

---

---

Ableitung und Validierung eines  
synthetischen Hämatokritwertes  
aus parametrischen  $T_1$  Daten der  
kardialen Magnetresonanztomografie

*Daten aus einem prospektiven MR-Register*

---

---

von

SAMUEL NUNN

Fachbereich 11: Medizin

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN



Gießen 2022

---

---

Ableitung und Validierung eines  
synthetischen Hämatokritwertes  
aus parametrischen  $T_1$  Daten der  
kardialen Magnetresonanztomografie

*Daten aus einem prospektiven MR-Register*

---

---

von

SAMUEL NUNN

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der

Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus–Liebig–Universität Gießen

vorgelegt von

Samuel Nunn

aus Schwäbisch Hall

Gießen, den 14. Februar 2022

Aus dem Fachbereich Medizin der  
Justus–Liebig–Universität Gießen

Gutachter: PD Dr. med. Andreas Rolf

Gutachterin: Prof. Dr. med. Gabriele Krombach

Tag der Disputation: 19. Juli 2022

# Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierenschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im

## Erklärung zur Dissertation

---

---

Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

Unterschrift

# Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Quantifizierung des extrazellulären Volumens (ECV) in der kardialen Magnetresonanztomografie (MRT) erlaubt eine Messbarkeit des Extrazellulärraumes, welcher sich bei diffusem Ödem und Fibrose verändert. Dies tritt vor allem in frühen Stadien von Herzmuskelerkrankungen ein. Normalerweise wird hierfür eine tagesaktuelle venöse Hämatokritbestimmung zur Berechnung des extrazellulären Volumens (ECV) benötigt. Eine beschriebene Alternative stellt das Verhältnis der longitudinalen Relaxationszeiten ( $T_1$ ) des Blutes vor und nach Kontrastmittelapplikation dar. Mit Hilfe des berechneten synthetischen Hämatokrits kann im Folgenden das synthetische ECV berechnet werden, was durch den Verzicht einer tagesaktuellen venösen Blutprobe den Patientenkomfort steigert und auf einen Arbeitsschritt in der klinischen Routine verzichtet werden kann.

**Zielsetzung:** Ziel dieser Studie ist zu Reevaluieren, ob ein Zusammenhang zwischen dem venös gemessenen Hämatokrit und der  $T_1$  Relaxationszeit des Blutes besteht, sodass im Weiteren ein synthetisches ECV berechnet werden kann. Dies wird an einer großen Anzahl an eingeschlossenen Patienten mit zahlreicher myokardialen Erkrankungen untersucht.

**Methoden:** 1.132 freiwillig eingeschlossene Patienten, die aus klinischer Indikation mittels kardialer MRT untersucht wurden, werden in eine Derivations- ( $n = 564$ ) und Validationskohorte ( $n = 568$ ) randomisiert. Das ECV wird mittels  $T_1$  Relaxationszeit im septalen Myokard und im linksventrikulären Blutpool im 3 Tesla MRT mittels *Modified Look-Locker inversion recovery* (MOLLI) Sequenzen bestimmt. Zusätzlich wurde ein tagesaktueller venöser Hämatokrit bestimmt. Der synthetische Hämatokritwert wurde mittels linearer Regressionsanalyse zwischen gemessenem Hämatokrit und  $R_1 = 1/T_1$  des Blutes bestimmt. Mittels Korrelationen wurde dieser mit dem gemessenen Hämatokrit verglichen. Im weiteren Verlauf wurde das gemessene und synthetische ECV bestimmt und mittels Bland-Altman

Analysen verglichen.

**Ergebnisse:** In der Derivationskohorte zeigte der venöse Hämatokrit und die  $R_1$  des Blutes eine linearen Zusammenhang ( $R^2 = 0,18$ ; Korrelationskoeffizient: 0,43, 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,36 - 0,49). Hieraus wurde der synthetische Hämatokrit und das synthetische ECV berechnet. Das synthetische ECV korreliert stark mit dem gemessenen ECV (Korrelationskoeffizient: 0,91 CI 0,90 - 0,92). Die mittlere Abweichung beträgt -0,05 (CI -0,19 - 0,09), die Zustimmungsgrenzen liegen bei -4,69 und 4,59.

**Fazit:** Trotz der schlechten Korrelation zwischen synthetischem und gemessenem venösen Hämatokrit zeigt sich eine exzellente Korrelation zwischen synthetischem und gemessenem ECV. Aus diesem Grund kann man an großen Patienten- und Probandenkohorten einen nichtinvasiven Marker für das extrazelluläre Volumen des Myokards in der alltäglichen klinischen Routine bestätigen.



# Abstract

**Background:** The quantification of ECV in the cardiac magnetic resonance allows a measurability of the extracellular space, which changes with diffuse edema and fibrosis. This occurs especially in early stages of myocardial diseases. Normally, a daily venous hematocrit determination is required to calculate the ECV. One alternative described is the ratio of the longitudinal relaxation times ( $T_1$ ) of the blood before and after contrast agent application. With the help of the calculated synthetic hematocrit, the synthetic ECV can then be calculated. This increases patient comfort by eliminating the need for a daily venous blood sample and eliminates one step in clinical routine.

**Purpose:** The aim of this study is to reevaluate whether there is a correlation between the venously measu-

red hematocrit and the  $T_1$  relaxation time of the blood. Within this relationship a synthetic ECV can be calculated. This will be investigated in a large number of included patients with numerous myocardial diseases.

**Methods:** 1,132 voluntarily enrolled patients who were examined by cardiac magnetic resonance for clinical indication are randomized into a derivation ( $n = 564$ ) and validation cohort ( $n = 568$ ). The ECV is measured by  $T_1$  relaxation time in the septal myocardium and left ventricular blood pool in the 3 Tesla magnetic resonance by MOLLI sequences determined. Additionally, a daily venous hematocrit was determined. The synthetic hematocrit value was determined by linear regression analysis between measured hematocrit and  $R_1 = 1/T_1$  of the blood. Correlations were used to compare this with the measured hematocrit. The measured and synthetic ECV were determined and compared by Bland-Altman analysis.

**Results:** In the derivation cohort venous hematocrit and  $R_1$  of blood showed a linear correlation ( $R^2 = 0.18$ ; correlation coefficient: 0.43, CI 0.36 - 0.49). From this the synthetic hematocrit and the synthetic ECV were

calculated. The synthetic ECV correlates strongly with the measured ECV (correlation coefficient: 0.91 CI 0.90 - 0.92). The mean deviation is -0.05 (CI -0.19 - 0.09), the approval limits are -4.69 and 4.59.

**Conclusion:** Despite the poor correlation between synthetic and measured venous hematocrit an excellent correlation between synthetic and measured ECV is shown. For this reason, a non-invasive marker for the extracellular volume of the myocardium can be confirmed in large patient and subject cohorts in everyday clinical routine.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Erklärung zur Dissertation</b>	<b>iv</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>vi</b>
<b>Abstract</b>	<b>ix</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Kardiale Fibrose . . . . .	3
1.1.1 Diagnostik . . . . .	6
1.2 Magnetresonanztomografie . . . . .	8
1.3 Late Gadolinium Enhancement . . . . .	10
1.3.1 Grundlagen . . . . .	10
1.4 T <sub>1</sub> Mapping . . . . .	11
1.4.1 Grundlagen . . . . .	11
1.4.2 Verschiedene Sequenzen . . . . .	12
1.4.3 Natives T <sub>1</sub> Mapping . . . . .	15
1.4.4 Post-Kontrast T <sub>1</sub> Mapping . . . . .	16

## Inhaltsverzeichnis

---

---

1.4.5	T <sub>2</sub> Mapping . . . . .	16
1.5	Extrazelluläre Volumen . . . . .	17
1.5.1	Grundlagen . . . . .	17
1.5.2	Gewebscharakteristik . . . . .	19
1.6	Erkrankungen . . . . .	21
1.6.1	Ischämische Kardiomyopathie . . . . .	26
1.6.2	Dilatative Kardiomyopathie . . . . .	30
1.6.3	Hypertrophe Kardiomyopathie . . . . .	33
1.6.4	Myokarditis . . . . .	37
1.6.5	Sarkoidose . . . . .	42
1.6.6	Amyloidose . . . . .	45
1.6.7	Übersicht Late Gadolinium Enhancement . . . . .	48
1.7	Fragestellung und Zielsetzung . . . . .	52
<b>2</b>	<b>Methoden</b>	<b>54</b>
2.1	Patientenkollektiv . . . . .	54
2.1.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien . . . . .	54
2.2	Fragebogen . . . . .	55
2.3	Blutwerte . . . . .	56
2.3.1	Blutentnahme . . . . .	56

2.4	Gewinnung der MRT Daten . . . . .	57
2.4.1	Protokolle . . . . .	57
2.4.2	SSFP Cine Sequenzen . . . . .	57
2.4.3	Auswertung Volumetrie . . . . .	59
2.4.4	Late Gadolinium Enhancement . . . . .	62
2.4.5	T <sub>1</sub> Mapping . . . . .	63
2.4.6	Auswertung Mapping . . . . .	64
2.5	Auswertung der MRT Daten . . . . .	65
2.5.1	CVI42 . . . . .	65
2.6	Statistische Auswertung . . . . .	67
2.6.1	Stata . . . . .	67
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>69</b>
3.1	Patientencharakteristika . . . . .	69
3.1.1	Allgemeine Patientencharakteris- tika . . . . .	69
3.1.2	Kardiale Risikofaktoren . . . . .	70
3.1.3	Messungen . . . . .	74
3.1.4	Kardiale Hauptdiagnosen . . . . .	75
3.2	MRT Messungen . . . . .	77
3.2.1	Volumetrie . . . . .	77
3.2.2	Gewebscharakterisierung . . . . .	79

3.3	Synthetischer Hämatokrit im $T_1$ Mapping	80
3.3.1	Korrelation zwischen Hämatokrit und der nativen $T_1$ Relaxations- zeit des Blutes . . . . .	80
3.3.2	Korrelation zwischen gemessenem und synthetischem Hämatokrit .	82
3.4	Synthetisches ECV im $T_1$ Mapping . . .	84
3.4.1	Korrelation zwischen ECV und synthetischem ECV . . . . .	84
3.4.2	Abweichungen zwischen ECV und synthetischem ECV . . . . .	85
3.4.3	Korrelation zwischen ECV und synthetischem ECV nach der kar- dialen Hauptdiagnose . . . . .	90
3.4.4	Kreuztabelle des Normalbefunds zur Pathologie anhand dem ECV und synthetischem ECV . . . . .	92
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>94</b>
4.1	Synthetischer Hämatokrit im $T_1$ Mapping	94
4.1.1	Korrelation zwischen gemessenem und synthetischem Hämatokrit .	94

4.1.2	Korrelation zwischen Hämatokrit und der native $T_1$ Relaxations- zeit des Blutes . . . . .	96
4.2	Synthetisches ECV im $T_1$ Mapping . . .	97
4.2.1	Korrelation zwischen ECV und synthetischem ECV . . . . .	97
4.2.2	Abweichung zwischen ECV und synthetischem ECV . . . . .	105
4.2.3	Korrelation zwischen ECV und synthetischem ECV nach der kar- dialen Hauptdiagnose . . . . .	109
4.2.4	Spezifität und Sensitivität des syn- thetischen gegenüber des gemes- senen ECVs . . . . .	111
4.3	MRT Messungen . . . . .	116
4.3.1	Gewebscharakterisierung . . . . .	116
4.4	Limitationen . . . . .	116
4.5	Stärken . . . . .	118
4.6	Fazit . . . . .	119
4.7	Ausblick . . . . .	120



## **Inhaltsverzeichnis**

---

---

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>124</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>127</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>128</b>
<b>Publikationsverzeichnis</b>	<b>197</b>
<b>Danksagung</b>	<b>198</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>200</b>

# 1 Einleitung

Die Methodik der Magnetresonanztomografie (MRT) stellt in der Kardiologie einen wichtigen diagnostischen Baustein dar. Im Schnitt verändert die kardiale MRT bei 61,8 % der Patienten das weitere klinische Vorgehen. Neben dem Erstellen einer neuen Diagnose ergeben sich weiterhin therapeutische Konsequenzen durch den Wechsel der Medikation oder die Indikation zum invasiven Prozedere. Außerdem kann das Ergebnis dieser Diagnostik über eine Krankenhauserlassung oder -aufnahme mitentscheiden. Die kardiale MRT ist als zentrales Diagnostikum in der Kardiologie anzusehen und das behandelnde Ärzteteam kann für den jeweiligen Patienten meist eine direkte Konsequenz ableiten [24]. Dies liegt nicht zuletzt darin begründet, dass das extrazelluläre Volumen (ECV) einen exzellenten prognostischen Wert in ischämischen und nicht ischämischen

Kardiomyopathien bezüglich der kardiovaskulären Mortalität und kardiovaskulären Events mit sich bringt [91, 217, 227]. Dies gilt ebenso für infiltrative Prozesse wie einer Amyloidose vom AL Typ (AL-Amyloidose) [10]. Weiterhin ist zu erwähnen, dass Diabetes mit einem erhöhtem ECV vergesellschaftet ist und dieses ebenso mit erhöhter Mortalität und Krankenhausaufenthalten assoziiert ist [99, 218]. Darüber hinaus zeigt das ECV verglichen mit anderen  $T_1$  Mapping Methoden die robusteste Risikostratifizierung [204].

Es lohnt sich daher, sich genauer mit dem erwähnten ECV zu beschäftigen. Das extrazelluläre Volumen beschreibt denjenigen Anteil eines Gewebes, welcher sich zwischen den Zellen befindet. Histologisch wird dies als Interstitium bzw. als interzellulären Raum beschrieben [139]. Dieser Anteil kann mittels ECV im kontrastmittelgestützten kardialen MRT bestimmt werden [53]. Hierbei werden die nativen  $T_1$  und post Kontrastmittel  $T_1$  Sequenzen kombiniert. Im Rahmen der Fibrosebildung, die zu einer Zunahme des Interstitiums führt, spielt die Bestimmung des ECVs eine wichtige Rolle. In der klinischen Praxis kann bei Kardiomyopathien, in-

filtrative Herzerkrankungen und Speichererkrankungen eine Abweichung des ECVs dokumentiert werden [70]. Es kann daher eine Unterscheidung zwischen gesundem und erkranktem Gewebe vorgenommen werden. Nachteilig muss erwähnt werden, dass zur Berechnung ein tagessaktueller Hämatokrit notwendig ist [114, 186, 215].

### 1.1 Kardiale Fibrose

Die kardiale Fibrose ist ein wesentlicher Bestandteil des pathologischen Prozesses von nahezu jeder Kardiomyopathie. Diese führt zu einer Beeinträchtigung der diastolischen und später der systolischen Funktion [110]. Aus diesem Grund stellt diese eine große Relevanz für viele kardiale Erkrankungen dar und rückt in den Fokus der bildgebenden Diagnostik.

Während die Kardiomyozyten zwei Drittels des Herzens repräsentieren, stellen sie nur ein Drittel der kardialen Zellzahl. Der restliche Teil geht auf das Interstitium zurück, welches vor allem von Fibroblasten gebildet wird. Diese produzieren das interstitielle Bindegewebe, welches von Kollagen Typ I und III dominiert ist [15, 110, 213]. Das Interstitium hat mehrere Aufga-

ben. So bildet es eine Struktur, in welcher Gefäße und Leitungsbahnen ziehen können und hilft beim Substrataustausch zwischen Gefäße und Kardiomyozyten. Weiterhin bildet es einen Schutzmechanismus gegen Viren, Bakterien und fremde Proteine. Darüber hinaus nimmt das Interstitium eine Rolle zur Zellkommunikation ein und vermittelt so das Zellwachstum [213]. Nimmt der Kollagenanteil des Interstitiums im myokardialen Gewebe zu, so spricht man von myokardialer Fibrose [138]. Die Verteilung dieser Fibrose unterliegt der zugrundeliegenden Pathologie und zeigt verschiedene Muster [3, 138]. Unterschieden werden die reaktive interstitielle, infiltrative interstitielle und die Narbenfibrose [138]. Die reaktive interstitielle Fibrose beruht auf einer vermehrten Kollagensynthese der Myofibroblasten aufgrund von verschiedenen Stimuli ohne Verlust von Kardiomyozyten [15, 89, 138]. Diese Fibroseform beginnt perivaskulär [3, 14, 15, 117, 138]. Zu diesen Stimuli gehören die Aktivierung vom betaadrenergen und Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) sowie reaktive Sauerstoffspezies (ROS), metabolische Veränderungen durch Hyperglykämie und der Einfluss von Chemokinen [110,

138, 214]. Diese Fibroseform ist auch im älterwerdenden Herzen, Dilatative Kardiomyopathie (DCM) und bei einer Hypertrophie aufgrund von Druck- beziehungsweise Volumenbelastung nachzuweisen [14, 138]. Die reaktive interstitielle Fibrose stellt ein Marker für die Schwere der Erkrankung dar und kann zur irreversiblen Narbenfibrose fortschreiten [138, 202]. Die infiltrative interstitielle Fibrose wird durch die Ablagerung von Proteinen (z.B. Amyloidose) oder Glycosphingolipiden (z.B. Morbus Anderson-Fabry) induziert. Die Pathophysiologie befolgt ähnliche Wege wie bei der reaktiven interstitiellen Fibrose und kann zur Narbenbildung fortschreiten [138]. Die Narbenfibrose ersetzt die Regionen, in denen Zellschädigungen oder Nekrose eingetreten sind [3, 89, 138, 202]. Die Bildung beginnt sofort nachdem die Kardiomyozyten beschädigt wurden. Dies kann lokal oder diffus auftreten [110, 138]. Lokale Narbenbildung entsteht z.B. bei der ischämischen Kardiomyopathie (ICM), hypertrophen Kardiomyopathie (HCM), Myokarditis oder Sarkoidose. Diffuse Narbenbildung entsteht bei chronischer Niereninsuffizienz, toxischen Kardiomyopathie oder sonstigen inflammatorischen Erkran-

kungen [138].

Die interstitielle und die narbenbildende Fibrose führt jeweils zur diastolischen und systolischen Dysfunktion [89]. Weiterhin ist die Fibrosebehandlung mittels RAAS Inhibitoren und Schleifendiuretika zur Reduzierung des kardialen Remodelings von Bedeutung [39, 119, 120]. Als neuere Substanzen haben SGLT2-Inhibitoren, welche im Rahmen der Herzinsuffizienztherapie Wichtigkeit erlangt haben, im Tiermodell günstige Ergebnisse gezeigt [29, 88, 116]. Im Tiermodell werden weitere Substanzen, wie beispielsweise *Tissue Growth Factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ )-Antagonisten, Endothelin Inhibitoren und antiinflammatorische Medikamente, untersucht [212].

### 1.1.1 Diagnostik

Das Vorhandensein einer kardialen Fibrose bestimmt die Effektivität der Herzinsuffizienztherapie, sodass an der Detektion dieser ein großes Interesse besteht. Als aktueller Goldstandard gilt die histopathologische Aufarbeitung [69, 121]. Die Forschung bezüglich nichtinvasiver Biomarker zeigt einige Moleküle, welche vom biologischen Hintergrund mit dem Kollagenmetabolismus und

-regulation in Zusammenhang stehen könnten [121]. Nach aktuellem Stand ist festzuhalten, dass die meisten potentiellen laborchemischen Biomarker nicht validiert oder eine nicht ausreichende Evidenz aufweisen. Die beste Datenlage liegt für das C-terminale Propeptid vom Prokollagen Typ I (PICP) und das N-terminale Propetid vom Prokollagen Typ III (PIIINP) vor, welche jedoch lückenhaft ist, sodass diese im klinischen Alltag keine Rolle spielen [61, 69, 121].

Zur bildgebenden Darstellung der kardialen Fibrose sind einige Methoden zur erwähnen. Echokardiografisch können Reflexionstechniken wie die Analyse von Backscatter Signalen oder Scherwellen Elastografie genutzt werden. Diese Techniken haben jedoch aufgrund fehlender Sensitivität keinen Einzug in den klinischen Alltag gefunden [87, 96]. Möglicherweise können Gewebedoppler und Strainanalysen früher funktionelle Beeinträchtigungen in fibrosebedingten Prozessen im Vergleich zu konventionellen echokardiografischen Techniken liefern [96]. Nuklearmedizinische Methoden können über Perfusionsbildgebungen indirekte Hinweise auf eine Fibrose liefern [61, 69, 87, 96]. Die einzige aktuell



klinisch relevante Methode ist auf MRT basierend. Hier kann mittels Late Gadolinium Enhancement (LGE) fokale und mittels ECV diffuse Fibrose dargestellt werden [61, 69].

### 1.2 Magnetresonanztomografie

Nach Abschluss der kardiologischen Basisdiagnostik bietet die MRT eine wegweisende Aussagekraft über morphologische und funktionelle Fragestellungen. Es kann beispielsweise eine genaue und dreidimensionale anatomische Abbildung erreicht werden, welche die Grundlage für exakte Vermessungen bildet. So können Funktionsanalysen sehr genau stattfinden und dazu beitragen, dass die MRT Diagnostik hierfür als Goldstandard angesehen wird. Darüber hinaus können Bewegungsanalysen in Ruhe und unter medikamentöser Stimulation durchgeführt werden [78, 97].

Durch Gabe von Kontrastmittel kann eine Gewebescharakterisierung vorgenommen werden. Lokale pathologische Prozesse können mittels LGE visualisiert werden. Bei diffusen Veränderungen der extrazellulären Matrix können die Mappingverfahren zu Rate gezogen wer-

den. Zudem können Perfusionsdefizite in Ruhe und bei medikamentöser Stimulation nachgewiesen werden [78, 97].

Methodische Vorteile sind durch die geringe Untersucherabhängigkeit bei guter Standardisierung der Untersuchungsabläufe gegeben. Zudem ist die gute Reproduzierbarkeit hervorzuheben, besonders im Vergleich zur Echokardiografie [78, 97].

Aus Sicht des Patienten ist die Nichtinvasivität wünschenswert. So können mögliche Komplikationen, die durch invasive Untersuchungen bedingt sind, vermieden werden. Zudem ist die Untersuchung frei von jodhaltigen Kontrastmitteln und benötigt keine Strahlenbelastung [78, 97].

Aufgrund der erwähnten Vorteile und der damit verbundenen Anwendungsbreite stellte sich eine rasante Entwicklung der MRT Diagnostik in der Kardiologie ein. Zur Durchführung und Auswertung sind Kenntnisse zur MRT Technik und spezielle kardiologische Expertise notwendig. Daher hat die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) ein Ausbildungscurriculum zu diesem Thema entworfen, welches Einzug in die Musterweiter-

bildungsordnung der Ärzte der Bundesärztekammer gefunden hat [77, 177].

### 1.3 Late Gadolinium Enhancement

#### 1.3.1 Grundlagen

Das Kontrastmittel zeigt im infarziertem Myokard eine Akkumulation und einen verzögerten Abtransport („*wash-out*“). Dies führt zu einer höheren Kontrastmittelkonzentration im pathologischen Gewebe im Vergleich zum gesunden Myokard. Daraus folgt eine Verkürzung der  $T_1$  Zeit, sodass die Pathologie im Vergleich zum vitalen Myokard in der MRT Aufnahme, besonders in den Inversion Recovery Sequenzen, hyperintens erscheint. Diese Mechanismen geben dem LGE den Namen. Die Anreicherung des Kontrastmittels wird von der Flussrate, der Gefäßpermeabilität, der Gefäßdichte, der Kollagenmatrix, des Zellintegritätsverlustes, der Nekrose und des intrazellulären und interstitiellen Ödems bestimmt [76, 101, 102, 106, 108, 169, 183, 186].

Das LGE zeigt sich dann, wenn eine fokale Fibrose vorliegt. Zuerst wurde das LGE bei Myokardinfarkten

und bei ischämischen Kardiomyopathien beschrieben. Dieses Phänomen tritt jedoch genauso wie bei Kardiomyopathien nicht ischämischer Genese auf [102]. Daher zeigt sich das LGE beispielsweise bei einer DCM und Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) und zeigt fokale Fibrose an [133, 179]. Bei infiltrativen Prozessen wie einer kardialen Sarkoidose oder Amyloidose zeigt sich ebenfalls ein LGE [124, 195]. Dieses Verfahren eignet sich daher gut, fokale Fibroseprozesse darzustellen. Um diffuse Fibrose erkennbar zu machen, hat sich das  $T_1$  Mapping etabliert [46].

### 1.4 $T_1$ Mapping

#### 1.4.1 Grundlagen

In den sogenannten  $T_1$  Mapping Bildern werden jedem Voxel eine quantitativ bestimmte  $T_1$  Relaxationszeit zugeordnet. Diese basiert auf der Auslenkung der longitudinalen Magnetisierung durch einen Radiofrequenzimpuls und die Bildakquisition nach einer bestimmten Zeit, der Inversionszeit (TI). Der  $T_1$  Wert ist als die Zeit definiert, nach der 63 % der longitudinalen Ma-

gnetisierung wieder erreicht wurde. Graphisch werden diese Messwerte in einem  $T_1$  Mapping Bild veranschaulicht, welche parametrisch von einem Interessensbereich (ROI) ausgelesen werden können [136, 138, 148, 162, 164, 201].

### 1.4.2 Verschiedene Sequenzen

Grundlegend könnten zum  $T_1$  Mapping wie beim LGE mehrere „*inversion recovery*“ Aufnahmen mit verschiedenen TIs gemacht werden. Dies stellt jedoch eine sehr ineffektive Art und Weise dar, die mehrere Atempausen benötigen. Das kann jedoch zu einer Fehlregistrierung zwischen den einzelnen Atempausen führen, sodass diese Methode von anderen Sequenzen bessere Ergebnisse erzielt [182, 201]. Quantitative Methoden werden nach ihren systematischen und zufälligen Verzerrungen bewertet. Der systematische Fehler wird als Richtigkeit („*accuracy*“) und der zufällige Fehler als Präzision („*precision*“) bezeichnet [98]. Eine Auswahl der einzelnen Sequenzen zeigt Tabelle 1.1 (Seite 13).

Tabelle 1.1: Vergleich von T<sub>1</sub> Sequenzen [201]  
Die Tabelle zeigt den Vergleich einzelner T<sub>1</sub> Sequenzen nach dem Signal-Rausch-Verhältnis (SNR), der Auflösung, Akquisitionszeit, Richtigkeit und Präzision.

Technik	SNR <sup>a</sup>	Auflösung	Akquisitionszeit	Richtigkeit	Präzision
MOLLI	++	++	17 HB <sup>b</sup>	++	++
shMOLLI	++	++	9 HB <sup>b</sup>	++	++
MOLLI	++	++	9 - 12	++	++
Varian- ten			HB <sup>b</sup>		
SASHA	++	++	11 HB <sup>b</sup>	+++	+

<sup>a</sup> Signal-Rausch-Verhältnis

<sup>b</sup> Herzschläge (HB: *heartbeats*)

## Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI)

Die klinisch verbreitetste und in der vorliegenden Arbeit verwendete Methode im kardialen T<sub>1</sub> Mapping stellt die *Modified Look-Locker inversion recovery* (MOLLI) Sequenz dar. Hier werden Einzelbilder in der Diastole aufgenommen. Nach dem Inversionsimpuls werden drei

bis fünf Herzzyklen abgewartet und R-Zacken getriggert aufgezeichnet. In der Originalversion werden jeweils drei Bilder nach den ersten beiden Inversionsimpulsen aufgezeichnet. Darauf folgen fünf Bilder nach dem dritten Impuls. Dieses Schema als 3(3)3(3)5 notiert. Die Ziffern ohne Klammern beschreiben die Anzahl der Bilder nach den Inversionsimpulsen während die Ziffern in Klammern die Pause zwischen den Herzschlägen anzeigt. Hier wurden insgesamt 11 Bilder in 17 Herzschlägen aufgezeichnet [182, 201]. Als Vorteil ist zu erwähnen, dass die MOLLI Sequenzen reproduzierbar sind und Bilder mit hohem Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) liefern [182, 201]. Nachteilig fällt ins Gewicht, dass die Atempause 17 Herzschläge beinhalten muss, welches je nach Herzfrequenz eine lange Zeit darstellt. Analog zur ursprünglichen Look-Locker Sequenz können die  $T_1$  Relaxationszeiten herzfrequenzabhängig sein, wenn keine vollständige Relaxation vorliegt [201].

### **Weitere Sequenzen**

Weitere Methoden wurden entwickelt, um verschiedene Vorteile zu nutzen. So kann beispielsweise die *Shorte-*

*ned modified Look-Locker inversion recovery* (shMOLLI) Sequenz die Akquisitionszeit und damit die Zeit der Atempause verringern [158, 164, 201]. Um die Herzfrequenzabhängigkeit zu reduzieren und die Richtigkeit („*accuracy*“) zu erhöhen, wurde die *Saturation recovery single-shot acquisition* (SASHA) Sequenz etabliert [164, 201]. Um die jedoch stark kompromittierte Präzision („*precision*“) etwas zu erhöhen wurde *Saturation recovery single-shot acquisition* (SASHA) mit MOLLI kombiniert, sodass die *Saturation pulse prepared heart rate independent inversion recovery* (SAPPHIRE) Sequenz entstanden ist [164, 201].

### 1.4.3 Natives $T_1$ Mapping

Das native  $T_1$  Mapping zeigt erhöhte Werte bei einer Vergrößerung des Interstitiums. Dies tritt vor allem bei fibrotischem Umbau, Kardiomyopathien, Speicher- und Ablagerungskrankheiten (Amyloidose, Hämochromatose) und bei Ödemen z.B. im Rahmen eines akuten Infarktes oder Inflammation (Myokarditis, Sarkoidose) [70, 132]. Weiterhin verkürzt sich die  $T_1$  Zeit bei Fett- und Eisen-einlagerungen (z.B. Morbus Anderson-Fabry) [70, 132].



Bei zeitgleichem Vorliegen einer  $T_1$  Relaxationszeit verlängerten und verkürzenden kardialen Erkrankung, könnte sich die native  $T_1$  Zeit pseudonormalisieren [70, 132].

Zudem bietet das native  $T_1$  Mapping ein Anwendungsgebiet bei Patienten mit einer Kontraindikation für MRT Kontrastmittel [70, 132].

### 1.4.4 Post-Kontrast $T_1$ Mapping

Beim post-Kontrast  $T_1$  Mapping wird eine  $T_1$  Mapping Karte ca. 10 - 30 Minuten nach der Gabe von extrazellulärem Kontrastmittel mit der empfohlenen Dosis von 0,1 - 0,2 mmol/kg Körpergewicht erhoben [137]. Das Kontrastmittel führt zu einer kürzeren  $T_1$  Relaxationszeit. Diese Verkürzung ist vor allem in Gebieten von akkumuliertem Kontrastmittel von Bedeutung, wie z.B. bei fibrotischen Arealen oder bei diffuser Fibrose [70, 132].

### 1.4.5 $T_2$ Mapping

Bei den  $T_2$  Mapping Karten werden analog zu den  $T_1$  Mapping Karten jedem Voxel eine bestimmte  $T_2$  Rela-

xationszeit zugeordnet [85, 100, 137]. Technisch werden die Bilder meist mittels *steady state free precession* (SSFP) Sequenzen aufgenommen [100, 132, 137]. Die  $T_2$  Relaxationszeit beschreibt die transversale Relaxierung [85, 100, 137]. Die gemessenen Werte sind gewebspezifisch und verlängern sich bei erhöhtem Wasseranteil. Dies hat zur Folge, dass zwischen normal und pathologisch verändertem Gewebe unterschieden werden kann. Vor allem können myokardiale Ödeme, wie sie beim Herzinfarkt, Myokarditis, Tako-Tsubo Kardiomyopathie, Sarkoidose und Transplantationsabstoßung vorkommen [85, 100, 132]. Es ist zu erwähnen, dass man mittels  $T_2$  Mapping Inflammation ausschließen, sowie zwischen aktiver und geheilter Myokarditis unterscheiden kann [52, 123, 132].

## 1.5 Extrazelluläre Volumen

### 1.5.1 Grundlagen

Werden nach dem nativen  $T_1$  Mapping dieselben Sequenzen nach einer Kontrastmittelgabe nochmals erhoben, stellt man eine Verkürzung der  $T_1$  Relaxationszei-

## 1 Einleitung

---

---

ten fest. Diese verkürzten  $T_1$  Zeiten sind proportional zu der vorliegenden Kontrastmittelkonzentration. Da das Kontrastmittel nur den extrazellulären Raum einnimmt, erfolgt die Änderung der  $T_1$  Relaxationszeiten aus diesem Kompartiment. Durch die anatomischen Gegebenheiten kann man diesen in den intravaskulären und interstitiellen Raum unterteilen. Durch die Annahme, dass die pathologischen Veränderungen vor allem im interstitiellen Raum vorkommen und den intravaskulären Raum deutlich überwiegen, beschreibt das ECV diesen als Volumenanteil. Mathematisch lässt sich dieser Sachverhalt wie folgt beschreiben [70, 132, 164, 201].

$$ECV = (1 - Hkt) \cdot \lambda \quad (1.1)$$

$$ECV = (1 - Hkt) \cdot \frac{\Delta R_{Myokard}}{\Delta R_{Blut}} \quad (1.2)$$

$$ECV = (1 - Hkt) \cdot \frac{\Delta \frac{1}{T1_{Myokard}}}{\Delta \frac{1}{T1_{Blut}}} \quad (1.3)$$

$$ECV = (1 - Hkt) \cdot \frac{\frac{1}{T1_{Myokard, Kontrastmittel}} - \frac{1}{T1_{Myokard, nativ}}}{\frac{1}{T1_{Blut, Kontrastmittel}} - \frac{1}{T1_{Blut, nativ}}} \quad (1.4)$$

Wie die genannte mathematische Formel verdeutlicht,

ist das ECV von den  $T_1$  Relaxationszeiten nativ und nach Kontrastmittelgabe abhängig. Eine weitere wichtige Komponente stellt der Hämatokrit dar. Aufgrund dessen, ist ein zum Untersuchungszeitpunkt aktueller Hämatokritwert notwendig, der in Anbetracht der Variabilität tagesaktuell sein sollte.

Die  $T_1$  Relaxationszeiten nach Kontrastmittelgabe sind variabler und abhängig von der Kontrastmitteldosis, der Zeitspanne und der Nierenfunktion. Das ECV zeigt sich bezogen auf die verschiedenen Feldstärken und Akquisitionstechniken im Vergleich zu nativer und kontrastmittelgestützter  $T_1$  Zeit herstellerunabhängig reproduzierbarer [70]. Das physiologische ECV liegt bei ca.  $25,3 \pm 3,5 \%$  [180].

### 1.5.2 Gewebscharakteristik

Beim Vergleich vom gemessenen ECV zum histologisch bestimmten Volumenanteil des Kollagens zeigte sich in Tiermodellen eine starke Korrelation. Die native  $T_1$  Relaxationswerte zeigten keinen, während die post-Kontrastmittel Zeiten einen schwachen inversen Zusammenhang aufzeigten. So stellt das ECV einen effektiven Parameter

für die Bestimmung der diffusen myokardialen Fibrose dar [198, 225, 226]. Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass die ECV Messung eine Reduktion der kardialen Fibrosebildung unter pharmakologischer Therapie mittels Angiotensin Rezeptor Blocker detektieren kann. Damit könnte es eine Rolle in der Überwachung des kardialen Remodeling einnehmen [198].

Bei Untersuchungen an Patientengruppen unterschiedlicher kardialer Erkrankungen konnten die Beobachtungen bestätigt werden. Native  $T_1$  Relaxationszeiten zeigen keine Korrelation und die post-Kontrastmittelmessung einen schwachen bis mittleren inversen Zusammenhang [38, 82, 83, 168, 190, 192]. Das ECV hingegen zeigte eine starke Übereinstimmung mit dem histologischen Goldstandard [38, 53, 84, 91, 168, 192]. Diese Übereinstimmung ist auch deutlich nach isolierter Betrachtung der einzelnen kardialen Segmenten nachzuweisen [34].

Weiterhin detektiert das ECV in frühen Erkrankungsstadien die vorhandene diffuse Fibrose und kann diese von späteren Stadien unterscheiden [192]. Darüber hinaus stellt es einen unabhängigen Prädiktor für ein event-

freies Überleben dar [91].

### 1.6 Erkrankungen

Die Definition von Kardiomyopathien veränderte sich seit der Erstbeschreibung 1957 stetig. Ursprünglich wurde unter Kardiomyopathien eine ungewöhnliche, nicht koronare Herzmuskel-erkrankung verstanden [6]. Im weiteren Verlauf wurde die Definition auf Herzmuskelerkrankungen unbekannter Ursache mit der Klassifikation in dilatiert, hypertrophiert und restriktiv beschränkt [62]. 1996 beschrieb die Weltgesundheitsorganisation (WHO) Kardiomyopathien als Herzmuskelerkrankungen mit assoziierter myokardialen Dysfunktion. Zusätzliche Kategorien bildeten die Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) und die nichtklassifizierte Kardiomyopathien [172].

In der aktuellen Beschreibung von 2006 definiert die *American Heart Association* (AHA) Kardiomyopathien als heterogene Gruppe von Herzmuskelerkrankungen, die mit mechanischer und/oder elektrischer Dysfunktion einhergeht. Üblicherweise existiert dabei eine unangemessene Hypertrophie oder Dilatation zahlreicher Ursa-

chen, wobei die meisten genetischer Natur sind. Kardiomyopathien beschränken sich dabei auf das Herz oder sind Teil einer Multisystem-erkrankung. Zudem führen sie oft zum kardiovaskulären Tod oder fortschreitender Herzinsuffizienz bedingten Einschränkungen [129]. Die Klassifikation der AHA beschreibt primäre Kardiomyopathien, die vor allem auf das Herz beschränkte Erkrankungen summiert. Weiter können diese in genetische, erworbene und gemischte Formen eingeteilt werden. Dem gegenüber stehen die sekundäre Kardiomyopathien, die im Rahmen einer Multisystemerkrankung auftreten [129].

Die aktuell gültige Definition von der *European Society of Cardiology* (ESC), die 2008 herausgegeben wurde, beschreibt Kardiomyopathien als kardiale Funktionsstörung, die auf strukturelle oder funktionelle Fehlfunktionen unter Abwesenheit einer Hypertonie, Koronare Herzkrankheit (KHK), Klappenerkrankungen oder angeborenen Herzfehlern basiert. Gruppieren werden dilatative, hypertrophe, restriktive, arrhythmogene rechtsventrikuläre oder nichtklassifizierte Formen. In jeder Gruppe kann zwischen familiärer (genetischer) und nicht fa-

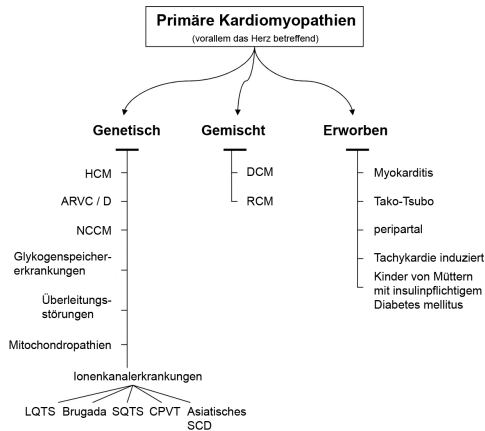


Abbildung 1.1: Klassifikation der Kardiomyopathien nach der AHA (mit freundlicher Genehmigung und modifiziert nach [129])  
HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie; ARVC, Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie; NCCM, Non-Compaction Kardiomyopathie; LQTS, Long QT-Syndrom; SQTs, Short QT-Syndrom; CPVT, Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie; SCD, Plötzlicher Herztod; DCM, Dilatative Kardiomyopathie; RCM, Restriktive Kardiomyopathie



miliärer (nicht genetischer) Form unterschieden werden [45].

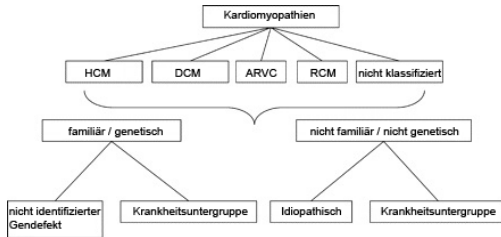


Abbildung 1.2: Klassifikation der Kardiomyopathien nach der ESC (mit freundlicher Genehmigung und modifiziert nach [45])

HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie;  
DCM, Dilatative Kardiomyopathie; ARVC,  
Arrhythmogene rechtsventrikuläre  
Kardiomyopathie; RCM, Restriktive  
Kardiomyopathie

Die aktuellen Einteilungen der WHO erschien 2008. Hier wurde ein Phänotyp-Genotyp basierendes Nomenklatur System mit folgenden Kriterien eingeführt: Morphofunktionalität, Organsystembeteiligung, genetisches Vererbungsmuster, Ätiologie und Stadium (MOGES). Mit diesem System kann jede Erkrankung mit einem Buchstabencode beschrieben werden [5, 6].

NOTATION	M	O	G	E	S
CHARACTERISTICS	MORPHO-FUNCTIONAL PHENOTYPE	ORGAN/SYSTEM INVOLVEMENT	GENETIC INHERITANCE PATTERN	ETIOLOGY	FUNCTIONAL STATUS ACCORDING NYHA
	<p>Proband's cardiomyopathy (CM) diagnosis (DCM, HCM, RCM, ARVC/D, LVNC)</p>	<p>Clinical history and evaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Organ involvement</li> <li>Extracardiac organs/tissues</li> </ul> <p>Multidisciplinary evaluation according per clinical needs or diagnostic hypothesis</p>	<p>Genetic counseling with pedigree</p> <p>Clinical family screening</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Affected, asymptomatic relative unaware of the disease</li> <li>Relatives with ECG and/or Echo abnormalities</li> <li>Healthy family members with normal ECG and ECHO</li> </ul> <p>Family history negative</p> <p>Family history unknown</p> <p>Autosomal dominant</p> <p>Autosomal recessive</p> <p>XLR X-linked dominant</p> <p>XL X-linked recessive</p> <p>Matrilineal</p> <p>Family history not investigated*</p> <p>Undetected inheritance still undetermined</p> <p>Phenotypically Sporadic (apparent or real)</p>	<p>Genetic testing in the proband</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Positive</li> <li>Negative</li> </ul> <p>Cascade genetic testing in relatives</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>New tests reveal genes</li> <li>Regular monitoring in relatives</li> </ul>	<p>Functional status ACC/AHA, NYHA</p>
	<p>D Dilated</p> <p>H Hypertrophic</p> <p>R Restrictive</p> <p>R RBF Endomyocardial fibrosis</p> <p>R LV-left ventricle</p> <p>R RV-right ventricle</p> <p>R LV+RV biventricular</p> <p>A ARVC</p> <p>M Malignar</p> <p>M=minor</p> <p>LVA left ventricle</p> <p>RV-right ventricle</p> <p>RV+LV biventricular</p> <p>NC LVNC</p> <p>E Early, with type in parentheses</p> <p>NS Nonspecific phenotype</p> <p>NA Information not available</p> <p>O "Unaffected"</p>	<p>H Heart</p> <p>LV-left ventricle</p> <p>RV-right ventricle</p> <p>RV+LV biventricular</p> <p>M Muscle (skeletal)</p> <p>N Nervous</p> <p>C Cutaneous</p> <p>E Eye, Ocular</p> <p>A Auditory</p> <p>K Kidney</p> <p>G Gastrointestinal</p> <p>Lu Lung</p> <p>S Scleral</p> <p>O Absence of organ/system involvement, e.g. in family members who are healthy mutation carriers; the mutation is specified in E and inheritance in G</p>	<p>N Family history negative</p> <p>U Family history unknown</p> <p>AD Autosomal dominant</p> <p>AR Autosomal recessive</p> <p>XLR X-linked dominant</p> <p>XL X-linked recessive</p> <p>M Matrilineal</p> <p>O Family history not investigated*</p> <p>Undet. inheritance still undetermined</p> <p>S Phenotypically Sporadic (apparent or real)</p>	<p>G Genetic cause</p> <p>OC Obligate carrier</p> <p>ONC (obligate non-carrier</p> <p>DN De novo</p> <p>Neg Genetic test negative for the known familial mutation</p> <p>N Genetic defect not identified</p> <p>G+A-TTR Genetic amyloidosis</p> <p>G+HC Hemochromatosis</p> <p>M Myocarditis</p> <p>V Viral infection (add the virus identified in affected heart)</p> <p>AI Autoimmune/immune-mediated (suspected (AI-S), proven (AI-P))</p> <p>A Amyloidosis (add type: AL, AL<sub>2</sub>, A-SAA)</p> <p>I Infectious, non viral (add the infectious agent)</p> <p>T Toxicity (add causal drug)</p> <p>EO Hypereosinophilic heart disease</p> <p>O Other</p>	<p>ACC-AHA stage represented as letter: A, B, C, D</p> <p>NA not applicable</p> <p>ng not used</p> <p>followed by NYHA class represented as Roman numeral: I, II, III, IV</p>

Abbildung 1.3: Klassifikationssystem MOGES der Kardiomyopathien nach der WHO (mit freundlicher Genehmigung) [6]  
 MOGES, Morphofunktionalität, Organsystembeteiligung, genetisches Vererbungsmuster, Ätiologie und Stadium

### 1.6.1 Ischämische Kardiomyopathie

Die Ischämische Kardiomyopathie (ICM) wurde anfangs als Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf, welcher in Myozytenverlust, Fibrosebildung und Herzinsuffizienz führte, beschrieben [2]. Andere Definitionen beruhen auf einer schwer eingeschränkten linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) bei vorliegender schwerer KHK [2, 208]. Die aktuell weit verbreitete Definition sieht ein klinisches Beschwerdebild einer Herzinsuffizienz mit eingeschränkter LV-EF vor. Weiterhin liegt eines der folgenden drei Kriterien vor: Erstens ein zurückliegender Herzinfarkt oder eine Revaskularisationstherapie (perkutane Koronarintervention (PCI) oder Bypass). Zweitens eine Stenose des Hauptstammes oder des Ramus interventricularis anterior (RIVA) über 75 %. Drittens jeweils eine über 75 % Stenose von mindestens zwei Koronararterien [2, 48].

### Late Gadolinium Enhancement

Der akute und der chronische Myokardinfarkt stellen sich in den LGE-Sequenzen unterschiedlich dar. Während des akuten Myokardinfarkts kommt es zu einer Zell-

membranschädigung, sodass sich das extrazelluläre Kontrastmittel im pathologischen Zellverband auch intrazellulär anreichern kann. Dazu kommt, dass in den infaktierten Arealen eine verlängerte Auswaschkinetik („*wash-out*“) des Kontrastmittels zu einem LGE führt. Dieses ist zum nekrotischen Gewebe fast deckungsgleich. Zur Pathophysiologie passend, beginnt die Ischämie und damit die Nekrose subendokardial und schreitet mit steigender Okklusionszeit nach transmural fort. Dieser „*Wavefront*“ Expansion wirken Kollateralen entgegen [118, 170, 188]. Weiterhin lässt sich das LGE einem Perfusionbereich der Koronararterien zuordnen [76].

Zudem zeigen sich im MRT mikrovaskuläre Obstruktionen als hypointense Areale im LGE. Dieser Befund geht mit einer schlechteren Prognose einher [149, 219].

Während des chronischen Stadiums ist das extrazelluläre Volumen durch den narbigen Umbau („*replacement fibrosis*“) vergrößert, was zu einer Anreicherung des Kontrastmittels führt [90, 101, 102, 127, 169, 188]. Die Sensitivität eine akute oder chronische ICM zu detektieren, liegt bei über 90 % [104].

Weiterhin besteht eine inverse Korrelation zwischen

der Transmuralität des LGE und der Verbesserung der Kontraktilität nach der Revaskulationstherapie [12, 103, 187]. Des Weiteren wird die LV-EF nach Therapie am besten durch das Infarktvolume vorhergesagt [207].

Die Anfälligkeit für ventrikuläre Tachyarrhythmien kann mittels LGE vorhergesagt werden [13, 40, 72, 184]. Dabei scheint das LGE ein besserer Prädiktor als die LV-EF zu sein [13]. Kombiniert man diese beiden Größen fällt auf, dass die Aussagekraft des LGEs bei einer kleineren LV-EF höher ist [40]. Weiterhin ist festzuhalten, dass fokal nachgewiesene Narben mit einer schlechteren Therapieerfolg mittels kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) einhergeht [30].

Darüber hinaus bleibt festzuhalten, dass ein LGE mit einem höheren Risiko einer schwere kardiale Komplikation (MACE) und erhöhter Mortalität einhergeht [113, 221].

### **T<sub>1</sub> Mapping und ECV**

Bei einem Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt erkennt man diesen im T<sub>1</sub> Mapping durch die Ödembildung. Dies gilt für ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und nicht ST-

Hebungsinfarkt (NSTEMI) [70, 164, 201]. Weiterhin kann die Periinfarktzone identifiziert werden. Hier sind die  $T_1$  Zeiten durch die Zerstörung der Kardiomyozytenmembranen besonders hoch. Der Infarktkern zeigt geringere Relaxationszeiten auf. Bei einem eingebluteten Infarkt kann die  $T_1$  Zeit aufgrund des eisenhaltigen Blutes auch vermindert sein [70, 132, 171].

Ein schlechteres klinisches Outcome zeigen Patienten mit niedrigeren  $T_1$  Werten im Infarktkern im Vergleich zur Periinfarktzone. Dies entspricht der mikrovaskulären Obstruktion im LGE [26].

Weiterhin ist ein erhöhtes ECV im normal erscheinenden Myokard ein unabhängiger Prädiktor für die Sterblichkeit, MACE und die systolische Dysfunktion [164, 171].

Im chronischen Stadium des Myokardinfarktes mit fibrinösem Umbau („*Remodeling*“) sind die  $T_1$  Zeiten erhöht, jedoch nicht so ausgeprägt wie im akuten Infarkt [70, 164, 206].

### 1.6.2 Dilatative Kardiomyopathie

Die DCM wird von der ESC und der AHA als linksventrikuläre Dilatation und globaler systolischer Dysfunktion bei regelrechten Füllungsbedingungen, die nicht durch eine KHK zu erklären sind, gekennzeichnet. Eine rechtsventrikuläre Dilatation und systolischer Dysfunktion kann vorliegen, ist jedoch für die Diagnosestellung nicht obligat [21, 22, 44, 45, 159].

Zur Diagnosefindung wird neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung technische Hilfsmittel eingesetzt. Im Elektrokardiografie (EKG) kann sich ein Normalbefund oder verschiedene Pathologien, wie z.B. Erregungsrückbildungsstörungen, AV- oder Faszikelblöcke, sowie supraventrikuläre oder ventrikuläre Tachykardien präsentieren [44]. Echokardiografisch werden die linksventrikuläre Dilatation und die systolische Dysfunktion nachgewiesen. Weiterhin kann eine Strain Analyse erfolgen. Diese ist auch MRT gestützt möglich. Weiterhin ist hier der Nachweis von LGEs sowie das Mapping möglich. Außerdem kann mittels Endomyokardbiopsie die Ätiologie ermittelt werden [8, 21, 44, 135, 159].

Pathohistologisch präsentiert sich eine Ausdünnung

der Wand, sowie eine vor allem mitventrikuläre interstitielle Fibrose. Zudem sind hypertrophierte und atrophische Kardiomyozyten zu erkennen [86]. Weiterhin zeigt sich eine erhöhte T-Zell Anzahl und eine Überexprimierung von dem endothelial und interstitiell vorkommenden Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) [44].

Die Mortalität von Patienten mit idiopathischer DCM ist verglichen mit ICM Patienten geringer [21].

### **Late Gadolinium Enhancement**

Die DCM ist durch eine links- oder biventrikuläre Dilatation und systolischem Funktionsverlust bei regelrechten Füllungsbedingungen gekennzeichnet. Die zur Grunde liegende Genese ist vielfältig (genetisch, medikamentös, toxikologisch, endokrinologisch, infektiologisch, autoimmun, peripartal). Nichts desto trotz bleibt die Pathogenese häufig unklar [45, 135, 159, 172]. Ein pathognomonisches Korrelat existiert nicht. Häufig zeigt sich im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf ein streifiges, dem muskelverlauf folgendes intramurales LGE („*midwall sign*“). Gehäuft kommt dies im Septum vor, kann jedoch in jeder Lokalisation auftreten. Dieses lässt



sich nicht auf ein Gefäßterritorium zurückführen und kommt häufiger bei bestehender linksventrikulären Dysfunktion und durchlebter Myokarditis vor. Teilweise tritt auch ein fleckiges intramurales oder kein LGE auf [76, 127, 133, 210]. Das LGE lässt sich histologisch auf einen fibrinösen Umbau („*replacement fibrosis*“) zurückführen [174]. Ein zeitgleich vorhandenes subendokardiales LGE deutet auf eine zusätzliche ischämische Genese hin [133, 196].

Bei vorhandenem LGE zeigt sich im Verlauf eine Vergrößerung des LGEs und eine Abnahme der LV-EF. Patienten ohne LGE entwickelten dies nicht und zeigen häufiger ein *Reverse-Remodeling* im Follow-up [130].

Weiterhin zeigen Patienten mit LGE Nachweis häufiger Rhythmusstörungen. Zudem stimmten die Narbengröße beim MRT und Mapping überein, sodass der MRT Befund in der Planung der Ablation eine Rolle spielen kann [19]. Darüber hinaus stellt das LGE ein Prädiktor für den plötzlichen Herztod und ventrikuläre Tachykardien [7, 71, 146].

Darüber hinaus haben Patienten mit einem LGE eine erhöhte nicht kardiale und kardiovaskuläre Mortalität,

sowie vermehrt Krankenhausaufenthalte [68, 115].

### **T<sub>1</sub> Mapping und ECV**

Die nativen T<sub>1</sub> Zeiten sind in fortgeschrittenen Krankheitsstadien verlängert und korrelieren invers mit der Wanddicke und der LV-EF [36, 70, 79, 161]. Es scheint, als könnte das ECV frühe Stadien der DCM erkennen. Zudem korreliert das ECV mit dem Kollagenanteil in der Biopsie [36, 192].

### **1.6.3 Hypertrophe Kardiomyopathie**

Eine HCM liegt bei hypertrophierter Wanddicke vor, die nicht allein durch pathologische Füllungsdrücke erklärbar sind. Diese Definition gilt gleichermaßen für Kinder und trifft keine Aussage zur Ätiologie [22, 43, 45, 58]. Die Wanddicke liegt typischerweise über 15 mm oder über 2 Standardabweichungen über dem alterskorrigierten Normwert [43, 58, 129].

In 60 % der an HCM erkrankten Erwachsenen ist diese autosomal-dominant mit Mutationen in kardialen Sarkomerprotein-Genen vererbt. Weitere 5 - 10 % haben andere genetische Störungen. Weiterhin treten

auch nicht genetische Fälle (z.B. metabolisch, medikamentös, endokrinologisch, neuromuskulär, infiltrativ und toxisch) auf [43].

Pathophysiologisch führen die Mutationen zu einer Überaktivierung der Kardiomyozyten. Diese macht sich als Hyperkontraktilität und erhöhtem Energiebedarf bemerkbar. Stimulationen von Signalkaskaden sowie Veränderungen im Calcium-(II)-Ion ( $\text{Ca}^{2+}$ ) Haushalt führen zu einer verminderten myokardialen Relaxation und der myozytalen Hypertrophie. Zudem wird dadurch die Gewebsarchitektur durch eine Gefügedilatation und myokardialer Fibrose verändert. Diese Veränderungen treten häufig am Septum auf [172, 211]. Klinisch imponiert häufig eine linksventrikulärer Ausflusstrakt (LVOT) Obstruktion (Hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie (HOCM)), diastolische Dysfunktion, myokardiale Ischämie, autonome Dysregulation und Mitralinsuffizienz [58].

Diagnostisch kann sich im EKG neben einer linksventrikulären Hypertrophie, Erregungs-rückbildungsstörungen und supraventrikulären Arrhythmien ein Normalbefund präsentieren. In der Echokardiografie zeigt sich eine linksventrikuläre hypertrophe Wanddicke meist über 15 mm

in einem Segment. Weiterhin kann eine LVOT Obstruktion, diastolische Dysfunktion, links-atriale Vergrößerung und Mitralinsuffizienz gehäuft auftreten. Die diagnostische Bildgebung kann auch über die kardiale MRT durchgeführt werden, die zudem die kardiale Fibrose über LGE nachweisen kann. Weiterhin kann eine endomyokardiale Biopsie durchgeführt werden. Bei familiärer Häufung ist an eine genetische Diagnostik zu denken [43, 58, 160].

Als Komplikationen können Arrhythmien und der plötzliche Herztod auftreten, weshalb bei fortgeschritteneren Stadien ein implantierbarer Kardioverter Defibrillator (ICD) zu erwägen ist. Dabei ist zu erwähnen, dass sich die ESC und AHA in ihren Empfehlungen unterscheiden [43, 58, 172].

Mit Hilfe eines prognostischen Index kann die Wahrscheinlichkeit für den plötzlichen Herztod in den nächsten 5 Jahre errechnet werden. Variablen für den Score ist die maximale Wanddicke, der linksatriale Diameter, der maximale Druckgradient im LVOT, die Familienanamnese bezüglich des plötzlichen Herztodes, nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie, unerklärte Synkopen und das

Patientenalter [43, 151].

### **Late Gadolinium Enhancement**

HCM Patienten weisen ein (multi-)fokales, unregelmäßiges, intramurales LGE im Bereich der hypertrophierten Wandabschnitte auf. Diese entsprechen nicht den koronararteriellen Versorgungsgebieten. Meistens ist das LGE an den Insertionsstellen des rechten Ventrikels am Septum und an dessen freier Wand lokalisiert [32, 127, 143, 179, 216]. Seltener kann das LGE apikal auftreten [220]. Histologisch wurde gezeigt, dass das LGE an kollagenreichen Stellen auftritt [142].

Bei steigender Wanddicke ist das Auftreten eines LGE gehäuft. Weiterhin ist die Kontraktilität und der Blutfluss mit steigender Wanddicke reduziert [18, 32, 156].

Im Follow-up zeigen Patienten mit bestehendem LGE eine Progression der Erkrankung, vor allem der septale und gemischt-diffuse Typ [31, 143].

Bei Patienten mit nachgewiesenem LGE treten häufiger Herzrhythmusstörungen, wie ventrikuläre Tachykardien auf [1, 153]. Weiterhin ist das eventfreie Überleben beeinträchtigt [150].

### **T<sub>1</sub> Mapping und ECV**

Das ECV ist bei Patienten mit HCM erhöht. Diese Erhöhung ist bereits vor der linksventrikulären Hypertrophie bei Genmutationsträgern nachweisbar [74, 75]. Weiterhin korreliert das ECV mit den linksventrikulären Füllungsdrücken, was einen mechanischen Zusammenhang zwischen der diffusen Fibrose und der Funktion vermuten lässt [42]. Die verlängerten nativen T<sub>1</sub> Werte zeigen eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität [74, 161] und korrelieren mit dem Schweregrad der Erkrankung bzw. der Wanddicke [36]. Das ECV kann zur zeitweise schwierigen Differenzierung zwischen HCM und eines Sportlerherzens beitragen, da es in diesen Fällen in den hypertrophen Wandabschnitten verringert ist [134, 199].

### **1.6.4 Myokarditis**

Myokarditis ist eine akute oder chronische inflammatorische Erkrankung des Myokards, welche mit histologischen, immunologischen oder immunhistochemischen Kriterien diagnostiziert wird. Bei zeitgleicher kardialen Dysfunktion, kann man von einer inflammatorischen Kardiomyopathie sprechen [25, 129, 172].

Für eine Myokarditis kommen viele Ursachen in Frage. Als erstes sind Infektionen mit Viren und Bakterien zu nennen. Weiterhin können Protozoen, Parasiten und Pilze ein Auslöser sein. Nicht infektiologische Ursachen sind immunologischer und toxischer Herkunft [25, 66, 112].

Pathophysiologisch kann die Myokarditis in drei Phasen unterteilt werden. In der ersten, akuten Phase infiltriert das infektiöse Material die Kardiomyozyten. Dies führt zum Zelltod und zur Aktivierung des Immunsystems. Da diese Phase typischerweise kurz ist, läuft diese unbemerkt ab. In der zweiten, subakuten Phase kann das Immunsystem die Erreger neutralisieren und es kann zur Ausheilung der Myokarditis kommen. Gelingt dies in dieser Phase nicht, entsteht weiterer Nekroseschaden mit Fibrosebildung und Remodeling. Die Myokarditis geht in die dritte, chronische Phase über. Weiteres Remodeling und Modifikation der Kardiomyozytenstruktur und -funktion tritt ein. Dadurch ist ein Übergang in eine DCM mit systolischer und diastolischer Dysfunktion möglich [25, 181].

Diagnostisch zeigen sich erhöhte inflammatorische und

kardiale Biomarker [66, 80, 109, 112, 181]. Weiterhin kann sich im EKG typischerweise diffuse konkave ST-Hebungen ohne gegenüberliegende Senkungen zeigen. Weiterhin ist das Auftreten eines AV-Blocks, QRS-Verbreiterungen und Arrhythmien möglich [25, 66, 80, 109, 112, 181]. Echokardiografisch können sich regionale Wandbewegungsstörungen, die nicht zur Verteilung der Koronararterien passen, zeigen. Weiterhin ist durch die ödematöse Schwellung der Kardiomyozyten eine Wandverdickung messbar. Zudem kann sich eine linksventrikuläre und rechtsventrikuläre Dysfunktion zeigen. Auch auf einen Perikarderguss ist zu achten [25, 66, 80, 109, 181]. Bei stabilen Patienten kann mit der kardialen MRT Diagnostik zudem das Ödem, die Fibrose und das LGE nachgewiesen werden [25, 66, 109, 205]. Dies erfolgt nach den Lake Louis Kriterien [57]. Weitere diagnostische Optionen bietet die Computertomografie (CT) sowie Nuklearbildgebungen. Weiterhin ist eine Endomyokardbiopsie zu erwähnen, mit welcher man vor allem unklare Fälle detektieren kann [25, 66, 80, 109, 205]. Hierbei sollte man sich nicht nur auf die histopathologischen Dallas Kriterien verlassen, sondern auch eine Im-



munhistochemie und Virusgenomanalysen durchführen [25, 80, 205].

Die Prognose ist abhängig von der Ätiologie, klinischem Erscheinungsbild und dem Schweregrad der Erkrankung. Die Hälfte der Fälle heilt in 2 - 4 Wochen aus. Ein Viertel haben dauerhafte kardiale Dysfunktionen und ca. 12 - 25 % verschlechtern sich akut, sterben oder entwickeln eine DCM, welche transplantationsbedürftig ist [25, 66, 112]. Unabhängige Faktoren für eine schlechte Prognose sind links- und rechtsventrikuläre Funktion, Viruspersistenz, chronische Inflammation und kardiodepressive Antikörper [112].

### **Late Gadolinium Enhancement**

Patienten mit Myokarditis zeigen meist ein LGE, das den Fokus der Entzündung anzeigt. Dieser ist bei einer Infektion mit Parvovirus B19 meist epikardial an der lateralen Wand des linken Ventrikels [128]. Bei Infektionen mit dem humanen Herpesvirus 6 oder bei Mischinfektionen liegt meist, wie bei Patienten mit DCM, ein septales intramurales LGE vor. Die Intensität ist im Vergleich zu normalem Muskelgewebe erhöht, jedoch meist

niedriger im Vergleich zu einer ischämischen Narbe, da die Zellmembran- und Nekroseschäden meist niedriger sind [37, 56, 126, 128]. In der Heilungsphase verkleinert sich das LGE. Dieses kann verschwinden, jedoch bleibt teilweise eine Narbe zurück [126].

Bei größerem LGE ist die LV-EF kleiner [126]. Je mehr im Verlauf das LGE abnimmt, desto mehr verbessert sich die LV-EF [126].

Das LGE stellt einen Prädiktor für das histopathologische überprüfte linksventrikuläre Remodeling dar [224].

Prognostisch stellt das Vorhandensein des LGEs einen besseren Prädiktor für die allgemeine und kardiovaskuläre Mortalität als das LV-EF oder linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LV-EDV) dar [67, 93]. Darüber hinaus besteht ein Zusammenhang zur MACE [63]. Die schlechteste Prognose haben Patienten mit einem anteroseptalen oder septalen intramuralen LGE [4, 63].

Weiterhin ist festzuhalten, dass die Parvovirus B19 mit dem subepikardialen LGE einen besseren klinischen Verlauf im Sinne einer Verbesserung der LV-EF und Heilung zeigt [128].

### **T<sub>1</sub> Mapping und ECV**

Beim nativen T<sub>1</sub> Mapping sind häufig die T<sub>1</sub> Relaxationszeiten bei Myokarditis erhöht. Die Sensitivität ist höher bei akuter im Vergleich zur ausheilenden Myokarditis. Weiterhin zeigt sich im Verlauf ein Rückgang der erhöhten T<sub>1</sub> Werte [50, 51, 73]. Die Ursache für die elevierten T<sub>1</sub> Zeiten ist vermutlich das inflammatorische Ödem [201]. Das ECV zeigt eine bessere diagnostische Richtigkeit als die in den Lake Louis Kriterien erwähnte Early Gadolinium Enhancement (EGE) und LGE. Weiterhin ist die Kombination aus LGE und der ECV Erhöhung diagnostisch den Lake Louis Kriterien überlegen [50, 122, 123, 145, 165]. Bei Patienten mit chronischer Myokarditis ist das T<sub>2</sub> dem T<sub>1</sub> Mapping und der ECV Bestimmung diagnostisch überlegen [123].

### **1.6.5 Sarkoidose**

Die Sarkoidose ist eine inflammatorische granulomatöse Systemerkrankung. Die Granulome sind kompakt mit zentralen Ansammlungen von Makrophagen und Epitheloidzellen formiert. Die häufigste Lokalisation ist in der Lunge und in Lymphknoten [17, 193, 194].

Die Ätiologie ist unbekannt, jedoch wird eine immunologische Antwort auf einen nicht identifizierten exogenen Stimulus ausgelöst [17, 193].

Zur Diagnose der kardialen Sarkoidose trägt das EKG bei. Hier sind Faszikelblöcke, Erregungsrückbildungsstörungen, AV-Blöcke und ventrikuläre Arrhythmien möglicherweise detektierbar [16, 193]. Echokardiografisch kann eine basal dominierende septale Ausdünnung auftreten. Seltener wird eine linksventrikuläre Hypertrophie, systolische und diastolische Dysfunktion, ventrikuläre Aneurysmen, Perikarderguss und regionale Wandbewegungsstörungen, die nicht mit der Koronaranatomie deckungsgleich ist, bemerkt [17, 193, 194]. Im kardialen MRT werden zusätzlich LGEs detektiert [17, 193]. Weiterhin können nuklearmedizinische Bildgebungsverfahren und eine endomyokardiale Biopsie durchgeführt werden [16, 17, 28, 193, 194].

Prognostisch ist eine kardiale Beteiligung der Sarkoidose ein negativer Prädiktor. Der wichtigste Prädiktor für das Überleben ist die Ausmaß der linksventrikulären Dysfunktion [17].

### **Late Gadolinium Enhancement**

Bei Patienten mit Sarkoidose zeigt sich ein fokales intramyokardiales oder subepikardiales LGE [94, 127, 210]. Subendokardiale oder transmurale LGEs wurden auch berichtet [127, 195]. Vor allem die anteroseptale und inferolaterale Wand sind meistens betroffen [94, 111, 195]. Weiterhin wird ein LGE im Bereich des rechtsventrikulären Myokard beobachtet [111, 222]. Das MRT zeigt im Vergleich mit anderen Diagnosemethoden die beste Sensitivität, Spezifität und prädiktive Vorhersagenwerte auf [111, 154].

Patienten mit einem positiven LGE Befund weisen häufiger Herzbeschwerden, EKG Veränderungen, ein kürzeres eventfreies Überleben und eine höhere Sterblichkeit auf [33, 64, 81, 111, 144, 154].

Eine Steroidtherapie kann die Größe und die Intensität eines LGEs verringern [94, 185].

### **T<sub>1</sub> Mapping und ECV**

Patienten mit Sarkoidose weisen erhöhte native T<sub>1</sub>, ECV und T<sub>2</sub> Werte auf. Zur Unterscheidung zu Gesunden dienen die T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub> Messungen [65, 163, 171].

### 1.6.6 Amyloidose

Die Amyloidose ist gekennzeichnet durch die Ablagerung von fehlgefalteten Proteinen im Interstitium verschiedener Organe. Diese führt zu einer Organdysfunktion, da die physiologische Gewebearchitektur gestört ist. Bei der kardialen Beteiligung führt dies zu einer restriktiven Kardiomyopathie [41, 107, 223]. Obwohl eine Vielzahl an fehlgefalteten Proteinen bekannt sind, treten bei kardialer Beteiligung unter histologischer Kongorotfärbung vor allem zwei Formen auf, die AL-Amyloidose und Amyloidose vom ATTR Typ (ATTR-Amyloidose) [105, 191]. Bei der AL-Amyloidose lagern sich die von Plasmazellen produzierte monoklonale Leichtketten vom  $\kappa$ - oder  $\lambda$ -Typ ab [47, 59]. Bei der ATTR-Amyloidose lagert sich Transthyretin ab, welches in der Leber synthetisiert wird [47, 60].

Pathophysiologisch zeigt sich eine Infiltration der sich abgelagerten fehlgefalteten Proteine, welche zu einer kardialen Dysfunktion führen. Direkte toxische Wirkungen der Leichtketten führt über eine lysosomale Dysfunktion zu erhöhten ROS, welche zum Zelltod führen können [47, 191].

Diagnostisch kann sich im EKG eine Niedervoltage zeigen. Diese steht im Gegensatz zur echokardiografisch sichtbaren linksventrikulären Wandverdickung. Weiterhin fällt ein verkleinertes linksventrikuläres Cavum bei biatrialer Dilatation auf. Zudem können sich erhöhte rechtsventrikuläre systolische Drücke, atriale Septumverdickung, Perikarderguss und ein restriktives transmittales Flussprofil präsentieren [41, 131, 191, 223]. Zusätzlich kann im kardialen MRT der Nachweis von LGEs gelingen. Zudem kann eine Gewebecharakterisierung mittels Mappingverfahren vorgenommen werden [41, 131, 191]. Außerdem können szintigrafische Methoden und eine endomyokardiale Biopsie erwogen werden [41, 131, 191, 223].

Prognostisch ist die AL-Amyloidose gegenüber der ATTR-Amyloidose unterlegen. Weiterhin spielen die befallene Organe eine wichtige prognostische Rolle [47]. Kurze Dezelerationszeiten und eine erhöhte früh-diastolische Füllung sind starke Prädiktoren für den kardial bedingten Tod [60]. Als Biomarker spielen die natriuretische Peptide und das Troponin eine Rolle [131, 191, 223].

### Late Gadolinium Enhancement

Das LGE, das Patienten mit einer kardialen Amyloidose aufzeigen, ist überwiegend diffus. Meistens ist es global subendokardial ohne Einhaltung der Gefäßterritorien anzutreffen. Dieses Muster ist vor allem früh nach der Kontrastmittelinjektion durch die rasche Bindung an die Amyloid Proteine darzustellen. Dies führt auch zu einer sehr dunklen Darstellung des Blutes [94, 124, 127, 155, 157, 210]. Die Verteilung des LGEs stimmt mit der histologischen Verteilung der Amyloidfibrillen überein [94, 124, 209]. Ein transmurales Auftreten deutet auf eine fortgeschrittene kardiale Amyloidose mit höherer Mortalität hin [11, 20, 55, 166] und tritt häufiger bei ATTR-Amyloidose als bei der AL-Amyloidose auf [55].

Weiterhin ist das Vorhandensein eines LGEs mit klinischen, morphologischen, funktionellen und biochemischen Prognosemarkern assoziiert [200]. Zudem ist das LGE mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [55, 125, 166]. Es scheint, als wäre das LGE ein besserer Prädiktor als die Biomarker, elektro- und echokardiografischen Parameter [20, 93].



### **T<sub>1</sub> Mapping und ECV**

Das ECV vergrößert sich bei den beiden häufigsten Amyloidoseformen ATTR-Amyloidose und AL-Amyloidose zu sehr hohen Werten (50 %) [9, 23, 141, 180]. Zudem korrelieren ECV und native T<sub>1</sub> Werte mit dem LGE, N-terminales Propeptid BNP (NT-proBNP), Troponin T und invers mit der LV-EF. Diese Marker sind dem LGE überlegen und könnten als Verlaufskontrolle dienen [9, 54, 95, 141, 180]. Das ECV ist am höchsten in den LGE positiven Segmenten [141]. Weiterhin zeigt sich, dass die größere linksventrikuläre Masse bei der AL-Amyloidose auf das Vorhandensein des Amyloids im ECV zurückzuführen ist. Bei der ATTR-Amyloidose zeigt sich zusätzlich zur ECV Vergrößerung eine Myozytenvolumenzunahme von 18 % [54].

### **1.6.7 Übersicht Late Gadolinium Enhancement**

Eine Übersicht über verschiedene LGE Muster bietet Abbildung 1.4 (Seite 49) und Tabelle 1.2 (Seite 50).

### Late Gadolinium Enhancement Muster

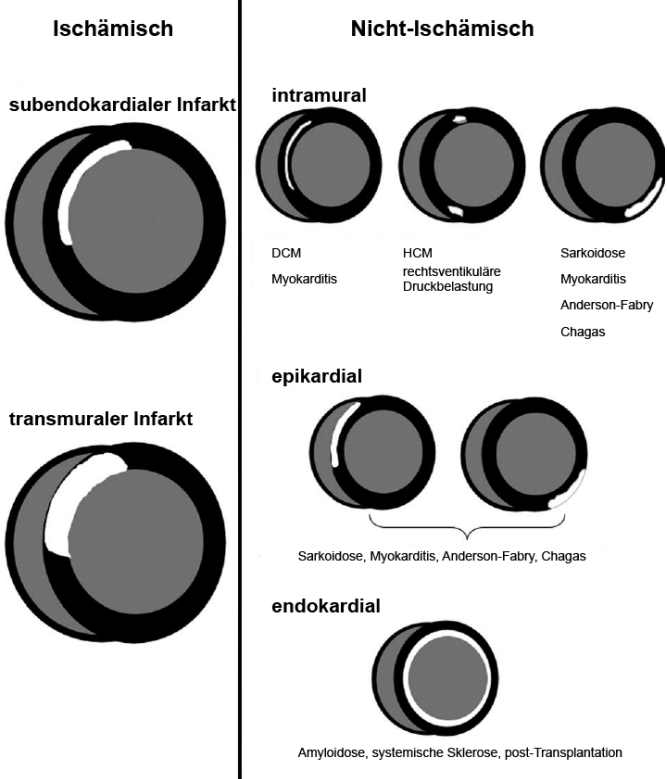


Abbildung 1.4: Übersicht über LGE Muster (mit freundlicher Genehmigung und modifiziert nach [127])  
DCM, Dilatative Kardiomyopathie; HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie

Tabelle 1.2: Übersicht der LGE Muster [76, 152, 153, 188]

Die Tabelle zeigt eine Übersicht über die jeweils typischen LGE Muster in Abhängigkeit der jeweiligen kardialen Erkrankung.

---

<b>Erkrankungen</b>	<b>Ausdehnung Wand</b>	<b>Ausdehnung Regionen</b>
Ischämische	subendokardial	Versorgungsgebiet
Kardiomyopa- thie	bis transmural	einer Koronararterie
Dilatative Kar- diomyopathie	intramural	keine
Hypertrophe Kardiomyopa- thie	intramural,	hypertrophe Regionen, In- sertionspunkte
Myokarditis	subepikardial, intramural	variabel, multipel
Sarkoidose	subepikardial, intramural	RV septal, basal anterolateral und anteroseptal

Tabelle 1.2: Übersicht der LGE Muster [76, 152, 153, 188] (*Fortsetzung*)

---

<b>Erkrankungen</b>	<b>Ausdehnung Wand</b>	<b>Ausdehnung Regionen</b>
Amyloidose	subendokardial, intramural, subepikardial	global (suben- dokardial)
Arrhythmogene rechtsventri- kuläre Kardiomyopa- thie	transmural, subepikardial, subendokardial	RV freie Wand, RV septal
Anderson- Fabry	epikardial, intramural	basal inferolateral
Chagas	transmural, subepikardial	apikal, basal inferolateral
Churg-Strauss	subendokardial, intramural, subepikardial	Septum
Lyme	intramural	basal anteroseptal
Endomyokardiale Fibrose	subendokardial	keine

---

### 1.7 Fragestellung und Zielsetzung

Es gibt Hinweise, dass der bisher tagesaktuell benötigte Hämatokrit zur Berechnung des ECV nicht mehr benötigt wird [49, 92, 203]. An Stelle dessen scheint es möglich zu sein, dass ein synthetischer Hämatokritwert aus der  $T_1$  Relaxationszeit des Blutes errechnet werden kann. Aus diesem ist die Berechnung eines synthetischen ECV möglich. Anschließend wird die Übereinstimmung zwischen gemessenem und synthetisch berechnetem ECV geprüft. Stellt sich das ein, könnte im klinischen Alltag auf eine tagesaktuelle Hämatokritbestimmung verzichtet werden. Dies stellt vor allem für ambulante MRT Untersuchungen einen absoluten Gewinn dar, da der Hämatokrit nicht tagesaktuell vorliegt. Das führt zum bisherigen Standard, dass die Bestimmung des ECVs nicht möglich ist. Dennoch spielt das vom medizinischen Standpunkt her gesehen eine zentrale Rolle, da dies die Methode zur Bestimmung der diffusen Fibrose darstellt und aktuell keine klinisch relevante Alternativen zur Verfügung stehen.

Wir möchten an dieser prospektiven, monozentrischen „*all-comer*“ Registerstudie an 1.132 Patienten mit un-

terschiedlichen kardialen Erkrankungen zeigen, dass ein valides synthetisches ECV mit Hilfe eines aus den vorliegenden Bilddaten abgeleiteten Hämatokrits hervorgehen kann.

1. Berechnung des synthetischen Hämatokritwertes aus der  $T_1$  Relaxationszeit des Blutes mit anschließender Korrelation dessen mit dem gemessenen Hämatokrit
2. Berechnung des synthetischen ECV aus dem synthetischen Hämatokrit mit anschließender Korrelation dessen mit dem gemessenen ECV
  - a) Subgruppenanalyse anhand der kardialen Hauptdiagnose
3. Dichotome Zuordnung zu normwertigem und pathologisch verändertem ECV anhand des synthetischen ECVs im Vergleich zum gemessenen ECV
4. Berechnung von Sensitivität und Spezifität aufgrund dieser dichotomen Zuordnung

## 2 Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

#### 2.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

In der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim werden jährlich ca. 2.500 kardiale MRT-Untersuchungen unterschiedlichster Indikation durchgeführt. Alle Patienten, die nach erfolgter Aufklärung bereit sind, freiwillig eine zusätzliche Blutprobe abzugeben und einer umfassenden Datenerhebung zum Zeitpunkt der MRT Studie und im Jahres-Follow-Up teilzunehmen, werden nach schriftlich erteiltem Einverständnis in das BioCVI Register eingeschlossen. Dieses Register ist als longitudinale Beobachtungsstudie mit Outcome Follow-Up angelegt.

Ausschlusskriterien waren Kontraindikationen für eine Kardio-MRT, wie ferromagnetische Fremdstoffe, Schwan-

gerschaft und eine bekannte Allergie gegen Gadolinium. Weiterhin konnten unvollständige Datensätze, die durch den Abbruch der Untersuchung zustande kamen, nicht ausgewertet werden.

Die gewonnenen und ausgewerteten Daten der Studienteilnehmer wurden in der Research electronic data capture (REDCap)-Datenbank (<https://projectredcap.org>) organisiert und gespeichert.

### 2.2 Fragebogen

Zur strukturierten Patientenerfassung wurde ein standardisierter Fragebogen erstellt. Hierbei wurden die Basisdaten der Identifikation, sowie die Größe und das Gewicht erhoben. Weiterhin wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren, Diagnosen und Interventionen abgefragt. Relevante Nebendiagnosen, sowie der aktuelle kardiologisch fokussierte körperliche Untersuchungsbefund wurde dokumentiert. Es erfolgte die Erhebung der Medikation und der durchgeführten Untersuchungen der letzten vier Wochen.

Im nächsten Abschnitt wurde die subjektiven Symptome der letzten vier Wochen aufgenommen und in



den gängigen Klassifikationssystemen kategorisiert. Zudem wurde die Einschränkung auf den Alltag des Patienten als Maß für die Lebensqualität, sowie die Therapiezufriedenheit erfragt.

Zusätzlich wurden die angegebenen Daten anhand von Arztbriefen und -befunden kontrolliert beziehungsweise ergänzt.

## 2.3 Blutwerte

### 2.3.1 Blutentnahme

Die Blutentnahme zur Bestimmung des Hämatokrits wurde direkt vor der Untersuchung abgenommen. Zum Studienlabor gehörte zusätzlich zum Hämatokrit das C-reaktives Protein (CRP), Kreatinin, B-Typ natriuretisches Peptid (BNP), NT-proBNP und das hochsensitive cardiale Troponin T (hs-cTnT).

### 2.4 Gewinnung der MRT Daten

#### 2.4.1 Protokolle

Alle Untersuchungen wurden mit einem 3,0 Tesla Siemens Magnetom Skyra (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) mit einer 18 Kanal phasengesteuerten Oberflächenspule durchgeführt. Der Patient wurde kopfvoran und auf dem Rücken liegend auf der Liegefläche positioniert. Die Untersuchungen enthielten SSFP-cine, native  $T_1$ , post Kontrastmittel  $T_1$ ,  $T_2$  Mapping und LGE Sequenzen. Lautete die klinische Frage nach Perfusionsdefiziten wurde zusätzlich ein Perfusionstest mittels Adenosin oder alternativ Regadenoson abgehalten.

#### 2.4.2 SSFP Cine Sequenzen

Der gesamte Herzzyklus wurde im Zwei-, Drei- und Vierkammerblick sowie in der kurzen Achse mit 13 Schnittbildern aufgezeichnet (Abbildung 2.1 auf Seite 58, Abbildung 2.2 auf Seite 59, Abbildung 2.3 auf Seite 60 und Abbildung 2.4 auf Seite 60). Durch eine schnelle Schnittbildabfolge der SSFP Gradientenecho Sequenzen

derselben Lokalisation, erfolgte eine endexpiratorische, kinematographische Aufzeichnung („*cine*“). Durch die retrograde Triggerung erfolgte die Aufzeichnung der gesamten Diastole und Systole. Typische Parameter: Echozeit (TE) 1,38 ms, Repetitionszeit (TR) 28,35 ms, Flipwinkel  $55^\circ$ , Bandbreite 962 Hz/px, *Field of view* (FOV) 380 mm, Voxelgröße  $1,8 \times 1,8 \times 8,0$  mm, Schichtdicke 8 mm, Schnittlücke 0 mm.

An diesen Cine Sequenzen erfolgte die Beurteilung der biventrikulären Parametern und der Nachweis von Wandbewegungsstörungen. Zur Lokalisationsbeschreibung wurde das von der AHA publizierte 17 Segment Modell (Abbildung 2.5, Seite 61) genutzt [27].

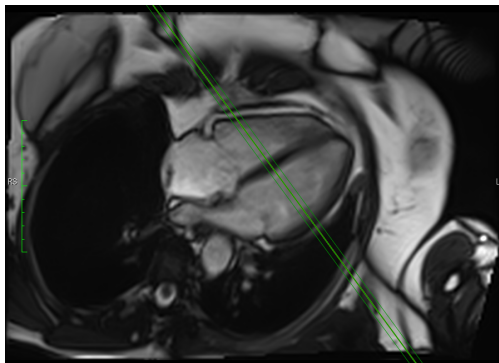


Abbildung 2.1: Vierammerblick mit Schnittführung für die Kurzachsenschnitte

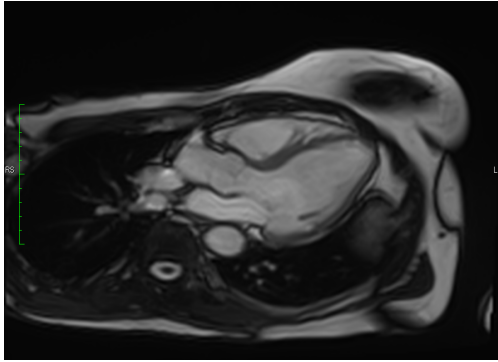


Abbildung 2.2: Dreikammerblick

### 2.4.3 Auswertung Volumetrie

Für die volumetrische Auswertung wurde im 3 Kammerblick und der kurzen Achse die mechanische Systole und Diastole anhand der Klappenbewegung und Ventrikelgröße definiert. Überprüft wurde die jeweilige Herzzyklusphase mit dem 2 und 4 Kammerblick. In beiden Phasen wurden das Endokard und das Epikard des linken und rechten Ventrikels für alle Schichten umfahren. Zum Ventrikellumen wurden die Papillarmuskeln gezählt, während der LVOT und die Klappenebenen ausgeschlossen wurden. Daraus konnten die LV-EF, LV-EDV, linksventrikuläres endsystolisches Vo-

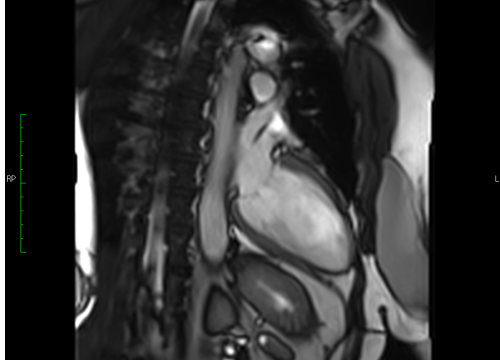


Abbildung 2.3: Zweiammerblick

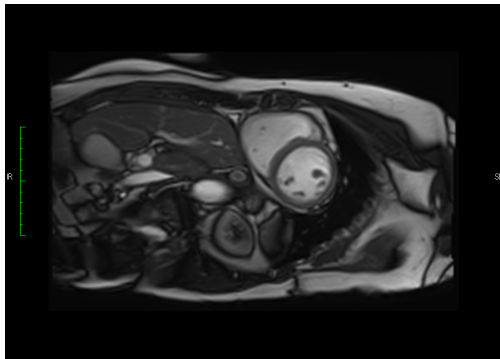


Abbildung 2.4: Kurzachsenschnitt

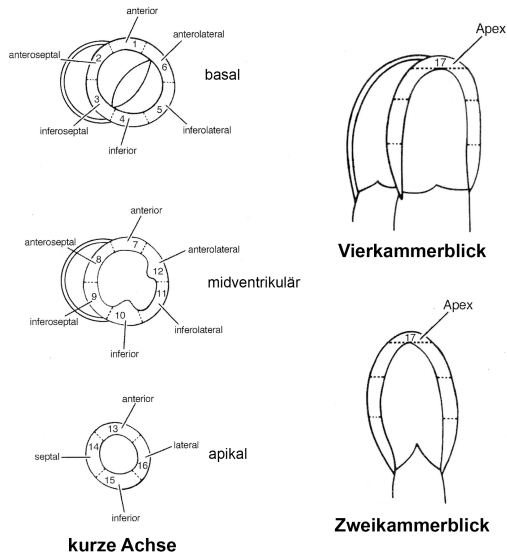


Abbildung 2.5: 17 Segment Modell nach der AHA  
(mit freundlicher Genehmigung und  
modifiziert nach [27])

lumen (LV-ESV) und linksventrikuläres Schlagvolumen (LV-SV) nach dem Simpson Verfahren bestimmt werden. Aus diesen Werten konnten die auf die Körperoberfläche bezogene linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex (LV-EDVI), linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex (LV-ESVI) und linksventrikulärer Massenindex (LV-Massenindex) berechnet werden.

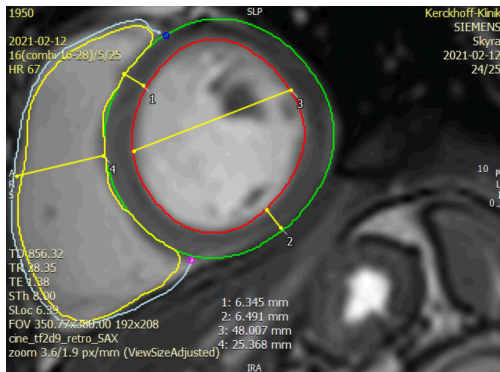


Abbildung 2.6: Volumetrie anhand einer midventrikulären Kurzachsenschnitt während der Diastole

### 2.4.4 Late Gadolinium Enhancement

Zur Detektion von LGE wurden Inversion Recovery Gradientenecho Sequenzen nach 10 - 15 Minuten nach der

Bolusapplikation ( $0,15 \text{ mmol/kg}$  Körpergewicht) des Kontrastmittels Gadopentetat-Dimeglumin (Gd-DTPA) (Dotarem<sup>®</sup>  $0,5 \text{ mmol/ml}$ , Guerbet GmbH, Sulzbach, Deutschland) durchgeführt. Die Schnitte waren analog der SSFP Cine Sequenzen und die Inversionszeit (TI) wurde so angepasst, dass das Signal des gesunden Myokards unterdrückt wurde. Das Kontrastmittel wurde mittels Kontrastmittelpumpe (Medrad<sup>®</sup> MRXperion, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland) durch die liegende Venenverweilkanüle appliziert. Diese lag vor allem in der Vena mediana cubiti und war meist zwischen 18 - 20 Gauge (Durchflussrate  $61 - 96 \text{ ml/min}$ ) groß. Typische Parameter: Echozeit (TE)  $1,97 \text{ ms}$ , Repetitionszeit (TR)  $750 \text{ ms}$ , Flipwinkel  $20^\circ$ , Bandbreite  $289 \text{ Hz/px}$ , *Field of view* (FOV)  $370 \text{ mm}$ , Voxelgröße  $1,3 \times 1,3 \times 8,0 \text{ mm}$ , Schichtdicke  $8 \text{ mm}$ .

### 2.4.5 T<sub>1</sub> Mapping

Für die T<sub>1</sub> Mapping Bilder wurde zu unterschiedlichen Inversionszeitpunkten eine definierte Anzahl an Rohbildern des basalen, midventrikulären und apikalen linken Ventrikels akquiriert. Die hierfür verwendeten MOLLI



Sequenzen lauteten 3(2)3(2)5, sodass insgesamt 11 Bilder ( $3 + 3 + 5$ ) mit einer Pause von jeweils 2 Herzschlägen aufgenommen wurden. Anatomisch wurde je ein basaler, midventrikulärer und apikaler Kurzschnitt durchgeführt. Dies wurde nativ und nach Gabe des Kontrastmittels Gadopentetat-Dimeglumin (Gd-DTPA) (Dotarem<sup>®</sup> 0,5 mmol/ml, Guerbet GmbH, Sulzbach, Deutschland) durchgeführt. Weiterhin fand eine *motion correction* (MOCO) Anwendung. Typische Parameter: Echozeit (TE) 1,14 ms, Repetitionszeit (TR) 367,29 ms, Bandbreite 108 Hz/px, *Field of view* (FOV) 350 mm, Voxelgröße 1,4 x 1,4 x 8,0 mm, Schichtdicke 8 mm, nichtselektiver Inversionspuls, minimale Inversionszeit 260 ms, Inversionszeitzuwachs 30 ms, Flipwinkel 50°.

### 2.4.6 Auswertung Mapping

Für die Auswertung der Mapping Bilder wurden die midventrikulären Schichten ausgewählt und der Farbkontrast optimiert.

Die ROI für das Myokard wurde über das komplette Septum ohne Einbezug der Insertionsstelle des rechten

in den linken Ventrikel gezeichnet. Wichtig war, dass kein Blutanteile in der ROI zu sehen waren. Etwaige Narben wurden ausgespart. Für die nativen  $T_1$  Relaxationszeiten wurde nach dem kleinstmöglichen Wert gesucht, für die post-Kontrastmittel  $T_1$  Relaxationszeiten die größtmöglichen Werte.

Die ROI für die Relaxationswerte des Blutes wurde als kreisrunde Struktur im linksventrikulären Cavum eingezeichnet. Diese durfte keine Papillarmuskelanteile beinhalten. Im nativen Bild wurde nach dem größtmöglichen  $T_1$  Relaxationswert gesucht, während im post-Kontrastmittel nach dem niedrigsten Wert Ausschau gehalten wurde.

## 2.5 Auswertung der MRT Daten

### 2.5.1 CVI42

Als klinische Auswertungssoftware wurde CVI42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada) genutzt.

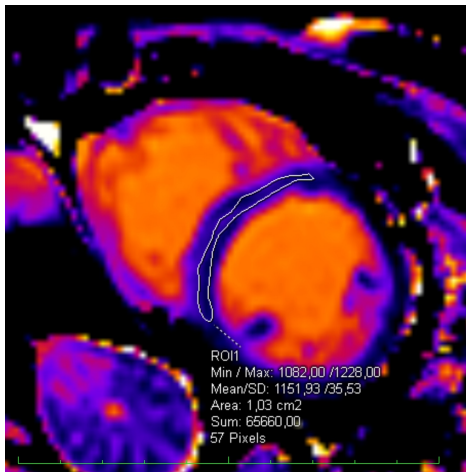


Abbildung 2.7: T<sub>1</sub> Mapping beispielhaft am midventrikulären Septum ohne Kontrastmittel

### 2.6 Statistische Auswertung

#### 2.6.1 Stata

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software Stata (StataCorp LLC, College Station, Texas, USA).

Die Kohortenzuordnung erfolgte zufällig über *random numbers*. Hierfür wurden auf dem Zufallsprinzip basierend Zahlen zwischen 0 und 1 vergeben. Alle Einträge unter 0,5 wurden der Derivationskohorte, alle restlichen der Validierungskohorte zugeschrieben.

Mit der Derivationskohorte wurde die Korrelation zwischen  $R_1$  Blut und dem Hämatokrit berechnet. Weiterhin folgte eine lineare Regression zwischen dem gemessenen Hämatokrit und  $R_1$  Blut. Nach bekannter Formel wurde daraus ein synthetischer Hämatokrit berechnet und dieser in der Validationskohorte und dem gesamten Datensatz mit dem gemessenen Hämatokrit korreliert. Dasselbe wurde für das ECV und das synthetische ECV durchgeführt.

Des Weiteren wurde eine Kreuztabelle zwischen pathologisch gemessenen ECV und dem pathologischen synthetischen ECV erstellt. Der Grenzwert zwischen norm-

wertigen und pathologischem ECV beträgt 32 %.

Weiterhin wurden Korrelationen zwischen dem gemessenen ECV und dem synthetischen ECV nach jeweiliger Hauptdiagnose berechnet.

Graphisch wurden Bland-Altman Diagramme erstellt. Verglichen wurde das ECV mit dem synthetischen ECV jeweils für die Validierungskohorte und den gesamten Datensatz.

Deskriptiv wurde eine nach Kohorten gruppierte Tabelle mit den verschiedenen Variablen erstellt. Die Kohorten wurden bei kategorialen Variablen mittels exaktem Test nach Fisher und bei kontinuierlichen Variablen mittels t-Test verglichen.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Patientencharakteristika

### 3.1.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Bis September 2019 wurden 1.132 Patienten in die Studie eingeschlossen, wovon 367 (32,4 %) weiblich und 765 (67,6 %) männlich waren. Die zufällige Aufteilung in die Derivation- und die Validationskohorte zeigt für das Geschlecht im exaktem Test nach Fisher keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,375$ ). Das mittlere Alter betrug  $60,9 \pm 15,09$  Jahre. Der durchschnittliche Body Mass Index (BMI) war  $27,55 \pm 5,2$   $\text{kg}/\text{m}^2$ . Die Körperoberfläche (BSA) betrug  $2,01 \pm 0,25$   $\text{m}^2$ . Die drei letztgenannten Variablen zeigten beim t-Test keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kohorten (Tabelle 3.1, Seite 70).

### 3 Ergebnisse

Tabelle 3.1: Übersicht über allgemeine Patientencharakteristika

Variable	Total (n = 1.132)	Derivation (n = 564)	Validation (n = 568)	P- Wert
<b>Geschlecht</b>				
männlich	765 (67,6%)	374 (66,3%)	391 (68,8%)	0,375
weiblich	367 (32,4%)	190 (33,7%)	177 (31,2%)	
Alter	60,90 ± 15,09	61,63 ± 15,24	60,18 ± 14,92	0,106
Body Mass Index	27,55 ± 5,20	27,51 ± 5,06	27,59 ± 5,35	0,800
Körperoberfläche	2,01 ± 0,25	2,01 ± 0,25	2,02 ± 0,24	0,506

#### 3.1.2 Kardiale Risikofaktoren

Die oben genannten kardialen Risikofaktoren wurden erhoben. So zeigten 19,3 % aller Patienten einen Diabetes mellitus. Eine vorbekannte KHK war häufiger zu finden (43,6 %). In der Gesamtkohorte zeigte sich häufiger ei-

### 3 Ergebnisse

ne bekannte Dyslipidämie (49,4 %) und einen positiven Raucherstatus (Ex-Raucher 34,6 %, ja: 22,9 %). Einen Myokardinfarkt vor dem Einschlusszeitpunkt wiesen 22,2 % der Patienten auf. Einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Derivation- und Validierungskohorte im exaktem Test nach Fisher zeigte ausschließlich die Variable Dyslipidämie ( $p = 0,012$ ). Einen Überblick bietet Tabelle 3.2 (Seite 71).

Tabelle 3.2: Übersicht über kardiale Risikofaktoren

Variable	Total (n = 1.132)	Derivation (n = 564)	Validation (n = 568)	P-Wert
<b>Diabetes mellitus</b>				
ja	218 (19,3%)	114 (20,2%)	104 (18,3%)	0,502
nein	909 (80,3%)	447 (79,3%)	462 (81,3%)	
fehlend	5 (0,5%)	3 (0,6%)	2 (0,4%)	
<b>arterielle Hypertonie</b>				



### 3 Ergebnisse

Tabelle 3.2: Übersicht über kardiale Risikofaktoren  
(Fortsetzung)

Variable	Total	Deviation	Validation	P-Wert
ja	764 (67,5%)	391 (69,3%)	373 (65,7%)	0,162
nein	364 (32,2%)	170 (30,1%)	194 (34,2%)	
fehlend	4 (0,4%)	3 (0,6%)	1 (0,2%)	
<b>Dyslipidämie</b>				
ja	559 (49,4%)	256 (45,4%)	303 (53,3%)	0,012
nein	563 (49,7%)	302 (53,5%)	261 (46,0%)	
fehlend	10 (0,9%)	6 (1,2%)	4 (0,4%)	
<b>Raucher</b>				
	392 (34,6%)	194 (34,4%)	198 (34,9%)	0,990
Ex-Raucher				
ja	259 (22,9%)	128 (22,7%)	131 (23,1%)	

### 3 Ergebnisse

Tabelle 3.2: Übersicht über kardiale Risikofaktoren  
(Fortsetzung)

Variable	Total	Derviation	Validation	P-Wert
nein	473 (41,8%)	237 (42,0%)	236 (41,5%)	
fehlend	8 (0,8%)	5 (1,0%)	3 (0,6%)	
<b>Koronare Herzkrankheit</b>				
ja	493 (43,6%)	242 (42,9%)	251 (44,2%)	0,366
nein	633 (55,9%)	320 (56,7%)	313 (55,1%)	
fehlend	6 (0,6%)	2 (0,4%)	4 (0,7%)	
<b>Z.n. Myokardinfarkt</b>				
ja	251 (22,2%)	118 (20,9%)	133 (23,4%)	0,263
nein	870 (76,9%)	441 (78,2%)	429 (75,5%)	
fehlend	11 (1,0%)	5 (0,9%)	2 (0,4%)	

### 3.1.3 Messungen

Der mittlere Hämatokrit betrug  $42,32 \pm 5,45$  % und zeigte im t-Test keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,482$ ) zwischen den beiden Kohorten. Die Verteilung des Kreatinins ( $0,98 \pm 0,64$  mg/dl,  $p = 0,132$ ), des systolischen ( $126,64 \pm 17,77$  mmHg,  $p = 0,967$ ) und diastolischen ( $75,49 \pm 11,71$  mmHg,  $p = 0,301$ ) Blutdruckes zeigt ebenso keine signifikanten Unterschiede im t-Test (Tabelle 3.3, Seite 74).

Tabelle 3.3: Übersicht über Messungen

<b>Variable</b>	<b>Total</b> (n = 1.132)	<b>Dervation</b> (n = 564)	<b>Validation</b> (n = 568)	<b>P-Wert</b>
Hämatokrit	$42,34 \pm 5,45$	$42,23 \pm 5,74$	$42,46 \pm 5,15$	0,482
Kreatinin	$0,98 \pm 0,64$	$1 \pm 0,79$	$0,95 \pm 0,43$	0,132
systolischer Blutdruck	$126,64 \pm 17,77$	$126,67 \pm 17,73$	$126,62 \pm 17,81$	0,967
diastolischer Blutdruck	$75,49 \pm 11,71$	$75,08 \pm 11,81$	$75,89 \pm 11,62$	0,301

### 3.1.4 Kardiale Hauptdiagnosen

Im statistischen Vergleich der kardialen Hauptdiagnosen mittels exaktem Test nach Fisher gibt es keine signifikante Unterschiede zwischen der Derviation- und Validierungskohorte ( $p = 0,460$ ). Die häufigsten kardialen Hauptdiagnosen war der negative Ischämienachweis (38,6 %), Normalbefund (16,8 %), positive Ischämienachweis (10,5 %) und die ICM (10,5 %) (Tabelle 3.4, Seite 75).

Tabelle 3.4: Übersicht der kardialen Hauptdiagnosen

Variable	Total (n = 1.132)	Derviation (n = 564)	Validation (n = 568)	P- Wert
Normalbefund	190 (16,8%)	88 (15,6%)	102 (18,0%)	0,460
Positiver Ischämie- nachweis	119 (10,5%)	65 (11,5%)	54 (9,5%)	
Negativer Ischämie- nachweis	437 (38,6%)	216 (38,3%)	221 (38,9%)	

### 3 Ergebnisse

Tabelle 3.4: Übersicht der kardialen Hauptdiagnosen  
(Fortsetzung)

Variable	Total	Derviation	Validation	P- Wert
Ischämische	119	59	60	
Kardiomy- opathie	(10,5%)	(10,5%)	(10,6%)	
Dilatative	88	46	42	
Kardiomy- opathie	(7,8%)	(8,2%)	(7,4%)	
Hypertrophe	13	8	5	
Kardiomy- opathie	(1,1%)	(1,4%)	(0,9%)	
Hypertensive	13	9	4	
Kardiomy- opathie	(1,1%)	(1,6%)	(0,7%)	
Akute	42	12	30	
Myokarditis	(3,7%)	(2,1%)	(5,3%)	
Chronische	17	9	8	
Myokarditis	(1,5%)	(1,6%)	(1,4%)	
Amyloidose	4	2	2	
	(0,4%)	(0,4%)	(0,4%)	

## 3 Ergebnisse

Tabelle 3.4: Übersicht der kardialen Hauptdiagnosen  
(Fortsetzung)

Variable	Total	Deviation	Validation	P-Wert
Sarkoidose	12 (1,1%)	8 (1,4%)	4 (0,7%)	
CTEPH <sup>a</sup>	11 (1,0%)	7 (1,2%)	4 (0,7%)	
Perikarditis	9 (0,8%)	4 (0,7%)	5 (0,9%)	
andere	48 (4,3%)	27 (4,9%)	21 (3,7%)	
fehlend	10 (0,9%)	4 (0,7%)	6 (1,1%)	

<sup>a</sup> Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

## 3.2 MRT Messungen

### 3.2.1 Volumetrie

Die mittels MRT erhobene Messwerte der LV-EF (52,65 ± 15,83 %,  $p = 0,187$ ) und des LV-Massenindex (53,56 ± 19,36 g/m<sup>2</sup>,  $p = 0,859$ ) zeigten keine statistisch signi-

### 3 Ergebnisse

fikanten Unterschiede im t-Test. Dies gilt auch für den LV-ESVI ( $45,21 \pm 32,04 \text{ ml/m}^2$ ,  $p = 0,032$ ), aber nicht für den LV-EDVI ( $88,19 \pm 32,61 \text{ ml/m}^2$ ,  $p = 0,011$ ). Ein Überblick bietet Tabelle 3.5 (Seite 78).

Tabelle 3.5: Übersicht der MRT Volumetrie

<b>Variable</b>	<b>Total</b> (n = 1.132)	<b>Dervation</b> (n = 564)	<b>Validation</b> (n = 568)	<b>P-Wert</b>
LV-EF <sup>a</sup>	52,65 ± 15,83	53,28 ± 15,44	52,02 ± 16,20	0,187
LV-EDVI <sup>b</sup>	88,19 ± 32,61	85,63 ± 30,45	90,73 ± 34,46	0,011
LV-ESVI <sup>c</sup>	45,21 ± 32,04	43,09 ± 29,50	47,31 ± 34,27	0,032
LV-	53,56 ±	53,45 ±	53,66 ±	0,859
Massenindex <sup>d</sup>	19,36	18,64	20,06	

<sup>a</sup> linksventrikuläre Ejektionsfraktion

<sup>b</sup> linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex

<sup>c</sup> linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex

<sup>d</sup> linksventrikulärer Massenindex

#### 3.2.2 Gewebscharakterisierung

Das ECV betrug  $26,19 \pm 5,6$  %. Die Verteilung auf beide Gruppen ist nach dem t-Test gleich ( $p = 0,409$ ).

Ein Überblick bietet Tabelle 3.6 (Seite 79).

Tabelle 3.6: Übersicht der MRT Gewebscharakterisierung

Variable	Total (n = 1.132)	Deviation (n = 564)	Validation (n = 568)	P- Wert
T1 nativ	1.777 ±	1.782 ±	1.773 ±	0,270
Blut	137	147	126	
T1 nativ	1.146 ±	1.146 ±	1145 ±	0,759
Myokard	68	67	69	
T1 post	430 ±	426 ±	434 ±	0,071
KM Blut	65	62	69	
T1 post	590 ±	587 ±	594 ±	0,062
KM	62	62	62	
Myokard				
Lambda	0,47 ±	0,47 ±	0,47 ±	0,424
	0,10	0,11	0,10	
ECV <sup>a</sup>	26,19 ±	26,33 ±	26,06 ±	0,409
	5,60	5,59	5,61	

<sup>a</sup> extrazelluläre Volumen



### 3.3 Synthetischer Hämatokrit im $T_1$ Mapping

#### 3.3.1 Korrelation zwischen Hämatokrit und der nativen $T_1$ Relaxationszeit des Blutes

Die lineare Korrelation zwischen der nativen  $R_1$  Relaxationszeit des Blutes mit dem im Labor gemessenen Hämatokrit der Dervationskohorte zeigt einen schwachen Zusammenhang (Korrelationskoeffizient: 0,43, CI 0,36 - 0,49). Das CI nimmt bei steigendem Hämatokrit zu. Die lineare Regression dieser Variablen über die Gesamtzahl der eingeschlossenen Patienten zeigt Abbildung 3.1 (Seite 81). Die Gleichung der Regressionsgerade ist  $y = 10,09 + 57149,41x$  (Dervation)  $y = 14,346 + 49706,677x$ . Das Bestimmtheitsmaß der kompletten Patientenkohorte beträgt  $R^2 = 0,1471$  (korrigiert  $R^2 = 0,1463$ ). In der Dervationskohorte beträgt  $R^2 = 0,1843$  und  $R^2 = 0,1829$  (korrigiert).

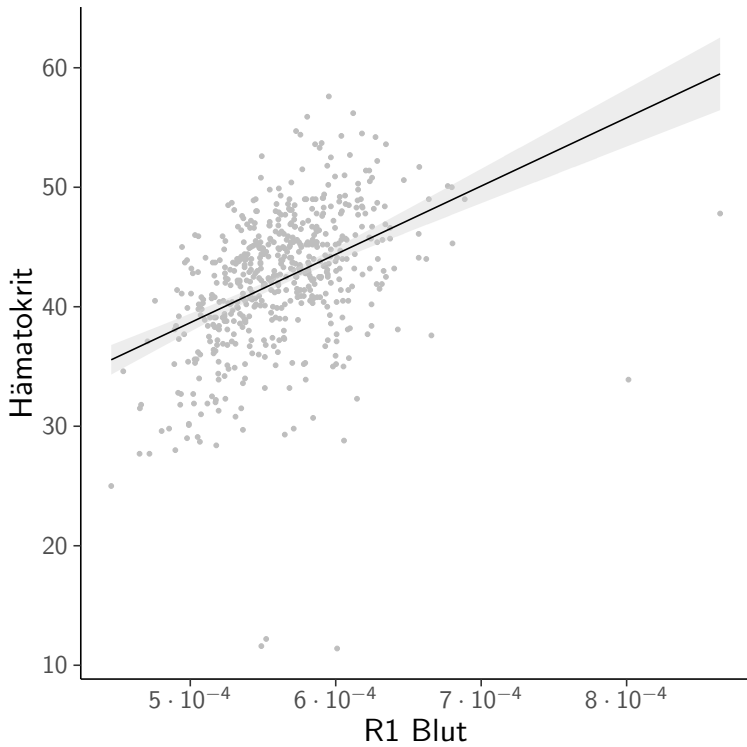
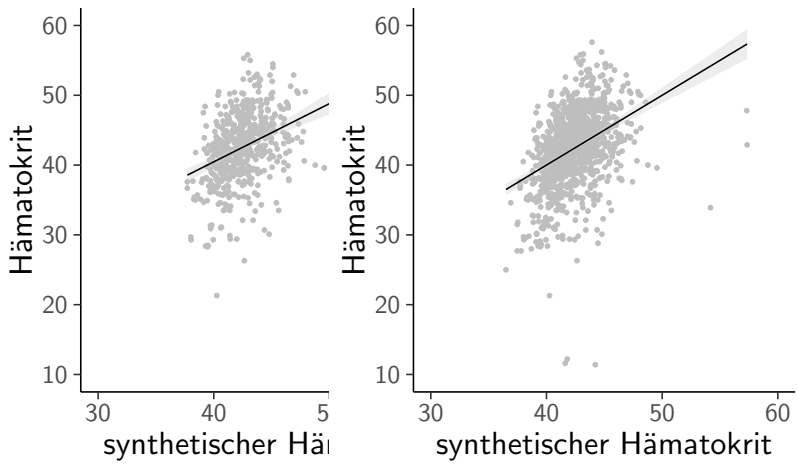


Abbildung 3.1: Lineare Regression der Relaxationszeit des Blutes zu gemessenem Hämatokrit

### 3.3.2 Korrelation zwischen gemessenem und synthetischem Hämatokrit

Die in der Validationskohorte durchgeführte lineare Regression zwischen dem gemessenen und dem synthetisch errechnetem Hämatokrit ist in Abbildung 3.2a (Seite 83) abgebildet. Die Gleichung der Regressionsgerade lautet  $y = 7,1011 + 0,8341x$ . Die Gleichung der Regressionsgerade lautet  $y = -3,253 \times 10^{-6} + 1,000x$ . Das Bestimmtheitsmaß beträgt  $R^2 = 0,1088$  und korrigiert  $R^2 = 0,1072$ . Das CI nimmt bei steigenden Werten zu. Mathematisch ergibt sich ein Korrelationskoeffizienten nach Pearson von 0,33 (CI 0,26 - 0,40).

Die lineare Korrelation zwischen dem gemessenen und dem synthetisch errechnetem Hämatokrit aller Patienten ist in Abbildung 3.2b (Seite 83) abgebildet. Die Gleichung der Regressionsgerade lautet  $y = -3,253 \times 10^{-6} + 1,000x$ . Das Bestimmtheitsmaß beträgt  $R^2 = 0,1471$  und korrigiert  $R^2 = 0,1463$ . Das CI nimmt bei steigenden Werten zu. Mathematisch ergibt sich ein Korrelationskoeffizienten nach Pearson von 0,38 (CI 0,33 - 0,43).



(a) Validationskohorte

(b) Alle Patienten

Abbildung 3.2: Lineare Regression synthetischer zu gemessenem Hämatokrit

## 3.4 Synthetisches ECV im T<sub>1</sub>

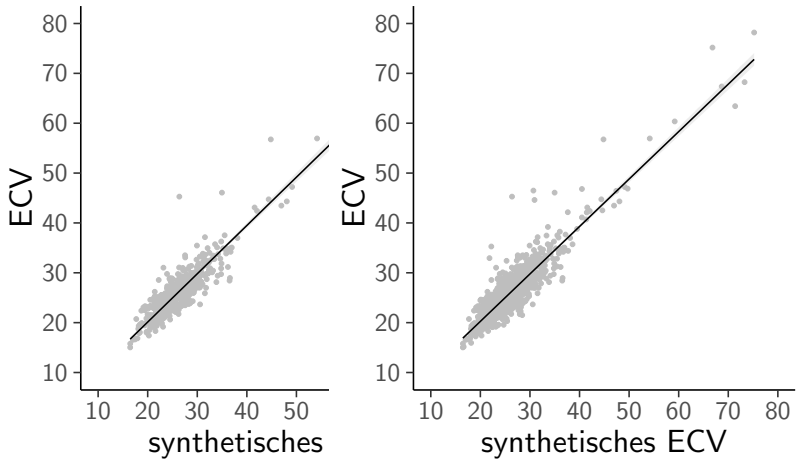
### Mapping

#### 3.4.1 Korrelation zwischen ECV und synthetischem ECV

Die in der Validationskohorte durchgeführte lineare Regression zwischen dem gemessenen und dem synthetisch errechnetem ECV ist in Abbildung 3.3a (Seite 85) abgebildet. Die Gleichung der Regressionsgerade lautet  $y = 0,007465 + 0,009685x$ . Das Bestimmtheitsmaß beträgt  $R^2 = 0,8289$  und korrigiert  $R^2 = 0,8286$ . Das CI nimmt bei steigenden Werten zu. Mathematisch ergibt sich ein Korrelationskoeffizienten nach Pearson von 0,91 (CI 0,90 - 0,92).

Die durchgeführte lineare Regression zwischen dem gemessenen und dem synthetisch errechnetem ECV aller Patienten ist in Abbildung 3.3b (Seite 85) abgebildet. Die Gleichung der Regressionsgerade lautet  $y = 0,0122375 + 0,0095155x$ . Das Bestimmtheitsmaß beträgt  $R^2 = 0,8234$  und korrigiert  $R^2 = 0,8232$ . Das CI nimmt bei steigenden Werten zu. Mathematisch ergibt sich ein Korrelationskoeffizienten nach Pearson von 0,91

(CI 0,90 - 0,92).



(a) Validationskohorte

(b) Alle Patienten

Abbildung 3.3: Lineare Regression des ECV zu synthetischem ECV

#### 3.4.2 Abweichungen zwischen ECV und synthetischem ECV

Das Bland-Altman Diagramm zeigt die Abweichung zwischen zwei Methoden. Hier wurde das gemessene und synthetisch errechnete ECV verglichen. Dabei ist auf der Ordinate die Abweichung als Differenz und auf der Abszisse der Mittelwert aufgetragen. Die meisten Mess-

punkte befinden sich im Bereich von 20 - 35 %. Die mittlere Abweichung der beiden ECV beträgt -0,08 (CI -0,27 - 0,12). Der minimale und maximale Mittelwert beträgt 15,75 und 76,71. Die minimale und maximale Abweichung beträgt -8,08 und 18,90. Weiterhin ist die Regressionsgerade mit deren Konfidenzintervall eingezeichnet. Bei steigendem Mittelwert zeigt die Regressionsgerade einen Anstieg und das Konfidenzintervall nimmt zu ( $y = 0,065 \times -1,8$ ). Das Konfidenzintervall schneidet die obere Zustimmungsgrenze (4,48 CI 4,15 - 4,81) bei hohen Mittelwerten. Die untere Zustimmungsgrenze (-4,63 CI -4,96 - -4,31) bleibt unberührt. Im gepaarten Pitman-Morgan Test ist das Verhältnis der Varianzen im CI 1,06 - 1,21 ( $p = 0,0004$ ). Die Varianzen betragen 31,44 für das gemessene und 27,78 für das synthetisch errechnete ECV. Das Bland-Altman Diagramm zeigt Abbildung 3.4 (Seite 87).

Das Bland-Altman Diagramm zeigt die Abweichung zwischen zwei Methoden. Hier wurde das gemessene und synthetisch errechnete ECV verglichen. Dabei ist auf der Ordinate die Abweichung als Differenz und auf

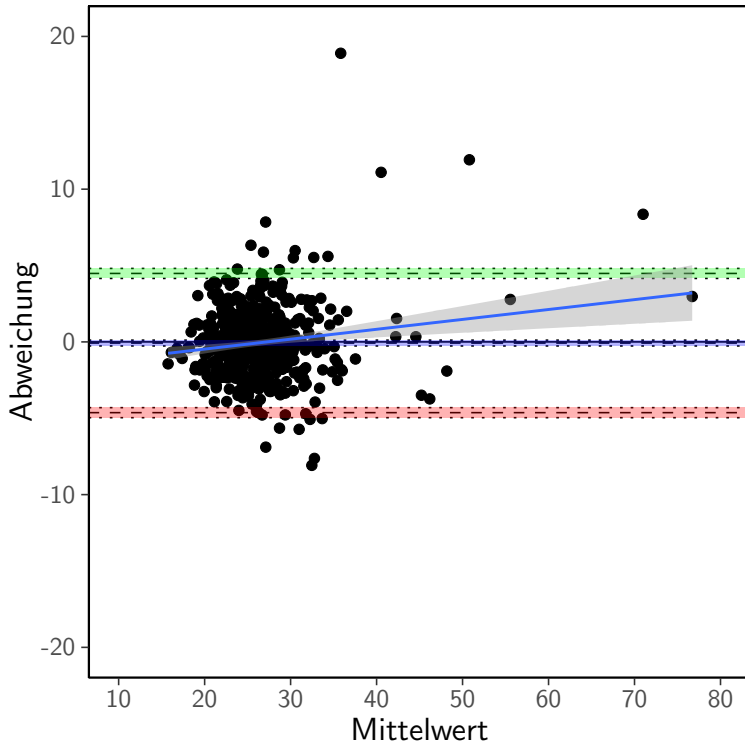


Abbildung 3.4: Bland-Altman des ECV zu  
synthetischem ECV mit  
Abweichungstendenz der  
Validationskohorte



der Abszisse der Mittelwert aufgetragen. Die meisten Messpunkte befinden sich im Bereich von 15 - 35%. Die mittlere Abweichung der beiden ECV beträgt -0,05 (CI -0,19 - 0,09). Der minimale und maximale Mittelwert beträgt 15,75 und 76,71. Die minimale und maximale Abweichung beträgt -8,08 und 18,90. Weiterhin ist die Regressionsgerade mit deren Konfidenzintervall eingezeichnet. Bei steigendem Mittelwert zeigt die Regressionsgerade einen Anstieg und das Konfidenzintervall nimmt zu ( $y = 0,05 \times -1,4$ ). Beide bewegen sich innerhalb der oberen und unteren Zustimmungsgrenze (-4,69 CI -4,92 - -4,45 und 4,59 CI 4,35 - 4,83). Im gepaarten Pitman-Morgan Test ist das Verhältnis der Varianzen im CI 1,05 - 1,15 ( $p = 0,0002$ ). Die Varianzen betragen 31,33 für das gemessene und 28,49 für das synthetisch errechnete ECV. Das Bland-Altman Diagramm zeigt Abbildung 3.5 (Seite 89).

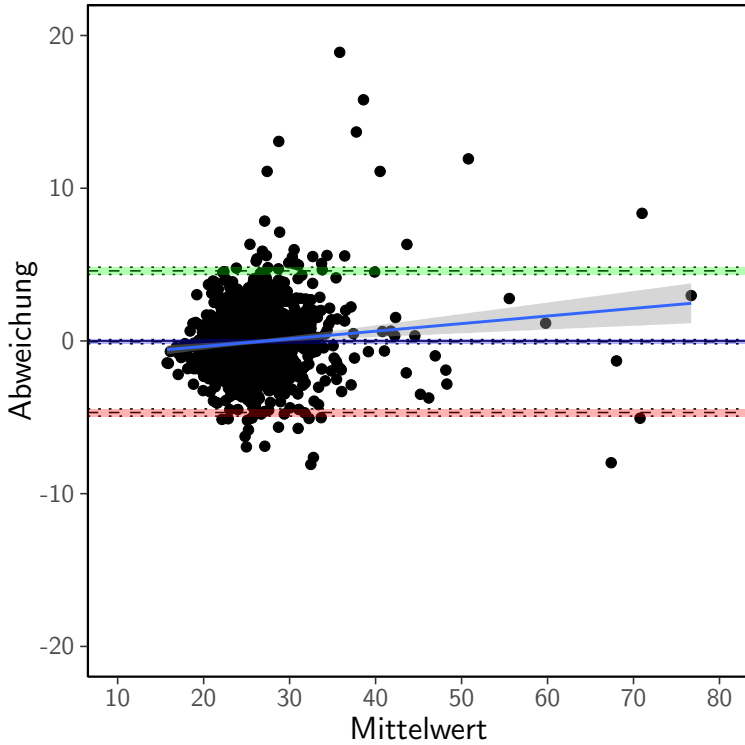


Abbildung 3.5: Bland-Altman des ECV zu  
synthetischem ECV mit  
Abweichungstendenz aller Patienten

### **3.4.3 Korrelation zwischen ECV und synthetischem ECV nach der kardialen Hauptdiagnose**

Die Korrelation zwischen dem gemessenen und dem synthetisch errechnetem ECV nach der kardialen Hauptdiagnose zeigt Tabelle 3.7 (Seite 90). Der schwächste Korrelationskoeffizient nach Pearson ist bei der Myokarditis (0,816) und der hypertensiven Kardiomyopathie (0,874) zu finden. Die anderen Korrelationskoeffizienten sind allesamt über 0,9. Die stärksten Korrelationen finden sich bei der ICM (0,941), der Ischämie (0,924) und der DCM (0,920).

Tabelle 3.7: Übersicht über die Korrelation des synthetischen ECV zur kardialen Hauptdiagnose

<b>Hauptdiagnose</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Korrelation</b>
Normalbefund	190	0,933
Positiver	119	0,924
Ischämienachweis		
Negativer	437	0,891
Ischämienachweis		

Tabelle 3.7: Übersicht über die Korrelation des synthetischen ECV zur kardialen Hauptdiagnose (*Fortsetzung*)

<b>Hauptdiagnose</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Korrelation</b>
Ischämische	119	0,941
Kardiomyopathie Dilatative	88	0,920
Kardiomyopathie Hypertrophe	13	0,892
Kardiomyopathie Hypertroph-obstruktive	1	
Kardiomyopathie Rechtsherzbelastung	2	1,000
Hypertensive	13	0,874
Kardiomyopathie Tachymyopathie	6	0,794
Valvuläre	6	0,372
Kardiomyopathie Tako-Tsubo	3	0,905
Kardiomyopathie Akute Myokarditis	42	0,785
Chronische Myokarditis	17	0,910
Tumor	2	1,000

Tabelle 3.7: Übersicht über die Korrelation des synthetischen ECV zur kardialen Hauptdiagnose (*Fortsetzung*)

Hauptdiagnose	Anzahl	Korrelation
Shunt	4	0,310
Amyloidose	4	0,985
Sarkoidose	12	0,976
Abstoßungsreaktion	1	
CTEPH <sup>a</sup>	11	0,951
Perikarditis	9	0,764
Systemerkrankung	1	
Sonstiges	22	0,889
fehlend	10	0,943

<sup>a</sup> Chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie

#### 3.4.4 Kreuztabelle des Normalbefunds zur Pathologie anhand dem ECV und synthetischem ECV

Die Einteilung in Normalbefund und Pathologie anhand des ECVs und dem synthetischen ECVs zeigt Tabelle 3.8 (Seite 93). Der Pearson Chi Quadrat Test ( $\chi^2$ )

### 3 Ergebnisse

---

---

ergibt 519,94 ( $p < 0,0001 = 4 \cdot 10^{-115}$ ). Die Sensitivität beträgt 69 % und die Spezifität 97 %, der positive prädiktive Wert 73 % und der negative prädiktive Wert 96 %.

Tabelle 3.8: Kreuztabelle

---

		Synthetisches ECV		
		normal	pathologisch	Total
ECV	normal	973	32	1.005
	pathologisch	39	88	127
	Total	1.012	120	1.132

---

# 4 Diskussion

## 4.1 Synthetischer Hämatokrit im T<sub>1</sub> Mapping

### 4.1.1 Korrelation zwischen gemessenem und synthetischem Hämatokrit

Der Zusammenhang zwischen dem gemessenen und dem synthetischen Hämatokrit (Kapitel 3.3.2, Seite 82) zeigte eine schwache Korrelation (Dervationskohorte: Korrelationskoeffizienten nach Pearson 0,33 [CI 0,26 - 0,40], Validationskohorte: 0,38 [CI 0,33 - 0,43]). Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Autoren, die sowohl den gleichen Zusammenhang als auch die gleiche Stärke des Zusammenhangs finden konnten [92, 167, 189].

In der von Robison et al. durchgeführte Studie wurde neben der laborchemischen Bestimmung des Hämatokrits

dieser zusätzlich nicht invasiv mittels der  $T_1$  Relaxationszeit synthetisch und mittels Pulsoximeter an 123 Studienteilnehmern bestimmt. Der in 1,5 Tesla Gerät bestimmte synthetische Hämatokrit ( $n = 74$ ) zeigte im Vergleich zum laborchemisch bestimmten Hämatokrit kein statistisch signifikanten Unterschied [175].

Shang et al. zeigte in seiner Studie, dass die Differenz zwischen synthetischen und gemessenen Hämatokrit eine deutliche lineare Korrelation mit dem gemessenen Hämatokrit aufzeigt ( $R^2 = 0,81$ ). Graphisch wird deutlich, dass bei größeren gemessenen Hämatokritwerten der synthetische Wert zu niedrig erscheint [189].

In den Graphen (Abbildung 3.2, Seite 83) fällt weiterhin auf, dass die Konfidenzintervalle mit steigenden Hämatokritwerten größer werden. Das liegt vermutlich daran, dass die Anzahl der Patienten mit steigenden Hämatokritwerten abgenommen hat.



### 4.1.2 Korrelation zwischen Hämatokrit und der native $T_1$ Relaxationszeit des Blutes

In der linearen Korrelation zwischen der nativen Relaxationszeit des Blutes mit dem im Labor gemessenem Hämatokrit (Kapitel 3.3.1, Seite 80) zeigt einen schwachen Zusammenhang (Korrelationskoeffizient: 0,43, CI 0,36 - 0,49). Verglichen mit anderen Studien zeigt sich mit 3 Tesla Geräten eine Übereinstimmung [49]. In dieser Studie von Fent et al. wurden 421 Patientendaten, die aus klinischer Indikation oder zu Forschungszwecken ein  $T_1$  Mapping an 1,5 ( $n = 203$ ) oder 3 Tesla ( $n = 218$ ) Geräten bekommen haben, ausgewertet. Es wurden zufällig für jeweils 1,5 und 3 Tesla zwei Gruppen gebildet. Aus jeweils einer Gruppe wurde die Korrelation zwischen der  $T_1$  Relaxationszeit und dem gemessenen Hämatokrit gebildet. Die lineare Korrelationen waren jeweils statistisch signifikant, jedoch war die Übereinstimmung in der 1,5 Tesla Gruppe besser. Diese Zahlen können mit weiteren Studien an 1,5 Tesla Geräten untermauert werden [92, 203]. Eine von Shang et al. durchgeführte Studie an einem 3 Tesla Gerät zeigt

eine schwächere Korrelation im Vergleich zu unseren Daten.

## 4.2 Synthetisches ECV im T<sub>1</sub>

### Mapping

#### 4.2.1 Korrelation zwischen ECV und synthetischem ECV

Die lineare Korrelation zwischen dem gemessenen und dem synthetischen ECV ergab in der Validationskohorte und bei allen Patienten einen starken Zusammenhang (0,91 [CI 0,90 - 0,92], siehe Kapitel 3.4.1, Seite 85).

Als erstes sollte man sich die von Treibel et al. durchgeführte Studie näher betrachten. Hier wurden 427 Teilnehmer eingeschlossen. Diese waren zum Teil Gesunde (n = 66) und zum Teil mit kardialen Erkrankungen. Am häufigsten lag eine Aortenklappenstenose (n = 123), gefolgt von Patienten mit post-Anthrasyklone Chemotherapie nach histologisch bewiesenem Mammakarzinom (n = 96), kardialer ATTR-Amyloidose (n = 74) und HCM (n = 66) vor [203]. Diese wurden jeweils nach Diagnose in die Derivations- und Validationsko-

horte randomisiert. An 18 Patienten, die bei schwerer Aortenklappenstenose einen operativen Aortenklappenersatz konnte intraoperativ eine basal linksventrikuläre septal zu verortende myokardiale Biopsie entnommen werden, welche histologisch untersucht wurde. Alle 427 Teilnehmer wurden an einem 1,5 Tesla Gerät mit MOLLI und *Shortened modified Look-Locker inversion recovery* (shMOLLI) Sequenzen untersucht. In beiden Methoden zeigten sich für das ECV starke Korrelationen ( $R^2 = 0,97$ ) [203]. Aufgrund der Erkrankungsbilder betont diese Studie vor allen Dingen die gute diagnostische Genauigkeit bei Patienten mit hohen ECV Werten.

Unsere Ergebnisse stützen die Annahme, dass eine starke Korrelation zwischen dem synthetischen und gemessenen ECV vorliegen, wenngleich unsere Korrelation etwas schwächer ausfällt. Es bleibt festzuhalten, dass sich unsere Studien im Patientenkollektiv deutlich unterscheiden. Die Hälfte der Patienten, wie z.B. die Aortenklappenstenose- oder die Mammakarzinom Patienten sind in unseren Patienten nicht repräsentiert ( $n = 219, 51,3\%$ ). Weiterhin ist der Anteil der an ATTR-Amyloidose Patienten deutlich höher im Vergleich zu

unserer Kohorte (17,3 % vs. 0,4 %). Trotz dieser Unterschiede beschreiben beide Studien einen großen Zusammenhang zwischen dem synthetischen zum gemessenen ECV, sodass dieser Parameter eine gewisse Robustheit auszustrahlen scheint. Da sich die Korrelationen sowohl in einem Kollektiv mit deutlich erhöhtem ECV als auch an einem gemischten Kollektiv mit zahlreichen Gesunden gleichen, spricht das für die Allgemeingültigkeit des Ergebnisses.

Zusätzlich zeigte das synthetische ECV eine im Vergleich zum gemessenen ECV in der histologischen Korrelation eine minimal schwächere Korrelation ( $R^2 = 0,67$  vs.  $R^2 = 0,61$ ). Dieser Unterschied zwischen den beiden Methoden der ECV Bestimmung zeigte keine statistische Signifikanz. Es kann davon ausgegangen werden, dass das ECV den Kollagenvolumenanteil ausreichend gut beschreibt [203].

Kammerlander et al. untersuchte an 513 Patienten in einer prospektiven T<sub>1</sub> Mapping Register die Übereinstimmung eines synthetischen am gemessenen ECV. An den ersten 200 eingeschlossenen Patienten wurde eine Formel zur Bestimmung des synthetische Hämatokrits

erstellt, welche an den restlichen 313 Patienten angewendet wurde. Weiter folgend wurde das synthetische ECV daraus bestimmt. Darüber hinaus wurde ein zweites synthetisches ECV basierend auf der von Treibel et al. publizierte Berechnungsformel. Beide Berechnungswege zeigen eine starke Übereinstimmung, die jedoch etwas stärker bei der von Kammerlander et al. eigens aufgestellten Formel ausgeprägt ist ( $R^2 = 0,903$  und  $R^2 = 0,920$ ) [92].

Verglichen mit den hier vorliegenden Ergebnissen bestätigt sich die starke Übereinstimmung zwischen dem synthetischen und gemessenen ECV. Weiterhin bleibt festzuhalten, dass eine selbst durchgeführte Korrelation zwischen dem Hämatokrit und der  $T_1$  Relaxationszeit an einer Derviationskohorte des eigenen Patientenkollektivs bessere Ergebnisse zeigt im Vergleich zur publizierten Formel von Treibel et al. Dies ist plausibel, da die Formeln aus kollektivbezogenen Regressionsrechnungen hergeleitet werden. Dennoch zeigt die Studie von Kammerlander et al., dass ebenso Regressionsgleichungen aus fremden Kollektiven funktionieren, sodass hier ein weiterer Beleg für die Generalisierbarkeit der Ergebnisse

vorliegt.

Methodisch zeigt sich ein vergleichbares Vorgehen bei der Patientenakquirierung. In der Zusammenstellung der Derivationskohorte unterscheiden sich die methodischen Vorgehensweisen in dieser Studie. Kammerlander et al. haben die Derivationskohorte auf die ersten 200 eingeschlossenen Patienten basiert. In unserer Studie wurde dies mittels Zufallsprinzip auf einer mehr als doppelt so großen Patientenkohorte die Zuordnung getroffen. So können sicherer systematische Fehlerquellen auf beide Gruppen gleich aufgeteilt werden, sodass dieses statistische Prinzip überlegen erscheint.

Fent et al. führte an 421 Patienten ein  $T_1$  Mapping durch, wovon 203 an einem 1,5 Tesla und 218 an einem 3 Tesla Gerät untersucht wurden. Die zwei verwendeten MRT Geräte stammen von der gleichen Firma, während sich das Patientenkollektiv mit verschiedenen Erkrankungen zusammensetzte (1,5 Tesla: 47 Herzklappenerkrankungen, 44 STEMI, 112 klinische Indikation vs. 3 Tesla: 26 Gesunde, 159 rheumatoide Arthritis, 33 HCM) [49]. Es zeigte sich für beide magnetischen Flussdichten starke Korrelationen (1,5 Tesla:  $R^2 = 0,95$ , 3 Tesla:  $R^2$

= 0,92) [49]. Wenn man diese Korrelationen miteinander vergleicht, zeigt sich vermutlich kein klinisch relevanter Unterschied. Dies wird weiterhin gestützt, da es sich um zwei unterschiedliche Patientenkohorten handelt.

Eine weitere Studie wurde an einem 3 Tesla Gerät durchgeführt. Shang et al. führte eine retrospektive Studie an 226 Patienten, die zufällig in zwei Gruppen ( $n = 121$  vs.  $n = 105$ ) geteilt wurden. Das Teilnehmerfeld setzte sich aus Gesunden ( $n = 45$ ), Diabetes mellitus Typ 2 ( $n = 60$ ) und HCM ( $n = 93$ ) Patienten zusammen. Die verbleibenden 28 Patienten litten an DCM ( $n = 9$ ), chronischer Myokardinfarkt ( $n = 6$ ), Myokarditis ( $n = 4$ ), Hypertonie ( $n = 4$ ), kardialer Amyloidose ( $n = 2$ ), ARVC ( $n = 2$ ) und linksventrikulärer Non-Compaction Kardiomyopathie (NCCM) ( $n = 1$ ) [189]. Es zeigte sich wiederum eine starke Korrelation zwischen dem synthetischen und gemessenen ECV in der Derivationskohorte ( $R^2 = 0,87$ ). In der Validationskohorte fiel die Korrelation schwächer aus ( $R^2 = 0,70$ ). Die bestimmte Differenz zwischen synthetischem und gemessenem korrelierte mit dem gemessenen ECV

schwach in der Derivations- und moderat in der Validationskohorte ( $R^2 = 0,10$  vs.  $R^2 = 0,21$ ) [189]. Auch wenn die Korrelation in dieser Studie von Shang et al. schwächer ausfiel als in unserer Kohorte, so zeigt sich trotzdem ein deutlicher Zusammenhang zwischen den synthetischen und gemessenen ECV Werten. Methodisch unterscheiden sich diese Studien von retro- zu prospektivem Design. Des Weiteren ist das Patientenkollektiv kleiner und mit anderen Krankheitsbildern ausgestattet. Im Gegensatz zum oben beschriebenen Hämatokrit korreliert die Differenz zwischen den synthetischen und gemessenen Werten kaum.

Robison et al. untersuchte an 123 Teilnehmern an einem 1,5 (n = 74) und 3 Tesla Gerät (n = 34) prospektiv den Zusammenhang zwischen synthetischen und gemessenem ECV. Der synthetische ECV wurde nur an der 1,5 Tesla Gruppe bestimmt. Dieser zeigte eine exzellente Korrelation ( $R^2 = 0,92$ ). Leider kann dieses Ergebnis nicht direkt zwischen 3 Tesla Geräten verglichen werden, jedoch zeigen die Ergebnisse eine hervorragende Übereinstimmung.

Raucci et al. schloss 140 Kinder und junge Erwach-



sene ein, an denen 163 kardiale MRT durchgeführt wurden. Bei 146 Untersuchungen lag ein tagesaktueller Hämatokrit vor, sodass diese in die Auswertung eingingen. Das mittlere Alter lag bei  $16,4 \pm 6,4$  Jahre. Das ECV wurde septal und der midventrikulären freien Wand des linken Ventrikels bestimmt. Das synthetische ECV wurde nach der von Treibel et al. publizierten Formel berechnet [203]. Zudem erstellten Raucci et al. ein eigenes Model. Das synthetische ECV korreliert bei dem eigens erstellten Model besser (Septal:  $R^2 = 0,72$  vs.  $R^2 = 0,83$ , freie Wand:  $R^2 = 0,80$  vs.  $R^2 = 0,87$ ). Die Korrelationen sind nicht von der Herzfrequenz betroffen [167]. Hier zeigen sich schwächere Korrelationen im Vergleich zu unserer Studie.

Verglichen mit den oben erwähnten Studien ist festzuhalten, dass die hier untersuchte Population mit 1.132 Patienten deutlich größer ist. Die meisten Untersuchungen sind an Kohorten mit einer Größe von 10 % durchgeführt worden. Die Studie mit den mit Abstand meisten untersuchten Patienten ( $n = 513$ ) von Kammerlander et al. bietet nicht einmal die Hälfte der Patienten unserer Studie ab. Von diesem Gesichtspunkt aus

betrachtet ist festzuhalten, dass die externe Validität mit Abstand in der vorliegenden Untersuchung am besten ist, zumal diese eine prospektive „all-comer“ Studie darstellt.

### 4.2.2 Abweichung zwischen ECV und synthetischem ECV

Betrachtet man die Abweichung zwischen dem gemessenen zum synthetischen ECV (Kapitel 3.4.2, Seite 88) fällt auf, dass die meisten Messpunkte im Bereich von 20 - 35 % liegen. Die mittlere Abweichung ist sehr gering (-0,05 [CI -0,19 - 0,09]), sodass von einer guten Genauigkeit ausgegangen werden kann. Bei steigenden ECV zeigt sich eine steigende Abweichung zwischen dem synthetischen zum gemessenen ECV. Weiterhin präsentiert sich eine Zunahme des Konfidenzintervalls. Diese bleiben aber bis zu sehr hohen ECV Werten innerhalb der bestehenden Zustimmungsgrenzen. In anderen Studien wurden die Beobachtungen bestätigt [49, 92, 167, 175, 189, 203].

In der Studie von Treibel et al. zeigen sich bei sehr guter Korrelation zwischen synthetischem und gemesse-

nem ECV kaum Abweichungen ( $R^2 = 0,97$ , Standardabweichung (SD) 2,8 %). Jedoch ist festzuhalten, dass die SD bei den eingeschlossenen ATTR-Amyloidosepatienten mit 5 % deutlich höher ist. Eine Abweichungstendenz nach mittlerem ECV wurde nicht beschrieben beziehungsweise im Bland-Altman Diagramm eingetragen.

Kammerlander et al. beschreibt ebenfalls eine gute Übereinstimmung mittels Bland-Altman Analyse (Zustimmungsgrenzen -4,32 - 4,33 %). Die Werte für die Zustimmungsgrenzen sind mit unserer Studie vergleichbar. Eine Abweichungstendenz wurde leider nicht beschrieben, jedoch ist diese im Bland-Altman Diagramm zu erahnen, sodass bei höheren ECV Werten die Differenz zum gemessenem ECV zunimmt.

In der Studie von Fent et al. zeigen sich auch nur minimale Abweichungen in der Bland-Altman Analyse. In der 1,5 Tesla Gruppe beträgt diese -0,81 % (CI -4,97 - 3,35 %) und in der 3 Tesla Gruppe -0,30 (CI -3,92 - 3,33 %). Nicht zu vergessen ist das dabei oben verschiedene Patientenkollektiv. Jedoch kann das Ergebnis als Hinweis gesehen werden, dass sich das CI in höheren magnetischen Flussdichten enger gestaltet. Dies könnte

in weiteren Studien untersucht werden.

Shang et al. zeigte ähnliche Zustimmungsgrenzen (Derivationskohorte: -4,4 - 4,4 % Validationskohorte: -4,4 - 4,7 %) wie in unserer Studie. Rein optisch scheint keine Abweichungstendenz mit steigenden ECV vorzuliegen.

In der von Robison et al. durchgeführten Studie zeigt sich in der Bland-Altman Analyse, dass das synthetische im Vergleich zum mittels Pulsoxymeter bestimmte ECV ein größeres Konfidenzintervall hat (0,23 % [CI -2,82 - 3,27 % vs. -0,18 % [CI -2,85 - 2,49 %]). Dies deutet darauf hin, dass die pulsoxymetrische der synthetischen Methode in dieser Kohorte überlegen ist. Dennoch darf nicht vergessen werden, dass das Pulsoxymeter bei Patienten mit Nagellack, Kunstnägeln, Handtremor und kalten Fingern nicht anwendbar ist. In dieser Studie funktionierte die Methode bei 91 % erst nach drei Versuchen (1. Versuch: n = 77 [63 %], 2. Versuch: n = 86 [70 %], 3. Versuch: n = 112 [91 %]). Des Weiteren bleibt nicht zu vernachlässigen, dass die Genauigkeit der Hämoglobinbestimmung angezweifelt wird [140, 173]. Dennoch bleibt abzuwarten, welche Ergebnisse weitere Studien in Zukunft zeigen werden. Darüber hinaus hat

unsere Methode den Vorteil, dass sie auch retrospektiv, in Unkenntnis der Pulsoxymetrie bestimmt werden kann.

Raucci et al. beschreibt eine größere Variation. In der midventrikulären freien Wand des linken Ventrikels sind diese im Bereich von -8,0 - 6,3 %. Septal sind diese vergleichbar bei -8,0 - 6,0 %. Dies stellt eine Diskrepanz zu unseren Ergebnissen dar. Eine mögliche Ursache könnte das nicht vergleichbare Patientenkollektiv bilden. Diese Ergebnisse sollten in weiteren pädiatrischen Studien reevaluiert werden, sodass ein besseres Verständnis für die möglichen Diskrepanzen geschaffen werden kann. Aus unserer Sicht kann die Variation dadurch begrenzt werden, dass strikt nach der *ConSept* Methode gemessen wird [176]. Mit Hilfe der genannten Methode kann die Reproduzierbarkeit der nativen und kontrastmittelunterstützten erhobenen  $T_1$  Werte erheblich verbessert werden [176].

### 4.2.3 Korrelation zwischen ECV und synthetischem ECV nach der kardialen Hauptdiagnose

Die Subanalyse nach der kardialen Hauptdiagnose zeigt meistens eine gute Übereinstimmung zwischen dem synthetischen und gemessenen ECV (Kapitel 3.4.3, Seite 92). Jedoch muss man für die Interpretation der Ergebnisse die jeweilige Anzahl der eingeschlossenen Patienten dieser Erkrankung berücksichtigen.

Die Korrelationskoeffizienten sind vor allem für die Erkrankungen, die häufiger repräsentiert waren, aussagekräftig. Dies trifft auf dem Normalbefund ( $n = 190$ ), positivem und negativem Ischämienachweis ( $n = 119$  und  $n = 437$ ), ICM ( $n = 119$ ), DCM ( $n = 88$ ), akuter und chronischer Myokarditis ( $n = 42$  und  $n = 17$ ) zu. Auffallend ist, dass die Korrelationskoeffizienten im Bereich von 0,891 bis 0,941 liegen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass das synthetische dem gemessenen ECV, unabhängig von den häufig vorkommenden kardialen Hauptdiagnosen, eine starke Übereinstimmung zum gemessenen Wert zeigt. Dies deutet auf eine starke Robustheit des Parameters hin.

Die akute Myokarditis fällt aus dem Muster mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,785, was immer noch für einen deutlichen Zusammenhang steht. Die im Vergleich zu den anderen kardialen Erkrankungen deutlich niedrigere Korrelation könnte pathophysiologisch erklärbar sein, da hier ein inflammatorisches Ödem den  $T_1$  Relaxationszeitsveränderung zu Grunde liegt. Da das  $T_2$  Mapping besser Ödeme detektieren kann, ist das  $T_2$  dem  $T_1$  Mapping überlegen [123]. Nichts desto trotz darf man erwähnen, dass die lange Zeit als Referenz geltenden Lake Louis Kriterien diagnostisch dem  $T_1$  unterlegen sind [123]. Im chronischen Stadium zeigt nur das  $T_2$  Mapping akzeptable Werte [123].

Für Erkrankungen, die in dieser Studie weniger häufig vorkommen, sind die Schlussfolgerungen weniger richtungsweisend anzusehen. Darunter fällt die HCM ( $n = 13$ ), hypertensive Kardiomyopathie ( $n = 13$ ), Sarkoidose ( $n = 12$ ) und Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ( $n = 11$ ). Die jeweiligen Korrelationskoeffizienten zwischen dem synthetischen und dem gemessenen ECV liegen zwischen 0,874 - 0,976. Diese zeigen starke Übereinstimmungen an. Jedoch darf

hier die Schlussfolgerung die deutlich geringeren, aber noch zweistelligen Patientenzahlen, nicht außer Acht lassen, sodass dies als Hinweis für starke Korrelationen anzusehen ist. Weitere Studien, die mehr Patienten mit diesen Erkrankungen beinhalten, sind wünschenswert.

Da leider keine diagnosenbasierte Korrelation zwischen dem synthetischen und gemessenen ECV in der aktuellen Literatur existiert, gibt es hier ein weites Feld, was sich mit weiterer klinischer Forschung schließen lässt.

### **4.2.4 Spezifität und Sensitivität des synthetischen gegenüber des gemessenen ECVs**

Die Klassifizierung als normales oder pathologisches ECV wurde sowohl für die gemessenen und den synthetisch errechnetem ECV getroffen (Kapitel 3.4.4, Seite 93). Daraus ergab sich eine Sensitivität von 69 % und eine Spezifität von 97 % des synthetischen ECVs in der Klassifizierung des gemessenen ECVs. Falsch positiv wurden 2,83 % ( $n = 32$ ), während falsch negativ 3,45 % ( $n = 39$ ) der Patienten in der vorliegenden Kohorte zugeord-



net wurden. Somit erfolgte eine sehr niedrige Fehlzuordnung bei 6,27 % ( $n = 71$ ) der Fälle.

In der Studie von Raucci et al. wurde die Zuordnung mit zwei verschiedenen Grenzwerten untersucht. Zum einen wurde ein Grenzwert von 28,5 % für das ECV getroffen, der aus einer 11 köpfigen Kohorte der selben Arbeitsgruppe berechnet und als 3 SD über dem Mittelwert von  $24 \pm 1$  % angenommen wurde. Die Altersverteilung des Normwertkollektivs lag bei  $24,5 \pm 3,9$  Jahren und ist damit älter als die hier untersuchten Patienten ( $16,4 \pm 6,4$  Jahre) [197].

Zum zweiten wurde die Zuordnung mit einem Grenzwert, der nur 2 SD über dem gleichen publizierten Mittelwert liegt, berechnet. Dieser Grenzwert beträgt 27 %. Bei der Zuordnung wurde jeweils die Lokalisation (septal, midventrikulär der freien Wand des linken Ventrikels oder beide pathologisch) berücksichtigt.

Die Zuordnung mit dem Grenzwert von 28,5 % führte bei Verwendung des synthetischen ECV, welcher aus der für die Kohorte abgeleitete Formel errechnet wurde, führte zu einer Fehlzuordnung von 23 % ( $n = 37$ ).

In einer zweiten Klassifikation, die auf der publizierten

Formel von Treibel et al. beruht, so werden 37 % falsch zugeordnet ( $n = 59$ ).

Nutzt man den Grenzwert von 27 % verändert sich die Fehlzuordnung. Beim aus der Raucci et al. Kohorte abgeleiteten Modell beträgt diese 17 % ( $n = 27$ ) und dem aus der Treibel et al. abgeleiteten Modell 31 % ( $n = 50$ ).

Betrachtet man beide Modelle isoliert, so fällt auf, dass die Fehlzuordnung für den klinischen Alltag zu groß ausfällt. Die etwas schlechteren Werte basieren auf dem Modell, das aus einer fremden Kohorte (Treibel et al.) abgeleitet wurde, was dafür spricht, dass jede Kohorte eigens beschrieben werden sollte. Nichts desto trotz bleibt eine Fehlzuordnung zu hoch. Spannenderweise zeigen die kliniksinternen Normwerte eine schlechtere Fehlzuordnungsquote im Vergleich zu den publizierten Normwerten (23 vs. 17 %). Eine Ursache könnte darin liegen, dass die Population, an der die Normwerte in der Studie von Soslow et al. beschrieben wurden, die jetzige Studienpopulation nicht adäquat abdeckt. Unterschiede fallen in der Altersverteilung auf, da für die Normwertstudie nur Probanden zwischen 18 und

30 Jahren eingeschlossen wurden. Weiterhin musste der BMI zwischen 18 und 25 kg/m<sup>2</sup> normwertgerecht liegen. Eine Beschreibung der Studienpopulation im Bezug auf den BMI lag in der Studie von Raucci et al. nicht vor. Der Grund hierfür könnte sein, dass der BMI für Erwachsene normiert ist und die kindliche Population sich dem Gültigkeitsbereich dieser Größe entzieht.

Verglichen mit den Daten unserer Studie, zeigt sich eine sehr hohe Differenz im Anteil der Fehlzuordnungen (6,27 vs. 17 - 37 %). Bei diesem Vergleich muss man berücksichtigen, dass die Patientenkohorten sich deutlich unterscheiden. Es scheint, dass eine Übertragbarkeit von einer pädiatrischen zu einer erwachsenen Kohorte nicht gegeben ist. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass sich der Grenzwert, an welchem die Einteilung normal vs. pathologisch vorgenommen wurde, unterscheidet. Beide Grenzwerte der Studie ist mit 27 % und 28,5 % deutlich niedriger als in unserer Studie mit 32 %. Eine genaue Festlegung des Grenzwertes des ECVs, welcher auch altersabhängig sein könnte, sollte in weiteren Studien untersucht werden, sodass die erhobenen Daten reevaluiert werden könnten. Dies führt zu einer besse-

ren Einschätzbarkeit und Aussagekraft. Es bleibt abzuwarten, welche Ergebnisse weitere Studien mit Zuordnung einer spezifischen kardialen Erkrankung aufgrund des synthetischen im Vergleich zum gemessenen ECV bringen.

Darüber hinaus bleibt zu erwähnen, dass in unserer Studie mit 11 % ein sehr niedriger Anteil an pathologischem ECV vorliegt. In der Studie von Raucci et al. waren die Verhältnisse mit 11 % Normalbefunden umgekehrt. Dieser Unterschied kann möglicherweise an dem hohen Anteil ambulanter MRT Untersuchungen liegen, wobei in der vergleichenden Publikation keine Angabe zur Zusammensetzung dazu in der retrospektiven Auswertung gemacht wurde. Aus der unterschiedlichen Prävalenz resultiert eine exzellente Spezifität von 97 % in der vorliegenden Kohorte. Dies bedeutet, dass es kaum zu falsch positiven Zuordnungen gekommen ist. Die Sensitivität ist jedoch bei der geringen Prävalenz pathologischer ECVs in unserer Kohorte 69 % schlecht. Daraus ergibt sich wiederum ein sehr guter negativer (96 %) und ein schlechter positiver prädiktiver Wert (73 %).

### 4.3 MRT Messungen

#### 4.3.1 Gewebscharakterisierung

Die Gewebscharakterisierung (Kapitel 3.2.2, Seite 80) mittels ECV zeigt normwertige Messungen im Durchschnitt [35, 147, 178, 180]. Die Referenzwerte stammen von gesunden Patienten sowie freiwilligen Probanden und konnten in mehreren Studien bestätigt werden. Die Differenz zwischen der Derivations- und Validationskohorte zeigt keine statistische Signifikanz, sodass insbesondere bei zufälliger Gruppenzuteilung von vergleichbaren Bedingungen ausgegangen werden kann.

### 4.4 Limitationen

Als erste Limitation ist zu nennen, dass hier ein monozentrisches Studiendesign vorliegt. Daher wurde die Einteilung in die Kohorten zufällig durchgeführt. Bei einer großen Anzahl an auszuwertenden prospektiven Patientendaten war das die beste Möglichkeit. Dennoch wäre eine externe Validierung wünschenswert. Noch besser wäre ein internationales multizentrisches Studiendesign.

Eine weitere Limitation könnte in der Variabilität des Hämatokrits liegen. Dieser wurde bei allen Patienten tagesaktuell bestimmt. Die Blutentnahme wurde bei einigen Teilnehmern unmittelbar vor der MRT Untersuchung, bei anderen am Morgen des Untersuchungstages im Rahmen der klinisch indizierten Blutentnahme bestimmt. Die Variabilität des Hämatokrits innerhalb einiger Stunden eines Tages wurde bei der Datenaufnahme nicht berücksichtigt.

Darüber hinaus sind einige kardiale Hauptdiagnosen für eine valide Aussage zur Korrelation zwischen dem gemessenen und dem synthetischen ECV aufgrund geringer Fallzahlen nur bedingt aussagekräftig. Allerdings ist das Register als „*all-comer*“ Register ausgelegt und spiegelt daher die Alltagsrealität eines großen kardiologischen Zentrums wider und nicht ein selektioniertes Patientengut von Spezialambulanzen. Insofern sollte eine gute Generalisierbarkeit für die kardiologische Alltagsroutine gegeben sein, was aufgrund der guten Übereinstimmung unserer Ergebnisse mit anderen Studien belegt wird.

Zur Zuordnung nach pathologisch vs. normalen ECV

wurde mit einem Grenzwert von 32 % durchgeführt. Dieser Grenzwert ist aktuell in Forschungskreisen nicht abschließend festgestellt, sodass eine gewisse Möglichkeit für eine Fehleinordnung besteht. Da diese aber das gemessene und das synthetische ECV betrifft, ist dieser Fehler im Vergleich zur absoluten Betrachtungsweise reduziert.

### 4.5 Stärken

Als wichtigste Stärke dieser Arbeit ist das offene Studiendesign zu erwähnen. Dies führt dazu, dass Patienten mit vielen verschiedenen kardialen Erkrankungen eingeschlossen werden können. Das hat den Vorteil, dass Auswertungen auch krankheitsspezifisch erfolgen können und somit eine Aussage zur spezifischen Erkrankung getroffen werden kann.

Weiterhin führt die ausschließlich klinische Indikation zur Durchführung des kardialen MRT dazu, dass der zusätzliche Aufwand für den Patienten minimal ist. Zusätzlich zum MRT wurde die Aufklärung zur Studie, ein Fragebogen und eine venöse Blutentnahme bei

fehlenden Blutwerten durchgeführt, welche in der Wartezeit bis zum Start der eigentlichen Untersuchung erledigt werden konnte. Durch diesen minimalen Mehraufwand für die Patienten ist die Verzerrung aufgrund von Patienteninteressen und -eigenschaften minimal. Dies erhöht aus wissenschaftlicher Sicht schlussendlich die externe Validität, sodass die Ergebnisse leichter auf den klinischen Alltag übertragbar sind.

Eine weitere wichtige Stärke ist das Design der prospektiven Registerstudie. Daher erfolgt ein Patienteneinschluss über einen längeren Zeitraum. Hier wurden Patientendaten von 2,5 Jahren ausgewertet. Im Vergleich zu den bisher publizierten MRT Studien zeigt sich hier eine meist deutlich höhere Patientenzahl, sodass die Aussagekraft dieser Studie höher anzusetzen ist.

### 4.6 Fazit

Das  $T_1$  Mapping mit der Bestimmung des ECV stellt eine anerkannte, nichtinvasive Methode der Gewebscharakterisierung dar. Diese hat Auswirkungen auf die Dia-



agnostik, Therapieüberwachung und Prognoseabschätzung.

Aufgrund der dargestellten Ergebnisse und Einordnung in den aktuellen Forschungsstand stellt das synthetische ECV zum bereits etablierten gemessenen ECV eine Alternative dar. Die Anwendbarkeit vor allem für die häufiger auftretenden kardialen Hauptdiagnosen in der untersuchten Population ist gegeben. Eine gute Umsetzbarkeit in den klinischen Alltag sollte bei dem Studiendesign mit hoher externer Validität gegeben sein.

### 4.7 Ausblick

In Anbetracht der weiter oben genannten Limitationen würden wir uns internationale, multizentrische kardiale MRT Mappingstudien mit verschiedenen magnetischen Feldstärken wünschen. Um das realisierbar zu gestalten müssten herstellerabhängige Unterschiede in weiteren großen Studien beschrieben und im nächsten Schritt optimiert werden. In der  $T_1$  Mapping Methode müsste weiterhin eine klare Definition der Größe und Lokalisation des ROI im Blutpool erzielt werden, sofern sich Unterschiede nachweisen lassen würden.

Es ist gut vorstellbar und wünschenswert, wenn sich das synthetisch bestimmte ECV einen höheren Stellenwert in der klinischen Forschung und vor allem im Klinikalltag erarbeitet. Aufgrund der gezeigten Übereinstimmung zum gemessenen ECV, welches histologisch validiert ist, stellt das synthetische ECV eine Vereinfachung für den Untersucher dar. So kann auf eine weitere tagesaktuelle, am Besten unmittelbar vor der kardialen MRT Untersuchung durchgeführte venöse Blutentnahme zur Häma-tokrit-bestimmung verzichtet werden. Auch die Patienten werden dies neben einer wegfallenden Punktion danken. Weiterhin werden den Patienten die mit der Punktion verbundenen Komplikationen erspart.

Weiterhin darf nicht vergessen werden, dass das  $T_1$  Mapping mit dem synthetisch errechenbaren ECV nur eine Methode in der Welt der kardialen MRT darstellt. Dies führt dazu, dass es nie alleine angewendet werden sollte, sondern in Kombination mit anderen Sequenzen. Diese Kombination kann in Zukunft Bestandteil weiterer klinischer Forschung bilden und sich mit anderen Methoden und dem für die jeweilige Erkrankung bilden-

den Goldstandard messen.

Die Idee des ECV wird auch von der kardialen CT Diagnostik angenommen und untersucht. Diese Forschung sollte aufgrund breiterer klinischer Verfügbarkeit und geringeren Kosten weiter verfolgt werden. Dabei sollte nicht in Vergessenheit geraten, dass ein Vorteil der MRT gegenüber der CT die nicht vorhandene Strahlenbelastung darstellt.



# Abbildungsverzeichnis

1.1	Klassifikation der Kardiomyopathien nach der AHA (mit freundlicher Genehmigung und modifiziert nach [129]) HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie; ARVC, Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie; NCCM, Non-Compaction Kardiomyopathie; LQTS, Long QT-Syndrom; SQTS, Short QT-Syndrom; CPVT, Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie; SCD, Plötzlicher Herztod; DCM, Dilatative Kardiomyopathie; RCM, Restriktive Kardiomyopathie . . . . .	23
-----	--	----

1.2	Klassifikation der Kardiomyopathien nach der ESC (mit freundlicher Genehmigung und modifiziert nach [45]) HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie; DCM, Dilatative Kardiomyopathie; ARVC, Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie; RCM, Restriktive Kardiomyopathie . . . . .	24
1.3	Klassifikationssystem MOGES der Kardiomyopathien nach der WHO (mit freundlicher Genehmigung) [6] MOGES, Morphofunktionalität, Organsystembeteiligung, genetisches Vererbungsmuster, Ätiologie und Stadium . . . . .	25
1.4	Übersicht über LGE Muster (mit freundlicher Genehmigung und modifiziert nach [127]) DCM, Dilatative Kardiomyopathie; HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie . . . . .	49
2.1	Vierammerblick mit Schnittführung für die Kurzachsenschnitte . . . . .	58
2.2	Dreikammerblick . . . . .	59
2.3	Zweiammerblick . . . . .	60

## Abbildungsverzeichnis

---

---

2.4	Kurzachsenschnitt . . . . .	60
2.5	17 Segment Modell nach der AHA (mit freundlicher Genehmigung und modifi- ziert nach [27]) . . . . .	61
2.6	Volumetrie anhand einer midventrikulären Kurzachsenschnitt während der Diastole	62
2.7	T <sub>1</sub> Mapping beispielhaft am midventri- kulären Septum ohne Kontrastmittel . .	66
3.1	Lineare Regression der Relaxationszeit des Blutes zu gemessenem Hämatokrit .	81
3.2	Lineare Regression synthetischer zu ge- messenenem Hämatokrit . . . . .	83
3.3	Lineare Regression des ECV zu synthe- tischem ECV . . . . .	85
3.4	Bland-Altman des ECV zu synthetischem ECV mit Abweichungstendenz der Vali- dationskohorte . . . . .	87
3.5	Bland-Altman des ECV zu synthetischem ECV mit Abweichungstendenz aller Pa- tienten . . . . .	89

# Tabellenverzeichnis

1.1	Vergleich von $T_1$ Sequenzen [201]	13
1.2	Übersicht der LGE Muster	50
3.1	Übersicht über allgemeine Patientencharakteristika	70
3.2	Übersicht über kardiale Risikofaktoren	71
3.3	Übersicht über Messungen	74
3.4	Übersicht der kardialen Hauptdiagnosen	75
3.5	Übersicht der MRT Volumetrie	78
3.6	Übersicht der MRT Gewebscharakterisierung	79
3.7	Übersicht über die Korrelation des synthetischen ECV zur kardialen Hauptdiagnose	90
3.8	Kreuztabelle	93



# Literaturverzeichnis

- [1] A. S. Adabag et al. "Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance". In: *J Am Coll Cardiol* 51.14 (2008), S. 1369–74. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2007.11.071.
- [2] Aref Albakri. "Ischemic cardiomyopathy: A review of literature on clinical status and meta-analysis of diagnostic and clinical management". In: *Biology, Engineering and Medicine* 3.5 (2018). ISSN: 23999632. DOI: 10.15761/bem.1000151.
- [3] K. R. Anderson, M. G. Sutton und J. T. Lie. "Histopathological types of cardiac fibrosis in myocardial disease". In: *Journal of Pathology* 128.2

- (1979), S. 79–85. ISSN: 0022-3417 (Print) 0022-3417 (Linking). DOI: 10.1002/path.1711280205.
- [4] G. D. Aquaro et al. “Cardiac MR With Late Gadolinium Enhancement in Acute Myocarditis With Preserved Systolic Function: ITAMY Study”. In: *Journal of the American College of Cardiology* 70.16 (2017), S. 1977–1987. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.044.
- [5] E. Arbustini et al. “The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation”. In: *Journal of the American College of Cardiology* 62.22 (2013), S. 2046–72. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2013.08.1644.
- [6] E. Arbustini et al. “The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians”. In: *Journal of the American College of Cardiology* 64.3 (2014), S. 304–18. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.027.

- [7] R. G. Assomull et al. "Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy". In: *Journal of the American College of Cardiology* 48.10 (2006), S. 1977–85. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.049.
- [8] A. Bakalakos, K. Ritsatos und A. Anastasakis. "Current perspectives on the diagnosis and management of dilated cardiomyopathy Beyond heart failure: a Cardiomyopathy Clinic Doctor's point of view". In: *Hellenic Journal of Cardiology* 59.5 (2018), S. 254–261. ISSN: 2241-5955 (Electronic) 1109-9666 (Linking). DOI: 10.1016/j.hjc.2018.05.008.
- [9] S. M. Banyersad et al. "Quantification of myocardial extracellular volume fraction in systemic AL amyloidosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study". In: *Circ Cardiovasc Imaging* 6.1 (2013), S. 34–9. ISSN: 1942-0080 (Electronic) 1941-9651 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.978627.

- [10] S. M. Banypersad et al. "T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis". In: *European Heart Journal* 36.4 (2015), S. 244–51. ISSN: 1522-9645 (Electronic) 0195-668X (Linking). DOI: 10.1093/eurheartj/ehu444.
- [11] M. Baroni et al. "Role of cardiovascular magnetic resonance in suspected cardiac amyloidosis: late gadolinium enhancement pattern as mortality predictor". In: *Neth Heart J* 26.1 (2018), S. 34–40. ISSN: 1568-5888 (Print) 1568-5888 (Linking). DOI: 10.1007/s12471-017-1046-4.
- [12] Aernout M. Beek et al. "Delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the prediction of regional functional improvement after acute myocardial infarction". In: *Journal of the American College of Cardiology* 42.5 (2003), S. 895–901. ISSN: 07351097. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00835-0.
- [13] D. Bello et al. "Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia". In: *Journal of the American*

- College of Cardiology* 45.7 (2005), S. 1104–8.  
ISSN: 0735-1097 (Print) 0735-1097 (Linking).  
DOI: 10.1016/j.jacc.2004.12.057.
- [14] B. C. Berk, K. Fujiwara und S. Lehoux. “ECM remodeling in hypertensive heart disease”. In: *Journal of Clinical Investigation* 117.3 (2007), S. 568–75. ISSN: 0021-9738 (Print) 0021-9738 (Linking). DOI: 10.1172/JCI31044.
- [15] A. Biernacka und N. G. Frangogiannis. “Aging and Cardiac Fibrosis”. In: *Aging Dis* 2.2 (2011), S. 158–173. ISSN: 2152-5250 (Print) 2152-5250 (Linking).
- [16] D. H. Birnie et al. “Cardiac Sarcoidosis”. In: *Journal of the American College of Cardiology* 68.4 (2016), S. 411–21. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.605.
- [17] D. H. Birnie et al. “Cardiac manifestations of sarcoidosis: diagnosis and management”. In: *European Heart Journal* 38.35 (2017), S. 2663–2670. ISSN: 1522-9645 (Electronic) 0195-668X (Linking). DOI: 10.1093/eurheartj/ehw328.

- [18] J. Bogaert et al. "Original report. Late myocardial enhancement in hypertrophic cardiomyopathy with contrast-enhanced MR imaging". In: *AJR: American Journal of Roentgenology* 180.4 (2003), S. 981–5. ISSN: 0361-803X (Print) 0361-803X (Linking). DOI: 10.2214/ajr.180.4.1800981.
- [19] F. M. Bogun et al. "Delayed-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic cardiomyopathy: utility for identifying the ventricular arrhythmia substrate". In: *Journal of the American College of Cardiology* 53.13 (2009), S. 1138–45. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.052.
- [20] S. J. Boynton et al. "LGE Provides Incremental Prognostic Information Over Serum Biomarkers in AL Cardiac Amyloidosis". In: *JACC Cardiovasc Imaging* 9.6 (2016), S. 680–6. ISSN: 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.10.027.
- [21] B. Bozkurt et al. "Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomy-

- opathies: A Scientific Statement From the American Heart Association". In: *Circulation* 134.23 (2016), e579–e646. ISSN: 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/CIR.0000000000000455.
- [22] RO Brandenburg. "Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies". In: *British Heart Journal* 44.6 (1980), S. 672–3. ISSN: 0007-0769 (Print) 0007-0769 (Linking). DOI: 10.1136/hrt.44.6.672.
- [23] Jeremy Brooks, Christopher M. Kramer und Michael Salerno. "Markedly increased volume of distribution of gadolinium in cardiac amyloidosis demonstrated by T1mapping". In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 38.6 (2013), S. 1591–1595. ISSN: 10531807. DOI: 10.1002/jmri.24078.
- [24] O. Bruder et al. "European Cardiovascular Magnetic Resonance (EuroCMR) registry—multi national results from 57 centers in 15 countries". In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Reso-*

- nance 15 (2013), S. 9. ISSN: 1532-429X (Electronic) 1097-6647 (Linking). DOI: 10.1186/1532-429X-15-9.
- [25] A. L. Caforio et al. "Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases". In: *European Heart Journal* 34.33 (2013), 2636–48, 2648a–2648d. ISSN: 1522-9645 (Electronic) 0195-668X (Linking). DOI: 10.1093/eurheartj/ehv210.
- [26] D. Carrick et al. "Prognostic significance of infarct core pathology revealed by quantitative non-contrast in comparison with contrast cardiac magnetic resonance imaging in reperfused ST-elevation myocardial infarction survivors". In: *European Heart Journal* 37.13 (2016), S. 1044–59. ISSN: 1522-9645 (Electronic) 0195-668X (Linking). DOI: 10.1093/eurheartj/ehv372.
- [27] M. D. Cerqueira et al. "Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomogra-



- phic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association". In: *Circulation* 105.4 (2002), S. 539–42. ISSN: 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/hc0402.102975.
- [28] P. Chareonthaitawee et al. "Joint SNMMI-ASNC Expert Consensus Document on the Role of (18)F-FDG PET/CT in Cardiac Sarcoid Detection and Therapy Monitoring". In: *Journal of Nuclear Medicine* 58.8 (2017), S. 1341–1353. ISSN: 1535-5667 (Electronic) 0161-5505 (Linking). DOI: 10.2967/jnumed.117.196287.
- [29] Xuefeng Chen et al. "Dapagliflozin Attenuates Myocardial Fibrosis by Inhibiting the TGF- $\beta$ 1/Smad Signaling Pathway in a Normoglycemic Rabbit Model of Chronic Heart Failure". In: *Frontiers in Pharmacology* 13 (2022). ISSN: 1663-9812. DOI: 10.3389/fphar.2022.873108.
- [30] Z. Chen et al. "Focal But Not Diffuse Myocardial Fibrosis Burden Quantification Using Cardiac

- Magnetic Resonance Imaging Predicts Left Ventricular Reverse Modeling Following Cardiac Resynchronization Therapy". In: *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 27.2 (2016), S. 203–9. ISSN: 1540-8167 (Electronic) 1045-3873 (Linking). DOI: 10.1111/jce.12855.
- [31] H. M. Choi et al. "Myocardial fibrosis progression on cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy". In: *Heart* 101.11 (2015), S. 870–6. ISSN: 1468-201X (Electronic) 1355-6037 (Linking). DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306555.
- [32] L. Choudhury et al. "Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy". In: *Journal of the American College of Cardiology* 40.12 (2002), S. 2156–64. ISSN: 0735-1097 (Print) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02602-5.
- [33] G. C. Coleman et al. "Prognostic Value of Myocardial Scarring on CMR in Patients With Cardiac Sarcoidosis". In: *JACC Cardiovasc Imaging*

- 10.4 (2017), S. 411–420. ISSN: 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.05.009.
- [34] Y. Cui et al. “Association between myocardial extracellular volume and strain analysis through cardiovascular magnetic resonance with histological myocardial fibrosis in patients awaiting heart transplantation”. In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 20.1 (2018), S. 25. ISSN: 1532-429X (Electronic) 1097-6647 (Linking). DOI: 10.1186/s12968-018-0445-z.
- [35] D. Dabir et al. “Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study”. In: *J Cardiovasc Magn Reson* 16 (2014), S. 69. ISSN: 1532-429X (Electronic) 1097-6647 (Linking). DOI: 10.1186/s12968-014-0069-x.
- [36] S. Dass et al. “Myocardial tissue characterization using magnetic resonance noncontrast t1 mapping in hypertrophic and dilated cardiomy-

- opathy". In: *Circ Cardiovasc Imaging* 5.6 (2012), S. 726–33. ISSN: 1942-0080 (Electronic) 1941-9651 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.976738.
- [37] F. De Cobelli et al. "Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias". In: *Journal of the American College of Cardiology* 47.8 (2006), S. 1649–54. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2005.11.067.
- [38] K. Y. Diao et al. "Histologic validation of myocardial fibrosis measured by T1 mapping: a systematic review and meta-analysis". In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 18.1 (2016), S. 92. ISSN: 1532-429X (Electronic) 1097-6647 (Linking). DOI: 10.1186/s12968-016-0313-7.
- [39] J. Diez et al. "Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients". In: *Circulation* 105.21 (2002),

- S. 2512–7. ISSN: 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/01.cir.0000017264.66561.3d.
- [40] M. Disertori et al. “Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis”. In: *JACC Cardiovasc Imaging* 9.9 (2016), S. 1046–1055. ISSN: 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.01.033.
- [41] S. Dorbala et al. “ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNM expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging”. In: *Journal of Nuclear Cardiology* 26.6 (2019), S. 2065–2123. ISSN: 1532-6551 (Electronic) 1071-3581 (Linking). DOI: 10.1007/s12350-019-01760-6.
- [42] A. H. Ellims et al. “Diffuse myocardial fibrosis evaluated by post-contrast t1 mapping correlates with left ventricular stiffness”. In: *Journal*

- of the American College of Cardiology* 63.11 (2014), S. 1112–8. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.084.
- [43] P. M. Elliott et al. “2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC)”. In: *European Heart Journal* 35.39 (2014), S. 2733–79. ISSN: 1522-9645 (Electronic) 0195-668X (Linking). DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284.
- [44] P. Elliott. “Cardiomyopathy. Diagnosis and management of dilated cardiomyopathy”. In: *Heart* 84.1 (2000), S. 106–12. ISSN: 1468-201X (Electronic) 1355-6037 (Linking). DOI: 10.1136/heart.84.1.106.
- [45] P. Elliott et al. “Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases”. In: *Euro-*

- pean Heart Journal* 29.2 (2008), S. 270–6. ISSN: 0195-668X (Print) 0195-668X (Linking). DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342.
- [46] R. J. Everett et al. "Assessment of myocardial fibrosis with T1 mapping MRI". In: *Clin Radiol* 71.8 (2016), S. 768–78. ISSN: 1365-229X (Electronic) 0009-9260 (Linking). DOI: 10.1016/j.crad.2016.02.013.
- [47] R. H. Falk et al. "AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy". In: *Journal of the American College of Cardiology* 68.12 (2016), S. 1323–41. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.053.
- [48] G. Michael Felker, Linda K. Shaw und Christopher M. O'Connor. "A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research". In: *Journal of the American College of Cardiology* 39.2 (2002), S. 210–218. ISSN: 07351097. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01738-7.

- [49] G. J. Fent et al. "Synthetic Myocardial Extracellular Volume Fraction". In: *JACC Cardiovasc Imaging* 10.11 (2017), S. 1402–1404. ISSN: 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.12.007.
- [50] V. M. Ferreira et al. "T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging". In: *JACC Cardiovasc Imaging* 6.10 (2013), S. 1048–1058. ISSN: 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.03.008.
- [51] V. M. Ferreira et al. "Native T1-mapping detects the location, extent and patterns of acute myocarditis without the need for gadolinium contrast agents". In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 16 (2014), S. 36. ISSN: 1532-429X (Electronic) 1097-6647 (Linking). DOI: 10.1186/1532-429X-16-36.
- [52] V. M. Ferreira et al. "Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations". In: *Journal*



- of the American College of Cardiology* 72.24 (2018), S. 3158–3176. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.072.
- [53] A. S. Flett et al. "Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans". In: *Circulation* 122.2 (2010), S. 138–44. ISSN: 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.930636.
- [54] M. Fontana et al. "Differential Myocyte Responses in Patients with Cardiac Transthyretin Amyloidosis and Light-Chain Amyloidosis: A Cardiac MR Imaging Study". In: *Radiology* 277.2 (2015), S. 388–97. ISSN: 1527-1315 (Electronic) 0033-8419 (Linking). DOI: 10.1148/radiol.2015141744.
- [55] M. Fontana et al. "Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis". In: *Circulation* 132.16 (2015), S. 1570–9. ISSN: 1524-4539

- (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567.
- [56] M. G. Friedrich et al. "Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis". In: *Circulation* 97.18 (1998), S. 1802–9. ISSN: 0009-7322 (Print) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/01.Cir.97.18.1802.
- [57] M. G. Friedrich et al. "Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper". In: *Journal of the American College of Cardiology* 53.17 (2009), S. 1475–87. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
- [58] B. J. Gersh et al. "2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines". In: *Circulation* 124.24 (2011), e783–831. ISSN: 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182223e2bd.

- [59] M. A. Gertz. "Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2013 update on diagnosis, prognosis, and treatment". In: *American Journal of Hematology* 88.5 (2013), S. 416–25. ISSN: 1096-8652 (Electronic) 0361-8609 (Linking). DOI: 10.1002/ajh.23400.
- [60] M. A. Gertz et al. "Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis". In: *Journal of the American College of Cardiology* 66.21 (2015), S. 2451–2466. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.075.
- [61] A. Gonzalez et al. "Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives". In: *Journal of The American College of Cardiology* 71.15 (2018), S. 1696–1706. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.021.
- [62] J. F. Goodwin und C. M. Oakley. "The cardiomyopathies". In: *British Heart Journal* 34.6 (1972), S. 545–52. ISSN: 0007-0769 (Print) 0007-0769 (Linking). DOI: 10.1136/hrt.34.6.545.

- [63] C. Grani et al. "Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Tissue Characterization in Risk Stratifying Patients With Suspected Myocarditis". In: *Journal of the American College of Cardiology* 70.16 (2017), S. 1964–1976. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.050.
- [64] S. Greulich et al. "CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis". In: *JACC Cardiovasc Imaging* 6.4 (2013), S. 501–11. ISSN: 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.10.021.
- [65] S. Greulich et al. "Comprehensive Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment in Patients With Sarcoidosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction". In: *Circ Cardiovasc Imaging* 9.11 (2016). ISSN: 1942-0080 (Electronic) 1941-9651 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005022.
- [66] J. C. S. Joint Working Group. "Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009):

- digest version". In: *Circ J* 75.3 (2011), S. 734–43. ISSN: 1347-4820 (Electronic) 1346-9843 (Linking). DOI: 10.1253/circj.cj-88-0008.
- [67] S. Grun et al. "Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery". In: *Journal of the American College of Cardiology* 59.18 (2012), S. 1604–15. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.007.
- [68] A. Gulati et al. "Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy". In: *JAMA* 309.9 (2013), S. 896–908. ISSN: 1538-3598 (Electronic) 0098-7484 (Linking). DOI: 10.1001/jama.2013.1363.
- [69] M. Gyongyosi et al. "Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside". In: *European Journal of Heart Failure* 19.2 (2017), S. 177–191. ISSN: 1879-0844 (Electronic) 1388-9842 (Linking). DOI: 10.1002/ejhf.696.

- [70] P. Haaf et al. "Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review". In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 18.1 (2016), S. 89. ISSN: 1532-429X (Electronic) 1097-6647 (Linking). DOI: 10.1186/s12968-016-0308-4.
- [71] B. P. Halliday et al. "Association Between Mid-wall Late Gadolinium Enhancement and Sudden Cardiac Death in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Mild and Moderate Left Ventricular Systolic Dysfunction". In: *Circulation* 135.22 (2017), S. 2106–2115. ISSN: 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026910.
- [72] A. Hennig et al. "High-resolution three-dimensional late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging to identify the underlying substrate of ventricular arrhythmia". In: *Europace* 20.F12 (2018), f179–f191. ISSN: 1532-2092 (Electronic) 1099-5129 (Linking). DOI: 10.1093/europace/eux278.

- [73] R. Hinojar et al. "Native T1 in discrimination of acute and convalescent stages in patients with clinical diagnosis of myocarditis: a proposed diagnostic algorithm using CMR". In: *JACC Cardiovasc Imaging* 8.1 (2015), S. 37–46. ISSN: 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.07.016.
- [74] R. Hinojar et al. "T1 Mapping in Discrimination of Hypertrophic Phenotypes: Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy: Findings From the International T1 Multi-center Cardiovascular Magnetic Resonance Study". In: *Circ Cardiovasc Imaging* 8.12 (2015). ISSN: 1942-0080 (Electronic) 1941-9651 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003285.
- [75] C. Y. Ho et al. "T1 measurements identify extracellular volume expansion in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy". In: *Circ Cardiovasc Imaging* 6.3 (2013), S. 415–22. ISSN: 1942-0080 (Electronic) 1941-9651 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000333.

- [76] V. Hombach et al. “[The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of patients with heart failure]”. In: *Herz* 36.2 (2011), S. 84–93. ISSN: 1615-6692 (Electronic) 0340-9937 (Linking). DOI: 10.1007/s00059-010-3418-z.
- [77] V. Hombach et al. “Curriculum Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)”. In: *Der Kardiologe* 8.6 (2014), S. 451–461. ISSN: 1864-9718 1864-9726. DOI: 10.1007/s12181-014-0623-7.
- [78] V. Hombach et al. “Durchführung und Befundung der kardialen Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT)”. In: *Der Kardiologe* 9.5 (2015), S. 337–347. ISSN: 1864-9718 1864-9726. DOI: 10.1007/s12181-015-0021-9.
- [79] Y. J. Hong et al. “Extracellular volume fraction in dilated cardiomyopathy patients without obvious late gadolinium enhancement: comparison with healthy control subjects”. In: *International Journal of Cardiovascular Imaging* 31 Suppl 1 (2015), S. 115–22. ISSN: 1875-8312 (Electronic)



- 1569-5794 (Linking). DOI: 10.1007/s10554-015-0595-0.
- [80] J. G. Howlett et al. "Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure, update 2009: diagnosis and management of right-sided heart failure, myocarditis, device therapy and recent important clinical trials". In: *Canadian Journal of Cardiology* 25.2 (2009), S. 85–105. ISSN: 1916-7075 (Electronic) 0828-282X (Linking). DOI: 10.1016/s0828-282x(09)70477-5.
- [81] E. Hulten et al. "Presence of Late Gadolinium Enhancement by Cardiac Magnetic Resonance Among Patients With Suspected Cardiac Sarcoidosis Is Associated With Adverse Cardiovascular Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis". In: *Circ Cardiovasc Imaging* 9.9 (2016), e005001. ISSN: 1942-0080 (Electronic) 1941-9651 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005001.
- [82] L. M. Iles et al. "Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and

- diffuse interstitial myocardial fibrosis". In: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16.1 (2015), S. 14–22. ISSN: 2047-2412 (Electronic) 2047-2404 (Linking). DOI: 10.1093/ehjci/jeu182.
- [83] L. Iles et al. "Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping". In: *Journal of the American College of Cardiology* 52.19 (2008), S. 1574–80. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2008.06.049.
- [84] K. Inui et al. "Superiority of the extracellular volume fraction over the myocardial T1 value for the assessment of myocardial fibrosis in patients with non-ischemic cardiomyopathy". In: *Magnetic Resonance Imaging* 34.8 (2016), S. 1141–5. ISSN: 1873-5894 (Electronic) 0730-725X (Linking). DOI: 10.1016/j.mri.2016.05.008.
- [85] M. F. Jan und A. J. Tajik. "Modern Imaging Techniques in Cardiomyopathies". In: *Circulation Research* 121.7 (2017), S. 874–891. ISSN:

- 1524-4571 (Electronic) 0009-7330 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309600.
- [86] A. G. Japp et al. "The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy". In: *Journal of the American College of Cardiology* 67.25 (2016), S. 2996–3010. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.590.
- [87] C. Jellis et al. "Assessment of nonischemic myocardial fibrosis". In: *Journal of The American College of Cardiology* 56.2 (2010), S. 89–97. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.047.
- [88] K. Jiang et al. "Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis". In: *Protein Cell* 13.5 (2022). Jiang, Kai Xu, Yue Wang, Dandan Chen, Feng Tu, Zizhuo Qian, Jie Xu, Sheng Xu, Yixiang Hwa, John Li, Jian Shang, Hongcai Xiang, Yaozu eng Research Support, Non-U.S. Gov't Germany 2021/01/09 Protein Cell. 2022 May;13(5):336-359. doi: 10.1007/s13238-

- 020-00809-4. Epub 2021 Jan 8., S. 336–359. ISSN: 1674-8018 (Electronic) 1674-800X (Linking). DOI: 10.1007/s13238-020-00809-4.
- [89] S. de Jong et al. “Monitoring cardiac fibrosis: a technical challenge”. In: *Neth Heart J* 20.1 (2012), S. 44–8. ISSN: 1876-6250 (Electronic) 1568-5888 (Linking). DOI: 10.1007/s12471-011-0226-x.
- [90] R. M. Judd et al. “Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts”. In: *Circulation* 92.7 (1995), S. 1902–10. ISSN: 0009-7322 (Print) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/01.cir.92.7.1902.
- [91] A. A. Kammerlander et al. “T1 Mapping by CMR Imaging: From Histological Validation to Clinical Implication”. In: *JACC Cardiovasc Imaging* 9.1 (2016), S. 14–23. ISSN: 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.11.002.
- [92] A. A. Kammerlander et al. “Extracellular volume quantification by cardiac magnetic resonance

- imaging without hematocrit sampling : Ready for prime time?" In: *Wiener Klinische Wochenschrift* 130.5-6 (2018), S. 190–196. ISSN: 1613-7671 (Electronic) 0043-5325 (Linking). DOI: 10.1007/s00508-017-1267-y.
- [93] T. D. Karamitsos und S. Neubauer. "The prognostic value of late gadolinium enhancement CMR in nonischemic cardiomyopathies". In: *Current Cardiology Reports* 15.1 (2013), S. 326. ISSN: 1534-3170 (Electronic) 1523-3782 (Linking). DOI: 10.1007/s11886-012-0326-2.
- [94] T. D. Karamitsos et al. "The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure". In: *Journal of the American College of Cardiology* 54.15 (2009), S. 1407–24. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.094.
- [95] T. D. Karamitsos et al. "Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis". In: *JACC Cardiovasc Imaging* 6.4 (2013), S. 488–97. ISSN: 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.11.013.

- [96] T. D. Karamitsos et al. "Myocardial Tissue Characterization and Fibrosis by Imaging". In: *JACC Cardiovasc Imaging* 13.5 (2020), S. 1221–1234. ISSN: 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.06.030.
- [97] Sebastian Kelle und Henning Steen. "Kardiale Magnetresonanztomographie: Ist Gadolinium mit Risiken für die Patienten behaftet?" In: *Dtsch Arztebl International* 113.41 (2016), S. –20–. DOI: 10.3238/PersKardio.2016.10.14.04.
- [98] P. Kellman und M. S. Hansen. "T1-mapping in the heart: accuracy and precision". In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 16 (2014), S. 2. ISSN: 1532-429X (Electronic) 1097-6647 (Linking). DOI: 10.1186/1532-429X-16-2.
- [99] M. A. Khan et al. "Examining the Relationship and Prognostic Implication of Diabetic Status and Extracellular Matrix Expansion by Cardiac Magnetic Resonance". In: *Circ Cardiovasc Imaging* 13.7 (2020), e011000. ISSN: 1942-0080 (Electronic) 1941-9651 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.120.011000.

- [100] P. K. Kim et al. "Myocardial T1 and T2 Mapping: Techniques and Clinical Applications". In: *Korean Journal of Radiology* 18.1 (2017), S. 113–131. ISSN: 2005-8330 (Electronic) 1229-6929 (Linking). DOI: 10.3348/kjr.2017.18.1.113.
- [101] R. J. Kim et al. "Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction". In: *Circulation* 94.12 (1996), S. 3318–26. ISSN: 0009-7322 (Print) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/01.cir.94.12.3318.
- [102] R. J. Kim et al. "Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function". In: *Circulation* 100.19 (1999), S. 1992–2002. ISSN: 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/01.Cir.100.19.1992.
- [103] R. J. Kim et al. "The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction". In: *New England Journal of Medicine* 343.20 (2000), S. 1445–53.

ISSN: 0028-4793 (Print) 0028-4793 (Linking).

DOI: 10.1056/NEJM200011163432003.

- [104] R. J. Kim et al. "Performance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging with gadoverseta-mide contrast for the detection and assessment of myocardial infarction: an international, multicenter, double-blinded, randomized trial". In: *Circulation* 117.5 (2008), S. 629–37. ISSN: 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.723262.
- [105] M. M. Kittleson et al. "Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association". In: *Circulation* (2020), CIR0000000000000792. ISSN: 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/CIR.0000000000000792.
- [106] C. Klein et al. "The influence of myocardial blood flow and volume of distribution on late Gd-DTPA kinetics in ischemic heart failure". In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 20.4 (2004), S. 588–93. ISSN: 1053-1807 (Print) 1053-1807 (Linking). DOI: 10.1002/jmri.20164.



- [107] Florian von Knobelsdorff. "Herz-MRT zur Diagnostik der kardialen Amyloidose: Bedeutung des T1-Mapping". In: *Der Kardiologe* 14.1 (2019), S. 6–9. ISSN: 1864-9718 1864-9726. DOI: 10.1007/s12181-019-00358-z.
- [108] B. R. Knowles et al. "Pharmacokinetic modeling of delayed gadolinium enhancement in the myocardium". In: *Magnetic Resonance in Medicine* 60.6 (2008), S. 1524–30. ISSN: 1522-2594 (Electronic) 0740-3194 (Linking). DOI: 10.1002/mrm.21767.
- [109] R. D. Kociol et al. "Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association". In: *Circulation* 141.6 (2020), e69–e92. ISSN: 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/CIR.0000000000000745.
- [110] P. Kong, P. Christia und N. G. Frangogiannis. "The pathogenesis of cardiac fibrosis". In: *Cellular and Molecular Life Sciences* 71.4 (2014), S. 549–74. ISSN: 1420-9071 (Electronic) 1420-

- 682X (Linking). DOI: 10.1007/s00018-013-1349-6.
- [111] V. Kouranos et al. "Complementary Role of CMR to Conventional Screening in the Diagnosis and Prognosis of Cardiac Sarcoidosis". In: *JACC Cardiovasc Imaging* 10.12 (2017), S. 1437–1447. ISSN: 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.11.019.
- [112] U. Kuhl und H. P. Schultheiss. "Myocarditis: early biopsy allows for tailored regenerative treatment". In: *Dtsch Arztebl Int* 109.20 (2012), S. 361–8. ISSN: 1866-0452 (Electronic) 1866-0452 (Linking). DOI: 10.3238/arztebl.2012.0361.
- [113] R. Y. Kwong et al. "Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease". In: *Circulation* 113.23 (2006), S. 2733–43. ISSN: 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.570648.

- [114] J. J. Lee et al. "Myocardial T1 and extracellular volume fraction mapping at 3 tesla". In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 13 (2011), S. 75. ISSN: 1532-429X (Electronic) 1097-6647 (Linking). DOI: 10 . 1186 / 1532 - 429X-13-75.
- [115] S. Lehrke et al. "Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy". In: *Heart* 97.9 (2011), S. 727–32. ISSN: 1468-201X (Electronic) 1355-6037 (Linking). DOI: 10 . 1136 / hrt . 2010 . 205542.
- [116] C. Li et al. "SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart". In: *Cardiovasc Diabetol* 18.1 (2019). Li, Chenguang Zhang, Jie Xue, Mei Li, Xiaoyu Han, Fei Liu, Xiangyang Xu, Linxin Lu, Yunhong Cheng, Ying Li, Ting Yu, Xiaochen Sun, Bei Chen, Liming eng Research Support, Non-U.S. Gov't England 2019/02/04

- Cardiovasc Diabetol. 2019 Feb 2;18(1):15. doi: 10.1186/s12933-019-0816-2., S. 15. ISSN: 1475-2840 (Electronic) 1475-2840 (Linking). DOI: 10.1186/s12933-019-0816-2.
- [117] P. Lijnen und V. Petrov. "Induction of cardiac fibrosis by aldosterone". In: *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 32.6 (2000), S. 865–79. ISSN: 0022-2828 (Print) 0022-2828 (Linking). DOI: 10.1006/jmcc.2000.1129.
- [118] J. A. Lima et al. "Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms". In: *Circulation* 92.5 (1995), S. 1117–25. ISSN: 0009-7322 (Print) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/01.cir.92.5.1117.
- [119] B. Lopez et al. "Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure". In: *Journal of the American College of Cardiology* 43.11 (2004), S. 2028–35. ISSN: 0735-1097 (Print) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2003.12.052.

- [120] B. Lopez et al. "Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure". In: *Journal of the American College of Cardiology* 50.9 (2007), S. 859–67. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.080.
- [121] B. Lopez et al. "Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis: The Need for a Reappraisal". In: *Journal of The American College of Cardiology* 65.22 (2015), S. 2449–56. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.026.
- [122] J. A. Luetkens et al. "Incremental value of quantitative CMR including parametric mapping for the diagnosis of acute myocarditis". In: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17.2 (2016), S. 154–61. ISSN: 2047-2412 (Electronic) 2047-2404 (Linking). DOI: 10.1093/ehjci/jev246.
- [123] P. Lurz et al. "Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial". In: *Journal*

- of the American College of Cardiology* 67.15 (2016), S. 1800–1811. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.013.
- [124] A. M. Maceira et al. “Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis”. In: *Circulation* 111.2 (2005), S. 186–93. ISSN: 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/01.CIR.0000152819.97857.9D.
- [125] A. M. Maceira et al. “Cardiovascular magnetic resonance and prognosis in cardiac amyloidosis”. In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 10 (2008), S. 54. ISSN: 1532-429X (Electronic) 1097-6647 (Linking). DOI: 10.1186/1532-429X-10-54.
- [126] H. Mahrholdt et al. “Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology”. In: *Circulation* 109.10 (2004), S. 1250–8. ISSN: 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/01.CIR.0000118493.13323.81.

- [127] H. Mahrholdt et al. "Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies". In: *European Heart Journal* 26.15 (2005), S. 1461–74. ISSN: 0195-668X (Print) 0195-668X (Linking). DOI: 10.1093/eurheartj/ehi258.
- [128] H. Mahrholdt et al. "Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis". In: *Circulation* 114.15 (2006), S. 1581–90. ISSN: 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606509.
- [129] B. J. Maron et al. "Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention". In: *Circulation* 113.14 (2006), S. 1807–16. ISSN: 1524-4539 (Electro-

- nic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.
- [130] P. G. Masci et al. "Myocardial fibrosis as a key determinant of left ventricular remodeling in idiopathic dilated cardiomyopathy: a contrast-enhanced cardiovascular magnetic study". In: *Circ Cardiovasc Imaging* 6.5 (2013), S. 790–9. ISSN: 1942-0080 (Electronic) 1941-9651 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000438.
- [131] M. S. Maurer et al. "Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis". In: *Circ Heart Fail* 12.9 (2019), e006075. ISSN: 1941-3297 (Electronic) 1941-3289 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075.
- [132] S. Mavrogeni et al. "T1 and T2 Mapping in Cardiology: "Mapping the Obscure Object of Desire"". In: *Cardiology* 138.4 (2017), S. 207–217. ISSN: 1421-9751 (Electronic) 0008-6312 (Linking). DOI: 10.1159/000478901.
- [133] J. A. McCrohon et al. "Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and co-



- ronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance". In: *Circulation* 108.1 (2003), S. 54–9. ISSN: 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/01.CIR.0000078641.19365.4C.
- [134] A. K. McDiarmid et al. "Athletic Cardiac Adaptation in Males Is a Consequence of Elevated Myocyte Mass". In: *Circ Cardiovasc Imaging* 9.4 (2016), e003579. ISSN: 1942-0080 (Electronic) 1941-9651 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003579.
- [135] E. M. McNally und L. Mestroni. "Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms". In: *Circulation Research* 121.7 (2017), S. 731–748. ISSN: 1524-4571 (Electronic) 0009-7330 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309396.
- [136] D. R. Messroghli et al. "Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart". In: *Magnetic Resonance in Medicine* 52.1 (2004), S. 141–6. ISSN:

- 0740-3194 (Print) 0740-3194 (Linking). DOI: 10.1002/mrm.20110.
- [137] D. R. Messroghli 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 Imaging (EACVI)". In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 19.1 (2017), S. 75. ISSN: 1532-429X (Electronic) 1097-6647 (Linking). DOI: 10.1186/s12968-017-0389-8.
- [138] N. Mewton et al. "Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance". In: *Journal of the American College of Cardiology* 57.8 (2011), S. 891–903. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.013.
- [139] C. A. Miller et al. "Comprehensive validation of cardiovascular magnetic resonance techniques for the assessment of myocardial extracellular volume". In: *Circ Cardiovasc Imaging* 6.3 (2013),

- S. 373–83. ISSN: 1942-0080 (Electronic) 1941-9651 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000192.
- [140] R. D. Miller et al. “A comparison of three methods of hemoglobin monitoring in patients undergoing spine surgery”. In: *Anesthesia and Analgesia* 112.4 (2011), S. 858–63. ISSN: 1526-7598 (Electronic) 0003-2999 (Linking). DOI: 10.1213/ANE.0b013e31820eecd1.
- [141] F. P. Mongeon et al. “Quantification of extracellular matrix expansion by CMR in infiltrative heart disease”. In: *JACC Cardiovasc Imaging* 5.9 (2012), S. 897–907. ISSN: 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.04.006.
- [142] J. C. Moon et al. “The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy”. In: *Journal of the American College of Cardiology* 43.12 (2004), S. 2260–4. ISSN: 0735-1097 (Print) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.035.

- [143] James C. C. Moon et al. "Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance". In: *Journal of the American College of Cardiology* 41.9 (2003), S. 1561–1567. ISSN: 07351097. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00189-x.
- [144] G. Murtagh et al. "Prognosis of Myocardial Damage in Sarcoidosis Patients With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: Risk Stratification Using Cardiovascular Magnetic Resonance". In: *Circ Cardiovasc Imaging* 9.1 (2016), e003738. ISSN: 1942-0080 (Electronic) 1941-9651 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003738.
- [145] J. Nadjiri 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 cardiovascular magnetic resonance techniques". In: *International Journal of Cardiovascular Imaging* 33.4 (2017), S. 539–547. ISSN: 1875-8312 (Electronic) 1569-5794 (Linking). DOI: 10.1007/s10554-016-1029-3.

- [146] S. Nazarian et al. "Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy". In: *Circulation* 112.18 (2005), S. 2821–5. ISSN: 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.549659.
- [147] T. G. Neilan et al. "Myocardial extracellular volume fraction from T1 measurements in healthy volunteers and mice: relationship to aging and cardiac dimensions". In: *JACC Cardiovasc Imaging* 6.6 (2013), S. 672–83. ISSN: 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.09.020.
- [148] S. Nekolla et al. "T1 maps by K-space reduced snapshot-FLASH MRI". In: *J Comput Assist Tomogr* 16.2 (1992), S. 327–32. ISSN: 0363-8715 (Print) 0363-8715 (Linking). DOI: 10.1097/00004728-199203000-00031.
- [149] R. Nijveldt et al. "Functional recovery after acute myocardial infarction: comparison between angiography, electrocardiography, and cardiovascular magnetic resonance measures of micro-

- vascular injury". In: *Journal of the American College of Cardiology* 52.3 (2008), S. 181–9. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.006.
- [150] R. O'Hanlon et al. "Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy". In: *Journal of the American College of Cardiology* 56.11 (2010), S. 867–74. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.010.
- [151] C. O'Mahony et al. "A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD)". In: *European Heart Journal* 35.30 (2014), S. 2010–20. ISSN: 1522-9645 (Electronic) 0195-668X (Linking). DOI: 10.1093/eurheartj/eh439.
- [152] K. G. Ordovas und C. B. Higgins. "Delayed Contrast Enhancement on MR Images of Myocardium: Past, Present, Future". In: *Radiology* 261.2 (2011), S. 358–374. ISSN: 0033-8419. DOI: 10.1148/radiol.11091882.

- [153] C. Parsai et al. "Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic cardiomyopathies". In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 14 (2012), S. 54. ISSN: 1532-429X (Electronic) 1097-6647 (Linking). DOI: 10.1186/1532-429X-14-54.
- [154] M. R. Patel et al. "Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis". In: *Circulation* 120.20 (2009), S. 1969–77. ISSN: 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.851352.
- [155] E. Perugini et al. "Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance". In: *Heart* 92.3 (2006), S. 343–9. ISSN: 1468-201X (Electronic) 1355-6037 (Linking). DOI: 10.1136/hrt.2005.061911.
- [156] S. E. Petersen et al. "Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: new insights from multiparametric magnetic resonance imaging". In: *Circulation* 115.18 (2007), S. 2418–25. ISSN: 1524-4539 (Electro-

- nic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.657023.
- [157] M. A. Peterzan, O. J. Rider und L. J. Anderson. "The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Heart Failure". In: *Card Fail Rev* 2.2 (2016), S. 115–122. ISSN: 2057-7540 (Print) 2057-7540 (Linking). DOI: 10.15420/cfr.2016.2.2.115.
- [158] S. K. Piechnik et al. "Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold". In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 12 (2010), S. 69. ISSN: 1532-429X (Electronic) 1097-6647 (Linking). DOI: 10.1186/1532-429X-12-69.
- [159] Y. M. Pinto 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". In: *European Heart Journal* 37.23 (2016), S. 1850–8. ISSN: 1522-9645 (Elec-



- tronic) 0195-668X (Linking). DOI: 10.1093/eurheartj/ehv727.
- [160] C. Prinz et al. "The diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy". In: *Dtsch Arztebl Int* 108.13 (2011), S. 209–15. ISSN: 1866-0452 (Electronic) 1866-0452 (Linking). DOI: 10.3238/arztebl.2011.0209.
- [161] V. O. Puntmann et al. "Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy". In: *JACC Cardiovasc Imaging* 6.4 (2013), S. 475–84. ISSN: 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.08.019.
- [162] V. O. Puntmann et al. "T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease: A Comprehensive Review". In: *Circulation Research* 119.2 (2016), S. 277–99. ISSN: 1524-4571 (Electronic) 0009-7330 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307974.
- [163] V. O. Puntmann et al. "T1 and T2 Mapping in Recognition of Early Cardiac Involvement in Sys-

- temic Sarcoidosis". In: *Radiology* 285.1 (2017), S. 63–72. ISSN: 1527-1315 (Electronic) 0033-8419 (Linking). DOI: 10.1148/radiol.2017162732.
- [164] D. Radenkovic et al. "T1 mapping in cardiac MRI". In: *Heart Failure Reviews* 22.4 (2017), S. 415–430. ISSN: 1573-7322 (Electronic) 1382-4147 (Linking). DOI: 10.1007/s10741-017-9627-2.
- [165] U. K. Radunski et al. "CMR in patients with severe myocarditis: diagnostic value of quantitative tissue markers including extracellular volume imaging". In: *JACC Cardiovasc Imaging* 7.7 (2014), S. 667–75. ISSN: 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.02.005.
- [166] S. Raina et al. "Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement CMR in Systemic Amyloidosis". In: *JACC Cardiovasc Imaging* 9.11 (2016), S. 1267–1277. ISSN: 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.01.036.

- [167] Jr. Raucci F. J. et al. "Synthetic hematocrit derived from the longitudinal relaxation of blood can lead to clinically significant errors in measurement of extracellular volume fraction in pediatric and young adult patients". In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 19.1 (2017), S. 58. ISSN: 1532-429X (Electronic) 1097-6647 (Linking). DOI: 10.1186/s12968-017-0377-z.
- [168] C. de Meester de Ravenstein 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". In: *J Cardiovasc Magn Reson* 17 (2015), S. 48. ISSN: 1532-429X (Electronic) 1097-6647 (Linking). DOI: 10.1186/s12968-015-0150-0.
- [169] W. G. Rehwald et al. "Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury". In: *Circulation* 105.2 (2002), S. 224–9. ISSN:

- 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/hc0202.102016.
- [170] K. A. Reimer et al. "The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs". In: *Circulation* 56.5 (1977), S. 786–94. ISSN: 0009-7322 (Print) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/01.cir.56.5.786.
- [171] U. Reiter et al. "Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 2: Diagnostic potential and applications". In: *European Journal of Radiology* 109 (2018), S. 235–247. ISSN: 1872-7727 (Electronic) 0720-048X (Linking). DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.10.013.
- [172] P. Richardson et al. "Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies". In: *Circulation* 93.5 (1996), S. 841–2. ISSN: 0009-7322 (Print) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/01.cir.93.5.841.

- [173] M. L. Riess und P. S. Pagel. "Noninvasively Measured Hemoglobin Concentration Reflects Arterial Hemoglobin Concentration Before but Not After Cardiopulmonary Bypass in Patients Undergoing Coronary Artery or Valve Surgery". In: *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 30.5 (2016), S. 1167–71. ISSN: 1532-8422 (Electronic) 1053-0770 (Linking). DOI: 10.1053/j.jvca.2016.03.148.
- [174] W. C. Roberts, R. J. Siegel und B. M. McManus. "Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients". In: *American Journal of Cardiology* 60.16 (1987), S. 1340–55. ISSN: 0002-9149 (Print) 0002-9149 (Linking). DOI: 10.1016/0002-9149(87)90618-7.
- [175] Sean Robison et al. "Noninvasive hematocrit assessment for cardiovascular magnetic resonance extracellular volume quantification using a point-of-care device and synthetic derivation". In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 20.1 (2018). ISSN: 1532-429X. DOI: 10.1186/s12968-018-0443-1.

- [176] T. Rogers et al. "Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease—the ConSept study". In: *J Cardiovasc Magn Reson* 15.1 (2013), S. 78. ISSN: 1532-429X (Electronic) 1097-6647 (Linking). DOI: 10.1186/1532-429X-15-78.
- [177] A. Rolf et al. "Addendum zum „Curriculum Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)“". In: *Der Kardiologe* 11.3 (2017), S. 219–220. ISSN: 1864-9718 1864-9726. DOI: 10.1007/s12181-017-0135-3.
- [178] C. Roy et al. "Age and sex corrected normal reference values of T1, T2 T2\* and ECV in healthy subjects at 3T CMR". In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 19.1 (2017), S. 72. ISSN: 1532-429X (Electronic) 1097-6647 (Linking). DOI: 10.1186/s12968-017-0371-5.
- [179] A. Rudolph et al. "Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling". In: *Journal of the American College of Cardiology*

- 53.3 (2009), S. 284–91. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.064.
- [180] D. M. Sado et al. “Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease”. In: *Heart* 98.19 (2012), S. 1436–41. ISSN: 1468-201X (Electronic) 1355-6037 (Linking). DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302346.
- [181] S. Sagar, P. P. Liu und Jr. Cooper L. T. “Myocarditis”. In: *Lancet* 379.9817 (2012), S. 738–47. ISSN: 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60648-X.
- [182] M. Salerno und C. M. Kramer. “Advances in parametric mapping with CMR imaging”. In: *JACC Cardiovasc Imaging* 6.7 (2013), S. 806–22. ISSN: 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.05.005.
- [183] Saul Schaefer et al. “Gadolinium-DTPA-enhanced nuclear magnetic resonance imaging of reperfused myocardium: Identification of the myo-

- cardial bed at risk". In: *Journal of the American College of Cardiology* 12.4 (1988), S. 1064–1072. ISSN: 07351097. DOI: 10.1016/0735-1097(88)90477-9.
- [184] A. Schmidt et al. "Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction". In: *Circulation* 115.15 (2007), S. 2006–14. ISSN: 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653568.
- [185] J. Schulz-Menger et al. "Patterns of myocardial inflammation and scarring in sarcoidosis as assessed by cardiovascular magnetic resonance". In: *Heart* 92.3 (2006), S. 399–400. ISSN: 1468-201X (Electronic) 1355-6037 (Linking). DOI: 10.1136/hrt.2004.058016.
- [186] P. R. Scully et al. "Myocardial Extracellular Volume Quantification by Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography". In: *Current Cardiology Reports* 20.3 (2018), S. 15.



ISSN: 1534-3170 (Electronic) 1523-3782 (Linking). DOI: 10.1007/s11886-018-0961-3.

- [187] J. B. Selvanayagam et al. "Value of delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in predicting myocardial viability after surgical revascularization". In: *Circulation* 110.12 (2004), S. 1535–41. ISSN: 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/01.CIR.0000142045.22628.74.
- [188] A. Senthilkumar et al. "Identifying the etiology: a systematic approach using delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance". In: *Heart Fail Clin* 5.3 (2009), S. 349–67, vi. ISSN: 1551-7136 (Print) 1551-7136 (Linking). DOI: 10.1016/j.hfc.2009.02.009.
- [189] Y. Shang et al. "Extracellular volume fraction measurements derived from the longitudinal relaxation of blood-based synthetic hematocrit may lead to clinical errors in 3 T cardiovascular magnetic resonance". In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 20.1 (2018), S. 56. ISSN:

- 1532-429X (Electronic) 1097-6647 (Linking). DOI: 10.1186/s12968-018-0475-6.
- [190] C. T. Sibley et al. "T1 Mapping in cardiomyopathy at cardiac MR: comparison with endomyocardial biopsy". In: *Radiology* 265.3 (2012), S. 724–32. ISSN: 1527-1315 (Electronic) 0033-8419 (Linking). DOI: 10.1148/radiol.12112721.
- [191] O. K. Siddiqi und F. L. Ruberg. "Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment". In: *Trends in Cardiovascular Medicine* 28.1 (2018), S. 10–21. ISSN: 1873-2615 (Electronic) 1050-1738 (Linking). DOI: 10.1016/j.tcm.2017.07.004.
- [192] F. aus dem Siepen et al. "T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy". In: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16.2 (2015), S. 210–6. ISSN: 2047-2412 (Electronic) 2047-2404 (Linking). DOI: 10.1093/ehjci/jeu183.

- [193] D. Skowasch et al. "Diagnostik und Therapie der kardialen Sarkoidose". In: *Der Kardiologe* 14.1 (2019), S. 14–25. ISSN: 1864-9718 1864-9726. DOI: 10.1007/s12181-019-00359-y.
- [194] Rhja Slart et al. "A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology". In: *Journal of Nuclear Cardiology* 25.1 (2018), S. 298–319. ISSN: 1532-6551 (Electronic) 1071-3581 (Linking). DOI: 10.1007/s12350-017-1043-4.
- [195] J. P. Smedema et al. "Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis". In: *Journal of the American College of Cardiology* 45.10 (2005), S. 1683–90. ISSN: 0735-1097 (Print) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.047.

- [196] C. J. Soriano et al. "Noninvasive diagnosis of coronary artery disease in patients with heart failure and systolic dysfunction of uncertain etiology, using late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance". In: *Journal of the American College of Cardiology* 45.5 (2005), S. 743–8. ISSN: 0735-1097 (Print) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.037.
- [197] J. H. Soslow et al. "Increased myocardial native T1 and extracellular volume in patients with Duchenne muscular dystrophy". In: *J Cardiovasc Magn Reson* 18 (2016), S. 5. ISSN: 1532-429X (Electronic) 1097-6647 (Linking). DOI: 10.1186/s12968-016-0224-7.
- [198] D. J. Stuckey et al. "T(1) mapping detects pharmacological retardation of diffuse cardiac fibrosis in mouse pressure-overload hypertrophy". In: *Circ Cardiovasc Imaging* 7.2 (2014), S. 240–9. ISSN: 1942-0080 (Electronic) 1941-9651 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000993.
- [199] P. P. Swoboda et al. "Assessing Myocardial Extracellular Volume by T1 Mapping to Distin-

- guish Hypertrophic Cardiomyopathy From Athlete's Heart". In: *Journal of the American College of Cardiology* 67.18 (2016), S. 2189–2190. ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.054.
- [200] I. S. Syed et al. "Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis". In: *JACC Cardiovasc Imaging* 3.2 (2010), S. 155–64. ISSN: 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.09.023.
- [201] A. J. Taylor et al. "T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications". In: *JACC Cardiovasc Imaging* 9.1 (2016), S. 67–81. ISSN: 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.11.005.
- [202] J. G. Travers et al. "Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens". In: *Circulation Research* 118.6 (2016), S. 1021–40. ISSN: 1524-4571 (Electronic) 0009-7330 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565.

- [203] T. A. Treibel et al. "Automatic Measurement of the Myocardial Interstitium: Synthetic Extracellular Volume Quantification Without Hematocrit Sampling". In: *JACC Cardiovasc Imaging* 9.1 (2016), S. 54–63. ISSN: 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.11.008.
- [204] T. A. Treibel et al. "Extracellular Volume Associates With Outcomes More Strongly Than Native or Post-Contrast Myocardial T1". In: *JACC Cardiovasc Imaging* 13.1 Pt 1 (2020), S. 44–54. ISSN: 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.03.017.
- [205] C. Tschope et al. "Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults". In: *Circulation Research* 124.11 (2019), S. 1568–1583. ISSN: 1524-4571 (Electronic) 0009-7330 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313578.
- [206] M. Ugander et al. "Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology". In: *European Heart Journal* 33.10 (2012),

- S. 1268–78. ISSN: 1522-9645 (Electronic) 0195-668X (Linking). DOI: 10.1093/eurheartj/ehr481.
- [207] L. Van Hoe und M. Vanderheyden. "Ischemic cardiomyopathy: value of different MRI techniques for prediction of functional recovery after revascularization". In: *AJR: American Journal of Roentgenology* 182.1 (2004), S. 95–100. ISSN: 0361-803X (Print) 0361-803X (Linking). DOI: 10.2214/ajr.182.1.1820095.
- [208] E. J. Velazquez et al. "Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction". In: *New England Journal of Medicine* 364.17 (2011), S. 1607–16. ISSN: 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking). DOI: 10.1056/NEJMOA1100356.
- [209] H. Vogelsberg et al. "Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy". In: *Journal of the American College of Cardiology* 51.10 (2008), S. 1022–30.

- ISSN: 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.049.
- [210] M. Vohringer et al. "Significance of late gadolinium enhancement in cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR)". In: *Herz* 32.2 (2007), S. 129–37. ISSN: 0340-9937 (Print) 0340-9937 (Linking). DOI: 10.1007/s00059-007-2972-5.
- [211] H. Watkins, H. Ashrafian und C. Redwood. "Inherited cardiomyopathies". In: *New England Journal of Medicine* 364.17 (2011), S. 1643–56. ISSN: 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking). DOI: 10.1056/NEJMra0902923.
- [212] M. Webber et al. "Myocardial Fibrosis in Heart Failure: Anti-Fibrotic Therapies and the Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Drug Trials". In: *Cardiol Ther* 9.2 (2020), S. 363–376. ISSN: 2193-8261 (Print) 2193-6544 (Linking). DOI: 10.1007/s40119-020-00199-y.
- [213] K. T. Weber. "Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network". In: *Journal of the American College of Cardiology*



- gy 13.7 (1989), S. 1637–52. ISSN: 0735-1097 (Print) 0735-1097 (Linking). DOI: 10.1016/0735-1097(89)90360-4.
- [214] K. T. Weber und C. G. Brilla. “Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system”. In: *Circulation* 83.6 (1991), S. 1849–65. ISSN: 0009-7322 (Print) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/01.cir.83.6.1849.
- [215] S. K. White et al. “T1 mapping for myocardial extracellular volume measurement by CMR: bolus only versus primed infusion technique”. In: *JACC Cardiovasc Imaging* 6.9 (2013), S. 955–62. ISSN: 1876-7591 (Electronic) 1876-7591 (Linking). DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.01.011.
- [216] J. M. Wilson et al. “Magnetic resonance imaging of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy”. In: *Texas Heart Institute Journal* 29.3 (2002), S. 176–80. ISSN: 0730-2347 (Print) 0730-2347 (Linking).
- [217] T. C. Wong et al. “Association between extracellular matrix expansion quantified by cardio-

- vascular magnetic resonance and short-term mortality". In: *Circulation* 126.10 (2012), S. 1206–16. ISSN: 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089409.
- [218] T. C. Wong et al. "Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission". In: *European Heart Journal* 35.10 (2014), S. 657–64. ISSN: 1522-9645 (Electronic) 0195-668X (Linking). DOI: 10.1093/eurheartj/eh193.
- [219] K. C. Wu et al. "Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction". In: *Circulation* 97.8 (1998), S. 765–72. ISSN: 0009-7322 (Print) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/01.cir.97.8.765.
- [220] M. Yamada et al. "Frequency and distribution of late gadolinium enhancement in magnetic resonance imaging of patients with apical hypertro-

- phic cardiomyopathy and patients with asymmetrical hypertrophic cardiomyopathy: a comparative study". In: *International Journal of Cardiovascular Imaging* 25 Suppl 1 (2009), S. 131–8. ISSN: 1875-8312 (Electronic) 1569-5794 (Linking). DOI: 10.1007/s10554-008-9406-1.
- [221] A. T. Yan et al. "Characterization of the perinfarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality". In: *Circulation* 114.1 (2006), S. 32–9. ISSN: 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.613414.
- [222] K. Yared et al. "Cardiac sarcoidosis imitating arrhythmogenic right ventricular dysplasia". In: *Circulation* 118.7 (2008), e113–5. ISSN: 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.755215.
- [223] A. Yilmaz et al. "Diagnostik und Therapie der kardialen Amyloidose". In: *Der Kardiologe* 13.5 (2019), S. 264–291. ISSN: 1864-9718 1864-9726. DOI: 10.1007/s12181-019-00344-5.

- [224] W. F. Yuan et al. "LGE-MRI in the Assessment of Left-ventricular Remodelling in Myocarditis". In: *Curr Med Imaging Rev* 15.9 (2019), S. 900–905. ISSN: 1875-6603 (Electronic) 1573-4056 (Linking). DOI: 10.2174/1573405614666180912100253.
- [225] M. Zeng et al. "Histological validation of cardiac magnetic resonance T1 mapping for detecting diffuse myocardial fibrosis in diabetic rabbits". In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 44.5 (2016), S. 1179–1185. ISSN: 1522-2586 (Electronic) 1053-1807 (Linking). DOI: 10.1002/jmri.25268.
- [226] M. Zeng et al. "The Association between Diffuse Myocardial Fibrosis on Cardiac Magnetic Resonance T1 Mapping and Myocardial Dysfunction in Diabetic Rabbits". In: *Sci Rep* 7 (2017), S. 44937. ISSN: 2045-2322 (Electronic) 2045-2322 (Linking). DOI: 10.1038/srep44937.
- [227] B. Zhuang et al. "Prognostic value of T1 mapping and extracellular volume fraction in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis". In: *Heart Failure Reviews* 23.5 (2018),

S. 723–731. ISSN: 1573-7322 (Electronic) 1382-4147 (Linking). DOI: 10.1007/s10741-018-9718-8.

# Publikationsverzeichnis

C Unbehaun, **S Nunn**, J Vietheer, J S Wolter, L Zipse, S Kriechbaum, M Weferling, U Fischer-Rasokat, T Keller, C Liebetrau, C W Hamm, A Rolf

„P5281 Synthetic extracellular volume quantification by cardiac magnetic resonance imaging - a reliable tool in clinical practice?“

*European Heart Journal*, Volume 40, Issue Supplement 1, October 2019, ISSN: 0195-668X 1522-9645 DOI: 10.1093/eurheartj/ehz746.0252

# Danksagung

Allen voran möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herr PD Dr. med. A. Rolf, für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas bedanken. Darüber hinaus hat er es für mich ermöglicht die klinische Forschung in der Arbeitsgruppe „Kardiovaskuläre Bildgebung“ im Kerckhoff Herzforschungsinstitut (KHFI) kennenlernen zu dürfen.

Weiterhin bedanke ich mich für die tatkräftige Unterstützung und ständige Hilfsbereitschaft während der Datenerhebung, statistischen Auswertung und schriftlichen Ausarbeitung bei Herrn PD Dr. med. A. Rolf, Dr. med. J. Vietheer und Dr. med. C. Unbehaun. Zudem danke ich für das Feedback, Verbesserungsvorschläge und Anregungen.

Weiteren Dank gilt dem Team der kardialen Bildgebung der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim mit allen me-

dizinisch technischen Assistentinnen, die an den Untersuchungen beteiligt waren und alltägliche Probleme schnell und unkompliziert beheben konnten.

Außerdem danke ich dem Team vom Franz-Groedel Institut (FGI) mit allen beteiligten Ärzten, Statistikern, medizinisch technischen Assistentinnen und Study Nurses für die stets freundliche und effektive Zusammenarbeit.

Insbesondere danke ich meiner Familie für die stetige Unterstützung, Förderung und Geben vieler Möglichkeiten bei gleichzeitigem Bilden eines Rückzugsortes seit meinem erstem Atemzug.

Zudem darf ich mich bei meinen Freunden bedanken, die immer ein offenes Ohr bieten und viele Dinge mit einer unglaublichen Durchsicht klar und eindeutig erscheinen lassen. Herzlichen Dank für die guten Ratschläge und schöne Stunden.



# Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen aus der digitalen Version meiner Arbeit entfernt.

The curriculum vitae was removed in the digital version of the paper in relation to data protection.