UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin

Direktor:

Prof. Dr. med. Adam

Beurteilung der systolischen Herzfunktion mittels Feature Tracking MRT bei Patienten mit kardialer Eisenakkumulation

Dissertation

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

vorgelegt von:

Philipp Tavrovski

Hamburg 2023

wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
am: 22.11.2024

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Mahir Karakas

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Franz Rinninger

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung 1

2. Einleitung 2

2.1 Eisenhomöostase und Eisenüberladung 2

2.1.1 Primäre Eisenüberladung 3

2.1.2 Sekundäre Eisenüberladung 5

2.2 Eiseninduzierte Kardiomyopathie 7

2.3 Kardiale Magnetresonanztomographie 8

2.3.1 Cine-Magnetresonanztomographie 8

2.3.2 Feature tracking-Magnetresonanztomographie 9

2.3.3 Gradienten-Echo-Sequenz 11

3. Material und Methoden 13

3.1 Patientenkollektiv und Selektionskriterien 13

3.2 Kardiale Magnetresonanztomographie 13

3.2.1 Bildgebung/Sequenztechnik 13

3.2.2 Auswertung 14

3.3 Bestimmung der myokardialen Eisenkonzentration 15

3.4 Statistische Analyse 16

4. Ergebnisse 18

4.1 Charakteristika der Studienpopulation 18

4.2 Gruppenvergleiche zur myokardialen Eisenkonzentration 19

4.2.1 Klinische Merkmale und Blutparameter 19

4.2.2 Kardiale Funktionsparameter 22

4.2.3 Myokardiale Strainanalyse 23

4.3 Korrelationen zwischen T2*-Zeit und systolischen Funktionsparametern 25

4.4 Indikatoren einer linksventrikulären Dysfunktion 27

5. Diskussion 30

6. Zusammenfassung 36

7. Summary 37

8. Abkürzungsverzeichnis 38

9. Abbildungsverzeichnis 39

10. Tabellenverzeichnis 41

11. Literaturverzeichnis 42

Danksagung I

Lebenslauf II

Eidesstattliche Erklärung III

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Eiseninduzierte Kardiomyopathien sind mit einer Prävalenz von 26 % häufige Komplikationen bei Patienten mit Eisenüberladung, primär bei Transfusionssiderosen (Udani et al. 2021). Bei diesen Patienten mit sekundärer Eisenüberladung stellt die eiseninduzierte Kardiomyopathie sogar die häufigste Todesursache dar, sodass die frühzeitige Diagnostik und Therapie der myokardialen Eisenakkumulation von großer klinischer Bedeutung ist (Schönnagel et al. 2013). Im klinischen Alltag stellt die Beurteilung der systolischen Herzfunktion mittels Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) derzeit den diagnostischen Standard dar. Jedoch wird eine Abnahme der LVEF erst in fortgeschrittenen Stadien der eiseninduzierten Kardiomyopathie beobachtet (Anderson et al. 2001; Seldrum et al. 2011). Erste Studien weisen auf eine verbesserte prognostische Bedeutung der myokardialen Strainanalyse hin als sensitiver Parameter zur Beurteilung des Ausmaßes der Kontraktionsfähigkeit des Myokards in longitudinaler, radialer und zirkumferentieller Richtung. Auf diese Weise erlaubt die myokardiale Strainanalyse bereits die Feststellung einer asymptomatischen Herzinsuffizienz, sodass Patienten mit einem subklinisch erhöhten Mortalitätsrisiko identifiziert und einer frühzeitigen Therapie zugeführt werden können (Muser et al. 2018). Die myokardiale Strainanalyse kann durch die Anwendung der kardialen Feature Tracking Magnetresonanztomographie (FT-MRT) durchgeführt werden. Hierbei werden zeitaufgelöste MRT-Aufnahmen des Herzens (kardiale cine-MRT) mittels dezidierter Software analysiert und die myokardialen Strainwerte generiert. Die vorliegende Studie analysierte den Stellenwert der kardialen FT-MRT zur Detektion einer systolischen LV-Funktionsstörung als Folge einer myokardialen Eisenüberladung. Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

1. Ist eine systolische Funktionsstörung bei Patienten mit myokardialer Eisenüberladung mittels FT-MRT früher zu detektieren als durch eine LVEF-Bestimmung?
2. Unterscheiden sich die Strainkomponenten hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität in der Bestimmung der systolischen LV Funktion?

2. Einleitung

2.1 Eisenhomöostase und Eisenüberladung

Eisen ist den elf essentiellen Spurenelementen des menschlichen Körpers zuzurechnen, wobei zu geringe Mengen zu Mangelerscheinungen im Organismus führen. Der physiologische Gesamtkörpereisengehalt beträgt 3 bis 5 Gramm und liegt zu zwei Drittel als Eisen(II) im Hämoglobin gebunden vor. Etwa ein Viertel des Gesamtkörpereisengehalts ist als Speichereisen (Hämosiderin, Ferritin und Transferrin) vorhanden, während Anteile von unter fünf Prozent auf das Myoglobin der Muskeln und Eisen in Enzym-gebundener Form entfallen (Zhang und Enns 2009).

Die Eisenhomöostase unterliegt einer strengen Regulation. Dabei wird über die Nahrung jeweils nur so viel Eisen aufgenommen wie im Gegenzug bereits ausgeschieden wurde. Das Protein Hepcidin reguliert die intestinale Eisenabsorption im Sinne einer Reduktion der Aufnahme über den Eisenexporter Ferroportin. Dieses Transmembranprotein wiederum ist auf allen für den Eisenstoffwechsel relevanten Zellen zu finden (z. B. Enterozyten des Dünndarms, Hepatozyten der Leber) und transportiert zweiwertige Eisenionen aus dem Zellinneren weiter in den Extrazellularraum. Bindet Hepcidin an Ferroportin, wird der Transport von Eisen verhindert (Nielsen 2018) (Abbildung 1).

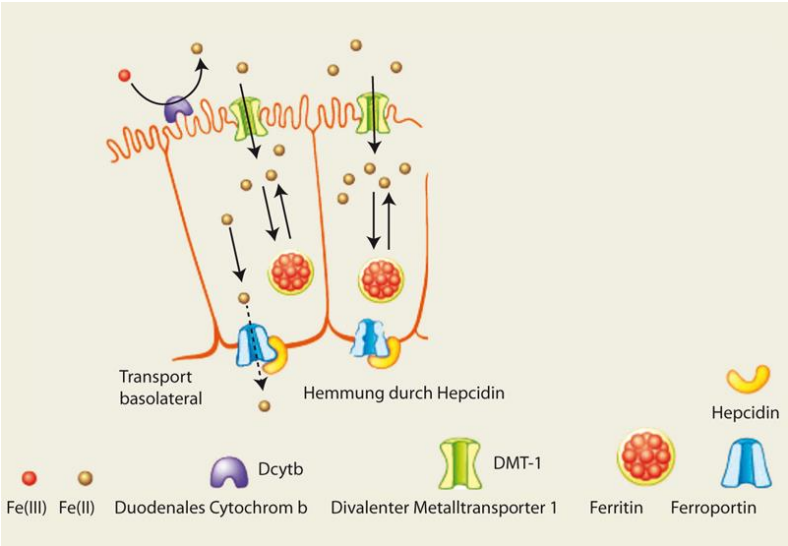


Abbildung 1: Eisenresorption im Dünndarm. Der basolaterale (Weiter-)Transport von zweiwertigen Eisenionen (Fe (II)) aus dem Zellinneren wird durch Hepcidin (gelb) und Ferroportin (blau) reguliert (Gröber 2016, S. 28).

Im menschlichen Organismus ist eine Eisen-Regulation lediglich einseitig möglich über die Reduktion der Aufnahme, nicht jedoch im Sinne einer aktiven Ausscheidung. Dementsprechend führt ein länger andauernder Eisenüberschuss automatisch zu einer Anreicherung des Eisens in unterschiedlichen inneren Organen; ein Zustand, der als Eisenüberladung bezeichnet wird. Diese systemische Eisenüberladung wird nach zugrundeliegendem Ursprung und Pathomechanismus in eine primäre (hereditäre) und eine sekundäre (erworbene) Eisenüberladung unterteilt (siehe Kapitel 2.2.1 und 2.2.2).

Von der Eisenüberladung ist zunächst die Leber betroffen und in der Folge weitere lebenswichtige Organe wie das Herz. Die chronische Eisenüberladung geht hier mit Zellschädigungen und zirrhotischen Umbauvorgängen einher, wodurch Funktionseinschränkungen und teilweise schwerwiegende Folgeerkrankungen resultieren. Die Zunahme der Eisenmengen führt außerdem zu einer Erhöhung der Konzentration des nicht Transferrin-gebundenen Eisens. Es handelt sich hierbei um freies Eisen, das über die Bildung von Sauerstoffradikalen im Rahmen der Haber-Weiss-Reaktion, eine toxische Wirkung auf die meisten Körperzellen hat (Kohgo et al. 2008).

2.1.1 Primäre Eisenüberladung

Die primäre Eisenüberladung (=hereditäre Hämochromatose) stellt mit einer Prävalenz von 1:500 die häufigste autosomal-rezessive Erbkrankheit in Menschen mit nordeuropäischer Abstammung dar. Die Typ I-Hämochromatose ist die häufigste Form und wird durch Mutationen im HFE-Gen auf Chromosom 6 verursacht. Wegen der Gendefekte kann kein HFE-Protein produziert werden und in der Folge bleibt die Sekretion von Hepcidin aus. Ohne die inhibierend-regulatorische Wirkung von Hepcidin erhöht sich die Konzentration an Ferroportin in der basolateralen Zellmembran der Enterozyten und damit auch die aufgenommene Eisenmenge auf 3 bis 4 mg pro Tag. Im Gegensatz dazu beträgt die tägliche Eisenabsorption beim Gesunden etwa 1 bis 2 mg. Das Gesamtkörpereisen kann auf bis zu 80 g ansteigen, wobei ab Beständen von 20 g bereits klinische Symptome auftreten (Pietrangelo 2004) (Abbildung 2).

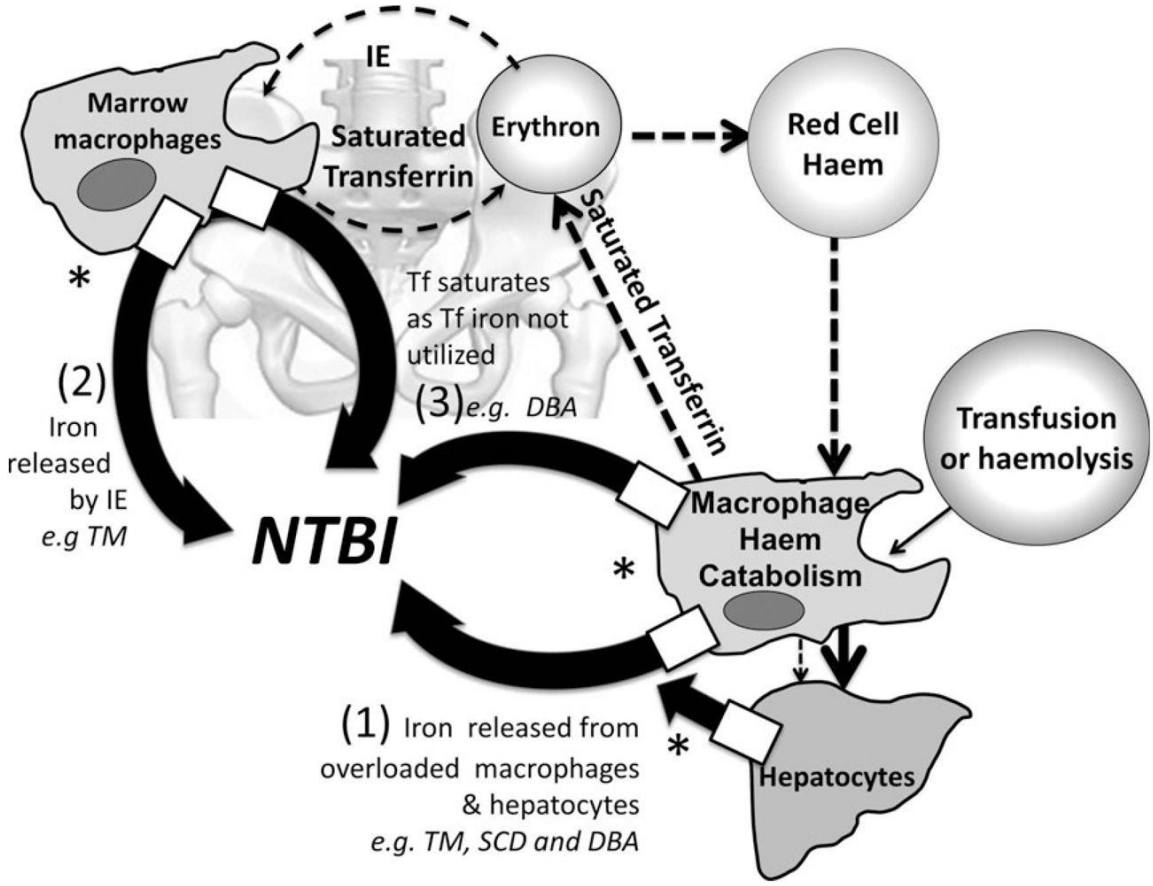


Abbildung 2: Die gestrichelten schwarzen Pfeile kennzeichnen den physiologischen Eisenstoffwechsel. Die schwarzen Pfeile zeigen die Pfade der Anreicherung von nicht Transferrin-gebundenem Eisen (NTBI). (1) Eisen aus Bluttransfusionen reichert sich zunächst in Makrophagen an und wird bei Überladung als freies Eisen ausgeschüttet wenn die Transferrin-Bindungskapazitäten gesättigt sind. (2) Die gestörte Erythropoese führt zum Absterben von 60 bis 80 % der Vorläuferzellen, mit nachfolgender Eisenausschüttung, wobei nicht das gesamte freigesetzte Eisen an Transferrin gebunden sein kann. (3) Störungen der Erythropoese wie im Falle der Diamond-Blackfan-Anämie sind ebenfalls verantwortlich für ein Ungleichgewicht zwischen vorhandenen Eisenmengen und Transferrinsättigung (Porter et al. 2014, S. 7).

Klinische Symptome der Eisenüberladung manifestieren sich oft erst in der dritten bis fünften Lebensdekade. Hier zeigen sich allgemeine Symptome wie Potenzstörungen, Arthralgien und eine zunehmende bronzefarbene Hyperpigmentierung der Haut sowie schwerwiegende Organmanifestationen in Form von Leberzirrhose, Kardiomyopathien und endokrine Funktionsstörungen wie Diabetes mellitus und Hypogonadismus (bei Eisenüberladung von Hypophyse und Nebennierenrinde). Bei Patienten mit Leberzirrhose liegt ein erhöhtes Risiko für das Leberzellkarzinom vor, die kardialen Manifestationen können mit Arrhythmien und Herzinsuffizienz einhergehen. Nachdem die meisten Organschädigungen

irreversibel sind, ist eine frühzeitige Diagnosestellung von großer Bedeutung. Jedoch wird diese oft wegen des schleichenden und zunächst jahrelang asymptomatischen Verlaufs erst bei fortgeschrittener Organmanifestation gestellt (Kowdley et al. 2019).

Zur Diagnosesicherung werden nach ausführlicher Anamnese labormedizinische Untersuchungen zur Quantifizierung von Serumeisen, Serumferritin und Transferrinsättigung durchgeführt sowie gegebenenfalls molekulargenetische Tests zum Nachweis von HFE-Mutationen. Mittels Magnetresonanztomographie (MRT) steht außerdem eine nicht invasive Möglichkeit der semiquantitativen Abschätzung der Lebereisenkonzentration zur Verfügung (Adams et al. 2018).

Therapeutischer Standard stellt der Aderlass dar, bei der pro 500 ml Blut 250 mg Eisen eliminiert werden. Zudem sollte eine eisenarme Diät angestrebt werden. Der Einsatz von medikamentösen Chelatbildnern erfolgt aufgrund des hohen Nebenwirkungspotentials in der Regel nur bei Kontraindikationen des Aderlasses. Bei frühzeitigem Therapiebeginn im prä-zirrhotischen Stadium kann von einer normalen Lebenserwartung für die Betroffenen ausgegangen werden (Kowdley et al. 2019).

2.1.2 Sekundäre Eisenüberladung

Unter diesem Begriff vereint sich eine heterogene Gruppe von erworbenen und angeborenen Erkrankungen des erythropoetischen Systems, deren wichtigsten Vertreter in der Übersicht in Tabelle 1 aufgeführt sind.

Tabelle 1: Übersicht zu den häufigsten Diagnosen der sekundären Eisenüberladung

Hereditäre Erkrankungen	**Erworbene Erkrankungen**
• Thalassämien • Sichelzellanämien • Pyruvatkinasemangel • kongenitale dyserythropoetische Anämien • Diamond-Blackfan-Anämie • hereditäre Sphärozytose • X-chromosomal vererbte sideroblastische Anämie	• erworbene idiopathische sideroblastische Anämie • andere myelodysplastische Syndrome • Myelofibrose • therapierefraktäre aplastische Anämie

Anämie-bedingt kommt es bei den Betroffenen zu einer gesteigerten Eisenabsorption bei der Nahrungsaufnahme, jedoch können diese zusätzlichen

Eisenmengen wegen der gestörten Erythropoese schlichtweg nicht verwertet werden. Dementsprechend nimmt die Transfusionstherapie bei vielen Erkrankungen in der Gruppe der sekundären Eisenüberladung einen hohen Stellenwert ein, indem sie die Anämie-Symptome abschwächt und zugleich die Lebenserwartung der Betroffenen signifikant erhöht. Jedoch bewirkt insbesondere die chronische Transfusionstherapie eine massive Erhöhung der Körpereisenbestände. So werden pro Erythrozytenspende von 400 ml etwa 200 mg Eisen zugeführt, was dem 200-fachen Tagesbedarf an Eisen entspricht (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie 2022).

Im Gegensatz zur primären Eisenüberladung kann wegen der zugrundeliegenden Anämie bei diesen Patienten in der Regel keine Aderlasstherapie zur Senkung des Körpereisenbestands durchgeführt werden. Stattdessen wird die Eisenüberladung medikamentös mit einem der drei in Deutschland zugelassenen Chelatbildnern Dereoxamin, Deferasirox oder Deferipron begegnet (Gattermann 2009).

Die Symptomatik der sekundären Eisenüberladung ähnelt in vielen Fällen derer von Patienten mit primärer Eisenüberladung. Jedoch tritt die Symptomatik vergleichsweise früh ein, da viele der Grunderkrankungen bei der sekundären Eisenüberladung eine frühzeitige Transfusionstherapie bereits im frühkindlichen Alter erforderlich machen (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie 2022).

Die Eisenakkumulation im Herzen führt in vielen Fällen zu kardialen Symptomen als erste klinische Manifestation, wobei dies durch eine progrediente Herzinsuffizienz verursacht wird. Diese ist von besonderer klinischer Relevanz bei Patienten mit sekundärer Eisenüberladung, weil die Kardiomyopathie die häufigste Todesursache in dieser Patientengruppe darstellt (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie 2022). Aus einer Studie mit Daten des britischen Thalassämie-Registers ging hervor, dass die Lebenserwartung der Betroffen von 17 Jahren im Jahre 1970 auf 40 Jahre im Jahr 2000 angestiegen war. Als Gründe für diese positive Entwicklung nannten die Autoren die Einführung der medikamentösen Therapie mit Eisenchelatoren sowie die verbesserte und frühzeitige kardiale Diagnostik mittels MRT (Modell et al. 2000).

Diagnostisch steht die Beurteilung des Eisenstatus im Vordergrund mit Messung des Serumferritin, welches auch als Verlaufsparameter zum Monitoring herangezogen werden kann. Die Bestimmung der Lebereisenkonzentration liefert wesentliche diagnostische Informationen, da sie linear mit dem Gesamtkörpereisengehalt korreliert. Die Quantifizierung der Lebereisenkonzentration erfolgt heute nahezu ausschließlich nicht invasiv mittels MRT der Leber. Zusätzlich ist die Bestimmung der myokardialen Eisenkonzentration essentiell, weil diese weder mit dem Serumferritin noch mit der Lebereisenkonzentration verlässlich korreliert (Anderson et al. 2001).

2.2 Eiseninduzierte Kardiomyopathie

Die Eisenakkumulation findet auch im Herzen statt, führt dort zu eiseninduzierten Kardiomyopathien und ist demnach den sekundären Kardiomyopathien zuzurechnen. Der Begriff Kardiomyopathie umfasst dabei alle Herzfunktionsstörungen, die nicht auf das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit, arteriellen Hypertonie, Herzklappenerkrankung oder eines Herzfehlers zurückzuführen sind (Elliott et al. 2008).

Klinisch können sich Arrhythmien sowie Symptome einer progredienten Herzinsuffizienz zeigen, wobei letztere unbehandelt in den NYHA (New York Heart Association)-Stadien III und IV mit Zwei-Jahres-Mortalitätsraten von 30,8 % und 53,3 % einhergehen (Störk et al. 2017). Auf die Eisenüberladung bezogen liegt die Prävalenz von Kardiomyopathien bei 27,8 % (Udani et al. 2021). Bei Thalassämie-Patienten sind 60 % aller Todesfälle auf die eiseninduzierte Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz zurückzuführen (Borgna-Pignatti et al. 2004).

Die Pathomechanismen und der Verlauf der eiseninduzierten Kardiomyopathie sind für beide Unterformen der Eisenüberladung identisch, jedoch gehen die juvenile Form der hereditären und die sekundäre Eisenüberladung mit schnellerer Progression im Herzen einher (Gulati et al. 2014). Die Eisenablagerung beginnt im Epikard und schreitet in Richtung Endokard fort, was den Erhalt der systolischen Funktion der Herzkammern bis in fortgeschrittene Erkrankungsphasen erklären könnte (Liu und Olivieri 1994). Gemäß derzeitigem Erkenntnisstand aus histopathologischen Untersuchungen lagert sich das überschüssige Eisen nicht im interstitiellen Raum ein, sondern im Sarkoplasma (Olson et al. 1989).

Es handelt sich demnach bei der myokardialen Eisenakkumulation um eine reine Speicherform und nicht um einen infiltrativen Prozess. Aus klinisch-therapeutischer Sicht bedeutet dies, dass die eiseninduzierte Kardiomyopathie in den frühen Stadien mittels Beginn einer adäquaten Eisenchelatortherapie vollständig reversibel ist. Die frühzeitige Diagnose erhöhter myokardialer Eisenkonzentrationen spielt daher eine zentrale Rolle, da dieser Parameter der früheste Indikator einer sich entwickelnden Kardiomyopathie darstellt (Anderson et al. 2001).

Die myokardiale Eisenkonzentration kann zuverlässig durch Bestimmung der myokardialen transversalen Relaxationszeit T2* (=1/R2*) mittels kardialer MRT beurteilt werden. T2*-Werte spiegeln die Myokardeisenkonzentration wieder und ermöglichen damit eine präsymptomatische Detektion und Quantifizierung der Herzeisenakkumulation (Magrì et al. 2008). Die Normalwerte für die myokardiale Relaxationsrate liegen bei T2* > 20 ms, während Patienten mit Eisenüberladung erniedrigte Werte von T2* < 20 ms aufweisen. Bei T2* < 10 ms ist das Vorliegen einer Herzinsuffizienz bereits sehr wahrscheinlich (Anderson et al. 2001). Demnach wird die Quantifizierung der myokardialen Eisenkonzentration zur Beurteilung der Eisenüberladung und als Teil des Monitorings jährlich ab dem 10. Lebensjahr als notwendig angesehen (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie 2022).

2.3 Kardiale Magnetresonanztomographie

2.3.1 Cine-Magnetresonanztomographie

Die nicht invasive kardiale MRT hat sich zu einem wichtigen Bestandteil in der morphologischen und funktionellen Analyse des Herzens etabliert (Schulz-Menger et al. 2020). Um eine hohe Bildqualität zu gewährleisten werden zum einen Atemkommandos während der Bildakquisition eingesetzt, so dass der Patient die Atembewegung zum Aufnahmezeitpunkt pausiert (Reiser et al. 2008).

Die Erhebung der kardialen MRT-Daten erfordert zusätzlich die Synchronisation der MRT-Aufnahme mit dem Herzzyklus. Diese Synchronisation wird durch die Ableitung der elektrischen Herzaktivität mittels EKG gewährleistet. Dieses Verfahren, bei dem die Bildaufzeichnung mit dem EKG synchronisiert wird, heißt EKG-Gating (Karamitsos et al. 2009).

Die Bewegung des Herzens über einen gesamten Herzzyklus hinweg kann über die Zusammenschau mehrerer Einzelaufnahmen dynamisch als sogenannte Cine-Sequenz dargestellt werden. Die Cine-MRT ist daher besonders gut zur Darstellung der Herzbewegung geeignet. Mit der Cine-MRT lassen sich sämtliche Parameter der Herz-Volumetrie erheben, wie z.b. die Ejektionsfraktion (EF), das Schlagvolumen und die Myokardmasse. Zudem können in der Cine-MRT Wandbewegungsstörungen visualisiert und die Funktion der Herzklappen, Vorhöfe und Ventrikel untersucht werden (Attenberger et al. 2011).

In Zusammenhang mit der kardialen Cine-MRT sind die sog. steady-state free-precession (SSFP) Sequenzen etabliert da sie eine kurze Akquisitionszeit haben und einen starken Kontrastunterschied zwischen Herzmuskel und Blut liefern (Schär et al. 2004).

2.3.2 Feature tracking-Magnetresonanztomographie

Die Technologie des Gewebetrackings (englisch feature-tracking) gehört zu den digitalen Bild-Nachbearbeitungsmethoden. Das in der Echokardiographie bereits etablierte Verfahren wird zunehmend auch in der kardialen MRT angewendet. Das zugrundeliegende Prinzip basiert auf der Erkennung von Merkmal- oder Unregelmäßigkeitsmustern in den aufeinanderfolgenden Bildern einer Sequenz. Diese Muster werden zunächst in den Einzelbildern erkannt und anschließend in der Sequenz verfolgt (Pedrizzetti et al. 2016).

Zur Strainanalyse mittels FT-MRT werden die Myokard-Grenzen (Epikard und Endokard) manuell markiert. Anhand dieser Markierungen kann die Software dann die Myokard-Grenzen über den gesamten Herzzyklus verfolgen und die dazugehörigen Wandbewegungsparameter über die Signalunterschiede berechnen (Pirat et al. 2008). Das FT-MRT basiert auf der Anwendung von steady-state free-precession Sequenzen womit ein guter Blut-Myokard-Kontrast und eine hohe zeitliche Auflösung gewährleistet werden (Pedrizzetti et al. 2016). Zudem ist eine retrospektive Auswertung bereits angefertigter Cine-MRT-Aufnahmen möglich ohne dass spezielle Sequenzen für die FT-MRT angefertigt werden müssen (Collier et al. 2017). Auf andere Methoden der kardialen MRT Strainanalyse, die z.t. auf die Akquisition spezieller und zusätzlich anzufertigender Sequenzen angewiesen sind soll im weiteren nicht eingegangen werden.

Der myokardiale Strain ermöglicht die Quantifizierung der Deformation eines myokardialen Segments und wird häufig genutzt zur Charakterisierung der systolischen LV-Funktion. Es handelt sich dabei um eine dimensionslose Größe, die in Prozent angegeben und nach der folgenden Formel berechnet wird (Pavlopoulos und Nihoyannopoulos 2008):

$$\text{Strain} = (\text{Länge}_{(\text{enddiastolisch})} - \text{Länge}_{(\text{endsystolisch})}) / \text{Länge}_{(\text{enddiastolisch})}\ [\%].$$

Aufgrund der Komplexität der Kontraktion des linken Ventrikels erfolgt die Deformationsanalyse entsprechend ihrer drei Hauptkomponenten. Dabei beschreibt die longitudinale Kontraktion die Verkürzung entlang der Längsachse des Ventrikels und wird als globaler longitudinaler Strain (GLS) bezeichnet. Die radiale Kontraktion gibt die Verdickung des Myokards während der Kontraktion in der kurzen Achse an (globaler radialer Strain - GRS) und die zirkumferentielle Kontraktion beschreibt als globaler zirkumferentieller Strain (GCS) die im Querschnitt zu messende tangentiale Verkürzung des Ventrikeldurchmessers in der kurzen Achse (Blessberger and Hackl 2018). Verschiedene Strainrichtungen sind hierbei zu ermitteln (Abbildung 3).

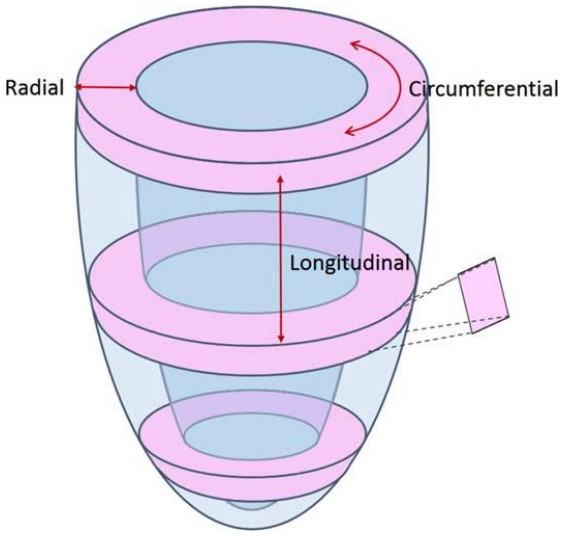


Abbildung 3*:* Schematische Darstellung des longitudinalen, radialen und zirkumferentiellen Strains (Chitiboi und Axel 2017, S. 1266)

Ein negatives Vorzeichen gibt eine Kontraktion oder Verdickung des Myokards an, wohingegen ein positives Vorzeichen einer Dilatation oder Myokardverdünnung entspricht. Nachdem das Myokard systolisch eine Verdickung erfährt sind die Werte für den radialen Strain positiv, bei einem Referenzbereich von 35 % bis 59 %. Die entsprechende Werte für den GLS liegen bei -16 % bis -22 % und für den globalen

zirkumferentiellen Strain erstreckt sich der Normbereich von -21 % bis -28 % (Yingchoncharoen et al. 2013).

Limitationen der kardialen FT-MRT sind in der derzeit noch begrenzten Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit der echokardiographischen Strainanalyse und Software-bedingten Unterschieden bei den Auswertungen zu sehen. Ersteres ist auf die im Vergleich zur echokardiographischen Strainanalyse niedrigere zeitliche Auflösung bei der kardialen FT-MRT zurückzuführen. Die Software-bedingten Abweichungen sind an die Diversität der zugrundeliegenden Algorithmen gebunden. Der zeitliche Aufwand und Kostenaspekt sind weitere Nachteile des FT-MRT, im Vergleich zur Echokardiographie (Choi 2021). Grundsätzliche Optimierungspotentiale bestehen außerdem für die longitudinale Verlaufskontrolle, da hier die Reproduzierbarkeit der errechneten Werte aus der myokardialen Strainanalyse noch deutlich gesteigert werden sollte (Collier et al. 2017).

Die kardiale FT-MRT stellt insgesamt eine sensitive Methode zur Erkennung von Myokardfunktionsstörungen und Myokard-Faser-Verformungen dar. Anhand der myokardialen Strainanalyse können bereits subklinische Veränderungen gemessen und sehr frühe Stadien einer Myokarderkrankung erkannt werden (Park et al. 2018; Haugaa et al. 2013). Erste kardiale MRT-Studien an Patienten mit primärer oder sekundärer Eisenüberladung zeigen vielversprechende Ergebnisse, beispielsweise beim Monitoring im Rahmen der Eisenchelatortherapie (Alonso-Fernandez-Gatta et al. 2021; Asadian et al. 2021).

2.3.3 Gradienten-Echo-Sequenz

Seit gut 20 Jahren steht eine nicht invasive Möglichkeit der Quantifizierung der Herzeisenkonzentration mittels kardialer MRT-Relaxometrie durch Gradienten-Echo (GRE) Sequenzen zur Verfügung (Anderson et al. 2001). Die GRE-Sequenz stellt die Grundlage für eine schnelle Datenakquisition innerhalb eines Atemanhaltekommandos dar. Der 10-30°-Anregungsimpuls führt durch den Frequenzkodiergradienten zu einer zügigen Dephasierung der transversalen Spins. Die Rephasierung geschieht mit der Umkehrung der Gradientenrichtung, wodurch das Gradienten-Echo entsteht (Markl und Leupold 2012).

Die magnetische Suszeptibilität von Eisen (bzw. dessen Speicherformen) führt in der kardialen MRT zum beschleunigten Dephasieren der umgebenden Protonenspins. Es kommt bei einer GRE Sequenz daher zu einer beschleunigten transversalen Relaxation (R2*=1/T2*) mit reduzierten Signalintensitäten, die mit zunehmenden Echozeiten abnehmen. Durch Sequenzwiederholungen (sog. Multi-Echo GRE) mit zunehmender Länge der Echozeiten kann der Signalintensitätsabfall innerhalb des Myokards quantifiziert und als Relaxationszeit T2* (oder Relaxationsrate R2* = 1/T2*) ausgedrückt werden.

Der im Gegensatz zur Spin-Echo-Methode verkleinerte Flip-Winkel beim Anregungsimpuls ermöglicht die schnellere Verfügbarkeit der Längsmagnetisierung für die nachfolgende Anregung. Das Resultat sind kürzere Repetitionszeiten und sehr kurze Echozeiten. Diese verkürzte Repetitionszeit wiederum führt dazu, dass bei der nächsten Anregung noch ein Rest an Transmagnetisierung vorhanden ist. Der unmittelbare Vorteil dieser Methode ist in der geringeren Anfälligkeit für Atem- und Bewegungsartefakte zu sehen (Anderson et al. 2001).

Eine aufgrund von Atem- und/oder Bewegungsartefakten verfälschte Bestimmung der ersten Echozeitlänge würde zur systematischen Unterschätzung der myokardialen Eisenkonzentration führen (Wood et al. 2005). Um möglichst genaue Werte für die myokardiale Eisenkonzentration zu erhalten ist daher eine Anpassung der gemessenen Relaxationsraten notwendig. Dies geschieht durch die Kopplung an die im Septum ermittelte Echozeit-abhängige Signalintensität über einen sogenannten Fit-Algorithmus (Schönnagel et al. 2013).

Die bestimmten Relaxationszeiten (angegeben als T2* oder als Relaxationsrate R2*) reflektieren die Eisenkonzentration im Myokard und erlauben darüber die Durchführung etwaiger notwendiger Anpassungen im Rahmen des Monitorings der Eisenchelatortherapie (Carpenter und Pennell 2009). Die kardiale MRT-Relaxometrie zur Kontrolle der myokardialen Eisenakkumulation wird als notwendige Untersuchung im jährlichen Turnus ab einem Alter von zehn Jahren empfohlen (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie 2022).

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Selektionskriterien

Retrospektiv wurden im einjährigen Studienzeitraum von August 2018 bis einschließlich Juli 2019 sämtliche Patienten eingeschlossen, die zur Quantifizierung des myokardialen Eisengehalts vor Einleitung einer Eisenchelator-Therapie oder als Teil des Monitorings im Rahmen einer laufenden Therapie mit Eisenchelatoren zu einer kardialen MRT überwiesen wurden. Zusätzlich wurden Kontrollpersonen eingeschlossen, dies waren gesunde Probanden die freiwillig an der Studie teilnahmen ohne medizinische Indikation für eine kardiale MRT. Alle Patienten wurden vor der Untersuchung aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einwilligung zur Durchführung der kardialen MRT ab.

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten mit bekannten kardialen Erkrankungen anderer Art als einer eiseninduzierten Kardiomyopathie. Zu den Ausschlusskriterien gehörte außerdem das Vorliegen von Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung wie implantierte Fremdmaterialien wie zum Beispiel Defibrillatoren, Herzschrittmacher, Neurostimulatoren oder Insulinpumpen. Patienten mit hämodynamischer Instabilität oder Klaustrophobie waren ebenfalls vom Studienausschluss betroffen.

3.2 Kardiale Magnetresonanztomographie

3.2.1 Bildgebung/Sequenztechnik

Die kardialen MRT-Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla MRT Scanner (Symphony®, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) mittels einer 4-Kanal-Oberflächenspule durchgeführt. Die für die Strainanalyse verwendeten kurze Achse Schichten wurden mittels SSFP-Sequenzen als Schichtstapel generiert (Echozeit TE = 1,6 ms, Repetitionszeit TR = 50 ms, Flipwinkel = 65°, Schichtdicke = 6mm, 25 Herzphasen). Zur Bestimmung der myokardialen R2*-Rate wurde eine multi-echo GRE-Sequenz verwendet mit folgenden Parametern: TR = 244 ms, TE = 1,3 – 25,7 ms, Δt = 1,16 ms, FA = 20°, 12 bipolare Echos, bandwidth = 1955 Hz/pixel). Eine Funktion mit konstantem signal level offset wurde

angewandt um die Signalintensitäten des myokardialen Septums zu analysieren. Erhöhte myokardiale Eisenlevel waren definiert als erhöhte R2*-Raten.

3.2.2 Auswertung

Die LV-Volumetrie wurde unter Zuhilfenahme der Software cvi42® (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Alberta, Canada) ermittelt. Die Software konturiert semi-automatisch das Epi- und Endokard der Kurzachsenaufnahmen, welche bei Bedarf manuell korrigiert werden können. Daraus erfolgte eine Berechnung der relevanten Volumetrieparameter, hier die Ermittlung der LVEF.

Durch die kardiale MRT-Untersuchung konnte die myokardiale Strainanalyse unter Verwendung der Cine-Aufnahmen in kurzer Achse und der kardialen FT-MRT Software Segment Version 2.1.R.6108 (Medviso, Lund, Schweden) erfolgen. Die Software visualisiert das Myokard sowie dessen Verformung während der Bildsequenz. Aus diesen Daten wurde der myokardiale Strain berechnet (Abbildung *4*).

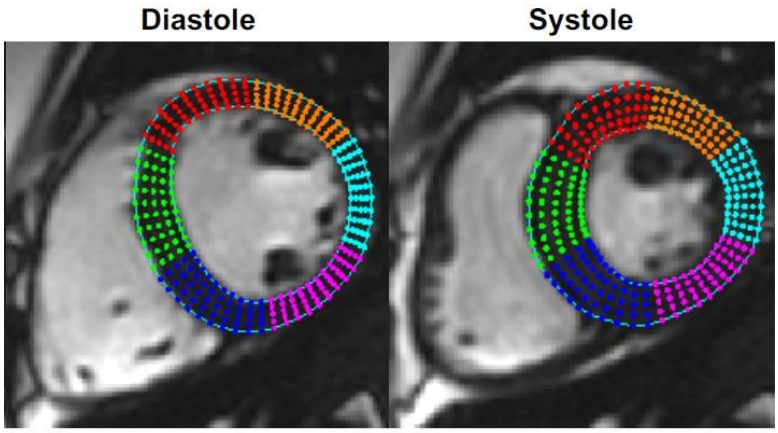


Abbildung 4: Kardiale MRT in kurzer Achse Ansicht: Visualisierung des Myokards während der Diastole (links) und Systole (rechts). Eine spezielle Software ermöglicht die Konturierung des Myokards (farbige Segmente) innerhalb der ermittelten epikardialen und endokardialen Grenzen zur Berechnung des myokardialen Strain.

Im Unterschied zu ähnlichen Softwareprogrammen wird anstelle der Gewebegrenzen der gesamte Bildinhalt einschließlich dem Blutspiegel und dem Myokard erfasst. Der globale radiale Strain (GRS) und der globale longitudinale Strain (GLS) wurden durch drei MRT-Aufnahmen im Zwei-, Drei- und Vierkammerblick bestimmt, wohingegen der globale zirkumferentielle Strain (GCS) durch Sequenzen apikal, mittig und basal des linken Ventrikels errechnet wurde.

Durch das manuelle Einzeichnen der Konturen des Endo- und Epikards zum Zeitpunkt der Enddiastole, und der anschließenden automatischen Verfolgung dieser Konturen durch die gesamte Aufnahme, errechnete die Software die jeweiligen Strainkomponenten. Zusätzlich wurden Spitzenwerte des systolischen Strains aufgenommen.

Zwei Personen führten die obengenannten Analysen bei allen Patienten durch. Dies waren zum einen ein Facharzt für Radiologie und zum anderen ein in die kardiale Funktionsanalyse und entsprechende Software eingearbeiteter Doktorand.

3.3 Bestimmung der myokardialen Eisenkonzentration

Die Quantifizierung des myokardialen Eisengehalts wurde unter Verwendung EKG-gegateter multi-echo GRE Sequenzen zur Bestimmung der transversalen Relaxationsrate R2* durchgeführt. Die Signalintensitätsbestimmung erfolgte im mitkardialen Septumabschnitt. Dazu wurde ein Region of Interest (ROI) innerhalb des Myokards gesetzt und dort die durchschnittliche Signalintensität über alle Echozeiten hinweg ermittelt. Der Wert wurde dann dazu benutzt, den Fit-Algorithmus zu kalibrieren um eine Bestimmung der myokardialen Relaxationsraten zu erreichen (Abbildung 5).

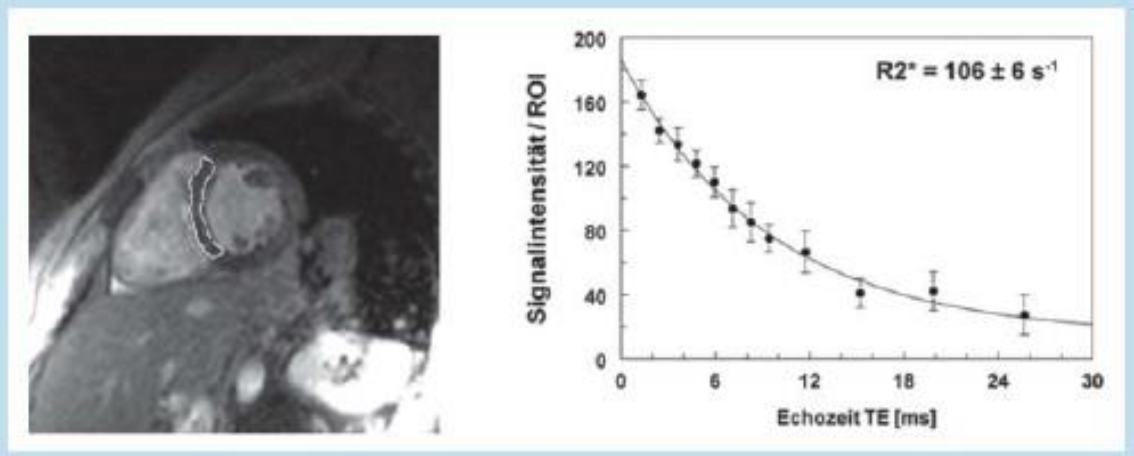


Abbildung 5: Kardiale MRT in kurzer Achsen-Schicht (Echozeit 8,3 ms) einer EKG-gegateten multi-echo GRE Sequenz bei einem 33-jährigen Thalassämie-Patienten. Nach Setzen der Region of Interest im Septum (gestricheltes Areal im linken Bild) und Anpassung mittels Fit-Algorithmus wurde eine Relaxationsrate von R2* = 106 s^{-1} errechnet, was einem T2*-Wert von 9,4 ms entspricht. Die myokardiale Eisenkonzentration ist damit stark erhöht (Schönnagel et al. 2013, S. 625).

Während der Durchführung der MRT wurde der Patient angewiesen den Atem anzuhalten, um Atem- /Bewegungsartefakte zu verhindern.

Normwerte für die myokardiale Relaxationsrate liegen bei $R2^* \leq 50\ s^{-1}$ beziehungsweise $T2^* \geq 20$ ms. In Patienten mit kardialer Eisenüberladung liegt der Grenzwert bei $T2^* < 20$ ms, wobei kleinere Werte mit einem zunehmendem Risiko für eine kardiale Dekompensation einhergehen (Patton et al. 2010).

Die Konzentrationen von Serumferritin und Hämoglobin lagen in den Patientenakten vor und erfolgten innerhalb von 6 Wochen um die MRT-Untersuchung.

3.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte unter Zuhilfenahme der Programme GraphPad Prism in der Version 6.0.0 (GraphPad Software, San Diego/Kalifornien, Vereinigte Staaten), sowie MedCalc für Windows in der Version 13.3.3.3.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgien). Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben und kategorische Variablen als absolute Zahlenangaben und Prozentwerte.

Zur Ermittlung der Übereinstimmung zwischen beiden Untersuchern wurde die Bland-Altman-Analyse durchgeführt (Bland und Altman 1986) und ein Intraklassen-Koeffizient berechnet. Dieser Koeffizient stellt ein Maß für die Reproduzierbarkeit der Messungen beider Rater dar. Kontinuierliche Daten wurden mit zweiseitigen Student's t-Tests und kategorische Variablen entweder mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem Fisher Exact Test verglichen. Ein p-Wert von $p \leq 0{,}05$ galt für alle Berechnungen als statistisch signifikant.

Zur Unterscheidung zwischen Patienten und Kontrollen auf der Grundlage von kardialen FT-MRT Parametern wurde eine Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse durchgeführt, bei der die Integrale (Area Under Curve, AUC) berechnet wurden. Hierbei wurden die optimalen Cut-off-Werte aus den ROC-Kurven ermittelt und unter Verwendung des Youden-Index bewertet. Der Youden-Index dient der Optimierung der Werte für Sensitivität und Spezifizität um die bestmögliche Vorhersage zu erzielen. Der Youden-Index kann dabei Werte

zwischen -1 und +1 annehmen, wobei höhere Werte auf eine bessere Eignung des spezifischen Schwellenwerts des Tests schließen lassen.

Eine multiple logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um unabhängige Prädiktoren für myokardiale Eisenablagerungen zu identifizieren wie Alter, Herzfrequenz sowie weitere kardiale FT-MRT Parameter, welche signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen aufwiesen.

4. Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Studienpopulation

Insgesamt wurden 175 Patienten in die Studie aufgenommen, die entweder zur Quantifizierung des myokardialen Eisengehalts vor Einleitung einer Eisenchelator-Therapie oder im Rahmen des Monitorings einer laufenden Eisenchelator-Therapie in der Klinik vorstellig wurden. Es handelte sich um 128 (68 Frauen, 60 Männer) Studienpatienten mit einem durchschnittlichen Alter von 29 ± 14 Jahren und 47 gesunde Kontrollpatienten (25 Frauen, 22 Männer) mit einem Durchschnittsalter von 31 ± 12 Jahren. Patienten mit Diagnose einer Thalassämie, Diamond-Blackfan-Annämie und sideroblastären Anämie erhielten regelmäßige Bluttransfusionen inklusive einer laufenden Therapie mittels Eisenchelatoren. Bei Patienten mit hereditärer Hämochromatose wurden therapeutische Aderlässe durchgeführt aufgrund einer erhöhten systemischen Eisenkonzentration.

Die Tabelle 2 liefert eine Übersicht über die diagnostizierten Grunderkrankungen im Kollektiv der Studienpatienten.

Tabelle 2: Grunderkrankungen bei den Studienpatienten

Grunderkrankung	**Studienpopulation n = 128**				**Kontrollgruppe n = 47**	
	Anzahl (n)	Anteil (%)	♂	♀	♂	♀
					22	25
Thalassämie	73	57,0	35	38	-	-
Hämochromatose	14	10,9	6	8	-	-
Friedrich-Ataxie	5	4,0	4	1	-	-
Diamond-Blackfan-Anämie	16	12,5	6	10	-	-
sideroblastäre Anämie	20	15,6	9	11	-	-

4.2 Gruppenvergleiche zur myokardialen Eisenkonzentration

4.2.1 Klinische Merkmale und Blutparameter

Die Patienten wurden für die weiteren Analysen entsprechend ihrer berechneten myokardialen T2*-Zeiten in zwei Gruppen aufgeteilt:

- 66 Patienten mit erhöhter myokardialer Eisenkonzentration: T2* < 20 ms
- 62 Patienten mit normaler myokardialer Eisenkonzentration: T2* > 20 ms.

Die Patienten mit T2* < 20 ms waren mit einem mittleren Alter von 26 ± 8 Jahren signifikant jünger als die Patienten mit T2* > 20 ms (32 ± 18 Jahre) und die Patienten der Kontrollgruppe. Hinsichtlich der Körperoberfläche (*Body Surface Area*, BSA) gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den Studienpatienten mit ihren jeweiligen krankheitsspezifischen Wachstumseinschränkungen und der Kontrollgruppe, die einen höheren BSA von 1,83 ± 0,26 m^2 aufwies ($p < 0,01$) (

Tabelle *3*).

Bei den Blutparametern wurden mit zunehmender myokardialer Eisenkonzentration signifikante Verringerungen der Hämoglobinkonzentration gemessen. Diese lag in der Kontrollgruppe bei 14 ± 1 mg/dl, betrug bei Patienten mit T2* > 20 ms 11 ± 2 mg/dl und war in der Gruppe der Patienten mit T2* < 20 ms mit 10 ± 2 mg/dl am niedrigsten. Bei den Ferritinkonzentrationen verhielt es sich entgegengesetzt, wobei die Gruppenunterschiede allesamt signifikant ausfielen (Tabelle 3). Die höchsten Ferritinkonzentrationen wurden mit durchschnittlich 3932 ± 5048 µg/l bei Patienten mit erhöhter myokardialer Eisenkonzentration vorgefunden. Bei Patienten mit niedriger myokardialer Eisenkonzentration wurde eine Konzentration von 1720 ± 1829 µg/l ermittelt und in der Kontrollgruppe lag der Wert bei 107 ± 107 µg/l (

Tabelle *3*).

Tabelle 3: Klinische Merkmale und Blutparameter

	T2* < 20 ms (n = 66)	**p-Wert**	**T2* > 20 ms (n = 62)**	**p-Wert**	**Kontrollen (n = 47)**
Klinische Parameter					
Alter (Jahre)	26 ± 8	**<0,05**	32 ± 18	0,60	31 ± 12
BSA (m²)	1,58 ± 0,20	0,12	1,65 ± 0,30	**<0,01**	1,83 ± 0,26
Blutparameter					
Hämoglobin (mg/dl)	10 ± 2	**<0,001**	11 ± 2	**<0,0001**	14 ± 1
Ferritin(µg/l)	3932 ± 5048	**<0,01**	1720 ± 1829	**<0,001**	107 ± 107

n – Anzahl, BSA – *Body Surface Area*

4.2.2 Kardiale Funktionsparameter

Patienten mit erhöhter myokardialer Eisenkonzentration (T2* < 20 ms) hatten eine signifikant geringere T2*-Zeit (9 ± 4 ms; $p < 0,0001$) im Vergleich zu Patienten mit niedrigen myokardialen Eisenkonzentrationen und den Personen der Kontrollgruppe (Tabelle 4). Bezüglich der Herzfrequenz während der kardialen MRT konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen detektiert werden.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von Patienten mit T2* < 20 ms war mit 54 ± 14 % signifikant ($p < 0,001$) niedriger als die entsprechenden Werte für Patienten mit T2* > 20 ms und der Kontrollgruppe. Das Herzzeitvolumen der Patienten mit T2* < 20 ms zeigte mit 3,0 ± 1,1 l/min/m^2 eine signifikante Reduktion gegenüber Patienten mit niedriger myokardialer Eisenkonzentration und den Personen der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$) (Tabelle 4).

Der LV Massenindex der Patienten mit T2* < 20 ms war mit 63 ±17 g/m^2 gegenüber den Patienten mit T2* > 20 ms sowie den Personen der Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,05$) erhöht. Der LV enddiastolische Volumenindex (LVEDVi) zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen auf. Der linksventrikuläre endsystolische Volumenindex (LVEDVi) war mit 46 ± 35 ml/m² bei Patienten mit T2* < 20 ms signifikant ($p < 0,01$) erhöht gegenüber Patienten mit niedriger myokardialer Eisenkonzentration und den Kontrollpersonen. Der linksventrikuläre Schlagvolumenindex (LVSVi) wies bei Patienten mit erhöhter myokardialer Eisenkonzentration einen signifikant ($p < 0,0001$) geringeren Wert auf als bei Patienten mit T2* > 20 ms (40 ± 13 ml/m^2 versus 50 ± 11 ml/m^2) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Kardiale MRT Parameter

Parameter	**T2* < 20 ms (n = 66)**	**p-Wert**	**T2* > 20 ms (n = 62)**	**p-Wert**	**Kontrollen (n = 47)**
T2* (ms)	9 ± 4	**<0,0001**	32 ± 5	0,14	34 ± 4
Herzfrequenz MRT (s^{-1})	77 ± 13	0,95	77 ± 14	0,13	72 ± 9
LVEF (%)	54 ± 14	**<0,001**	61 ± 6	0,27	62 ± 6
Flussmenge (l/min/m^2)	3,0 ± 1,1	**<0,0001**	3,8 ± 1,1	0,83	3,8 ± 0,8
LV Massenindex (g/m^2)	63 ± 17	**<0,05**	57 ± 9	0,26	59 ± 11
LVEDVi (ml/m^2)	93 ± 34	0.07	84 ± 16	0,54	83 ± 12
LVESVi (ml/m^2)	46 ± 35	**<0,01**	33 ± 9	0,23	31 ± 8
LVSVi (ml/m^2)	40 ± 13	**<0,0001**	50 ± 11	0,39	51 ± 8

n – Anzahl, MRT – Magnetresonanztomographie, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LV – linksventrikulär, LVEDVi – linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex, LVESVi – linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex, LVSVi – linksventrikulärer Schlagvolumen-index

4.2.3 Myokardiale Strainanalyse

Patienten mit T2* < 20 ms hatten die niedrigsten Werte für alle Strainparameter. Patienten mit myokardialem T2* < 20 ms wiesen außerdem verminderte Werte für GRS, GLS und GCS auf im Vergleich zu Patienten mit T2* > 20 ms und den gesunden Kontrollpersonen. Die Gruppenvergleiche fielen alle signifikant aus (Tabelle 5). Patienten mit T2* > 20 ms hatten einen signifikant niedrigeren GRS und GLS als die Personen in der Kontrollgruppe. Beim GCS gab es keine Unterschiede zwischen Patienten mit niedriger myokardialer Eisenkonzentration und den gesunden Kontrollen.

Tabelle 5: Myokardiale Strainanalyse

Strainparameter	**T2* < 20 ms (n = 66)**	**p-Wert**	**T2* > 20 ms (n = 62)**	**p-Wert**	**Kontrollen (n = 47)**
GRS (%)	35 ± 13	**<0,01**	42 ± 10	**<0,0001**	49 ± 9
GLS (%)	-15 ± 3	**<0,0001**	-18 ± 3	**<0,0001**	-20 ± 2
GCS (%)	-17 ± 4	**<0,0001**	-21 ± 3	0,24	-21 ± 3

n – Anzahl, GRS – globaler radialer Strain, GLS – globaler longitudinaler Strain, GCS – globaler zirkumferentieller Strain

Beispielhaft wurden die maximalen Strainwerte im Verlauf des linksventrikulären Kontraktionszyklus für je einen Patienten aus den drei Gruppen als Liniendiagramm dargestellt (Abbildung 6).

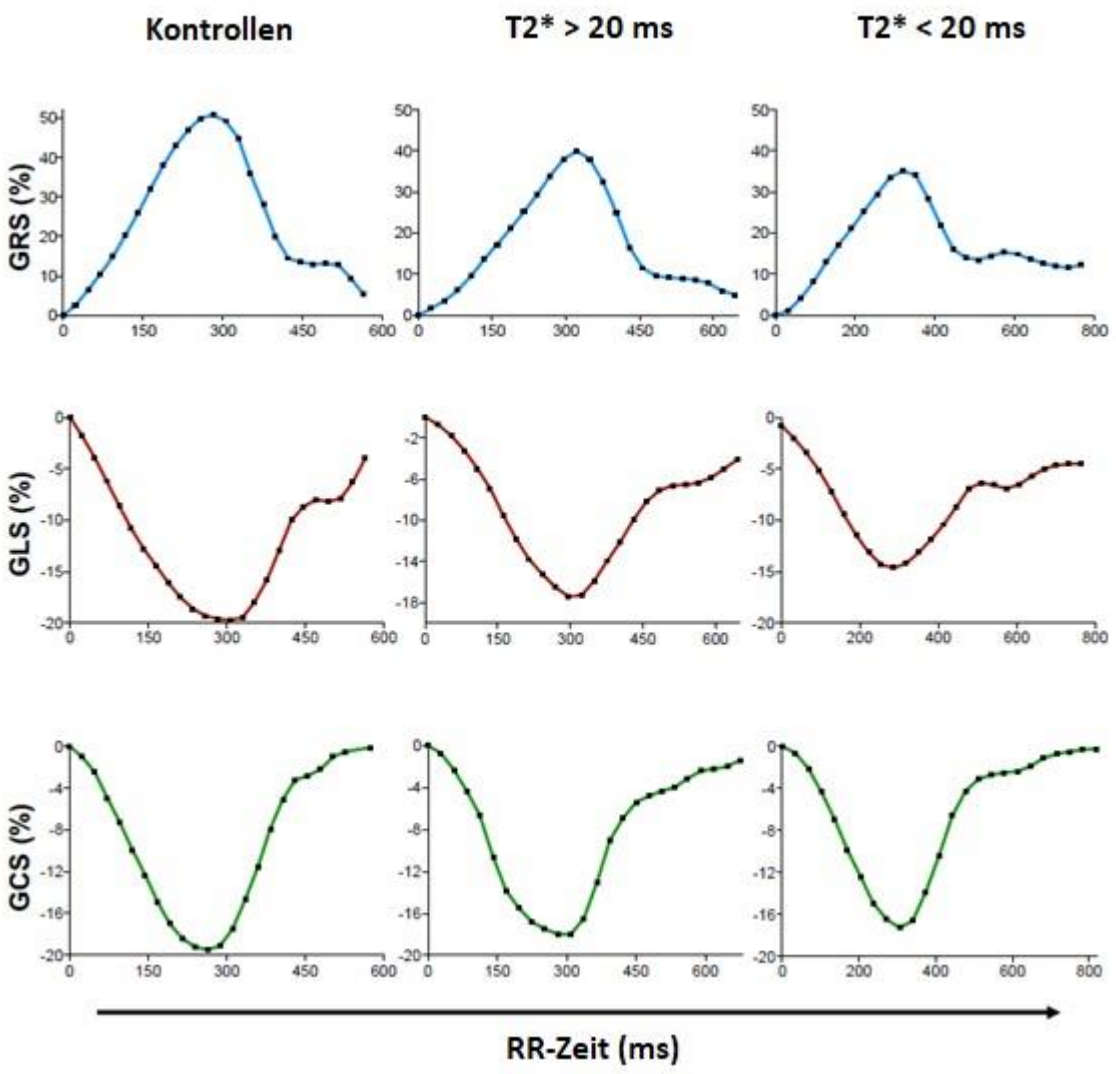


Abbildung 6: Liniendiagramm zum maximalen Strain des linksventrikulären Kontraktionszyklus für eine gesunde Kontrollperson (linke Spalte), einen Patienten mit niedriger Eisenkonzentration (T2* > 20 ms; mittlere Spalte) und einem Patienten mit stark erhöhter Eisenkonzentration (T2* < 20 ms; rechte Spalte). Im Vergleich zur Kontrollperson ist der myokardialer Strain bei beiden Patienten reduziert, was an den abgeflachten Peaks zu erkennen ist.

4.3 Korrelationen zwischen T2*-Zeit und systolischen Funktionsparametern

Es konnten signifikante Korrelationen zwischen der myokardialen T2*-Zeit, systolischen Funktionsparametern sowie Parametern der myokardialen Strainanalyse identifiziert werden. Der Zusammenhang war für LVEF, LVSVi und GRS positiv und für GLS und GCS negativ. In Tabelle 6 sind die Korrelationskoeffizienten und dazugehörigen p-Werte für die untersuchten systolischen Funktionsparameter aufgeführt.

Tabelle 6: Korrelationen zwischen T2*-Zeiten und systolischen Funktionsparametern

	Parameter	**Korrelationskoeffizient ρ**	**p-Wert**
Korrelation T2* mit...	LVEF	0,27	**<0,01**
	LVSVi	0,37	**<0,0001**
	GRS	0,24	**<0,01**
	GLS	-0,38	**<0,0001**
	GCS	-0,41	**<0,0001**

LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVSVi – linksventrikulärer Schlagvolumenindex, GRS – globaler radialer Strain, GLS – globaler longitudinaler Strain, GCS – globaler zirkumferentieller Strain

Der Zusammenhang von GRS, GLS, GCS mit T2*-Zeiten ist graphisch dargestellt (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

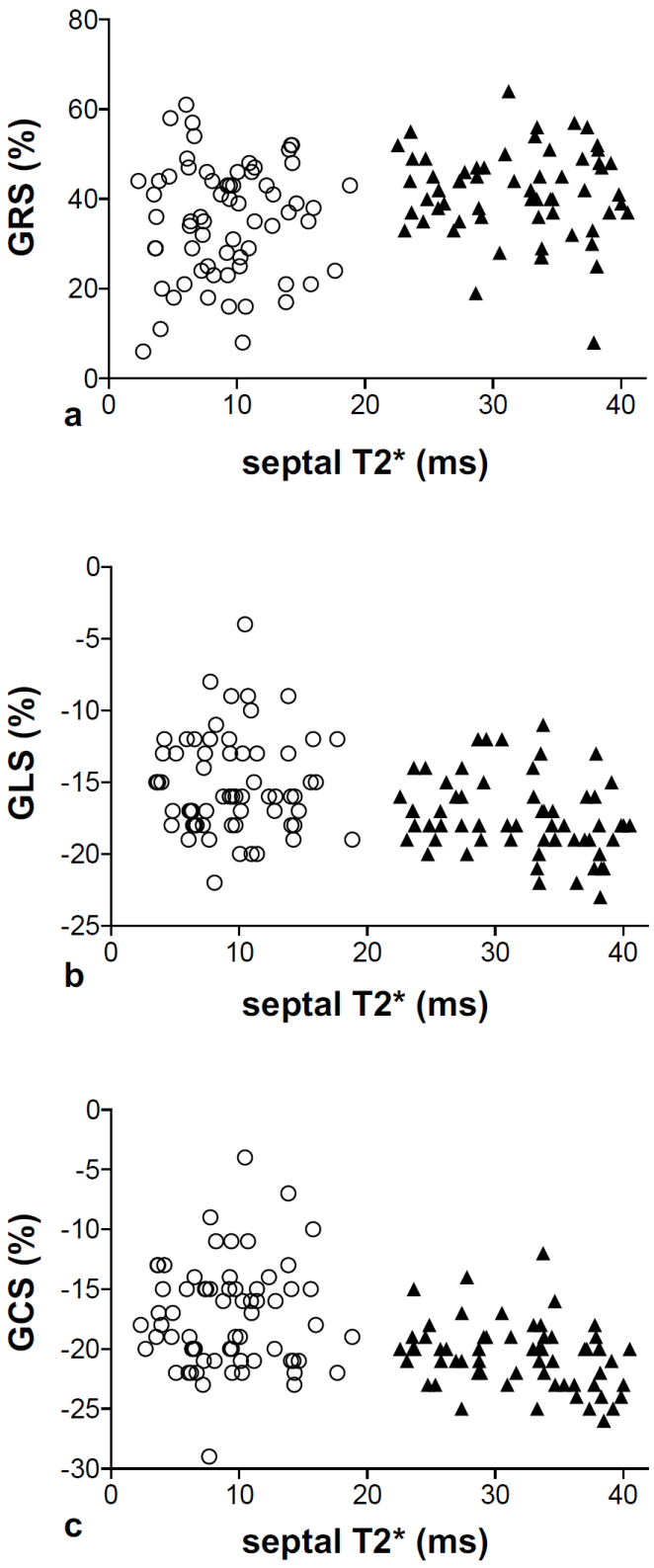


Abbildung 7: Verteilung der globalen systolischen LV-Spitzenwerte in (a) radialer, (b) longitudinaler und (c) zirkumferentieller Richtung. Hierbei stehen die Kreise für Patienten mit T2* < 20ms (stark erhöhte myokardiale Eisenkonzentration) und die Dreiecke für Patienten mit T2* > 20ms (normale myokardiale Eisenkonzentration).

Die Bland-Altman-Analyse bestätigte eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Messungen für GRS, GLS und GCS. Die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern war hoch und ohne systematische Über- oder Unterschätzung von Ergebnissen. Die Intraklassen-Koeffizienten lagen bei 0,95 oder höher für GRS, GLS und GCS (Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse der Bland-Altman-Analyse zur Reproduzierbarkeit der myokardialen Strainanalysen

	GRS (%)	**GLS (%)**	**GCS (%)**
Mittelwert ±SD	42 ± 12	-18 ± 3	-20 ± 3
Absolute Differenz ±SD	0,1 ± 2,1	0,02 ± 0,9	0,2 ± 1,4
Relative Differenz ±SD	0,5 ± 5,1	-0,02 ± 5,0	-0,9 ± 6,9
Intraklassen-Korrelationskoeffizient	0,99	0,98	0,95

LV – linksventrikuläre, GRS – globaler radialer Strain, GLS – globaler longitudinaler Strain, GCS – globaler zirkumferentieller Strain, SD - Standardabweichung

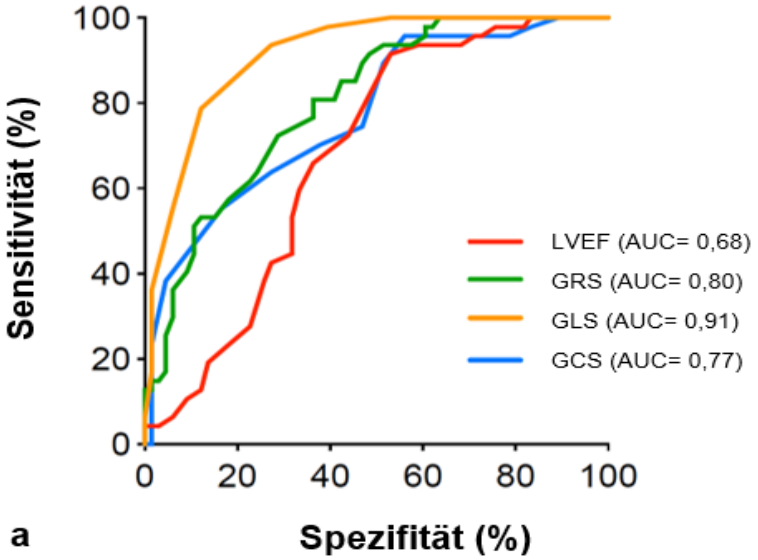
4.4 Indikatoren einer linksventrikulären Dysfunktion

Für Patienten mit stark erhöhter myokardialer Eisenkonzentration (T2* < 20 ms) ergab die ROC-Analyse für GLS die höchste AUC von 0,91 ($p < 0,0001$). Bei einem mittels Youden's index berechneten Cut-off von > –19 % ergab sich eine Sensitivität von 88 % und Spezifität von 79 % eine systolische LV-Dysfunktion anzuzeigen (Tabelle 8, Abbildung 8). Alle Strain-Parameter GRS (AUC 0,80), GLS (0,91) und GCS (AUC 0,77) waren der LVEF (0,68) überlegen in der Fähigkeit, eine systolische LV-Dysfunktion bei Patienten mit starker myokardialer Eisenüberladung (T2* < 20 ms) zu identifizieren (Tabelle 8).

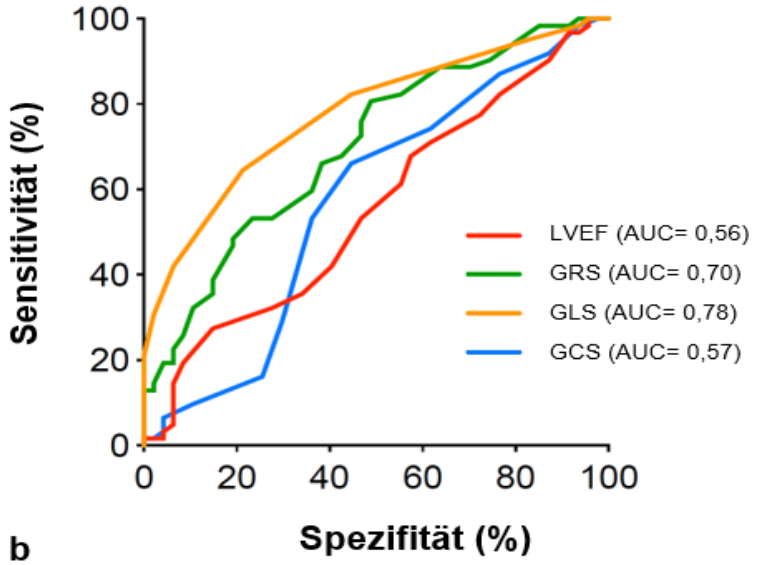
Tabelle 8: Ergebnisse der ROC-Analyse der Patienten mit myokardialem T2* < 20 ms gegenüber der Kontrollgruppe

Parameter	**AUC**	**95% KI**	**p vs. LVEF**	**Cut-off**	**Sensitivität (%)**	**Spezifität (%)**
LVEF	0,68	0,58-0,76	-	≤ 56 %	47 (35-60)	91 (80-98)
GRS	0,80	0,72-0,87	<0,05	≤ 41 %	64 (51-75)	81 (67-91)
GLS	0,91	0,85-0,96	<0,0001	> -19 %	88 (78-95)	79 (64-89)
GCS	0,77	0,69-0,85	<0,05	> -17 %	44 (32-57)	96 (86-100)

AUC – area under curve, KI – Konfidenzintervall, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVSVi – linksventrikulärer Schlagvolumenindex, GRS – globaler radialer Strain, GLS – globaler longitudinaler Strain, GCS – globaler zirkumferentieller Strain



a



b

Abbildung 8: ROC-Analyse zur Detektion einer LV-Funktionsstörung aufgrund myokardialer Eisenakkumulation. GLS mit einem cut-off Wert von > -19% zeigte die größte Genauigkeit in Patienten mit starker (T2*<20ms) (**a**) und normaler (T2*>20ms) (**b**) myokardialer Eisenkonzentration.

GRS (AUC 0,70) und GLS (AUC 0,78) waren auch der LVEF (AUC 0,56) überlegen, um eine systolische linksventrikuläre Dysfunktion bei Patienten mit T2* > 20 ms zu detektieren (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

Tabelle 9: Ergebnisse der ROC-Analyse der Patienten mit myokardialem T2* > 20 ms gegenüber der Kontrollgruppe.

Parameter	AUC	95% KI	p vs. LVEF	Cut-off	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
LVEF	0,56	(0,46-0,65)	-	≤ 57 %	27 (17-40)	85 (72-94)
GRS	0,70	(0,61-0,79)	<0,05	≤ 49 %	81 (69-90)	51 (36-66)
GLS	0,78	(0,69-0,85)	<0,001	> -19 %	65 (51-76)	79 (64-89)
GCS	0,57	(0,47-0,67)	0,77	> -22 %	66 (53-78)	55 (40-70)

AUC – area under curve, KI – Konfidenzintervall, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVSVi – linksventrikulärer Schlagvolumenindex, GRS – globaler radialer Strain, GLS – globaler longitudinaler Strain, GCS – globaler zirkumferentieller Strain

Mit Hilfe einer multiplen logistischen Regressionsanalyse wurden unabhängige Prädiktoren für myokardiale Eisenablagerungen bei Patienten mit systemischer Eisenüberladung und myokardialem T2* < 20 ms ermittelt. Dazu wurden alle signifikanten Parameter aus den univariaten Analysen einbezogen. Die multivariate Analyse identifizierte GLS (p < 0,0001; Odds Ratio 2,6; 95 % KI 1,67 - 3,94) als den stärksten unabhängigen Prädiktor für myokardiale Eisenablagerungen bei Patienten mit systemischer Eisenüberladung.

5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es den Stellenwert der kardialen FT-MRT zur Detektion einer systolischen, linksventrikulären Funktionsstörung als Folge einer myokardialen Eisenüberladung zu untersuchen. Konkret sollte die diagnostische Genauigkeit der kardialen FT-MRT zur Detektion einer systolischen LV-Funktionsstörung im Rahmen einer myokardialen Eisenüberladung untersucht werden. Außerdem sollte überprüft werden ob und inwiefern sich die einzelnen Strainkomponenten hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität in der Beurteilung der systolischen LV-Funktion unterscheiden.

Es zeigten sich in Patienten mit myokardialer Eisenüberladung (T2* < 20 ms) signifikant höhere GLS- und GCS-Werte im Vergleich zu Patienten ohne myokardiale Eisenüberladung (T2* > 20 ms) und der Kontrollgruppe. Außerdem wiesen Patienten mit stark erhöhtem Herzeisen einen signifikant niedrigeren GRS-Wert auf als Patienten ohne myokardiale Eisenüberladung.

In der ROC Analyse zeigten die Strainparameter in Patienten mit (T2* < 20 ms) und ohne (T2* > 20 ms) myokardiale Eisenüberladung jeweils eine größere AUC (GLS 0,91/0,76; GRS 0,80/0,70; GCS 0,77/0,56) als die LVEF (0,68/0,56), wobei für die Strainkomponente GLS jeweils die höchste AUC ermittelt wurde.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine systolische Funktionsstörung bei Patienten mit myokardialer Eisenüberladung mittels myokardialer Strainanalyse besser zu detektieren ist als mittels LVEF-Bestimmung.

Die Beurteilung der Herzfunktion kann in der klinischen Praxis durch unterschiedliche Untersuchungsmethoden vorgenommen werden. Die Echokardiografie ist eine in den letzten Jahrzehnten bewährte Methode zur Untersuchung und Darstellung von Bewegungsabläufen des Myokards in unterschiedlichen Segmenten. Das Verfahren zeichnet sich durch eine hohe räumliche und zeitliche Auflösung aus bei gleichzeitig guter Reproduzierbarkeit der Ergebnisse für den erfahrenen Anwender. Allerdings können Störfaktoren wie erhöhte Atembewegungen des Patienten oder der Blutfluss nicht eliminiert werden (Butz und Trappe 2012).

Grundlage der kardialen FT-MRT ist die kardiale MRT mit Akquisition von Cine-Sequenzen und das Post-processing mittels einer speziellen Analyse-Software. Dies gewährleistet die Darstellung und Analyse aller Herzsegmente. Es wurden sehr gute Ergebnisse hinsichtlich der Reproduzierbarkeit der myokardialen Strainanalysen mittels FR-MRT berichtet (Giusca et al. 2018; Rezaeian et al. 2020).

Die LVEF stellt als Maß für die globale systolische Herzfunktion den aktuellen Referenzstandard für deren Bewertung dar (Muser et al. 2018). Im Falle einer eiseninduzierten Kardiomyopathie spiegelt eine reduzierte LVEF die klinische Manifestation der Krankheit jedoch erst im fortgeschrittenen Stadium wieder (Anderson et al. 2001; Seldrum et al. 2011).

Stattdessen scheint die myokardiale Strainanalyse als Marker der globalen und regionalen Myokardfunktion den Nachweis von systolischen LV-Funktionsstörungen generell auch früher bzw. subklinisch zu ermöglichen (Muser et al. 2018; Kalam et al. 2014). In einer Studie an 4,312 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz zeigte sich eine Überlegenheit der myokardialen Strainanalyse mittels GLS gegenüber der LVEF zur Detektion einer LV-Dysfunktion. In 84 % der Patienten war die LVEF normwertig, wohingegen mit der myokardialen Strainanalyse bereits reduzierte GLS-Werte detektiert wurden (Park et al. 2018). Dies war auch in der RELAX-Studie zur Wirksamkeit von Sildenafil der Fall, wobei GLS in 65 % der Patienten mit Herzinsuffizienz aber normaler LVEF auffällig war (DeVore et al. 2017). In einer Untersuchung von 1,065 Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter LVEF konnte GLS als unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität identifiziert werden (Sengeløv et al. 2015). Eine prospektive multizentrische Studie mit 569 Patienten bestätigte den prognostischen Nutzen der myokardialen Strainanalyse in Patienten mit Zustand nach akuten Myokardinfarkt (Haugaa et al. 2013).

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten das diagnostische Potential der Strainanalyse mittels FT-MRT in Patienten mit myokardialer Eisenüberladung an, insbesondere bei Patienten mit erhaltener LVEF. Patienten mit eingeschränkter systolischer LV-Funktion aber noch normwertiger Ejektionsfraktion könnten so von einer frühzeitigen Detektion durch myokardiale FT-MRT profitieren (Ferrari und Menegazzo 2019; Haugaa und Dejgaard 2018).

Untersuchungen zur echokardiographischen Strainanalyse deuteten bereits auf eine Indikatorfunktion bei Patienten mit Thalassämie und myokardialer Eisenüberladung hin (Ari et al. 2017; Chen et al. 2015; Parsaee et al. 2017). So war die myokardiale Strainanalyse in Patienten mit Beta-Thalassämie gut dazu geeignet, lokale myokardiale Dysfunktionen aufzuzeigen (Hamdy 2007). Beim Therapie-Monitoring von gut eingestellten Beta-Thalassämie-Patienten konnten mittels echokardiographischer Strainanalyse trotz adäquater Eisenchelator-Therapie Einschränkungen der myokardialen Funktion festgestellt werden. Die Autoren schlussfolgerten, dass die echokardiographische Strainanalyse eine fortschrittliche Technik zur verbesserten Detektion der myokardialen Dysfunktion in Patienten mit Beta-Thalassämie darstellt (Magrì et al. 2008).

Eine Korrelation zwischen der myokardialen T2*-Relaxationszeit und der LVEF ist bei Patienten mit myokardialer Eisenüberladung berichtet (Seldrum et al. 2011; Carpenter et al. 2013; Leonardi et al. 2008). In der vorliegenden Untersuchung wurde ebenfalls eine Beziehung der T2*-Relaxationszeit als Indikator der myokardialen Eisenkonzentration und myokardialem Strain abgeleitet. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen auch die bisherigen Beobachtungen einer erhaltenen LVEF bei Patienten mit normalen myokardialen Eisenkonzentrationen (T2* > 20ms) (Ambati et al. 2013; Chouliaras et al. 2010).

GLS wurde als die sensitivste Strain-Komponente im Rahmen kardialer Erkrankungen beschrieben: Die kardialen Manifestationen von Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas per magna, aber auch der arteriellen Hypertonie scheinen mit der Beteiligung der Purkinje-Fasern zu beginnen. Anschließend wird durch kardiale Adaptionsmechanismen versucht, diese Einschränkung zu kompensieren. Dies geschieht, indem die subepikardialen Fasern hypertrophieren, was wiederum zu einer pathologischen Veränderung des GCS führt (Sengupta und Narula 2008).

Der GLS zeigte in dieser Arbeit die höchste Genauigkeit bei der Erkennung einer (frühen) systolischen LV-Dysfunktion. In bisherigen Studien wurde hervorgehoben, dass der GLS durch die subendokardial lokalisierten Purkinje-Fasern des Myokards bestimmt wird, während der GCS primär durch die Funktion myokardialer und subepikardialer Fasern geprägt ist. GRS bildet dagegen die Formveränderung der

gesamten Muskelwand des Herzens ab (Claus et al. 2015). Da die myokardiale Eisenüberladung primär subepikardiale Schichten betrifft, wäre bei dem untersuchten Patientenkollektiv ein vorwiegender Effekt auf den GCS zu erwarten (Monte et al. 2012).

Die Ergebnisse dieser Arbeit würden diese Annahme unterstützen, da ein abnormer GLS bereits in Patienten ohne myokardiale Eisenüberladung (T2*>20ms) vorlag, ein reduzierter GCS jedoch nur bei Patienten mit Eisenüberladung (T2*<20ms) evident war. Die Eisentoxizität scheint ein wesentlicher Faktor bei der Entwicklung einer LV-Dysfunktion in Patienten mit myokardialer Eisenüberladung zu sein. Dennoch bleibt die pathophysiologische Ursache multifaktoriell und beinhaltet z.b. auch eine chronische Hypoxie im Rahmen der chronischen Anämie welche die subendokardialen Myokardfasern betrifft (Parsaee et al. 2017).

In der vorliegenden Studie war mittels kardialer FT-MRT eine zuverlässigere Detektion einer systolischen LV-Dysfunktion möglich als mittels LVEF. Anhand der erstellten ROC-Kurven konnte mit einem optimalen cut-off Wert von –19 % der GLS als der genaueste Indikator für eine LV-Funktionseinschränkung bei Patienten mit myokardialer Eisenüberladung ermittelt werden. Auch GRS und GCS waren der LVEF überlegen, wenngleich weniger deutlich als GLS. Es war mittels kardialer FT-MRT möglich, Sollgrößen in Form von Cut-off-Werten zu bestimmen, welche eine LV-Dysfunktion durch myokardiale Eisenüberladung anzeigen können.

Die Analyse des myokardialen Strain mittels FT-MRT und dessen Beziehung zur myokardialen Eisenakkumulation (T2*) wurde auch in einer kürzlich publizierten Studie bei 91 Patienten mit Beta-Thalassämie von Rezaeian et al. (2020) untersucht. Es wurde eine myokardiale Strainanalyse durchgeführt mittels FT-MRT und mit den myokardialen T2*-Werten korreliert. Ausgewertet wurden neben den Strainkomponenten GLS, GCS und GRS und dem myokardialen T2* auch die ventrikulären Volumina und die LVEF. Der optimale Cut-off des GLS zur Vorhersage von myokardialem T2* < 20 ms lag bei - 16,5 %, bei einer Sensitivität und Spezifität von 73 % bzw. 63 %. Die Autoren konnten zeigen, dass die myokardialen Strainwerte GLS und GCS mit den T2*-Werten korrelierten, und dass die kardiale FT-MRT ein guter Indikator einer myokardialen Eisenüberladung und deren Auswirkungen auf die Herzfunktion darstellt (Rezaeian et al. 2020).

In einer anderen Studie untersuchten Ojha et al. (2021) 86 Patienten mit Beta-Thalassämie und erhaltener LVEF (>55%), Dabei zeigten 68 Patienten ein myokardiales T2* > 20 ms und 18 Patienten ein myokardiales T2* < 20 ms. In dieser Studie korrelierte nur GRS signifikant mit T2*, aber nicht GLS oder GCS. Der Cut-off für GRS zur Detektion einer myokardialen Eisenüberladung (T2* < 20ms) lag bei < 29,3%, bei einer Sensitivität von 76,5 % und Spezifität von 66,7 % (Ojha et al. 2021). Entgegen der zuvor zitierten Studie folgerten die Autoren, dass der myokardiale Strain nicht mit der Schwere der myokardialen Eisenüberladung korreliert, aber eine ideale Untersuchungsmethode ist um bereits subtile Veränderungen der systolischen LV-Funktion zu detektieren.

Auch Asadian et al. (2021) konnten den linksventrikulären GRS als besten Prädiktor einer myokardialen Eisenüberladung identifizieren. In die Studie wurden 154 Patienten mit Beta-Thalassämie eingeschlossen und die Unterschiede zwischen den Gruppen mit schwerer (T2*<10ms), mittlerer (T2* 10-20ms) und keiner (T2*>20ms) myokardialen Eisenüberladung hinsichtlich der kardialen FT-MRT analysiert. Eine fortschreitende Eisenüberladung führte primär zu Veränderungen des myokardialen Strain, dagegen traten Veränderungen anderer kardialer Funktionsparameter erst spät im Rahmen einer Eisenüberladung auf (Asadian et al. 2021).

Die Arbeitsgruppe um Alonso-Fernandez-Gatta et al. (2021) untersuchten den Stellenwert der kardialen FT-MRT in 31 Patienten mit myelodysplastischen Syndromen. GLS korrelierte mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und dem Tod (Hazard Ratio 0,4; 95 % Konfidenzintervall (0,15-0,98), p = 0,045). Der Cut-off für GLS in der ROC-Analyse betrug –17,7 %, bei einer Sensitivität von 63 %, Spezifität von 81 % und AUC von 0,69) (Alonso-Fernandez-Gatta et al. 2021).

In die vorliegende Studie wurden 128 Patienten mit primärer oder sekundärer Eisenüberladung und 47 gesunde Kontrollpersonen eingeschlossen. Es handelte sich um Patienten, die entweder zur Quantifizierung des myokardialen Eisengehalts vor Einleitung einer Eisenchelator-Therapie oder im Rahmen des Monitorings einer laufenden Eisenchelator-Therapie in der Klinik vorstellig wurden. Die Auswertungen erfolgten daher für ein gemischtes Patientenkollektiv im Sinne unterschiedlicher

Grunderkrankungen bezogen auf die Ätiologie der Eisenüberladung. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die einzelnen Formen bzw. Genese der Eisenüberladung ist daher nicht gesichert und muss in zukünftigen Studien überprüft werden.

Die Heterogenität der Ergebnisse der obigen Studien in Verbindung mit der geringen Datenlage zur Wertigkeit der myokardialen Strainanalyse mittels kardialer FT-MRT bei Patienten mit primärer oder sekundärer Eisenüberladung bestätigt die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen. Wünschenswert wäre in diesem Zusammenhang zudem die vollständige Angabe der verwendeten Geräte und Analyse-Software um Hersteller-bedingte Unterschiede besser beurteilen zu können.

6. Zusammenfassung

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien stellt die symptomatische Herzinsuffizienz mit einer Prävalenz von etwa 30 % die klinisch schwerwiegendste und zugleich häufigste Komplikation der (insbesondere sekundären) Eisenladung dar. Im klinischen Alltag wird die systolische Herzfunktion mittels Bestimmung der LVEF quantifiziert. Ziel der vorliegenden Studie war es, den Stellenwert der myokardialen Strainanalyse mittels kardialer FT-MRT in der Diagnostik einer systolischen LV-Funktionsstörung als Folge einer myokardialen Eisenüberladung zu analysieren

Es wurden 128 Patienten mit systemischer Eisenüberladung und 47 gesunde Kontrollpatienten eingeschlossen. Die myokardiale Eisenkonzentration wurde mittels kardialer MRT (myokardiale T2*-Relaxationszeit) bestimmt, mit Unterteilung der Patienten in eine Gruppe mit hoher (T2* < 20 ms; 66 Patienten) und eine weitere Gruppe mit normaler myokardialer Eisenkonzentration (T2* > 20 ms; 62 Patienten).

Patienten mit hoher myokardialer Eisenkonzentration (T2* < 20 ms) wiesen einen signifikant niedrigeren GRS-Wert auf als die Patienten mit niedriger myokardialer Eisenkonzentration (T2* > 20 ms). Zudem hatten die Patienten mit hoher myokardialer Eisenkonzentration signifikant höhere GLS- und GCS-Werte im Vergleich zu Patienten mit normaler myokardialer Eisenkonzentration und der Kontrollgruppe. In der ROC-Analyse zeigten die Strainparameter eine größere AUC (GLS 0,91; GRS 0,80; GCS 0,77 für T2* < 20ms und GLS 0,78; GRS 0,70; GCS 0,57 für T2* > 20ms) als die LVEF (0,68 bzw. 0,56) zur Detektion einer myokardialen Eisenakkumulation, wobei GLS die höchste AUC zeigte.

Die höhere diagnostische Genauigkeit der mittels kardialer FT-MRT bestimmten Strainparameter zur Detektion einer systolischen Funktionsstörung im Vergleich zur LVEF deutet darauf hin, dass eine frühzeitige Erkennung einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit einer kardialen Eisenüberladung mit diesem Verfahren möglich ist. Die frühzeitige Diagnose im präsymptomatischen Stadium der Herzinsuffizienz eröffnet die Möglichkeit der rechtzeitigen Einleitung einer adäquaten medikamentösen Therapie. Um weitere Einblicke in die diagnostische Wertigkeit der systolischen LV-Dysfunktion mittels kardialer FT-MRT zu erhalten sind Studien mit größerer Patientenzahl notwendig.

7. Summary

Patients with myocardial siderosis develop symptomatic heart failure in the progressive stages of the disease. In clinical practice, systolic cardiac function is quantified by determining the left ventricular ejection fraction (LVEF). The aim of the present study was to analyze the value of myocardial strain using feature tracking cardiac magnetic resonance imaging (FT-CMR) in the diagnosis of systolic LV dysfunction caused by myocardial iron overload.

A total of 128 patients with systemic iron overload disease and 47 healthy controls were recruited. The myocardial iron accumulation was determined by cardiac MRI assessing transversal myocardial relaxation times (T2*). According to the myocardial relaxation time T2*, patients were assigned to either severe (T2* < 20 ms; 66 patients) or no (T2* > 20ms; 62 patients) iron accumulation, and the control group (n = 47), respectively. It was found that patients with high myocardial iron accumulation (T2* < 20 ms) showed significantly lower GRS values than patients with normal myocardial iron concentrations (T2* > 20ms). In addition, patients with high myocardial iron accumulation revealed significantly higher GLS and GCS values compared to patients with normal iron concentrations. ROC analysis showed higher AUC values for myocardial strain parameters (GLS 0,91; GRS 0,80; GCS 0,77 für T2* < 20ms und GLS 0,78; GRS 0,70; GCS 0,57 für T2* > 20ms) than LVEF (0,68 and 0,56) for the detection of myocardial iron overload.

Since the diagnostic accuracy of strain parameters was superior to LVEF, assessment of myocardial strain by FT-CMR may allow early detection of systolic heart failure. Myocardial strain has the potential to serve as an early indicator of iron-induced systolic LV dysfunction. This could lead to early and pre-symptomatic diagnosis of cardiac failure in patients with myocardial iron overload and support adequate initiation of iron-chelating drug therapy in these patients. For confirmation of the results of this study and to gain further insights into diagnostic opportunities of LV systolic dysfunction using FT-CMR future studies in larger patient cohorts would be helpful.

8. Abkürzungsverzeichnis

AUC	*Area Under the Curve*
BSA	*Body Surface Area*
FT-CMR	*feature tracking cardiac magnetic resonance imaging*
FT-MRT	Feature Tracking Magnetresonanztomographie
GCS	globaler zirkumferentieller Strain
GLS	globaler longitudinaler Strain
GRE	Gradienten-Echo
GRS	globaler radialer Strain
LV	linksventrikulärer
LVEDVi	linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESVi	linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex
LVSVi	linksventrikulärer Schlagvolumen-index
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NTBI	nicht Transferrin-gebundenes Eisen
NYHA	New York Heart Association
R2/R2*	Relaxationszeit
ROC	*Receiver Operating Characteristic*
ROI	Region of Interest
SSFP	*steady state free precession*
T2/T2*	transversale Relaxationszeit
z. B.	zum Beispiel

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Eisenresorption im Dünndarm. Der basolaterale (Weiter-)Transport von zweiwertigen Eisenionen (Fe (II)) aus dem Zellinneren wird durch Hepcidin (gelb) und Ferroportin (blau) reguliert (Gröber 2016, S. 28). 2

Abbildung 2: Die gestrichelten schwarzen Pfeile kennzeichnen den physiologischen Eisenstoffwechsel. Die schwarzen Pfeile zeigen die Pfade der Eisenanreicherung (NTBI). (1) Eisen aus Bluttransfusionen reichert sich zunächst in Makrophagen an und wird bei Überladung ausgeschüttet wenn die Transferrin-Bidungskapazitäten gesättigt sind. (2) Die gestörte Erythropoese führt zum Absterben von 60 bis 80 % der Vorläuferzellen, mit nachfolgender Eisenausschüttung, wobei nicht das gesamte freigesetzte Eisen an Transferrin gebunden sein kann. (3) Störungen der Erythropoese wie im Falle der Diamond-Blackfan-Anämie sind ebenfalls verantwortlich für ein Ungleichgewicht zwischen vorhandenen Eisenmengen und Transferrinsättigung (Porter et al. 2014, S. 7). 4

Abbildung 3: Schematische Darstellung des longitudinalen, radialen und zirkumferentiellen Strains (Chitiboi und Axel 2017, S. 1266)..... 10

Abbildung 4: Kardiale MRT in kurzer Achse Ansicht: Visualisierung des Myokards während der Diastole (links) und Systole (rechts). Eine spezielle Software ermöglicht die Konturierung des Myokards (farbige Segmente) innerhalb der ermittelten epikardialen und endokardialen Grenzen zur Berechnung des myokardialen Strain. 14

Abbildung 5: Kardiale MRT in kurzer Achsen-Schicht (Echozeit 8,3 ms) einer EKG-gegateten multi-echo GRE Sequenz bei einem 33-jährigen Thalassämie-Patienten. Nach Setzen der Region of Interest im Septum (gestricheltes Areal im linken Bild) und Anpassung mittels Fit-Algorithmus wurde eine Relaxationsrate von R2* = 106 s^{-1} errechnet, was einem T2*-Wert von 9,4 ms entspricht. Die myokardiale Eisenkonzentration ist damit stark erhöht (Schönnagel et al. 2013, S. 625). 15

Abbildung 6: Liniendiagramm zum maximalen Strain des linksventrikulären Kontraktionszyklus für eine gesunde Kontrollperson (linke Spalte), einen Patienten

mit niedriger Eisenkonzentration (T2* > 20 ms; mittlere Spalte) und einem Patienten mit stark erhöhter Eisenkonzentration (T2* < 20 ms; rechte Spalte). Im Vergleich zur Kontrollperson ist der myokardialer Strain bei beiden Patienten reduziert, was an den abgeflachten Peaks zu erkennen ist. 24

Abbildung 7: Verteilung der globalen systolischen LV-Spitzenwerte in (a) radialer, (b) longitudinaler und (c) zirkumferentieller Richtung. Hierbei stehen die Kreise für Patienten mit T2* < 20ms (stark erhöhte myokardiale Eisenkonzentration) und die Dreiecke für Patienten mit T2* > 20ms (normale myokardiale Eisenkonzentration). 26

Abbildung 8: ROC-Analyse zur Detektion einer LV-Funktionsstörung aufgrund myokardialer Eisenakkumulation. GLS mit einem cut-off Wert von > -19% zeigte die größte Genauigkeit in Patienten mit starker (T2*<20ms) (**a**) und normaler (T2*>20ms) (**b**) myokardialer Eisenkonzentration. 28

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht zu häufigsten Ursachen der sekundären Eisenüberladung 5

Tabelle 2: Grunderkrankungen bei den Studienpatienten 18

Tabelle 3: Klinische Merkmale und Blutparameter 22

Tabelle 4: Kardiale MRT Parameter 23

Tabelle 5: Myokardiale Strainanalysen.....23

Tabelle 6: Korrelationen zwischen T2*-Zeiten und systolischen Funktionsparametern 25

Tabelle 7: Ergebnisse der Bland-Altman-Analyse zur Reproduzierbarkeit der myokardialen Strainanalysen 27

Tabelle 8: Ergebnisse der ROC-Analyse der Patienten mit myokardialem T2* < 20 ms gegenüber der Kontrollgruppe. 27

Tabelle 9: Ergebnisse der ROC-Analyse der Patienten mit myokardialem T2* > 20 ms gegenüber der Kontrollgruppe. ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

11. Literaturverzeichnis

Adams P, Altes A, Brissot P, Butzeck B, Cabantchik I, Cançado R, et al. Therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype. Hepatol Int. 2018;12(2):83–6. doi:10.1007/s12072-018-9855-0.

Alonso-Fernandez-Gatta M, Martin-Garcia A, Diez-Campelo M, Martin-Garcia AC, Barreiro-Pérez M, Lopez-Cadenas F, et al. Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking in Transfusion-Dependent Myelodysplastic Syndrome. Journal of cardiovascular imaging. 2021;29(4):331–44. doi:10.4250/jcvi.2020.0216.

Ambati SR, Randolph RE, Mennitt K, Kleinert DA, Weinsaft JW, Giardina PJ. Longitudinal monitoring of cardiac siderosis using cardiovascular magnetic resonance T2* in patients with thalassemia major on various chelation regimens: a 6-year study. Am J Hematol. 2013;88(8):652–6. doi:10.1002/ajh.23469.

Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. Eur Heart J. 2001;22(23):2171–9. doi:10.1053/euhj.2001.2822.

Ari ME, Ekici F, Çetin İİ, Tavil EB, Yaralı N, Işık P, et al. Assessment of left ventricular functions and myocardial iron load with tissue Doppler and speckle tracking echocardiography and T2* MRI in patients with β-thalassemia major. Echocardiography. 2017;34(3):383–9. doi:10.1111/echo.13463.

Asadian S, Rezaeian N, Hosseini L, Toloueitabar Y, Komasi MMH, Shayan L. How does iron deposition modify the myocardium? A feature-tracking cardiac magnetic resonance study. Int J Cardiovasc Imaging. 2021;37(11):3269–77. doi:10.1007/s10554-021-02305-0.

Attenberger U, Birkemeier KL, Chien D, Fries P, Giesel F, Nitz WR, et al. Praxiskurs MRT: Anleitung zur MRT-Physik über klinische Beispiele. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011.

Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet. 1986;1(8476):307–10. doi:Trial.

Blessberger H, Hackl M. Strain Echocardiography. Austrian Journal of Cardiology. 2018;25(11-12):343–8.

Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, Stefano P de, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica. 2004;89(10):1187–93. doi:Study.

Butz T, Trappe H-J. Möglichkeiten und Grenzen der myokardialen Strain-Analyse mittels Speckle-Tracking-Echokardiografie. Kardio up. 2012;08(03):193–200. doi:10.1055/s-0032-1310278.

Carpenter J-P, Pennell DJ. Role of T2* magnetic resonance in monitoring iron chelation therapy. Acta Haematol. 2009;122(2-3):146–54. doi:10.1159/000243799.

Carpenter J-P, Grasso AE, Porter JB, Shah F, Dooley J, Pennell DJ. On myocardial siderosis and left ventricular dysfunction in hemochromatosis. J Cardiovasc Magn Reson. 2013;15(1):24. doi:10.1186/1532-429X-15-24.

Chen M-R, Ko H-S, Chao T-F, Liu H-C, Kuo J-Y, Bulwer BE, et al. Relation of myocardial systolic mechanics to serum ferritin level as a prognosticator in thalassemia patients undergoing repeated transfusion. Echocardiography. 2015;32(1):79–88. doi:10.1111/echo.12590.

Chitiboi T, Axel L. Magnetic resonance imaging of myocardial strain: A review of current approaches. J Magn Reson Imaging. 2017;46(5):1263–80. doi:10.1002/jmri.25718.

Choi E-Y. Feature Tracking Analysis, the "Cherry-on-Top" of Cardiac Magnetic Resonance for Suspected Iron Overload Cardiomyopathy. Journal of cardiovascular imaging. 2021;29(4):345–6. doi:10.4250/jcvi.2021.0034.

Chouliaras GL, Kattamis A, Berdoukas V, Gotsis ED, Mavrogeni S, Ladis V. Cardiac magnetic resonance in transfusion dependent thalassaemia: assessment of iron

load and relationship to left ventricular ejection fraction. Br J Haematol. 2010;151(4):397–401. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08365.x.

Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E. Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: Principles, Normal Values, and Clinical Applications. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(12):1444–60. doi:10.1016/j.jcmg.2015.11.001.

Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2017;69(8):1043–56. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.012.

DeVore AD, McNulty S, Alenezi F, Ersboll M, Vader JM, Oh JK, et al. Impaired left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: insights from the RELAX trial. Eur J Heart Fail. 2017;19(7):893–900. doi:10.1002/ejhf.754.

Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2008;29(2):270–6. doi:10.1093/eurheartj/ehm342.

Ferrari F, Menegazzo WR. Global Longitudinal Strain or Measurement of Ejection Fraction: Which Method is Better in Stratifying Patients with Heart Failure? Arq Bras Cardiol. 2019;113(2):195–6. doi:10.5935/abc.20190151.

Gattermann N. The treatment of secondary hemochromatosis. Dtsch Arztebl Int. 2009;106(30):499-504, I. doi:10.3238/arztebl.2009.0499.

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien. Aktualisierung 02/2022. Version: 025/029_V3. 2022. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-029.html. Accessed 22 Aug 2022.

Giusca S, Korosoglou G, Zieschang V, Stoiber L, Schnackenburg B, Stehning C, et al. Reproducibility study on myocardial strain assessment using fast-SENC

cardiac magnetic resonance imaging. Sci Rep. 2018;8(1):14100. doi:10.1038/s41598-018-32226-3.

Gröber U. Vitamin D und die Regulation der Hepcidin-Ferroportin-Achse. Zs.f.Orthomol.Med. 2016;4(04):28–9. doi:10.1055/s-0035-1547587.

Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, Aronow WS, Jain D, Frishman WH. Cardiac involvement in hemochromatosis. Cardiol Rev. 2014;22(2):56–68. doi:10.1097/CRD.0b013e3182a67805.

Hamdy AM. Use of strain and tissue velocity imaging for early detection of regional myocardial dysfunction in patients with beta thalassemia. Eur J Echocardiogr. 2007;8(2):102–9. doi:10.1016/j.euje.2006.02.004.

Haugaa KH, Dejgaard LA. Global Longitudinal Strain: Ready for Clinical Use and Guideline Implementation. J Am Coll Cardiol. 2018;71(18):1958–9. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.015.

Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH, Ersbøll M, Valeur N, Svendsen JH, et al. Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6(8):841–50. doi:10.1016/j.jcmg.2013.03.005.

Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. Heart. 2014;100(21):1673–80. doi:10.1136/heartjnl-2014-305538.

Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2009;54(15):1407–24. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.094.

Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. Int J Hematol. 2008;88(1):7–15. doi:10.1007/s12185-008-0120-5.

Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. Am J Gastroenterol. 2019;114(8):1202–18. doi:10.14309/ajg.0000000000000315.

Leonardi B, Margossian R, Colan SD, Powell AJ. Relationship of magnetic resonance imaging estimation of myocardial iron to left ventricular systolic and diastolic function in thalassemia. JACC Cardiovasc Imaging. 2008;1(5):572–8. doi:10.1016/j.jcmg.2008.04.005.

Liu P, Olivieri N. Iron overload cardiomyopathies: new insights into an old disease. Cardiovasc Drugs Ther. 1994;8(1):101–10. doi:10.1007/BF00877096.

Magrì D, Sciomer S, Fedele F, Gualdi G, Casciani E, Pugliese P, et al. Early impairment of myocardial function in young patients with beta-thalassemia major. Eur J Haematol. 2008;80(6):515–22. doi:10.1111/j.1600-0609.2008.01054.x.

Markl M, Leupold J. Gradient echo imaging. J Magn Reson Imaging. 2012;35(6):1274–89. doi:10.1002/jmri.23638.

Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in β-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. Lancet. 2000;355(9220):2051–2. doi:10.1016/S0140-6736(00)02357-6.

Monte I, Buccheri S, Bottari V, Blundo A, Licciardi S, Romeo MA. Left ventricular rotational dynamics in Beta thalassemia major: a speckle-tracking echocardiographic study. J Am Soc Echocardiogr. 2012;25(10):1083–90. doi:10.1016/j.echo.2012.07.007.

Muser D, Castro SA, Santangeli P, Nucifora G. Clinical applications of feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging. World J Cardiol. 2018;10(11):210–21. doi:10.4330/wjc.v10.i11.210.

Nielsen P. Hepcidin — das Schlüsselenzym im Eisenhaushalt. MMW Fortschr Med. 2018;160(13):20–1. doi:10.1007/s15006-018-0747-y.

Nottin S, Doucende G, Schuster-Beck I, Dauzat M, Obert P. Alteration in left ventricular normal and shear strains evaluated by 2D-strain echocardiography in the athlete's heart. J Physiol. 2008;586(19):4721–33. doi:10.1113/jphysiol.2008.156323.

Ojha V, Ganga KP, Seth T, Roy A, Naik N, Jagia P, et al. Role of CMR feature-tracking derived left ventricular strain in predicting myocardial iron overload and assessing myocardial contractile dysfunction in patients with thalassemia major. Eur Radiol. 2021;31(8):6184–92. doi:10.1007/s00330-020-07599-7.

Olson LJ, Edwards WD, Holmes DR, Miller FA, Nordstrom LA, Baldus WP. Endomyocardial biopsy in hemochromatosis: clinicopathologic correlates in six cases. J Am Coll Cardiol. 1989;13(1):116–20. doi:10.1016/0735-1097(89)90558-5.

Park JJ, Park J-B, Park J-H, Cho G-Y. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2018;71(18):1947–57. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.064.

Parsaee M, Saedi S, Joghataei P, Azarkeivan A, Alizadeh Sani Z. Value of speckle tracking echocardiography for detection of clinically silent left ventricular dysfunction in patients with β-thalassemia. Hematology. 2017;22(9):554–8. doi:10.1080/10245332.2017.1312206.

Patton N, Brown G, Leung M, Bavishi K, Taylor J, Lloyd J, et al. Observational study of iron overload as assessed by magnetic resonance imaging in an adult population of transfusion-dependent patients with beta thalassaemia: significant association between low cardiac T2* < 10 ms and cardiac events. Intern Med J. 2010;40(6):419–26. doi:10.1111/j.1445-5994.2009.01981.x.

Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking. Int J Cardiovasc Imaging. 2008;24(5):479–91. doi:10.1007/s10554-007-9286-9.

Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. J Cardiovasc Magn Reson. 2016;18(1):51. doi:10.1186/s12968-016-0269-7.

Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis--a new look at an old disease. N Engl J Med. 2004;350(23):2383–97. doi:10.1056/NEJMra031573.

Pirat B, Khoury DS, Hartley CJ, Tiller L, Rao L, Schulz DG, et al. A novel feature-tracking echocardiographic method for the quantitation of regional myocardial function: validation in an animal model of ischemia-reperfusion. J Am Coll Cardiol. 2008;51(6):651–9. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.029.

Porter JB, Walter PB, Neumayr LD, Evans P, Bansal S, Garbowski M, et al. Mechanisms of plasma non-transferrin bound iron generation: insights from comparing transfused diamond blackfan anaemia with sickle cell and thalassaemia patients. Br J Haematol. 2014;167(5):692–6. doi:10.1111/bjh.13081.

Reiser M, Semmler W, Hricak H, editors. Magnetic resonance tomography. Berlin: Springer; 2008.

Rezaeian N, Mohtasham MA, Khaleel AJ, Parnianfard N, Kasani K, Golshan R. Comparison of global strain values of myocardium in beta-thalassemia major patients with iron load using specific feature tracking in cardiac magnetic resonance imaging. Int J Cardiovasc Imaging. 2020;36(7):1343–9. doi:10.1007/s10554-020-01835-3.

Schär M, Kozerke S, Fischer SE, Boesiger P. Cardiac SSFP imaging at 3 Tesla. Magn Reson Med. 2004;51(4):799–806. doi:10.1002/mrm.20024.

Schönnagel BP, Fischer R, Nielsen P, Grosse R, Adam G, Yamamura J. Eisenquantifizierung mittels MRT bei Eisenüberladung. RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin. 2013;185(7):621–7. doi:10.1055/s-0032-1330721.

Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update : Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing. J Cardiovasc Magn Reson. 2020;22(1):19. doi:10.1186/s12968-020-00610-6.

Seldrum S, Pierard S, Moniotte S, Vermeylen C, Vancraeynest D, Pasquet A, et al. Iron overload in polytransfused patients without heart failure is associated with

subclinical alterations of systolic left ventricular function using cardiovascular magnetic resonance tagging. J Cardiovasc Magn Reson. 2011;13:23. doi:10.1186/1532-429X-13-23.

Sengeløv M, Jørgensen PG, Jensen JS, Bruun NE, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, et al. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(12):1351–9. doi:10.1016/j.jcmg.2015.07.013.

Sengupta PP, Narula J. Reclassifying heart failure: predominantly subendocardial, subepicardial, and transmural. Heart Fail Clin. 2008;4(3):379–82. doi:10.1016/j.hfc.2008.03.013.

Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. Clin Res Cardiol. 2017;106(11):913–22. doi:10.1007/s00392-017-1137-7.

Udani K, Chris-Olaiya A, Ohadugha C, Malik A, Sansbury J, Paari D. Cardiovascular manifestations in hospitalized patients with hemochromatosis in the United States. International journal of cardiology. 2021;342:117–24. doi:10.1016/j.ijcard.2021.07.060.

Wood JC, Otto-Duessel M, Aguilar M, Nick H, Nelson MD, Coates TD, et al. Cardiac iron determines cardiac T2*, T2, and T1 in the gerbil model of iron cardiomyopathy. Circulation. 2005;112(4):535–43. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.504415.

Yingchoncharoen T, Agarwal, S, A, Popović Z, Marwick T. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. J Am Soc Echocardiogr. 2013;26(2):185–91. doi:10.1016/j.echo.2012.10.008.

Zhang A-S, Enns CA. Iron homeostasis: recently identified proteins provide insight into novel control mechanisms. J Biol Chem. 2009;284(2):711–5. doi:10.1074/jbc.R800017200.

Danksagung

In erster Linie möchte ich einen großen Dank Herrn PD Dr. Björn Schönnagel aussprechen, der mir die Möglichkeit gegeben hat an diesem spannenden Thema in seiner Arbeitsgruppe mitwirken zu können. Ebenso danken möchte ich Herrn Dr. Roland Fischer, der die über Jahre sorgfältig gesammelten Daten seiner Patienten zur Verfügung stellte um diese Studie zu ermöglichen.

Ein besonderer Dank geht an Herrn PD Dr. Tahir, der mit seiner motivierten Art es immer aufs Neue schaffte die Promotion voranzutreiben und mich stets in Praxis und Theorie unterstützte.

Zu guter Letzt ein großes Dankeschön an meine Ehefrau Alexandra, die mich in den zahlreichen Stunden der Promotion begleitet und mir den Umgang mit Word nahegebracht hat.

Lebenslauf

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....
(Philipp Tavrovski)