

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Department für Kardiologie und Angiologie

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Waltenberger -

**Deformationsanalyse der Fabry-Kardiomyopathie
durch 3D Speckle Tracking Echokardiographie**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Landgraf, Christian
aus Münster
2014

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Stypmann

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Eva Brand

Tag der mündlichen Prüfung: 02.06.2014

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Department für Kardiologie und Angiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Waltenberger
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Stypmann
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Eva Brand

ZUSAMMENFASSUNG

Deformationsanalyse der Fabry-Kardiomyopathie durch 3D Speckle Tracking Echokardiographie

Landgraf, Christian

Die X-chromosomal vererbte Stoffwechselstörung *Morbus Fabry* führt kardial vor allem zu einer progredienten, linksventrikulären Hypertrophie. Die *Echokardiographie* stellt die wichtigste Untersuchung zur klinischen Verlaufskontrolle dieser Kardiomyopathie dar.

Als *Speckle Tracking Echokardiographie* bezeichnet man ein computergestütztes Analyseverfahren, das es erlaubt, die Bewegung und Verformung des Myokards nachträglich an speziell aufgezeichneten Ultraschallsequenzen auszuwerten. Im Gegensatz zum Gewebedoppler, werden die Parameter *Displacement* und *Strain* direkt gemessen und können unabhängig vom Einfallwinkel des Ultraschallstrahls in alle Richtungen verfolgt werden. Die neue *3D Speckle Tracking Echokardiographie* kann hierfür den kompletten linken Ventrikel in einer einzigen Sequenz als zusammenhängenden Datensatz erfassen.

In dieser Studie wurde die Fabry-Kardiomyopathie erstmals auch mit 3D Speckle Tracking untersucht. Hierfür wurden 15 Patienten ausgewählt, die mit der gleichen Anzahl, in Alter und Geschlecht abgestimmter, herzgesunder Kontrollpersonen verglichen wurden. Sämtliche verfügbaren Parameter der zwei- und dreidimensionalen Deformationsanalyse wurden hinsichtlich der Aspekte „*Peak*“ (*Ausmaß*) und „*Time to Peak*“ (*Zeitpunkt*) des systolischen Kontraktionsmaximums analysiert. Ziel der Studie war es, möglichst einfach zu bestimmende, klinisch stabile Funktionsparameter zu ermitteln, die bei der Beurteilung des Morbus Fabry sowie anderer Kardiomyopathien potenziell relevante Zusatzinformationen zur etablierten Diagnostik liefern.

Tag der mündlichen Prüfung: 02.06.2014

ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:
**Deformationsanalyse der Fabry-Kardiomyopathie
durch 3D Speckle Tracking Echokardiographie**

in der/im (Klinik, Institut, Krankenanstalt):

Universitätsklinikum Münster

Department für Kardiologie und Angiologie

unter der Anleitung von:

Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Stypmann

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, 04. 09. 2013

Ort, Datum

Name: Christian Landgraf
(in Druckbuchstaben)

Unterschrift

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

<i>Abbildungsverzeichnis</i>	3
<i>Tabellenverzeichnis</i>	4
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	5
1 Einleitung	6
2 Morbus Fabry	7
2.1 Übersicht	7
2.2 Genetik und Epidemiologie	7
2.3 Symptome	8
2.4 Kardiale Beteiligung	10
2.5 Diagnose	12
2.6 Therapie	14
3 Physikalische und technische Grundlagen der Echokardiographie	17
3.1 Schall	17
3.2 Ultraschallbildgebung	22
3.3 Konventionelle Echokardiographie	24
3.3.1 M-Mode	24
3.3.2 B-Mode	25
3.4 3D-Echokardiographie	25
3.4.1 3D-Rekonstruktion	25
3.4.2 Echtzeit-3D-Echokardiographie	25
3.5 Doppler-Verfahren	26
3.5.1 Kontinuierlicher Doppler	27
3.5.2 Gepulster Doppler	27
3.5.3 Farbdoppler	28
3.5.4 Gewebedoppler	28
3.6 Speckle Tracking	29
4 Bewegung und Verformung	32
4.1 Theoretische Grundlagen	32
4.1.1 Bewegung	32
4.1.2 Strain	32
4.2 Anwendung in der Echokardiographie	34
4.3 Koordinatensysteme	36
4.3.1 Das Kartesische Koordinatensystem	37
4.3.2 Das Ultraschallkoordinatensystem	37
4.3.3 Das lokale Herzkordinatensystem	37
4.3.4 Bewegung des Herzmuskels	38
4.4 Parameter	41
4.5 Vergleich der Verfahren	42

5	Methoden	44
5.1	Echokardiographie	44
5.1.1	Standarduntersuchung	44
5.1.2	Verformungsbildgebung.....	46
5.2	Speckle Tracking Analyse.....	46
5.2.1	2D Speckle Tracking.....	48
5.2.2	3D Speckle Tracking.....	49
5.2.3	Werte und Bezeichnungen.....	51
5.3	Statistik.....	51
6	Studienpopulation	52
6.1	Patientenkollektiv.....	52
6.1.1	Untersuchungen im Fabry-Zentrum	52
6.1.2	Kardiale Befunde.....	54
6.2	Kontrollkollektiv	55
6.2.1	Kardiale Befunde.....	56
7	Ergebnisse	57
7.1	3D Speckle Tracking.....	58
7.1.1	Strain	58
7.1.2	Area Tracking und 3D-Strain	58
7.1.3	Displacement.....	59
7.1.4	Rotation	60
7.1.5	Twist und Torsion	60
7.1.6	Segmentale Analyse	60
7.2	2D Speckle Tracking.....	61
7.2.1	Strain	61
7.2.2	Displacement.....	62
7.2.3	Rotation	62
7.3	Korrelationen zwischen 3D und 2D Speckle Tracking	63
8	Diskussion	68
8.1	Speckle Tracking.....	68
8.1.1	Longitudinale Funktion.....	68
8.1.2	Radiale Funktion	69
8.1.3	Zirkumferenzielle Funktion.....	70
8.1.4	Rotation, Twist und Torsion.....	70
8.1.5	Area Tracking, 3D-Strain und 3D-Displacement.....	70
8.1.6	Segmentale Analyse	71
8.1.7	Korrelationen zwischen 3D und 2D Speckle Tracking	72
8.1.8	Bewegung oder Verformung	73
8.2	Limitationen der Studie.....	74
8.3	Ausblick	74
9	Zusammenfassung	76
10	Literaturverzeichnis	78
11	Danksagung	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Periodische Schwingung als Sinusfunktion.	18
Abbildung 2: Reflexion, Transmission, Brechung	20
Abbildung 3: Gerichtete Reflexion, Diffuse Reflexion, Streuung.	21
Abbildung 4: Extremfälle konstruktiver und destruktiver Interferenz.....	21
Abbildung 5: Beispiele für Specklemuster.	30
Abbildung 6: 2D-Specklemuster.....	30
Abbildung 7: Strain.....	33
Abbildung 8: Parameter und Zusammenhänge der Deformation.	34
Abbildung 9: Normal und Shear Strains (2D).	34
Abbildung 10: Normal und Shear Strains (3D).	35
Abbildung 11: Vergleich verschiedener Koordinatensysteme am Modell des LV.....	38
Abbildung 12: Beziehungen zwischen Druck und Volumen im Verlauf des Herzzyklus.	39
Abbildung 13: Modell des LV.	41
Abbildung 14: 2D Speckle Tracking.	48
Abbildung 15: 2D Speckle Tracking, Segmente.....	49
Abbildung 16: 3D Speckle Tracking.	50
Abbildung 17: 3D - Longitudinal Strain.....	59
Abbildung 18: Area Tracking	59
Abbildung 19: 3D – Longitudinal Displacement.....	59
Abbildung 20: 3D Displacement.	59
Abbildung 21: 2D – a4C Longitudinal Strain.....	62
Abbildung 22: 2D – a3C Longitudinal Displacement.	62
Abbildung 23: Bland-Altman-Plots.	65

Sofern nicht anders angegeben, sind die Abbildungen mit den in 5. beschriebenen Programmen zur Speckle Tracking Analyse und statistischen Auswertung erstellt. Zusätzliche eigene Darstellungen (Abb. 1, 2, 3, 5a, 11, 13) sind ebenso gesondert gekennzeichnet wie externe Quellen (Abb. 4, 5b, 6, 7, 8, 9, 10, 12).

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Der Morbus Fabry als Multisystemerkrankung.....	13
Tabelle 2: Effekte der Enzymersatztherapie.....	15
Tabelle 3: Symptomatische Therapie des Morbus Fabry.....	16
Tabelle 4: Kenngrößen einer Schallwelle.....	17
Tabelle 5: Werte und Einheiten der Bewegung und Verformung.....	42
Tabelle 6: Vor- und Nachteile echokardiographischer Verfahren zur Verformungsanalyse.....	43
Tabelle 7: Standardwerte und Einheiten der LV-Funktion.....	45
Tabelle 8: Segmentbezeichnungen und Abkürzungen.....	51
Tabelle 9: Häufigkeiten der Symptome im Patientenkollektiv.....	54
Tabelle 10: Basisdaten.....	57
Tabelle 11: Signifikante Ergebnisse, 3D-Speckle Tracking.....	57
Tabelle 12: Ausgewählte Korrelationen homogen verteilter Parameter.....	64
Tabelle 13: Ausgewählte Korrelationen inhomogen verteilter Parameter.....	64

Abkürzungsverzeichnis

a2C	Two Chamber View (auch "2 Ch.", ap. Zweikammerblick)
a3C	Three Chamber View (auch "3 Ch.", ap. Dreikammerblick)
a4C	Four Chamber View (auch "4 Ch.", ap. Vierkammerblick)
AA	Apikal Anterior
AI	Apikal Inferior
AL	Apikal Lateral
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
Ap.	Apikal
AS	Apikal Septal
BA	Basal Anterior
BAS	Basal Anteroseptal
Bas.	Basal
BI	Basal Inferior
BL	Basal Lateral
BP	Basal Posterior
BS	Basal Septal
C	Circumferential (zirkumferenziell)
D, Disp.	Displacement
DT	Deceleration Time (Dezelerationszeit)
EF	Ejektionsfraktion
FR	Frame Rate (Bildrate)
FS	Fractional Shortening (Verkürzungsfraction)
GL3	Globotriaosylceramid
L	Longitudinal
LV	Linker Ventrikel
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
MA	Mittig Anterior
MAS	Mittig Anteroseptal
MI	Mittig Inferior
ML	Mittig Lateral
MP	Mittig Posterior
MS	Mittig Septal
R	Radial
ROI	Region of Interest
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SV	Schlagvolumen
TC	Test Control
TDI	Tissue Doppler Imaging (Gewebedoppler)
VG	Velocity Gradient (Geschwindigkeitsgradient)

Allgemein übliche Abkürzungen und SI - Einheiten finden hier keine Berücksichtigung.

1 Einleitung

Die seltene X-chromosomal vererbte Stoffwechselstörung *Morbus Fabry* führt aus kardialer Sicht vor allem zu einer progredienten konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels. Die wichtigste Routineuntersuchung zur Beurteilung und Verlaufskontrolle dieser sog. „Fabry-Kardiomyopathie“ ist die Echokardiographie. Bislang wurden hier konventionelle und, im Zuge der technischen Entwicklung, zunehmend auch dopplerbasierte Verfahren eingesetzt. Mit der *Speckle Tracking Echokardiographie* steht nun eine weitere Methode zur Analyse von Bewegung und Verformung des Myokards zur Verfügung. Dabei handelt es sich um ein computergestütztes Verfahren, das auf der Erkennung und Verfolgung spezifischer Interferenzmuster („Speckles“) basiert und nachträglich an speziell aufgezeichneten Ultraschallsequenzen durchgeführt wird.

Das „Fabry-Zentrum“ des Universitätsklinikums Münster ist eines der drei großen bundesweiten Zentren, in denen registrierte Fabry-Patienten aus ganz Deutschland fachübergreifend betreut werden. Aktuell umfasst die Datenbank 140 Patienten. Zur kardialen Standarddiagnostik gehört eine Untersuchung im „Echolabor“. Seit 2009 besteht hier die Möglichkeit der zwei- und dreidimensionalen Speckle Tracking Echokardiographie. Zwischen November 2009 und Oktober 2010 wurden bei insgesamt 36 Patienten neben der Routineuntersuchung auch Daten für die Speckle Tracking Analyse aufgezeichnet. 15 Patienten mit hervorragender Bildqualität wurden unabhängig von Alter, Geschlecht oder Krankheitsfortschritt ausgewählt und mit der gleichen Anzahl, in Alter und Geschlecht abgestimmter, gesunder Kontrollpersonen verglichen.

Ziel dieser Studie sollte sein, in der Analyse der Bewegung und Verformung des linken Ventrikels charakteristische Veränderungen bei Fabry-Patienten gegenüber Herzgesunden zu finden. Hierfür wurden alle verfügbaren Parameter der Verformungsanalyse, beispielsweise „Strain“ und „Displacement“, in sämtlichen messbaren Richtungen und Dimensionen verglichen und hinsichtlich Ausprägung (Peak) und Zeitpunkt (Time to Peak) des systolischen Kontraktionsmaximums statistisch ausgewertet.

2 Morbus Fabry

2.1 Übersicht

Der Morbus Fabry ist eine lysosomale Speichererkrankung, die X-chromosomal vererbt wird [1]. Unabhängig voneinander beschrieben Johannes Fabry und William Anderson erstmalig 1898 rötlich-fleckige makulopapuläre Hautläsionen, die sie als „Angiokeratomata corporis diffusa“ bezeichneten [2,3].

Nachdem zu Beginn des 20. Jh. zusätzlich neurogene, kardiale und ophthalmologische Befunde berichtet wurden, vermuteten Rüter und Pompen erstmals 1939 eine erbliche Erkrankung als gemeinsame Ursache [4]. 1965 konnten Opitz et al. diese als Defekt auf dem X-Chromosom darstellen [5]. Im gleichen Jahr entdeckte Hashimoto unter dem Elektronenmikroskop Einschlusskörperchen, die er als „extrem überladene Lysosomen“ charakterisierte und schloss auf eine Störung lysosomaler Enzyme [6]. Diese wurde 1967 von Brady et al. als Verminderung der α -Galaktosidase A identifiziert [7].

Der Enzymmangel führt zu einer Multisystemerkrankung. Vital relevant sind v. a. die zunehmenden Beteiligungen von Nieren, Herz und ZNS. Seit 2001 steht als kausale Behandlung eine Enzymersatztherapie zur Verfügung [1]. Nach ihren Erstbeschreibern wird die Krankheit bis heute „Anderson-Fabry-Erkrankung“, kurz „Morbus Fabry“, genannt.

2.2 Genetik und Epidemiologie

Ursache der Erkrankung ist eine Mutation im α -Galaktosidase A-Gen, welches auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Xq22) lokalisiert ist. Diese führt zu einer fehlerhaften Kodierung des Enzyms und resultiert in einer verminderten Enzymaktivität im Blut. Aufgabe der α -Galaktosidase A ist normalerweise die Spaltung von α -Galaktosyl-Bindungen in Glykosphingolipiden, die wichtige Membranbestandteile vieler Zellen bilden. Durch den Enzymmangel kommt es zu einem gestörten Abbau und somit zur progressiven Anhäufung dieser Glykosphingolipide, v. a. der Globotriaosylceramide (GL3) in den Lysosomen [1,8].

Aufgrund der X-chromosomalen Vererbung entwickeln hemizygoten männliche Patienten meist das klassische Bild des Morbus Fabry. Dabei existieren verschieden

starke Ausprägungen und spezielle Varianten der Erkrankung, die sich teilweise durch unterschiedliche Mutationen erklären lassen. Der Phänotyp kann jedoch auch bei Trägern des gleichen Gendefekts, z. B. Mitgliedern einer Familie, variieren [1,9]. Ging man zunächst davon aus, dass weibliche heterozygote Konduktorinnen selbst nicht betroffen sind, es sich also um einen vollständig rezessiven Erbgang handelt, weiß man heute, dass auch diese Symptome des Morbus Fabry in unterschiedlicher Ausprägung zeigen können. Die Bandbreite reicht von harmlosen Verläufen bis zum klassischen Vollbild der Erkrankung [8]. Als Grund hierfür gilt die Lyon-Hypothese: Die weitgehend zufällige Inaktivierung je eines X-Chromosoms in den Zellen der Patientinnen führt zu einem individuellen Mosaik aus gesunden und kranken Zellen.

Bedingt durch die Seltenheit der Erkrankung, sowie auch heute noch oft auftretende Schwierigkeiten bei der Diagnosefindung, variieren die Angaben zur Epidemiologie stark. Der Morbus Fabry wird als panethnisch angesehen, die Inzidenz unter männlichen Patienten z. Zt. auf ca. 1:40.000 – 1:60.000 geschätzt [8].

2.3 Symptome

Erste Symptome der Erkrankung sind oft brennende Schmerzen und Kribbeln in Händen und Füßen (*Akroparästhesien*), die in heftigen Schmerzattacken, den sog. „Fabry-Krisen“ gipfeln können, sowie eine verminderte Fähigkeit zu Schwitzen (*Hypohidrosis*) [9]. Durch die gestörte Temperaturregulation kann auch die generelle körperliche Belastbarkeit eingeschränkt sein[1]. Schmerzkrise werden häufig durch typische Stimuli (physischer und psychischer Stress, Sonneneinstrahlung, schnelle Änderung der Temperatur oder Luftfeuchtigkeit) ausgelöst. Hinzu kommen oft unerklärliche *Fieberschübe* und unspezifische *gastrointestinale Beschwerden* (Übelkeit, Diarrhöen oder Obstipationen). Auch Hautveränderungen, die typischen *Angiokeratome*, können bereits in der Kindheit auftreten, bevorzugt in der Genitalregion, umbilical und im Lendenbereich [1]. Außerdem sind charakteristische Augenveränderungen häufig: Durch GL3-Ablagerungen in der Hornhaut der Patienten kommt es zur sog. *Cornea verticillata*. Die Sehkraft wird hierdurch meist nicht beeinträchtigt [10].

Vor allem die Akroparästhesien können im Erwachsenenalter nachlassen, jedoch auch einen chronischen Verlauf nehmen. Außerdem kommt es zu weiteren

Organbeteiligungen, die vital relevant sein können. Die wichtigsten sind eine progrediente *Kardiomyopathie* und *Niereninsuffizienz* sowie *neurologische Symptome* [8].

Neurologisch sind es v. a. zerebrovaskuläre Veränderungen, die zu akuten Beschwerden, aber auch dauerhaften Schädigungen führen können, von Kopfschmerzen und Schwindel über ein erhöhtes Risiko für transitorische ischämische Attacken und Schlaganfälle [11] bis zur vaskulären Demenz [12]. Außerdem können Hypakusis und Tinnitus auftreten, viele Patienten klagen zudem über chronische Müdigkeit [13]. Die typischen Akroparästhesien als Frühzeichen wurden bereits erwähnt.

Die fortschreitende Niereninsuffizienz, welche unbehandelt zum terminalen Nierenversagen führt, stellt für viele Patienten die größte Einschränkung dar, und ist Grund dafür, dass vielerorts Nephrologen federführend bei der Betreuung der Fabry-Patienten sind. Der allmähliche Funktionsverlust der Nieren entsteht durch eine progrediente Schädigung verschiedener Zelltypen einhergehend mit GL3-Einlagerungen. Besonders betroffen sind die Podozyten sowie das distale Tubulusepithel [9]. Auch vaskuläre Veränderungen kommen hinzu. Beim klassischen Morbus Fabry kommt es bereits in der zweiten bis dritten Lebensdekade zu einer Mikroalbuminurie, die sich zu einer Proteinurie weiterentwickelt [14]. Die nächsten Symptome sind häufig Mikrohämaturie und Isostenurie. Der progressive Verlauf führt durch eine fortschreitende Glomerulosklerose, tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose schließlich zum Verlust der Nierenfunktion [1]. Nicht selten werden Patienten bereits vor Erreichen des 50. Lebensjahrs dialysepflichtig [15].

Auf die kardiale Beteiligung, v. a. die Fabry-Kardiomyopathie wird im Folgenden gesondert eingegangen.

Einen Überblick über die wichtigsten Symptome der Erkrankung liefert Tabelle 1.

Neben dem Vollbild sind auch mildere Verläufe und sog. organspezifische Varianten (kardial, renal) bekannt. Während die kardiale Variante meist ausschließlich das Herz betrifft, ist bei der renalen eine zusätzliche linksventrikuläre Hypertrophie häufig. Die Restaktivität der α -Galaktosidase A ist gegenüber dem klassischen Morbus Fabry oft erhöht (*klassisch* < 1 %, *kardiale* V. 1 - 10 %, *renale* V. 7 - 28 %) [1].

Wie bereits erwähnt, variiert die Ausprägung der Erkrankung bei heterozygoten Patientinnen stark. Im Durchschnitt treten die Symptome etwa 10-20 Jahre später auf als bei männlichen Patienten [15].

2.4 Kardiale Beteiligung

Direkt oder indirekt können GL3-Ablagerungen Veränderungen an Herzmuskel, -klappen, Reizleitungs- und Gefäßsystem auslösen.

Die Fabry-Kardiomyopathie beginnt mit GL3-Einlagerungen in den Kardiomyozyten, die bei männlichen Patienten oft schon in der Jugend nachgewiesen werden. Hieraus entwickelt sich eine Hypertrophie des Herzmuskels, v. a. des linken Ventrikels, die bei Männern im Schnitt mit 28 Jahren festgestellt werden kann und kontinuierlich fortschreitet [1]. In den meisten Fällen liegt dabei eine konzentrische Hypertrophie vor, es sind jedoch auch exzentrische oder asymmetrische Formen beschrieben [16]. Im Verlauf können linksventrikuläre Wandstärken von bis zu 20 mm erreicht werden. Typischerweise sind auch die Papillarmuskeln deutlich hypertrophiert [17]. Im Gegensatz zu anderen infiltrativen Kardiomyopathien handelt es sich größtenteils um eine „echte“ Hypertrophie der Kardiomyozyten, die GL3-Ablagerungen machen lediglich 1 – 3 % der Muskelmasse aus [16]. Die systolische Funktion bleibt deshalb lange Zeit erhalten, die EF im Normbereich, und eine Niedervoltage im EKG, wie z. B. bei der Amyloidose, ist nicht typisch [18]. In der Literatur wird der Morbus Fabry noch oft als restriktive Kardiomyopathie beschrieben, allerdings bleibt auch die diastolische Funktion zunächst normal bis allenfalls mäßig reduziert im Sinne einer Compliancestörung. Ein typisch restriktives Füllungsmuster ist selten [19]. Meist ausgehend von den basalen posterolateralen Segmenten kommt es im späteren Verlauf der Erkrankung zu einer allmählichen Fibrosierung des linken Ventrikels. Charakteristisch für das Endstadium ist oft das gemeinsame Vorliegen von hypertrophen und fibrotischen, ausgedünnten Segmenten, was zu deutlichen Wandbewegungsstörungen führt [18]. Diese können u. a. mittels des Gewebe-Dopplers echokardiographisch als Reduktion der longitudinalen Funktion (Strain/Strain-Rate) quantifiziert werden. Goldstandard für die Identifizierung fibrotischer Segmente ist bislang der Nachweis eines „Late Enhancements“ im Kontrastmittel-MRT. Erfahrene

Untersucher können mittlerweile auch echokardiographisch Frühzeichen der Fibrose, als sog. „Double-Peak-Sign“ in der Strain-Rate-Kurve (TDI) entdecken [20].

Infolge der Hypertrophie ist eine Mitralinsuffizienz häufig. Zusätzlich können strukturelle Veränderungen an allen Herzklappen auftreten, die in der Regel die Funktion aber nicht stark beeinträchtigen [16]: Leichte Insuffizienzen, v. a. der Aorten- und Mitralklappe werden oft beobachtet, schwere Dysfunktionen, insbesondere Stenosen, sind hingegen selten [1].

Ein Frühzeichen der Erkrankung kann eine verkürzte PQ-Zeit bei sonst unauffälligem EKG sein [16]. Mit zunehmender Hypertrophie wird häufig der Sokolow-Lyon-Index positiv, der QRS-Komplex kann verbreitert sein im Sinne eines Linksschenkelblocks [19]. Auch Erregungsrückbildungsstörungen, v. a. ST-Streckensenkungen und T-Negativierungen sind nicht ungewöhnlich. Das Bild kann teilweise an einen akuten Myokardinfarkt erinnern, ein Vergleich mit Vor-EKGs ist daher besonders wichtig [1]. Im späteren Verlauf können weitere Rhythmusstörungen hinzukommen: Eine absolute Arrhythmie, typischerweise als Bradyarrhythmia absoluta, wird häufig festgestellt. Außerdem treten vermehrt ventrikuläre sowie supraventrikuläre Extrasystolen auf. Maligne Rhythmusstörungen, z. B. ventrikuläre Salven, sind hingegen selten [19].

Im Rahmen der vaskulären Beteiligung des Morbus Fabry sind auch die Herzkranzgefäße betroffen. Besonders im Endothel der Kapillaren lassen sich oft massive GL3-Ablagerungen nachweisen [19].

Symptomatisch äußert sich die Kardiomyopathie meist als zunehmende Leistungseinschränkung mit Dyspnoe, Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Endpunkt dieser Entwicklung ist unbehandelt die terminale Herzinsuffizienz [1]. Die endotheliale Dysfunktion kann u. a. zu Vasospasmen führen, einige Patienten entwickeln eine Angina pectoris-Symptomatik ohne klassische KHK [16]. Auch das Arteriosklerose-Risiko ist erhöht, steht jedoch nicht im Vordergrund. Dennoch stellt der Myokardinfarkt eine weitere ernste Komplikation des Morbus Fabry dar. Insgesamt versterben heute die meisten Patienten an kardialen Ursachen, nachdem der Anteil an Todesfällen durch Nierenversagen in den letzten Jahren infolge der verbesserten Versorgung zurückgegangen ist [21].

2.5 Diagnose

Auch wenn erste Symptome oft bereits in der Kindheit auftreten, wird der Morbus Fabry immer noch häufig erst im Erwachsenenalter diagnostiziert [8]. Die Hauptschwierigkeit besteht meist darin, die verschiedenen individuell unterschiedlich stark ausgeprägten Symptome richtig zu deuten und den treffenden Verdacht zu stellen. Oft werden zunächst andere Ursachen angenommen und therapiert, was auch an der Seltenheit und relativen Unbekanntheit der Stoffwechselstörung liegt [9]. Zur Verbesserung dieser Situation können Aufklärung und interdisziplinäre Vernetzung beitragen. Besonders zu erwähnen ist hier sicherlich die Einrichtung von „Fabry-Zentren“, in denen verschiedene Fachrichtungen organisiert sind, um eine umfassende Betreuung sicherzustellen [19].

Zur korrekten Diagnose der Erkrankung sollte, nach ausführlicher Anamnese und Erfassung der Symptome, zunächst die Aktivität der α -Galaktosidase A im Blut bestimmt werden. Ein klassischer Morbus Fabry lässt sich hierdurch meist beweisen. Allerdings gibt es auch Fälle mit grenzwertiger Enzymaktivität. Speziell bei weiblichen Patientinnen kann diese sogar im niedrig-normalen Bereich liegen. Deshalb sollte zusätzlich immer eine molekulargenetische Untersuchung erfolgen: Nur der direkte Nachweis einer Mutation im α -Galaktosidase A-Gen gilt als sichere Diagnose. Bei neudiagnostizierten Patienten sollte zudem immer eine umfangreiche Familienanamnese durchgeführt werden [1].

Im Verlauf der Erkrankung ist die regelmäßige Kontrolle durch verschiedene Fachrichtungen wichtig, um die Patienten je nach Organbeteiligung optimal therapieren zu können. Die wichtigsten Untersuchungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Organsystem Fachrichtung	Symptome	Diagnostik
Herz <i>Kardiologie</i>	Hypertrophie Progrediente Herzinsuffizienz Rhythmusstörungen KHK, Angina Pectoris	EKG, Ergometrie, Langzeit-EKG Echokardiographie MRT Herzmuskelbiopsie
Niere <i>Nephrologie</i>	Proteinurie Progrediente Niereninsuffizienz	Urinsediment 24h-Sammelurin: Proteinurie, Kreatinin-, Harnstoffclearance, GFR 99Tc-DTPA-Clearance (GFR) Nierensonographie Nierenbiopsie
Nervensystem (ZNS) <i>Neurologie</i>	Akroparästhesien Fabry-Krisen Chronische Schmerzen TIAs, apoplektische Insulte	Schmerzanamnese Neurologische Untersuchung MRT CCT
Haut <i>Dermatologie</i>	Angiokeratome	Aspekt Schweißtest Hautbiopsie
Abdomen	Diarrhöen Obstipationen Übelkeit Schmerzen	Sonographie
Augen <i>Ophthalmologie</i>	Cornea verticillata	Spaltlampenuntersuchung Augenhintergrundspiegelung
HNO	Hörstürze, Schwerhörigkeit Tinnitus	Hörprüfung Tinnitusanamnese
Weitere Untersuchungen <i>Laborchemie</i> <i>Humangenetik</i>		Lungenfunktionsuntersuchung Arterielle Blutgasanalyse α -Galaktosidase A-Aktivität Genotypisierung Stammbaumuntersuchung

Tabelle 1: Der Morbus Fabry als Multisystemerkrankung. Symptome und Diagnostik geordnet nach betroffenem Organsystem mit Angabe der wichtigsten beteiligten Fachrichtungen.
Quelle: modifiziert nach Wanner et al. [1].

2.6 Therapie

Wichtigste Voraussetzung ist, nach einer frühzeitigen Diagnose, sicherlich die interdisziplinäre Kooperation, idealerweise in Fabry-Zentren, um die unterschiedlichen Aspekte der Multisystemerkrankung optimal behandeln zu können. Vor Einführung der Enzymersatztherapie war dies nur symptomatisch möglich und wurde auf die individuelle Organbeteiligung abgestimmt. Seit 2001 steht eine kausale Therapie mit humaner rekombinanter α -Galaktosidase zur Verfügung [1]. Hierfür sind auf dem europäischen Markt zwei Präparate, Agalsidase alfa („Replagal“, Shire Pharmaceuticals, UK) und Agalsidase beta („Fabrazyme“, Genzyme Corporation, USA), zugelassen.

Bereits in den 1970er Jahren konnten erste Studien die Wirksamkeit einer Enzymersatztherapie bei Morbus Fabry belegen [22]. Zuvor war nachgewiesen worden, dass exogen zugeführtes Enzym nicht nur in die Zellen aufgenommen wird, sondern über den Mannose-6-Phosphat-Rezeptor auch in die Lysosomen gelangt und dort akkumuliertes Substrat abbauen kann. Die Herstellung einer ausreichenden Enzymmenge, um eine größere Patientengruppe auch langfristig therapieren zu können, wurde aber erst durch die Sequenzierung des α -Galaktosidase-A-Gens und die Fortschritte der Gentechnik in den 1980er Jahren denkbar [1]. Präklinische Studien konnten die Wirksamkeit rekombinant hergestellter α -Galaktosidase A im Mausmodell demonstrieren [23]. Klinische Studien folgten. Hier zeigte sich, dass es unter Gabe von α -Galaktosidase-A nicht nur zu einem Substratabbau in verschiedenen Organen kommt, sondern sich auch die individuelle Symptomatik verbessert, u. a. durch Reduktion der Schmerzen und eine Verbesserung der Fähigkeit zu Schwitzen. Dosiskalkulationsstudien belegten eine klare Dosisabhängigkeit bei guter Verträglichkeit beider für die Zulassung vorgesehen Präparate. Eine deutliche Reakkumulation von GL3 konnte organabhängig frühestens 2 – 3 Wochen nach ausreichender Infusionsgabe festgestellt werden [1,8,24,25]. Patientenangaben zur Symptomatik stützen diese Beobachtungen. 2001 erfolgte die Zulassung für den europäischen Markt: Die empfohlene Dosierung beträgt 0,2 mg/kg Kg für Agalsidase alfa, bzw. 1 mg/kg Kg für Agalsidase beta. Die Infusionstherapie sollte alle 14 Tage wiederholt werden.

Heute gilt die Wirkung der Enzyersatztherapie auf verschiedenste Organsysteme als gesichert, eine Verbesserung der Symptomatik kann in vielen Bereichen erzielt werden. Einen Überblick hierüber stellt Tabelle 2 dar.

Effekt	Beschrieben durch
<i>Neurologie / Allgemeinbefinden:</i> Schmerzreduktion Verbesserte Schweißproduktion Leistungssteigerung	Desnick et al. [8] Møller et al. [13] Schiffmann et al. [24]
<i>Herz:</i> Verringerung der Ablagerungen Verkürzung des QRS-Komplexes Stabilisierung der Herzfunktion, teilweise sogar Rückgang der LVH	Desnick et al. [8] Schiffmann et al. [24] Weidemann et al. [26] Engelen et al. [27]
<i>Niere:</i> Verringerung der Ablagerungen Stabilisierung der Nierenfunktion (Verzögerung der Progression der Niereninsuffizienz)	Desnick et al. [8] Schiffmann et al. [24] Wilcox et al. [25]
<i>Nebenwirkungen:</i> Infusionsreaktionen, selten Fieber, Schüttelfrost (gerade zu Beginn der Therapie)	Wilcox et al. [25]

Tabelle 2: Effekte der Enzyersatztherapie.

Allerdings gibt es auch Einschränkungen: Rekombinante α -Galaktosidase überwindet die Bluthirnschranke nicht [23], und bereits eingetretene irreversible Gewebeveränderungen, z. B. fibrotische Umbauprozesse, können nicht mehr komplett rückgängig gemacht werden [26]. Außerdem können erst zukünftige Studien zeigen, in wie weit die Therapie den Krankheitsverlauf langfristig verzögern oder bestenfalls ganz aufhalten kann [27]. In jüngster Zeit kam es zudem zu Lieferengpässen aufgrund von technischen Problemen bei der Herstellung.

Daher ist in vielen Fällen weiterhin zusätzlich eine symptomatische Therapie notwendig, die interdisziplinär auf das jeweilige Krankheitsbild abgestimmt werden muss. Die wichtigsten Aspekte sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Dabei erweist sich, gerade in Fällen mit ausgeprägter Symptomatik, oft auch eine *Psychosoziale Begleitung* als sinnvoll [1].

Symptome	Therapie
<i>Schmerzen:</i> Akroparästhesien Fabry-Krisen Chronische Schmerzen	Vermeidung auslösender Faktoren Schmerztherapie: zunächst ASS oder Paracetamol nach Bedarf Ggf. zusätzliche Therapie, teilweise auch Opiate Ggf. prophylaktische Therapie: Membranstabilisatoren (Diphenylhydantion, Carbamazepin, Gabapentin), trizyklische Antidepressiva
<i>Angiokeratome</i>	Laserbehandlung
<i>Herz:</i> Hypertonie Rhythmusstörungen Angina Pectoris, KHK Terminale Herzinsuffizienz	ACE-Hemmer/AT-II-Antagonisten B-Blocker und Ca-Antagonisten nur im Einzelfall Antiarrhythmika, cave: Amiodaron (WW mit Lysosomen) Schrittmacher, im Einzelfall auch ICD Antikoagulation PTCA, Stentimplantation Bypass-OP Herztransplantation
<i>Niere:</i> Terminale Niereninsuffizienz	Protektive Blutdruckeinstellung (s. o.) Nierenersatztherapie: Hämodialyse, Peritonealdialyse, Nierentransplantation
<i>ZNS:</i> Schwindel Ischämische Komplikationen	Antivertiginosa Prophylaktische Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern, Antikoagulation
<i>Gastrointestinale Symptome</i>	Diät, Aufteilung der Mahlzeiten, in schweren Fällen Metoclopramid oder Pankreasenzyme

Tabelle 3: Symptomatische Therapie des Morbus Fabry.

Quelle: modifiziert nach Wanner et al. [1].

3 Physikalische und technische Grundlagen der Echokardiographie

3.1 Schall

Schall ist eine Kompressionswelle, die sich in einem schwingungsfähigen Medium durch elastische Kopplung fortpflanzt. Hierunter versteht man die Wechselwirkung zwischen lokaler Kompression und Bewegung, die zu einer Ausbreitung der Schallwelle in festen, flüssigen und gasförmigen Medien, nicht jedoch im Vakuum führt. Der charakteristische Wechsel von Phasen hoher und niedriger Dichte lässt sich grafisch im Idealfall als Sinuskurve darstellen (Abb. 1). Genau diese Abfolge definiert eine Schallwelle und kann, wie bei allen Wellen, durch die Parameter *Frequenz* (f) und *Wellenlänge* (λ) beschrieben werden [28]. Das menschliche Ohr kann Frequenzen von ca. 20 - 20.000 Hz wahrnehmen. Schallwellen niedrigerer Frequenzen (< 20 Hz) bezeichnet man als *Infraschall*, bei Frequenzen über der oberen Hörgrenze (> 20.000 Hz) spricht man von *Ultraschall* [29]. Weitere wichtige Größen sind die spezifische *Ausbreitungsgeschwindigkeit* (c) sowie die *Amplitude* (A) der Schallwelle. Der jeweils aktuelle Schwingungszustand wird *Phase* (φ) genannt und aufgrund der mathematischen Beschreibung durch eine Kreisfunktion (sin) als Phasenwinkel angegeben. Ein kompletter Durchlauf bis zur Wiederholung der Phase wird als *Periode* bezeichnet. Diese kann durch *Periodendauer* ($T = 1/f$) und *Periodenlänge* (= Wellenlänge) charakterisiert werden [30]. Die wichtigsten physikalischen Kenngrößen einer Welle und die für (Ultra-) Schall gebräuchlichen Einheiten sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Bezeichnung	Symbol	Einheit
Periode (Periodendauer)	T	Sekunde (s)
Frequenz	f	Hertz (Hz) = $1/s$
Wellenlänge (Periodenlänge)	λ	Meter (m), im Ultraschallbereich oft mm
Amplitude	A	Dezibel (dB)
Ausbreitungsgeschwindigkeit	c	Meter pro Sekunde (m/s)
Phase	φ	Winkelgrad ($^\circ$), Bogenmaß ($0 - 2\pi$)

Tabelle 4: Kenngrößen einer Schallwelle.

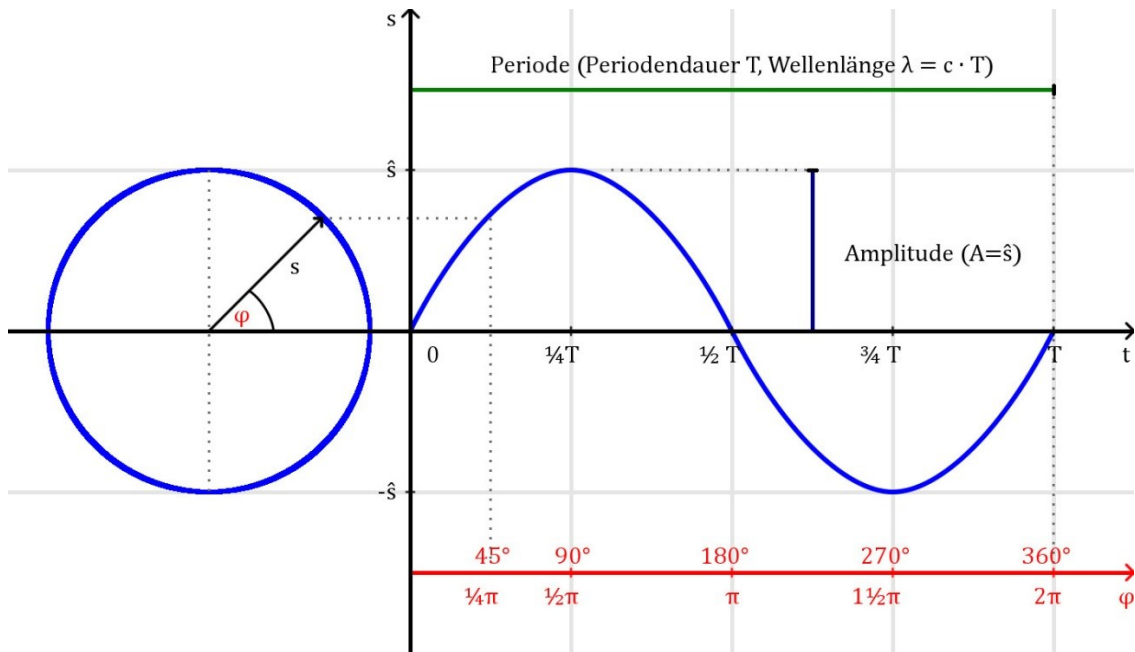


Abbildung 1: Periodische Schwingung als Sinusfunktion.

Quelle: eigene Darstellung.

Allgemein gilt die Beziehung:

$$c = \lambda \times f$$

Die akustischen Eigenschaften eines Mediums bestimmen die Ausbreitung einer Schallwelle: Je nach Materialdichte und –beschaffenheit wird die Welle unterschiedlich fortgeleitet. Auf molekularer Ebene werden, vereinfacht dargestellt, Teilchen in Bewegung gesetzt, was zu einer lokalen Verdichtung führt, über die die Teilchen ihre Bewegungsenergie an andere weitergeben und selbst in ihre Ausgangsposition zurückschwingen [28]. Charakteristisch für diese Bewegung ist der periodische Wechsel zwischen potentieller und kinetischer Energie [30]. Diese Schwingung kann aber nicht in jedem Material gleich weitergeleitet werden, sondern wird gedämpft: Abhängig von Frequenz und Medium wird ein Teil der Energie in Wärme umgewandelt, die Schallwelle wird abgeschwächt, man spricht auch von *Schallabsorption*. Der Anteil an Energie, der absorbiert wird, steigt mit der Frequenz der Schallwelle. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit (Wellengeschwindigkeit, Schallgeschwindigkeit) ist u. a. vom Medium abhängig und beträgt etwa in der Luft ca. 343 m/s, in Wasser, Blut und Gewebe jeweils ca. 1540 m/s.

Das Produkt aus spezifischer Schallgeschwindigkeit und Dichte eines Mediums wird als *akustische Impedanz (Schalleitfähigkeit)* bezeichnet [28].

Trifft eine Schallwelle auf die Grenzfläche zweier Medien unterschiedlicher akustischer Impedanz, kommt es zu verschiedenen Phänomenen:

Reflexion: Ein Teil der Energie wird an der Grenzfläche zurückgeworfen. Einfallswinkel und Ausfallswinkel sind gleich. Trifft die Schallwelle senkrecht auf die Grenzfläche, betragen beide 0° , die Schallenergie wird zur Schallquelle zurückgeworfen. Dieser Effekt ist allgemein als „Echo“ bekannt.

Transmission: Ein Teil der Energie passiert die Grenzfläche, wird jedoch an dieser abgelenkt, man spricht von *Brechung*. Der Ausfallswinkel hängt sowohl vom Einfallswinkel als auch vom Verhältnis der akustischen Impedanzen ab. Trifft die Schallwelle senkrecht auf die Grenzfläche, wird die Ausbreitungsrichtung beibehalten. Ist der Einfallswinkel so groß, dass der Ausfallswinkel 90° erreicht, kann die Welle nicht weiter in das Medium eindringen, es kommt zur *Totalreflexion*.

Dissipation: Ein Teil der Energie wird direkt an der Grenzfläche absorbiert. Zur gesamten Absorption kommt allerdings noch die Energie hinzu, die im weiteren Verlauf in Wärme umgewandelt wird.

Da nach dem Energieerhaltungssatz die Gesamtenergie eines abgeschlossenen Systems konstant bleibt [30], gilt für die einzelnen Anteile folgender Zusammenhang:

$$\rho + \tau + \delta = 1$$

ρ = Reflexionsgrad, τ = Transmissionsgrad, δ = Dissipationsgrad.

Außerdem spielt das Verhältnis der akustischen Impedanzen eine wichtige Rolle: Sind diese nahezu identisch, wird fast alle Energie ungehindert durchgelassen. Unterscheidet sich die Schalleitfähigkeit stark (z. B. Luft/Wasser), wird der Großteil reflektiert [28].

Abb. 2 verdeutlicht die oben beschriebenen Vorgänge.

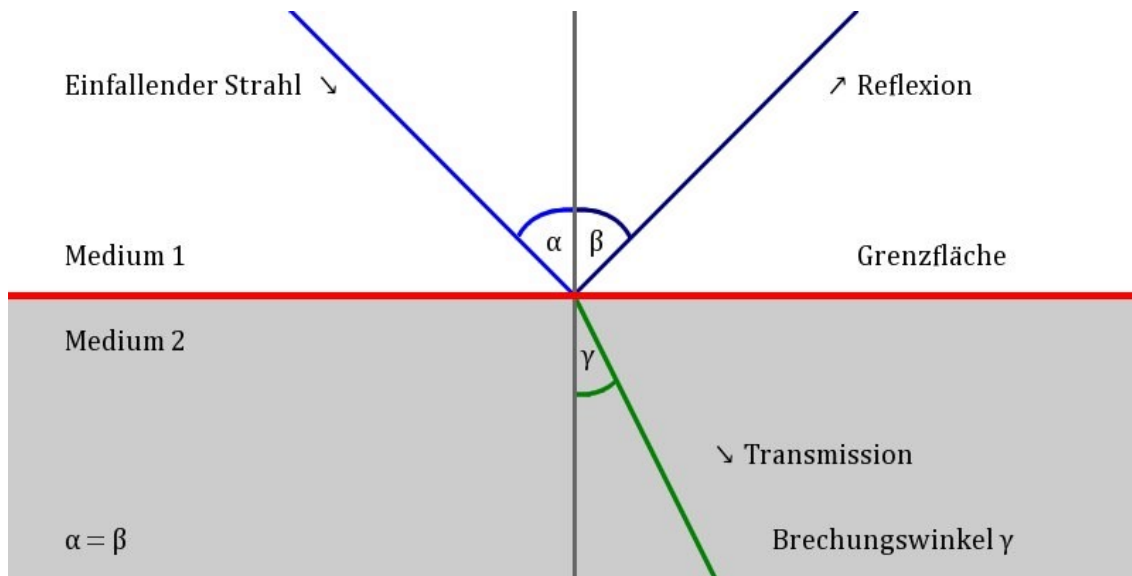


Abbildung 2: Reflexion, Transmission, Brechung.

Quelle: eigene Darstellung.

In der Praxis hat man, auch in kleinen, gerichteten Strahlen, immer mit mehreren Wellen, bzw. Wellenbündeln zu tun. Abhängig von der Beschaffenheit der Grenzfläche kann es zu verschiedenen Arten der Reflexion kommen [28]:

Gerichtete Reflexion: Trifft ein Wellenbündel auf eine ideale glatte Oberfläche (Vgl. Spiegel), erfolgt die Reflexion regelmäßig in eine Richtung.

Diffuse Reflexion: Die meisten Oberflächen sind mehr oder weniger rau, parallel einfallende Wellen werden teilweise in unterschiedliche Richtungen reflektiert.

Streuung: Strukturen, die von der Größe im Bereich oder unterhalb der Wellenlänge liegen, reflektieren einfallende Wellen in alle räumlichen Richtungen, abhängig u. a. von der aktuellen Phase.

Diese Phänomene sind in Abb. 3 dargestellt.

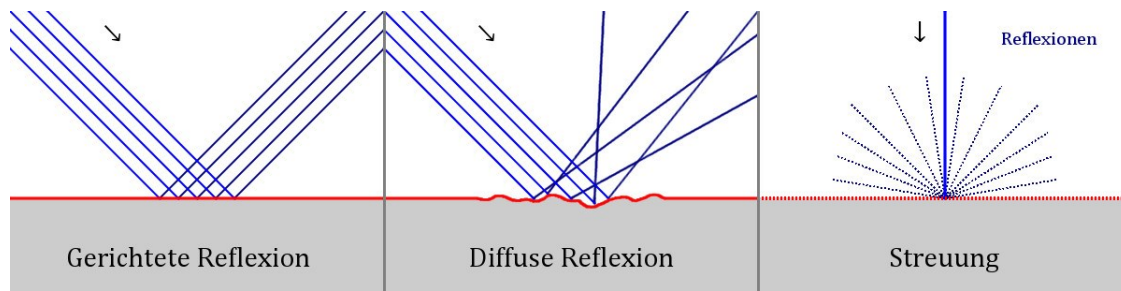


Abbildung 3: Gerichtete Reflexion, Diffuse Reflexion, Streuung.

Quelle: eigene Darstellung.

Treffen mehrere Wellen aufeinander, überlagern sich ihre Amplituden in der aktuellen Phase, es kommt zur sog. *Interferenz*. Dabei können sich die Amplituden entweder verstärken (konstruktive Interferenz) oder abschwächen (destruktive Interferenz). Abhängig von ihrer *Phasenverschiebung* ($\Delta\phi$) können sich z. B. zwei ansonsten identische Wellen komplett verstärken oder auslöschen (Abb. 4). Durch den Wechsel von konstruktiver und destruktiver Interferenz entstehen charakteristische *Interferenzmuster* [30].

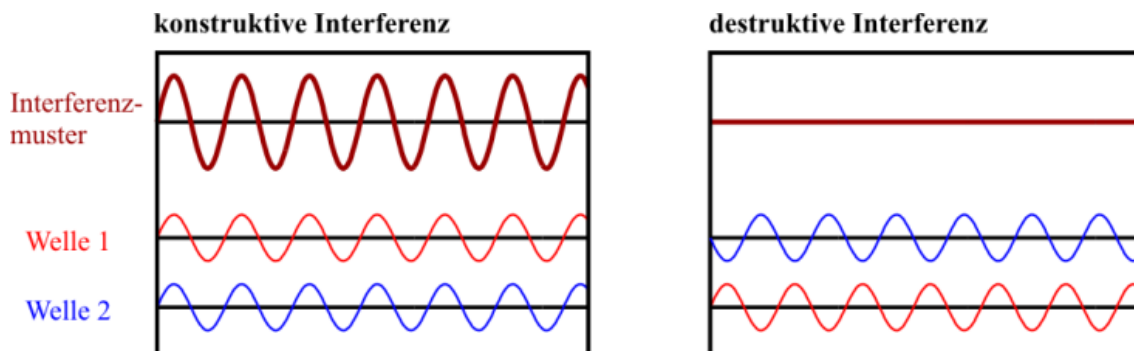


Abbildung 4: Extremfälle konstruktiver und destruktiver Interferenz.

Quelle: Wikipedia, die freie Enzyklopädie (Dipl.-Phys. J. Krieger).

Je nach akustischen Eigenschaften und Homogenität des Materials beeinflusst ein schwingendes Medium eine Schallwelle bei der Fortleitung: Die Form verändert sich, weitere Schwingungen treten hinzu. Diese sind wesentlich schwächer als die Grundschwingung, ihre Frequenzen ganzzahlige Vielfache der Grundfrequenz [28]. Sie werden *harmonische Schwingungen* oder *Obertöne* genannt. Die spezifische Zusammensetzung der Obertöne macht beispielsweise die charakteristische Klangfarbe eines Musikinstruments aus [30]. Auch in der Ultraschallbildgebung macht man sich harmonische Schwingungen zu Nutze, um die Bildqualität zu verbessern [28].

3.2 Ultraschallbildgebung

Im Prinzip macht sich die Ultraschallbildgebung oder Sonografie die Tatsache zu Nutze, dass ein Teil der erzeugten Schallenergie vom Gewebe zur Quelle zurückgeworfen wird. Dieses „Echo“ kann aufgezeichnet werden. In der kardialen Bildgebung spricht man daher von *Echokardiographie*.

Der *Schallkopf* (Transducer, Schallwandler) ist dabei gleichzeitig Sender und Empfänger der Ultraschallwellen. Moderne Geräte funktionieren über piezoelektrische Kristalle. Diese werden durch elektromagnetische Wellen einer bestimmten Frequenz zu mechanischen Schwingungen angeregt, wodurch Schallwellen der gleichen Frequenz erzeugt werden. Analog versetzen auch eintreffende Schallwellen die Kristalle in Schwingungen, wodurch wieder elektromagnetische Wellen gleicher Frequenz entstehen, die aufgezeichnet werden können [28].

Diese elektromagnetischen Signale stellen die *Rohdaten* eines Ultraschallgeräts dar und können u. a. grafisch dargestellt werden. Hierfür werden je nach Stärke des Signals verschieden helle Punkte erzeugt. Dabei ist zu beachten, dass das Rohsignal einen sehr großen Dynamikumfang besitzt: Der Unterschied zwischen stärkster und schwächster registrierbarer Amplitude beträgt in etwa 120 dB. Die Helligkeit lässt sich aber meist nur in 256 Grauwerten darstellen. Das menschliche Auge kann sogar nur rund 30 Stufen auseinanderhalten, was einem Dynamikumfang von ca. 30 dB entspricht. Die Informationsbreite der Rohdaten muss also zur Darstellung verringert, bzw. verdichtet werden. Diese sog. *Kompression* kann am Gerät eingestellt und an die jeweilige Situation angepasst werden. Ultraschallbilder werden aus mehreren Schallstrahlen zusammengesetzt. Neben der Stärke können so auch Richtung und Entfernung einer Reflexion erfasst werden [28,31].

Die *Richtung* einer reflektierenden Struktur lässt sich umso genauer bestimmen, je dünner der Schallstrahl ist. Daher wird der Ultraschall vom Schallkopf gezielt gebündelt bzw. fokussiert. Direkte Echos müssen somit aus dieser Richtung kommen. Allerdings ist die Fokussierung des Strahls nur bedingt möglich und lediglich in einem begrenzten Entfernungsbereich optimal. Vor und hinter dieser Fokuszone verbreitert sich der Schallstrahl deutlich, man spricht vom Nah- bzw. Fernfeld. Hinzu kommen Störungen durch Streuung, Brechung und Mehrfachreflexionen [28,31].

Die *Entfernung* einer reflektierenden Struktur lässt sich über die Laufzeit zwischen Erzeugung des Schallsignals und Empfang des Echos bestimmen. Voraussetzung hierfür ist, dass der Ultraschall nicht kontinuierlich, sondern in kurzen Wellenpaketen erzeugt wird. Dies bezeichnet man als *gepulsten Ultraschall*. Jedem Wellenpaket folgt dabei eine Pause, um die zeitliche Abfolge von Puls und Antwort genau aufzuzeichnen. Die Entfernung errechnet sich über diese Laufzeit und die Schallgeschwindigkeit, welche als bekannt und konstant angenommen wird, und bei Ultraschallgeräten auf 1540 m/s eingestellt ist, was in etwa der Ausbreitungsgeschwindigkeit in den meisten Geweben entspricht (s. o.). Medien mit einer deutlich abweichenden Schalleitfähigkeit und –geschwindigkeit (z. B. Luft, Metalle, Kunststoffe) werden allerdings nicht korrekt erfasst (z. B. Klappenprothesen). Zusätzliche Störungen entstehen auch hier durch Streuung, Brechung und Mehrfachreflexionen [28,31].

Die *Auflösung* eines Ultraschallgeräts lässt sich also in 2 Komponenten unterteilen:

Axiale Auflösung (Entfernung in Richtung des Schallstrahls): Sie ist abhängig von der Länge des Ultraschallpulses. Der Abstand zwischen zwei unterscheidbaren Punkten muss mindestens eine Pulslänge betragen. Kürzere Pulse erhöhen folglich die axiale Auflösung. Allerdings kann die Pulslänge nicht beliebig reduziert werden, abhängig u. a. von Wellenlänge bzw. Frequenz des Ultraschalls [28].

Laterale Auflösung (Abweichende Richtung des Schallstrahls): Sie ist zum einen abhängig von der Dicke des Ultraschallstrahls. Da Ultraschallbilder aus mehreren, nacheinander erzeugten Strahlen zusammengesetzt werden, ist jedoch vor allem die Dichte an Ultraschallstrahlen entscheidend. Mit der Strahlendichte erhöht sich aber auch die Zeit, die für ein Bild benötigt wird. In der Praxis sollte diese, gerade bei bewegten Organen wie dem Herz, möglichst gering sein. Um viele Strahlen in kurzer Zeit erzeugen zu können, versucht man, eine hohe *Pulsrepetitionsfrequenz* zu erreichen, also den Abstand zwischen zwei Pulsen weitestgehend zu verringern. Limitierend ist hier vor allem die je nach Wellenlänge unterschiedliche Eindringtiefe bzw. die Entfernung der darzustellenden Strukturen [28].

Eine entscheidende Rolle spielt demnach auch die Frequenz der verwendeten Schallwellen. Im medizintechnischen Bereich wird Ultraschall mit Frequenzen von 1 bis über 40 MHz, in der Echokardiographie meist zwischen 2 und 8 MHz eingesetzt, abgestimmt auf die jeweilige Untersuchung [28,31]:

Je höher die Frequenz ist, desto stärker ist die Abschwächung im Gewebe. Die Eindringtiefe (Reichweite) verringert sich, entfernte Strukturen können nicht mehr gut dargestellt werden. Im Gegenzug verbessert sich bei höheren Frequenzen die Auflösung: Durch die geringere Wellenlänge können kleinere Strukturen ohne relevante Streuung dargestellt werden. Gleichzeitig ist die Verwendung kürzere Pulse möglich. Außerdem kann wegen der geringeren Eindringtiefe die Pulsrepetitionsfrequenz erhöht werden. Die Auflösung verbessert sich also sowohl axial als auch lateral [28,31]. Dieses Prinzip ist in ähnlicher Weise im Bereich des hörbaren Schalls aus dem Alltag bekannt. Zum Beispiel kündigt sich ein entferntes Gewitter mit einem „dumpfen Grollen“ (tiefe Frequenzen, hohe Reichweite) an, dessen Ursprung nicht genau auszumachen ist (große Wellenlänge, schlechte Auflösung). Schlägt der Blitz in der Nähe mit einem „Krachen“ (auch hohe Frequenzen) ein, kann das menschliche Gehör die Richtung gut bestimmen.

3.3 Konventionelle Echokardiographie

Die im Folgenden beschriebenen Methoden stellen die Standardverfahren der Echokardiographie dar.

3.3.1 M-Mode

Im M-Mode (M für „motion“) wird ein einziger fokussierter Schallstrahl mit hoher Pulsrepetitionsfrequenz verwendet. Die Wiederholungen werden auf der horizontalen Achse nebeneinander abgebildet. Die Abbildung stellt also die zeitliche Änderung der Strukturen auf einem „eindimensionalen“ Strahl dar und wird heutzutage v. a. für lineare Messungen und zur Analyse schneller Bewegungen eingesetzt. Die zeitliche Auflösung ist sehr hoch. Zur Orientierung kann der M-Mode-Strahl im 2D-Bild (s. B-Mode) positioniert werden [28,31].

3.3.2 B-Mode

Das Standardverfahren der zweidimensionalen Echokardiographie (B für „brightness“) arbeitet mit mehreren, nacheinander erzeugten Schallstrahlen. Dies wird durch eine unterschiedliche zeitliche und räumliche Aktivierung der einzelnen Piezokristalle erreicht [28]. Die in der Echokardiographie hauptsächlich eingesetzten „Phased-Array-Schallköpfe“ der sog. „Sektorscanner“ erzeugen dabei ein „zweidimensionales“ Schnittbild in Form eines Kreissektors mit einem Öffnungswinkel von ca. 90° (Vgl. „Kaffeefilter“). In anderen Bereichen werden abweichende Formen eingesetzt, z. B. sog. „Linearscanner“, die ein rechteckiges Bild erzeugen. Die zeitliche Auflösung bzw. *Bildrate* (Bildwiederholfrequenz, FR für „frame rate“) ist im B-Mode aufgrund der Verwendung mehrerer Strahlen pro Bild wesentlich geringer als im M-Mode [31].

3.4 3D-Echokardiographie

Diese Methoden stellen die konsequente Weiterentwicklung der o. g. Verfahren dar und wurden v. a. durch Fortschritte in der Computertechnik möglich. Man unterscheidet hier zwischen zwei Herangehensweisen.

3.4.1 3D-Rekonstruktion

Das dreidimensionale Bild wird aus mehreren nacheinander erzeugten zweidimensionalen Aufnahmen nachträglich zusammengesetzt [28].

3.4.2 Echtzeit-3D-Echokardiographie

Ein spezieller 3D-Schallkopf erzeugt analog zum B-Mode ein dreidimensionales „Volumen“ in Form eines Kegels oder einer Pyramide. Dies geschieht über eine Änderung der Ebene des Kreissektors, wiederum durch unterschiedliche Aktivierung der Piezokristalle [31]. Die somit erzeugten Bilder stellen die derzeit exakteste räumliche Abbildung dar. Allerdings sinkt die Bildrate verglichen zum zweidimensionalen B-Mode deutlich aufgrund der Vielzahl benötigter Strahlen [32]. Um auch bewegte Strukturen sinnvoll abbilden zu können, stellt die laterale Auflösung aktueller 3D-Schallköpfe daher immer einen Kompromiss dar. Außerdem können Bilder aus mehreren nacheinander aufgezeichneten synchronisierten Herzzyklen zusammengesetzt werden [31]. Der Vergleich solcher Aufnahmen mit

zweidimensionalen Verfahren, speziell die Analyse der durch „Speckle Tracking“ errechneten *Verformung* (s. u.) bildet die Grundlage dieser Arbeit.

3.5 Doppler-Verfahren

Die Grundlage für diese Methoden bildet der nach dem österr. Physiker Christian Doppler benannte *Dopplereffekt*:

Bewegen sich Sender und Empfänger einer Welle aufeinander zu oder voneinander weg, ändern sich die empfangene Frequenz und Wellenlänge [30]. Gleiches gilt für Reflexionen an bewegten Objekten, wenn sich dadurch die relative, auf den Weg der Welle bezogene, Distanz zwischen Sender und Empfänger ändert. Die Höhe der, auch *Doppler-Shift* genannten, Frequenzverschiebung ist abhängig von der Grundfrequenz und proportional zur Geschwindigkeit der Bewegung [31]. Dies wird in der *Dopplergleichung* ausgedrückt (hier vereinfacht dargestellt):

$$F_D = 2 \cdot F_0 \cdot \frac{v}{c} \cdot \cos \alpha$$

F_D =Frequenzverschiebung, F_0 =Ausgangsfrequenz, v =Geschwindigkeit, α =Winkel (Bewegungsrichtung).

Hieraus ergibt sich, dass nicht nur die Geschwindigkeit, sondern auch die Richtung der Bewegung eine große Rolle spielt: Es zählt nur die vektorielle Komponente direkt auf den Empfänger zu bzw. von ihm weg. In der Echokardiographie bedeutet dies, dass nur Bewegungen in Richtung des Schallstrahls eine Frequenzverschiebung verursachen und korrekt gemessen werden. Dazu orthogonale Bewegungen hingegen beeinflussen die reflektierte Frequenz nicht [28]. Ein Dopplereffekt tritt auch im Bereich des hörbaren Schalls auf und kann im Alltag oft beobachtet werden, beispielsweise durch die Änderung der Tonhöhe (Frequenz) einer Sirene beim Vorbeifahren des Einsatzfahrzeugs.

In der Echokardiographie wird der Doppler-Shift je nach Verfahren entweder direkt als Frequenzverschiebung nach Fourier-Transformation oder über die relativ eingetretene Phasenverschiebung zur Ausgangsfrequenz mittels Autokorrelation bestimmt [31]. Man unterscheidet zwischen *konventionellen Dopplerverfahren*, die Blutflussgeschwindigkeiten messen, und dem sog. *Gewebedoppler*, der die

Bewegungen des Herzens analysiert [28]. Die Trennung erfolgt technisch durch unterschiedliche, auf die jeweiligen Anforderungen abgestimmte Filter: Blut reflektiert ein relativ schwaches Signal (niedrige Amplitude) und verursacht aufgrund der hohen Flussgeschwindigkeiten eine wesentlich größere Frequenzverschiebung als festes Gewebe [33]. Vom Grundprinzip her unterscheiden sich die Verfahren allerdings nicht. Außerdem gilt zu beachten, dass alle Dopplerverfahren ausschließlich Bewegungen in Richtung des Schallstrahls messen können.

3.5.1 Kontinuierlicher Doppler

Das Gerät erzeugt einen kontinuierlichen, also nicht gepulsten Schallstrahl (CW für „continuous wave“) und analysiert Frequenz und Amplitude der reflektierten Wellen. Dabei wird das komplette Spektrum der reflektierten Frequenzen erfasst. Aus der Frequenzverschiebung zum Ursprungssignal lässt sich die Geschwindigkeit der reflektierenden roten Blutkörperchen berechnen. Diese wird je nach Richtung ober- (auf den Schallkopf zu) oder unterhalb (vom Schallkopf weg) einer Nulllinie dargestellt. Die Amplitude wird grafisch in Helligkeit umgesetzt. Die Änderung dieses Spektrogramms über die Zeit wird auf der horizontalen Achse dargestellt. Das Signal erscheint dabei ausgefüllt, da alle gleichzeitig gemessenen Geschwindigkeiten abgebildet werden. Da die Frequenzverschiebung im hörbaren Bereich liegt, kann diese auch akustisch beurteilt werden. Das Verfahren eignet sich gut zur Messung hoher Flussgeschwindigkeiten. Zur Orientierung kann der Strahl im 2D-Bild positioniert werden. Allerdings ist keine Aussage über die Entfernung der Reflexionen möglich, es handelt sich also streng genommen nicht um ein bildgebendes Verfahren [28,31].

3.5.2 Gepulster Doppler

Erst durch die Verwendung gepulsten Ultraschalls (PW für „pulsed wave“) wird eine räumliche Zuordnung der gemessenen Geschwindigkeiten möglich. Die Messung erfolgt nur in einem bestimmten Bereich, der im 2D-Bild als „Messzelle“ positioniert wird und einem einstellbaren Zeitfenster zwischen Puls und Antwort entspricht [28]. Die Darstellung ist wie beim kontinuierlichen Doppler grafisch oder akustisch möglich. Das abgebildete Spektrum erscheint dabei idealerweise nicht komplett ausgefüllt. Aufgrund der gepulsten Betriebsart können je nach Pulsrepetitionsfrequenz

Geschwindigkeiten über einer bestimmten Grenze, die als *Nyquist-* oder *Aliasinggeschwindigkeit* bezeichnet wird, nicht mehr eindeutig erfasst werden, sondern erscheinen am entgegengesetzten Ende der Skala [31]. Dieser Effekt tritt immer auf, wenn eine relativ schnelle periodische Bewegung (hier: Schwingung) mit einer relativ langsamen Abtastrate (hier: Pulsrepetitionsfrequenz) aufgezeichnet wird: Zum Beispiel beginnt das Rad eines Fahrzeugs, sich im Film ab einer bestimmten Geschwindigkeit scheinbar rückwärts zu drehen.

3.5.3 Farbdoppler

Der Farbdoppler erlaubt die räumliche Beurteilung von Geschwindigkeiten innerhalb eines bestimmten Sektors variabler Größe. Im Prinzip handelt es sich um ein gepulstes Dopplerverfahren, bei dem mehrere Messzellen über den Sektor verteilt verwendet werden [31]. Die Bildrate ist umso niedriger, je höher Sektorbreite, Eindringtiefe und räumliche Auflösung, also Dichte der Messzellen und Genauigkeit der Messung, eingestellt sind. Zur Berechnung der Geschwindigkeit benutzt man im Gegensatz zum CW- oder PW-Doppler ein anderes, Autokorrelation genanntes Verfahren. Allgemein ist die zeitliche Auflösung deutlich schlechter als im B-Mode [28]. Die Darstellung erfolgt farbkodiert im auf dem 2D-Bild positionierten Sektor: Flussgeschwindigkeiten auf den Schallkopf zu werden rot, vom Schallkopf weg blau dargestellt. Wie beim einfachen gepulsten Doppler, tritt bei hohen Frequenzen ein Alias-Effekt auf: Nicht eindeutig registrierbare Geschwindigkeiten werden je nach Gerät als Mosaikmuster oder in Grüntönen abgebildet [31]. Aus physikalischen Überlegungen ist die Farbkodierung denkbar ungeschickt gewählt: Ein Dopplereffekt, der zu Frequenzverschiebungen führt, tritt analog auch bei elektromagnetischen Wellen, beispielsweise sichtbarem Licht, auf. Hier bewirkt eine Bewegung auf den Empfänger zu allerdings eine Verschiebung ins Bläuliche (Frequenzerhöhung), während das Licht einer sich entfernenden Quelle eine Rotverschiebung (z. B. Sonnenuntergang) erfährt [30].

3.5.4 Gewebedoppler

Gepulste Dopplerverfahren, die auf die Messung der regionalen Bewegung fester Strukturen abgestimmt sind, werden als Gewebedoppler (TDI für „tissue doppler imaging“) bezeichnet. Weiterhin unterscheidet man den *Spektralgewebedoppler*, mit

dem Geschwindigkeiten einer Messzelle in sehr hoher zeitlicher Auflösung erfasst und analog zum konventionellen Doppler (PW) dargestellt werden können, vom *Farbgewebedoppler* [28]. Der Farbgewebedoppler erlaubt eine räumliche Beurteilung der Geschwindigkeiten auf dem gesamten Schnittbild und bietet immer noch eine recht hohe Bildrate. Die Auswertung erfolgt dabei nicht direkt, sondern nachträglich. Aus den aufgezeichneten Daten lässt sich die Geschwindigkeit an unterschiedlichen Punkten relativ zur Zeit darstellen [32]. Durch den Vergleich der Geschwindigkeiten verschiedener Regionen zu einander können weitere Parameter, z. B. „Strain“ und „Strain Rate“ errechnet werden [31]. Der Gewebedoppler stellt also eine Möglichkeit dar, die *Verformung* des Herzmuskels zu messen (s. u.).

3.6 Speckle Tracking

Speckle Tracking ist kein eigenständiges Bildgebungsverfahren, sondern ein computerbasiertes Analyseverfahren, das nachträglich an aufgezeichneten Ultraschallsequenzen durchgeführt werden kann. Der Computer verfolgt („Tracking“) dabei zuvor markierte Regionen von Bild zu Bild anhand ihres spezifischen Musters aus sog. *Speckles* („Tupfer“, „Punkte“). Hierbei handelt es sich konkret um *Interferenzmuster*, die durch Reflexionen besonders an Strukturen entstehen, die von der Größe im Bereich oder unterhalb der Wellenlänge des Ultraschalls liegen [32]. Speckles entstehen immer, wenn Wellenbündel gleicher Frequenz von einer relativ inhomogenen, rauen Oberfläche, was in der Praxis auf die meisten Medien zutrifft, zurückgeworfen werden, z. B. auch bei Laser-Licht, das auf ein Blatt Papier trifft (Abb. 5). Die Verteilung der Speckles, bzw. der verantwortlichen Mikrostrukturen, ist dabei quasi zufällig und für jede Region de facto einzigartig wie ein Fingerabdruck (Abb. 6). Da sich die verantwortlichen Strukturen auch bei Bewegung nicht groß verändern, ist es möglich die Bewegung der Specklemuster von Bild zu Bild zu verfolgen. Nur eine sehr deutliche Änderung des Einfallswinkels durch die Bewegung kann zur Änderung der Interferenzmuster führen [34]. Als Beispiel kann man sich vorstellen, in einem Flugzeug über eine Berglandschaft zu fliegen, durch die ein Fluss fließt. Die einzelnen Flusswindungen sind dabei für jeden Abschnitt charakteristisch und können, auch, wenn das Flugzeug etwas weiter geflogen ist, meist noch problemlos erkannt werden. Erst wenn mit steigender Entfernung der Winkel so groß wird, dass der Fluss hinter den

Bergen verschwindet, oder die Sonne über diesem untergeht, kann man die Flusswindungen nicht mehr eindeutig erkennen.

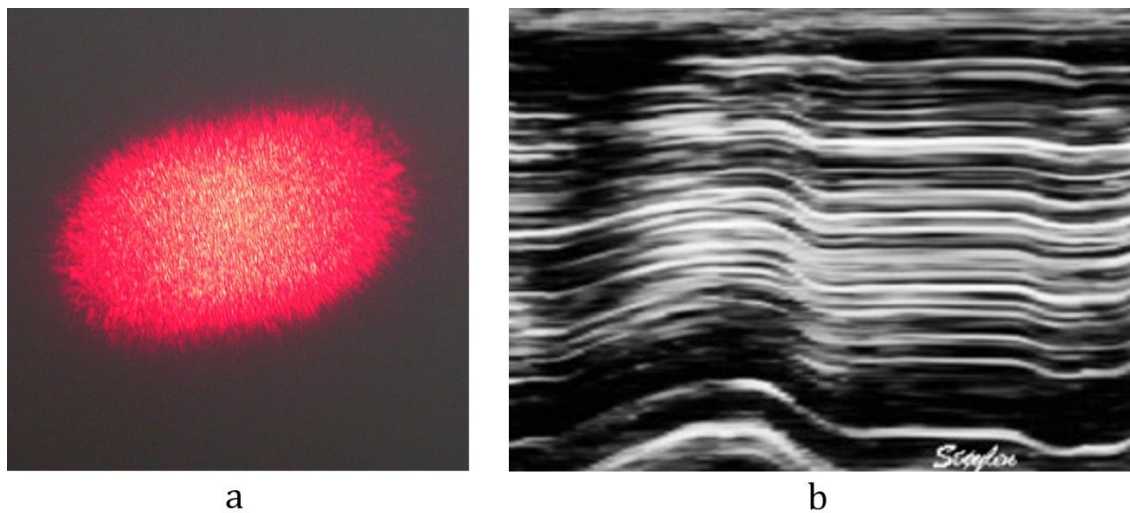


Abbildung 5: Beispiele für Specklemuster. a) Laser, b) M-Mode.

Quellen: a) eigene Darstellung, b) Asbjørn Støylen [35].

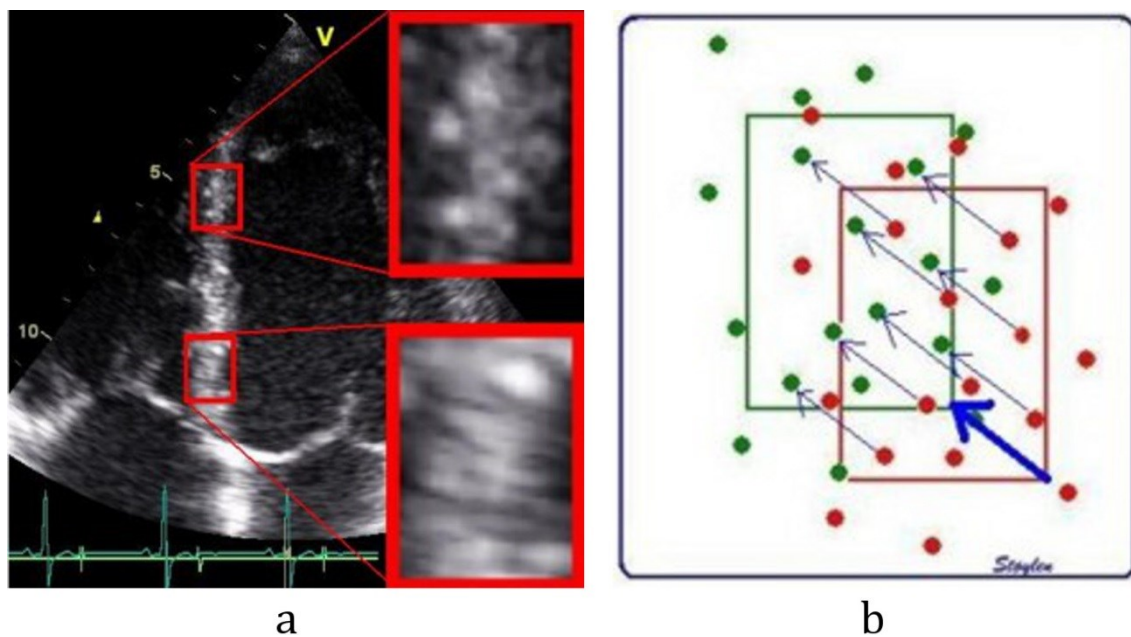


Abbildung 6: 2D-Specklemuster. a) Regionen, b) Schema der Bewegung/Verfolgung.

Quelle: Asbjørn Støylen [35].

In der Echokardiographie wird Speckle Tracking eingesetzt, um Bewegung und *Verformung* des Herzmuskels zu analysieren [31]. In dieser Arbeit konzentriere ich mich dabei auf den linken Ventrikel. Die hier entstehenden Interferenzen können teilweise bereits im M-Mode als charakteristisches Streifenmuster verfolgt werden (Abb. 5) [36]. In der Praxis wird die Analyse am zwei- oder dreidimensionalen Graubild (Abb. 6), bzw. den unkomprimierten Rohdaten durchgeführt:

Der Computer zerteilt dabei eine vorher markierte Struktur, beispielsweise das Myokard, in einzelne Beobachtungseinheiten (ROI für „region of interest“), auch *Kernel* genannt. Diese sind je nach Ultraschallmethode, Bildauflösung, verwendeter Software und –Einstellung unterschiedlich groß, für zweidimensionale Verfahren meist 20-40 Pixel [34]. Mit einem Suchalgorithmus („sum of absolute differences“) verfolgt das Programm die Bewegung der einzelnen Kernels ins jeweils nächste Bild (Abb. 6) [36]. Im Idealfall kann so die Bewegung der Struktur über die komplette Länge der Sequenz, z. B. einen ausgewählten Herzzyklus, erfasst werden [31]. Um ein gutes Tracking zu ermöglichen, sollte schon bei der Bildgewinnung auf eine ausreichende Bildqualität, sowie für die nachträgliche Analyse optimierte Einstellungen geachtet werden, die nicht zwangsläufig den Kriterien für eine bestmögliche visuelle Beurteilung entsprechen müssen. Gerade in zweidimensionalen Verfahren gilt es, einen guten Kompromiss aus hoher Auflösung und Bildrate zu finden: Eine niedrigere Bildrate erhöht nicht nur die Auflösung, sondern auch die Distanz, die ein Kernel zum nächsten Bild zurücklegt. Dies kann das Tracking verschlechtern bis unmöglich machen, besonders, wenn sich dabei die Struktur aus der Schnittebene herausbewegt („out of plane movement“). Optimale Bildraten liegen hier um 80/s. Im 3D-Echo liegt die Bildrate generell deutlich niedriger (s. o.), es wird mit Werten um 30/s gearbeitet. Dafür ist es möglich, Bewegungen in alle Richtungen zu verfolgen [32]. Schlecht getrackte Bereiche können je nach Software manuell am Graubild korrigiert werden, oder werden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Aus den Bewegungen der Kernels untereinander können weitere Angaben, z. B. zur *Verformung* des Herzmuskels, gemacht werden [28].

4 Bewegung und Verformung

4.1 Theoretische Grundlagen

Wirkt eine *Kraft* (F) auf ein frei bewegliches Objekt ein, erfährt es abhängig von seiner *Masse* (m) eine *Beschleunigung* (a). Dies ist im *zweiten Newtonschen Gesetz* formuliert [30]:

$$\mathbf{F} = \mathbf{m} \cdot \mathbf{a}$$

Ist das Objekt elastisch, kann es, gerade durch das Zusammenspiel unterschiedlich gerichteter Kräfte, nicht nur zu einer *Bewegung*, sondern auch zu einer *Verformung* des Objekts kommen. Eine konkrete Verformung wird im Folgenden, wie in der Echokardiographie üblich, *Strain* genannt [35].

4.1.1 Bewegung

Ändert ein Punkt bzw. ein Objekt seinen Ort mit der Zeit, spricht man von Bewegung. Sie wird über das Verhältnis von Ortsänderung, also zurückgelegter *Strecke* (Δs), und *Zeitraum* (Δt) definiert, welches als *Geschwindigkeit* (v) bezeichnet wird:

$$\mathbf{v} = \frac{\Delta \mathbf{s}}{\Delta t}$$

Diese Formel beschreibt eine sog. *gleichförmige gerichtete Bewegung*: Geschwindigkeit und Bewegungsrichtung bleiben über den beobachteten Zeitraum konstant [30]. In der Echokardiographie verwendet man auch im Deutschen für die *Geschwindigkeit* oft die englische Bezeichnung (*Tissue*) *Velocity*, die zurückgelegte *Strecke* oder Distanz eines Gewebeabschnitts wird als Auslenkung, bzw. *Displacement* (D) bezeichnet:

$$\mathbf{D} = \mathbf{v} \times \Delta t$$

4.1.2 Strain

Bewegen sich nicht alle Bereiche eines elastischen Objekts mit der gleichen Geschwindigkeit, kommt es mit der Zeit zu einer *Verformung* des Objekts [35]. Als einfache lineare Verformung betrachtet, entspricht diese einer *Längenänderung* (ΔL), d. h. einer „Streckung“ oder „Stauchung“ des Objekts relativ zur *Ausgangslänge* (L_0) und

wird als *Strain* (ε) bezeichnet. Ein positiver Strain bedeutet dabei eine Ausdehnung, ein negativer eine Verkürzung. Als Verhältnis ist der Strain eine dimensionslose Größe, die in Prozent angegeben wird, und über folgende Formel definiert ist [33]:

$$\varepsilon = \frac{L - L_0}{L_0} = \frac{\Delta L}{L_0}$$

L steht hierbei für die jeweils aktuelle Länge (s. Abb. 7).

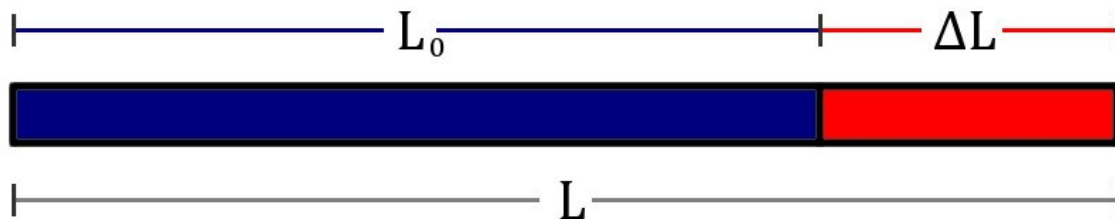


Abbildung 7: Strain.

Quelle: modifiziert nach Støylen [35].

Die Änderung des Strains mit der Zeit kann über die „Verformungsgeschwindigkeit“, besser *Strain Rate* ($\dot{\varepsilon}$), beschrieben werden [35]:

$$\dot{\varepsilon} = \frac{\Delta \varepsilon}{\Delta t}$$

Unter der Annahme einer gleichmäßigen Verteilung der Geschwindigkeiten über die Länge des Objekts lässt sich die Strain Rate auch über die Differenz der Geschwindigkeiten zweier Punkte, bzw. den sog. Geschwindigkeitsgradienten (*Velocity gradient, VG*) berechnen [35]:

$$\dot{\varepsilon} \triangleq \mathbf{VG} = \frac{(\mathbf{v}_2 - \mathbf{v}_1)}{L_0}$$

Die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Größen der Bewegung und Verformung sind in Abb. 8 (nächste Seite) dargestellt [35].

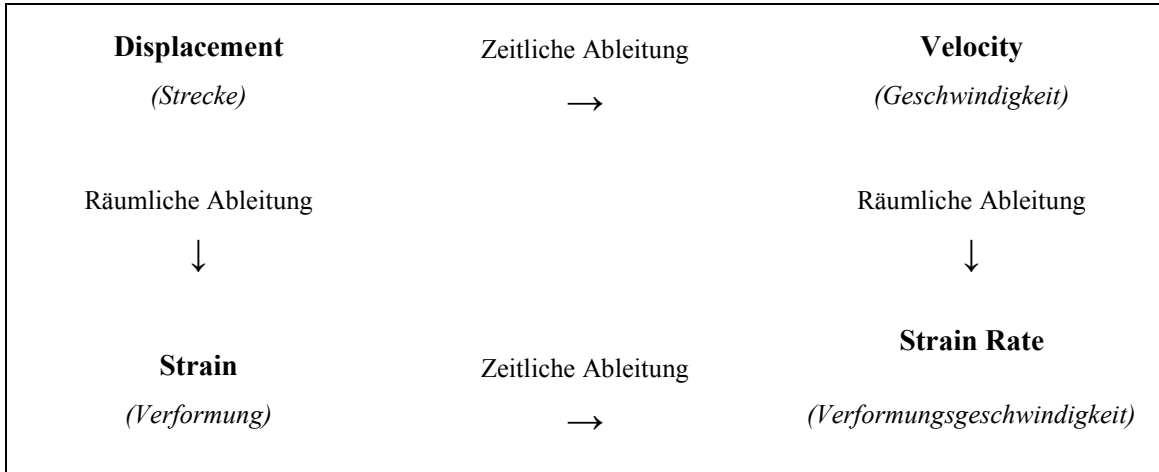


Abbildung 8: Parameter und Zusammenhänge der Deformation.

Quelle: modifiziert nach Støylen [35].

4.2 Anwendung in der Echokardiographie

Um die Verformung eines komplexen Objektes zu messen, müssen sowohl dessen räumliche Ausdehnung als auch die zeitlichen Abläufe der Bewegung berücksichtigt werden. Die o. g. Überlegungen beziehen sich zunächst nur auf eindimensionale, gleichförmige Bewegungsabläufe. Das Herz ist aber ein dreidimensionales Organ, die zur Analyse benutzten Schnittbilder sind immer mindestens zweidimensional. Die gerichteten Größen der Bewegung und Verformung werden daher als Vektor betrachtet und können in Komponenten aufgeteilt werden [35]. Für den Strain bedeutet dies:

2D: Es gibt 2 Hauptkomponenten, *Normal Strains*, (ϵ_x , ϵ_y), außerdem entstehen 2 Scherkomponenten, *Shear Strains*, (ϵ_{xy} , ϵ_{yx}). Alle Vektorkomponenten können in einer Matrix dargestellt werden :

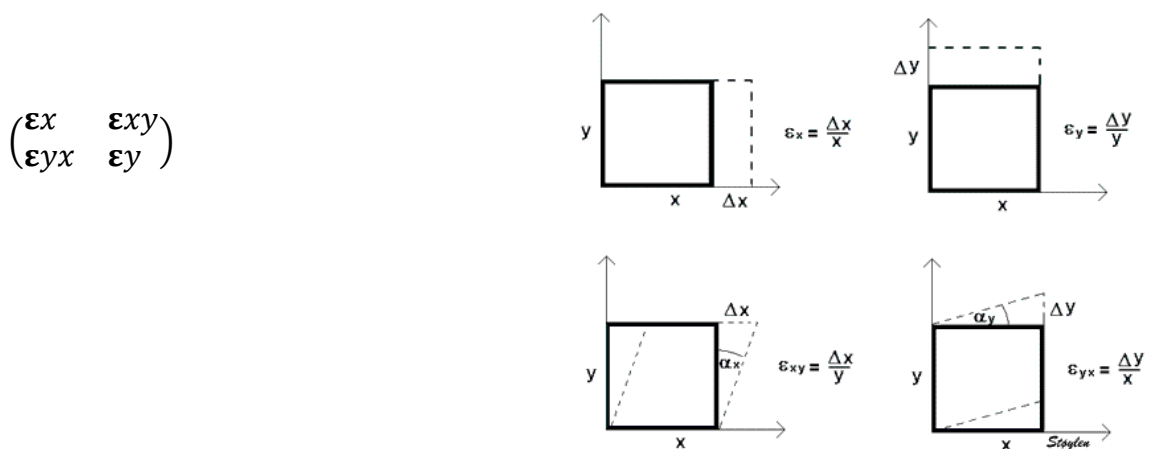


Abbildung 9: Normal und Shear Strains (2D).

Quelle: Asbjørn Støylen [35].

3D: Bei 3 Normal Strains ($\epsilon_x, \epsilon_y, \epsilon_z$) entstehen 6 Shear Strains. Hieraus ergibt sich folgende Matrix:

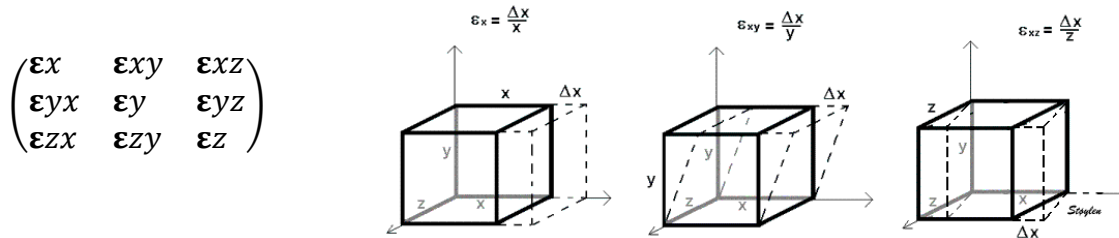


Abbildung 10: Normal und Shear Strains (3D).

Quelle: Asbjørn Støylen [35].

Bleibt das Volumen eines dreidimensionalen Objekts während einer Verformung konstant, so spricht man von *Inkompressibilität* [35]. Für die Normal Strains bedeutet dies:

$$(\epsilon_x + 1) (\epsilon_y + 1) (\epsilon_z + 1) = 1$$

Vernachlässigt man die Shear Strains, gilt:

$$\epsilon_x + \epsilon_y + \epsilon_z = 0$$

Der Bewegungsablauf des Herzzyklus stellt weder eine einzige gleichförmig gerichtete Bewegung dar, noch lässt er sich über eine andere einfache mathematische Formel beschreiben. Außerdem kontrahieren verschiedene Bereiche des Myokards, gerade bei pathologischen Befunden, unterschiedlich und eine gleichmäßige Verteilung des Geschwindigkeitsgradienten kann nicht vorausgesetzt werden. Theoretisch müsste man daher zur korrekten Messung der tatsächlichen Verformung den Herzzyklus in unendlich viele unendlich kleine zeitliche (dt) und räumliche (dL) Abschnitte unterteilen [30]. Praktisch ist dies natürlich schon aufgrund der Auflösung der Echogeräte unmöglich. Es ist aber wichtig zu wissen, dass man, je nach Ultraschallverfahren, daher immer mit mehr oder weniger gemittelten Werten zu tun hat, gerade bei Größen, die durch Ableitung oder Integralbildung aus anderen errechnet wurden (s. o.). Besonders beim Vergleich zwischen mittels Gewebedoppler und Speckle Tracking errechneten Verformungsdaten gilt daher zu beachten:

Speckle Tracking verfolgt und misst Bewegung. Im Rahmen der Auflösung und der Einstellungen können das Displacement und der „Lagrangian Strain“ direkt berechnet werden [35]. Zeitlich abgeleitete Werte (Velocity, Strain Rate) sind je nach Bildrate stark gerundet, Maximalgeschwindigkeiten können unterschätzt werden [37].

TDI misst Geschwindigkeiten mit hoher zeitlicher Auflösung. Außerdem kann ein Gradient direkt berechnet werden. Displacement und Strain müssen jedoch durch zeitliche Integralbildung abgeschätzt werden [32]. Außerdem wird kein Objekt in seiner Länge über einen Zeitraum verfolgt, sondern immer zwischen festen Punkten auf dem Ultraschallstrahl gemessen, zwischen denen sich das bewegte Objekt verschiebt. Daher kann auch keine Referenz- oder Ausgangslänge (L_0) beibehalten werden, sondern immer nur der momentane Gradient bezogen auf den Abstand zwischen den Messzellen bzw. die jeweils aktuelle Länge (L) berechnet werden. Diesen bezeichnet man auch als *Natural Strain Rate* ($\dot{\epsilon}'$) [35]:

$$\dot{\epsilon}' \triangleq \mathbf{VG} = \frac{(\mathbf{v}_2 - \mathbf{v}_1)}{L}$$

Durch zeitliche Integralbildung erhält man den *Natural Strain* (ϵ'), der nicht dem *Lagrangian Strain* (ϵ) entspricht, auch wenn die Werte bei geringgradiger Verformung ($L \approx L_0$) annähernd identisch sind [33].

Daher muss bei Vergleichen zwischen verschiedenen Verfahren immer darauf geachtet werden, die jeweiligen Werte ggf. zu korrigieren bzw. ineinander umzurechnen.

4.3 Koordinatensysteme

Die Richtungen der einzelnen Vektorkomponenten beziehen sich auf die Achsen eines Koordinatensystems. Dieses muss im Voraus klar definiert sein, um überhaupt vergleichbare Werte erhalten zu können und sollte es ermöglichen, die räumlichen Dimensionen des Objekts korrekt zu erfassen, also alle Punkte des Herzmuskels eindeutig darzustellen. Entsprechen die Achsen hierbei den Hauptbewegungsrichtungen, so werden diese direkt in den Normal Strains erfasst [35]. Durch die Art der Bildgebung ist außerdem bereits ein *Ultraschall-Koordinatensystem* vorgegeben. Das zur Analyse benutzte System sollte sich also an diesem und der Bewegung des Herzmuskels orientieren.

4.3.1 Das Kartesische Koordinatensystem

In kartesischen Koordinatensystemen sind alle Achsen zu einander orthogonale Geraden, die sich in einem Punkt, dem Bezugspunkt des Systems, schneiden. Im dreidimensionalen Raum benötigt man drei Achsen, die üblicherweise mit X , Y und Z bezeichnet werden (Abb. 11) [33]. Kartesische Koordinatensysteme sind in der Mathematik weit verbreitet, seit der Schulzeit bekannt und eignen sich hervorragend zur Beschreibung gerader Strukturen. Gebogene Formen und Kreisbewegungen führen jedoch zu ständig wechselnden Orts- und Richtungsvektoren, die durch komplexe Gleichungen beschrieben werden müssen. In der Echokardiographie haben sie sich daher als nicht optimal erwiesen. Aus dem gleichen Grund verwendet man etwa zur Bestimmung der geographischen Koordinaten ein sphärisches Koordinatensystem aus Längen- und Breitengraden.

4.3.2 Das Ultraschallkoordinatensystem

Bezugspunkt des Systems ist immer die Position des Schallkopfes. Wie bereits erwähnt, unterscheidet man zwischen *axialer*, in Richtung des Schallstrahls, und *lateralen*, dazu senkrechter, Achse. Die dritte Dimension wird durch *Elevation* des zweidimensionalen Sektors lotrecht zu den anderen Achsen erfasst [33].

4.3.3 Das lokale Herzkordinatensystem

Die Auswahl der Achsen ist an den Aufbau des Myokards angepasst und orientiert sich an den Hauptbewegungsrichtungen des Herzmuskels (Abb. 11) [33]:

Die *radiale Achse (R)* steht senkrecht zum Epikard und ist vom Ventrikellumen nach außen gerichtet.

Die *longitudinale Achse (L)* verläuft orthogonal zur radialen Achse tangential am Epikard entlang. Sie ist von der Herzspitze in Richtung Basis gerichtet.

Die *zirkumferenzielle Achse (C)* verläuft entgegen dem Uhrzeigersinn um die kurze Achse des linken Ventrikels. Sie steht senkrecht zu beiden anderen Achsen (R/L).

Ein Nachteil des Systems ist, dass die Bewegung der Herzspitze weder in longitudinaler noch in zirkumferenzieller Ausrichtung korrekt erfasst werden kann. Analog hierzu

kann in geographischen Koordinaten an den Polen zwar immer die Position, aber nie die Richtung eines bewegten Objekts eindeutig angegeben werden. Die Bezeichnung „radial“ ist nicht eindeutig gewählt und wird teilweise gleichbedeutend mit axial verwendet. Um Verwechslungen zu vermeiden, empfehlen einige Autoren den Ausdruck „transmurale Achse“ [35], der sich jedoch nicht durchsetzen konnte. In dieser Arbeit wird daher *radial* im Folgenden immer im Sinne von *transmural* benutzt.

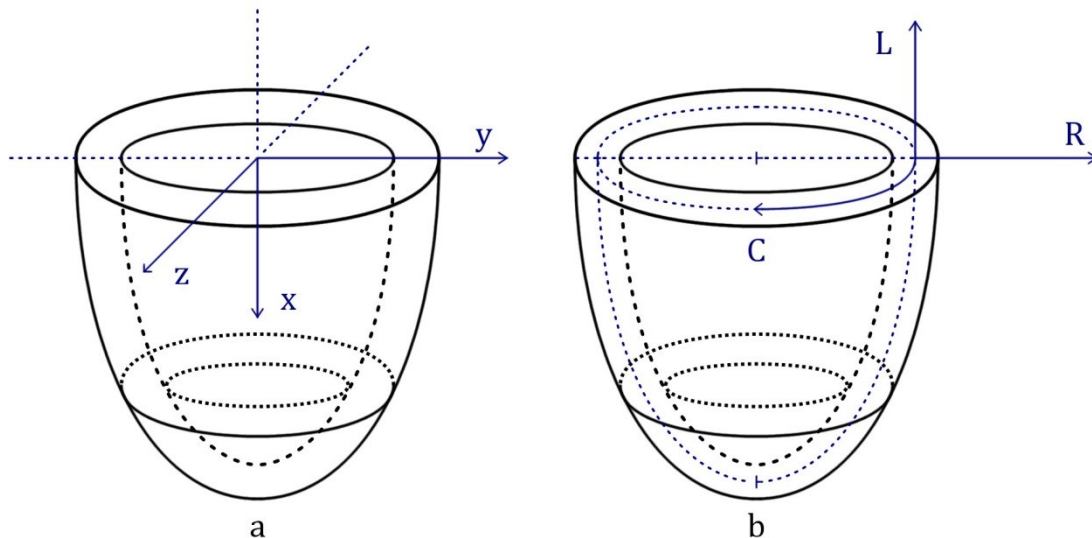


Abbildung 11: Vergleich verschiedener Koordinatensysteme am Modell des LV.

a) Kartesisches Koordinatensystem, b) lokales Herzkordinatensystem.

Quelle: eigene Darstellung basierend auf Veröffentlichungen von Sutherland [33] und Støylen [35].

4.3.4 Bewegung des Herzmuskels

Der physiologische Herzzyklus wird durch einen ständigen Wechsel von Anspannung und Entspannung charakterisiert und kann in verschiedene Phasen unterteilt werden [29]:

Die *Systole* besteht aus der, auch als isovolumetrische Kontraktion bezeichneten, Anspannungs- und der Austreibungsphase bzw. Ejektion. Die *Diastole* beginnt mit einer kurzen isovolumetrischen Entspannungs-, gefolgt von einer längeren Füllungsphase, die sich wiederum in eine schnelle, eine langsame und eine Phase der Vorhofkontraktion unterteilen lässt. Dieser Ablauf sowie die Zusammenhänge zwischen Druck und Volumen in Bezug zur elektrischen Herzaktion sind in Abb. 12 dargestellt.

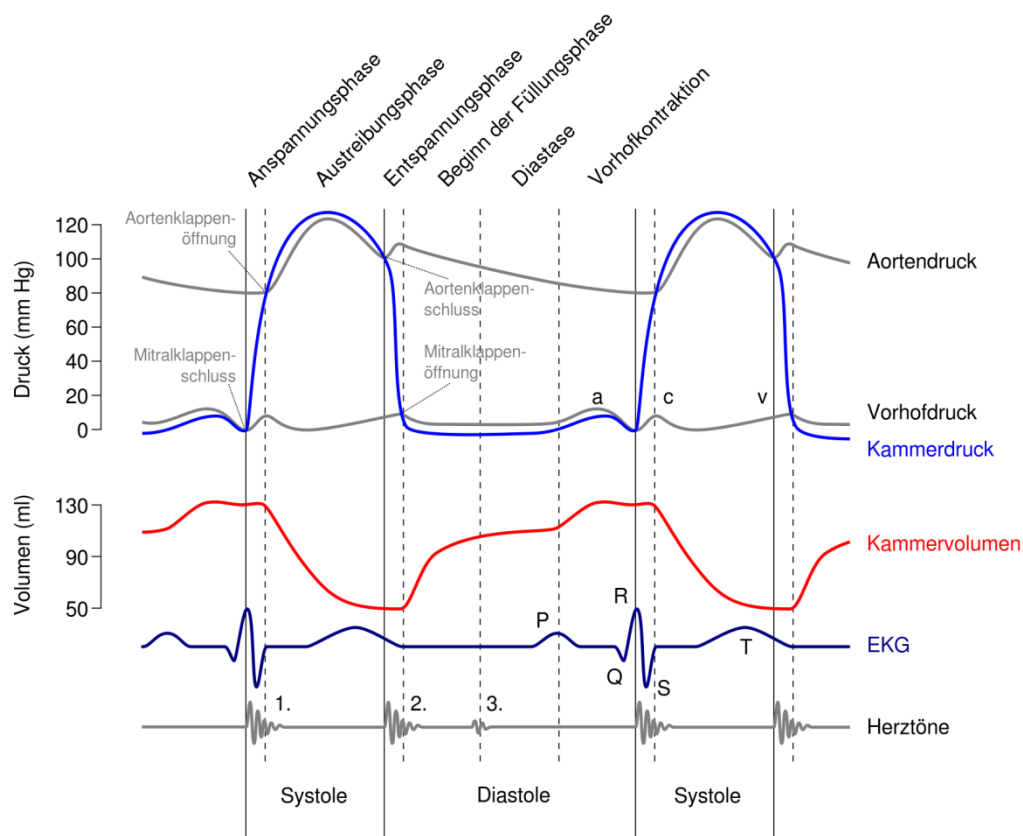


Abbildung 12: Beziehungen zwischen Druck und Volumen im Verlauf des Herzzyklus (Wiggers-Diagramm).

Quelle: Wikipedia, die freie Enzyklopädie (nach Carl J. Wiggers).

Die Untersuchungen dieser Arbeit beschränken sich auf den linken Ventrikel. Besonderes Interesse gilt hierbei der maximalen systolischen Kontraktion. Diese wird erreicht über eine longitudinale und zirkumferenzielle Verkürzung, sowie gleichzeitige radiale Verdickung des Myokards: *Longitudinal*, *Circumferential* und *Radial Strain* [35]. Diese physiologische Verformung entsteht durch ein komplexes Zusammenspiel von elektrischer Aktivierung und mechanischer Kontraktion verschieden angeordneter Muskelfasern, die in drei Schichten eingeteilt werden können:

Zwischen einer inneren und äußeren Längsschicht befindet sich Ringmuskulatur mit zirkumferenziellen Faserverläufen (Abb. 13). Die Muskelfasern der inneren und äußeren Schicht sind spiralförmig angeordnet und über einen Wirbel an der Herzspitze miteinander verbunden. Sie verlaufen also nicht parallel zur L-Achse und werden auch als schräge Fasern bezeichnet. Die Drehrichtungen der Spiralen sind dabei genau entgegengesetzt: Jeweils von der Herzspitze aus in Richtung –basis betrachtet, lässt sich

die subendokardiale Schicht als rechtsgängige, die subepikardiale Schicht als linksgängige Helix beschreiben. In wieweit die Schichten klar voneinander zu trennen sind oder kontinuierlich ineinander übergehen, ist umstritten [38].

Kontraktion und Relaxation ergeben sich aus der Interaktion der verschiedenen Muskelfasern und stellen komplexe Bewegungsabläufe dar, die den einzelnen Phasen der Herzaktion zugeordnet werden können [38]. Eine maximale Kontraktion wird dabei hauptsächlich durch folgende Bewegungskomponenten erreicht:

Radial kommt es zu einer Verdickung: Vor allem das Endokard bewegt sich auf das Ventrikellumen zu.

Longitudinal resultiert die Verkürzung in einer ausgeprägten Bewegung, besonders der Herzbasis auf die –spitze zu. Geschwindigkeit und Displacement nehmen hierbei kontinuierlich von Basis in Richtung Apex ab.

Zirkumferenziell ergibt sich eine Drehung einzelner Abschnitte: Die Herzbasis rotiert im, der Apex entgegen dem Uhrzeigersinn, in der Mitte entsteht eine Übergangszone ohne nennenswerte Rotation. Es kommt also zur Verwringung des linken Ventrikels, genannt *Twist*.

Neuere Veröffentlichungen gehen davon aus, dass die mittlere Ringmuskulatur vor allem komprimierend wirkt, also den innerventrikulären Druck erhöht und zur radialen Verdickung beiträgt, während die spiralförmig angeordneten Schichten nicht nur für die Rotation, sondern auch für einen Großteil der longitudinalen Verkürzung verantwortlich sind. Diese wird vor allem der dominanten inneren Helix zugeschrieben. Die Drehung der Herzbasis im Uhrzeigersinn sowie die entgegengesetzte Rotation des Apex werden hingegen durch den längeren Weg bzw. „Hebel“ der äußeren Helix erklärt. Über das ganze Myokard verteilt kommt es so zu Shear Strains, die zu einer weiteren radialen Verdickung führen [32,35,38].

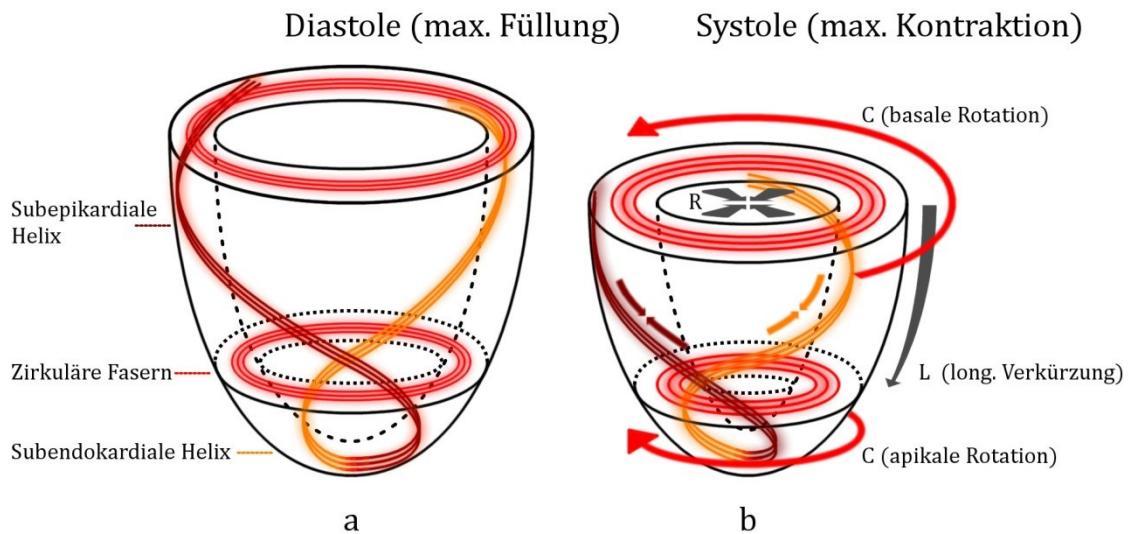


Abbildung 13: Modell des LV. a) Schematische Darstellung der Muskelfaserschichten (Diastole).

b) Kontraktion und resultierende Bewegungen in der Systole.
 Radiale (R), longitudinale (L) und zirkumferenzielle (C) Komponente.

Quelle: eigene Darstellung basierend auf Veröffentlichungen von Mor-Avi et al. [32], Sutherland [33], Støylen [35], Buckberg et al. [38] und Sengupta et al. [39].

Das tatsächliche Bewegungsmuster ist, wie bereits erwähnt, wesentlich komplexer und Gegenstand aktueller Studien. So wird frühsystolisch zunächst eine der jeweiligen Hauptrichtung entgegengesetzte Rotation beobachtet. Untersuchungen zur diastolischen Funktion beschäftigen sich beispielsweise mit der *Untwisting rate* [32,38,39].

4.4 Parameter

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die in dieser Arbeit verwendeten Parameter der Bewegungs- und Verformungsanalyse. Alle Angaben beziehen sich dabei immer auf einen klar definierten Zeitpunkt im Herzzyklus, beispielsweise das Erreichen eines lokalen Maximums (*Peak*), und einen festgelegten Wandabschnitt des linken Ventrikels (z. B. Segment, Ebene, global). Sie stellen somit keine punktuellen, sondern stets Mittelwerte dar.

Parameter	Einheit	Beschreibung
Strain	%	Verformung in Richtung einer der Achsen des Herzkoordinatensystems (R/L/C)
Area Tracking	%	Verformung der Endokardfläche, entspricht dem Produkt aus L- und C-Strain, bei konst. Volumen Kehrwert des R-Strains
3D-Strain	%	Parameter der dreidimensionalen Verformung
Displacement	mm	Verschiebung in Richtung einer Achse (R/L), statt des C-Displacements wird die Rotation in Grad angegeben
Rotation	°	Drehung um die C-Achse
Twist	°	Parameter der Verwringung, Gradient: Rotationsdifferenz zweier Ebenen (basal/apikal)
Torsion	°/cm	Verwringung relativ zum Abstand der Rotationsebenen voneinander (Twist pro Distanz)
3D-Displacement	mm	Richtungsunabhängige, freie 3D-Verschiebung: Entfernung vom Ursprung

Tabelle 5: Werte und Einheiten der Bewegung und Verformung.

Ein positiver Strain bedeutet immer eine relative Ausdehnung. Positives Displacement ist radial nach innen (Lumen), longitudinal in Richtung Apex, bzw. auf den Schallkopf zu gerichtet. Rotation, Twist und Torsion werden immer von der Herzspitze aus in Richtung –Basis betrachtet. Ein positiver Wert bedeutet eine Drehung entgegen dem Uhrzeigersinn.

Zu jedem Wert lässt sich natürlich auch eine zeitliche Ableitung bilden, beispielsweise Strain → Strain Rate. Außerdem können zeitliche Komponenten bestimmter Ereignisse, z. B. die Zeit zum Erreichen eines Maximums (*Time to Peak*), direkt verglichen werden.

4.5 Vergleich der Verfahren

Wie bereits erwähnt, können Parameter der Verformung echokardiographisch mit verschiedenen Verfahren bestimmt werden, die nicht uneingeschränkt untereinander vergleichbar sind. Hinzu kommt, dass für viele Analysen nach wie vor die Magnetresonanztomographie als Referenz gilt [40]. Daher ist es, auch bei Vergleichen mit der Literatur, wichtig, immer die angewandte Methode zu nennen und die erzielten Werte ggf. umzurechnen [32,35]. Die wichtigsten Unterschiede der echokardiographischen Verfahren sind noch einmal in Tabelle 6 aufgelistet.

TDI	2D-STE	3D-STE
<p>Allgemein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Misst Geschwindigkeiten entlang des Schallstrahls - Berechnet über Gradienten direkt die <i>Natural Strain Rate</i> - <i>Displacement</i> und <i>Strain</i> müssen hieraus integriert werden <p>Zeitliche Auflösung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehr hoch (> 100/s) <p>Richtungsabhängigkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hoch (Schallstrahl) <p>Vorteile:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeitliche Auflösung - Etabliertes Verfahren, gute Vergleichbarkeit - Verfügbarkeit - Erfahrene Untersucher erzielen auch bei schlechter Bildqualität brauchbare Ergebnisse <p>Nachteile:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schallstrahldichte - Winkelabhängigkeit - Hohe Untersucherabhängigkeit - Keine Messung von Parametern der <i>Rotation</i> oder mehrdimensionalen Werten möglich 	<p>Allgemein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verfolgt zweidimensional Beobachtungseinheiten - Berechnet direkt <i>Displacement</i> und <i>Lagrangian Strain</i> - <i>Velocity</i> und <i>Strain Rate</i> müssen zeitlich abgeleitet werden <p>Zeitliche Auflösung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hoch (ca. 80/s möglich) <p>Richtungsabhängigkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niedrig <p>Vorteile:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schallstrahldichte - Winkelabhängigkeit nur durch die 2D-Auflösung - Messung der <i>Rotation</i> - Etablierte Referenzwerte, allerdings eingeschränkte Vergleichbarkeit versch. Geräte/Programme <p>Nachteile:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ebenenabhängigkeit („out of plane movement“) - Zeitaufwand der Analyse - Keine Bestimmung mehrdimensionaler Parameter (s. o.) möglich - Werte werden teilweise aus verschiedenen Sequenzen errechnet 	<p>Allgemein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verfolgt dreidimensional Beobachtungseinheiten - Berechnet direkt <i>Displacement</i> und <i>Lagrangian Strain</i> - <i>Velocity</i> und <i>Strain Rate</i> müssen zeitlich abgeleitet werden <p>Zeitliche Auflösung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niedrig (bis ca. 30/s) <p>Richtungsabhängigkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niedrig <p>Vorteile:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ebenenunabhängigkeit (kein „out of plane movement“) - Bestimmung aller o. g. Parameter aus einem 3D-Volumen - Niedrige Untersucherabhängigkeit - Zeitaufwand der Analyse <p>Nachteile:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeitliche Auflösung - Schallstrahldichte - Abhängigkeit von guter Bildqualität - Keine Standardisierung, geringe Vergleichbarkeit der Geräte/Programme untereinander - Verfügbarkeit

Tabelle 6: Vor- und Nachteile echokardiographischer Verfahren zur Verformungsanalyse.

5 Methoden

5.1 Echokardiographie

Alle Untersuchungen wurden nach den aktuellen Richtlinien der *American Society of Echocardiography* im Echolabor des UKM von erfahrenen Untersuchern durchgeführt [41]. Die hier verwendeten Geräte, *Toshiba Artida* (Toshiba Medical Systems, Toshiba Corporation, Minato-ku, Tokio, Japan), *General Electric Vivid 7* (GE Healthcare, General Electric Company, Fairfield, Connecticut, USA) und *Philips IE 33* (Philips Healthcare, Koninklijke Philips Electronics N.V., Amsterdam, Niederlande) entsprechen den gängigen klinischen Standards.

5.1.1 Standarduntersuchung

Zur Beurteilung von Morphologie und Funktion des Herzens wurde im parasternalen Schallfenster zunächst ein Lang-, dann ein Kurzachsenschnitt eingestellt. Anschließend wurde die Untersuchung aus apikaler Schallkopfposition, ausgehend vom Vierkammerblick, fortgesetzt. Sequenzen aus allen Positionen wurden aufgenommen, auffällige Befunde ggf. gesondert eingestellt. Zusätzlich zur Darstellung im Graubild wurde zur Erfassung des Blutflusses und Beurteilung der Klappenfunktion ein Farbdoppler eingesetzt und mit aufgezeichnet.

Im Verlauf der Untersuchung wurde eine Reihe von systolischen und diastolischen Funktionsparametern bestimmt. Die für diese Studie wichtigen sind im Folgenden gesondert aufgeführt.

Die Binnenmaße des LV wurden mittels M-Mode im parasternalen Langachsenschnitt gemessen. Von besonderer Bedeutung für diese Studie sind hierbei die enddiastolischen *Wanddicken* von Septum (IVSD) und Hinterwand (LVPWD) sowie der *Innendurchmesser*, bestimmt zum Ende der Systole (LVEDS) und Diastole (LVEDD). Hieraus wurde außerdem die *Verkürzungsfraction* (FS für „Fractional Shortening“) berechnet. *Volumina* wurden enddiastolisch und endsystolisch im apikalen Vier- und Zweikammerblick nach der biplanen Scheibchensummationsmethode, modifiziert nach Simpson, bestimmt. Hieraus ließ sich neben dem *Schlagvolumen* (SV) mit der *Ejektionsfraction* (EF) ein weiterer globaler systolischer Funktionsparameter ermitteln.

Zur Beurteilung der Diastole wurde das *Füllungsprofil* über der Mitralklappe mittels PW-Doppler aufgezeichnet. Hieraus wurden die Maximalgeschwindigkeiten der frühen (E) und späten (A), der Vorhofkontraktion zugeordneten, Füllungsphase gemessen und deren Quotient E/A ermittelt. Außerdem wurde die *Dezelerationszeit* der E-Welle (DT) bestimmt. Per Gewebedoppler wurde zudem das *Bewegungsprofil* des septalen und lateralen Mitralanulus aufgenommen. Nach Messung der frühdiastolischen Maximalgeschwindigkeit (E') konnte zusätzlich der Quotient E/E' zur Einschätzung des diastolischen Füllungsdrucks gebildet werden.

Die wichtigsten Funktionsparameter und ihre Normbereiche sind in Tabelle 7 zusammengefasst [28,42].

Parameter	Abkürzung	Normbereich	Einheit
<i>Systemische Funktion</i>			
<i>Binnenmaße (s. Text)</i>	IVSD	< 1,1	<i>cm</i>
	LVPWD	< 1,1	
	LVEDD	♀ 3,9 - 5,3 ♂ 4,2 - 5,9	
	LVEDS	s. FS	
Verkürzungsfraktion ($LVEDD - LVEDS$) / $LVEDD$	FS	25 - 45	%
Enddiastolisches Volumen	LVEDV	♀ 56 - 104 ♂ 67 - 155	<i>ml</i>
Endsystolisches Volumen	LVESV	♀ 19 - 49 ♂ 22 - 58	
Schlagvolumen $LVEDV - LVESV$	SV	55 - 100	
Ejektionsfraktion ($LVEDV - LVESV$) / $LVEDV$	EF	≥ 55	%
<i>Diastolische Funktion</i>			
E-Welle (frühdiast. Füllungsgeschwindigkeit)	E	0,6 - 1,3	<i>cm/s</i>
A-Welle (spätdiast. Füllungsgeschwindigkeit)	A	s. E/A	
Frühdiastolische Relaxationsgeschwindigkeit	E'	s. E/E'	
Quotient	E/A	> 1	
Quotient	E/E'	< 8 (grenzw. < 15)	
Dezelerationszeit	DT	< 220	<i>ms</i>

Tabelle 7: Standardwerte und Einheiten der LV-Funktion basierend auf Empfehlungen der *American Society of Echocardiography* [28,42].

5.1.2 Verformungsbildgebung

Die Rohdaten der zur Speckle Tracking Analyse aufgezeichneten Graubilder bzw. Sequenzen wurden alle von der gleichen versierten Untersucherin am *Toshiba Artida* aufgezeichnet. Die Einstellungen des Geräts waren jeweils für eine nachträgliche Analyse optimiert, um eine ausreichende Auflösung und Bildrate garantieren zu können. Außerdem wurde auf gute Wandkontraste und eine möglichst verzerrungsfreie Darstellung v. a. des Apex geachtet. Aus jeder Position wurden mindestens 3 Sequenzen aufgezeichnet.

2D: Die zweidimensionalen Untersuchungen wurden mit einer PST-30SBT Sonde im harmonischen Bildgebungsmodus (2.6 MHz / 4 MHz) durchgeführt. Es wurden jeweils 6 Schnittebenen aufgezeichnet: Im parasternalen Schallfenster wurden 3 Kurzachsenschnitte, auf Höhe der Mitralsegel („basal“), der Papillarmuskeln („mid“) und des Apex („apical“), aufgenommen. Im apikalen Schallfenster wurden jeweils ein Zwei- („a2C“), Drei- („a3C“, ap. Langachsenschnitt) und Vierkammerblick („a4C“) aufgezeichnet. Durch Anpassung des Sektors an den LV konnten durchweg Bildraten von über 60/s, teilweise sogar bis zu 90/s, erreicht werden.

3D: Die dreidimensionalen Datensätze wurden im apikalen Schallfenster als sog. „4D full volume“ mit einer PST-25SX Sonde aufgezeichnet und aus 6 hintereinander aufgenommenen, synchronisierten Herzzyklen zusammengesetzt. Zur Vermeidung von Artefakten waren alle Patienten angehalten, auszuatmen und während der Aufzeichnung den Atem anzuhalten, was in allen Fällen möglich war.

5.2 Speckle Tracking Analyse

Die Analyse der aufgezeichneten Sequenzen wurde nachträglich mit dem gerätespezifischen Programm „Advanced Cardiology Package“, kurz *ACP* (Toshiba Medical Systems) am PC durchgeführt. Generell lässt sich das Verfahren wie folgt beschreiben:

Nach Auswahl einer Sequenz von der Länge eines Herzzyklus wird die Endokardgrenze in einem Standbild, idealerweise aus der Enddiastole, per Hand markiert („Tracing“). Dies geschieht entweder Punkt für Punkt mit der Maus entlang der Endokardkontur oder anhand von wichtigen Eckpunkten nach einem jeweils vorgegebenen Muster, z. B.

„septaler Mitralanulus – Apex – lateraler Mitralanulus“. In diesem Fall vervollständigt das Programm automatisch die Kontur entlang der Endokardgrenze und stellt diese in mehreren Punkten dar, die, falls nötig, einzeln manuell korrigiert werden können. Als nächstes wird die Breite des zu untersuchenden Bereichs, also der Abstand bis zur Epikardgrenze, eingestellt und ebenfalls als gepunktete Linie dargestellt (s. Abb. 14).

Im nächsten Schritt verfolgt das Programm automatisch den ausgewählten Bereich über den gesamten Herzzyklus („Tracking“). Das markierte Myokard kann nun über die komplette Sequenz als Filmschleife in verschiedenen Geschwindigkeiten oder in Standbildern angezeigt werden. Schlecht „getrackte“ Bereiche können dabei Bild für Bild manuell korrigiert werden. Anschließend bietet das Programm die Möglichkeit, das Tracking an die Korrekturen anpassen. Dieser Vorgang kann theoretisch beliebig oft wiederholt werden, nach mehreren erfolglosen Versuchen empfiehlt es sich jedoch, mit dem Tracing von vorne zu beginnen oder sogar eine andere Sequenz auszuwählen. An dieser Stelle muss noch einmal erwähnt werden, dass dem Computer mit den unkomprimierten Rohdaten wesentlich mehr Dynamik zur Verfügung steht als dem Untersucher am Bildschirm, eine vielfach korrigierte Sequenz ohne angepasstes Tracking also die Ergebnisse verzerren kann.

Ist das Tracking abgeschlossen, analysiert das Programm automatisch die Bewegung und Verformung des markierten Myokards und unterteilt den Bereich anhand des 16-Segment-Modells. Die Segmentgrenzen können dabei später manuell verschoben werden (s. Abb. 15). Die verschiedenen Parameter der Bewegung und Verformung lassen sich nun entweder farbkodiert am Ultraschallbild oder in verschiedenen grafischen Modellen und Diagrammen darstellen (s. Abb. 14-16). Außerdem können alle Werte in tabellarischer Form zur statistischen Weiterverarbeitung exportiert werden. Dabei gibt das Programm automatisch die Maximalwerte der Auslenkung einzelner Parameter (*Peak*) und ihre zeitliche Komponente (*Time to Peak*) an. Zusätzlich zu den segmentbezogenen Angaben werden dabei immer auch „globale“ Werte aus allen in einer Aufnahme analysierten Abschnitten errechnet.

Diese grundlegende Vorgehensweise ist bei zwei- und dreidimensionaler Speckle-Tracking-Analyse prinzipiell identisch. Allerdings mussten, auch aufgrund der verwendeten Software, einige Besonderheiten beachtet werden.

5.2.1 2D Speckle Tracking

Nach Markierung des Myokards wie oben beschrieben, unterteilt das Programm den ausgewählten Bereich mit einer automatisch eingefügten „Mittellinie“ (Abb. 14), die etwaigen Korrekturen der Endo- bzw. Epikardkontur auch nach Anpassung des Trackings jedoch zumindest in ihrer Darstellung nicht weiter folgt. Bei der Auswertung kann man nun zwischen je drei Unterteilungen wählen:

In *longitudinaler* und *zirkumferenzieller* Richtung kann man aus Werten entlang der inneren („inner“, endokardial), mittleren („mid“) oder äußeren („outer“, epikardial) Linie aussuchen, wobei in dieser Arbeit, sofern nicht anders angegeben, stets die innere gewählt wurde.

Bei *radialen* Parametern wird das Myokard in einen inneren („inner“, bzw. „inner“ bis „mid“) und einen äußeren („outer“, bzw. „mid“ bis „outer“) Abschnitt unterteilt. Außerdem kann der gesamte Bereich („total“) gewählt werden. Werte dieser Arbeit beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, stets auf den gesamten Bereich.

Es wurde also konsequent darauf geachtet, die nicht korrigierbare Mittellinie nicht zu berücksichtigen. Ein kompletter Datensatz muss pro Person aus 6 verschiedenen in unterschiedlichen Schallfenstern aufgezeichneten Sequenzen zusammengesetzt werden.

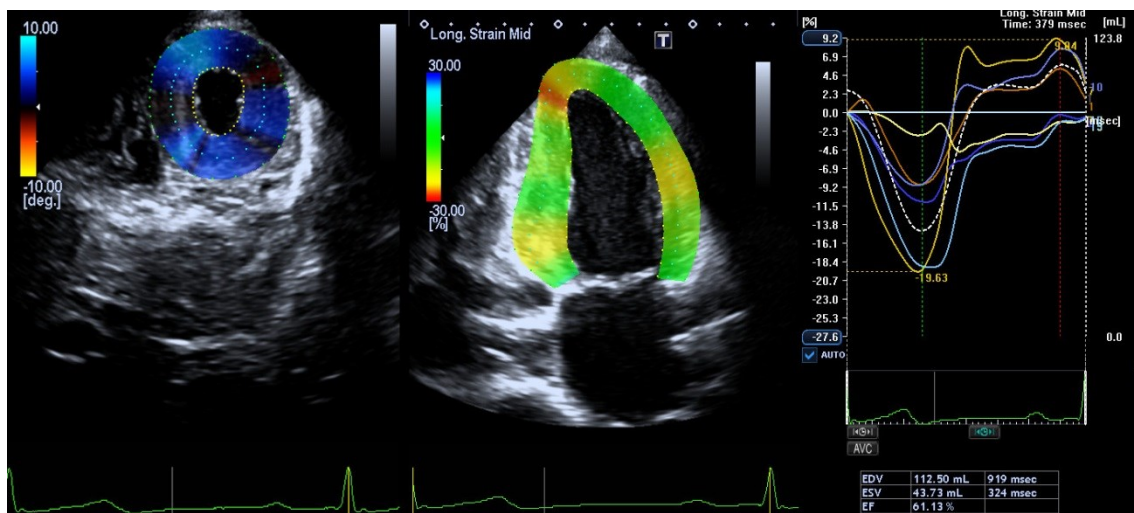


Abbildung 14: 2D Speckle Tracking. Links Kurz-, rechts Langachsenschnitt (a2C) mit Graph (LS), farbkodiert sind außerdem Rotation (links) und Long. Strain Mid. (rechts) dargestellt.

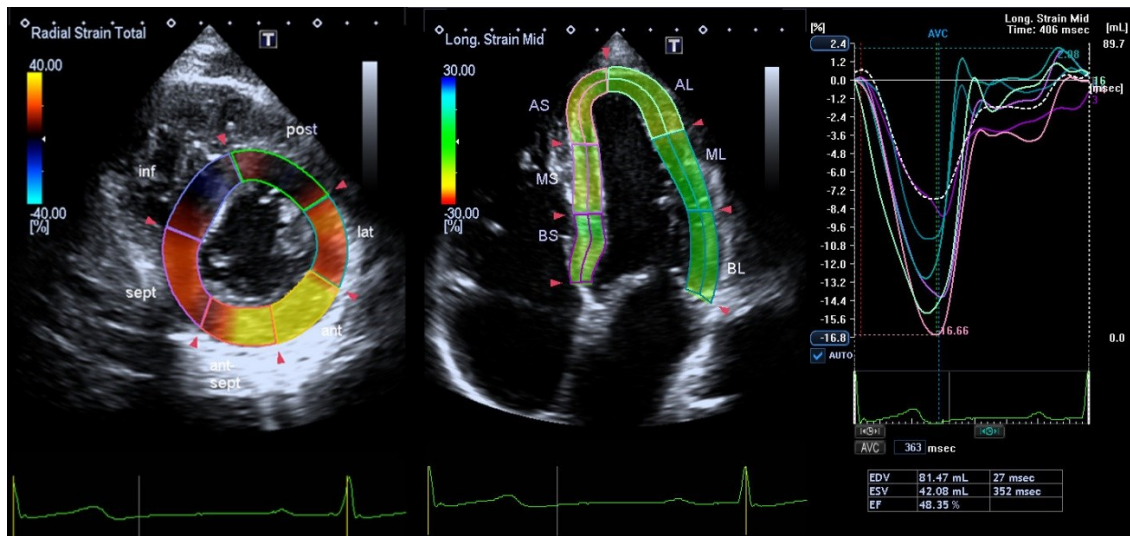
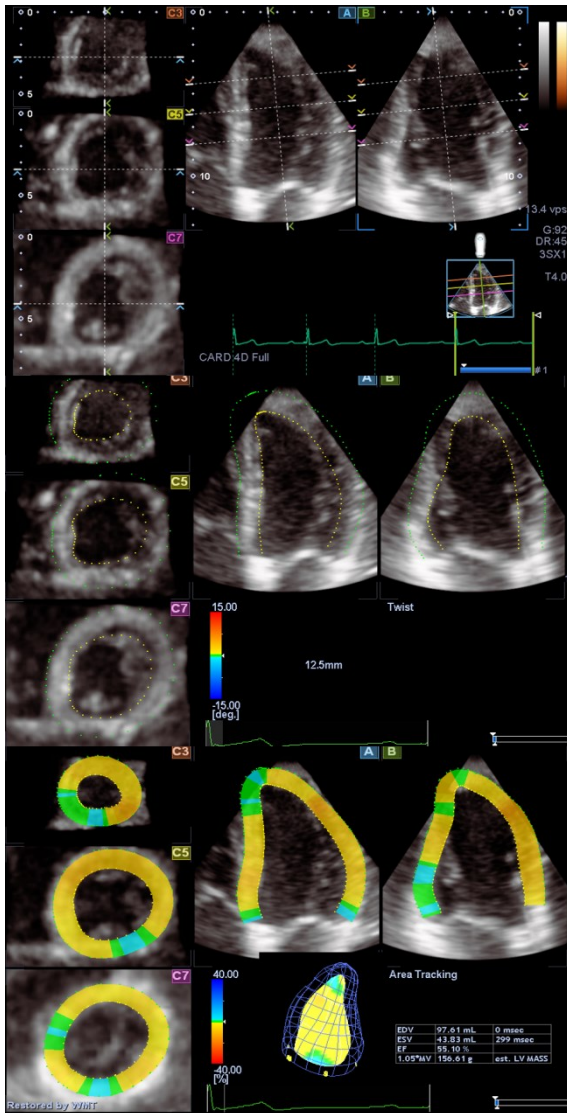


Abbildung 15: 2D Speckle Tracking, Segmente. Links Kurz-, rechts Langachsenschnitt (a4C), farbkodiert sind außerdem Radial Strain Total (links) und Long. Strain Mid. (rechts) inkl. Graph dargestellt.

5.2.2 3D Speckle Tracking

Nach Auswahl der Ultraschallsequenz generiert das Programm automatisch drei Kurz- und zwei Langachsenschnitte, an denen das Tracing durchgeführt werden kann. In diese wird zunächst eine Linie zur Markierung der „Herzachse“ (genauer: lange Achse des LV) eingezeichnet und so positioniert, dass sie den Apex schneidet und in jedem der Schnitte möglichst mittig liegt. Anschließend können die Abstände zwischen den Kurzachsenschnitten sowie ihr Winkel zur Achse geändert, und die Langachsenschnitte um die Achse rotiert werden, bis das Myokard des LV in allen Schnitten gut erfasst ist. Die Endokardgrenze wird, wie oben beschrieben, zunächst in den beiden Langachsenschnitten, die in etwa dem apikalen Zwei- und Vierkammerblick entsprechen sollten, hintereinander markiert. Nachdem das Programm den Verlauf der Kontur im gesamten 3D-Datensatz verfolgt hat, kann diese im Anschluss in jedem der dargestellten Schnitte manuell korrigiert werden, wobei die Auswirkungen auch in den anderen Schnitten direkt sichtbar werden. Die Durchführung des Trackings sowie weiterer Korrekturen und Anpassungen verläuft prinzipiell wie bereits beschrieben, nur, dass sich natürlich auch hier Änderungen auf alle Schichten auswirken (s. Abb. 16).

Ein Datensatz mit allen 16 Segmenten wird aus einer aufgezeichneten Sequenz (3D Volumen) gewonnen. Eine weitere Unterteilung z. B. durch eine „Mittellinie“ ist nicht vorgesehen, globale Werte werden jedoch direkt mitberechnet.



a) Achse und Ebenen.

Nach Einzeichnen der „Herzachse“, können die dargestellten Schnittebenen durch Drehen und Kippen entlang dieser frei positioniert werden. Die Lage der Achse lässt sich in jedem Schnitt korrigieren.

b) Tracing.

Markierung der Endokardkontur (gelb gepunktete Linie) und Einstellung der Breite (Epikardgrenze, grün gepunktete Linie) in der Enddiastole. Die Auswahl erfolgt im grau unterlegten Bereich der elektrischen Herzaktion (unterer Bildrand).

c) Tracking.

Das markierte Myokard wird über den gesamten Herzzyklus erfasst („getrackt“). Parameter der Bewegung und Verformung (hier „Area Tracking“) können farbkodiert in den einzelnen Schnitten und im 3D-Modell (hier „Plastic Bag“) dargestellt werden.



d) Komplettansicht (ACP).

Darstellung des Long. Strain als Graph (unten) und im 3D-Modell („Plastic Bag“) sowie farbkodiert in 2 (A, B) Lang- und 3 (C3, C5, C7) Kurzschnittschnitten. Bei der inkompletten Markierung in C7 handelt es sich nicht um einen Darstellungsfehler, sondern um ein Beispiel für „out of plane movement“.

Abbildung 16: 3D Speckle Tracking.

5.2.3 Werte und Bezeichnungen

Alle in 4.4 (Tabelle 5) aufgeführten Parameter wurden bzgl. *Peak* und *Time to Peak* analysiert. Nach manueller Überprüfung der automatisch ermittelten Maxima mussten insgesamt 176 Segmentwerte von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden, alle aus zweidimensionalen Untersuchungen.

Zunächst wurden ausschließlich globale Werte analysiert. Sofern nicht anders angegeben, sind diese bei dreidimensionalen Parametern aus dem kompletten Volumen ermittelt. Bei Rotationsparametern (*Rotation*, *Twist*, *Torsion*) sowie sämtlichen zweidimensionalen Werten ist außerdem die zugrundeliegende Schnittebene bzw. der gewählte Abschnitt mit angegeben, wie in 5.1.2 beschrieben (*Basal*, *Mid*, *Apical* / *a2C*, *a3C*., *a4C*.).

Im weiteren Verlauf wurden auch einzelne Segmente analysiert. Tabelle 8 zeigt die gängigen Bezeichnungen nach dem 16-Segment-Modell und die im Folgenden verwendeten Abkürzungen.

	Basal	Mid (<i>Mitte</i>)	Apical (<i>apikal</i>)
Anterior	BA	MA	AA
Anteroseptal	BAS	MAS	-
Septal	BS	MS	AS
Inferior	BI	MI	AI
Posterior	BP	MP	-
Lateral	BL	ML	AL

Tabelle 8: Segmentbezeichnungen und Abkürzungen basierend auf Empfehlungen der *American Society of Echocardiography* [42].

5.3 Statistik

Die Daten wurden mit der Software *IBM SPSS Statistics 21* (International Business Machines Corporation, Armonk, New York, USA) ausgewertet. Zur grafischen oder tabellarischen Darstellung wurde außerdem *Microsoft Excel 2010* (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) benutzt. Für die Erstellung der Bland-Altman-Plots wurde ein eigens hierfür am Institut für Biometrie und Klinische Forschung der Uni Münster erstellter Algorithmus in der freien Programmiersprache *R 2.14.0* (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) verwendet.

Numerische Messparameter sind als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD für „Standard deviation“) angegeben. Als Hauptkriterium zur Beurteilung der Vergleichbarkeit wurde die *Schiefte* herangezogen, ein Wert mit einem Betrag < 1 als ausreichend angesehen. Außerdem wurden Normalverteilungstests nach *Kolmogorov-Smirnov*, modifiziert nach *Lilliefors* (KS), und *Shapiro-Wilk* durchgeführt. Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs wurden diese jedoch nur zur Ergänzung der Einschätzung aufgrund der Schiefe herangezogen. Zum Vergleich der Fabry-Patienten mit dem Kontrollkollektiv wurde eine *univariate Varianzanalyse* (ANOVA für „analysis of variance“) für unabhängige Stichproben durchgeführt. Analog wurde nach Unterschieden bzgl. Alter und Geschlecht gesucht. Die Stichproben wurden dabei bewusst und auf Empfehlung des Instituts für Biometrie und Klinische Forschung als unabhängig betrachtet. Ein zuvor durchgeführter T-Test für gepaarte Stichproben wurde wegen der auf Geschlecht und Alter beschränkten relativen Übereinstimmung der Gruppen als weniger aussagekräftig angesehen. Zur Korrelationsanalyse wurden Tests nach *Pearson*, *Kendall-Tau* und *Spearman-Rho* durchgeführt, um die Ergebnisse von zwei- und dreidimensionalen Untersuchungen zu vergleichen. Bei allen statistischen Tests wurde ein p-Wert $< 0,05$ als signifikant angesehen.

6 Studienpopulation

6.1 Patientenkollektiv

Für diese Studie wurden 15 Patienten mit genetisch gesichertem Morbus Fabry ausgewählt, die zwischen November 2009 und Oktober 2010 zur Kontrolluntersuchung im Fabry-Zentrum des Universitätsklinikums Münster waren. Insgesamt wurden im angegebenen Zeitraum 36 Fabry-Patienten untersucht. Die Auswahl erfolgte aufgrund der echokardiographischen Bildqualität sowie der Durchführbarkeit der Speckle-Tracking-Analyse (s. o.).

6.1.1 Untersuchungen im Fabry-Zentrum

Im Rahmen der jährlichen Verlaufskontrolle wurden bei allen Patienten kardiologische, nephrologische und neurologische Standarduntersuchungen durchgeführt.

Kardiologisch wurde neben der o. g. Durchführung der *Echokardiographie* routinemäßig ein *12-Kanal-EKG* aufgezeichnet.

Nephrologisch wurden Blut und Urin (24h) zur Bestimmung der *Nierenfunktion* untersucht und eine abdominale *Sonographie* durchgeführt.

Neurologisch war zusätzlich zur umfassenden *klinischen Untersuchung* bei allen Patienten eine *Neurographie* indiziert.

Außerdem standen die Daten einer ausführlichen Anamnese und Dokumentation der Patientengeschichte sowie ggf. weiterer Fachrichtungen, z. B. Dermatologie und Ophthalmologie, zur Verfügung, ebenso die Ergebnisse nicht regelmäßig durchgeführter oder zur Diagnosefindung wichtiger Untersuchungen, beispielsweise CT, MRT, Blutuntersuchungen, Genotypisierung und Biopsien (siehe auch Tabelle 1).

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung durchschnittlich 40 ± 15 Jahre alt. Gegenüber 6 weiblichen Patientinnen (45 ± 20 Jahre) waren mit 9 Patienten (36 ± 10 Jahre) 60% der Teilnehmer männlich. Die durchschnittliche *Herzfrequenz* betrug 67 ± 9 Schläge in der Minute, der *Blutdruck* systolisch 123 ± 12 sowie diastolisch 82 ± 6 mmHg nach Riva-Rocci (RR).

Eine *Enzymersatztherapie* wurde bei 10 Patienten (8 m./2 w.) durchgeführt. Ursprünglich bestand diese bis auf einen Fall, in dem der Patient seit 2005 mit „Replagal“ behandelt wurde, in der regelmäßigen Gabe von „Fabrazyme“ in empfohlener Dosierung (s. o.). Bedingt durch technische Probleme bei der Herstellung musste die Dosis zur Zeit der Untersuchung jedoch in zwei Fällen reduziert, sowie einmal vorübergehend ausgesetzt werden. Drei weitere Patienten waren deshalb auf „Replagal“ umgestellt worden.

12 Patienten (80 %) konnten über die typischen *Frühsymptome* des Morbus Fabry wie Akroparästhesien, Wärmeintoleranz, Hypohidrosis und Angiokeratome berichten. *Unspezifische Beschwerden* wurden von 10 Patienten (67 %) angegeben. Die meistgenannten waren hierbei Abgeschlagenheit/Müdigkeit und Ödeme (jeweils 3x).

Nephrologisch auffällige Befunde zeigten 8 Patienten (53 %). Im Vordergrund stand dabei klar die Proteinurie (6x), die jedoch bis auf zwei Fälle mit fortgeschrittener

Störung und zusätzlicher Leukozyturie bzw. Erythrozyturie, lediglich in einer Mikroalbuminurie (4x) bestand. In zwei Fällen waren die Nieren deutlich vergrößert. Ein weiterer Patient hatte sich ein halbes Jahr vor der Untersuchung einer Nierentransplantation unterzogen.

Neurologische Symptome hatten insgesamt 10 Patienten (67 %), wobei es hier natürlich Überschneidungen mit den bereits genannten typischen Frühzeichen gibt. In drei Fällen wurde eine Neuropathie, in zweien eine zerebrale Mikroangiopathie diagnostiziert. Außerdem traten Ohrgeräusche und Tinnitus (2x) auf.

Die *kardiologische* Standarduntersuchung ergab in insgesamt 13 Fällen (87%) auffällige Befunde, die im folgenden Abschnitt gesondert beschrieben sind.

Tabelle 9 zeigt noch einmal die Verteilung der wichtigsten Symptomgruppen.

Frühsymptome	Kardiologisch	Nephrologisch	Neurologisch	Sonstige
80 %	87 %	53 %	67 %	67 %

Tabelle 9: Häufigkeiten der Symptome im Patientenkollektiv.

6.1.2 Kardiale Befunde

Der mit Abstand häufigste Befund war bei 10 Patienten (67 %) die für den Morbus Fabry typische *linksventrikuläre Hypertrophie* (LVH) in unterschiedlich starker Ausprägung. Außerdem waren in drei Fällen (20%) *Rhythmusstörungen* (3x SVES, 1x VES) beschrieben, weswegen bei zwei Personen bereits eine *elektrophysiologische Untersuchung*, d. h. WPW-Ablation (m., 44 J) bzw. Pulmonalvenenisolation (w., 67 J.), durchgeführt worden war. Die Funktion der Herzklappen hingegen war nur bei zwei Patienten leicht eingeschränkt. Die gut dokumentierte Patientengeschichte ergab in keinem Fall Hinweise auf einen stattgefundenen *Myokardinfarkt* oder eine *KHK*. Im Einzelnen lieferten Standarddecho und EKG folgende Ergebnisse:

EKG: Mit einer Ausnahme waren alle Patienten im *Sinusrhythmus*. Eine Patientin (67 J.) befand sich zur Zeit der Untersuchung in absoluter Arrhythmie, wies aber einen so regelmäßigen Puls auf, dass sich die Speckle Tracking Analyse problemlos durchführen ließ. Extrasystolen (s. o.) konnten in drei Fällen aufgezeichnet werden. Bei 6 Patienten (40%) war die PQ-Zeit verkürzt. 6 Patienten (40 %) zeigten außerdem

Hypertrophiezeichen, davon war dreimal der Sokolow-Index erhöht. In 5 Fällen (33 %) war die *Repolarisation* gestört.

Echokardiographie: Die *Wanddicken* von Septum und Hinterwand waren bei insgesamt 8 Patienten (53 %) erhöht. Die Ausprägung reichte von diskreter Hypertrophie bis hin zu Werten von 1,5 (IVSD) bzw. 1,8 (LVPWD) cm. Der *Innendurchmesser* war in zwei Fällen mit einem LVEDD von 6,2 (m.) bzw. 5,6 (w.) cm zwar leicht erhöht, die FS jedoch nie unter 25 %. Die *Volumina* waren weitestgehend im Normbereich: Mit 119 bzw. 111 ml lässt sich das LVEDV zweier Patientinnen allenfalls als grenzwertig erhöht bezeichnen, gleiches gilt für 2 Patienten (m.) mit einem LVESV von 67 und 64 ml. Lediglich eine Patientin zeigte mit einem LVESV von 65 ml und einer *Ejektionsfraktion* von 45 % einen deutlich abnormalen Befund. In 3 weiteren Fällen war die EF mit 53 bzw. 54 % (2x) im grenzwertig niedrigen Bereich. Bei zwei Patienten (m., 44 J./w., 62 J.) war der Quotient $E/A < 1$. Das Verhältnis E/E' war in 5 Fällen grenzwertig (8-15), in einem (w., 62 J.) mit 16 erhöht. Die Dezelerationszeit (DT) lag in allen Fällen > 150 ms. Im Rahmen der Beurteilung der globalen Herzfunktion konnte bei 2 männlichen Patienten (40 u. 44 J.) im Farbdoppler eine leichtgradige Insuffizienz der Mitral- und Trikuspidalklappe, in einem Fall auch der Aortenklappe festgestellt werden.

6.2 Kontrollkollektiv

Zwischen Mai 2009 und Oktober 2010 wurden insgesamt 51 als herzgesund geltende Personen von der gleichen erfahrenen Untersucherin am *Toshiba Artida* geschallt. Während zunächst die Optimierung der Bildgebung im Hinblick auf eine spätere Speckle Tracking Analyse im Vordergrund stand, wurden ab November 2009 alle Personen mit den exakt gleichen Einstellungen untersucht, um ein Vergleichskollektiv für klinische Studien zu erstellen.

Für diese Studie wurden 15, in Alter und Geschlecht (6 w., 9 m.) auf das Patientenkollektiv abgestimmte („gematchte“) Vergleichspersonen, im Weiteren auch als „Test Control“ (TC) bezeichnet, ausgewählt.

Ausschlusskriterien: Alle Vergleichspersonen waren zum Zeitpunkt der Untersuchung gut belastbar, Hinweise auf eine bestehende *Herzinsuffizienz* gab es keine. Explizit wurden anamnestisch eine bekannte oder symptomatische *KHK* sowie ein

stattgefundener *Myokardinfarkt* ausgeschlossen. Gleiches gilt für kardiovaskuläre Komplikationen, insbesondere „*Schlaganfall*“, *Lungenembolie*, *Thrombose*, und Hinweise auf eine bestehende *pAVK*. Bei keiner Person waren *Herzrhythmusstörungen* bekannt. Des Weiteren waren Patienten mit manifesten *Stoffwechselstörungen* von der Teilnahme ausgeschlossen. Hierfür wurde ausdrücklich nach einem bestehenden *Diabetes mellitus* sowie Erkrankungen der *Schilddrüse*, *Nieren* und *Nebennieren* gefragt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung bestand keine klinische *Infektion*.

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 38 ± 15 Jahre (w. 46 ± 20 Jahre / m. 33 ± 8 Jahre). Die Herzfrequenz lag bei 64 ± 11 Schlägen in der Minute, der Blutdruck systolisch bei 122 ± 8 und diastolisch bei 80 ± 7 mmHg. Bis auf drei Ausnahmen (1x ACE-Hemmer, 2x „Hormonpräparate“) gab keine Kontrollperson an, regelmäßig oder aktuell Medikamente einzunehmen.

6.2.1 Kardiale Befunde

Die systolische und diastolische Herzfunktion aller Kontrollpersonen war nicht eingeschränkt. Dies belegen auch die Ergebnisse von Standarddecho und EKG:

EKG: Alle Personen befanden sich im *Sinusrhythmus*, sämtliche Zeiten (PQ, QRS, QT) waren im Normbereich. Der Sokolow-Index war in zwei Fällen (m., 27 u. 42 J., beide sportlich) leicht erhöht, einmal zusätzlich mit aszendierender ST-Streckenhebung bei erhöhter T-Welle in $V_2 - V_4$. Die weiteren Untersuchungen konnten aber keine Hinweise auf eine *Hypertrophie* oder Schädigung des Myokards erbringen. Ohne Krankheitswert wurde außerdem in einem Fall ein überdrehter Linkstyp bei inkomplettem Rechtsschenkelblock festgestellt.

Echokardiographie: Sämtliche *Wanddicken*, *Innendurchmesser* und *Volumina* waren im Normbereich, gleiches gilt für *Verkürzungs-* und *Ejektionsfraktion*. Der Quotient E/A lag in einem Fall (w., 57 J.) bei 0,84, sonst immer > 1 . Das Verhältnis E/E' war bei einer Person (w., 68 J.) im Grenzbereich (10,30), die Dezelerationszeit (DT) jeweils > 150 ms. Die Beurteilung der Herzfunktion ergab in einem Fall (w., 61 J.) eine leichtgradige Insuffizienz der Aorten- und Mitralklappe ohne hämodynamische Auswirkungen.

Tabelle 10 fasst wichtige Basisdaten von Patienten- und Kontrollkollektiv zusammen.

		Fabry-Patienten	Kontrollkollektiv
Alter (J)		40 ± 15	38 ± 15
Herzfrequenz (/min)		67 ± 9	64 ± 11
RR (mmHg)	<i>systolisch</i>	123 ± 12	122 ± 8
	<i>diastolisch</i>	82 ± 6	80 ± 7
<i>Systolische Funktion</i>	IVSD (cm)	1,1 ± 0,3	0,8 ± 0,1
	LVPWD (cm)	1,2 ± 0,3	0,8 ± 0,1
	EF (%)	64 ± 11	63 ± 6
	SV (ml)	67 ± 14	74 ± 19
<i>Diastolische Funktion</i>	E/A	1,46 ± 0,38	1,40 ± 0,36
	E/E'	7,39 ± 3,25	5,19 ± 1,93

Tabelle 10: Basisdaten. Bezeichnungen und Normwerte s. Tabelle 7.

7 Ergebnisse

Sowohl im zwei- als auch im dreidimensionalen Speckle Tracking ließ sich in allen Parametern, die die longitudinale Komponente der LV-Funktion direkt messen oder von dieser maßgeblich beeinflusst werden, eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen des systolischen Kontraktionsmaximums (Time to Peak) in der Gruppe der Fabry-Patienten nachweisen. Dies gilt für *Longitudinal Strain* und *Longitudinal Displacement* sowie für die „zusammengesetzten“ Parameter *Area Tracking* und *3D-Displacement*. Der Unterschied im *3D-Strain* hingegen war nicht deutlich genug. Als besonders homogen und stabil (s. Schiefe, Normalverteilung) zeichnen sich dreidimensionale, globale Parameter ab, am signifikantesten wirkt der Unterschied dabei im *Longitudinal Displacement*. Tabelle 11 zeigt die wichtigsten Ergebnisse auf einen Blick.

<i>Parameter</i>	<i>Fabry</i>			<i>Test Control</i>			<i>ANOVA</i>
	Ø	SD	Schiefe	Ø	SD	Schiefe	Signifikanz(p)
L. Strain	369,71	44,75	0,16	329,49	37,92	0,47	0,013
Area Tracking	355,41	39,77	0,43	318,04	45,85	0,94	0,030
L. Displacement	388,41	30,96	0,20	329,78	40,32	0,26	0,000
3D Displacement	366,14	36,22	-0,23	314,35	36,43	-0,47	0,001

Tabelle 11: Signifikante Ergebnisse, 3D-Speckle Tracking. Deskriptive Statistik und univariate Varianzanalyse (ANOVA) globaler Parameter. Ø = Mittelwert, SD = Standardabweichung.

Die Korrelation zwischen zwei- und dreidimensional ermittelten Werten war am höchsten, wenn beide Parameter aus apikaler Schallkopfposition entlang des Schallstrahls bestimmt wurden. Dies gilt für *Longitudinal Displacement* und *Longitudinal Strain*. Vor allem *Rotation* und *Radial Strain* hingegen korrelierten nicht signifikant.

Aufgrund unzureichenden Trackings mussten 176 von insgesamt 17280 (1,02 %) auf segmentaler Ebene ermittelten Einzelwerten von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden, was sich in 32 von 2520 (1,27 %) Fällen auch auf globale Werte auswirkt, die ebenfalls ausgeschlossen wurden. Die entsprechenden Parameter sind durch eine reduzierte Fallzahl gekennzeichnet.

7.1 3D Speckle Tracking

Longitudinal Strain, *Area Tracking*, *Longitudinal Displacement* und *3D-Displacement* zeigen eine deutliche verlängerte Time to Peak als Zeichen einer verzögerten longitudinalen LV-Funktion bei Morbus Fabry. Diese vier Parameter erwiesen sich auf globaler Ebene, im Gegensatz zum Vergleich einzelner Segmente, als besonders stabil (s. 7.1.6). Am deutlichsten ($p < 0,000$) ist der Unterschied am *Longitudinal Displacement* zu sehen.

7.1.1 Strain

Longitudinal zeigt sich eine deutliche ($p < 0,013$) Verzögerung (Time to Peak) beim Vergleich zwischen Fabry-Patienten ($369,71 \pm 44,75$ ms) und Kontrollen ($329,49 \pm 37,92$ ms), s. Abb. 17. Über die Ausprägung (Peak) des Maximums lässt sich keine sichere Aussage treffen ($p < 0,059$). Außerdem ist ein zeitlicher (Time to Peak) Zusammenhang bezüglich des Alters anzunehmen ($p < 0,037$). Bezüglich *Radial* und *Circumferential Strain* konnten keine signifikante Unterschiede festgestellt werden.

7.1.2 Area Tracking und 3D-Strain

Nur im *Area Tracking* besteht ein zeitlicher (Time to Peak) Unterschied ($p < 0,030$) zwischen Patienten ($355,41 \pm 39,76$ ms) und Kontrollen ($318,04 \pm 45,85$ ms), s. Abb. 18.

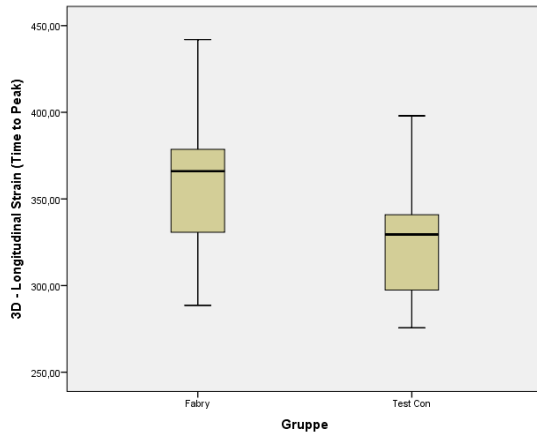


Abbildung 17: 3D - Longitudinal Strain (Time to Peak). Boxplots, links Fabry-Patienten, rechts Kontrollen (Test Con).

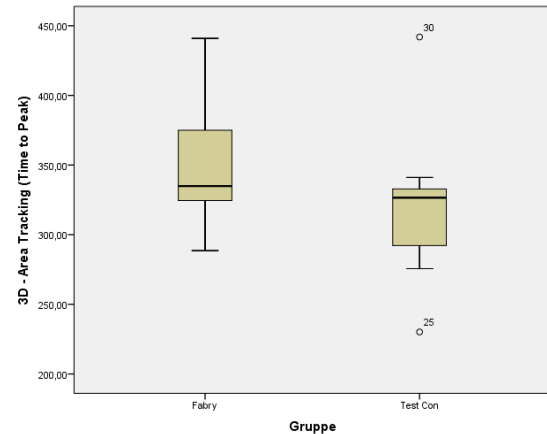


Abbildung 18: Area Tracking (Time to Peak). Boxplots, links Fabry-Patienten, rechts Kontrollen (Test Con).

7.1.3 Displacement

Longitudinal lässt sich eine deutliche ($p < 0,000$) Verzögerung (Time to Peak) zwischen Fabry-Patienten ($388,41 \pm 30,96$ ms) und Kontrollen ($329,78 \pm 40,32$ ms) feststellen (s. Abb. 19), die außerdem altersabhängig scheint ($p < 0,003$). Auch im *3D-Displacement* (s. Abb. 20) ist der zeitliche Unterschied zwischen den Gruppen signifikant ($p < 0,001$). *Radial* können keine sicheren Aussagen zu Unterschieden zwischen den Gruppen bezüglich Peak ($p < 0,054$) und Time to Peak ($p < 0,092$) gemacht werden.

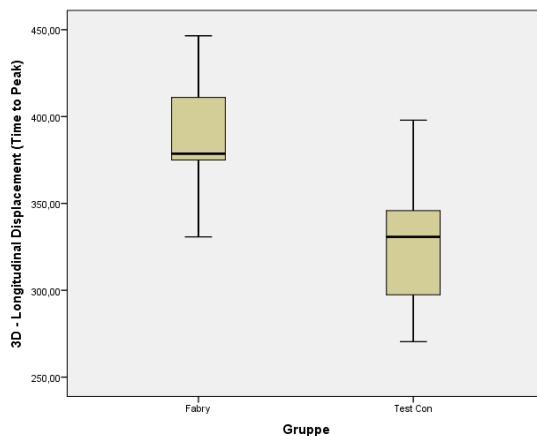


Abbildung 19: 3D - Longitudinal Displacement (Time to Peak). Boxplots, links Fabry-Patienten, rechts Kontrollen (Test Con).

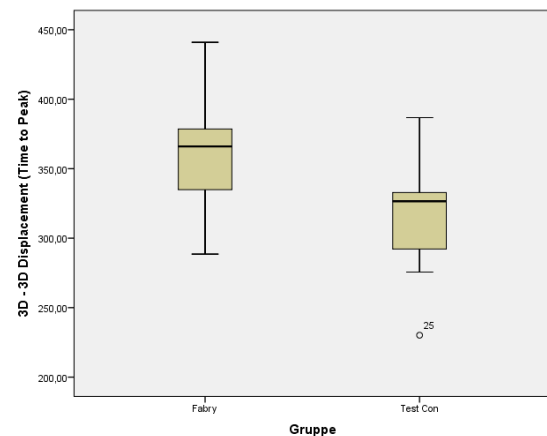


Abbildung 20: 3D Displacement (Time to Peak). Boxplots, links Fabry-Patienten, rechts Kontrollen (Test Con).

7.1.4 Rotation

Die Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv sind auf keiner Ebene signifikant. Am aussagekräftigsten (p 0,080) wirkt noch die Ausprägung (Peak) auf Höhe der Papillarmuskeln (*Mid Rotation*), die jedoch allgemein als relativ heterogen anzunehmen ist (s. Schiefe, Normalverteilung). Unter diesen Einschränkungen müssen auch die geschlechtsspezifischen Abweichungen (Time to Peak) bzgl. *Global* (p 0,018) und *Mid Rotation* (p 0,016) gesehen werden. Der Einfluss des Alters hingegen auf die maximale Rotation (Peak) scheint deutlicher und in Richtung der Herzspitze zuzunehmen (p *Basal* 0,667 / *Mid* 0,033 / *Apical* 0,016 / *Global* 0,026). Die Verteilung im Bereich des Apex ist außerdem wesentlich homogener als auf mittlerer Ebene.

7.1.5 Twist und Torsion

Mit *Basal Torsion – regional (Time to Peak)* ist ein Parameter signifikant (p 0,028) erhöht im Patientenkollektiv ($499,93 \pm 191,86$ ms) verglichen mit den Kontrollpersonen ($375,67 \pm 114,27$ ms). Der vermeintlich deutliche (p 0,039) Unterschied bzgl. *Apical Torsion – regional (Peak)* ist hingegen aufgrund der Verteilung als weniger aussagekräftig anzusehen. Allgemein weist die Ausprägung dieser Parameter der *Verwringung* bzgl. Peak und Time to Peak eine relativ große Inhomogenität (s. Schiefe, Normalverteilung) auf. *Twist* und *Torsion* zeigten sich in dieser Studie nicht als klinisch stabile Parameter.

7.1.6 Segmentale Analyse

Neben globalen Parametern wurden Werte für jedes der 16 Segmente ermittelt. Diese wurden für die aussagekräftigsten Parameter, *Longitudinal Strain*, *Area Tracking*, *Longitudinal Displacement* und *3D-Displacement*, ausführlich verglichen, um mögliche Prädilektionsstellen der Fabry-Kardiomyopathie bzw. der beschriebenen Verzögerung (Time to Peak) der longitudinalen systolischen Funktion zu finden. Für diese konnten keine klaren Anhaltspunkte gefunden werden: In sämtlichen Fällen zeigten sich die globalen Parameter nicht nur besonders signifikant, sondern vor allem wesentlich stabiler, wie die oft hohe Schiefe (Beträge bis > 3) auf segmentaler Ebene deutlich macht. Dieser Eindruck wurde durch die durchgeführten Tests auf Normalverteilung

bestätigt. Die Verspätung blieb jedoch auch lokal gut nachweisbar. Als besonders signifikante Parameter mit relativ homogener Verteilung sind *BL Long. Displacement* (p 0,000), *BL 3D-Displacement* (p 0,000), *MA 3D-Displacement* (p 0,001), *MI 3D-Displacement* (p 0,001), *MA Area Tracking* (p 0,024), *MI Area Tracking* (p 0,006) und *MP Area Tracking* (p 0,026) zu nennen.

7.2 2D Speckle Tracking

Die Verzögerung der longitudinalen LV-Funktion, bezogen auf das Erreichen des systolischen Maximums (Time to Peak), ist auch hier in *Longitudinal Strain* (a4C, p 0,007) und *Longitudinal Displacement* (a3C, p 0,001) zu beobachten. Aufgrund der höheren Schiefe und oft inhomogenen Verteilung jedoch müssen die Ergebnisse als klinisch weniger stabil eingeschätzt werden. Dies gilt insbesondere für aus parasternalen Schnitten gewonnene Werte. Auf eine Ausführung der segmentalen Analyse wurde daher verzichtet.

7.2.1 Strain

Deutliche Unterschiede liefert der aus apikalen Langachsenschnitten berechnete *Longitudinal Strain*. Hier zeigt sich die bereits im 3D Speckle Tracking beobachtete Verspätung (Time to Peak): Am signifikantesten (p 0,007) zwischen Fabry-Patienten ($386,93 \pm 48,86$) und Kontrollen ($331,27 \pm 55,17$) ist diese im Vierkammerblick (a4C), s. Abb. 21 Auch die Werte von Zwei- (a2C, p 0,009) und, weniger signifikant, Dreikammerblick (a3C, p 0,054) deuten auf diese Verzögerung hin, sind aber durch die hohe Schiefe und inhomogene Verteilung nicht sehr aussagekräftig. Gleiches gilt für den, besonders im Zwei- (a2C, p 0,000) und Dreikammerblick (a3C, p 0,001) beobachteten Altersunterschied. *Radial* und *Circumferential Strain* zeigen keine eindeutigen Unterschiede. Trotz signifikant (p 0,007) erscheinender Altersabhängigkeit kann der *Basal Circumferential Strain (Time to Peak)* aufgrund der hohen Schiefe nicht als aussagekräftiger Parameter angesehen werden. Insgesamt ist die Verteilung (s. u.) dieser, aus parasternalen Kurzachsenschnitten ermittelten, Parameter äußerst inhomogen, wodurch die Vergleichbarkeit stark eingeschränkt ist.

7.2.2 Displacement

Im *Longitudinal Displacement* lassen sich signifikante zeitliche (Time to Peak) Unterschiede beobachten: Am deutlichsten (p 0,001) ist die Verzögerung bei Fabry-Patienten ($423,27 \pm 71,00$) gegenüber Kontrollen ($341,67 \pm 45,09$) im Dreikammerblick (a3C) zu sehen, s. Abb. 22 Die Aussagekraft der im Vier- (p 0,005) und Zweikammerblick (p 0,017) beobachteten Signifikanzen muss wiederum aufgrund der Schiefe und inhomogenen Verteilung als eingeschränkt angesehen werden. Gleiches gilt für einen möglichen Altersunterschied, der im Drei- (p 0,008) deutlicher als im Vier- (p 0,009) oder Zweikammerblick (p 0,034) zu beobachten ist.

Radial wird eine mögliche Altersabhängigkeit der Time to Peak im *Mid Radial Displacement* (p 0,041) sowie im *Basal Radial Displacement* (p 0,007) angedeutet, in letzterem jedoch bei hoher Schiefe und inhomogener Verteilung.

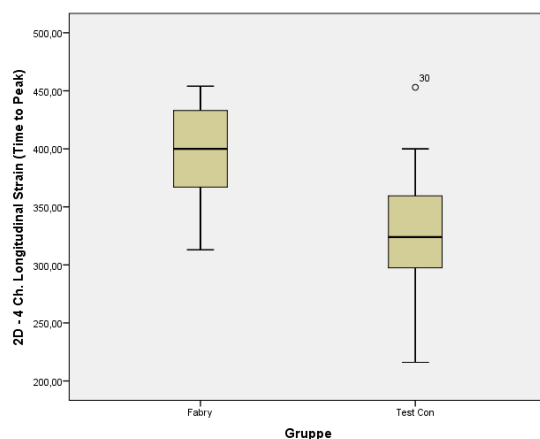


Abbildung 21: 2D – a4C Longitudinal Strain (Time to Peak). Boxplots, links Fabry-Patienten, rechts Kontrollen (Test Con).

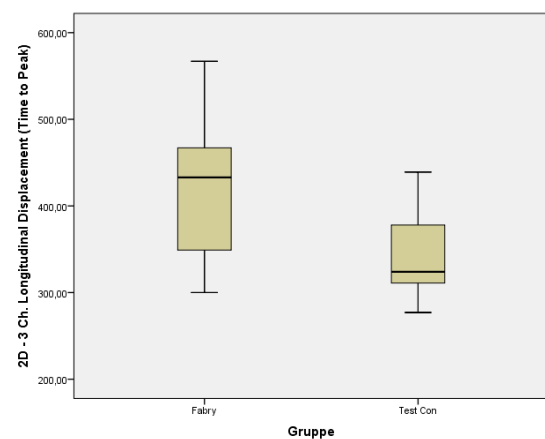


Abbildung 22: 2D – a3C Longitudinal Displacement (Time to Peak). Boxplots, links Fabry-Patienten, rechts Kontrollen (Test Con).

7.2.3 Rotation

Auf keiner Ebene ließen sich signifikante Unterschiede nachweisen. Die Verteilung ist sehr inhomogen.

7.3 Korrelationen zwischen 3D und 2D Speckle Tracking

Um die Vergleichbarkeit zwischen zwei- und dreidimensional bestimmten Parametern zu überprüfen, wurde zunächst der Korrelationskoeffizient nach *Pearson* ermittelt. Aufgrund der nicht immer sichergestellten Normalverteilung und der kleinen Anzahl, wurden zusätzlich die Rangkoeffizienten nach *Spearman-Rho* und *Kendall-Tau* gebildet.

Verglichen wurden alle globalen, mit beiden Verfahren ermittelbaren, Parameter untereinander, jeweils bzgl. *Peak* und *Time to Peak*. Die Korrelation wurde dabei als *einseitig* angesehen. Die Werte des dreidimensionalen Volumens wurden mit denen aller zweidimensionalen Schnitte, in denen der betreffende Parameter gemessen werden kann, verglichen, die Rotation jeweils auf drei Ebenen.

Die höchsten und signifikantesten Korrelationen zeigten sich im *Longitudinal Displacement*, gefolgt vom *Longitudinal Strain*. Auch im *Circumferential Strain* ließen sich, was die Ausprägung des Maximums (*Peak*) betrifft, noch signifikante Koeffizienten um 0,5 finden. Deutlich schlechter ist die Korrelation bzgl. *Radial Displacement* einzuschätzen. Die durchgehend niedrigen und wenig signifikanten Koeffizienten von *Radial Strain* und *Rotation* auf allen Ebenen schließen eine Vergleichbarkeit, zumindest in dieser Studie, quasi aus. Allgemein ließ sich eine hohe Korrelation immer feststellen, wenn sowohl zwei- als auch dreidimensionalen Parametern Aufnahmen aus apikaler Schallkopfposition zugrunde lagen. Zwischen Werten, die aus parasternalen Kurzachsenschnitten und dem 3D-Volumen aus apikaler Position ermittelt wurden, war die Vergleichbarkeit hingegen stark eingeschränkt.

Einzelheiten sind in Tabellen 12 und 13 aufgelistet. In Abb. 23 sind die Zusammenhänge außerdem grafisch als Bland-Altman-Plot dargestellt.

Parameter	N	Schiefe 3D	Schiefe 2D	Korrelation (Pearson)	Signifikanz (p)
L. Disp. (3D/2D a4C.) - Peak	30	-0,12	-0,70	0,45	0,006
L. Disp. (3D/2D a3C.) - Peak	30	-0,12	0,01	0,54	0,001
L. Disp. (3D/2D a3C.) - Time	30	-0,20	0,59	0,60	0,000
L. Disp. (3D/2D a2C.) - Peak	30	-0,12	-0,62	0,69	0,000
L. Strain (3D/2D a4C.) - Peak	30	0,37	0,39	0,69	0,000
L. Strain (3D/2D a4C.) - Time	30	0,38	-0,08	0,33	0,039
L. Strain (3D/2D a3C.) - Peak	30	0,37	0,32	0,41	0,012
L. Strain (3D/2D a2C.) - Peak	30	0,37	-0,24	0,46	0,006
C. Strain (3D/2D mid.) - Peak	28	0,41	-0,64	0,56	0,001
C. Strain (3D/2D mid.) - Time	28	0,62	-0,21	0,07	0,356
C. Strain (3D/2D ap.) - Peak	29	0,41	-0,23	0,41	0,015
C. Strain (3D/2D ap.) - Time	29	0,62	-0,14	0,12	0,262

Tabelle 12: Ausgewählte Korrelationen homogen verteilter Parameter. Vergleich zwei- und dreidimensionaler Messungen. Es handelt sich stets um globale Parameter, ermittelt aus dem kompletten 3D-Volumen sowie dem jeweils angegebenen 2D-Schnitt. Aufgrund der homogenen Verteilung wurde zur Beurteilung der Korrelationskoeffizient nach Pearson gewählt. Time = Time to Peak, N = Anzahl.

Parameter	N	Schiefe 3D	Schiefe 2D	Korrelation (Kendall-T)	Signifikanz (p)
L. Disp. (3D/2D a4C.) - Time	30	-0,20	2,17	0,54	0,000
L. Disp. (3D/2D a2C.) - Time	30	-0,20	2,79	0,54	0,000
L. Strain (3D/2D a3C.) - Time	30	0,38	3,39	0,39	0,001
L. Strain (3D/2D a2C.) - Time	30	0,38	1,19	0,43	0,001
C. Strain (3D/2D bas.) - Peak	29	0,41	1,06	0,17	0,101
C. Strain (3D/2D bas.) - Time	29	0,62	2,45	0,25	0,030

Tabelle 13: Ausgewählte Korrelationen inhomogen verteilter Parameter. Vergleich zwei- und dreidimensionaler Messungen. Es handelt sich stets um globale Parameter, ermittelt aus dem kompletten 3D-Volumen sowie dem jeweils angegebenen 2D-Schnitt. Aufgrund der inhomogenen Verteilung wurde zur Beurteilung der Rangkorrelationskoeffizient nach Kendall-Tau gewählt. Time = Time to Peak, N = Anzahl.

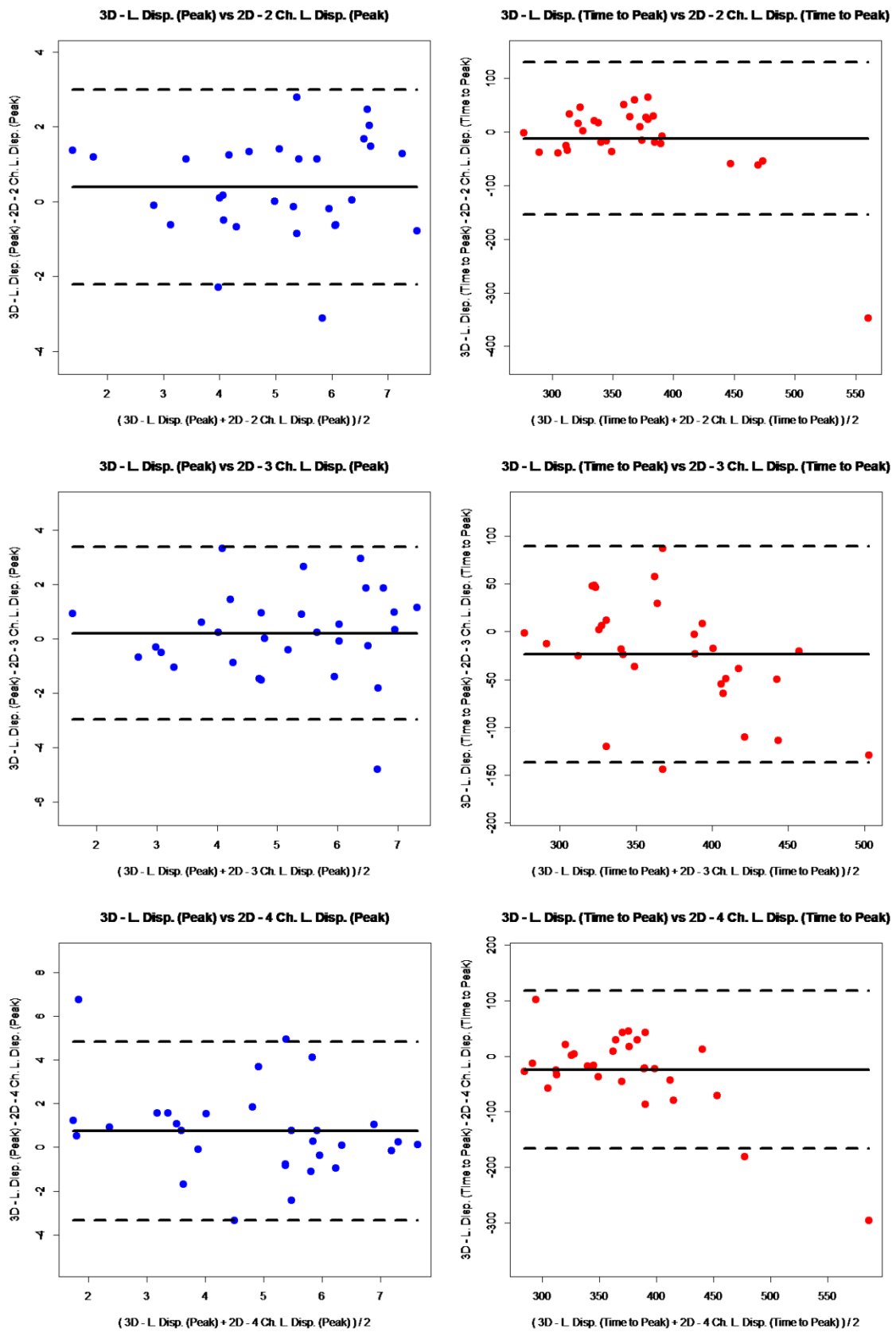


Abbildung 23a: Bland-Altman-Plots (Korrelation 3D/2D), Longitudinal Displacement. Jeweils links Peak, rechts Time to Peak; 3D Volumen gegen 2D Schnitte, von oben nach unten: a2C., a3C., a4C.

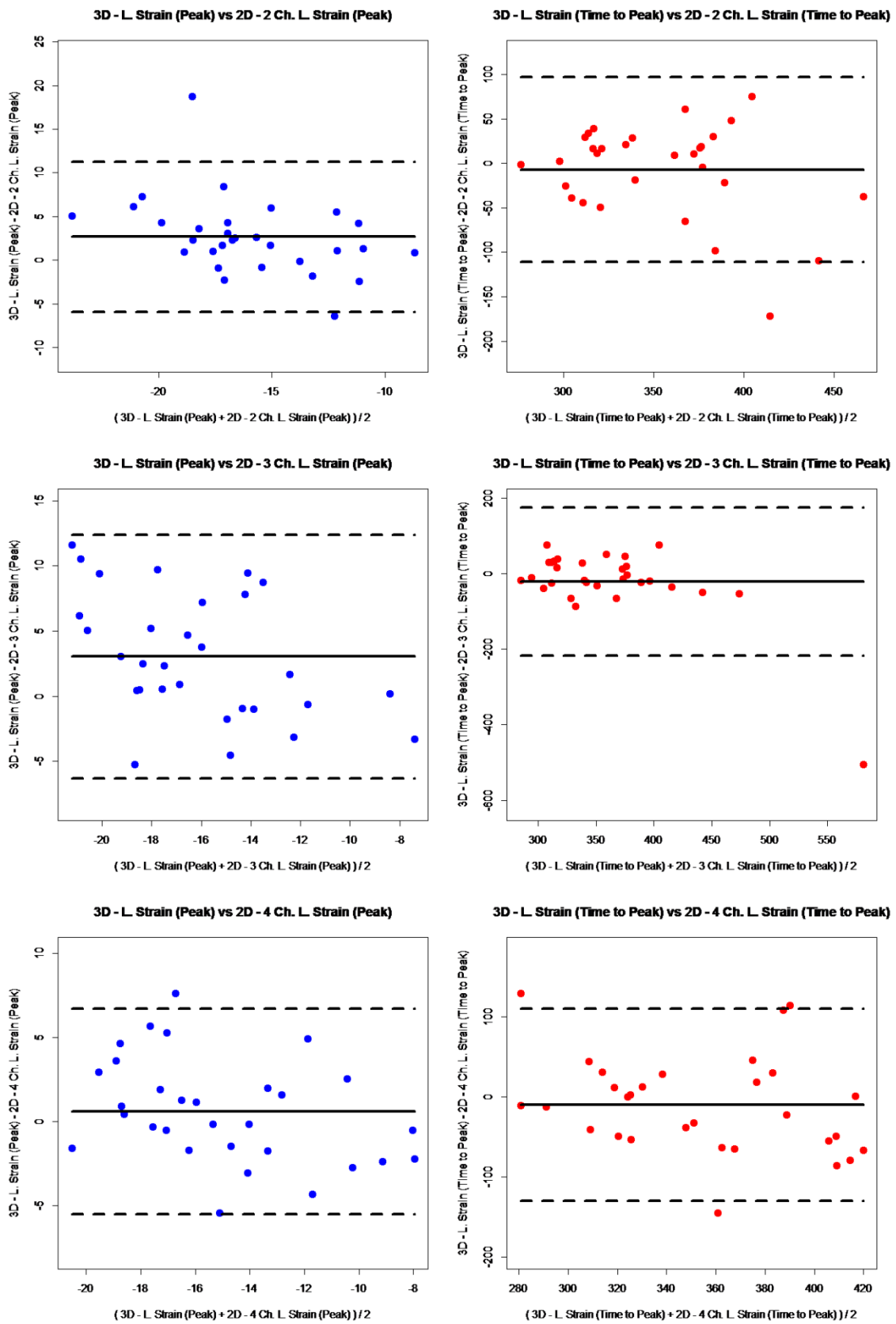


Abbildung 23b: Bland-Altman-Plots (Korrelation 3D/2D), Longitudinal Strain. Jeweils links Peak, rechts Time to Peak; 3D Volumen gegen 2D Schnitte, von oben nach unten: a2C., a3C., a4C.

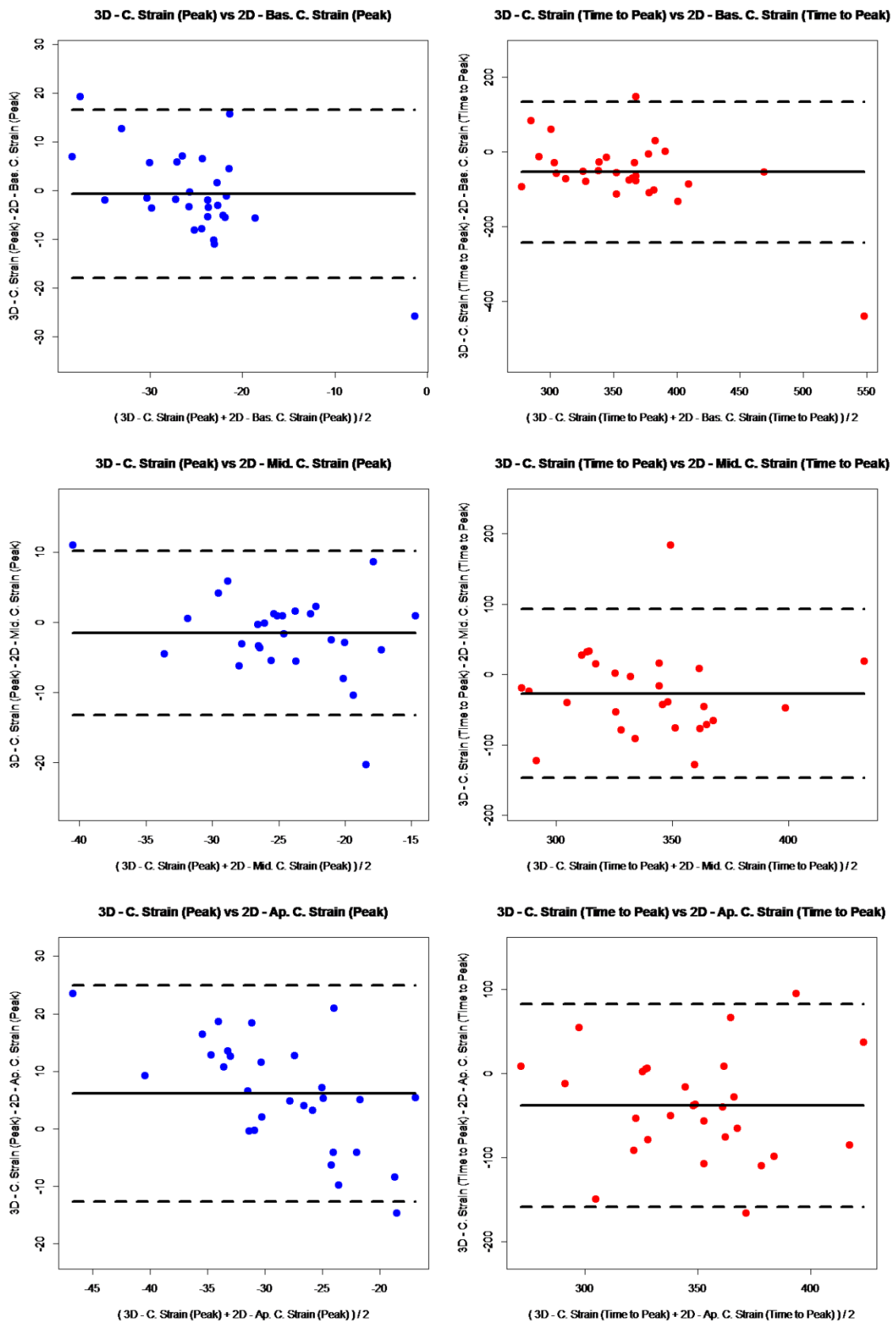


Abbildung 23c: Bland-Altman-Plots (Korrelation 3D/2D), Circumferential Strain. Jeweils links Peak, rechts Time to Peak; 3D Volumen gegen 2D Schnitte, von oben nach unten: SAX bas., mid., ap.

8 Diskussion

Diese Studie demonstriert das Potenzial der *Speckle Tracking Echokardiographie* als zuverlässiges Verfahren zur quantitativen Analyse der Myokardfunktion. Trotz der geringen Fallzahl und der äußerst unterschiedlich starken Ausprägung der Erkrankung, gerade hinsichtlich der kardialen Symptome, konnte die Methode signifikante Unterschiede zwischen Fabry-Patienten und Kontrollkollektiv aufzeigen. Besonders das 3D Speckle Tracking stellt eine Erweiterung der bisherigen klinischen Möglichkeiten dar, da es somit erstmals möglich ist, die tatsächliche räumliche Bewegung des Herzens echokardiographisch zu analysieren und nicht nur ihr zweidimensionales Abbild.

8.1 Speckle Tracking

Dies ist unseres Wissens die erste klinische Studie, die sich mit der dreidimensionalen Echokardiographie und Speckle Tracking Analyse der Fabry-Kardiomyopathie befasst. Unsere Beobachtungen sollten daher stets in Relation zu etablierten Verfahren und bewährten Parametern betrachtet werden. Die beschriebene Verzögerung der longitudinalen systolischen LV-Funktion ließ sich sowohl in der 2D als auch der 3D Speckle Tracking Analyse in Parametern der Bewegung und Verformung nachweisen. Da diesbezüglich weder klare Referenzwerte noch nach Verfahren differenzierende Vergleichsstudien existieren, wird in diesem Kapitel von einer weiteren Unterteilung nach zwei- und dreidimensionalen Ergebnissen abgesehen. Vielmehr geht es um eine erste Einordnung, auch in Bezug auf andere Analysemethoden und Bildgebungsverfahren, wie dopplerbasierte Messungen oder MRT.

8.1.1 Longitudinale Funktion

Echokardiographisch ist eine Beeinträchtigung der longitudinalen LV-Funktion bei Morbus Fabry bislang nur mit Dopplerverfahren beschrieben: Weidemann et al. konnten in mehreren Studien sowohl eine Reduzierung des maximalen Strains und der Strain Rate zeigen [43], als auch das Auftreten von typischen Mustern („Double-Peak-Sign“) als Zeichen einer Fibrose mit dem Nachweis eines Late Enhancements im MRT in Beziehung setzen [20].

Eine deutliche Verminderung des globalen longitudinalen Strains bei positivem Late Enhancement konnten Saito et al. auch mit 2D Speckle Tracking für Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie, darunter kein bekannter Morbus Fabry, zeigen [44]. Baccouche et al. hingegen betonen v. a. den Zusammenhang zwischen Radial Strain (3D STE) und Late Enhancement (MRT) bei kardialer Amyloidose in Abgrenzung zur hypertrophen Kardiomyopathie [45].

Sowohl unsere Untersuchungserfahrungen (s. 7.3) als auch aktuelle Studien bescheinigen Parametern der longitudinalen Funktion jedoch eine bessere Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Verfahren [46]. Global sowie segmental erweist sich zudem der Longitudinal Strain mehr und mehr auch in anderen klinischen Fragestellungen, z. B. der Prognose nach Myokardinfarkt [47,48], als zuverlässiger Parameter. Untersuchungen der zeitlichen Komponente (Time to Peak) sind rar, und beziehen sich zumeist auf die Beurteilung der Synchronität der einzelnen Segmente [49].

Unsere Ergebnisse sind daher im Rahmen der existierenden Studien zu sehen: Die Tatsache, dass eine mögliche Beeinträchtigung des maximalen Strains oder Displacements nicht signifikant nachgewiesen werden konnte, ist auf die geringe Größe und Inhomogenität des Patientenkollektivs zurückzuführen. Gleichwohl zeigt die beschriebene Verzögerung (Time to Peak), dass es sich hierbei um einen sensiblen, einfach zu bestimmenden, klinisch stabilen Parameter handeln könnte, der in Strain und Displacement nachweisbar ist, und einer Reduzierung des jeweiligen Maximums (Peak) vorausgeht.

8.1.2 Radiale Funktion

Unsere Untersuchungen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv aufzeigen. Auch die Übereinstimmung von zwei- und dreidimensionalen Messungen war gering. Vergleichsstudien bestätigen die schlechte Korrelation zwischen verschiedenen Verfahren [46]. Nur bei speziellen Fragestellungen, z. B. Amyloidose, scheint die transmurale Analyserichtung Vorteile zu bringen [45]. Außerdem liefern Studien, die sich mit Asynchronität und CRT beschäftigen, auf segmentaler Ebene radial die verlässlichsten Prognosen [49].

8.1.3 Zirkumferenzielle Funktion

Eine Analyse der zirkumferentiellen Funktion ist echokardiographisch prinzipiell mit Dopplerverfahren nicht möglich. Beim Vergleich zwischen Speckle Tracking und MRT fällt eine große systembedingte Abweichung trotz hoher Korrelation auf [40]. Unsere Studie liefert im Circumferential Strain, bei guter Vergleichbarkeit zwischen zwei- und dreidimensionalen Messungen, keinen Hinweis auf signifikante Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv. Aktuelle Studien, die sich mit anderen Kardiomyopathien befassen [44,45], zeigen zwar eine Beeinträchtigung des Circumferential Strains, stellen aber Parameter der longitudinalen oder radialen Verformung (s. o.) als aussagekräftiger heraus. Beobachtungen zur Rotationsbewegung sowie der durch unterschiedliche Drehrichtungen auf verschiedenen Ebenen entstehenden Verwringung sind in 8.1.4 beschrieben.

8.1.4 Rotation, Twist und Torsion

Durch die neuen Möglichkeiten der einfachen echokardiografischen Messung per Speckle Tracking Analyse standen diese Parameter zuletzt vermehrt im Fokus klinischer Studien. Allgemeine Untersuchungen der systolischen Funktion lieferten dabei vor allem zwei Erkenntnisse, die für diese Arbeit wichtig sind: Die Vergleichbarkeit zwischen zwei- und dreidimensionalen Verfahren ist systembedingt sehr schlecht [50]. Außerdem herrscht allgemein im Rahmen der natürlichen Entwicklung und physiologischen Anpassung an unterschiedliche Belastungen eine hohe Variabilität dieser Parameter in der Bevölkerung. Beides wird von unseren Untersuchungen bestätigt. Zwischen Fabry-Patienten und Kontrollen konnten keine signifikanten Unterschiede ausgemacht werden. Dafür gibt es Hinweise auf eine mögliche Altersabhängigkeit, wie sie bereits von van Dalen et al. beschrieben wurde [51].

8.1.5 Area Tracking, 3D-Strain und 3D-Displacement

Erst die Entwicklung der dreidimensionalen Echokardiographie ermöglicht die freie, räumliche Analyse der Bewegung und Verformung von Punkten und Flächen. Vergleichswerte aus herkömmlichen Ultraschallverfahren existieren hierzu nicht. In aktuellen Studien stellt sich vor allem der Area Strain, synonym für Area Tracking, mehr und mehr als klinisch stabil, in unterschiedlichen Fragestellungen bei exzellenter

Korrelation zu herkömmlichen Funktionsparametern, heraus [52]. Zur Bestimmung einer beginnenden bzw. leichtgradigen systolischen Dysfunktion beschreiben Wen et al. den Area Strain gar als sensitiver als eindimensional gerichtete (L/R/C) Verformungsparameter [53]. Auch in unserer Studie ist die beschriebene Verzögerung im Area Tracking nachweisbar, ebenso im 3D-Displacement, welches physiologisch überwiegend durch die longitudinale Bewegungskomponente beeinflusst wird (s. 4.3.4). Der 3D-Strain hingegen ist weder in unseren Daten aussagekräftig noch in der vergleichenden Literatur in klinischen Fragestellungen hinreichend untersucht. Zur grundsätzlichen Betrachtung der dreidimensionalen Verformung sei hier noch einmal auf die Theorie der Inkompressibilität (s. 4.2) hingewiesen, die nach Støylen et al. auch auf das Myokard angewandt werden kann [35].

8.1.6 Segmentale Analyse

In aktuellen Studien wird Speckle Tracking oft zur Beurteilung der Funktion einzelner Segmente eingesetzt. Quantitativ lassen sich beispielsweise die Auswirkungen von Infarkt Narben und Aneurysmen gut analysieren [54]. Auch das Ausmaß an Asynchronität vor CRT kann zuverlässig bestimmt werden und erlaubt eine Prognose über den Erfolg der Therapie [49]. Bei Erkrankungen wie dem Morbus Fabry, die typischerweise mit einer konzentrischen Hypertrophie einhergehen, scheinen sich, zumindest in frühen Stadien, keine ausgeprägten krankheitstypischen regionalen Unterschiede zu zeigen. Im Gegenteil waren die globalen Parameter stets aussagekräftiger, d. h. vor allem statistisch stabiler als die segmentalen. Dies könnte zwar auch im Sinne einer individuell unterschiedlich unregelmäßig beginnenden Fibrosierung der Fabry-Patienten gedeutet werden, allerdings legt die große Inhomogenität der Verteilung, auch bei den Kontrollpersonen, einen anderen Schluss nahe: Zum einen machen sich Fehler im Tracking auf kleine Bereiche viel größer bemerkbar als auf globale Messwerte. Zum anderen unterliegt die semiautomatische Segmententeilung naturgemäß Schwankungen und besonders im zweidimensionalen Speckle Tracking kommt noch die Zusammensetzung aus unterschiedlichen, nie ganz einheitlichen Schnittebenen hinzu. Zur Darstellung früher regionaler Veränderungen sind daher nach wie vor die besten echokardiographischen Ergebnisse aufgrund der hohen zeitlichen Auflösung und präzisen punktuellen Analyse mit dopplerbasierten

Methoden zu erzielen. Allerdings erfordern diese viel Erfahrung und sind sehr zeitaufwändig und untersucherabhängig.

8.1.7 Korrelationen zwischen 3D und 2D Speckle Tracking

Durchweg gute Übereinstimmungen bezüglich *Peak* und *Time to Peak* ergaben sich beim Vergleich von Messungen der *longitudinalen* Funktion. Dies gilt sowohl für *Strain* als auch für *Displacement* und entspricht den Ergebnissen aktueller Veröffentlichungen [46,55]. Die am stärksten ausgeprägte Bewegung der Kontraktion des LV stellt die der Herzbasis in Richtung Apex dar (s. 4.3.4), verläuft also in longitudinaler Richtung. Die hieraus resultierende Verkürzung wird von beiden Verfahren aus gleicher Position entlang des Schallstrahls bestimmt. Auch wenn im 2D Speckle Tracking nur die Informationen aus 3 repräsentativen Schnitten, im Vergleich zum kompletten 3D-Volumen, zur Verfügung stehen, stimmen die ermittelten Werte doch weitgehend überein. Im Idealfall verläuft der Großteil der Bewegung hier innerhalb der Schnittebene. Voraussetzung ist jedoch eine homogene Verteilung der Verkürzung über alle Segmente ohne große regionale Unterschiede, z. B. durch Narben, sowie eine korrekte Einstellung des Apex. Im Gegenzug führt die longitudinale Bewegung zu einem starken „out of plane movement“, besonders in basalen parasternalen Kurzachsenschnitten.

Besonders schlecht war die Übereinstimmung hinsichtlich der *Rotation* sowie der resultierenden Parameter *Twist* und *Torsion*. Zweidimensionalen Untersuchungen liegen die Daten dreier, unterschiedlich manuell eingestellter, fester Schnittebenen zu Grunde, deren Winkel zur Herzachse je nach Schallbedingungen variieren kann. Dreidimensionale Daten werden aus einem, aus einer abweichenden Schallkopfposition aufgenommenen, Volumen ermittelt. Dieses wird in je einen basalen, mittleren und apikalen Bereich unterteilt, der über die Dauer des Herzzyklus verfolgt wird. Die Werte werden also aus einem viel größeren Abschnitt er- bzw. gemittelt, außerdem gibt es keine Verzerrung durch „out of plane movement“. Hinzu kommt, dass die Rotation auf mittlerer Ebene über einen weiten Bereich in der Bevölkerung großen Schwankungen zu unterliegen scheint. Dies wirkt sich in zweidimensionalen Verfahren vor allem auf die mittlere Ebene aus. Im 3D Speckle Tracking können, je nach Segmenteinteilung und verwendetem Algorithmus des Programms, jedoch auch andere Bereiche sowie die

Parameter *Twist* und *Torsion* vermehrt davon beeinflusst werden. Aktuelle Studien, die sich speziell mit Parametern der Rotation beschäftigen, bestätigen diese Ergebnisse [50].

Im Gegensatz hierzu zeigten sich im *Circumferential Strain* wieder signifikante Korrelationen trotz gleicher theoretischer Einschränkungen, was Überlegungen hinsichtlich Schallkopfposition und „out of plane movement“ betrifft. Auch dies ist im Einklang mit anderen Veröffentlichungen zu sehen [40] und lässt sich physikalisch in etwa folgendermaßen begreifen: Auch wenn die ermittelte Drehrichtung verfahrensbedingt nicht übereinstimmt, ist dennoch mit beiden Methoden eine zuverlässige Bestimmung des Umfangs bzw. dessen Veränderung möglich. Die Verformung (*Circumferential Strain*) erweist sich hier also als stabilerer Parameter als die Bewegung (*Rotation*).

8.1.8 Bewegung oder Verformung

Die meisten in den vergangenen Abschnitten erwähnten Studien zur Speckle Tracking Analyse der linksventrikulären Funktion bevorzugten eine Untersuchung des Strains, da dieser über gesundes Myokard wesentlich gleichmäßiger verteilt ist als das Displacement, was beispielsweise schon am großen Bewegungsgradienten zwischen Basis und Apex zu sehen ist. Die somit physiologisch inhomogene Verteilung zeigt, dass die lokale Bewegung in unterschiedlichem Ausmaß immer auch von der Kontraktion anderer Abschnitte abhängig ist (s. 4.3.4), was besonders einen Vergleich zwischen unterschiedlichen Segmenten extrem erschwert. Bei den in dieser Studie festgestellten signifikanten Unterschieden handelt es sich jedoch zum einen stets um globale Werte, zum anderen um Angaben zur zeitlichen Komponente (*Time to Peak*). Daher muss dieser theoretische Vorteil des Strains in der Beurteilung unserer Ergebnisse relativiert werden. Eine Festlegung auf einen Parameter als klinischen Standard sollte deshalb erst nach weiteren Untersuchungen und im Kontext unterschiedlicher Fragestellungen erfolgen.

8.2 Limitationen der Studie

Als erstes ist hier sicherlich die geringe Fallzahl zu nennen. Hinzu kommt, dass aufgrund der gemischten Zusammensetzung des Patientenkollektivs eine weitere Aufteilung, z. B. nach Alter, Geschlecht oder Krankheitsfortschritt, unsinnig ist.

Außerdem wurden längst nicht alle Aspekte der gemessenen Parameter ausgewertet: Auf eine Untersuchung der *Diastole* wurde komplett verzichtet, ebenso auf die Bildung zeitlicher Ableitungen, z. B. „*Strain Rate*“. Letzteres kann durch die im Vergleich zu Dopplerverfahren indirektere Messung sowie die deutlich geringere Bildrate (s. 4.5) begründet werden. Die hier bestimmten zeitlichen Komponenten (*Time to Peak*) wurden stets absolut, nie zeitkorrigiert relativ zur Herzfrequenz, angegeben. Bei einer vergleichbaren durchschnittlichen Herzfrequenz (Fabry-Patienten: 67 ± 9 , Kontrollen: 64 ± 11), können große Abweichungen der Ergebnisse hier aber ausgeschlossen werden.

Für weitere Untersuchungen und zum Vergleich mit anderen Studien sollten all diese Aspekte berücksichtigt werden. Gerade die Speckle Tracking Analyse dreidimensionaler Aufnahmen stellt jedoch nach wie vor ein experimentelles Verfahren dar, das sich in der klinischen Erprobung befindet. Es existieren weder Normwerte, noch klare Definitionen über die zu analysierenden Aspekte der Parameter. Auch ist die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Geräten und Programmen momentan noch unzureichend (s. 8.3).

Außerdem wurde im Rahmen dieser Studie kein Vergleich mit anderen, etablierten bildgebenden Verfahren, speziell der *Magnetresonanztomographie*, durchgeführt.

8.3 Ausblick

Diese Studie zeigt eine eindeutige Tendenz, nicht mehr und nicht weniger: Die Herzbeteiligung des Morbus Fabry führt zu einer *globalen Verzögerung* hinsichtlich des Erreichens des *systolischen* Kontraktionsmaximums (*Time to Peak*), welche in *longitudinaler* Richtung sowohl anhand von Bewegung (*Displacement*) als auch als Verformung (*Strain*) des Myokards messbar ist. Dies kann bereits nachgewiesen werden, bevor es zu einer nennenswerten Beeinträchtigung des Ausmaßes (*Peak*) an Strain und Displacement kommt. Unsere Beobachtung deckt sich mit

echokardiographischen Standardmessungen, z. B. leicht erhöhten Wanddicken bei erhaltener Ejektionsfraktion, und lässt sich sehr gut mit einer beginnenden bis mäßigen konzentrischen Hypertrophie bei zunächst allenfalls leichtgradiger Fibrosierung, also den kardialen Symptomen eines Morbus Fabry im Früh- bis mittleren Stadium, sowie unter konsequenter Enzyersatztherapie, in Einklang bringen.

Weitere Studien müssen folgen, um die Ergebnisse dieser Arbeit zu sichern. Ab wann beispielsweise das Ausmaß der beobachteten Verzögerung pathologisch ist, welche weiteren Abstufungen vorgenommen werden können, und ob sich der Morbus Fabry in dieser Hinsicht von anderen Kardiomyopathien unterscheidet, muss erst noch gezeigt werden.

Hierfür ist es dringend notwendig, dass zunächst verlässliche klinische Standards geschaffen werden. Gerade der *dreidimensionalen Speckle Tracking Echokardiographie* bescheinigen aktuelle Studien eine geringe Untersucherabhängigkeit und eine hohe Korrelation mit dem Goldstandard *MRT* [55]. Nach gründlicher Einarbeitung gilt die Methode zumal als wenig zeitaufwändig, besonders im Vergleich zu *Dopplerverfahren*, aber auch zur *zweidimensionalen Speckle Tracking Analyse*. Allerdings ist eine objektive Vergleichbarkeit verschiedener Geräte und Methoden z. Zt. noch nicht gegeben: Zwischen zwei- und dreidimensionalen Verfahren bestehen, je nach 2D-Schnittebene mehr oder weniger relevante, grundlegende Unterschiede. Erste Studien zeigen aber auch, dass es bei Hard- und Software teilweise gravierende Abweichungen zwischen verschiedenen 3D Speckle Tracking Systemen gibt [56]. Hier gilt es, herstellerübergreifende Standards zu schaffen.

Primärziel zukünftiger Studien sollte es dann sein, verlässliche klinische Normwerte zu ermitteln. Hierfür müssen sicherlich verschiedene Patientengruppen in großer Fallzahl untersucht werden. Speziell für den Morbus Fabry bietet sich zudem die Betrachtung eines Kollektivs über einen längeren Zeitraum an. Ein einheitliches Studienprotokoll könnte hierbei die Zusammenarbeit verschiedener Kliniken, bzw. Fabry-Zentren ermöglichen. Im Fokus der dreidimensionalen Echokardiographie und Speckle Tracking Analyse sollte *systolisch die globale longitudinale Funktion in Strain und Displacement*, jeweils bzgl. *Peak* und *Time to Peak*, stehen, eventuell zusätzlich die Parameter *Area Tracking* und *3D-Displacement*.

9 Zusammenfassung

Der *Morbus Fabry* ist eine X-chromosomal vererbte Speichererkrankung, die über einen Mangel an α -Galaktosidase A eine Anhäufung von Glykosphingolipiden in den Lysosomen verursacht. Dies führt zu funktionellen Einschränkungen verschiedener Organsysteme. Wichtigster Aspekt der Herzbeteiligung ist die Entwicklung einer progredienten, meist konzentrischen Hypertrophie. Im weiteren Verlauf der Fabry-Kardiomyopathie kommt es schließlich zur allmählichen Fibrosierung des Myokards. Endpunkt dieser Entwicklung ist unbehandelt die terminale Herzinsuffizienz. Zur Behandlung steht neben symptomatischen Maßnahmen seit 2001 eine Enzyersatztherapie zur Verfügung.

Die *Echokardiographie* stellt die wichtigste Untersuchung zur klinischen Verlaufskontrolle der Kardiomyopathie dar. Dabei werden, neben der Bestimmung standardechokardiographischer Funktionsparameter, zunehmend auch die erweiterten Möglichkeiten aktueller Ultraschallgeräte eingesetzt. Beispielsweise konnten mit Gewebedopplerverfahren zusätzliche Informationen gewonnen werden. Diese Studie untersucht die Bewegung und Verformung des linken Ventrikels mittels der neuen *Speckle Tracking* Analyse, erstmals auch in dreidimensionalen Aufnahmen. Die Methode basiert auf der computergestützten automatischen Verfolgung („Tracking“) ausgewählter Bereiche anhand von typischen, stabilen Interferenzmustern („Speckles“), und wird nachträglich an aufgezeichneten Ultraschallsequenzen durchgeführt.

Für *diese Studie* wurden 15 (40 ± 15 Jahre, 9 m., 6 w.) Patienten mit genetisch gesichertem Morbus Fabry ausgewählt, die zur Kontrolluntersuchung im Fabry-Zentrum der Uniklinik Münster waren, und mit einer gleichen Anzahl, in Alter und Geschlecht abgestimmter, Herzgesunder verglichen. Die Auswahl erfolgte aufgrund echokardiographischer Gesichtspunkte. Der Krankheitsfortschritt zum Zeitpunkt der Untersuchung war unterschiedlich, von standardmäßig nicht nachweisbarer bis zu deutlicher Hypertrophie.

Ausmaß (Peak) und Zeitpunkt (Time to Peak) des *systolischen Kontraktionsmaximums* wurden in Parametern der Bewegung und Verformung verglichen. Dabei konnte, bedingt durch die geringe Fallzahl und Inhomogenität des Patientenkollektivs, zwar keine Reduzierung, jedoch eine signifikante Verzögerung (Time to Peak) des

Maximums im Vergleich zum Kontrollkollektiv beobachtet werden. Diese ließ sich in longitudinaler Richtung sowohl in Strain und Displacement als auch in den Parametern Area Tracking und 3D-Displacement nachweisen. Die Analyse der radialen und zirkumferenziellen Funktion lieferte keine aussagekräftigen Ergebnisse. Globale longitudinale Parameter stellten sich als wesentlich stabiler als regionale Messungen heraus, die im Vergleich eine hohe Schiefe und Inhomogenität aufwiesen. Außerdem deuten die Ergebnisse auf einen Vorteil der dreidimensionalen Echokardiographie gegenüber zweidimensionalen Verfahren hin. Der signifikanteste Unterschied ($p < 0,000$) zeigte sich im *(3D) Longitudinal Displacement*. Ob es sich dabei wirklich um den klinisch sinnvollsten Parameter handelt oder der *Longitudinal Strain* bzw. *Area Tracking* und *3D-Displacement* für zukünftige Untersuchungen noch aussagekräftiger sind, kann hier nicht abschließend geklärt werden.

Ein oft genannter Kritikpunkt der Speckle Tracking Echokardiographie ist die schlechte Vergleichbarkeit unterschiedlicher Geräte und Verfahren. Dies liegt sowohl an prinzipiellen (2D/3D) und technischen Unterschieden als auch an einer Uneinheitlichkeit der verwendeten Softwarealgorithmen und fehlenden Standardisierung. Auch in unseren Untersuchungen waren die Unterschiede zwischen zwei- und dreidimensionalen Messungen teilweise eklatant (bes. Rotation, Twist, Torsion), bzgl. der longitudinalen Funktion jedoch in allen signifikanten Parametern akzeptabel.

Aufgrund des kleinen, inhomogenen Patientenkollektivs sollten die hier gewonnenen Erkenntnisse zunächst als Tendenz gesehen werden. Weitere Untersuchungen müssen folgen, um diese zu sichern sowie eine sinnvolle Einschätzung des Ausmaßes der longitudinalen Funktionseinschränkungen zu ermöglichen. Zukünftige Studien könnten eine Einteilung nach Krankheitsstadium, z. B. Grad der Hypertrophie, vornehmen und den Morbus Fabry auch mit anderen Kardiomyopathien vergleichen. Hierfür ist es, besonders in der dreidimensionalen Speckle Tracking Echokardiographie, sinnvoll, zunächst herstellerübergreifende klinische Standards zu definieren.

10 Literaturverzeichnis

- [1] Wanner C. *Morbus Fabry: Klinik, Diagnostik und Therapie*. 1st ed. Bremen: Uni-Med; 2004.
- [2] Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch. f. Dermat.* 1898;43:187–200.
- [3] Anderson W. A case of “angeio-keratoma.”. *British Journal of Dermatology* 1898;10:113–7.
- [4] Ruiter M. *Angiokeratoma corporis diffusum: einige weitere Beobachtungen*. *Arch. klin. exp. Derm.* 1957;206:205–9.
- [5] Opitz JM, Stiles FC, Wise D, Race RR, Sanger R, Gemmingen GR von et al. The genetics of angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease) and its linkage relations with the Xg locus. *Am. J. Hum. Genet.* 1965;17:325–42.
- [6] Hashimoto K, Gross BG, Lever WF. *Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry)*. Histochemical and electron microscopic studies of the skin. *J. Invest. Dermatol.* 1965;44:119–28.
- [7] Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 1967;276:1163–7.
- [8] Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann. Intern. Med.* 2003;138:338–46.
- [9] Michels H, Mengel E, Huppertz HI, Schaefer RM. *Morbus Gaucher, Mukopolysaccharidose Typ I (Scheie) und Morbus Fabry*. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006;154:347–59.
- [10] Weidemann F, Sommer C, Duning T, Lanzl I, Möhrenschrager M, Naleschinski D et al. *Fachspezifische Aufgabe und organspezifische Therapie beim Morbus Fabry*. *Med Klin* 2009;104:10–9.
- [11] Mitsias P, Levine SR. *Cerebrovascular complications of Fabry's disease*. *Ann Neurol.* 1996;40:8–17.
- [12] Mendez MF, Stanley TM, Medel NM, Li Z, Tedesco DT. *The vascular dementia of Fabry's Disease*. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997;8:252–7.
- [13] Møller AT, Jensen TS. *Neurological manifestations in Fabry's disease*. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:95–106.
- [14] Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C. *Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy*. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008;23:1600–7.
- [15] Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S et al. *Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy*. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009;24:2102–11.
- [16] Linhart A, Lubanda J, Palecek T, Bultas J, Karetová D, Ledvinová J et al. *Cardiac manifestations in Fabry Disease*. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2001;24:75–83.

- [17] Niemann M, Liu D, Hu K, Herrmann S, Breunig F, Strotmann J et al. Prominent papillary muscles in Fabry disease: a diagnostic marker? *Ultrasound in Medicine & Biology* 2011;37:37–43.
- [18] Weidemann F, Störk S, Herrmann S, Ertl G, Niemann M. Verschiedene Formen der linksventrikulären Hypertrophie. *Herz* 2011;36:713–23.
- [19] Weidemann F, Breunig F. Kardiale Beteiligung beim Morbus Fabry. *Med Klin* 2008;103:161–5.
- [20] Weidemann F, Niemann M, Herrmann S, Kung M, Stork S, Waller C et al. A new echocardiographic approach for the detection of non-ischaemic fibrosis in hypertrophic myocardium. *European Heart Journal* 2007;28:3020–6.
- [21] Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry outcome survey. *Journal of Medical Genetics* 2009;46:548–52.
- [22] Brady RO, Tallman JF, Johnson WG, Gal AE, Leahy WR, Quirk JM et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified ceramidetrihexosidase in Fabry's disease. *N. Engl. J. Med.* 1973;289:9–14.
- [23] Ioannou YA, Zeidner KM, Gordon RE, Desnick RJ. Fabry disease: preclinical studies demonstrate the effectiveness of alpha-galactosidase A replacement in enzyme-deficient mice. *Am. J. Hum. Genet.* 2001;68:14–25.
- [24] Schiffmann R. Enzyme replacement therapy in Fabry Disease: a randomized controlled trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2001;285:2743–9.
- [25] Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am. J. Hum. Genet.* 2004;75:65–74.
- [26] Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Stork S et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: Evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009;119:524–9.
- [27] Engelen MA, Brand E, Baumeister TB, Marquardt T, Duning T, Osada N et al. Effects of enzyme replacement therapy in adult patients with Fabry disease on cardiac structure and function: a retrospective cohort study of the Fabry Munster Study (FaMuS) data. *BMJ Open* 2012;2.
- [28] Flachskampf FA. *Kursbuch Echokardiografie: Unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie; 39 Tabellen.* 4th ed. Stuttgart [u. a.]: Thieme; 2009.
- [29] Baumann R. *Physiologie: 68 Tabellen.* 6th ed. Stuttgart ;, New York, NY: Thieme; 2010, c 2010.
- [30] Otten EW. *Repetitorium Experimentalphysik: Für Vordiplom und Zwischenprüfung (1. Auflage).* Berlin [etc.]: Springer; 1998.
- [31] Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. *Feigenbaum's echocardiography.* 7th ed. Philadelphia [u. a.]: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins Health; 2010.
- [32] Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *European Journal of Echocardiography* 2011;12:167–205.

- [33] Sutherland GR. *Doppler myocardial imaging: a textbook*. 1st ed. Hasselt, Belgium: BSWK; 2006.
- [34] Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M et al. Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1021–9.
- [35] Støylen, Asbjørn. Strain rate imaging; 2012 [cited 2012 Nov 9]. Available from: URL:<http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/>.
- [36] Støylen, Asbjørn. *Basic ultrasound, echocardiography and Doppler ultrasound*; 2012 [cited 2012 Nov 9]. Available from: URL:<http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/Ultrasound/index.html>.
- [37] Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Gheorghiade M, Butler J. Echocardiographic evaluation of left ventricular structure and function: new modalities and potential applications in clinical trials. *J. Card. Fail.* 2012;18:159–72.
- [38] Buckberg G, Hoffman JIE, Mahajan A, Saleh S, Coghlan C. Cardiac mechanics revisited: the relationship of cardiac architecture to ventricular function. *Circulation* 2008;118:2571–87.
- [39] Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, Khandheria BK. Twist mechanics of the left ventricle. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2008;1:366–76.
- [40] Kleijn SA, Brouwer WP, Aly MFA, Russel IK, Roest GJ de, Beek AM et al. Comparison between three-dimensional speckle-tracking echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging for quantification of left ventricular volumes and function. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2012;13:834–9.
- [41] Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR et al. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 appropriate use criteria for echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57:1126–66.
- [42] Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440–63.
- [43] Weidemann F. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *European Heart Journal* 2005;26:1221–7.
- [44] Saito M, Okayama H, Yoshii T, Higashi H, Morioka H, Hiasa G et al. Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2012;13:617–23.
- [45] Baccouche H, Maunz M, Beck T, Gaa E, Banzhaf M, Knayer U et al. Differentiating cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy by use of three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography* 2012;29:668–77.

- [46] Badano LP, Cucchini U, Muraru D, Al Nono O, Sarais C, Iliceto S. Use of three-dimensional speckle tracking to assess left ventricular myocardial mechanics: inter-vendor consistency and reproducibility of strain measurements. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2013;14:285–93.
- [47] Eek C, Grenne B, Brunvand H, Aakhus S, Endresen K, Hol PK et al. Strain echocardiography and wall motion score index predicts final infarct size in patients with non-st-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2010;3:187–94.
- [48] Abate E, Hoogslag GE, Antoni ML, Nucifora G, Delgado V, Holman ER et al. Value of three-dimensional speckle-tracking longitudinal strain for predicting improvement of left ventricular function after acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology* 2012;110:961–7.
- [49] Tanaka H, Nesser H, Buck T, Oyenuga O, Janosi RA, Winter S et al. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the speckle tracking and resynchronization (STAR) study. *European Heart Journal* 2010;31:1690–700.
- [50] Andrade J, Cortez LD, Campos O, Arruda AL, Pinheiro J, Vulcanis L et al. Left ventricular twist: comparison between two- and three-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy volunteers. *European Journal of Echocardiography* 2011;12:76–9.
- [51] van Dalen BM, Soliman OII, Vletter WB, Cate FJ ten, Geleijnse ML. Age-related changes in the biomechanics of left ventricular twist measured by speckle tracking echocardiography. *AJP: Heart and Circulatory Physiology* 2008;295:H1705.
- [52] Galderisi M, Esposito R, Schiano-Lomoriello V, Santoro A, Ippolito R, Schiattarella P et al. Correlates of global area strain in native hypertensive patients: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2012;13:730–8.
- [53] Wen H, Liang Z, Zhao Y, Yang K. Feasibility of detecting early left ventricular systolic dysfunction using global area strain: a novel index derived from three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *European Journal of Echocardiography* 2011;12:910–6.
- [54] Kydd A, Khan F, McCormick L, Gopalan D, Virdee M, Dutka D. Use of speckle tracking echocardiography to determine segmental myocardial scar burden: insights from the target study. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59:E895.
- [55] Maffessanti F, Nesser H, Weinert L, Steringer-Mascherbauer R, Niel J, Gorissen W et al. Quantitative evaluation of regional left ventricular function using three-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with and without heart disease. *The American Journal of Cardiology* 2009;104:1755–62.
- [56] Gayat E, Ahmad H, Weinert L, Lang RM, Mor-Avi V. Reproducibility and inter-vendor variability of left ventricular deformation measurements by three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2011;24:878–85.

11 Danksagung

Zu allererst möchte ich mich bei Frau Lu Ting bedanken, denn ihre Bilder stellen die Grundlage unserer Studie dar. Außerdem war sie mir eine unentbehrliche Hilfe bei der Durchführung der Speckle Tracking Analyse, sodass ich fachlich und menschlich gerne an die gemeinsame Zeit im Echolabor zurückdenke.

Herr Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Stypmann wird mir nachsehen, in dieser Aufzählung der Dame den Vorzug gegeben zu haben, schließlich ist es nicht nur seiner fachlichen Kompetenz und ausdauernden Unterstützung sondern auch seiner herzlichen Betreuung und Geduld zu verdanken, dass aus seiner ursprünglichen Anregung zu diesem Thema eine konkrete Arbeit geworden ist.

An dieser Stelle gilt mein Dank dem gesamten Team der Echokardiographie, das mich bei der Organisation und Durchführung der Untersuchungen immer unterstützt hat.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei allen Beteiligten für die eingespielte fachübergreifende Zusammenarbeit im Fabry Zentrum Münster. Mein besonderer Dank gilt hier sicherlich den Nephrologen um Frau Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Eva Brand, die freundlicherweise auch das Korreferat übernommen hat.

Für die kompetente statistische Beratung danke ich Herrn Dr. rer. nat. Robert Kwiecien.

Zuletzt möchte ich mich herzlich bei allen Patienten, Freunden und Verwandten bedanken, die mir bereitwillig „ihr Herz offengelegt“ haben sowie allen, die mich bei der Verfassung und Korrektur von Arbeit und Artikel unterstützt haben. An dieser Stelle sei mir die abschließende Bemerkung gestattet, dass eine vollständige Aufzählung aller Beteiligten, ihr Einverständnis vorausgesetzt, hier fast zwangsläufig zu einer weiteren Tabelle führen würde und ich mich daher entschlossen habe, meinen persönlichen Dank auch persönlich, aber anderweitig auszurichten.

