_1	576,6±68,4	22	464,1±127,7	18	536,9±55,9	26
ROI 3_2	569,4±72,2	22	512,6±51,3	18	541,0±56,6	27
ROI 3_3	578,3±67,4	22	520,9±61,5	17	549,1±52,1	27
ROI 3_4	576,0±69,0	21	534,6±52,3	17	545,6±57,3	25
ROI 3_5	580,9±70,7	22	530,5±53,4	16	545,4±75,3	23
ROI 3_6	566,2±68,1	22	536,9±47,2	14	543,1±63,6	23
ROI 3_7	585,4±65,5	19	539,0±45,1	14	548,7±69,4	21
ROI 3_8	574,5±61,2	16	526,1±48,1	10	540,8±57,3	20
ROI 4_1	571,6±65,0	22	508,0±54,1	18	525,7±63,1	27
ROI 4_2	581,3±68,9	22	532,1±49,4	18	545,2±55,6	27
ROI 4_3	579,6±75,6	23	537,2±59,1	17	538,4±60,3	27
ROI 4_4	578,0±71,7	22	530,7±56,6	17	542,5±56,5	26
ROI 4_5	571,4±74,9	22	537,7±56,6	16	539,0±57,1	25
ROI 4_6	560,2±70,3	22	539,1±52,3	14	544,6±62,0	25
ROI 4_7	578,3±75,9	19	546,6±47,1	14	537,8±64,8	24
ROI 4_8	565,9±69,5	17	528,0±42,8	10	532,0±60,9	23

3 Ergebnisse

ROI	F	p-Wert: ANOVA	p-Wert: post-hoc-Test nach Scheffé		
			LGE- vs. LGE+	LGE+ vs. Prob.	LGE- vs. Prob.
ROI 1_1	(2,63)=5,654	0,006	0,006	0,143	0,299
ROI 1_2	(2,63)=3,332	0,042	0,058	0,750	0,165
ROI 1_3	(2,59)=1,935	0,153	--	--	--
ROI 1_4	(2,57)=2,268	0,113	--	--	--
ROI 1_5	(2,55)=1,692	0,194	--	--	--
ROI 1_6	(2,52)=0,538	0,587	--	--	--
ROI 1_7	(2,47)=1,583	0,216	--	--	--
ROI 1_8	(2,44)=1,062	0,355	--	--	--
ROI 2_1	(2,62)=7,114	0,002	0,002	0,198	0,095
ROI 2_2	(2,64)=5,362	0,007	0,007	0,187	0,260
ROI 2_3	(2,64)=5,788	0,005	0,005	0,117	0,314
ROI 2_4	(2,59)=2,402	0,099	--	--	--
ROI 2_5	(2,60)=2,417	0,098	--	--	--
ROI 2_6	(2,58)=1,961	0,150	--	--	--
ROI 2_7	(2,54)=1,453	0,243	--	--	--
ROI 2_8	(2,46)=1,696	0,195	--	--	--
ROI 3_1	(2,63)=8,838	0,000	0,000	0,025	0,280
ROI 3_2	(2,64)=4,315	0,017	0,018	0,315	0,277
ROI 3_3	(2,63)=4,425	0,016	0,016	0,323	0,245
ROI 3_4	(2,60)=2,512	0,090	--	--	--
ROI 3_5	(2,58)=2,816	0,068	--	--	--
ROI 3_6	(2,56)=1,208	0,306	--	--	--
ROI 3_7	(2,51)=2,691	0,077	--	--	--
ROI 3_8	(2,43)=2,620	0,084	--	--	--
ROI 4_1	(2,64)=5,948	0,004	0,007	0,640	0,040
ROI 4_2	(2,64)=3,912	0,025	0,037	0,765	0,111
ROI 4_3	(2,64)=3,038	0,055	--	--	--
ROI 4_4	(2,62)=3,230	0,046	0,070	0,831	0,152
ROI 4_5	(2,60)=1,911	0,157	--	--	--
ROI 4_6	(2,58)=0,577	0,565	--	--	--
ROI 4_7	(2,54)=2,157	0,126	--	--	--
ROI 4_8	(2,47)=1,865	0,166	--	--	--

Tabelle 13: Vergleich von ROI 1 bis 4 aller Kurzsachenschichten zwischen den drei Kollektiven. Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms]. Die zweite Zahl der ROI-Angabe ordnet die ROI der entsprechenden (SAX-)Schicht zu.

3.3 Vermehrt diffuse Fibrose bei Patienten mit eingeschränkter GFR

3.3.1 T1-Zeit im linksventrikulären Blut bei gesunden Probanden kürzer als bei Patienten

Die T1-Zeit im linksventrikulären Blut (ROI 6) wurde aus allen acht Kurzachsenschnitten pro Person gemittelt.

T1-Zeiten der drei Kollektive						
ROI	LGE–	n	LGE+	n	ges. Probanden	n
ROI 6	442,2±82,3	23	392,2±70,3	20	380,9±60,0	27

ROI	F	p-Wert: ANOVA	p-Wert: post-hoc-Test nach Scheffé		
			LGE– vs. LGE+	LGE+ vs. ges. Probanden	LGE– vs. ges. Probanden
ROI 6	(2,67)=5,053	0,009	0,077	0,864	0,013

Tabelle 14: Vergleich der T1-Zeit der drei Kollektive in ROI 6.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

T1-Zeit in ROI 6 bei eingeschränkter und normaler GFR

Für die Patienten mit einer GFR < 90 ml/min waren keine signifikanten Unterschiede in der T1-Zeit des Blutpools für die beiden Subgruppen feststellbar.

Die mittlere Nierenfunktion der beiden Subgruppen war mit 71,6±14,7 ml/min (LGE-negativ) und 73,9±10,8 ml/min (LGE-positiv) nicht signifikant verschieden ($F(1,23)=0,216$, $p=0,646$).

T1-Zeiten der LGE+ und LGE– Patienten mit GFR < 90 ml/min						
ROI	LGE–	n	LGE+	n	F	p
ROI 6	413,9±82,2	9	381,8±75,0	16	(1,23)=0,990	0,330

Tabelle 15: Vergleich der T1-Zeit in ROI 6 zw. LGE-negativen und LGE-positiven Patienten mit eingeschränkter GFR.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

Die folgende Tabelle zeigt die T1-Zeiten für die LGE-positiven und LGE-negativen Patienten mit normwertiger Nierenfunktion. Die GFR der beiden Subgruppen war mit

3 Ergebnisse

119,9±23,6 ml/min (LGE-negativ) und 101,8±8,7 ml/min (LGE-positiv) nicht signifikant verschieden ($F(1,16)=2,199$, $p=0,158$).

T1-Zeiten der LGE- und LGE+ Patienten mit GFR ≥ 90 ml/min						
ROI	LGE-	n	LGE+	n	F	p
ROI 6	460,4±79,9	14	434,0±17,7	4	(1,16)=0,414	0,529

Tabelle 16: Vergleich der T1-Zeit in ROI 6 der Patientensubgruppen mit normwertiger GFR. Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

3.3.2 T1-Zeit im linksventrikulären Blut der Patientensubgruppen nicht signifikant kürzer bei reduzierter GFR

Die mittlere GFR der Patienten mit einer GFR < 90 ml/min lag bei 73,1±12,1 ml/min. Die mittlere GFR der Patienten mit einer GFR ≥ 90 ml/min lag bei 115,9±22,4 ml/min. Der Unterschied war signifikant ($F(1,41)=65,452$, $p=0,000$).

T1-Zeiten aller Patienten						
ROI	GFR < 90 ml/min	n	GFR ≥ 90 ml/min	n	F	p
ROI 6	393,4±77,5	25	454,5±71,2	18	(1,41)=6,965	0,012

Tabelle 17: Vergleich der T1-Zeit in ROI 6 von Patienten mit reduzierter und normaler GFR. Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

Die mittlere GFR der LGE-positiven Patienten mit GFR < 90 ml/min lag bei 73,9±10,8 ml/min. Die mittlere GFR der LGE-positiven Patienten mit GFR ≥ 90 ml/min lag bei 101,8±8,7 ml/min. Der Unterschied war signifikant ($F(1,18)=22,438$, $p=0,000$).

T1-Zeiten der LGE+ Patienten						
ROI	GFR < 90 ml/min	n	GFR ≥ 90 ml/min	n	F	p
ROI 6	381,8±75,0	16	434,0±17,7	4	(1,18)=1,840	0,192

Tabelle 18: Vergleich der T1-Zeit in ROI 6 von LGE-positiven Patienten mit reduzierter und normaler GFR. Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

Die mittlere GFR der LGE-negativen Patienten mit einer GFR < 90 ml/min lag bei 71,6±14,7 ml/min, die der LGE-negativen Patienten mit einer GFR ≥ 90 ml/min bei 119,9±23,6 ml/min. Der Unterschied war signifikant ($F(1,21)=30,020$, $p=0,000$).

T1-Zeiten der LGE– Patienten						
ROI	GFR < 90 ml/min	n	GFR ≥ 90 ml/min	n	F	p
ROI 6	413,9±82,2	9	460,4±79,9	14	(1,21)=1,811	0,193

Tabelle 19: Vergleich der T1-Zeit in ROI 6 für LGE-negative Patienten mit reduzierter und normaler GFR.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

3.3.3 Teilweise verstärkte Myokardfibrose bei eingeschränkter Nierenleistung

Die Erkrankung Morbus Fabry führt durch renale Gb3-Ablagerungen zu einer Schädigung der Nieren und zu einer Reduktion der Ausscheidungsleistung. Histologisch sind renale Ablagerungen und Umbauvorgänge bereits in frühen Krankheitsstadien nachzuweisen [35]. Es ist weiterhin bekannt, dass eine Niereninsuffizienz allein zu Veränderungen in der EZM des Myokards führt [60, 93]. Diese Auswertung geht der Fragestellung nach, auf welche Weise eine Niereninsuffizienz die myokardialen T1-Zeiten bei Morbus Fabry beeinflusst. Die Nierenfunktionsparameter der gesunden Probanden lagen innerhalb des physiologischen Referenzbereichs und wurden nicht weiter ausgewertet.

Nierenfunktion vs. gesamtmyokardiale T1-Zeit

Im zusammengefassten Patientenkollektiv zeigten Patienten mit einer reduzierten GFR (< 90 ml/min) signifikant kürzere T1-Werte als Patienten mit normaler Nierenfunktion (511,8±56,3 ms vs. 560,6±61,8 ms) ($F(1,41)=7,240$, $p=0,010$).

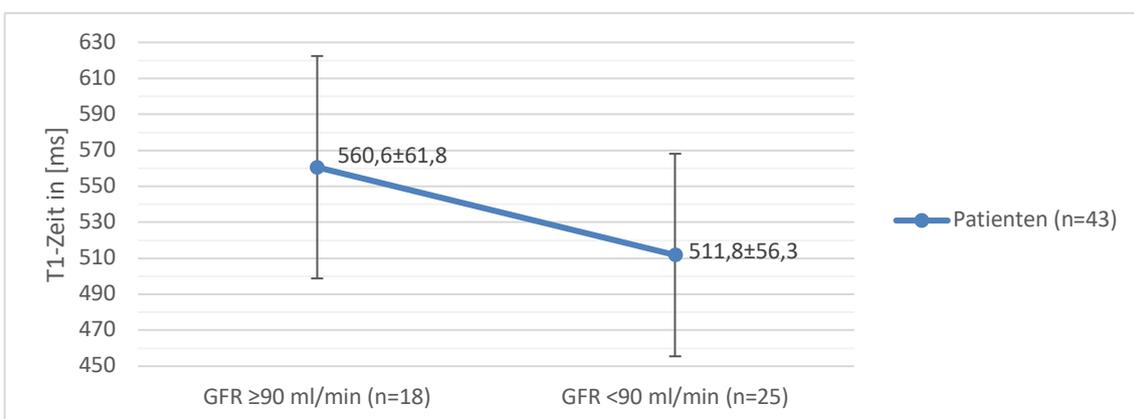


Abbildung 12: Mittlere T1-Zeiten der Patienten mit einer GFR ≥ vs. < 90 ml/min.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

3 Ergebnisse

In den beiden Subgruppen LGE-negativ und LGE-positiv waren die T1-Zeiten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ebenfalls kürzer als bei Patienten mit normwertiger GFR (LGE-: 529,9 ms vs. 569,7 ms; LGE+: 501,7 ms vs. 528,8 ms), allerdings waren die Ergebnisse für beide Subgruppen nicht signifikant (LGE-: $F(1,21)=2,275$, $p=0,146$; LGE+: $F(1,18)=0,830$, $p=0,374$).

Nierenfunktion vs. SAX 1-8

Für das Gesamtpatientenkollektiv ließ sich zeigen, dass Patienten mit normaler GFR signifikant längere myokardiale T1-Zeiten hatten als Patienten mit eingeschränkter GFR.

Schicht	T1-Zeiten der Patienten					
	GFR ≥ 90 ml/min	n	GFR < 90 ml/min	n	F	p
SAX 1	570,7±63,1	17	506,4±54,4	23	(1,38)=11,915	0,001
SAX 2	574,2±61,6	17	515,4±52,9	23	(1,38)=10,491	0,002
SAX 3	569,1±64,2	17	523,4±58,9	23	(1,38)=5,439	0,025
SAX 4	573,6±63,2	16	516,3±55,2	23	(1,37)=9,033	0,005
SAX 5	568,6±63,4	16	521,5±51,8	22	(1,36)=6,354	0,016
SAX 6	557,3±62,7	16	518,6±47,2	20	(1,34)=4,479	0,042
SAX 7	569,3±56,0	14	524,9±52,9	19	(1,31)=5,420	0,027
SAX 8	567,7±53,8	12	504,3±44,0	15	(1,25)=11,376	0,002

Tabelle 20: T1-Zeiten von SAX 1-8 vs. GFR der Patienten.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

Bei den LGE-positiven Patienten war keine signifikante T1-Differenz zwischen normaler und eingeschränkter GFR zu zeigen ($p \geq 0,076$).

3 Ergebnisse

Schicht	T1-Zeiten der LGE+ Patienten					
	GFR ≥ 90 ml/min	n	GFR < 90 ml/min	n	F	p
SAX 1	536,1±23,2	4	486,2±50,3	14	(1,16)=3,596	0,076
SAX 2	535,0±31,9	4	502,9±49,7	14	(1,16)=1,454	0,245
SAX 3	530,0±32,6	3	511,0±58,3	14	(1,15)=0,289	0,599
SAX 4	540,2±9,5	3	507,0±56,4	14	(1,15)=0,986	0,336
SAX 5	536,2±0,7	3	516,0±51,3	13	(1,14)=0,443	0,517
SAX 6	527,9±3,4	3	518,2±45,8	11	(1,12)=0,128	0,726
SAX 7	527,2±7,3	3	526,2±47,8	11	(1,12)=0,001	0,974
SAX 8	535,6±10,0	2	500,4±45,1	8	(1,8)=1,110	0,323

Tabelle 21: T1-Zeiten von SAX 1-8 vs. GFR der LGE-positiven Patienten.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

In der Gruppe LGE-negativ war mit Ausnahme von SAX 8 kein signifikanter Unterschied für GFR ≥ vs. < 90 ml/min nachweisbar.

Schicht	T1-Zeiten der LGE- Patienten					
	GFR ≥ 90 ml/min	n	GFR < 90 ml/min	n	F	p
SAX 1	581,3±68,2	13	537,8±46,8	9	(1,20)=2,737	0,114
SAX 2	586,3±64,2	13	535,0±54,6	9	(1,20)=3,818	0,065
SAX 3	577,4±66,9	14	542,9±57,5	9	(1,21)=1,625	0,216
SAX 4	581,3±68,0	13	530,8±53,2	9	(1,20)=3,469	0,077
SAX 5	576,1±68,6	13	529,5±54,4	9	(1,20)=2,886	0,105
SAX 6	564,1±68,2	13	519,1±51,7	9	(1,20)=2,797	0,110
SAX 7	580,8±58,2	11	523,0±62,6	8	(1,17)=4,296	0,054
SAX 8	574,2±57,0	10	508,8±45,9	7	(1,15)=6,299	0,024

Tabelle 22: T1-Zeiten von SAX 1-8 vs. GFR der LGE-negativen Patienten.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

Nierenfunktion vs. ROI 5

Für das zusammengefasste Patientenkollektiv waren signifikante Unterschiede der T1-Zeiten in ROI 5 im Vergleich mit der Nierenfunktion feststellbar ($p \leq 0,019$). Die mittlere Differenz für T1 lag bei $\geq 49,0$ ms.

3 Ergebnisse

T1-Zeiten der gesamten Patientengruppe						
ROI	GFR ≥ 90 ml/min	n	GFR < 90 ml/min	n	F	p
ROI 5_1	573,0±76,5	17	477,3±79,8	23	(1,38)=14,564	0,000
ROI 5_2	577,0±74,3	17	476,4±85,5	23	(1,38)=15,117	0,000
ROI 5_3	590,9±60,7	16	493,0±81,1	23	(1,37)=16,757	0,000
ROI 5_4	580,3±60,3	14	509,8±77,1	23	(1,35)=8,496	0,006
ROI 5_5	592,3±68,6	16	524,1±71,1	22	(1,36)=8,795	0,005
ROI 5_6	569,6±62,2	16	520,7±57,1	20	(1,34)=6,039	0,019
ROI 5_7	581,6±53,7	14	530,7±62,0	19	(1,31)=6,081	0,019
ROI 5_8	580,3±52,3	12	507,5±52,1	15	(1,25)=12,947	0,001

Tabelle 23: T1-Zeiten von ROI 5 vs. GFR des zusammengefassten Patientenkollektivs.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

In den beiden Patientensubgruppen waren nur für einzelne Schichten signifikante Unterschiede darzustellen. Eine Tendenz zu niedrigeren T1-Zeiten bei abnehmender GFR war in beiden Subgruppen erkennbar.

T1-Zeiten der LGE+ Patienten						
ROI	GFR ≥ 90 ml/min	n	GFR < 90 ml/min	n	F	p
ROI 5_1	491,3±59,2	4	432,0±61,6	14	(1,16)=2,924	0,107
ROI 5_2	507,1±76,0	4	433,2±73,5	14	(1,16)=3,097	0,098
ROI 5_3	546,6±34,7	3	450,2±63,6	14	(1,15)=6,251	0,024
ROI 5_4	538,0±32,5	3	484,7±78,0	14	(1,15)=1,294	0,273
ROI 5_5	557,3±15,1	3	500,0±65,8	13	(1,14)=2,133	0,166
ROI 5_6	536,6±19,7	3	502,1±41,6	11	(1,12)=1,871	0,196
ROI 5_7	532,6±11,7	3	514,6±54,4	11	(1,12)=0,309	0,589
ROI 5_8	557,3±16,7	2	495,0±53,9	8	(1,8)=2,414	0,159

Tabelle 24: T1-Zeiten von ROI 5 vs. GFR der LGE-positiven Patientensubgruppe.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

3 Ergebnisse

ROI	T1-Zeiten der LGE– Patienten					
	GFR ≥ 90 ml/min	n	GFR < 90 ml/min	n	<i>F</i>	<i>p</i>
ROI 5_1	598,2±63,3	13	547,9±46,3	9	(1,20)=4,130	0,056
ROI 5_2	598,6±61,5	13	543,4±54,7	9	(1,20)=4,664	0,043
ROI 5_3	601,2±61,6	13	559,5±57,6	9	(1,20)=2,558	0,125
ROI 5_4	591,9±61,8	11	548,9±60,3	9	(1,18)=2,437	0,136
ROI 5_5	600,4±73,9	13	558,8±67,0	9	(1,20)=1,820	0,192
ROI 5_6	577,2±66,6	13	543,4±67,3	9	(1,20)=1,362	0,257
ROI 5_7	595,0±53,0	11	552,8±68,4	8	(1,17)=2,301	0,148
ROI 5_8	584,9±56,4	10	521,9±50,0	7	(1,15)=5,627	0,031

Tabelle 25: T1-Zeiten von ROI 5 vs. GFR der LGE-negativen Patientensubgruppe.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

3.4 Zunahme der kardialen Fibrose bei Patienten ≥ 40 Jahre

In der Literatur wird das Auftreten von Symptomen des Morbus Fabry häufig in drei Altersstadien eingeteilt. Zwar treten erste kardiale Symptome im Kindesalter auf (siehe hierzu auch Tabelle 1) [26], doch sind Zeichen der typischen Fabry-Kardiomyopathie erst im Erwachsenenalter häufig und manifest [94, 95]. Für männliche Patienten liegt der Symptombeginn meist bis zum Ende der vierten Lebensdekade, bei Frauen teilweise später [95, 96]. Das spätere Auftreten der Symptome bei weiblichen Patienten ist mit und ohne EET analog nachzuweisen [96].

Folglich ist anzunehmen, dass mit steigendem Alter der Patienten das Risiko für eine krankheitsbedingte myokardiale Fibrosierung ebenfalls zunimmt und damit kürzere T1-Relaxationszeiten messbar sind. Die Altersgrenze wurde daher in der folgenden Auswertung bei 40 Jahren festgesetzt.

3.4.1 Alter vs. gesamtmyokardiale T1-Zeit

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der T1-Zeiten zwischen Patienten < 40 Jahren und ≥ 40 Jahren ($F(1,41)=9,215$, $p=0,004$). Die mittlere T1-Zeit der Patienten mit einem Alter < 40 Jahren lag bei $572,7±65,5$ ms. Die Patienten ≥ 40 Jahre hatten eine mittlere T1-Zeit von $514,7±53,9$ ms.

3 Ergebnisse

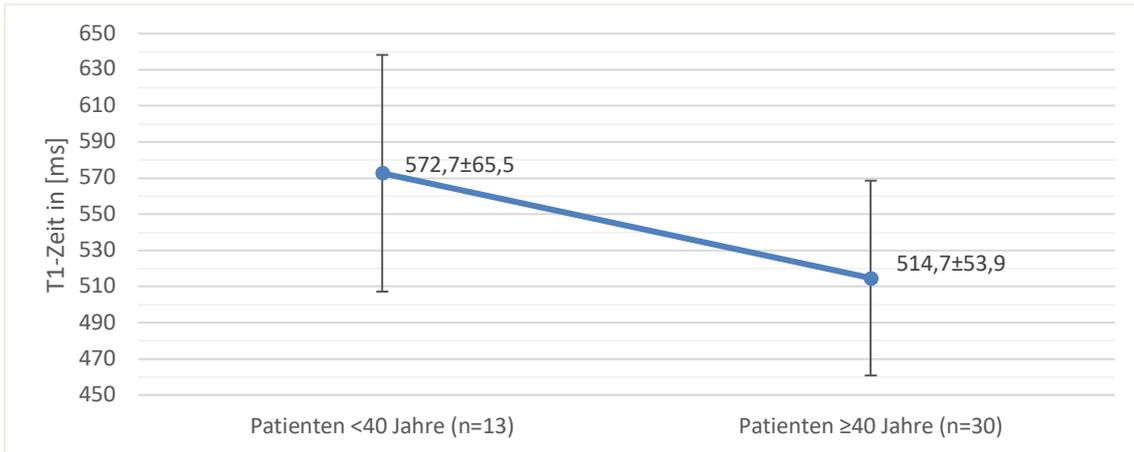
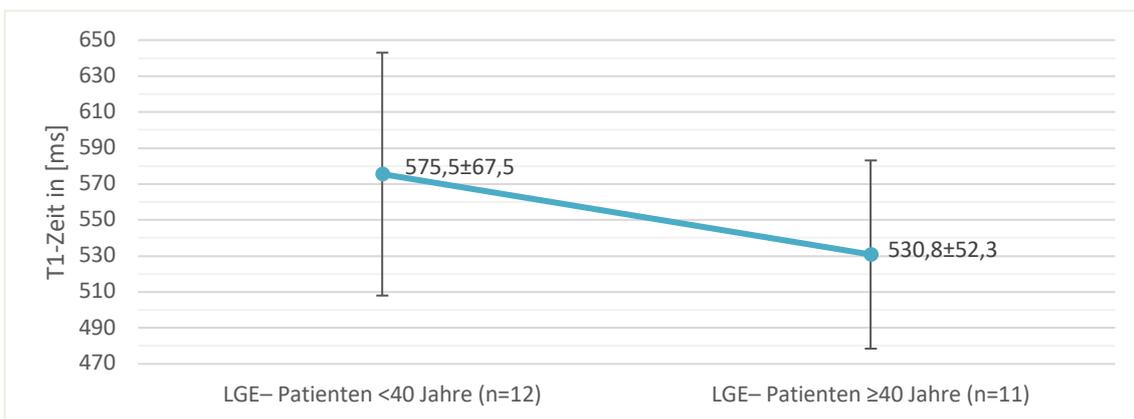


Abbildung 13: T1-Zeiten der Patienten mit einem Alter < 40 Jahre und ≥ 40 Jahre.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

Bei den LGE-negativen Patienten und den gesunden Probanden war jeweils kein signifikanter T1-Zeit-Unterschied im Altersvergleich feststellbar, wenn auch eine Tendenz zu niedrigeren T1-Zeiten mit steigendem Alter zu sehen war (LGE-: $F(1,21)=3,113$, $p=0,092$; gesunde Probanden: $F(1,25)=0,750$, $p=0,395$).

Für die LGE-positive Subgruppe war die statistische Auswertung nicht sinnvoll, da nur ein Patient jünger als 40 Jahre alt war. Folglich wurde auf die Testung verzichtet, ebenso in den folgenden Kapiteln 3.4.2 und 3.4.3.



3 Ergebnisse



Abbildung 14: T1-Zeiten der drei Kollektive jeweils für Alter < 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre. Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

3.4.2 Alter vs. SAX 1-8

Das gesamte Patientenkollektiv zeigte folgende signifikante T1-Zeit-Unterschiede:

Schicht	T1-Zeiten der Patienten					
	< 40 Jahre	n	≥ 40 Jahre	n	F	p
SAX 1	589,4±61,1	12	509,9±52,6	28	(1,38)=17,341	0,000
SAX 2	589,8±62,7	12	519,3±51,3	28	(1,38)=13,892	0,001
SAX 3	580,7±62,8	13	524,6±58,0	27	(1,38)=7,780	0,008
SAX 4	578,0±66,9	13	520,7±55,0	26	(1,37)=8,131	0,007
SAX 5	574,9±65,9	13	523,9±51,2	25	(1,36)=6,948	0,012
SAX 6	561,1±68,0	13	521,5±45,8	23	(1,34)=4,355	0,044
SAX 7	576,8±58,1	11	527,2±51,2	22	(1,31)=6,311	0,017
SAX 8	574,3±57,9	9	511,6±45,6	18	(1,25)=9,473	0,005

Tabelle 26: T1-Zeiten von SAX vs. Alter der Patienten. Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

3 Ergebnisse

Bei den LGE-negativen Patienten sind nur in den beiden basalen Schichten sowie in der apikalen achten Schicht signifikante Unterschiede zu sehen. In den übrigen Schichten ist eine Tendenz zu niedrigeren T1-Zeiten bei höherem Alter zu erkennen.

Schicht	T1-Zeiten der LGE- Patienten					
	< 40 Jahre	n	≥ 40 Jahre	n	F	p
SAX 1	592,3±63,3	11	534,8±50,2	11	(1,20)=5,583	0,028
SAX 2	594,0±64,0	11	536,6±53,2	11	(1,20)=5,228	0,033
SAX 3	583,7±64,6	12	542,3±59,6	11	(1,21)=2,542	0,126
SAX 4	581,8±68,4	12	535,3±56,2	10	(1,20)=2,955	0,101
SAX 5	578,1±67,7	12	531,8±57,3	10	(1,20)=2,917	0,103
SAX 6	564,0±70,2	12	523,7±52,7	10	(1,20)=2,234	0,151
SAX 7	581,6±59,0	10	528,5±63,4	9	(1,17)=3,571	0,076
SAX 8	574,3±58,0	9	516,9±51,6	8	(1,15)=4,606	0,049

Tabelle 27: T1-Zeiten von SAX vs. Alter der LGE-negativen Patienten.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

Für die gesunde Probandengruppe konnten keine signifikanten Unterschiede in den T1-Zeiten für das Alter < vs. ≥ 40 Jahre gezeigt werden ($p \geq 0,243$).

Schicht	T1-Zeiten der gesunden Probanden					
	< 40 Jahre	n	≥ 40 Jahre	n	F	p
SAX 1	526,8±54,0	13	522,6±57,8	14	(1,25)=0,037	0,849
SAX 2	540,3±51,2	13	525,1±48,6	14	(1,25)=0,625	0,437
SAX 3	544,3±53,7	13	524,5±44,3	14	(1,25)=1,106	0,303
SAX 4	539,0±53,7	13	519,7±48,3	13	(1,24)=0,926	0,346
SAX 5	537,2±59,9	12	521,7±48,8	13	(1,23)=0,508	0,483
SAX 6	539,1±62,6	12	511,9±51,2	13	(1,23)=1,438	0,243
SAX 7	532,0±70,4	11	519,4±55,1	13	(1,22)=0,244	0,626
SAX 8	526,7±65,4	11	516,4±49,8	12	(1,21)=0,181	0,675

Tabelle 28: T1-Zeiten von SAX vs. Alter der gesunden Probanden.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

3 Ergebnisse

3.4.3 Alter vs. ROI 5

Es zeigten sich signifikante Unterschiede der T1-Zeiten in ROI 5 zwischen Patienten < 40 Jahren und ≥ 40 Jahren ($p \leq 0,031$). Die mittlere T1-Differenz lag zwischen 46,9 ms und 122,5 ms.

ROI	T1-Zeiten der Patienten					
	< 40 Jahre	n	≥ 40 Jahre	n	F	p
ROI 5_1	603,0 \pm 57,5	12	481,6 \pm 77,6	28	(1,38)=23,628	0,000
ROI 5_2	604,9 \pm 55,4	12	482,4 \pm 83,5	28	(1,38)=21,563	0,000
ROI 5_3	606,1 \pm 58,1	12	500,8 \pm 78,7	27	(1,37)=17,219	0,000
ROI 5_4	591,7 \pm 59,2	11	513,2 \pm 74,5	26	(1,35)=9,602	0,004
ROI 5_5	599,0 \pm 73,3	13	528,8 \pm 68,8	25	(1,36)=8,530	0,006
ROI 5_6	572,4 \pm 66,9	13	525,5 \pm 56,1	23	(1,34)=5,053	0,031
ROI 5_7	587,1 \pm 56,5	11	534,9 \pm 60,0	22	(1,31)=5,774	0,022
ROI 5_8	579,2 \pm 58,8	9	520,2 \pm 56,8	18	(1,25)=6,338	0,019

Tabelle 29: T1-Zeiten von ROI 5 vs. Alter aller Patienten.

Angabe der T1-Zeiten \pm Standardabweichung in [ms]. Die zweite Zahl der ROI-Angabe ordnet die ROI der entsprechenden (SAX-)Schicht zu.

Bei den LGE-negativen Patienten ≥ 40 Jahre konnten in ROI 5 der basalen Myokardschichten signifikant kürzere T1-Zeiten festgestellt werden.

ROI	T1-Zeiten der LGE- Patienten					
	< 40 Jahre	n	≥ 40 Jahre	n	F	p
ROI 5_1	608,9 \pm 56,4	11	546,3 \pm 50,3	11	(1,20)=7,547	0,012
ROI 5_2	610,4 \pm 54,5	11	541,6 \pm 54,5	11	(1,20)=8,740	0,008
ROI 5_3	609,1 \pm 59,9	11	559,2 \pm 56,3	11	(1,20)=4,054	0,058
ROI 5_4	594,1 \pm 61,8	10	551,0 \pm 60,4	10	(1,18)=2,481	0,133
ROI 5_5	601,5 \pm 75,9	12	561,6 \pm 65,5	10	(1,20)=1,708	0,206
ROI 5_6	575,2 \pm 69,1	12	549,2 \pm 66,1	10	(1,20)=0,805	0,380
ROI 5_7	593,9 \pm 54,7	10	558,7 \pm 67,4	9	(1,17)=1,580	0,226
ROI 5_8	579,2 \pm 58,8	9	536,1 \pm 59,1	8	(1,15)=2,269	0,153

Tabelle 30: T1-Zeiten von ROI 5 vs. Alter der LGE-negativen Patienten.

Angabe der T1-Zeiten \pm Standardabweichung in [ms]. Die zweite Zahl der ROI-Angabe ordnet die ROI der entsprechenden (SAX-)Schicht zu.

3 Ergebnisse

Im gesunden Probandenkollektiv zeigten sich keine Ergebnisse signifikant unterschiedlich ($p \geq 0,165$).

T1-Zeiten der gesunden Probanden						
ROI	< 40 Jahre	n	≥ 40 Jahre	n	F	p
ROI 5_1	545,2±56,3	12	537,1±60,3	14	(1,24)=0,123	0,729
ROI 5_2	558,6±57,4	13	536,6±58,5	14	(1,25)=0,973	0,333
ROI 5_3	568,9±65,2	13	535,8±54,8	14	(1,25)=2,044	0,165
ROI 5_4	564,5±62,6	13	546,1±60,1	13	(1,24)=0,584	0,452
ROI 5_5	566,2±71,5	11	541,3±58,1	13	(1,22)=0,891	0,356
ROI 5_6	561,1±56,4	11	532,9±51,0	12	(1,21)=1,588	0,221
ROI 5_7	542,7±80,0	9	537,0±48,0	13	(1,20)=0,045	0,833
ROI 5_8	543,6±70,8	10	527,8±53,3	12	(1,20)=0,358	0,557

Tabelle 31: T1-Zeiten von ROI 5 vs. Alter der gesunden Probanden.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

3.5 Vermehrt fibrotische Veränderungen bei weiblichen LGE-negativen Patienten

3.5.1 Geschlecht vs. gesamtmyokardiale T1-Zeit

Bei der geschlechterbezogenen Auswertung stellt sich ein signifikanter Unterschied innerhalb der zusammengefassten Patientengruppe dar. Die myokardialen T1-Relaxationszeiten der Patientinnen waren signifikant kürzer als die der männlichen Erkrankten ($F(1,41)=4,859$, $p=0,033$).

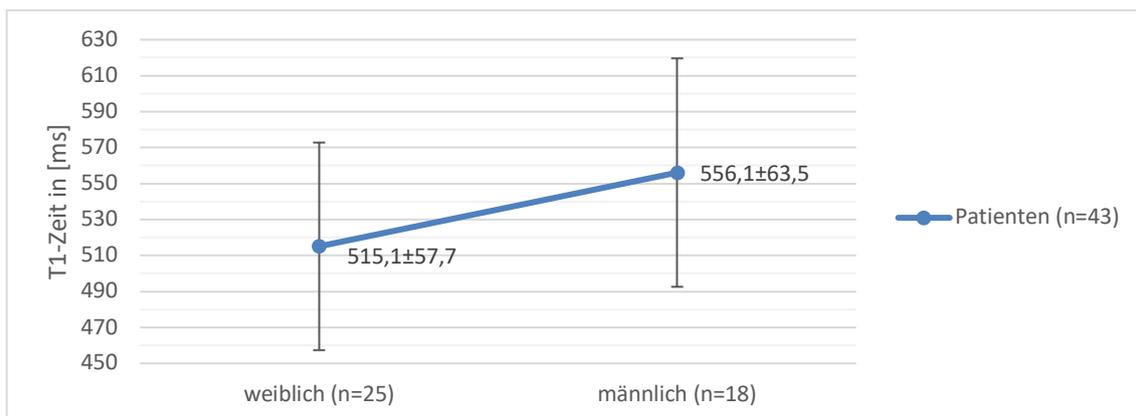


Abbildung 15: Mittlere T1-Zeiten der weiblichen und männlichen Patienten.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

3 Ergebnisse

In der gesunden Probandengruppe (n=27) war dieser Unterschied nicht nachweisbar ($F(1,25)=0,222$, $p=0,642$). Allerdings war die prozentuale Geschlechterverteilung mit 37 % Frauen unter den gesunden Probanden (♀:♂ 10:17) etwa umgekehrt wie in der Patientengruppe (♀:♂ 25:18).

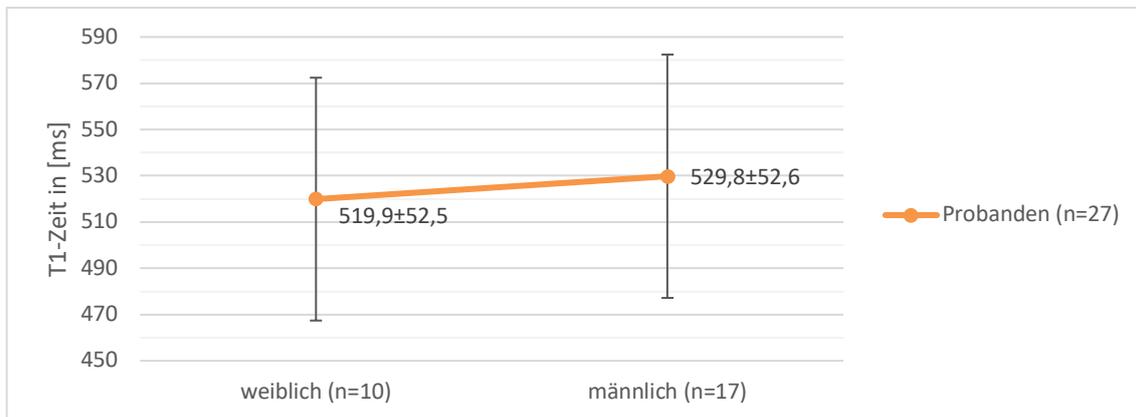


Abbildung 16: T1-Zeiten der weiblichen und männlichen gesunden Probanden.
Angabe der T1-Zeiten \pm Standardabweichung in [ms].

Auffällig ist die längere T1-Zeit der männlichen Patienten im Vergleich zu den männlichen gesunden Probanden.

Bei gezielter Auswertung der Patientensubgruppen war ein geschlechterbezogener Unterschied in der LGE-negativen Subgruppe nachzuweisen ($F(1,21)=5,541$, $p=0,028$), jedoch nicht in der LGE-positiven Subgruppe (weiblich: $504,2\pm 54,4$ ms; männlich $512,5\pm 54,1$ ms) ($F(1,18)=0,108$, $p=0,747$).

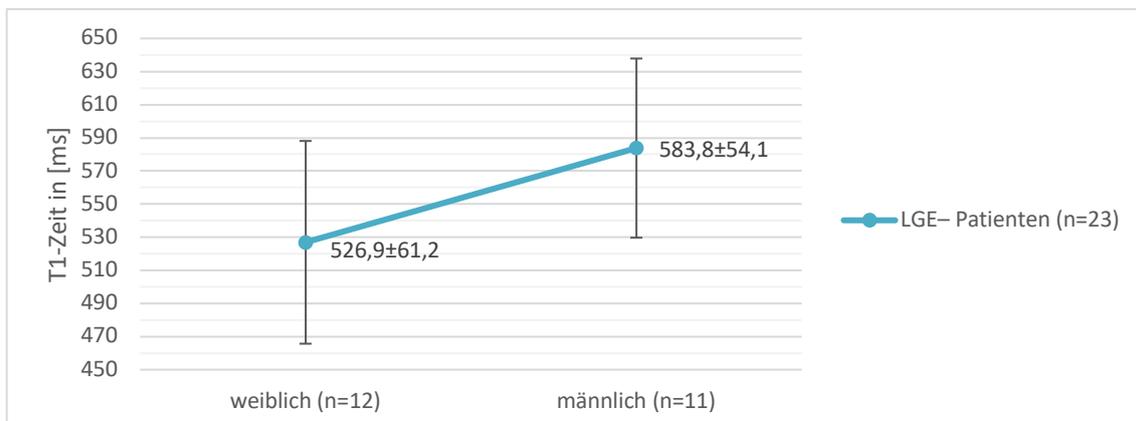


Abbildung 17: Geschlechterbezogener Unterschied der T1-Zeit in der LGE-negativen Subgruppe.
Angabe der T1-Zeiten \pm Standardabweichung in [ms].

3 Ergebnisse

3.5.2 Geschlecht vs. SAX 1-8

Auch in allen einzelnen Kurzachschichten hatten weibliche Patienten durchweg signifikant kürzere T1-Zeiten als männliche Patienten.

Schicht	T1-Zeiten der Patienten					
	weiblich	n	männlich	n	F	p
SAX 1	515,6±57,7	24	560,9±69,7	16	(1,38)=5,017	0,031
SAX 2	520,9±58,2	24	569,7±60,7	16	(1,38)=6,525	0,015
SAX 3	523,6±62,2	25	574,9±56,6	15	(1,38)=6,799	0,013
SAX 4	518,3±63,7	24	574,2±50,5	15	(1,37)=8,271	0,007
SAX 5	519,5±58,2	23	574,8±49,9	15	(1,36)=9,144	0,005
SAX 6	518,8±54,4	21	559,6±54,2	15	(1,34)=4,936	0,033
SAX 7	525,4±55,9	18	565,7±53,9	15	(1,31)=4,391	0,044
SAX 8	507,4±47,4	14	559,6±56,3	13	(1,25)=6,826	0,015

Tabelle 32: T1-Zeiten von SAX vs. Geschlecht der Patienten.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

In der Gruppe LGE-negativ waren die T1-Zeiten der Patientinnen in den Schichten SAX 1 bis 5 signifikant kürzer als die der Patienten (bei einer mittleren T1-Zeit-Differenz von -52,3 ms bis -61,0 ms).

Schicht	T1-Zeiten der LGE- Patienten					
	weiblich	n	männlich	n	F	p
SAX 1	537,4±62,2	11	589,7±54,5	11	(1,20)=4,400	0,049
SAX 2	536,4±60,0	11	594,2±57,5	11	(1,20)=5,334	0,032
SAX 3	536,3±63,6	12	594,0±52,5	11	(1,21)=5,570	0,028
SAX 4	531,9±69,1	11	589,5±50,7	11	(1,20)=4,972	0,037
SAX 5	526,5±66,5	11	587,6±51,9	11	(1,20)=5,758	0,026
SAX 6	520,3±62,3	11	571,1±59,1	11	(1,20)=3,850	0,064
SAX 7	531,7±66,0	9	578,7±59,1	10	(1,17)=2,683	0,120
SAX 8	522,4±50,5	8	569,4±63,5	9	(1,15)=2,806	0,115

Tabelle 33: T1-Zeiten von SAX vs. Geschlecht der LGE-negativen Patienten.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

3 Ergebnisse

In der LGE-positiven Patientensubgruppe und im gesunden Probandenkollektiv waren die geschlechterbezogenen T1-Zeit-Unterschiede nicht zu zeigen (LGE+: $p \geq 0,062$; gesunde Probanden: $p \geq 0,551$).

Schicht	T1-Zeiten der LGE+ Patienten					
	weiblich	n	männlich	n	F	p
SAX 1	497,2±48,5	13	497,6±59,2	5	(1,16)=0,000	0,986
SAX 2	507,8±55,6	13	515,8±16,5	5	(1,16)=0,097	0,760
SAX 3	511,9±61,0	13	522,3±27,4	4	(1,15)=0,106	0,750
SAX 4	506,9±59,0	13	532,3±12,0	4	(1,15)=0,700	0,416
SAX 5	513,1±51,6	12	539,8±20,1	4	(1,14)=0,985	0,338
SAX 6	517,2±47,4	10	527,9±14,6	4	(1,12)=0,189	0,672
SAX 7	519,1±46,8	9	539,6±32,0	5	(1,12)=0,752	0,403
SAX 8	487,4±38,0	6	537,5±31,7	4	(1,8)=4,713	0,062

Tabelle 34: T1-Zeiten von SAX vs. Geschlecht der LGE-positiven Patienten.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

Schicht	T1-Zeiten der gesunden Probanden					
	weiblich	n	männlich	n	F	p
SAX 1	520,1±66,2	10	527,3±49,3	17	(1,25)=0,104	0,750
SAX 2	526,2±52,2	10	536,1±49,1	17	(1,25)=0,242	0,627
SAX 3	526,5±45,4	10	538,5±52,0	17	(1,25)=0,366	0,551
SAX 4	526,6±50,7	9	530,8±52,7	17	(1,24)=0,038	0,847
SAX 5	526,5±52,7	9	530,5±56,2	16	(1,23)=0,030	0,863
SAX 6	520,4±57,5	9	527,4±58,8	16	(1,23)=0,083	0,776
SAX 7	518,6±62,5	9	529,1±62,7	15	(1,22)=0,159	0,694
SAX 8	515,0±55,9	9	525,4±58,9	14	(1,21)=0,178	0,677

Tabelle 35: T1-Zeiten von SAX vs. Geschlecht der gesunden Probanden.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

3.5.3 Geschlecht vs. ROI 5

T1-Zeiten des Patientenkollektivs						
ROI	weiblich	n	männlich	n	F	p
ROI 5_1	494,7±84,8	24	553,0±91,3	16	(1,38)=4,272	0,046
ROI 5_2	497,3±85,0	24	551,9±101,1	16	(1,38)=3,409	0,073
ROI 5_3	501,5±79,6	24	583,8±76,5	15	(1,37)=10,155	0,003
ROI 5_4	516,3±77,2	23	569,7±71,0	14	(1,35)=4,408	0,043
ROI 5_5	524,5±69,4	23	596,2±69,4	15	(1,36)=9,702	0,004
ROI 5_6	523,2±57,5	21	569,4±63,5	15	(1,34)=5,185	0,029
ROI 5_7	531,6±61,2	18	577,0±58,0	15	(1,31)=4,726	0,037
ROI 5_8	516,3±60,2	14	565,2±57,9	13	(1,25)=4,611	0,042

Tabelle 36: T1-Zeiten von ROI 5 vs. Geschlecht aller Patienten.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms]. Die zweite Zahl der ROI-Angabe ordnet die ROI der entsprechenden (SAX-)Schicht zu.

T1-Zeiten der LGE- Patienten						
ROI	weiblich	n	männlich	n	F	p
ROI 5_1	553,7±59,8	11	601,5±55,1	11	(1,20)=3,812	0,065
ROI 5_2	547,1±61,9	11	604,9±53,6	11	(1,20)=5,490	0,030
ROI 5_3	551,6±56,2	11	616,7±51,3	11	(1,20)=8,069	0,010
ROI 5_4	547,9±60,3	10	597,2±59,3	10	(1,18)=3,388	0,082
ROI 5_5	547,7±65,6	11	619,1±62,9	11	(1,20)=6,799	0,017
ROI 5_6	539,9±64,7	11	586,9±64,4	11	(1,20)=2,916	0,103
ROI 5_7	557,8±63,5	9	594,6±58,2	10	(1,17)=1,736	0,205
ROI 5_8	541,5±53,8	8	574,4±66,3	9	(1,15)=1,242	0,283

Tabelle 37: T1-Zeiten von ROI 5 vs. Geschlecht der LGE-negativen Patienten.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms]. Die zweite Zahl der ROI-Angabe ordnet die ROI der entsprechenden (SAX-)Schicht zu.

In der Subgruppe LGE-positiv waren keine signifikant verschiedenen Ergebnisse der ROI 5 in Bezug auf das Geschlecht zu finden ($p \geq 0,076$). Tendenziell waren die T1-Zeiten der Frauen niedriger als die der Männer.

3 Ergebnisse

T1-Zeiten der LGE+ Patienten						
ROI	weiblich	n	männlich	n	F	p
ROI 5_1	444,8±70,1	13	446,2±54,2	5	(1,16)=0,002	0,967
ROI 5_2	455,2±80,3	13	435,3±80,3	5	(1,16)=0,221	0,645
ROI 5_3	459,2±72,7	13	493,3±60,6	4	(1,15)=0,719	0,410
ROI 5_4	492,0±82,0	13	500,9±49,5	4	(1,15)=0,041	0,842
ROI 5_5	503,3±68,4	12	533,2±45,6	4	(1,14)=0,653	0,432
ROI 5_6	504,8±44,6	10	521,2±27,3	4	(1,12)=0,462	0,510
ROI 5_7	505,4±48,7	9	541,9±42,9	5	(1,12)=1,949	0,188
ROI 5_8	482,8±54,8	6	544,5±29,7	4	(1,8)=4,147	0,076

Tabelle 38: T1-Zeiten von ROI 5 vs. Geschlecht der LGE-positiven Patienten.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms]. Die zweite Zahl der ROI-Angabe ordnet die ROI der entsprechenden (SAX-)Schicht zu.

In der gesunden Probandengruppe waren die Ergebnisse nicht signifikant verschieden ($p \geq 0,423$).

T1-Zeiten der gesunden Probanden						
ROI	weiblich	n	männlich	n	F	p
ROI 5_1	548,8±60,3	9	536,7±57,3	17	(1,24)=0,253	0,619
ROI 5_2	550,4±56,0	10	545,3±60,7	17	(1,25)=0,047	0,831
ROI 5_3	553,3±49,4	10	550,8±68,6	17	(1,25)=0,010	0,921
ROI 5_4	563,4±51,2	9	551,1±66,5	17	(1,24)=0,234	0,633
ROI 5_5	558,8±41,6	8	549,6±74,3	16	(1,22)=0,105	0,749
ROI 5_6	543,3±43,5	8	548,0±60,8	15	(1,21)=0,037	0,848
ROI 5_7	525,1±61,4	8	547,5±62,0	14	(1,20)=0,669	0,423
ROI 5_8	529,7±55,7	8	538,1±65,4	14	(1,20)=0,093	0,763

Tabelle 39: T1-Zeiten von ROI 5 vs. Geschlecht der gesunden Probanden.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms]. Die zweite Zahl der ROI-Angabe ordnet die ROI der entsprechenden (SAX-)Schicht zu.

3.6 Die Enzyersatztherapie verlangsamt die diffuse myokardiale Fibrosierung

Fehldiagnosen sind aufgrund multipler Symptome und deren variabler, individueller Ausprägung häufig und verzögern den Diagnosezeitpunkt erheblich [43, 95]. Eine frühe, korrekte Diagnosestellung und Therapieeinleitung sind für einen positiven Krankheitsverlauf obligatorisch.

3 Ergebnisse

Die Enzyersatztherapie bei Morbus Fabry ist in der Lage, den Krankheitsfortschritt in vielen Gesichtspunkten nachweislich zu verzögern [46, 47, 49]. Somit ist die Annahme plausibel, dass bei Patienten ohne EET die myokardiale Fibrosierung ausgeprägter ist als bei Patienten unter andauernder EET.

19 von 43 Patienten erhielten zum Untersuchungszeitpunkt eine regelmäßige EET mit Replagal® oder Fabrazyme®.

3.6.1 EET vs. gesamtmyokardiale T1-Zeit

Die mittlere Differenz der T1-Zeit zwischen Patienten mit und ohne EET betrug lediglich -8,0 ms ($527,8 \pm 60,9$ ms vs. $535,8 \pm 65,5$ ms) ohne signifikanten Unterschied ($F(1,41)=0,169$, $p=0,683$).

3.6.2 EET vs. SAX 1-8

Für die acht Kurzachschichten konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied der T1-Zeiten im Gesamtpatientenkollektiv ($p \geq 0,251$) und unter den Patientensubgruppen jeweils mit und ohne EET festgestellt werden (LGE+: $p \geq 0,275$; LGE-: $p \geq 0,227$).

Unter den Patienten mit EET war kein Unterschied der T1-Zeit zwischen LGE-positiven und LGE-negativen feststellbar ($p \geq 0,309$). Jedoch waren Unterschiede für denselben Vergleich für Patienten ohne EET zu zeigen.

Schicht	T1-Zeiten der Patientensubgruppen ohne EET					
	LGE-	n	LGE+	n	F	p
SAX 1	576,0±53,2	14	484,1±54,7	9	(1,21)=15,997	0,001
SAX 2	577,3±54,0	14	500,1±48,1	8	(1,20)=11,215	0,003
SAX 3	572,9±55,1	15	505,0±52,2	8	(1,21)=8,188	0,009
SAX 4	567,0±58,3	15	504,7±55,9	8	(1,21)=6,128	0,022
SAX 5	562,3±56,6	15	527,3±33,3	7	(1,20)=2,267	0,148
SAX 6	551,2±56,2	15	521,8±30,0	7	(1,20)=1,665	0,212
SAX 7	564,5±44,6	13	522,9±38,4	7	(1,18)=4,337	0,052
SAX 8	550,6±50,4	11	507,3±37,9	6	(1,15)=3,349	0,087

Tabelle 40: T1-Zeiten von SAX der LGE-positiven und LGE-negativen Patienten ohne EET. Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

3.6.3 EET vs. ROI 5

In der gesamten Patientengruppe ($p \geq 0,214$) sowie den Untergruppen LGE-positiv ($p \geq 0,303$) und LGE-negativ ($p \geq 0,162$) waren jeweils keine signifikanten T1-Differenzen zwischen Patienten mit und ohne EET feststellbar.

3.7 Myokardiale Belastung (erhöhtes NT-proBNP) erhöht das Fibroserisiko

Brain Natriuretic Peptide (BNP) ist ein Hormon, das im Rahmen einer kardialen Druck- und/oder Volumenbelastung aus ventrikulären Kardiomyozyten sezerniert wird, um die intravasale Blutdruck- und Volumenhomöostase wiederherzustellen. Erhöhte Plasmawerte von BNP weisen auf eine Herzinsuffizienz hin [97-99]. Das N-terminale-proBNP (NT-proBNP) ist neben dem aktiven Hormon BNP das Spaltprodukt des Vorläuferproteins proBNP. NT-proBNP-Werte unter 400 pg/ml gelten laut der *Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* als normal [99].

NT-proBNP wurde bei den Morbus Fabry-Patienten bestimmt. Bei sechs Patienten wurden erhöhte Werte festgestellt. Diese reichten von 423 bis 1520 pg/ml. Alle Patienten mit erhöhtem NT-proBNP waren der LGE-positiven Gruppe zugeordnet. Es schien plausibel, dass ein Zusammenhang zwischen erhöhtem NT-proBNP und verkürzten T1-Relaxationszeiten als Zeichen des fibrotischen Umbaus mit konsekutiver Herzinsuffizienz besteht. Die Auswertung erfolgte als explorative Analyse.

3.7.1 NT-proBNP vs. gesamtmyokardiale T1-Zeit

Die Auswertung legte dar, dass die Patienten mit erhöhtem NT-proBNP signifikant kürzere T1-Zeiten hatten als die Patienten mit normwertigem NT-proBNP ($F(1,41)=4,123, p=0,049$).

3 Ergebnisse

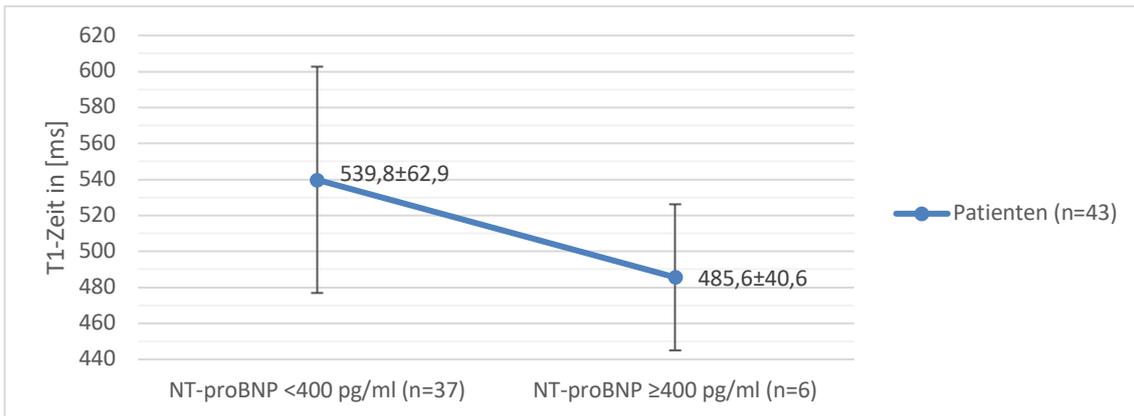


Abbildung 18: Mittlere T1-Zeiten der Patienten mit normwertigem und erhöhtem NT-proBNP.
Angabe der T1-Zeiten \pm Standardabweichung in [ms].

In der Subgruppe LGE-negativ hatten alle Patienten NT-proBNP-Werte innerhalb des Referenzbereichs. Somit war ein Vergleich der T1-Zeiten nicht möglich. Dies gilt auch für die folgenden Kapitel 3.7.2 und 3.7.3.

Bei den LGE-positiven Patienten war der Unterschied der T1-Zeiten nicht signifikant ($F(1,18)=1,441$, $p=0,245$). Die mittlere Differenz der T1-Zeiten lag bei 30,7 ms.

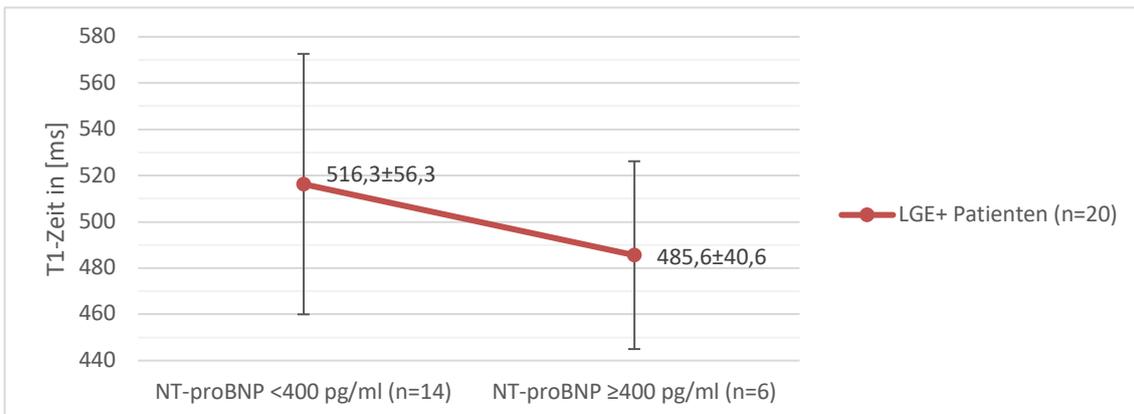


Abbildung 19: Mittlere T1-Zeiten der LGE-positiven Patienten mit normwertigem und erhöhtem NT-proBNP.
Angabe der T1-Zeiten \pm Standardabweichung in [ms].

3.7.2 NT-proBNP vs. SAX 1-8

Schicht	T1-Zeiten der Patienten					
	NT-proBNP < 400 pg/ml	n	NT-proBNP ≥ 400 pg/ml	n	F	p
SAX 1	543,1±64,1	35	468,3±35,0	5	(1,38)=6,437	0,015
SAX 2	550,9±61,8	34	481,2±32,2	6	(1,38)=7,163	0,011
SAX 3	551,5±62,5	35	481,9±45,9	5	(1,38)=5,702	0,022
SAX 4	548,7±62,2	34	479,3±47,4	5	(1,37)=5,685	0,022
SAX 5	549,3±58,5	33	488,7±53,9	5	(1,36)=4,747	0,036
SAX 6	541,3±56,5	32	491,5±48,4	4	(1,34)=2,837	0,101
SAX 7	550,4±56,0	29	495,2±53,3	4	(1,31)=3,447	0,073
SAX 8	539,4±56,0	23	493,2±56,3	4	(1,25)=2,319	0,140

Tabelle 41: T1-Zeiten von SAX 1-8 vs. NT-proBNP der Patienten.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms].

Für die Subgruppe LGE-positiv lagen die Ergebnisse außerhalb des Signifikanzbereichs ($p \geq 0,067$).

3.7.3 NT-proBNP vs. ROI 5

In den Auswertungen für alle Patienten sowie der LGE-positiven Subgruppe konnten in ROI 5 der basalen Myokardschichten signifikante T1-Unterschiede festgestellt werden.

ROI	T1-Zeiten der Patienten					
	NT-proBNP < 400 pg/ml	n	NT-proBNP ≥ 400 pg/ml	n	F	p
ROI 5_1	534,9±83,1	35	399,6±45,0	5	(1,38)=12,523	0,001
ROI 5_2	541,8±80,5	34	390,7±59,8	6	(1,38)=19,097	0,000
ROI 5_3	551,7±75,9	34	407,2±47,8	5	(1,37)=16,901	0,000
ROI 5_4	552,9±67,9	32	431,5±60,1	5	(1,35)=14,172	0,001
ROI 5_5	566,9±70,0	33	459,7±57,2	5	(1,36)=10,574	0,002
ROI 5_6	549,5±62,6	32	486,0±42,0	4	(1,34)=3,841	0,058
ROI 5_7	560,5±60,6	29	492,7±53,8	4	(1,31)=4,492	0,042
ROI 5_8	548,7±58,9	23	489,2±71,0	4	(1,25)=3,302	0,081

Tabelle 42: T1-Zeiten von ROI 5 vs. NT-proBNP aller Patienten.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms]. Die zweite Zahl der ROI-Angabe ordnet die ROI der entsprechenden (SAX-)Schicht zu.

3 Ergebnisse

ROI	T1-Zeiten der LGE+ Patienten					
	NT-proBNP < 400 pg/ml	n	NT-proBNP ≥ 400 pg/ml	n	F	p
ROI 5_1	462,7±63,4	13	399,6±45,0	5	(1,16)=4,073	0,061
ROI 5_2	479,1±71,0	12	390,7±59,8	6	(1,16)=6,822	0,019
ROI 5_3	492,2±62,7	12	407,2±47,8	5	(1,15)=7,303	0,016
ROI 5_4	520,2±64,7	12	431,5±60,1	5	(1,15)=6,892	0,019
ROI 5_5	534,0±53,3	11	459,7±57,2	5	(1,14)=6,414	0,024
ROI 5_6	518,9±37,3	10	486,0±42,0	4	(1,12)=2,085	0,174
ROI 5_7	528,7±45,0	10	492,7±53,8	4	(1,12)=1,653	0,223
ROI 5_8	519,6±43,5	6	489,2±71,0	4	(1,8)=0,725	0,419

Tabelle 43: T1-Zeiten von ROI 5 vs. NT-proBNP der Subgruppe LGE-positiv.
Angabe der T1-Zeiten ± Standardabweichung in [ms]. Die zweite Zahl der ROI-Angabe ordnet die ROI der entsprechenden (SAX-)Schicht zu.

3.8 Signifikant kürzere T1-Zeiten im Fibroseareals ROI 5 im Gesamtpatientenkollektiv mit erhöhtem Troponin T

Kardiales Troponin T ist ein Funktionsprotein, das zusammen mit Troponin I und C sowie Aktin und Myosin den kontraktilem Apparat der Herzmuskulatur bildet. Eine Freisetzung von Troponin T ins Blut erfolgt bei kardialer Schädigung unterschiedlicher Genese (ischämisch und nicht-ischämisch) und ist dafür hochspezifisch [100].

In den laborchemischen Untersuchungen der Morbus Fabry-Patienten wurde stets das hochsensitive Troponin T (hs-cTnT) gemessen. Werte über 50 pg/ml gelten als klar positiv, eine Erhöhung zwischen 14-50 pg/ml gilt als Graubereich.

15 Patienten zeigten einen Troponin T-Wert oberhalb des Grenzwertes von 14 pg/ml, davon waren 14 Patienten aus der Subgruppe der LGE-positiven Patienten. Das Troponin T lag jedoch bei keinem Patienten über 50 pg/ml. Der Troponin T-Wert der übrigen 28 Patienten war nicht erhöht.

3.8.1 Troponin T vs. gesamtmuskuläre T1-Zeit

In dieser Auswertung zeigten sich keine signifikanten T1-Zeit-Unterschiede zwischen Patienten mit erhöhtem (521,9±44,6ms) und nicht erhöhtem Troponin T (537,8±70,9ms) ($F(1,41)=0,624$, $p=0,434$). Ebenso waren die T1-Unterschiede innerhalb

3 Ergebnisse

der Subgruppen LGE-positiv und LGE-negativ nicht signifikant (LGE+: $F(1,18)=1,493$, $p=0,237$; LGE-: $F(1,21)=0,473$, $p=0,499$).

3.8.2 Troponin T vs. SAX 1-8

Für die acht Kurzachsenschichten waren keine signifikant kürzeren T1-Zeiten für Patienten mit erhöhtem Troponin T nachzuweisen. Die mittlere Differenz der T1-Zeiten zwischen Patienten mit erhöhtem und nicht erhöhtem Troponin T lag zwischen 14,8 ms und 37,8 ms, $p \geq 0,071$. In den beiden Subgruppen LGE-positiv ($p \geq 0,397$) und LGE-negativ ($p \geq 0,411$) waren keine signifikanten T1-Differenzen bezüglich einer Troponin T-Erhöhung nachzuweisen.

3.8.3 Troponin T vs. ROI 5

ROI	T1-Zeiten der Patienten					
	Troponin T ≤ 14 pg/ml	n	Troponin T > 14 pg/ml	N	F	p
ROI 5_1	549,0±81,8	27	453,7±76,0	13	(1,38)=12,462	0,001
ROI 5_2	558,4±78,3	26	446,2±78,5	14	(1,38)=18,670	0,000
ROI 5_3	564,2±77,9	26	471,1±72,7	13	(1,37)=12,909	0,001
ROI 5_4	558,8±69,0	24	495,4±80,6	13	(1,35)=6,335	0,017
ROI 5_5	573,2±73,1	25	513,5±71,4	13	(1,36)=5,787	0,021
ROI 5_6	554,7±66,2	25	514,5±48,8	11	(1,34)=3,254	0,080
ROI 5_7	564,9±64,3	22	527,1±55,1	11	(1,31)=2,764	0,106
ROI 5_8	549,3±61,0	18	521,0±66,4	9	(1,25)=1,225	0,279

Tabelle 44: T1-Zeiten von ROI 5 vs. Troponin T der Patienten.
Angabe der T1-Zeiten \pm Standardabweichung in [ms]. Die zweite Zahl der ROI-Angabe ordnet die ROI der entsprechenden (SAX-)Schicht zu.

Für die LGE-positive und LGE-negative Patientensubgruppe war jeweils kein signifikanter Unterschied nachweisbar (LGE+: $p \geq 0,194$; LGE-: $p \geq 0,291$).

3.9 Höhere T1-Zeiten bei LGE-positiven Patienten mit erhöhtem Lyso-Gb3

3.9.1 Lyso-Gb3 vs. gesamtmuskuläre T1-Zeit

Die T1-Zeit-Unterschiede waren für normwertiges ($503,2 \pm 83,9$ ms) vs. erhöhtes ($534,6 \pm 59,1$ ms) Lyso-Gb3 im Gesamtpatientenkollektiv nicht signifikant verschieden ($F(1,32)=1,201$, $p=0,281$). Ebenso stellte sich das Ergebnis für die Subgruppe LGE-negativ dar ($F(1,17)=0,010$, $p=0,923$). Die LGE-positiven Patienten mit normwertigem Lyso-Gb3 ($n=2$) hatten signifikant kürzere T1-Zeiten als diejenigen mit erhöhtem Lyso-Gb3 ($n=13$) ($F(1,13)=12,310$, $p=0,004$).

3.9.2 Lyso-Gb3 vs. SAX 1-8

In den Kurzachsenschichten war keine signifikante T1-Differenz bei verändertem Lyso-Gb3-Spiegel nachweisbar ($p \geq 0,261$). Die Ergebnisse in der Subgruppe LGE-negativ waren analog ($p \geq 0,677$). Für die Patienten mit inferolateraler Fibrose waren die T1-Zeiten in SAX 1 und 2 signifikant verschieden (SAX 1: $p=0,008$ und SAX 2: $p=0,029$), jeweils mit längeren T1-Relaxationszeiten bei den Patienten mit erhöhtem Lyso-Gb3 (SAX 3 bis 4: $p \geq 0,052$). Für SAX 5-8 waren keine Auswertungen möglich, da keine Patienten mit normwertigem Lyso-Gb3 zum Vergleich standen.

3.9.3 Lyso-Gb3 vs. ROI 5

Für das gesamte Patientenkollektiv ($p \geq 0,187$) sowie beide Subgruppen (LGE-positiv: $p \geq 0,175$; LGE-negativ: $p \geq 0,477$) waren keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der T1-Zeit in ROI 5 und der Änderung des Lyso-Gb3-Spiegels nachweisbar.

4 Diskussion

In vorliegender Arbeit wurden diffuse fibrotische Veränderungen des linksventrikulären Myokards bei Morbus Fabry-Patienten MR-tomographisch durch die Erstellung von post-KM T1-Maps unter Verwendung der Modified Look-Locker Inversion Recovery (MOLLI)-Sequenz untersucht. Hierfür wurden je eine Patientengruppe mit und ohne fokale Fibrose mit einem kardial gesunden Probandenkollektiv verglichen.

4.1 ROI-basierte Auswertung der T1-Maps

In dieser Dissertation wurden jeweils die myokardialen T1-Zeiten von acht Kurzachsenschichten pro Herzmessung untersucht. Dies sind deutlich mehr Messschichten als in vorbeschriebenen Studien wie etwa von Lee et al. und Dabir et al., die sich bei der Auswertung auf eine einzige repräsentative Myokardschicht beschränkt haben [101, 102]. Da die kardiale Fibrose innerhalb des Herzmuskels unterschiedlich stark ausgeprägt ist [61], ist eine möglichst große Schichtanzahl mit exakter und feiner Unterteilung notwendig.

Für die T1-Zeit-Messung in den entsprechenden Myokardschichten wurden, wie unter Kapitel 2.5 beschrieben, fünf manuell gezeichnete ROIs an vorab festgelegten Positionen im Myokard sowie eine ROI im Blut des linken Ventrikels eingezeichnet. Dieses Vorgehen ermöglichte es, vorhandene Fibroseareale exakt zu konturieren, wobei sorgfältig darauf geachtet wurde, die Position der ROI im Myokard nicht zu verlassen. Das subendo- und subepikardiale Myokard sowie visuell gesundes Myokard, das eine umschriebene Fibrose umgibt, konnte so ausgespart werden. Das ist notwendig, da das subendokardiale Myokard bei Morbus Fabry typischerweise nicht fibrotisch verändert ist [61].

Einige Studien nahmen zur Gliederung des Myokards das 17-Segment-Modell der *American Heart Association* (AHA) als Grundlage für ihre Auswertung [103-106]. Der Vorteil des AHA-Modells liegt in der guten Vergleichbarkeit verschiedener Studien, da es standardisiert, methodenübergreifend und international gültig ist und breite

Anwendung findet [103]. Als nachteilig gilt, dass eventuell vorhandene fibrotische Veränderungen nur einen Teil eines Segments ausfüllen können. Die mittlere T1-Zeit pro Segment kann durch umliegendes, visuell gesundes Gewebe innerhalb eines Segments verzerrt werden. Aus diesem Grund wurde das AHA-Modell in vorliegender Arbeit nicht für die Bildauswertung ausgewählt. Außerdem ist die Messung der T1-Relaxationszeit im linksventrikulären Blut im AHA-Modell nicht vorgesehen und möglich. Dies war jedoch für die Auswertung der myokardialen T1-Zeiten in Abhängigkeit von der Nierenfunktion erforderlich.

4.2 Pulssequenzen für das T1-Mapping

Messroghli et al. präsentierten im Jahr 2004 die Modified Look-Locker Inversion Recovery-Sequenz [68], eine Weiterentwicklung der Look-Locker-Sequenz [67], die das T1-Mapping an bewegten Objekten wie dem Herzen bei heute üblichen MRT-Feldstärken von mindestens 1,5 Tesla ermöglicht.

Da ein Atemstopp von 15 bis 20 Sekunden für das T1-Mapping mittels MOLLI-Sequenzschema notwendig ist, kann die Anwendbarkeit für ältere oder kardiovaskulär vorerkrankte Menschen eingeschränkt sein. Piechnik et al. entwickelten daher eine verkürzte Version, die shortened-MOLLI-Sequenz (shMOLLI) [105]. Die Atempausen wurden nahezu halbiert. Die shMOLLI-Pulssequenz generiert maximal sieben verwertbare Bilder binnen neun Herzschlägen nach dem Schema 5 - (1) - 1 - (1) - 1. Zwischen den LL-Versuchen erfolgt nur eine Pause von der Länge eines RR-Intervalls (Zahl in Klammern). Im Unterschied zur Standard-MOLLI-Sequenz erholt sich die Längsmagnetisierung M_z nicht vollständig nach jedem Inversionspuls. Dieser Umstand führt zu einer Reduzierung der verwertbaren Bilder bei zunehmender T1-Zeit [105].

Bei den MRT-Untersuchungen für die vorliegende Arbeit wurde eine abgewandelte MOLLI-Sequenz angewandt, deren Aufbau der shMOLLI-Sequenz sehr ähnlich ist. Die verwendete, abgewandelte MOLLI-Sequenz hatte das Bildakquisitionsmuster 4 - (1) - 2 - (1) - 2 (siehe Kapitel 2.1.4). Sie bildet gegenüber der ursprünglichen MOLLI-Sequenz eher die Vor- und Nachteile der shMOLLI-Sequenz ab. Bei der originalen MOLLI-Sequenz sind Artefakte mit je knapp einem Drittel der Atembewegung und der

Ventrikelbewegung geschuldet [107]. Durch die kürzere Aufnahmedauer in der abgewandelten MOLLI-Sequenz wird das Risiko insbesondere von atmungsbedingten Bewegungsartefakten reduziert [105]. In der vorliegenden Arbeit wurde die Häufigkeit des Auftretens von Artefakten nicht näher untersucht. Der Nachteil bei geringerer Bilderzahl ist die erhöhte, relative Variabilität der T1-Zeiten, die von Piechnik et al. bei T1-Maps an einem 3 Tesla-MRT mit 18 % angegeben wird [105]. Piechnik et al. zeigten außerdem, dass myokardiale shMOLLI T1-Zeiten bei gleicher MRT-Feldstärke sowohl nativ als auch nach KM-Gabe keine wesentlichen Unterschiede zu MOLLI aufweisen [105]. Somit sind die T1-Zeiten der MOLLI- und shMOLLI-Sequenz – und damit auch der abgewandelten MOLLI-Sequenz – gut vergleichbar. Die kurze Akquisitionszeit der adaptierten MOLLI-Sequenz bedeutet für Patienten den Vorteil kürzerer Apnoephasen.

Zwei neuere T1-Mapping-Pulssequenzen wurden mit dem Ziel entwickelt, die methodenbedingte Unterschätzung von T1-Relaxationszeiten bei (sh)MOLLI zu reduzieren [108]. Bei der Pulssequenz SASHA (Saturation Recovery Single-Shot Acquisition) lenken aufeinanderfolgende 90°-Sättigungspulse die Längsmagnetisierung M_z in die Transversalebene aus [109]. Die Zeit zwischen Sättigungspuls und Bildaufnahme (TS, time of saturation recovery) wird nach jedem Puls verkürzt. Der Aufnahmezeitpunkt wird ebenso wie bei (sh)MOLLI EKG-getriggert ausgelöst. Weingärtner et al. präsentierten 2014 die SAPPHIRE (Saturation Pulse Prepared Heart Rate Independent Inversion Recovery)-Sequenz [110]. Sie verknüpft Sättigungs- und Inversionpulse und reduziert damit Herzfrequenz- oder Arrhythmieeinflüsse. In der Literatur finden SASHA und SAPPHIRE bisher nur geringen klinischen Einsatz. Die Bildaufnahmedauer ist bei der SASHA- (8-12 sec), SAPPHIRE- (7-10 sec), shMOLLI- (8-10 sec) und der hier verwendeten, abgewandelten MOLLI-Sequenz (ca. 10-12 sec) deutlich kürzer als bei der originalen MOLLI-Sequenz (14-23 sec). Die T1-Zeiten liegen bei der SASHA- und SAPPHIRE-Sequenz sowohl nativ als auch nach KM-Gabe höher als bei MOLLI und shMOLLI [108], was die direkte Vergleichbarkeit der T1-Zeiten nicht möglich macht. Qualitativ bessere T1-Maps liefern (sh)MOLLI [106, 108].

4.3 Einfluss des kardialen Erkrankungsausmaßes auf die T1-Zeiten

4.3.1 Ursachen der kürzeren post-KM T1-Zeiten im fibrotisch veränderten Myokard

In vorliegender Arbeit konnte gezeigt werden, dass die mittlere myokardiale T1-Zeit (Mittelwert von SAX 1-8 pro Person) bei Patienten mit fortgeschrittener myokardialer Beteiligung (LGE-positiv) signifikant kürzer war als die der Patienten ohne LGE (LGE-negativ) ($p < 0,05$). Das Ergebnis bestätigte sich in der Auswertung der einzelnen Kurzachsenschichten. Hier waren in den basalen bis mittventrikulären Schichten signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den beiden Patientenkollektiven feststellbar.

Iles et al. werteten Myokardbiopsien und CMR-Untersuchungen von herztransplantierten Patienten aus. Sie wiesen nach, dass die post-KM T1-Zeit-Unterschiede zwischen gesundem und fibrotisch verändertem Myokard auf erhöhte Kollagenablagerungen zurückzuführen sind [111]. In derselben Studie verglichen Iles et al. Patienten mit Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese mit einer Kontrollgruppe. Hierbei konnten sie signifikant kürzere T1-Zeiten bei den kardial erkrankten Personen feststellen. Sibley et al. identifizierten im Jahr 2012 bei Patienten mit überwiegend nicht-ischämischen Kardiomyopathien ebenfalls erhöhte Kollagenablagerungen als Ursache für sinkende T1-Zeiten nach KM-Gabe [69].

Eine myokardbiopsische Sicherung, dass auch beim Morbus Fabry Kollagenablagerungen die Ursache der sinkenden post-KM T1-Zeiten sind, wurde in vorliegender Arbeit nicht durchgeführt. In Zusammenschau mit den Ergebnissen der Auswertung des Fibroseareals ROI 5 ist dies aber mit großer Sicherheit anzunehmen (siehe Kapitel 4.3.3). Aus den SAX wurden eventuell vorhandene Fibroseareale nicht ausgegrenzt. Der gesamtmyokardiale Mittelwert (Mittelwert aller SAX/Person) setzt sich bei LGE-positiven Patienten somit aus visuell gesundem und fibrotisch verändertem Myokard zusammen. Es wurden die LGE-freien Myokardareale (ROI 1 bis 4) und das Fibroseareal ROI 5 zusätzlich gesondert ausgewertet.

4.3.2 Vergleich der T1-Zeiten im LGE-freien Myokard

Um den Einfluss visuell erkennbarer Fibroseareale (LGE) auf die T1-Zeit des Myokards zu eliminieren, wurden die ROIs 1 bis 4 (anterior, lateral, posterior, septal) zwischen den drei Untersuchungskollektiven (LGE-positive und LGE-negative Patienten, gesunde Probanden) verglichen. Die Ergebnisse entsprechen weitgehend denen, die unter 4.3.1 diskutiert wurden. In den basalen Myokardschichten (Ausnahme: ROI 1_2) waren die T1-Zeiten der LGE-positiven Patientensubgruppe signifikant kürzer als die der LGE-negativen ($p < 0,05$). In den mittventrikulären und apikalen Schichten lagen die Ergebnisse oberhalb des Signifikanzniveaus. Jedoch war eine Tendenz zu abnehmenden T1-Zeiten im visuell gesunden Myokard bei Patienten mit fokaler Fibrose zu erkennen. Im Vergleich der beiden Patientensubgruppen mit den gesunden Probanden waren bis auf zwei Ausnahmen keine signifikanten Unterschiede festzustellen (siehe Kapitel 3.2).

Sowohl Iles et al. als auch Sibley et al. konnten zeigen, dass das LGE-freie Myokard der unterschiedlich kardial vorerkrankten Patienten (u.a. an Myokarditis, dilatativer Kardiomyopathie, infiltrativer/restriktiver Kardiomyopathie, ischämischer Kardiomyopathie erkrankte Personen) signifikant kürzere T1-Relaxationszeiten aufweist als das der Kontrollgruppen [69, 111]. Die Auswertungen und Vergleiche zwischen den LGE-positiven und LGE-negativen Morbus Fabry-Patienten in vorliegender Arbeit zeigten vergleichbare Ergebnisse. Diese T1-Divergenz zwischen den beiden Patientenkollektiven spricht für eine diffuse Myokardfibrosierung des visuell gesunden Myokards bei Morbus Fabry-Patienten mit fokalem LGE (LGE-positiv).

Zu den Hauptfragestellungen der vorliegenden Arbeit gehörte, ob eine diffuse Myokardfibrose bei den LGE-negativen Patienten verglichen mit dem gesunden Probandenkollektiv nachgewiesen werden kann. Dies konnte nicht gezeigt werden. Die T1-Relaxationszeiten der gesunden Probanden waren verhältnismäßig kurz verglichen mit den T1-Zeiten der LGE-negativen Patienten (siehe hierzu Kapitel 4.10).

4.3.3 Fokale Late Gadolinium Enhancement-Areale

Von besonderem Interesse war die inferolaterale Fibrose der LGE-positiven Patienten. Signifikante Unterschiede in der so bezeichneten ROI 5 waren zwischen LGE-positiven und LGE-negativen Patienten bis in die apikalen Schichten nachweisbar ($p < 0,05$), zwischen LGE-positiven Patienten und gesunden Probanden bis in die vierte Kurzachsenschicht ($p < 0,05$). Im Vergleich von LGE-negativen Patienten und gesunden Probanden konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Unter den LGE-positiven Patienten nahm die T1-Zeit der ROI 5 von basal nach apikal zu. In den anderen beiden Gruppen war dieser Effekt nicht zu sehen. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Fibrose von basal nach apikal unterschiedlich stark ausgeprägt ist.

Ferner wurden die Kurzachsenschichten und die septale ROI (ROI 4) jeweils mit dem Fibroseareal (ROI 5) ins Verhältnis gesetzt. Für das gesamte Patientenkollektiv waren im basalen Myokard auch hier deutliche Unterschiede zu sehen ($p < 0,05$). Ähnlich bildete sich das Ergebnis in der LGE-positiven Subgruppe ab ($p < 0,05$) mit teils höchstsignifikanten Ergebnissen ($p < 0,001$). Für den Vergleich ROI 5 vs. ROI 4 erwiesen sich hier auch in apikalen Schichten die Unterschiede als hochsignifikant ($p < 0,01$).

In der LGE-negativen Subgruppe und bei den gesunden Probanden waren die T1-Zeiten in ROI 5, mit einer Ausnahme, signifikant länger als in SAX. Eine Erklärung hierfür konnte nicht gefunden werden.

Iles et al. untersuchten den T1-Unterschied zwischen Myokard mit und ohne LGE bei herzinsuffizienten Patienten [111]. Das Ergebnis ihrer Arbeit konnte in vorliegenden Untersuchungen gleichermaßen nachvollzogen werden. Der Fibrosegrad im Myokard mit fokalem Fibrosenachweis ist offensichtlich und erwartungsgemäß höher. Die T1-Differenz wurde in der Studie von Iles et al. mit 96 ms angegeben. In vorliegender Arbeit lag die Differenz bei maximal 132,4 ms, jedoch lagen allgemein die T1-Zeiten mindestens 112 ms höher. Das kann sowohl auf die doppelt so hohe Dosis des Kontrastmittels als auch auf die unterschiedliche Pulssequenz im Vergleich zur Arbeit von Iles et al. zurückzuführen sein. Mehrere Studien, die native T1-Maps bei Morbus

4 Diskussion

Fabry-Patienten untersucht haben, konnten ebenfalls signifikant unterschiedliche T1-Zeiten zwischen Myokard mit und ohne LGE-Veränderungen feststellen [92, 112, 113]. Hierbei ist es wichtig, das unterschiedliche Verhalten von T1 vor und nach KM-Applikation – speziell beim Morbus Fabry – bei der Interpretation zu beachten.

Moon et al. beschrieben im Jahr 2003, dass die basalen inferolateralen Segmente des linksventrikulären Myokards am häufigsten ein LGE beim Morbus Fabry aufweisen [61]. Auch die hier vorliegenden Ergebnisse aus den post-KM T1-Karten spiegeln einen stärkeren Krankheitsprogress im basalen Myokard wider. Moon et al. diskutierten mechanische und mikrovaskuläre Einflüsse als Grund für die lokale Betonung [61]. Vor der Annahme, dass eine genetische Erkrankung wenigstens in einem Organ alle gleichartigen Zellen identisch stark betrifft, hielten sie diese These für nicht haltbar. Deva et al. formulierten in ihrer Studie eine ähnliche, die mechanischen Einflüsse betreffende Hypothese [114]. Am schlagenden Herzen wird die Kräftebelastung vom eher rigiden Anulus fibrosus sinister auf den beweglichsten basalen Teil des linksventrikulären Herzens übertragen, nämlich nach inferolateral. Deva et al. konnten sogar ein durchgehende fibrotische Verbindung vom fibrösen Anulus der Mitralklappe zum basalen inferolateralen Myokard nachweisen [114]. Typischerweise ist das subendokardiale Myokard bei Morbus Fabry nicht von der Fibrosierung betroffen und die Fibrose tritt nicht entlang eines (Koronar-)Gefäßes auf [61, 115]. Dies belegen weitere aktuelle Studien von Deva et al. und Kozor et al. aus dem Jahr 2016 [114, 116]. Bisher gibt es für die Besonderheit, dass die Fibrose überwiegend basal und inferolateral auftritt, keine abschließende Erklärung.

Im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit zeigten 46,5 % ein Late Gadolinium Enhancement. Das Fibroseareal lag bei allen diesen Patienten ausschließlich inferolateral. Diese Zahlen stimmen mit den in der Literatur berichteten Zahlen gut überein. Sado et al. und Thompson et al. dokumentierten bei 45 % [92, 112] und Moon et al. bei 50 % der Fabry-Patienten ein LGE, welches in 92 % der Fälle im inferolateralen Myokard lag [61]. Aber auch andere Myokardregionen können beim Morbus Fabry LGE-Areale aufweisen [114, 116].

4.4 Einfluss einer Niereninsuffizienz auf die T1-Relaxationszeiten

Um der Fragestellung nachzugehen, inwiefern eine Niereninsuffizienz die post-KM T1-Relaxationszeiten beeinflusst, wurde zuerst die mittlere T1-Zeit im linksventrikulären Blut (ROI 6) gemessen. Dabei zeigte sich kein signifikanter T1-Unterschied zwischen den Patientensubgruppen LGE-positiv und LGE-negativ ($p > 0,05$).

Für das zusammengefasste Patientenkollektiv waren signifikant verschiedene T1-Zeiten im linksventrikulären Blut ($p < 0,05$) zwischen Patienten mit normaler und eingeschränkter GFR nachweisbar (GFR-Differenz höchstsignifikant, $p < 0,001$). Interessanterweise waren in den Subgruppen (LGE-positiv und LGE-negativ) bei niereninsuffizienten Patienten trotz signifikant niedrigerer GFR ($p < 0,001$) keine signifikant kürzeren T1-Zeiten im linksventrikulären Blut feststellbar. Jedoch war die Anzahl der LGE-positiven Patienten mit normaler GFR gering ($n=4$). Die Ergebnisse können so interpretiert werden, dass die verringerte Nierenausscheidung nicht zwingend zu einer messbaren Kontrastmittelretention im Sinne kürzerer T1-Zeiten im linksventrikulären Blut führte.

Hingegen sind im Fibroseareal ROI 5 innerhalb beider Subgruppen teils signifikant kürzere T1-Zeiten bei Patienten mit reduzierter Nierenleistung messbar. Einige weitere p -Werte liegen knapp oberhalb des Signifikanzniveaus und zeigen somit eine Tendenz an.

Mehrere Studien belegen, dass eine Nierenfunktionsstörung zu einer langsameren KM-Ausscheidung führt [117-120]. Folglich bleibt retiniertes Kontrastmittel länger in höherer Dosis im untersuchten Gewebe und verkürzt dadurch die T1-Zeit. In den hier untersuchten Subgruppen ist davon auszugehen, dass die T1-Zeit-Verkürzung zumindest teilweise durch eine vermehrte myokardiale Fibrose durch abnehmende Nierenleistung verursacht wird. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist, dass der Morbus Fabry synchron, aber unabhängig voneinander in Form einer Nierenschädigung und einer kardialen Fibrose manifest wird. Ein weiterer Erklärungsansatz wäre eine myokardiale Fibrose allein aufgrund der vorliegenden Niereninsuffizienz [93]. Dieser Gedanke ist interessant und plausibel, da auch LGE-

negative Morbus Fabry-Patienten signifikant kürzere, myokardiale T1-Zeiten bei reduzierter GFR aufweisen. Gegen letzte Überlegung spricht wiederum, dass der Morbus Fabry tatsächlich patientenabhängig verschiedene Organe unterschiedlich stark betreffen kann. Nakao et al. beschrieben erstmals eine renale Variante der Krankheit, die teils ohne weitere Fabry-typische Symptome auftritt [121]. Sie ermittelten im Jahr 2003 unter 514 dialysepflichtigen, männlichen Patienten eine Morbus Fabry-Inzidenz von 1,2 % (6 Personen). Bei fünf von Ihnen fehlten erkrankungsspezifische Symptome (Angiokeratome, Akroparästhesien, Hypohidrose sowie korneale und lentikuläre Veränderungen), zudem fehlten bei einer Person echokardiographische Auffälligkeiten als Anhalt für eine kardiale Erkrankungsbeteiligung. Weiterführende kardiale Untersuchungen wie CMR wurden bei diesen Patienten jedoch nicht durchgeführt.

Bezogen auf das zusammengefasste Patientenkollektiv waren signifikant kürzere T1-Zeiten in ROI 6, SAX und ROI 5 bei signifikant reduzierter Nierenausscheidung feststellbar. Ob nicht ausgeschiedenes Kontrastmittel oder oben erwähnte Fibrosezunahme die dominierende Ursache war, konnte nicht abschließend geklärt werden. Hierfür wären mehr LGE-positive Patienten mit einer normwertigen GFR notwendig gewesen, um eine gute Vergleichbarkeit zu erreichen (in der Auswertung nur 4 LGE-positive Patienten mit $GFR \geq 90$ ml/min). Zudem wäre eine Unterteilung der Patienten in mehrere Gruppen mit unterschiedlich stark reduzierter GFR sinnvoll gewesen. Die Vergleiche müssten auch für Probanden mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion, die nicht an Morbus Fabry leiden, durchgeführt werden, um eine reproduzierbare Aussage treffen zu können, inwiefern bei fehlender kardialer Grunderkrankung die genannten Auffälligkeiten gleichermaßen auftreten.

4.5 Einfluss des Alters auf das kardiale Fibroserisiko bei Morbus Fabry

Im zusammengefassten Patientenkollektiv waren die T1-Zeiten des gesamtmyokardialen Mittelwerts, der einzelnen Kurzachschichten und des LGE-Areals ROI 5 bei Patienten ab einem Alter von 40 Jahren signifikant kürzer als bei Patienten unter 40 Jahren. Bei den LGE-negativen Patienten war altersabhängig ein

signifikanter Unterschied in basalen SAX und ROI 5 zu erkennen. In der LGE-positiven Gruppe war nur ein Patient jünger als 40 Jahre. Daher war eine statistische Auswertung nicht sinnvoll und wurde nicht durchgeführt. Bei den gesunden Probanden war keine signifikante T1-Differenz zwischen den Altersgruppen feststellbar.

Liu et al. zeigten im Jahr 2013, dass bei Männern mit steigendem Alter mehrere Kennzeichen eine zunehmende diffuse Fibrose anzeigen [122]. Hierzu werden die sinkende post-KM T1-Zeit und das steigende ECV aufgeführt. Bei Frauen hingegen blieb die post-KM T1-Zeit bei zunehmendem Alter konstant. In vorliegender Arbeit konnte das Ergebnis, welches die Studie von Liu et al. für Männer zeigte, für das Gesamtkollektiv nachvollzogen werden. Der Einfluss des Alters wurde nicht für die Geschlechter getrennt betrachtet, sondern das Geschlecht als separater Faktor untersucht. Daher kann das Geschlecht als Kofaktor zu altersbedingten Veränderungen nicht näher analysiert werden. Eine Aufteilung in mehrere Altersklassen wie in der Studie von Liu et al. wäre sinnvoll gewesen, um eine Abschätzung treffen zu können, ab welchem Alter der hier untersuchten Morbus Fabry-Patienten mit einer diffusen Myokardfibrose zu rechnen ist und wie diese mit fortschreitendem Alter verläuft.

Lakatta beschrieb, dass der physiologische Alterungsprozess zu einer zunehmenden, interstitiellen Fibrose des Myokards bei Ratten führt [123]. In der vorliegenden Arbeit kann dies anhand der T1-Zeiten bei den gesunden Probanden nicht belegt werden. Möglicherweise sind die Veränderungen aber zu gering, um durch die derzeitigen T1-Mapping-Techniken detektiert werden zu können. Auch Olivetti et al. beschrieben 1995, dass ab einem Alter von 40 Jahren histologische Veränderungen im Kollagengehalt der Herzmuskulatur nachweisbar sind [124].

4.6 Einfluss des Geschlechts auf die myokardiale T1-Zeit

Im Patientenkollektiv konnte für den Mittelwert des gesamten Myokards, die einzelnen Kurzachsenschichten und ROI 5 (Ausnahme: ROI 5_2) gezeigt werden, dass die T1-Zeiten der weiblichen Patienten signifikant kürzer sind als die der männlichen Patienten. In der LGE-negativen Subgruppe war dies im gesamtmukardialen Mittelwert, in den SAX bis mittventrikulär und in ROI 5 für einzelne basale bis

4 Diskussion

mittventrikuläre Schichten nachzuweisen. In der Subgruppe LGE-positiv und bei den gesunden Probanden waren keine signifikanten Ergebnisse detektierbar.

Die Ergebnisse sprechen für eine verstärkte diffuse Fibrose der weiblichen Morbus Fabry-Patienten und damit für eine stärkere Schädigung im frühen Krankheitsstadium (LGE-negativ). Im weiteren Erkrankungsverlauf und insbesondere mit Auftreten lokoregionaler Fibroseareale verschwindet der geschlechterbezogene myokardiale T1-Zeit-Unterschied.

Seit vielen Jahren ist die Hypothese widerlegt, dass Frauen lediglich Konduktorinnen des defekten Allels bei Morbus Fabry sind. Der Symptombeginn ist bei Frauen aufgrund der Heterozygotie häufig später und der Verlauf milder oder verzögert, aber Studien belegen auch, dass Frauen gleichermaßen von der Erkrankung betroffen sein können wie Männer [95, 96]. In vorliegender Arbeit zeigten mehr weibliche Morbus Fabry-Patienten ein LGE (52 %) als männliche (39 %).

Armstrong et al. zeigten 2017, dass unter Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 weibliche Erkrankte kürzere myokardiale T1-Zeiten aufweisen als männliche [125]. Jedoch eigneten sich die T1-Zeiten für diese Population nicht als Mittel zur Früherkennung einer kardialen Dysfunktion. Liu et al. konnten 2013 in der *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* ebenfalls signifikant kürzere T1-Zeiten bei Frauen feststellen [122]. Zudem lag das ECV als weiterer Fibroseindikator bei den weiblichen Patienten signifikant höher als bei Männern. Liu et al. konnten zudem zeigen, dass bei zunehmendem Alter (≥ 84 Jahre) die geschlechtsbedingten Unterschiede abnahmen. Allerdings waren die Patienten in seiner Studie deutlich älter (67 ± 9 Jahre) als in der vorliegenden Untersuchung ($43,7 \pm 13,9$ Jahre). Das Morbus Fabry-Kollektiv mit fortgeschrittener kardialer Fibrose (LGE-positiv) war in der vorliegenden Arbeit 15,3 Jahre älter als das LGE-negative Kollektiv. Auch hier könnte das Alter dazu beigetragen haben, dass der geschlechterbezogene T1-Unterschied in der LGE-positiven Subgruppe verringert und nicht mehr signifikant war.

4.7 Verzögerung des kardialen Krankheitsfortschritts unter Enzyersatztherapie

Die T1-Zeiten der gesamtmyokardialen Auswertung, der einzelnen Kurzachsenschichten und des Fibroseareals ROI 5 zeigten keine signifikanten Unterschiede für Patienten mit und ohne Enzyersatztherapie. Unter Patienten ohne EET waren in den basalen Myokardschichten (SAX 1 bis 4) die T1-Zeiten der LGE-positiven Patienten signifikant kürzer als die der LGE-negativen. Für den Subgruppenvergleich derjenigen Patienten mit EET war dies nicht nachzuweisen.

Eine EET erhalten Morbus Fabry-Patienten, um krankheitsspezifische Symptome zu lindern und die organotypischen Schädigungen der Erkrankung aufzuhalten oder zu verlangsamen. Für viele Organe und Symptome konnte eine effektive Wirkung der EET bei Morbus Fabry bestätigt werden [47]. Eine diffuse Myokardfibrose, wie sie in dieser Arbeit genauer untersucht wurde, gilt als reversibel [73, 93], echtes Narbengewebe im Sinne einer Ersatzfibrose ist nicht reversibel. Da die Patienten hier nicht im Verlauf untersucht wurden, kann die Wirksamkeit der EET bezüglich der Umkehrbarkeit einer diffusen Fibrose nicht untermauert werden. Unter laufender EET waren die T1-Zeiten zwischen LGE-positiven und LGE-negativen Patienten aber nicht signifikant verschieden. Die Ergebnisse können so interpretiert werden, dass die Enzyersatztherapie wenigstens eine Verzögerung oder sogar eine temporäre Stagnation der fortschreitenden, kardialen Fibrosierung erbringt. Weidemann et al. konnten 2009 in ihrer Studie zeigen, dass eine vorhandene fokale Fibrose nach einer dreijährigen Enzyersatztherapie unverändert bleibt, während die körperliche Belastbarkeit, die kardiale Funktion und eine Myokardhypertrophie positiv beeinflusst werden können [49]. Langzeitstudien mit T1-Mapping-Verlaufsuntersuchungen wären notwendig, um eine diffuse kardiale Fibrose unter dauerhafter EET im Verlauf zu beurteilen.

Informationen, welche Befunde zur Indikationsentscheidung für eine EET bei den Patienten in vorliegender Arbeit geführt haben, wurden nicht erhoben. Zudem wurde die EET bei vielen Patienten teils mehrfach unterbrochen und wieder begonnen.

4.8 Zusammenhang zwischen Biomarkern einer kardialen Schädigung (NT-proBNP, Troponin T) und der myokardialen T1-Zeit

Im Gesamtkollektiv der Morbus Fabry-Patienten konnten signifikant niedrigere T1-Zeiten für diejenigen Patienten mit erhöhtem NT-proBNP festgestellt werden (gesamtmukardial, in SAX und ROI 5). Für die Subgruppe LGE-positiv waren die Ergebnisse nur in der Auswertung der ROI 5 für die zweite bis fünfte Schicht signifikant.

Für den statistischen Vergleich von T1-Relaxationszeit und Troponin T waren gesamtmukardial und in den Kurzachsenschichten keine signifikant verschiedenen Ergebnisse festzustellen. Für das Gesamtkollektiv war die T1-Zeit der ROI 5 in basalen bis mittventrikulären Schichten bei erhöhtem Troponin T signifikant niedriger.

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die T1-Zeiten mit NT-proBNP stärker interagieren als mit Troponin T. Das war zu erwarten, da NT-proBNP als Langzeitparameter bei Herzinsuffizienz aussagekräftiger ist. Hingegen ist Troponin T eher bei einer akuten myokardialen Störung erhöht.

Schumm et al. berichteten von einem männlichen Patienten mit akuter Virus-Myokarditis und deutlich erhöhtem hs-cTroponin T. Posterolateral zeigte sich ein ausgeprägtes LGE-Areal mit entsprechend erniedrigten post-KM T1-Zeiten [126]. Radunski et al. untersuchten im MRT das Myokard von asymptomatischen Personen mit Kokain-Abusus (Abhängigkeit oder Abusus nach Kriterien der ICD-10) und einer Kontrollgruppe. Die post-KM T1-Zeiten unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Bei 40 % (n=8) der Drogenkonsumenten war mindestens ein LGE-Areal detektierbar und zugleich ein signifikant höheres Troponin I, jedoch waren das Troponin I immer noch innerhalb des Referenzbereichs. Das NT-proBNP hingegen war nicht signifikant verschieden [127].

4.9 Lyso-Gb3 als Einflussfaktor der myokardialen Fibrose bei Morbus Fabry

Für das Gesamtkollektiv und die LGE-negativen Patienten ergaben sich für kein Vergleichspaar signifikante Unterschiede in der T1-Zeit bei normwertigem und erhöhtem Lyso-Gb3. Bei der Auswertung des gesamtmukardialen Mittelwerts und der

Kurzachsenschichten waren für die LGE-positive Subgruppe signifikant kürzere T1-Zeiten bei normwertigem Lyso-Gb3 zu beobachten.

Niemann et al. konnten 2014 zeigen, dass Lyso-Gb3 ein sehr genauer Indikator für die klinisch relevante α -Gal-A-Mutation ist, die zur klassischen Morbus Fabry-Erkrankung führen [54]. Auray-Blais et al. konnten in einem Kollektiv mit der kardialen *late-onset*-Variante des Morbus Fabry eine positive Assoziation zwischen Plasma-Lyso-Gb3-Spiegel und dem linksventrikulären Massen-Index feststellen (nach Geschlechts- und Altersausgleich) [128]. Nach ausgiebiger Literaturrecherche war kein Vergleich von kardialen Funktionsparametern und Lyso-Gb3 zu finden.

28 Patienten in der vorliegenden Untersuchung hatten erhöhte Lyso-Gb3-Werte. Die Mutationen der einzelnen Patienten in dieser Arbeit wurden jedoch nicht recherchiert und berücksichtigt. Es konnte kein schlüssiger Zusammenhang zwischen einer fortgeschrittenen myokardialen Schädigung und erhöhtem Lyso-Gb3 festgestellt werden. Eine Erklärung für die kürzeren T1-Zeiten bei nicht erhöhtem Lyso-Gb3 (LGE-positive Subgruppe) konnte nicht gefunden werden.

4.10 T1-Maps der kardial gesunden Kontrollgruppe

Die gemessenen T1-Zeiten der gesunden Probanden lagen zwischen denen der beiden Patientensubgruppen. In ROI 5 zeigten sich signifikant kürzere T1-Zeiten bei den LGE-positiven Patienten verglichen mit den gesunden Probanden, nicht jedoch zwischen den LGE-negativen Patienten und den gesunden Probanden. In der Auswertung visuell gesunden Myokards (s. Kapitel 3.2) war in ROI 3_1 die T1-Zeit der LGE-positiven Patienten signifikant kürzer als die der gesunden Probanden und in ROI 4_1 war die T1-Zeit der gesunden Probanden signifikant kürzer als die der LGE-negativen Patienten. Die übrigen Vergleichspaare (LGE+ vs. gesunde Probanden, LGE- vs. gesunde Probanden) erbrachten keine signifikant verschiedenen Ergebnisse.

Lee et al. veröffentlichten im Jahr 2011 post-KM T1-Zeiten kardial gesunder Probanden, die an einem 3 Tesla MR-Tomographen untersucht wurden. Die myokardialen T1-Zeiten wurden 13,5 Minuten nach KM-Injektion (Gadolinium-DTPA, Dosis 0,15 mmol/kg KG) unter Verwendung der MOLLI-Sequenz gemessen und

4 Diskussion

betragen für eine mittventrikuläre Schicht 583 ± 43 ms [101]. Die T1-Zeit der vergleichbaren Schicht SAX 4 der gesunden Probanden in den vorliegenden Untersuchungen lag mit $529,3 \pm 51,0$ ms knapp 54 ms unter den von Lee et al. publizierten Zeiten. Die von Lee et al. gemessenen T1-Zeiten liegen also trotz der höheren KM-Dosis und der 1,5 Minuten früheren Scanzeit nach KM-Applikation über den T1-Zeiten, die in dieser Arbeit gemessen wurden. Das Probandenkollektiv von Lee et al. war mit elf Personen deutlich kleiner und im Mittel 3,8 Jahre jünger. Olivetti et al. zeigten, dass bei Personen ab einem Alter von 40 Jahren fibrotische Umbauprozesse im Myokard stattfinden [124]. Es ist aber unwahrscheinlich, dass der geringe Altersunterschied die deutliche Differenz der T1-Zeiten verursacht. Geschlechtsbedingt kürzere T1-Zeiten konnten in der vorliegenden Auswertung nicht festgestellt werden. Der höhere Anteil männlicher Personen der gesunden Kontrollgruppe ist damit keine Erklärung für die niedrigeren T1-Zeiten.

Der Kofaktor Herzfrequenz, der die T1-Relaxation beeinflussen kann, wurde weder bei den gesunden Probanden noch den Patienten für die statistische Auswertung protokolliert. Damit konnte eine statistische Korrektur dieser potentiellen Störvariable mittels einer Kovariatenanalyse nicht durchgeführt werden. Alle weiteren Parameter im Untersuchungsprotokoll wie KM-Dosis, Aufnahmezeitpunkt nach KM-Injektion und MRT-Gerät waren identisch zu den Patientenuntersuchungen. Gerätetechnische Veränderungen bezüglich Hard- oder Software wurden in dieser Zeit nicht vorgenommen. Die gesunden Probanden wurden kurze Zeit nach den Patienten am selben MR-Tomographen untersucht.

Eine abschließende Erklärung für die unerwartet relativ niedrigen T1-Zeiten der gesunden Probanden konnte nicht gefunden werden. Weitere Studien mit größeren Kollektiven sind notwendig, um zu untersuchen, ob T1-Zeit-Unterschiede zwischen gesunden Probanden und LGE-negativen Patienten nachweisbar sind und eine diffuse Fibrose bei LGE-negativen Patienten überhaupt auftritt. Histologische Referenzuntersuchungen könnten hierfür sinnvoll sein.

Das kardiale Erkrankungs-/Fibroseausmaß der LGE-negativen Subgruppe konnte nicht abschließend beurteilt werden.

4.11 Einflussfaktoren auf die T1-Messungen

Die infundierte Kontrastmittelmenge und -dosis nehmen Einfluss auf die gemessenen T1-Zeiten. Zudem muss die unterschiedliche KM-Kinetik von gesundem und fibrotischem Myokard beachtet werden. Je höher die KM-Konzentration im Myokard ist, umso niedriger ist die dort gemessene T1-Zeit. Dieser T1-Effekt steigt bis zu einer Gd-Konzentration von 1,0 mmol/l an [129]. Die KM-Konzentration im fibrotischen Myokard übersteigt ca. fünf Minuten nach KM-Infusion die Konzentration des gesunden Myokards. Damit erhöht sich die Differenz der Signalintensität zwischen fibrotischem und gesundem Myokard und erreicht ca. 10 Minuten post-KM ihr Maximum [130]. Die Bildaufnahme für das LGE und post-KM T1-Mapping erfolgt meist mit einer Verzögerungen von zehn bis 20 Minuten nach KM-Injektion [102, 104, 109, 110]. Da bei vorbestehender Niereninsuffizienz das gadoliniumhaltige Kontrastmittel renal langsamer eliminiert wird [120], verbleibt es länger im Blutkreislauf und verzögert folglich die KM-Auswaschung aus dem untersuchten Myokard [131]. Somit ist davon auszugehen, dass der maximale Signalintensitäts- und somit auch der T1-Unterschied zwischen gesundem und fibrotischem Myokard später als 10 Minuten post-KM erreicht wird. Dieser Effekt wurde in vorliegender Arbeit nicht untersucht, stellt aber einen interessanten Forschungsansatz für weitere Studien dar, insbesondere beim Vergleich nierengesunder und -kranker Morbus Fabry-Patienten. Bei allen untersuchten Personen in vorliegender Arbeit wurde 0,1 mmol/kg KG Gd-DTPA appliziert. Das LGE wurde zehn Minuten und die T1-Maps 15 Minuten nach KM-Gabe aufgezeichnet.

Die gemessenen T1-Zeiten steigen mit der Feldstärke des MR-Tomographen [68, 105]. Die post-KM T1-Zeiten kardial gesunder Probanden wurden von Piechnik et al. an einem 1,5 Tesla MRT ungefähr zwischen 200 und 450 ms angegeben [105]. Die T1-Zeiten der gesunden Probanden in der vorliegenden Arbeit (3 Tesla MRT) lagen größtenteils zwischen 450 und 650 ms und somit ca. 200 ms höher. Piechnik et al. konnten ebenfalls zeigen, dass native T1-Relaxationszeiten bei 3 Tesla Feldstärke ca. 200 ms höher liegen als bei 1,5 Tesla [105]. Zudem sind die gemessenen T1-Zeiten abhängig vom verwendeten MRT-Hersteller und -Modell, was für die Vergleichbarkeit

eine Kalibrierung der Geräte nötig macht. Die Verwendung desselben MR-Tomographen im Rahmen einer Studie ist somit zwingende Voraussetzung, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten.

Außerdem kann die Herzfrequenz der untersuchten Person die gemessene T1-Relaxationszeit beeinflussen. Der Einfluss der Herzfrequenz ist bei kurzen T1-Relaxationszeiten, z.B. nach KM-Gabe, geringer als bei langen. Allgemein gilt, je länger die T1-Relaxationszeit und je niedriger die Herzfrequenz ist, desto größer ist die Unterschätzung des wahren T1-Wertes bei der MOLLI-Sequenz [68, 132]. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. stellten in ihrer Studie aus dem Jahr 2013 fest, dass eine mittlere Herzfrequenz von $> 69,5$ bpm mit signifikant niedrigeren T1-Zeiten nach KM-Gabe einhergeht [104]. Weiterentwicklungen der ursprünglichen MOLLI-Sequenz konnten die Herzfrequenzabhängigkeit reduzieren [132]. Die gemessene T1-Zeit ist vom Aufbau der verwendeten Pulssequenz abhängig. Messroghli et al. formulierten 2007 in ihrer Studie, dass der geringste Herzfrequenzeinfluss der MOLLI-Sequenz bei einem Flipwinkel von 35° , $T_{I_{\text{minimum}}}$ von 100 ms und ΔTI von 80 ms messbar ist [132]. In vorliegender Arbeit war $T_{I_{\text{minimum}}} = 90$ ms, die übrigen Parameter wie von Messroghli et al. 2007 postuliert. Bei den erwarteten myokardialen post-KM T1-Zeiten zwischen 350 und 700 ms ist der Einfluss der Sequenz (MOLLI oder shMOLLI) laut Piechnik et al. als gering einzuschätzen [105]. Hingegen divergieren die T1-Zeiten > 1000 ms bei unterschiedlichen Herzfrequenzen unter Verwendung der MOLLI-Sequenz zunehmend [105]. Da die Herzfrequenz der Personen während der MRT-Untersuchung für vorliegende Arbeit nicht protokolliert wurde, konnte deren Einfluss auf die T1-Relaxationszeiten nicht näher untersucht werden.

4.12 Ausblick

Natives T1-Mapping als Alternative zum kontrastmittelverstärkten T1-Mapping

Der KM-Einsatz ist durch die Nierenfunktion und mögliche Unverträglichkeitsreaktionen gegen das Kontrastmittel limitiert. Bei renal vorerkrankten Personen ist die Indikation zur KM-Gabe streng zu stellen, da Gd-haltige Kontrastmittel eine nephrogene systemische Fibrose (NSF) auslösen können [133,

134]. Ursächlich können sowohl freie Gd^{3+} -Ionen als auch Chelat-gebundenes Gadolinium sein, was zur Aktivierung von Hautmakrophagen und Blutmonozyten führen kann. Diese setzen Zytokine frei (u.a. IL-6, TGF- β), welche wiederum Fibroblasten aktivieren [133]. 2015 entbrannte eine Diskussion über Gadoliniumablagerungen in den Stammganglien nach repetitiver i.v.-Kontrastmittelgabe, insbesondere für lineare Gd-haltige KM [87]. Die klinische Bedeutung dieser Ablagerungen ist jedoch bislang nicht geklärt [135]. Die MRT-Untersuchungen der Morbus Fabry-Patienten und gesunden Probanden für diese Arbeit haben alle vor 2015 stattgefunden. Sowohl die LGE-Bildgebung als auch das post-KM T1-Mapping sind somit bei Niereninsuffizienz eingeschränkt einsetzbar.

Im Gegensatz zur LGE-Bildgebung kann das T1-Mapping auch ohne KM-Gabe durchgeführt werden. Neuere Studien haben die Anwendung des nativen T1-Mappings bei Morbus Fabry untersucht und aussichtsreiche Ergebnisse gewonnen, dass auch im nativen T1-Mapping myokardiale Veränderungen festgestellt werden können [92, 112]. Bei den Morbus Fabry-Patienten konnten kürzere, myokardiale T1-Relaxationszeiten nachgewiesen werden als bei den Vergleichskollektiven (u.a. gesunden Probanden, Patienten mit konzentrischer Hypertrophie, Patienten mit kardialer Beteiligung bei AL-Amyloidose) [92, 112]. Ursächlich für die T1-Zeitverkürzung bei nativen Untersuchungen bei Morbus Fabry sind am ehesten Glykosphingolipidablagerungen. Daneben lassen sich fokale fibrotische Veränderungen im nativen T1-Mapping bei Morbus Fabry als signifikant erhöhte T1-Zeiten detektieren [92]. Künftig könnte aufgrund der möglichen Nebenwirkungen oder Kontraindikationen für gadoliniumhaltige Kontrastmittel das native T1-Mapping in den Vordergrund rücken.

Limitationen der Datenerhebung und -auswertung

Die Auswertung der ROI-basierten T1-Zeit-Bestimmung gestaltete sich sehr aufwändig, da die epi- und endokardiale Umrandung sowie sechs ROIs in acht Myokardschichten pro untersuchter Person manuell eingezeichnet und die T1-Zeiten anschließend einzeln in Tabellen für die statistische Auswertung übertragen wurden. Für eine breite Anwendung in der klinischen Routine sind weitere Automatisierungsschritte

4 Diskussion

notwendig. Ein weiteres Manko ist die fehlende Standardisierung der Vorgehensweise. Die ROIs werden nach optischen Gesichtspunkten platziert und dimensioniert, wobei die exakte Größenkonstanz nicht durchgehend gegeben ist. Insbesondere beim Umranden der Fibrose wurde darauf geachtet, nur die visuell erkennbare Veränderung einzuschließen und somit die Größe der ROI dem individuellen Befund anzupassen.

Die Herzfrequenz während der MRT-Untersuchung wurde bei den untersuchten Personen nicht protokolliert, um sie später als Einflussfaktor auf die T1-Messung genauer untersuchen zu können. Bei den myokardialen post-KM T1-Zeiten zwischen 350 und 700 ms ist der Einfluss der Herzfrequenz bei MOLLI und shMOLLI eher gering einzuschätzen [105].

Es gibt verschiedene Pulssequenzen, die sich für das T1-Mapping eignen. Die gemessenen T1-Zeiten variieren aber von Sequenz zu Sequenz. Damit sind die Zahlen studienübergreifend nicht uneingeschränkt vergleichbar. Des Weiteren fehlen standardisierte Protokolle, um einheitliche Aufnahmebedingungen (u.a. Art und Dosis des Kontrastmittels, Verzögerung der T1-Mapping-Aufzeichnung nach Infusion des Kontrastmittels, MRT-Gerät und -Feldstärke) zu schaffen.

Der Großteil der Studien zum T1-Mapping bezieht sich überwiegend auf native T1-Messungen und die Bestimmung des ECV unter Verwendung der post-KM T1-Maps. Jedoch wurden in den meisten Studien keine Morbus Fabry-Patienten untersucht. Eine klare Stellungnahme und Diskussion der post-KM T1-Zeiten, wie sie im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden, fehlt meist. In einigen Studien wurde die Messung des ECV als zuverlässigste Methode zur Bestimmung und Verlaufskontrolle des Fibroseausmaßes für verschiedene kardiale Erkrankungen beschrieben [136, 137]. Hingegen zeigten Sado et al. im Jahr 2012, dass sich das ECV zwischen Morbus Fabry-Patienten und kardial gesunden Personen nicht signifikant unterscheidet [91]. Diesbezüglich wären weitere Untersuchungen an Morbus Fabry-Patienten und gesunden Probanden interessant, um die Wertigkeit des ECV näher zu analysieren.

5 Zusammenfassung

Bei Patienten mit Morbus Fabry spielt die kardiale MRT eine wesentliche Rolle für die Diagnostik, die Prognose und das Therapiemonitoring. Als Verfahren der Wahl zur Beurteilung einer myokardialen Fibrose hat sich das Late Gadolinium Enhancement (LGE), also die verzögerte Kontrastmittelanreicherung in narbig-fibrotischen Arealen etabliert. Die Auswertung des LGE ist jedoch nicht standardisiert und abhängig von verschiedenen Faktoren, wie etwa dem Typ des MRT-Scanners, Sequenzparametern, der Wahl des Kontrastmittels (KM) und dem Untersuchungszeitpunkt nach der KM-Applikation. Die Beurteilung des geschädigten Myokards erfolgt rein visuell und ist dementsprechend untersucherabhängig. Eine diffuse myokardiale Fibrosierung kann mittels LGE-Technik nicht suffizient abgebildet werden, da keine ausreichenden Unterschiede in der Signalintensität bestehen. Methodenbedingt fehlt zudem eine einheitliche Referenz zur Differenzierung zwischen physiologischen und pathologischen Befunden.

Daher könnte das sog. post-KM T1-Mapping eine interessante Alternative sein. Bei diesem Verfahren wird eine T1-Parameterkarte des Herzens berechnet, anhand dieser die kardiale Fibrose quantifiziert und objektiv eingeschätzt wird. In vorliegender Arbeit wurde eine modifizierte Look-Locker Inversion (MOLLI)-Recovery-Sequenz zur Untersuchung der myokardialen Schädigung eingesetzt. T1-Relaxationszeiten wurden in verschiedenen Abschnitten des linksventrikulären Myokards von Patienten mit (LGE-positiv, fortgeschrittene Schädigung) und ohne (LGE-negativ, frühe kardiale Beteiligung) inferolaterales LGE sowie von kardial gesunden Probanden gemessen und mit weiteren Parametern wie Nierenfunktion (GFR), Alter, Geschlecht, Enzyersatztherapie (EET), NT-proBNP, Troponin T und Lyso-Gb3 korreliert.

In basalen bis mittventrikulären Myokardschichten waren die T1-Zeiten der LGE-positiven Patienten signifikant kürzer ($p < 0,05$) als die der LGE-negativen. Basal zeigten die Myokardabschnitte ohne fokale Fibrose bei LGE-positiven Patienten verglichen mit LGE-negativen Patienten eine fortgeschrittene diffuse Fibrose. Für die Vergleiche der beiden Patientensubgruppen mit den gesunden Probanden war dies nicht eindeutig

5 Zusammenfassung

nachweisbar. Für das inferolaterale Fibroseareal zeigten sich bei LGE-positiven Patienten bis in apikale Myokardschichten erwartungsgemäß signifikant kürzere T1-Zeiten als bei LGE-negativen Patienten ($p \leq 0,027$). Im Vergleich von LGE-positiven Patienten und gesunden Probanden waren signifikante Unterschiede immerhin bis in mittventrikuläre Schichten ($p \leq 0,015$) zu beobachten. Zudem ließ sich bei den LGE-positiven Patienten zeigen, dass die T1-Zeiten der fokalen Fibrose von basal nach apikal zunahmten und somit das Fibroseausmaß zur Herzspitze hin abnahm. T1-Zeitmessungen im linksventrikulären Blut der Patientensubgruppen zeigten, dass eine signifikant reduzierte GFR ($p < 0,001$) keine signifikante Verkürzung der T1-Zeit ($p > 0,05$) verursacht. Trotzdem hatten LGE-positive und LGE-negative Patienten mit eingeschränkter Nierenleistung teils signifikant kürzere T1-Zeiten ($p < 0,05$) im Myokard, was auf eine stärkere, diffuse myokardiale Fibrose bei Niereninsuffizienz hindeutet. Das Alter konnte als ein prognostischer Faktor nachgewiesen werden. LGE-negative Patienten ≥ 40 Jahre hatten im basalen Myokard signifikant kürzere T1-Zeiten verglichen mit Patienten < 40 Jahre ($p < 0,05$). Im gesunden Probandenkollektiv war dieser Unterschied nicht festzustellen. Heterozygote Patientinnen wiesen im frühen Krankheitsstadium (LGE-negativ) eine stärkere diffuse Fibrose auf als männliche Patienten. Dieser Geschlechtsunterschied glich sich mit zunehmender myokardialer Schädigung (LGE-positiv) an. Das Ergebnis ist bemerkenswert, da wissenschaftlicher Konsens darüber besteht, dass heterozygote, weibliche Patienten krankheitstypische Symptome und Befunde in der Regel später und weniger ausgeprägt entwickeln. Zwischen LGE-positiven und LGE-negativen Patienten war kein Unterschied im Fibroseausmaß unter anhaltender Enzyersatztherapie (EET) nachweisbar. Hingegen zeigten LGE-positive Patienten ohne Enzyersatztherapie mehr fibrotische Veränderungen als LGE-negative Patienten ohne EET. Im Gesamt-Patientenkollektiv und der LGE-positiven Subgruppe konnte gezeigt werden, dass erhöhtes NT-proBNP mit einer vermehrten Fibrosierung einhergeht. Für die statistischen Vergleiche von Troponin T und Lyso-Gb3 mit den T1-Zeiten konnten keine aussagekräftigen Zusammenhänge festgestellt werden.

5 Zusammenfassung

T1-Mapping wird bislang noch nicht in der Routinediagnostik bei Morbus Fabry eingesetzt. Allerdings steigt die Bedeutung im Rahmen von Studien. Weitere Forschungsbemühungen sind notwendig, um geeignete Referenzwerte festzulegen und den Einfluss weiterer Faktoren auf die Fibrosierung des Myokards besser einschätzen zu können. Hierfür wäre die Anlage eines zentralen Fabry-Bildgebungsregisters hilfreich sowie die Standardisierung der Aufnahmeprotokolle (u.a. KM-Dosis, Scanzeit nach KM-Applikation) mit Integration *einer* T1-Sequenz. Außerdem müssen Anwendbarkeit und Auswertung vereinfacht werden, um den Einsatz des T1-Mappings im klinischen Alltag etablieren zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt in Wiesbaden, *Todesursachen in Deutschland 2015*. veröffentlicht am 19.01.2017, aktualisiert am 10.03.2017.
2. Wanner, C. et al., *Morbus Fabry: Klinik, Diagnostik und Therapie*. 1st ed. 2004: UNI-MED, Bremen.
3. Fabry, J., *Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae)*. Archiv für Dermatologie und Syphilis, 1898. **43**(1): p. 187-200.
4. Anderson, W., *A CASE OF "ANGEIO-KERATOMA."*. British Journal of Dermatology, 1898. **10**(4): p. 113-117.
5. Sweeley, C.C. and Klionsky, B., *Fabry's Disease: Classification as a Sphingolipidosis and Partial Characterization of a Novel Glycolipid*. J Biol Chem, 1963. **238**: p. 3148-50.
6. Hashimoto, K. et al., *Angiokeratoma Corporis Diffusum (Fabry). Histochemical and Electron Microscopic Studies of the Skin*. J Invest Dermatol, 1965. **44**: p. 119-28.
7. Opitz, J.M. et al., *The Genetics of Angiokeratoma Corporis Diffusum (Fabry's Disease) and Its Linkage Relations with the Xg Locus*. Am J Hum Genet, 1965. **17**(4): p. 325-42.
8. Bishop, D.F. et al., *Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1986. **83**(13): p. 4859-63.
9. Kornreich, R. et al., *Nucleotide sequence of the human alpha-galactosidase A gene*. Nucleic Acids Res, 1989. **17**(8): p. 3301-2.
10. MacDermot, K.D. et al., *Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females*. J Med Genet, 2001. **38**(11): p. 769-75.
11. Rodríguez-Marí, A. et al., *Molecular analysis in Fabry disease in Spain: Fifteen novel GLA mutations and identification of a homozygous female*. Human Mutation, 2003. **22**(3): p. 258-258.
12. Ferreira, S. et al., *The alpha-galactosidase A p.Arg118Cys variant does not cause a Fabry disease phenotype: data from individual patients and family studies*. Mol Genet Metab, 2015. **114**(2): p. 248-58.
13. *The Human Gene Mutation Database, HGMD*. www.hgmd.cf.ac.uk, Institute of Medical Genetics in Cardiff, aufgerufen am 21.06.2018].
14. Desnick, R.J. et al., *α-Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease*, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, Scriver, C.R. et al., Editors. 1995, 7th ed., Vol. 2. McGraw-Hill Inc., New York. p. 2741-84.
15. Spada, M. et al., *High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening*. Am J Hum Genet, 2006. **79**(1): p. 31-40.
16. Burlina, A.B. et al., *Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy*. J Inherit Metab Dis, 2017.
17. Meikle, P.J. et al., *Prevalence of lysosomal storage disorders*. JAMA, 1999. **281**(3): p. 249-254.

18. Burlina, A.P. et al., *Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel.* BMC Neurol, 2011. **11**: p. 61.
19. Uceyler, N. et al., *Small fibers in Fabry disease: baseline and follow-up data under enzyme replacement therapy.* J Peripher Nerv Syst, 2011. **16**(4): p. 304-14.
20. Schiffmann, R. and Moore, D.F., *Neurological manifestations of Fabry disease,* in *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*, Mehta, A. et al., Editors. 2006, Oxford PharmaGenesis: Oxford.
21. Lidove, O. et al., *Hyperhidrosis: a new and often early symptom in Fabry disease. International experience and data from the Fabry Outcome Survey.* Int J Clin Pract, 2006. **60**(9): p. 1053-9.
22. Cole, A.L. et al., *Depression in adults with Fabry disease: A common and under-diagnosed problem.* J Inherit Metab Dis, 2007. **30**(6): p. 943.
23. Sims, K. et al., *Stroke in Fabry Disease Frequently Occurs Before Diagnosis and in the Absence of Other Clinical Events. Natural History Data From the Fabry Registry,* 2009. **40**(3): p. 788-794.
24. Mitsias, P. and Levine, S.R., *Cerebrovascular complications of Fabry's disease.* Ann Neurol, 1996. **40**(1): p. 8-17.
25. Orteu, C.H. et al., *Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey.* Br J Dermatol, 2007. **157**(2): p. 331-7.
26. Mehta, A. et al., *Fabry disease: a review of current management strategies.* Qjm, 2010. **103**(9): p. 641-59.
27. Linhart, A. et al., *Cardiac manifestations in Fabry disease.* J Inherit Metab Dis, 2001. **24 Suppl 2**: p. 75-83; discussion 65.
28. Kampmann, C. et al., *The heart in Anderson Fabry disease.* Z Kardiol, 2002. **91**(10): p. 786-95.
29. Strotmann, J. et al., *Progression of Fabry cardiomyopathy.* Clin Ther, 2007. **29 Suppl A**: p. S13-4.
30. Barbey, F. et al., *Cardiac and vascular hypertrophy in Fabry disease: evidence for a new mechanism independent of blood pressure and glycosphingolipid deposition.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006. **26**(4): p. 839-44.
31. Linhart, A. et al., *New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease.* Am Heart J, 2000. **139**(6): p. 1101-8.
32. Ikari, Y. et al., *Fabry's disease with complete atrioventricular block: histological evidence of involvement of the conduction system.* Br Heart J, 1992. **68**(3): p. 323-5.
33. Niemann, M. et al., *Prominent papillary muscles in Fabry disease: a diagnostic marker?* Ultrasound Med Biol, 2011. **37**(1): p. 37-43.
34. Strotmann, J. et al., *Morbus Fabry of the heart. Why should cardiologists care?* Z Kardiol, 2005. **94**(9): p. 557-63.
35. Tondel, C. et al., *Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria.* Am J Kidney Dis, 2008. **51**(5): p. 767-76.

36. Fogo, A.B. et al., *Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN)*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(7): p. 2168-77.
37. Ortiz, A. et al., *End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(3): p. 769-75.
38. Ortiz, A. et al., *Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy*. Nephrol Dial Transplant, 2008. **23**(5): p. 1600-7.
39. Arends, M. et al., *Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Analysis of prognostic factors*. PLoS One, 2017. **12**(8): p. e0182379.
40. Schiffmann, R. et al., *Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy*. Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(7): p. 2102-11.
41. Statistisches Bundesamt in Wiesbaden, *Kohortensterbetafeln für Deutschland: Methoden- und Ergebnisbericht zu den Modellrechnungen für Sterbetafeln der Geburtsjahrgänge 1871 – 2017*. erschienen am 23. Juni 2017.
42. Beck, M. et al., *Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis*. Mol Genet Metab Rep, 2015. **3**: p. 21-7.
43. Marchesoni, C.L. et al., *Misdiagnosis in Fabry disease*. J Pediatr, 2010. **156**(5): p. 828-31.
44. Rolfs, A. et al., *Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry*. S2k-Leitlinie, AWMF-Registernummer: 030/134, 2013.
45. Linthorst, G.E. et al., *Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers*. Clin Chim Acta, 2005. **353**(1-2): p. 201-3.
46. Schiffmann, R. et al., *Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial*. JAMA, 2001. **285**(21): p. 2743-9.
47. Eng, C.M. et al., *Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A--replacement therapy in Fabry's disease*. N Engl J Med, 2001. **345**(1): p. 9-16.
48. Feriozzi, S. et al., *The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy*. Clin J Am Soc Nephrol, 2012. **7**(1): p. 60-9.
49. Weidemann, F. et al., *Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment*. Circulation, 2009. **119**(4): p. 524-9.
50. Eng, C.M. et al., *A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies*. Am J Hum Genet, 2001. **68**(3): p. 711-22.
51. Mehta, A. et al., *Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data*. Lancet, 2009. **374**(9706): p. 1986-96.
52. Aerts, J.M. et al., *Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(8): p. 2812-7.

53. Rombach, S.M. et al., *Vascular aspects of Fabry disease in relation to clinical manifestations and elevations in plasma globotriaosylsphingosine*. Hypertension, 2012. **60**(4): p. 998-1005.
54. Niemann, M. et al., *Gene mutations versus clinically relevant phenotypes: lyso-Gb3 defines Fabry disease*. Circ Cardiovasc Genet, 2014. **7**(1): p. 8-16.
55. Swynghedauw, B., *Molecular mechanisms of myocardial remodeling*. Physiol Rev, 1999. **79**(1): p. 215-62.
56. Libby, P. and Lee, R.T., *Matrix Matters*. Circulation, 2000. **102**(16): p. 1874-1876.
57. Rossi, M.A., *Connective tissue skeleton in the normal left ventricle and in hypertensive left ventricular hypertrophy and chronic chagasic myocarditis*. Med Sci Monit, 2001. **7**(4): p. 820-32.
58. Weber, K.T. and Brilla, C.G., *Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system*. Circulation, 1991. **83**(6): p. 1849-65.
59. O'Hanlon, R. et al., *Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(11): p. 867-74.
60. Burt, J.R. et al., *Myocardial T1 mapping: techniques and potential applications*. Radiographics, 2014. **34**(2): p. 377-95.
61. Moon, J.C.C. 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): p. 2151-2155.
62. Jellis, C.L. and Kwon, D.H., *Myocardial T1 mapping: modalities and clinical applications*. Cardiovascular Diagnosis and Therapy, 2014. **4**(2): p. 126-137.
63. Kim, R.J. et al., *Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction*. Circulation, 1996. **94**(12): p. 3318-26.
64. Mewton, N. et al., *Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance*. J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(8): p. 891-903.
65. Rodgers, C.T. and Robson, M.D., *Cardiovascular magnetic resonance: physics and terminology*. Prog Cardiovasc Dis, 2011. **54**(3): p. 181-90.
66. Weishaupt, D. et al., *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Vol. 7., überarbeitete und ergänzte Auflage, S. 93-97. 2014: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
67. Look, D.C. and Locker, D.R., *Time Saving in Measurement of NMR and EPR Relaxation Times*. Review of Scientific Instruments, 1970. **41**(2): p. 250-251.
68. Messroghli, D.R. et al., *Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart*. Magn Reson Med, 2004. **52**(1): p. 141-6.
69. Sibley, C.T. et al., *T1 Mapping in Cardiomyopathy at Cardiac MR: Comparison with Endomyocardial Biopsy*. Radiology, 2012. **265**(3): p. 724-732.
70. Messroghli, D.R., *Habilitationschrift: Nicht-invasive Beurteilung des Myokards durch kardiales T1-Mapping*, Deutsches Herzzentrum in Berlin, Editor. 2011, Messroghli, D. R.: Klinik für Innere Medizin, Kardiologie.

71. Flacke, S.J. et al., *Measurement of the gadopentetate dimeglumine partition coefficient in human myocardium in vivo: normal distribution and elevation in acute and chronic infarction*. Radiology, 2001. **218**(3): p. 703-10.
72. Klein, C. et al., *The influence of myocardial blood flow and volume of distribution on late Gd-DTPA kinetics in ischemic heart failure*. J Magn Reson Imaging, 2004. **20**(4): p. 588-93.
73. Everett, R.J. et al., *Assessment of myocardial fibrosis with T1 mapping MRI*. Clin Radiol, 2016. **71**(8): p. 768-78.
74. Cooper, L.T. et al., *The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(19): p. 1914-31.
75. Ardehali, H. et al., *Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy*. Am Heart J, 2004. **147**(5): p. 919-23.
76. Mehta, A. et al., *Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey*. J Med Genet, 2009. **46**(8): p. 548-52.
77. Weishaupt, D. et al., *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Vol. 7., überarbeitete und ergänzte Auflage, S. 1-5. 2014: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
78. Siemens AG Medical Solutions, M. et al., *Magnete, Spins und Resonanzen: Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie*. 2003: Siemens AG Medical Solutions, Erlangen.
79. Weishaupt, D. et al., *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Vol. 7., überarbeitete und ergänzte Auflage, S. 7-19. 2014: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
80. Weishaupt, D. et al., *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Vol. 7., überarbeitete und ergänzte Auflage, S. 21-40. 2014: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
81. Weishaupt, D. et al., *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Vol. 7., überarbeitete und ergänzte Auflage, S. 47-54. 2014: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
82. Pykett, I.L. et al., *Measurement of spin-lattice relaxation times in nuclear magnetic resonance imaging*. Phys Med Biol, 1983. **28**(6): p. 723-9.
83. Deichmann, R. and Haase, A., *Quantification of T1 values by SNAPSHOT-FLASH NMR imaging*. Journal of Magnetic Resonance (1969), 1992. **96**(3): p. 608-612.
84. Weishaupt, D. et al., *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Vol. 7., überarbeitete und ergänzte Auflage, S. 109-139. 2014: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
85. Schmuck, C. et al., *Chemie für Mediziner*. 2008: Pearson Studium, München.
86. Scholz, H. and Schwabe, U., *Taschenbuch der Arzneibehandlung*. 13th ed. 2005: Springer Berlin Heidelberg.

87. Radbruch, A. et al., *Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent*. *Radiology*, 2015. **275**(3): p. 783-91.
88. Robert, P. et al., *T1-Weighted Hypersignal in the Deep Cerebellar Nuclei After Repeated Administrations of Gadolinium-Based Contrast Agents in Healthy Rats: Difference Between Linear and Macrocyclic Agents*. *Invest Radiol*, 2015. **50**(8): p. 473-80.
89. Hwang, S.H. and Choi, B.W., *Advanced Cardiac MR Imaging for Myocardial Characterization and Quantification: T1 Mapping*. *Korean Circ J*, 2013. **43**(1): p. 1-6.
90. Salerno, M. and Kramer, C.M., *Advances in parametric mapping with CMR imaging*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013. **6**(7): p. 806-22.
91. Sado, D.M. et al., *Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease*. *Heart*, 2012. **98**(19): p. 1436-41.
92. Sado, D.M. et al., *Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013. **6**(3): p. 392-8.
93. Graham-Brown, M.P.M. et al., *Imaging of Myocardial Fibrosis in Patients with End-Stage Renal Disease: Current Limitations and Future Possibilities*. *Biomed Res Int*, 2017. **2017**.
94. Zarate, Y.A. and Hopkin, R.J., *Fabry's disease*. *Lancet*, 2008. **372**(9647): p. 1427-35.
95. Mehta, A. et al., *Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey*. *Eur J Clin Invest*, 2004. **34**(3): p. 236-42.
96. Linhart, A. et al., *Cardiac manifestations of Anderson–Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey*. *Eur Heart J*, 2007. **28**(10): p. 1228-1235.
97. Nakagawa, O. et al., *Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload*. *The Journal of Clinical Investigation*, 1995. **96**(3): p. 1280-1287.
98. Maeda, K. et al., *Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction*. *Am Heart J*, 1998. **135**(5): p. 825-832.
99. Dickstein, K. et al., *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*. *Eur J Heart Fail*, 2008. **10**(10): p. 933-89.
100. Thygesen, K. et al., *Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care*. *Eur Heart J*, 2010. **31**(18): p. 2197-204.
101. Lee, J.J. et al., *Myocardial T1 and extracellular volume fraction mapping at 3 tesla*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2011. **13**: p. 75.

102. Dabir, D. et al., *Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2014. **16**(1): p. 69.
103. Cerqueira, M.D. et al., *Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association*. Circulation, 2002. **105**(4): p. 539-42.
104. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F. et al., *Myocardial T1 and T2 mapping at 3 T: reference values, influencing factors and implications*. J Cardiovasc Magn Reson, 2013. **15**: p. 53.
105. Piechnik, S.K. et al., *Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold*. J Cardiovasc Magn Reson, 2010. **12**: p. 69.
106. Weingartner, S. et al., *Myocardial T1-mapping at 3T using saturation-recovery: reference values, precision and comparison with MOLLI*. J Cardiovasc Magn Reson, 2016. **18**(1): p. 84.
107. Messroghli, D.R. et al., *Human myocardium: single-breath-hold MR T1 mapping with high spatial resolution--reproducibility study*. Radiology, 2006. **238**(3): p. 1004-12.
108. Roujol, S. et al., *Accuracy, precision, and reproducibility of four T1 mapping sequences: a head-to-head comparison of MOLLI, ShMOLLI, SASHA, and SAPPHERE*. Radiology, 2014. **272**(3): p. 683-9.
109. Chow, K. et al., *Saturation recovery single-shot acquisition (SASHA) for myocardial T(1) mapping*. Magn Reson Med, 2014. **71**(6): p. 2082-95.
110. Weingartner, S. et al., *Combined saturation/inversion recovery sequences for improved evaluation of scar and diffuse fibrosis in patients with arrhythmia or heart rate variability*. Magn Reson Med, 2014. **71**(3): p. 1024-34.
111. Iles, L. 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): p. 1574-80.
112. Thompson, R.B. et al., *T(1) mapping with cardiovascular MRI is highly sensitive for Fabry disease independent of hypertrophy and sex*. Circ Cardiovasc Imaging, 2013. **6**(5): p. 637-45.
113. Pica, S. et al., *Reproducibility of native myocardial T1 mapping in the assessment of Fabry disease and its role in early detection of cardiac involvement by cardiovascular magnetic resonance*. J Cardiovasc Magn Reson, 2014. **16**: p. 99.
114. Deva, D.P. et al., *Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson-Fabry disease*. J Cardiovasc Magn Reson, 2016. **18**: p. 14.
115. Vogel-Claussen, J. et al., *Delayed enhancement MR imaging: utility in myocardial assessment*. Radiographics, 2006. **26**(3): p. 795-810.

116. Kozor, R. et al., *Cardiac involvement in genotype-positive Fabry disease patients assessed by cardiovascular MR*. Heart, 2016. **102**(4): p. 298-302.
117. Swan, S.K. et al., *Pharmacokinetics, safety, and tolerability of gadoversetamide injection (OptiMARK) in subjects with central nervous system or liver pathology and varying degrees of renal function*. J Magn Reson Imaging, 1999. **9**(2): p. 317-21.
118. Swan, S.K. et al., *Safety and pharmacokinetic profile of gadobenate dimeglumine in subjects with renal impairment*. Invest Radiol, 1999. **34**(7): p. 443-8.
119. Berg, K.J. et al., *Gadodiamide in renal transplant patients: effects on renal function and usefulness as a glomerular filtration rate marker*. Nephron, 1996. **72**(2): p. 212-7.
120. Schuhmann-Giampieri, G. and Krestin, G., *Pharmacokinetics of Gd-DTPA in patients with chronic renal failure*. Invest Radiol, 1991. **26**(11): p. 975-9.
121. Nakao, S. et al., *Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype*. Kidney Int, 2003. **64**(3): p. 801-7.
122. Liu, C.Y. et al., *Evaluation of age-related interstitial myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(14): p. 1280-7.
123. Lakatta, E.G., *Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age*. Physiol Rev, 1993. **73**(2): p. 413-67.
124. Olivetti, G. et al., *Gender differences and aging: effects on the human heart*. J Am Coll Cardiol, 1995. **26**(4): p. 1068-79.
125. Armstrong, A.C. et al., *Association of Cardiovascular Risk Factors and Myocardial Fibrosis With Early Cardiac Dysfunction in Type 1 Diabetes: The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study*. Diabetes Care, 2017. **40**(3): p. 405-411.
126. Schumm, J. et al., *T1 mapping as new diagnostic technique in a case of acute onset of biopsy-proven viral myocarditis*. Clin Res Cardiol, 2014. **103**(5): p. 405-8.
127. Radunski, U.K. et al., *Asymptomatic Cocaine Abuse- Myocardial Tissue Characterization Using Cardiac Biomarkers and Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging*. Circ J, 2017. **81**(5): p. 701-708.
128. Auray-Blais, C. et al., *Biomarkers associated with clinical manifestations in Fabry disease patients with a late-onset cardiac variant mutation*. Clin Chim Acta, 2017. **466**: p. 185-193.
129. Hombach, V. and Barkhausen, J.J., *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. 2009, Stuttgart: Schattauer Verlag. 335 S.
130. Lima, J.A. et al., *Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms*. Circulation, 1995. **92**(5): p. 1117-25.
131. Ledneva, E. et al., *Renal safety of gadolinium-based contrast media in patients with chronic renal insufficiency*. Radiology, 2009. **250**(3): p. 618-28.

132. Messroghli, D.R. et al., *Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart*. J Magn Reson Imaging, 2007. **26**(4): p. 1081-6.
133. Chopra, T. et al., *Understanding nephrogenic systemic fibrosis*. Int J Nephrol, 2012. **2012**: p. 912189.
134. Canga, A. et al., *Renal function, nephrogenic systemic fibrosis and other adverse reactions associated with gadolinium-based contrast media*. Nefrologia, 2014. **34**(4): p. 428-38.
135. Malikova, H. and Holesta, M., *Gadolinium contrast agents - are they really safe?* J Vasc Access, 2017. **18**(Suppl. 2): p. 1-7.
136. aus dem Siepen, F. et al., *T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015. **16**(2): p. 210-6.
137. de Meester de Ravenstein, C. et al., *Histological Validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis by myocardial extravascular volume fraction from Modified Look-Locker imaging (MOLLI) T1 mapping at 3 T*. J Cardiovasc Magn Reson, 2015. **17**: p. 48.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MOLLI Pulssequenz-Schema, modifiziert nach Messroghli et al., 2004 [68].....	21
Abbildung 2: Epikardiale (grün) und endokardiale (rot) Konturen des linksventrikulären Myokards auf einer mittventrikulären Kurzachsschicht.	28
Abbildung 3: Farbskalierte Darstellung der T1-Zeiten des Myokards.	29
Abbildung 4: Positionierung von vier ROIs in der anterioren (orange), lateralen (türkis), inferioren (gelbbraun) und septalen (dunkelblau) Ventrikelwand (ROI 1 bis 4).	30
Abbildung 5: Darstellung der ROIs in der Original-MR-Aufnahme mit Anzeige der T1-Zeiten des gesamten abgebildeten Myokards (SAX) sowie der vier ROIs.....	30
Abbildung 6: T1-Zeitenanalyse einer myokardialen Kurzachsschicht mit Angabe der T1-Zeiten des gesamten abgebildeten Myokards (SAX) und der vier eingezeichneten ROIs. Angabe der T1-Zeiten in [ms] ± eine SD.	31
Abbildung 7: Signalintensitätszeitkurven der Freihand-ROIs und des gesamten abgebildeten Myokards mit den jeweiligen Messpunkten der verschiedenen Phasen pro Schicht.	31
Abbildung 8: Positionierung der türkisfarbenen ROI (ROI 5) im LGE-Areal und der gelbbraunen ROI (ROI 6) im Blut des linken Ventrikels.	32
Abbildung 9: Darstellung der ROIs in der Original-MR-Aufnahme mit Angabe der T1-Zeiten.....	32
Abbildung 10: Mittlere myokardiale T1-Zeiten der drei untersuchten Kollektive.	36
Abbildung 11: Mittlere T1-Zeiten einer Kurzachsschicht (exemplarisch SAX 1) für die drei Kollektive.....	37
Abbildung 12: Mittlere T1-Zeiten der Patienten mit einer GFR ≥ vs. < 90 ml/min.	48

Abbildung 13: T1-Zeiten der Patienten mit einem Alter < 40 Jahre und ≥ 40 Jahre.	53
Abbildung 14: T1-Zeiten der drei Kollektive jeweils für Alter < 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre.	54
Abbildung 15: Mittlere T1-Zeiten der weiblichen und männlichen Patienten.....	57
Abbildung 16: T1-Zeiten der weiblichen und männlichen gesunden Probanden.	58
Abbildung 17: Geschlechterbezogener Unterschied der T1-Zeit in der LGE-negativen Subgruppe.....	58
Abbildung 18: Mittlere T1-Zeiten der Patienten mit normwertigem und erhöhtem NT-proBNP.	65
Abbildung 19: Mittlere T1-Zeiten der LGE-positiven Patienten mit normwertigem und erhöhtem NT-proBNP.	65

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersabhängige Symptommanifestation des Morbus Fabry, modifiziert und ergänzt nach Mehta et al., 2010 [26].	5
Tabelle 2: Allgemeine Daten zu den Patienten und gesunden Probanden.	26
Tabelle 3: T1-Zeiten der drei Gruppen für alle Kurzachschichten.	37
Tabelle 4: T1-Zeiten des Fibroseareals der drei Untersuchungsgruppen.....	38
Tabelle 5: Vergleich ROI 5 vs. SAX der Schichten 1 bis 8 für das gesamte Patientenkollektiv.	39
Tabelle 6: Vergleich ROI 5 vs. SAX aller acht Schichten für die LGE-negativen Patienten.	39
Tabelle 7: Vergleich ROI 5 vs. SAX aller acht Schichten für die LGE-positiven Patienten.	40
Tabelle 8: Vergleich SAX vs. ROI 5 aller acht Schichten für das gesunde Probandenkollektiv.....	40
Tabelle 9: Vergleich ROI 5 vs. ROI 4 des gesamten Patientenkollektivs.....	41
Tabelle 10: Vergleich ROI 5 vs. ROI 4 der LGE-positiven Patienten.....	41
Tabelle 11: Vergleich ROI 5 vs. ROI 4 der LGE-negativen Patienten.....	42
Tabelle 12: Vergleich ROI 5 vs. ROI 4 des gesunden Probandenkollektivs.....	42

7 Anhang

Tabelle 13:	Vergleich von ROI 1 bis 4 aller Kurzachschichten zwischen den drei Kollektiven.	45
Tabelle 14:	Vergleich der T1-Zeit der drei Kollektive in ROI 6.	46
Tabelle 15:	Vergleich der T1-Zeit in ROI 6 zw. LGE-negativen und LGE-positiven Patienten mit eingeschränkter GFR.	46
Tabelle 16:	Vergleich der T1-Zeit in ROI 6 der Patientensubgruppen mit normwertiger GFR.	47
Tabelle 17:	Vergleich der T1-Zeit in ROI 6 von Patienten mit reduzierter und normaler GFR.	47
Tabelle 18:	Vergleich der T1-Zeit in ROI 6 von LGE-positiven Patienten mit reduzierter und normaler GFR.	47
Tabelle 19:	Vergleich der T1-Zeit in ROI 6 für LGE-negative Patienten mit reduzierter und normaler GFR.	48
Tabelle 20:	T1-Zeiten von SAX 1-8 vs. GFR der Patienten.	49
Tabelle 21:	T1-Zeiten von SAX 1-8 vs. GFR der LGE-positiven Patienten.	50
Tabelle 22:	T1-Zeiten von SAX 1-8 vs. GFR der LGE-negativen Patienten.	50
Tabelle 23:	T1-Zeiten von ROI 5 vs. GFR des zusammengefassten Patientenkollektivs.	51
Tabelle 24:	T1-Zeiten von ROI 5 vs. GFR der LGE-positiven Patientensubgruppe.	51
Tabelle 25:	T1-Zeiten von ROI 5 vs. GFR der LGE-negativen Patientensubgruppe.	52
Tabelle 26:	T1-Zeiten von SAX vs. Alter der Patienten.	54
Tabelle 27:	T1-Zeiten von SAX vs. Alter der LGE-negativen Patienten.	55
Tabelle 28:	T1-Zeiten von SAX vs. Alter der gesunden Probanden.	55
Tabelle 29:	T1-Zeiten von ROI 5 vs. Alter aller Patienten.	56
Tabelle 30:	T1-Zeiten von ROI 5 vs. Alter der LGE-negativen Patienten.	56
Tabelle 31:	T1-Zeiten von ROI 5 vs. Alter der gesunden Probanden.	57
Tabelle 32:	T1-Zeiten von SAX vs. Geschlecht der Patienten.	59
Tabelle 33:	T1-Zeiten von SAX vs. Geschlecht der LGE-negativen Patienten.	59

Tabelle 34:	T1-Zeiten von SAX vs. Geschlecht der LGE-positiven Patienten.	60
Tabelle 35:	T1-Zeiten von SAX vs. Geschlecht der gesunden Probanden.	60
Tabelle 36:	T1-Zeiten von ROI 5 vs. Geschlecht aller Patienten.	61
Tabelle 37:	T1-Zeiten von ROI 5 vs. Geschlecht der LGE-negativen Patienten.....	61
Tabelle 38:	T1-Zeiten von ROI 5 vs. Geschlecht der LGE-positiven Patienten.....	62
Tabelle 39:	T1-Zeiten von ROI 5 vs. Geschlecht der gesunden Probanden.	62
Tabelle 40:	T1-Zeiten von SAX der LGE-positiven und LGE-negativen Patienten ohne EET.	63
Tabelle 41:	T1-Zeiten von SAX 1-8 vs. NT-proBNP der Patienten.....	66
Tabelle 42:	T1-Zeiten von ROI 5 vs. NT-proBNP aller Patienten.....	66
Tabelle 43:	T1-Zeiten von ROI 5 vs. NT-proBNP der Subgruppe LGE-positiv.....	67
Tabelle 44:	T1-Zeiten von ROI 5 vs. Troponin T der Patienten.	68

7.3 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AV	atrioventrikulär
BNP	Brain Natriuretic Peptide
bpm	Schläge pro Minute, engl. beats per minute
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CMR, cMRI	kardiale Magnetresonanzbildgebung, engl. Cardiac Magnetic Resonance Imaging
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure, engl. deoxyribonucleic acid
ECV	extrazelluläres Volumen
EET, engl. ERT	Enzymersatztherapie, engl. Enzyme Replacement Therapy
EKG	Elektrokardiogramm
engl.	englisch
EZM	extrazelluläre Matrix
EZR	Extrazellularraum
F	F-Wert, Ergebnis der Varianzanalyse
Fa.	Firma
FISP	fast imaging with steady-state precession
Gb3	Globotriaosylceramid

7 Anhang

Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure
Gd, Gd ³⁺	Gadolinium
ges.	gesund/e/r/s/n
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GRE	Gradientenecho
HF/RF	Hochfrequenz/Radiofrequenz
i.v.	Intravenös
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10, engl. International Classification of Diseases, Version 10
IL-6	Interleukin-6
IR	Inversion Recovery
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
l	Liter
LGE, LE	Late Gadolinium Enhancement, Late Enhancement
LL	Look-Locker
LV	linksventrikulär
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
Lyso-Gb3	Globotriaosylsphingosin
max.	maximal
MHz	Megahertz
min.	Minute/n
mittl.	mittlere/r/s/n
ml	Milliliter
mmol	Millimol (Stoffmenge)
MOLLI	Modified Look-Locker Inversion Recovery
MR	Magnetresonanz
MRI	Magnetresonanzbildgebung, engl. Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
n	Anzahl
NT-proBNP	N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide
o.g.	oben genannte/r/s/n
<i>p</i>	Irrtumswahrscheinlichkeit

7 Anhang

pg	Pikogramm
post-KM	nach Kontrastmittelgabe
Prob.	Proband/en
ROI	Region of Interest
ROI 1	ROI der anterioren, linksventrikulären Wand
ROI 2	ROI der lateralen, linksventrikulären Wand
ROI 3	ROI der inferioren, linksventrikulären Wand
ROI 4	ROI der septalen, linksventrikulären Wand
ROI 5	ROI der inferolateralen, linksventrikulären Wand
ROI 6	ROI des linksventrikulären Blutes (blood-pool)
SAX	kurze Herzachse, engl. short axis
SD	Standardabweichung, engl. standard deviation
sec	Sekunde
shMOLLI	shortened MOLLI-Sequenz
sog.	sogenannt/e/r/s/n
T	Tesla
<i>T (kursiv)</i>	T-Wert, Ergebnis des T-Tests
TE	time of echo, Echozeit
TGF- β	Transforming Growth Factor-beta
TI	time of inversion, Inversionszeit
TIA	transitorische ischämische Attacke
TR	time of repetition, Repetitionszeit
TrueFISP	True Fast Imaging with Steady-state Precession
u.a.	unter anderem
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
zw.	zwischen
α -Gal-A	α -Galactosidase A

7.4 Probandeninformation zur Studie und Einverständniserklärung zur MRT-Untersuchung und Datenverarbeitung

Institut für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Th. Bley



Magnetresonanz-Tomographie (MRT) im ZIM/ZOM

Probandeninformation zur Studie „T1-Mapping zur Quantifizierung myokardialer Fibrose bei Patienten mit Fabry-Kardiomyopathie“

Sehr verehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

im Rahmen einer **wissenschaftlichen Studie** mit dem Titel **„T1-Mapping zur Quantifizierung myokardialer Fibrose bei Patienten mit Fabry-Kardiomyopathie“** möchten wir die Diagnostik mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) verbessern und es ermöglichen, bereits frühe Veränderungen des Herzmuskels erkennbar zu machen.

Zu diesem Zweck ist es nötig, neben den tatsächlich erkrankten Patienten/-innen auch ein Kollektiv mit herzgesunden Probanden/-innen als Referenz zu untersuchen.

Bei der MRT handelt es sich um ein modernes bildgebendes Verfahren ohne Strahlenexposition, zu dem Sie einen gesonderten Aufklärungsbogen erhalten. Bisher gibt es keine Hinweise auf negative Langzeiteffekte der MRT-Technologie auf den menschlichen Körper. Die Dauer der Untersuchung beträgt in der Regel ca. 45 Minuten.

Die Mitarbeiter des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie glauben, dass die gewonnenen Informationen langfristig Patienten zugutekommen werden. Anhand der Ergebnisse der MRT-Untersuchung soll erkranktes Herzmuskelgewebe von gesundem Gewebe besser unterschieden werden. Erkrankungen des Herzmuskels sollen dadurch früher erkannt und therapeutische Effekte besser messbar werden.

Wir möchten Sie über diese Untersuchung informieren und folgende Punkte herausheben:

7 Anhang

1. Die Teilnahme an dieser MRT-Untersuchung ist freiwillig. Die Teilnahme kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden, ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen. Eine laufende Untersuchung kann jederzeit unterbrochen werden.
2. Diese Untersuchung dient derzeit nur eingeschränkt dem Standard der medizinischen Diagnostik. Die Ergebnisse dieser Untersuchung können jedoch helfen, Krankheitsprozesse besser zu verstehen und diese Technik eventuell in die klinische Routine zu integrieren.
3. Die durchgeführte Untersuchung ist darauf ausgelegt, eine bestimmte MRT-Sequenz in eine klinische MR-Untersuchung des Herzens zu etablieren. Im Rahmen dieser Untersuchung wird eine vollständige, diagnostische Untersuchung des Herzens durchgeführt. In seltenen Fällen können behandlungsbedürftige Zufallsbefunde entdeckt werden. Falls sich bei Ihnen Anhaltspunkte für krankhafte Veränderungen im untersuchten Gebiet ergeben, würden wir Ihnen dies mitteilen und eine weitere diagnostische Abklärung empfehlen. Sollten Sie dies nicht wünschen, beachten wir selbstverständlich auch Ihr Recht auf Nicht-Wissen. Bitte beachten Sie auch, dass ein behandlungsbedürftiger Befund ggf. den Neuabschluss einer Versicherung (z.B. einer Lebensversicherung oder einer privaten Krankenversicherung) beeinflussen könnte.
4. Ihre Daten werden im Rahmen der Studie pseudonymisiert und auf einer DVD gespeichert. Diese wird über das Studienende hinaus für 10 Jahre in einem verschlossenen Schrank beim Studienleiter aufbewahrt. Sie können jederzeit die Teilnahme an der Studie widerrufen, was eine Löschung aller Ihrer Daten einschließlich des Bildmaterials bei uns bedingt. Die gesetzlichen Datenschutzbestimmungen werden im Rahmen der Studie erfüllt. Im Falle einer wissenschaftlichen Publikation von Studiendaten werden außer Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht und Begleiterkrankungen keine personenbezogenen Daten verwendet.
5. Falls Sie weitere Rückfragen haben, wenden Sie sich bitte telefonisch unter 0931/201-34200 oder per Email an den Studienleiter, Herrn Julian Donhauser (Donhauser_J@ukw.de).

Institut für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Th. Bley



Magnetresonanz-Tomographie (MRT) im ZIM/ZOM

**Einwilligung zur Teilnahme
an der klinischen Studie
„T1-Mapping zur Quantifizierung myokardialer Fibrose
bei Probanden mit Fabry-Kardiomyopathie“**

Den Inhalt der mir ausgehändigten Probandeninformation habe ich verstanden und meine Fragen wurden vom unterzeichnenden Arzt zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Meine Teilnahme an der Studie ist freiwillig und ich habe jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile das Recht auf Widerruf der Einwilligung.

Ich stimme der Speicherung und Nutzung der Daten gemäß den geltenden Datenschutzbestimmungen zu. Bei Widerruf werden meine studienbezogenen Daten sowie die archivierten Bilddaten unwiderruflich gelöscht.

Nach ausreichender Bedenkzeit bin ich mit der Teilnahme an der Studie einverstanden.

Bemerkungen:

Würzburg, den _____

Proband/-in:

Name, Vorname

Unterschrift

Arzt/Ärztin:

Name, Vorname

Unterschrift durchführende/-r Ärztin/Arzt

