

Einfluss des Plasma-Volumen-Status auf  
die T1-Relaxationszeit  
und die Bedeutung für deren prognostische  
Vorhersagekraft

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

vorgelegt von Carla Sophie Hausmann  
aus Köln

Gießen 2024



Aus dem Fachbereich Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen,  
Kardiologie der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim

Gutachter:

PD Dr. Andreas Rolf

Gutachterin:

Prof. Dr. Gabriele A. Krombach

Tag der Disputation:

29.04.2024



Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Die kardiale MRT .....	2
1.2	Die T1-Relaxationszeit .....	3
1.2.1	Messung der T1-Relaxationszeit.....	3
1.2.2	Anwendung der T1-Relaxationszeit in der kardiologischen Diagnostik .....	5
1.2.3	Verlässlichkeit der T1-Relaxationszeit.....	8
1.2.4	Die T1-Relaxationszeit im Vergleich zum Late Gadolinium Enhancement.....	8
1.3	Der Plasma-Volumen-Status.....	12
1.3.1	Definition, klinische Relevanz und Determination des Plasmavolumens.....	12
1.3.2	Berechnung des Plasma-Volumen-Status .....	13
1.4	Fragestellung der vorgelegten Arbeit .....	15
2	Materialien und Methode.....	16
2.1	Studienprotokoll .....	16
2.2	Laboruntersuchung der Blutproben.....	19
2.3	Die kardiale MRT im Rahmen der Studie .....	19
2.3.1	Vorbereitung der MRT-Untersuchung.....	19
2.3.2	Protokoll der kardialen MRT .....	20
2.3.3	Auswertung der kardialen MRT.....	23
2.4	Follow Up.....	24
2.5	Statistik.....	26
3	Ergebnisse.....	27
3.1	Patient*Innenkohorte.....	27

## Inhaltsverzeichnis

3.2	Unterschiede des mittleren NT-proBNP bei Unterteilung der Kohorte anhand des PVS .....	31
3.3	Verteilung des PVS in der BioCVI-Kohorte .....	33
3.4	Zusammenhang zwischen T1-Relaxationszeit und PVS in der BioCVI-Kohorte .....	36
3.4.1	Zusammenhang zwischen T1-Relaxationszeit und PVS bei Patient*Innen mit Normalbefund in der kardialen MRT .....	38
3.4.2	Zusammenhang zwischen T1-Relaxationszeit und PVS bei Patient*Innen mit ICM oder DCM als Hauptbefund der kardialen MRT.....	40
3.5	Prognostische Vorhersagekraft der T1-Relaxationszeit und des PVS .....	42
4	Diskussion .....	43
4.1	Validierung des PVS in der BioCVI-Kohorte .....	44
4.2	Korrelation zwischen T1-Relaxationszeit und PVS .....	45
4.3	Prognostische Vorhersagekraft der T1-Relaxationszeit.....	48
4.4	Limitationen .....	53
4.5	Schlussfolgerung und klinischer Ausblick .....	54
5	Zusammenfassung .....	56
6	Summary.....	57
7	Abkürzungsverzeichnis.....	58
8	Abbildungsverzeichnis .....	61
9	Tabellenverzeichnis .....	63
10	Literaturverzeichnis .....	64
11	Anhang.....	78
11.1	Anhang 1: Parameter der MR-Sequenz für weitere Untersuchungsmethoden der kardialen MRT .....	78
11.1.1	Parameter der MR-Sequenz für SSFP CINE Aufnahmen.....	78
11.1.2	Parameter der MR-Sequenz für T2-Mapping .....	79

## Inhaltsverzeichnis

11.1.3	Parameter der MR-Sequenz für LGE.....	79
11.2	Anhang 2: Standardisierter Fragebogen zur persönlichen oder telefonischen Befragung der Patient*Innen .....	80
11.3	Anhang 3: Anschreiben und standardisierter Fragebogen zur schriftlichen Befragung der Patient*Innen .....	83
11.4	Anhang 4: Weiterführende Darlegung der Baseline-Charakteristika von 1409 Patient*Innen der BioCVI-Kohorte.....	88
11.5	Anhang 5: Untersuchungsergebnisse der kardialen MRT von 1409 Patient*Innen der BioCVI-Kohorte.....	91
12	Publikationsverzeichnis .....	93
13	Ehrenwörtliche Erklärung.....	94
14	Danksagung .....	95

## 1 Einleitung

Die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) hat einen hohen Stellenwert in der kardiologischen Diagnostik und gewinnt mit zunehmender Verfügbarkeit weiter an Bedeutung. Wie wichtig sie im europäischen Raum ist, zeigt sich in den Richtlinien der „European Society of Cardiology“ (ESC). Hier wird sie dringend zur Diagnostik und Planung der Behandlung häufiger Krankheitsbilder, wie koronarer Herzerkrankung, hypertropher Kardiomyopathie, aortalen Erkrankungen und vor myokardialer Revaskularisation empfohlen (1).

Sie ist ein geschätztes Instrument der Kardiologie, da sie eine nicht-invasive Methode darstellt, kardiales Gewebe zu charakterisieren, ohne Patient\*Innen ionisierender Strahlung auszusetzen. Hierdurch ist sie anderen Untersuchungstechniken, die ebenso wie die kardiale MRT eine funktionelle Diagnostik und Volumetrie erlauben, überlegen (2).

Neben etablierten Methoden wie „cine-imaging“, Late Gadolinium Enhancement (LGE) und Darstellung der Perfusion, stellt T1- und T2-Mapping ein weiteres wichtiges Anwendungsgebiet der kardialen MRT dar. Bei einer Vielzahl kardiologischer Erkrankungen wie Myokarditiden, Infiltrationen des Myokards, Kardiomyopathien und Myokardinfarkten zeigen T1- und T2-Relaxationszeiten eine hohe Korrelation mit histologischen Untersuchungsergebnissen (3). Entsprechend finden diese Messwerte in klinischen Empfehlungen Erwähnung (4).

Die T1-Relaxationszeit wird maßgeblich vom Wassergehalt des Myokards beeinflusst (5,6). Diese Tatsache und die aktuelle Studienlage (7–10) geben Anlass anzunehmen, dass die T1-Relaxationszeit auch mit dem Plasmavolumen korreliert. Der rechnerisch ermittelbare Plasma-Volumen-Status (PVS) spiegelt zuverlässig das gemessene Plasmavolumen wieder (11,12).

In der vorgelegten Arbeit soll der Zusammenhang zwischen T1-Relaxationszeit und PVS, die Verlässlichkeit der T1-Relaxationszeit unter diesem Gesichtspunkt und ihre prognostische Vorhersagekraft untersucht werden.



## 1.1 Die kardiale MRT

Um sich näher mit der klinischen Anwendung und Bedeutung von Messgrößen der kardialen MRT zu befassen, ist ein Verständnis für die Entstehung eines MRT-Signals unerlässlich.

Protonen sind in allen Geweben des Körpers vorhanden. Sie haben einen Eigendrehimpuls, den Spin, der ein kleines magnetisches Moment erzeugt. Im Rahmen einer MRT werden Protonen im Gewebe einem starken externen Magnetfeld  $B_0$  ausgesetzt. Auf dieses reagieren sie, indem sie sich in einer kreisförmigen Bewegung, der Präzessionsbewegung im Rahmen der z-Magnetisierung zu einem etwas größeren Teil parallel als antiparallel zum äußeren Magnetfeld  $B_0$  im sogenannten Equilibrium ausrichten. Die Larmorfrequenz bezeichnet die charakteristische Frequenz der Präzessionsbewegung und ist proportional zur Stärke des externen Magnetfeldes. Durch die Ausrichtung der Spins entsteht eine Gesamtmagnetisierung des Gewebes parallel zum äußeren Magnetfeld  $B_0$ , die als Equilibrium entlang der z-Magnetisierung bezeichnet wird und nicht messbar ist (5,6).

Um ein Magnetresonanz (MR)-Signal zu erzeugen, muss die z-Magnetisierung ausgelenkt werden. Hierfür wird ein magnetisches Hochfrequenzfeld mit einer definierten Resonanzfrequenz eingestrahlt. Über die Dauer und die Amplitude dieses Radiofrequenz (RF)-Impulses wird der Winkel der Auslenkung bestimmt (5). Dieser Vorgang wird durch Abbildung 1 illustriert.

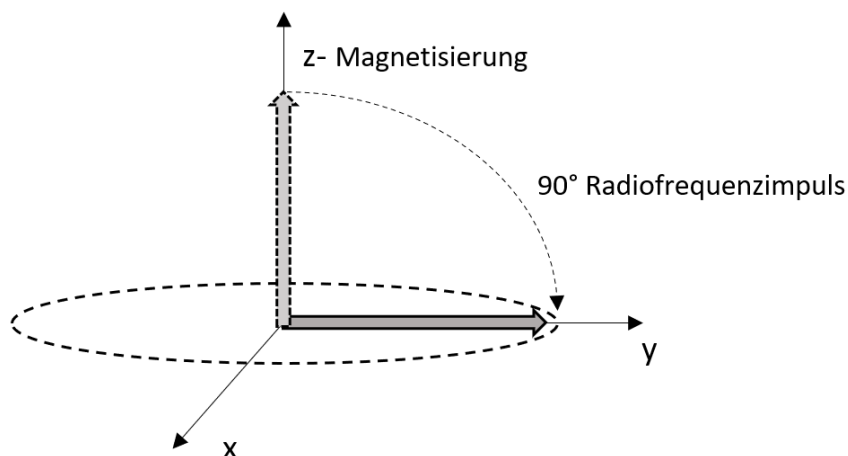


Abbildung 1: Auslenkung der Spins aus dem Equilibrium entlang der z-Magnetisierung durch Einsendung eines RF-Impulses in einem Winkel von  $90^\circ$  (13).

Wird das Hochfrequenzfeld unterbrochen, begeben sich die Spins, die sich zuvor entlang des Hochfrequenzfeldes ausgerichtet haben, wieder ins Equilibrium. Diese Änderung der Magnetisierung lässt eine Wechselspannung in der nahe gelegenen RF-Empfangsspule entstehen. Die Frequenz dieser Wechselspannung entspricht der Larmorfrequenz und stellt das gewünschte MR-Signal dar (5).

## 1.2 Die T1-Relaxationszeit

Die T1-Relaxationszeit stellt einen zentralen Bestandteil der Charakterisierung von Gewebe dar. Die Grundlagen ihrer Entstehung, ihre Anwendungsbereiche und Möglichkeiten im Vergleich zu einer weiteren Methode des kardialen MRT, dem LGE, werden in diesem Abschnitt erörtert.

### 1.2.1 Messung der T1-Relaxationszeit

Die physikalischen Grundlagen, auf denen die T1-Relaxationszeit basiert, bieten sowohl einen Einblick in ihre Möglichkeiten und Limitationen, als auch einen Weg, Störfaktoren dieser Messgröße zu verstehen.

Die T1-Relaxationszeit, auch longitudinale Relaxationszeit oder Spin-Gitter-Relaxationszeit, bezeichnet die Relaxation der Längsmagnetisierung, also die Rückkehr von Kern-Spins in ihre Ruhelage parallel zum externen Magnetfeld  $B_0$  nach Ende eines RF-Impulses. Von ihrer transversalen Position ausgehend, nähern sich die Spins anfangs schnell und im Prozess immer langsamer ihrer Ausgangslage parallel zum externen Magnetfeld  $B_0$ . Entsprechend ist die T1-Relaxationszeit ein Prozess, der exponentiell abklingenden Zeitgesetzen folgt (5).

Definitionsgemäß ist die T1-Relaxationszeit die Zeit, nach der die ausgelenkte Längsmagnetisierung noch ca. 37% des Ausgangswertes beträgt, beziehungsweise bereits 63% der Spins wieder ins Equilibrium parallel zum Magnetfeld  $B_0$  zurückgekehrt sind. Je kürzer die T1-Relaxationszeit, desto schneller ist der Relaxationsprozess (5). Die Ausrichtung der Spins im Verlauf der Zeit nach Ende eines RF-Impulses ist in Abbildung 2 dargestellt.

## Einleitung

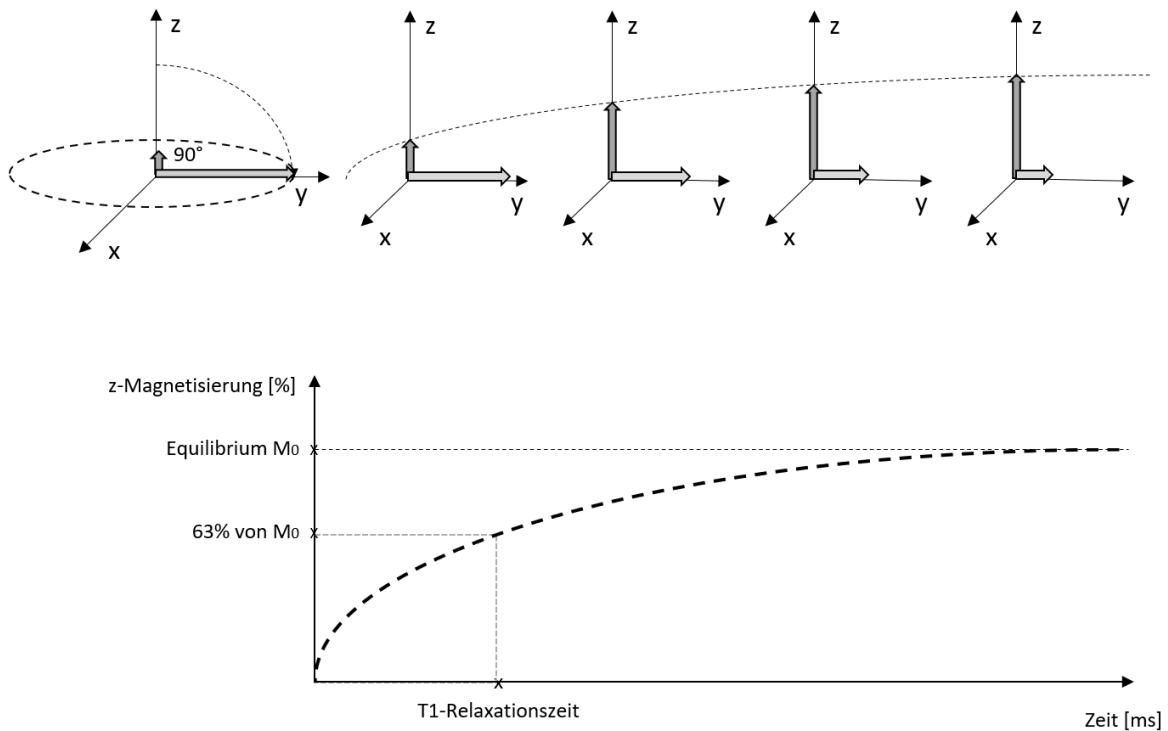


Abbildung 2 : Ausrichtung der Spins im Verlauf der Zeit nach Ende eines  $90^\circ$  RF-Impulses. Die exponentiell verlaufende Rückorientierung ins Equilibrium mit Ableitung der T1-Relaxationszeit wird deutlich (6). Abbildung modifiziert nach Tadanski et al. (13).

Die T1-Relaxationszeit ist abhängig von der Stärke des externen Magnetfeldes und von der Beschaffenheit des untersuchten Gewebes (6). Die Geschwindigkeit, in der die Spins ihre Ausgangslage parallel zum externen Magnetfeld einnehmen, ist abhängig davon, wie groß das Molekül ist, in dem sich das Wasserstoffatom befindet und davon, wie frei sich dieses Molekül bewegt und rotiert. Rotieren Moleküle in der Umgebung eines betrachteten Protons, entstehen fluktuierende Magnetfelder. Fluktuieren diese in einer der Larmorfrequenz ähnlichen Frequenz, kommt es besonders schnell zur Energieabgabe. Entsprechend verkürzt sich die T1-Relaxationszeit (5,6). Sehr kleine Moleküle, wie zum Beispiel Wassermoleküle, rotieren in einer hohen Geschwindigkeit, bei der die zugehörigen Magnetfelder schneller als die Larmorfrequenz fluktuieren, was die Energieabgabe der Protonen erschwert, und die Relaxation der Protonen verlangsamt. Freies Wasser hat also eine lange T1-Relaxationszeit (5).

Ist ein Gewebe reich an Wasser, jedoch auch an hochmolekularen Bestandteilen, wie es bei Muskelgewebe der Fall ist, verkürzt sich die T1-Relaxationszeit, weil die Rotation

der Wassermoleküle gebremst wird und sich so die zugehörige Fluktuation der Magnetfelder der Larmorfrequenz annähert (5). In fettreichem Gewebe befinden sich viele Moleküle, deren Größe und Rotation die Energieabgabe von Protonen begünstigt. Fett hat hierdurch eine sehr hohe Relaxationsrate und somit sehr kurze T1-Relaxationszeit (2).

## 1.2.2 Anwendung der T1-Relaxationszeit in der kardiologischen Diagnostik

Der zuvor beschriebene Zusammenhang zwischen der Beschaffenheit und Zusammensetzung eines Gewebes und der T1-Relaxationszeit verschaffen der T1-Relaxationszeit einen hohen Stellenwert in der Diagnostik und Verlaufskontrolle vieler kardiologischer Erkrankungen, die mit einem Umbau von Gewebe einhergehen. Einige dieser Erkrankungen werden im Zusammenhang mit der T1-Relaxationszeit im folgenden Abschnitt besprochen.

Myokardiale Fibrose ist ein Krankheitsmerkmal, welches viele dieser Erkrankungen gemeinsam haben und welches durch die native T1-Relaxationszeit zuverlässig angezeigt wird (14,15). Durch Desintegration des im gesunden Gewebe gut strukturierten Myokards kommt es zu systolischer und diastolischer Insuffizienz des Herzens. Dieser Prozess kann zu lebensbedrohlichen ventrikulären Rhythmusstörungen führen (14,16,17).

Die nicht-ischämische, dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist eine häufige Form der Kardiomyopathie (18). Sie ist definiert durch eine Ausdehnung des linken Ventrikels mit reduzierter Ejektionsfraktion unter 45%, ohne dass eine koronare Herzkrankheit oder eine andere Erkrankung, die für Volumenüberladung des Herzens verantwortlich ist, vorliegt (18). Kardiale Fibrose entsteht früh im Verlauf der Erkrankung und erhöht das Risiko eines plötzlichen Herztodes (19). Die kardiale MRT stellt den nichtinvasiven Goldstandard zur Einschätzung der diffusen Fibrose im Rahmen der DCM dar, jedoch werden bisher bevorzugt „cine-imaging“, LGE und post-Kontrast T1-Mapping verwendet (20). Der erhöhte Kollagenanteil im Myokard führt jedoch auch zu einer messbar erhöhten nativen T1-Relaxationszeit (21). Nakamori et al. konnten nach Untersuchung von 36 Patient\*Innen zeigen, dass die native T1-Relaxationszeit signifikant mit der bioptisch erhobenen Volumenfraktion von Kollagen zusammenhängt ( $r = 0,77$ ). Die T1-Relaxationszeit hat dadurch einen hohen Wert bei der Detektion und Quantifizierung

der Volumenfraktion von Kollagen und somit bei der Untersuchung von Patient\*Innen mit DCM (21). Auch erwies sich T1-Mapping als nützlich, um besonders bei Personen mittleren Alters frühe Stadien der DCM von adaptiver, physiologischer Dilatation des linken Ventrikels im Rahmen von Ausdauersport abzugrenzen (22).

Ischämische Kardiomyopathie (ICM) beschreibt die systolische Dysfunktion des linken Ventrikels aufgrund von Ischämie, wie sie durch koronare Herzkrankheit entsteht (23). In der Untersuchung von ICM durch die kardiale MRT werden bisher bevorzugt LGE und Belastungs-MRT mit Hilfe von Dobutamin oder Adenosin eingesetzt (24). Kardiomyopathien ischämischer Ätiologie führen jedoch auch zu fibrösem Umbau des Gewebes, welcher durch Verlängerung der T1-Relaxationszeit detektiert werden kann (25). Die T1-Relaxationszeit zeigt bei ICM eine enge Korrelation ( $r = 0.92$ ) mit der bioptisch ermittelten Fraktion des Kollagenvolumens im Myokard (26). Dieser Zusammenhang ist bei der ICM sogar enger als bei anderen Formen der Kardiomyopathie (26).

Eine erhöhte T1-Relaxationszeit, kann auch diffuse Fibrosierungen im Rahmen eines arteriellen Hypertonus oder einer hypertrophen Kardiomyopathie anzeigen (27). Puntmann et al. untersuchten das Verhalten der nativen T1-Relaxationszeit im kardialen MRT bei Patient\*Innen mit hypertropher Kardiomyopathie, essenziellem Hypertonus und chronischem Nierenversagen, welche sich kardial als linksventrikuläre Hypertrophie manifestieren. Im Vergleich zu gesunden Proband\*Innen zeigte sich bei allen untersuchten Krankheitsbildern eine Erhöhung der T1-Relaxationszeit als Hinweis auf einen pathologischen, hypertrophen Umbau des Gewebes (28). Auch zeigte sich die Verlängerung der nativen T1-Relaxationszeit als geeignet, um hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) von hypertensiven Herzerkrankungen, welche ebenso mit einem diffus fibrösen Umbau des Myokards einhergehen, zu unterscheiden (29,30).

Die T1-Relaxationszeit kann durch ihre Abhängigkeit vom Kollagengehalt des Gewebes auch lokale Fibrosierungen anzeigen, wie sie nach einem Infarkt oder einer Entzündung auftreten (31). Es bestehen Hinweise darauf, dass durch natives T1-Mapping nach Erleiden eines ST-Streckenhebungsinfarkts (STEMI) nekrotische Areale von Area-at-Risk und gesundem Myokard unterschieden werden können (32). Weitere Ausführungen zu diesem Thema werden in einem folgenden Abschnitt dieser Arbeit im Vergleich zu LGE vorgenommen (siehe: 1.3: „Die T1-Relaxationszeit im Vergleich zum Late Gadolinium Enhancement“).

Bei einem entzündlichen Prozess wird vermehrt Wasser ins Myokard eingelagert. Die T1-Relaxationszeit erhöht sich entsprechend, weil sich das Verhältnis von hochmolekularen Bestandteilen zu niedermolekularen Bestandteilen zugunsten der niedermolekularen verschiebt (27). In der Diagnostik der Myokarditis spielt die T1-Relaxationszeit als ein höchst zuverlässiger Parameter eine zunehmend große Rolle (27,28).

Auch bei pulmonaler Hypertonie finden sich veränderte T1-Relaxationszeiten in der kardialen MRT. Werte des T1-Mapping fallen bei Erkrankten signifikant höher aus als in den Kontrollgruppen (35–37). Bei einer Untersuchung von Patient\*Innen mit inoperabler chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie vor und nach Ballon-Lungenangioplastie zeigte die septal erhobene, native T1-Relaxationszeit eine zuverlässige negative Korrelation mit der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF) (38).

Myokardiale Speicherkrankheiten treten bei Infiltration des Myokards durch krankheitsspezifische Substanzen im Rahmen von systemischen Erkrankungen auf (39). Eisenablagerungen in Folge einer Thalassämie verkürzen die T1-Relaxationszeit (27). Selbiges geschieht durch Anreicherungen von Sphingolipiden im Gewebe, wie sie bei Morbus Fabry entsteht (27). Im Vergleich zu anderen Parametern der kardialen MRT ist die native T1-Relaxationszeit der sensitivste und spezifischste Marker für Morbus Fabry (40,41). Bereits vor Beginn der krankheitstypischen Myokardhypertrophie ist eine intermediäre Verkürzung der T1-Relaxationszeit festzustellen (42).

Weiterhin können T1-Relaxationszeiten zur Identifizierung und Differenzierung veränderter Bereiche des Myokards im Rahmen der Erkrankung beitragen, die durch andere Anwendungsbereiche der kardialen MRT wie dem LGE nicht so deutlich erkennbar werden (40,43).

Die im Rahmen einer kardialen Amyloidose eingelagerten Amyloidfibrillen führen zu einer signifikanten Erhöhung der T1-Relaxationszeit im gesamten linken Ventrikel erkrankter Patient\*Innen, sodass der Parameter die Diagnosestellung dieser Erkrankung erleichtern kann (27,44,45).

### 1.2.3 Verlässlichkeit der T1-Relaxationszeit

Die T1-Relaxationszeit hat als Parameter der nicht-invasiven Gewebscharakterisierung eine besondere Position in der modernen kardiologischen Diagnostik und Prognostik durch die kardiale MRT.

Bei näherer Betrachtung zeigen sich dennoch Schwächen dieser Messgröße. Messungen der nativen T1-Relaxationszeit zeigen eine hohe Variabilität in Abhängigkeit von der verwendeten MR-Sequenz. Die verschiedenen MR-Sequenzen erweisen sich als unterschiedlich empfindlich für Störungen wie Bewegungsartefakte, Arrhythmien oder erhöhte Herzfrequenz. Es fehlt eine allgemein anerkannte Standardisierung (27).

Bei einheitlicher MR-Sequenz, gleichbleibender Feldstärke und Nutzung desselben Geräts konnte jedoch eine hohe Reproduzierbarkeit der nativen T1-Relaxationszeit, unabhängig vom Untersuchenden oder von Alter und Geschlecht der Patient\*Innen demonstriert werden (46).

### 1.2.4 Die T1-Relaxationszeit im Vergleich zum Late Gadolinium Enhancement

Eine weitere gut etablierte Untersuchungstechnik im Rahmen der kardialen MRT ist das Late Gadolinium Enhancement. Hier wird das paramagnetische Kontrastmittel Gadolinium intravenös verabreicht und eine Anreicherung im fibrösen Gewebe abgewartet. Im T1-gewichteten Bild erscheint daraufhin das fibröse Gewebe hell. Die Erhebung der extrazellulären Volumenfraktion (ECV) bedarf ebenso wie das LGE der Verabreichung von Kontrastmittel (21), da sie aus der post-Kontrast T1-Relaxationszeit errechnet wird und spiegelt vor allem das extrazelluläre Volumen wider.

Ein offensichtlicher Vorteil der nativen T1-Relaxationszeit im Vergleich zum LGE und zum ECV ist, dass das Erheben der nativen T1-Relaxationszeit kein Kontrastmittel erfordert. Entsprechend handelt es sich um eine zeitsparende Untersuchung, die auch Patient\*Innen zur Verfügung steht, denen kein Gadolinium-haltiges Kontrastmittel verabreicht werden kann.

Viele myokardiale Erkrankungen führen zu Fibrosierungen im Myokard. Bei beinahe allen chronischen Erkrankungen des kommt es im Verlauf zu einer diffusen interstitiellen Fibrosierung (47).

LGE kann diese nur unzureichend darstellen (48,49): Dies ist unter anderem durch die eingeschränkte Auflösung der Voxel, den Gitterpunkten in einer dreidimensionalen Darstellung (49), und durch fehlende Standardisierung der MRT Protokolle und der Referenzareale bei dieser Untersuchung zu begründen (50).

Im Gegensatz dazu korreliert die native T1-Relaxationszeit signifikant mit bioptisch erfasstem intra- und extrazellulären Kollagenvolumen, wodurch diffuse interstitielle Fibrose durch die native T1-Relaxationszeit zuverlässig erkannt wird (15,21). Bei einem kleineren Teil der Erkrankungen kommt es zu fokalen Fibrosen des Myokards. LGE stellt aktuell den Goldstandard zur Untersuchung fokaler Fibrosen und besonders von Ersatzfibrosen in Form von Narben dar. Die Darstellung von Narben im Myokard wird als „viability imaging“ bezeichnet (51).

Die native T1-Relaxationszeit kann möglicherweise auch hier eine Alternative zur LGE bieten, da sie, neben der Aufdeckung diffuser Fibrosen, zusätzlich lokale Fibrosierungen aufzeigt. Wie zuvor angeführt, bietet sie sogar eine Möglichkeit, nekrotische Areale von Arealen zu unterscheiden, die drohen, durch Ischämie unterzugehen (32).

Eine Visualisierung beider Untersuchungstechniken bei der kardialen MRT eines Patienten der BioCVI-Kohorte, der in der Vergangenheit einen Hinterwandinfarkt erlitten hat und bei dem eine deutliche lokale Fibrosierung zu erkennen ist, bieten die Abbildungen 3 und 4.



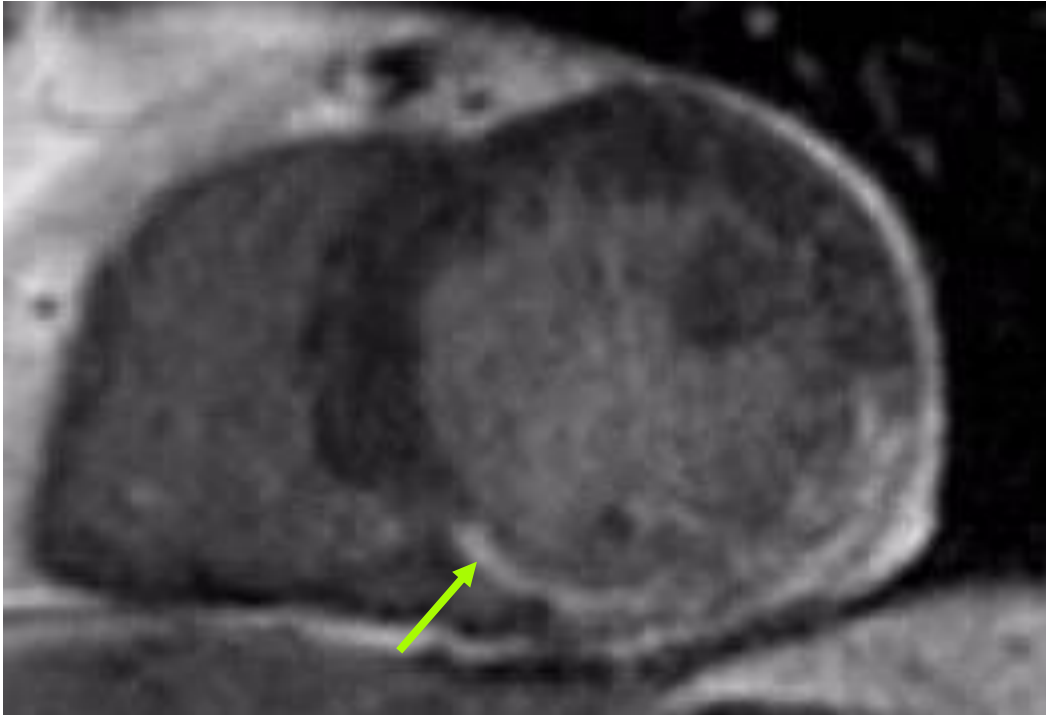


Abbildung 3: Mittventrikuläre, transmurale Narbe der myokardialen Hinterwand nach Myokardinfarkt bei einem Patienten aus der BioCVI-Kohorte, Untersuchung durch LGE. Der grüne Pfeil deutet auf die lokale Fibrosierung.

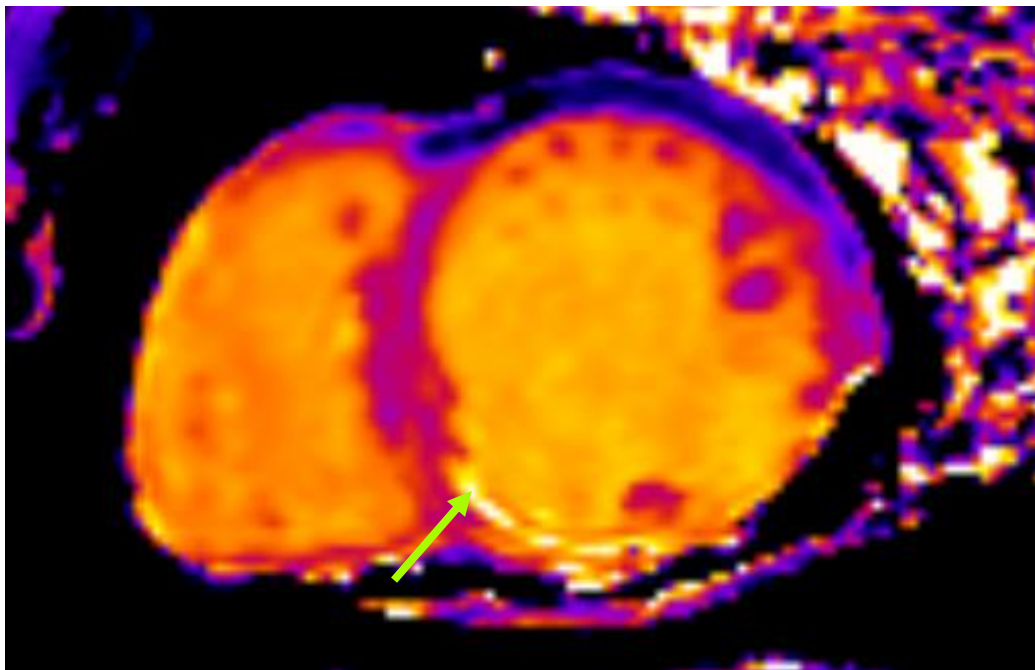


Abbildung 4: Mittventrikuläre, transmurale Narbe der myokardialen Hinterwand nach Myokardinfarkt bei selbigem Patienten aus der BioCVI-Kohorte, Untersuchung durch natives T1-Mapping. Der grüne Pfeil deutet auf die lokale Fibrosierung.

Die Aussagekraft des T1-Mapping im Vergleich zum LGE in der kardialen MRT wurden durch Dall'Armellina et al. an 41 STEMI und Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) Patient\*Innen 12-48 Stunden nach Beginn des Brustschmerzes und 6 Monate nach dem Ereignis untersucht. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass natives T1-Mapping akute Ischämien im Myokard ebenso adäquat detektiert wie LGE, wobei es eine schnellere Verfügbarkeit der Ergebnisse und eine niedrige Variabilität bei verbesserter Auflösung bietet (52). Auch konnten Shin et al. darauf hinweisen, dass natives T1-Mapping in kardialen MRT-Untersuchungen von reperfundiertem Myokard nach akutem Myokardinfarkt mikrovaskuläre Obstruktion bei enger Korrelation mit LGE ( $r = 0,77$ ) nachweist (53).

Des Weiteren untersuchten Dass et al. 61 Patient\*Innen mit HCM und DCM anhand von LGE und T1-Mapping und schlussfolgerten, dass T1-Mapping differenziertere Einblicke in die Beschaffenheit des untersuchten Gewebes bietet, da T1-Mapping nicht nur durch den Kollagengehalt, sondern auch durch den Wassergehalt beeinflusst wird (54). In Darstellungen von bei LGE unauffällig erscheinendem Myokard mit normaler Wanddicke konnte bei DCM und HCM eine erhöhte T1-Relaxationszeit verzeichnet werden (54).

In einer weiteren Studie, die natives T1-Mapping und LGE bei Einschätzung der lokalen Fibrosierung im Myokard von 21 Patient\*Innen mit HCM miteinander verglich, wurde durch LGE ein signifikant größerer Prozentsatz des Myokards als fibrotisch markiert. Im Vergleich zu 20 gesunden Proband\*Innen konnte jedoch sowohl durch natives T1-Mapping als auch durch LGE eine stark vermehrte diffuse Fibrosierung festgestellt werden (55).

Radunski et al. verglichen LGE und natives T1-Mapping bei Untersuchungen von Patient\*Innen mit Myokarditis und entsprechenden fokalen Läsionen des Myokards miteinander. Läsionen des Myokards, die auf LGE Bildern nicht in Erscheinung traten, konnten durch natives T1-Mapping demaskiert werden. Zusätzlich war die mediane Größe der Läsionen auf nativen T1-maps 48% größer, als sie durch LGE in Erscheinung trat (31). Diese Ergebnisse wurden durch Untersuchungen von Ferreira et al. bestätigt (56).

Im Rahmen der frühen Detektion von Amyloidose zeigte sich, dass erhöhte T1-Relaxationszeit bei Träger\*Innen der zu Grunde liegenden Genmutationen bereits auf die Krankheit hinwies, bevor Auffälligkeiten im LGE auftraten (57). In der

Untersuchung von Patient\*Innen mit bioptisch gesicherter Amyloidose stellte sich im Rahmen einer Studie durch Chatzantonis et al. heraus, dass das charakteristische Muster für Amyloidose im LGE einen höheren diagnostischen Wert besitzt als das globale, native T1-Mapping (44). Da Amyloidose als systemische Erkrankung auch die Nieren befallen und ihre Funktion einschränken kann (58), ist eine Untersuchung durch natives T1-Mapping wegen ihrer Unabhängigkeit von Kontrastmittel dennoch von besonders großem Wert.

Zusammenfassend stellen sowohl LGE als auch die native T1-Relaxationszeit wertvolle Parameter der kardialen MRT dar. Die T1-Relaxationszeit ist in der Detektion diffuser Fibrosen dem LGE überlegen (50). Wie die angeführten Studien demonstrieren, können durch natives T1-Mapping auch wichtige Aussagen über lokale Fibrosierung im Myokard getroffen werden, die die Untersuchungsergebnisse durch LGE ergänzen, erweitern und an einigen Stellen ersetzen können.

### 1.3 Der Plasma-Volumen-Status

Der Plasma-Volumen-Status ist neben der T1-Relaxationszeit ein weiterer zentraler Parameter dieser Arbeit. Seine Hintergründe, Berechnung und Verlässlichkeit werden im folgenden Abschnitt dargestellt.

#### 1.3.1 Definition, klinische Relevanz und Determination des Plasmavolumens

Der Wasseranteil des Körpers, variiert beträchtlich und ist abhängig von Alter und Geschlecht. So liegt der Anteil von Wasser am Körpergewicht eines Säuglings bei ca. 90%, während er bei einer erwachsenen Frau bei ca. 55% liegt (59). Von dem im Körper befindlichen Wasser befinden sich ungefähr zwei Drittel intrazellulär. Das übrige Drittel findet sich extrazellulär, zum größeren Teil im Interstitium und in transzellulären Räumen. Circa 5% des Körperwassers ist intravasal und bildet die Grundlage des Plasmavolumens (60).

Das Plasmavolumen entspricht dem Blutvolumen, dem das Volumen der zellulären Blutbestandteile abgezogen wurde. Es wird durch physiologische Schwankungen beeinflusst, wie zum Beispiel durch den Hydratationsstatus, der im Rahmen von

körperlicher Anstrengung oder Hitzeexposition (61,62) schwankt, oder durch eine Schwangerschaft (63). Ein verändertes Plasmavolumen kann auch bei pathologischen Vorgängen wie chronischer Anämie (64), Nierenerkrankungen und Herzerkrankungen wie chronischer Herzinsuffizienz auftreten (65).

Besondere Relevanz hat das Plasmavolumen für die Planung der weiteren Therapie und die Einschätzung der Prognose von Patient\*Innen mit chronischer Herzinsuffizienz, mit der regelhaft eine systemische Volumenüberladung vergesellschaftet ist (66). Ein Anstieg des Plasmavolumens stellt ein wichtiges Warnzeichen für eine Verschlechterung der Erkrankung dar, ist jedoch umständlich zu messen (65).

Methoden der Determination des Plasmavolumens beinhalten das teure und klinisch aufwändige Radioisotopen-Assay (67). Beurteilungen des Plasmavolumens anhand der Symptomatik und hinweisender Befunde der körperlichen Untersuchung haben sich als schlecht reproduzierbar erwiesen. Auch treten diese erst in Erscheinung, wenn die Volumenüberladung bereits weit fortgeschritten ist (68). Das Körpergewicht lässt bei täglichem Wiegen Rückschlüsse auf kurzzeitige Schwankungen des Plasmavolumens zu. Um langzeitige Änderungen des Plasmavolumens aufzuzeigen, müsste jedoch das Trockengewicht der Patient\*In bekannt sein (69).

### 1.3.2 Berechnung des Plasma-Volumen-Status

Um das Plasmavolumen weniger aufwändig, non-invasiv und trotzdem zuverlässig zu bestimmen, empfiehlt sich die Berechnung des Plasma-Volumen-Status. Die Formel hierfür beinhaltet das „actual Plasma Volume“ (aPV) und das ideale Plasmavolumen (iPV), welche jeweils anhand von weiteren Parametern und Konstanten errechnet werden können.

Ling et al. untersuchten die Anwendbarkeit und prognostische Vorhersagekraft des PVS, berechnet nach der Kaplan-Hakim Formel an 5002 Patient\*Innen des „Valsartan in Heart Failure Trial“ (Val-HeFT) mit symptomatischem Herzversagen bei reduzierter LVEF (12). Hierbei kamen Ling et al. zu vielversprechenden Ergebnissen und konnten die Verlässlichkeit des errechneten PVS bestätigen.

Entsprechend dem Vorgehen von Ling et. al. (12), wird für die Berechnungen des PVS in dieser Arbeit die hier aufgeführte Kaplan-Hakim Formel genutzt.

$$PVS = \frac{aPV - iPV}{iPV} \times 100\%$$

Das aPV wird unter Berücksichtigung des Hämatokrits und des Körpergewichts der Patient\*In berechnet (12). Die Werte a und b wurden geschlechtsspezifisch durch Regressionsanalyse ermittelt.

$$aPV = (1 - \text{Hämatokrit}) \times [a + (b \times \text{Körpergewicht in kg})]$$

Die Konstante a wurde für Frauen auf a = 864 und für Männer auf a = 1530 festgelegt. Für die Konstante b wurde für Frauen b = 47,9 und für Männer b = 41 verwendet.

Ling et al. untersuchten 119 gesunde Proband\*Innen und 30 Männer mit chronischer Herzinsuffizienz und zeigten eine starke positive Korrelation zwischen errechnetem aPV und gemessenem Plasmavolumen (12).

Das iPV wird durch folgende Formel errechnet, die nur das Körpergewicht als individuellen Faktor berücksichtigt (70).

$$iPV = c \times \text{Körpergewicht (kg)}$$

Die Konstante c entspricht für Frauen c = 40 und für Männer c = 39.

Der PVS in der ValHeFT-Kohorte zeigte sich normalverteilt (12). Zusätzlich konnte diese Studie einen J-förmigen Zusammenhang zwischen PVS und Hazard-Ratio zeigen. Patient\*Innen der Val-HeFT Kohorte mit einem PVS zwischen -12% und -13.9% wiesen das geringste Risiko auf, zu versterben oder eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz zu erleiden, weshalb diese Patient\*Innen als Referenzgruppe herangezogen wurden. Patient\*Innen mit einem PVS unter -20% und über -4% zeigten ein signifikant erhöhtes Risiko zu versterben.

Für ein Viertel der Patient\*Innen wurde ein PVS über -4% errechnet. Diese zeigten eine höheres Stadium der Herzinsuffizienz gemäß der Klassifizierung nach der „New York Heart Association“ (NYHA), mehr Wassereinlagerungen, stärkere Orthopnoe und

nächtliche Dyspnoe, eine geringere Konzentration von Serumalbumin und höhere Mengen des Brain Natriuretic Peptide (BNP) im Blut, als das restliche Dreiviertel der Patient\*Innen zusammen (12).

#### 1.4 Fragestellung der vorgelegten Arbeit

Die kardiale MRT stellt ein nicht-invasives, diagnostisches Verfahren mit vielen Einsatzmöglichkeiten dar. Neben bedeutenden Werten im Rahmen der Volumetrie liefert sie Daten zur Charakterisierung von Gewebe, vor allem des Myokards. Hierdurch hebt sich die kardiale MRT von anderen bildgebenden Verfahren in der Kardiologie ab.

Die Charakterisierung von Gewebe ist entscheidend für die Diagnosestellung, für therapeutische Entscheidungen und für Aussagen zur Prognose von Patient\*Innen, die an Erkrankungen leiden, welche zu einer Umstrukturierung von myokardialem Gewebe führen (2). Veränderungen des Myokards treten im Rahmen von schwerwiegenden Erkrankungen wie ischämischer, dilatativer und hypertropher Kardiomyopathie, Speichererkrankungen und Myokarditis auf, deren Diagnose und Behandlung von großer Wichtigkeit und Dringlichkeit für die betroffenen Patient\*Innen sind (3).

Die T1-Relaxationszeit spielt eine tragende Rolle in der Gewebscharakterisierung (54). Entsprechend ist es erforderlich, die Verlässlichkeit dieses Parameters zu validieren oder zu widerlegen. In vorherigen Studien ist es bereits gelungen, auf die prognostische Vorhersagekraft der T1-Relaxationszeit hinzuweisen (71). Jedoch gibt es Grund zur Annahme, dass die T1-Relaxationszeit durch das Plasmavolumen beeinflusst wird (7,8). Dieses kann durch verschiedene pathologische und physiologische Vorgänge variieren. Es korreliert signifikant mit dem errechneten Plasma-Volumen-Status und kann durch diesen wiedergegeben werden (12).

Inwiefern der Flüssigkeitsstatus die T1-Relaxationszeit verändert, wurde bisher in Studien mit kleinen Kohorten untersucht, die zu widersprüchlichen Ergebnissen kamen (7–10).

Den Einfluss des PVS auf die T1-Relaxationszeit anhand einer großen Kohorte zu bestätigen oder zu widerlegen, soll Gegenstand dieser Arbeit sein. Weiterhin soll eruiert werden, ob der PVS die prognostische Vorhersagekraft der T1-Relaxationszeit einschränkt.

## 2 Materialien und Methode

### 2.1 Studienprotokoll

Die für diese Arbeit ausgewerteten Daten wurden aus der Kohorte des BioCVI-Registers rekrutiert, das in der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim gegründet wurde. Das Register erhielt im November 2015 die Zustimmung der Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Seit April 2017 werden dort Daten gesammelt. Durch Zusammenarbeit mit der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim konnten die Daten von über 2100 Patient\*Innen in das Register aufgenommen werden.

Die ausgedehnte kardiologische Versorgung der Klinik und deren großes Einzugsgebiet ermöglichten die Rekrutierung von Patient\*Innen mit verschiedenen, teilweise seltenen kardiologischen und systemischen Erkrankungen, wie sie in Tabelle 3 aufgeführt sind.

Patient\*Innen, die aufgrund einer kardialen Erkrankung oder Verdacht auf solche ein kardiales MRT in der Kerckhoff-Klinik erhalten sollten, wurden vor der MRT-Untersuchung befragt und körperlich untersucht. Die Patient\*Innen wurden ausführlich zur Studie informiert und aufgeklärt. Nach schriftlicher Einwilligung erfolgte die Aufnahme in das Register.

Klinische Indikationen für eine kardiale MRT-Untersuchung waren Nachweis einer Ischämie, Untersuchung der myokardialen Funktion, Vitalitätstestung, Unterscheidung verschiedener Formen der Kardiomyopathie und Myokarditis. Bei Patient\*Innen, die anamnestisch einen NYHA-Score von III oder IV oder Brustschmerzen des Grades III oder IV nach der „Canadian Cardiovascular Society“ (CCS) aufwiesen, bei denen eine koronare Zwei- oder Drei-Gefäß-Erkrankung diagnostiziert wurde, bei denen Speichererkrankungen bekannt waren oder ein hochgradiger Verdacht auf eine solche bestand und bei Patient\*Innen, deren Befunde aus vorangegangenen Echokardiografien oder MRT-Untersuchungen auf eine eingeschränkte Pumpleistung hinwiesen (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $\leq 50\%$ ), wurde besonders hoher Wert auf die Aufnahme in der BioCVI-Register gelegt.

Ausschlusskriterien waren Kontraindikationen der kardialen MRT-Untersuchung, wie ältere Herzschrittmachermodelle, Kardioverter oder Defibrillatoren, MR-inkompatible Metallimplantate, Cochlea-Implantate, Gadoliniumunverträglichkeit oder hochgradig

eingeschränkte Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von unter 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Letzteres gilt als Kontraindikation, da eine Verabreichung des Kontrastmittels mit Gadolinium bei stark reduzierter GFR in seltenen Fällen zu nephrogener systemischer Fibrose führen kann (72). Auch kardiopulmonale Instabilität, die das Anhalten des Atems über mehrere Sekunden unmöglich macht, führte zum Ausschluss.

Weitere Ausschlusskriterien waren eingeschränkte Kommunikationsfähigkeit durch Sprachbarriere oder starke Schwerhörigkeit und eingeschränkte Selbstbestimmungsfähigkeit, beispielsweise bei Demenzerkrankten oder Minderjährigen.

Innerhalb von 48 Stunden vor der kardialen MRT-Untersuchung wurde eine Blutprobe für die BioCVI-Datenbank entnommen. Daten aus der Krankheits- und Familienanamnese, zu Symptomen und über die aktuelle Medikation wurden anhand standardisierter Fragebögen erhoben und dokumentiert. Befunde und Messwerte aus der klinischen Untersuchung wurden ebenso in die Datenbank des Registers aufgenommen. Unmittelbar vor der MRT-Untersuchung wurde das Körpergewicht der Patient\*Innen festgehalten.

In dieser Studie wurden nur Datensätze eingeschlossen, die die relevanten T1-Relaxationszeiten beinhalten. Das folgende Flussdiagramm (Abbildung 5) bildet das Studienprotokoll der vorgelegten Arbeit ab.



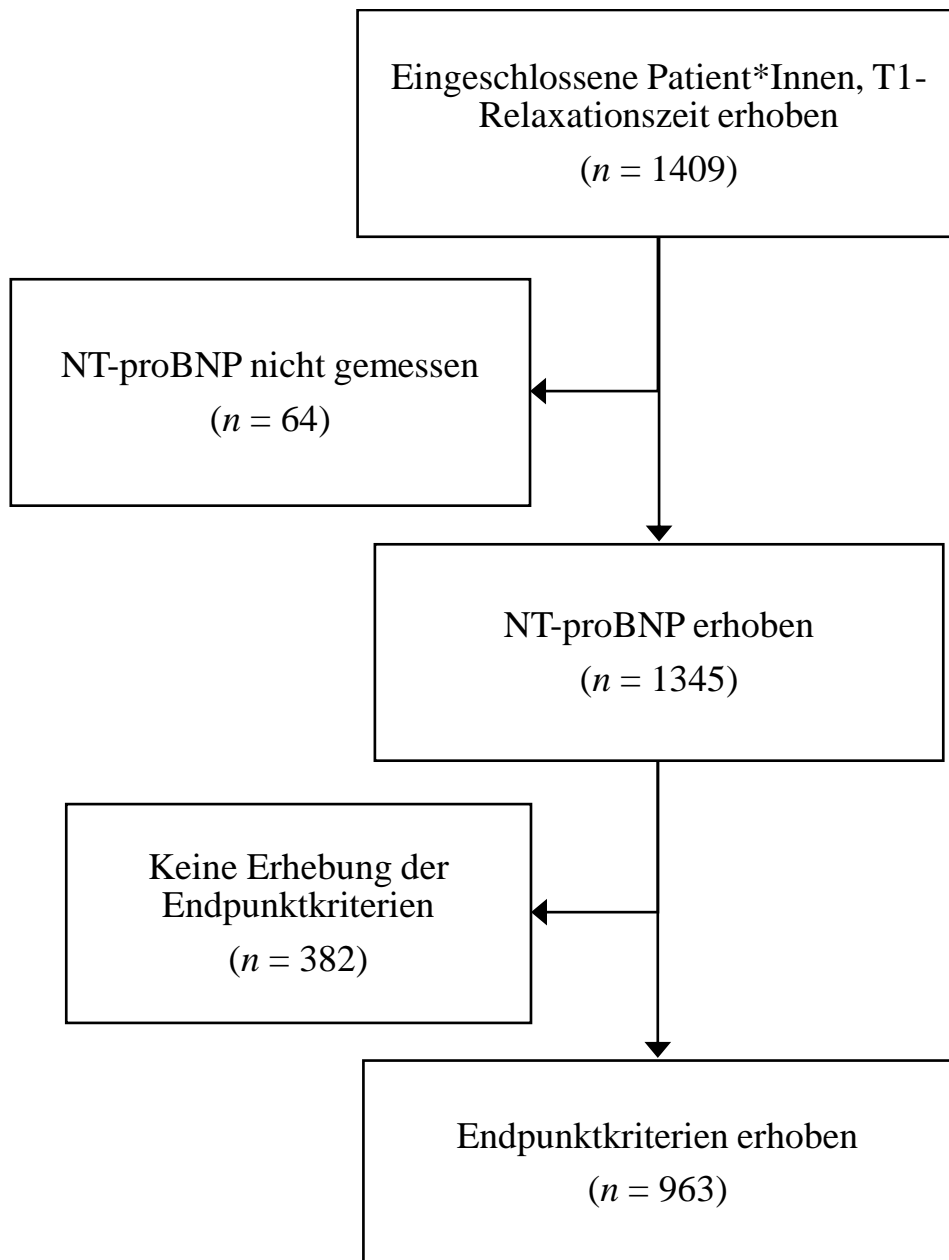


Abbildung 5: Flow Chart des Studienprotokolls zur Ermittlung des Zusammenhangs zwischen PVS und T1-Relaxationszeit und dessen Einfluss auf den prädiktiven Wert der T1-Relaxationszeit.

## 2.2 Laboruntersuchung der Blutproben

Hämatokrit und NT-proBNP wurden in der Laboruntersuchung der Blutprobe erhoben. NT-proBNP wurde durch das Labor der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim anhand des Immunoassays „cobas e 601“ des Herstellers „cobas“ festgestellt.

Das inaktive N-terminale Fragment des Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) wird zusammen mit dem aktiven Hormon Brain Natriuretic Peptide (BNP) in Myozyten der kardialen Ventrikel produziert und in den Blutstrom ausgeschüttet, wenn das Gewebe gedehnt wird (73). Dies ist bei Volumenüberladung oder erhöhtem Druck der Fall.

Biologische Funktionen von BNP beinhalten kompensatorische Mechanismen wie Vasodilatation, Natriurese und Diurese, um Vor- und Nachlast des Herzes zu senken. Ob NT-proBNP biologische Effekte auf den Körper hat, ist noch nicht bekannt. Es weist eine signifikant höhere Halbwertszeit als BNP auf (73).

NT-proBNP stellt einen Goldstandard in der Diagnostik der Herzinsuffizienz und Festsetzung der Prognose dar (74,75). Es korreliert zuverlässig mit der Volumenbelastung des Herzens (76–78). Diese Korrelation wird in der vorgelegten Arbeit genutzt, um den PVS in der untersuchten Kohorte zu validieren.

## 2.3 Die kardiale MRT im Rahmen der Studie

Anschließend an die Aufklärung über die Studie, die Befragung der Patient\*Innen und die Gewinnung der Blutprobe erfolgte die Vorbereitung der kardialen MRT, die Durchführung und die Befundung und Auswertung der so akquirierten Daten und des Bildmaterials.

### 2.3.1 Vorbereitung der MRT-Untersuchung

Vor Beginn der kardialen MRT-Untersuchung wurde bei allen Patient\*Innen per Venenverweilkatheter ein venöser Zugang geschaffen. Ein 3-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) wurde angebracht, um die Datenerhebung in der kardialen MRT zu gewährleisten. Diese erfolgte retrospektiv nach dem Prinzip des EKG-Gatings, welches die R-Zacken des EKGs als Trigger-Impulse nutzt.

Außerdem konnte anhand des EKGs eine Überwachung der elektrischen Herzaktivität der Patient\*Innen erfolgen, was für die Sicherheit der Patient\*Innen, besonders wenn ein Belastungs-MRT erforderlich war, unerlässlich war.

### 2.3.2 Protokoll der kardialen MRT

Die kardiale MRT-Untersuchung wurde mit dem Gerät „MAGNETOM Skyra“ der Firma „Siemens Healthineers“ in Erlangen, Deutschland, Baujahr 2016 vorgenommen. Die Patient\*Innen befanden sich in Rückenlage und wurden mit dem Kopf voran in den Magnetresonanztomographen gefahren. Dieser verfügte über eine 18-Kanal „phased-array“ Spule. Die angelegte Feldstärke für die kardiale MRT betrug 3 Tesla. Bei dieser Feldstärke zeigte sich in Untersuchungen eine höhere mittlere Differenz zwischen krankem und gesundem Myokard als bei Messungen mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla (79).

Das Standardprotokoll für eine kardiale MRT beinhaltete Gewebscharakterisierung mittels T1- und T2-Mapping, „cine-imaging“, Berechnung des ECVs, LGE und abhängig von der Indikation auch Perfusionsuntersuchungen mit Hilfe von Regadenoson. Zum Auslesen wurde eine EKG-getriggerte, antegrade „Steady State Free Precession“ (SSFP) MR-Sequenz in Einzelschusstechnik (engl. „single-shot“) verwendet.

Die Parameter dieser Sequenz, anhand derer die für diese Studie verwendeten nativen T1-Relaxationszeiten in der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim akquiriert wurden, sind in Tabelle 1 dargestellt. Sie orientierten sich an den Empfehlungen der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) aus dem Jahr 2020 (80). Technische Angaben zu den SSFP CINE Aufnahmen, dem T2-Mapping und dem LGE sind tabellarisch in Anhang 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der technischen Parameter, die für das T1-Mapping Protokoll der kardialen MRT verwendet wurden

Echozeit, engl. Echo Time (TE)	1,14 ms
Repetitionszeit, engl. Repetition Time (TR)	3,1 ms
Bandbreite	108 Hz/px
Sichtfeld, engl. Field of View (FOV)	350 mm
Anregungswinkel alpha, engl. Flip Angle	50°
Schichtdicke, engl. Slice Thickness (THK)	8 mm
Flächenauflösung X, engl. In-plane Resolution X	1,4 mm
Flächenauflösung Y, engl. In-plane Resolution Y	1,4 mm
Parallel Imaging (PI)	ja
Sensitivity Encoding (SENSE) Faktor	2
Inversionsschema (engl. Inversion Scheme)	3(2)3(2)5
RF Puls	Adiabatisch

Um eine qualitativ hochwertige myokardiale T1-Sequenz zu erstellen, wurde ein Inversionsschema, auch „Modified look-locker-Inversion-Recovery“ (MOLLI) genannt, verwendet (81). Dieses wurde ausgewählt, weil es eine hohe Präzision aufweist und wenig anfällig für Bildartefakte ist (82). Im 3(2)3(2)5 Schema wurden insgesamt elf Bilder derselben kardialen Zyklusphase, sprich in derselben Phase des EKGs erstellt. Diese Aufnahmen erfolgten nach Abgabe des ersten Inversionspulses während der ersten drei RR-Intervalle. Nach zwei RR-Intervallen Pause zur Wiederherstellung der Längsmagnetisierung erfolgte der zweite Inversionspuls gefolgt von drei Aufnahmen. Eine erneute Pause von zwei RR-Intervallen folgte. Nach einem letzten Inversionspuls wurden fünf Bilder aufgenommen. Die so erworbenen Bilddaten wurden zu einem Datensatz zusammengefügt.

Die kardiale MRT-Untersuchung wurde durch Kardiolog\*Innen der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim mit Unterstützung durch ein Team von medizinisch-technischen Assistent\*Innen durchgeführt. Es wurden drei Planungsschichten von der Herzbasis zum Herzapex eingestellt und der Ventrikel in entsprechenden Kurzachsenschnitten dargestellt. Die Planung der Schnittführung der mittventrikulären Aufnahme durch die Untersuchenden ist in den Abbildungen 6 und 7 dargestellt.

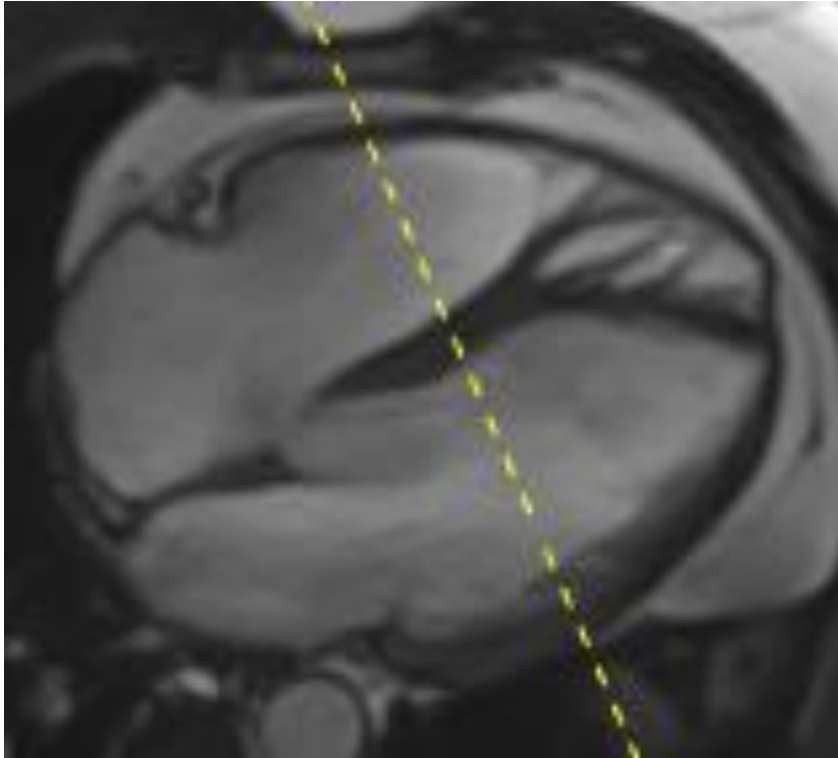


Abbildung 6: Vierkammerblick bei kardialer MRT-Untersuchung eines Patienten der BioCVI-Kohorte. Die gelbe, gestrichelte Linie entspricht der Schnittführung zur Darstellung des mittventrikulären Kurzachsenschnitts.

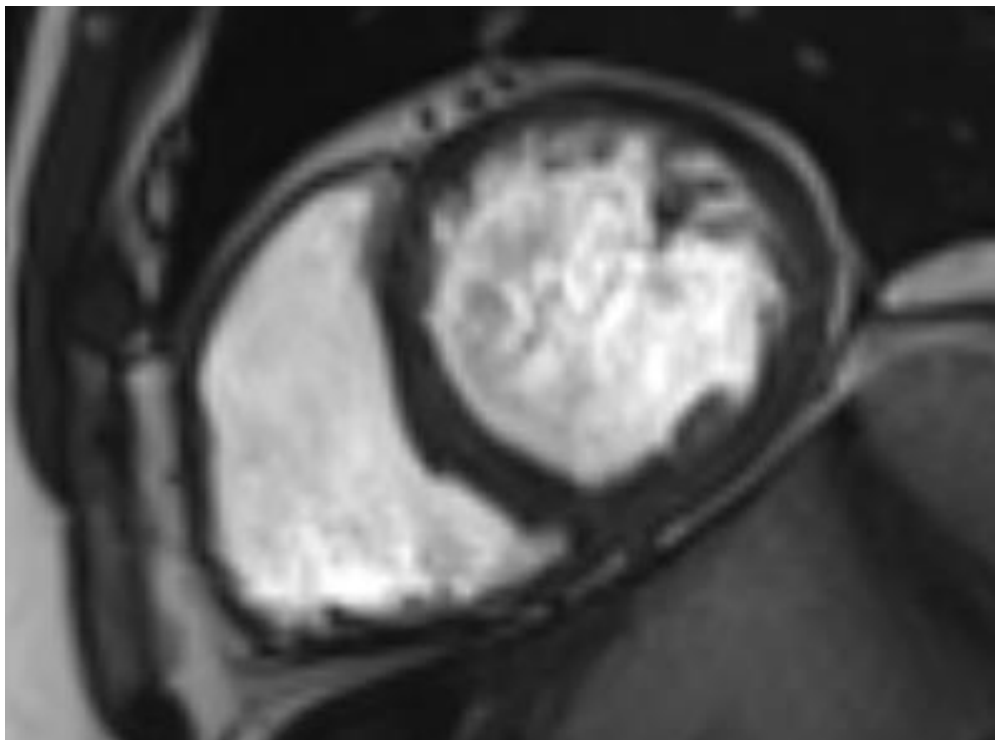


Abbildung 7: Korrespondierender mittventrikulärer Kurzachsenschnitt zur Abbildung 6. Auf dieser Grundlage findet das native T1-Mapping statt.

### 2.3.3 Auswertung der kardialen MRT

Die Auswertung der kardialen MRT hinsichtlich der Volumetrie und der funktionellen Parameter wurde durch Kardiolog\*Innen mit Level 3 Zertifikat für kardiale MRT von der deutschen Gesellschaft für Kardiologie vorgenommen. Hierbei wurde die Software “Circle Cardiovascular Imaging” (CVI42) für Ansicht und Analyse genutzt (CVI42, Calgray, Canada).

Als Normalbefund wurde eine  $LVEF \geq 50\%$  bei einem linksventrikulären enddiastolischen Volumenindex ( $LVEDVi \leq 105\text{ml/m}^2$ ) unter Abwesenheit von LGE und Perfusionsdefekten definiert. Eine ICM wurde bei einer  $LVEF \leq 40\%$  und Nachweis von Ischämie durch LGE oder mindestens einer nach Felker et al. definierten koronaren Zwei-Gefäß-Erkrankung diagnostiziert (83). Bei einer  $LVEF \leq 40\%$ , einem  $LVEDVi \geq 105\text{ml/m}^2$ , nicht nachweisbarem ischämischem LGE und fehlendem Nachweis einer koronaren Zwei- oder Drei-Gefäß-Erkrankung wurde der Befund einer Nicht-ischämischen Kardiomyopathie zugeteilt.

Die Erhebung der T1-Relaxationszeit anhand dieses Datensatzes erfolgte durch Untersucher\*Innen aus dem Team der BioCVI-Registerstudie. Basierend auf einer Studie durch Rogers et. al. (79) wurde durch die Untersucher\*Innen aus Regionen innerhalb des mittventrikulären Septums der Patient\*Innen die native T1-Relaxationszeit erhoben. Der Bereich des myokardialen Septums wurde als „Region of Interest“ (ROI) markiert und die T1-Relaxationszeit mit Hilfe von den durch die Firma „Siemens“ gelieferten T1-Maps (MyoMaps, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) abgeleitet, wie auf Abbildung 8 bildlich festgehalten ist. Um eine möglichst realistische Berechnung der mittleren nativen T1-Relaxationszeit zu gewährleisten, wurde die ROI mit einer Breite von mindestens zwei Voxel zentral im myokardialen Septum markiert und außerhalb von Regionen mit LGE plaziert.

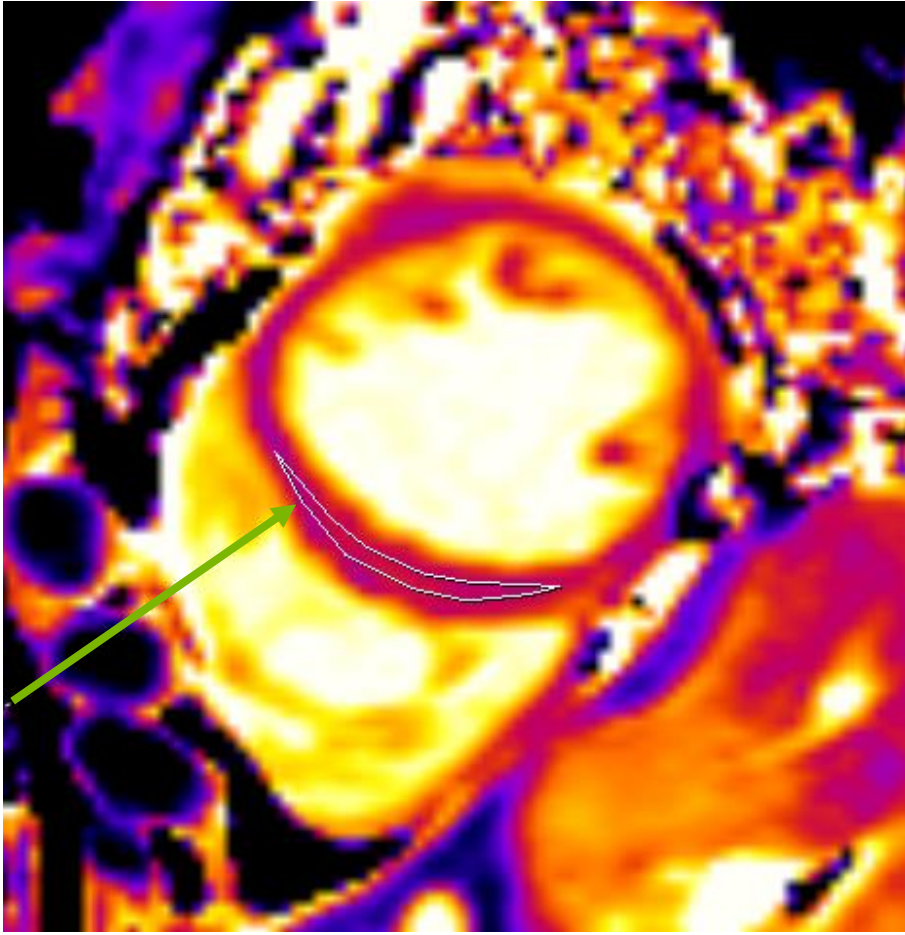


Abbildung 8: Erhebung der T1-Relaxationszeit im mittventrikulären Septum einer gesunden Patientin der BioCVI-Kohorte mit Hilfe des durch den Hersteller „Siemens“ gelieferten Programms „SyngoVia“. Durch einen grünen Pfeil markiert ist die erfasste ROI.

## 2.4 Follow Up

Ein Jahr nach der MRT-Untersuchung wurden die Patient\*Innen, soweit sie dazu ihre Einwilligung zum Zeitpunkt der Untersuchung gaben, erneut kontaktiert und befragt. Diese Befragung fand entweder persönlich, telefonisch oder per Briefkontakt statt.

Die persönliche oder telefonische Befragung wurde entlang eines standardisierten Fragebogens durchgeführt, der sich zur Ansicht in Anhang 2 befindet. Hatten Patient\*Innen ein Jahr nach Aufnahme in die Studie und dem entsprechenden kardialen MRT einen weiteren Termin zum MRT in der Kerckhoff-Klinik, wurde die Befragung zu dieser Gelegenheit persönlich durchgeführt. War dies nicht der Fall, wurde versucht, telefonisch Kontakt aufzunehmen.

War die telefonische Kontaktaufnahme durch die Patient\*Innen nicht erwünscht oder trotz wiederholter Versuche erfolglos, wurde schriftlich Kontakt gesucht. Hierbei wurde ein Fragebogen an die Patient\*Innen verschickt, durch die Patient\*Innen ausgefüllt und wieder zurück geschickt. Das versandte Anschreiben und der beiliegende Fragebogen sind in Anhang 3 aufgeführt.

Durch die standardisierten Fragebögen wurde erhoben, ob unerwünschte Ereignisse, die einem Endpunkt entsprechen, seit dem Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie eintraten. Diese Endpunkte wurden basierend auf den Definitionen des kardiovaskulären Endpunkts in klinischen Studien durch Hicks et al. als „Major Acute Cardiovascular Events“ (MACE) festgelegt (84) und als primärerer kombinierter Endpunkt zusammengefasst.

Der primäre kombinierte Endpunkt bestand aus dem Tod kardiovaskulärer Ursache, dem Auftreten eines akuten Myokardinfarkts, eines Schlaganfalls oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA), dem Auftreten einer klinischen Exazerbation der Herzinsuffizienz, einer durchgeführten perkutanen koronaren Intervention (PCI) oder einer durchgeführten koronararteriellen Bypass-Operation (CABG) und Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris. Die Gesamtsterblichkeit diente als sekundärer Endpunkt.

Die Definition eines Schlaganfalls erfolgte gemäß der Empfehlungen der „American Stroke Association“ (85). Ein akutes Koronarsyndrom wurde entsprechend der Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie definiert (86).

Bei Eintreten eines solchen Ereignisses, wurden gemäß dem Einverständnis der Patient\*In, Unterlagen der behandelnden Kliniken oder der behandelnden niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte zur Belegung und Konkretisierung der Daten eingeholt.

Neben der Erhebung des Endpunkts, wurden auch weitere Daten erhoben, die zum Beispiel die Symptomlast der Patient\*Innen betrafen. Der Umfang der weiteren Befragung wird in Anhang 3 und 4 einsehbar.



## 2.5 Statistik

Zur statistischen Berechnung und Auswertung der Daten wurde die Software „STATA 17“ (StataCorp, College Station, Texas, USA) genutzt. Diese Software diente auch der bildlichen Darstellung der Daten.

Darstellungen von quantitativen Messwerten erfolgten durch den arithmetischen Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Mittelwertsunterschiede wurden mit dem Student's *t*-Test auf Signifikanz geprüft.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Daten von Patient\*Innen mit Normalbefund und Patient\*Innen mit ICM und DCM wurde bei kontinuierlichen Variablen eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt.

Post-hoc-Analysen wurden mittels Scheffe-Test berechnet. Bei der Untersuchung von kategorischen Variablen auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurde der Pearson  $\chi^2$ -Test verwandt.

Zusammenhänge und Stärke des Zusammenhangs kontinuierlicher Variablen wurden mittels linearer Regression und standardisierten  $\beta$ -Koeffizienten berechnet.

Die prognostische Bedeutung der nativen T1-Relaxationszeit und des PVS wurde durch Cox-Regressionsanalyse herausgearbeitet.

Als primärer Endpunkt wurde das kombinierte Auftreten von kardiovaskulärem Tod, einer klinischen Exazerbation der Herzinsuffizienz, eines akuten Myokardinfarkts, eines Schlaganfalls oder einer TIA, Durchführung einer PCI oder einer CABG und Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris definiert. Sekundärer Endpunkt war die Gesamtsterblichkeit.

Der Jonckheere-Terpstra Test wurde genutzt, um signifikante Trends kontinuierlicher Variablen im Sinne einer Dosis-Wirkungs-Beziehung aufzuzeigen.

Das Signifikanzniveau wurde mit  $\alpha = 0,05$  definiert. Entsprechend wurde für alle *p*-Werte  $< 0.05$  eine statistische Signifikanz angenommen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patient\*Innenkohorte

Es wurden Datensätze von 1409 Patient\*Innen des BioCVI-Registers in diese Studie einbezogen. Die betrachtete Kohorte bestand aus 481 Frauen (33,1%) und 928 Männern (66,9%). Das mittlere Alter betrug  $56,7 \pm 15,4$  Jahre.

Die weiteren Baseline Charakteristika der Kohorte, die von besonderer Relevanz für diese Arbeit sind, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Da im Folgenden ein Vergleich zwischen einer Gruppe aus Patient\*Innen mit ICM und DCM und einer Gruppe aus Patient\*Innen und mit Normalbefund in der kardialen MRT vorgenommen wird, werden die Baseline Charakteristika dieser Anteile der Kohorte in Tabelle 2 gesondert dargestellt.

Eine erweiterte Aufführung der Baseline-Charakteristika ist für zusätzliche Transparenz in Anhang 4 beigefügt. Darüberhinausgehend ist in Anhang 5 eine tabellarische Darstellung weiterer Untersuchungsergebnisse der Kohorte aus der kardialen MRT, wie Daten zur Volumetrie, zur Strain-Analyse, zum T1- und T2-Mapping, zum ECV und zum LGE zu finden. Zusätzlich werden in Anhang 4 die  $p$ -Werte der Varianzanalysen der beiden Untergruppen und, für kategoriale Merkmale, die  $p$ -Werte des Pearson Chi<sup>2</sup>-Test angegeben.

Tabelle 2: Auswahl von Baseline Charakteristika der 1409 Patient\*Innen der BioCVI-Kohorte. Gesondert aufgeführt sind zusätzlich Patient\*Innen mit Normalbefund und Patient\*Innen mit ICM oder DCM als Hauptbefund der kardialen MRT. Abweichende Größen der Patient\*Innengruppen sind kursiv gesetzt.

	Gesamt- kohorte ( <i>n</i> = 1409)	Normalbefund ( <i>n</i> = 348)	ICM oder DCM ( <i>n</i> = 439)
<b>Klinische Variablen</b>			
Alter [Jahre]	56,7±15,4	53,9±16,6	62,8±12,7
Männliches Geschlecht (%)	928 (66,9)	178	332
Familiäre Disposition für Herzerkrankungen (%)	482 (34,2)	118	144
Raucher*Innen (%)	343 (24,3)	73	134
Ex-Raucher*Innen (%)	482 (34,2)	98	157
<b>Vorerkrankungen</b> <i>n</i> (%)			
Arterielle Hypertonie	928 (65,9)	177	318
Diabetes Mellitus	264 (18,7)	30	114
Dyslipidämie	684 (48,5)	108	234
Vorhofflimmern/- flattern	307 (21,8)	63	104
Schlaganfall/TIA	116 (8,2)	18	38
Periphere Arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)	88 (6,3)	13	37
Zustand nach (Z.n.) Myokardinfarkt	307 (21,8)	0	149
Z.n. Koronarer Bypass- Operation	93 (6,6)	0	45
Z.n. Interventioneller koronarer Revaskularisation	343 (24,3)	0	145
<b>Ergebnisse der klinischen Untersuchung</b>			
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	27,6±5,5	26,5±4,9	28,2±5,6
Herzfrequenz in Ruhe [bpm]	( <i>n</i> =1331) 68,5±13,4	( <i>n</i> =327) 68,7±13,1	( <i>n</i> =415) 70,3±14,3
Systolischer Blutdruck in Ruhe [mmHg]	( <i>n</i> =1083) 126,7±18,4	( <i>n</i> =252) 125,9±17,5	( <i>n</i> =347) 125,5±19,2
Diastolischer Blutdruck in Ruhe [mmHg]	( <i>n</i> =1078) 76,2±11,7	( <i>n</i> =250) 77,3±11	( <i>n</i> =345) 76,7±11,5
NYHA-Klasse III und IV (%)	411 (29,2)	68	162
CCS Grad III und IV (%)	407 (28,8)	105	103

Ergebnisse

Ergebnisse der Laboruntersuchung			
Hämatokrit [%]	42,5±5	42,5±4,2	43,2±5,3
GFR [ml/min], berechnet nach Levey et al. (87)	(n=1382) 94,2±38,8	(n=341) 103±35,6	(n=432) 86,7±31,8
NT-proBNP [ng/l]	(n=1342) 1363,2±3618,3	(n=332) 214,2±348,5	(n=419) 2687,1±5329
Medikation n (%)			
Angiotensin- Converting-Enzyme- Hemmer	435 (30,9)	57	178
Angiotensin I- Rezeptorantagonist	344 (24,4)	78	107
Aldosteron-Antagonist	214 (15,2)	13	126
Schleifendiuretikum	328 (23,3)	35	168
Betablocker	751 (53,3)	123	289
Calcium-Antagonist	227 (16,1)	49	64
Acetylsalicylsäure (ASS)	503 (35,7)	71	187
Neue orale Anti- koagulanzen (NOAK)	241 (17,1)	36	87
Statin	554 (39,3)	64	211
Ergebnisse der kardialen MRT			
Native T1-Relaxationszeit [ms]	1137,8±65,3	1109,4±47,3	1160,8±64,3
LGE im Myokard (%)	784 (55,6)	0	334
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion [ml]	53,2±15,9	62,6±6,8	34,7±10,6

In Tabelle 3 sind die Hauptbefunde der kardialen MRT von den 1409 betrachteten Patient\*Innen dieser Studie aufgeführt. Beinahe ein Viertel der betrachteten Gesamtkohorte (24,7%) erhielt einen Normalbefund in der kardialen MRT.

Bei Zusammenfassung der Patient\*Innen mit DCM und ICM macht diese Patient\*Innengruppe nahezu ein Drittel (31,2%) der Gesamtkohorte aus. Entsprechend werden diese großen Gruppen im weiteren Vorgehen näher betrachtet.

Die Verteilung und Häufigkeiten von Erkrankungen innerhalb der Gesamtkohorte ist außerdem von Relevanz für die Einordnung der Studienergebnisse in den wissenschaftlichen Kontext, welche in der Diskussion dieser Arbeit vorgenommen wird.

Tabelle 3: Tabellarische Auflistung der Hauptbefunde der kardialen MRT von den 1409 betrachteten Patient\*Innen der BioCVI-Kohorte.

Befund der kardialen MRT	Gesamtkohorte ( <i>n</i> = 1409) <i>n</i> (%)
Normalbefund	348 (24,7)
Chronisches Koronarsyndrom	302 (21,4)
Ischämische Kardiomyopathie (ICM)	251 (17,8)
Dilatative Kardiomyopathie (DCM)	188 (13,3)
Inflammatorische Herzerkrankung	93 (6,6)
Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)	25 (1,8)
Hypertensive Herzerkrankungen	23 (1,6)
Anderer Kardiomyopathien	20 (1,4)
Akute Myokardverletzung	17 (1,2)
Pulmonale Hypertonie/ Rechtsherzversagen	16 (1,1)
Speichererkrankungen	7 (0,5)
Valvuläre Herzerkrankung	4 (0,3)
Anderer	115 (8,2)

### 3.2 Unterschiede des mittleren NT-proBNP bei Unterteilung der Kohorte anhand des PVS

Anhand ihres PVS wurde die Kohorte in zwei Gruppen unterteilt. Anschließend wurde das mittlere erhobene NT-proBNP der verschiedenen Gruppen mit Hilfe eines zweiseitigen *t*-Tests verglichen.

Bei 1345 der 1409 Patient\*Innen lag der NT-proBNP-Wert zu diesem Zwecke vor. 86,54% der Kohorte, also 1164 Patient\*Innen, wiesen einen PVS von unter -4% auf. Der Mittelwert des NT-proBNP lag in dieser Gruppe bei 1046,34 ng/l  $\pm$  2650,76 ng/l.

Die restlichen 13,46%, also 181 Patient\*Innen, wiesen ein PVS von über -4% auf. In dieser Gruppe lag das mittlere NT-proBNP bei 3388,58 ng/l  $\pm$  6882,92 ng/l. Bei Patient\*Innen, mit einem PVS über -4% wurden im Mittel bis zu drei Mal höhere NT-proBNP-Werte festgestellt als bei Patient\*Innen mit einem PVS unter -4%. Der Unterschied zeigte sich im Student's *t*-Test signifikant ( $p < 0.001$ ).

Um die Validierung des PVS in dieser Kohorte darüber hinaus sicher zu stellen, wurde die bestehende Patient\*Innenkohorte erneut unterteilt. Als Grenzwert diente hierbei ein PVS von -13%.

Diese Referenzgruppe der BioCVI-Kohorte mit einem PVS unter -13% bestand aus 742 Patient\*Innen und machte hiermit 55,17% der Kohorte aus. Der Mittelwert des NT-proBNP lag bei 919,42 ng/l  $\pm$  1955,76 ng/l. Die restlichen 603 Patient\*Innen, deren PVS über dem Grenzwert von -13% lag, zeigten ein mittleres NT-proBNP von 1905,58 ng/l  $\pm$  4890,98 ng/l.

Im Vergleich zur Referenzgruppe fiel das mittlere NT-proBNP in dieser Gruppe mehr als doppelt so hoch aus. Wieder wurden die Mittelwerte des NT-proBNP in den anhand des PVS unterteilten Gruppen miteinander verglichen und es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0.001$ ).

In folgender Grafik ist die signifikante positive Korrelation zwischen PVS und NT-proBNP bei einem Koeffizienten  $\beta$  von 0.23 ( $p < 0.001$ ) dargestellt. Sie zeigt NT-proBNP in Abhängigkeit des PVS.

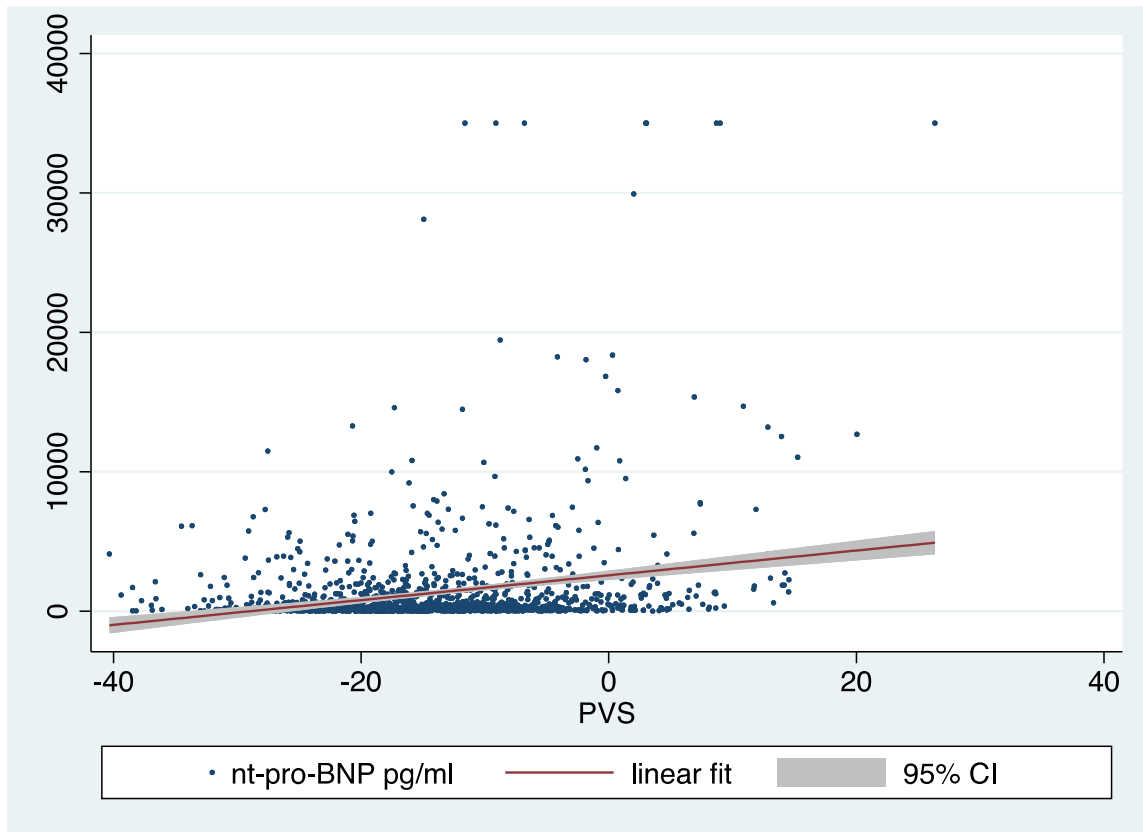


Abbildung 9: NT-proBNP [ng/l] in Abhängigkeit des PVS [%]

### 3.3 Verteilung des PVS in der BioCVI-Kohorte

Der PVS in der gesamten BioCVI-Kohorte zeigte sich annähernd normalverteilt.

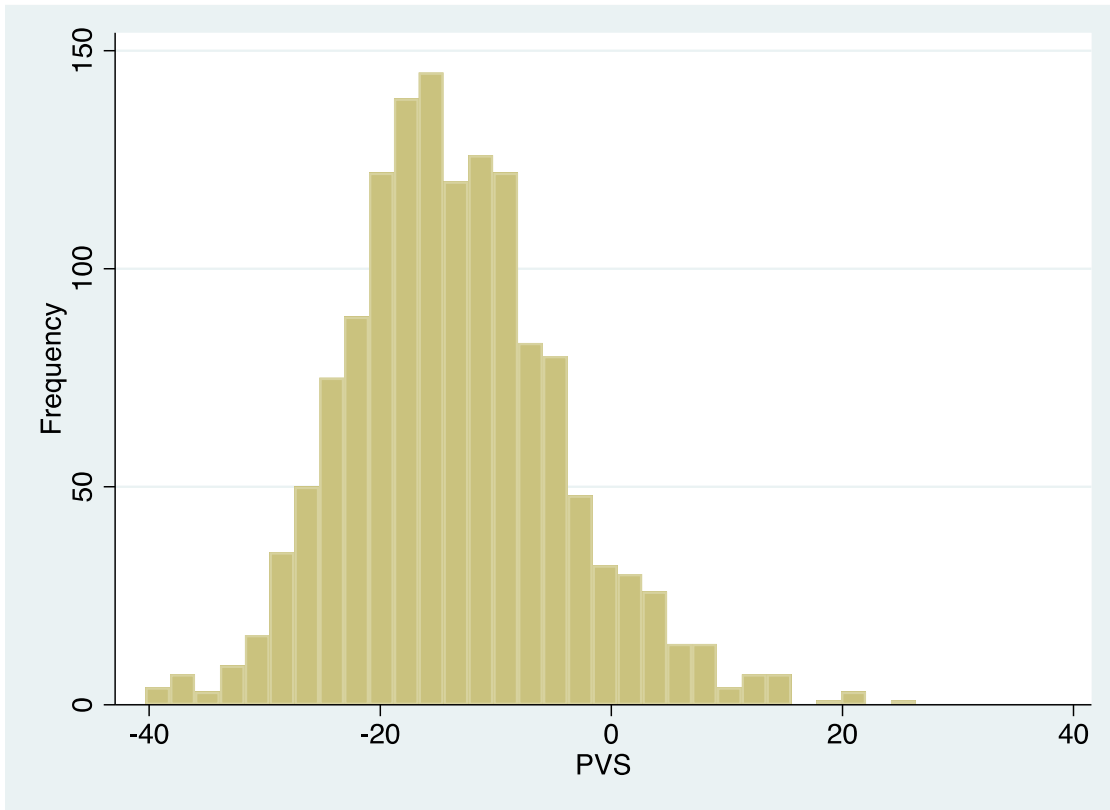


Abbildung 10: Verteilung des PVS [%] in der BioCVI-Kohorte



In den folgenden Abbildungen ist die Verteilung des PVS auf zwei Anteile der Kohorte aufgezeigt, die sich hinsichtlich ihrer kardialen Erkrankungen unterscheiden. Abbildung 11 zeigt die Verteilung des PVS innerhalb der 348 Patient\*Innen der Kohorte, die einen Normalbefund in der kardialen MRT erhielten.

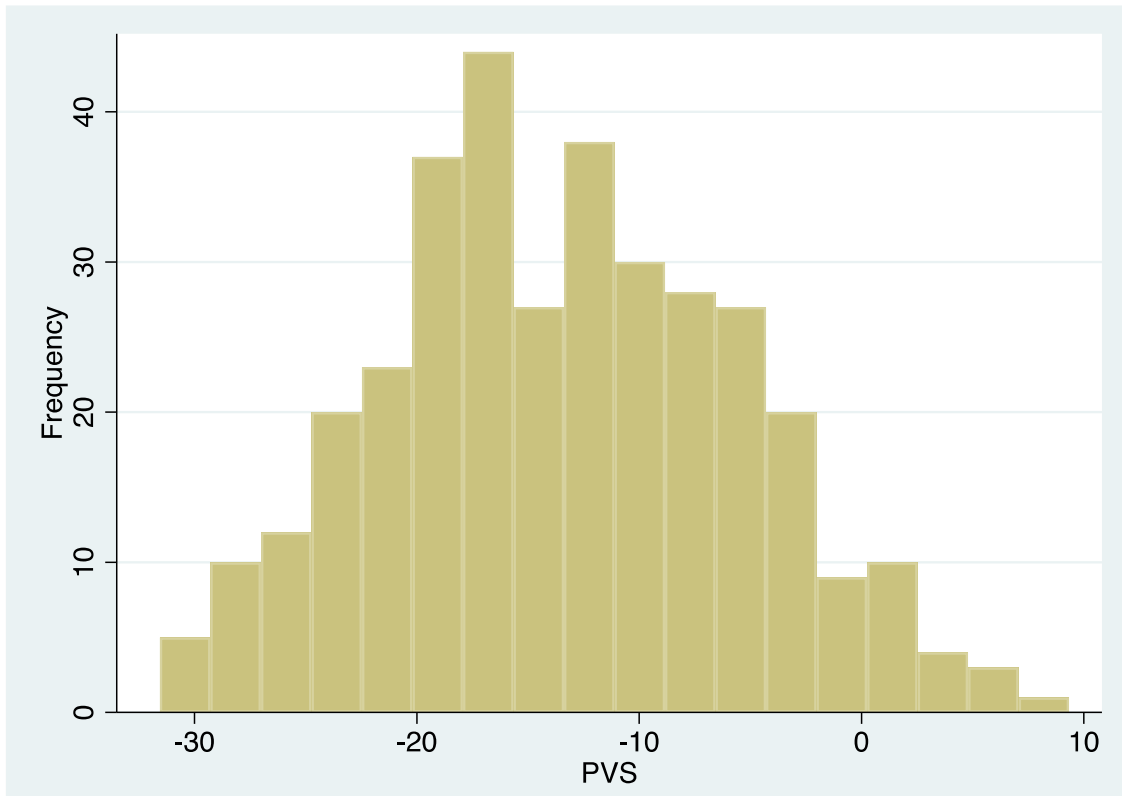


Abbildung 11: Verteilung des PVS [%] in dem Anteil der Kohorte mit Normalbefund in der kardialen MRT.

Die Verteilung des PVS unter den 437 Patient\*Innen der BioCVI-Kohorte mit dilatativer oder ischämischer Kardiomyopathie wird in Abbildung 12 aufgeführt.

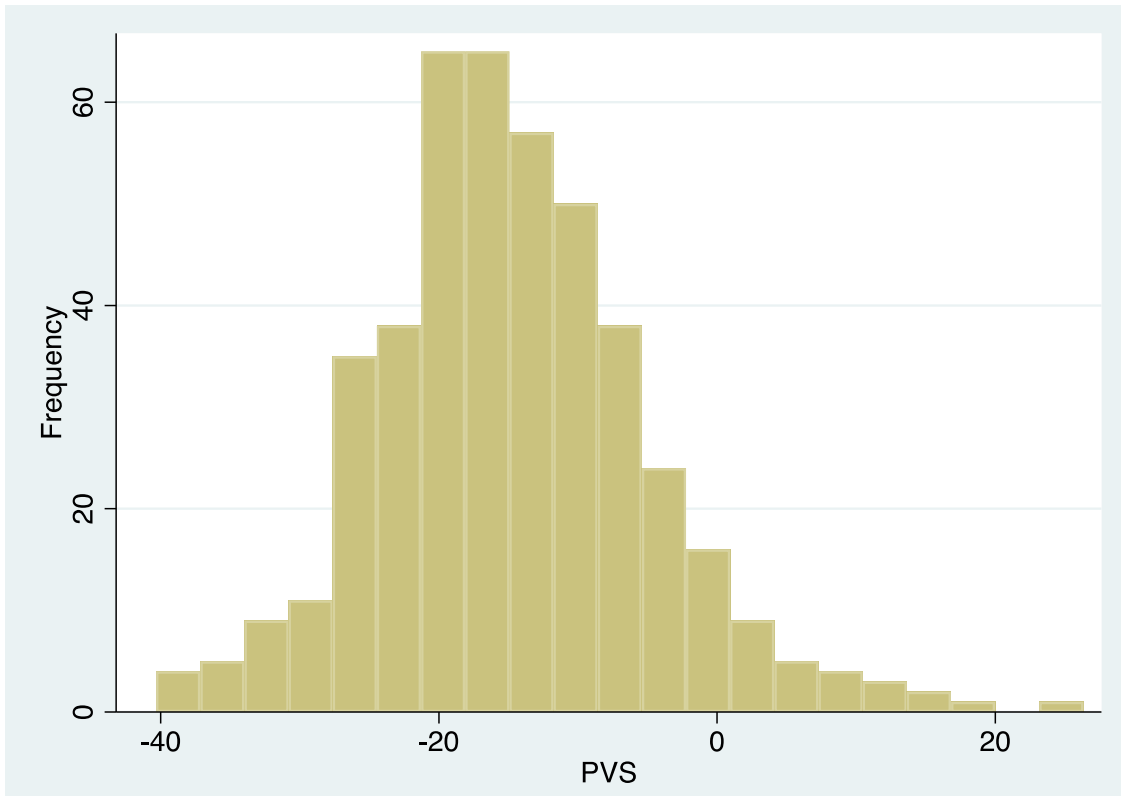


Abbildung 12: Verteilung des PVS [%] in dem Anteil der Patient\*Innenkohorte mit ICM oder DCM als Hauptbefund in der kardialen MRT.

Beide Diagramme zeigen, ähnlich zur Verteilung des PVS, in der gesamten Kohorte annähernd eine Normalverteilung.

### 3.4 Zusammenhang zwischen T1-Relaxationszeit und PVS in der BioCVI-Kohorte

Bei Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der T1-Relaxationszeit und dem PVS in der Gesamtkohorte ergab sich eine geringe Korrelation mit den Koeffizienten  $\beta = 0.15$  ( $p < 0.001$ ). In Abbildung 13 ist die native T1-Relaxationszeit in Abhängigkeit des PVS zu erkennen.

Im Jonckheere-Terpstra Test zeigte sich eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen PVS und T1-Relaxationszeit ( $p < 0.001$ ).

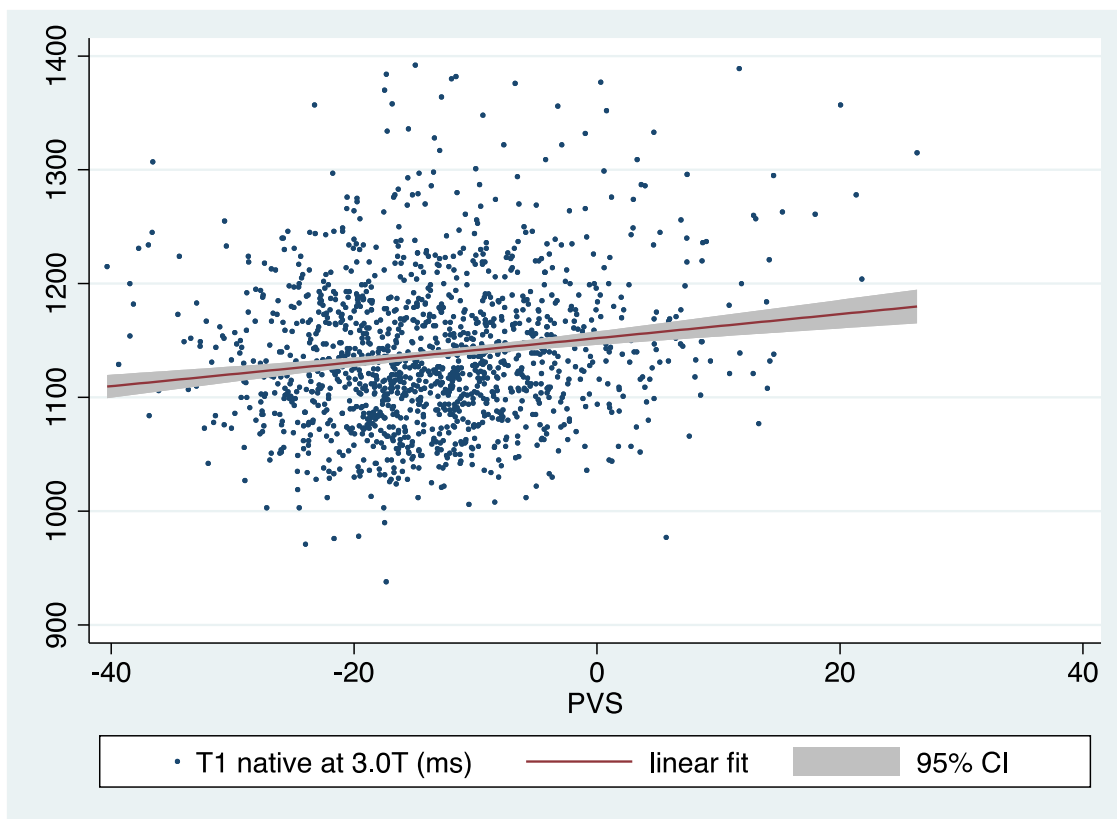


Abbildung 13: T1-Relaxationszeit [ms] in Abhängigkeit vom PVS [%] in der BioCVI-Kohorte.

Abbildung 14 zeigt die mittlere T1-Relaxationszeit in der nach PVS geordneten und in Quartile unterteilten Gesamtkohorte. Die mittlere native T1-Relaxationszeit beträgt im ersten PVS-Quartil  $1134,6 \text{ ms} \pm 60,5 \text{ ms}$ , im zweiten  $1128,3 \text{ ms} \pm 66 \text{ ms}$  und im dritten  $1133,5 \text{ ms} \pm 62,6 \text{ ms}$ . Im vierten PVS-Quartil fand sich im Vergleich zum dritten PVS-Quartil eine deutliche Erhöhung der mittleren nativen T1-Relaxationszeit von  $1155,4 \pm 69 \text{ ms}$  um  $22 \text{ ms}$ .

Im Scheffe-Test zeigt sich lediglich im vierten Quartil ein signifikanter Zusammenhang zwischen T1-Relaxationszeit und PVS.

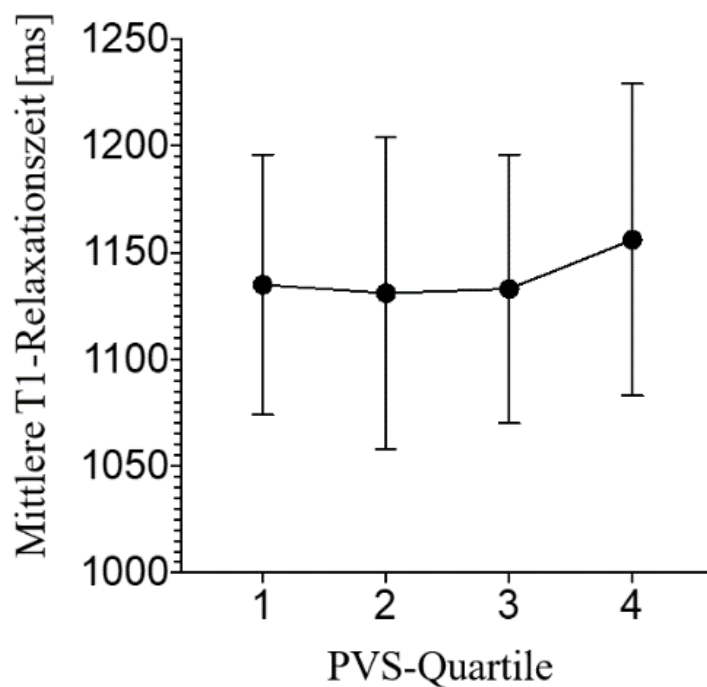


Abbildung 14: Mittlere native T1-Relaxationszeit [ms] in den PVS-Quartilen der Gesamtkohorte.

### 3.4.1 Zusammenhang zwischen T1-Relaxationszeit und PVS bei Patient\*Innen mit Normalbefund in der kardialen MRT

24,7% der Gesamtkohorte zeigten einen Normalbefund in der kardialen MRT-Untersuchung. Bei diesen stellte sich ebenso ein signifikanter, positiver Zusammenhang mit dem Koeffizienten  $\beta = 0.14$  ( $p = 0.009$ ) zwischen nativer T1-Relaxationszeit und PVS heraus. Dieser ist in Abbildung 15 veranschaulicht.

Der Jonckheere-Terpstra-Test wies eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung nach ( $p = 0.02$ ).

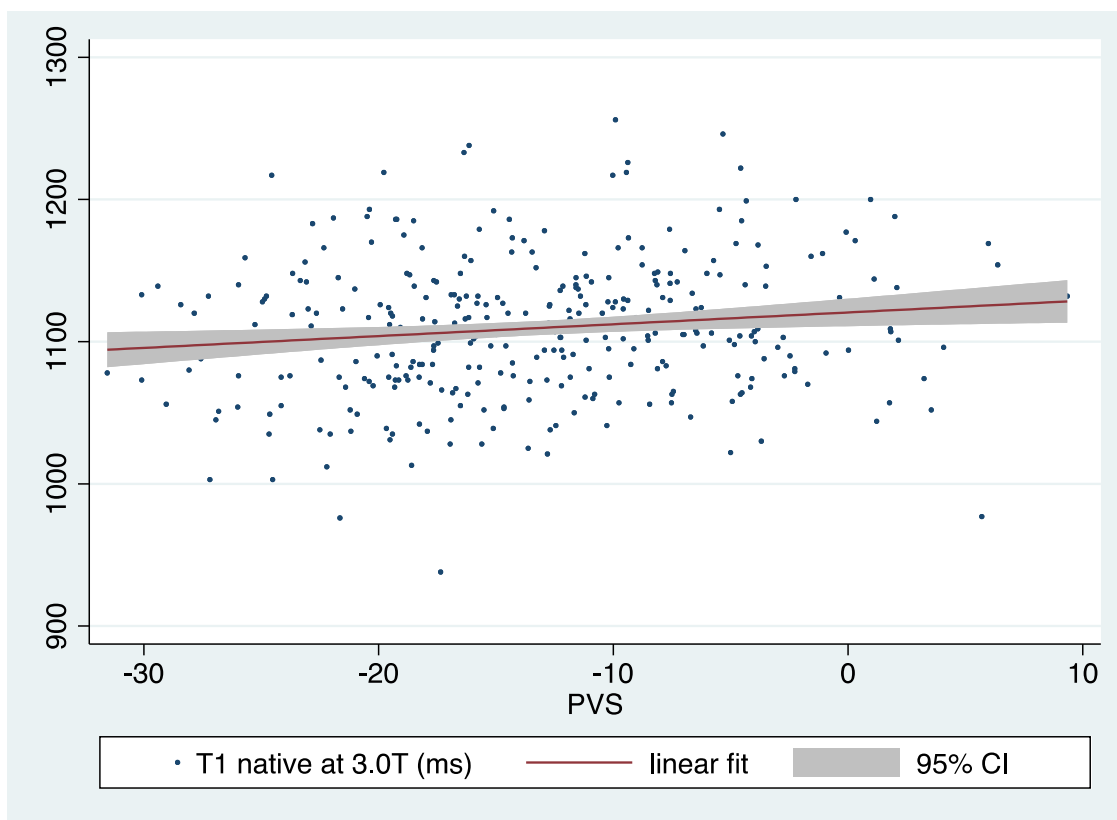


Abbildung 15: T1-Relaxationszeit [ms] in Abhängigkeit vom PVS [%] bei den Patient\*Innen der BioCVI-Kohorte mit Normalbefund in der kardialen MRT.

Bei Betrachtung der mittleren nativen T1-Relaxationszeit der PVS-Quartilen in dieser Kohorte, die in Abbildung 16 zu erkennen ist, fiel auf, dass die mittlere native T1-Relaxationszeit langsamer, aber stetiger ansteigt als in der Gesamtkohorte.

Im ersten PVS-Quartil betrug sie  $1100,8 \text{ ms} \pm 49,7 \text{ ms}$ , im zweiten  $1106 \text{ ms} \pm 47,9 \text{ ms}$ , im dritten  $1113,7 \text{ ms} \pm 43,3 \text{ ms}$  und im vierten  $1116,6 \text{ ms} \pm 47,4 \text{ ms}$ . In diesem Anteil der Kohorte betrug die mittlere T1-Relaxationszeit  $1109 \text{ ms} \pm 47,5 \text{ ms}$  und ist somit deutlich kürzer als in der Gesamtkohorte ( $1137 \text{ ms} \pm 65 \text{ ms}$ ).

Im Scheffe-Test ergibt sich für keines der Quartile ein signifikanter Zusammenhang zwischen PVS und T1-Relaxationszeit.

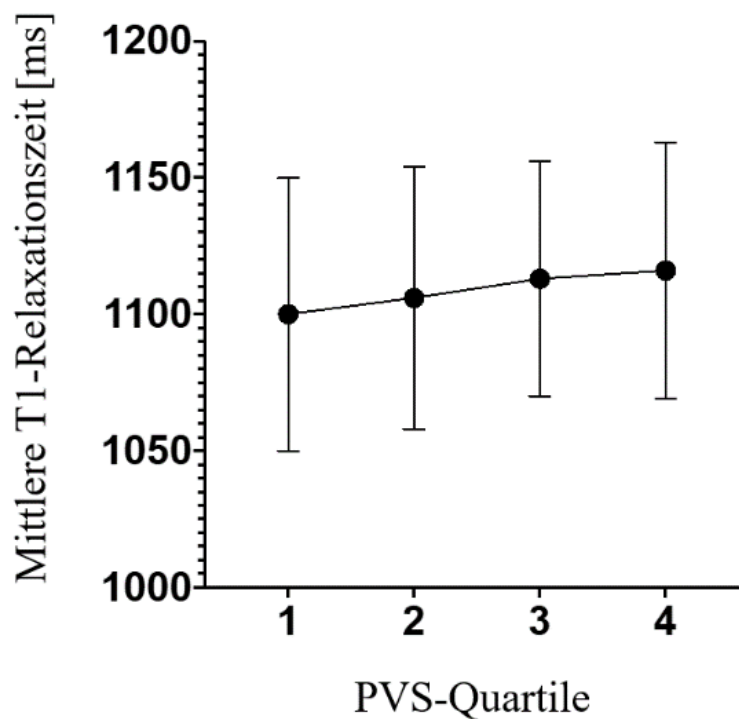


Abbildung 16: Mittlere native T1-Relaxationszeit [ms] in den PVS-Quartilen des Anteils der Kohorte mit Normalbefund in der kardialen MRT.

### 3.4.2 Zusammenhang zwischen T1-Relaxationszeit und PVS bei Patient\*Innen mit ICM oder DCM als Hauptbefund der kardialen MRT

Die dritte Patient\*Innengruppe, die hier betrachtet wurde, bildet sich aus 439 Patient\*Innen, die eine ICM oder eine DCM als Hauptbefund in der kardialen MRT erhielten. Sie hat einen Anteil von 31,1% an der Gesamtkohorte. In Bezug auf die Baseline Charakteristika fiel in dieser Teilkohorte im Vergleich zur Gesamtkohorte und zur vorher betrachteten Teilkohorte ein deutlich höheres Alter von  $62,8 \pm 12,7$  Jahren, ein erhöhtes Vorkommen der betrachteten Vorerkrankungen, der betrachteten Medikationen und NYHA-Klasse III und IV auf. Mit  $1160,8 \text{ ms} \pm 64,3 \text{ ms}$  hatte sie außerdem eine deutlich erhöhte mittlere T1-Relaxationszeit im Vergleich zur Gesamtkohorte und im Vergleich zur Gruppe aus Patient\*Innen mit Normalbefund in der kardialen MRT.

Der Zusammenhang zwischen T1-Relaxationszeit und PVS mit dem Koeffizienten  $\beta = 0.12$ ,  $p = 0.006$  fiel in dieser Gruppe am schwächsten aus. Er ist in Abbildung 17 zu sehen.

Der Jonckheere-Terpstra Test konnte allerdings keine Dosis-Wirkungs-Beziehung zeigen.

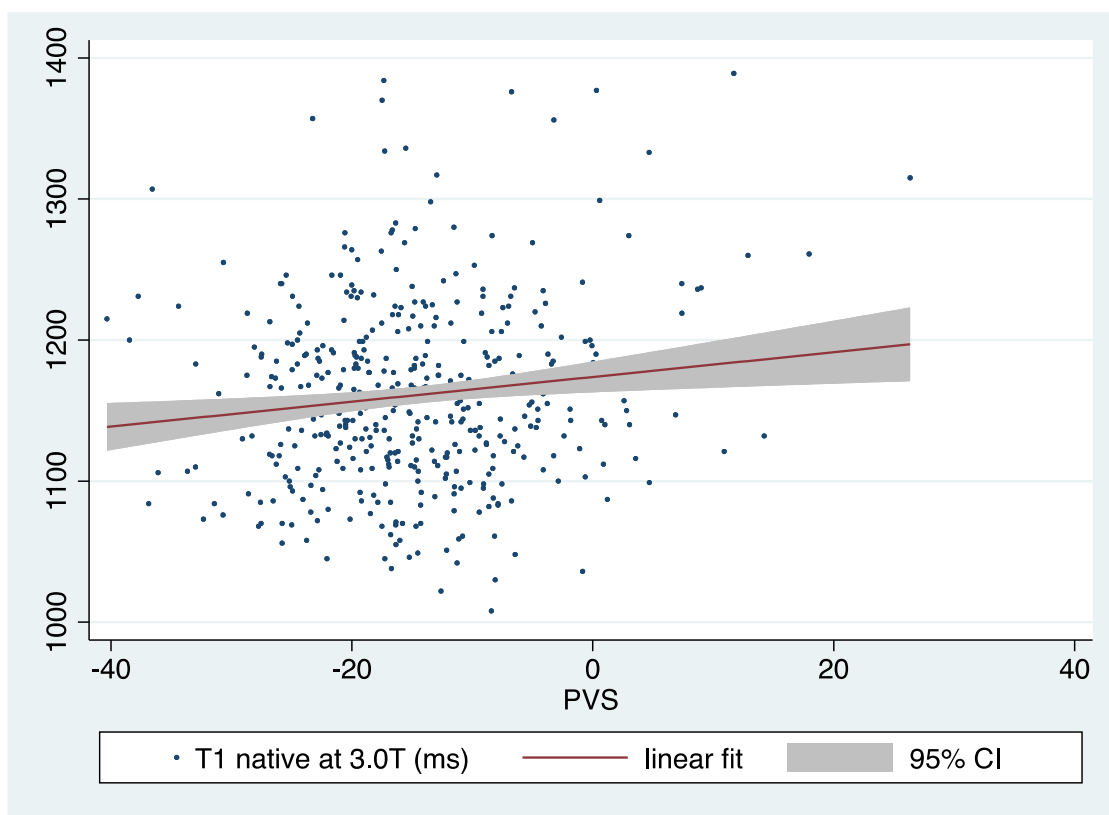


Abbildung 17: T1-Relaxationszeit [ms] in Abhängigkeit vom PVS [%] bei den Patient\*Innen der BioCVI-Kohorte mit ICM oder DCM als Hauptbefund der kardialen MRT.

Bei Aufteilung dieser Kohorte in PVS-Quartile, die in Abbildung 18 dargestellt ist, fiel im Scheffe-Test kein signifikanter Zusammenhang zwischen nativer T1-Relaxationszeit und PVS auf. Insgesamt zeigte sich die mittlere T1-Relaxationszeit der einzelnen Quartile mit  $1151,8 \text{ ms} \pm 56,9 \text{ ms}$  im ersten Quartil,  $1167,2 \text{ ms} \pm 68,9 \text{ ms}$  im zweiten,  $1152,8 \text{ ms} \pm 57,7 \text{ ms}$  im dritten und  $1171,4 \text{ ms} \pm 70,9 \text{ ms}$  im vierten Quartil deutlich höher im Vergleich zur Gesamtkohorte ( $1137,8 \pm 65,3$ ) und zur zuvor betrachteten Patient\*Innengruppe.

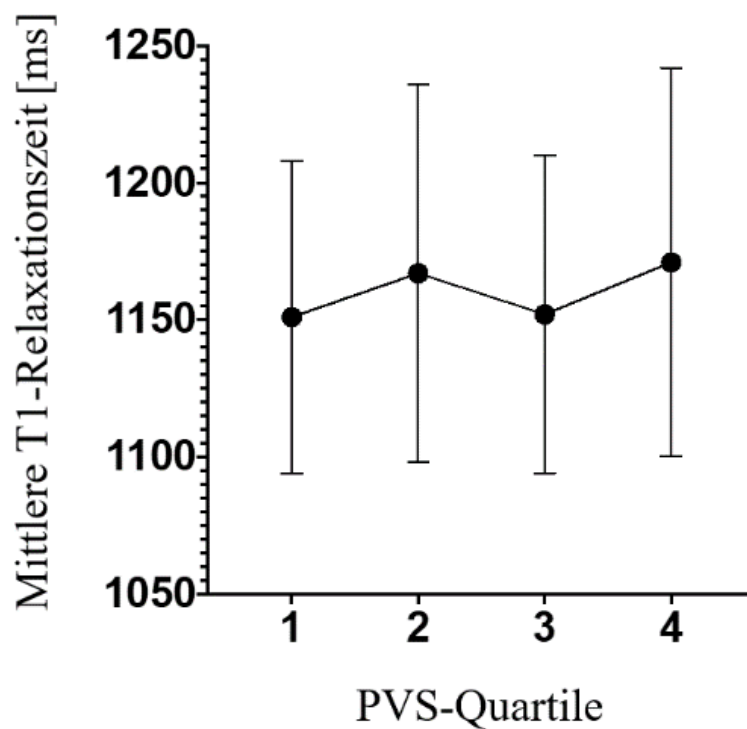


Abbildung 18: Mittlere native T1-Relaxationszeit [ms] in den PVS-Quartilen des Anteils der Kohorte mit ICM oder DCM als Hauptbefund in der kardialen MRT.



### 3.5 Prognostische Vorhersagekraft der T1-Relaxationszeit und des PVS

963 Patient\*Innen der Kohorte konnten ein Jahr nach der kardialen MRT und Einschluss in das BioCVI-Register zum Eintreten von Endpunkten befragt werden. 107 Patient\*Innen und somit 11,1 % der Kohorte erreichten den kombinierten Endpunkt.

Der kombinierte Endpunkt wurde definiert als Tod kardiovaskulärer Ursache, Auftreten eines akuten Myokardinfarkts, eines Schlaganfalls oder einer TIA, eine klinischen Exazerbation der Herzinsuffizienz, eine durchgeführte PCI, eine CABG oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris.

Die T1-Relaxationszeit und das Eintreten des kombinierten Endpunktes korrelierten bei einer Hazard Ratio von 1.005 (95%-Konfidenzintervall 1.003-1.008,  $p < 0.001$ ) in der univariaten Cox-Regressionsanalyse signifikant miteinander.

In einer weiteren univariaten Regressionsanalyse zeigte sich zwischen Eintreten des Endpunktes und dem PVS bei einer Hazard Ratio von 1.02 (95%-Konfidenzintervall 1.001-1.043,  $p = 0.04$ ) ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang.

In der multivariaten Regressionsanalyse zum Erreichen des kombinierten primären Endpunktes mit PVS und nativer T1-Relaxationszeit als unabhängige Variable zeigte sich die T1-Relaxationszeit als unabhängiger Prädiktor ( $p < 0.001$ , Hazard Ratio = 1.005, 95%-Konfidenzintervall 1.002-1.008). Der PVS zeigte jedoch keine signifikante Vorhersagekraft ( $p = 0.13$ , Hazard Ratio = 1.01, 95%-Konfidenzintervall 0.996-1.036).

Die native T1-Relaxationszeit zeigte sich unabhängig vom PVS prädiktiv für den primären Endpunkt.

## 4 Diskussion

Die native T1-Relaxationszeit ermöglicht als wichtiger Parameter der kardialen MRT, die Zusammensetzung des myokardialen Gewebes zu bewerten (2–4). Sie verfügt über nachgewiesene prognostische Vorhersagekraft bei einer Vielzahl kardiologischer Erkrankungen (88,89). Aktuelle Untersuchungen zeigen jedoch, dass auch kurzfristige Schwankungen im Hydratationszustand die T1-Relaxationszeit beeinflussen und stellen somit die Zuverlässigkeit dieses klinisch häufig eingesetzten Parameters in Frage (8–10).

Ziel der vorgelegten Arbeit ist, den Zusammenhang zwischen dem Hydratationszustand, in dieser Studie dargestellt durch den Plasma-Volumen-Status und der nativen T1-Relaxationszeit zu untersuchen. Ebenso wurde die prognostische Vorhersagekraft der T1-Relaxationszeit und des PVS in der BioCVI-Kohorte analysiert, um den Effekt des PVS auf die prognostische Vorhersagekraft der nativen T1-Relaxationszeit zu bewerten. Die Hauptaussagen der vorgelegten Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Es besteht ein positiver, linearer, jedoch schwach ausgeprägter Zusammenhang zwischen dem PVS und der T1-Relaxationszeit.
2. Trotz dieses Zusammenhangs, zeigt sich die native T1-Relaxationszeit unabhängig vom Volumenstatus prädiktiv für das Erreichen des kombinierten primären Endpunkts.
3. Der PVS besitzt in dieser Kohorte zwar in der univariaten Cox-Regression prognostische Vorhersagekraft, in der multivariaten Analyse mit der nativen T1-Relaxationszeit als weiterer unabhängiger Parameter ist jedoch ausschließlich die T1-Relaxationszeit prädiktiv.

Das BioCVI-Register hält eine große Datenmenge zur Auswertung bereit. Es wird eine klinisch bedeutsame Untersuchungstechnik im Hinblick auf die immer wichtiger werdende Möglichkeit der Gewebecharakterisierung beleuchtet. Die Größe des Patient\*Innenkollektivs ermöglicht sowohl eine weitreichende Beurteilung des Zusammenhangs zwischen T1-Relaxationszeit und PVS, als auch der prognostischen Vorhersagekraft beider Parameter.

Um die Validität der aus dieser Studie hervorgehenden Ergebnissen zu überprüfen, ist es erforderlich, sie in den Kontext weiterer aktueller Erkenntnisse zu dieser Thematik zu setzen.

#### 4.1 Validierung des PVS in der BioCVI-Kohorte

Über das gemessene NT-proBNP im Plasma der Patient\*Innen wurde der PVS in der betrachteten Kohorte aus 1619 Patient\*Innen etabliert. Patient\*Innen mit einem PVS unterhalb und oberhalb von -4% wurden hinsichtlich der mittleren gemessenen Konzentration des NT-proBNP miteinander verglichen. Zusätzlich wurde ein ebenso gearteter Vergleich anhand einer Unterteilung der Kohorte bei einem PVS von -13% durchgeführt. Zwischen den jeweiligen Gruppen zeigten sich signifikant unterschiedliche mittlere Konzentrationen des NT-proBNP im Plasma. Auch zeigte sich ein schwacher signifikanter Zusammenhang ( $\beta = 0.23$ ) zwischen PVS und NT-proBNP im Plasma.

Dies bestätigt die Verlässlichkeit des errechneten PVS in der betrachteten Kohorte. Eine weitere Bestätigung ergibt sich aus der Verteilung des PVS über die Kohorte hinweg, die einer Normalverteilung nahekommt.

Die PVS-Werte, anhand derer die Unterteilung durchgeführt wurde, wurden am Vorgehen von Ling et al. bei der Untersuchung von 5002 Patient\*Innen der Val-HeFT-Kohorte ausgewählt (12). Diese Kohorte wurde aus einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppel-Blind-Studie zur Untersuchung des Angiotensin-Rezeptor-Blockers Valsartan rekrutiert.

Ein Viertel der Patient\*Innen der Val-HeFT-Kohorte verfügte über einen PVS über -4%. Dieser Teil der Kohorte zeigte höhere Mengen von BNP im Blut als das restliche Dreiviertel der Patient\*Innen zusammen. Auch wurden bei diesen Patient\*Innen höhere Stadien der Herzinsuffizienz gemäß der NYHA-Klassifikation, vermehrte Wassereinlagerungen, stärker ausgeprägte Orthopnoe und nächtliche Dyspnoe und geringere Konzentrationen von Serumalbumin im Blut erhoben (12). Der Zusammenhang zwischen PVS und NT-proBNP wird in der Val-HeFT-Kohorte als signifikant angegeben ( $r = 0.21$ ). Der PVS zeigte sich in der Val-HeFT-Kohorte, ebenso wie in der BioCVI-Kohorte normalverteilt.

Zusätzlich konnten Ling et al. einen J-förmigen Zusammenhang zwischen PVS und Hazard-Ratio zeigen. Patient\*Innen mit einem PVS unter -20% und über -4% hatten ein signifikant erhöhtes Risiko zu versterben.

Obwohl eine größere Kohorte mit einem höheren Vorkommen von schweren Vorerkrankungen betrachtet wurde, werden die Untersuchungsergebnisse von Ling et al. in der vorgelegten Arbeit nachvollzogen. Es zeigen sich auch in der vorgelegten Arbeit signifikante Unterschiede zwischen dem mittleren NT-proBNP bei Unterteilung der Kohorte anhand des PVS. Der Koeffizient  $\beta = 0.23$  in der BioCVI-Kohorte entspricht in etwa dem Koeffizienten  $r = 0.21$ , der die Korrelation dieser beiden Parameter in der Val-HeFT-Kohorte darstellt (12). Die Verteilung des PVS in beiden Kohorten ähnelt einer Normalverteilung. Hierdurch wird die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse beider Studien unterstrichen.

#### 4.2 Korrelation zwischen T1-Relaxationszeit und PVS

Myokardiale Fibrose beeinflusst langfristig und in entscheidendem Maße die T1-Relaxationszeit (71,88). Besonders im Hinblick auf die klinische Verwendung der T1-Relaxationszeit in der Prognostik, ist der Einfluss kurzfristiger Schwankungen der Hydratation als Störfaktoren zu quantifizieren. Der Zusammenhang zwischen der nativen T1-Relaxationszeit und der Hydratation wurde bisher in wenigen Studien untersucht.

In der vorgelegten Arbeit konnte anhand der betrachteten Gesamtkohorte eine positive Korrelation ( $\beta = 0.15$ ) von hoher Reliabilität zwischen T1-Relaxationszeit und PVS dargestellt werden.

In den untersuchten Patient\*Innengruppen mit Normalbefund in der kardialen MRT und in der Gruppe mit ICM oder DCM als Hauptbefund der kardialen MRT konnten, bei einzelner Betrachtung, jeweils signifikante Zusammenhänge des PVS mit der T1-Relaxationszeit festgestellt werden.

Hyperhydratation stellt bei sich verschlechternder Herzinsuffizienz, beispielsweise als Resultat einer fortgeschrittenen ICM oder DCM (90) einen häufigen, frühen und zu Beginn oft klinisch inapparenten Krankheitsmechanismus dar (68,70,91). Resultierende Dyspnoe und Ödeme sind häufige Gründe für Hospitalisierung der betroffenen Patient\*Innen (66,92). Entsprechend wäre besonders bei Patient\*Innen mit

Kardiomyopathie ein Konfundierungseffekt aufgrund der Hyperhydratation wahrscheinlich und die prognostische Vorhersagkraft der T1-Relaxationszeit besonders wichtig.

Anders als die vorgelegte Arbeit, kamen Graham-Brown et al. zu dem Schluss, dass durch die Hydrierung von Patient\*Innen kein Unterschied in der T1-Relaxationszeit im kardialen MRT entsteht (7). Dieses Ergebnis lässt sich sehr wahrscheinlich darauf zurückführen, dass in dieser Studie lediglich 10 Patient\*Innen betrachtet wurden, die an drei Tagen in der Woche Hämodialyse erhielten. Bei dieser Patient\*Innengruppe sind Schwankungen im Flüssigkeitshaushalt zu erwarten (7). Der Flüssigkeitsstatus der Patient\*innen wurde anhand von Veränderungen des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LVEDV) zwischen den Untersuchungen eingeschätzt, welche gleichzeitig mit Veränderungen des Körpergewichts korrelierten. Beide Veränderungen korrelierten jedoch nicht mit Veränderungen der T1-Relaxationszeit (7).

Gründe für die Differenz dieses Studienergebnisses zu den Ergebnissen der vorgelegten Arbeit können, neben technischen Unterschieden in der Bildgebung, sowohl in der unterschiedlichen Größe der Kohorte als auch in der Zusammensetzung dieser begründet sein. Graham-Brown et al. untersuchten nur Patient\*Innen, die auf regelmäßiger Basis eine Hämodialyse erhielten (7), während die in der vorgelegten Arbeit verwendeten Daten von Patient\*Innen mit verschiedenen kardialen Erkrankungen stammen. Entsprechend lässt sich die Unabhängigkeit der T1-Relaxationszeit vom Flüssigkeitsstatus, wie Graham-Brown et al. sie beschrieben, vermutlich nur bei der Beurteilung von Hämodialyse-Patient\*Innen feststellen.

Ein weiterer Unterschied zur vorgelegten Studie ist der Parameter, anhand dessen die Hydratation eingeschätzt und dessen Zusammenhang mit der T1-Relaxationszeit untersucht wurde. Während die vorgelegte Arbeit den Zusammenhang des PVS mit der T1-Relaxationszeit untersucht, untersuchten Graham-Brown et. al. den Zusammenhang des LVEDV mit der T1-Relaxationszeit. Ein direkter Zusammenhang zwischen dem LVEDV und dem Plasmavolumen konnte bisher nicht nachgewiesen werden (93). Entsprechend ist kein Zusammenhang zwischen dem LVEDV und dem PVS zu vermuten.

Auch Rankin et al. untersuchten Patient\*Innen, die Hämodialyse erhielten. Die 26 teilnehmenden Patient\*Innen wurden vor und nach der Hämodialyse, welche den Patient\*Innen im Median 0,75 Liter an überschüssigem Volumen entzog, neben anderen

Untersuchungen einer kardialen MRT unterzogen. Die native T1-Relaxationszeit betrug vor der Hämodialyse im Mittel  $1313 \text{ ms} \pm 54 \text{ ms}$  und danach  $1293 \text{ ms} \pm 47 \text{ ms}$  ( $p = 0.04$ ) (9). Dieser geringe, aber signifikante Unterschied deckt sich mit der in dieser Arbeit herausgestellten positiven, linearen, aber schwachen Korrelation zwischen PVS und nativer T1-Relaxationszeit.

Bei einer Untersuchung von 107 Patient\*Innen mit klinischem Verdacht auf Myokarditis, der sich bei 66 Patient\*Innen bestätigte, stellten Lurz et al. fest, dass bei bioptisch nachgewiesener Inflammation, welche zu einem erhöhten Wasseranteil im Myokard führt, die native T1-Relaxationszeit signifikant reduziert ist (10). Gleichzeitig zeigte sich in Biopsien, dass das prozentuale Kollagenvolumen des linken Ventrikels bei Patient\*Innen mit und Patient\*Innen ohne Myokarditis vergleichbar hoch ist, also nicht Ursache der signifikant differierenden nativen T1-Relaxationszeiten zwischen diesen beiden Gruppen ist (10). Dieses Ergebnis unterstützt die Aussage der vorgelegten Arbeit, dass eine erhöhte Hydratation zu einer entsprechend veränderten T1-Relaxationszeit führt.

In einer Studie aus dem Jahr 2020 durch Luetkens et al. wurden die T1-Relaxationszeiten im Myokard von 12 gesunden Proband\*Innen im dehydrierten sowie im rehydrierten Zustand betrachtet. Nach 12 Stunden Wasserkarenz sank die native T1-Relaxationszeit signifikant von  $987 \text{ ms} \pm 27 \text{ ms}$  auf  $968 \text{ ms} \pm 29 \text{ ms}$ . Nach Rehydratation der Proband\*Innen stieg die T1-Relaxationszeit wieder auf  $986 \text{ ms} \pm 28 \text{ ms}$  an. Der Zusammenhang zeigte sich signifikant und das Studienergebnis gut reproduzierbar (8).

Auch diese Studie differiert in vielen Gesichtspunkten von der hier vorgestellten Studie. Beispielsweise wird eine viel kleinere, jüngere und gesunde Kohorte betrachtet. Das prospektive Studiendesign unterscheidet sich von der retrospektiven Auswertung von Daten in der hier vorgelegten Arbeit. Auch die technischen Aspekte der Bildgebung weisen mehrere Unterschiede auf (8).

Trotz dieser substanziellen Unterschiede im Studiendesign kamen Luetkens et al. auf dasselbe Ergebnis wie die vorgelegte Arbeit. Der Hydratation der Proband\*Innen wurde sich durch Luetkens et al. anhand der Entwicklung des Hämatokrits über die Phasen der Studie hinweg angenähert, welcher auch einen Bestandteil der Berechnung des PVS darstellt. Auch wurde die Flüssigkeitsaufnahme der Proband\*Innen reguliert, was einen

guten Überblick über die Hydrierung der Patient\*Innen ermöglicht. Die durch Luetkens et al. dargestellten Ergebnisse bestätigen so die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit.

Zusammenfassend zeigt sich der in der vorgelegten Arbeit beschriebene schwache, aber signifikante, lineare Zusammenhang zwischen dem PVS und der T1-Relaxationszeit in Kongruenz mit dem größten Teil der aktuell zu diesem Thema verfügbaren Studien.

### 4.3 Prognostische Vorhersagekraft der T1-Relaxationszeit

In der vorgelegten Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass der PVS die T1-Relaxationszeit beeinflusst. Ihre prognostische Aussagekraft wird hierdurch jedoch nicht eingeschränkt. Dieses Ergebnis unterstreicht die Relevanz der T1-Relaxationszeit als Untersuchungstechnik im Rahmen der kardialen MRT und bestätigt, dass sie auch in Zukunft bei Einschätzungen der Prognose kardial erkrankter Patient\*Innen Verwendung finden kann. Die vorgestellten Erkenntnisse stehen im Einklang mit dem größten Teil der Ergebnisse der zu der Thematik verfügbaren Studien, die bei Betrachtung verschiedener myokardialer Krankheitsbilder zum selben Schluss kamen.

Neben der Einlagerung von Wasser ins Myokard, stellt die Einlagerung von Kollagen, also die Fibrosierung des Myokards, die häufigste Ursache für veränderte native T1-Relaxationszeiten dar (21,94). Die prognostische Vorhersagekraft der nativen T1-Relaxationszeit hängt hierbei mit der Detektion der myokardialen Fibrose durch diese zusammen (14,15). Myokardiale Fibrose führt zur Versteifung des Herzmuskels und reduziert die Kontraktionskraft des Myokards (14,16,17). Auch kann es durch Fibrosierung zu Erregungsleitungsstörungen innerhalb des Myokards kommen, welche lebensbedrohliche Rhythmusstörungen verursachen können (95).

Bei myokardialer Fibrose, welche durch histologische Untersuchung oder durch kardiale MRT nachgewiesen werden kann, besteht eine schlechtere Prognose als bei Patient\*Innen ohne Fibrose des Myokards (88,89). Kardiovaskuläre Risikofaktoren können bereits vor Erfüllung der Diagnosekriterien einer kardialen Erkrankung zur Fibrosierung des Myokards führen (16). Im Rahmen vieler der kardialen Erkrankungen, die in den hier angeführten Studien betrachtet werden, ist myokardiale Fibrose ursächlich für die Erkrankung oder tritt im Krankheitsverlauf auf (96–99).

Das chronische Koronarsyndrom, von dem in der betrachteten Gesamtkohorte der BioCVI 302 Patient\*Innen (21,4%) betroffen waren, ist neben dem akuten Koronarsyndrom eine Form der koronaren Herzkrankheit. Diese Krankheitsgruppe stellt die häufigste Ursache für kardiale Morbidität und Mortalität weltweit dar (100). Bei Patient\*Innen mit koronarer Herzkrankheit konnte gezeigt werden, dass eine im kardialen MRT diagnostizierte myokardiale Fibrose prädiktiv für plötzliches Versterben ist (96).

Puntmann et. al. untersuchten 665 Patient\*Innen mit koronarer Herzkrankheit mittels kardialer MRT und führten Follow Up-Untersuchungen nach im Mittel 17 Monaten durch. Die native T1-Relaxationszeit in nicht-infarziertem Myokard zeigte ebenso wie das LGE eine signifikante prognostische Vorhersagekraft ( $p < 0.001$ ) (71). Diese konnte für ECV, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, weitere Daten der Volumetrie und die erhobenen klinischen Scores nicht nachgewiesen werden.

In der Prognostik der nicht-ischämischen Kardiomyopathie erwies sich T1-Mapping als zuverlässiger Prädiktor des klinischen Outcomes (88). 13,3% der hier betrachteten BioCVI-Kohorte litten an einer DCM. Myokardiale Fibrose, die in der kardialen MRT in Erscheinung tritt, konnte auch bei Patient\*Innen mit nicht-ischämischer DCM mit Mortalität und Herzversagen in Verbindung gebracht werden (97).

Puntmann et al. untersuchten 637 Patient\*Innen mit DCM mittels LGE und T1-Mapping und setzten die Untersuchungsergebnisse im Follow-Up im Median nach 22 Monaten in Zusammenhang mit Sterblichkeit jeglichen Grundes und Hospitalisierung und Sterblichkeit aufgrund von Herzversagen (88). Hierbei zeigte sich T1-Mapping als herausragender Prädiktor von kombinierten Endpunkten. Auch in einer Metaanalyse durch Kiaos et al. von 2020, in welche 8 Studien mit insgesamt 1242 Patient\*Innen aufgenommen wurden, zeigte die T1-Relaxationszeit einen hohen prognostischen Wert für die DCM (Hazard Ratio = 1.20, 95% Konfidenzintervall 1.14-1.27) (101).

251 Patient\*Innen der BioCVI-Kohorte (17,8%) litten an einer ICM. Betroffene Patient\*Innen haben ein höheres Risiko für Sterblichkeit jeglichen Grundes und plötzlichen Herztod (102). Der prädiktive Wert für einen schweren Krankheitsverlauf von durch kardiale MRT nachgewiesener myokardialer Fibrose wurde bereits durch mehrere Studien nachgewiesen (98).

Bei 25 Patient\*Innen (1,8%) der betrachteten Gesamtkohorte wurde eine HCM in der kardialen MRT festgestellt. Auch bei hypertropher Kardiomyopathie wird ein



Zusammenhang zwischen Prognose und T1-Relaxationszeit vermutet. Li et al. zeigten bei einer Untersuchung von 263 Erkrankten deutlich verlängerte native T1-Relaxationszeiten bei Patient\*Innen, die den Endpunkt erreichten (103).

1,2% der in dieser Arbeit untersuchten Gesamtkohorte, also 17 Patient\*Innen, erhielten als Hauptbefund der kardialen MRT eine akute Myokardverletzung. Zwei Tage nach STEMI konnten Carrick et al. bei 288 Patient\*Innen signifikant veränderte T1-Relaxationszeiten in den Infarktarealen und den Area-at-Risk nachweisen (104). Nach der zweiten kardialen MRT 6 Monate nach dem Infarkt konnte die T1-Relaxationszeit im myokardialen Infarktzentrum als multivariater Prädiktor für den fibrösen Umbau erkannt werden. Beim Follow-Up nach durchschnittlich 2,3 Jahren erwies sich die native T1-Relaxationszeit der Area-at-Risk als Prädiktor für Sterblichkeit jeglichen Grundes und für Hospitalisierung wegen Herzversagen.

Nachdem Dall'Armellina et al. die Verlässlichkeit des T1-Mapping bei der Detektion und Vermessung von akuten Verletzungen durch Ischämie nach Myokardinfarkt untersuchten, schlossen sie Nachforschungen zum prädiktiven Wert der T1-Relaxationszeit in Bezug auf das Wiedererlangen von Funktion von Myokardarealen an, die durch den Infarkt betroffen waren (52). Hierbei wurde 6 Monate nach Infarkt die Verbesserung der Funktion des Myokards in Zusammenhang mit der T1-Relaxationszeit gebracht. Es zeigte sich eine starke positive Korrelation, die sich als prägnanter erwies, als Messungen mittels LGE.

Obwohl im Gegensatz zur vorgelegten Arbeit und vielen anderen vorgestellten Studienergebnissen, die Krankheitsentwicklung nicht über Sterblichkeit oder das Auftreten kardiovaskulärer Events evaluiert wurde, sondern die Gewebefunktion im zeitlichen Verlauf direkt betrachtet wurde, kamen auch Dall'Armellina et al. zu dem Schluss, dass die T1-Relaxationszeit prognostische Aussagekraft hat.

Sieben Patient\*Innen, also 0,5% der Gesamtkohorte, litten an myokardialen Speichererkrankungen, zu denen Morbus Fabry und Amyloidose gehören.

Bei Patient\*Innen mit M. Fabry sind veränderte native T1-Relaxationszeiten bereits vor Hypertrophie des linken Ventrikels in der kardialen MRT messbar und mit einem schweren Krankheitsverlauf korreliert (105).

Banypersad et al. erforschten den prognostischen Wert der nativen T1-Relaxationszeit für Patient\*Innen mit kardialer Amyloidose (106). Die kardiale Beteiligung der systemischen Erkrankung zeigte sich im Verlauf als entscheidend für die Prognose. 102 Erkrankte

wurden einer kardialen MRT und in den folgenden ca. 2 Jahren einer Überlebensanalyse unterzogen. Eine native T1-Relaxationszeit von über 1080ms zog eine Hazard Ratio von 3.76 nach sich. Somit erwies sich die T1-Relaxationszeit als zuverlässiger Prädiktor für den Verlauf der Amyloidose.

Von 1409 Patient\*Innen der BioCVI-Kohorte, hatten 0,3% eine valvuläre Herzerkrankung als Hauptbefund der kardialen MRT. Aortenklappenstenose ist eine immer häufiger werdende valvuläre Herzerkrankung mit einer 10-Jahres-Mortalität von 90% (107). Azevedo et al. konnten zeigen, dass die Schwere der myokardialen Fibrose von Patient\*Innen mit schwerer Erkrankung der Aortenklappe, unabhängig davon, ob sie histologisch oder durch kardiale MRT quantifiziert wird, negativ mit der LVEF und positiv mit der Sterblichkeit jeglicher Ursache korreliert (99).

Hwang et al. wiesen bei Untersuchungen von 43 Patient\*Innen mit schwerer Aortenklappenstenose auf die prognostische Relevanz der T1-Relaxationszeit hin (108). Die nativen T1-Relaxationszeiten im Myokard vor und ein Jahr nach Ersatz der Aortenklappe wurden erhoben. Es zeigte sich ein starker Zusammenhang zwischen erhöhter T1-Relaxationszeit bei der ersten kardialen MRT und dem Vorkommen von kardiovaskulären Ereignissen im ersten Jahr nach dem Eingriff. Auch zeigte sich ein starker Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Ereignissen und einem fehlenden Absinken der T1-Relaxationszeit zwischen den beiden MRT-Untersuchungen. Diese Ergebnisse weisen auf einen engen Zusammenhang zwischen erhobenen nativen T1-Relaxationszeiten und der Prognose hin.

Die hier dargestellten Studien unterstützen die Aussage der vorgelegten Arbeit, dass die T1-Relaxationszeit eine Basis für zuverlässige prognostische Aussagen bietet. Im Rahmen der in diesen Studien betrachteten Erkrankung kommt es häufig zu einer myokardialen Fibrose (21,94), welche durch die native T1-Relaxationszeit detektiert wird (14,15) und mit einer schlechten klinischen Prognose zusammenhängt (88,89,99).

Bei Untersuchung der BioCVI-Kohorte, welche 963 Patient\*Innen mit verschiedenen kardialen Erkrankungen und 348 Patient\*Innen mit Normalbefund in der kardialen MRT einschließt, konnten zuverlässige Aussagen über die prognostische Vorhersagekraft der T1-Relaxationszeit getroffen werden. Es stellte sich heraus, dass der PVS die prognostische Vorhersagekraft der T1-Relaxationszeit nicht dezimiert. Der PVS zeigte in der univariaten Regressionsanalyse einen signifikanten prognostischen Wert, in der

multivariaten Analyse jedoch nicht. Bei einer weiteren Betrachtung eines größeren Anteils der BioCVI-Kohorte durch Treiber et al., zeigte sich die native T1-Relaxationszeit ebenso wie in der vorgelegten Arbeit prädiktiv für die Gesamtmortalität und die Sterblichkeit durch kardiovaskuläre Ursachen, obwohl der PVS einen Einfluss auf die native T1-Relaxationszeit zeigte (109).

Der Großteil der aktuellen Studien zur Evaluation der prognostischen Vorhersagekraft des PVS untersuchte herzinsuffiziente Patient\*Innen, deren Erkrankung entsprechend eng mit Flüssigkeitsüberladung und der Verteilung der Flüssigkeit im Körper zusammenhängt (110). In mehreren Studien zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem PVS und Mortalität, kardiologischen Zwischenfällen, der Menge der Krankenhausaufenthalte aufgrund von kardiologischer Dekompensation und dem Auftreten von Nierenversagen (91,110,111,112).

Eine andere Perspektive bezüglich der prognostischen Vorhersagekraft des errechneten PVS bietet eine weitreichende Studie aus dem Jahr 2020 an 6000 Patient\*Innen mit Herzinsuffizienz aus der „Acute Studies Of Nesiritide In Decompensated Heart Failure“ (ASCEND-HF) Kohorte durch Fudim et al. Es zeigte sich eine enge Korrelation zwischen dem mit der Kaplan-Hakim-Formel errechneten PVS und NT-proBNP, welche auch in der BioCVI-Kohorte nachgewiesen werden konnte (114).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass nach Anpassung der Kovarianzen weder bei Patient\*Innen mit „Heart Failure with preserved Ejection Fraction“ (HFpEF), noch bei Patient\*Innen mit „Heart Failure with reduced Ejection Fraction“ (HFrEF) ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem über die Kaplan-Hakim-Formel errechneten PVS und der Gesamtsterblichkeit oder der Dekompensationen der Herzinsuffizienz bestand.

Obwohl es nicht Ziel der vorgelegten Arbeit ist, dies isoliert zu bewerten, kann die nicht eindeutig nachweisbare prognostische Vorhersagekraft des PVS in der BioCVI-Kohorte in Zusammenschau mit den Aussagen der aktuellen und repräsentativen Studie an der ASCEND-HF-Kohorte durch Fudim et al. Anlass zu weiteren Untersuchungen geben.

#### 4.4 Limitationen

Da bereits Untersuchungen an kleineren Patient\*Innenkollektiven zum Zusammenhang von T1-Relaxationszeit und Hydrierung bzw. PVS durchgeführt wurden und diese Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen (7–9), war eine große Menge an Daten erforderlich, um einen Mehrwert für die Studienlage zu dieser Fragestellung zu erzeugen.

Die Größe der BioCVI-Kohorte bot die Möglichkeit, signifikante Korrelationen auch bei geringem Korrelationskoeffizienten zuverlässig zu erfassen. Angesichts der erheblichen klinischen Relevanz des Studiengegenstandes war dies von großer Wichtigkeit.

Die Zusammensetzung des Kollektivs ist kritisch zu bewerten. Besonders im Vergleich zur Val-HeFT Kohorte, dessen Daten Ling et al. in ihrer umfangreichen Studie verwerteten (12), fällt auf, dass in dem in dieser Arbeit bedingt durch den Charakter der untersuchten Kohorte verhältnismäßig wenige Patient\*Innen den Endpunkt erreichten. Dies reduziert die diagnostische Teststärke der Ergebnisse aus der vorgelegten Arbeit.

Andererseits besitzt die Patient\*Innenkohorte der BioCVI-Kohorte eine erhöhte Homogenität in Bezug auf Vorerkrankungen, die Störvariablen minimiert. Zusätzlich ähnelt die Zusammensetzung der BioCVI-Kohorte der Zusammensetzung der Population. Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit lassen sich entsprechend gut auf Untersuchungen an Patient\*Innengruppen übertragen, die nicht anhand bestimmter Erkrankungen vorselektiert wurden und sind somit klinisch gut verwendbar.

Der PVS ist ein Surrogatmarker und lediglich eine errechnete Annäherung an das tatsächliche Plasmavolumen. Tendenziell wird das Plasmavolumen durch den mit dieser Formel errechneten PVS unterschätzt (115). Direkte Messungen des Plasmavolumens sind jedoch klinisch nicht umsetzbar (65,67–69).

Der PVS ließ sich sowohl in der Val-HeFT-Kohorte (12), als auch in der hier betrachteten Kohorte anhand von NT-proBNP, einem zuverlässigen Marker für Volumenbelastung des Herzens mit enger Korrelation mit der Dehnung der Herzhöhlen (54,55,78), validieren. Obwohl die Val-HeFT-Kohorte über ein höheres Vorkommen von schweren Erkrankungen verfügt und der Endpunkt in der Kohorte häufiger erreicht wurde (12), zeigen sich parallele Zusammenhänge zwischen NT-proBNP bzw. BNP und dem PVS in der BioCVI-Kohorte. Die Verteilung des PVS in beiden Kohorten ähnelt einer Normalverteilung. Dies unterstreicht die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse beider Studien.

Beim PVS handelt es sich somit um einen zuverlässigen und klinisch realistisch einsetzbaren Parameter, der die Übertragung der hier vorgestellten Studienergebnisse auf den klinischen Alltag nahelegt.

#### 4.5 Schlussfolgerung und klinischer Ausblick

Die vielseitigen diagnostischen Möglichkeiten, die die kardiologische MRT mit sich bringt, werden durch die Charakterisierung von Gewebe maßgeblich erweitert. Die native T1-Relaxationszeit bildet einen wichtigen diagnostischen Parameter, auf dessen Grundlage leitliniengerecht Verdachtsdiagnosen gestellt, bestätigt und Krankheitsverläufe beurteilt werden können, ohne durch Strahlung oder invasive Maßnahmen Patient\*Innen zu belasten.

Der PVS stellt eine klinisch gut umsetzbare, rechnerische Annäherung an das Plasmavolumen von Patient\*Innen da. Die vorgelegte Arbeit beschäftigt sich sowohl mit dem Zusammenhang zwischen dem PVS und der nativen T1-Relaxationszeit als auch der prognostischen Vorhersagekraft beider Parameter in einem Kollektiv von 1409 Patient\*Innen.

Die erhobenen Daten zeigen eine signifikante Korrelation der T1-Relaxationszeit mit der Hydratation, dargestellt durch den PVS. Gleichzeitig bestätigen sie die prognostische Vorhersagekraft der T1-Relaxationszeit anhand eines großen Patient\*Innenkollektivs. Die prognostische Vorhersagekraft der T1-Relaxationszeit bleibt trotz des Zusammenhanges zwischen PVS und T1-Relaxationszeit bestehen. Der PVS ist entsprechend nicht als konfundierende Variable anzusehen.

Dieses Ergebnis ist für den klinischen Alltag von großer Relevanz, da Patient\*Innen, die ein kardiales MRT erhalten, aus physiologischen und pathologischen Gründen unterschiedlich hydriert sind. Die native T1-Relaxationszeit kann jedoch trotz des Zusammenhangs zwischen T1-Relaxationszeit und Hydratationsstatus zur prognostischen Einschätzung verwendet werden.

Um genauere Aussagen zum prognostischen Wert der T1-Relaxationszeit im Zusammenhang mit dem PVS zu treffen, wäre eine Datenerhebung über einen längeren Zeitraum mit wiederholten Follow-Up-Untersuchungen hilfreich.

## Diskussion

So könnte außerdem die Korrelation zwischen PVS und Langzeitprognose ausführlich untersucht werden. Auch die Zusammenstellung von Daten aus einem Patient\*Innenkollektiv mit schwereren und multiplen kardiologischen Vorerkrankungen könnte weitere Erkenntnisse bereithalten.

## 5 Zusammenfassung

Die T1-Relaxationszeit ist ein wichtiger Parameter der kardialen MRT, der zur Charakterisierung von Gewebe beiträgt. Der errechnete Plasma-Volumen-Status (PVS) ermöglicht es, das Plasmavolumen von Patient\*Innen einzuschätzen. Ziel der vorgelegten Studie war es, den Zusammenhang zwischen der T1-Relaxationszeit und dem PVS in einem großen Patient\*Innenkollektiv zu untersuchen und eine Aussage über die prognostische Vorhersagekraft beider Werte zu treffen.

Hierzu wurde die native T1-Relaxationszeit von 1409 Patient\*Innen im Rahmen einer kardialen MRT in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim erhoben. Die in die Studie eingeschlossenen Patient\*Innen wurden gewogen. NT-proBNP und Hämatokrit wurden gemessen. Ein Jahr nach der kardialen MRT-Untersuchung wurde der kombinierte Endpunkt, definiert als Tod kardiovaskulärer Ursache, Auftreten eines akuten Myokardinfarktes, eines Schlaganfalls, einer transitorischen ischämischen Attacke, einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder wegen instabiler Angina pectoris, eine durchgeführte perkutane koronare Intervention und eine durchgeführte koronare Bypass-Operation, erhoben.

Der PVS wurde anhand von NT-proBNP in der Kohorte validiert. Es zeigte sich eine schwache, aber zuverlässige Korrelation zwischen T1-Relaxationszeit und PVS ( $p < 0.001$ ,  $\beta = 0.15$ ). Die T1-Relaxationszeit korrelierte, trotz des Einflusses des PVS auf diese, signifikant mit dem Eintreten des kombinierten Endpunkts ( $p < 0.001$ , Hazard Ratio=1.005). In der multivariaten Analyse war die native T1-Relaxationszeit unabhängig vom PVS prädiktiv.

Die hier nachgewiesene prognostische Vorhersagekraft der T1-Relaxationszeit steht im Einklang mit der aktuellen Studienlage. Der PVS, der in dieser Arbeit als mögliche konfundierende Variable untersucht wurde, konnte als solche ausgeschlossen werden. Entsprechend zeigt diese Arbeit, dass die T1-Relaxationszeit, obwohl sie durch den PVS beeinflusst wird, eine verlässliche prognostische Vorhersagekraft besitzt.

## 6 Summary

Native T1 relaxation time is an important tool in tissue characterisation of the myocardium. The calculated Plasma Volume Status (PVS) is a valid parameter used for quantifying plasma volume. The aim of this study was to evaluate, whether the PVS influences the native T1 relaxation time. The prognostic value of the native T1 relaxation time and the PVS were examined to study the impact of that influence.

To collect the necessary data patients had a cardiac MRI in the Kerckhoff Klinik in Bad Nauheim, Germany. Their bodyweight was taken. NT-proBNP and haematocrit were measured in a blood sample. A year after the cardiac MRI, a follow up examination gathered endpoints, defined as cardiovascular death, the occurrence of acute myocardial infarction, stroke, a transient ischemic attack, hospitalization for heart failure or for instable angina pectoris, the occurrence of decompensated heart failure, a performed percutaneous coronary intervention or a performed coronary bypass operation.

The PVS was validated using NT-proBNP as an indicator for volume overload. A reliable correlation between PVS and native T1 relaxation time was evident ( $p < 0.001$ ,  $\beta = 0.15$ ). Native T1 relaxation time was an independent predictor ( $p < 0.001$ , Hazard Ratio = 1.005) of primary endpoints despite the marginal impact of PVS.

In this cohort the native T1 relaxation time is influenced by PVS. The evident prognostic value of native T1 relaxation time is consistent with the results of most other data.

Native T1 relaxation time may be influenced by PVS. Nevertheless, it shows reliable prognostic value.



## 7 Abkürzungsverzeichnis

ADHERE.....	Acute Decompensated Heart Failure National Registry
aPV .....	Actual Plasma Volume
ASCEND-HF .....	Acute Studies Of Nesiritide In Decompensated Heart Failure
ASS.....	Acetylsalicylsäure
AUC .....	Area Under Curve
BNP .....	B-Typ Natriuretisches Peptid, engl. Brain Natriuretic Peptide
CABG.....	Koronararterielle Bypass-Operation, engl. “coronary artery bypass graft”
CCS .....	Canadian Cardiovascular Society
CVI.....	Cardiovascular Imaging
DCM.....	Dilatative Kardiomyopathie
ECV.....	Extrazelluläre Volumenfraktion
EKG.....	Elektrokardiogramm
ESC.....	European Society of Cardiology
FOV .....	Field Of View
GFR.....	Glomeruläre Filtrationsrate
HCM.....	Hypertrophe Kardiomyopathie
HFpEF .....	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HFrEF .....	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
ICM .....	Ischämische Kardiomyopathie
iPV.....	Ideal Plasma Volume
LAX.....	Langachse, engl. Long-axis
LGE .....	Late Gadolinium Enhancement
LVEDV .....	Linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen

## Abkürzungsverzeichnis

LVEDVi.....	Linksventrikulärer Enddiastolischer Volumenindex
LVEF .....	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE .....	Major Acute Cardiovascular Events
MOLLI .....	Modified look-locker-Inversion-Recovery
MR.....	Magnetresonanz
MRT .....	Magnetresonanztomographie
NOAK .....	Neue orale Antikoagulanzen
NSTEMI.....	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
NT-proBNP .....	N-terminales pro-B-Typ Natriuretisches Peptid
NYHA .....	New York Heart Association
PAVK.....	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI.....	Perkutane koronare Intervention
PI .....	Parallel Imaging
PVI .....	Periphere vaskuläre Intervention
RF .....	Radiofrequenz
ROI.....	Region Of Interest
RVEF .....	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
SAX.....	Kurzaxe, engl. Short-axis
SENSE.....	Sensitivity Encoding
SSFP .....	Steady State Free Precession
STEMI.....	ST-Streckenhebungsinfarkt
TE .....	Echozeit, engl. Echo Time
THK.....	Schichtdicke, engl. Slice Thickness
TIA .....	Transitorische ischämische Attacke
TOPCAT.....	Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist

Abkürzungsverzeichnis

TR..... Repetitionszeit, engl. Repetition Time

Val-HeFT..... Valsartan in Heart Failure Trial

Z.n. .... Zustand nach

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Auslenkung der Spins aus dem Equilibrium entlang der z-Magnetisierung durch Einsendung eines RF-Impulses in einem Winkel von 90° (13). .....	2
Abbildung 2: Ausrichtung der Spins im Verlauf der Zeit nach Ende eines 90° RF-Impulses. Die exponentiell verlaufende Rückorientierung ins Equilibrium mit Ableitung der T1-Relaxationszeit wird deutlich (6). Abbildung modifiziert nach Tadanski et al. (13). .....	4
Abbildung 3: Mittventrikuläre, transmurale Narbe der myokardialen Hinterwand nach Myokardinfarkt bei einem Patienten aus der BioCVI-Kohorte, Untersuchung durch LGE. Der grüne Pfeil deutet auf die lokale Fibrosierung. ....	10
Abbildung 4: Mittventrikuläre, transmurale Narbe der myokardialen Hinterwand nach Myokardinfarkt bei selbigem Patienten aus der BioCVI-Kohorte, Untersuchung durch natives T1-Mapping. Der grüne Pfeil deutet auf die lokale Fibrosierung. ....	10
Abbildung 5: Flow Chart des Studienprotokolls zur Ermittlung des Zusammenhangs zwischen PVS und T1-Relaxationszeit und dessen Einfluss auf den prädiktiven Wert der T1-Relaxationszeit. ....	18
Abbildung 6: Vierkammerblick bei kardialer MRT-Untersuchung eines Patienten der BioCVI-Kohorte. Die gelbe, gestrichelte Linie entspricht der Schnittführung zur Darstellung des mittventrikulären Kurzachsenschnitts. ....	22
Abbildung 7: Korrespondierender mittventrikulärer Kurzachsenschnitt zur Abbildung 6. Auf dieser Grundlage findet das native T1-Mapping statt. ....	22
Abbildung 8: Erhebung der T1-Relaxationszeit im mittventrikulären Septum einer gesunden Patientin der BioCVI-Kohorte mit Hilfe des durch den Hersteller „Siemens“ gelieferten Programms „SyngoVia“. Durch einen grünen Pfeil markiert ist die erfasste ROI. ....	24
Abbildung 9: NT-proBNP [ng/l] in Abhängigkeit des PVS [%] .....	32
Abbildung 10: Verteilung des PVS [%] in der BioCVI-Kohorte .....	33
Abbildung 11: Verteilung des PVS [%] in dem Anteil der Kohorte mit Normalbefund in der kardialen MRT. ....	34

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 12: Verteilung des PVS [%] in dem Anteil der Patient*Innenkohorte mit ICM oder DCM als Hauptbefund in der kardialen MRT. ....	35
Abbildung 13: T1-Relaxationszeit [ms] in Abhängigkeit vom PVS [%] in der BioCVI-Kohorte.....	36
Abbildung 14: Mittlere native T1-Relaxationszeit [ms] in den PVS-Quartilen der Gesamtkohorte. ....	37
Abbildung 15: T1-Relaxationszeit [ms] in Abhängigkeit vom PVS [%] bei den Patient*Innen der BioCVI-Kohorte mit Normalbefund in der kardialen MRT.....	38
Abbildung 16: Mittlere native T1-Relaxationszeit [ms] in den PVS-Quartilen des Anteils der Kohorte mit Normalbefund in der kardialen MRT.....	39
Abbildung 17: T1-Relaxationszeit [ms] in Abhängigkeit vom PVS [%] bei den Patient*Innen der BioCVI-Kohorte mit ICM oder DCM als Hauptbefund der kardialen MRT.....	40
Abbildung 18: Mittlere native T1-Relaxationszeit [ms] in den PVS-Quartilen des Anteils der Kohorte mit ICM oder DCM als Hauptbefund in der kardialen MRT. ....	41

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der technischen Parameter, die für das T1-Mapping Protokoll der kardialen MRT verwendet wurden .....21

Tabelle 2: Auswahl von Baseline Charakteristika der 1409 Patient\*Innen der BioCVI-Kohorte. Gesondert aufgeführt sind zusätzlich Patient\*Innen mit Normalbefund und Patient\*Innen mit ICM oder DCM als Hauptbefund der kardialen MRT. Abweichende Größen der Patient\*Innengruppen sind kursiv gesetzt.....28

Tabelle 3: Tabellarische Auflistung der Hauptbefunde der kardialen MRT von den 1409 betrachteten Patient\*Innen der BioCVI-Kohorte. ....30

Tabelle 4: Tabellarische Darstellung der Parameter der MR-Sequenz für SSFP CINE Aufnahmen .....78

Tabelle 5: Tabellarische Darstellung der Parameter der MR-Sequenz für T2-Mapping.79

Tabelle 6: Tabellarische Darstellung der Parameter der MR-Sequenz für LGE .....79

Tabelle 7: Weiterführende Baseline Charakteristika der 1409 Patient\*Innen der BioCVI-Kohorte. Gesondert aufgeführt sind zusätzlich Patient\*Innen mit Normalbefund und Patient\*Innen mit ICM oder DCM als Hauptbefund der kardialen MRT. Abweichende Größen der Patient\*Innengruppen sind kursiv vermerkt. ....88

Tabelle 8: Weiterführende Untersuchungsergebnisse der kardialen MRT von 1409 Patient\*Innen der BioCVI-Kohorte. Gesondert aufgeführt sind zusätzlich Patient\*Innen mit Normalbefund in der kardialen MRT und Patient\*Innen mit ICM und DCM.....91

## 10 Literaturverzeichnis

1. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J. Role of cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2016;18(1):1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12968-016-0225-6>
2. Vietheer JM, Hamm CW, Rolf A. Current role of cardiac magnetic resonance (CMR) in diagnosis and therapy of myocardial diseases. *Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 2021;146(7):461–5.
3. Ferreira VM, Piechnik SK. CMR parametric mapping as a tool for myocardial tissue characterization. *Korean Circ J*. 2020;50(8):658–76.
4. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. 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 Imagi. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):1–24.
5. Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: Part 1. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12(1):1–28.
6. Broadbent D, Kidambi A, Biglands J, Herzog BA, Greenwood JP, Plein S. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie Physik für Kliniker - Endorsed by the European Association of Cardiovascular Imaging Series Editors. Available from: [https://leitlinien.dgk.org/files/38\\_2018\\_pocket\\_leitlinien\\_physik\\_fuer\\_kliniker.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/38_2018_pocket_leitlinien_physik_fuer_kliniker.pdf)
7. Graham-Brown MPM, Rutherford E, Levelt E, March DS, Churchward DR, Stensel DJ, et al. Native T1 mapping: Inter-study, inter-observer and inter-center reproducibility in hemodialysis patients. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):1–10.

8. Luetkens JA, Voigt M, Faron A, Isaak A, Mesropyan N, Dabir D, et al. Influence of hydration status on cardiovascular magnetic resonance myocardial T1 and T2 relaxation time assessment: An intraindividual study in healthy subjects. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):1–9.
9. Rankin AJ, Mangion K, Lees JS, Rutherford E, Gillis KA, Edy E, et al. Myocardial changes on 3T cardiovascular magnetic resonance imaging in response to haemodialysis with fluid removal. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2021;23(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12968-021-00822-4>
10. Lurz JA, Luecke C, Lang D, Besler C, Rommel KP, Klingel K, et al. CMR–Derived Extracellular Volume Fraction as a Marker for Myocardial Fibrosis: The Importance of Coexisting Myocardial Inflammation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):38–45.
11. Damgaard M, Norsk P, Gustafsson F, Kanters JK, Christensen NJ, Bie P, et al. Hemodynamic and neuroendocrine responses to changes in sodium intake in compensated heart failure. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2006;290(5).
12. Ling HZ, Flint J, Damgaard M, Bonfils PK, Cheng AS, Aggarwal S, et al. Calculated plasma volume status and prognosis in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(1):35–43.
13. Tadanki S. Multiple resonant multiconductor transmission line resonator design using circulant block matrix algebra. PhD dissertation, Faculty of the Worcester Polytechnic Institute; 2018.
14. Halliday BP, Prasad SK. The Interstitium in the Hypertrophied Heart. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(11P2):2357–68.
15. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: A comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2016;18(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12968-016-0308-4>
16. Pezel T, Viallon M, Croisille P, Sebbag L, Bochaton T, Garot J, et al. Imaging Interstitial Fibrosis, Left Ventricular Remodeling, and Function in Stage A and B Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(5):1038–52.



17. Schelbert EB, Butler J, Diez J. Why Clinicians Should Care About the Cardiac Interstitium. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(11P2):2305–18.
18. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: A position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37(23):1850–8.
19. Venero J V., Doyle M, Shah M, Rathi VK, Yamrozik JA, Williams RB, et al. Mid wall fibrosis on CMR with late gadolinium enhancement may predict prognosis for LVAD and transplantation risk in patients with newly diagnosed dilated cardiomyopathy—preliminary observations from a high-volume transplant centre. *ESC Hear Fail*. 2015;2(4):150–9.
20. Cojan-Minzat BO, Zlibut A, Agoston-Coldea L. Non-ischemic dilated cardiomyopathy and cardiac fibrosis. *Heart Fail Rev*. 2021;26(5):1081–101.
21. Nakamori S, Dohi K, Ishida M, Goto Y, Imanaka-yoshida K, Omori T, et al. Native T1 Mapping and Extracellular Volume Mapping for the Assessment of Diffuse Myocardial Fibrosis in Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.04.006>
22. Mordi I, Carrick D, Bezerra H, Tzemos N. T1 and T2 mapping for early diagnosis of dilated non-ischaemic cardiomyopathy in middle-aged patients and differentiation from normal physiological adaptation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(7):797–803.
23. Sheikh Alkar B, Mattsson G, Magnusson P. Ischemic Cardiomyopathy: Contemporary Clinical Management. *IntechOpen* [Internet]. 2018;13. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.76723>
24. Briceno N, Schuster A, Lumley M, Perera D. Ischaemic cardiomyopathy: Pathophysiology, assessment and the role of revascularisation. *Heart*. 2016;102(5):397–406.
25. Zhuang B, Sirajuddin A, Wang S, Arai A, Zhao S, Lu M. Prognostic value of T1 mapping and extracellular volume fraction in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2018;23(5):723–31.

26. Reiter U, Reiter C, Kräuter C, Fuchsjäger M, Reiter G. Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 2: Diagnostic potential and applications. *Eur J Radiol* [Internet]. 2018;109(October):235–47. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.10.013>
27. Andrade Gomes HJ, de Padua Vieira Alves V, Nacif MS. The Value of T1 Mapping Techniques in the Assessment of Myocardial Interstitial Fibrosis. *Magn Reson Imaging Clin N Am* [Internet]. 2019;27(3):563–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mric.2019.04.007>
28. Arcari L, Hinojar R, Engel J, Freiwald T, Platschek S, Zainal H, et al. Native T1 and T2 provide distinctive signatures in hypertrophic cardiac conditions – Comparison of uremic, hypertensive and hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* [Internet]. 2020;306:102–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.002>
29. Hinojar R, Varma N, Child N, Goodman B, Jabbour A, Yu CY, et al. T1 Mapping in Discrimination of Hypertrophic Phenotypes: Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy: Findings from the International T1 Multicenter Cardiovascular Magnetic Resonance Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(12).
30. Schumann CL, Jaeger NR, Kramer CM. Recent Advances in Imaging of Hypertensive Heart Disease. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(1).
31. Radunski UK, Bohnen S, Lund G, Säring D, Stehning C, Schnackenburg B, et al. T1 and T2 mapping CMR to quantify focal myocardial injury in patients with myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(Suppl 1):O90.
32. Galea N, Francone M, Palumbo P, De Luca L, Agati L, Catalano C, et al. Application of native T1 map in characterization of acute myocardial infarction: can T1 distinguish between infarct area and area-at-risk? *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(S1):1–2.
33. Nadjiri J, Hendrich E, Will A, Pankalla C, Shehu N, Martinoff S, et al. Performance of native and contrast enhanced T1 mapping to detect myocardial damage in patients with suspected myocarditis: A head to head comparison of different CMR-techniques. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(S1):1–2.

34. Dabir D, Vollbrecht TM, Luetkens JA, Kuetting DLR, Isaak A, Feisst A, et al. Multiparametric cardiovascular magnetic resonance imaging in acute myocarditis: A comparison of different measurement approaches. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2019;21(1):1–11.
35. Alabed S, Saunders L, Garg P, Shahin Y, Alandejani F, Rolf A, et al. Myocardial T1-mapping and extracellular volume in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Magn Reson Imaging* [Internet]. 2021;79(November 2020):66–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mri.2021.03.011>
36. Swift AJ, D’Cruz D, Sangle SR, Coghlan JG, Jabbour A, Yu C-Y, et al. Native T1 myocardial tissue characterisation in patients with pulmonary hypertension: findings from International T1 Multicentre Study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17(S1):1–2.
37. Avery R, Janardhanan R, Krupinski E, Desai A. Multiparameter use of Cardiac Magnetic Resonance as a predictor of pulmonary artery hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016;18(S1):1–2.
38. Roller FC, Kriechbaum S, Breithecker A, Liebetrau C, Haas M, Schneider C, et al. Correlation of native T1 mapping with right ventricular function and pulmonary haemodynamics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Radiol.* 2019;29(3):1565–73.
39. Cohen BH. Mitochondrial and Metabolic Myopathies. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2019;25(6):1732–66.
40. Thompson RB, Chow K, Khan A, Chan A, Shanks M, Paterson I, et al. T1 mapping with cardiovascular MRI is highly sensitive for fabry disease independent of hypertrophy and sex. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(5):637–45.
41. Patel AR, Kramer CM. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(10):1180–93.

42. Pica S, Sado DM, Maestrini V, Fontana M, White SK, Treibel T, et al. Reproducibility of native myocardial T1 mapping in the assessment of Fabry disease and its role in early detection of cardiac involvement by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(iii):99.
43. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banyersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of anderson-fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(3):392–8.
44. Chatzantonis G, Bietenbeck M, Elsanhoury A, Tschöpe C, Pieske B, Tauscher G, et al. Diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance in comparison to endomyocardial biopsy in cardiac amyloidosis: a multi-centre study. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2021;110(4):555–68. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01771-1>
45. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banyersad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2013;6(4):488–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.11.013>
46. Dabir D, Child N, Kalra A, Rogers T, Gebker R, Jabbour A, et al. Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16:69.
47. López B, Ravassa S, Moreno MU, José GS, Beaumont J, González A, et al. Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(7):479–98.
48. Cooper RM, Raphael CE, Liebrechts M, Anavekar NS, Veselka J. New Developments in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Can J Cardiol* [Internet]. 2017;33(10):1254–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2017.07.007>
49. Vöhringer M, Mahrholdt H, Yilmaz A, Sechtem U. Significance of late gadolinium enhancement in Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging (CMR). *Herz*. 2007;32(2):129–37.

50. Pagourelas ED, Alexandridis GM, Vassilikos VP. Fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of novel echo techniques and multi-modality imaging assessment. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2021;26(6):1297–310. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10058-6>
51. Biglands JD, Radjenovic A, Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: Part II. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):1–40.
52. Dall'Armellina E, Piechnik SK, Ferreira VM, Si Q Le, Robson MD, Francis JM, et al. Cardiovascular magnetic resonance by non contrast T1-mapping allows assessment of severity of injury in acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):1–13.
53. Shin JM, Choi EY, Park CH, Han K, Kim TH. Quantitative T1 mapping for detecting microvascular obstruction in reperfused acute myocardial infarction: Comparison with late gadolinium enhancement imaging. *Korean J Radiol*. 2020;21(8):978–86.
54. Dass S, Suttie J, Piechnik SK, Ferreira V, Holloway C, Robson MD, et al. Non-contrast T1 mapping characterizes the myocardium beyond that achieved by late gadolinium enhancement in both hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(S1):1–2.
55. Avanesov M, Säring D, Radunski UK, Muellerleile K, Tahir E, Adam G, et al. Size of myocardial fibrosis by LGE, pre- and post-contrast T1 and ECV in patients with hypertrophic cardiomyopathy referenced to normal appearing myocardium or healthy volunteers. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(S1):1–2.
56. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, et al. Native T1-mapping detects the location, extent and patterns of acute myocarditis without the need for gadolinium contrast agents. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):1–11.
57. Čelutkienė J, Plymen CM, Flachskampf FA, de Boer RA, Grapsa J, Manka R, et al. Innovative imaging methods in heart failure: a shifting paradigm in cardiac assessment. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1615–33.

58. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med*. 2021;289(3):268–92.
59. Jain A. Body fluid composition. *Pediatr Rev*. 2015;36(4):141–52.
60. Southgate DA. Body content and distribution of water in healthy individuals. *Bibl Nutr Dieta*. 1987;116(40):108–16.
61. Jimenez C, Melin B, Koulmann N, Allevard AM, Launay JC, Savourey G. Plasma volume changes during and after acute variations of body hydration level in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1999;80(1):1–8.
62. Kenefick RW, Sollanek KJ, Charkoudian N, Sawka MN. Impact of skin temperature and hydration on plasma volume responses during exercise. *J Appl Physiol*. 2014;117(4):413–20.
63. De Haas S, Ghossein-Doha C, van Kuijk SMJ, van Drongelen J, Spaanderman MEA. Physiologic adaptation of plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(2):177–87.
64. Sanderson JE. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables and plasma hormones. *Br Heart J*. 1994;71(5):490.
65. Kalra PR, Anagnostopoulos C, Bolger AP, Coats AJS, Anker SD. The regulation and measurement of plasma volume in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1901–8.
66. Dupont M, Mullens W, Tang WHW. Impact of systemic venous congestion in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2011;8(4):233–41.
67. Belcher EH, Berlin NI, Dudley RA. Recommended methods for measurement of red-cell and plasma volume. *J Nucl Med [Internet]*. 1980;21(8):793–800. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7400838>
68. Stevenson LW. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA J Am Med Assoc*. 1989;261(6):884–8.

69. Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation*. 2007;116(14):1549–54.
70. Miller WL. Assessment and Management of Volume Overload and Congestion in Chronic Heart Failure: Can Measuring Blood Volume Provide New Insights? *Kidney Dis*. 2016;2(4):164–9.
71. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Kelle S, et al. Native T1 and ECV of Noninfarcted Myocardium and Outcome in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):766–78.
72. Woolen SA, Shankar PR, Gagnier JJ, MacEachern MP, Singer L, Davenport MS. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients with Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease Receiving a Group II Gadolinium-Based Contrast Agent: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2020;180(2):223–30.
73. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):257–60.
74. Maries L, Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc J Afr*. 2013;24(7):286–9.
75. Gaggin HK, Januzzi JL. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2013;1832(12):2442–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.12.014>
76. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Müller S, Pachinger O, Puschendorf B, Mair J. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta*. 2001;310(2):193–7.
77. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): A new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(3):287–96.

78. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. Stellenwert der natriuretischen Peptide NT-pro-BNP und BNP für die Beurteilung der linksventrikulären Größe und Funktion: Eine prospektive Untersuchung an 150 Patienten. *Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 2002;127(49):2605–9.
79. Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, Voigt T, Schaeffter T, Nagel E, et al. Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease - The ConSept study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):1–9.
80. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):1–18.
81. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified look-locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med*. 2004;52(1):141–6.
82. Kellman P, Hansen MS. T1-mapping in the heart: Accuracy and precision. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):1–20.
83. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):210–8.
84. Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, Chaitman BR, Cutlip DE, Farb A, et al. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards. Vol. 132, *Circulation*. 2015. 302–361 p.
85. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2013;44(7):2064–89.



86. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Bauersachs J, Dendale P, Edvardsen T, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–367.
87. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T. Annals of Internal Medicine - A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *JAMA J Am Med Assoc*. 1999;130(6):461–70.
88. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Kelle S, et al. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy All-Cause Mortality and Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(1):40–50.
89. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, Hansen MS, Taylor AM, Elliott PM, et al. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: Preliminary validation in humans. *Circulation*. 2010;122(2):138–44.
90. Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Gal T Ben, Lund LH, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):553–76.
91. Yoshihisa A, Abe S, Sato Y, Watanabe S, Yokokawa T, Miura S, et al. Plasma volume status predicts prognosis in patients with acute heart failure syndromes. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(4):330–8.
92. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–726.
93. Salinas F V., Liu SS, Sueda LA, McDonald SB, Bernards CM. Concurrent expansion of plasma volume and left ventricular end-diastolic volume in patients after rapid infusion of 5% albumin and lactated Ringer's solution. *J Clin Anesth*. 2006;18(7):510–4.

94. De Meester De Ravenstein C, Bouzin C, Lazam S, Boulif J, Amzulescu M, Melchior J, et al. Histological Validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis by myocardial extravascular volume fraction from Modified Look-Locker imaging (MOLLI) T1 mapping at 3 T. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17(1):1–11.
95. Verheule S, Schotten U. Electrophysiological consequences of cardiac fibrosis. *Cells.* 2021;10(11).
96. Zegard A, Okafor O, de Bono J, Kalla M, Lencioni M, Marshall H, et al. Myocardial Fibrosis as a Predictor of Sudden Death in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(1):29–41.
97. Mandawat A, Chattranukulchai P, Mandawat A, Blood AJ, Ambati S, Hayes B, et al. Progression of Myocardial Fibrosis in Nonischemic DCM and Association With Mortality and Heart Failure Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(7):1338–50.
98. Chery G, Kamp N, Kosinski AS, Schmidler GS, Lopes RD, Patel M, et al. Prognostic value of myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance imaging in patients with ischemic cardiomyopathy: A systematic review. *Am Heart J [Internet].* 2020;229:52–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.08.004>
99. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2010;56(4):278–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.074>
100. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, Bonaros N, Bueno H, Bugiardini R, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–77.
101. Kiaos A, Antonakaki D, Bazmpani MA, Karvounis C, Rimoldi O, Karamitsos TD. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance T1 mapping techniques in non-ischemic dilated cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol [Internet].* 2020;312:110–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.052>

102. Zhang Z hua, Meng F qi, Hou X feng, Qian Z yong, Wang Y, Qiu Y hao, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *Indian Heart J* [Internet]. 2020;72(2):93–100. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.04.004>
103. Li Y, Liu X, Yang F, Wang J, Xu Y, Fang T, et al. Prognostic value of myocardial extracellular volume fraction evaluation based on cardiac magnetic resonance T1 mapping with T1 long and short in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Radiol* [Internet]. 2021;31(7):4557–67. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07650-7>
104. Carrick D, Haig C, Rauhalammi SM, Ahmed N, Mordi I, McEntegart M, et al. Prognostic significance of quantitative measures of myocardial infarct pathology using native T1 mapping, in survivors of ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(S1):1–2.
105. Camporeale A, Pieroni M, Pieruzzi F, Lusardi P, Pica S, Spada M, et al. Predictors of Clinical Evolution in Prehypertrophic Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(4):e008424.
106. Banypersad SM, Fontana M, Maestrini V, Sado D, White SK, Treibel TA, et al. Cardiac amyloid burden assessment by T1 mapping predicts survival in patients with systemic AL amyloidosis - a 2 year follow-up study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(S1):1–2.
107. Rassa A, Zahr F. Hypertension and Aortic Stenosis: A Review. *Curr Hypertens Rev*. 2018;14(1):6–14.
108. Hwang IC, Kim HK, Park JB, Park EA, Lee W, Lee SP, et al. Aortic valve replacement-induced changes in native T1 are related to prognosis in severe aortic stenosis: T1 mapping cardiac magnetic resonance imaging study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(6):653–63.
109. Treiber J, Hausmann CS, Wolter JS, Fischer-Rasokat U, Kriechbaum SD, Hamm CW, et al. Native T1 is predictive of cardiovascular death/heart failure events and all-cause mortality irrespective of the patient's volume status. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2023 Feb 14;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2023.1091334/full>

110. Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O, Dittrich HC, Gheorghiade M. Fluid overload in acute heart failure - Re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(2):165–9.
111. Martens P, Nijst P, Dupont M, Mullens W. The Optimal Plasma Volume Status in Heart Failure in Relation to Clinical Outcome. *J Card Fail [Internet].* 2019;25(4):240–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.11.019>
112. Grodin JL, Philips S, Mullens W, Nijst P, Martens P, Fang JC, et al. Prognostic implications of plasma volume status estimates in heart failure with preserved ejection fraction: insights from TOPCAT. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(5):634–42.
113. T. Yamada, T. Morita, Y. Furukawa, S. Tamaki, Y. Iwasaki, M. Kawasaki, A. Kikuchi, T. Kawai, M. Seo, J. Nakamura, M. Abe, K. Kayama, M. Kawahira, K. Tanabe MF. Plasma volume status provides the additional longterm prognostic information to ADHERE risk level in patients admitted for acute decompensated heart failure. *Eur Heart J.* 2018;39:989–90.
114. Fudim M, Lerman JB, Page C, Alhanti B, Califf RM, Ezekowitz JA, et al. Plasma Volume Status and Its Association With In-Hospital and Postdischarge Outcomes in Decompensated Heart Failure. *J Card Fail [Internet].* 2021;27(3):297–308. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.09.478>
115. Fudim M, Miller WL. Calculated Estimates of Plasma Volume in Patients With Chronic Heart Failure—Comparison With Measured Volumes. *J Card Fail [Internet].* 2018;24(9):553–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.07.462>

## 11 Anhang

### 11.1 Anhang 1: Parameter der MR-Sequenz für weitere Untersuchungsmethoden der kardialen MRT

Folgend werden technischen Angaben zu Untersuchungsmethoden der kardialen MRT, die im Rahmen der BioCVI-Registerstudie durchgeführt und dokumentiert wurden, tabellarisch dargestellt.

#### 11.1.1 Parameter der MR-Sequenz für SSFP CINE Aufnahmen

Drei Langachsenschnitte, als Zwei-, Drei- und Vierkammerblick, und 11 bis 15 Kurzachsenschnitte von Ventrikelbasis zur -spitze wurden als CINE Sequenzen aufgenommen. Durch kardiale Arrhythmien oder Atmung entstehende Bewegungsartefakte wurden durch komprimierte Erfassung kompensiert. Aus Tabelle 4 gehen die technischen Parameter des speziell für diesen Teil der Untersuchung verwendeten MRT Protokolls hervor.

Tabelle 4: Tabellarische Darstellung der Parameter der MR-Sequenz für SSFP CINE Aufnahmen

Echozeit, engl. Echo Time (TE)	1,38 ms
Repetitionszeit, engl. Repetition Time (TR)	3,15 ms
Bandbreite	962 Hz/px
Sichtfeld, engl. Field of View (FOV)	380 mm
Anregungswinkel alpha, engl. Flip Angle	50°
Schichtdicke, engl. Slice Thickness (THK)	8 mm
Flächenauflösung X, engl. In-plane Resolution X	1,8 mm
Flächenauflösung Y, engl. In-plane Resolution Y	1,8 mm
Abstand zwischen den Schichten, engl. Interslice Gap	2 mm
Zeitliche Auflösung	30 ms

### 11.1.2 Parameter der MR-Sequenz für T2-Mapping

Für das T2-Mapping wurden drei Kurzachsenschnitte an derselben Position aufgenommen, wie für das T1-Mapping. Sie wurden vor Injektion des Kontrastmittels mit Hilfe von EGK-getriggerten, antegraden SSFP T2-Vorbereitungs-Sequenzen akquiriert. Hierfür musste der Atem angehalten werden.

Tabelle 5: Tabellarische Darstellung der Parameter der MR-Sequenz für T2-Mapping

Echozeit, engl. Echo Time (TE)	1,34 ms
Repetitionszeit, engl. Repetition Time (TR)	4,2 ms
Anregungswinkel alpha, engl. Flip Angle	12°
Schichtdicke, engl. Slice Thickness (THK)	8 mm
Flächenauflösung X, engl. In-plane Resolution X	1,8 mm
Flächenauflösung Y, engl. In-plane Resolution Y	1,8 mm
T2-Vorbereitungs-Sequenz, engl. T2 prep	0 ms, 30 ms und 55 ms

### 11.1.3 Parameter der MR-Sequenz für LGE

Ca. 10 bis 15min nach intravenöser Verabreichung von 0,15 mmol/kg Körpergewicht Gadolinium (Dotarem®, Guerbet, Villepinte, France) wurden Inversions-Recovery-Sequenzen als Kurzachsenschnitte und Langachsenschnitte im Zwei-, Drei- und Vierkammerblick aufgenommen. Der genaue zeitliche Abstand zwischen Verabreichung von Gadolinium und Aufnahme dieser Sequenzen wurde dokumentiert.

Tabelle 6: Tabellarische Darstellung der Parameter der MR-Sequenz für LGE

Echozeit, engl. Echo Time (TE)	1,97 ms
Repetitionszeit, engl. Repetition Time (TR)	3,5 ms
Bandbreite	289 Hz/px
Sichtfeld, engl. Field of View (FOV)	370 mm
Anregungswinkel alpha, engl. Flip Angle	20°
Schichtdicke, engl. Slice Thickness (THK)	8 mm
Flächenauflösung X, engl. In-plane Resolution X	1,3 mm
Flächenauflösung Y, engl. In-plane Resolution Y	1,3 mm

## 11.2 Anhang 2: Standardisierter Fragebogen zur persönlichen oder telefonischen Befragung der Patient\*Innen

Der folgende Fragebogen lag den Untersucher\*Innen zur persönlichen oder telefonischen Befragung der Patient\*Innen zu den Endpunktkriterien vor.

---

---

### Follow-Up - Events (Death and MACE)

Ereignisse basierend auf den Definitionen festgelegt in "2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials"

[Attachment: "ACC-AHA\_Endpoint\_Definitions-2014.pdf"]

Event: Mortality, all-cause

- Nein
- Ja
- nicht erhoben
- unbekannt

Event: Mortality, all-cause - Datum

\_\_\_\_\_

Event: Mortality, cardiovascular-cause

- Nein
- Ja
- nicht erhoben
- unbekannt

Event: Mortality, cardiovascular-cause - Datum

\_\_\_\_\_

## Anhang

- Event: Acute MI
- Nein
  - Ja
  - nicht erhoben
  - unbekannt
- Event: Acute MI - Datum
- 
- Event: Acute MI - Typ
- Type 1: spontaneous
  - Type 2: ischemic imbalance
  - Type 3: death, no biomarkers
  - Type 4a: PCI related
  - Type 4b: stent thrombosis
  - Type 4c: stent restenosis
  - Type 5: CABG related
  - nicht erhoben
  - unbekannt
- Event: UA Hospitalization
- Nein
  - Ja
  - nicht erhoben
  - unbekannt
- Event: UA Hospitalization - Datum
- 
- Event: Stroke
- Nein
  - Ja
  - nicht erhoben
  - unbekannt
- Event: Stroke - Datum
- 
- Event: Stroke - Typ
- Ischemic
  - Hemorrhagic
  - Undetermined
  - nicht erhoben
  - unbekannt
- Event: TIA
- Nein
  - Ja
  - nicht erhoben
  - unbekannt
- Event: TIA - Datum
- 
- Event: HF Event
- Nein
  - Ja
  - nicht erhoben
  - unbekannt
- Event: HF Event - Datum
- 
- Event: HF Event - Encounter Typ
- HF hospitalization
  - Urgent HF visit
  - nicht erhoben
  - unbekannt
- Event: PCI
- Nein
  - Ja
  - nicht erhoben
  - unbekannt
- Event: PCI - Datum
-



## Anhang

Event: PCI - Status

- Elective
- Urgent
- Emergency
- Salvage
- nicht erhoben
- unbekannt

Event: CABG

- Nein
- Ja
- nicht erhoben
- unbekannt

Event: CABG - Datum

---

Event: CABG - Status

- Elective
- Urgent
- Emergency
- Salvage
- nicht erhoben
- unbekannt

Event: PVI

- Nein
- Ja
- nicht erhoben
- unbekannt

Event: PVI - Datum

---

Event: PVI - Status

- Elective
- Urgent
- Emergency
- nicht erhoben
- unbekannt

---

---

Event: General Hospitalization

- Nein
- Ja
- nicht erhoben
- unbekannt

Event: General Hospitalization - Datum

---

Event: General Hospitalization - Typ

- Wundheilungsstörung
- Sonstige
- nicht erhoben
- unbekannt

Event: General Hospitalization - Typ - Sonstige

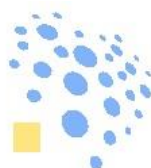
---

Vorhofflimmern

- Nein
- Ja
- nicht erhoben
- unbekannt

### 11.3 Anhang 3: Anschreiben und standardisierter Fragebogen zur schriftlichen Befragung der Patient\*Innen

Die folgenden Dokumente lagen den Patient\*Innen zum Ausfüllen vor, wenn das Follow-Up schriftlich durchgeführt wurde. In roter Schrift erscheinen Textabschnitte, die in jedem Brief individuell angepasst wurden.



KERCKHOFF  
KLINIK

**Kerckhoff-Klinik GmbH**  
Direktor Abt. Kardiologie  
Prof. Dr. med. Ch. Hamm

**FRANZ-GROEDEL-INSTITUT**  
der Kerckhoff Klinik  
Prof. Dr. med. C. Liebetrau  
PD Dr. phil. nat. C. Troidl  
PD Dr. med. T. Keller

Benekestr. 2-8  
61231 Bad Nauheim  
[magnetresonanztomographie@kerckhoff-klinik.de](mailto:magnetresonanztomographie@kerckhoff-klinik.de)

**Datum**

Kerckhoff-Klinik GmbH, Kardiologie, PD Dr. A. Rolf,  
Benekestr. 2-8, 61231 Bad Nauheim

**Herr/Frau**  
**Vorname Nachname**  
**Straße und Hausnummer**  
**PLZ Stadt**

#### **T1 Mapping-Register Kardio-MRT Studie**

**Sehr geehrte/r Frau/Herr,**

im Rahmen Ihrer MRT Untersuchung in der Kerckhoff Klinik am **Datum** haben Sie sich bereit erklärt, an einer Studie zum MRT des Herzens teilzunehmen. Mit diesem Schreiben möchten wir uns nun nach Ihrem Befinden erkundigen. Bitte nehmen Sie sich die wenigen benötigten Minuten Zeit und füllen Sie den folgenden Fragebogen aus.



Nachname, Vorname, Geburtsdatum

1. Hatten Sie innerhalb der letzten vier Wochen Brustschmerz?  Ja  Nein

Wenn ja:

- a) Charakter der Brustschmerzen  drückend  stechend  
 brennend  \_\_\_\_\_
- b) Lokalisation der Brustschmerzen  flächig/diffus  lokalisiert
- c) Strahlen die Schmerzen aus (in den Bauch/Arm/Hals)?  Ja  Nein
- d) Treten die Schmerzen unter Belastung auf?  Ja  Nein
- e) Wenn ja: Wann treten die Beschwerden auf?  bei schwerer Belastung  
 bei mittel schwerer Belastung  
 bei leichter Belastung  
 bereits in Ruhe
- f) Verbessern sich die Schmerzen unter Ruhe?  Ja  Nein
- g) Besserung nach Nitro-Spray, falls verwendet?  Ja  Nein
- h) Haben die Beschwerden während der letzten 14 Tage an Häufigkeit und Intensität zugenommen?  Ja  Nein
- i) Wie häufig treten die Beschwerden auf?  mehrmals täglich  
 täglich  
 3x/Woche  
 1-2x/Woche  
 <1x/Woche

2. Hatten Sie innerhalb der letzten vier Wochen Luftnot?  Ja  Nein

Wenn ja:

- a) Haben die Beschwerden während der letzten 14 Tage an Häufigkeit und Intensität zugenommen?  Ja  Nein
- b) Wie häufig treten die Beschwerden auf?  mehrmals täglich  
 täglich  
 3x/Woche  
 1-2x/Woche  
 <1x/Woche
- c) Verschlechtern sich die Beschwerden unter Belastung?  Ja  Nein
- d) Wann treten die Beschwerden auf?  bei schwerer Belastung  
 bei mittelschwerer Belastung  
 bei leichter Belastung  
 bereits in Ruhe



Nachname, Vorname, Geburtsdatum

3. Leiden Sie an Vorhofflimmern?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
4. Fühlen Sie sich in den letzten vier Wochen <b>rascher erschöpft</b> oder <b>leistungsgemindert</b> ?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
5. Hatten Sie in den letzten vier Wochen Probleme mit <b>geschwollenen Beinen/Wassereinlagerungen</b> ?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
6. Hatten Sie in den letzten vier Wochen ein Gefühl von <b>Herzklopfen</b> ?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
7. Hatten Sie in den letzten vier Wochen ein Gefühl von <b>Herzrasen</b> ?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
<b>Wenn ja:</b>		
a) Die Beschwerden fingen plötzlich an und/oder hörten plötzlich auf	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
b) Die Beschwerden kamen langsam und/oder hörten langsam auf	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
8. Sind Sie in den letzten Wochen <b>ohnmächtig geworden</b> ?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
9. Haben Sie sich einmal gefühlt, <b>als würden Sie gleich ohnmächtig werden</b> ?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
10. Hatten Sie in den letzten vier Wochen <b>Schwindel</b> ?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
11. Waren Sie seit dem <b>Datum</b> wegen Herzrhythmusstörungen in ärztlicher Behandlung?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Falls ja:		
Diagnose	Behandelnder Arzt	
12. Wie einschränkend empfinden Sie Ihre Beschwerden für Ihren Alltag?	<input type="radio"/> sehr stark <input type="radio"/> stark <input type="radio"/> moderat <input type="radio"/> wenig <input type="radio"/> sehr wenig	
13. Wie zufrieden sind Sie mit ihrer aktuellen Therapie? (ärztliche Betreuung, Medikamenteneinstellung, etc.)	<input type="radio"/> sehr zufrieden <input type="radio"/> überwiegend zufrieden <input type="radio"/> mäßig zufrieden <input type="radio"/> überwiegend unzufrieden <input type="radio"/> sehr unzufrieden	



Nachname, Vorname, Geburtsdatum

---

14. War seit dem **Datum** ein erneuter Aufenthalt in einer Klinik notwendig?  Ja  Nein

Falls Sie die Frage 14 mit **Ja** beantwortet haben, bitten wir Sie, sich einen Moment Zeit zu nehmen, um den Fragebogen auf der folgenden Seite zu bearbeiten.

Ich wurde vorstellig im Krankenhaus wegen:

- |   |                          |                            |
|---|--------------------------|----------------------------|
| 1. eines Herzinfarkts                             | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| 2. Brustschmerzen                                 | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| 3. Herzstillstand mit Reanimation                 | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| 4. einer Herzkatheteruntersuchung                 | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| 5. einer Bypass-Operation                         | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| 6. Verschlechterung/Neuaufreten von Herzschwäche  | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| 7. eines Schlaganfalls                            | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| 8. Rhythmusstörungen                              | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| 9. Implantation eines Defibrillators              | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| 10. Auslösung meines implantierten Defibrillators | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| 11. Wegen Sonstigem:                              | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |

---

---

---



Nachname, Vorname, Geburtsdatum

In folgenden Kliniken war ich vorstellig:

1.	_____	_____
	Datum	Krankenhaus/Ort
	_____	
	Grund der Behandlung	
2.	_____	_____
	Datum	Krankenhaus/Ort
	_____	
	Grund der Behandlung	
3.	_____	_____
	Datum	Krankenhaus/Ort
	_____	
	Grund der Behandlung	

Bitte senden Sie uns im Anschluss dieses ausgefüllte Schreiben mit dem beiliegenden Rückumschlag zu, alternativ können Sie uns das Schreiben auch per Fax an die unten genannte Nummer senden. Bei weiteren Fragen stehen wir telefonisch zur Verfügung.

Für eventuelle Rücksprache bin ich telefonisch zu erreichen unter:

\_\_\_\_\_

**Telefonnummer** \_\_\_\_\_ **(bevorzugter Wochentag und Uhrzeit für Rückruf)**

Falls Sie Arztbriefe zu den obigen Krankenhausaufenthalten vorliegen haben, können Sie diese gerne an unsere Faxnummer (s.Seite 1) senden.

Wir bedanken uns für Ihre Mühe und verbleiben mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. Andreas Rolf  
Leitender Oberarzt Kardiologie

Dr. med. Julia Vietheer  
Oberärztin Kardiologie

(Dieses Schreiben wurde maschinell erstellt und ist daher ohne Unterschrift gültig)

## 11.4 Anhang 4: Weiterführende Darlegung der Baseline-Charakteristika von 1409 Patient\*Innen der BioCVI-Kohorte

Diese Tabelle ermöglicht einen erweiterten Einblick in die Baseline-Charakteristika der BioCVI-Kohorte.

Tabelle 7: Weiterführende Baseline Charakteristika der 1409 Patient\*Innen der BioCVI-Kohorte. Gesondert aufgeführt sind zusätzlich Patient\*Innen mit Normalbefund und Patient\*Innen mit ICM oder DCM als Hauptbefund der kardialen MRT. Abweichende Größen der Patient\*Innengruppen sind kursiv vermerkt.

	Gesamt-Kohorte (n = 1409)	Normal-befund (n = 348)	ICM oder DCM (n = 439)	p-Wert Varianz-analyse	p-Wert Pear-son Chi <sup>2</sup> - Test
<b>Klinische Variablen</b>					
Alter [Jahre]	56,7±15,4	53,9±16,6	62,8±12,7	<0.001	—
Männliches Geschlecht (%)	928 (66,9)	178 (51,1)	332 (75,6)	—	<0.001
Familiäre Disposition für Herzerkrankungen (%)	482 (34,2)	118 (33,9)	144 (32,8)	—	0.662
Raucher*Innen (%)	343 (24,3)	73 (20,9)	134 (30,5)	—	<0.001
Ex-Raucher*Innen (%)	482 (34,2)	98 (23,2)	157 (35,8)	—	<0.001
<b>Vorerkrankungen</b>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>		
Arterielle Hypertonie	928 (65,9)	177 (50,8)	318 (72,4)	—	<0.001
Diabetes Mellitus	264 (18,7)	30 (8,6)	114 (26)	—	<0.001
Dyslipidämie	684 (48,5)	108 (31)	234 (53,3)	—	<0.001
Vorhofflimmern/- flattern	307 (21,8)	63 (18,1)	104 (23,7)	—	0.192
Schlaganfall/TIA	116 (8,2)	18 (5,2)	38 (8,6)	—	0.086
PAVK	88 (6,3)	13 (3,7)	37 (8,4)	—	0.087
Z.n.	307 (21,8)	0	149 (33,9)	—	<0.001
Myokardinfarkt					
Z.n. Koronarer Bypass-Operation	93 (6,6)	0	45 (10,2)	—	<0.001
Z.n.	343 (24,3)	0	145 (33)	—	<0.001
Interventioneller koronarer Revaskularisation					

Ergebnisse der klinischen Untersuchung					
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	27,6±5,5	26,5±4,9	28,2±5,6	<0.001	—
Herzfrequenz in Ruhe [bpm]	(n=1331) 68,5±13,4	(n=327) 68,7±13,1	(n=415) 70,3±14,3	<0.001	—
Systolischer Blutdruck in Ruhe [mmHg]	(n=1083) 126,7 ±18,4	(n=252) 125,9±17,5	(n=347) 125,5 ±19,2	0.108	—
Diastolischer Blutdruck in Ruhe [mmHg]	(n=1078) 76,2±11,7	(n=250) 77,3±11	(n=345) 76,7±11,5	0.28	—
NYHA-Klasse	n (%)	n (%)	n (%)	—	<0.001
I	94 (6,7)	8 (2,3)	52 (11,8)		
II	286 (20,3)	67 (19,2)	102 (23,2)		
III	273 (19,4)	46 (13,2)	100 (22,8)		
IV	138 (9,8)	22 (6,3)	62 (14,1)		
0	618 (43,9)	205 (58,9)	123 (28)		
CCS	n (%)	n (%)	n (%)	—	0.01
I	32 (2,3)	11 (3,1)	11 (2,5)		
II	112 (7,9)	25 (7,2)	42 (9,5)		
III	106 (7,5)	18 (5,2)	35 (8)		
IV	301 (21,3)	87 (25)	68 (15,5)		
0	858 (60,9)	207 (59,5)	283 (64,5)		
Ergebnisse der Laboruntersuchung					
Hämatokrit [%]	42,5±5	42,5±4,2	43,2±5,3	0.02	—
Geschätzte GFR [ml/min], nach Levey et al. (87)	(n=1382) 94,2±38,8	(n=341) 103±35,6	(n=432) 86,7±31,8	<0.001	—
HbA1c [%]	(n=59) 5,84±0,7	(n=12) 5,6±0,4	(n=22) 6±0,9	0.234	—
C-reaktives Protein [mg/l]	(n=1358) 1,2±11,8	(n=338) 0,5±1,6	(n=420) 1,1±2,8	0.34	—
Hoch sensitives kardiales Troponin T [µg/l]	(n=1307) 66,6 ±323,2	(n=326) 11,6±26,4	(n=398) 108,3 ±460,4	<0.001	—
NT-proBNP [ng/l]	(n=1342) 1363,2 ±3618,3	(n=332) 214,2 ±348,5	(n=419) 2687,1 ±5329	<0.001	—



## Anhang

Medikation	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
Angiotensin- Converting-Enzym- Hemmer	435 (30,9)	57 (16,4)	178 (40,5)	<0.001
Angiotensin I- Rezeptorantagonist	344 (24,4)	78 (22,4)	107 (24,4)	0.845
Aldosteron- Antagonist	214 (15,2)	13 (3,7)	126 (28,7)	<0.001
Schleifendiuretikum	328 (23,3)	35 (10)	168 (38,3)	<0.001
Anderes Diuretikum	20 (1,4)	11 (3,2)	2 (0,4)	0.026
Betablocker	751 (53,3)	123 (35,3)	289 (65,8)	<0.001
Calcium-Antagonist	227 (16,1)	49 (14,1)	64 (14,6)	0.307
Acetylsalicylsäure (ASS)	503 (35,7)	71 (20,4)	187 (42,6)	<0.001
Thienopyridin	142 (10,1)	3 (0,9)	56 (12,7)	<0.001
Neue orale Antikoagulanzen (NOAK)	241 (17,1)	36 (10,3)	87 (19,8)	0.004
Vitamin-K- Antagonist	52 (3,7)	6 (1,7)	17 (3,9)	0.225
Statin	554 (39,3)	64 (18,4)	211 (48,1)	<0.001

## 11.5 Anhang 5: Untersuchungsergebnisse der kardialen MRT von 1409

## Patient\*Innen der BioCVI-Kohorte.

Die folgende Tabelle veranschaulicht die Untersuchungsergebnisse der kardialen MRT zur Volumetrie, zur Strain-Analyse, zum T1- und T2-Mapping, zum ECV und zum LGE der BioCVI-Kohorte. Gesondert aufgeführt sind Patient\*Innen mit Normalbefund und Patient\*Innen mit ICM und DCM in der kardialen MRT.

Tabelle 8: Weiterführende Untersuchungsergebnisse der kardialen MRT von 1409 Patient\*Innen der BioCVI-Kohorte. Gesondert aufgeführt sind zusätzlich Patient\*Innen mit Normalbefund in der kardialen MRT und Patient\*Innen mit ICM und DCM.

	Gesamt-Kohorte (n = 1409)	Normal-befund (n = 348)	ICM oder DCM (n = 439)	p-Wert Varianz-analyse
<b>Volumetrie</b>				
Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen [ml]	181,3 ±74,6	144,1±35,6	235,7 ±85,8	<0.001
Linksventrikuläres endsystolisches Volumen [ml]	94,7±71,1	55,3±19,9	158,9 ±78,7	<0.001
Linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex [ml/m <sup>2</sup> ]	89,5±32,9	73±14,1	114,5 ±36,6	<0.001
Linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex [ml/m <sup>2</sup> ]	46,5±32,9	27,9±8,5	77,1±35	<0.001
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion [ml]	53,2±15,9	62,6±6,8	34,7±10,6	<0.001
Linksventrikuläre Masse [g]	113,6 ±47,3	86,8±27	137,3 ±52,3	<0.001
Linksventrikulärer Massenindex [g/m <sup>2</sup> ]	56±21,2	43,8±11	66,8±23,4	<0.001
Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen [ml]	158,5 ±54,3	149,6±43,9	169,6 ±63,9	<0.001
Rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen [ml]	80,9±42,6	70,2±27,2	98,6±55,7	<0.001
Rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumenindex [ml/m <sup>2</sup> ]	78,3±23,5	75,6±18,4	82,4±27,4	<0.001
Rechtsventrikulärer endsystolischer Volumenindex [ml/m <sup>2</sup> ]	39,8±19,2	35,4±11,9	47,7±24,8	<0.001
Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion [ml]	50,4±11,6	54,1±7,9	43,4±12,8	<0.001

Anhang

Strain-Analyse [%]				
Radialer Strain SAX global	32,5±15,6	42,7±12,3	19,1±9,9	<0.001
Zirkumferenzieller Strain SAX global	-17,3±6	-21,4±3,5	-11,6±4,8	<0.001
Longitudinaler Strain lang-Axe (LAX) global	-15,7±5,3	-19,2±3,3	-11±4,5	<0.001
Radialer StrainR SAX systolisch	1,6±0,8	2,1±0,7	0,9±0,5	<0.001
Zirkumferenzieller StrainR SAX systolisch	-0,8±0,3	-1±0,3	-0,6±0,3	0.08
Longitudinaler StrainR LAX systolisch	-0,7±0,4	-1±0,4	-0,5±0,3	<0.001
Rechtsventrikulärer Radialer Strain SAX global	22,9±10,7	25,7±11,2	18,4±9,3	0.02
Rechtsventrikulärer zirkumferenzieller Strain SAX global	-13,8±4,9	-15,1±4,5	-11,4±4,9	0.18
Rechtsventrikulärer longitudinaler Strain LAX global	-23,2±7,6	-25,7±6,1	-20,2±8,9	<0.001
Rechtsventrikulärer radialer StrainR SAX systolisch	1,2±0,6	1,4±0,7	1±0,5	<0.001
Rechtsventrikulärer zirkumferenzieller StrainR SAX systolisch	-0,8±0,4	-0,9±0,6	-0,6±0,3	<0.001
Rechtsventrikulärer longitudinaler StrainR LAX systolisch	-1,1±1,2	-1±1,3	-1,2±0,9	<0.001
T1, T2 Mapping und EVC				
Native T1-Relaxationszeit [ms]	1137,8 ±65,3	1109,4 ±47,3	1160,8 ±64,3	<0.001
ECV [%]	26±10	24±3	27±7	<0.001
Medial, septal vermessene native T2-Relaxationszeit [ms]	38,4±3,3	37,8±3	38,3±3,3	0.03
LGE				
Menge der Segmente mit LGE	2,2±3,1	0,01±0,2	3,5±3,2	<0.001
Infarktmasse [g]	6,6±11,5	0	12,3±13,9	<0.001
Anteil der Infarktmasse an der myokardialen Masse [%]	4,8±7,5	0	8,4±9,1	<0.001
				<i>p</i> -Wert Pearson Chi <sup>2</sup> -Test
LGE im Myokard (%)	784 (55,6)	0	334 (76,1)	<0.001
Ischämisches LGE (%)	367 (26,1)	0	186 (42,3)	<0.001
Nicht-ischämisches LGE (%)	343 (24,3)	4 (1,1)	108 (24,6)	<0.001

## 12 Publikationsverzeichnis

Treiber J, Hausmann CS, Wolter JS, Fischer-Rasokat U, Kriechbaum SD, Hamm CW, et al. Native T1 is predictive of cardiovascular death/heart failure events and all-cause mortality irrespective of the patient's volume status.

Front Cardiovasc Med [Internet]. 2023 Feb 14;10.

Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2023.1091334/full>

## 13 Ehrenwörtliche Erklärung

„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. 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 an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Datum

Unterschrift

## 14 Danksagung

Ich danke Herrn Dr. med. Rolf und Frau Dr. med. Treiber für die stets hervorragende Betreuung und hilfsbereite Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit. Außerdem danke ich den Mitarbeiter\*Innen des MRT-Teams der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim herzlich, ohne deren freundliche Kooperation die Rekrutierung von Patient\*Innen für die Studie nicht möglich gewesen wäre.

Des Weiteren bin ich meinen Mitdoktorand\*Innen sehr dankbar für die kollegiale Zusammenarbeit beim Sammeln der Daten für das BioCVI-Register, auf dem diese Arbeit basiert. Auch möchte ich mich für den darüber hinaus reichenden Kontakt bedanken, der mir das Schreiben dieser Arbeit erleichtert hat.

Besonderer Dank kommt den Patient\*Innen zu, die an der Studie teilgenommen haben. Ohne die Bereitschaft dieser Patient\*Innen, sich Zeit zu nehmen, und ohne ihre Geduld, zahlreiche Fragen über sich ergehen zu lassen, wären Studien dieser Art nicht möglich. Ich freue mich sehr über das Vertrauen und Interesse, das mir und meinen Kolleg\*Innen entgegengebracht wurde und das zu vielen netten Gesprächen geführt hat.

Außerdem möchte ich meinen Eltern danken, die sich die Zeit genommen haben, diese Arbeit wieder und wieder aufmerksam zu lesen und zu korrigieren, und mir wertvolle Hilfestellungen gegeben haben, wenn ich nicht weiterwusste.

Eine große Hilfe war außerdem mein Partner, der mich in unzähligen Arten unterstützt hat. Er hat mir mit technischen Problemen weitergeholfen, mir Vieles abgenommen, damit ich Zeit für diese Arbeit finde, und sich geduldig meine Sorgen angehört.