

Der Einfluss von Inflammation auf das kardiale Remodeling, gemessen anhand des nicht-invasiven myokardialen Inflammations-Markers „T2-Relaxationszeit“ bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Philipsen, Katharina
aus Stuttgart

Gießen, 2026

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Abteilung Kardiologie Kerkhoff-Klinik, Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität
Gießen

Gutachter/in: Prof. Dr. Andreas Rolf

Gutachter/in: Univ.-Prof. Dr. Gabriele A. Krombach

Tag der Disputation: 06.05.2026

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	1
2	Grundlagen und Definitionen	2
2.1	Nicht-ischämische Kardiomyopathien	2
2.1.1	Definition	2
2.1.2	Klassifizierung	3
2.1.3	Dilatative Kardiomyopathie (DCM)	5
2.1.4	Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)	6
2.2	Inflammation, Myokarditis und ihre Folgen am Herzen	8
2.3	MRT	11
2.3.1	Allgemeine Mapping-Technik	12
2.3.2	T2-Mapping	12
2.3.3	T1-Mapping	13
2.3.4	Extrazelluläres Volumen (ECV)	15
2.3.5	Late Enhancement	16
2.3.6	Kurze Zusammenfassung der angewendeten Bildgebung	19
2.3.7	Funktionsanalyse	19
3	Material und Methoden	22
3.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien mit Definition DCM und HCM	22
3.2	Studiendesign mit Consort-Schema	23
3.3	MRT-Untersuchung	24
3.3.1	Einstellung der MRT-Parameter	24
3.3.2	MRT-Protokoll	26
3.4	Auswertung der MRT-Untersuchung	27
3.4.1	Syngo.via	27
3.4.2	LGE	29
3.4.3	Volumetrie nach Simpson	29
3.4.4	Strain	30
3.5	Statistische Analyse	30
4	Ergebnisse	31
4.1	Patientenkollektiv	31
4.2	Ergebnisse der MRT-Volumetrie	36
4.3	Ergebnisse der MRT-Gewebecharakteristika	40
4.4	Regressionsanalyse - Zusammenhang zwischen der T2-Zeit und weiteren Parametern	43

5	Diskussion	45
5.1	Ergebnisse, auch verglichen mit anderen Studien	45
5.2	Limitationen der Studie	50
6	Zusammenfassung	51
7	Summary	52
8	Abbildungsverzeichnis	53
9	Tabellenverzeichnis	55
10	Abkürzungsverzeichnis	56
11	Literaturverzeichnis	58
12	Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation	68
13	Danksagung	69

1 Einleitung und Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen dem Entzündungsprozess am Herzen und dem damit einhergehenden Funktionsverlust durch das durch die Entzündung bedingte kardiale Remodeling, sowohl morphologisch als auch funktionell, bei den Krankheitsbildern der nicht ischämischen-Kardiomyopathie (NICM), im speziellen Fall der Dilatativen Kardiomyopathie (DCM) und Hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) zu untersuchen. Exemplarisch für das morphologische Remodeling dienten dabei Parameter wie die T1-Zeit und das ECV, die diffuse Fibrose widerspiegeln, die Ventrikelgröße als geometrischer Parameter sowie die funktionellen Parameter Strain und EF. Ausführliche Erklärungen zu den angewandten Techniken folgen unter dem *Punkt 2.3*.

Im *Kapitel 2.2* wird genauer auf den negativen Einfluss von myokardialer Inflammation durch unterschiedliche Mechanismen auf Zellebene auf die Funktionalität des Herzens eingegangen.

Folge ist häufig eine Herzinsuffizienz. Unterschiedliche Studien zeigen auf, dass es einen Zusammenhang zwischen einer Entzündung und den Erkrankungsbildern DCM und HCM gibt, bei denen die Patienten ebenfalls Zeichen einer Herzinsuffizienz aufweisen. (Japp u. a. 2016; Guo u. a. 2024)

Dieser Zusammenhang sollte in der vorliegenden Arbeit mittels Korrelation zwischen der T2-Zeit als Parameter der Entzündung und den Remodelingsparametern in der Magnetresonanztomographie (MRT) anhand von Daten aus einem großen klinischen „all-comer“-Register untersucht werden.

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich immer gleichermaßen auf weibliche und männliche Personen. Auf eine Doppelnennung und gegenderte Bezeichnungen wird zugunsten einer besseren Lesbarkeit verzichtet.

2 Grundlagen und Definitionen

Ganz allgemein beschreibt der Begriff „Kardiomyopathie“ eine Erkrankung des Herzmuskels, welche sich durch funktionelle und strukturelle Veränderungen auszeichnet. (Perry Elliott u. a. 2008)

Grundsätzlich lassen sich Kardiomyopathien in ischämische und nicht ischämische Kardiomyopathien unterscheiden, wobei bei der ischämischen Kardiomyopathie eine vorangegangene Minderversorgung des Herzens bzw. bestimmter Bereiche des Myokards durch Durchblutungsstörungen ursächlich für die Funktionseinschränkung ist und bei der Gruppe der NICM genau diese Pathogenese ausgeschlossen ist. In der vorliegenden Arbeit wird nun speziell auf die Gruppe der NICM eingegangen.

2.1 Nicht-ischämische Kardiomyopathien

Der Begriff „Kardiomyopathie“, speziell der der NICM, wurde in den letzten Jahrzehnten u.a. von der World Health Organisation (WHO), der American Heart Association (AHA) und der European Society of Cardiology (ESC) bis heute immer wieder neu klassifiziert. (Perry Elliott u. a. 2008; Richardson u. a. 1996; Barry J Maron u. a. 2006) Dabei zählen die NICM weltweit zu den Hauptursachen einer Herzinsuffizienz. (Liao u. a. 2018)

2.1.1 Definition

Der Begriff Kardiomyopathie beschreibt allgemein eine kardiale Dysfunktion (Richardson u. a. 1996), bei der das Herz die Fähigkeit verliert den Körper adäquat mit Blut zu versorgen, da die Pumpfunktion mehr und mehr nachlässt. (Liao u. a. 2018)

Klinisch manifestiert sich häufig das Bild einer Herzinsuffizienz mit Symptomen wie unter anderem Ödemen, Fatigue und Dyspnoe. (Barry J Maron u. a. 2006)

Die ESC definiert die Kardiomyopathie als eine Myokarderkrankung, bei der der Herzmuskel strukturell und funktionell eingeschränkt ist. Dabei liegt bei der ursprünglichen Definition keine koronare Herzkrankheit, Hypertonie, Klappenerkrankung oder angeborene Herzerkrankung vor, die die vorliegende Myokardanomalie verursachen könnte. (Perry Elliott u. a. 2008)

Definitionsgemäß gibt es den Begriff ischämische Kardiomyopathie bzw. Kardiomyopathie als Ausdruck einer Koronaren Herzerkrankung (KHK) im eigentlichen Sinne also nicht, wird in der Literatur jedoch weiterverwendet und findet sich auch im ICD-10. So benennt die AHA die ischämische Kardiomyopathie als mögliche Form einer DCM. (Barry J Maron u. a. 2006)

In der Vergangenheit wurden Kardiomyopathien somit als „Herzmuskelerkrankungen unbekannter Ursache“ definiert und von spezifischen Herzmuskelerkrankungen bekannter Ursache abgegrenzt. Mit zunehmendem Verständnis und Wissen über Ätiologie und Pathogenese der verschiedenen Erkrankungsbilder verschwimmt der Unterschied zwischen der ursprünglich definierten „Kardiomyopathie“ und einer „spezifischen Herzmuskelerkrankung“ jedoch zunehmend. (Papadopoulos und Papademetriou 2010)

2.1.2 Klassifizierung

Es wurden regelmäßig neue Definitionen und Klassifikationen von der WHO sowie von nationalen und internationalen Fachgesellschaften bereitgestellt.

So unterscheidet die AHA zwischen primären und sekundären Kardiomyopathien. In primären Fällen betrifft die Krankheit hauptsächlich das Herz, während letzteres bei der sekundären Kardiomyopathie im Rahmen einer systemischen Erkrankung lediglich beteiligt ist (z.B. Sarkoidose, Amyloidose). (Barry J Maron u. a. 2006) (**Abb. 1**)

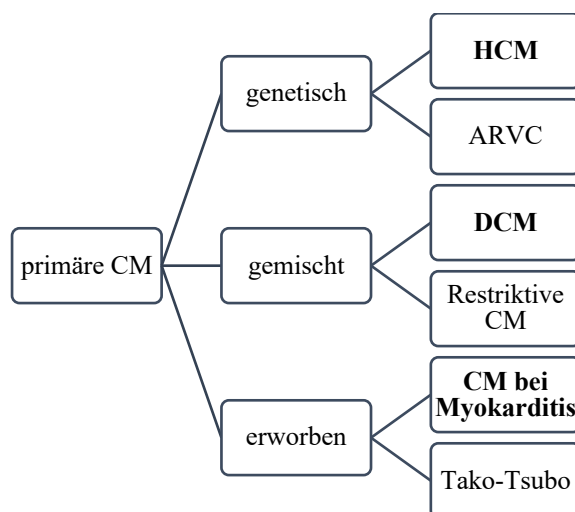


Abbildung 1: Einteilung der primären CM (eigene Abbildung, angelehnt an (Barry J Maron u. a. 2006))

Diese Unterscheidung zwischen primären und sekundären Störungen kann jedoch problematisch sein, wenn beispielsweise eine als primäre Kardiomyopathie klassifizierte Krankheit mit schwerwiegenden extrakardialen Manifestationen einhergeht oder umgekehrt, die Pathologie bei einer als sekundäre Kardiomyopathie eingestuften Krankheit überwiegend das Herz betrifft. (Perry Elliott u. a. 2008)

Studien deuten auch darauf hin, dass diese Klassifizierungsmethode nicht den genauen Anforderungen des modernen klinischen Managements gerecht wird. (Wang, Hao Jia, und Song 1944)

Deshalb klassifizierte die ESC 2008 das Krankheitsbild neu und unterteilt die Kardiomyopathien in spezifische morphologische und funktionelle Phänotypen, wobei man bei jedem Phänotyp noch eine familiäre und nicht-familiäre Form unterscheidet. (Perry Elliott u. a. 2008) (**Abb. 2**)

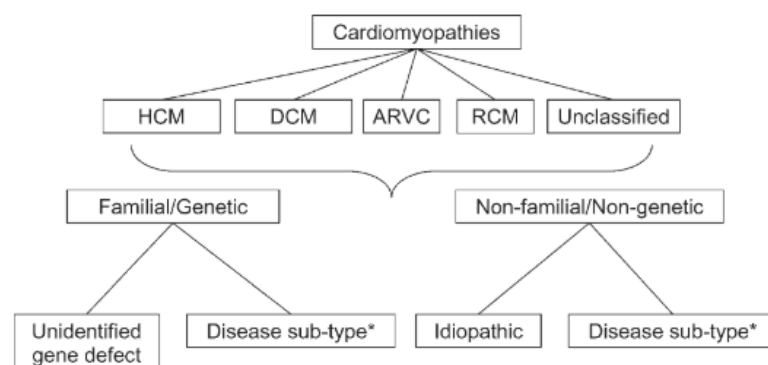


Abbildung 2: Klassifikation der Kardiomyopathien nach ESC (Perry Elliott u. a. 2008)

2023 folgte durch die ESC nochmals eine neue Klassifikation mittels Unterteilung der Kardiomyopathien rein basierend auf ihrem Phänotyp.

Dabei konzentriert sie sich auf die Kardiomyopathien, welche sich nicht durch KHK, Hypertonie, valvuläre Erkrankungen oder angeborene Herzfehler erklären lassen.

Angelehnt an die ursprüngliche Einteilung der ESC von 2008 (s. oben) wurden dabei die vier Phänotypen noch um die nichtdilatative linksventrikuläre Kardiomyopathie (NDLVC) erweitert. Dabei erhält die genetische Grundlage in dieser Leitlinie einen großen Stellenwert.

Inflammation als Ätiologie und die inflammatorische Kardiomyopathie werden jedoch nicht gesondert hervorgehoben. (Pavo und Hengstenberg 2023)

Abbildung 3 gibt einen Überblick über die aktuelle Klassifikation.

Phänotyp	Abkürzung	Definition
Hypertrophe CMP	HCM	Erhöhte linksventrikuläre Wanddicke (mit oder ohne rechtsventrikuläre Hypertrophie) oder Masse, die nicht allein durch abnormale Füllungsdrücke erklärt werden kann.
Dilatative CMP	DCM	Dilatation des linken Ventrikels mit einer globalen oder regionalen systolischen Dysfunktion, die nicht allein durch abnormale Füllungsdrücke erklärt werden kann.
Nichtdilatative linksventrikuläre CMP	NDLVC	Vorhandensein von linksventrikulären nichtischämischen Narben oder Fetteinlagerungen, unabhängig vom Vorhandensein globaler oder regionaler Wandbewegungsstörungen, oder eine isolierte globale linksventrikuläre Hypokinesie ohne Narbenbildung.
Arrhythmogene rechtsventrikuläre CMP	ARVC	Überwiegend rechtsventrikuläre Dilatation und/oder Dysfunktion bei gleichzeitiger histologischer Beteiligung und/oder elektrokardiographischen Abnormalitäten.
Restriktive CMP	RCM	Restriktive links- und/oder rechtsventrikuläre Pathophysiologie bei gleichzeitig normalen oder reduzierten diastolischen Volumina (von einem oder beiden Ventrikeln), normalen oder reduzierten systolischen Volumina und normaler Wanddicke der Ventrikel.

Abbildung 3: Aktuelle Klassifikation der Kardiomyopathien nach ESC (Pavo und Hengstenberg 2023)

2.1.3 Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

Definition

Die DCM ist eine Herzmuskelerkrankung, die durch das Vorhandensein eines erweiterten und insuffizient pumpenden linken Ventrikels definiert ist, ohne das Vorhandensein abnormaler Belastungszustände (Hypertonie, Klappenvitien) oder Ischämien der Koronararterien. (Perry Elliott u. a. 2008)

Die DCM ist die häufigste Ursache für eine Herztransplantation (Japp u. a. 2016), da sie neben den klassischen Symptomen der Herzinsuffizienz auch zu Herzrhythmusstörungen, akuter Dekompensation oder kardiogenem Schock führen kann. Das Ausmaß der Symptomatik ist dabei abhängig vom Grad der links- oder biventrikulären systolischen

Dysfunktion und inwieweit diese zur eingeschränkten Pumpfunktion des Herzens führt. (Schultheiss u. a. 2019) Sie ist eine der Hauptursachen einer Herzinsuffizienz und betrifft vor allem jüngere Erwachsene. (Japp u. a. 2016)

Hershberger, Ray E et al schreibt in seinem Review 2013 von einer Prävalenz von >1 pro 250 Personen. Diese Angaben basieren auf der Grundlage damals durchgeführter klinischer Studien und verwandter Daten. (Hershberger, Hedges, und Morales 2013)

Bei der Mehrzahl der Patienten wird keine erkennbare Ursache gefunden, weshalb sich der Begriff „idiopathische“ dilatative Kardiomyopathie (IDC) manifestierte. (P Elliott 2000)

Es liegen außerdem molekulargenetische Analysen in über 60 Genen vor, welche „kausale“ Mutationen für DCM aufgedeckt haben. Zudem beschreiben Japp, Alan G et al auch in ihrer Arbeit bereits einen Zusammenhang zwischen Entzündung (beispielsweise im Falle einer Myokarditis) und Funktionsstörung des Herzens und nennen im Zuge dessen den Begriff „inflammatorische Kardiomyopathie“. (Japp u. a. 2016) Auf diesen Begriff wird in *Punkt 2.2* noch einmal genauer eingegangen.

2.1.4 Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)

Definition

Die HCM ist eine Herzmuskelerkrankung, bei der eine erhöhte ventrikuläre Wandstärke oder -masse vorhanden ist, ohne dass Belastungsbedingungen (Hypertonie, Klappenventien) vorliegen. (Perry Elliott u. a. 2008)

Auch die HCM gehört laut ESC zu den primären Kardiomyopathien. Sie zählt zu den genetischen Erkrankungen (Barry J Maron u. a. 2006) und ist die häufigste monogen vererbte Form von Herzerkrankungen. (Frey, Luedde, und Katus 2011) Es sind über 1400 Mutationen in mehr als 11 Genen, die für Proteine der kardialen Sarkomere kodieren, bekannt. (Barry J Maron und Maron 2013)

Laut einer Studie von Maron, B J et al beträgt die Prävalenz der HCM 1:500. (B J Maron u. a. 1995)

In den letzten 50 Jahren hat sich die Erkrankung von einer eher seltenen zu einer häufigen genetischen Krankheit entwickelt, deren klinische Diagnose mithilfe der Echokardiographie oder einem kardiovaskulären MRT gestellt werden kann. (Barry J Maron und Maron 2013) Sie ist die häufigste Ursache für den plötzlichen Herztod bei Sportlern (Brieler, Breeden, und Tucker 2017), welcher fatalerweise oftmals die Erstmanifestation der Erkrankung darstellt. (Argulian, Sherrid, und Messerli 2016)

Zudem konnten Zusammenhänge zwischen einer systemischen Entzündung und den Parametern der Erkrankungsschwere, vor allem die regionale und diffuse Fibrose, aufgezeigt werden. (Guo u. a. 2024)

Lu Fang et al zeigten in ihrem Paper „Systemic inflammation is associated with myocardial fibrosis, diastolic dysfunction, and cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy“ von 2017 (F. L u. a. 2017), dass mehrere zirkulierende Entzündungsmarker und periphere Entzündungszellen einerseits mit einer Myokardfibrose, andererseits auch mit dem Grad der Hypertrophie und der diastolischen Dysfunktion bei Patienten mit HCM in Verbindung stehen. Das deutet darauf hin, dass Marker einer systemischen Entzündung auch als Biomarker für die Schwere der Erkrankung von HCM-Patienten dienen können.

Mehrere Studien lieferten Hinweise auf einen „chronisch geringgradigen“ Entzündungszustand bei HCM, der durch erhöhte Werte an entzündlichen Zytokinen wie beispielsweise TNF- α , dem hochempfindlichen C-reaktiven Protein (hs-CRP) und Interleukine (d.h. IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-10, zirkulierendes Monozyten-Chemoattraktionsprotein 1) festgemacht wurde. (Kuusisto u. a. 2024)

Außerdem scheint bei HCM eine systemische Entzündung mit dem Grad der Hypertrophie, der Myokardfibrose und einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion verbunden zu sein, was darauf hindeutet, dass Entzündungsmarker eingeführt werden könnten, um den Schweregrad der Erkrankung zu beurteilen. (Chacko u. a. 2016)

2.2 Inflammation, Myokarditis und ihre Folgen am Herzen

Inflammation setzt sich aus vier Komponenten zusammen, beginnend mit den Entzündungsinduktoren (1), die entweder endogenen oder exogenen Ursprungs sein können. Diese lösen an speziellen Rezeptoren (2) eine Kaskade aus, sodass diese Entzündungsmediatoren (3) freisetzen, die wiederum an unterschiedlichen Zielgeweben (4) andocken. (Van Linthout und Tschöpe 2017)

Im Fokus der vorliegenden Arbeit steht der Zusammenhang zwischen Inflammation und Herzinsuffizienz als Zeichen eines Funktionsverlustes des Herzens, weshalb im Folgenden auf die Entzündungsreaktion am Zielgewebe Myokard detaillierter eingegangen wird.

Eine Entzündung des Myokards (Myokarditis), kann vielerlei Ursachen haben. Dazu zählen u.a. Infekte (meist viral), Autoimmunerkrankungen, Hypersensibilitätsreaktionen auf bestimmte Medikamente und toxische Reaktionen auf Alkohol oder andere Drogen. (Kindermann u. a. 2012)

Gemäß den 1986 vorgeschlagenen Dallas-Kriterien wird die Myokarditis definiert durch das Vorhandensein eines entzündlichen Infiltrats im Myokard, begleitet von degenerativen und/oder nekrotischen Veränderungen benachbarter Kardiomyozyten, die nicht typisch für ischämische Schäden im Zusammenhang mit einem Myokardinfarkt sind. (ALP u. a. 2017)

Die Dallas-Kriterien lieferten eine histopathologische Kategorisierung, anhand derer die Diagnose einer Myokarditis gestellt werden konnte. (H. K u. a. 2021)

Eine Myokarditis kann sich klinisch sehr unterschiedlich darstellen. Die Symptome reichen von Brustschmerzen und Palpitationen mit vorübergehenden EKG-Veränderungen bis hin zu lebensbedrohlichen Arrhythmien mit kardiogenem Schock. (Kindermann u. a. 2012)

Die Krankheit kann Menschen jeden Alters betreffen, ist jedoch am meisten bei verhältnismäßig jungen Patienten zu beobachten. (Caforio u. a. 2013) Dies spiegelt sich auch in einer Studie von Kindermann et al wider. Dort waren die an einer Myokarditis erkrankten Patienten im Mittel 42,4 Jahre. (Kindermann u. a. 2008)

Die vielfältigen Ursachen und Formen der Myokarditis machen es umso wichtiger, schon bei Verdacht und zu Beginn der Erkrankung geeignete diagnostische Maßnahmen zu ergreifen, um die Ursache zu identifizieren und andere kardiovaskuläre Erkrankungen, die das klinische Erscheinungsbild ebenso erklären könnten, auszuschließen. (Caforio u. a. 2013)

Allerdings kann sich eine akute oder chronische Entzündung am Herzen auch erst im Verlauf mit ihren Folgen manifestieren, wobei man dann von einer inflammatorischen Kardiomyopathie spricht. (Japp u. a. 2016) (s. 2.1.4)

Dabei geht man davon aus, dass entzündungs-getriggerte Myofibroblasten selbst in der Lage sind, eine Entzündungsreaktion zu induzieren. Dabei bilden sie Adhäsionsmoleküle, welche sich an das Endothel setzen, und exprimieren Chemokine, die Immunzellen zum Herzen locken. Außerdem stimulieren sie Monozyten zur Expression bestimmter Enzyme, welche den Weg von Immunzellen durch die basolaterale Membran erleichtern. Das führt zu einem Teufelskreis, der die chronische Entzündung am Herzen unterstützt. Die vermehrte Ausschüttung der Zytokine erhöht zudem auch den TNF- α Spiegel. Dabei korreliert dieser Spiegel mit der Schwere der Erkrankung. TNF- α und auch das Zytokin IL-1 β haben dabei einen direkten negativ inotropen Effekt auf Kardiomyozyten, indem sie die Expression von Ca²⁺-regulierenden Genen sowie die der Ca²⁺-ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums und die des Ca²⁺-Release-Kanals herunterregulieren. Diese oben genannte Störung in der Calcium-Freisetzung des sarkoplasmatischen Retikulums wie auch eine Beeinträchtigung der Gap-Junctions durch oben aufgezählte Zytokine begünstigt zusätzlich neben einem exzentrischen myokardialen Remodeling, in Form exzentrischer Hypertrophie, auch das atriale Remodeling, welches zu strukturellen und elektrischen Veränderungen des Herzens führt und eine Beeinträchtigung der atrialen Erregungsleitung zufolge hat. Die Konsequenz ist auch hier eine verminderte Inotropie und langfristig ein Herzversagen, was man u.a. an einer eingeschränkten Ejektionsfraktion (EF), einem verminderten Strain (dessen ausführliche Erklärung unter 2.3.6.2 folgt) oder der Dilatation bzw. auch Hypertrophie des Herzmuskels sehen kann. (Van Linthout und Tschöpe 2017)

TNF- α triggert außerdem die Apoptose der Herzmuskelzellen und IL-1 β die Kardiomyozytenpyropose. Zudem steigern sie die Aktivität von Herzfibroblasten mit Folge erheblicher Fibrosierung des myokardialen Gewebes. Diese synthetisieren dann selbst proinflammatorische Zytokine und stimulieren Monozyten bzw. Makrophagen. Das verstärkt die Entzündung über eine positive Rückkopplungsschleife, da geschädigte Kardiomyozyten durch Makrophagen eliminiert und im akuten Stadium durch Granulationsgewebe ersetzt werden. (Van Linthout und Tschöpe 2017; I.-Y. K 2020)

Durch das kardiale Remodeling, also u.a. den stellenweisen Ersatz der Kardiomyozyten durch Fibroblasten sowie die durch das Zytokin IL-6 erhöhte Steifigkeit der Kardiomyozyten durch Phosphorylierung von Titin (I.-Y. K 2020), sind die Zellen nun nicht mehr in der Lage, ihre ursprüngliche Arbeit zu leisten und es kommt zum Funktionsverlust des Herzens. (Van Linthout und Tschöpe 2017)

G. Christian Baldeviano et al kamen in ihrer Arbeit „Interleukin-17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy“ aus dem Jahr 2010 (GC u. a. 2010) zu dem Ergebnis, dass vor allem das Zytokin IL-17A beim kardialen Remodeling nach einer Myokarditis eine wichtige Rolle spielt. Sie untersuchten dabei die Bedeutung dieses Zytokins zum einen bei der Entstehung einer Myokarditis und zum anderen bei der Entwicklung einer akuten Myokarditis zur DCM. Während IL-17A bei der akuten Myokarditis eine eher untergeordnete Rolle spielt, stellt es dafür wie schon erwähnt einen kritischen Faktor für die Entwicklung zur DCM dar. Laut ihrer Studie entwickelt ein Drittel der Patienten mit Myokarditis eine DCM.

In einer randomisierten placebokontrollierten Studie von Frustaci et al im Jahr 2009 zeigten sich erhebliche Verbesserungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unter der Wirkung von Immunsuppression bei DCM-Patienten mit chronisch aktiver Entzündung, die aber kein nachweisbares virales Genom vorzeigen konnten. (Frustaci, Russo, und Chimenti 2009)

Auch S. Van Linthout und C. Tschöpe beschreiben in ihrer Arbeit, dass Inflammation und Herzinsuffizienz eng miteinander verknüpft sind und sich darüber hinaus gegenseitig verstärken. (Van Linthout und Tschöpe 2017)

2.3 MRT

Durch die rasche Weiterentwicklung der Schnittbildtechniken in der letzten Dekade wird heutzutage die MRT neben der Computertomographie (CT) regelmäßig in der kardialen Diagnostik genutzt. (Achenbach u. a. 2012)

Die MRT bietet ein sehr breites Spektrum an sowohl morphologisch als auch funktionell orientierten Untersuchungssequenzprotokollen (Schulte, Boldt, und Beyer 2005) und hat sich damit in den letzten Jahren als ergänzendes diagnostisches Verfahren in der Kardiologie etabliert. Daneben weist es weitere Vorteile auf, wie fehlende Invasivität und Strahlenexposition sowie beliebige Schichtführung. (Hergan u. a. 2013)

Der nachfolgende kurze Abriss über die Funktionsweise der MRT dient dem besseren Verständnis und gibt Aufschluss darüber, welche Techniken im Rahmen der vorliegenden Arbeit angewandt wurden. Dabei soll es vor allem um die Anwendungen gehen, mit deren Hilfe eine Inflammation und ihre Folgen detektiert werden können. Hierbei spielen die sogenannten quantitativen Mapping-Techniken (T1- und T2-Kartierung zur Quantifizierung von Ödem und Fibrose) sowie das späte Gadolinium-Enhancement (LGE, s.a. *Kapitel 2.3.5*) eine besondere Rolle, da diese die Entzündungsreaktion sowie diffuse und fokale Fibrose darstellen und quantifizieren. (Tsampasian u. a. 2021)

Vereinfacht ausgedrückt wird mit Hilfe von Hochfrequenz-Pulsen Energie auf die Gewebe übertragen, wodurch sich der magnetische Vektor in den einzelnen Geweben aus der longitudinalen in die transversale Orientierung bewegt. Danach relaxiert das Energieniveau der Protonen auf das Equilibrium und der Vektor bewegt sich in die Longitudinale zurück (Relaxation). Je nach Beschaffenheit der Gewebe erfolgt dieser Prozess unterschiedlich schnell. Je nachdem zu welchem Zeitpunkt nach der Energieübertragung das Bild generiert wird, unterscheidet sich damit die Signalintensität der einzelnen Gewebe. Diesen Sachverhalt kann man in zweierlei Hinsicht nutzen. Zum einen können durch die Wahl bestimmter Zeitparameter der MRT-Sequenzen verschiedene Kontraste erzeugt werden (wie z.B. beim Lateenhancement) oder die Relaxationszeit direkt pixelweise gemessen werden (T1- und T2- Mapping).

2.3.1 Allgemeine Mapping-Technik

Beim „Mapping“ werden quantitative Bilder bzw. Karten erstellt, in denen die Voxelinintensität direkt die Relaxationszeitenkonstanten abbildet.

Es werden mehrere Bilder mit unterschiedlicher Kontrastgewichtung zu unterschiedlichen Zeiten während der Relaxation aufgenommen und mit einem entsprechenden „post-processing“ weiterbearbeitet. Dabei können Bewegungskorrekturen notwendig sein und die Signalintensität muss entsprechend eines Models, das die Pulsfrequenz beschreibt, angepasst werden („Fitting“). Aus diesem „Fit“ werden die Relaxationszeiten extrahiert, um die Parameterkarten zu berechnen. (Ridgway 2010; Biglands, Radjenovic, und Ridgway 2012)

2.3.2 T2-Mapping

Das quantitative T2-Mapping dient der Bewertung von Ödemen bei Pathologien, die den Wassergehalt des Myokards verändern und somit die T2-Relaxationszeit des Gewebes verlängern. (Runge, Nitz, und Heverhagen 2018)

Zu diesen Pathologien zählen u.a. akute oder aktive Entzündungen. (Ferreira u. a. 2018)
Ein ungewöhnlich hoher Wert im T2-Mapping stimmt entsprechend mit einem abnormal hohen Signal im Myokard in einer T2-gewichteten Sequenz überein. (Runge, Nitz, und Heverhagen 2018)

Außerdem haben experimentelle und klinische Studien gezeigt, dass das T2-Mapping im Vergleich zur herkömmlichen T2-gewichteten Bildgebung akute Myokardödeme mit einer sehr guten diagnostischen Genauigkeit identifizieren kann und sich damit zur Früherkennung reversibler Myokarderkrankungen ohne den Einsatz von Kontrastmitteln oder ionisierender Strahlung eignet. Es zeigt dabei weniger Einschränkungen als die konventionelle und früher ausschließlich genutzte T2-gewichtete Bildgebung.

Einschränkungen der konventionellen T2 gewichteten Bildgebung sind z.B. ein hohes Signal, das durch stagnierendes Blut entsteht und die Unterscheidung zwischen Ödemen und subendokardialem Blut erschwert und andererseits ein myokardialer Signalverlust durch Bewegungsartefakte.

Zudem kann die Interpretation von regionalen Unterschieden in der Intensität des Myokardsignals bei der T2-gewichteten Sequenz je nach Sequenzparametern (Echozeiten, Schichtdicke, usw.) variieren. (P u. a. 2016; Giri u. a. 2009; D u. a. 2011)

2.3.2.1 T2-gewichtete Sequenz

Die eben schon erwähnte T2-gewichtete Sequenz dient dazu einen Kontrast zwischen Geweben mit unterschiedlicher T2-Zeit zu schaffen. Dabei erscheinen u.a. wässrige Flüssigkeiten und auch Entzündungen aufgrund ihrer langen T2-Zeit hell, während sich beispielsweise Muskelgewebe mit seiner relativ kurzen T2-Zeit dunkel darstellt. (Weishaupt, Köchli, und Marincek 2009) (**Abb. 4**)

Gewebeödeme lassen sich daher am besten in T2-gewichteten MRT-Bildern darstellen. (Abdel-Aty u. a. 2005)

Gewebe	Bildwichtung	
	T1	T2
Fett	Hell	Hell
Wässrige Flüssigkeit	Dunkel	Hell
Tumor	Dunkel	Hell
Entzündung	Dunkel	Hell
Muskel	Dunkel	Dunkel

Abbildung 4: Signalintensität verschiedener Gewebe und T1- und T2-gewichteten Bildern (Weishaupt, Köchli, und Marincek 2009)

2.3.3 T1-Mapping

Die Quantifizierung der T1-Relaxation mittels T1-Mapping mit und ohne Verwendung von gadoliniumhaltigen Kontrastmittel ist für die myokardiale Charakterisierung bei nicht-ischämischen Kardiomyopathien von großer Bedeutung. Es hat sich zur nichtinvasiven Methode der Wahl entwickelt, um diffuse Myokarderkrankungen zu beurteilen. (Puntmann u. a. 2016)

So können erniedrigte native T1-Werte u.a. auf die Anderson-Fabry-Krankheit oder Siderose hinweisen (Mavrogeni u. a. 2017), erhöhte native T1-Werte wiederum können auf

Veränderungen wie Myokardfibrose oder Gewebeödeme zurückzuführen sein. Ein niedriger post-KM-T1-Wert kann durch erhöhtes extrazelluläres Volumen bei fibrotischer Narbe, diffuser Fibrose oder auch extrazellulärem Ödem hervorgerufen werden, wie einige Studien belegen. (Runge, Nitz, und Heverhagen 2018; I. L u. a. 2008; CT u. a. 2012)

2.3.3.1 *Modified Look-Locker Inversion recovery (MOLLI)*

Quantitative parametrische Mapping-Techniken beruhen auf der Signalentwicklung über serielle Bilder, aus deren Werten die Parameter einer Exponentialkurve geschätzt werden, die T1-Zeit beschreibt dann den Zeitpunkt der Exponentialfunktion zu der 63% des Equilibriums erreicht sind. (Runge, Nitz, und Heverhagen 2018)

Ein gängiges Verfahren hierbei ist das von Messroghli et al beschriebene „Modified Look-Locker Inversion Recovery“ (MOLLI). Dabei handelt es sich um ein Pulssequenzschema, das die Messung und Kartierung von myokardialen T1 während einer MRT-Untersuchung in einem Atemzug ermöglicht. Im Vergleich zu der von Wacker et al. vorgestellten T1-Mapping-Technik mit Multishot-Sättigungswiederherstellungsbildern (Wacker u. a. 1999) weisen MOLLI-Bilder trotz ihrer relativ kurzen Erfassungszeit eine höhere Matrix auf und erhalten durch Verwendung eines Inversionsimpulses anstelle eines Sättigungspulses einen höheren dynamischen Signalbereich. (Messroghli u. a. 2004) Allerdings besitzt die T1-Schätzung bei kurzen T1-Zeiten eine geringere Genauigkeit, da der initiale Verlauf der Erholung nicht ausreichend gesampelt wird. (Ridgway 2010; Biglands, Radjenovic, und Ridgway 2012)

Die Bildaufnahme erfolgt bei der MOLLI EKG-getriggert an aufeinanderfolgenden Herzschlägen zum Zeitpunkt der Enddiastole. Dabei variieren die Inversionszeiten (TIs) und nehmen im Verlauf zu (**Abb. 5**). Zur Nachbearbeitung, also der Berechnung von T1-Werten, werden die Bilder dann entsprechend ihrer effektiven TI zu einem Datensatz zusammengefasst. (Messroghli u. a. 2004)

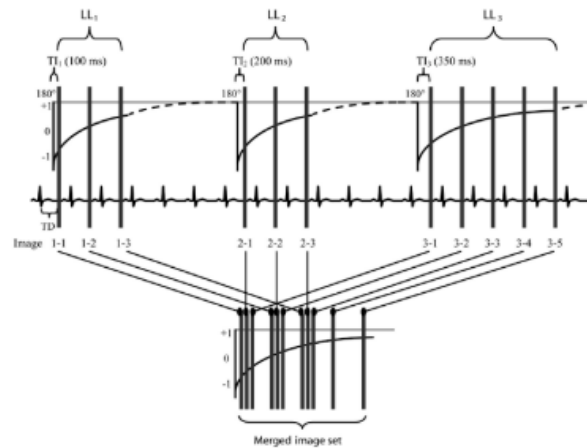


Abbildung 5: Pulssequenzschema der MOLLI (Messroghli u. a. 2004)

In **Abb. 5** ist das dabei angewandte Pulssequenzschema dargestellt.

Dabei werden je drei Bilder nach der ersten und zweiten Inversion und fünf Bilder nach der dritten Inversion erstellt. Zwischen jeder Inversion kommt es standardmäßig jeweils über einen Zeitraum von 3 Herzschlägen zu einer Wiederherstellung der Magnetisierung. Dieses Schema bezeichnet man auch als 3(3)3(3)5, wobei die in Klammer stehenden Zahlen für die Anzahl der Herzschläge stehen. (Ridgway 2010; Biglands, Radjenovic, und Ridgway 2012)

Ein Nachteil der originalen MOLLI ist die Abhängigkeit von der Herzfrequenz. Steigt diese, lässt die Genauigkeit der Methode nach (Ridgway 2010; Biglands, Radjenovic, und Ridgway 2012), weshalb in dieser Arbeit zwar nach demselben Prinzip vorgegangen wurde, die Zeiten zwischen den Inversionen jedoch nur jeweils 2 Herzschläge betrugen. Somit handelt es sich hierbei um ein 3(2)3(2)5 Pulssequenzschema.

2.3.4 Extrazelluläres Volumen (ECV)

Mittels der Werte des T1-Mappings vor und nach Kontrastmittelgabe und durch Einbeziehung des Bluthämatokrits (Hkt) (**Abb. 6**) können quantitative ECV-Karten erstellt werden, welche dann u.a. zur Identifikation einer Fibrose, eine Form des kardialen Remodelings, genutzt werden können. (Runge, Nitz, und Heverhagen 2018) Diese Messtechnik dient der Quantifizierung des Schweregrads der Erkrankung, erlaubt eine Aussage zur Prognose und ermöglicht eine frühe Diagnosestellung. (Gonzalez und Kramer 2015)

Im Vergleich zum T1-Mapping, welches auch durch das intrazelluläre Wasser beeinflusst wird, misst man mittels der quantitativen ECV-Karten ausschließlich den Extrazellularraum, der als Surrogatparameter der Fibrose gilt, aber bei akuten Ödemen natürlich auch verbreitert ist.

$$ECV = \frac{\frac{1}{T1_{Myokard\ post-KM}} - \frac{1}{T1_{Myokard\ nativ}}}{\frac{1}{T1_{Blutpool\ post\ KM}} - \frac{1}{T1_{Blutpool\ nativ}}} \times (100 - Hkt)$$

Abbildung 6: Allgemeine Formel zur Berechnung des ECV (Messroghli u. a. 2017)

Im Gegensatz zur LGE-Bildgebung (im Folgenden unter 2.3.5 beschrieben) kann das ECV auch mildere und globale Prozesse wie diffuse Ödeme und Fibrose erkennen. Dies kann als zusätzlicher Biomarker zur Identifizierung kardialer Veränderungen dienen, die vom LGE nicht erkannt werden. (Vita u. a. 2019; P. K. Kim u. a. 2017)

2.3.5 Late Enhancement

Lateenhancement Bilder werden mit sogenannten *Inversion Recovery Sequenzen* generiert. Dabei wird der magnetische Vektor zunächst um 180° invertiert und relaxiert (recovert) dann wieder bis zum Äquilibrium. Dabei ist der Vektor zunächst negativ, kreuzt dann die Null-Linie und relaxiert dann weiter mit positivem Vorzeichen.

Kontrastmittelspeichernde Gewebe relaxieren sehr schnell, das heißt der Vektor hat schon wieder ein stark positives Vorzeichen, wenn der Vektor des gesunden Myokards die Null-Linie kreuzt. Wenn exakt zu diesem Zeitpunkt Bilder akquiriert, werden hat fokal fibrotisches Gewebe daher ein stark positives Signal, während gesundes Myokard schwarz bleibt. (Weishaupt, Köchli, und Marincek 2009)

Es wird deshalb häufig zur Erkennung regionaler Fibrosen oder anderer Formen irreversibler Verletzungen eingesetzt (Schwab u. a. 2015) und spielt auch in der Vitalitätsbildgebung eine Rolle. (Ridgway 2010; Biglands, Radjenovic, und Ridgway 2012) Hier nimmt man sich das AHA 17 Modell zur Hilfe, in dem das Myokard in 17 Segmente eingeteilt wird.

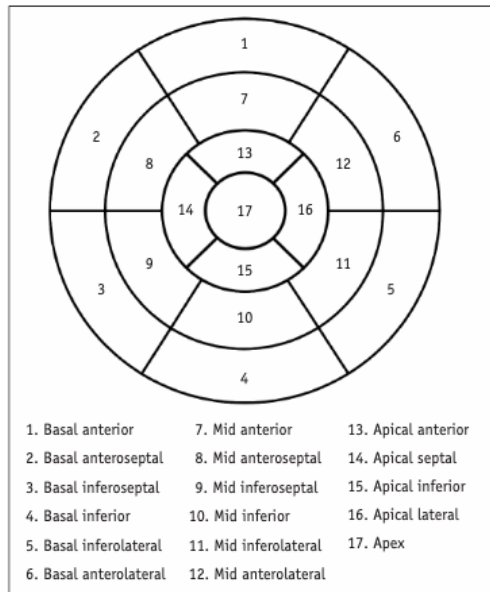


Fig. 1. American Heart Association 17-segment model of LV myocardium. LV = left ventricle

Abbildung 7: AHA 17 Modell (Lee u. a. 2019)

Das LGE ist jedoch nicht nur auf Infarktnarben beschränkt. Es zeigt sich auch in betroffenen Myokardregionen nach Infekten (CM 2015), wenn die Entzündung schwerwiegend genug ist, um zu einer Myozytenschädigung, gefolgt von Nekrose und Narbenbildung, zu führen. Dadurch kommt es zu einem zusätzlichen Kompartiment, in dem sich das Kontrastmittel ansammeln kann.

Typischerweise 10 Minuten nach Injektion, nach Auswaschen des Kontrastmittels aus dem nicht verletzten Myokard, besteht ein Konzentrationsunterschied des Kontrastmittels mit schwerer und weniger intensiver oder fehlender Myozytenschädigung. Dies ermöglicht die Visualisierung der Nekrose und Narbenbildung als Folge der differenziellen Anreicherung.

Bei einer akuten „infarktähnlichen“ Myokarditis ist dabei die Sensibilität hoch. (Schwab u. a. 2015)

Häufig lässt sich von dem Muster des Lateenhancements auf die zugrundeliegende Erkrankung rückschließen. Dabei unterscheidet man grundsätzlich von einem LGE ischämischer Ursache und einem LGE nicht-ischämischer Ursache. Ischämische Schäden zeigen dabei ein subendokardiales oder transmurales Enhancement, während entzündliche Schäden eher subepikardial auffällig sind. (Weishaupt, Köchli, und Marincek 2009)

Die vorliegende Studie befasst sich vor allem mit den typischen LGE-Mustern nicht-ischämischer Genese. Folgende Abbildung (**Abb. 8**) gibt einen kurzen Überblick über die verschiedenen typischen LGE-Muster mit dem jeweils damit assoziierten Krankheitsgeschehen.

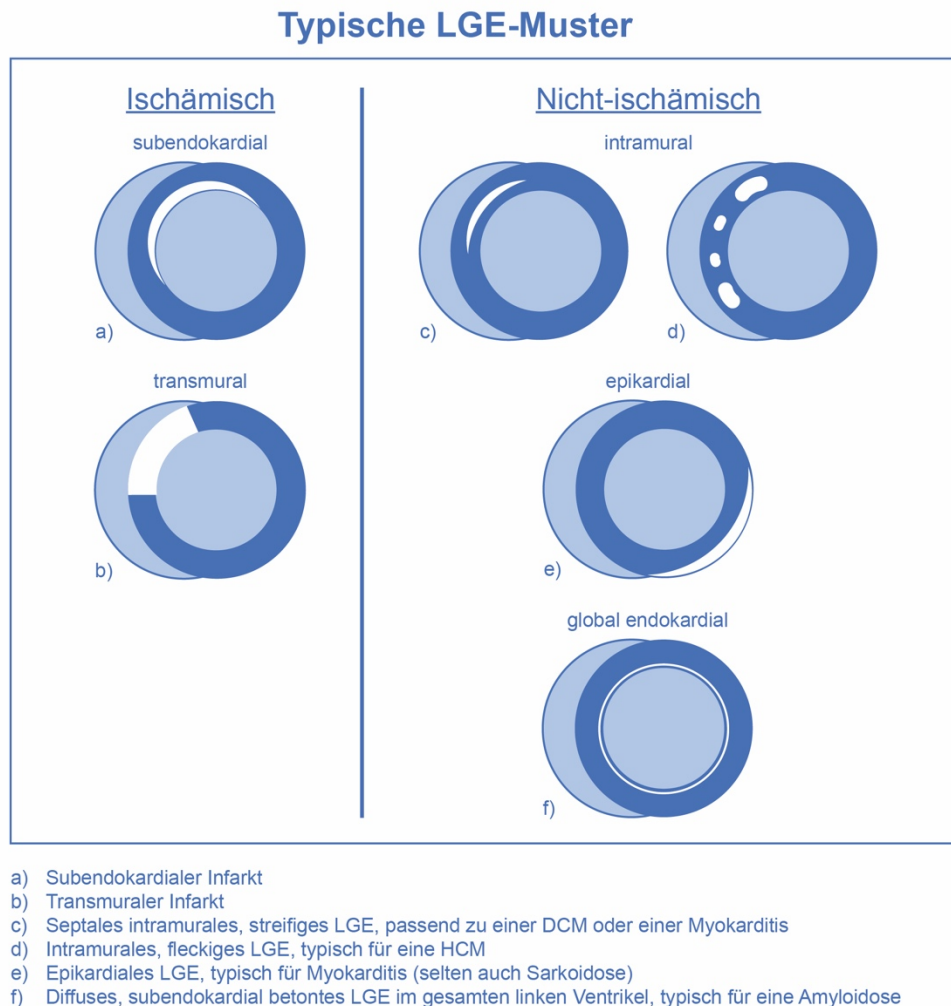


Abbildung 8: Typische LGE-Muster (eigene Abbildung angelehnt an (CM 2015; Greulich u. a. 2012)

Zu beachten ist jedoch, dass das LGE zwar den erweiterten extrazellulären Raum, der durch den Krankheitsprozess (Myozytennekrose, Fibrose, Ödem) entsteht, erkennt, dieser aber nicht die Aktivität der Entzündung signalisiert. (Ferreira u. a. 2018)

In der akuten Phase der Myokarditis sind dann Ödeme und nicht die Fibrose ursächlich für ein LGE. Da es sich bei dem Ödem um eine akute Reaktion des Herzmuskels handelt, nimmt das LGE im Verlauf wieder ab. (S und R 2016)

Handelt es sich wiederum um einen chronischen Prozess wie beim fibrotischen Umbau infolge einer Ischämie lässt sich das LGE dauerhaft nachweisen. (R. J. Kim und Judd 2003)

2.3.6 Kurze Zusammenfassung der angewendeten Bildgebung

Folgende Tabelle zeigt einen zusammenfassenden Überblick über die verschiedenen Methoden, mit denen sich Entzündung und Fibrose im Gewebe darstellen und erkennen lassen.

Methode	Erkennung von
T2-gewichtete Bilder	Entzündung
Early Gadolinium Enhancement (eGE)	Entzündung
T2-Mapping	Entzündung
T1-Mapping	Entzündung und (diffuse) Fibrose
Late Gadolinium Enhancement (LGE)	Fokale Fibrose
PET-MRT	Entzündung und Fibrose

Abbildung 9: Zusammenfassung

2.3.7 Funktionsanalyse

Steady state free precession- („SSFP“-) Sequenzen zeichnen sich durch sehr kurze Akquisitionzeiten und einen exzellenten Blut-Gewebe-Kontrast aus, sodass sie sich sehr gut zur Aufzeichnung sogenannter CINE-Sequenzen in hoher zeitlicher Auflösung eignen. (Weishaupt, Köchli, und Marincek 2009) CINE-Sequenzen werden in Orientierung des 2, 3 und 4-Kammerblicks sowie als Kurzachsenstapel akquiriert, der zur Volumetrie genutzt wird.

2.3.7.1 Volumetrie

Zur Bestimmung der Volumina (endsystolisch, enddiastolisch) des linken Ventrikels und der Ejektionsfraktion (EF) wird ein Kurzachsenstapel akquiriert, der die Ventrikel von der Basis bis zum Apex vollständig erfasst, so dass eine exakte Bestimmung der Herzfunktion ermöglicht wird. (Prokop u. a. 2007; Rosemeier u. a. 2017)

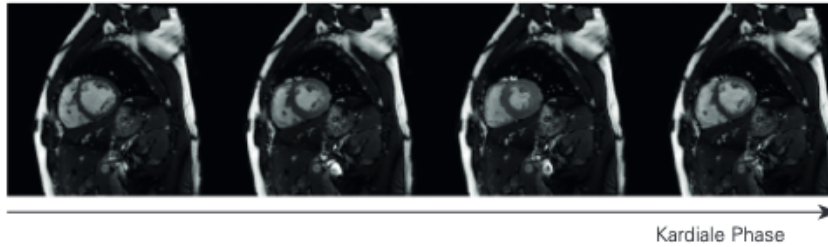


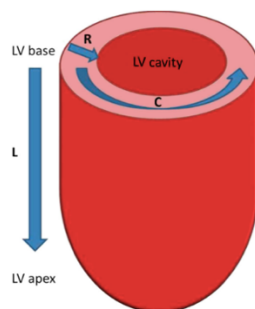
Abbildung 10: CINE-Bildgebung (Ridgway 2010; Biglands, Radjenovic, und Ridgway 2012)

2.3.7.2 Myokardialer Strain

Der myokardiale Strain (MS) misst den Grad der Verformung eines Myokardsegments von seiner Anfangslänge (L_0 , normalerweise in der Enddiastole) bis zu seiner minimalen Länge (L , normalerweise in der Endsystole) und wird als Prozentsatz ausgedrückt. Es wird durch die folgende Formel bestimmt:

$$MS = \frac{L - L_0}{L_0}$$

Abbildung 11: Berechnung des myokardialen Strains (Scatteia, Baritussio, und Bucciarelli-Ducci 2017)



L = Längsverkürzung, C = Umfangsverkürzung, R = radiale Verdickung selbst

Abbildung 12: Schematische Darstellung des linken Ventrikels und der Myokarddeformationsrichtung (Scatteia, Baritussio, und Bucciarelli-Ducci 2017)

Bei der Feature-Tracking- (FT-)Technologie handelt es sich um eine Nachbearbeitungsmethode, bei der retrospektiv die routinemäßig erfassten CINE-Bilder bearbeitet werden können.

Diese Technologie wurde zwar ursprünglich für zweidimensionale Bilder entwickelt, kann jedoch auch zur Verfolgung dreidimensionaler Bereiche angewendet werden. Das ermöglicht die gleichzeitige Erfassung aller Verformungsparameter, wodurch zusätzlich Artefakte aus der Bewegung durch die Ebene reduziert werden. (Scatteia, Baritussio, und Bucciarelli-Ducci 2017)

Das FT-Technologie kann gut in die klinische Praxis integriert werden, da dabei keine zeitaufwändigen Analysen und zusätzlichen Erfassungsverfahren erforderlich sind. Es dient zur Beurteilung von links- und rechtsventrikulären globalen und segmentalen Belastungen sowie der linksventrikulären Dyssynchronität. (Hor u. a. 2011)

Dabei erweisen sich alle Tracking-Techniken für globale Dehnungswerte als robuster und reproduzierbarer im Vergleich zu regionalen, wobei als die konsistentesten Parameter die globale Längs- und die globale Umfangsdehnung dienen. (Scatteia, Baritussio, und Bucciarelli-Ducci 2017)

Die Strain Rate, oder auch „Dehnungsrate“ bzw. „Rate der Spannungsänderung“ (Einheit 1/sek) ist hierbei ein noch besserer Indikator für die tatsächliche Kontraktilität, da er unabhängig von der Kammergröße oder der Vor- und Nachlast des Ventrikels ist. („Myocardial Strain Evaluation with Cardiovascular MRI: Physics, Principles, and Clinical Applications“ 2023)

3 Material und Methoden

3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien mit Definition DCM und HCM

Bei den dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen handelt es sich um eine prospektive klinische Register-Studie. Der Ethikantrag zur Durchführung der vorliegenden Studie wurde vor Studienbeginn von der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt.

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 3090 Patienten im Zeitraum von April 2017 bis Juli 2023 untersucht, bei denen eine klinische Indikation für ein Myokard-MRT sowie eine schriftliche Einverständniserklärung für die Studienteilnahme vorlagen. Diese Voraussetzungen waren zugleich auch die Einschlusskriterien für die Studie.

Aus dieser Gesamtkohorte wurden alle Patienten extrahiert, deren Diagnose entweder DCM oder HCM lautete.

Dabei wurde eine DCM definiert als reduzierte EF $< 50\%$ in Abwesenheit einer ischämischen Ursache bei gleichzeitiger Vergrößerung des auf die Körperoberfläche normierten enddiastolischen Volumens (EDVi) $> 105 \text{ ml/m}^2$. Einzelne DCM-Patienten hatten eine KHK in der Anamnese, einzelne auch Infarkte, sofern aber kein infarkttypisches Lateenhancement erkennbar war und das Ausmaß der KHK nicht erklärend für die Funktionseinschränkung war, so wurden die Patienten als DCM-Patienten klassifiziert.

Die Diagnose HCM wurde gestellt, wenn die auf die Körperoberfläche normierte, linksventrikuläre Masse LVMI $> 75 \text{ g/m}^2$ bei Männern und $> 65 \text{ g/m}^2$ bei Frauen betrug, und nicht durch eine Hypertonie erklärbar war.

Einzelne Patienten aus der Gruppe der HCM haben auch ein ischämietypisches Lateenhancement gezeigt, dies war aber umschrieben und nicht das krankheitsdefinierende Bild, so dass diese Patienten trotz des LGEs bei Dominieren der Hypertrophie nicht als ICM-Patienten bewertet wurden.

Zudem wurden 60 gesunde freiwillige Probanden (Volunteers) in die Studie eingeschlossen. Insgesamt ergab sich so ein Gesamtkollektiv von 542 Patienten.

Bis auf die gängigen Kontraindikationen einer MRT-Untersuchung (Schwangerschaft, Stillzeit, nicht MRT-taugliche Devices, Klaustrophobie, Adipositas per magna, Nierensuffizienz (GFR < 15)) gab es keine weiteren Ausschlusskriterien.

3.2 Studiendesign mit Consort-Schema

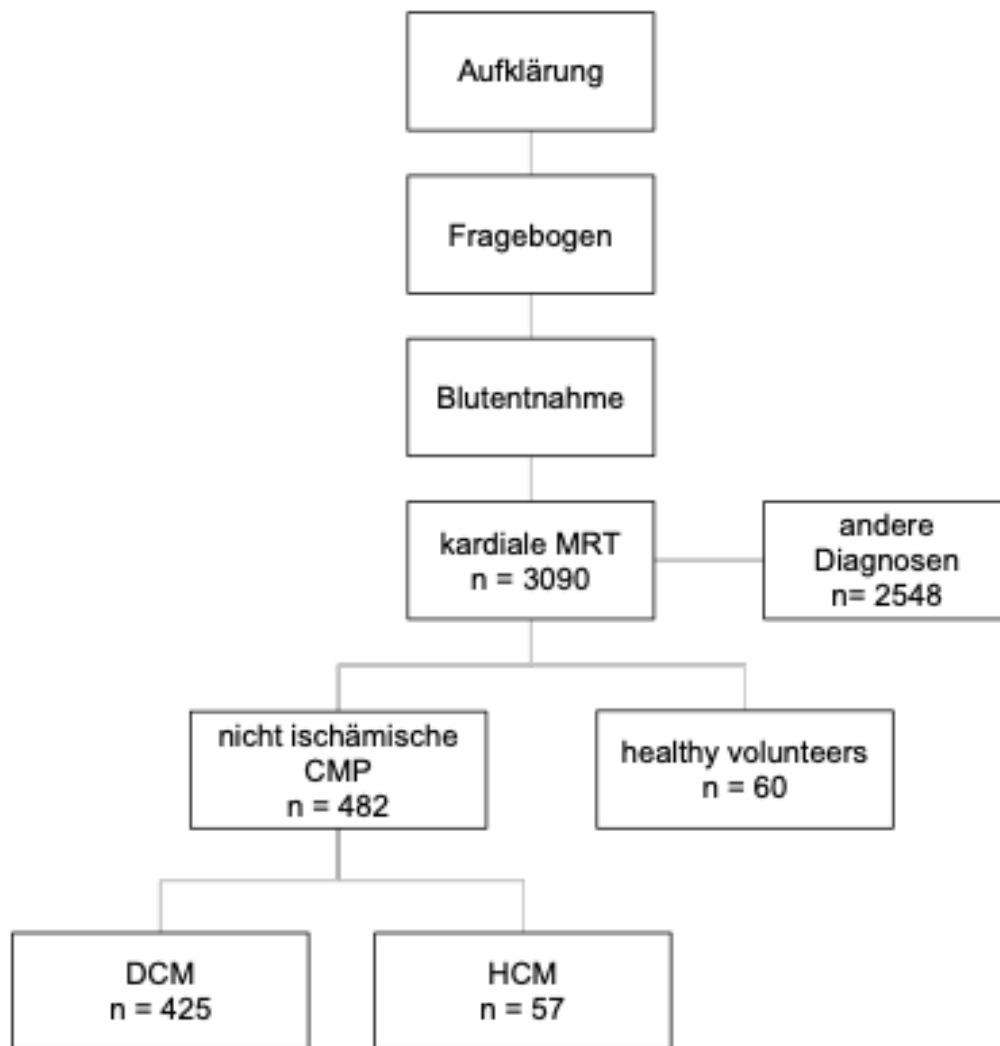


Abbildung 13: Consort Schema der vorliegenden Studie

Vor der Durchführung der CMR wurden die Patienten über die Untersuchung und die Studienteilnahme aufgeklärt. Im darauffolgenden Anamnesegespräch wurden persönliche Daten, Vorerkrankungen, Voroperationen, eventuelle Risikofaktoren, Medikamente und das aktuelle Befinden des Patienten erfasst. Anschließend wurden die Daten mittels einer ID anonymisiert.

Über den intravenösen Zugang, der im Zuge der Untersuchung zur Kontrastmittelapplikation gelegt wurde, wurde den Patienten zudem noch Blut abgenommen.

3.3 MRT-Untersuchung

Alle Patienten wurden an einem 3 Tesla-Scanner (Skyra, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) in der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim untersucht.

Vor Beginn der Untersuchung wurden auf der Brust des Patienten EKG-Elektroden angebracht. Durch deren Ableitung konnte die komplette Untersuchung EKG-getriggert ablaufen und Bewegungsartefakte aufgrund der Herzbewegungen konnten somit minimiert werden. Der Patient wurde auf dem Rücken mit dem Kopf vorwärts gelagert und über den zu untersuchenden Thoraxbereich wurde eine 18-Kanal-Phased-Array-Bodyspule fixiert. Zum Hörschutz und für die Ansage von Atemkommandos wurden dem Patienten Kopfhörer aufgesetzt.

Der zuvor gelegte venöse Zugang wurde mit der Kontrastmittelpumpe verbunden, sodass während der Untersuchung ohne Unterbrechung von außen das Kontrastmittel (KM) (Dotarem® 0,15 mmol / kg Körpergewicht) zum gegebenen Zeitpunkt automatisch appliziert werden konnte. Nach Überprüfung der EKG-Ableitung wurde der Patient mit dem Tisch in die MRT-Gantry auf die passende Position gefahren und die Untersuchung konnte beginnen.

3.3.1 Einstellung der MRT-Parameter

Die CINE-CMR-Sequenzen mit SSFP wurden mit retrograder EKG-gesteuerter Atemhaltetechnik endexpiratorisch aufgenommen. Hierbei handelt es sich um 2-, 3- und 4-Kammer-Langachsenansichten sowie um 13 Kurzachsensegmente, die von der Basis bis zu Spitze des Herzens reichen. Mittels der CINE-Sequenzen lassen sich die volumetrischen Herzparameter bestimmen.

Die Bildgebungsparameter der Untersuchung am 3T-MRT-Scanner waren Echo time (TE) = 1,38 ms, Repetition time (TR) = 3,15 ms, flip angle (FA) = 50 °, bandwidth 962

Hz/px, Field of View (FOV) = 380 mm, voxel size 1.8 x 1.8 x 8.0 mm, slice thickness 8 mm, interslice gap 2 mm.

Für das native T1-Mapping wurden eine apikale, eine midventrikuläre und eine basale Schicht der kurzen Achse verwendet. Angewandt wurde eine SSFP-basierte balancierte Modified Look-Locker Inversion Recovery (MOLLI) 3(2)3(2)5 und ein flip angle von 50°. Weitere Einstellungsparameter der Sequenz waren TE = 1.14 ms, TR = 3,1 ms, bandwidth = 108 Hz/px, FOV = 350 mm, voxel size = 1.4 x 1.4 x 8.0 mm, slice thickness = 8mm, non-selective inversion pulse, minimum inversion time 260 ms, inversion time increment 30 ms.

Für das T2-Mapping wurden ebenfalls eine apikale, eine midventrikuläre und eine basale Schicht der kurzen Achse verwendet. Die T2 preparation times waren 0, 30 und 55 ms, der flip angle betrug 12°. Weitere Einstellungsparameter der Sequenz waren TE = 1.34 ms, TR = 4,2 ms, bandwidth = 108 Hz/px, FOV = 350 mm, voxel size = 1.8 x 1.8 x 8.0 mm, slice thickness = 8mm.

Auch beim post KM T1 Mapping wurde eine apikale, eine midventrikuläre und eine basale Schicht der kurzen Achse verwendet. Auch diese wurden mittels SSFP-basierter balancierter Modified Look-Locker Inversion Recovery (MOLLI) 3(2)3(2)5 und einem flip angle von 50° durchgeführt. Die Einstellungsparameter stimmen mit denen des T1-Mappings überein.

Für das Late Enhancement wurden segmentierte Gradientenechosequenzen mit Inversion Recovery 10 bis 15 Minuten nach intravenöser Injektion des Kontrastmittels in 13 Kurzachsen- und einer 2-, einer 3- und einer 4-Kammer-Langachsenansicht aufgenommen. Typische Parameter waren TE 1,97 ms, TR 3,5 ms, flip angle 20°, bandwidth 289 Hz/px, FOV 370 mm, voxel size 1.3 x 1.3 x 8.0 mm, slice thickness 8 mm.

3.3.2 MRT-Protokoll

Zunächst wurden Übersichtsaufnahmen, sogenannte Localizer, als SSFP-Single-Shot-Sequenzen durchgeführt, um die folgende MRT-Untersuchung zu planen. Das Herz wurde dabei im Isozentrum positioniert.

Die vordere lange Achse (VLA) wurde auf dem transaxialen Localizer, der einen 4-Kammer-Blick darstellt, geplant. Die Planung erfolgte senkrecht auf die Mitte der Mitralklappe und durch die Herzspitze. Die hintere lange Achse (HLA) wurde nach demselben Prinzip dann in der VLA geplant.

Die Planung der Localizer der kurzen Achse (SAX) erfolgte auf Grundlage der VLA und HLA senkrecht auf die Verbindung zwischen der Mitte der Mitralklappe bis zur Mitte der Herzspitze. Als Messfenster dienen die Vorhöfe und der linke Ventrikel.

Anschließend wurde die CINE 4-Kammer-Blick-Sequenz auf dem SAX-Localizer und der VLA geplant.

Die folgende Sequenz 5 into 3 (5/3) wurde ebenfalls im 4K-Blick und der VLA geplant. Die Planung der Kippung in der Diastole erfolgt dabei senkrecht auf die Verbindung zwischen der Mitte der Mitralklappe bis zur Mitte der Herzspitze. Die Planung der Ausdehnung in der Systole erfolgte hierbei von der Mitralklappenebene bis zum Innenrand der Herzspitze. Danach wurde die Anzahl der Schichten von 5 auf 3 reduziert.

Der darauffolgende Frequenz-Scout wurde auf dem 4K-Blick und dem 5/3 SAX geplant. Das sich ihm anschließende T1- und T2-Mapping bedurfte keiner weiteren Planung, da eine Kopiereferenz hinterlegt war, jedoch musste die Achse der Schichten unverändert bleiben.

Dasselbe galt auch für den Perfusionstest. Die Kontrastmittelpumpe wurde auf 0,075 mmol/kg KG Kontrastmittel eingestellt und nach 3 Herzschlägen während der Messung erfolgte dessen Applikation.

Im Anschluss an den Perfusionstest wurden die CINE-Sequenzen der SAX aufgenommen, welche auf der 5/3-Sequenz geplant wurden. Die Ausdehnung der Sequenz reichte vom Vorhof direkt unterhalb der Mitralklappe bis knapp oberhalb der Herzspitze. Danach

wurde der CINE-3-Kammer-Blick, basierend auf dem Localizer der SAX, dem 4K-Blick und der VLA durch den linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) und in der Herzspitze, geplant. Ihm folgte die CINE-Sequenz des 2-Kammer-Blicks, dessen Planungsgrundlage der Localizer der SAX, der 4K-Blick und die VLA bildeten. Die Planung erfolgte hierbei senkrecht auf die Mitte der Mitralklappe und durch die Herzspitze parallel zum Septum.

Für das Late Enhancement wurde im Vorfeld der TI Scout auf der mittleren kurzen Achse von 5/3 geplant. Zunächst wurde das Late Enhancement in der SAX gefahren und dafür auch auf den CINE SAX-Sequenzen geplant. Dabei erstreckte sich die Ausdehnung vom Vorhof direkt oberhalb der Mitralklappe bis knapp unterhalb der Herzspitze. Abschließend folgte dann das Late Enhancement im 4K-, 2K- und 3K-Blick, welche sich in den entsprechenden CINE-Sequenzen planen ließen.

Auch das post-KM-Mapping bedurfte keiner weiteren Planung, da eine Kopiereferenz hinterlegt war. Die Achse der Schichten musste auch hier unverändert bleiben.

Nach Beendigung des MRT-Protokolls wurde der Patient aus der MRT-Gantry gefahren, der venöse Zugang wurde entfernt und es konnte mit der Auswertung der MRT-Untersuchung begonnen werden.

3.4 Auswertung der MRT-Untersuchung

3.4.1 Syngo.via

Zur Auswertung der Mapping-Bilder wurde das Programm Syngo.via (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) herangezogen.

Sowohl die mittleren nativen T1- und T2-, als auch die post-KM-T1-Werte wurden in einer Region of Interest (ROI) im mittelventrikulären Septum, sowie bei den T1-Bildern zusätzlich im Blutpool, berechnet. Die ROI wurde hierbei von einem erfahrenen Untersucher definiert, welcher diese mit Präzision in die jeweiligen Bereiche gelegt hatte. (Abb. 14-16)

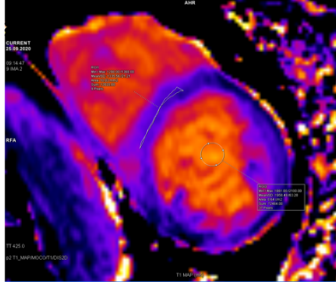


Abbildung 14: T1 nativ mit ROIs im Myokard und Blutpool (eigene Abb.)

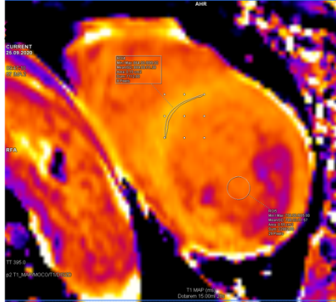


Abbildung 15: T1 post-KM mit ROIs im Myokard und Blutpool (eigene Abb.)

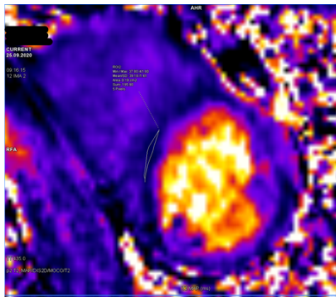


Abbildung 16: T2 nativ mit ROI im Myokard (eigene Abb.)

Mithilfe der zuvor errechneten Mapping-Werte und des Hämatokrits (Hkt) aus dem peripher-venös abgenommenen Blut des Patienten, ließ sich mit folgender Formel das ECV berechnen:

$$\lambda - \text{Syngovia} - \text{FFM} = \frac{\frac{1}{t1 \text{ post KM Myokard}} - 1}{\frac{1}{t1 \text{ nativ Myokard}}} = \frac{\frac{1}{t1 \text{ post KM Blutpool}} - 1}{\frac{1}{t1 \text{ nativ Blutpool}}}$$

$$\text{ECV} - \text{Syngovia} - \text{FFM} = \lambda - \text{Syngovia} - \text{FFM} \times \left(1 - \frac{\text{Hkt}}{100}\right)$$

Abbildung 17: Berechnung des ECV-Syngovia-FFM

3.4.2 LGE

Für die Messung des Late Enhancements wurde gadoliniumhaltiges Kontrastmittel (0,15mmol Gadotersäure pro kg/KG) intravenös appliziert.

Ausgewertet wird das LGE-Signal 15 Minuten nach der KM-Gabe. LGE-positiv wird ein Myokardareal dann gewertet, wenn die Signalintensität eines Voxels den Schwellenwert nach dem full width half maximum Prinzip überschritten hat.

3.4.3 Volumetrie nach Simpson

Für die weiteren Funktionsanalyse des Myokards wurde die cvi42-Software (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Kanada) eingesetzt.

Für die Volumenmessungen einschließlich der linksventrikulären Funktion wurde der linke Ventrikel (LV) in Kurzachsenschnitten von der Basis bis zur Spitze abgedeckt. Endokardiale und epikardiale Konturen wurden in der Enddiastole und Endsystole unter Ausschluss der Papillarmuskeln gezeichnet (s. **Abb. 18**), um das enddiastolische Volumen (EDVi), das endsystolische Volumen (ESVi) und das Schlagvolumen (SVi), dessen Werte sich hierbei jeweils auf die Körperoberfläche beziehen, sowie die LV-EF zu bestimmen.

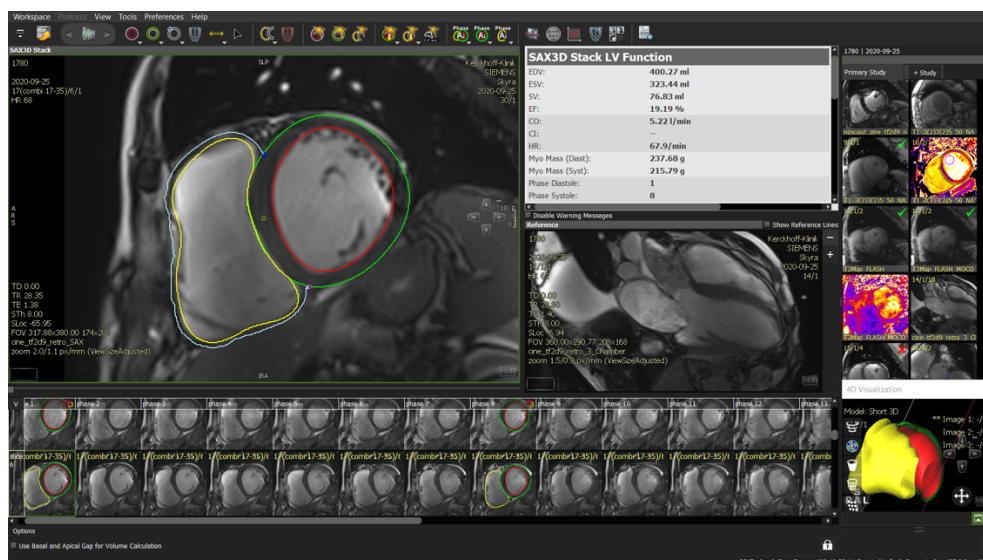


Abbildung 18: Übersicht der cvi42-Software mit endo- und epikardialen Konturen in der Endsystole und Enddiastole (eigene Abb.)

3.4.4 Strain

Für den linksventrikulären Strain wurden die LV-endokardialen und epikardialen Grenzen in der enddiastolischen Phase in den Kurzachsen- sowie in den 2-Kammer- und 4-Kammer-Langachsen-CINE-Bildern nachgezeichnet, wobei auch hierbei die linksventrikulären Papillarmuskeln sorgfältig ausgeschlossen wurden.

Die Software hat Konturen automatisch über alle Phasen propagiert. Die globalen Strainwerte (in longitudinaler und circumferentieller Orientierung) in der Kurz- und Langachsenansicht wurden von der Software automatisch abgeleitet. Die über den Herzzyklus propagierten Konturen wurden sorgfältig überprüft, um die Genauigkeit der Konturen sicherzustellen. Der globale circumferentielle strain (GCS) und der globale longitudinale Strain (GLS) wurden bestimmt.

3.5 Statistische Analyse

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt, kategoriale Variablen als absolute Häufigkeiten und Prozentwerte.

Tests auf Unterschiedlichkeit der Gruppen wurden im Falle von kontinuierlich-skalierten Variablen mithilfe einer ANOVA durchgeführt, kategoriale Variablen wurden mithilfe eines Chi²-Tests untersucht.

Ein P-Wert < 0,05 wurde als signifikant angenommen.

Post-Hoc Tests nach ANOVA wurden mithilfe des Scheffe-Tests gerechnet.

Die Stärke des Zusammenhanges zweier Variablen wurde mithilfe einer linearen Regressionsanalyse gerechnet. Berichtet werden die standardisierten Beta-Koeffizienten.

Alle Berechnungen wurden mit der Software Starta 15 durchgeführt (StartaCorp, College Station, Texas, USA)

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von April 2017 bis Juli 2023 wurden insgesamt 3090 Probanden in die Registerstudie aufgenommen, von denen 482 Patienten sowie 60 Volunteers zum Gesamtkollektiv der vorliegenden Arbeit zählen.

	DCM	HCM	Volunteer	all	p-value
N	425 (78.4%)	57 (10.5%)	60 (11.1%)	542 (100.0%)	
Alter (manuell)	58.47 ± 13.82	57.37 ± 14.69	31.93 ± 8.03	55.42 ± 15.75	<0.001
Geschlecht					
männlich	288 (67.8%)	40 (70.2%)	30 (50.0%)	358 (66.1%)	0.019
weiblich	137 (32.2%)	17 (29.8%)	30 (50.0%)	184 (33.9%)	
Body Mass Index (BMI)	27.82 ± 5.53	29.72 ± 6.69	23.57 ± 3.10	27.55 ± 5.65	<0.001
nt-pro-BNP (pg/ml)	2200.34 ± 5306.18	1527.37 ± 2785.12		2119.07 ± 5071.04	0.380
troponin t (pg/ml)	30.98 ± 91.78	92.92 ± 429.07		38.25 ± 170.35	0.020
eGFR MDRD	89.05 ± 30.19	85.74 ± 27.82		88.65 ± 29.90	0.454
CRP	0.77 ± 1.69	0.51 ± 1.12		0.74 ± 1.63	0.305
HbA1c-Prozent	6.37 ± 0.86	. ± .		6.37 ± 0.86	.
Hkt	43.54 ± 5.18	43.60 ± 6.10		43.55 ± 5.30	0.932
Arterielle Hypertonie					
nein	170 (40.0%)	16 (28.1%)		246 (45.4%)	<0.001
ja	255 (60.0%)	41 (71.9%)		296 (54.6%)	
Dyslipidämie					
nein	260 (61.2%)	35 (61.4%)		355 (65.5%)	<0.001
ja	165 (38.8%)	22 (38.6%)		187 (34.5%)	
Diabetes Mellitus					
nein	344 (80.9%)	47 (82.5%)		451 (83.2%)	0.001
ja	81 (19.1%)	10 (17.5%)		91 (16.8%)	
Raucher					
nein	183 (43.1%)	22 (38.6%)		265 (48.9%)	<0.001
ja	108 (25.4%)	19 (33.3%)		127 (23.4%)	
Ex-Raucher	134 (31.5%)	16 (28.1%)		150 (27.7%)	
Familiäre Disposition					
nein	289 (68.0%)	35 (61.4%)		384 (70.8%)	<0.001
ja	136 (32.0%)	22 (38.6%)		158 (29.2%)	

Tabelle 1: Kollektivbeschreibung anhand der Baseline-Charakteristika

(eGFR MDRD = Näherungsformel für die geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate, Hkt = Hämatokrit)

Im Gesamtkollektiv waren die Studienteilnehmer im Durchschnitt 55,4 Jahre alt, wobei zwei Drittel von ihnen männlichen Geschlechts waren. Der BMI betrug im Mittel 28.

Da es sich bei den Volunteers um freiwillige Probanden handelte, die sich lediglich einer nativen MRT-Untersuchung unterzogen, wurden keine Daten hinsichtlich des Blutdruckes, der Blutwerte oder sonstiger im Fragebogen abgefragter Vorerkrankungen und Medikation erhoben.

Die im Folgenden beschriebenen Werte spiegeln folglich nur die der Patienten (ohne Volunteers) wider. Sowohl die eGFR mit 88,65 ml/min als auch der Hämatokrit mit 43,55 % lagen im Normbereich. Laborchemisch zeigte sich das troponin t im Gesamtkollektiv erhöht mit 38,25 ng/ml ebenso das nt-pro-BNP mit 2119,07 ng/ml. Sowohl das CRP mit 0,74 mg/l als auch der HbA1c mit 6,37% lagen im Normbereich

Insgesamt 296 der in der Studie eingeschlossenen Patienten litten an Bluthochdruck, 91 an Diabetes mellitus. Erhöhte Blutfettwerte wiesen 187 der Patienten auf. Bei der Befragung nach ihrem Raucherstatus gaben 127 Patienten an noch zu rauchen, bei 150 lag das Rauchen mindestens 6 Monate zurück. 265 gaben an, noch nie geraucht zu haben.

Die Frage nach der familiären Disposition bezüglich kardialer Erkrankungen bejahten insgesamt 158 der Patienten.

Die erfassten Daten hinsichtlich der Symptome, Vorerkrankungen und eingenommener Medikamente können den folgenden **Tabellen 2 und 3** entnommen werden.

Dyspnoe bei leichter Belastung bzw. in Ruhe hatten 143 Patienten (NYHA-Klasse III/IV).

109 Patienten beklagten Brustschmerzen schon bei leichter körperlicher Belastung und auch in Ruhe, wodurch sie deutlich in ihrer alltäglichen Aktivität eingeschränkt wurden (CCS III/IV).

24 Patienten hatten in ihrem Leben schon einmal einen Herzinfarkt erlitten, einer Revaskularisation mittels PCI oder CABG unterzogen sich 44 Patienten der Studie.

Insgesamt gaben 25 Patienten einen stattgehabten Schlaganfall bzw. transitorische ischämische Attacke (TIA) an, 15 Patienten litten an einer peripheren Verschlusskrankheit (pAVK). Vorhofflimmern wurde von 131 Patienten berichtet.

	DCM	HCM	Volunteer	all	p-value
N	425 (78.4%)	57 (10.5%)	60 (11.1%)	542 (100.0%)	
NYHA-Klasse derzeit					
0	157 (36.9%)	25 (43.9%)	60 (100.0%)	242 (44.6%)	<0.001
I	44 (10.4%)	7 (12.3%)	0 (0.0%)	51 (9.4%)	
II	96 (22.6%)	10 (17.5%)	0 (0.0%)	106 (19.6%)	
III	86 (20.2%)	8 (14.0%)	0 (0.0%)	94 (17.3%)	
IV	42 (9.9%)	7 (12.3%)	0 (0.0%)	49 (9.0%)	
Brustschmerz: CCS					
CCS I	14 (3.3%)	2 (3.5%)	0 (0.0%)	16 (3.0%)	<0.001
CCS II	29 (6.8%)	4 (7.0%)	0 (0.0%)	33 (6.1%)	
CCS III	28 (6.6%)	4 (7.0%)	0 (0.0%)	32 (5.9%)	
CCS IV	68 (16.0%)	9 (15.8%)	0 (0.0%)	77 (14.2%)	
CCS O	286 (67.3%)	38 (66.7%)	60 (100.0%)	384 (70.8%)	
Z.n. Myokardinfarkt					
nein	407 (95.8%)	51 (89.5%)	60 (100.0%)	518 (95.6%)	0.020
ja	18 (4.2%)	6 (10.5%)	0 (0.0%)	24 (4.4%)	
Koronare Herzkrankheit					
nein	345 (81.4%)	48 (84.2%)	0 (0.0%)	393 (81.7%)	0.602
ja	79 (18.6%)	9 (15.8%)	0 (0.0%)	88 (18.3%)	
PCI oder CABG					
nein	390 (91.8%)	48 (84.2%)	60 (100.0%)	498 (91.9%)	0.007
ja	35 (8.2%)	9 (15.8%)	0 (0.0%)	44 (8.1%)	
Schlaganfall/TIA					
nein	401 (94.4%)	56 (98.2%)	60 (100.0%)	517 (95.4%)	0.082
ja	24 (5.6%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	25 (4.6%)	
PAVK					
nein	411 (96.7%)	56 (98.2%)	60 (100.0%)	527 (97.2%)	0.307
ja	14 (3.3%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	15 (2.8%)	
Vorhofflimmern-/flattern					
nein	308 (72.5%)	43 (75.4%)	60 (100.0%)	411 (75.8%)	<0.001
ja	117 (27.5%)	14 (24.6%)	0 (0.0%)	131 (24.2%)	

schreibung anhand der Baseline-Charakteristika, Symptome und Vorgeschichte

(aHT = arterielle Hypertonie; DM = Diabetes mellitus; VHF = Vorhofflimmern; NYHA = Klassifikation von Dyspnoe nach der New York Heart Association zum Zeitpunkt der Datenerhebung; CCS = Klassifikation von Angina pectoris Beschwerden nach der Canadian Cardiovascular Society; CABG = Coronary artery bypass graft; PCI = percutan coronary intervention; TIA = transitorische ischämische Attacke; pAVK = periphere Verschlusskrankheit;)

Bei den von den Patienten eingenommenen Medikamenten handelte es sich vornehmlich um Betablocker (271 Patienten), ACE-Hemmer (134 Patienten), AT1 Rezeptor Antagonisten (101 Patienten), Aldosteron-Antagonisten (122 Patienten), Sacubitril/Valsartan (53 Patienten), SGL-T 2 Inhibitoren wurden hingegen nicht eingenommen. ASS (104 Patienten) und Statine (129 Patienten) wurden häufig eingenommen. Auch Diuretika waren stark vertreten, allen voran Schleifendiuretika (138 Patienten) und Thiazid Diuretika (55 Patienten). Insgesamt 68 Patienten nahmen zudem einen Ca-Antagonisten ein und im Zuge einer Blutverdünnung gehörten neben ASS vor allem die NOAKs (80 Patienten) zu den verabreichten Medikamenten. Außerdem eingenommen wurden Thienopyridin (7 Patienten) und Vitamin-K-Antagonisten (28 Patienten).

	DCM	HCM	Volunteer	all	p-value
N	425 (78.4%)	57 (10.5%)	60 (11.1%)	542 (100.0%)	
ACE Hemmer					
nein	305 (71.8%)	43 (75.4%)	60 (100.0%)	408 (75.3%)	<0.001
ja	120 (28.2%)	14 (24.6%)	0 (0.0%)	134 (24.7%)	
AT1 Rezeptorantagonist					
nein	340 (80.0%)	41 (71.9%)	60 (100.0%)	441 (81.4%)	<0.001
ja	85 (20.0%)	16 (28.1%)	0 (0.0%)	101 (18.6%)	
Betablocker					
nein	187 (44.0%)	24 (42.1%)	60 (100.0%)	271 (50.0%)	<0.001
ja	238 (56.0%)	33 (57.9%)	0 (0.0%)	271 (50.0%)	
Sacubitril/Valsartan					
nein	302 (85.3%)	47 (97.9%)	0 (0.0%)	349 (86.8%)	0.015
ja	52 (14.7%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	53 (13.2%)	
SGLT2					
Nein	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	.
Aldosteron Antagonist					
nein	313 (73.6%)	47 (82.5%)	60 (100.0%)	420 (77.5%)	<0.001
ja	112 (26.4%)	10 (17.5%)	0 (0.0%)	122 (22.5%)	
Thiazid					
nein	380 (89.6%)	46 (80.7%)	0 (0.0%)	426 (88.6%)	0.047
ja	44 (10.4%)	11 (19.3%)	0 (0.0%)	55 (11.4%)	
Schleifendiuretikum					
nein	294 (69.2%)	50 (87.7%)	60 (100.0%)	404 (74.5%)	<0.001
ja	131 (30.8%)	7 (12.3%)	0 (0.0%)	138 (25.5%)	
Ca-Antagonist					
nein	377 (88.7%)	37 (64.9%)	60 (100.0%)	474 (87.5%)	<0.001
ja	48 (11.3%)	20 (35.1%)	0 (0.0%)	68 (12.5%)	
ASS					
nein	330 (77.6%)	48 (84.2%)	60 (100.0%)	438 (80.8%)	<0.001
ja	95 (22.4%)	9 (15.8%)	0 (0.0%)	104 (19.2%)	
Thienopyridin					
nein	420 (98.8%)	55 (96.5%)	60 (100.0%)	535 (98.7%)	0.220
ja	5 (1.2%)	2 (3.5%)	0 (0.0%)	7 (1.3%)	
Statin					
nein	312 (73.4%)	41 (71.9%)	60 (100.0%)	413 (76.2%)	<0.001
ja	113 (26.6%)	16 (28.1%)	0 (0.0%)	129 (23.8%)	
Vit.-K Antagonist					
nein	400 (94.1%)	54 (94.7%)	60 (100.0%)	514 (94.8%)	0.156
ja	25 (5.9%)	3 (5.3%)	0 (0.0%)	28 (5.2%)	
Neues orales Antikoagulans (NOAC)					
nein	353 (83.1%)	49 (86.0%)	60 (100.0%)	462 (85.2%)	0.002
ja	72 (16.9%)	8 (14.0%)	0 (0.0%)	80 (14.8%)	

Tabelle 3: Kollektivbeschreibung anhand der Baseline-Charakteristika, Medikamente

4.2 Ergebnisse der MRT-Volumetrie

Alle erhobenen Daten hierzu sind in **Tabelle 4** einzusehen.

Im Gesamtkollektiv lag das auf die Körperoberfläche bezogene linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LV-EDVi) im Mittel bei 104,1 ml/m² und das endsystolische Volumen (LV-ESVi) bei 64,3 ml/m².

Die linksventrikuläre Auswurfraction (LV-EF) betrug durchschnittlich 41% und war damit auch im Gesamtkollektiv eingeschränkt.

	DCM	HCM	Volunteer	all	p-value
N	425 (78.4%)	57 (10.5%)	60 (11.1%)	542 (100.0%)	
LV-EF (%)	35.10 ± 11.52*	61.56 ± 15.07	63.02 ± 4.69	40.97 ± 15.99	<0.001
LV-ESVi (ml/m ²)	72.83 ± 34.32*	35.44 ± 26.56	31.58 ± 5.70	64.33 ± 35.55	<0.001
LV-EDVi (ml/m ²)	109.24 ± 37.13*	85.21 ± 26.66	85.50 ± 13.78	104.08 ± 35.66	<0.001
myocardial mass (g/m ² BSA)	63.26 ± 22.98*	89.95 ± 27.26*	38.22 ± 16.13	63.29 ± 25.77	<0.001
GLS (%)	-11.56 ± 4.99*	-13.56 ± 3.60*	-20.47 ± 2.79	-12.92 ± 5.49	<0.001
GCS (%)	-11.34 ± 4.81*	-16.38 ± 4.07*	-21.38 ± 6.04	-13.20 ± 6.03	<0.001

Tabelle 4: Ergebnisse der MRT-Volumetrie,

* = Unterschied zu Volunteers $p < 0,05$

Bei der vergleichenden Betrachtung der einzelnen Patientenkohorten im Vergleich zu den gesunden Volunteers werden Unterschiede in allen untersuchten Volumetrie-Parametern ersichtlich.

Die signifikanten Unterschiede sind anhand der Boxplot-Diagramme (**Abb. 19-24**) ersichtlich.

Dabei ist das LV-EDVI der Patienten mit DCM signifikant höher als das der Volunteers (**Abb. 19**)

Auch das LV-ESVI der Patienten mit DCM ist signifikant höher als das der Volunteers (**Abb. 20**).

Die Auswurfraction der an DCM-Erkrankten ist signifikant geringer als bei den Volunteers. (**Abb. 21**), die myokardiale Masse ist sowohl bei DCM- als auch bei HCM-Patienten signifikant höher (**Abb. 22**).

Trotz normaler EF der HCM-Patienten sind sowohl GCS als auch GLS sowohl der DCM-Patienten als auch der HCM-Patienten signifikant schlechter im Vergleich zu den Volunteers (**Abb. 23 und 24**).

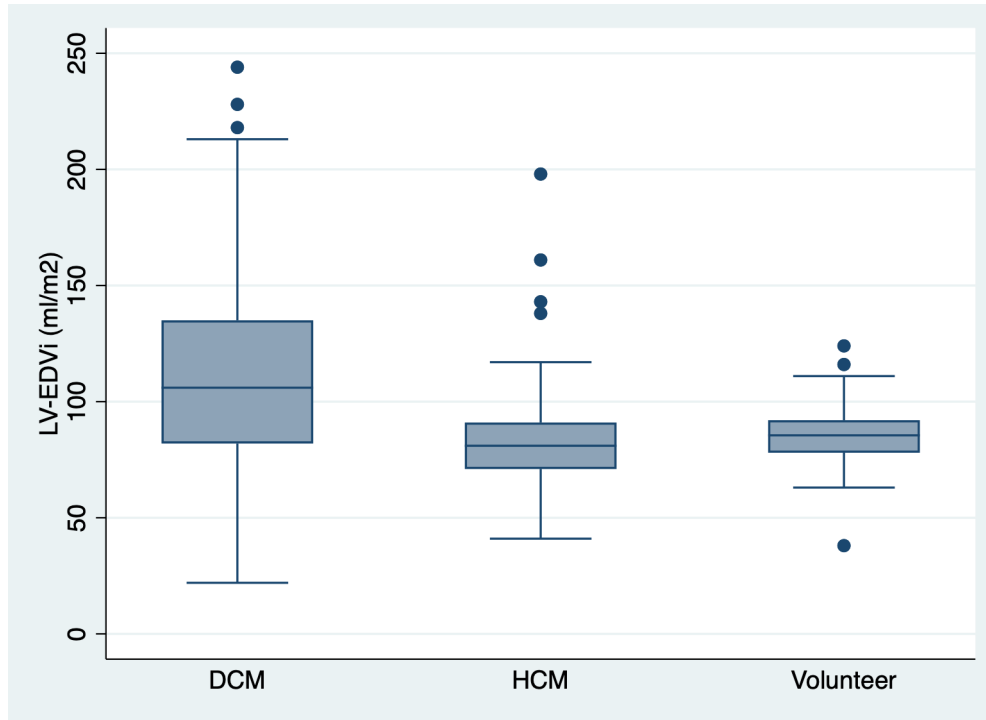


Abbildung 19: LV-EDVi ml/m2

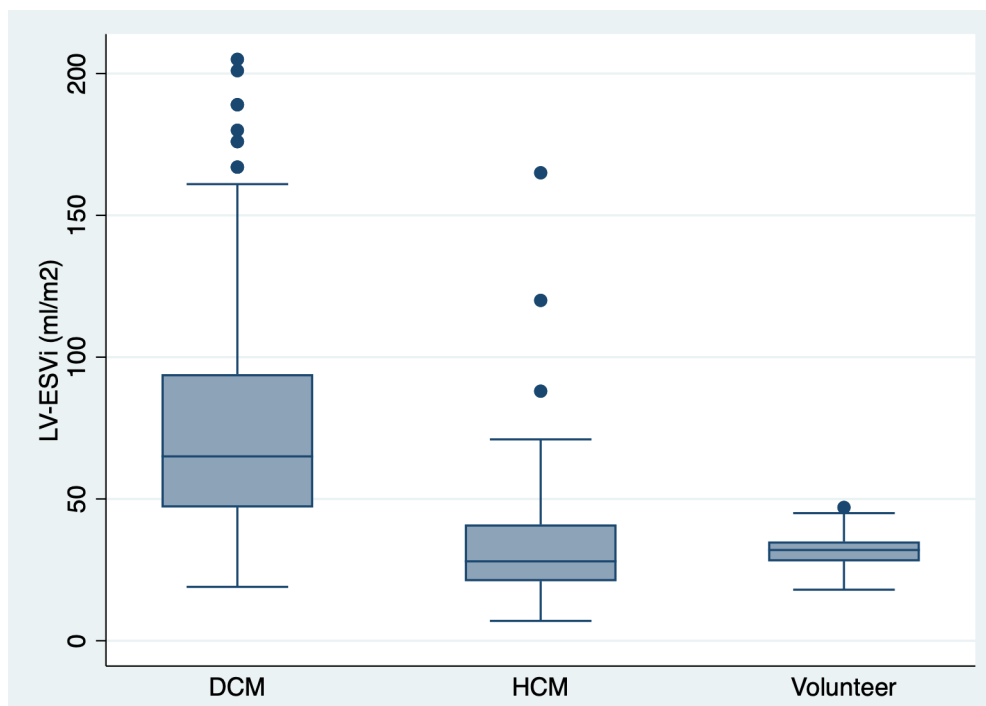


Abbildung 20: LV-ESVi ml/m2

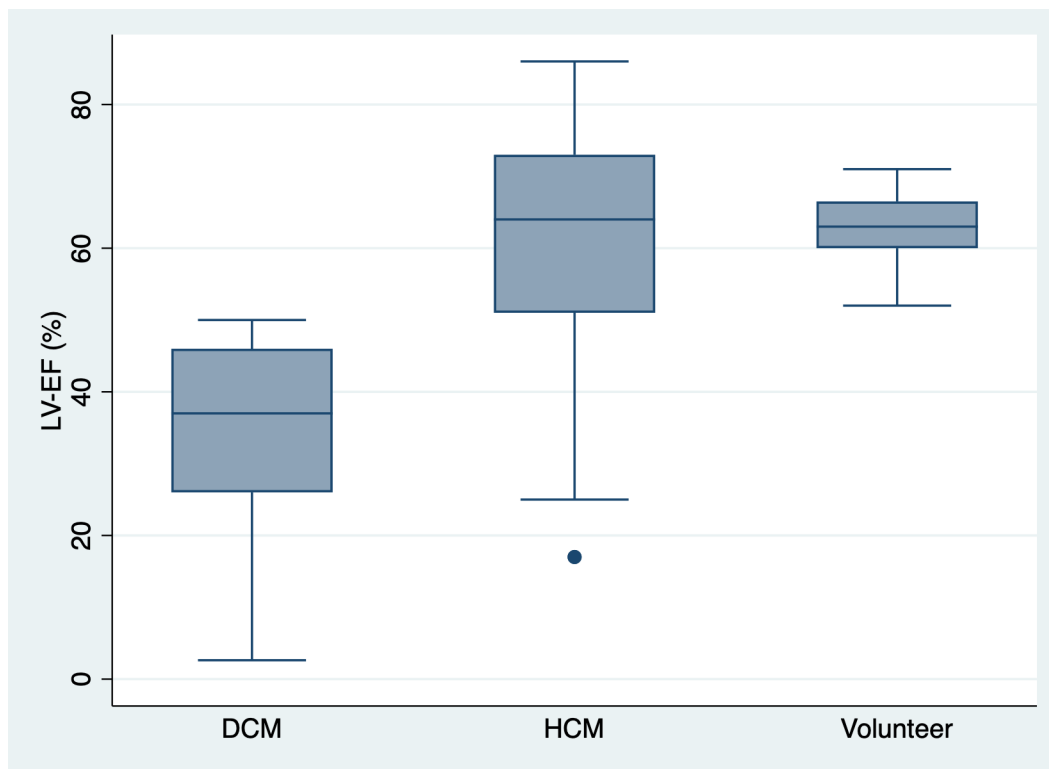


Abbildung 21: LV-EF%

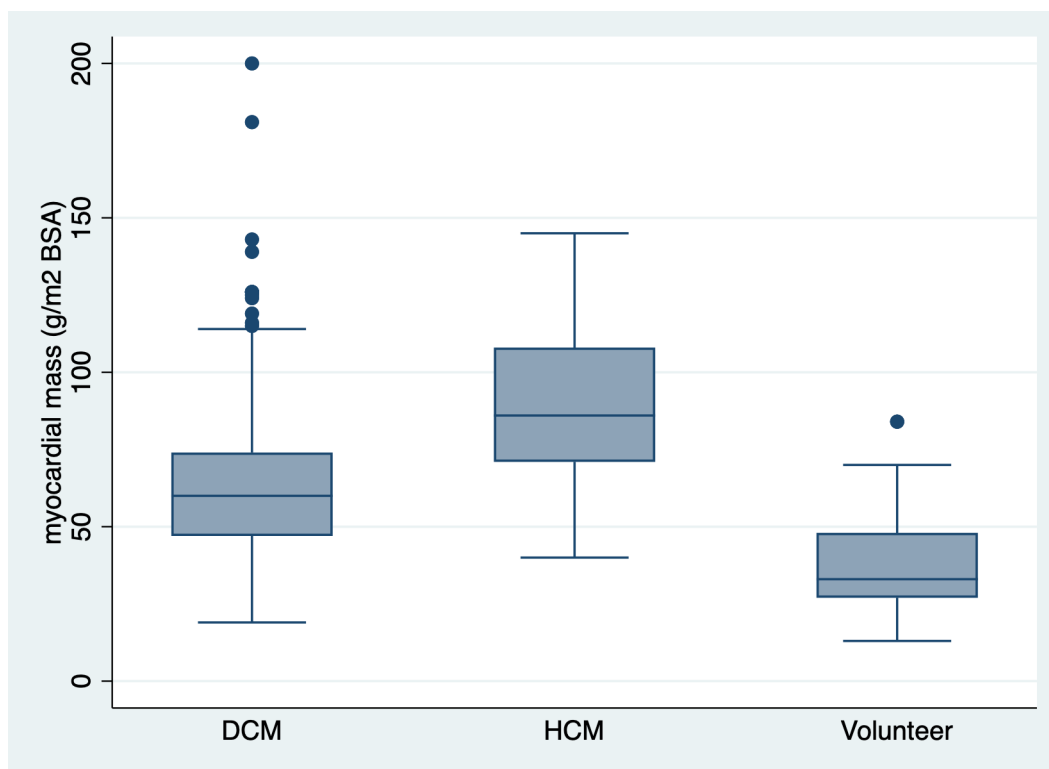


Abbildung 22: LV-Masse-Index g/m²

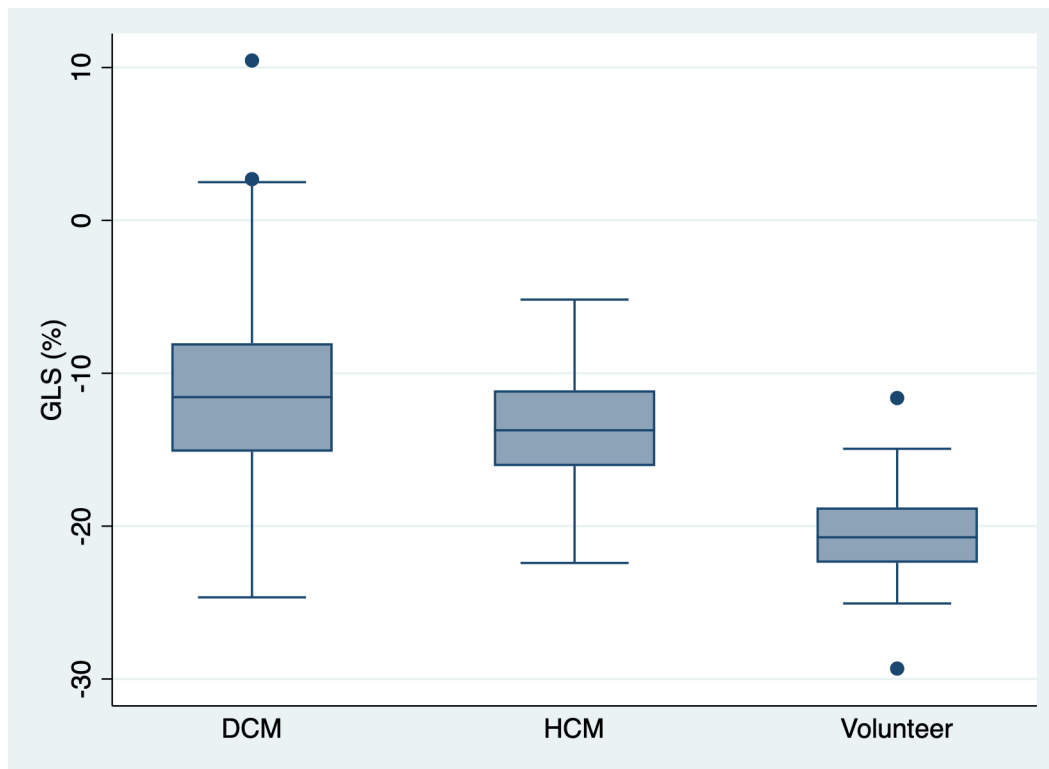


Abbildung 23: GLS %

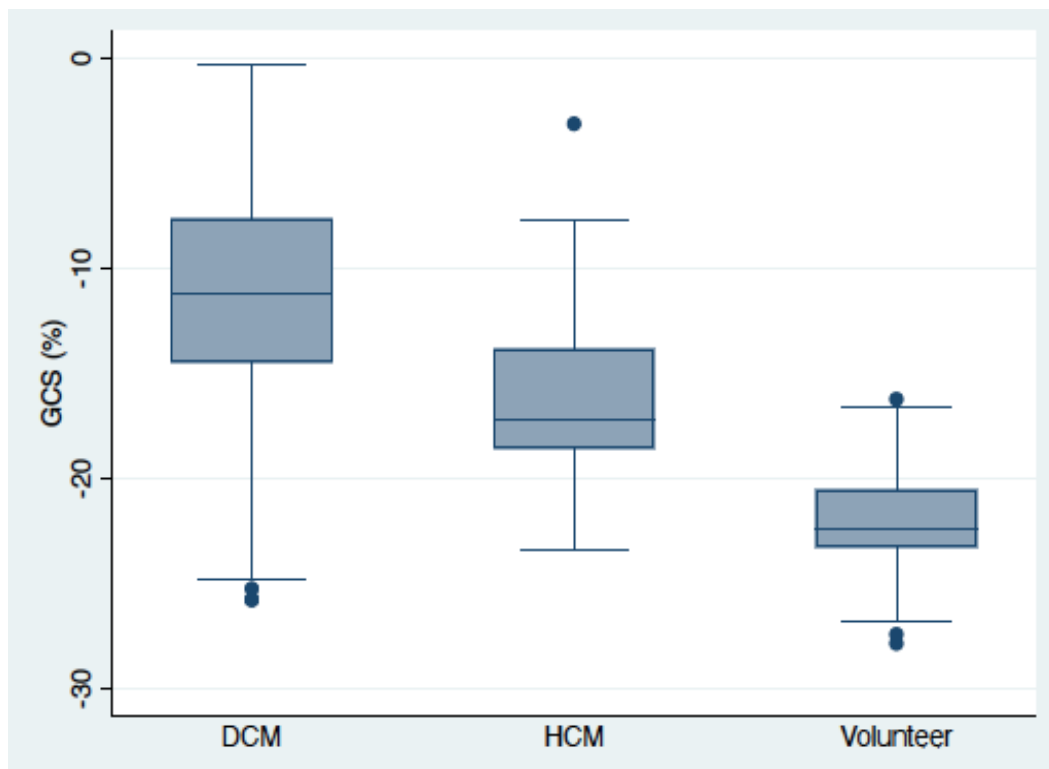


Abbildung 24: GCS %

4.3 Ergebnisse der MRT-Gewebecharakteristika

Alle detaillierten Daten der MRT-Gewebecharakteristika sind in folgender **Tabelle 5** einzusehen.

	DCM	HCM	Volunteer	all	p-value
N	425 (78.4%)	57 (10.5%)	60 (11.1%)	542 (100.0%)	
	1145.78 ±	1177.05 ±	1120.44 ±	1146.31 ±	
native T1 (ms)	58.17*^	54.06*^	27.15	56.67	<0.001
T2 (ms)	37.79 ± 2.79*^	38.46 ± 2.45*^	36.83 ± 2.25	37.75 ± 2.73	0.005
ECV	0.26 ± 0.10	0.26 ± 0.04		0.26 ± 0.09	0.782
LGE in % of myocardium	2.24 ± 3.92^	6.93 ± 9.27^		2.48 ± 4.88	<0.001
Anzahl LGE+ Segmente	1.27 ± 1.93^	3.16 ± 3.54^		1.32 ± 2.18	<0.001
Type of LGE					
None	229 (55.0%)	13 (23.2%)		242 (51.3%)	<0.001
Ischemic	0 (0.0%)	5 (8.9%)		5 (1.1%)	
NonIschemic	187 (45.0%)	33 (58.9%)		220 (46.6%)	
both	0 (0.0%)	5 (8.9%)		5 (1.1%)	

Tabelle 5: Ergebnisse der MRT-Gewebecharakteristik,

**kennzeichnet einen signifikanten Unterschied zu den Volunteers (< 0,05), ^kennzeichnet einen signifikanten Unterschied zwischen DCM und HCM (p < 0,05)*

Die T2 Zeit ist sowohl in der Gruppe der DCM als auch der Gruppe der HCM-Patienten jeweils signifikant höher als in der Gruppe der Volunteers. Das Gleiche gilt für die native T1 Zeit, während sich das ECV nicht unterscheidet. Die T2- sowie die native T1-Zeit sind zudem bei HCM-Patienten signifikant höher als bei DCM-Patienten.

Die relative LGE-Masse war bei den HCM-Patienten signifikant größer als bei den DCM-Patienten.

Im Gesamtkollektiv zeigte sich bei 242 Patienten ein LGE, wobei der Großteil davon bei Patienten mit DCM nachgewiesen wurde. Dabei handelte es sich bei den DCM-Patienten ausschließlich um ein LGE des nicht-ischämischen Typs, einzelne HCM-Patienten zeigten auch ein ischämisches LGE, was bei dieser Art der Kardiomyopathie regelmäßig vorkommt.

Grafisch werden die Unterschiede in den folgenden Abbildungen illustriert. (**Abb. 25-27**)

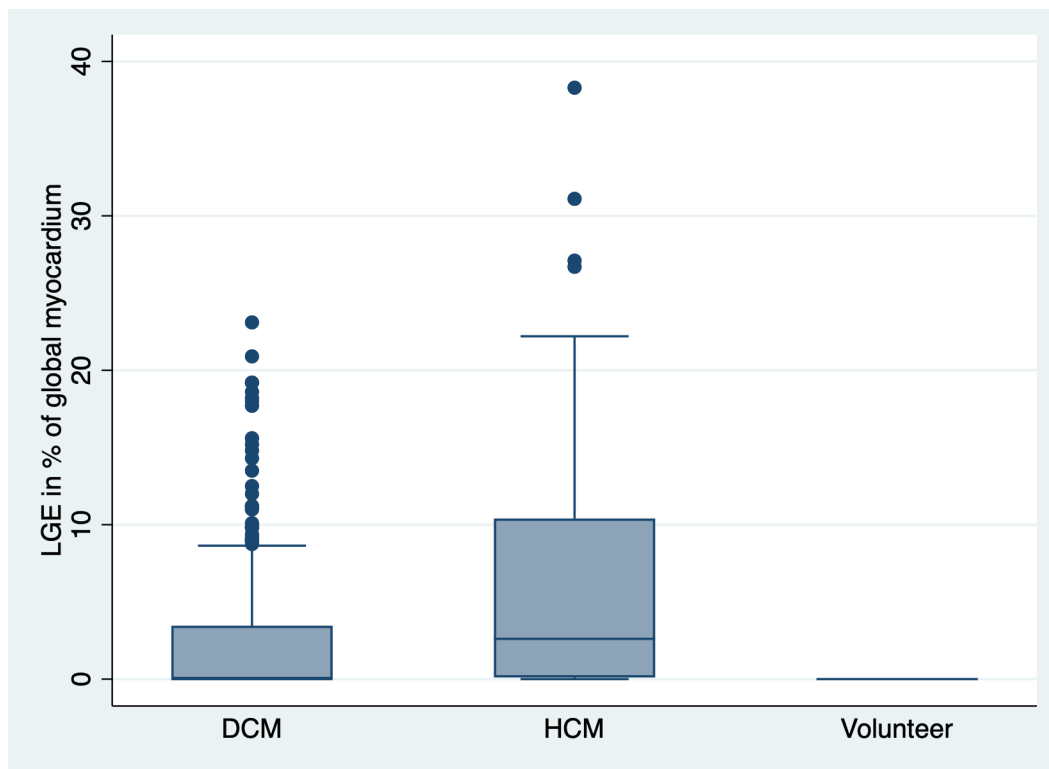


Abbildung 25: LGE-Masse in % des Gesamtmyokards

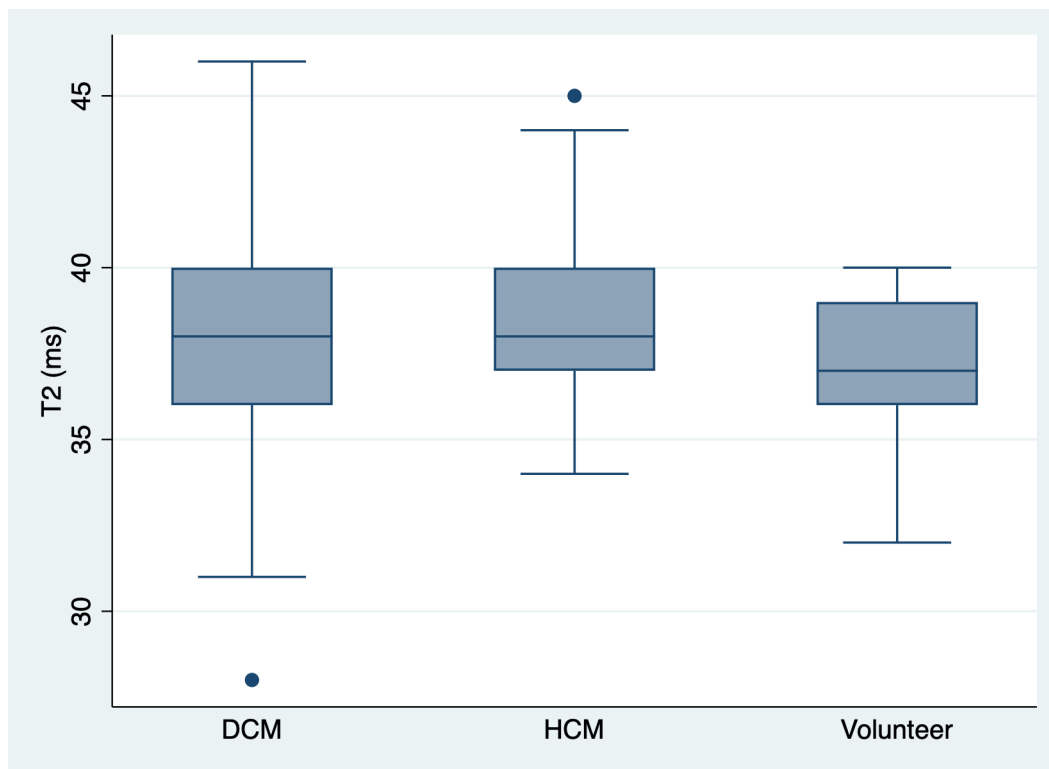


Abbildung 26: T2-Zeit

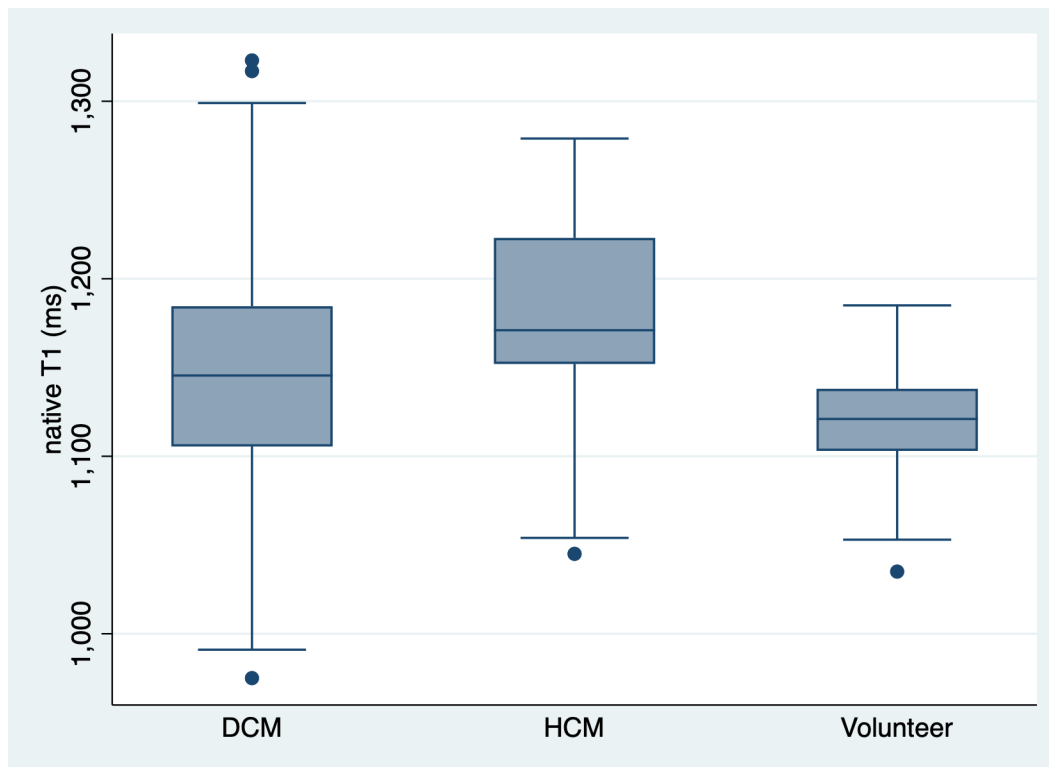


Abbildung 27: native T1-Zeit

Auffällig ist, dass die native T1- und die T2-Zeit zwar bei beiden Kardiomyopathien signifikant höher ist als bei den Volunteers, allerdings liegt nur die mittlere native T1-Zeit der HCM-Patienten außerhalb des Normbereichs (< 40 ms T2, < 1170 ms T1). Nur etwa ein Viertel der DCM- und ein Drittel der HCM-Patienten hatten T2-Zeiten im pathologischen Bereich, was in der folgenden Abbildung illustriert ist. (**Abb. 28**)

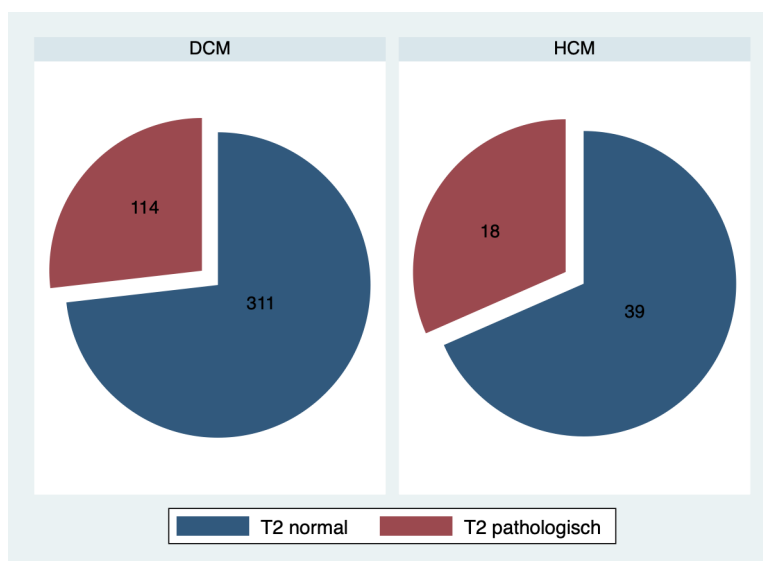


Abbildung 28: Anzahl der Patienten mit pathologischer T2-Zeit

4.4 Regressionsanalyse - Zusammenhang zwischen der T2-Zeit und weiteren Parametern

Die folgende **Tabelle 6** zeigt den Einfluss des Inflammationsparameters T2 auf die Parameter des Remodelings und der Funktion für die Gesamtgruppe der Patienten.

	Alle Patienten		DCM		HCM	
	β	p-Value	β	p-Value	β	p-Value
LV-EF (%)	0.0783	0.0860	0.0175	0.7187	0.1946	0.1469
LV-EDVi (ml/m ²)	0.0069	0.8804	0.0321	0.5089	-0.0737	0.5860
LV-ESVi (ml/m ²)	-0.0266	0.5603	0.0133	0.7840	-0.1491	0.2683
Myokardiale Masse (g/m ² BSA)	-0.0067	0.8828	-0.0373	0.4436	-0.0293	0.8287
GCS (%)	-0.0412	0.4060	0.0001	0.9983	-0.1236	0.3779
GLS (%)	-0.0708	0.1523	-0.0738	0.1643	0.0909	0.5175
native T1 (ms)	0.2898	0.0000	0.2534	0.0000	0.5377	0.0000
ECV	0.2275	0.0000	0.2097	0.0001	0.4298	0.0023
LGE in % des Myokards	0.0959	0.0403	0.0761	0.1272	0.1479	0.2811
Anzahl LGE + Segmente	0.0944	0.0383	0.0836	0.0851	0.0595	0.6602

Tabelle 6: Regressionsanalyse

Es zeigt sich lediglich ein hochsignifikanter, aber schwacher Zusammenhang zwischen T2 und nativer T1-Zeit sowie ECV, was zu erwarten war. Die funktionellen Parameter und die LGE-Parameter sind hingegen nicht beeinflusst.

Da in beiden Kohorten, DCM und HCM, nur ein geringer Teil der Patienten pathologische T2 Werte gezeigt hat, wurde die Regressionsrechnung noch einmal für den Teil der Patienten durchgeführt, der pathologische T2-Zeiten geboten hat. (**Tabelle 7**)

	Alle Patienten		DCM		HCM	
	β	p-Value	β	p-Value	β	p-Value
LV-EF (%)	-0.0731	0.4049	-0.2045	0.0290	0.3439	0.1623
LV-EDVi (ml/m ²)	0.0786	0.3702	0.1000	0.2900	0.0144	0.9548
LV-ESVi (ml/m ²)	0.1180	0.1777	0.1816	0.0531	-0.1968	0.4339
Myokardiale Masse (g/m ² BSA)	0.1096	0.2111	0.1152	0.2224	0.0674	0.7905
GCS (%)	0.2083	0.0249	0.3053	0.0022	-0.2035	0.4179
GLS (%)	0.1542	0.0985	0.1817	0.0734	-0.0274	0.9139
native T1 (ms)	0.1996	0.0223	0.1628	0.0850	0.4898	0.0391
ECV	0.2512	0.0073	0.2300	0.0234	0.4326	0.0942
LGE in % des Myokards	0.0144	0.8728	0.0032	0.9733	0.1290	0.6339
Anzahl LGE+ Segmente	0.0750	0.3926	0.0478	0.6133	0.1690	0.5026

Tabelle 7: Regressionsanalyse mit Patienten mit pathologischen T2-Zeiten

Hierbei zeigt sich zwar ein schwacher, aber signifikanter Einfluss des Inflammationsmarkers T2 auf den circumferentiellen Strain sowohl in der gesamten Gruppe als auch bei den DCM-Patienten. Ein ebenfalls schwacher, aber signifikanter Einfluss zeigt sich auf die native T1-Zeit in der Gesamtgruppe und bei Patienten mit einer HCM sowie auf das ECV in der Gesamtgruppe und bei Patienten mit einer DCM.

Im Trend ist dieser Effekt auch für den GLS nachweisbar.

5 Diskussion

5.1 Ergebnisse, auch verglichen mit anderen Studien

Ziel der Arbeit war es, zu untersuchen, ob die mit Hilfe der T2-Zeit gemessene myokardiale Inflammation einen Einfluss auf das morphologische und funktionelle Remodeling des Herzens bei nicht ischämischen Kardiomyopathien (HCM und DCM) hat.

In der Gesamtgruppe der Patienten fand sich ein schwacher, aber hoch signifikanter Zusammenhang zwischen der T2-Zeit und den Fibrosemarkern native T1-Zeit und ECV. Dieser Zusammenhang war auch in beiden Subgruppen (DCM und HCM) nachweisbar und überrascht zunächst einmal nicht, da neben der T2-Zeit auch die native T1-Zeit sowie das ECV eine gewisse Wassersensitivität haben und somit eine gewisse Korrelation zu erwarten ist. Bestünde der Zusammenhang allerdings nur durch den Aspekt der Abbildung des Wassergehaltes eines Gewebes, müsste dabei der Korrelationskoeffizient immer gleich sein.

In der Patientengruppe der HCM ist dieser aber höher und zeigt sogar einen moderaten Zusammenhang. Das gibt Raum zur Spekulation, dass der Effekt von T2 - im Rahmen eines entzündlichen Prozesses - auf T1 über diesen (patho-) physiologischen Zusammenhang hinaus geht und suggeriert zumindest einen inflammatorischen Teilaspekt der Fibroseentwicklung in diesem Kollektiv.

Der Zusammenhang zwischen Inflammation und fibrotischem Umbau am Herzen wurde auch schon im Vorfeld in mehreren Studien untersucht.

Maurits et al fokussierten sich hierbei auf die Pathomechanismen auf zellulärer Ebene, welche bei einer myokardialen Entzündung, sei es beispielsweise aufgrund eines Herzinfarktes oder aufgrund einer übermäßigen Herzmuskelentzündung in Kraft treten. Dabei konnten sie einen direkten oder indirekten Einfluss auf die Fibroblastentätigkeit im Herzmuskel nachweisen. (Sikking u. a. 2023)

Auch Paulus et al spricht in seiner Studie von neuen experimentellen und klinischen Erkenntnissen, welche das entzündliche/profibrotische Paradigma untermauern. Auch hier geht es um Pathomechanismen auf Zellebene, an deren Anfang die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, beispielsweise aufgrund von arterieller Hypertonie verursachter hämodynamischer Belastung stehen und am Ende der Kaskade molekulare/zelluläre Regulationsmechanismen die Myokardfibrose kontrollieren. (Paulus und Zile 2021)

In einer weiteren Studie von Nicoletti et al wurde neben den schon anerkannten Pathogenesen der Fibrose wie dem hormonellen und hämodynamischen Stimulus auch ein dritter Stimulus untersucht, welcher im Zusammenhang mit den vorherigen zwei genannten steht und Entzündungsmechanismen beinhaltet. (Nicoletti 1999)

Guo et al und Fang et al beschreiben in ihren Studien einen Zusammenhang von Entzündungsmarkern im Blut (IL-2 und TNF-alpha) und einer erhöhten histopathologischen Myokardfibrose bei Patienten mit HCM. (Guo u. a. 2024; Fang u. a. 2017) Fang et al konnten dabei auch eine Korrelation zwischen systemischen Entzündungen und diastolischer Dysfunktion bei regionaler und diffuser Myokardfibrose herausarbeiten und schlagen die Entzündungsparameter im Blut als Biomarker für den Schweregrad der Entzündung vor. (Fang u. a. 2017)

Für Patienten mit nicht-ischämischer DCM wurden das T1-Mapping sowie das ECV bereits zur Beurteilung der interstitiellen Fibrose durch andere Studien histologisch validiert (Vita u. a. 2019) und auch schon frühere Studien haben einen Zusammenhang zwischen dem ECV und kardialen Events gezeigt. (Wong u. a. 2012)

So haben beispielsweise Puntman et al. 2016 mit ihrer Studie „T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy“ gezeigt, dass die nicht-invasive Messung durch T1-Mapping bei diffusen Myokarderkrankungen, wie zum Beispiel der nicht-ischämischen DCM, signifikant prädiktiv für die Gesamtmortalität sowie Herzinsuffizienzereignisse (Hospitalisierung, Tod, ..) ist und sich somit zur nicht-invasiven Risikostratifizierung eignet. (Puntmann u. a. 2016)

Bildmorphologisch lässt sich Inflammation mittels MRT durch verschiedenste Techniken darstellen, wie schon unter 2.3 beschrieben und anhand verschiedener Studien belegt und bietet damit einen nichtinvasiven Ansatz zur Überprüfung pathognomonischer Bildgebungsmerkmale von Myokardentzündungen. (Ferreira u. a. 2014)

So konnte beispielsweise eine 2005 veröffentlichte Studie von Hassan Abdel-Aty et al. durch Anwendung T2-gewichteter Sequenzen Ödeme im Rahmen einer akuten Entzündung nachweisen. (Abdel-Aty u. a. 2005)

Auch die ESC und die AHA halten die CMR für die Beurteilung eines Myokarditisverdachts für nützlich. (Bozkurt u. a. 2016) Die ESC-Leitlinien zur akuten und chronischen Herzinsuffizienz enthalten dabei eine Klasse-I-Indikation für die Durchführung einer CMR zur Beurteilung von Myokarditis und Speichererkrankungen. (Ferreira u. a. 2018)

Die T2-Zeit war in beiden Gruppen der vorliegenden Studie (DCM und HCM) signifikant höher als bei den Volunteers, dennoch waren die Mittelwerte der DCM- und HCM-Patienten noch im Normbereich. Nur etwa ein Viertel der Patienten mit DCM sowie ein ca. ein Drittel der Patienten mit HCM haben eine T2-Zeit oberhalb des pathologischen cutoffs gezeigt, sodass man davon ausgehen kann, dass nur dieser Teil des Kollektivs zu diesem Zeitpunkt an einer aktiven Inflammation litt.

Auch Fang et al. berichten von früheren Studien, bei denen geringgradige Entzündungen bei Patienten mit HCM dokumentiert wurden. (Fang u. a. 2017)

Wenn man die Analyse auf die Patienten mit pathologischen T2-Zeiten beschränkt, zeigt sich ein schwacher, aber hochsignifikanter Einfluss auf den subtilen Funktionsparameter GCS und im Trend auch auf die GLS in der Gesamtgruppe sowie bei den DCM-Patienten ein moderater Einfluss auf die GCS.

Luetkens et al konnten Korrelationen zwischen der T2-Zeit und den Strain-Parametern bereits für Patienten mit akuter Myokarditis zeigen.

Der Korrelationskoeffizient zwischen T2 und den Strain-Parametern lag dabei bei etwa 0,45. (Luetkens u. a. 2017) Auch hier zeigt sich eine Übereinstimmung mit unseren Daten. Zu beachten ist allerdings, dass es in seiner Arbeit um Patienten mit einer akuten Myokarditis geht, während es sich bei unseren Patienten um einen vornehmlich chronischen Entzündungszustand handelt.

Dabei gibt es eine Studie von Lurz et al, die die Relevanz von T2 gerade für Patienten mit chronischer Myokarditis hervorhebt. Diese Studie untersuchte eine Patientengruppe mit akuten Symptomen sowie eine mit chronischer Symptomatik. Dabei lieferte nur die T2-Zeit in beiden Untersuchungsgruppen signifikante Unterschiede zwischen einer mittels EMB nachgewiesenen Myokarditis und keiner nachgewiesenen Myokarditis. Der Grund liegt hierbei in der Empfindlichkeit von T2, freies Gewebewasser zu detektieren, ohne dabei abhängig von einer eventuell vorliegenden „störenden“ Myokardfibrose zu sein, ganz im Gegensatz zu den weiteren Untersuchungsparametern wie das native T1 oder ECV. Somit ist T2 auch die einzige Methode, zwischen entzündlicher und nicht entzündlicher Kardiomyopathie mit vorhandener Fibroselast zu unterscheiden. (P u. a. 2016)

In der Studie von Kono et al zeigte sich ebenfalls eine Korrelation zwischen T2 und einer Einschränkung der Myokardfunktion bei DCM-Patienten. Dabei ging die Abnahme der Umfangsdehnung (GCS) mit einer Myokardentzündung einher. (Kono u. a. 2014)

Dies spiegelt die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wider.

Eine weitere MRT-Studie, welche 2022 von Eichhorn et al veröffentlicht wurde und sich mit der Myokarditis und damit verbundenen Funktionseinschränkungen beschäftigte, zeigte ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen CMR-Parametern eines Myokardödems (beispielsweise T2-Zeit) und der globalen Spitzenlängsdehnung (GLS) (Eichhorn u. a. 2022), so wie sie im Trend auch in der vorliegenden Studie vorlag.

Damit zeigt sich zumindest ein schwaches Signal, dass myokardiale Inflammation einen Einfluss auf funktionelles und morphologisches Remodeling hat und mit Hilfe der kardialen MRT gemessen werden kann.

Unter Anwendung der schon beschriebenen Untersuchungstechniken, die sich nachgewiesenermaßen zum Nachweis für Entzündung (Ödem), Fibrose und Funktionseinschränkung eignen, konnte in der vorliegenden Arbeit dieser Sachverhalt anhand eines großen Patientenkollektivs bestätigt und die Anwendbarkeit der bisher schon etablierten Methoden bekräftigt werden.

Allerdings wurden auch bei Patienten mit Normalbefund pathologische Inflammationszeichen nachgewiesen. Dies würde prinzipiell der Definition „Normalbefund“ widersprechen, jedoch wurde in der vorliegenden Studie die Kohorte „Normalbefund“ nicht anhand bestimmter Werte für die T1- oder T2-Zeit definiert. Kriterien für einen Normalbefund richteten sich vielmehr nach einer normalen Größe, einer normalen LV-Funktion, der Abwesenheit von Narben oder Ischämien sowie dem Ausschluss einer Hypertonie oder eines Diabetes mellitus. Das Vorhandensein der bildmorphologischen Inflammationszeichen spiegelt im Prinzip nur einen Zustand wider und bedeutet nicht automatisch ein krankes Herz. Zudem gibt es durchaus Patienten, welche sich in einem chronisch entzündeten Zustand befinden. Für dieses Epiphänomen konnte im Rahmen der vorliegenden Studie keine Erklärung abgeleitet werden. Es kann unterschiedliche Ursachen haben, wie z.B. Auto-Inflammation, oder auch rein spekulativ bei Post-Covid-Patienten vorkommen. Es bedeutet nicht automatisch, dass diese Patienten an einem zurückliegenden Zeitpunkt an einer Myokarditis erkrankt waren, denn neben der erhöhten T1-Zeit als Epiphänomen wiesen sie kein typisches Myokarditis-LGE auf. Dieses Phänomen ist nach aktueller Studienlage bisher noch wenig erforscht und bietet somit in Zukunft ebenfalls ein spannendes Forschungsfeld.

Evolutionär gesehen war der fibrotische Umbau von Gewebe nach oder bei einer Entzündungsreaktion eine Unterstützung beim Heilen der vorangegangenen Verletzung oder Gewebeerstörung, nachdem der Krankheitserreger eliminiert wurde.

Handelt es sich jedoch um eine übermäßige Entzündung und Fibrose oder um einen chronischen Entzündungszustand kann der fibrotische Gewebeumbau speziell am Herzen zu einem wichtigen pathologischen Faktor für kardiales fibrotisches Remodeling und im Zuge dessen Ursache einer kardialen Dysfunktion werden. (Smolgovsky u. a. 2021)

Die grundlegende Kenntnis über die Rolle der Inflammation in der Krankheitsentwicklung sowie der Rolle der MRT im Rahmen der Diagnostik ist vor allem dann relevant, wenn es um potenzielle Ansätze von Therapiemöglichkeiten geht, ist darüber hinaus jedoch auch prognostisch von Bedeutung.

Mit dem Wissen, dass Entzündung ein Treiber für Veränderungen am Herzen ist und diese Entzündung bereits früh mit diagnostischen Mitteln nachgewiesen werden kann, hat sich die CMR als leistungsstarkes Instrument für genau diesen Zweck erwiesen, da neuartige Methoden eine frühzeitige, genaue Diagnose und die zeitnahe Festlegung geeigneter therapeutischer Ziele ermöglichen. (Tsampasian u. a. 2021) Zudem ist die CMR zunehmend allgemein verfügbar. („Myocardial Strain Evaluation with Cardiovascular MRI: Physics, Principles, and Clinical Applications“ 2023)

Somit ist zunehmend eine frühzeitige Behandlung möglich und ggf. muss es gar nicht erst zu Funktionseinschränkungen kommen.

Dabei stehen klinisch vor allem die Messungen des Strains bei der Frühdiagnostik von myokardialen Funktionsstörungen im Vordergrund und dienen zudem zur Risikostratifizierung und Prognose verschiedener Erkrankungen, wie beispielsweise auch Kardiomyopathien. („Myocardial Strain Evaluation with Cardiovascular MRI: Physics, Principles, and Clinical Applications“ 2023)

Bisher hat die CMR auch die klinische Entscheidungsfindung bei vielen tausend Patienten mit akuten Brustschmerzen oder Kardiomyopathie beeinflusst und invasive Verfahren wie die EMB oder auch Koronarangiographie entweder vermieden oder die Prognose und auch Behandlung erheblich beeinflusst. (Kotandis u. a. 2018; Heymans u. a. 2016)

Auch Kindermann et al zeigten 2008 in ihrer Studie, dass die präprozedurale Lokalisierung entzündlicher Veränderungen in CMR-Bildern Probenahme-Fehler reduzieren und die therapeutische Entscheidungsfindung sowie Prognose verbessern kann. (Kindermann u. a. 2008)

5.2 Limitationen der Studie

In der vorliegenden Studie handelt es sich um ein grundsätzlich relativ gesundes Kollektiv, wodurch die Datenlage möglicherweise etwas verzerrt wird.

Aufgrund der fehlenden Applikation von Kontrastmittel bei den Volunteers fehlen darüber hinaus Vergleichswerte der post-KM-Werte bei den gesunden Probanden.

Im Mapping werden verschiedene Techniken (MOLLI, shMOLLI, SASHA, Sapphire – T1; T2-prep SSFP, GRASE – T2) eingesetzt (T u. a. 2020), die stark von der eingesetzten Hard- und Software abhängen. Daher sollte, wie in der vorliegenden Studie auch umgesetzt, eine lokale Validierung durchgeführt und mit etablierten Normen für die jeweilige Methode verglichen werden. (Moon u. a. 2013). Die Daten unserer T1 und T2 Sequenzen sind daher nicht auf alle anderen Sequenzen übertragbar.

Zu diskutieren ist auch, inwieweit mittels CMR eine eindeutige Aussage bezüglich der Entzündungsenese getroffen werden kann. Dies spielt vor allem in Hinblick auf die Entwicklung von Therapien eine Rolle.

Die Genese einer Herzmuskelentzündung kann dabei sehr vielfältig sein, da letztere beispielsweise durch eine Immunantwort auf Viren, Autoimmunerkrankungen, ischämische Verletzungen oder auch durch toxische Stoffe entstehen kann. (Kindermann u. a. 2012) Denn die CMR erkennt zwar vorhandene bzw. fehlende bestimmte Signalveränderungen, die das Ergebnis einer zugrundeliegenden Gewebsentzündung sind, kann dabei jedoch nicht den Ursprung der nachgewiesenen Myokardentzündung definieren. (Ferreira u. a. 2018)

6 Zusammenfassung

Einleitung: Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss von Entzündung auf das kardiale Remodeling bei Patienten mit NICM, insbesondere DCM und HCM, darzustellen. Unter Verwendung moderner kardialer MR-Techniken (CMR) wird der Zusammenhang zwischen myokardialer Entzündung, gemessen durch die T2-Relaxationszeit, und strukturellen und funktionellen kardialen Veränderungen untersucht.

Methoden: Die Studie wurde an insgesamt 482 NICM-Patienten (425 mit DCM, 57 mit HCM) und 60 gesunden Freiwilligen (Volunteers) als Kontrollgruppe durchgeführt.

Methodisch umfasste die Untersuchung von Patienten und Freiwilligen 3-Tesla-CMR-Scans, Mapping-Techniken, inklusive der Berechnung des ECV und Bildgebung mit später Gadoliniumanreicherung (LGE) zur Beurteilung der Gewebeeigenschaften sowie Funktionsanalysen. Letztere beinhalten dabei Messungen des Strains und der EF. Im Folgenden bewerten statistische Methoden die Korrelation zwischen T2-Werten und den bildmorphologischen Parametern.

Ergebnisse: Zu den wichtigsten Ergebnissen zählt hierbei der hochsignifikante Zusammenhang der T2-Zeit und der Fibrosemarker, vor allem in der Patientengruppe mit HCM, welcher über den zu erwartenden Zusammenhang durch Abbildung gemeinsamer Gewebeeigenschaften hinaus geht und damit einen inflammatorischen Teilaspekt in der Fibroseentwicklung nahelegt sowie ein schwacher, aber ebenfalls hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der T2-Zeit und den Parametern des funktionellen Remodelings (GCS und GLS) bei Patienten mit einer aktiven Myokarditis.

Fazit: Somit können mit der Arbeit bereits untersuchte Sachverhalte anhand eines großen Patientenkollektivs bestätigt und die Anwendbarkeit der bisher schon etablierten Methoden bekräftigt werden. Die Kenntnis über die Rolle von Inflammation in der Krankheitsentwicklung der untersuchten Patientengruppen bildet die Grundlage für potenzielle Ansätze von Therapiemöglichkeiten und ist in Zusammenschau mit der Identifikation der T2-Relaxationszeit als zuverlässiger, nicht-invasiver Biomarker im Rahmen der (Früh-) Diagnostik relevant.

7 Summary

Background: The aim of this work is to demonstrate the influence of inflammation on cardiac remodeling in patients with NICM, in particular DCM and HCM. Using advanced cardiac MR techniques (CMR), the relationship between myocardial inflammation, as measured by T2 relaxation time, and structural and functional cardiac changes will be investigated.

Methods: The study will be conducted on a total of 482 NICM patients (425 with DCM, 57 with HCM) and 60 healthy volunteers as a control group.

Methodologically, patients and volunteers will undergo 3 Tesla CMR scans including mapping techniques, calculation of ECV and late gadolinium enhancement (LGE) imaging to assess tissue properties and functional analysis. The latter include measurements of the strain and EF. In the following, statistical methods evaluate the correlation between T2-values and the image morphological parameters.

Results: The most important results include the highly significant correlation between the T2-time and the fibrosis markers, especially in the patient group with HCM, which goes beyond the expected correlation by mapping the same tissue properties and thus suggests an inflammatory aspect in the development of fibrosis, as well as a weak but also highly significant correlation between the T2-time and the parameters of functional remodeling (GCS and GLS) in patients with active myocarditis.

Conclusions: Thus, the work confirms previously investigated facts using a large patient collective and confirms the applicability of previously established methods. Knowledge of the role of inflammation in the development of the disease in the patient groups studied forms the basis for potential therapeutic approaches and, together with the identification of the T2-relaxation time as a reliable, non-invasive biomarker in the context of (early) diagnostics, is also of great prognostic importance.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der primären CM (eigene Abbildung, angelehnt an (Barry J Maron u. a. 2006))	3
Abbildung 2: Klassifikation der Kardiomyopathien nach ESC (Perry Elliott u. a. 2008)	4
Abbildung 3: Aktuelle Klassifikation der Kardiomyopathien nach ESC (Pavo und Hengstenberg 2023)	5
Abbildung 4: Signalintensität verschiedener Gewebe und T1- und T2-gewichteten Bildern (Weishaupt, Köchli, und Marincek 2009)	13
Abbildung 5: Pulssequenzschema der MOLLI (Messroghli u. a. 2004)	15
Abbildung 6: Allgemeine Formel zur Berechnung des ECV (Messroghli u. a. 2017)	16
Abbildung 7: AHA 17 Modell (Lee u. a. 2019)	17
Abbildung 8: Typische LGE-Muster (eigene Abbildung angelehnt an (CM 2015; Greulich u. a. 2012)	18
Abbildung 9: Zusammenfassung	19
Abbildung 10: CINE-Bildgebung (Ridgway 2010; Biglands, Radjenovic, und Ridgway 2012)	20
Abbildung 11: Berechnung des myokardialen Strains (Scatteia, Baritussio, und Bucciarelli-Ducci 2017)	20
Abbildung 12: Schematische Darstellung des linken Ventrikels und der Myokarddeformationsrichtung (Scatteia, Baritussio, und Bucciarelli-Ducci 2017)	20
Abbildung 13: Consort Schema der vorliegenden Studie	23
Abbildung 14: T1 nativ mit ROIs im Myokard und Blutpool (eigene Abb.)	28
Abbildung 15: T1 post-KM mit ROIs im Myokard und Blutpool (eigene Abb.)	28
Abbildung 16: T2 nativ mit ROI im Myokard (eigene Abb.)	28
Abbildung 17: Berechnung des ECV-Syngovia-FFM	28
Abbildung 18: Übersicht der cvi42-Software mit endo- und epikardialen Konturen in der Endsystole und Enddiastole (eigene Abb.)	29
Abbildung 19: LV-EDVi ml/m ²	37
Abbildung 20: LV-ESVi ml/m ²	37
Abbildung 21: LV-EF%	38
Abbildung 22: LV-Masse-Index g/m ²	38
Abbildung 23: GLS %	39

Abbildung 24: GCS %	39
Abbildung 25: LGE-Masse in % des Gesamtmyokards	41
Abbildung 26: T2-Zeit	41
Abbildung 27: native T1-Zeit	42
Abbildung 28: Anzahl der Patienten mit pathologischer T2-Zeit	42

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kollektivbeschreibung anhand der Baseline-Charakteristika	31
Tabelle 2: Kollektivbeschreibung anhand der Baseline-Charakteristika, Symptome und Vorgeschichte	33
Tabelle 3: Kollektivbeschreibung anhand der Baseline-Charakteristika, Medikamente	35
Tabelle 4: Ergebnisse der MRT-Volumetrie,	36
Tabelle 5: Ergebnisse der MRT-Gewebecharakteristik,	40
Tabelle 6: Regressionsanalyse	43
Tabelle 7: Regressionsanalyse mit Patienten mit pathologischen T2-Zeiten	44

10 Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Assoziation
aHT	Arterielle Hypertonie
BMI	Body Mass Index
CABG	Coronary artery bypass graft
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CM	Kardiomyopathie
CMR	Kardiales MRT
CT	Computertomographie
CVI	Circle Cardiovascular Imaging
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DM	Diabetes mellitus
ECV	Extrazellulärvolumen
EDVi	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	Errechnete glomeruläre Filtrationsrate
EMB	Endomyokardbiopsie
ESC	European Society of Cardiology
ESVi	Endsystolisches Volumen
FT	Feature tracking
GCS	circStrainSAXglob
GCSR	circStrainRSAXsys
GLS	longStrainLAXglob
GLSR	longStrainRLAXsys
gRE	early global relative enhancement)
GRS	radStrainSAXglob
GRSR	radStrainRSAXsys
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HF	Herzfrequenz
Hkt	Hämatokrit
HLA	Hintere lange Achse
IDC	Idiopathische Kardiomyopathie

KHK	Koronare Herzerkrankung
KM	Kontrastmittel
LE	Late Enhancement
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linkventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MOLLI	Modified Look-Locker Inversion recovery
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Myokardialer Strain
NDLVC	Nichtdilatative linksventrikuläre Kardiomyopathie
NICM	Nicht-ischämische Kardiomyopathie
NYHA	New York Heart Assoziation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutan coronary intervention
ROI	Region of interest
RR	Blutdruck
RVEF	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
SAX	Kurze Achse
SSFP	Steady state free precession
STIR	Short-time inversion recover
TE	Echo time
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TR	Repetition time
VHF	Vorhofflimmern
VLA	Vordere lange Achse
WHO	World Health Organisation

11 Literaturverzeichnis

- Abdel-Aty, Hassan, Philipp Boyé, Anja Zagrosek, Ralf Wassmuth, Andreas Kumar, Daniel Messroghli, Petra Bock, Rainer Dietz, Matthias G. Friedrich, und Jeanette Schulz-Menger. 2005. „Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: Comparison of different approaches“. *Journal of the American College of Cardiology* 45 (11): 1815–22. doi:10.1016/j.jacc.2004.11.069.
- Achenbach, S, J Barkhausen, M Beer, P Beerbaum, T Dill, J Eichhorn, S Fratz, u. a. 2012. „[Consensus recommendations of the German Radiology Society (DRG), the German Cardiac Society (DGK) and the German Society for Pediatric Cardiology (DGPK) on the use of cardiac imaging with computed tomography and magnetic resonance imaging].“ *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 184 (4). Germany: 345–68. doi:10.1055/s-0031-1299400.
- ALP, Caforio, Malipiero G, Marcolongo R, und Iliceto S. 2017. „Myocarditis: A Clinical Overview“. *Current cardiology reports* 19 (7). Curr Cardiol Rep. doi:10.1007/S11886-017-0870-X.
- Argulian, Edgar, Mark V Sherrid, und Franz H Messerli. 2016. „Misconceptions and Facts About Hypertrophic Cardiomyopathy.“ *The American Journal of Medicine* 129 (2). United States: 148–52. doi:10.1016/j.amjmed.2015.07.035.
- Biglands, John D, Aleksandra Radjenovic, und John P Ridgway. 2012. „Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part II“. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 14 (1): 78. doi:10.1186/1532-429X-14-66.
- Bozkurt, Biykem, Monica Colvin, Jennifer Cook, Leslie T. Cooper, Anita Deswal, Gregg C. Fonarow, Gary S. Francis, u. a. 2016. „Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association“. *Circulation* 134 (23). doi:10.1161/CIR.0000000000000455.
- Brieler, Jay, Matthew A Breeden, und Jane Tucker. 2017. „Cardiomyopathy: An Overview.“ *American Family Physician* 96 (10). United States: 640–46.
- Caforio, Alida L P, Sabine Pankuweit, Eloisa Arbustini, Cristina Basso, Juan Gimeno-Blanes, Stephan B Felix, Michael Fu, u. a. 2013. „Current State of Knowledge on Aetiology, Diagnosis, Management, and Therapy of Myocarditis: A Position State-

- ment of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases.“ *European Heart Journal* 34 (33). England: 2636–48, 2648a–2648d. doi:10.1093/eurheartj/eh210.
- Chacko, Binita Riya, Gauri R Karur, Kim A Connelly, Raymond T Yan, Anish Kirpalani, Rachel Wald, Laura Jimenez-Juan, John Roshan Jacob, Djeven P Deva, und Andrew T Yan. 2016. „Left ventricular structure and diastolic function by cardiac magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy“. doi:10.1016/j.ihj.2016.12.021.
- CM, Kramer. 2015. „Role of Cardiac MR Imaging in Cardiomyopathies“. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 56 Suppl 4 (0 4). J Nucl Med: 39S-45S. doi:10.2967/JNUMED.114.142729.
- CT, Sibley, Noureldin RA, Gai N, Nacif MS, Liu S, Turkbey EB, Mudd JO, u. a. 2012. „T1 Mapping in cardiomyopathy at cardiac MR: comparison with endomyocardial biopsy“. *Radiology* 265 (3). Radiology: 724–32. doi:10.1148/RADIOL.12112721.
- D, Verhaert, Thavendiranathan P, Giri S, Mihai G, Rajagopalan S, Simonetti OP, und Raman SV. 2011. „Direct T2 quantification of myocardial edema in acute ischemic injury“. *JACC. Cardiovascular imaging* 4 (3). JACC Cardiovasc Imaging: 269–78. doi:10.1016/J.JCMG.2010.09.023.
- Eichhorn, Christian, Simon Greulich, Chiara Bucciarelli-Ducci, Raphael Sznitman, Raymond Y Kwong, und Christoph Gräni. 2022. „STATE-OF-THE-ART REVIEW Multiparametric Cardiovascular Magnetic Resonance Approach in Diagnosing, Monitoring, and Prognostication of Myocarditis“. doi:10.1016/j.jcmg.2021.11.017.
- Elliott, P. 2000. „Cardiomyopathy. Diagnosis and Management of Dilated Cardiomyopathy.“ *Heart (British Cardiac Society)* 84 (1): 106–12. doi:10.1136/heart.84.1.106.
- Elliott, Perry, Bert Andersson, Eloisa Arbustini, Zofia Bilinska, Franco Cecchi, Philippe Charron, Olivier Dubourg, u. a. 2008. „Classification of the Cardiomyopathies: A Position Statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases.“ *European Heart Journal* 29 (2). England: 270–76. doi:10.1093/eurheartj/ehm342.
- Fang, L., A. Ellims, A. Beale, A. Taylor, A. Murphy, und A. Dart. 2017. „Relationships Between Systemic Inflammation and Myocardial Fibrosis, Diastolic Dysfunction,

- and Cardiac Hypertrophy in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy“. *Heart, Lung and Circulation* 26: S110. doi:10.1016/j.hlc.2017.06.155.
- Ferreira, Vanessa M, Stefan K Piechnik, Erica Dall’armellina, Theodoros D Karamitsos, Jane M Francis, Ntobeko Ntusi, Cameron Holloway, u. a. 2014. „Native T1-mapping detects the location, extent and patterns of acute myocarditis without the need for gadolinium contrast agents“. doi:10.1186/1532-429X-16-36.
- Ferreira, Vanessa M, Jeanette Schulz-Menger, Godtfred Holmvang, Christopher M Kramer, Iacopo Carbone, Udo Sechtem, Ingrid Kindermann, u. a. 2018. „Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations.“ *Journal of the American College of Cardiology* 72 (24). United States: 3158–76. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.072.
- Frey, Norbert, Mark Luedde, and Hugo A Katus. 2011. „Mechanisms of Disease: Hypertrophic Cardiomyopathy.“ *Nature Reviews. Cardiology* 9 (2). England: 91–100. doi:10.1038/nrcardio.2011.159.
- Frustaci, Andrea, Matteo A Russo, and Cristina Chimenti. 2009. „Randomized Study on the Efficacy of Immunosuppressive Therapy in Patients with Virus-Negative Inflammatory Cardiomyopathy: The TIMIC Study.“ *European Heart Journal* 30 (16). England: 1995–2002. doi:10.1093/eurheartj/ehp249.
- GC, Baldeviano, Barin JG, Talor MV, Srinivasan S, Bedja D, Zheng D, Gabrielson K, Iwakura Y, Rose NR, and Cihakova D. 2010. „Interleukin-17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy“. *Circulation research* 106 (10). Circ Res: 1646–55. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.213157.
- Giri, Shivraman, Yiu Cho Chung, Ali Merchant, Georgeta Mihai, Sanjay Rajagopalan, Subha V. Raman, and Orlando P. Simonetti. 2009. „T2 quantification for improved detection of myocardial edema“. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 11 (1). J Cardiovasc Magn Reson. doi:10.1186/1532-429X-11-56.
- Gonzalez, Jorge A., and Christopher M. Kramer. 2015. „Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: Cardiac magnetic resonance“. *Current Heart Failure Reports* 12 (4). Current Science Inc.: 276–83. doi:10.1007/S11897-015-0261-9.

- Greulich, S., J. Schumm, U. Sechtem, und H. Mahrholdt. 2012. „Moderne Bildgebung bei Kardiomyopathien“. *Aktuelle Kardiologie* 1 (04/05): 260–67. doi:10.1055/s-0032-1324818.
- Guo, Xinli, Jian Zhang, Manyun Huang, Changpeng Song, Changrong Nie, Xinxin Zheng, Shuiyun Wang, und Xiaohong Huang. 2024. „Systemic inflammation is associated with myocardial fibrosis in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy“. *ESC Heart Failure*, October. doi:10.1002/ehf2.15109.
- Hergan, K, S Globits, H Schuchlenz, B Kaiser, N Fiegl, A Artmann, K Hawlisch, u. a. 2013. „[Clinical relevance and indications for cardiac magnetic resonance imaging 2013: an interdisciplinary expert statement]“. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 185 (3). Germany: 209–18. doi:10.1055/s-0032-1330763.
- Hershberger, Ray E, Dale J Hedges, und Ana Morales. 2013. „Dilated Cardiomyopathy: The Complexity of a Diverse Genetic Architecture.“ *Nature Reviews. Cardiology* 10 (9). England: 531–47. doi:10.1038/nrcardio.2013.105.
- Heymans, Stephane, Urs Eriksson, Jukka Lehtonen, und Leslie T Cooper. 2016. „The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy“.
- Hor, Kan N, Rolf Baumann, Gianni Pedrizzetti, Gianni Tonti, William M Gottliebson, Michael Taylor, D Woodrow Benson, und Wojciech Mazur. 2011. „Magnetic Resonance Derived Myocardial Strain Assessment Using Feature Tracking.“ *Journal of Visualized Experiments : JoVE*, Nr. 48 (February). doi:10.3791/2356.
- Japp, Alan G, Ankur Gulati, Stuart A Cook, Martin R Cowie, und Sanjay K Prasad. 2016. „The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy.“ *Journal of the American College of Cardiology* 67 (25). United States: 2996–3010. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.590.
- K, Hirono, Takarada S, Okabe M, Miyao N, Nakaoka H, Ibuki K, Ozawa S, Origasa H, Ichida F, und Imanaka-Yoshida K. 2021. „Clinical significance of chronic myocarditis: systematic review and meta-analysis“. *Heart and vessels*, August. *Heart Vessels*. doi:10.1007/S00380-021-01914-Y.
- K, Imanaka-Yoshida. 2020. „Inflammation in myocardial disease: From myocarditis to dilated cardiomyopathy“. *Pathology international* 70 (1). *Pathol Int*: 1–11. doi:10.1111/PIN.12868.
- Kim, Pan Ki, Yoo Jin Hong, Dong Jin Im, Young Joo Suh, Chul Hwan Park, Jin Young Kim, Suyon Chang, u. a. 2017. „Myocardial T1 and T2 Mapping: Techniques and

- Clinical Applications.“ *Korean Journal of Radiology* 18 (1): 113–31.
doi:10.3348/kjr.2017.18.1.113.
- Kim, Raymond J., und Robert M. Judd. 2003. „Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy: In vivo imaging of the pathologic substrate for premature cardiac death?“ *Journal of the American College of Cardiology* 41 (9). Elsevier Inc.: 1568–72. doi:10.1016/S0735-1097(03)00190-6.
- Kindermann, Ingrid, Christine Barth, Felix Mahfoud, Christian Ukena, Matthias Lenski, Ali Yilmaz, Karin Klingel, u. a. 2012. „Update on Myocarditis.“ *Journal of the American College of Cardiology* 59 (9). United States: 779–92.
doi:10.1016/j.jacc.2011.09.074.
- Kindermann, Ingrid, Michael Kindermann, Reinhard Kandolf, Karin Klingel, Burkhard Bültmann, Thomas Müller, Angelika Lindinger, und Michael Böhm. 2008. „Predictors of Outcome in Patients with Suspected Myocarditis.“ *Circulation* 118 (6). United States: 639–48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.769489.
- Kono, Atsushi K., Pierre Croisille, Tatsuya Nishii, Koya Nishiyama, Katsusuke Kyotani, Mayumi Shigeru, Sachiko Takamine, Sei Fujiwara, und Kazuro Sugimura. 2014. „Cardiovascular magnetic resonance tagging imaging correlates with myocardial dysfunction and T2 mapping in idiopathic dilated cardiomyopathy“. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 30 (S2): 145–52.
doi:10.1007/s10554-014-0523-8.
- Kotanidis, Christos P, Maria-Anna Bazmpani, Anna-Bettina Haidich, Charalambos Kavourounis, Charalambos Antoniades, und Theodoros D Karamitsos. 2018. „Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis A Systematic Review and Meta-Analysis“. doi:10.1016/j.jcmg.2017.12.008.
- Kuusisto, Johanna, Vesa Kärjä, Petri Sipola, Ivana Kholová, Keijo Peuhkurinen, Pertti Jääskeläinen, Anita Naukkarinen, Seppo Ylä-Herttuala, Kari Punnonen, und Markku Laakso. 2024. „Low-grade inflammation and the phenotypic expression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy“. Zugriffen März 1.
doi:10.1136/heartjnl-2011-300960.
- L, Fang, Ellims AH, Beale AL, Taylor AJ, Murphy A, und Dart AM. 2017. „Systemic inflammation is associated with myocardial fibrosis, diastolic dysfunction, and cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy“. *American journal of translational research* 9 (11). Am J Transl Res: 5063–73. <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/29218105/>.

- L, Iles, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, Kaye DM, and Taylor AJ. 2008. „Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping“. *Journal of the American College of Cardiology* 52 (19). J Am Coll Cardiol: 1574–80. doi:10.1016/J.JACC.2008.06.049.
- Lee, Jae Wook, Jee Hye Hur, Dong Hyun Yang, Bae Young Lee, Dong Jin Im, Su Jin Hong, Eun Young Kim, u. a. 2019. „Guidelines for Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging from the Korean Society of Cardiovascular Imaging—Part 2: Interpretation of Cine, Flow, and Angiography Data“. *Korean Journal of Radiology* 20 (11): 1477. doi:10.3348/kjr.2019.0407.
- Liao, Xudong, Yuyan Shen, Rongli Zhang, Keiki Sugi, Neelakantan T Vasudevan, M Amer Alaiti, David R Sweet, u. a. 2018. „Distinct Roles of Resident and Nonresident Macrophages in Nonischemic Cardiomyopathy.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 115 (20): E4661–69. doi:10.1073/pnas.1720065115.
- Linthout, Sophie Van, und Carsten Tschöpe. 2017. „Inflammation - Cause or Consequence of Heart Failure or Both?“ *Current Heart Failure Reports* 14 (4): 251–65. doi:10.1007/s11897-017-0337-9.
- Luetkens, Julian A., Ulrike Schlesinger-Irsch, Daniel L. Kuetting, Darius Dabir, Rami Homs, Jonas Doerner, Frederic C. Schmeel, u. a. 2017. „Feature-tracking myocardial strain analysis in acute myocarditis: diagnostic value and association with myocardial oedema“. *European Radiology* 27 (11): 4661–71. doi:10.1007/s00330-017-4854-4.
- Maron, B J, J M Gardin, J M Flack, S S Gidding, T T Kurosaki, und D E Bild. 1995. „Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in a General Population of Young Adults. Echocardiographic Analysis of 4111 Subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults“. *Circulation* 92 (4). United States: 785–89. doi:10.1161/01.cir.92.4.785.
- Maron, Barry J, und Martin S Maron. 2013. „Hypertrophic Cardiomyopathy.“ *Lancet (London, England)* 381 (9862). England: 242–55. doi:10.1016/S0140-6736(12)60397-3.
- Maron, Barry J, Jeffrey A Towbin, Gaetano Thiene, Charles Antzelevitch, Domenico Corrado, Donna Arnett, Arthur J Moss, Christine E Seidman, und James B Young. 2006. „Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An

- American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translation Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention“. *Circulation* 113 (14). United States: 1807–16. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.
- Mavrogeni, Sophie, Dimitris Apostolou, Panayiotis Argyriou, Stella Velitsista, Lilika Papa, Stelios Efentakis, Evangelos Vernardos, Mikela Kanoupaki, George Kanoupakis, und Athanassios Manginas. 2017. „T1 and T2 Mapping in Cardiology: ‚Mapping the Obscure Object of Desire‘.“ *Cardiology* 138 (4). Switzerland: 207–17. doi:10.1159/000478901.
- Messroghli, Daniel R, James C Moon, Vanessa M Ferreira, Lars Grosse-Wortmann, Taigang He, Peter Kellman, Julia Mascherbauer, u. a. 2017. „Clinical Recommendations for Cardiovascular Magnetic Resonance Mapping of T1, T2, T2* and Extracellular Volume: A Consensus Statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI)“. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance : Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 19 (1): 75. doi:10.1186/s12968-017-0389-8.
- Messroghli, Daniel R, Aleksandra Radjenovic, Sebastian Kozerke, David M Higgins, Mohan U Sivananthan, und John P Ridgway. 2004. „Modified Look-Locker Inversion Recovery (MOLLI) for High-Resolution T1 Mapping of the Heart.“ *Magnetic Resonance in Medicine* 52 (1). United States: 141–46. doi:10.1002/mrm.20110.
- Moon, James C, Daniel R Messroghli, Peter Kellman, Stefan K Piechnik, Matthew D Robson, Martin Ugander, Peter D Gatehouse, u. a. 2013. „Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement“. doi:10.1186/1532-429X-15-92.
- „Myocardial Strain Evaluation with Cardiovascular MRI: Physics, Principles, and Clinical Applications“. 2023. Zugriffen Dezember 2. doi:10.1148/rg.210174.
- Nicoletti, A. 1999. „Cardiac fibrosis and inflammation interaction with hemodynamic and hormonal factors“. *Cardiovascular Research* 41 (3): 532–43. doi:10.1016/S0008-6363(98)00305-8.

- P, Lurz, Luecke C, Eitel I, Föhrenbach F, Frank C, Grothoff M, de Waha S, u. a. 2016. „Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial“. *Journal of the American College of Cardiology* 67 (15). J Am Coll Cardiol: 1800–1811. doi:10.1016/J.JACC.2016.02.013.
- Papadopoulos, Dimitris P., und Vasilios Papademetriou. 2010. „Hypertrophic and hypertensive hypertrophic cardiomyopathy - a true association?“ *Angiology* 61 (1). Angiology: 92–99. doi:10.1177/0003319709331391.
- Paulus, Walter J., und Michael R. Zile. 2021. „From Systemic Inflammation to Myocardial Fibrosis“. *Circulation Research* 128 (10): 1451–67. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318159.
- Pavo, Noemi, und Christian Hengstenberg. 2023. „[Management of cardiomyopathies : New ESC guidelines 2023]“. *Herz. Herz.* doi:10.1007/S00059-023-05224-Z.
- Prokop, Mathias, Michael Galanski, Cornelia Schaefer-Prokop, und Aart J. van der Molen, Hrsg. 2007. *Ganzkörper-Computertomographie: Spiral- und Multislice-CT*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. doi:10.1055/b-004-133330.
- Puntmann, Valentina O., Gerry Carr-White, Andrew Jabbour, Chung Yao Yu, Rolf Gebker, Sebastian Kelle, Rocio Hinojar, u. a. 2016. „T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy All-Cause Mortality and Heart Failure“. *JACC: Cardiovascular Imaging* 9 (1). Elsevier Inc.: 40–50. doi:10.1016/J.JCMG.2015.12.001.
- Richardson, P, W McKenna, M Bristow, B Maisch, B Mautner, J O’Connell, E Olsen, u. a. 1996. „Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies.“ *Circulation*. United States. doi:10.1161/01.cir.93.5.841.
- Ridgway, John P. 2010. „Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I“. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 12 (1): 71. doi:10.1186/1532-429X-12-71.
- Rosemeier, Susan, Christopher Berger, Christian Kriehoff, und Matthias Gutberlet. 2017. „Nicht invasive Diagnostik der koronaren Herzerkrankung: CT oder MRT?“ *Radiopraxis* 10 (04): 191–208. doi:10.1055/s-0043-121588.
- Runge, Val, Wolfgang Nitz, und Johannes Heverhagen. 2018. *The Physics of Clinical MR Taught Through Images*. Herausgegeben von Val M. Runge, Wolfgang R. Nitz, und Johannes T. Heverhagen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. doi:10.1055/b-006-160181.

- S, Anand, und Janardhanan R. 2016. „Role of cardiac MRI in nonischemic cardiomyopathies“. *Indian heart journal* 68 (3). Indian Heart J: 405–9. doi:10.1016/J.IHJ.2015.09.032.
- Scatteia, A, A Baritussio, und C Bucciarelli-Ducci. 2017. „Strain Imaging Using Cardiac Magnetic Resonance.“ *Heart Failure Reviews* 22 (4): 465–76. doi:10.1007/s10741-017-9621-8.
- Schulte, B., A. Boldt, und D. Beyer. 2005. *MRT des Herzens und der Gefäße*. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag. doi:10.1007/b139104.
- Schultheiss, Heinz-Peter, DeLisa Fairweather, Alida L P Caforio, Felicitas Escher, Ray E Hersberger, Steven E Lipshultz, Peter P Liu, u. a. 2019. „Dilated Cardiomyopathy.“ *Nature Reviews. Disease Primers* 5 (1): 32. doi:10.1038/s41572-019-0084-1.
- Schwab, Authors J, H-j Rogg, M Pauschinger, K Fessele, T Bareiter, I Bär, R Loose, und Johannes Schwab. 2015. „Functional and Morphological Parameters with Tissue Characterization of Cardiovascular Magnetic Imaging in Clinically Verified „Infarct-like Myocarditis““. *Functional and Morphological ... Fortschr Röntgenstr* 188: 365–73. doi:10.1055/s-0041-108200.
- Sikking, Maurits A., Sophie L.V.M. Stroeke, Federica Marelli-Berg, Stephane R.B. Heymans, Burkhard Ludewig, und Job A.J. Verdonschot. 2023. „Immunomodulation of Myocardial Fibrosis“. *JACC: Basic to Translational Science* 8 (11): 1477–88. doi:10.1016/j.jacbts.2023.03.015.
- Smolgovsky, Sasha, Udoka Ibeh, Tatiana Peña Tamayo, und Pilar Alcaide. 2021. „Adding insult to injury - Inflammation at the heart of cardiac fibrosis“. *Cellular Signaling* 77 (Januar): 109828. doi:10.1016/j.cellsig.2020.109828.
- T, Emrich, Hahn F, Fleischmann D, Halfmann MC, Düber C, Varga-Szemes A, Escher F, u. a. 2020. „T1 and T2 mapping to detect chronic inflammation in cardiac magnetic resonance imaging in heart failure with reduced ejection fraction“. *ESC heart failure* 7 (5). ESC Heart Fail: 2544–52. doi:10.1002/EHF2.12830.
- Tsampsian, Vasiliki, Andrew J. Swift, Hosamadin Assadi, Amrit Chowdhary, Peter Swoboda, Eva Sammut, Amardeep Dastidar, u. a. 2021. „Myocardial inflammation and energetics by cardiac MRI: a review of emerging techniques“. *BMC medical imaging* 21 (1). BMC Med Imaging. doi:10.1186/S12880-021-00695-0.
- Vita, Tomas, Christoph Gräni, Siddique A. Abbasi, Tomas G. Neilan, Ethan Rowin, Kyoichi Kaneko, Otavio Coelho-Filho, u. a. 2019. „Comparing CMR Mapping Methods and Myocardial Patterns Toward Heart Failure Outcomes in Nonis-

- chemic Dilated Cardiomyopathy“. *JACC: Cardiovascular Imaging* 12 (8): 1659–69. doi:10.1016/j.jcmg.2018.08.021.
- Wacker, C M, M Bock, A W Hartlep, G Beck, G van Kaick, G Ertl, W R Bauer, und L R Schad. 1999. „Changes in Myocardial Oxygenation and Perfusion under Pharmacological Stress with Dipyridamole: Assessment Using T*2 and T1 Measurements.“ *Magnetic Resonance in Medicine* 41 (4). United States: 686–95. doi:10.1002/(sici)1522-2594(199904)41:4<686::aid-mrm6>3.0.co;2-9.
- Wang, Yifan, · Hao Jia, und Jiangping Song. 1944. „Accurate Classification of Non-ischemic Cardiomyopathy“ 25: 1299–1317. doi:10.1007/s11886-023-01944-0.
- Weishaupt, Dominik, Victor D. Köchli, und Borut Marincek. 2009. *Wie funktioniert MRI?* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. doi:10.1007/978-3-540-89573-2.
- Wong, Timothy C, Kayla Piehler, Christopher G Meier, Stephen M Testa, Amanda M Klock, Ali A Aneizi, Jonathan Shakesprere, u. a. 2012. „Imaging Association Between Extracellular Matrix Expansion Quantified by Cardiovascular Magnetic Resonance and Short-Term Mortality“. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089409.

12 Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/Datum Unterschrift

13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich PD Dr. Rolf für die hervorragende Betreuung und enorme Unterstützung sowohl bei der Sammlung der Daten als auch bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Trotz der örtlichen Entfernung und dem sicher hohen Arbeitsaufkommen als stellvertretender Direktor haben Sie es immer einrichten können, meine sich teilweise auch wiederholenden Fragen zu beantworten und waren immer sehr geduldig. Ohne Sie wäre diese Arbeit sicher nicht so zustande gekommen, wie sie nun vor uns liegt. Von Herzen vielen, vielen Dank dafür!

Außerdem möchte ich mich bei Dr. Julia Vietheer, Oberärztin im Team der Kardiologie der Kerckhoff Klinik, bedanken, die vor allem bei der Datenakquise vor Ort eine große Hilfe war und mich auch im Nachhinein bei der Strukturierung und Herangehensweise an diese Arbeit sehr unterstützt und mir ihre Zeit geschenkt hat.

Auch möchte ich meiner Doktorandengruppe für die erlebnis- und lehrreichen Monate in der Klinik danken. Wir hatten immer sehr viel Spaß zusammen und ihr habt diese Zeit definitiv zu einer Besonderen gemacht.

Ebenso möchte ich dem MTRA-Team vor Ort meinen Dank aussprechen, das uns auch jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Außerdem möchte ich meiner ganzen Familie und meinen Freunden danken.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern, Christopher und Elke Philipsen, die mich - egal in welcher Lebenslage - immer von Herzen unterstützen, mich meinen Weg gehen und mich immer geliebt fühlen lassen. Ihr habt mich geprägt, mich wachsen lassen und immer meinen Entscheidungen vertraut. So unterschiedlich ihr auch seid, jeder von euch hat einen großen Teil dazu beigetragen, dass ich heute da stehe, wo ich stehe. Lieber Paps, ich danke dir für deine immer motivierenden Worte, deinen Stolz auf mich, deinen Prag-

matismus, den ich definitiv von dir geerbt habe und der mir das Leben so oft erleichtert, und natürlich auch deine nicht außer Acht zu lassende finanzielle Unterstützung, die mir das Studium und eigentlich das ganze Leben in der Form, wie ich es lebe, ermöglicht hat und immer noch ermöglicht. Liebe Mami, du warst und bist es noch immer, mein emotionaler Fels in der Brandung. Ich danke für deine immer offenen Arme, dein riesengroßes Herz, deine unermüdliche Liebe für uns, die du uns immer spüren lässt.

Ich danke vor allem meinen Freunden in Gießen, die dieses Studium und die Zeit dort zu einem ganz besonderen Lebensabschnitt gemacht haben. Allen voran möchte ich Sarah Brandebussemeyer danken, die in Gießen meine bessere Hälfte war. Mit dir haben sich selbst das Physikum und auch die weiteren Staatsexamina nur halb so schlimm angefühlt und mit niemandem konnte ich über dieselben verrückten Sachen so sehr lachen wie mit dir. Du und unsere Freundschaft seid etwas ganz Besonderes.

Ein besonderer Dank gilt auch meiner Freundin Aline Schmidt, welche mir mit ihrem Knowhow des Webdesigns geholfen hat, eine Abbildung selbst zu erstellen, die ich allein so in der Form mit Sicherheit nicht hinbekommen hätte.

Außerdem möchte ich Oliver Gerhardt danken, der mich als mein Partner und bester Freund vor allem in den letzten Monaten in jeder Lebenslage unterstützt hat. Danke für deine Motivation auf den letzten Metern, deinen Humor, der mich zum Lachen bringt, bis ich fast keine Luft mehr bekomme, deine Liebe zum Leben und deine liebevolle Art.

Zuletzt möchte ich allen Studienteilnehmern danken, die sich damit bereit erklärt haben, die Wissenschaft ein kleines bisschen voranzutreiben und ohne deren Einsatz diese Studie nicht möglich gewesen wäre.