Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Innere Medizin II

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Rottbauer

Kardiales Remodeling bei Thalassämiepatienten in der kardialen Magnetresonanztomographie

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Anne Laura Dietrich

Geboren in Lauf an der Pegnitz

Abgabe im Jahr 2023

Amtierender Dekan: Prof. Dr. T. Wirth

1.Berichterstatter: Prof. Dr. M. Tadic

2.Berichterstatter: Prof. Dr. S. Schmidt

Tag der Promotion: 27.06.2024

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis……III
Abbildungsverzeichnis……IV
Tabellenverzeichnis……V
Präambel……VI
1 Einleitung 1
1.1 Geschichte und Krankheitsbeschreibung 1
1.1.1 Geschichtlicher Überblick über die Entdeckung und Therapie der Thalassämie 1
1.1.2 Aktuelles Krankheitsverständnis mit Überwachung und Therapie 4
1.2 Grundlagen 6
1.2.1 Kardiale Grundlagen 6
1.2.2 Grundlagen zu der MRT-Methode T2* 9
1.3 Fragestellung 10
2 Material und Methoden 12
2.1 Stichprobe und Material 12
2.2 Erhobene Daten 13
2.3 Auswertung der Bilder 13
2.3.1 Deformationsparameter 14
2.3.2 Volumetrische Parameter 18
2.3.3 T2*-Werte 18
2.4 Allgemeine und Labordaten 19
2.5 Statistische Auswertung 19
3 Ergebnisse 22
3.1 Allgemeine und Labordaten 22
3.2 Deformationsparameter 23
3.2.1 2D-Deformationsparameter des linken Ventrikels 24

3.2.2 2D-Deformationsparameter des rechten Ventrikels 26
3.2.3 3D-Deformationsparameter des linken Ventrikels 28
3.2.4 3D-Deformationsparameter des rechten Ventrikels 30
3.3 Volumetrische Daten 32
3.4 Eisenwerte 33
3.5 Korrelation von Eisenwerten und den Deformationsparametern 34
3.5.1 Korrelation der myokardialen T2*-Werte mit den Deformationsparametern 34
3.5.2 Korrelation der hepatischen T2*-Werte mit den Deformationsparametern 38
3.5.3 Korrelation der errechneten myokardialen Eisenkonzentrationen mit den Deformationsparametern 39
3.5.4 Korrelation der errechneten hepatischen Eisenkonzentration mit den Deformationsparametern 41
3.5.5 Korrelation der Serumferritinkonzentration mit den Deformationsparametern 42
3.5.6 Korrelation der verschiedenen Eisenwerte untereinander 43
4 Diskussion 45
4.1 Allgemeine und Labordaten 45
4.2 Volumetrische Daten 46
4.3 Deformationsparameter 46
4.4 Korrelationsberechnungen 51
4.5 Limitationen der Studie 55
4.6 Schlussfolgerung 57
5 Zusammenfassung 58
6 Literaturverzeichnis 60
Danksagung 69
Lebenslauf 70

Abkürzungsverzeichnis

- a´: maximale enddiastolische Strain-Rate
- Abb.: Abbildung
- AHA: American Heart Association
- BMI: Body Mass Index
- e´: maximale frühdiastolische Strain-Rate
- EDV: Enddiastolisches Volumen
- EF: Ejektionsfraktion
- eGFR: errechnete Glomeruläre Filtrationsrate
- EKG: Echokardiogramm
- ESV: Endsystolisches Volumen
- GLS: Globaler longitudinaler Strain
- GLSR: Globale longitudinale Strain-Rate
- GCS: Globaler zirkumferenzieller Strain
- GCSR: Globale zirkumferenzielle Strain-Rate
- GRS: Globaler radialer Strain
- GRSR: Globale radiale Strain-Rate
- Hb: Hämoglobin
- HbF: fetales Hämoglobin
- HZV: Herzzeitvolumen
- KA: kurze Achse
- LA: lange Achse
- LDH: Laktatdehydrogenase
- LV: Linker Ventrikel / linksventrikulär
- M: Mittelwert
- MRT: Magnetresonanztomographie
- ROI: Region Of Interest
- RV: Rechter Ventrikel / rechtsventrikulär
- s´: maximale endsystolische Strain-Rate
- SD: Standardabweichung (Standard Deviation)
- SV: Schlagvolumen

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Richtungen der Strains 8

Abb. 2: Region of Interest in allen vier für die Erhebung der Deformationsparameter verwendeten Ansichten 15

Abb. 3: Ergebnisdarstellung des Prozessierungsprogramms mit schlüssigen Ergebnissen 16

Abb. 4: Beispiel einer unlogischen Kurve in der segmentalen Strainaufschlüsselung 17

Abb. 5: Beispiel für einen ausgeschlossenen Wert 17

Abb. 6: Region of Interest für die Berechnung der volumetrischen Parameter in der Diastole 18

Abb. 7: Altersverteilung beider Gruppen 22

Abb. 8: Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beim 2D LV GLS 24

Abb. 9: Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beim 2D RV GLS LA und KA 27

Abb. 10: Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beim 3D LV GLS 29

Abb. 11: Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beim 3D RV GLS 31

Abb. 12: Übersicht über die Eisenbelastung der Patienten 34

Abb. 13: Zusammenhang zwischen dem 2D LV GLS und den myokardialen T2*-Werten 35

Abb. 14: Zusammenhang zwischen dem 2D RV GLS und den myokardialen T2*-Werten 36

Abb. 15: Zusammenhang zwischen dem 2D RV GRS LA und den myokardialen T2*-Werten 36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: **Charakteristika der beiden Gruppen und Labordaten** 23

Tabelle 2: **2D-Deformationsparameter des linken Ventrikels** 25

Tabelle 3: **2D-Deformationsparameter des rechten Ventrikels** 28

Tabelle 4: **3D-Deformationsparameter des linken Ventrikels** 30

Tabelle 5: **3D-Deformationsparameter des rechten Ventrikels** 32

Tabelle 6: **Volumetrische Daten** 33

Tabelle 7: **Korrelationen zwischen den Deformationsparametern und den myokardialen T2*-Werten** 37

Tabelle 8: **Korrelationen zwischen den Deformationsparametern und den hepatischen T2*-Werten** 39

Tabelle 9: **Korrelationen zwischen den Deformationsparametern und den errechneten myokardialen Eisenkonzentrationen** 40

Tabelle 10: **Korrelationen zwischen den Deformationsparametern und den errechneten hepatischen Eisenkonzentrationen** 42

Tabelle 11: **Korrelationen zwischen den Deformationsparametern und den Serumferritinkonzentrationen** 43

Tabelle 12: **Korrelationen der verschiedenen Eisenwerte untereinander** 44

Präambel

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde neben der männlichen nicht auch die weibliche Bezeichnung aufgeführt. Gemeint sind jedoch in allen Fällen sowohl Frauen als auch Männer.

Mit der eidesstattlichen Erklärung, die mit dem Promotionsgesuch eingereicht wird, wird bestätigt, dass nach der „Satzung der Universität Ulm zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ in der Fassung vom 16.10.2009 gearbeitet wurde.

1 Einleitung

Die Thalassämie ist eine weltweit verbreitete Erkrankung, die nach wie vor eine erhebliche Morbidität und Mortalität bei den Patienten verursacht. Darunter fallen insbesondere auch kardiale Schädigungen (Kremastinos et al. 2010; Borgna-Pignatti et al. 2004; Cario et al. 2022; Kattamis et al. 2020). Deshalb sollen in dieser Arbeit Untersuchungen zur frühzeitigen Diagnose eines kardialen Remodelings betrachtet werden.

1.1 Geschichte und Krankheitsbeschreibung

Zunächst soll die Grunderkrankung der Patienten, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden, erläutert werden.

1.1.1 Geschichtlicher Überblick über die Entdeckung und Therapie der Thalassämie

Primär wird ein geschichtlicher Überblick gegeben.

Cooley und Lee gelten mit ihrem 1925 erschienenen Artikel “A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes” als die Erstbeschreiber der schweren Thalassämie. Die hier beobachtete Erkrankung führte bereits in der frühen Kindheit zum Tod (Cooley u. Lee 1925; March et al. 1952). Im selben Jahr beschrieb Rietti unabhängig von Cooley und Lee in Italien einen hämolytischen Ikterus mit erhöhtem osmotischen Widerstand und damit reduzierter Fragilität der Erythrozyten der später als mildere Form demselben Formenkreis von Erkrankungen zugeordnet wurde (Rietti 1925; Chini u. Valeri 1949).

Der Name Thalassämie kam erstmals in den 1930er Jahren auf. Er leitet sich vom griechischen Wort „thalassa“ für Meer ab und geht auf die Annahme zurück, dass sich die Erkrankung auf Personen aus dem Mittelmeerraum beschränkt (Whipple u. Bradford 1936). Im Jahr 1944 wurden für milde und schwere Phänotypen der Erkrankung die Begriffe Thalassaemia minor und major geprägt (Valentine u. Neel 1944). Die Bezeichnung „intermediär“ für eine mittelschwere Ausprägung der Thalassämie entstand erst elf Jahre später (Sturgeon et al. 1955).

Caminopetros proklamierte Ende der 1930er Jahre, dass es sich um eine hereditäre Erkrankung handeln müsse, da auch bei den scheinbar gesunden Eltern Anomalien in den Erythrozyten festgestellt werden konnten (Caminopetros 1938). Die Forschung war geprägt von den sehr heterogenen Krankheitsbildern, deren Ursprung es noch zu klären galt (Chini u. Valeri 1949). Ein Defekt in der HbA-Synthese mit persistierender HbF-Synthese wurde 1952 als möglicher Ursprung der Krankheit von Rich vorgeschlagen (Rich 1952). Ein theoretisches Modell für die genetischen Grundlagen wurde 1959 von Ingram und Stretton vorgestellt. Sie teilten die Erkrankung in zwei Klassen, die α- und die β-Thalassämie mit Defekten in der α- beziehungsweise β-Kette des Hämoglobins, ein (Ingram u. Stretton 1959). Spätestens in diesem Jahr wurde mit einer Sammlung der diversen beschriebenen Fälle auch klar, dass sich die Erkrankung nicht auf den Mittelmeerraum beschränkt, sondern auch in Indien, Südostasien und Teilen Afrikas weit verbreitet ist (Chernoff 1959).

Schon früh wurde schwer an Thalassämie erkrankten Kindern Blut transfundiert. Regelmäßige Transfusionen zur Verhinderung eines zu stark sinkenden Hämoglobingehalts wurden als Standardtherapie jedoch lange vermieden, da sie zwar die Lebensqualität steigerten, aber aufgrund der resultierenden verstärkten Eisenüberladung schon im Jugend- oder jungen Erwachsenenalter zum kardial bedingten Tod führten (Rund 2016; Modell et al. 2000; Smith 1964). Aus diesem Grund wurde an einer Möglichkeit, Eisen zu eliminieren geforscht und Desferrioxamine (auch Deferoxamin) entdeckt (Keberle 1964; Smith 1964). Die parenterale Eisenchelattherapie mit dieser Substanz wurde ab Mitte der 1960er erforscht und schließlich zur breiteren Anwendung gebracht, sodass regelmäßige Transfusionen in Kombination mit der neuen Eiseneliminationstherapie möglich waren (Modell u. Beck 1974; Hussain et al. 1976). Diese therapeutischen Fortschritte steigerten die Lebenserwartung der Patienten (Modell et al. 1982). Weitere Forschungen führten in der Folge zu der Entdeckung des oralen Eisenchelators Deferipron und schließlich auch des zweiten oralen Eisenchelators Deferasirox (Kontoghiorghes et al. 1987; Vanorden u. Hagemann 2006). Auch diese Innovationen hatten einen positiven Effekt auf die Lebenserwartung der Patienten, jedoch nicht so stark wie erhofft (Modell et al. 2000; Aydınok et al. 2018).

Zur Überwachung der Therapie wurden Möglichkeiten der Eisenmessung gesucht. Ein einfacher Weg, die Eisenmengen im Körper einzuschätzen, ist die Messung der Ferritinkonzentration. Eine dauerhaft unter 2500 µg/l gehaltene Ferritinkonzentration verbessert das Überleben und reduziert die kardialen Komplikationen (Borgna-Pignatti et al. 2004; Olivieri et al. 1994). Allerdings misst Ferritin den Eisengehalt in den Speichern nur indirekt und ist selbst starken Schwankungen unterlegen, da es zu den akute-Phase-Proteinen zählt (Brittenham et al. 1993). So wurden Möglichkeiten erforscht, den Eisenspeicher in den verschiedenen Geweben direkt zu messen. In der Leber wurden zunächst Biopsien chemisch evaluiert, bevor in den 1980er Jahren zusätzlich nicht-invasive Methoden aufkamen: Bei diesen werden magnetische Eigenschaften der Gewebe untersucht. Primär wurden mit einem Superconducting Quantum Interference Device (SQUID) magnetische Suszeptibilitätsmessungen durchgeführt, die dann aber praktischer Gründe, wie der Kosten und der nötigen paramagnetfreien Umgebung wegen, von der MRT abgelöst wurden (Brittenham 1988; Brittenham et al. 1993; Kattamis u. Cappellini 2021a). Dafür wurde um die Jahrtausendwende die T2*-Methode etabliert. Diese wird zur Messung der Eisenbelastung sowohl in der Leber als auch im Myokard angewendet. (Anderson et al. 2001) Da die meisten Todesfälle kardial bedingt waren (Olivieri et al. 1994; Borgna-Pignatti et al. 2004), konnte die Möglichkeit, die Therapie direkt an die Menge der myokardialen Eisenablagerungen anzupassen, die Überlebensrate steigern (Modell et al. 2008).

Eine allogene Stammzelltransplantation wurde als einzige kurative Therapieoption erstmals 1981 durchgeführt (Thomas et al. 1982). Diese Behandlung war und ist jedoch mit erheblichen Risiken verbunden. Sie ist nur bei geeigneten Empfängern und passenden Spendern, im besten Fall nicht betroffenen, HLA-identen Geschwistern möglich (Sodani u. Oevermann 2021), und auch im Anschluss mit diversen Komplikationen verbunden, sodass die konservative Behandlung nach wie vor wichtig ist.

Mittlerweile ist Thalassämie durch die fortschreitende Migration global von Bedeutung (Kremastinos et al. 2010; Taher et al. 2018).

1.1.2 Aktuelles Krankheitsverständnis mit Überwachung und Therapie

Im Folgenden werden die heute gebräuchlichen und für diese Arbeit erforderlichen Begriffe und therapeutischen Ansätze zusammengefasst.

Die β-Thalassämie ist eine das β-Globingen betreffende Hämoglobinopathie. Dieses Gen liegt auf Chromosom 11 (Taher et al. 2018) und wird autosomal-rezessiv vererbt. Mutationen führen dazu, dass weniger oder keine β-Globinketten synthetisiert werden und es so zu einem Überschuss an α-Globinketten kommt. Dies verursacht eine ineffektive Erythropoese. Der Phänotyp ist abhängig von der Schwere der Mutation, der Häufigkeit des Auftretens in den Allelen - homozygot, gemischt heterozygot oder heterozygot - und dem gleichzeitigen Auftreten anderer Mutationen. Unter Letztere fallen insbesondere solche, die zu einer persistierenden HbF-Synthese führen, und Mutationen des α-Globin-Gens (Danjou et al. 2011).

So kommt es zu verschiedenen Ausprägungsgraden.

Der Begriff Thalassaemia major wird für die schwersten Ausprägungen der Krankheit verwendet. Dabei tritt schon in der frühen Kindheit eine schwere Anämie auf und die Patienten benötigen eine lebenslange Transfusionstherapie.
Thalassaemia intermedia ist die Bezeichnung für Phänotypen mit weniger schwerer Anämie, die in der Regel später im Leben auftreten. Die Patienten brauchen zumindest primär nicht dauerhaft Transfusionen.
Bei fehlender Symptomatik wird von Thalassaemia minor gesprochen (Taher et al. 2018).

Die Dysbalance zwischen α- und β-Globinketten führt zu ineffektiver Erythropoese und Hämolyse. Die daraus resultierende chronisch-hämolytische Anämie wirkt sich negativ auf das Wachstum aus und verursacht Organschäden und eine Cholezystolithiasis, während die ineffektive Erythropoese der Grund für eine Expansion des Knochenmarks und für eine extramedulläre Blutbildung ist. Das wiederum verursacht Knochendeformitäten, Osteopenien, eine Hepatosplenomegalie und paraspinale Pseudotumoren bei dortigen Blutbildungsherden. Unzureichende Blutbildung löst durch eine erhöhte Eisenresorption zudem eine primäre Eisenüberladung aus. Außerdem kommt es zu einem Zustand der Hyperkoagulabilität und damit vermehrt zu thromboembolischen Komplikationen (Taher et al. 2018).

Unbehandelt sterben die Patienten mit Thalssaemia major daher in der Regel noch im Kindesalter (Modell et al. 1982). Eine regelmäßige Behandlung mit Bluttransfusionen kann nicht nur die Anämie symptomatisch behandeln, sondern durch das ausreichende Angebot an gesunden Erythrozyten auch die ineffektive Erythropoese und damit deren Folgen unterdrücken (Cazzola et al. 1995; Smith 1955). Dafür ist es nötig die Hämoglobinkonzentration der Patienten dauerhaft nicht auf unter 9,5-10,5 g/dl und bei Patienten mit kardialen Schäden nicht auf unter 10,0-12,0 g/dl fallen zu lassen. Hierfür sollte alle zwei bis vier Wochen transfundiert werden (Trompeter 2021). Diese Therapie hat zwar die genannten positiven Effekte, jedoch entstehen Komplikationen durch die Transfusionen. Dabei ist insbesondere die sekundäre Eisenüberladung zu nennen (Smith 1964), denn der menschliche Körper hat keine aktive Möglichkeit, Eisen zu eliminieren (Anderson et al. 2001). Diese führt vor allem im Herz, der Leber und in endokrinen Organen zu Schäden (Kattamis u. Cappellini 2021a). Deshalb wird das überschüssige Eisen über eine Eisenchelattherapie renal aus dem Körper eliminiert (Modell u. Beck 1974). Dafür stehen heutzutage drei Chelatoren zur Verfügung: Deferoxamin zur parenteralen Applikation und Deferipron und Deferasirox zur oralen Therapie (Kattamis u. Cappellini 2021b). Die Eisenbelastung der Patienten muss sowohl vor Beginn der Chelattherapie hinsichtlich einer Notwenigkeit derselben als auch nach deren Start zur stetigen Anpassung der Medikation überwacht werden. Für dieses Monitoring stehen verschiedene Messmöglichkeiten zur Verfügung, die sich gegenseitig ergänzen. So wird die Serumferritinkonzentration regelmäßig gemessen. Die Lebereisenkonzentration kann durch die auf R2-Methoden basierende MRT-Technik von FerriScan® gemessen werden oder wie die myokardiale Eisenbelastung mit der T2*-Technik (Kattamis u. Cappellini 2021a).

Eine jährliche Überwachung durch MRT-Aufnahmen wird in den Leitlinien von 2022 empfohlen (Cario et al. 2022). Dabei kann die myokardiale Eisenbelastung klassifiziert werden. So wird ab einem T2*-Wert von unter 20 ms von einer Eisenüberladung gesprochen (Asadian et al. 2021; Rezaeian et al. 2020; Ojha et al. 2021), da in der Studie, auf welche diese Methode zurückgeht, bei allen Patienten mit ventrikulärer Dysfunktion ein T2*-Wert von unter 20ms festgestellt wurde (Anderson et al. 2001). Zum Teil wird von einer weiteren Untergliederung in eine leichte bis mittelgradige (10-20 ms) und schwere (<10 ms) Eisenüberladung

ausgegangen (Asadian et al. 2021; Ojha et al. 2021). Diese Unterscheidung wird unternommen, da das relative Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei T2*-Werten unter 10 ms im Vergleich zu Werten darüber bei 160 liegt (Kirk et al. 2009).

Es werden weitere Untersuchungen zur Überwachung des endokrinen Systems, der Leber und der kardialen Funktion empfohlen. Letzteres beinhaltet jährlich eine funktionelle Kardio-MRT und ein Langzeit-EKG (Cario et al. 2022).

Trotzdem bleiben kardiale Schäden eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität von Thalassämiepatienten (Borgna-Pignatti et al. 2004; Cario et al. 2022; Kattamis et al. 2020).

1.2 Grundlagen

1.2.1 Kardiale Grundlagen

Bei den oben genannten kardialen Schäden kommt es zum kardialen Remodeling, welches ebenso wie dessen Untersuchungsmethoden in diesem Kapitel erklärt werden.

1.2.1.1 Kardiales Remodeling

Kardiales Remodeling ist ein Vorgang, der ausgelöst durch diverse Triggerfaktoren eine Reaktion und einen Umbau des Myokards beschreibt, die letztendlich in eine Herzinsuffizienz münden (Riaz et al. 2017). Eine Schlüsselrolle kommt dabei dem myokardialen inflammatorischen Geschehen zu (Rutschow et al. 2006). Bei Patienten mit Thalassaemia major ist der Haupttriggerfaktor die myokardiale Eisenüberladung. Das freie Eisen, das im Blut nicht mehr gebunden werden kann, weil Transferrin bereits gesättigt ist, gelangt vor allem über spannungsabhängige L-Typ Calciumkanäle in die Kardiomyozyten. Dort bleibt ein Teil als freies zelluläres Eisen bestehen und führt unter anderem zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies. Diese verursachen Zellschäden und können zur Apoptose der Kardiomyozyten führen (Fraidenburg u. Machado 2016; Kremastinos et al. 2010).

1.2.1.2 Untersuchungsmethoden

Die meisten konventionellen nicht-invasiven Untersuchungsmethoden des Herzens dienen der Charakterisierung der systolischen Funktion. Unter ihnen ist vor allem

die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als wichtigster Parameter zu nennen. Außerdem können unter anderem Volumina wie das Schlagvolumen aus dem enddiastolischen und dem endsystolischen Volumen sowie das Herzzeitvolumen errechnet werden. Diese Größen verändern sich aber erst bei einer bereits deutlich vorhandenen Schädigung, wenn die systolische Funktion eben schon eingeschränkt ist. Eine Möglichkeit myokardiale Schädigungen frühzeitig, das heißt früher als mit herkömmlichen Untersuchungsmethoden zu entdecken, und damit eventuell eine bessere Ausgangssituation für die Behandlung zu generieren, bietet bei vielen Erkrankungen die Bestimmung von Deformationsparametern (Zuo et al. 2020; Tadic 2019).

Zu den Deformationsparametern gehören der Strain und die Strain-Rate.

Der Strain zeigt die Deformation der Gesamtheit aller Kardiomyozyten einer definierten Einheit. Er kann also global gemessen und damit auf das gesamte Herz bezogen oder nur für Regionen oder einzelne Segmente gemessen werden (Blessberger u. Hackl 2018). Die Einteilung der Segmente ist die der American Heart Association (AHA), welche den linken Ventrikel in 17 Teile untergliedert. Dabei liegen die Segmente 1 bis sechs basal, sieben bis zwölf in der Mitte, 13 bis 16 apikal und 17 ist die Herzspitze selbst (Cerqueira et al. 2002). Die Angabe des Strains erfolgt in Prozent vom Ausgangszustand, wobei der Ausgangszustand in der Regel als das Herz in der Enddiastole definiert ist. Die Veränderung kann in verschiedenen Richtungen gemessen werden. So gibt es den longitudinalen, den zirkumferenziellen und den radialen Strain. Der longitudinale Strain beschreibt die Verkürzung des Myokards entlang der langen Achse während der Kontraktion. Der zirkumferenzielle Strain zeigt die Myokardverkürzung im Querschnitt an. Das heißt, er gibt an, wie stark sich der Herzdurchmesser in der kurzen Achse verkleinert. Der radiale Strain ist dagegen ein Maß dafür, wie stark sich das Myokard im Laufe der Kontraktion in der kurzen Achse verdickt. Diese Deformationen sind in Abb. 1 auch graphisch dargestellt. Die Verkürzungen sind als negative Veränderungen definiert, wohingegen die Verdickung als positive Deformation formuliert wird. Somit haben der longitudinale und der zirkumferenzielle Strain ein negatives Vorzeichen und der radiale Strain ein positives (Blessberger u. Hackl 2018).

Die Berechnung erfolgt nach der Formel:

$Strain = \frac{Länge\ nach\ der\ Deformation - Ausgangslänge}{Ausgangslänge}$ (Pavlopoulos u. Nihoyannopoulos 2008)

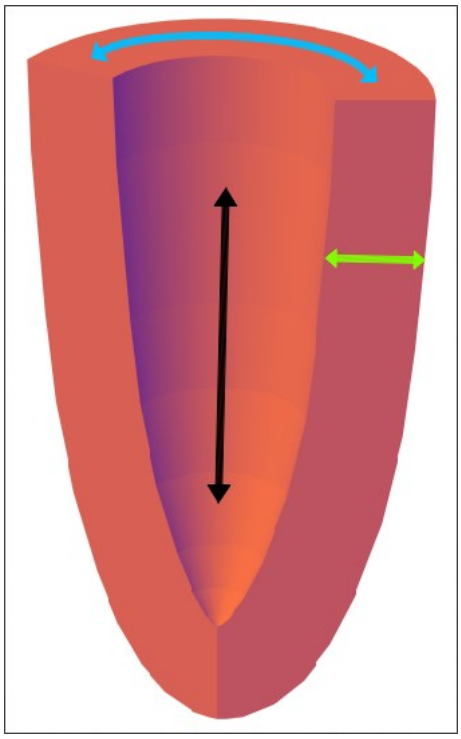


Abb. 1: Richtungen der Strains
schwarz – longitudinal, blau – zirkumferenziell, grün – radial, rot – Schema des Herzmuskels

Die Strain-Rate bezeichnet die Deformationsgeschwindigkeit und wird in 1/s angegeben. Sie ist definiert als Veränderung des Strains, also Deformationsveränderung pro Zeiteinheit (Pavlopoulos u. Nihoyannopoulos 2008).

$Strain - Rate = \frac{\Delta Strain}{\Delta Zeit}$ (Pavlopoulos u. Nihoyannopoulos 2008)

Die Strain-Rate wird üblicherweise zu drei Zeitpunkten bestimmt. Dabei ist

e´: die maximale frühdiastolische Strain-Rate

a´: die maximale enddiastolische Strain-Rate

s´: die maximale endsystolische Strain-Rate (Liu et al. 2018).

Deformationsparameter (Strain und Strain-Rate) können zwei- und dreidimensional gemessen werden (Liu et al. 2018). Die zweidimensionalen Messungen sind bereits Bestandteil klinischer Anwendungen, die dreidimensionalen werden bisher nur zu Forschungszwecken verwendet.

Ein weiterer Deformationsparameter ist die Torsion. Diese lässt sich aus der Rotation berechnen. Die Rotation beschreibt, wie stark sich der Winkel eines Ventrikelsegments im Laufe der Kontraktion bezogen auf die longitudinale Achse des linken Ventrikels verschiebt. Sie wird jeweils in einer Schicht in der kurzen Achse gemessen. Misst man die Rotation sowohl apikal als auch basal und berechnet die Differenz, erhält man die Torsion. Beide Kennwerte werden in Grad angegeben (Blessberger u. Binder 2010).

1.2.2 Grundlagen zu der MRT-Methode T2*

Wie es in 1.1.1 bereits erklärt wird, wurde die T2*-Methode in der Magnetresonanztomographie erdacht, um die Eisenkonzentration im Myokard zu bestimmen. Im Folgenden soll diese Technik näher erläutert werden.

T2* ist ein Relaxationsparameter der MRT, der durch Inhomogenitäten im lokalen magnetischen Feld entsteht, die bei Eisenüberladung erhöht sind. Dabei wird das gespeicherte Eisen im MR-Tomograph magnetisiert, was im magnetischen Feld zu diesen lokalen Inhomogenitäten führt. Dies verursacht einen Verlust der Phasenkohärenz der Wasserstoffprotonen um die Eisenablagerungen herum und so kommt es zu konzentrationsabhängigen Signalverlusten in den betroffenen Geweben. Dabei handelt es sich im Gegensatz zu T2, das eine Spin-Echo-Methode ist, um eine Gradienten-Echo-Technik (Anderson et al. 2001). T2* beschreibt die transversale Relaxationszeit und ist der Kehrwert der transversalen Relaxationsrate R2*. R2* ergibt sich aus einer irreversiblen Komponente R2 addiert mit einer reversiblen Komponente R2` und erläutert den MR-Signalzerfall. So besteht R2* als Gradienten-Echo-Sequenz, anders als Spin-Echo-Methoden, aus beiden Komponenten (Wunderlich et al. 2016). R2 ist vor allem „bedingt […] durch die Wechselwirkung der Spins untereinander (Spin-Spin-Relaxation)“ (Wunderlich et al. 2016, S. 1032), wobei der Spin als Eigendrehimpuls von Teilchen modelliert wird. R2´ entsteht durch die „Dephasierung der Spins der Wasserstoff-Atomkerne“ (Wunderlich et al. 2016, S. 1032). Die Methode lässt sich somit in folgender Formel darstellen:

$T2^* = \frac{1}{R2^*} = \frac{1}{R2} + \frac{1}{R2'}$ (Wunderlich et al. 2016)

Mit dieser Methodik lassen sich also Organsiderosen, vor allem im Herzen, entdecken. Abhängig von der Ausprägung lässt sich dann das Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz abschätzen. Es werden demnach, anders als bei den zuvor erläuterten Methoden, nicht direkt das kardiale Remodeling, sondern Eisenablagerungen, die zu kardialem Remodeling führen, gemessen. Die Werte werden in Millisekunden angegeben. Derzeit ist diese Methode das Mittel der Wahl, um Thalassämiepatienten bezüglich einer möglichen Eisenüberladung und damit indirekt auch bezüglich kardialem Remodeling zu überwachen und dann die Eisenchelattherapie entsprechend anzupassen (Kattamis u. Cappellini 2021a).

Um aus den T2*-Werten die myokardiale Eisenkonzentration zu berechnen, kann die folgende Formel verwendet werden:

$$Fe = 0{,}00985 \times \left(\frac{1000}{T2^*}\right)^{1{,}22}$$

Eisenkonzentration (Fe) in mg/g und T2* in ms (Carpenter et al. 2011)

Wird dieselbe MRT-Methodik auf die Leber angewendet, so benötigt man zur Berechnung der Eisenkonzentration eine andere Formel:

$$Fe = 0{,}0254 \times \frac{1000}{T2^*} + 0{,}202$$

Eisenkonzentration (Fe) in mg/g und T2* in ms (Wood et al. 2005)

1.3 Fragestellung

Auch wenn die auf Herzerkrankungen zurückzuführenden Todesfälle durch Fortschritte in der Untersuchung auf Eisenüberladung und in der darauf abgestimmten Eisenchelattherapie zurückgegangen sind, sind sie noch immer die Haupttodesursache dieser Patientengruppe (Aydınok et al. 2018; Voskaridou et al. 2019). Deshalb ist es notwendig, kardiale Schädigungen frühzeitig zu erkennen. Mit konventionellen funktionellen Untersuchungsmethoden des Herzens ist es kaum möglich, subtile Veränderungen zu bemerken, sodass auch eine Therapieanpassung erst bei deutlicheren Beeinträchtigungen erfolgen kann (Tadic 2019). Die T2*-Methode lässt indessen eine frühere Feststellung der Gefährdung der systolischen Funktion zu, indem sie Eisenüberladungen detektiert (Anderson et al. 2001). Trotzdem wäre es wünschenswert, vulnerable Patienten noch früher zu

erkennen, da abgelagertes Eisen zwar wieder gelöst werden kann, die Schäden jedoch nicht in jedem Fall vollständig reversibel sind (Marsella et al. 2011).

Diese Arbeit zielt also darauf ab, mögliche frühe Anzeichen auf ein klinisch noch inapparentes kardiales Remodeling bei Patienten mit Thalassaemia major weiter zu untersuchen und damit zu den bisherigen dazu durchgeführten Forschungen beizutragen, deren Ergebnisse noch uneindeutig sind. Dabei stellt sich die Frage, ob Deformationsparameter ein gutes Mittel sind, um potenzielle Schäden zumindest bei einem Teil der Patienten mit β-Thalassaemia major vor Auffälligkeiten in der T2*-Untersuchung und noch vor der Beeinträchtigung der Ejektionsfraktion zu entdecken.

Dazu soll im Besonderen folgende Frage beantwortet werden:

Frage 1: Sind die Deformationsparameter bei der Patientengruppe kleiner als bei der Kontrollgruppe?

Falls eine solche Beeinträchtigung bei den Patienten vorliegt, soll primär herausgefunden werden, ob diese reduzierte Deformation auf die erhöhte Eisenbelastung der Patienten zurückzuführen ist. Die zweite Frage, die deshalb ebenfalls beantwortet werden soll, lautet:

Frage 2: Korrelieren die T2*-Werte mit den Deformationsparametern der Patientengruppe?

2 Material und Methoden

Das Forschungsprojekt wurde zunächst der unabhängigen Ethikkommission der Universität Ulm in einem Ethikantrag vorgestellt und von dieser bewilligt. Das zugehörige Aktenzeichen lautet 468/21 FSt/Sta.

2.1 Stichprobe und Material

Es handelt sich um eine retrospektive Studie anhand von Kardio-MRT-Bildern von 77 Probanden. Diese Bilder wurden vor der Planung der Studie mit einem 1,5 T-Tomographen (Philips, Netherlands, CE Nummer: 78318CE01) aufgenommen. Es wurden SSFP(steady state free precession)-Cine-Sequenzen in der langen Achse im Vier-, Drei- und Zweikammerblick, sowie eine Bilderserie in der kurzen Achse jeweils über einen Herzzyklus hinweg verarbeitet. Zudem wurden Aufnahmen in T2*-Wichtung in der sagittalen Ansicht und ebenfalls über einen gesamten Herzzyklus hinweg verwendet.

Die Patientengruppe besteht aus Patienten mit β-Thalassaemia major. Sie sind also alle transfusionsabhängig, das heißt, dass sie, wie in Kapitel 1.1.2 erläutert, regelmäßige Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten benötigen. Um die Effektivität der dadurch erforderlichen Eisenchelattherapie zu überwachen, sind nach der aktuellen deutschen Leitlinie jährlich sowohl funktionelle Kardio-MRT-Untersuchungen als auch solche zur Bestimmung des Leber- und Herzeisengehalts indiziert, was im selben Kapitel ausgeführt wird. In diesem Rahmen entstandene Aufnahmen wurden für diese Arbeit herangezogen.

Eine normale Ejektionsfraktion wurde als Voraussetzung für eine Teilnahme festgelegt. Dies ist nötig, da eine Beeinträchtigung der Ejektionsfraktion erst in fortgeschrittenen Stadien auftritt und somit eine Aussage über die Detektion eines frühen kardialen Remodelings nicht mehr sinnvoll erscheint. Dies ist im Kapitel 1.3 näher beschrieben. Von den 61 volljährigen Patienten mit Thalassaemia major, von denen zwischen 2016 und Juni 2021 Kardio-MRT-Aufnahmen an der Universität Ulm erstellt wurden, wurden daher drei Patienten wegen unvollständiger Aufnahmen und drei wegen einer Ejektionsfraktion unter 55% ausgeschlossen. Es verblieben 55 Personen in der Patientengruppe.

Die Kontrollgruppe besteht aus 22 Patienten, bei denen die Kardio-MRT-Untersuchung 2016 zur Abklärung eines Verdachts auf eine koronare Herzerkrankung, eine Inflammation, oder auf eine Kardiomyopathie oder als Angiographie durchgeführt wurde. Es wurden nur solche Patienten in Betracht gezogen, die auf Grundlage der konventionellen Untersuchungsmethoden als kardial gesund eingestuft worden waren und bei denen deshalb von gesunden Kontrollen ausgegangen wurde. Außerdem mussten die Bilder den Anforderungen des Studienprotokolls entsprechen. Es mussten also jeweils während eines gesamten Herzzyklus Aufnahmen im Zwei-, Drei- und Vierkammerblick sowie in der kurzen Achse gemacht worden sein. Wegen der geringen Größe dieses Kollektivs konnte kein eigentliches Matching durchgeführt werden. Dennoch wurde der Versuch unternommen, ähnliche Ausprägungsverteilungen der Kontrollgruppe und der Patientengruppe bezüglich des Alters, des Geschlechts und des BMIs zu erreichen. Dies führte zu einer Gruppengröße von 22 Kontrollpatienten.

2.2 Erhobene Daten

Für die Aufnahmen aller Probanden wurden 2D- und 3D-Deformationsparameter und volumetrische Daten beider Ventrikel erhoben. Außerdem wurden allgemeine Patientendaten und, soweit vorhanden, Labordaten gesammelt, die im zeitlichen Zusammenhang mit den Aufnahmen stehen. Hier wurden das Alter und das Geschlecht, die Größe und das Gewicht zur Berechnung des BMI, sowie die Hämoglobin-, LDH-, Ferritin und Gesamtbilirubinkonzentration und die Konzentrationen des direkten und indirekten Bilirubins, der Serumglukose und des Kreatinins und die vom Labor mit der CKD-epi-Formel berrechnete eGFR erhoben. Die Patientengruppe wurde zudem mithilfe von T2*-gewichteten Aufnahmen auf eine Eisenüberladung des Herzens und der Leber untersucht.

2.3 Auswertung der Bilder

Für die Bilderanalyse wurde das Programm cvi[42] in der Version 5.6 von der Firma Circle Cardiovascular Imaging aus Calgary in Kanada verwendet.

2.3.1 Deformationsparameter

Es wurden stets die Werte für den Strain und die Strain-Rate, hierbei e´, a´ und s´ (siehe Kapitel 1.2.1.2), und die Torsion des linken Ventrikels in 2D erhoben.

Für den rechten Ventrikel wurden der GLS und die GLSR in 2D im Vierkammerblick gemessen, während der GRS und die GRSR in 2D sowohl im Vierkammerblick als auch in der kurzen Achse befundet wurden. Auch der GCS, die GCSR und die Torsionswerte in 2D wurden in der kurzen Achse errechnet. Für die Berechnungen der 2D-Deformationsparameter des linken Ventrikels wurden in der langen Achse zusätzlich der Drei- und der Zweikammerblick einbezogen. Für die 3D-Daten des rechten Ventrikels – GLS, GLSR, GCS, GCSR, GRS und GRSR – wurden wiederum der Vierkammerblick und die Aufnahmen in der kurzen Achse verwendet, während für die 3D-Daten des linken Ventrikels – GLS, GLSR, GCS, GCSR, GRS und GRSR – zusätzlich Daten des Drei- und des Zweikammerblicks eingerechnet wurden.

Dafür wurden die Bilder in das Programm cvi[42] und dort in das Modul zur Strainanalyse geladen. Darin wurde im Zwei-, Drei- und Vierkammerblick jeweils in der ersten Phase, also in der Diastole, die ROI des linken und im Falle des Vierkammerblicks auch des rechten Ventrikels manuell konturiert, indem sowohl die Grenzen des Epi- als auch des Endokards markiert wurden (Asadian et al. 2021). Dabei wurde darauf geachtet, dass weder das Perikard noch die Ventrikelvolumina eingeschlossen wurden. Bei den Aufnahmen in der kurzen Achse wurde, ebenfalls in der ersten Phase, die ROI des linken und rechten Ventrikels in allen Schichten konturiert (Asadian et al. 2021), in denen sie hinreichend gut erkennbar war, aber immer in mindestens vier Ebenen, um eine Berechnung der 3D-Werte zu ermöglichen. Die Ansichten mit den eingezeichneten ROIs stellt Abb. 2 beispielhaft dar.

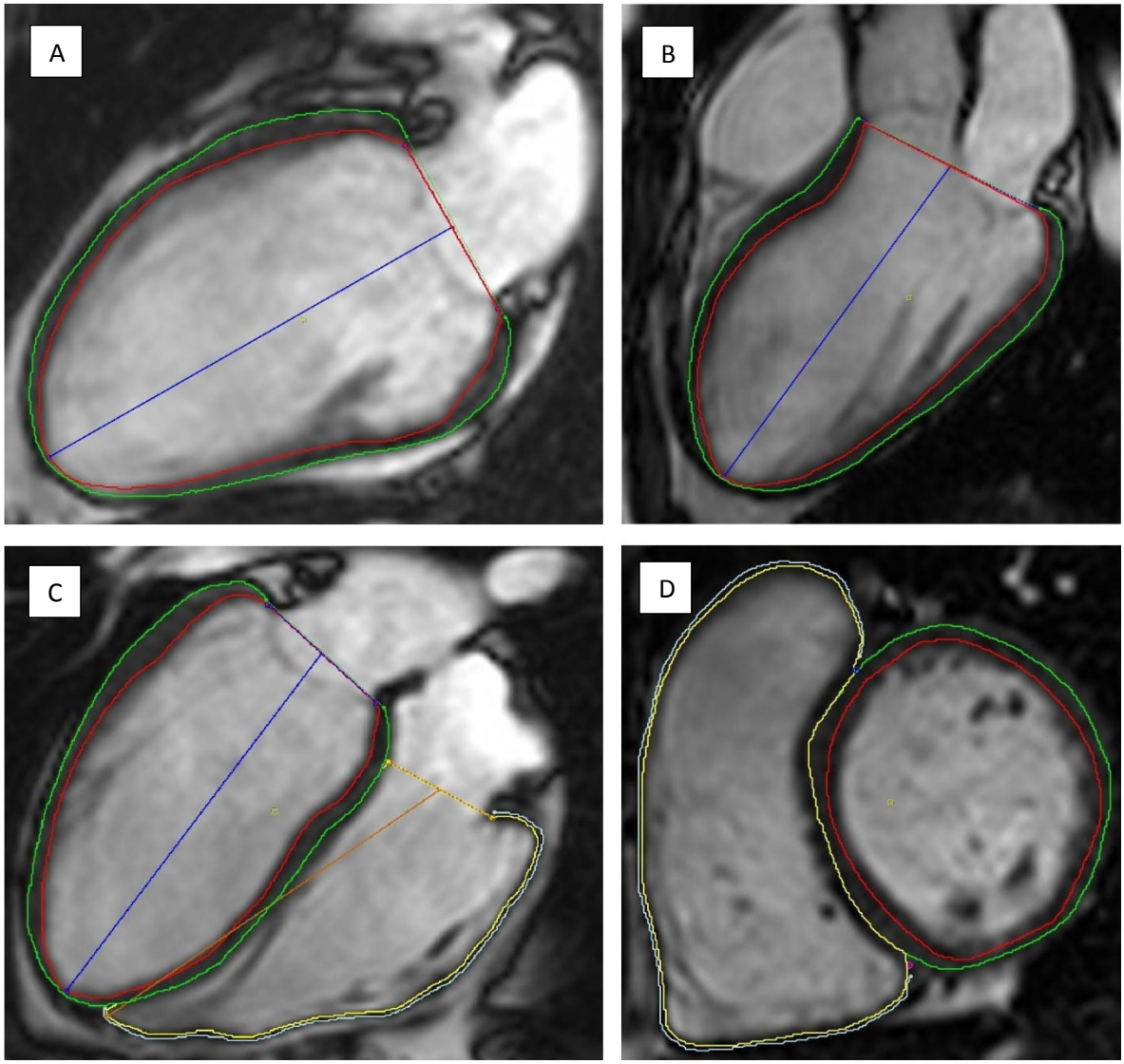


Abb. 2: Region of Interest in allen vier für die Erhebung der Deformationsparameter verwendeten Ansichten
grün – Epikard des linken Ventrikels (LV), rot – Endokard des LV, hellblau – Epikard des rechten Ventrikels (RV), gelb – Endokard des RV, blaue Achse – lange Achse des LV, braune Achse – lange Achse des RV; blauer und lila Punkt – Insertionspunkte des RV, A - Zweikammerblick, B – Dreikammerblick, C – Vierkammerblick, D – ein Schnittbild in der kurzen Achse auf apikaler Ventrikelhöhe

Die Berechnung der erforderlichen Parameter erfolgte daraufhin durch das Programm. Es generierte für die oben genannten Strains und Strain-Rates Kurven. Außerdem generierte es Kurven und Übersichten der segmentalen Strains der Segmente eins bis 16 des LV (siehe Kapitel 1.2.1.2) und für beide Ventrikel regionale Strain-Kurven. Für die segmentalen Strains des LVs wurden zudem Bull's-eye-Darstellungen generiert. Die Art der Graphiken ist in Abb. 3 aufgeführt. Wenn in den segmentalen, beziehungsweise im Falle des RV den regionalen Kurven, eine Kurve mit falschem Vorzeichen auffiel, wurde versucht, einen Fehler in der Konturierung zu entdecken und gegebenenfalls zu beheben. War dies nicht möglich, wurde das entsprechende Segment, beziehungsweise die entsprechende

Region ausgeschlossen und somit ein Durchschnitt aus den übrigen Segmenten beziehungsweise Regionen anhand der übereinander gelagerten Kurven errechnet. Eine exemplarische Darstellung einer solchen segmentalen Strainkurve mit falschem Vorzeichen sieht man in Abb. 4. So konnten die Maximalwerte der globalen Strains abgelesen werden. Auch die Werte für die Strain-Rates, jeweils e‘, a‘ und s‘, konnten den Kurven entnommen werden.

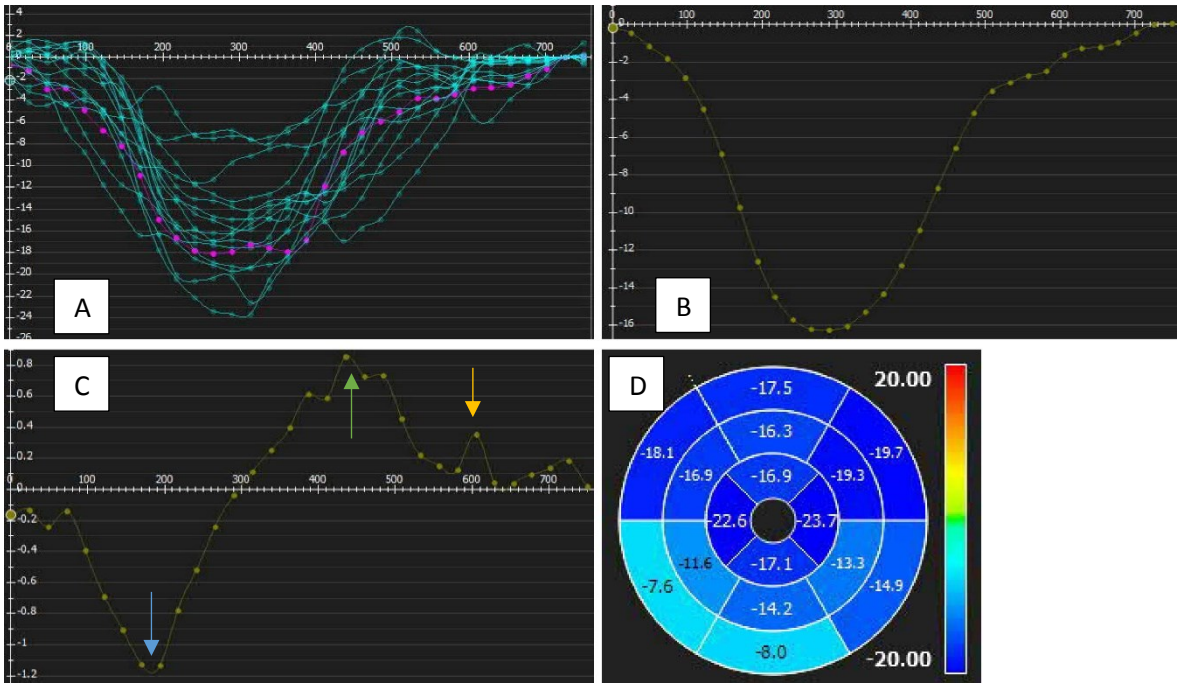


Abb. 3: Ergebnisdarstellung des Prozessierungsprogramms mit schlüssigen Ergebnissen
A – die segmentale Aufschlüsselung eines zweidimensionalen zirkumferenziellen Strains des linken Ventrikels mit der zufällig ausgewählten lila gefärbten Kurve des (basal-anteroseptalen) American-Heart-Assciation (AHA)-Segments 2 mit der Zeit in ms auf der x-Achse und dem Strain auf der y-Achse in %; B – der zweidimensionale linksventrikuläre globale zirkumferenzielle Strain (2D LV GCS) mit der Zeit in ms auf der x-Achse und dem Strain auf der y-Achse in % und einem bei 16,2 % liegendem Maximum; C – die Strain-Rate des 2D LV GCS mit den durch Pfeile markierten Maxima e´, der maximalen frühdiastolischen Strain-Rate in grün, a´, der maximalen enddiastolischen Strain-Rate in gelb und s´, der maximalen endsystolischen Strain-Rate in blau mit der Zeit in ms auf der x-Achse und der Strain-Rate in 1/s auf der y-Achse; D – maximale zirkumferenzielle Strains der AHA-Segmente 1 bis 16 in % in der Bull’s-eye-Darstellung mit der rechts dargestellten Farbkodierung von 20 bis -20 %

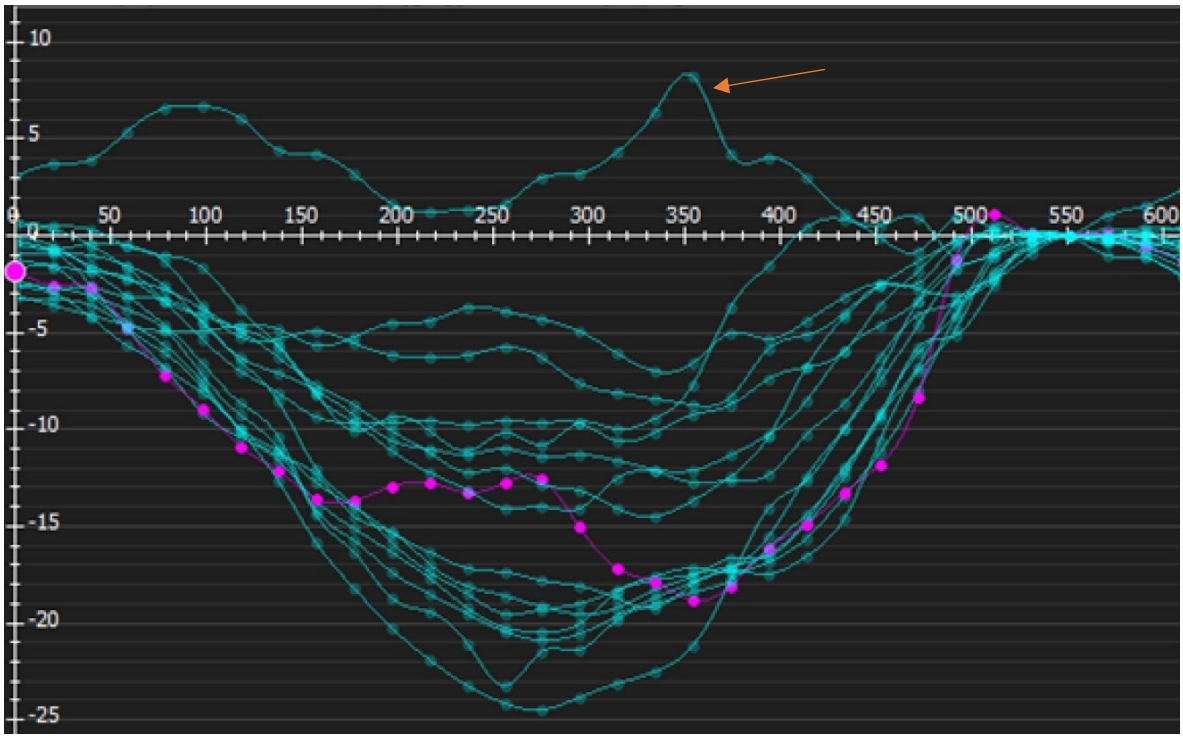


Abb. 4: Beispiel einer unlogischen Kurve in der segmentalen Strainaufschlüsselung
beim dreidimensionalen zirkumferenziellen Strain eines linken Ventrikels, Markierung der unlogischen (positiven) Kurve mit einem orangen Pfeil**,** in lila die zufällig ausgewählte Kurve des (basal anteroseptalen) American-Heart-Assciation (AHA)-Segments 2 mit der Zeit in ms auf der x-Achse und dem Strain in % auf der y-Achse

In Einzelfällen, wenn den durch das Programm erstellten Graphen keinerlei sinnvolle Werte entnommen werden konnten, wurden für den jeweiligen Patienten diese Parameter nicht erhoben. Dies trifft auf die Torsions-Werte von zehn Probanden und den GCS und die GCSR in 3D eines Studienteilnehmers zu. Ein Beispiel für solche nicht verwertbaren Ergebnisse zeigt Abb. 5.

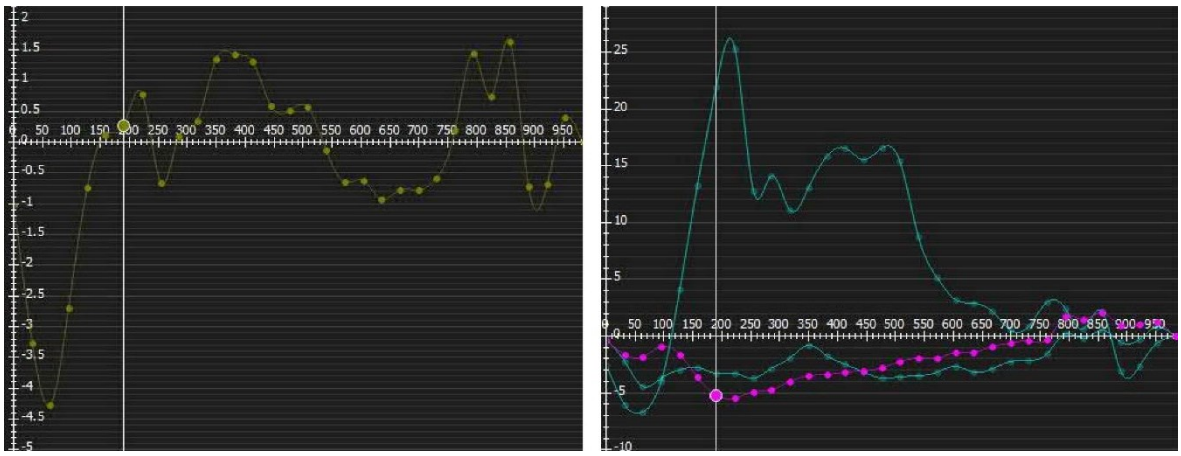


Abb. 5: Beispiel für einen ausgeschlossenen Wert
an nicht nachvollziehbaren Kurven des dreidimensionalen globalen zirkumferenziellen Strains eines rechten Ventrikels (links) und der regionalen Aufschlüsselung mit der zufällig ausgewählten lila gefärbten Kurve der basalen Region (rechts) mit jeweils der Zeit in ms auf der x-Achse und dem Strain in % auf der y-Achse

2.3.2 Volumetrische Parameter

Die volumetrischen Daten wurden anhand der Bilder in der kurzen Achse erhoben. So ergaben sich für den rechten und linken Ventrikel aller Probanden jeweils das EDV, das ESV, die EF, das SV und das HZV.

Dafür wurden in den Aufnahmen in der kurzen Achse maschinell die Diastole und die Systole bestimmt und in diesen beiden Phasen die Grenzen des Myokards der beiden Ventrikel bestimmt. Diese Grenzen wurden, sofern dies nötig war, manuell korrigiert. Die Konturierung ist exemplarisch in Abb. 6 abgebildet. Auch wurde kontrolliert, ob alle Schnittbilder eingeschlossen waren, die Anteile des Ventrikelvolumens enthielten und keine, bei denen andere Volumina oder Gewebe fälschlich als solches erkannt worden waren. Gegebenenfalls wurden demnach Konturierungen hinzugefügt beziehungsweise entfernt. Daraufhin berechnete das Programm die jeweiligen Werte für die oben genannten Parameter.

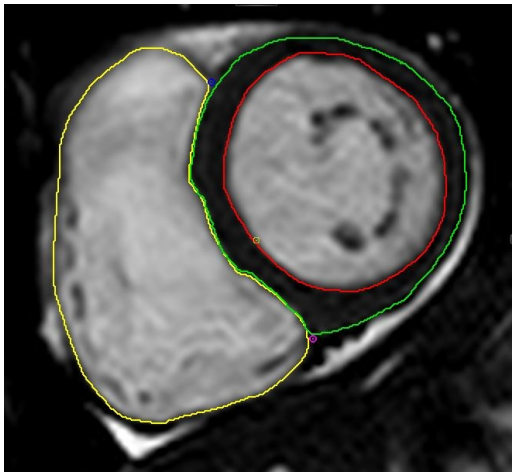


Abb. 6: Region of Interest für die Berechnung der volumetrischen Parameter in der Diastole
Gelbe große Kontur - Endokard des rechten Ventrikels (RV), grün - Epikard des linken Ventrikels (LV), rot - Endokard des LV, blauer und lila Punkt - Insertionspunkte des RV

2.3.3 T2*-Werte

In der Patientengruppe wurden aus Aufnahmen in der T2*-Wichtung die myokardiale und hepatische Eisenbelastung erhoben. Dafür wurden mithilfe der entsprechenden Funktion des Programms je ein Feld im Ventrikelseptum (Messroghli et al. 2017) und eines in der kranialen Leber außerhalb der Venae hepaticae festgelegt, woraufhin das Programm die T2*-Werte für Herz und Leber generiert und daraus die Eisenkonzentration berechnet hat. Dies wurde nach

Erhebung der Deformationsparameter durchgeführt, um eine von der Eisenbelastung abhängigen Beeinflussung der Strainwerte durch den Untersucher zu verhindern.

2.4 Allgemeine und Labordaten

Für alle Probanden wurden den digitalen Patientenakten des Universitätsklinikums Ulm allgemeine Daten zu den Probanden und Labordaten entnommen. Unter die allgemeinen Daten fallen Alter und Geschlecht, Größe und Gewicht zur Berechnung des BMI zum Zeitpunkt der MRT-Aufnahme. Die Labordaten beinhalten, soweit vorhanden, die Hämoglobin-, Serum-Glukose- und Kreatininkonzentration, die nach der CKD-epi-Formel errechnete GFR, die Konzentrationen des Gesamt-Bilirubins, sowie des direkten und indirekten Bilirubins, die LDH- und die Ferritinkonzentration des Aufnahmetags oder einer zeitnahen Laboruntersuchung.

2.5 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der Daten wurde das Programm Jamovi in der Version 2.2.5 solid genutzt (jamovi team 2021).

Zunächst wurden, jeweils getrennt für die Versuchs- und die Kontrollgruppe, der Mittelwert, die Standardabweichung und der Standardfehler für alle erhobenen Daten berechnet.

Für die Beantwortung der ersten Frage, ob die Deformationsparameter bei der Patientengruppe geringer sind als bei der Kontrollgruppe, wurden zunächst Vortests auf Normalverteilung und Varianzhomogenität durchgeführt. Hierfür wurden für die Prüfung der Normalverteilung, da er besonders zuverlässig bei kleinen Stichproben ist, (Demir 2022) der Shapiro-Wilk Test (Shapiro u. Wilk 1965) und für das Testen auf Varianzhomogenität der Levene-Test (Levene 1960) genutzt. Für die Vergleiche der zentralen Tendenz wurden jeweils gerichtete Testverfahren mit einem Alphaniveau von 0,05 durchgeführt.

Für diejenigen Vergleichsgruppen, die sowohl normalverteilt als auch varianzhomogen waren, wurden t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. War lediglich die Normalverteilungsannahme gegeben, wurde für den t-Test der Korrekturfaktor nach Welch

$df_{corr} = \frac{1}{\frac{c^2}{n_1-1}+\frac{(1-c)^2}{n_2-1}}$ mit $c = \frac{\hat{\sigma}^2_{\bar{x}_1}}{\hat{\sigma}^2_{\bar{x}_1}+\hat{\sigma}^2_{\bar{x}_2}}$ (Bortz 2005b, S. 141)

genutzt (Bortz 2005b). Für alle anderen Vergleichspaare wurden Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt (Bortz 2005c). Da die Stichproben jeweils unterschiedlich groß sind, ist die Varianzgleichheit allein nicht ausreichend für die Anwendung eines parametrischen Verfahrens (Bortz 2005b). Es wurden keine Vergleiche zwischen Untergruppen der Patientengruppe (mit leichter bis mittelgradiger, schwerer und ohne Eisenüberladung) gezogen, da dies die Gruppengrößen zu stark verkleinert hätte.

Dasselbe Vorgehen wurde dafür verwendet, zu prüfen, ob die Ejektionsfraktion und das Schlagvolumen der Patientengruppe geringer als die der Kontrollgruppe sind. Ebenso wurde untersucht, ob die Hämoglobinkonzentration bei der Patientengruppe geringer und die LDH- und Gesamtbilirubinkonzentration höher ist. Ungerichtete Testverfahren wurden nur für den Vergleich einiger, nicht direkt mit der Erkrankung zusammenhängender Laborwerte, im Einzelnen die Glukose- und Kreatininkonzentration und die eGFR, sowie den BMI verwendet. Die Konzentrationen von Ferritin und direktem sowie indirektem Bilirubin wurden nicht verglichen, da diese Werte nur bei zwei beziehungsweise einem Probanden der Kontrollgruppe zur Verfügung standen. HZV, EDV und ESV, die primär als Zwischenergebnisse des Programms zur Berechnung der EF und des SV zu sehen sind, wurden ebenfalls ungerichtet verglichen.

Anschließend wurde für die zweite Frage, ob innerhalb der Patientengruppe ein Zusammenhang zwischen den Deformationsparametern und den T2*-Werten beziehungsweise der Serumferritinkonzentration besteht, eine Korrelationsmatrix aller Strainwerte der Patientengruppe mit den Werten der Eisenbelastung erstellt. Als Korrelationsmaß wurde die Produkt-Moment-Korrelation verwendet. Auch hierfür wurde ein Alpha-Niveau von 0,05 angenommen.

Zur Varianzanalyse wurde ein Kruskal-Wallis-Test verwendet (Kruskal u. Wallis 1952). Zur Bestimmung des Signifikanzniveaus wurde eine Alphaadjustierung nach Bonferroni

$\alpha_{ad} = \frac{\alpha}{n_{Tests}} = \frac{0{,}05}{57} = 0{,}008 \approx 0{,}001$

durchgeführt und so auf 0,001 festgelegt (Bortz 2005d).

3 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Untersuchung dargestellt. An die Präsentation in Textform schließt sich jeweils eine tabellarische Zusammenfassung der wichtigsten Daten an. Wenn in den folgenden Abschnitten ohne weitere Benennung ein Wert ± ein anderer Wert angegeben ist, so handelt es sich dabei um den Mittelwert und die Standardabweichung. Es wird stets zuerst der Wert der Patientengruppe genannt und als zweites der der Kontrollgruppe.

3.1 Allgemeine und Labordaten

Wie dies im Studienplan verlangt ist, sind die Geschlechter in beiden Gruppen jeweils etwa gleich stark vertreten. So besteht die Patientengruppe aus 28 Frauen und 27 Männern und die Kontrollgruppe aus 10 Frauen und 12 Männern. Auch im Alter gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (31 ±10 Jahre versus 34 ±13 Jahre, p=0,315). Wie in Abb. 7 gezeigt weist die Altersstruktur Unterschiede auf, was ebenso wie die ähnlichen, aber nicht identischen Altersgrenzen (18-58 Jahre versus 20-63 Jahre) dem fehlenden Matching geschuldet ist. Tabelle 1 stellt diese Ergebnisse ausführlich dar.

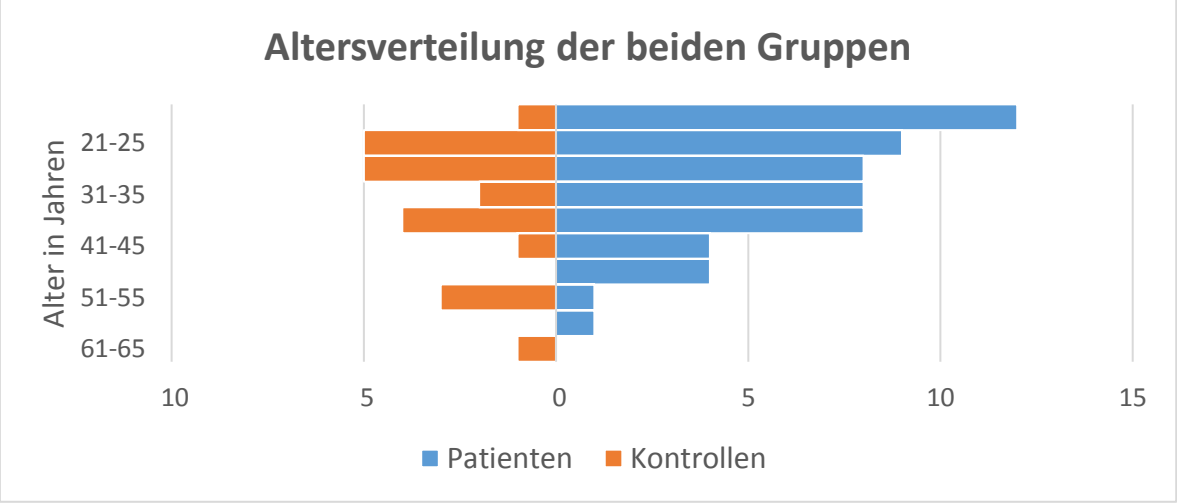


Abb. 7: Altersverteilung beider Gruppen
mit der Anzahl der Probanden auf der horizontalen Achse und dem Alter in Jahren auf der vertikalen Achse; dabei Vergleich der 55 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Thalassaemia major und der 22 eingeschlossenen kardial gesunden Kontrollprobanden ohne Thalassaemia major, alle 77 mit zwischen 2016 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführter kardialer Magnetresonanztomographie

Auch bezüglich des BMIs (23 ±3 kg/m^2 versus 24 ±3 kg/m^2, p=0,219) ist, wie gefordert, kein signifikanter Unterschied feststellbar (siehe Tabelle 1).

In den Labordaten unterscheiden sich die Gruppen hinsichtlich der Kreatininkonzentration, die in der Patientengruppe niedriger ist und der eGFR, die demnach in der Kontrollgruppe niedriger ist, sowie in den erhobenen Hämolyseparametern, also der LDH- und Gesamtbilirubinkonzentration, welche in der Patientengruppe höher sind, signifikant. Die Konzentrationen des direkten und indirekten Bilirubins wurden nicht verglichen, da diese Werte in der Kontrollgruppe nur bei einem Probanden vorhanden waren. Für die Ferritinkonzentration wurde ebenso wenig ein Vergleich gezogen, da hier in der Kontrollgruppe nur zwei Werte bestimmt worden. Der Hämoglobingehalt ist bei der Patientengruppe niedriger (10,1 ±1,6 g/dl versus 14,2 ±1,4 g/dl, p<0,001). Keine Unterschiede konnten in der der Glukosekonzentration gefunden werden. Diese Ergebnisse sind übersichtshalber erneut in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: **Charakteristika der beiden Gruppen und Labordaten**
BMI = Body-Mass-Index; Hb = Hämoglobinkonzentration; LDH = Laktatdehydrogenase; eGFR = errechnete glomeruläre Filtrationsrate; p mit einem α-Signifikanzniveau von 0,05; ° keine ausreichende Menge an vorhandenen Daten, um einen Test durchzuführen; dabei Vergleich der 55 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Thalassaemia major und der 22 eingeschlossenen kardial gesunden Kontrollprobanden ohne Thalassaemia major, alle 77 mit zwischen 2016 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführter kardialer Magnetresonanztomographie; nicht alle Werte konnten bei allen Studienteilnehmern erhoben werden

	Patientengruppe	Kontrollgruppe	p
Alter (Jahre)	30 ±10	34 ±13	0,315
Anteil der Männer (%)	49	55	0,672
BMI (kg/m²)	23 ±3	24 ±3	0,219
Hb (g/dl)	10,1 ±1,6	14,2 ±1,4	<0,001
Ferritin (µg/l)	1931 ±2065	183 ±36,8	°
LDH (U/l)	218 ±76	183 ±78	0,04
Gesamt-Bilirubin (µmol/l)	36 ±23	8 ±3	0,005
Bilirubin direkt (µmol/l)	9 ±3	9	°
Bilirubin indirekt (µmol/l)	29 ±20	2	°
Glukose (mg/dl)	114 ±112	111 ±73	0,752
Kreatinin (µmol/l)	65 ±20	79 ±14	0,002
eGFR (ml/min/1,73m³)	117 ±20	103 ±12	0,002

3.2 Deformationsparameter

Um zu untersuchen, ob Deformationsparameter ein geeignetes Mittel zur frühzeitigen Entdeckung kardialer Schädigungen bei Thalassämiepatienten sind, wurden diese bei der Patienten- und der Kontrollgruppe betrachtet und beide Ergebnisse miteinander verglichen. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in

diesem Kapitel weiter aufgeteilt in die der 2D- und die der 3D-Untersuchungen, jeweils für den linken und den rechten Ventrikel. Im Anschluss an die ausformulierten Ergebnisse werden diese stets in einer Tabelle zusammengefasst.

3.2.1 2D-Deformationsparameter des linken Ventrikels

Zunächst werden die Ergebnisse zu den Untersuchungen der 2D-Deformationsparameter des linken Ventrikels vorgestellt.

In der Patientengruppe ist der globale longitudinale Strain signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe (-15,8 ±2,0 % versus -17,2 ±14 %, p<0,001). Der Unterschied wird in Abb. 8 verdeutlicht. Unter den dazugehörigen Strain-Rates gilt dasselbe nur für s´ (<0,001), während sich e´ und a´ nicht unterscheiden (siehe Tabelle 2).

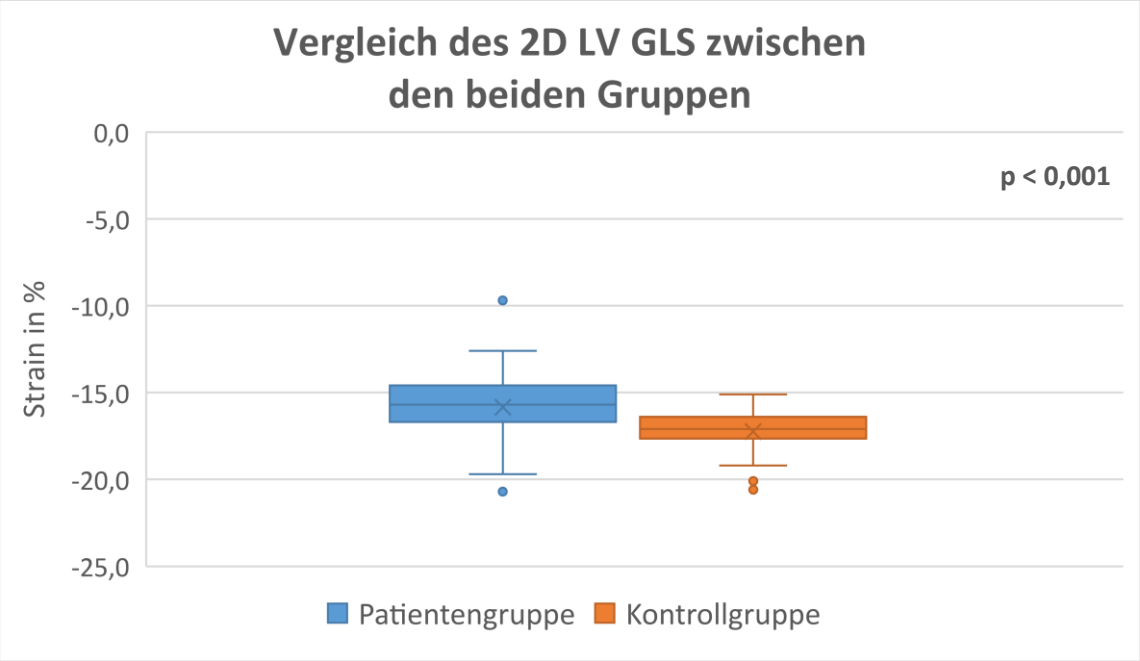


Abb. 8: Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beim zweidimensionalen linksventrikulären globalen longitudinalen Strain (2D LV GLS)
- mit dem 2D LV GLS in %; Darstellung in Box-Plots: Median als längere horizontale Linie in der Box, Mittelwert als Kreuz, oberes und unteres Quartil als Enden der Boxen, Whisker als vertikale Linien bis zu den kurzen horizontalen Linien außerhalb der Boxen, Ausreißer als Punkte; dabei Vergleich der 55 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Thalassaemia major und der 22 eingeschlossenen kardial gesunden Kontrollprobanden ohne Thalassaemia major, alle 77 mit zwischen 2016 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführter kardialer Magnetresonanztomographie

Der globale radiale Strain ist in der langen Achse bei den Patienten ebenfalls signifikant niedriger (27,2 ±5,6 % versus 31,6 ± 4,4 %, p<0,001). Hier ist die Strain-Rate zu zwei Zeitpunkten betragsmäßig auch niedriger – e´ (p=0,023) und s´ (p<0,001). Bei a´ besteht kein signifikanter Unterschied. In der kurzen Achse gemessen findet sich keine relevante Differenz des globalen radialen Strains

zwischen den Gruppen. e´ weist auch keine Unterschiede auf, a´ (p=0,004) und s´ (p=0,026) hingegen schon. Letztere Parameter fallen in der Patientengruppe niedriger aus.

Der globale zirkumferenzielle Strain der beiden Gruppen differiert nicht. Auch unter den gemessenen Strain-Rates ist nur a´ bei den Patienten im Betrag niedriger (p<0,001), während e´ und s´ dies nicht sind.

Bei der Torsion zeigt sich kein relevanter Unterschied.

Zur besseren Verständlichkeit sind die Ergebnisse dieses Kapitels in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: **2D-Deformationsparameter des linken Ventrikels**
Strainwerte in % und Strain-Rates in 1/s; p mit einem α-Signifikanzniveau von 0,05; GLS = globaler longitudinaler Strain; GCS = globaler zirkumferenzieller Strain; GRS = globaler radialer Strain; e´ = maximale frühdiastolische Strain-Rate; a´ = maximale enddiastolische Strain-Rate; s´ = maximale endsystolische Strain-Rate; LA = lange Achse; KA = kurze Achse; dabei Vergleich der 55 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Thalassaemia major und der 22 eingeschlossenen kardial gesunden Kontrollprobanden ohne Thalassaemia major, alle 77 mit zwischen 2016 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführter kardialer Magnetresonanztomographie; die Torsion konnte nicht bei allen Studienteilnehmern erhoben werden

	Patientengruppe	Kontrollgruppe	p
GLS	-15,8 ± 2,0	-17,2 ± 1,4	<0,001
GLS e´	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,4	0,082
GLS a´	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,378
GLS s´	-0,8 ± 0,1	-0,9 ± 0,2	<0,001
GRS LA	27,2 ± 5,6	31,6 ± 4,4	<0,001
GRS e´ LA	-1,6 ± 0,5	-1,9 ± 0,7	0,023
GRS a´ LA	-0,5 ± 0,3	-0,6 ± 0,3	0,141
GRS s´ LA	1,3 ± 0,3	1,7 ± 0,4	<0,001
GCS	-16,9 ± 2,0	-17,5 ± 2,9	0,183
GCS e´	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,3	0,614
GCS a´	0,3 ± 0,2	0,4 ± 0,1	<0,001
GCS s´	-0,9 ± 0,1	-1,0 ± 0,3	0,069
GRS KA	27,4 ± 5,2	29,5 ± 8,0	0,258
GRS e´ KA	-1,7 ± 0,4	-1,9 ± 0,9	0,558
GRS a´ KA	-0,4 ± 0,2	-0,6 ± 0,5	0,004
GRS s´ KA	1,5 ± 0,3	1,9 ± 0,9	0,026
Torsion	1,1 ± 0,4	1,2 ± 0,5	0,546

Nun werden die Ergebnisse des im Anschluss an die oben genannten Berechnungen durchgeführten Kruskal-Wallis-Tests erläutert.

Trotz des strengeren Signifikanzniveaus von 0,001 blieben einige der Parameter in der Patientengruppe signifikant niedriger. Die Parameter sind der globale longitudinale Strain und dessen s´, der in der langen Achse erhobene globale radiale Strain und dessen s´, außerdem a´ des globalen zirkumferenziellen Strains.

3.2.2 2D-Deformationsparameter des rechten Ventrikels

Nun werden zu denselben Parametern wie oben, abgesehen von der Torsion, die 2D-Ergebnisse des rechten Ventrikels dargestellt.

Hier besteht beim globalen longitudinalen Strain kein signifikanter Unterschied. e´ (p=0,002) und s´ (p=0,027) sind bei den Kontrollen im Betrag höher, a´ nicht. Die ausführlichen Ergebnisse sind in Tabelle 3 zu finden.

Der globale radiale Strain weist eine deutliche Reduktion in der Patientengruppe sowohl bei der Messung in der langen (53,8 ±17,3% versus 65,2 ±22,2 %, p=0,009) als auch in der kurzen Achse (16,8 ±6,1 % versus 24,0 ± 5,0 %, p<0,001) auf. Die Ergebnisse werden in Abb. 9 veranschaulicht. Bei beiden Methoden ist e´ unter den Patienten betragsmäßig niedriger (lange Achse -p=0,002; kurze Achse p<0,001). In der kurzen Achse findet sich außerdem ein Unterschied für s´ (p<0,001), der in der langen Achse nicht besteht. Dabei ist s´ bei den Patienten kleiner. a´ ist bei beiden Methoden in den Gruppen ähnlich. Dies ist wiederum in Tabelle 3 dargestellt.

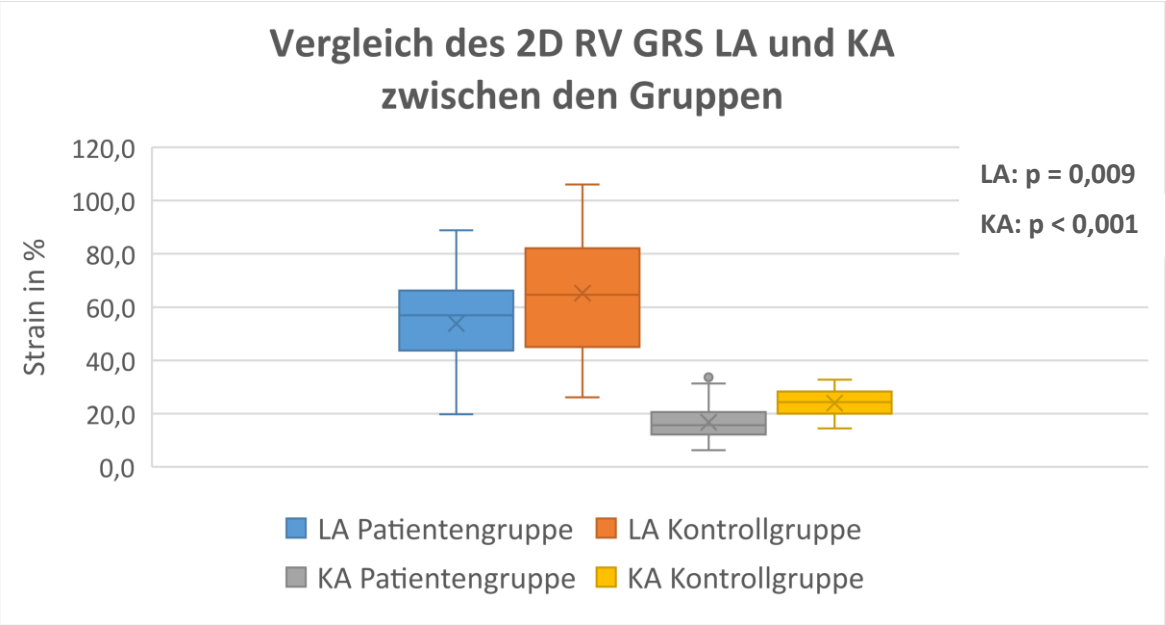


Abb. 9: Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beim zweidimensionalen rechtsventrikulären globalen radialen Strain (2D RV GRS) in der langen Achse (LA) und in der kurzen Achse (KA)
- mit dem 2D RV GRS in %; Darstellung in Box-Plots: Median als längere horizontale Linie in der Box, Mittelwert als Kreuz, oberes und unteres Quartil als Enden der Boxen, Whisker als vertikale Linien bis zu den kurzen horizontalen Linien außerhalb der Boxen, Ausreißer als Punkte; dabei Vergleich der 55 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Thalassaemia major und der 22 eingeschlossenen kardial gesunden Kontrollprobanden ohne Thalassaemia major, alle 77 mit zwischen 2016 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführter kardialer Magnetresonanztomographie

Auch der globale zirkumferenzielle Strain differiert im rechten Ventrikel zwischen den Gruppen (-10,8 ±3,1 % versus -14,0 ±2,2 %, p<0,001), ebenso wie e´ (p=0,001) und s´ (p<0,001). Nur a´ hat wiederum bei beiden Gruppen einen ähnlichen Wert (0,3 ±0,2 1/s versus 0,4 ±0,3 1/s, p=0,051).

Die Ergebnisse sind zur besseren Eingängigkeit in Tabelle 3 abgebildet.

Tabelle 3: **2D-Deformationsparameter des rechten Ventrikels**
Strainwerte in % und Strain-Rates in 1/s; p mit einem α-Signifikanzniveau von 0,05; GLS = globaler longitudinaler Strain; GCS = globaler zirkumferenzieller Strain; GRS = globaler radialer Strain; e´ = maximale frühdiastolische Strain-Rate; a´ = maximale enddiastolische Strain-Rate; s´ = maximale endsystolische Strain-Rate; LA = lange Achse; KA = kurze Achse; dabei Vergleich der 55 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Thalassaemia major und der 22 eingeschlossenen kardial gesunden Kontrollprobanden ohne Thalassaemia major, alle 77 mit zwischen 2016 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführter kardialer Magnetresonanztomographie

	Patientengruppe	Kontrollgruppe	p
GLS	-23,0 ± 4,4	-23,4 ± 3,3	0,475
GLS e´	1,0 ± 0,3	1,4 ± 0,7	0,002
GLS a´	0,8 ± 0,4	0,7 ± 0,4	0,889
GLS s´	-1,3 ± 0,3	-1,5 ± 0,5	0,027
GRS LA	53,8 ± 17,3	65,2 ± 22,2	0,009
GRS e´ LA	-3,2 ± 1,5	-4,9 ± 2,3	0,002
GRS a´ LA	-1,2 ± 0,6	-1,4 ± 1,0	0,387
GRS s´ LA	3,3 ± 1,4	4,5 ± 2,8	0,055
GCS	-10,8 ± 3,1	-14,0 ± 2,2	<0,001
GCS e´	0,5 ± 0,4	0,7 ± 0,2	0,001
GCS a´	0,3 ± 0,2	0,4 ± 0,3	0,051
GCS s´	-0,6 ± 0,3	-0,9 ± 0,5	<0,001
GRS KA	16,8 ± 6,1	24,0 ± 5,0	<0,001
GRS e´ KA	-0,9 ± 0,4	-1,3 ± 0,4	<0,001
GRS a´ KA	-0,4 ± 0,3	-0,5 ± 0,4	0,083
GRS s´ KA	0,9 ± 0,4	1,4 ± 0,7	<0,001

Bei dem im Anschluss durchgeführten Kruskal-Wallis-Test blieben von den oben genannten signifikanten Parametern trotz des strengeren Signifikanzniveaus der globale zirkumferenzielle Strain mit s´ und der in der kurzen Achse erhobene globale radiale Strain mit e´ und s´ in der Patientengruppe signifikant niedriger.

3.2.3 3D-Deformationsparameter des linken Ventrikels

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse für die 3D-Messungen der Deformationsparameter des linken Ventrikels erläutert.

Der globale longitudinale Strain ist hier der einzige Strain, der in der Patientengruppe signifikant niedriger ist als in der Kontrollgruppe (-12,3 ±1,6 % versus -13,0 ±1,8, p=0,050). Dies ist auch bei s´ der Fall (p=0,007), während e´ und a´ der beiden Gruppen einander ähneln. Die ausführlichen Ergebnisse zeigt Tabelle 4 und der Unterschied beim Strain wird in Abb. 10 illustriert.

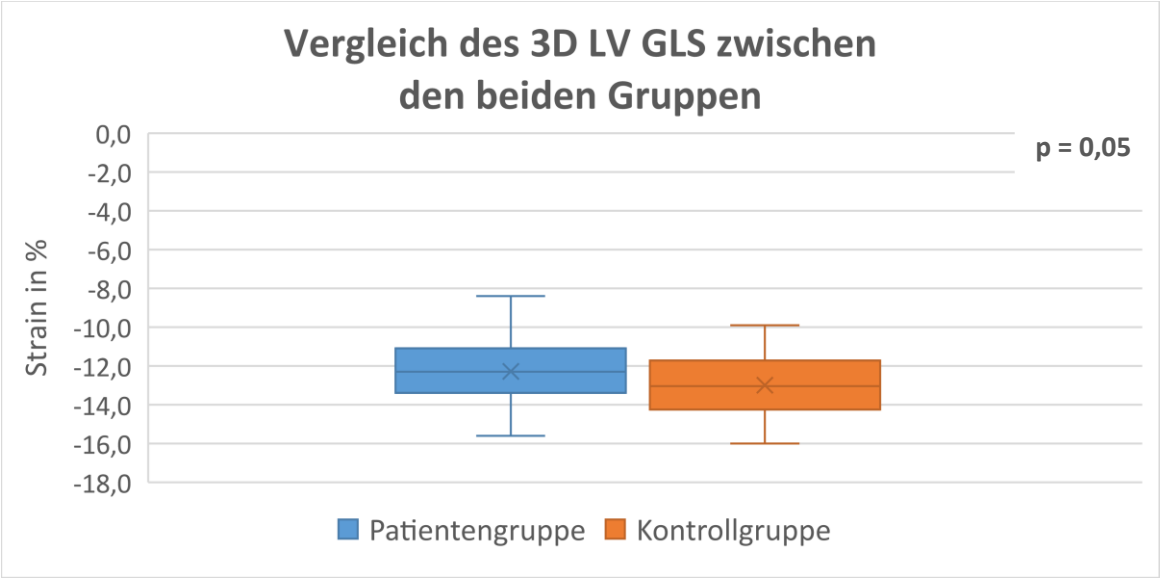


Abb. 10: Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beim dreidimensionalen linksventrikulären globalen longitudinalen Strain (3D LV GLS)
- mit dem 3D LV GLS in %; Darstellung in Box-Plots: Median als längere horizontale Linie in der Box, Mittelwert als Kreuz, oberes und unteres Quartil als Enden der Boxen, Whisker als vertikale Linien bis zu den kurzen horizontalen Linien außerhalb der Boxen, Ausreißer als Punkte; dabei Vergleich der 55 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Thalassaemia major und der 22 eingeschlossenen kardial gesunden Kontrollprobanden ohne Thalassaemia major, alle 77 mit zwischen 2016 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführter kardialer Magnetresonanztomographie

Der einzige weitere hinreichend wahrscheinliche Unterschied besteht bei a´ des globalen zirkumferenziellen Strains (p=0,008). Der Strain selbst ist nahezu gleich und auch e´ und s´ differieren kaum.

Der globale radiale Strain und seine Strain-Rates unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse detailliert.

Tabelle 4: **3D-Deformationsparameter des linken Ventrikels**
Strainwerte in % und Strain-Rates in 1/s; p mit einem α-Signifikanzniveau von 0,05; GLS = globaler longitudinaler Strain; GCS = globaler zirkumferenzieller Strain; GRS = globaler radialer Strain; e´ = maximale frühdiastolische Strain-Rate; a´ = maximale enddiastolische Strain-Rate; s´ = maximale endsystolische Strain-Rate; dabei Vergleich der 55 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Thalassaemia major und der 22 eingeschlossenen kardial gesunden Kontrollprobanden ohne Thalassaemia major, alle 77 mit zwischen 2016 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführter kardialer Magnetresonanztomographie

	Patientengruppe	Kontrollgruppe	p
GLS	-12,3 ± 1,6	-13,0 ± 1,8	0,050
GLSR_e´	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,178
GLSR_a´	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,463
GLSR_s´	-0,6 ± 0,1	-0,8 ± 0,2	0,007
GCS	-18,8 ± 2,1	-18,8 ± 3,0	0,473
GCSR_e´	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,5	0,444
GCSR_a´	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,008
GCSR_s´	-1,0 ± 0,1	-1,1 ± 0,4	0,200
GRS	26,7 ± 5,2	26,0 ± 10,2	0,613
GRSR_e´	-1,8 ± 0,5	-1,8 ± 1,1	0,803
GRSR_a´	-0,4 ± 0,3	-0,6 ± 0,6	0,166
GRSR_s´	1,6 ± 0,4	1,7 ± 0,9	0,594

Der anschließend erfolgte Kruskal-Wallis-Test ergab aufgrund des strengeren Signifikanzniveaus keine Signifikanzen.

3.2.4 3D-Deformationsparameter des rechten Ventrikels

Als Nächstes werden die Resultate der 3D-Messungen der Deformationsparameter des rechten Ventrikels beschrieben.

In dieser Kategorie unterscheiden sich die globalen longitudinalen Strains (-15,5 ±3,0 % versus -16, 8 ±3,7 %, p=0,047) beider Gruppen ebenso wie die globalen radialen Strains (15,8 ±12,6 % versus 20,4 ±12,2 %, p=0,004) signifikant. Den Unterschied beim globalen radialen Strain visualisiert Abb. 11. Beide Strains sind in der Patientengruppe kleiner. Die dazugehörigen maximalen frühdiastolischen Strain-Rates differieren ebenfalls auf diese Weise (GLS e´ p=0,014; GRS e´ p=0,023), während dies für a´ und s´ jeweils nicht zutrifft. Die Ergebnisse sind detailliert in Tabelle 5 zu sehen.

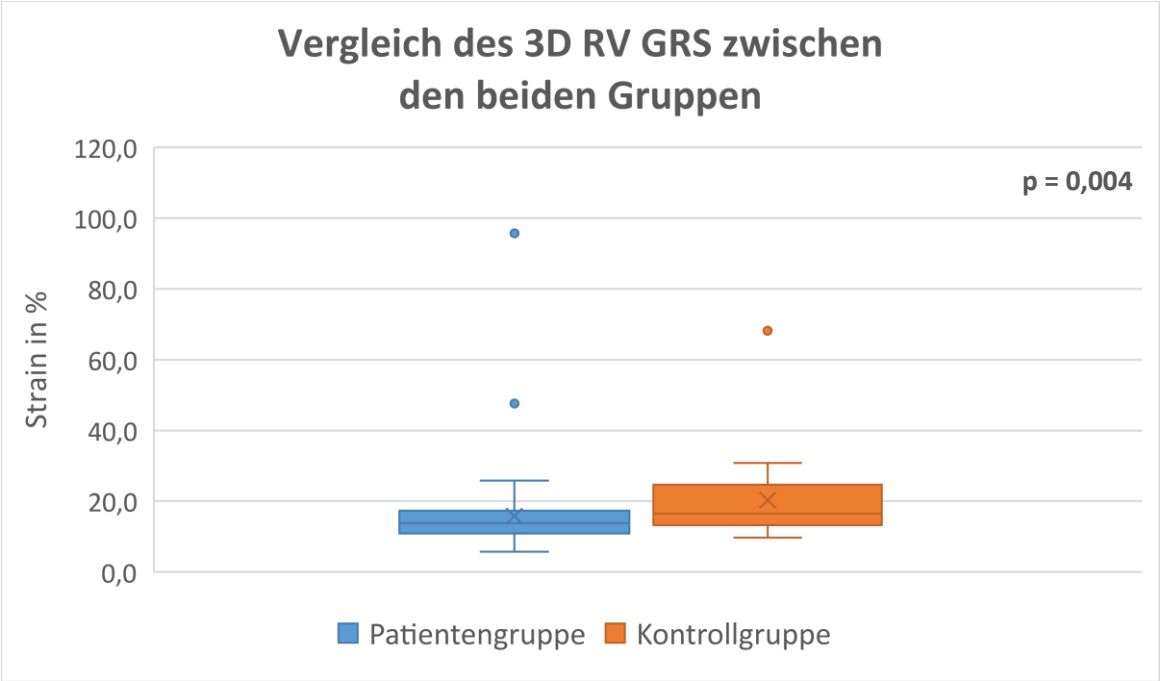


Abb. 11: Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beim dreidimensionalen rechtsventrikulären globalen radialen Strain (3D RV GRS)
- mit dem 3D RV GRS in %; Darstellung in Box-Plots: Median als längere horizontale Linie in der Box, Mittelwert als Kreuz, oberes und unteres Quartil als Enden der Boxen, Whisker als vertikale Linien bis zu den kurzen horizontalen Linien außerhalb der Boxen, Ausreißer als Punkte; dabei Vergleich der 55 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Thalassaemia major und der 22 eingeschlossenen kardial gesunden Kontrollprobanden ohne Thalassaemia major, alle 77 mit zwischen 2016 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführter kardialer Magnetresonanztomographie

Beim globalen zirkumferenziellen Strain lässt sich kein Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. Dasselbe gilt für e‘, a‘ und s‘ dieses Strains.

Auch in diesem Kapitel werden die Ergebnisse in Tabelle 5 im Detail wiedergegeben.

Tabelle 5: **3D-Deformationsparameter des rechten Ventrikels**
Strainwerte in % und Strain-Rates in 1/s; p mit einem α-Signifikanzniveau von 0,05; GLS = globaler longitudinaler Strain; GCS = globaler zirkumferenzieller Strain; GRS = globaler radialer Strain; e´ = maximale frühdiastolische Strain-Rate; a´ = maximale enddiastolische Strain-Rate; s´ = maximale endsystolische Strain-Rate; dabei Vergleich der 55 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Thalassaemia major und der 22 eingeschlossenen kardial gesunden Kontrollprobanden ohne Thalassaemia major, alle 77 mit zwischen 2016 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführter kardialer Magnetresonanztomographie; GCS und die dazugehörigen Strain-Rates konnten nicht bei allen Kontrollprobanden erhoben werden

	Patientengruppe	Kontrollgruppe	p
GLS	-15,5 ± 3,0	-16,8 ± 3,7	0,047
GLS e´	0,9 ± 0,4	1,1 ± 0,4	0,014
GLS a´	0,6 ± 0,3	0,6 ± 0,4	0,278
GLS s´	-1,0 ± 0,2	-1,1 ± 0,3	0,052
GCS	-10,4 ± 3,1	-10,7 ± 2,8	0,335
GCS e´	0,7 ± 0,3	0,8 ± 0,4	0,064
GCS a´	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,4	0,716
GCS s´	-0,8 ± 0,3	-0,8 ± 0,3	0,535
GRS	15,8 ± 12,6	20,4 ± 12,2	0,004
GRS e´	-1,0 ± 1,3	-1,2 ± 0,8	0,023
GRS a´	-0,4 ± 0,6	-0,6 ± 0,7	0,132
GRS s´	1,1 ± 0,6	1,6 ± 2,0	0,159

Auch hier konnten beim anschließenden Kruskal-Wallis-Test wegen des strengeren Signifikanzniveaus keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden.

3.3 Volumetrische Daten

Dieses Kapitel stellt die erhobenen Daten zu den Parametern der konventionellen Herzuntersuchung, also die volumetrischen Kenngrößen, dar.

Die wichtigste Variable, die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels ist bei beiden Gruppen ähnlich (59,0 ±16,7 % versus 57,3 ±19,6 %, p=0,065). Allerdings war eine reduzierte Ejektionsfraktion auch ein Ausschlusskriterium für diese Studie. Die zur Berechnung nötigen Werte sind das enddiastolische Volumen und das endsystolische Volumen, bei denen zwischen den Gruppen ebenfalls kein Unterschied besteht. Auch die Ejektionsfraktionen des rechten Ventrikels ähneln einander (54,1 ±3,8 % versus 56,7 ±6,7 %, p=0,124), ebenso wie das enddiastolische und das endsystolische Volumen. Sämtliche genauen Werte sind in Tabelle 6 zu finden.

Um die Ejektionsfraktion aus dem enddiastolischen und dem endsystolischen Volumen zu berechnen, muss zunächst das Schlagvolumen für den linken

beziehungsweise rechten Ventrikel bestimmt werden. Dieses ist beim rechten Ventrikel in Kontrollgruppe signifikant größer (p=0,032), beim linken Ventrikel besteht kein Unterschied. Die Ergebnisse sind detailliert in Tabelle 6 abgebildet.

Zudem wurde das Herzzeitvolumen berechnet. Dieses ist sowohl links (p=0,040) als auch rechts (p=0,022) in der Kontrollgruppe größer als in der Patientengruppe. Auch diese Ergebnisse zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: **Volumetrische Daten**
α-Signifikanzniveau von 0,05; LV = linker Ventrikel; RV = rechter Ventrikel; EDV = enddiastolisches Volumen; ESV = endsystolisches Volumen; EF = Ejektionsfraktion; SV = Schlagvolumen; HZV = Herzzeitvolumen; dabei Vergleich der 55 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Thalassaemia major und der 22 eingeschlossenen kardial gesunden Kontrollprobanden ohne Thalassaemia major, alle 77 mit zwischen 2016 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführter kardialer Magnetresonanztomographie

	Patientengruppe	Kontrollgruppe	p
LVEDV (ml)	151,0 ± 35,7	156,7 ± 32,6	0,258
LVESV (ml)	59,0 ± 16,7	57,3 ± 19,6	0,649
LVEF (%)	61,3 ± 4,9	63,9 ± 6,4	0,065
LVSV (ml)	92,0 ± 21,4	99,4 ± 18,0	0,078
LVHZV (l/min)	6,4 ± 1,5	7,7 ± 2,9	0,04
RVEDV (ml)	161,1 ± 38,6	170,3 ± 36,4	0,17
RVESV (ml)	74,5 ± 20,7	74,7 ± 23,5	0,488
RVEF (%)	54,1 ± 3,8	56,7 ± 6,7	0,124
RVSV (ml)	86,5 ± 19,5	95,7 ± 18,1	0,032
RVHZV (l/min)	6,0 ± 1,5	7,5 ± 2,9	0,022

3.4 Eisenwerte

42 der Patienten haben keine, acht eine leichte bis mittelgradige und fünf eine schwere myokardiale Eisenüberladung, wie Abb. 12 demonstriert.

Im Mittel betragen die myokardialen T2*-Werte 34,3 ±15,13 ms. Die errechneten Eisenkonzentrationen betragen 1,1 ±1,6 mg/g.

In der Leber sind es 8,9 ±6,61 ms und 5,6 ±5,0 mg/g.

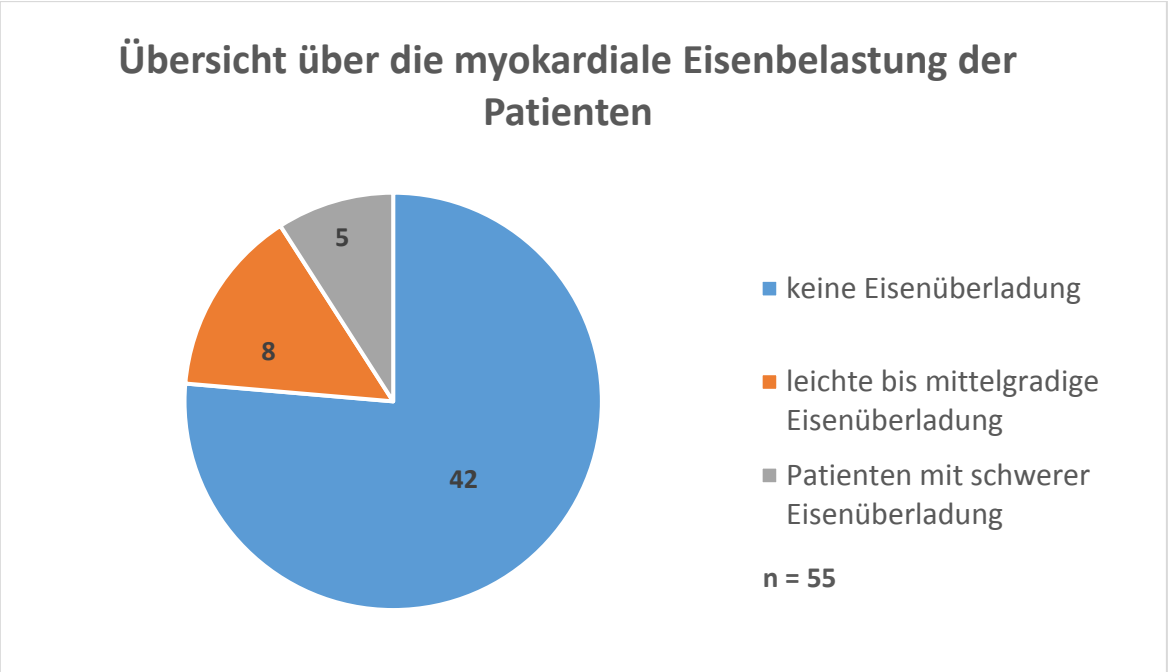


Abb. 12: Übersicht über die Eisenbelastung der 55 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Thalassaemia major und zwischen 2016 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführter Magnetresonanztomographie in absoluter Häufigkeit; aufgeteilt nach schwerer (T2* < 10 Millisekunden), leichter bis mittelgradiger (T2* 10-20 Millisekunden) und keiner (T2* > 20 Millisekunden) Eisenüberladung

3.5 Korrelation von Eisenwerten und den Deformations-parametern

Zur Untersuchung der Eisenbelastung wurden Korrelationen zwischen allen oben genannten Deformationsparametern und den Abschätzungen des Eisengehalts berechnet. Unter diese Abschätzungen fallen die myokardialen und hepatischen T2*-Werte, die aus diesen berechneten Gewebeeisenkonzentrationen und die Serumferritinkonzentration. Das angenommene Alpha-Niveau beträgt 0,05.

3.5.1 Korrelation der myokardialen T2*-Werte mit den Deformations-parametern

Dabei sind insbesondere die Zusammenhänge der myokardialen T2*-Werte mit den Deformationsparametern interessant. Sie sind beim zweidimensionalen linksventrikulären globalen longitudinalen Strain (r = -0,302, p=0,025), dem gleichen Strain rechtsventrikulär (r = -0,326, p=0,015) und beim in der langen Achse gemessenen zweidimensionalen globalen radialen Strain des rechten Ventrikels (r = 0,276, p=0,041) zu finden. Die Korrelationen finden sich in Tabelle 7 wieder. Da

die myokardialen T2*-Werte die wichtigsten Eisenwerte dieser Arbeit sind, werden deren Korrelation in Abb. 13, Abb. 14 und Abb. 15 auch bildlich dargestellt.

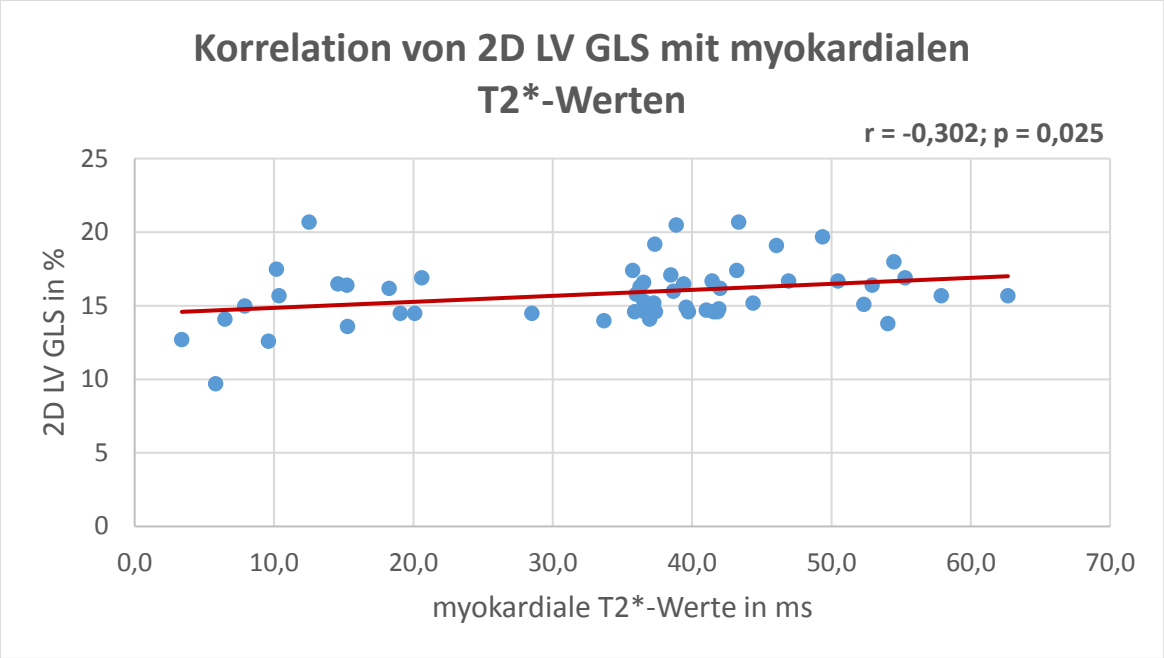


Abb. 13: Zusammenhang zwischen dem zweidimensionalen linksventrikulären globalen longitudinalen Strain (2D LV GLS) und den myokardialen T2*-Werten
- mit dem 2D LV GLS in % und den myokardialen T2*-Werten in Millisekunden (ms); Einzeichnung der Einzelwerte in blau und der Regressionsgeraden in Rot; mit der Anzahl der Probanden auf der horizontalen Achse und dem Alter in Jahren auf der vertikalen Achse; erhoben bei den 55 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Thalassaemia major und zwischen 2016 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführter kardialer Magnetresonanztomographie

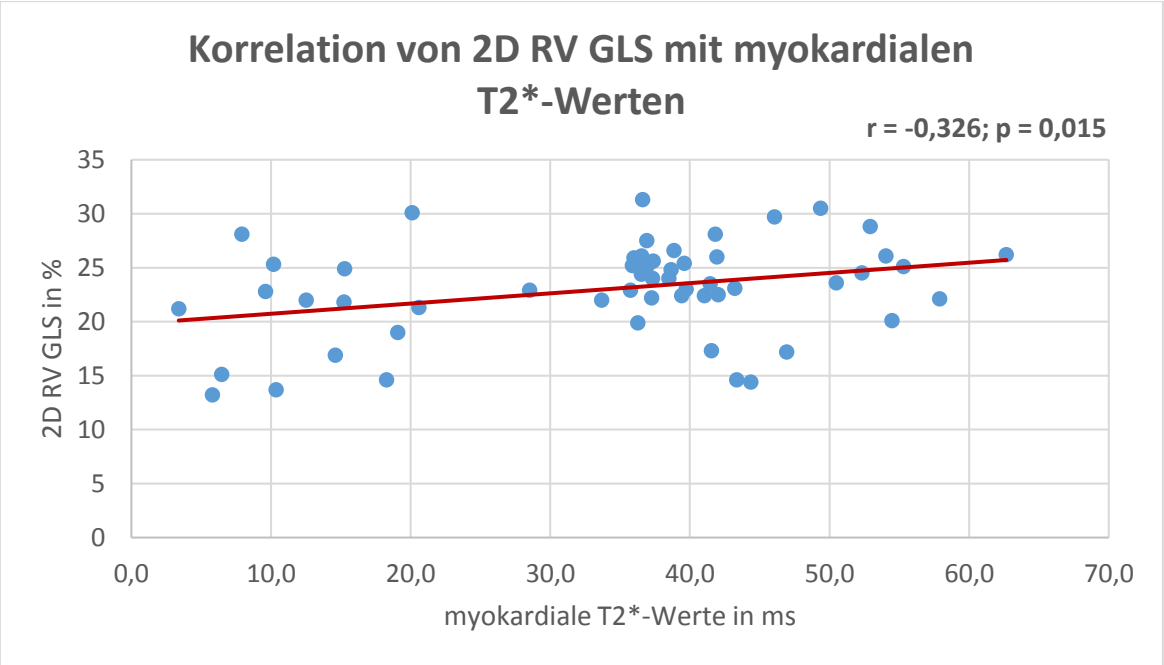


Abb. 14: Zusammenhang zwischen dem zweidimensionalen rechtsventrikulären globalen longitudinalen Strain (2D RV GLS) und den myokardialen T2*-Werten
- mit dem 2D RV GLS in % und den myokardialen T2*-Werten in Millisekunden (ms), Einzeichnung der Einzelwerte in blau und der Regressionsgeraden in Rot; erhoben bei den 55 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Thalassaemia major und zwischen 2016 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführter kardialer Magnetresonanztomographie

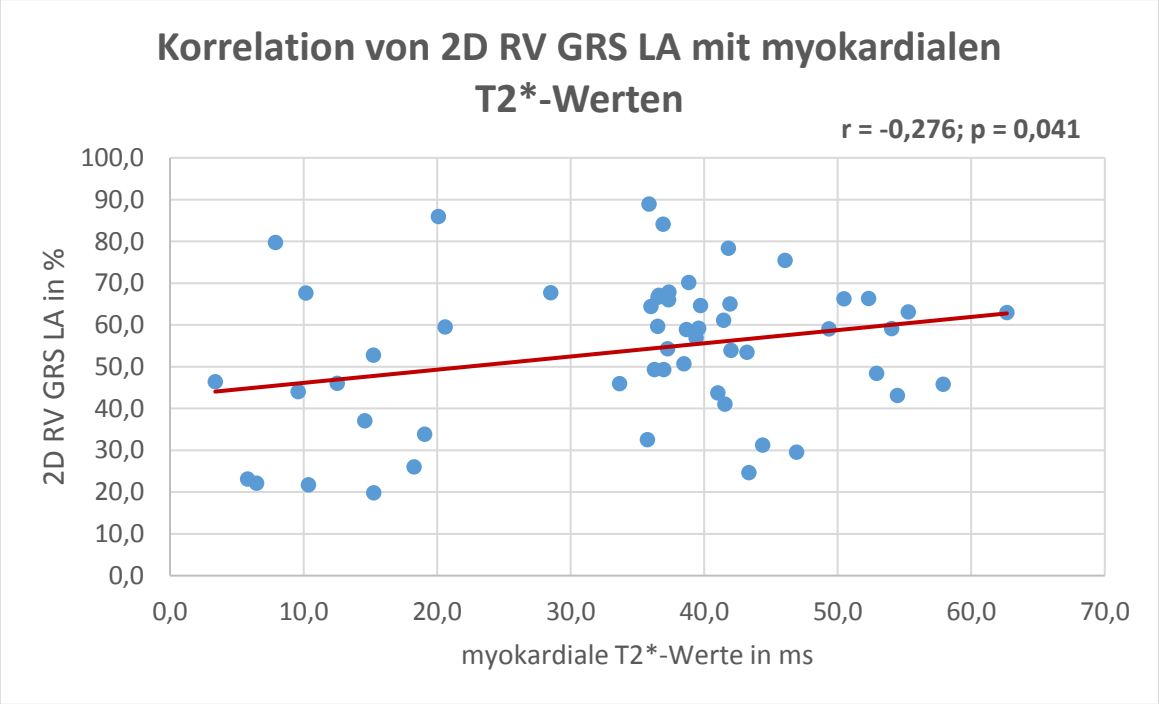


Abb. 15: Zusammenhang zwischen dem zweidimensionalen rechtsventrikulären globalen radialen Strain in der langen Achse (2D RV GRS LA) und den myokardialen T2*-Werten
- mit dem 2D RV GRS LA in % und den myokardialen T2*-Werten in Millisekunden (ms); Einzeichnung der Einzelwerte in blau und der Regressionsgeraden in Rot; erhoben bei den 55 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Thalassaemia major und zwischen 2016 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführter kardialer Magnetresonanztomographie

Alle anderen Kennwerte, die im Kapitel 3.2 betrachtet werden, korrelieren nicht mit diesen Eisenabschätzungen. Das heißt, dass linksventrikulär in 2D rechnerisch kein Zusammenhang zwischen den myokardialen T2*-Werten und e´, a´ und s´ des GLS, dem GRS in der kurzen und in der langen Achse, sowie deren Strain-Rates und dem GCS und dessen Strain-Rates besteht. Auch die Torsion korreliert nicht mit den T2*-Werten. Unter den dreidimensionalen Werten des linken Ventrikels gibt es keine Abhängigkeiten von diesen Eisenwerten, also weder beim GLS und dessen Strain-Rates, noch beim GRS und dessen Strain-Rates oder beim GCS und dessen Strain-Rates. Rechtsventrikulär korrelieren in 2D die Strain-Rates des GLS und des in der langen Achse gemessenen GRS, sowie der GCS mit seinen Strain-Rates und der in der kurzen Achse erhobene GRS mit seinen Strain-Rates nicht mit den in diesem Absatz betrachteten Eisenwerten. In 3D gibt es beim RV keinerlei statistischen Zusammenhang, demnach nicht mit dem GLS und seinen Strain-Rates, dem GCS und seinen Strain-Rates und auch nicht mit dem GRS und seinen Strain-Rates. Tabelle 7 stellt die Ergebnisse detailliert dar.

Tabelle 7: **Korrelationen zwischen den Deformationsparametern und den myokardialen T2*-Werten**
Angabe von r mit * hinter allen signifikanten Werten bei einem α-Signifikanzniveau von 0,05 und ** bei <0,01; Myo = myokardial; LV = linker Ventrikel; RV = rechter Ventrikel; GLS = globaler longitudinaler Strain; GCS = globaler zirkumferenzieller Strain; GRS = globaler radialer Strain; e´ = maximale frühdiastolische Strain-Rate; a´ = maximale enddiastolische Strain-Rate; s´ = maximale endsystolische Strain-Rate; LA = lange Achse; KA = kurze Achse; erhoben bei den 55 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Thalassaemia major und zwischen 2016 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführter kardialer Magnetresonanztomographie; die Bestimmung der Torsion war nicht bei allen Patienten möglich

2D LV	T2* Myo	2D RV	T2* Myo	3D LV	T2* Myo	3D RV	T2* Myo
GLS	-0,302 *	GLS	-0,326 *	GLS	-0,228	GLS	-0,187
GLS e´	-0,004	GLS e´	0,076	GLS e´	-0,011	GLS e´	0,112
GLS a´	0,243	GLS a´	-0,030	GLS a´	0,095	GLS a´	-0,007
GLS s´	-0,252	GLS s´	-0,080	GLS s´	-0,152	GLS s´	-0,232
GRS LA	0,212	GRS LA	0,276 *	GCS	-0,159	GCS	-0,065
GRS e´ LA	-0,139	GRS e´ LA	-0,184	GCS e´	0,095	GCS e´	0,043
GRS a´ LA	-0,122	GRS a´ LA	0,018	GCS a´	0,052	GCS a´	0,000
GRS s´ LA	0,257	GRS s´ LA	0,192	GCS s´	-0,054	GCS s´	0,028
GCS	-0,177	GCS	-0,184	GRS	0,121	GRS	0,005
GCS e´	0,102	GCS e´	-0,055	GRS e´	-0,084	GRS e´	-0,017
GCS a´	0,020	GCS a´	0,038	GRS a´	0,043	GRS a´	0,015
GCS s´	-0,106	GCS s´	-0,154	GRS s´	0,220	GRS s´	-0,083
GRS KA	0,175	GRS KA	0,091				
GRS e´ KA	-0,119	GRS e´ KA	-0,015				
GRS a´ KA	-0,042	GRS a´ KA	-0,154				
GRS s´ KA	0,212	GRS s´ KA	0,151				
Torsion	0,090						

3.5.2 Korrelation der hepatischen T2*-Werte mit den Deformations-parametern

Mit den hepatischen T2*-Werten korrelieren unter den zweidimensionalen Kennwerten der linksventrikuläre globale radiale Strain der kurzen Achse (r = 0,270, p=0,046) und einige linksventrikuläre Strain-Rates. Diese Strain-Rates sind s´ des globalen longitudinalen Strains und des globalen radialen Strains in der langen Achse sowie e´ des globalen zirkumferenziellen Strains. Unter den dreidimensionalen Parametern konnte linksventrikulär ein Zusammenhang zwischen den MRT-Werten und dem globalen longitudinalen Strain (r = -0,295, p=0,029) und der zugehörigen s´, dem globalen zirkumferenziellen Strain (r = -0,299, p=0,027) und der zugehörigen a´, sowie e´ des globalen radialen Strains festgestellt werden. Rechtsventrikulär besteht statistisch nur ein Zusammenhang mit s´ des dreidimensionalen globalen zirkumferenziellen Strains. Tabelle 8 gibt die Korrelationskoeffizienten umfassend wieder.

Demnach besteht rechnerisch unter den zweidimensionalen Werten des LV kein Zusammenhang des GLS und dessen e´ und a´, des in der langen Achse gemessenen GRS und dessen e´ und a´, des GCS und dessen a´ und s´, den Strain-Rates des in der kurzen Achse gemessenen GRS, sowie der Torsion mit den hepatischen T2*-Werten. Bei den dreidimensionalen Berechnungen des LV konnte keine Korrelation der betrachteten Eisenwerte mit e´ und a´ des GLS, mit e` und s´ des GCS, mit dem GRS und dessen a´ und s´ festgestellt werden. Rechtsventrikulär fielen in den zweidimensionalen Messungen keinerlei Abhängigkeiten auf, also weder beim GLS mit seinen Strain-Rates, noch beim GCS mit seinen Strain-Rates noch beim in der langen Achse gemessenen GRS mit seinen Strain-Rates oder beim in der kurzen Achse gemessenen GRS mit seinen Strain-Rates. In der dreidimensionalen Betrachtung gibt es, wie oben beschrieben nur einen rechnerischen Zusammenhang und so korrelieren der GLS und seine Strain-Rates, der GRS und seine Strain-Rates und der GCS und die dazugehörige e´ und a´ nicht mit den hepatischen T2*-Werten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zu finden.

Tabelle 8: **Korrelationen zwischen den Deformationsparametern und den hepatischen T2*-Werten**
Angabe von r mit * hinter allen signifikanten Werten bei einem α-Signifikanzniveau von 0,05 und ** bei <0,01; Hep = hepatisch; LV = linker Ventrikel; RV = rechter Ventrikel; GLS = globaler longitudinaler Strain; GCS = globaler zirkumferenzieller Strain; GRS = globaler radialer Strain; e´ = maximale frühdiastolische Strain-Rate; a´ = maximale enddiastolische Strain-Rate; s´ = maximale endsystolische Strain-Rate; LA = lange Achse; KA = kurze Achse; erhoben bei den 55 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Thalassaemia major und zwischen 2016 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführter kardialer Magnetresonanztomographie; die Bestimmung der Torsion war nicht bei allen Patienten möglich

2D LV	T2* Hep	2D RV	T2* Hep	3D LV	T2* Hep	3D RV	T2* Hep
GLS	-0,161	GLS	0,074	GLS	-0,295 *	GLS	0,117
GLS e´	0,057	GLS e´	-0,160	GLS e´	0,158	GLS e´	0,028
GLS a´	0,110	GLS a´	0,041	GLS a´	0,170	GLS a´	-0,015
GLS s´	-0,296 *	GLS s´	0,000	GLS s´	-0,281 *	GLS s´	-0,055
GRS LA	0,238	GRS LA	-0,081	GCS	-0,299 *	GCS	-0,033
GRS e´ LA	-0,154	GRS e´ LA	0,197	GCS e´	0,214	GCS e´	-0,005
GRS a´ LA	-0,097	GRS a´ LA	-0,117	GCS a´	0,286 *	GCS a´	0,075
GRS s´ LA	0,363 *	GRS s´ LA	-0,034	GCS s´	-0,196	GCS s´	-0,368 *
GCS	-0,264	GCS	-0,223	GRS	0,166	GRS	0,061
GCS e´	0,271 *	GCS e´	-0,080	GRS e´	-0,335 *	GRS e´	-0,010
GCS a´	0,129	GCS a´	0,000	GRS a´	-0,162	GRS a´	-0,044
GCS s´	-0,151	GCS s´	-0,087	GRS s´	0,246	GRS s´	0,059
GRS KA	0,270 *	GRS KA	0,114				
GRS e´ KA	-0,226	GRS e´ KA	-0,077				
GRS a´ KA	-0,155	GRS a´ KA	0,019				
GRS s´ KA	0,237	GRS s´ KA	0,233				
Torsion	0,206						

3.5.3 Korrelation der errechneten myokardialen Eisenkonzentrationen mit den Deformationsparametern

Es wurden aus den T2*-Werten auch Berechnungen zu möglichen Abhängigkeiten der Deformationsparametern zu den errechneten Eisenkonzentrationen und zu der Serumferritinkonzentration angestellt.

Die errechnete myokardiale Eisenkonzentration korreliert mit dem zweidimensionalen linksventrikulären globalen longitudinalen Strain (r = 0,391, p=0,003), dem in der langen Achse gemessenen zweidimensionalen linksventrikulären globalen radialen Strain (r = -0,297, p=0,028) und mit s´ des in der langen Achse gemessenen zweidimensionalen rechtsventrikulären globalen radialen Strains. Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse.

Alle anderen untersuchten Deformationsparameter weisen also keine statistischen Zusammenhänge mit der errechneten myokardialen Eisenkonzentration auf.

Darunter fallen bei den 2D-Untersuchungen des LV die Strain-Rates des GLS und des in der langen Achse gemessenen GRS, ebenso wie der in der kurzen Achse gemessene GRS und seine Strain-Rates, der GCS und seine Strain-Rates und die Torsion. Bei den 3D-Untersuchungen gibt es keine Korrelationen, also links- und rechtsventrikulär weder beim GLS und seinen Strain-Rates, noch beim GCS und seinen Strain-Rates, noch beim GRS und seinen Strain-Rates. Rechtsventrikulär besteht in 2D beim GLS und seinen Strain-Rates, beim GCS und seinen Strain-Rates, beim in der kurzen Achse gemessenen GRS und seinen Strain-Rates und beim in der langen Achse gemessenen GRS mit e´ und a´ kein Zusammenhang mit der myokardialen Eisenkonzentration. Im Einzelnen sind die Ergebnisse in Tabelle 9 zu sehen.

Tabelle 9: **Korrelationen zwischen den Deformationsparametern und den errechneten myokardialen Eisenkonzentrationen**
Angabe von r mit * hinter allen signifikanten Werten bei einem α-Signifikanzniveau von 0,05 und ** bei <0,01; Myo = myokardial; Fe = Eisen; LV = linker Ventrikel; RV = rechter Ventrikel; GLS = globaler longitudinaler Strain; GCS = globaler zirkumferenzieller Strain; GRS = globaler radialer Strain; e´ = maximale frühdiastolische Strain-Rate; a´ = maximale enddiastolische Strain-Rate; s´ = maximale endsystolische Strain-Rate; LA = lange Achse; KA = kurze Achse; erhoben bei den 55 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Thalassaemia major und zwischen 2016 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführter kardialer Magnetresonanztomographie; die Bestimmung der Torsion war nicht bei allen Patienten möglich

2D LV	Fe Myo	2D RV	Fe Myo	3D LV	Fe Myo	3D RV	Fe Myo
GLS	0,391 *	GLS	0,228	GLS	0,254	GLS	0,179
GLS e´	-0,043	GLS e´	-0,233	GLS e´	0,033	GLS e´	-0,145
GLS a´	-0,230	GLS a´	-0,001	GLS a´	-0,198	GLS a´	-0,001
GLS s´	0,194	GLS s´	0,148	GLS s´	0,257	GLS s´	0,225
GRS LA	-0,297 *	GRS LA	-0,213	GCS	0,065	GCS	-0,065
GRS e´ LA	0,162	GRS e´ LA	0,149	GCS e´	0,003	GCS e´	-0,156
GRS a´ LA	0,201	GRS a´ LA	-0,074	GCS a´	-0,107	GCS a´	0,049
GRS s´ LA	-0,206	GRS s´ LA	-0,265 *	GCS s´	0,128	GCS s´	-0,082
GCS	0,133	GCS	0,030	GRS	-0,128	GRS	-0,058
GCS e´	-0,060	GCS e´	0,043	GRS e´	0,101	GRS e´	0,071
GCS a´	-0,097	GCS a´	-0,107	GRS a´	0,087	GRS a´	0,000
GCS s´	0,219	GCS s´	0,118	GRS s´	-0,210	GRS s´	-0,042
GRS KA	-0,142	GRS KA	0,061				
GRS e´ KA	0,105	GRS e´ KA	0,019				
GRS a´ KA	0,124	GRS a´ KA	0,123				
GRS s´ KA	-0,215	GRS s´ KA	-0,059				
Torsion	-0,172						

3.5.4 Korrelation der errechneten hepatischen Eisenkonzentration mit den Deformationsparametern

Bei der hepatischen Eisenkonzentration kann nur ein Zusammenhang mit zwei Strain-Rates festgestellt werden: e´ und s´ des linksventrikulären dreidimensionalen globalen radialen Strains. Die Korrelationskoeffizienten finden sich in Tabelle 10.

Alle anderen Deformationsparameter korrelieren nicht mit der errechneten hepatischen Eisenkonzentration. Dazu zählen in 2D beim linken und rechten Ventrikel der GLS und seine Strain-Rates, der GCS und seine Strain-Rates, der in der langen Achse gemessene GRS und seine Strain-Rates, sowie der in der kurzen Achse gemessene GRS und seine Strain-Rates und linksventrikulär auch die Torsion. In 3D sind das linksventrikulär der GLS mit seinen Strain-Rates, der GCS mit seinen Strain-Rates und der GRS mit a´. Rechtsventrikulär handelt es sich wiederum um alle Parameter, demnach um den GLS und seine Strain-Rates, den GCS und seine Strain-Rates und den GRS und seine Strain-Rates. Die Ergebnisse sind im Detail in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10: **Korrelationen zwischen den Deformationsparametern und den errechneten hepatischen Eisenkonzentrationen**
Angabe von r mit * hinter allen signifikanten Werten bei einem α-Signifikanzniveau von 0,05 und ** bei <0,01; Hep = hepatisch; Fe = Eisen; LV = linker Ventrikel; RV = rechter Ventrikel; GLS = globaler longitudinaler Strain; GCS = globaler zirkumferenzieller Strain; GRS = globaler radialer Strain; e´ = maximale frühdiastolische Strain-Rate; a´ = maximale enddiastolische Strain-Rate; s´ = maximale endsystolische Strain-Rate; LA = lange Achse; KA = kurze Achse; erhoben bei den 55 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Thalassaemia major und zwischen 2016 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführter kardialer Magnetresonanztomographie; die Bestimmung der Torsion war nicht bei allen Patienten möglich

2D LV	Fe Hep	2D RV	Fe Hep	3D LV	Fe Hep	3D RV	Fe Hep
GLS	0,069	GLS	-0,007	GLS	0,216	GLS	-0,142
GLS e´	-0,043	GLS e´	0,117	GLS e´	-0,045	GLS e´	0,064
GLS a´	-0,070	GLS a´	-0,073	GLS a´	-0,160	GLS a´	-0,019
GLS s´	0,142	GLS s´	0,110	GLS s´	0,220	GLS s´	0,040
GRS LA	-0,120	GRS LA	0,024	GCS	0,226	GCS	0,067
GRS e´ LA	0,120	GRS e´ LA	-0,180	GCS e´	-0,197	GCS e´	0,000
GRS a´ LA	0,121	GRS a´ LA	-0,090	GCS a´	-0,262	GCS a´	-0,060
GRS s´ LA	-0,120	GRS s´ LA	0,044	GCS s´	0,028	GCS s´	0,244
GCS	0,217	GCS	0,085	GRS	-0,172	GRS	-0,083
GCS e´	-0,190	GCS e´	0,136	GRS e´	0,327 *	GRS e´	0,067
GCS a´	-0,146	GCS a´	0,044	GRS a´	0,117	GRS a´	0,049
GCS s´	0,041	GCS s´	0,001	GRS s´	-0,290 *	GRS s´	-0,054
GRS KA	-0,226	GRS KA	-0,014				
GRS e´ KA	0,155	GRS e´ KA	0,003				
GRS a´ KA	0,164	GRS a´ KA	-0,163				
GRS s´ KA	-0,157	GRS s´ KA	-0,103				
Torsion	-0,227						

3.5.5 Korrelation der Serumferritinkonzentration mit den Deformationsparametern

Die Serumferritinkonzentration hängt unter den zweidimensionalen rechtsventrikulären Strains mit dem globalen longitudinalen Strain (r = -0,491, p<0,001), der zugehörigen s´ und dem globalen radialen Strain in der langen Achse (r = -0,433, p=0,001) und wiederum mit der zugehörigen s´ zusammen. Außerdem gibt es noch eine Korrelation mit s´ des dreidimensionalen rechtsventrikulären globalen longitudinalen Strains.

Somit korrelieren die anderen Deformationsparameter nicht mit der Serumferritinkonzentration. Diese anderen Deformationsparameter sind alle linksventrikulären Größen, also der GLS mit dessen Strain-Rates, der GCS mit dessen Strain-Rates und der GRS mit dessen Strain-Rates, sowie in 2D die Torsion. Außerdem gehören beim rechten Ventrikel in 2D der GCS und seine Strain-Rates,

der in der kurzen Achse gemessene GRS und seine Strain-Rates sowie e´ und a´ des in der langen Achse gemessenen GRS und e´ und a´ des GLS. In 3D zählen beim rechten Ventrikel der GCS und die zugehörigen Strain-Rates, der GRS und die zugehörigen Strain-Rates und der GLS mit e´ und a´ dazu.

Tabelle 11: **Korrelationen zwischen den Deformationsparametern und den Serumferritinkonzentrationen**
Angabe von r mit * hinter allen signifikanten Werten bei einem α-Signifikanzniveau von 0,05 und ** bei <0,01; LV = linker Ventrikel; RV = rechter Ventrikel; GLS = globaler longitudinaler Strain; GCS = globaler zirkumferenzieller Strain; GRS = globaler radialer Strain; e´ = maximale frühdiastolische Strain-Rate; a´ = maximale enddiastolische Strain-Rate; s´ = maximale endsystolische Strain-Rate; LA = lange Achse; KA = kurze Achse; erhoben bei den 55 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Thalassaemia major und zwischen 2016 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführter kardialer Magnetresonanztomographie; die Bestimmung der Torsion war nicht bei allen Patienten möglich

2D LV	Ferritin	2D RV	Ferritin	3D LV	Ferritin	3D RV	Ferritin
GLS	0,105	GLS	0,491 **	GLS	0,180	GLS	0,220
GLS e´	0,152	GLS e´	-0,048	GLS e´	-0,003	GLS e´	-0,024
GLS a´	0,024	GLS a´	-0,150	GLS a´	0,111	GLS a´	0,032
GLS s´	-0,047	GLS s´	0,330 *	GLS s´	-0,165	GLS s´	0,315 *
GRS LA	-0,114	GRS LA	-0,433 **	GCS	-0,059	GCS	-0,032
GRS e´ LA	-0,051	GRS e´ LA	0,216	GCS e´	0,044	GCS e´	-0,153
GRS a´ LA	0,062	GRS a´ LA	0,193	GCS a´	0,151	GCS a´	-0,036
GRS s´ LA	0,006	GRS s´ LA	-0,339 *	GCS s´	-0,267	GCS s´	0,215
GCS	0,096	GCS	0,166	GRS	-0,121	GRS	-0,204
GCS e´	0,018	GCS e´	-0,020	GRS e´	0,078	GRS e´	0,156
GCS a´	-0,026	GCS a´	-0,036	GRS a´	-0,064	GRS a´	0,146
GCS s´	0,027	GCS s´	0,110	GRS s´	-0,085	GRS s´	-0,286
GRS KA	-0,061	GRS KA	-0,102				
GRS e´ KA	0,014	GRS e´ KA	0,102				
GRS a´ KA	0,052	GRS a´ KA	0,107				
GRS s´ KA	0,021	GRS s´ KA	-0,049				
Torsion	0,045						

3.5.6 Korrelation der verschiedenen Eisenwerte untereinander

Auch für die verschiedenen Eisenwerte wurden Korrelationsberechnungen durchgeführt. So korrelieren die myokardialen T2*-Werte mit den errechneten myokardialen Eisenkonzentrationen (r = -0,689, p<0,001) und die hepatischen T2*-Werte mit den errechneten hepatischen Eisenkonzentrationen (r = -0,753, p<0,001). Außerdem gibt es einen rechnerischen Zusammenhang zwischen der Serumferritinkonzentration und den myokardialen T2*-Werten (r = -0,477, p<0,001), sowie den errechneten myokardialen Eisenkonzentrationen (r = 0,416, p=0,002), nicht aber mit den hepatischen T2*-Werten und den hepatischen Eisenkonzentrationen. Auch zwischen den myokardialen T2*-Werten und den

hepatischen T2*-Werten und Eisenkonzentrationen besteht keine Abhängigkeit. Das Gleiche gilt für die myokardiale Eisenkonzentration und die hepatischen Werte.

Tabelle 12: **Korrelationen der verschiedenen Eisenwerte untereinander**
Angabe von r mit * hinter allen signifikanten Werten bei einem α-Signifikanzniveau von 0,05 und ** bei <0,01; Myo = myokardial; Hep = hepatisch; Fe = Eisenkonzentration; erhoben bei den 55 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Thalassaemia major und zwischen 2016 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführter kardialer Magnetresonanztomographie

	T2* Myo	Fe Myo	T2* Hep	Fe Hep
Fe Myo	-0,689 **	—		
T2* Hep	-0,114	0,070	—	
Fe Hep	-0,127	0,117	-0,753 **	—
Ferritin	-0,477 **	0,416 *	0,020	0,062

4 Diskussion

Insgesamt zeigt sich in dieser Arbeit, dass einige der Deformationsparameter in der Patientengruppe kleiner sind als in der Kontrollgruppe und so eine frühzeitige Diagnostizierung eines kardialen klinisch noch inapparenten Remodelings zuzulassen scheinen. Dies sind insbesondere der LV GLS und der RV GRS in beiden Dimensionen. Einige Korrelationen zwischen Deformationsparametern und Eisenwerten konnten gefunden werden. Hierbei sind vor allem die Zusammenhänge zwischen den myokardialen T2*-Werten und 2D LV GLS, 2D RV GLS und 2D RV GRS in der langen Achse zu nennen. Allerdings besteht zwischen diesem Eisenwert und vielen Deformationsgrößen keine Korrelation, weswegen davon auszugehen ist, dass die Eisenüberladung zwar als ein auslösender Faktor für das kardiale Remodeling gelten kann, aber nicht als alleiniger.

Im Folgenden sollen die im vorangegangenen Kapitel dargestellten Ergebnisse ausführlich erklärt und interpretiert werden.

4.1 Allgemeine und Labordaten

Die allgemeinen Daten sagen vor allem aus, dass, wie im Studiendesign vorgesehen, abgesehen von der Erkrankung an Thalassämie kein relevanter Unterschied hinsichtlich der Mittelwerte im Alter, Geschlecht und BMI zwischen den Gruppen besteht, was den möglicherweise verfälschenden Einfluss dieser Faktoren auf diese Studie minimiert. Allenfalls die leicht unterschiedliche Altersstruktur mit relativ gesehen weniger sehr jungen Studienteilnehmern von 18 bis 20 Jahren könnte sich hier auswirken. Die Labordaten entsprechen größtenteils den Erwartungen. So sind die Hämolyseparameter in der Patientengruppe erhöht und in der Kontrollgruppe nicht. Da diese Arbeit aufgrund der Eisenüberladung der Patienten entstanden ist, ist die erhöhte Ferritinkonzentration dieser Gruppe ebenfalls selbstverständlich. Allerdings hat diese Variable in der Patientengruppe eine derart große Streuung, dass die Standardabweichung sogar den Mittelwert übersteigt. Somit sind keine fundierten Aussagen über die Verteilung der Ferritinkonzentration möglich. Eine Möglichkeit dies in einem neuen Studienmodell zu verbessern, wäre eventuell, für jeden Patienten einen Jahresmittelwert zu erheben, um so die intraindividuellen Schwankungen, die krankheitsbedingt auf den

Transfusionen und der Chelattherapie, aber auch physiologisch auf den Schwankungen als Akute-Phase-Protein beruhen, miteinzubeziehen und nicht nur eine Momentaufnahme zu erheben. Die Serumferritinkonzentration ist nur über längere Zeiträume wiederholt gemessen sinnvoll, um beispielsweise Trends festzustellen (Kattamis u. Cappellini 2021a). Dass der Hämoglobingehalt in der Kontrollgruppe höher ist, ist damit zu erklären, dass er bei den Patienten durch die Transfusionen nicht auf einem Normalwert, sondern nur auf über 9,5 bis 10,5 mg/dl gehalten wird (siehe Kapitel 1.1.2). Obwohl bei den Nierenwerten ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden wurde, sprechen die absoluten Werte doch gegen eine renale Komorbidität in einer der Gruppen.

4.2 Volumetrische Daten

Es gibt keine Auffälligkeiten bei den volumetrischen Parametern, was wiederum am Studienaufbau liegt, da Probanden mit reduzierter Ejektionsfraktion ausgeschlossen wurden. Die Unterschiede in den Herzzeitvolumina sind inhaltlich, ohne in Relation zu Größe oder Gewicht gesetzt zu werden, nicht aussagekräftig und auch die Differenz beim rechtsventrikulären Schlagvolumen ist nicht auffällig, solange sie sich nicht auch in der Ejektionsfraktion widerspiegelt.

4.3 Deformationsparameter

Bei den Deformationsparametern ist zunächst festzustellen, dass ein Unterschied bei einer einzelnen Strain-Rate ohne Unterschied bei dem dazugehörigen Strain nicht als aussagekräftig zu werten ist. Die Untersuchung der Strain-Rates dient lediglich dazu, das Bild der Strains zu untermauern.

Die zweidimensionalen Strainwerte des LV sind die am häufigsten untersuchten Kenngrößen. Der wichtigste Deformationsparameter, der zweidimensionale LV GLS, zeigt einen Unterschied zwischen den Gruppen, was durch den Unterschied der zugehörigen s´ zusätzlich betont wird. Der Kruskal-Wallis-Test bestätigt dies. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass diese Methodik als Möglichkeit, die Notwendigkeit des Eingreifens durch Anpassung der Chelattherapie frühzeitig zu erfassen, wertvoll sein könnte. Untermauert wird dies durch die Tatsache, dass Rezaeian et al. (Rezaeian et al. 2020) und Asadian et al. (Asadian et al. 2021) diesen Unterschied ebenfalls entdeckt haben. Auch echokardiographische Studien

fanden einen geringeren Betrag des LV GLS bei Patienten mit Eisenüberladung als bei solchen ohne (Pizzino et al. 2018; Monte et al. 2012; Parsaee et al. 2017; Parsaee et al. 2018; Bonios et al. 2021). Ojha et al. konnten dagegen bei einem MR-tomographischen Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Eisenüberladung keinen Unterschied des LV GLS zeigen, gehen dabei allerdings auch von anderen Vergleichsgruppen aus (Ojha et al. 2021). Eine frühe echokardiographische Studie von 2012 fand ebenfalls keine Reduktion der longitudinalen Deformation (Monte et al. 2012).

Beim linksventrikulären 2D GCS stimmt das Ergebnis, dass kein Unterschied feststellbar ist, mit dem Resultat von Asadian et al. überein (Asadian et al. 2021). Ojha et al. stellten auch keine Betragsreduktion bei Patienten mit Eisenüberladung im Vergleich zu Patienten ohne Eisenüberladung fest (Ojha et al. 2021). Beim Vergleich zwischen einer gesunden Kontrollgruppe und Patienten mit Eisenüberladung kamen Rezaeian et al. allerdings zu einem solchen Resultat (Rezaeian et al. 2020).

In 2D zeigt sich linksventrikulär auch beim GRS der langen Achse wie auch bei dessen e´ und s´ eine Reduktion verglichen mit der gesunden Vergleichsgruppe. Dieser Parameter wird nur selten untersucht. Meist wird der GRS nur in der kurzen Achse erhoben. Ojha et al. sowie Asadian et al. demonstrierten einen Unterschied des GRS zwischen Patienten mit und ohne Eisenüberladung. Hierbei wird nicht klar definiert, ob der GRS in der langen Achse oder in der kurzen Achse berechnet wurde (Asadian et al. 2021; Ojha et al. 2021). Da die kurze Achse wesentlich üblicher ist, ist davon auszugehen, dass auch bei diesen Studien Bilder der kurzen Achse für den GRS verwendet wurden. Rezaeian et al. fanden beim GRS der kurzen Achse einen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Eisenüberladung aber nicht im Vergleich mit der Kontrollgruppe (Rezaeian et al. 2020). In der vorliegenden Arbeit konnte hierfür im Gegensatz zu den eben genannten Studien kein Unterschied festgestellt werden. Die Werte beider Methoden sind bei der Patientengruppe beinahe gleich, bei der Kontrollgruppe ergaben sich allerdings leicht unterschiedliche Ergebnisse, die in der langen Achse insbesondere weiter gestreut sind, weswegen die Vergleichstests auch nicht gleich ausfallen. Auffällig ist, dass die Werte des GRS beider Methoden deutlich niedriger sind als in anderen Studien ähnlichen Themas (Asadian et al. 2021; Rezaeian et al. 2020). Eine Arbeit

zu Strainwerten bei Gesunden von Lim et al., die den GRS sowohl in der Längs- als auch in der kurzen Achse erhoben hat, zeigt dagegen ähnliche Werte wie die vorliegende Kontrollgruppe (Lim et al. 2021).

Rechtsventrikulär ist in 2D der Unterschied zwischen dem in der langen Achse und dem in der kurzen Achse gemessenen GRS mit einer Differenz von 37,0 Prozentpunkten in der Patientengruppe beziehungsweise 41,2 Prozentpunkten in der Kontrollgruppe zwischen den beiden Mittelwerten dagegen eklatant. Die Daten der kurzen Achse liegen in etwa bei den Ergebnissen anderer Studien, die den GRS wohl auch in der kurzen Achse erhoben haben (Rezaeian et al. 2020; Asadian et al. 2021). Für rechtsventrikuläre Messungen des GRS in der langen Achse konnten keine Vergleichsdaten gefunden werden, aber die erhebliche Differenz zu dem GRS der kurzen Achse spricht dafür, dass Werte der einen Methode keinesfalls mit Werten der anderen Methode verglichen werden sollten. Der Gruppenvergleich führt dagegen mit beiden Messmethoden zum selben Ergebnis, dass der RV GRS der Patienten kleiner ist als der der Kontrollen. Der GRS scheint demnach in der langen Achse gemessen überschätzt zu werden, jedoch trotzdem eine richtige Tendenz zu zeigen. Der verringerte GRS wird durch die zumindest zum Teil kleinere Strain-Rate betont. Zu dem Ergebnis eines reduzierten RV GRS bei Patienten ohne Eisenüberladung gegenüber gesunden Kontrollpersonen kamen auch Asadian et al. Sie fanden bei ihren weiteren Untersuchungen aber keine weitere Reduktion des GRS bei Patienten mit Eisenüberladung gegenüber solchen ohne (Asadian et al. 2021) und Rezaeian et al. stellten bei diesem Parameter überhaupt keinen Gruppenunterschied fest (Rezaeian et al. 2020). Der Unterschied im RV GLS, den beide Forschergruppen erfassten, konnte in der vorliegenden Arbeit in 2D nicht bestätigt werden (Asadian et al. 2021; Rezaeian et al. 2020). Jedoch wurde dieser Unterschied in 3D festgestellt. Es bleibt also weiterhin bei einem uneinheitlichen Bild. Eine signifikante Reduktion des Betrags des RV GCS wurde hier wie in einer Vorgängerstudie deutlich (Asadian et al. 2021) und wird zusätzlich durch die Reduktion von e´ und s´ gestützt. Die verschlechterte Deformationsfähigkeit des rechten Ventrikels könnte, abgesehen von der Eisenüberladung, auch auf eine bei Thalassämiepatienten häufige pulmonale Hypertonie zurückzuführen sein. Die pulmonale Hypertonie ist zwar zum Teil selbst durch eine myokardiale Eisenüberladung verursacht, ist jedoch auch auf andere Mechanismen

zurückzuführen. Darunter fallen unter anderem Nebenprodukte der chronischen Hämolyse, welche die Vasodilatation inhibieren, die vermehrten thromboembolischen Ereignisse durch die Hyperkoaguabilität und auch vermehrte pulmonale Hämosiderinablagerungen durch die Eisenüberladung und eine dadurch begünstigte Fibrose (Fraidenburg u. Machado 2016; Reiter et al. 2002; Asadian et al. 2021). Dies verdeutlicht, dass Veränderungen der myokardialen Mechanik multifaktoriell zu begründen sind. Trotzdem bedürfen sie der Aufmerksamkeit und weitere Studien sind nötig, um herauszufinden, was die Hauptursachen der reduzierten Verformungsfähigkeit des rechten Herzens sind, sodass medizinisch interveniert werden kann.

Die dreidimensionalen Deformationsparameter werden seltener untersucht als die zweidimensionalen und sind für den klinischen Gebrauch noch nicht zugelassen, weswegen weniger Vergleiche mit anderen Arbeiten gezogen werden können. Der Autorin sind keine Arbeiten zu MRT-basierten 3D-Strainanalysen bei Thalassämiepatienten bekannt. Jedoch gibt es Untersuchungen an gesunden Probandengruppen, die zumindest beim linken Ventrikel in 2D größere Beträge der Strains als in 3D feststellten (Liu et al. 2018). So waren Unterschiede zwischen den 2D- und 3D-Ergebnissen zu erwarten. Vergleicht man die Mittelwerte miteinander, ist linksventrikulär allerdings der 3D GCS im Betrag größer statt kleiner. GRS und GLS sind in 3D tatsächlich kleiner. Rechtsventrikulär sind die mittleren Beträge aller Strains in 3D kleiner als in 2D, wie auch beim LV insbesondere der GLS, aber auch der GRS. Echokardiographisch wurden auch in 3D-Untersuchungen bei Thalassämiepatienten bereits eine reduzierte Deformationsfähigkeit festgestellt (Li et al. 2016).

Es ist augenfällig, dass die Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe in den beiden Dimensionen nicht bei allen Parametern gleich sind. So ist der GRS des LV der Patienten nur in 2D reduziert, nicht aber in 3D und beim RV ist der GCS nur in 2D und der GLS nur in 3D reduziert. Beim GLS des LV zeigt sich in beiden Dimensionen ein Unterschied zwischen den Gruppen ebenso wie beim GRS des RV. Diese Übereinstimmung macht eine tatsächliche Reduktion aufgrund der myokardialen Eisenbelastung noch deutlich wahrscheinlicher, weswegen diese beiden Parameter möglicherweise als am wichtigsten zur frühen Vorhersage eines myokardialen Schadens angesehen werden können. Zusätzlich

wird diese Annahme durch die sich ebenfalls in beiden Dimensionen signifikant unterscheidenden Strain-Rates unterstützt. So unterscheiden sich in 2D und in 3D s´ des LV GLS und e´ des RV GRS, wobei bei letzterem in 2D in der kurzen Achse ein zusätzlicher Unterschied bei a´ besteht. Dass der Kruskal-Wallis-Test trotz seinem strengeren Signifikanzniveau zumindest für den 2D LV GLS mit dessen s´ und den 2D RV GRS in der kurzen Achse mit dessen e´ und s´ ebenfalls signifikant ist, betont die Bedeutung dieser beiden Strains ebenfalls. Zudem fanden auch andere Forschergruppen, wie oben bereits ausführlich erläutert wurde, diese Betragsreduktion. Beim RV GRS sollte die Übereinstimmung zwischen den 2D und den 3D-Ergebnissen allerdings nicht überinterpretiert werden, da er in 3D eine enorme Standardabweichung aufweist. Dass die Unterschiede der Parameter in 2D nicht immer die gleichen wie in 3D sind, könnte insbesondere auf zwei Gegebenheiten beruhen. Einerseits wird die Verformung eines dreidimensionalen Körpers in dreidimensionalen Berechnungen realistischer abgebildet. Andererseits sind dreidimensionale Berechnungen aus zweidimensionalen Abbildungen, auch wenn von diesen viele Ebenen verwendet werden, fehleranfälliger.

Die Werte selbst sind denen anderer Arbeiten ähnlich. So ergaben Untersuchungen an linken Ventrikeln gesunder Probanden in 2D sehr ähnliche Strain-Werte wie die vorliegende Kontrollgruppe (Lim et al. 2021). In 3D ist der mittlere GRS in der vorliegenden Kontrollgruppe deutlich niedriger als bei Liu et al., während der GCS und der GLS eher im selben Bereich liegen (Liu et al. 2018). Der rechte Ventrikel von Gesunden wurde in 2D von Rezaeian et al. untersucht. Dabei ergaben sich ebenfalls ähnliche mittlere Strainwerte wie hier (Rezaeian et al. 2020). Für die Patientengruppe sind, wie bereits erwähnt keine MR-tomographischen Vergleichsdaten für 3D Strains bekannt. Auch in 2D ist bei Patientengruppen der direkte Vergleich der Daten nicht sinnvoll, da die Patienten stets anders in Gruppen bezüglich der Eisenüberladungsstadien aufgeteilt wurden (Asadian et al. 2021; Ojha et al. 2021; Rezaeian et al. 2020). Es ist sinnvoller, wie oben geschehen, die Tendenzen zu vergleichen.

Insgesamt sind die Werte im Vergleich zu anderen Studien hinreichend ähnlich, um sie verlässlich erscheinen zu lassen.

4.4 Korrelationsberechnungen

Auch bei den Korrelationsberechnungen gilt, dass Strain-Rates für sich allein genommen nur eine eingeschränkte Aussagekraft besitzen. Diese entsteht erst, wenn deren Ergebnisse zu den entsprechenden Strains passen.

Der für diese Arbeit wichtigste Eisenparameter ist der myokardiale T2*-Wert. Deshalb sind die Korrelationsberechnungen mit ihm am bedeutendsten. Hierbei finden sich nicht viele Zusammenhänge, obwohl T2*-Messungen das Mittel der Wahl sind, um das Herz schädigende Eisenablagerungen zu bestimmen. Jedoch gibt es Zusammenhänge mit den beiden Parametern, die in 4.3 als die vielversprechendsten zur frühen Bestimmung eines kardialen Remodelings angesehen werden mussten. Dies betrifft also den LV GLS und den RV GRS, hier allerdings nur in 2D und beim GRS auch nur in der langen Achse. Das Bild bleibt also auch innerhalb dieser Arbeit so uneindeutig wie vorangegangene Studien es bereits zeichneten. Der Zusammenhang mit dem LV GLS wird dabei am häufigsten untersucht. Er zeigt in manchen, auch echokardiographischen, Studien einen Zusammenhang mit der myokardialen Eisenkonzentration (Pizzino et al. 2018; Bonios et al. 2021; Rezaeian et al. 2020; Li et al. 2016; Abtahi et al. 2019; Parsaee et al. 2017; Parsaee et al. 2018), in anderen nicht (Ojha et al. 2021; Bonios et al. 2021; Parsaee et al. 2017). Eine Korrelation mit dem RV GRS konnten auch Ojha et al. MR-tomographisch feststellen (Ojha et al. 2021). Ebenso wie hier fand auch eine Studie 2029 eine Korrelation zwischen den myokardialen T2*-Werten und dem RV GLS, allerdings stellte sie zusätzlich zu der ebenfalls gefundenen Korrelation mit dem LV GLS auch einen Zusammenhang mit dem LV GCS fest, der hier nicht bestätigt werden konnte. In dieser Arbeit besteht der stärkste Zusammenhang mit den myokardialen T2*-Werten beim 2D RV GLS.

Da cvi die myokardiale Eisenkonzentration aus den T2*-Werten berechnet, sind deren Korrelationen mit den Deformationsparameter als sekundär zu betrachten. Allerdings fällt auf, dass, obwohl sich die Eisenkonzentration aus den T2*-Werten ergibt, außer dem 2D LV GLS, nicht dieselben Deformationsparameter mit ihnen korrelieren. Diese in beiden Kategorien korrelierende Größe hat einen stärkeren Zusammenhang mit den berechneten Eisenkonzentrationen als mit den T2*-

Werten. Aus der Berechnung der Eisenkonzentration aus den T2*-Werten ergibt sich auch die Erklärung für die Korrelation zwischen den beiden Parametern.

Die Lebereisenbelastung ist nicht repräsentabel für die myokardiale Eisenbelastung, jedoch für den Gesamtkörpereisengehalt. Dies spiegelt sich auch in dem in dieser Arbeit bestätigten fehlenden Zusammenhang zwischen den myokardialen und den hepatischen Eisenwerten wider (Angelucci et al. 2000; Anderson et al. 2001). Deshalb sind die hepatischen Korrelationsberechnungen mit den kardialen Größen weniger bedeutend, wenngleich einige Korrelationen gefunden wurden. Die Eisenkonzentration korreliert nur mit zwei einzelnen Strain-Rates, was nicht beachtenswert ist. Es ist jedoch bemerkenswert, dass zwischen drei Strains und den hepatischen T2*-Werten Zusammenhänge berechnet wurden und diese Zusammenhänge zum Teil durch ebenfalls korrelierende Strain-Rates untermauert werden. Die Korrelation der beiden hepatischen Eisenwerte ergibt sich wiederum aus der Berechnung der einen Variable aus der anderen.

Auch die Serumferritinkonzentration lässt nicht zuverlässig auf die Organablagerungen schließen (Anderson et al. 2001). So sind auch diese Abhängigkeitsberechnungen nicht so relevant wie die mit den myokardialen T2*-Werten. Zudem sind die Ferritinwerte schon für die generelle Eisenbelastung, abgesehen von den Ablagerungen, nicht zwingend repräsentativ. Die Repräsentanz der Werte zumindest für die generelle Eisenbelastung, wenn auch nicht für die Ablagerungen könnte eventuell erhöht werden, indem, wie schon in Kapitel 4.1 vorgeschlagen, die Laborgröße für jeden Patienten zum Beispiel über ein Jahr regelmäßig erhoben und ein Mittelwert gebildet würde. Dies wäre repräsentativer als der Einzelwert, der starken Schwankungen unterliegt. Aus diesem Grund ist es auch hier überraschend, dass ein Zusammenhang mit zwei Strains und jeweils der dazugehörenden s´ berechnet wurde. Dazu passt, dass die Serumferritinkonzentration mit den myokardialen Eisenwerten korreliert. Da die zugrunde liegenden Werte aber aus den oben genannten Gründen nicht fundiert sind, sollten diese Ergebnisse nicht überschätzt werden.

Es fällt auf, dass unter der Vielzahl an untersuchten Parametern nur wenige korrelieren. Bei den gefundenen Korrelationen gibt es oft nur einen Zusammenhang zwischen einem der Eisenwerte, dabei nicht unbedingt den erwarteten

myokardialen, und einer Deformationsgröße. Die Deformationsgrößen sind dabei nicht zwingend diejenigen, die sich zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe unterscheiden. T2*-Werte zeigen erst unterhalb von 20 ms einen deutlichen Zusammenhang mit kardialen Funktionsparametern (Anderson et al. 2001). So ist es nicht verwunderlich, dass die Deformationsparameter nur bis zu einem gewissen Grad mit den T2*-Werten korrelieren, denn in dieser Studie hat der Großteil der Patienten keine Eisenüberladung und der Strain ist auch nicht stark reduziert. Stärkere Korrelationen, vor allem auch mit den myokardialen T2*-Werten und eventuell auch mehr Korrelationen könnten sich demnach ergeben, wenn man mehr Patienten mit Eisenüberladung, vielleicht sogar mit schwerer Eisenüberladung in die Untersuchung einbezieht. Andererseits ist es gerade der Sinn dieser Studie, herauszufinden, welche Untersuchungen genutzt werden könnten, um ein kardiales Remodeling frühzeitig, und noch bevor die T2*-Werte auffällig werden, zu entdecken.

Es bestehen auch einige Korrelationen von Eisenwerten mit nicht beeinträchtigten Deformationsparametern, unter anderem der 2D RV GLS mit den myokardialen T2*-Werten.

Die Veränderung der kardialen Deformationsfähigkeit ist zum Teil mit der Veränderung der myokardialen T2*-Werte zu erklären. Der Rest der Veränderung liegt wohl an der unten erläuterten multifaktoriellen Genese des kardialen Remodelings.

Es wurden auch veränderte Deformationsparameter gefunden, die nicht mit den myokardialen Eisenwerten korrelieren. Das könnte zum Teil damit erklärt werden, dass der Strain, wie es in der vorliegenden Arbeit gefragt wird, vor den T2*-Werten auffällig wird. Dieser fehlende Zusammenhang spricht aber auch zum einen für die bekannte interindividuell unterschiedliche Anfälligkeit für die Eisentoxizität, welche das Aufdecken von Zusammenhängen, die dadurch interindividuell differieren, erschwert. Beispielsweise erhöht ein vermehrtes Vorhandensein von Allel e4 des Apolipoproteins E bei Patienten mit Thalassaemia major die Wahrscheinlichkeit für eine Linksherzinsuffizienz (Kremastinos et al. 2010; Economou-Petersen et al. 1998). Zum anderen sind die wenigen Korrelationen wohl ein Hinweis auf die multifaktorielle Genese kardialen Remodelings, was auch schon in 4.3

angesprochen wurde. Sicher ist ein Teil der Veränderung auf eine myokardiale Eisenüberladung zurückzuführen. Auch wenn die ferrotoxische Kardiomyopathie prinzipiell reversibel ist, können dennoch Residuen zurückbleiben beziehungsweise steigt der T2*-Wert nur langsam (Tanner et al. 2008). Außerdem ist denkbar, dass T2*-Werte zum Teil früher ansteigen als sich die Deformationsfähigkeit regeneriert. So können reduzierte Strains ohne einen reduzierten T2*-Wert auf vorangegangene und sich bereits in Therapie befindende Eisenüberladungen hindeuten. Ein anderer Teil ist jedoch sicherlich in anderen krankheitsspezifischen Faktoren begründet. Durch die chronische Hämolyse entstehen Nebenprodukte, die eine endotheliale Dysfunktion und oxidativen Stress verursachen und so zu Schäden im gesamten Herz-Kreislauf-System führen. Die chronische Hämolyse reduziert auch die Bioverfügbarkeit von NO, wodurch die Vasodilatation inhibiert und wiederum das vaskuläre System geschädigt wird (Fraidenburg u. Machado 2016). Auch kann es trotz der regelmäßigen Transfusionen zu anämischen und damit zu hypoxämischen Phasen kommen, was auf jeden Fall zu einer erhöhten Belastung des kardiovaskulären Systems führt und eventuell sogar eine Minderversorgung der Organe verursacht (Fraidenburg u. Machado 2016). Auch Myokarditiden können ein kardiales Remodeling auslösen. Sie führen im Falle einer Viruspersistenz abgesehen von dem akuten Schaden auch zu einem länger anhaltenden und sich aggravierenden Remodeling. Thalassämiepatienten sind aufgrund der regelmäßigen Bluttransfusionen besonders gefährdet, sich virale Infektionen zuzuziehen. Infektionen könnten zudem durch eine defiziente Immunreaktion begünstigt werden (Kremastinos et al. 2010). Die Thalassämie wird mit diversen zugrunde liegenden immunologischen Abweichungen assoziiert. Diese Abweichungen liegen einerseits an dem Eisenüberschuss, da Eisen eine immunmodulatorische Rolle im Körper einnimmt, und andererseits an der regelmäßigen Exposition gegenüber allogenen Materials über die Transfusionen. Diese ständige Stimulation des Immunsystems beeinträchtigt dieses mit der Zeit (Kremastinos et al. 2010; Farmakis et al. 2003). Des Weiteren wurde bei Thalassämiepatienten eine reduzierte arterielle Elastizität, die zum Teil von einer endothelialen Dysfunktion herrührt, beschrieben, die zu einem erhöhten systemischen Widerstand und damit zu einem erhöhten Pumpaufwand für das Herz führt, was über längere Zeit ebenfalls in kardiales Remodeling münden kann (Cheung et al. 2002). Weitere Gründe, weshalb der rechte Ventrikel an

Deformationsfähigkeit verliert, sind in 4.3 erläutert. Zu diesen Thalassämie-assoziierten Faktoren kommen die von der Krankheit unabhängigen Faktoren wie zum Beispiel eine arterielle Hypertonie, Nikotinabusus oder der Ernährungszustand hinzu.

Dass einige Deformationsparameter unabhängig von der gemessenen myokardialen Eisenbelastung reduziert sind, zeigt, dass eine kardiale Schädigung noch vor Reduktion der T2*-Werte bestehen kann und die Erhebung dieser Größen ein geeignetes Mittel ist, dieses Remodeling frühzeitig zu detektieren. Zudem zeugt dies von der unterschiedlich hohen Toleranz der menschlichen Herzen gegenüber Eisen. Es weist außerdem auf die nicht rein Eisen-bedingte Genese des kardialen Remodelings bei Thalassämiepatienten hin. Die in einigen Fällen dennoch vorhandenen Korrelationen zeigen, dass dennoch ein Teil der Schädigung durch die erhöhte Eisenexposition entsteht. Unabhängig von der Ursache des kardialen Remodelings ist es wichtig, dieses in einem frühen Stadium zu entdecken, damit die Ursache abgeklärt und entsprechend behandelt werden kann.

4.5 Limitationen der Studie

Trotz aller Mühe, die Arbeit möglichst einwandfrei durchzuführen, bestehen bei ihr wie bei jeder anderen auch Umstände, welche die Aussagekraft der Ergebnisse limitieren. Diese sollen im Folgenden erläutert werden.

Eine dieser Limitationen findet sich in der Stichprobengröße. Die optimale Stichprobengröße beim Vergleich zweier unabhängiger Stichproben kann folgendermaßen bestimmt werden:

$n = \frac{2\times(z_{(1-\alpha)}-z_{\beta})^2}{\varepsilon^2}$ (Bortz 2005a, S.127)

Dabei ist n die Stichprobengröße, z ist der z-Wert, α die Irrtumswahrscheinlichkeit, β die Teststärke und ε die Effektgröße. Es wird von den Standardannahmen, also einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1-α=1-0,05=0,95 und einer Teststärke von β=20%, ausgegangen. Das ergibt ein $z_{1-\alpha}$ von 1,64 und ein z_{β} von 0,84. Alle untersuchten Parameter zusammengenommen muss insgesamt ein eher schwacher Effekt erwartet werden, sodass Tabellen aus Standardwerken der Statistik eine Effektgröße von ε=0,3 entnommen werden kann. Unter diesen Annahmen gilt:

$n_{1(opt)}=n_{2(opt)}=138$ (Bortz 2005a; Bortz 2005b; Cohen 1988)

Die Stichproben sollten optimalerweise also gleich groß sein und jeweils eine Größe von 138 Probanden betragen. Dies war in dieser Arbeit nicht möglich, da weder von so vielen Patienten noch von so vielen Kontrollprobanden die MRT-Aufnahmen zur Verfügung standen. Deshalb war es auch nicht möglich, differenziertere Untersuchungen, die auch Vergleiche zwischen Patientengruppen mit den unterschiedlichen Graden der Eisenüberladung ziehen würden, vorzunehmen. Das hätte die Gruppen noch weiter verkleinert und so den statistischen Wert der Daten deutlich reduziert.

Eine weitere Limitation besteht darin, dass die Untersucherin keine, wie es in anderen Studien gefordert wird, mehrjährige Erfahrung mit der Erhebung von Deformationsparametern hatte (Asadian et al. 2021). Dieser Beschränkung wurde durch sorgfältiges, streng Protokoll-orientiertes Arbeiten so weit wie möglich entgegengewirkt. Des Weiteren war eine Verblindung bezüglich der Gruppenzugehörigkeit nicht möglich, da anhand der vorhandenen beziehungsweise nicht vorhandenen T2*-Aufnahmen eindeutig zuzuordnen war, ob es sich jeweils um die Bilder eines Patienten oder eines Kontrollprobanden handelte. Um untersucherabhängige Fehlerquellen zu minimieren, wurden jedoch die T2*-Werte erst nach der Erhebung der Deformations- und der konventionellen volumenbasierten Parameter bestimmt. So wurde deren Untersuchung nicht von den aus dem Grad der myokardialen Eisenbelastung entstehenden Erwartungen beeinflusst.

Aufgrund der retrospektiven Natur dieser Studie konnten nicht alle Laborparameter für jeden Probanden erhoben werden. Da die Anzahl der erhobenen Daten zum Teil zu gering war, konnten hier deshalb nicht immer Vergleiche zwischen den Gruppen gezogen werden.

Zudem ist die Kontrollgruppe nicht ideal, da ihre MRT-Bilder aufgrund von Beschwerden aufgenommen wurden. Zwar konnte bei den Studienteilnehmern keine kardiale Erkrankung festgestellt werden, jedoch ist ein beginnendes kardiales Remodeling wohl wahrscheinlicher als bei der gleichaltrigen gesunden Allgemeinbevölkerung. So ist es denkbar, dass die Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe bei einer eindeutiger gesunden Vergleichsgruppe

noch deutlicher sein könnten. Allerdings sind die Werte, wie es in 4.3 erläutert wurde, durchaus vergleichbar mit denen anderer Studien und so ist diese Einschränkung möglicherweise kaum ausgeprägt.

4.6 Schlussfolgerung

Strainuntersuchungen könnten sich zu einer guten Möglichkeit entwickeln, ein kardiales Remodeling bei dieser vulnerablen Patientengruppe frühzeitig zu detektieren, um dann ebenso frühzeitig einzugreifen. Sie scheinen zwar unter anderem sehr früh auf eine Eisenüberladung hinzudeuten, allerdings liegen Strainveränderungen wohl auch andere Faktoren zugrunde und so machen sie auch auf anderweitig verursachte, beginnende Schäden aufmerksam.

Für diese Untersuchungen stehen die Echokardiographie und die Kardio-MRT zur Verfügung. Der Kostenaufwand, den Aufnahmen mit einer Kardio-MRT darstellen, würde nicht ins Gewicht fallen, da die Aufnahmen bei dieser Patientengruppe sowieso routinemäßig einmal im Jahr durchgeführt werden. Die MRT ist der Echokardiographie vor allem bei schwer schallbaren Patienten überlegen, bietet zudem eine bessere Auflösung und eine bessere Reproduzierbarkeit. Allerdings muss die Zeit zeigen, welches Mittel das Geeignetere ist.

Zunächst sollten weitere Untersuchungen von Deformationsparametern bei Patienten mit Thalassaemia major erfolgen, um ein deutlicheres Bild, welche Parameter sich als am ehesten/frühsten verändern, zu generieren. Dabei sollten vor allem auch weitere Forschungen in 3D betrieben werden. Dies könnte die bisher noch unklare Datenlage, welche Größen geeignet sind, verbessern.

5 Zusammenfassung

Hintergrund:

Bei Patienten mit β-Thalassaemia major ist die vor allem der transfusionsbedingten Eisenüberladung geschuldete Morbidität und Mortalität erheblich. Um eine kardiale Eisenüberladung zu diagnostizieren und entsprechend zu intervenieren, wird derzeit eine Methode der Magnetresonanztomographie (MRT) genutzt: T2*-gewichtete Kardio-MRT-Aufnahmen. Da es dennoch häufig zum kardialen Remodeling kommt, werden andere Methoden der frühzeitigen Diagnostik gesucht. Ein Ansatz ist die Untersuchung von Deformationsparametern, wobei bisherige Studien kein klares Bild ergaben. In dieser Arbeit wurde der Ansatz, diese Größen biventrikulär und in 2D und 3D mit MRT-Bildern zu untersuchen, betrachtet.

Fragestellung:

Es sollten die Fragen beantwortet werden, ob die Bestimmung von Deformationsparametern eine gute Methode ist, um ein potenzielles, klinisch noch inapparentes kardiales Remodeling bei Patienten mit β-Thalassaemia major noch vor Auffälligkeiten in der T2*-Untersuchung zu detektieren, und gegebenenfalls, ob das Remodeling eisenbedingt ist.

Material und Methoden:

Verglichen wurden die Deformationsparameter des linken und rechten Ventrikels in 2D und 3D von 55 Patienten mit β-Thalassaemia major mit denen von 22 gesunden Kontrollprobanden. Es wurden nur Personen mit normaler Ejektionsfraktion eingeschlossen. Um dies gewährleisten zu können, wurden auch konventionelle Größen der Herzuntersuchung, vor allem die Ejektionsfraktion bestimmt. Die eingeschlossenen Deformationsparameter sind der globale longitudinale Strain (GLS), der globale zirkumferenzielle Strain (GCS), der globale radiale Strain (GRS), letzterer in 2D in der langen (LA) und in der kurzen Achse (KA), sowie deren Strain-Rates, und beim LV in 2D zusätzlich die Torsion. Bei den Patienten wurde zusätzlich der myokardiale T2*-Wert bestimmt. Die Werte wurden retrospektiv an bereits vorhandenen Kardio-MRT-Aufnahmen erhoben. Die Deformationsparameter der Patientengruppe wurden nicht nur auf einen Unterschied zu denen der

Kontrollgruppe getestet, sondern auch mit den myokardialen T2*-Werten und anderen Eisenwerten korreliert.

Ergebnisse:

Es fiel ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beim 2D LV GLS (Patienten (P): -15,8 % ± 2,0; Kontrollen (K): -17,2 % ± 1,4), beim 2D LV GRS LA (P: 27,2 % ± 5,6; K: 31,6 % ± 4,4), beim 3D LV GLS (P: -12,3 % ± 1,6; K: -13,0 % ± 1,8), beim 2D RV GRS LA (P: 53,8 % ± 17,3; K: 65,2 % ± 22,2), beim 2D RV GRS kA (P: 16,8 % ± 6,1; K: 24,0 % ± 5,0), 2D RV GCS (P: -10,8 % ± 3,1; K: -14,0 % ± 2,2), 3D RV GLS (P: -15,5 % ± 3,0; -16,8 % ± 3,7), 3D RV GRS (P: 15,8 % ± 12,6; K: 20,4 % ± 12,2) und bei einigen Strain-Rates auf. Die in Klammern gesetzten Werte geben jeweils den Mittelwert und die Standardabweichung an. Korrelationen zwischen den myokardialen T2*-Werten und Strains bestehen beim 2D LV GLS (r = -0,302), beim 2D RV GLS (r = -0,326) und beim 2D RV GRS LA (r = 0,276).

Diskussion:

Am bedeutsamsten erscheint der Unterschied des LV GLS zwischen den Gruppen, denn sie bestehen in beiden Dimensionen. Dasselbe gilt für den RV GRS. Für beide Beobachtungen gibt es in der Literatur in 2D Beispiele für dasselbe Ergebnis, aber auch für fehlende Unterschiede. Dass Korrelationen zwischen signifikant reduzierten Strains und den myokardialen T2*-Werten bestehen, spricht dafür, dass das kardiale Remodeling durch die Eisenexposition bedingt ist. Andererseits gibt es bei vielen der beeinträchtigten Deformationsparameter keine Korrelation. Obwohl das zum Teil durch eine frühere Auffälligkeit dieser Werte als der T2*-Werte erklärt werden kann, legt es auch die Vermutung nahe, dass neben der Eisenüberladung auch andere Faktoren mitverantwortlich für die myokardialen Schäden sind.

Schlussfolgerung:

Strainanalysen scheinen das Potenzial zu haben, kardiales Remodeling bei Patienten mit β-Thalasaemia major sehr früh aufzudecken und so eine frühzeitige Intervention zuzulassen. Die dabei detektierten Schäden sind zum Teil, aber wohl nicht nur der krankheitsbedingten Eisenexposition geschuldet. Deshalb wären weitere Forschungen in diese Richtung, insbesondere auch in 3D sehr wünschenswert.

6 Literaturverzeichnis

1. Abtahi F, Abdi A, Jamshidi S, Karimi M, Babaei-Beigi M A, Attar A: Global longitudinal strain as an Indicator of cardiac Iron overload in thalassemia patients. Cardiovascular ultrasound 17: 24 (2019)
2. Anderson L J, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier C C, Bunce N H, Firmin D N, Wonke B, Porter J, Walker J M, Pennell D J: Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. European heart journal 22: 2171–2179 (2001)
3. Angelucci E, Brittenham G M, McLaren C E, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, Galimberti M, Polchi P, Lucarelli G: Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. The New England Journal of Medicine 343: 327-331 (2000)
4. Asadian S, Rezaeian N, Hosseini L, Toloueitabar Y, Komasi M M H, Shayan L: How does iron deposition modify the myocardium? A feature-tracking cardiac magnetic resonance study. The international journal of cardiovascular imaging 37: 3269–3277 (2021)
5. Aydınok Y, Oymak Y, Atabay B, Aydoğan G, Yeşilipek A, Ünal S, Kılınç Y, Oflaz B, Akın M, Vergin C, Sezgin Evim M, Çalışkan Ü, Ünal Ş, Bay A, Kazancı E, İleri T, Atay D, Patıroğlu T, Kahraman S, Söker M, Akcan M, Akdeniz A, Büyükavcı M, Alanoğlu G, Bör Ö, Soyer N, Özdemir Karadaş N, Uysalol E, Türker M, Akçay A, Ocak S, Güneş A M, Tokgöz H, Ünal E, Tiftik N, Karakaş Z: A National Registry of Thalassemia in Turkey: Demographic and Disease Characteristics of Patients, Achievements, and Challenges in Prevention. Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology 35: 12–18 (2018)
6. Blessberger H, Binder T: NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. Heart 96: 716–722 (2010)
7. Blessberger H, Hackl M: Strain-Echokardiographie. Journal für Kardiologie 25: 343–348 (2018)
8. Bonios M J, Fountas E, Delaporta P, Kyrzopoulos S, Kattamis A, Adamopoulos S N, Tsiapras D: Left ventricular deformation mechanics over time in patients with thalassemia major with and without iron overload. BMC cardiovascular disorders 21: 81 (2021)

9. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, Stefano P de, Zhao H, Cappellini M D, Del Vecchio G C, Romeo M A, Forni G L, Gamberini M R, Ghilardi R, Piga A, Cnaan A: Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica 89: 1187–1193 (2004)
10. Bortz J: 4.8 Bedeutung der Stichprobengröße. In: Bortz J (Hrsg) Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler, 6, Springer, Heidelberg, S. 125–128 (2005a)
11. Bortz J: 5.1.2 Vergleich zweier Stichprobenmittelwerte aus unabhängigen Stichproben (t-Test). In: Bortz J (Hrsg) Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler, 6, Springer, Heidelberg, S. 140–143 (2005b)
12. Bortz J: 5.2.1 Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz (U-Test von Mann-Whitney). In: Bortz J (Hrsg) Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler, 6, Springer, Heidelberg, S. 150–153 (2005c)
13. Bortz J: 7.3.3 α-Fehler-Korrektur. In: Bortz J (Hrsg) Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler, 6, Springer, Heidelberg, S. 271–272 (2005d)
14. Brittenham G M: Noninvasive methods for the early detection of hereditary hemochromatosis. Annals of the New York Academy of Sciences 526: 199–208 (1988)
15. Brittenham G M, Cohen A R, McLaren C E, Martin M B, Griffith Patricia M., Nienhuis A W, Young N S, Allen C J, Farrell D E, Harris J W: Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. American journal of hematology 42: 81–85 (1993)
16. Caminopetros J: Rechèrches sur l'anémie erythroblastique infantile des peuples de la Mediterranée orientale. Etude anthopologique, étiologique et pathogénique. La transmission héreditaire de la maladie. Annales de Médicine 43: 104-125 (1938)
17. Cario H, Andres O, Hoferer A, Schmugge Liner M, Sillaber C, Wörmann B: Beta Thalassamie. Onkopedia Leitlinien: 1–30 (2022)
18. Carpenter J-P, He T, Kirk P, Roughton M, Anderson L J, Noronha S V de, Sheppard M N, Porter J B, Walker J M, Wood J C, Galanello R, Forni G, Catani G, Matta G, Fucharoen S, Fleming A, House M J, Black G, Firmin D N,

St Pierre T G, Pennell D J: On T2* magnetic resonance and cardiac iron. Circulation 123: 1519–1528 (2011)
19. Cazzola M, Stefano P de, Ponchio L, Locatelli F, Beguin Y, Dessi C, Barella S, Cao A, Galanello R: Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in beta-thalassaemia major. British Journal of Haematology 89: 473–478 (1995)
20. Cerqueira M D, Weissman N J, Dilsizian V, Jacobs A K, Kaul S, Laskey W K, Pennell D J, Rumberger J A, Ryan T, Verani M S: Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. Circulation 105: 539–542 (2002)
21. Chernoff A I: The Distribution of the Thalassemia Gene: A Historical Review. Blood - The Journal of Hematology 14: 899–912 (1959)
22. Cheung Y F, Chan G C F, Ha S Y: Arterial stiffness and endothelial function in patients with beta-thalassemia major. Circulation 106: 2561–2566 (2002)
23. Chini V, Valeri C M: Mediterranean Hemopathic syndromes. Blood 4: 989–1013 (1949)
24. Cohen J: 2.4 Sample Size Tables. In: Cohen, Jacob (Hrsg) Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences, 2, Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale (New Jersey), S. 52–66 (1988)
25. Cooley T B, Lee P: A Series of cases of anemia with splenomegaly and peculiar bone changes. Transactions of the American Pediatric Society: 29–30 (1925)
26. Danjou F, Anni F, Galanello R: Beta-thalassemia: from genotype to phenotype. Haematologica 96: 1573–1575 (2011)
27. Demir S: Comparison of Normality Tests in Terms of Sample Sizes under Different Skewness and Kurtosis Coefficients. International Journal of Assessment Tools in Education 9: 397–409 (2022)
28. Economou-Petersen E, Aessopos A, Kladi A, Flevari P, Karabatsos F, Fragodimitri C, Nicolaidis P, Vrettou H, Vassilopoulos D, Karagiorga-Lagana M, Kremastinos D T, Petersen M B: Apolipoprotein E ε4 Allele as a Genetic Risk Factor for Left Ventricular Failure in Homozygous β-Thalassemia. Blood 92: 3455–3459 (1998)

29. Farmakis D, Giakoumis A, Polymeropoulos E, Aessopos A: Pathogenetic aspects of immune deficiency associated with beta-thalassemia. Medical science monitor 9: RA19-RA22 (2003)
30. Fraidenburg D R, Machado R F: Pulmonary hypertension associated with thalassemia syndromes. Annals of the New York Academy of Sciences 1368: 127–139 (2016)
31. Hussain M, Green, N., Flynn, D.M., Hussein S, Hoffbrand A V: Subcutaneus infusion and intramuscular injection of Desferrioxamine in patients with transfusional iron overload. The Lancet 308: 1278–1280 (1976)
32. Ingram V M, Stretton A O W: Genetic basis of the thalassaemia diseases. Nature 184: 1903–1909 (1959)
33. jamovi team: jamovi - Version 2.2.5.0. The jamovi project, Sydney (2021)
34. Kattamis A, Cappellini M D: Chapter 3: Iron overload: Pathophysiology, diagnosis and monitoring. In: Cappellini M D, Farmakis D, Porter J, Taher A (Hrsg) Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT), 4, Thalassaemia International Federation, Nicosia (CY), 56-71 (2021a)
35. Kattamis A, Cappellini M D: Chapter 4: Iron chelation. In: Cappellini M D, Farmakis D, Porter J, Taher A (Hrsg) Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT), 4, Thalassaemia International Federation, Nicosia (CY), 72-111 (2021b)
36. Kattamis A, Forni G L, Aydinok Y, Viprakasit V: Changing patterns in the epidemiology of β-thalassemia. European journal of haematology 105: 692–703 (2020)
37. Keberle H: The Biochemistry of Desferrioxamine and its relation to iron metabolism. Annals of the New York Academy of Sciences 119: 758–768 (1964)
38. Kirk P, Roughton M, Porter J B, Walker J M, Tanner M A, Patel J, Wu D, Taylor J, Westwood M A, Anderson L J, Pennell D J: Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. Circulation 120: 1961–1968 (2009)
39. Kontoghiorghes G J, Aldouri M A, Hoffbrand A V, Barr J, Wonke B, Kourouclaris T, Sheppard L: Effective chelation of iron in β thalassaemia with

the oral chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one. British Medical Journal 295: 1509–1512 (1987)
40. Kremastinos D T, Farmakis D, Aessopos A, Hahalis G, Hamodraka E, Tsiapras D, Keren A: Beta-thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives. Circulation. Heart failure 3: 451–458 (2010)
41. Kruskal W H, Wallis A W: Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. Journal of the American Statistical Association 47: 583–621 (1952)
42. Levene H: Robust Tests for Equality of Variances. In: Olkin I, Ghurye S G, Hoeffding W, Madow W G, Mann H B (Hrsg) Contributions to Probability and Statistics: Essays in Honor of Harold Hotelling, Stanford University Press, Stanford, S. 278–292 (1960)
43. Li S-J, Hwang Y-Y, Ha S-Y, Chan G C F, Mok A S P, Wong S J, Cheung Y-F: Role of Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in the Quantification of Myocardial Iron Overload in Patients with Beta-Thalassemia Major. Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.) 33: 1361–1367 (2016)
44. Lim C, Blaszczyk E, Riazy L, Wiesemann S, Schüler J, Knobelsdorff-Brenkenhoff F von, Schulz-Menger J: Quantification of myocardial strain assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking in healthy subjects-influence of segmentation and analysis software. European radiology 31: 3962–3972 (2021)
45. Liu B, Dardeer A M, Moody W E, Hayer M K, Baig S, Price A M, Leyva F, Edwards N C, Steeds R P: Reference ranges for three-dimensional feature tracking cardiac magnetic resonance: comparison with two-dimensional methodology and relevance of age and gender. The international journal of cardiovascular imaging 34: 761–775 (2018)
46. March H W, Schlyen S M, Schwartz S E: Mediterranean Hemopathic Syndromes (Cooley’s Anemia) in Adults - Study of a Family with Unusual Complications. American Journal of Medicine 13: 46–57 (1952)
47. Marsella M, Borgna-Pignatti C, Meloni A, Caldarelli V, Dell'Amico M C, Spasiano A, Pitrolo L, Cracolici E, Valeri G, Positano V, Lombardi M, Pepe A: Cardiac iron and cardiac disease in males and females with transfusion-dependent thalassemia major: a T2* magnetic resonance imaging study. Haematologica 96: 515–520 (2011)

48. Messroghli D R, Moon J C, Ferreira V M, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert E B, Taylor A J, Thompson R, Ugander M, van Heeswijk R B, Friedrich M G: Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance 19: 75 (2017)
49. Modell B, Khan M, Darlison M: Survival in β-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. The Lancet 355: 2051–2052 (2000)
50. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood M A, Ingram D, Pennell D J: Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance 10 (2008)
51. Modell B, Letsky E A, Flynn D M, Peto R, Weatherall D J: Survival and desferrioxamine in thalassaemia major. British medical journal (Clinical research ed.) 284: 1081–1084 (1982)
52. Modell C B, Beck J: Long-term Desferrioxamine Therapy in Thalassemia. Annals of the New York Academy of Sciences 232: 201–210 (1974)
53. Monte I, Buccheri S, Bottari V, Blundo A, Licciardi S, Romeo M A: Left ventricular rotational dynamics in Beta thalassemia major: a speckle-tracking echocardiographic study. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography 25: 1083–1090 (2012)
54. Ojha V, Ganga K P, Seth T, Roy A, Naik N, Jagia P, Gulati G S, Kumar S, Sharma S: Role of CMR feature-tracking derived left ventricular strain in predicting myocardial iron overload and assessing myocardial contractile dysfunction in patients with thalassemia major. European radiology 31: 6184–6192 (2021)
55. Olivieri N F, Nathan D G, MacMillan J H, Wayne A S, Liu P P, McGee A, Martin M, Koren G, Cohen A R: Survival in Medically Treated Patients with

Homozygous β-Thalassemia. The New England Journal of Medicine 331: 574–578 (1994)
56. Parsaee M, Akiash N, Azarkeivan A, Alizadeh Sani Z, Amin A, Pazoki M, Samiei N, Jalili M A, Adel M H, Rezaian N: The correlation between cardiac magnetic resonance T2* and left ventricular global longitudinal strain in people with β-thalassemia. Echocardiography 35: 438–444 (2018)
57. 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 22: 554–558 (2017)
58. Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P: Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking. The international journal of cardiovascular imaging 24: 479–491 (2008)
59. Pizzino F, Meloni A, Terrizzi A, Casini T, Spasiano A, Cosmi C, Allò M, Zito C, Carerj S, Aquaro G D, Di Bella G, Pepe A: Detection of myocardial iron overload by two-dimensional speckle tracking in patients with beta-thalassaemia major: a combined echocardiographic and T2* segmental CMR study. The international journal of cardiovascular imaging 34: 263–271 (2018)
60. Reiter C D, Wang X, Tanus-Santos J E, Hogg N, Cannon R O, Schechter A N, Gladwin M T: Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. Nature Medicine 8: 1383–1389 (2002)
61. Rezaeian N, Mohtasham M A, Khaleel A J, 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. The international journal of cardiovascular imaging 36: 1343–1349 (2020)
62. Riaz S, Zeidan A, Mraiche F: Myocardial proteases and cardiac remodeling. Journal of cellular physiology 232: 3244–3250 (2017)
63. Rich A: Studies on the Hemoglobin of Cooley's Anemia and Cooley's Trait. Proceedings of the National Academy of Sciences 38: 187–196 (1952)
64. Rietti F: Sugli itteri emolitici primitivi. Atti dell' Accademia Scienze Medichi e Naturali Ferrara 2: 13-24 (1925)
65. Rund D: Thalassemia 2016: Modern medicine battles an ancient disease. American journal of hematology 91: 15–21 (2016)

66. Rutschow S, Li J, Schultheiss H-P, Pauschinger M: Myocardial proteases and matrix remodeling in inflammatory heart disease. Cardiovascular research 69: 646–656 (2006)
67. Shapiro S S, Wilk M B: An Analysis of Variance Test for Normality (complete samples). Biometrika 65: 591–611 (1965)
68. Smith C H: Studies in Mediterranean (Cooley's) Anemia: II. The Suppression of Hematopoiesis by Transfusions. Blood 10: 707–717 (1955)
69. Smith R S: Chelating agents in the diagnosis and treatment of iron overload in thalassemia. Annals of the New York Academy of Sciences 119: 776–788 (1964)
70. Sodani P, Oevermann L: Chapter 16: Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Thalassaemia. In: Cappellini M D, Farmakis D, Porter J, Taher A (Hrsg) Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT), 4, Thalassaemia International Federation, Nicosia (CY), 268-277 (2021)
71. Sturgeon P, Itano H A, Bergren W R: Genetic and Biochemical Studies of "Intermediate" Types of Cooley's Anaemia. British Journal of Haematology 1: 264–277 (1955)
72. Tadic M: Stroke, arterial hypertension and left ventricular mechanics. Journal of hypertension 37: 498–500 (2019)
73. Taher A T, Weatherall D J, Cappellini M D: Thalassaemia. The Lancet 391: 155–167 (2018)
74. Tanner M A, Galanello R, Dessi C, Smith G C, Westwood M A, Agus A, Pibiri M, Nair S V, Walker J M, Pennell D J: Combined chelation therapy in thalassemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction. Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance 10 (2008)
75. Thomas E D, Sanders, Jean E., Buckner, C. Dean, Papayannopoulou T, Borgna-Pignatti C, Stefano P de, Clift R A, Sullivan K M, Storb R: Marrow transplantation for thalassaemia. The Lancet 320: 227–229 (1982)
76. Trompeter S: Chapter 2: Blood Transfusion. In: Cappellini M D, Farmakis D, Porter J, Taher A (Hrsg) Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT), 4, Thalassaemia International Federation, Nicosia (CY), 38-55 (2021)

77. Valentine W N, Neel J V: A hematologic and genetical study of the transmission of thalassemia. Archives of Internal Medicine 74: 185–196 (1944)
78. Vanorden H E, Hagemann T M: Deferasirox - an oral agent for chronic iron overload. The Annals of pharmacotherapy 40: 1110–1117 (2006)
79. Voskaridou E, Kattamis A, Fragodimitri C, Kourakli A, Chalkia P, Diamantidis M, Vlachaki E, Drosou M, Lafioniatis S, Maragkos K, Petropoulou F, Eftihiadis E, Economou M, Klironomos E, Koutsouka F, Nestora K, Tzoumari I, Papageorgiou O, Basileiadi A, Lafiatis I, Dimitriadou E, Kalpaka A, Kalkana C, Xanthopoulidis G, Adamopoulos I, Kaiafas P, Mpitzioni A, Goula A, Kontonis I, Alepi C, Anastasiadis A, Papadopoulou M, Maili P, Dionisopoulou D, Tsirka A, Makis A, Kostaridou S, Politou M, Papassotiriou I: National registry of hemoglobinopathies in Greece: updated demographics, current trends in affected births, and causes of mortality. Annals of hematology 98: 55–66 (2019)
80. Whipple G H, Bradford W L: Mediterranean disease-thalassemia (Erythroblastic anemia of Cooley) - Associated pigment abnormalities simulating hemochromatosis. The Journal of Pediatrics 9: 279–311 (1936)
81. Wood J C, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka J M, Carson S, Nelson M D, Coates T D: MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. Blood 106: 1460–1465 (2005)
82. Wunderlich A P, Cario H, Juchems M S, Beer M, Schmidt S A: Nicht invasive MRT-basierte Bestimmung des Leber-Eisen-Gehalts: Methodische Ansätze, Anwendbarkeit in der Praxis und Aussagekraft. RöFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 188: 1031–1036 (2016)
83. Zuo H, Li R, Ma F, Jiang J, Miao K, Li H, Nagel E, Tadic M, Wang H, Wang D W: Temporal echocardiography findings in patients with fulminant myocarditis: beyond ejection fraction decline. Frontiers of medicine 14: 284–292 (2020)

Danksagung

Meiner Doktormutter, Frau Professor M. Tadic, danke ich für die Ermöglichung der Promotion.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie für ihre immerwährende liebevolle Unterstützung.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.