

Aus der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Diagnostischer Mehrwert der Texturanalyse des T1- und T2-Mappings der kardialen
Magnetresonanztomographie zur Detektion von immunhistochemischer Inflammation
bei Patienten mit nicht-ischämischer Herzinsuffizienz mit eingeschränkter
Pumpfunktion

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Ruben Oberle
aus Karlsruhe

Mainz, 2020

Tag der Promotion:

08. Dezember 2020

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	7
Abbildungsverzeichnis.....	9
Tabellenverzeichnis.....	11
1. Einleitung und Zielsetzung.....	13
2. Literaturdiskussion.....	15
2.1 Herzinsuffizienz.....	15
2.1.1 Definition, Einteilung und Prognose.....	15
2.1.2 Diagnostik.....	17
2.1.3 Therapie.....	18
2.2 Kardiomyopathien.....	19
2.2.1 Primäre Kardiomyopathien.....	20
2.2.2 Sekundäre Kardiomyopathien.....	22
2.3 Dilatative Kardiomyopathie.....	23
2.3.1 Ätiologie und Epidemiologie.....	23
2.3.2 Pathogenese.....	24
2.3.3 Klinik und Prognose.....	26
2.3.4 Diagnostik.....	27
2.3.5 Therapie.....	28
2.4 Myokarditis.....	30
2.4.1 Ätiologie.....	30
2.4.2 Pathogenese.....	31
2.4.3 Klinik.....	31
2.4.4 Diagnostik.....	32
2.4.5 Therapie und Prognose.....	35
2.5 Diagnostik.....	36
2.5.1 Endomyokardiale Biopsie.....	36
2.5.2 Kardiale MRT.....	38
2.5.2.1 Allgemeines.....	38
2.5.2.2 Sequenz- und Analysetechnik.....	42
2.5.2.3 Mapping-Techniken.....	44
2.5.2.4 Texturanalyse.....	46
3. Material und Methoden.....	50
3.1 Allgemeines und Patientenkollektiv.....	50

3.2 MRT-Untersuchung	50
3.2.1 Untersuchungsablauf.....	51
3.2.2 Export, verwendete Software, Texturanalyse	52
3.2.3 Texturparameter	53
3.3 Endomyokardiale Biopsie und Inflammation	56
3.4 Statistische Analyse.....	57
4. Ergebnisse	58
4.1 Allgemeines.....	58
4.1.1 Patientenkollektiv	58
4.1.2 Klinische und laborchemische Daten	58
4.1.3 Endomyokardiale Biopsie.....	59
4.2 Analyse der T1- und T2-Relaxationszeiten	60
4.3 Texturanalyse	63
4.3.1 Gesunde Probanden versus DCM-Patienten.....	63
4.3.1.1 Texturanalyse T1-Maps	63
4.3.1.2 Texturanalyse T2-Maps	66
4.3.1.3 Vergleich Texturanalyse mit Relaxationszeiten	67
4.2.2 DCM I+ vs. I-.....	68
5. Diskussion.....	83
5.1 Überblick über die Ergebnisse	83
5.2 Allgemeines.....	83
5.2.1 Studiendesign	84
5.2.2 Patientenkollektiv	85
5.2.3 Endomyokardiale Biopsie.....	86
5.3 Texturanalyse	87
5.3.1 Allgemeines.....	87
5.3.2 Gesunde Probanden vs. DCM	88
5.3.3 DCM I+ vs. I-.....	90
5.4 Klinische und therapeutische Implikation.....	93
5.5 Fazit und Ausblick.....	94
6. Zusammenfassung.....	96
7. Literaturverzeichnis	98
8. Anhang.....	118
8.1 Quelltext R-Funktionen.....	118
11. Danksagung.....	121

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
AHA	American Heart Association
ARVC/D	Arhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie / Dysplasie
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under Curve)
BNP	B-type natriuretisches Peptid
CMV	Cytomegalievirus
CT	Computertomographie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECV	Extrazelluläres Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FSE	Fast Spin-Echo
GLCM	Gray Level Co-occurrence Matrix
GLDM	Gray Level Dependence Matrix
GLRM	Gray Level Run Length Matrix
GLSZM	Gray Level Size Zone Matrix
GRE	Gradientenecho
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HFmrEF	Heart Failure with mid-range reduced Ejection Fraction
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HHV	Humanes Herpes Virus
HI/HF	Herzinsuffizienz (engl. heart failure)
I-	Negative Inflammation
I+	Positive Inflammation
ICD	Implantierbarer Defibrillator
IQA	Interquartilsabstand
IR	Inversion Recovery
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA	Linkes Atrium
LGE	Late Gadolinium Enhancement

LLC	Lake Louise Kriterien
LMNA	Lamin A/C
LV	Linker Ventrikel
LVAD	Linksventrikuläres Unterstützungssystem
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVNC	Linksventrikuläre non-compaction Kardiomyopathie
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	Negativer Vorhersagewert
NT-proBNP	N-terminales proBNP
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPV	Positiver Vorhersagewert
ROC	Receiver Operating Characteristics
SE	Spin-Echo
ShMOLLI	shortened version modified Look-Locker-Sequence
SNR	Signal-zu-Rausch Verhältnis
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SSFP	Steady-state free precession
SVM	Support Vector Machine
T	Tesla
TTN	Titin
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Einteilung der primären Kardiomyopathien nach ihrer Genese aus (2)	20
Abbildung 2 - Genetische Ursachen der DCM aus (42)	25
Abbildung 3 - T1-Relaxationszeiten im Vergleich zwischen gesunden Probanden und Patienten als Boxplot	61
Abbildung 4 - Vergleichende ROC-Analyse der T1- und T2-Relaxationszeiten zwischen gesunden Probanden und DCM-Patienten; rote Kurve: T1-Relaxationszeiten; schwarze Kurve: T2-Relaxationszeiten	62
Abbildung 5 - ROC-Analyse der vergleichenden Analyse von DCM-Patienten mit und ohne Inflammation anhand der T1- und T2-Relaxationszeiten; rote Kurve: T1-Relaxationszeit; schwarze Kurve: T2-Relaxationszeit	63
Abbildung 6 - ROC-Analyse der TotalEnergy (rote Kurve) und Energy (schwarze Kurve), 1. Ordnung, Originaldaten, T1-Maps für die Unterscheidung zwischen gesunden Probanden und DCM-Patienten	64
Abbildung 7 - Verteilung des Texturparameters "TotalEnergy" der ersten Ordnung der Originaldaten zwischen gesunden Probanden und Patienten	65
Abbildung 8 - ROC-Analyse der "RunLengthNonUniformity" in der Klasse GLRM der Originaldaten der T2-Maps	67
Abbildung 9 - Vergleichende ROC-Analyse der konventionellen Analyse der T1- und T2-Maps versus Analyse der Texturparameter; schwarze Kurve: T1, Originaldaten, 1. Ordnung, TotalEnergy; graue Kurve: T2, Originaldaten, GLRM, RunLengthNonUniformity; rote Kurve: T1 konventionelles Mapping; gelbe Kurve: T2 konventionelles Mapping	68
Abbildung 10 - ROC-Kurve des Features LargeAreaLowGrayLevelEmphasis der GLSZM im Kanal LLH zur Unterscheidung I+ und I- DCM-Patienten	70
Abbildung 11 - Darstellung aller Kurven der ROC-Analyse der T1-Maps mit AUC-Werten $\geq 0,66$ zur Differenzierung zwischen I+ und I- DCM-Patienten	71
Abbildung 12 - Vergleich der Patientengruppen I+ und I- in Bezug auf die LargeAreaLowGrayLevelEmphasis (LLH, GLSZM)	73
Abbildung 13 - ROC-Kurve für den Parameter "10Percentile" der ersten Ordnung aus den Originaldaten der T2-Maps zur Unterscheidung von I+ und I- DCM-Patienten	74

Abbildung 14 - ROC-Kurve von "RunEntropy" der Klasse GLRM im Kanal HHH der T2-Maps zur Differenzierung zwischen I+ und I- DCM-Patienten.....	75
Abbildung 15 - ROC-Kurven der Parameter der T2-Maps mit einem AUC-Wert $\geq 0,63$	76
Abbildung 16 - Vergleich des jeweils besten Texturparameters der T1- und T2-Maps (ausgewählt anhand des AUC-Wertes); die rote Kurve entspricht der „RunEntropy“, GLRM, HHH der T2-Maps, die schwarze Kurve entspricht der „LargeAreaLowGrayLevelEmphasis“, GLSZM, LLH der T1-Maps	78
Abbildung 17 - ROC-Analyse der besten Kombinationen der Originaldaten aus T1- und T2- (schwarze Kurve), T1- und T1- (rote Kurve) und T2- und T2-Mapping (grüne Kurve); die verwendeten Parameter entsprechen dabei den in der vorangegangenen Tabelle aufgeführten Informationen.....	80
Abbildung 18 - ROC-Analyse der besten Kombinationen aller Daten aus T1- und T2- (schwarze Kurve), T1- und T1- (rote Kurve) und T2- und T2-Mapping (grüne Kurve); die verwendeten Parameter entsprechen dabei den in der vorangegangenen Tabelle aufgeführten Informationen.....	81
Abbildung 19 - Vergleichende ROC-Analyse der besten Texturparameter (T1 und T2; schwarze und graue Kurve), der besten Kombination aus T1- und T2-Parametern aller Daten (grüne Kurve) sowie der mittleren mittventrikulären T1- und T2-Relaxationszeiten (rote und lila Kurve).....	82
Abbildung 20 - ROC-Analyse beste Kombination aller Daten aus T1- und T1-Mapping (T1: LLH, GLSZM, LargeAreaLowGrayLevelEmphasis; T1: Original, GLSZM, SmallAreaLowGrayLevelEmphasis).....	92

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Einteilung der verschiedenen Formen der HF anhand der diagnostischen Kriterien nach (3); (LA = linkes Atrium)	16
Tabelle 2 - Auszug möglicher Ursachen einer Myokarditis nach (80)	30
Tabelle 3 - Aktualisierte Hauptkriterien der LLC zur Diagnosestellung einer Myokarditis in der kardialen MRT	34
Tabelle 4 - Ausgewählte, zwischen den MOLLI-Sequenzen variierende Parameter, modifiziert nach (138).....	45
Tabelle 5 - Auflistung der 18 Parameter der ersten Ordnung der Texturanalyse	54
Tabelle 6 - Auflistung der 22 Parameter der Wahrscheinlichkeitsfunktion GLCM der Texturanalyse	54
Tabelle 7 - Auflistung der 14 Parameter der GLDM der Texturanalyse.....	55
Tabelle 8 - Auflistung der 16 Parameter der GLRM der Texturanalyse.....	55
Tabelle 9 - Auflistung der 16 Parameter der GLSZM der Texturanalyse.....	56
Tabelle 10 – Angewandte Grenzwerte der Zellen mit dem entsprechenden Oberflächenmerkmal anhand der endomyokardialen Biopsie für die Vergabe der Punktwerte zur Kategorisierung nach Inflammation	57
Tabelle 11 - Vergleich klinischer Daten des gesunden Vergleichskollektivs und der DCM-Patienten	58
Tabelle 12 - Vergleich ausgewählter Risikofaktoren zwischen den Subgruppen I+ und I- der DCM-Patienten.....	59
Tabelle 13 - Ausgewählte Laborparameter der Gruppen I+ und I- der DCM-Patienten (in der Klammer ist der Interquartilsabstand (IQA) der jeweiligen Werte angegeben)	59
Tabelle 14 - Ergebnisse der Zellzahlen der endomyokardialen Biopsie, aufgeteilt in die Gruppen I+ und I-	60
Tabelle 15 – Fünf Werte mit dem niedrigsten Signifikanzniveau in der Unterscheidung von gesunden Probanden vs. DCM-Patienten für die Originaldaten der T1-Maps; AUC = Fläche unter der Kurve	64
Tabelle 16 - Parameter jeder Klasse der Texturanalyse der pyradiomics Bibliothek, ausgewählt anhand des niedrigsten p-Wertes in der Analyse der T1-Maps, bei der Unterscheidung DCM vs. gesund.....	66

Tabelle 17 - Texturparameter jeder Klasse der T1-Maps bei der Unterscheidung zwischen Inflammation-positiven vs. -negativen Patienten, jeweils mit dem niedrigsten p-Wert	69
Tabelle 18 - Tabellarische Auflistung der Parameter aus der ROC-Analyse der T1-Maps mit AUC-Werten $\geq 0,66$; p-Wert und Trennwert auf 4 Nachkommastellen und AUC auf 2 Nachkommastellen gerundet	72
Tabelle 19 - Texturparameter der Analyse der T2-Maps nach ihren Klassen, jeweils mit dem niedrigsten p-Wert	73
Tabelle 20 - p-Wert, Trennwert und AUC-Wert der Texturparameter der T2-Maps mit einem AUC-Wert $\geq 0,63$; p-Wert und Trennwert auf 4 Nachkommastellen und AUC auf 2 Nachkommastellen gerundet.....	77
Tabelle 21 - Tabellarische Übersicht über die besten Kombinationen von 2 Werten, aufgeteilt nach Originaldaten und allen Daten.....	79
Tabelle 22 - Vergleich von Alter, Geschlecht und LVEF zwischen dieser Arbeit, Baessler et al. und Shao et al.....	85
Tabelle 23 - Vergleich der Zusammensetzung des gesunden Vergleichskollektives von Shao et al. und dieser Arbeit	85
Tabelle 25 - Vergleich der GrayLevelNonUniformity der GLRM der Originaldaten zwischen Baessler et al. und dieser Arbeit.....	90
Tabelle 26 - Vergleich der AUC, Sensitivität und Spezifität für die Kombination aus T2 Kurtosis und T1 GrayLevelNonUniformity zwischen Baessler et al. und dieser Arbeit.....	91

1. Einleitung und Zielsetzung

Kardiomyopathien sind eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen, welche zu einer Dysfunktion der myokardialen Funktion mit den Symptomen einer Herzinsuffizienz (HI) führen. Ätiopathologisch kann eine Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Pumpfunktion („heart failure with reduced ejection fraction“, HFrEF) auf eine ischämische (d.h. durch koronare Minderperfusion bedingte) oder nicht-ischämische Genese zurückgeführt werden. Bildmorphologisch imponieren die nicht-ischämischen HFrEF häufig wie eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) (1,2).

Die DCM gehört zu den primären Kardiomyopathien und ist teilweise erworben sowie genetisch bedingt. Sie führt zu einer Erweiterung der Ventrikel und einer systolischen Dysfunktion. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer abnehmenden Kontraktilität des linken Ventrikels (LV) und somit zu einer progressiven HI. Sie ist die dritthäufigste Ursache für ein Herzversagen und der häufigste Grund für eine Herztransplantation (1,2). Eine DCM kann sich auf der Basis eines breiten Spektrums von Erkrankungen entwickeln. Dazu gehören unter anderem Infektionserkrankungen (insbesondere viraler Genese), toxische Agenzien (beispielsweise exzessiver Konsum von Alkohol), aber auch systemische oder autoimmune Erkrankungen. 20 bis 35% der Erkrankungsfälle wurden als familiär bzw. genetisch bedingt beschrieben (2).

Bei der Diagnosestellung einer DCM spielt die kardiale MRT eine große Rolle (3). Diagnostische Kriterien sind insbesondere die LV-Dilatation, die systolische LV-Dysfunktion sowie eine fokale mittmuskuläre Fibrose, zum Teil mit septaler Betonung (4). Diese werden anhand von CINE-Bildern sowie des Late Gadolinium Enhancement (LGE) evaluiert. Aufgrund der zum Teil dezenten und bildgebend bislang nicht detektierbaren Veränderungen im Rahmen einer beispielsweise subklinischen Myokarditis sowie des teils variablen und damit unspezifischen Erscheinungsbildes sind die bisherigen Techniken jedoch nicht ausreichend in der Lage persistierende Inflammationen nachzuweisen.

Neue quantitative und objektivierbare Techniken der Gewebecharakterisierung wie das T1- und T2-Mapping der linksventrikulären Muskulatur könnten diese Limitationen überwinden und auch bislang nicht detektierbare diffuse Veränderungen aufzeigen. Außerdem könnten sie dabei helfen, zwischen den verschiedenen Stadien der Erkrankung zu unterscheiden und damit einen wichtigen prognostischen Marker darstellen (5–7). Dennoch gibt es einige wesentliche Probleme bei der

Implementierung der Mapping-Techniken in den klinischen Alltag. Unter anderem besteht eine große Überlappung der myokardialen T1- und T2-Relaxationszeiten zwischen Herzgesunden und Patienten (8–11).

Zudem sind die bisherigen Techniken nicht in der Lage zwischen Patienten mit oder ohne chronische Inflammation zu unterscheiden. Dies besitzt insofern besondere Relevanz, da sich die Therapie und das Outcome der Patienten dahingehend deutlich unterscheiden (12).

So hat eine prospektive randomisierte Studie aus dem Jahr 2009 bei Patienten mit einer histologisch gesicherten inflammatorischen, virus-negativen Kardiomyopathie einen deutlichen Benefit einer immunsuppressiven Therapie mit Prednisolon und Azathioprin gegenüber der Standard-Therapie der HI gezeigt. Hierbei kam es zu einer deutlichen Verbesserung der linksventrikulären Funktion bei 88% der Patienten im Arm mit der immunsuppressiven Therapie, wohingegen die Placebo-Kontrollen (mit Standard-Therapie der HI) eine gleichbleibende oder weitere Verschlechterung ihrer LV-Funktion zeigten (13).

Einige neuere Publikationen haben gezeigt, dass eine Texturanalyse der MRT-Daten Strukturmuster nachweisen kann, welche dem menschlichen Auge verborgen bleiben. Hierzu wird ein breites Spektrum von mathematischen Algorithmen zur Quantifizierung angewandt. Diese dienen im Wesentlichen zur Detektion von Graustufenmustern und Lagebeziehungen einzelner Bildpunkte zueinander und liefern beispielsweise ein Maß für die Heterogenität des Bildes. Dies wurde bislang sowohl für konventionelle native CINE-Bilder als auch für die Bildgebung des LGE gezeigt. Weiterhin konnte die Nützlichkeit anhand von Texturanalysen der T1- sowie T2-Mappingdaten demonstriert werden (12,14–18).

Ziel dieser Arbeit ist es nun zu überprüfen, ob Unterschiede in der Texturanalyse von Mapping-Daten der T1- sowie T2-Relaxationszeiten zwischen gesunden Probanden und Patienten mit einer DCM bestehen. Weiterhin soll evaluiert werden, ob die Texturanalyse zwischen der Untergruppe von DCM-Patienten mit histologisch gesicherter Inflammation sowie Patienten ohne Zeichen einer Inflammation unterscheiden kann und damit im Rahmen der Therapieevaluation eine relevante nicht-invasive Alternative zum bisherigen Standard-Verfahren der endomyokardialen Biopsie sein kann.

2. Literaturdiskussion

2.1 Herzinsuffizienz

2.1.1 Definition, Einteilung und Prognose

Bei der Herzinsuffizienz handelt es sich um ein klinisches Syndrom, welches durch teils bestimmte typische Symptome gekennzeichnet ist. Allerdings ist die klinische Präsentation häufig unspezifisch und lässt keinen genauen Rückschluss auf die Ursache zu. Typische Symptome sind Dyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, reduzierte Belastbarkeit inklusive Müdigkeit und verzögerte Erholung nach Anstrengung sowie Knöchelödeme. Spezifischere, jedoch schwerer erkennbare Zeichen sind ein erhöhter Jugularvenendruck, hepatojugulärer Reflux, ein dritter Herzton sowie ein nach lateral verlagertes Vorhoftönen (3). Es existiert noch eine Reihe weiterer, weniger typischer Symptome sowie weniger spezifischere Zeichen, auf die hier nicht genauer eingegangen werden soll.

Die Symptome einer Herzinsuffizienz werden bedingt durch strukturelle oder funktionelle kardiale Auffälligkeiten, welche eine reduzierte Funktion oder erhöhte intrakardiale Drücke unter Stress oder bereits in Ruhe verursachen. Es handelt sich um eine der häufigsten internistischen Erkrankungen mit einer Prävalenz von 1,5 bis 2%. Die zugrunde liegenden Ursachen sind mannigfaltig, häufig spielen jedoch myokardiale Erkrankungen eine Rolle (3).

Man unterscheidet zwischen einer HI mit erhaltener, mittelgradig eingeschränkter sowie reduzierter linksventrikulärer Funktion. Hierbei ist das maßgebliche Kriterium die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF). Patienten mit einer erhaltenen linksventrikulären Funktion (Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF) weisen eine LVEF von größer oder gleich 50% auf. Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion haben eine LVEF von unter 40% (Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFrEF) auf. Der Bereich dazwischen wird als Heart Failure with mid-range reduced Ejection Fraction definiert (HFmrEF) (3,19). Die Diagnosestellung bei Patienten mit erhaltener LVEF kann schwierig sein. Die Patienten entwickeln in der Regel zunächst eine diastolische Funktionsstörung und im Verlauf kommt es dann zusätzlich zu einer Einschränkung der systolischen Funktion (3).

Typ der HI	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kriterien	Symptome vorhanden	Symptome vorhanden	Symptome vorhanden
	LVEF < 40%	LVEF 40-49%	LVEF ≥ 50%
	keine weiteren Kriterien erforderlich	<ul style="list-style-type: none"> • erhöhte natriuretische Peptide • min. 1 weiteres Kriterium: <ul style="list-style-type: none"> ○ LV-Hypertrophie ○ LA-Dilatation 	<ul style="list-style-type: none"> • erhöhte natriuretische Peptide • min. 1 weiteres Kriterium: <ul style="list-style-type: none"> ○ LV-Hypertrophie ○ LA-Dilatation

Tabelle 1 - Einteilung der verschiedenen Formen der HF anhand der diagnostischen Kriterien nach (3); (LA = linkes Atrium)

Üblicherweise wird die allseits bekannte NYHA-Klassifikation zur Einteilung des Schweregrades der klinischen Symptomatik verwendet. Allerdings korreliert in vielen Fällen der Schweregrad der Symptome nicht mit der LV-Funktion. Trotz des klaren Zusammenhangs der Symptomschwere und dem Überleben haben auch Patienten mit milden Symptomen ein erhöhtes Risiko für wiederkehrende Hospitalisierungen und Tod (20–23). Die Bezeichnung fortgeschrittene Herzinsuffizienz wird für Patienten mit schweren Symptomen, wiederkehrenden Dekompensationen und ausgeprägter kardialer Dysfunktion verwendet (24).

Die Ätiologie der HI ist multifaktoriell und kann in die Kategorien Myokardkrankungen, abnormale Belastungsbedingungen des Herzens sowie Arrhythmien eingeteilt werden, wobei auch Kombinationen aus mehreren Pathologien möglich sind (3,23). Wichtige Risikofaktoren stellen Hypertonie, Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom sowie Arteriosklerose dar (23).

Die genaue Einschätzung der Prognose der HI ist schwierig. Es wurden viele Modelle zur Risikostratifizierung entwickelt, welche jedoch insgesamt keine genaue Einschätzung erlauben (25,26). Es kann jedoch postuliert werden, dass die absolute Mortalitätsrate bei 50% innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung liegt. Bei

Patienten mit HFrEF scheint es einen Anstieg der Mortalitätsrate nach einer Hospitalisierung zu geben (23).

2.1.2 Diagnostik

Als initialer diagnostischer Test eignet sich die Bestimmung der Plasmakonzentration der natriuretischen Peptide. Patienten mit normalen Werten leiden in der Regel nicht an einer HI. Als obere Grenzwerte gelten im Normalfall 35 pg/ml für das B-type natriuretisches Peptid (BNP) sowie 125 pg/ml für das N-terminale pro-BNP (NT-proBNP). Im Rahmen einer akuten Symptomatik sind höhere Grenzwerte von 100 pg/ml für das BNP und 300 pg/ml für das NT-proBNP anzulegen (3). Die beschriebenen Werte gelten sowohl für die HFpEF als auch für die HFrEF, wobei in der Regel die Werte bei der HFrEF höher liegen (27,28). Es gilt zu beachten, dass die natriuretischen Peptide zum Ausschluss der Diagnose einer HI geeignet sind, erhöhte Werte die Diagnose jedoch nicht sichern (3).

Die kardiale Bildgebung spielt eine zentrale Rolle in der Diagnostik der HI. Die Echokardiographie gilt als schnelle und kostengünstig verfügbare Methode mit einer guten Genauigkeit und breiten Verfügbarkeit (29–31). Im Rahmen der primären Evaluation hinsichtlich einer HI ist eine transthorakale Echokardiographie ausreichend (3).

Sowohl die Koronarangiographie als auch die kardiale Computertomographie (CT) werden zur Diagnostik bzw. Therapie der koronaren Herzerkrankung (KHK) als zugrunde liegende Entität einer ischämisch bedingten Kardiomyopathie eingesetzt. Hierbei kann die kardiale CT insbesondere bei Patienten mit einer niedrigen bzw. mittleren Prätestwahrscheinlichkeit für eine KHK eingesetzt werden, wohingegen die Koronarangiographie überwiegend bei entweder symptomatischen oder Patienten mit einer mittleren bis hohen Prätestwahrscheinlichkeit für eine KHK genutzt wird (32–34). Die kardiale MRT gilt als Goldstandard zur Quantifizierung multipler Parameter des Herzens (unter anderem Volumen, myokardiale Masse, LVEF und weitere). Im Falle einer nicht diagnostischen Echokardiographie ist sie als Alternativmethode der Wahl anzusehen (4,35).

Auf die genauen Spezifikationen und Details, beispielsweise in Bezug auf die verschiedenen Sequenztechniken, wird im weiteren Verlauf der Arbeit eingegangen. An dieser Stelle sei zusammenfassend erwähnt, dass die MRT in der Lage ist ein

großes Spektrum von zugrunde liegenden Pathologien aufzudecken und so einen wegweisenden Beitrag zur Diagnosefindung leisten kann (3).

Die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) sowie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bzw. die PET-CT finden nur in einzelnen Spezialfällen Anwendung und spielen damit nur eine untergeordnete Rolle (3).

Weitere Informationen wie Anamnese, klinische Untersuchung, Bestimmung weiterer Laborparameter, EKG, Röntgen-Thorax-Untersuchungen, Belastungstest, hämodynamische Messungen sowie eine endomyokardiale Biopsie gehören im Verlauf ebenso zum Repertoire und sollten gemäß der Leitlinien angewandt werden (3).

2.1.3 Therapie

Das primäre Ziel der Therapie bei Patienten mit HI ist die Verbesserung der Symptomatik, der kardialen Funktion sowie der Lebensqualität. Für viele Medikamente konnte im Langzeitverlauf bislang keine Verbesserung der Mortalität nachgewiesen werden, weshalb im Allgemeinen auch auf die Reduktion der Hospitalisierung abgezielt wird (36,37). Neurohormonale Antagonisten (bspw. Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) oder Beta-Blocker) zeigten einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten mit HFrEF (3).

Auf Basis dieser Information sowie weiterer Studien hat die europäische Gesellschaft für Kardiologie einen therapeutischen Algorithmus für Patienten mit symptomatischer HFrEF entwickelt. Wesentliche Bestandteile sind dabei ACE-Hemmer und Beta-Blocker. Weitere Alternativen wie Aldosteron-Antagonisten, Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren und Ivabradin werden je nach Ansprechen des Patienten und in Abhängigkeit von der LVEF und dem EKG ergänzend eingesetzt. Bei therapierefraktären Patienten können Digoxin und Isosorbiddinitrat als Mittel der letzten Wahl genutzt werden. Diuretika sind als ergänzende Therapie jederzeit möglich. Ultima Ratio ist der Einsatz eines linksventrikulären Unterstützungssystem (LVAD) oder eine Herztransplantation. Die Implantation eines Defibrillators (ICD) kann ab einer LVEF $\leq 35\%$ und insbesondere bei bekannten schwerwiegenden Arrhythmien in Betracht gezogen werden (3).

Die Subgruppe der Patienten mit HFmrEF wird in der überwiegenden Zahl der Studien nicht separat betrachtet und im Regelfall den Patienten der HFpEF-Gruppe zugeordnet. Daher gibt es zu dieser Patientengruppe auch keine gesonderten Therapieempfehlungen (3).

Ebenso wie für die Patienten mit HFrEF gilt auch für das Kollektiv der Patienten mit HFpEF, dass bisher keine Therapie einen überzeugenden Einfluss auf die Morbidität oder Mortalität hatte. Daher gilt auch hier, dass überwiegend symptomatisch behandelt wird, um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Eine Therapie mit Candesartan konnte eine signifikante Verbesserung der Einteilung in die NYHA-Klassifikation belegen. Nebivolol scheint ebenfalls in einigen Fällen einen positiven Einfluss zu haben (3).

2.2 Kardiomyopathien

Kardiomyopathien sind definiert als eine heterogene Gruppe von Erkrankungen des Myokards, welche mit einer mechanischen und/oder elektrischen Dysfunktion einhergehen. Diese führt im Regelfall zu einer ventrikulären Hypertrophie oder Dilatation. Sie können primäre Erkrankungen des Herzmuskels und Folge von systemischen Erkrankungen sein. Die Ursachen sind vielfältig und zum Teil genetisch bedingt. Zur Diagnosestellung ist es essentiell, dass keine KHK, keine arterielle Hypertonie und kein Klappenvitium vorliegt.

Eine klinisch noch häufig genutzte Einteilung differenziert zwischen ischämischen und nicht-ischämischen Ursachen der kardialen Funktionsstörung. Wie die Namensgebung vermuten lässt, bezieht sich die ischämische Kardiopathie dabei im Wesentlichen auf die koronare Herzerkrankung, welche zu einer Schädigung des Myokards führt und im Verlauf in einer progressiven HI münden kann. Zum aktuellen Zeitpunkt werden die Kardiomyopathien nach einer Einteilung der American Heart Association (AHA) aus dem Jahr 2006 klassifiziert, welche die ursprüngliche Definition der World Health Organisation (WHO) aus dem Jahr 1995 ablösen sollte.

Darin wird zwischen primären Kardiomyopathien, die ausschließlich oder vorwiegend den Herzmuskel betreffen, und sekundären Kardiomyopathien, bei denen es sich um Systemerkrankungen handelt, welche eine myokardiale Beteiligung aufweisen, differenziert (2).

2.2.1 Primäre Kardiomyopathien

Die primären Kardiomyopathien werden in drei Gruppen unterteilt. Die zahlenmäßig größte Gruppe umfasst die genetisch bedingten Herzmuskelerkrankungen. Hierzu zählen unter anderem die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) sowie die linksventrikuläre non-compaction Kardiomyopathie (LVNC). Ihr werden aber auch Speichererkrankungen, Mitochondriopathien und Ionenkanalerkrankungen zugeordnet. Die zweite Gruppe umfasst die gemischten Ätiologien. Dazu zählen die DCM sowie die restriktive Kardiomyopathie. Die dritte Gruppe wird durch erworbene Herzmuskelerkrankungen gebildet. Darunter fallen insbesondere inflammatorisch bedingte Erkrankungen wie die Myokarditis, aber auch die durch Stress bedingte Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (2). Die folgende Abbildung fasst die beschriebene Einteilung zusammen.

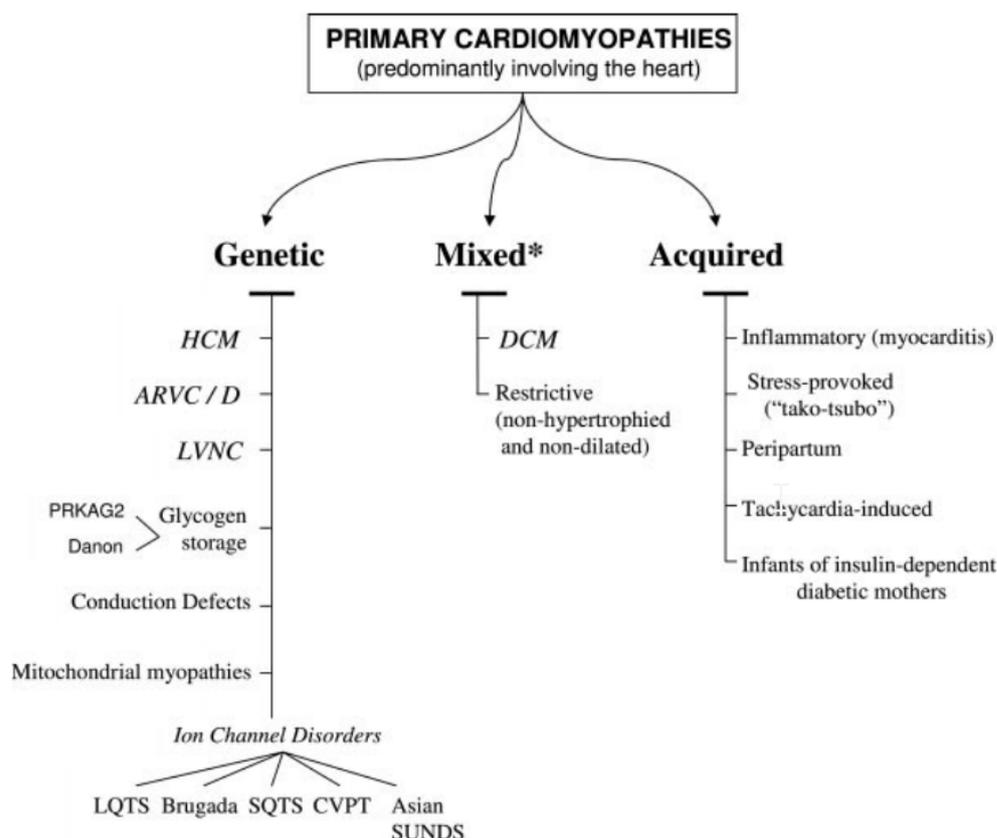


Abbildung 1 - Einteilung der primären Kardiomyopathien nach ihrer Genese aus (2)

Die HCM ist definiert als eine primäre genetisch bedingte Kardiomyopathie, welche durch eine linksventrikuläre Hypertrophie gekennzeichnet ist. In etwa 17 % der Fälle besteht zusätzlich eine rechtsventrikuläre Hypertrophie. Sie kann mit einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) assoziiert sein, wird autosomal-

20

dominant vererbt und hat eine Prävalenz von etwa 1 zu 500. Damit ist sie vermutlich eine der am häufigsten auftretenden Kardiomyopathien. Charakteristische Befunde in der kardialen MRT sind die linksventrikuläre Hypertrophie (in der Regel über 1,5 cm) mit begleitend kleinem linksventrikulärem Cavum (1,2).

Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie / Dysplasie ist eine seltene genetische Störung mit einem progredienten Untergang von Myozyten des rechten Ventrikels mit fibrösem/fettigem Umbau. Wesentlich seltener kann auch die linksventrikuläre Muskulatur betroffen sein. Häufig kommt es im Rahmen der Erkrankung zu ventrikulären Arrhythmien, einem Linksschenkelblock, Synkopen oder dem plötzlichen Herztod (1,2).

Die LVNC ist eine primäre genetische Kardiomyopathie, welche durch die Präsenz von großen Anteilen nicht-kompaktierten Myokards innerhalb des linken Ventrikels gekennzeichnet ist. Hierdurch kommt es zu einer Einschränkung der systolischen Funktion des Ventrikels, wobei viele Patienten lediglich eine milde phänotypische Ausprägung mit erhaltener LVEF aufweisen. In der kardialen MRT kann das Verhältnis von nicht-kompaktiertem zu kompaktiertem Myokard bestimmt werden. Liegt der Quotient über 2,3 und ist der Anteil des nicht-kompaktierten Myokards an der gesamten LV-Muskulmasse größer als 25%, ist es möglich, die Diagnose zu stellen (1,2).

Auf die weiteren primären genetischen Kardiomyopathien wird aufgrund der Übersichtlichkeit und der teils sehr speziellen Krankheitsbilder in dieser Arbeit nicht eingegangen. Da die DCM eine große Rolle in der vorliegenden Dissertation spielt, wird sie in einem gesonderten Kapitel besprochen.

Die restriktive Kardiomyopathie ist wie die DCM eine gemischte primäre Kardiomyopathie und gekennzeichnet durch eine diastolische Dysfunktion der Ventrikel. Konsekutiv kommt es zu einer Dilatation beider Vorhöfe bei normalem ventrikulärem Volumen und regelrechter systolischer Funktion (1,2).

Die Inflammation bzw. Myokarditis als erworbene primäre Kardiomyopathie wird wie die DCM in einem separaten Kapitel besprochen. Auf die sehr speziellen Krankheitsbilder der peripartalen Kardiomyopathie und der stoffwechselbedingten

neonatalen Kardiomyopathie kann in dieser Dissertationsschrift nicht näher eingegangen werden.

Die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie manifestiert sich üblicherweise mit der klinischen Symptomatik eines Myokardinfarktes. Sie ist Stress-getriggert und tritt am häufigsten bei postmenopausalen Frauen auf. Initial erfolgt häufig eine Koronarangiographie, die ohne den Nachweis von Stenosen bleibt. Es kommt zu einer transienten Akinesie des Myokards (meist apikal), welche ein apikales „Ballooning“ verursachen kann. (1,2).

2.2.2 Sekundäre Kardiomyopathien

Aufgrund der Vielzahl der systemischen Erkrankungen, die eine kardiale Mitbeteiligung verursachen, welche dann ebenfalls unterschiedliche phänotypische Ausprägungen haben können, ist es nicht möglich, an dieser Stelle eine vollständige Übersicht über die sekundären Kardiomyopathien zu geben. Stattdessen werden einige wichtige Vertreter der Erkrankungsgruppe exemplarisch aufgeführt.

Die Amyloidose ist eine rheumatische Erkrankung, bei der es zu einer Störung der Proteinsynthese kommt, die zu einer Ablagerung von Amyloid im Interstitium führt. Sie hat viele verschiedene Subgruppen, abhängig davon, welche Proteine betroffen sind. Bei der kardialen Manifestation der Erkrankung kommt es zu einer Ablagerung des Amyloids im Myokard und hierdurch zu einer zunehmenden Fibrose. Diese führt zu einer progredienten Restriktion mit diastolischer Funktionsstörung und ist in der Regel mit einer schlechten Prognose verbunden. In der kardialen MRT können die Ablagerungen durch eine reduzierte Signalintensität in den T1-gewichteten Sequenzen nachgewiesen werden. Hierdurch kann die Erkrankung bei einer meist zusätzlich bestehenden Hypertrophie von der HCM abgegrenzt werden (1,38–41).

Die kardiale Sarkoidose wird durch eine Infiltration des Myokards mit Granulomen verursacht. Die klinische Manifestation umfasst eine Störung der elektrischen Leitung bis hin zum AV-Block, Herzinsuffizienz, ein Cor pulmonale, Ausbildung von kardialen Aneurysmata, Perikarderguss sowie den plötzlichen Herztod. Nur etwa 7% der Patienten mit einer Sarkoidose entwickeln kardiale Symptome. In der MRT können mitunter in den T2-gewichteten fast Spin-Echo (FSE) Sequenzen oder in der LGE-Bildgebung die Granulome nachgewiesen werden (1).

Die letzte zu erwähnende sekundäre Kardiomyopathie ist die siderotische Kardiomyopathie. Sie ist geprägt durch eine myokardiale Schädigung im Rahmen einer Eisenüberladung und führt zu einer schweren systolischen Dysfunktion des Herzens. Es gibt mehrere Ursachen für eine Eisenüberladung des Myokards (bspw. Hämochromatose, Sichelzellanämie oder vermehrte Transfusionen im Rahmen einer Myelodysplasie). T2*-gewichtete Sequenzen der kardialen MRT sind eine geeignete Methode, um eine Therapieevaluation und ein Therapiemonitoring zu betreiben. Reduzierte Zeiten (< 20 ms) sprechen dabei eindeutig für eine Eisenüberladung des Myokards (1).

2.3 Dilatative Kardiomyopathie

2.3.1 Ätiologie und Epidemiologie

Die DCM ist eine der häufigsten Ursachen für die HI und die häufigste Indikation für eine Herztransplantation weltweit. Die Prävalenz liegt bei 40 von 100.000. Es bestehen ethnische Unterschiede, aber keine Geschlechterpräferenz. Etwa 60% der Kardiomyopathien bei Kindern sind durch eine DCM bedingt (42–46).

Da es sich bei der DCM um eine gemischt bedingte primäre Kardiomyopathie handelt, sind die Ursachen vielfältig. Man geht davon aus, dass ein wesentlicher Teil der Fälle erblich bedingt ist. So konnte man im echokardiographischen Screening bei betroffenen Familien eine Vererbung in etwa 20 bis 35% der Fälle beobachten. Unter den erworbenen Ursachen spielen Infektionen, Medikamente und Drogen eine große Rolle. Bei Kindern sind genetische Mutationen, eine Myokarditis sowie Stoffwechselerkrankungen relevante Auslöser (2,42,44,47–49).

In westlichen bzw. wohlhabenden Ländern ist mit einem Anteil von 21 bis 36% der Alkoholabusus eine wesentliche Ursache für eine DCM. Die Diagnose basiert auf einem Alkoholkonsum von mehr als 80 bis 100 g/Tag für mehr als 10 Jahre, in Kombination mit einer ansonsten unerklärten Kardiomyopathie (50). Junge Erwachsene mit einer neuerlich diagnostizierten DCM weisen eine hohe Prävalenz für den Konsum von Metamphetaminen auf (51). Medikamentös bedingte Kardiotoxizitäten können sich viele Jahre nach einer Therapie manifestieren. Exemplarisch zeigen 25 bis 50% der Kinder nach überstandener onkologischer Therapie mit Anthrazyklinen 20 Jahre im Anschluss echokardiographische

Auffälligkeiten. Haben Sie eine kumulierte Dosis von 250 mg/m² erhalten, liegt das kumulative Risiko für eine Herzinsuffizienz bei 8% (52–56).

Myokarditiden stellen ebenfalls eine relevante Ursache für eine DCM dar. Man geht davon aus, dass etwa 20% der Patienten nach der akuten Erkrankungsphase eine DCM entwickeln (42,57).

2.3.2 Pathogenese

Im Rahmen der DCM kommt es zu einer ausgedehnten Dilatation des LV mit Remodelling und der konsekutiven Ausbildung einer sphärischen Form. Die systolische Pumpfunktionsstörung steht bei der Erkrankung im Vordergrund und das Schlagvolumen des Herzens nimmt ab. Dadurch ist die diastolische Ventrikelfüllung beeinträchtigt und der enddiastolische Druck nimmt zu. Kompensatorisch steigt die systemische vaskuläre Resistance, und die arterielle Compliance fällt. Der zentralvenöse Druck und das zirkulierende Blutvolumen nehmen zu. Insgesamt kommt es somit zu einem Anstieg der Vor- und Nachlast des Herzens (58,59).

Die diastolische Dysfunktion im Rahmen der DCM kann sowohl die aktive Relaxation in der frühen Diastole als auch die passive Compliance in der mittleren bis späten Diastole betreffen und zusätzlich zur systolischen Dysfunktion auftreten. Aufgrund der hierdurch gestörten Relaxation des LV kommt es zu einer reduzierten Füllungsgeschwindigkeit. Weiterhin führt die ebenfalls begleitende Fibrose des Myokards zu einer restriktiven Komponente (42).

Weitere Veränderungen spielen sich neurohumoral ab. Im Rahmen der DCM kommt es zu einem Anstieg der sympathomimetischen und einer Reduktion der vagalen kardialen Aktivität. Die freigesetzten Katecholamine und der Spiegel der Vasopressine nehmen zu. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wird aktiviert und die Produktion der natriuretischen Peptide gesteigert. Durch die Kombination aus erhöhten Katecholaminen, erhöhter Nachlast, Flüssigkeitsretention und einer Tachykardie kommt es zu Stress des Myokards mit gleichzeitig erhöhtem Sauerstoffbedarf sowie einer direkten Kardiotoxizität. Dies bedingt weiteren myokardialen Schaden mit progredienter Verschlechterung der kardialen Funktion. Eine kompensatorische Hypertrophie kann auftreten (42).

Bei etwa 35% der idiopathischen Fälle der DCM konnten familiäre bzw. genetische Veränderungen als Ursache identifiziert werden. Im Regelfall wird die DCM autosomal-

dominant vererbt. Seltener ist ein autosomal-rezessiver, x-chromosomaler oder mitochondrialer Erbgang. Es gibt eine sehr heterogene Landschaft an betroffenen Genloci, welche für Sarkomere, das Zytoskelett, die Kernmembran oder mitochondriale Proteine kodieren (42,48,49,60). Die folgende Abbildung gibt hierüber eine Übersicht.

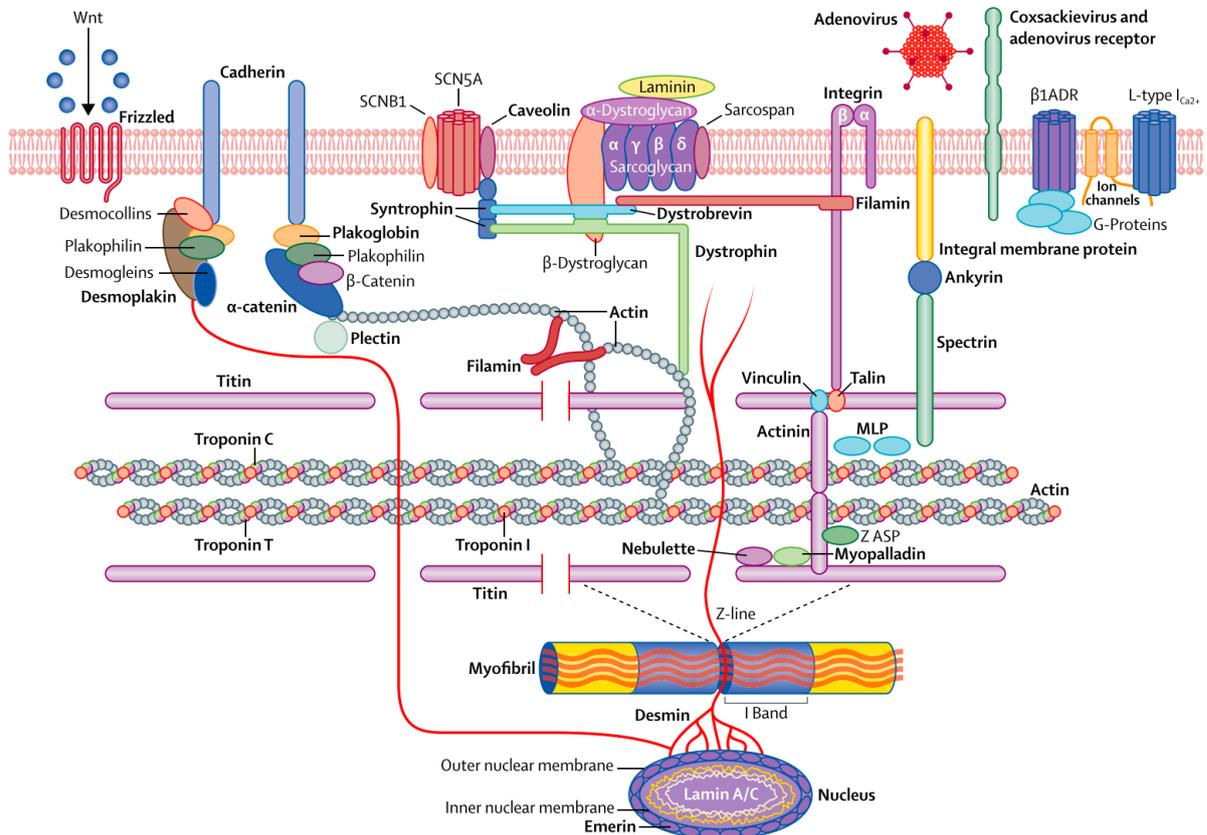


Abbildung 2 - Genetische Ursachen der DCM aus (42)

Die hauptsächlich mit dem kardial prädominanten Phänotyp assoziierten Genloci sind Titin (TTN) mit etwa 20 bis 25% der familiären DCM-Fälle und autosomal-dominanter Vererbung sowie Lamin A/C (LMNA) mit etwa 5% der Fälle und ebenfalls autosomal-dominantem Erbgang (61–63).

Titin ist das größte bekannte humane Protein und Bestandteil des Sarkomers. Identifizierte pathologische Varianten sind überwiegend die Länge des Proteins betreffende Veränderungen (64).

LMNA ist ein Intermediärfilament und Baustein der Kernhülle. Es kann sowohl eine DCM als auch elektrische Überleitungsstörung verursachen. Weiterhin wurden Mutationen des LMNA bei Erkrankungen wie der Emery Dreifuss Muskeldystrophie sowie der familiären partiellen Lipodystrophie vom Typ Dunnigan beobachtet (62,63,65).

Mannigfaltige weitere Mutationen mit autosomal-dominantem Erbgang betreffen die Struktur der Sarkomere. In Summe sind diese Mutationen für etwa 5 % der DCM-Fälle verantwortlich. Bei der Kombination der DCM mit neuromuskulären Erkrankungen liegen überwiegend x-chromosomal vererbte Gendefekte zugrunde. Syndromale Erkrankungen mit der DCM als begleitende phänotypische Ausprägung codieren häufig mitochondrial (42).

Zusammenfassend gibt es dutzende Mutationen in über 50 Genen, welche mit der DCM assoziiert sind. Aufgrund der Vielfalt der betroffenen Gene und der unterschiedlichen Ausprägung der Mutationen ist davon auszugehen, dass eine große Komplexität der genetischen Ursachen der DCM besteht. Die banale Annahme, dass eine einzelne genetische Funktionsstörung ursächlich für die DCM ist, erscheint unwahrscheinlich. Daher sollte eine oligogenetisch bedingte Pathogenese als wahrscheinlich betrachtet werden (42,60).

2.3.3 Klinik und Prognose

Das klinische Erscheinungsbild der DCM ist geprägt durch die Symptome einer HI. Daneben sind Arrhythmien sowie der plötzliche Herztod ebenfalls möglich (1).

Betroffene erwachsene Patienten weisen eine 1-Jahres-Mortalitätsrate von 25 bis 30% auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 50%. Die schlechteste Prognose haben Patienten mit einer LVEF von weniger als 25%, einer rechtsventrikulären Beteiligung, einer hohen NYHA-Klassifikation und einem schlechten hämodynamischen Status in der Herzkatheteruntersuchung. Die Aggravierung der diastolischen Dysfunktion korreliert unmittelbar mit der Zunahme der Symptome und einer Reduktion der Belastbarkeit. Ebenfalls resultiert hieraus die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie und eine Steigerung der Mortalität (66–70).

Der plötzliche Herztod tritt bei etwa 12% der Patienten mit einer DCM auf und ist für etwa 25 bis 30% der Todesfälle verantwortlich. Er kann aufgrund einer elektromechanischen Entkopplung oder im Rahmen von ventrikulären Arrhythmien auftreten. Kinder mit DCM haben eine höhere Mortalität als Erwachsene (71).

Sofern eine Myokarditis als Ursache der Erkrankung zugrunde liegt, ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich die Patienten durch eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion und im Rahmen von reverse Remodelling erholen höher als bei Patienten mit einer idiopathischen DCM (71,72).

2.3.4 Diagnostik

Ein EKG zeigt im Rahmen einer DCM lediglich ein unspezifisches Erscheinungsbild mit vielfältigen Ausprägungen (42). Auch weiterführende diagnostische Mittel, wie eine Röntgenuntersuchung des Thorax, sind diesbezüglich unspezifisch und damit bei der Diagnosestellung wenig hilfreich (73).

Die Echokardiographie ist in der Lage einige initiale, typische Veränderungen nachzuweisen. Dazu gehört eine globale linksventrikuläre Hypokinesie. Begleitende fokale Wandbewegungsstörungen sind ebenfalls möglich. Die Dilatation des Ventrikels oder der Vorhöfe kann bei frischem Auftreten noch mild ausgeprägt sein. In fortgeschrittenen Stadien kann eine sphärische Dilatation des LV nachzuweisen sein. Die rechtsventrikuläre Beteiligung ist variabel ausgeprägt, sollte aber dennoch beachtet werden. Begleiterscheinungen aufgrund der Hypokinesie und der Dilatation sind intrakardiale Thromben sowie eine Mitralklappeninsuffizienz. Doppler-Parameter helfen bei der quantitativen Erfassung der diastolischen Dysfunktion (42,69).

Kardiale MRT-Untersuchungen ermöglichen eine genaue Bestimmung multipler Parameter, welche für die Diagnosestellung einer DCM relevant sind. Dazu gehört eine exakte Bestimmung der Volumina und Funktionsparameter des Herzens. Die Ventrikel zeigen ein erhöhtes enddiastolisches sowie -systolisches Volumen und eine reduzierte LVEF als Ausdruck der systolischen Dysfunktion. Daneben kann die diastolische Funktionsstörung ebenfalls evaluiert werden (1,68,74–76). Auf weitere Aspekte der kardialen MRT, insbesondere die Gewebecharakterisierung, wird in einem folgenden, der MRT-Untersuchung gewidmeten Kapitel eingegangen.

Endomyokardiale Biopsien mit histologischer Aufarbeitung des Materials spielen in der Diagnostik der DCM ebenfalls eine wichtige Rolle. Zu den histologischen Befunden gehören eine irreguläre myozytäre Hypertrophie mit fibrotischen Arealen und geschädigten Myozyten. Lymphozytäre Infiltrate können eine Inflammation anzeigen, die sowohl post-viral als auch immunvermittelt sein kann. Aufgrund der Möglichkeit eines Sampling Errors und den variablen Ätiologien der DCM schließt eine negative Biopsie die Diagnose grundsätzlich nicht aus.

Eine ergänzend durchgeführte PCR kann mitunter virale Genomfragmente trotz bereits vollständig regredienter Inflammation nachweisen. Spezielle Entitäten, die als

Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden müssen, können anhand der Biopsie ebenfalls bestätigt oder ausgeschlossen werden. Dazu gehören unter anderem die Sarkoidose, eine Hämochromatose oder Speichererkrankungen. Daher ist die Biopsie insbesondere dann hilfreich, wenn eine Änderung der Diagnose einen Wechsel der Therapie bedingen würde (23,77–79).

Weitere Aspekte der endomyokardialen Biopsie werden in einem gesonderten Kapitel dediziert besprochen.

2.3.5 Therapie

Die Therapie der Patienten mit DCM zielt im Wesentlichen auf die HI und Arrhythmien ab. Eine zusätzliche Antikoagulation zur Vermeidung von Thromboembolien kann ebenfalls nötig sein, insbesondere wenn zusätzlich ein Vorhofflimmern oder -flattern diagnostiziert wurde (42).

Die Daten in Bezug auf eine immunsuppressive Therapie der DCM sind nicht eindeutig. Es existieren nur zwei randomisiert kontrollierte Studien, welche sich mit dem Thema befassen.

Eine randomisierte, doppelt verblindete, placebokontrollierte und prospektiv angelegte Studie aus dem Jahr 2009 konnte einen eindeutigen Benefit für die immunsuppressive Therapie bei Patienten mit einer inflammatorischen Kardiomyopathie ohne aktiven Virusnachweis zeigen. In der Studie boten 88% der mit Immunsuppression behandelten Patienten eine deutliche Verbesserung der linksventrikulären Funktion, wohingegen 83% der Patienten aus dem anderen Studienarm eine konstante oder weitere Verschlechterung der kardialen Funktion aufwiesen. Die immunsuppressive Therapie beinhaltete dabei sowohl Prednisolon als auch Azathioprin (13). Weitere Arbeiten, welche jedoch nicht randomisiert, doppelt verblindet und placebokontrolliert angelegt waren, demonstrierten eine ähnliche Tendenz (80).

Neben der pharmakologischen Therapie gibt es nur wenig Belege dafür, dass eine Salz- und Flüssigkeitsrestriktion einen Benefit haben. Körperliches Training kann eine Verbesserung der Lebensqualität sowie einen minimal positiven Effekt auf das Überleben haben (23,81,82).

Die wichtigste nicht-pharmakologische Maßnahme für Patienten mit einer chronischen HI ist die Anbindung an eine spezialisierte Einrichtung mit einem interdisziplinären

Ansatz. Es gibt Belege dafür, dass hierdurch die Hospitalisierungsrate sowie die Mortalität gesenkt werden können (83,84).

Die Implantation von Schrittmacher- oder ICD-Systemen basiert zum einen auf der Prävention und Behandlung von Arrhythmien sowie der Prävention des plötzlichen Herztods. Da sie keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben, sollten sie im Regelfall nur bei Patienten einer deutlich reduzierten EF ($\leq 35\%$) eingesetzt werden (3,42).

Zwei wesentliche chirurgische Therapieoptionen sind die Herztransplantation und die Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems.

Die DCM ist die häufigste Indikation für eine Herztransplantation. Im Vergleich zu dem ansonsten üblichen Patientenkollektiv einer Herztransplantation sind DCM-Patienten in der Regel jünger und haben weniger Komorbiditäten. Sie kommen für die Transplantation in Frage, sofern sie trotz optimaler Therapie an einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III oder IV leiden. Stress-Tests dienen einer zusätzlichen Objektivierung und Risikostratifizierung der Patienten.

DCM-Patienten, welche für eine Herztransplantation evaluiert wurden, haben ein mittleres Überleben von 2 Jahren ohne Transplantation oder mechanische Kreislaufunterstützungssysteme. Nach einer Transplantation liegen die mittleren Überlebenszeiten für Erwachsene über 10 Jahre und bei Kindern unter 1 Jahr über 20 Jahre (85–87).

Im akuten Setting einer dekompensierten Herzinsuffizienz im Rahmen einer DCM wird in der Regel eine extrakorporale Membranoxygenierung als mechanisches Kreislaufunterstützungssystem eingesetzt. Dies dient im Wesentlichen dem Bridging zur Transplantation oder zur dauerhaften Implantation eines Unterstützungssystems. Bei den langfristig implantierten Geräten handelt es sich um kleine verlässliche Geräte mit einem kontinuierlichen Flussprofil. Die meisten DCM-Patienten können mit einem linksventrikulären Unterstützungssystem versorgt werden. Mit den verfügbaren Lösungen liegen die 6-Monats-Überlebensraten nach der Implantation bei über 80% unter Kindern und bei über 90% unter Erwachsenen. Die Überlebensraten bei Patienten mit biventrikulären Lösungen liegen deutlich darunter. Insgesamt ist die Implantation der Geräte primär als Bridging-Lösung bis zur Transplantation gedacht. Für Patienten mit Kontraindikationen gegen eine Transplantation kann es allerdings die finale Therapieoption sein (42).

2.4 Myokarditis

2.4.1 Ätiologie

Häufig bleibt die Ätiologie einer Myokarditis ungeklärt. Dennoch gibt es eine große Breite an Infektionen, Systemerkrankungen, Medikamenten und Toxinen, welche die Erkrankung auslösen können (80). Die folgende Tabelle gibt einen kurzen Überblick über mögliche Ursachen.

Infektiöse Myokarditis	
Bakterielle Infektionen	Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken und viele weitere
Spirochäten	Borreliose, Leptospirose
Pilzinfektionen	Aspergillose, Aktinomykose, Candida-Infektionen und viele weitere
Protozoen	Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Entamoeba, Leishmaniose
Parasiten	Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus, Taenia solium
Rickettsien	Coxiella burnetii, R. rickettsia, R. tsutsugamuschi
Viren	RNA-Viren (u.a. Coxsackie A und B), DNA-Viren (u.a. Adenoviren, Parvovirus B19, CMV, HHV-6, EBV u.a.)
Immun-vermittelte Myokarditis	
Allergene	Tetanustoxoid, Impfungen u.a.
Alloantigene	Transplantatabstossung
Autoantigene	Lymphozytäre oder Riesenzellmyokarditis
Toxische Myokarditis	
Medikamente	Amphetamine, Anthrazykline, Kokain, Alkohol u.a.
Schwermetalle	Kupfer, Eisen u.a.
Hormonell	Phäochromozytom, Beri-Beri
Physikalische Ursachen	Bestrahlung, Stromschlag

Tabelle 2 - Auszug möglicher Ursachen einer Myokarditis nach (80)

Nach gegenwärtigem Stand wird vermutet, dass die virale Genese der Myokarditis die wichtigste Ursache in Europa und den USA ist. Hierbei werden am häufigsten Genome von Enteroviren, Adenoviren, Influenzaviren, Humanes Herpes Virus - 6 (HHV-6), Epstein-Barr-Viren (EBV), Zytomegalieviren (CMV), Hepatitis-C sowie Parvovirus B19 bei Patienten mit einer Myokarditis und DCM nachgewiesen (80).

2.4.2 Pathogenese

Es gibt Anzeichen dafür, dass bei der Myokarditis sowohl virale als auch autoimmune Elemente eine Rolle spielen. Bislang konnte jedoch lediglich in Studien mit Mäusen, welche hauptsächlich mit dem Coxsackie B3 – Virus infiziert wurden, gezeigt werden, dass initial durch virale Mechanismen zytopathische Effekte in den Myozyten des Herzens auftreten. Als Konsequenz der Immunantwort kommt es zu einer Invasion von Makrophagen und CD4- bzw. CD8-positiven T-Lymphozyten in das Gewebe. Hierdurch wird die Infektion innerhalb von 14 Tagen zurückgedrängt. Einige Mäuse zeigten eine Persistenz der Inflammation über mehrere Wochen. Es gibt Belege dafür, dass diese andauernde Infektion autoimmune Prozesse triggert. Dies ist vermutlich durch die Nekrose der Myozyten und der dadurch bedingten Freisetzung von Autoantigenen bedingt (88–93).

Nicht selten kommt es im Rahmen einer Myokarditis zu einer Krankheitsprogression, welche in einer DCM mündet. Es ist davon auszugehen, dass hierfür eine genetische Prädisposition wichtig ist, was auch für die Entwicklung einer viral oder autoimmun bedingten Myokarditis eine Rolle spielt (91,94–96). Eine Krankheitsprogression hin zu einer DCM tritt vorwiegend bei Patienten mit einer histologisch bestätigten persistierenden bzw. chronischen Inflammation auf, welche nicht in der Lage sind, die infektiösen Trigger zu eliminieren oder die Autoantikörper gegen kardiale Strukturen entwickelt haben (92,97). Aufgrund dieser Tatsache kommt es häufig zu einer Unschärfe in der Trennung der beiden Erkrankungen voneinander (80).

2.4.3 Klinik

Eine Myokarditis manifestiert sich in vielen verschiedenen Ausprägungen. Die Symptome reichen von milden Brustschmerzen und Palpitationen bis hin zu lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien und einem kardiogenen Schock.

Prinzipiell können Patienten jeden Alters betroffen sein, in der Regel handelt es sich jedoch um ein jüngeres Patientenkollektiv.

Aufgrund des klinisch variablen Erscheinungsbildes sollten in jedem Fall eine koronare Herzerkrankung (KHK) sowie andere kardiovaskuläre Erkrankungen ausgeschlossen werden. Besteht der klinische Verdacht auf eine Myokarditis, müssen entsprechende klinische Untersuchungen angestrengt werden, um die Diagnose zu sichern, darunter auch eine endomyokardiale Biopsie.

Häufig ist die Erkrankung ein Zufallsbefund in der Autopsie, auch bei nicht-kardialen Todesfällen (80).

Die Symptome können denen einer KHK ähneln. Dazu zählen vor allem der akute Brustschmerz, EKG-Veränderungen sowie eine Verschlechterung der kardialen Funktion in der Echokardiographie. Die Herzenzyme sind meist begleitend erhöht.

Daneben sollte bei einem neuen Auftreten einer HI oder einer Verschlechterung einer bestehenden HI unter Abwesenheit einer KHK eine Myokarditis differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden (80).

2.4.4 Diagnostik

Die mit der Myokarditis befasste Arbeitsgruppe der ESC hat diagnostische Kriterien verfasst, die bei der Diagnosestellung helfen sollen. Eine Myokarditis sollte vermutet werden, wenn mindestens ein klinisches Symptom vorhanden und mindestens ein diagnostisches Kriterium aus den verschiedenen Kategorien erfüllt ist. Weist der Patient keine Symptome auf, sind mindestens zwei diagnostische Kriterien erforderlich (80).

Die klinischen Symptome sind akuter Brustschmerz, eine Perikarditis oder Ischämie-ähnliche Symptome. Weiterhin das neue Auftreten (Tage bis zu 3 Monate) oder eine Verschlechterung von Dyspnoe und/oder Müdigkeit mit oder ohne Zeichen des Rechtsherzversagens. Ebenso zählen das subakute oder chronische (mehr als 3 Monate) Bestehen der eben beschriebenen Symptome Palpitationen, unerklärte Arrhythmien, Synkopen, kardiogener Schock oder der überlebte plötzliche Herztod dazu.

Zu den diagnostischen Kriterien gehören EKG-Veränderungen und eine Erhöhung der Troponine. Weiterhin dienen bildgebende Verfahren der Detektion von neu aufgetretenen, ansonsten unerklärbaren strukturellen oder funktionalen

Veränderungen der Ventrikel. Ein weiteres wichtiges Kriterium ist die Gewebecharakterisierung in der kardialen MRT in Bezug auf Ödem und LGE (80). Auf die einzelnen Verfahren wird nun im Folgenden näher eingegangen.

Eine Myokarditis geht in der Regel mit EKG-Veränderungen einher, jedoch sind diese unspezifisch. Dies ist auch an der Vielzahl der möglichen Veränderungen, welche in den diagnostischen Kriterien beschrieben sind (bspw. ST-T-Strecken-Anhebungen, AV-Block, QRS-Verlängerungen, Q-Wellen-Veränderungen, Erregungsrückbildungsstörungen), zu erkennen. Dennoch besteht klar die Empfehlung, dass bei allen Patienten mit Verdacht auf Myokarditis ein 12-Kanal-EKG durchgeführt werden soll (98–100).

Mit der Echokardiographie ist es möglich Differenzialdiagnosen der Myokarditis auszuschließen. Dazu gehören unter anderem Klappenvitien. Ebenso können die anatomischen sowie funktionalen Parameter bestimmt werden. Eine Myokarditis kann mit einer globalen ventrikulären Dysfunktion, regionalen Wandbewegungsstörungen und einem Perikarderguss einhergehen. Ebenso ist eine diastolische Funktionsstörung möglich. Fulminante Erkrankungsfälle gehen häufig mit einem verdickten Myokard sowie einer globalen Hypokontraktilität des linken Ventrikels einher. Insgesamt sollte initial sowie im Verlauf eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt werden, wobei die Verlaufskontrolle der Beobachtung der kardialen Funktion dient (101–103).

Nuklearmedizinische Untersuchungen spielen in der Diagnostik der Myokarditis keine relevante Rolle. Eine Ausnahme bildet die Diagnose der kardialen Sarkoidose (80,103).

Der Zeitpunkt der Durchführung der kardialen MRT ist in der Regel abhängig von der lokalen Verfügbarkeit, sollte jedoch bei klinisch stabilen Patienten vor der endomyokardialen Biopsie durchgeführt werden. Bei klinisch fulminanten instabilen Fällen sollte eine Biopsie nicht durch die MRT verzögert werden. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gelten für die diagnostischen Kriterien im Rahmen der kardialen MRT die Lake-Louise-Kriterien (LLC), welche 2018 eine Aktualisierung erfahren haben. Die Hauptkriterien der LLC umfassen Veränderungen in der T1- und T2-gewichteten Bildgebung. In der Aktualisierung aus dem Jahr 2018 sind die Mapping-Techniken

zusätzlich enthalten. Die kardiale MRT liefert starke Hinweise für das Vorliegen einer myokardialen Inflammation, wenn jeweils eines der Kriterien aus der T1- und T2-gewichteten Bildgebung erfüllt ist. Die folgende Tabelle stellt die LLC-Kriterien aus dem Jahr 2018 zusammengefasst dar. Zusätzliche Hinweise auf das Vorliegen einer myokardialen Inflammation liefern ein Perikarderguss in der CINE-Bildgebung, eine hohe Signalintensität des Perikards im LGE, im T1- oder im T2-Mapping oder Wandbewegungsstörungen in der CINE-Bildgebung (1,104,105).

Kategorie	Kriterium
T1-gewichtete Bildgebung	regionale oder globale Erhöhung der nativen T1-Relaxationszeiten oder des ECV
	Areale mit hoher Signalintensität im LGE ohne ischämie-typisches Verteilungsmuster
T2-gewichtete Bildgebung	hohe regionale T2-Signalintensität
	Erhöhung der globalen myokardialen Signalintensität um mehr als das 2-fache im Vergleich zur Skelettmuskulatur (idealerweise im Vgl. zum M. serratus anterior)
	regionale oder globale Erhöhung der T2-Relaxationszeiten

Tabelle 3 - Aktualisierte Hauptkriterien der LLC zur Diagnosestellung einer Myokarditis in der kardialen MRT

Die Bestimmung des C-reaktiven Proteins sowie der Blutsenkungsgeschwindigkeit ergibt häufig erhöhte Werte im Rahmen einer Myokarditis. Es handelt sich jedoch keinesfalls um eine Bestätigung der Diagnose, da die Werte sehr unspezifisch sind und auch in anderen Fällen erhöht sein können (106).

Herzenzyme und andere kardiale Hormone sind sensitiver für das Vorliegen einer Herzmuskelschädigung, dennoch sind sie unspezifisch und schließen auch bei Werten innerhalb des Normalbereichs eine Myokarditis nicht aus. Dies gilt auch für neuere Biomarker wie das Pentraxin 3 (107–112).

Der serologische Nachweis einer viralen Infektion ist in der Diagnostik der Myokarditis ohne Relevanz. Aktuelle Studien haben gezeigt, dass es keine Korrelation zwischen den Ergebnissen der endomyokardialen Biopsie als Referenzstandard und der Serologie gibt (113). Serologisch nachweisbare kardiale Autoantikörper können einen Benefit in der Diagnostik der Myokarditis und deren Progression hin zu einer DCM bringen. Bislang sind diese jedoch nicht kommerziell verfügbar. Sofern im aufnehmenden Zentrum die Möglichkeit zur Testung besteht, sollte diese wahrgenommen werden (80).

Besteht nach den oben genannten Kriterien der Verdacht auf eine Myokarditis, sollte der Patient zur Überwachung stationär aufgenommen werden. Im weiteren Verlauf empfiehlt es sich, eine KHK auszuschließen und zur Bestätigung der Diagnose gemäß der Leitlinien eine endomyokardiale Biopsie durchzuführen (80).

2.4.5 Therapie und Prognose

Die Prognose der Patienten hängt von der Ätiologie der Myokarditis, der klinischen Präsentation und dem Krankheitsstadium ab. Eine akute Myokarditis klingt in 50% der Fälle innerhalb der ersten zwei bis vier Wochen ab. 25% der Patienten entwickeln eine dauerhafte kardiale Funktionseinschränkung und 12 – 25% verschlechtern sich akut, sterben oder erleben einen Krankheitsprogress zu einer DCM mit der Notwendigkeit einer Herztransplantation. Insbesondere Patienten mit einer Riesenzellmyokarditis scheinen eine besonders schlechte Prognose zu haben (47,74,76,77,98,114–118).

Die Prinzipien der Therapie der Myokarditis ähneln der Therapie der HI. Einzelne Fälle erlauben eine auf der Ätiologie der Erkrankung basierende Therapie. Grundsätzlich sollten Patienten in einer lebensbedrohlichen klinischen Situation in spezialisierten Zentren aufgenommen werden, in denen Intensivstationen sowie die Möglichkeit zur endomyokardialen Biopsie zur Verfügung stehen. Initial kann die externe mechanische Kreislaufunterstützung, beispielsweise mittels ECMO, bis zur Besserung der Symptomatik oder als Bridging zur Herztransplantation angezeigt sein. Nach Möglichkeit sollte in der Akutphase eine Transplantation vermieden werden.

Hämodynamisch stabile Patienten sollten analog der Empfehlung zur Therapie der HI behandelt werden. Auslöser für Arrhythmien (wie z.B. ein Stresstest) sind

kontraindiziert. Das genaue Prozedere des Ausschleichens der Therapie nach Besserung der Symptomatik ist nicht näher definiert.

Nicht-steroidale Antiphlogistika gingen in experimentellen Studien mit einer erhöhten Mortalität einher und sollten daher vermieden werden (80).

Für die Implantation elektrischer Stimulatoren existieren keine dedizierten Empfehlungen im Rahmen der Myokarditis. Daher sollten die gegebenen Leitlinien Anwendung finden. Insbesondere in Hinblick auf die Möglichkeit einer vollständigen Ausheilung der Myokarditis ist die Implantation eines ICD kritisch zu betrachten. Das Einbringen temporärer Schrittmachersonden sowie das Anlegen einer Life-Vest sind mögliche Alternativen (80).

In der akuten Phase der Erkrankung ist körperliche Betätigung kontraindiziert. Profisportler sollten mindestens 6 Monate nach dem akuten Ereignis pausieren. Bevor das Training wieder aufgenommen wird, ist eine klinische Re-Evaluation empfehlenswert. Ebenso sind weitere Nachsorgeuntersuchungen sinnvoll. Ähnliche Vorgaben sollten auch für nicht-Profisportler gelten (119).

Bezüglich immunomodulatorischer bzw. immunsuppressiver Therapien muss zunächst der Ausschluss einer aktiven Infektion in der endomyokardialen Biopsie erfolgen. In diesem Falle ist es möglich diese Therapien einzusetzen. Das gilt insbesondere für die Riesenzellmyokarditis, die Sarkoidose und bei einer kardialen Beteiligung durch extrakardiale Autoimmunerkrankungen. Eine Steroidtherapie ist bei Patienten mit einer kardialen Sarkoidose mit bestehender ventrikulärer Dysfunktion oder Arrhythmie angezeigt. Weiterhin ist die Immunsuppression eine Option im Falle einer lymphozytären Myokarditis ohne Anzeichen einer Infektion und fehlenden Kontraindikationen gegen die Therapie. Die endomyokardiale Biopsie sollte als Verlaufsuntersuchung zur Steuerung der Dosis und Dauer angewandt werden (80).

2.5 Diagnostik

2.5.1 Endomyokardiale Biopsie

Die endomyokardiale Biopsie ist eine häufig durchgeführte Prozedur und dient der Evaluation von Gewebe des Herzens in Hinblick auf Verlaufskontrollen nach einer

Transplantation, Myokarditis, Toxizitäten, Kardiomyopathien und weiteren Erkrankungen. Dabei hat sie sowohl diagnostische als auch prognostisch-therapeutische Wertigkeit. Zur exakten Durchführung ist es erforderlich, dass die ausführenden Pathologen spezifisch ausgebildet sind, eine klar strukturierte Aufarbeitung der Proben erfolgt und, sofern benötigt, weitere (bspw. immunhistochemische) Untersuchungen ergänzt werden (114).

Die technische Durchführung der Biopsie ist eine sichere Prozedur. Die Komplikationsrate liegt bei 1 – 2%. Typische Komplikationen sind Hämatome, arteriovenöse Fisteln, vasovagale Reaktionen, ein Pneumothorax, Herzrhythmusstörungen, Infektionen, Hämatoperikard bis hin zur Perikardtamponade und weitere. Die Probengewinnung ist sowohl uni- als auch biventrikulär möglich. Zur Biopsie des rechten Ventrikels wird der Weg über eine große Vene in die rechte Kammer gewählt. Weiterhin ist die transarterielle Gewinnung über eine transseptale Punktion möglich. Die Probengewinnung im linken Ventrikel erfolgt transarteriell über eine große Arterie der oberen oder unteren Extremität (114).

Es sollte eine sorgfältige Indikationsstellung erfolgen und die Biopsie Bestandteil eines diagnostischen Prozesses sein. Die wesentlichen Indikationen zur Durchführung sind eine Myokarditis, eine neu aufgetretene (unter 6 Monaten), bislang ungeklärte HI, Bradykardien, relevante ventrikuläre Tachyarrhythmien, chronische HI, eine akute Exazerbation einer chronischen Kardiomyopathie, kardiale Raumforderungen oder Kontrollen eines Transplantats (114).

Da die genaue Asservation der Proben und weitere benötigte Tests durchaus abhängig von der zu klärenden Diagnose sind, werden an dieser Stelle nur einige allgemeine Richtlinien beschrieben. Zudem wird die Vorgehensweise im Rahmen der für diese Arbeit relevanten Diagnosen (Myokarditis und DCM) geschildert. Generell sollten für eine entsprechende Aufarbeitung mindestens drei, besser vier Gewebefragmente mit jeweils 1–2 mm Durchmesser gewonnen werden. Üblicherweise werden sie unmittelbar in Formalin fixiert. Sofern erforderlich können weitere Proben schockgefroren werden. Gleiches gilt für eine Probe, welche in Glutaraldehyd fixiert werden kann. 5 bis 10 ml peripheres Blut in EDTA dienen der zusätzlichen Analyse in Hinblick auf virale Genome oder genetische Einflussfaktoren im Rahmen einer Kardiomyopathie (114).

Zur weiteren Diagnostik einer Myokarditis werden in Formalin fixierte Proben, schockgefrorene Proben und eine periphere Blutprobe gewonnen. Um die diagnostische Genauigkeit zu erhöhen, sollte die endomyokardiale Biopsie frühzeitig erfolgen und ausreichend Proben asserviert werden. Die histologische Beurteilung der Proben erfolgt anhand der Dallas-Klassifikation. Hierbei wird unterschieden zwischen einer Myokarditis (mit oder ohne Fibrose), einer Borderline-Myokarditis und dem Ausschluss einer Myokarditis. Um die diagnostische Sensitivität und Spezifität zu erhöhen, ist es sinnvoll eine immunhistochemische Aufarbeitung durchzuführen. Dabei sollte ein großes Panel mit Fokus auf viele mono- und polyklonale Antikörper genutzt werden. Eine PCR zum Nachweis viraler Genome verbessert die Genauigkeit weiter (80,114).

Die histologische Aufarbeitung von Proben im Rahmen einer DCM ist meist nicht spezifisch. In der Regel lässt sich eine Fibrose nachweisen. Vergrößerung der Myozyten und degenerative Veränderungen des Sarkoplasmas sind ebenfalls möglich. Lymphozytäre Infiltrate können Marker für eine Inflammation sein. Aufgrund des Sampling Errors und den variablen Ausprägungen schließt ein negatives Ergebnis die DCM nicht aus. Sowohl im Rahmen der Myokarditis als auch der DCM kann ein falsch-negatives Ergebnis durch den Sampling Error reduziert werden, indem ausreichend Proben entnommen werden. Zudem wäre im Rahmen einer Myokarditis eine gezielte Probenentnahme anhand der zuvor erfolgten Bildgebung denkbar. Jedoch schließen auch diese Maßnahmen ein falsch-negatives Ergebnis der endomyokardialen Biopsie nicht aus (42,114). So konnte gezeigt werden, dass bei 23% der Biopsien von Patienten mit Kardiomyopathie ein virus-negativer Nachweis einer Inflammation bestand und weitere 25% litten unter einer virus-assoziierten Inflammation (120).

2.5.2 Kardiale MRT

2.5.2.1 Allgemeines

Wasserstoff ist das am häufigsten vorkommende Element im menschlichen Körper. Es ist elementarer Bestandteil von Wasser und Fett. Im Rahmen der klinisch durchgeführten MRT werden die Eigenschaften der Wasserstoffkerne zur Darstellung von Körpergewebe genutzt, da diese nur aus einem Protonen bestehen und sich in einem starken Magnetfeld wie kleine Stabmagnete verhalten. Hierdurch kann eine

hohe Signalintensität erreicht werden, welche Voraussetzung für eine hohe räumliche Auflösung ist.

Wasserstoffprotonen haben eine ungerade Zahl von Kernteilchen, weshalb sie sich in einem Magnetfeld um die eigene Achse drehen, was als Spin bezeichnet wird. Der Spin kommt niemals zum Erliegen, kann jedoch in seiner Ausrichtung variieren. Durch die Rotation kommt es zu einer Induktion eines Magnetfeldes. Ohne äußeres Magnetfeld sind die einzelnen Spins in zufälliger Weise ausgerichtet, weshalb das induzierte Magnetfeld nach außen ungerichtet ist.

In einem Magnetresonanztomographen wird ein starkes statisches äußeres Magnetfeld erzeugt, dessen Stärke in Tesla (T) angegeben wird. Die Feldstärke beträgt im klinischen Umfeld üblicherweise 1,5 oder 3 T. Wird nun ein menschlicher Körper in dieses Magnetfeld eingebracht, richten sich die Spins der Wasserstoffprotonen anhand dieses Magnetfeldes aus. Dies erfolgt parallel und antiparallel, wobei die parallele Ausrichtung aufgrund energetischer Vorteile bevorzugt wird. Hierdurch entsteht in der Summe eine Längsmagnetisierung, die als vektorielle Größe dargestellt werden kann. Sie verläuft ohne äußere Einflüsse parallel zum statischen Magnetfeld.

Im statischen Magnetfeld beschreiben die Spins eine Kreiselbewegung, die als Präzession bezeichnet wird. Die Frequenz dieser Kreiselbewegung ist die Larmorfrequenz und sie ist proportional zum äußeren Magnetfeld.

Im Verlauf einer Untersuchung werden elektromagnetische Impulse eingestrahlt, die ihre Energie auf die Protonen übertragen. Hierdurch ändert sich die Ausrichtung der Magnetisierung der Protonen. Damit dies gelingt, muss der elektromagnetische Impuls in Resonanz mit den Spins der Protonen sein, also der Larmorfrequenz entsprechen. Dadurch kommt es zu einer Phasenkohärenz mit Synchronisation der Präzessionsbewegung. Im Anschluss sind die Protonen gleich häufig parallel und antiparallel ausgerichtet, weshalb die Längsmagnetisierung verschwindet und aufgrund der Phasenkohärenz eine transversale Magnetisierung in der xy-Ebene entsteht. Die Kippung der Magnetisierung ist abhängig vom sogenannten Flipwinkel des elektromagnetischen Impulses. Beträgt dieser genau 90° , erfolgt die Kippung genau in der xy-Ebene, bei 180° erfolgt sie exakt entgegengesetzt.

Der elektromagnetische Impuls kann die Magnetisierung nicht erzeugen oder verstärken, weshalb die Länge des Vektors konstant bleibt. Der Impuls kann jedoch eine nicht messbare Längsmagnetisierung in eine detektierbare transversale Magnetisierung umwandeln oder die Richtung der Längsmagnetisierung invertieren. Die Dauer eines elektromagnetischen Impulses liegt in der Regel zwischen 0,5 und 5 ms.

Durch die Rotation der Magnetisierung in der xy-Ebene wird in einer Empfangsspule eine Wechselspannung induziert. Bei dieser Spannung handelt es sich um das eigentliche MRT-Signal, welches gemessen werden kann. Nach der Einsendung des elektromagnetischen Impulses kommt es zu einer Abnahme dieses Signals, da die beschriebenen Änderungen des Magnetfeldes wieder in ihren Ausgangszustand zurückkehren. Dabei nimmt die transversale Magnetisierung ab und die Längsmagnetisierung nimmt wieder zu. Der Prozess des Abbaus der transversalen Magnetisierung verläuft schneller als der Aufbau der Längsmagnetisierung.

Der Wiederaufbau der Längsmagnetisierung ist ein exponentieller Prozess und wird als T1-Relaxation bezeichnet. Seine Zeitkonstante nennt man T1-Relaxationszeit und sie beschreibt die Zeit, die vergeht, bis die Längsmagnetisierung auf etwa 67% ihres Ausgangswertes ansteigt. Die vollständige Längsmagnetisierung wird nach der fünffachen T1-Relaxationszeit erreicht. Sie liegt in der klinischen Anwendung bei 1,5 und 3 T zwischen 500 und 2500 ms. Die Zeitkonstante von Fettgewebe ist dabei deutlich niedriger als die von freier Flüssigkeit.

Als T2-Relaxation wird die sogenannte Dephasierung der Spins bezeichnet. Durch eine Spin-Spin-Interaktion kommt es zu einem Verlust der Phasenkohärenz, welche in einem exponentiellen Abbau der transversalen Magnetisierung resultiert. Die Zeitkonstante dieses Vorgangs nennt man T2-Relaxationszeit. Sie ist unabhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes und wie die T1-Relaxationszeit gewebspezifisch.

Um das MR-Signal räumlich zu differenzieren und daraus Schnittbilder zu erzeugen, sind Gradientenspulen erforderlich. Diese können das statische Magnetfeld abschwächen oder verstärken und bewirken somit eine Änderung der Larmorfrequenz, da diese proportional zur Magnetfeldstärke ist. Nun kann die Larmorfrequenz des zur

Messung genutzten elektromagnetischen Impulses entsprechend variiert werden, um nur die gewünschte Schicht anzuregen (121,122).

Allgemein kann man sagen, dass bei höherer Feldstärke das Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR) höher ist, da dies proportional mit der Feldstärke ansteigt. Hierdurch wird die Ortsauflösung verbessert und/oder die Untersuchungszeit verkürzt. Ein Nachteil der höheren Feldstärke ist die Verstärkung von Artefakten (122).

Generell ist die Durchführung einer MRT-Untersuchung sicher, es gibt jedoch mehrere Faktoren zu beachten. Dazu gehören metallische oder elektronische Implantate des Patienten, räumliche Gegebenheiten sowie die Sicherheit der verwendeten Kontrastmittel. Bezüglich der im Patienten vorhandenen Implantate (unabhängig ob metallisch oder elektronisch) sind immer die entsprechenden Herstellervorgaben zu beachten. Bezüglich der räumlichen Gegebenheiten müssen die lokoregionären Vorgaben und Leitlinien beachtet werden (122).

Gadolinium-haltige Kontrastmittel werden regelhaft bei der Durchführung von MRT-Untersuchungen eingesetzt. Bei der kardialen Bildgebung sind sie im Speziellen für die Durchführung des LGE erforderlich. Weitere Anwendungsfelder bestehen in Angiographien, Perfusionsmessungen oder der Beurteilung kardialer Tumoren. Der Einsatz Gadolinium-haltiger Kontrastmittel ist nicht mit der Entstehung einer Niereninsuffizienz assoziiert (123). Milde bis moderate Reaktionen auf die Gabe der Kontrastmittel kommen bei 1 von 5000 Patienten vor, schwere anaphylaktische Reaktionen bei 1 von 250000 bis 300000 Patienten. Die Nephrogene Systemische Fibrose ist eine äußerst seltene, aber gravierende Nebenwirkung Gadolinium-haltiger Kontrastmittel. Sie tritt vorwiegend bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf, insbesondere bei Werten der Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min. Daher sollte diese, insbesondere bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren für eine eingeschränkte Nierenfunktion, im Vorfeld einer Kontrastmittelgabe überprüft werden. Weiterhin ist das Auftreten von der Dosis und der chemischen Struktur des verwendeten Kontrastmittels abhängig. So sind zyklisch aufgebaute Kontrastmittel chemisch stabiler und das Auftreten einer NSF bei ihrem Einsatz deutlich weniger wahrscheinlich. Bei der Verwendung solcher Kontrastmittel ist sie bislang nicht eindeutig aufgetreten, bei linear aufgebauten Kontrastmitteln ist das Risiko dagegen erhöht (122).

Grundsätzlich besitzt die MRT im Vergleich zu anderen Methoden einige Vorteile in Bezug auf die Darstellung kardialer Strukturen. Bei der Durchführung wird weder ionisierende Strahlung verwendet noch muss die Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel erfolgen. Daneben ist es mit wenigen Limitationen möglich sämtliche Areale des Körpers in jeder gewünschten Ebene abzubilden. Außerdem können mit der MRT verschiedene Parameter akquiriert werden. Dazu gehören einfache anatomische und funktionale Parameter, aber auch eine genaue Gewebecharakterisierung. Im Gegensatz zu anderen Modalitäten sind die Ergebnisse zudem ausgesprochen gut reproduzierbar und genau (124,125).

2.5.2.2 Sequenz- und Analysetechnik

Zur Darstellung von morphologischen Befunden werden üblicherweise sogenannte Dark Blood Sequenzen genutzt. Diese basieren auf Spin-Echo- (SE) und Inversion-Recovery-Techniken (IR). Hierbei erzeugen Protonen in stationären oder geringbeweglichen Geweben ein hohes Signal. Protonen im fließenden Blut oder in den großen herznahen Gefäßen bewegen sich rasch aus der aktuell untersuchten Schicht heraus und sind daher keinem der beiden Hochfrequenzimpulse ausgesetzt, was zu einem fehlenden Signal führt. Daher werden sie dunkel bzw. schwarz dargestellt. Dark Blood Sequenzen werden im gesamten Spektrum der kardialen Bildgebung eingesetzt, dazu gehört die Darstellung der Morphologie des Herzens und der großen Gefäße, z.B. im Rahmen kongenitaler Anomalien, Aortenerkrankungen oder myokardialer Tumoren, aber auch die Beurteilung des Perikards (126–132).

Gradientenecho- (GRE) sowie steady-state free precession-Techniken (SSFP) werden für das sogenannte „Bright Blood Imaging“ genutzt. Diese Sequenzen stellen das Blut hell dar, während das Myokard und andere Strukturen ein intermediäres Signal aufweisen. Zusätzlich kann die intravoxel Dephasierung turbulenten Blutfluss im Rahmen von Klappenvitien dargestellt werden. Die Sequenzen haben eine kurze Messzeit und zeichnen sich durch eine hohe zeitliche sowie räumliche Auflösung aus. Daher eignen sie sich gut zur Akquisition von Cine-Sequenzen, welche unter anderem zur Evaluation von kardialen Funktionsparametern dienen (122).

In der heutigen Zeit haben neuere SSFP-Techniken die GRE-Sequenzen weitgehend abgelöst (122).

Typischerweise wird für die Berechnung der Volumina des Herzens ein Datensatz aus aufeinanderfolgenden Cine-Sequenzen von Kurzachsenschnitten unter Atemanhalt

genutzt, in denen das Myokard segmentiert wird. Hieraus berechnet sich dann das jeweilige Volumen (124). Eine Serie aus Langachsen-Cine-Sequenzen mit Atemanhalt kann mit vergleichbarer Genauigkeit angewandt werden (133). Neuere 3D-Techniken erlauben die Akquisition eines dreidimensionalen Datensatzes mit einem Atemanhalt von etwa 20 bis 30 Sekunden. Der Nachteil liegt in einer reduzierten zeitlichen sowie räumlichen Auflösung (122).

Die Analyse der Wandbewegung des Myokards erfolgt in der klinischen Routine bislang üblicherweise anhand des subjektiven optischen Eindrucks. Eine Möglichkeit zur Objektivierung ist die sogenannte Grid-Technik, bei der mittels spezieller vorgeschalteter Impulse eine Art Gitternetz auf den acquirierten Bildern abgebildet ist, welches im Anschluss analysiert werden kann. Neuere Methoden erlauben eine zunehmend automatisierte Auswertung der regionalen myokardialen Bewegungen (122).

Die Analyse des Metabolismus der Herzmuskelzellen ist mittels der Magnetresonanztomographie ebenfalls möglich, findet aber aufgrund der technischen Limitationen im routinemäßigen klinischen Setting keine regelhafte Anwendung (122).

Neben den Daten über die Magnetisierung der Protonen sowie deren Relaxation liefert die MRT auch Daten über die Phasen der Spins. Diese können im Rahmen der Phasenkontrast-Technik genutzt werden, um die Strömungsgeschwindigkeit zu bestimmen. Die Darstellung der Myokardperfusion ist im Rahmen der kardialen MRT ebenfalls möglich und erfolgt in der Regel mittels schneller dynamischer Bilder während des First-Pass eines Kontrastmittels. Da beide Techniken im Rahmen dieser Arbeit nicht analysiert wurden, wird hier nicht näher darauf eingegangen. Gleiches gilt für die MR-Angiographie, welche unter anderem zur Evaluation kongenitaler Anomalien genutzt wird (122).

Die besondere Stärke der kardialen MRT liegt in der Gewebecharakterisierung. Hierzu sind T1-, T2- und T2*-gewichtete Sequenzen verfügbar. T2-gewichtete Sequenzen finden üblicherweise in der nativen Untersuchung Anwendung und dienen der Detektion eines myokardialen Ödems, was mit dem Vorliegen einer akuten Herzerkrankung wie einer Myokarditis oder einem Myokardinfarkt vergesellschaftet ist.

Die T2*-Relaxationszeiten sind bei einer Hämochromatose mit myokardialen Eisenablagerungen signifikant verändert.

T1-gewichtete Sequenzen werden sowohl in der nativen Bildgebung als auch nach Kontrastmittelgabe akquiriert. Dies kann beispielsweise im Rahmen der oben beschriebenen Myokardperfusion geschehen. Die Gabe von Gadolinium-haltigen Kontrastmittel führt zu einer Verkürzung der T1-Relaxationszeiten im Gewebe. Da es sich um ein extrazelluläres Kontrastmittel handelt, akkumuliert es im Interstitium. Vitales Myokard weist einen kleinen Extrazellularraum auf, wohingegen geschädigte und fibrotisch umgebaute Areale einen wesentlich größeren Anteil an Extrazellularraum aufweisen. Daher kommt es dort zu einer vermehrten Reduktion der T1-Relaxationszeiten, was zu einem hellen Bildeindruck führt. Die interstitielle Anreicherung findet nach einigen Minuten statt, weshalb es auch als „late gadolinium enhancement“ bezeichnet wird. Aus dem Verteilungsmuster der Anreicherung kann ein Rückschluss auf die jeweilige Erkrankung gezogen werden. So gibt es bei Infarkten typischerweise ein von subendokardial ausgehendes Enhancement. Hier kann zusätzlich die transmurale Ausdehnung bestimmt werden, welche eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich der Erholung nach einem Infarkt hat. Eine Myokarditis zeigt beispielsweise ein typisches fleckiges epi- und mittmyokardiales Enhancement. Bei einer Amyloidose vermutet man die Bindung von Gadolinium an das Amyloid und eine dadurch deutlich gesteigerte Anreicherung des Kontrastmittels im Myokard (41,134–137).

2.5.2.3 Mapping-Techniken

Es existieren Techniken für das Mapping von T1- sowie T2-Relaxationszeiten. Zunächst soll auf das T1-Mapping eingegangen werden. Hierbei wird für jedes Voxel, welches untersucht wird, eine parametrische Karte erstellt, die die T1-Relaxationszeit enthält. Somit kann an jeder Stelle des Myokards die Zeit gemessen und beurteilt werden. Die ersten Ansätze nutzten die Look-Locker-Sequenz, die frei atmend über etwa eine Minute gemessen wurde. Hier war keine pixel-basierte Auswertung möglich. Im Anschluss gab es einige Weiterentwicklungen mit inversion recovery TrueFISP und multishot saturation recovery Sequenzen, diese wurden jedoch nicht genauer validiert. Am weitesten verbreitet war zwischenzeitlich eine modifizierte Version der Look-Locker-Sequenz, welche den Vorteil hat, dass sie mit nur einem kurzen Atemanhalt gemessen werden kann. Als Weiterentwicklung existiert nun eine verkürzte Version

(ShMOLLI). Die folgende Tabelle zeigt einen kurzen Vergleich ausgewählter, zwischen den Sequenzen modifizierter, Parameter der MOLLI-Sequenzen.

Parameter	MOLLI	Optimized MOLLI	ShMOLLI
Flipwinkel	50°	35°	35°
Matrix	240	192	192
Acquisition heartbeats	3,3,5	3,3,5	5,5,1
Recovery heartbeats	3,3,1	3,3,1	1,1,1
Scan-Zeit	17 Herzschläge	17 Herzschläge	9 Herzschläge
Räumliche Auflösung	2,26 x 1,58 x 8 mm	2,1 x 1,8 x 8 mm	1,8 x 1,8 x 8 mm

Tabelle 4 - Ausgewählte, zwischen den MOLLI-Sequenzen variierende Parameter, modifiziert nach (138)

Initial war aufwändiges Postprocessing nötig, um die jeweiligen Werte zu erhalten. Daher wurden zwischenzeitlich inline-Processing-Techniken integriert, welche als direkten Output die Parametermaps liefern. Zusätzlich wurde eine inline Bewegungskorrektur eingeführt, welche die Auswirkung von Bewegungsartefakten minimiert. Durch diese Fortschritte ist es möglich T1-Mapping routinemäßig im klinischen Alltag einzusetzen (139–146).

Der Zweck der Bestimmung der T1-Relaxationszeiten im Herzmuskel liegt in der Detektion diffuser Erkrankungen. Die Beurteilung des LGE beruht auf der subjektiven visuellen Differenzierung von gesundem und krankem Myokard, was bei fokalen Prozessen in der Regel problemlos möglich ist. Im Rahmen von diffusen Erkrankungen ist die Diagnosestellung jedoch deutlich erschwert. Hier setzt die Messung der T1-Relaxationszeiten an. In Studien konnte gezeigt werden, dass sie sich im Rahmen bestimmter Erkrankungen signifikant von den Messungen eines gesunden Vergleichskollektives unterscheidet. Dazu zählen insbesondere die DCM, die Myokarditis sowie Speichererkrankungen. Weiterhin legten einige Studien eine Möglichkeit zur Risikostratifizierung von Patienten anhand ihrer Mapping-Befunde dar. Gegenstand aktueller Studien ist die Gegenüberstellung der Ergebnisse einer endomyokardialen Biopsie und den Ergebnissen der Mapping-Techniken, da durch

eine nicht-invasive Alternative zur EMB ein klarer Benefit für die Patienten entsteht (6,138,147–151).

Weiterhin besteht die Möglichkeit aus der Kombination der T1-Maps vor und nach Kontrastmittelgabe in Kombination mit dem Hämatokrit-Wert des Patienten das extrazelluläre Volumen (ECV) zu berechnen. Das ECV ist ein weiteres wichtiges Element, um die Gewebecharakterisierung am Myokard vorzunehmen (152,153).

Die T2-gewichtete Darstellung des Myokards gehört zum Standard der kardialen MRT, unterliegt jedoch gewissen Limitationen. Diese sind bedingt durch eine spulenabhängige Variabilität der Signalintensität und der teils hohen Signalintensität von langsam fließendem Blut, die subendokardiale Prozesse maskieren oder imitieren können, durch Bewegungsartefakte sowie die teils subjektive Interpretation der Bilder. Hier bietet das T2-Mapping eine objektive Möglichkeit zur Quantifizierung ödematöser Prozesse. Genutzt wird im Wesentlichen eine T2-prepared steady-state free precession Sequenz, welche Bilder für die drei verschiedenen T2-Vorbereitungszeiten liefert. Hieraus wird eine Parameterkarte für die T2-Relaxationszeiten berechnet. Wie beim T1-Mapping finden in der klinischen Routine zwischenzeitlich inline-Processing-Techniken und Bewegungskorrekturen statt, so dass eine einfache Auswertung der Parameterkarten ohne weiteres Post-Processing erfolgen kann.

Mit dieser Technik können zuverlässig kardiale Ödeme erfasst werden. Dies spielt insbesondere eine Rolle bei Erkrankungen wie der Myokarditis, dem akuten Myokardinfarkt, der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie, der Sarkoidose und der Transplantatabstoßung nach einer Herztransplantation. Darüber hinaus konnte in Studien gezeigt werden, dass das T2-Mapping in der Beurteilung der Aktivität einer Myokarditis bei Patienten mit akut aufgetretener HI und eingeschränkter LV-Funktion der üblichen kardialen MRT, dem T1-Mapping und dem ECV-Mapping überlegen ist. Zudem hat es sich als wertvolles Diagnostikum in der Verlaufsbeurteilung von herztransplantierten Patienten erwiesen (11,152,154,155).

2.5.2.4 Texturanalyse

Ansätze zur tieferehenden computergestützten Analyse von medizinischen Bildern gibt es schon seit einigen Jahren (156,157). Durch das Aufkommen von künstlicher Intelligenz mit den Methoden des maschinellen Lernens, insbesondere von Deep-Learning-Algorithmen, rückte die Analyse wieder in den Fokus der aktuellen Forschung. Dazu gehört auch das Feld der „Radiomics“, das den Fokus auf die

Quantifizierung von phänotypischen Informationen aus medizinischen Bildern legt (158,159).

Die Texturanalyse bedient sich dabei verschiedener Methoden, um beispielsweise die Intensität oder geometrische Anordnung von Grauwerten einzelner Bildpunkte zu quantifizieren. Dabei kommen festgelegte mathematische Modelle, aber auch Methoden des maschinellen Lernens zum Einsatz. Somit können subtile Informationen aus den Bildern extrahiert werden, die dem menschlichen Betrachter bei der Analyse verborgen bleiben (156,157). Neuere Studien auf den Feldern der Onkologie, der Neuroradiologie, in der pulmonalen Bildgebung und im muskuloskelettalen Bereich haben gezeigt, dass sich sinnvolle Anwendungsfelder ergeben können (160–166).

Im Bereich der kardialen MRT sind erst in den letzten Jahren einige Arbeiten in diesem Bereich publiziert worden. Insbesondere die Arbeitsgruppe um Baessler et al. hat sich in diesem Bereich hervorgetan. Erste Arbeiten befassten sich dabei mit der Erkennung und Unterscheidung von verschiedenen Formen der Myokarditis, welche noch auf der statistischen Analyse verschiedener Parameter des T2-Mappings basierten und weniger auf die Texturanalyse ausgerichtet waren (9,167). In den Jahren 2018 und 2019 folgten dann Arbeiten, die sich intensiv mit der Texturanalyse beschäftigten. Im Wesentlichen handelt es sich um drei Arbeiten.

Eine Arbeit aus dem Jahr 2018 befasst sich mit der Anwendung der Texturanalyse auf native CINE-Sequenzen der kardialen MRT bei Patienten mit Myokardinfarkten. Es wurden sowohl Patienten mit großen transmuralen als auch Patienten mit kleineren Infarkten eingeschlossen. Neben subakuten wurden auch chronische Fälle ausgewählt. Als Referenzstandard wurde die LGE-Bildgebung der kardialen MRT herangezogen. Die Texturanalyse erfolgte mit der open-source Software MaZda des Instituts für Elektronik der Technischen Universität Lodz in Polen. Ziel der Arbeit war es mittels der berechneten Texturparameter der CINE-Bilder zwischen einer Infarktnarbe und gesundem Myokard zu unterscheiden. Die Arbeit zeigte, dass fünf Texturparameter geeignet waren in beiden Subgruppen (subakut und chronisch) zwischen gesundem Myokard und Infarktnarbe zu unterscheiden. Bei den zwischen beiden Gruppen signifikant abweichenden Texturparametern handelt es sich um Teta1, Perc.01, Variance, WavEnHH.s-3 und S(5,5)SumEntrp. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass es möglich ist mittels der Texturanalyse von nativen CINE-Bildern einen subakuten oder chronischen Infarkt mit hoher Genauigkeit zu diagnostizieren (15).

Eine weitere Arbeit dieser Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2018 untersuchte die diagnostische Wertigkeit der Texturanalyse von T1- und T2-Maps bei der Diagnose einer akuten infarktähnlichen Myokarditis. Erstmals wurde als Referenzstandard eine endomyokardiale Biopsie herangezogen. Von 39 biopsierten Patienten zeigten 26 eine akute Myokarditis, wohingegen 13 Patienten keine akute Inflammation aufwiesen. Die kardiale MRT wurde bei 1,5 T durchgeführt und umfasste das native T1- und T2-Mapping und die Anwendung der Lake Louise Kriterien (LLC). Die Texturanalyse erfolgte, wie in der zuvor beschriebenen Arbeit, mit der open-source Software MaZda. Die Studie nutzte die initialen LLC aus dem Jahr 2009. Die Bewertung der mittleren T1- und T2-Relaxationszeiten sowie der LLC resultierte in einer eingeschränkten diagnostischen Genauigkeit mit einer Area under the curve (AUC) in der Receiver Operating Curve (ROC) – Analyse unter 0,7 für alle drei Methoden. Bei einer kombinierten Nutzung der Texturparameter T2 run-length nonuniformity und gray-level nonuniformity war es möglich eine hohe diagnostische Genauigkeit zu erzielen. Die AUC lag bei 0,88 mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 92% (168).

Eine Studie von Baessler et al. aus dem Jahr 2019 untersuchte das diagnostische Potential der Texturanalyse der nativen T1- und T2-Maps bei Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine Myokarditis und Symptomen einer Herzinsuffizienz. Als Referenzstandard diente auch hier wieder die endomyokardiale Biopsie. Die kardiale MRT erfolgte bei 1,5 T und umfasste das native T1- und T2-Mapping, die Anwendung der LLC aus 2009 sowie die Texturanalyse der Mappingdaten mittels der beschriebenen open-source Software MaZda. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Subgruppen aufgeteilt. 31 Patienten wiesen ein akutes Krankheitsgeschehen auf (bei 21 davon bestand in der endomyokardialen Biopsie eine Inflammation), 40 Patienten zeigten ein chronisches Krankheitsbild (davon wurde bei 26 Patienten eine Inflammation in der Biopsie diagnostiziert). Die Unterscheidung zwischen akut und chronisch erfolgte anhand dem Auftreten der Symptome. Waren die Symptome seit weniger als 15 Tagen vorhanden, wurde der Patient der akuten Gruppe zugeteilt, andernfalls wurde die Erkrankung als chronisch definiert. Die Subgruppe der chronisch erkrankten Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied in den mittleren T1- und T2-Relaxationszeiten oder der Anwendung der LLC zwischen Patienten mit oder ohne Nachweis einer Inflammation in der endomyokardialen Biopsie. Die Texturparameter T2_kurtosis sowie die T1_gray-level nonuniformity weisen jedoch einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von $< 0,001$ respektive 0,01 auf. Dies lässt den

Rückschluss zu, dass mit der Texturanalyse eine Unterscheidung von Patienten mit versus ohne Nachweis einer Inflammation in der Biopsie möglich ist (169).

Ingesamt erscheint die Texturanalyse vielversprechend und bedarf der weiteren Analyse.

3. Material und Methoden

3.1 Allgemeines und Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse von 58 Patienten der Universitätsmedizin Mainz aus dem Jahr 2013 bis 2017 mit nicht-ischämisch bedingter Herzinsuffizienz und eingeschränkter Pumpfunktion. Patienten mit Kontraindikationen gegen eine kardiale MRT wurden ausgeschlossen. Weitere Kontraindikationen waren mit einer DCM nicht vereinbare Symptome oder Diagnosen. Alle Patienten erhielten eine Herzkatheteruntersuchung sowie eine kardiale MRT. Zusätzlich wurde bei allen Patienten in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang zur MRT eine endomyokardiale Biopsie durchgeführt. Als Vergleichskollektiv dienten die MRT-Untersuchungen von 21 gesunden Probanden. Zur Untersuchung der gesunden Probanden lag ein positives Votum der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz vor. Für die retrospektive Analyse der 58 Patienten war ein Ethikvotum nicht erforderlich, da die MRT-Untersuchungen im Rahmen der klinischen Routine durchgeführt wurden.

Die kardiale MRT erfolgte an der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz. Die Patienten mit der Diagnose einer DCM wurden in der II. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz behandelt und dort von einem erfahrenen Kardiologen nach den jeweils geltenden aktuellen Standards biopsiert. Die verwendeten klinischen Daten entstammen dem klinischen Informationssystem der Universitätsmedizin Mainz (SAP) oder dem Studienregister der gesunden Probanden.

3.2 MRT-Untersuchung

Sämtliche MRT-Untersuchungen wurden an Geräten der Firma Siemens Healthineering, Erlangen mit 3 Tesla Feldstärke durchgeführt. 3 Patienten hatten ihre Untersuchung am Magnetom Skyra®, welches über ein leistungsfähiges Gradientensystem mit einem Gradientenfeldstärkeanstieg von 45 mT/m und einer maximalen Feldstärkeanstiegsgeschwindigkeit von 200 T/m/s verfügt. Alle anderen Patienten sowie das gesunde Vergleichskollektiv wurden am Magnetom Prisma® mit einem Gradientenfeldstärkeanstieg von 80 mT/m und einer maximalen Feldstärkeanstiegsgeschwindigkeit von 200 T/m/s untersucht.

Zur Signaldetektion wurden die in die Tischplatte integrierten Elemente der Spine-array Spule und eine 18-Kanal Body-array Spule von ventral verwendet. Die Untersuchung erfolgte EKG-getriggert unter Nutzung eines MR-kompatiblen aktiven EKG-Systems (Siemens Healthineering, Erlangen).

3.2.1 Untersuchungsablauf

Die MRT-Untersuchungen erfolgten gemäß der für die jeweiligen Fragestellung vorhandenen Untersuchungsprotokolle. Diese umfassten mindestens die CINE-Bildgebung, die ödemsensitive-Bildgebung, das Late Gadolinium Enhancement Imaging (LGE) sowie das Parametermapping.

Nach den Planungsaufnahmen erfolgten zunächst EKG-getriggerte TrueFISP-CINE-Sequenzen in der vertikalen und horizontalen Ausrichtung der langen Herzachse. Anhand dieser Sequenzen wurde ein doppelt anguliertes Kurzachsen-Schichtpaket akquiriert, welches parallel zur Mitralklappenebene ausgerichtet war. Die Schichtdicke der Kurzachsen-CINE-Sequenzen betrug 8 mm. Die TR-Zeit lag bei 39,84 ms und die TE-Zeit bei 1,46 ms. Der Flipwinkel entsprach 65°. Die Akquisitionsdauer betrug unter Verwendung einer parallelen Bildgebungstechnik iPAT (integrated Parallel Acquisition Techniques) etwa 7 Herzschläge pro Schicht. Der linke Ventrikel wurde von der Herzbasis bis zum Herzapex komplett abgedeckt.

Zur Detektion myokardialer Ödeme verwendete man eine TIRM-Sequenz mit paralleler Bildgebungstechnik (iPAT). Die TR-Zeit betrug 1617,1 ms und die TE-Zeit 44 ms. Der Flipwinkel wurde auf 180° festgelegt. Man akquirierte zwei Langachsenschnitte sowie drei Kurzachsenschnitte des linken Ventrikels.

Die Aufnahmen zur Darstellung der Kontrastmittelaufnahme des Myokards erfolgten etwa 10 Minuten nach intravenöser Gabe eines gadolinium-haltigen extrazellulären Kontrastmittels (Clariscan®, Fa. GE Healthcare, Chicago, USA oder Dotarem®, Fa. Guerbet, Villepinte, Frankreich) in einer entsprechenden gewichtsadaptierten Dosierung von 0,2 mmol Gadolinium pro Kilogramm Körpergewicht. Die Abbildung des linken Ventrikels erfolgte in der Langachse sowohl horizontal als auch vertikal. Die Kurzachsenausrichtung war parallel zur Mitralklappenebene. Als Sequenz wurde eine phase-sensitive inversion-recovery Technik genutzt. Die TR-Zeit lag um 740 ms, die TE-Zeit bei 1,1 ms. Die Inversionszeit wurde durch einen TI-Scout ermittelt und pendelte zwischen 260 und 320 ms. Der Flipwinkel betrug 55°.

Zur Erstellung der Parameterkarten diente die MyoMaps® Software von Siemens Healthineering (Erlangen). Es wurden jeweils 5 Schnittbilder akquiriert. Zwei Langachsendarstellungen, eine horizontal, die andere vertikal, sowie drei Kurzachsenschnitte (basal, mittventrikulär und apikal). Native T1- und T2-Maps wurden immer angefertigt, die T1-Maps nach Kontrastmittelgabe nicht in allen Fällen. Für das T1-Mapping nutzte man eine MOLLI-Sequenz mit einem 5(3)3-Schema. Die TR-Zeit lag bei 280,56 ms, die TE-Zeit bei 1,12 ms. Das FOV wurde auf 360 mm festgelegt und die Schichtdicke betrug 8 mm. Der Flipwinkel war 35°.

Beim T2-Mapping wurde eine T2-präparierte Sequenz mit einem TrueFISP readout genutzt. Die Präparationsimpulse lagen bei 0 ms, 30 ms und 55 ms und die Erholungsphase wurde auf 3 Herzschläge festgelegt. Die TR-Zeit war 207,39 ms, die TE-Zeit 1,32 ms, das FOV lag bei 360 mm und die Schichtdicke wieder bei 8 mm. Der Flipwinkel wurde auf 12° festgelegt.

3.2.2 Export, verwendete Software, Texturanalyse

Aus dem vorhandenen Bildmaterial wurden die mittventrikulären Kurzachsenschnitte der T1- und T2-Maps als Einzelbilder im Format des Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) – Standards exportiert. Diese waren im Zentralarchiv der Firma CERNER hinterlegt. Im Anschluss wurden sie zur Weiterverarbeitung in das Programm Slicer mit der Versionsnummer 4.10.2 r28257 importiert (170). Dieses steht unter einer BSD-style Open-Source-Lizenz ohne Einschränkungen frei zur Verfügung und durch die 3D Slicer development community entwickelt.

In diesem Programm segmentierte man den mittventrikulären Schnitt. Hierzu wurde sorgfältig die endo- sowie epikardiale Kontur des linken Ventrikels eingezeichnet und der Raum dazwischen als das für die Untersuchung relevante Areal definiert. Hierbei wurden eindeutig erkennbare Artefakte in den Sequenzen ausgespart. Dabei handelte es sich im Wesentlichen um Bewegungsartefakte, Off-resonance-Artefakte und Suszeptibilitätsartefakte. Insgesamt traten diese jedoch selten auf. Im Anschluss wurde die erstellte Label Map zwischengespeichert und in eine Erweiterung des Programms mit dem Namen „Radiomics“ exportiert. Diese diente als Interface zur ebenfalls frei verfügbaren „pyradiomics library“ (158). Hierbei handelt es sich um ein Open-Source-Paket zur Extraktion von Texturparametern aus medizinischen Bildern. Gemäß aktueller Publikationen wurde im Rahmen der Weiterverarbeitung eine

Normalisierung der Grauwerte durchgeführt. Diese reskaliert die Daten innerhalb $\mu \pm 3\sigma$ ($\mu = \text{mittlerer Grauwert}, \sigma = \text{Graulevel}$) Standardabweichungen. Hierdurch werden Effekte der Helligkeit und der Kontrastvariationen auf die Texturanalyse minimiert (169,171).

Die hieraus gewonnenen Werte wurden zur weiteren Analyse in eine Excel-Tabelle eingefügt und zwischen T1- und T2-Maps aufgeteilt. Zusätzlich wurden DCM-Patienten und das gesunde Vergleichskollektiv aufgetrennt.

3.2.3 Texturparameter

Als Ausgangspunkt für die Kalkulation der Texturparameter dienen die mit der MyoMaps® Software erstellten Parameterkarten der mittventrikulären Kurzachsenschnitte der T1-gewichteten MOLLI-Sequenz sowie der T2-gewichteten TrueFISP-Sequenz. Diese werden mittels mathematischer Modelle auf die Verteilung der Grauwerte untersucht. Die daraus erhaltenen Parameter sind mehreren Klassen zuzuordnen. Zunächst gibt es die Parameter der ersten Ordnung. Weiterhin fallen Daten aus den Klassen „Gray Level Cooccurrence Matrix“ (GLCM), „Gray Level Dependence Matrix“ (GLDM), „Gray Level Run Length Matrix“ (GLRM) und „Gray Level Size Zone Matrix“ (GLSZM) an. Die Klassen enthalten summiert insgesamt 86 Parameter. Neben der Analyse der originären Bilddaten erfolgt eine Transformation der Bilder mittels einer Wavelet-Transformation, welche die Bilddaten anhand der Zeit und der Frequenz auflöst. Hieraus entstehen 8 Kanäle (HLL, LHL, LHH, LLH, HLH, HHH, HHL, LLL). Für sämtliche dieser 8 Kanäle werden die im Folgenden beschriebenen Parameter ebenfalls berechnet. Zusätzlich zu den Originaldaten ergibt sich hieraus eine Summe von insgesamt 774 Parametern. Hinzu kommen Mittelwert, Minimum und Maximum, was einer Summe von 777 gewonnenen Parametern entspricht.

Bei den Parametern der ersten Ordnung handelt es sich um statistische Werte, die die Verteilung der Intensitäten der Voxel im Bereich der definierten Label Map beschreiben. Hier fallen 18 Parameter an, welche in der folgenden Tabelle zusammengestellt sind.

InterquartileRange	Skewness	Uniformity
Median	Energy	RobustMeanAbsoluteDeviation
MeanAbsoluteDeviation	TotalEnergy	Maximum
RootMeanSquared	90Percentile	Minimum
Entropy	Range	Variance
10Percentile	Kurtosis	Mean

Tabelle 5 - Auflistung der 18 Parameter der ersten Ordnung der Texturanalyse

Die GLCM ist eine statistische Methode, die die räumliche Beziehung einzelner Voxel in Abhängigkeit von deren Graulevel zueinander beschreibt. Sie ist eine Wahrscheinlichkeitsfunktion zweiter Ordnung und umfasst insgesamt 22 Parameter.

JointAverage	Idm
JointEntropy	Correlation
ClusterShade	Autocorrelation
MaximumProbability	SumEntropy
Idmn	SumSquares
JointEnergy	ClusterProminence
Contrast	Imc2
DifferenceEntropy	Imc1
InverseVariance	DifferenceAverage
DifferenceVariance	Id
Idn	ClusterTendency

Tabelle 6 - Auflistung der 22 Parameter der Wahrscheinlichkeitsfunktion GLCM der Texturanalyse

Die GLDM umfasst 14 Parameter, welche die unterschiedlichen Abhängigkeiten der Graustufen in einem Bild quantifiziert. Sie ist definiert als die Anzahl der verbundenen Voxel innerhalb eines bestimmten Abstandes, die vom zentral gelegenen Voxel abhängig sind. Die genaue mathematische Definition der Abhängigkeit ist in der Dokumentation der pyradiomics Bibliothek beschrieben.

GrayLevelVariance	DependenceNonUniformityNormalized
HighGrayLevelEmphasis	LargeDependenceEmphasis
DependenceEntropy	LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis
DependenceNonUniformity	DependenceVariance
GrayLevelNonUniformity	LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis
SmallDependenceEmphasis	SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis
SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis	LowGrayLevelEmphasis

Tabelle 7 - Auflistung der 14 Parameter der GLDM der Texturanalyse

Eine GLRM quantifiziert sogenannte gray level runs. Diese sind definiert als Länge der Anzahl von konsekutiven Pixeln, welche das gleiche Graulevel aufweisen. Sie umfasst 16 Werte, welche in der folgenden Tabelle aufgeführt sind.

ShortRunLowGrayLevelEmphasis	RunLengthNonUniformity
GrayLevelVariance	ShortRunEmphasis
LowGrayLevelRunEmphasis	LongRunHighGrayLevelEmphasis
GrayLevelNonUniformityNormalized	RunPercentage
RunVariance	LongRunLowGrayLevelEmphasis
GrayLevelNonUniformity	RunEntropy
LongRunEmphasis	HighGrayLevelRunEmphasis
ShortRunHighGrayLevelEmphasis	RunLengthNonUniformityNormalized

Tabelle 8 - Auflistung der 16 Parameter der GLRM der Texturanalyse

Eine GLSZM quantifiziert Zonen von Grauleveln in einem Bild. Eine Zone ist dabei definiert als die Anzahl der verbundenen Voxel, welche die gleiche Intensität im Graulevel aufweisen. Voxel gelten als verbunden, wenn ihr Abstand 1 ist. Auch hier ergeben sich 16 Parameter.

GrayLevelVariance	ZonePercentage
ZoneVariance	LargeAreaLowGrayLevelEmphasis
GrayLevelNonUniformityNormalized	LargeAreaHighGrayLevelEmphasis
SizeZoneNonUniformityNormalized	HighGrayLevelZoneEmphasis
SizeZoneNonUniformity	SmallAreaEmphasis
GrayLevelNonUniformity	LowGrayLevelZoneEmphasis
LargeAreaEmphasis	ZoneEntropy
SmallAreaHighGrayLevelEmphasis	SmallAreaLowGrayLevelEmphasis

Tabelle 9 - Auflistung der 16 Parameter der GLSZM der Texturanalyse

Einer der relevanten Parameter ist die „LargeAreaLowGrayLevelEmphasis“ aus der GLSZM. Der Parameter wird nach der folgenden Formel berechnet:

$$LALGLE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_s} \frac{P(i,j)j^2}{i^2}}{N_z}$$

Der erhaltene Wert gibt den Anteil der gemeinsamen Verteilung größerer Zonen im Bild wieder. Ein weiterer wichtiger Parameter ist die „RunEntropy“ der GLRM, welche die Unsicherheit bzw. Zufälligkeit bei der Verteilung von Lauflängen und Graustufen misst. Hierbei zeigt ein höherer Wert eine größere Heterogenität in den Texturmustern an. Die für die Berechnung herangezogene Formel lautet:

$$RE = - \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} p(i,j|\theta) \log_2(p(i,j|\theta) + \epsilon)$$

Aufgrund der Vielzahl der Parameter können diese hier nicht in Gänze besprochen werden. Eine genaue mathematische Beschreibung der verschiedenen Klassen und einzelnen Parameter ist in der Dokumentation des Pakets zu finden (18).

3.3 Endomyokardiale Biopsie und Inflammation

Bei allen 58 DCM-Patienten wurde eine endomyokardiale Biopsie in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang zur angefertigten MRT-Untersuchung durchgeführt. Das Vorgehen entsprach hierbei jeweils dem aktuell gültigen Standard. Folgende 4 verschiedene Oberflächenantigene wurden weiter analysiert: CD3-positive und LFA1-56

positive Lymphozyten, Perforin-positive zytotoxische T-Zellen und MAC1-positive Makrophagen. Liegen die Werte der Zählung über den in der folgenden Tabelle aufgeführten Werten, werden Punkte vergeben. Liegt der Gesamtwert bei mindestens 1, wird dies als positive Inflammation gewertet. Andernfalls fällt der Patient in die Kategorie „ohne Inflammation“.

Oberflächenmerkmal	Zahl pro mm ²
CD3	> 14
LFA1	> 14
Perforin-positive T-Zellen	> 2,9
MAC1	> 40

Tabelle 10 – Angewandte Grenzwerte der Zellen mit dem entsprechenden Oberflächenmerkmal anhand der endomyokardialen Biopsie für die Vergabe der Punktwerte zur Kategorisierung nach Inflammation

3.4 Statistische Analyse

Die im Excel-Format vorliegenden Daten wurden im Anschluss mit R-Studio in der Version 1.2.5019 (RStudio Inc., Boston, USA) unter der Nutzung von R in der Version 3.6.1 (R Core Team, GNU GPL) statistisch analysiert. Aufgrund der Fülle der Daten nutzte man eigens zu diesem Zweck programmierte Funktionen, die automatisiert vorgingen. Der Quelltext der genutzten Funktionen ist anhand von speziellen Auszügen im Anhang hinterlegt. Im Wesentlichen wird hierbei das Gesamtkollektiv in ausreichend große Untereinheiten aufgeteilt. Danach werden in kleinen Schritten für jedes Texturmerkmal multiple Trennwerte mittels des exakten Fischer-Tests auf ihre Signifikanz überprüft und der Trennwert mit dem besten Signifikanzniveau ausgegeben. Daneben führte man auf ähnliche Weise ROC-Analysen mit den erhaltenen Trennwerten durch und lies die AUC-Werte ausgeben bzw. ROC-Kurven erstellen. Anhand des Youden-Index wurden die dazugehörigen Werte der Sensitivität, Spezifität sowie der positive und negative prädiktive Wert bestimmt. Weiterhin wurde eine Funktion erstellt, um sämtliche Kombinationen der verschiedenen Parameter zu testen.

4. Ergebnisse

4.1 Allgemeines

4.1.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum der Jahre 2013 bis 2017 wurden insgesamt 427 Patienten endomyokardial biopsiert. Davon untersuchte man 118 Patienten im MRT, bei 36 erfolgte kein Parameter-Mapping. Von den übrigen 82 Patienten war bei 10 das Biopsieergebnis nicht im klinischen Informationssystem verfügbar. In 4 Fällen fehlte die Bestimmung der Antikörper, weshalb diese ebenfalls ausgeschlossen wurden. 3 weitere Patienten hatten keine DCM. 7 MRT-Datensätze waren aus technischen Gründen nicht verfügbar. Hieraus resultierte ein Kollektiv von 58 DCM-Patienten, welche in den Jahren 2015 bis 2017 untersucht wurden. Als gesundes Vergleichskollektiv dienten 21 konsekutiv untersuchte gesunde Probanden.

4.1.2 Klinische und laborchemische Daten

Ein Vergleich klinischer Parameter zwischen gesunden Probanden und dem Gesamtkollektiv der DCM-Patienten ist in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Klinischer Parameter	Gesunde Probanden (n=21)	DCM-Patienten (n=58)	p-Wert
Alter (Jahre)	34 ± 11	52 ± 15	< 0,001
Weibl. Geschlecht	12 (57%)	14 (24%)	0,012
Herzfrequenz (/min)	74 ± 10	83 ± 21	0,011
BMI (kg/m ²)	23 ± 3	28 ± 5	< 0,001
LVEF (%)	61 ± 5	33 ± 15	< 0,001
EDV/BSA (ml/m ²)	81 ± 13	91 ± 48	0,268
ESV/BSA (ml/m ²)	32 ± 7	61 ± 41	< 0,001

Tabelle 11 - Vergleich klinischer Daten des gesunden Vergleichskollektivs und der DCM-Patienten

Relevante Unterschiede im Vergleich beider Kollektive ergeben sich insbesondere in Bezug auf das Alter und die Geschlechterverteilung. Das gesunde Vergleichskollektiv war im Mittel jünger (34 versus 52 Jahre) und bestand aus mehr weiblichen Personen (57% versus 24% der Patientengruppe).

Basierend auf den Ergebnissen der EMB wurde die Gruppe der Patienten in Patienten mit histologisch gesicherter Inflammation (I+) und solche ohne Nachweis einer Inflammation (I-) eingeteilt. Eine Gegenüberstellung ausgewählter Risikofaktoren in den Gruppen I+ und I- der DCM-Patienten zeigt die folgende Tabelle. Signifikante Unterschiede ergeben sich nicht.

Risikofaktor	DCM I+ (n=32; 55%)	DCM I- (n=26; 45%)	p-Wert
Fettleibigkeit (BMI > 30)	11 (34%)	8 (31%)	0,687
Arterielle Hypertension	16 (50%)	10 (38%)	0,460
Diabetes mellitus	4 (13%)	2 (8%)	0,582
Nikotinabusus	12 (38%)	13 (50%)	0,331
Alkoholkonsum	2 (6%)	1 (4%)	0,685

Tabelle 12 - Vergleich ausgewählter Risikofaktoren zwischen den Subgruppen I+ und I- der DCM-Patienten

Laborparameter	DCM I+ (n=32; 55%)	DCM I- (n=26; 45%)	p-Wert
CRP (mg/l)	26 ± 44	10 ± 17	0,073
Leukozyten (/nl)	8,2 ± 2,3	8,9 ± 2,7	0,334
BNP (pg/ml)	907 ± 1224	489 ± 673	0,149
CK (U/L)	138 ± 161	127 ± 143	0,793
Troponin I (pg/ml)	759 ± 2640	712 ± 3289	0,955
Kreatinin (mg/dl)	1,04 ± 0,28	1,36 ± 1,65	0,347

Tabelle 13 - Ausgewählte Laborparameter der Gruppen I+ und I- der DCM-Patienten (in der Klammer ist der Interquartilsabstand (IQA) der jeweiligen Werte angegeben)

4.1.3 Endomyokardiale Biopsie

2 Patienten wurden rechtsventrikulär biopsiert, bei allen anderen Patienten (n=56) entnahm man die Proben linksventrikulär. Bei 32 Patienten wurde eine Inflammation nachgewiesen, 26 Patienten blieben ohne Anhalt für eine Inflammation. Unter den I+

Patienten fanden sich lediglich 2 mit relevantem Virusnachweis (jeweils Enterovirus). Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Zellzahlen der endomyokardialen Biopsie zusammen.

Zellzahl	I+	I-	p-Wert
CD3-positive Zellen	36,76 ± 50,92 /mm ²	7,52 ± 9,99 /mm ²	0,044
LFA1-positive Zellen	47,58 ± 49,32 /mm ²	18,23 ± 14,72 /mm ²	0,039
Perforin-positive zytotoxische T-Zellen	4,07 ± 12,00 /mm ²	0,35 ± 0,85 /mm ²	0,250
MAC1-positive Makrophagen	78,52 ± 74,65 /mm ²	32,41 ± 25,30 /mm ²	0,033

Tabelle 14 - Ergebnisse der Zellzahlen der endomyokardialen Biopsie, aufgeteilt in die Gruppen I+ und I-

4.2 Analyse der T1- und T2-Relaxationszeiten

Die Ergebnisse der T1-Relaxationszeiten ermöglichten eine gute Differenzierbarkeit zwischen gesunden Probanden und Patienten. Hierbei lag der beste Cut-Off-Wert bei einer T1-Relaxationszeit von 1168 ms mit einer Sensitivität von 84% und einer Spezifität von 95% (AUC 0,928).

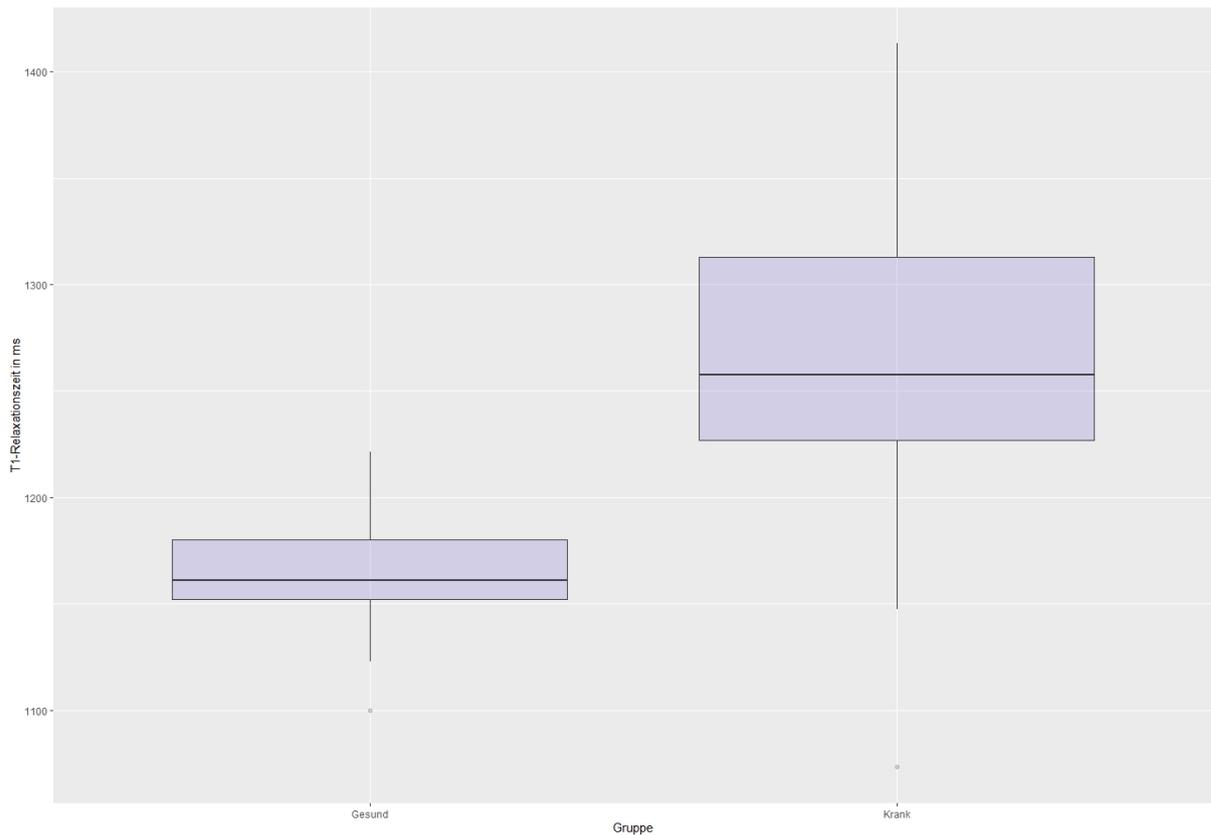


Abbildung 3 - T1-Relaxationszeiten im Vergleich zwischen gesunden Probanden und Patienten als Boxplot

Wie sich an der folgenden Grafik darstellen lässt, war eine zuverlässige Unterscheidung der oben genannten Gruppen anhand der T2-Relaxationszeiten nicht möglich.

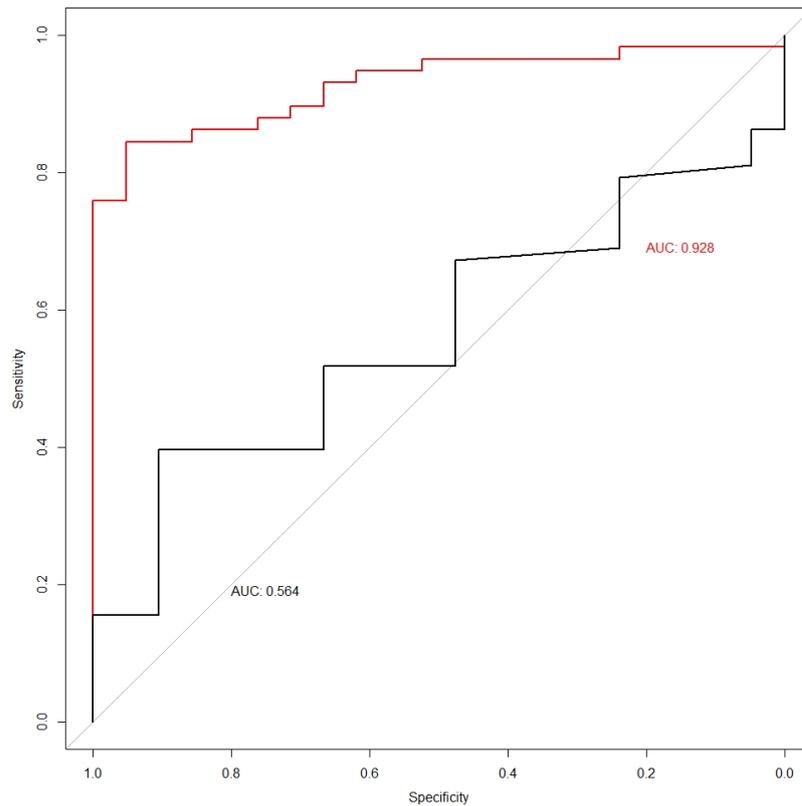


Abbildung 4 - Vergleichende ROC-Analyse der T1- und T2-Relaxationszeiten zwischen gesunden Probanden und DCM-Patienten; rote Kurve: T1-Relaxationszeiten; schwarze Kurve: T2-Relaxationszeiten

Bezüglich der Subgruppenanalyse von DCM-Patienten mit Inflammation und ohne Inflammation war weder mittels T1- noch mittels T2-Relaxationszeiten eine Unterscheidung der beiden Gruppen zuverlässig möglich. Bei einem Cut-Off-Wert von 1328 ms der T1-Relaxationszeit lag die Sensitivität nur bei 22% und die Spezifität bei 88% (AUC: 0,542). Ein ähnliches Bild bot sich bei der Betrachtung der T2-Relaxationszeiten, wo bei einem Cut-Off-Wert von 44 ms die Sensitivität in der Unterscheidung von I+ oder I- DCM-Patienten nur bei 13% lag (AUC: 0,532).

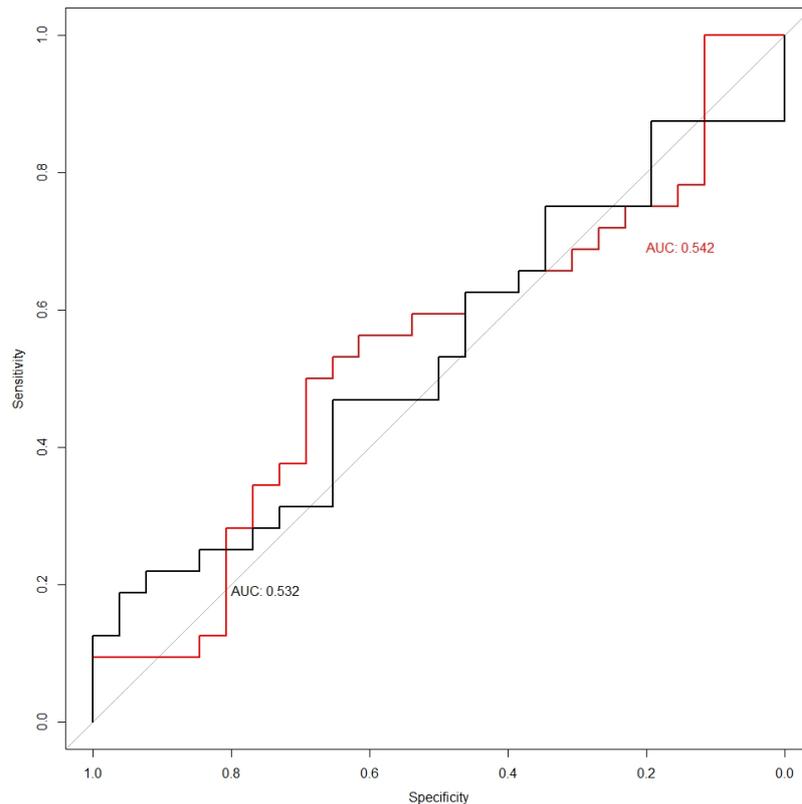


Abbildung 5 - ROC-Analyse der vergleichenden Analyse von DCM-Patienten mit und ohne Inflammation anhand der T1- und T2-Relaxationszeiten; rote Kurve: T1-Relaxationszeit; schwarze Kurve: T2-Relaxationszeit

4.3 Texturanalyse

4.3.1 Gesunde Probanden versus DCM-Patienten

4.3.1.1 Texturanalyse T1-Maps

Aufgrund der großen Anzahl der erhaltenen Parameter wird bei der Betrachtung zunächst ein Gesamtüberblick gegeben. Es ergibt sich, dass von den vorliegenden 777 Parametern der Texturanalyse, bei den T1-Maps, unter der Annahme eines Signifikanzniveaus von 0,05, 586 Parameter einen signifikanten Unterschied zwischen gesunden Probanden und DCM-Patienten aufweisen.

Betrachtet man zur besseren Übersicht zunächst nur die Originaldaten und sortiert die erhaltenen Ergebnisse nach ihrem p-Wert aufsteigend, ergeben sich die in der folgenden Tabelle aufgeführten Werte.

Klasse	Parameter	p-Wert	Trennwert	AUC	Sensitivität	Spezifität
firstorder	TotalEnergy	7,47E-10	266356835	1	100 %	100 %
firstorder	Energy	1,73E-09	20312788	0,93	72 %	100 %
GLRM	RunLength-NonUniformity	1,95E-08	124,888	0,88	74 %	95 %
firstorder	90Percentile	4,00E-08	78,81415	0,86	66 %	100 %
GLCM	Difference-Variance	1,05E-06	10,60809	0,73	64 %	81 %

Tabelle 15 – Fünf Werte mit dem niedrigsten Signifikanzniveau in der Unterscheidung von gesunden Probanden vs. DCM-Patienten für die Originaldaten der T1-Maps; AUC = Fläche unter der Kurve

Aus der Tabelle lässt sich ablesen, dass der Parameter „TotalEnergy“ der ersten Ordnung eine eindeutige Differenzierung zwischen gesunden und kranken Probanden zulässt. Dies sogar mit einer Sensitivität und Spezifität von 100%. Die übrigen Werte zeigen eine etwas schlechtere Differenzierung. Es folgen die Schaubilder der Receiver Operating Characteristics (ROC) – Analyse der Parameter „TotalEnergy“ und „Energy“ der ersten Ordnung.

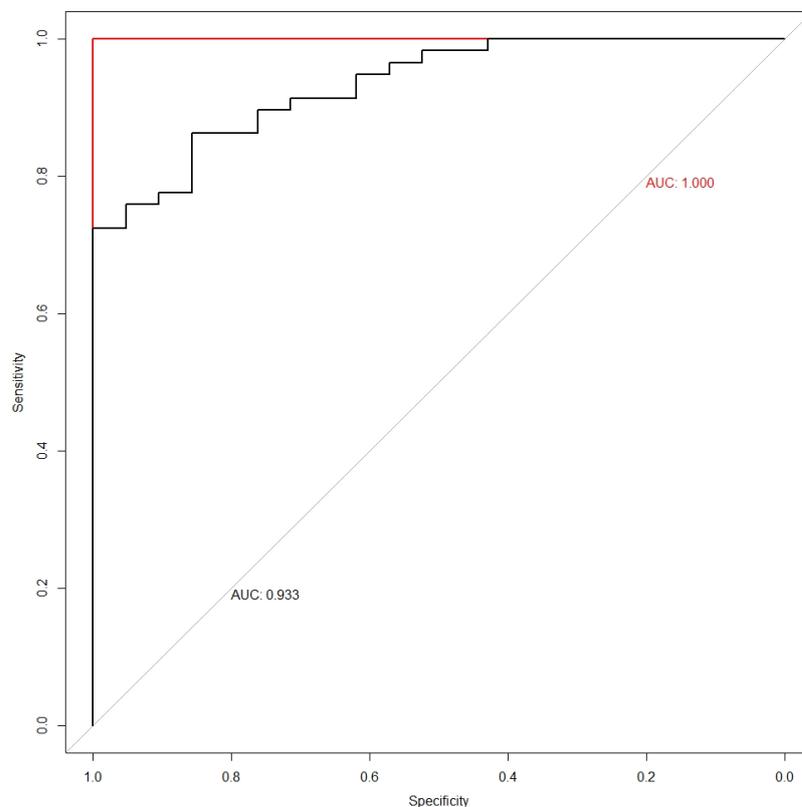


Abbildung 6 - ROC-Analyse der TotalEnergy (rote Kurve) und Energy (schwarze Kurve), 1. Ordnung, Originaldaten, T1-Maps für die Unterscheidung zwischen gesunden Probanden und DCM-Patienten

Der folgende Boxplot verdeutlicht die Unterscheidungsmöglichkeit zwischen gesunden Probanden und Patienten anhand des Texturparameters „TotalEnergy“ der ersten Ordnung der Originaldaten:

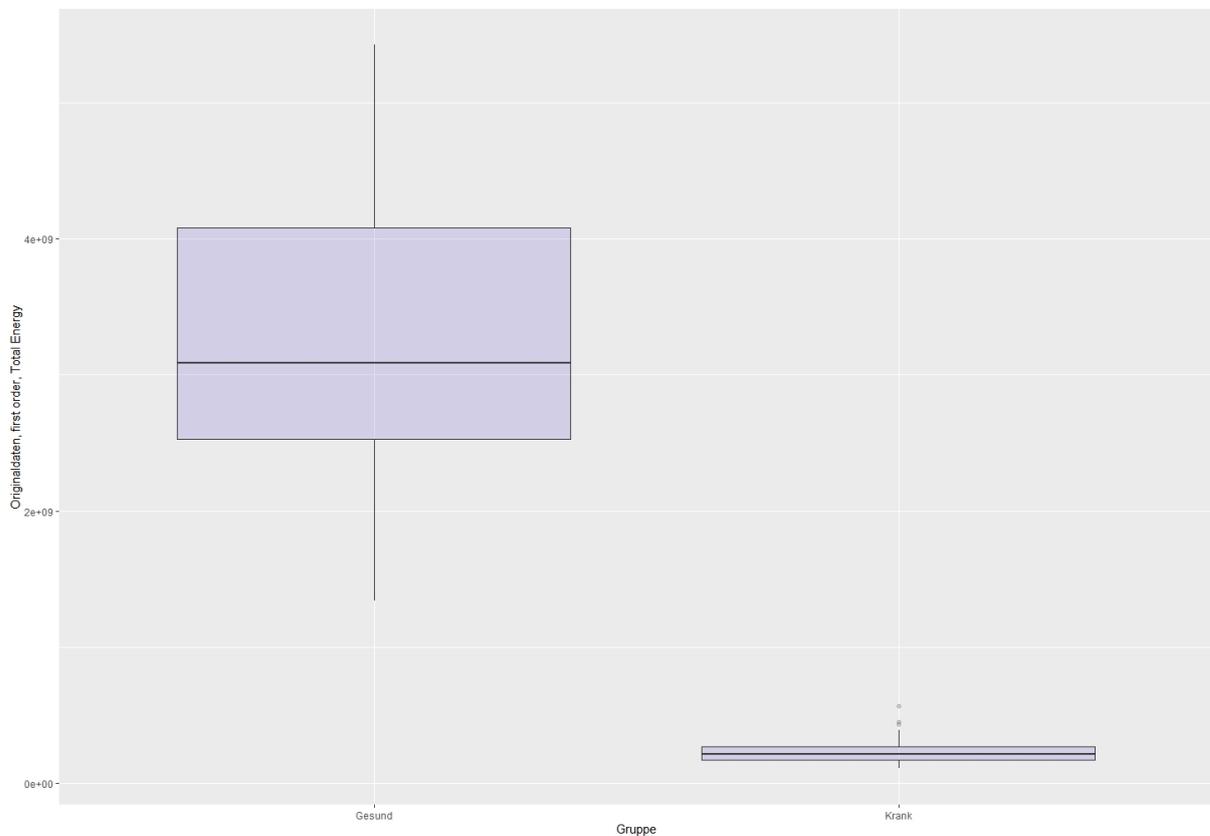


Abbildung 7 - Verteilung des Texturparameters "TotalEnergy" der ersten Ordnung der Originaldaten zwischen gesunden Probanden und Patienten

Bei nach p-Wert aufsteigender Sortierung ermöglichte insbesondere die Verteilung der Intensitäten der einzelnen Voxel eine gute Trennung zwischen Probanden und Patienten. Dies gilt nicht nur für die originalen Daten, sondern auch nach Anwendung der sogenannten Wavelet-Paket-Transformation über mehrere Kanäle.

Ein relevanter Parameter aus der Klasse der GLCM ist die "Correlation". Im Kanal HHL liegt hier der p-Wert bei $2,55 \cdot 10^{-7}$ für einen Trennwert von -0,05983097 (AUC: 0,874, Sensitivität: 90 %, Spezifität: 84 %, PPV: 0,68, NPV: 0,96).

Aus der Klasse der GLDM zeigt der Parameter „DependenceVariance“ für mehrere Kanäle eine gute Signifikanz, beispielsweise im Kanal LHL mit $1,95 \cdot 10^{-8}$ bei einem Trennwert von 0,7880449 (AUC: 0,89, Sensitivität: 74 %, Spezifität: 95 %, PPV: 0,98, NPV: 0,57).

Die „RunLengthNonUniformity“ zeigt in der Klasse der GLRM bei den Originaldaten eine Signifikanz von $1,95 \cdot 10^{-8}$ bei einem Trennwert von 124,888 (AUC: 0,879, Sensitivität: 74 %, Spezifität: 95 %, PPV: 0,98, NPV: 0,57). Die folgende Tabelle gibt für jede Klasse den Trennwert mit dem niedrigsten p-Wert an. Hierbei wurden auch die verschiedenen Daten der Wavelet-Transformation berücksichtigt.

Klasse	Kanal	Parameter	p-Wert	Trennwert
First Order	HLL	TotalEnergy	$7,47 \cdot 10^{-10}$	184389300
GLCM	HHL	Correlation	$2,55 \cdot 10^{-7}$	-0,05983097
GLDM	LHL	DependenceVariance	$1,95 \cdot 10^{-8}$	0,7880449
GLRM	Original	RunLengthNonUniformity	$1,95 \cdot 10^{-8}$	124,888
GLSZM	LHH	GrayLevelNonUniformity	$4,00 \cdot 10^{-8}$	9,35604

Tabelle 16 - Parameter jeder Klasse der Texturanalyse der pyradiomics Bibliothek, ausgewählt anhand des niedrigsten p-Wertes in der Analyse der T1-Maps, bei der Unterscheidung DCM vs. gesund

4.3.1.2 Texturanalyse T2-Maps

Im Vergleich der Texturanalyse der T2-Maps unterscheiden sich 582 der 777 Parameter, was etwa 75 % entspricht. Auch bei den T2-Maps sind die Parameter „TotalEnergy“ und „Energy“ bei der Sortierung nach den p-Werten wieder im oberen Bereich. Mehr als bei den T1-Maps taucht hier jedoch noch der Parameter „GrayLevelNonUniformity“ sowie der Parameter „RunLengthNonUniformity“ auf. In der Klasse der GLRM liegt beim Parameter „RunLengthNonUniformity“ der p-Wert beispielsweise bei $1,95 \cdot 10^{-8}$ für einen Trennwert von 122,1955. Dies betrifft die Originaldaten. Nach dem Youden-Index ergibt sich eine Sensitivität von 88 %, eine Spezifität von 90 %, ein positiver Vorhersagewert (PPV) von 0,96 und ein negativer Vorhersagewert (NPV) von 0,73. Die AUC liegt bei 0,91.

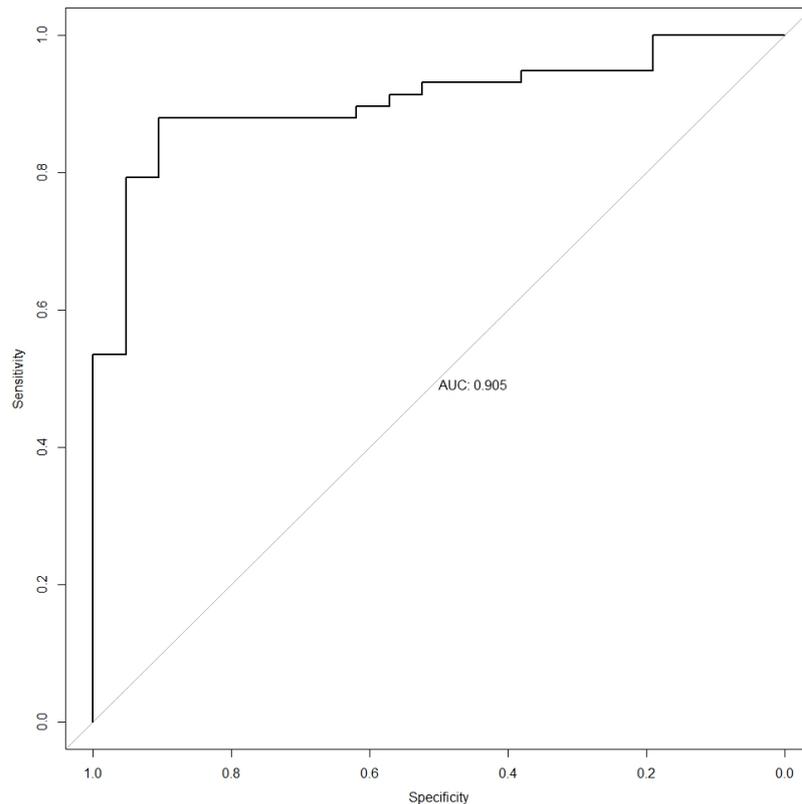


Abbildung 8 - ROC-Analyse der "RunLengthNonUniformity" in der Klasse GLRM der Originaldaten der T2-Maps

4.3.1.3 Vergleich Texturanalyse mit Relaxationszeiten

In Zusammenschau der Ergebnisse konnte somit anhand der Texturanalyse, sowohl der T1- als auch der T2-Mappingdaten, ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit DCM und gesunden Probanden ausgemacht werden. Dabei herrschte eine hohe Sensitivität und Spezifität vor.

Die Texturanalyse ermöglichte im Vergleich zu den T1-Relaxationszeiten zwar eine Unterscheidung von Probanden und Patienten mit einer höheren Sensitivität und Spezifität, dennoch war auch hier bereits anhand der Auswertung der T1-Relaxationszeiten eine zuverlässige Unterscheidung zwischen beiden Gruppen möglich. Die folgende Darstellung der ROC-Analysen der jeweiligen Parameter zeigt die ähnliche diagnostische Genauigkeit der Texturparameter zur T1-Relaxationszeit, wohingegen die T2-Relaxationszeit einen deutlichen Abfall aufweist.

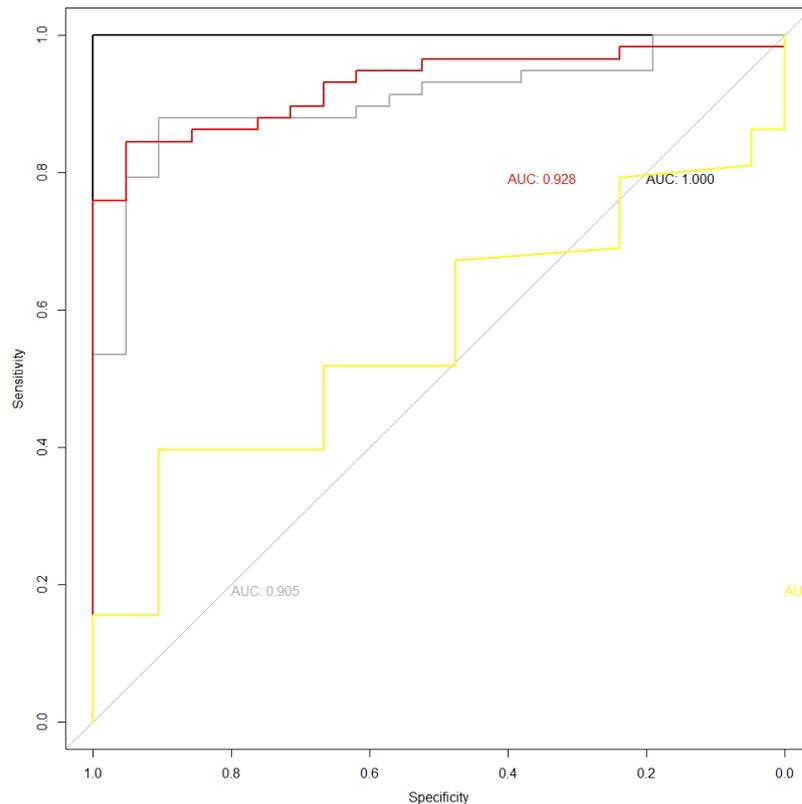


Abbildung 9 - Vergleichende ROC-Analyse der konventionellen Analyse der T1- und T2-Maps versus Analyse der Texturparameter; schwarze Kurve: T1, Originaldaten, 1. Ordnung, TotalEnergy; graue Kurve: T2, Originaldaten, GLRM, RunLengthNonUniformity; rote Kurve: T1 konventionelles Mapping; gelbe Kurve: T2 konventionelles Mapping

4.2.2 DCM I+ vs. I-

Analysierte man zur Differenzierung von DCM-Patienten mit und ohne Inflammation die T1-Maps, zeigte sich bereits ein deutlicher Abfall der Anzahl der Parameter, welche sich bei einem Signifikanzniveau von 0,05 noch relevant unterscheiden. Dies waren nur noch 85 von 777 und damit gerade einmal knapp 11 % im Vergleich zu 75 % bei DCM vs. gesund. Die weitere Analyse zeigte im Wesentlichen Texturparameter aus den Graulevelmatrizen in den oberen Bereichen (erneut bei Sortierung nach p-Werten). Es folgt eine Tabelle mit den Texturparametern mit dem niedrigsten p-Wert jeder Klasse.

Klasse	Kanal	Parameter	p-Wert	Trennwert
First Order	LHH	Mean	0,006	6,833838E-16
GLCM	LLH	JointAverage	0,008	12,39917
GLDM	LLH	LargeDependence-LowGrayLevelEmphasis	0,001	0,02858288
GLRM	LHL	HighGrayLevelRunEmphasis	0,009	398,3648
GLSZM	LLH	LargeAreaLowGrayLevelEmphasis	0,001	0,02551779

Tabelle 17 - Texturparameter jeder Klasse der T1-Maps bei der Unterscheidung zwischen Inflammation-positiven vs. -negativen Patienten, jeweils mit dem niedrigsten p-Wert

Eine weitere Auffälligkeit ist, dass bei der Unterscheidung dieser Patientenkollektive insbesondere Werte aus dem Kanal LLH der Wavelet-Transformation und aus dem Bereich der Originaldaten in den niedrigen p-Wert-Bereichen angesiedelt waren.

Zusätzlich zur Analyse der Daten in Hinblick auf einen Trennwert mit möglichst niedrigem p-Wert, wurde eine ROC-Analyse durchgeführt und die jeweiligen Werte für die Fläche unter der Kurve (AUC) ausgegeben. Sortierte man die Daten statt nach den p-Werten absteigend nach den AUC-Werten, blieb die Sortierung bis auf kleinere Abweichungen konstant. Wie auch bei der Sortierung nach p-Werten war hier ebenfalls der Parameter „LargeAreaLowGrayLevelEmphasis“ der GLSZM im Kanal LLH an der Spitze der Tabelle. Es ergab sich ein p-Wert von 0,001 für einen Trennwert von 0,02551779. Die AUC lag bei 0,70 mit einer Sensitivität von 75 % und einer Spezifität von 69 %. Der PPV betrug 0,75 und der NPV 0,69. Der aus der ROC-Analyse für diesen Wert erstellte Plot ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

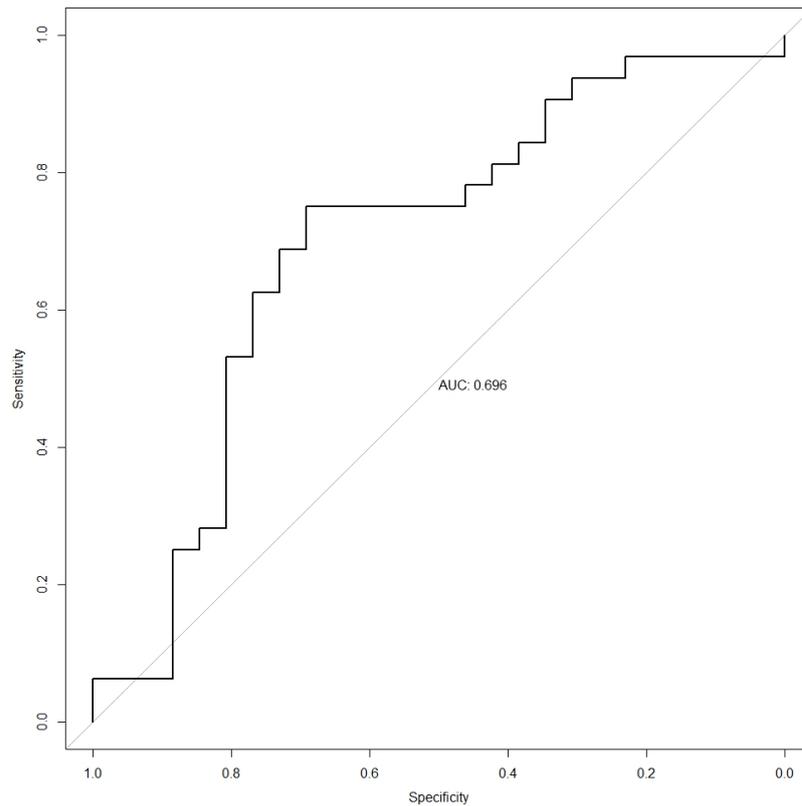


Abbildung 10 - ROC-Kurve des Features LargeAreaLowGrayLevelEmphasis der GLSZM im Kanal LLH zur Unterscheidung I+ und I- DCM-Patienten

In der nachfolgenden ROC-Kurve sind nur die Parameter aufgetragen, die einen AUC-Wert größer oder gleich 0,66 aufweisen. Es ist dabei anzumerken, dass die Kurven geglättet wurden, da sie aufgrund des ähnlichen Verlaufes ansonsten nicht eindeutig voneinander zu unterscheiden wären.

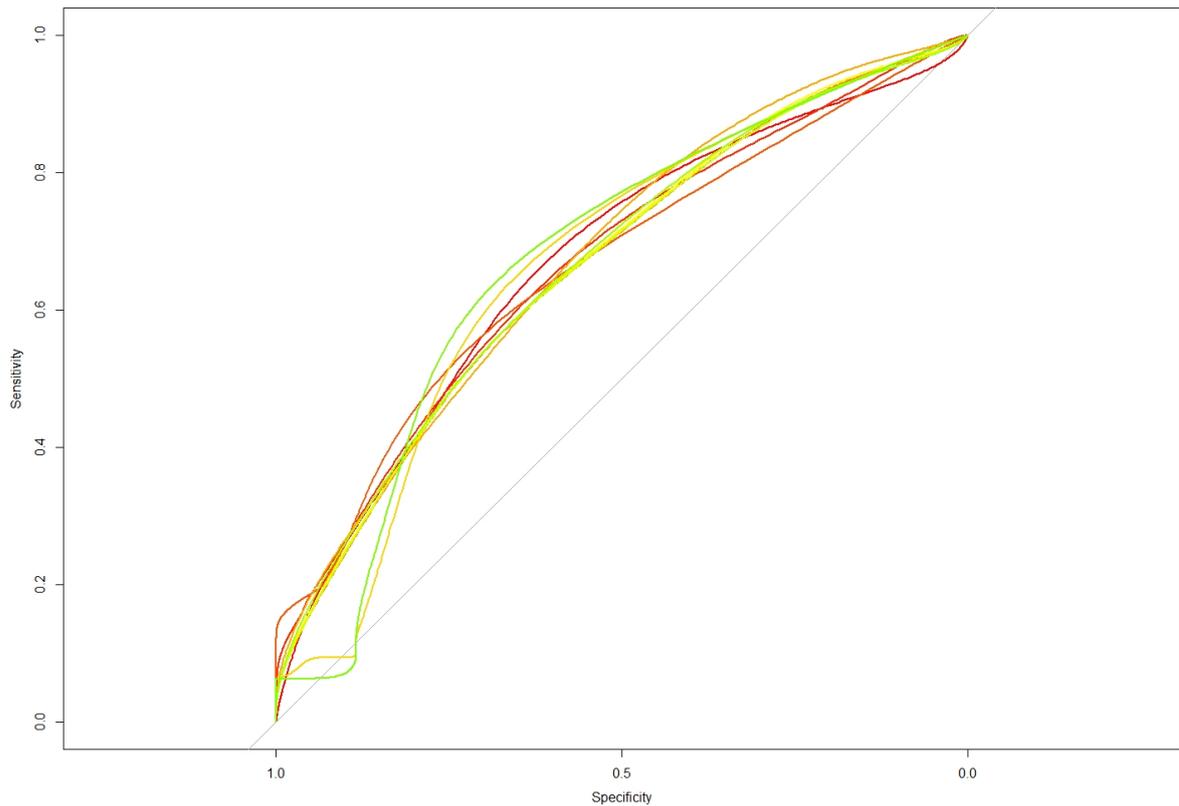


Abbildung 11 - Darstellung aller Kurven der ROC-Analyse der T1-Maps mit AUC-Werten $\geq 0,66$ zur Differenzierung zwischen I+ und I- DCM-Patienten

Die folgende Tabelle enthält die entsprechenden Werte.

Klasse	Kanal	Parameter	p-Wert	Trennwert	AUC
GLSZM	LLH	LargeAreaLowGray-LevelEmphasis	0,0013	0,0255	0.70
GLSZM	HLL	SizeZoneNonUniformity	0,0032	50,8066	0.69
GLSZM	Original	SizeZoneNonUniformity	0,0016	70,4759	0.69
GLDM	LLH	LargeDependenceLow-GrayLevelEmphasis	0,0013	0,0286	0.69
GLDM	LLH	SmallDependenceHigh-GrayLevelEmphasis	0,0333	119,146	0.69
First Order	LLH	Skewness	0,0132	0,6786	0.69
GLDM	Original	DependenceNonUniformity	0,0163	66,6809	0.68
GLSZM	LLH	SmallAreaHighGray-LevelEmphasis	0,0137	161,8834	0.68

Klasse	Kanal	Parameter	p-Wert	Trennwert	AUC
GLSZM	LLL	SizeZoneNonUniformity	0,0158	71,4972	0.68
First Order	LLH	Kurtosis	0,0078	3,6045	0.67
GLDM	LLH	HighGrayLevelEmphasis	0,0137	167,9795	0.67
GLRM	LLH	ShortRunHighGray- LevelEmphasis	0,0137	166,0082	0.67
GLCM	LLH	Autocorrelation	0,0078	153,3081	0.67
GLRM	LLH	HighGrayLevelRunEmpha sis	0,0137	169,4837	0.67
GLCM	LLH	JointAverage	0,0078	12,3992	0.67
GLSZM	LLH	HighGrayLevelZoneEmph asis	0,0137	176,0028	0.67
GLDM	LLH	DependenceVariance	0,0034	0,3428	0.67
GLRM	LLH	LongRunHighGray- LevelEmphasis	0,0078	206,8029	0.67
GLDM	LLH	GrayLevelNonUniformity	0,0027	12,4401	0.66
GLCM	Original	SumEntropy	0,0333	4,7074	0.66

Tabelle 18 - Tabellarische Auflistung der Parameter aus der ROC-Analyse der T1-Maps mit AUC-Werten $\geq 0,66$; p-Wert und Trennwert auf 4 Nachkommastellen und AUC auf 2 Nachkommastellen gerundet

Der folgende Boxplot demonstriert die partielle Überlappung der beiden Gruppen (I+ und I-) in den Werten der „LargeAreaLowGray LevelEmphasis“ (LLH, GLSZM) und stellt die einzelnen nach oben abweichenden Werte dar.

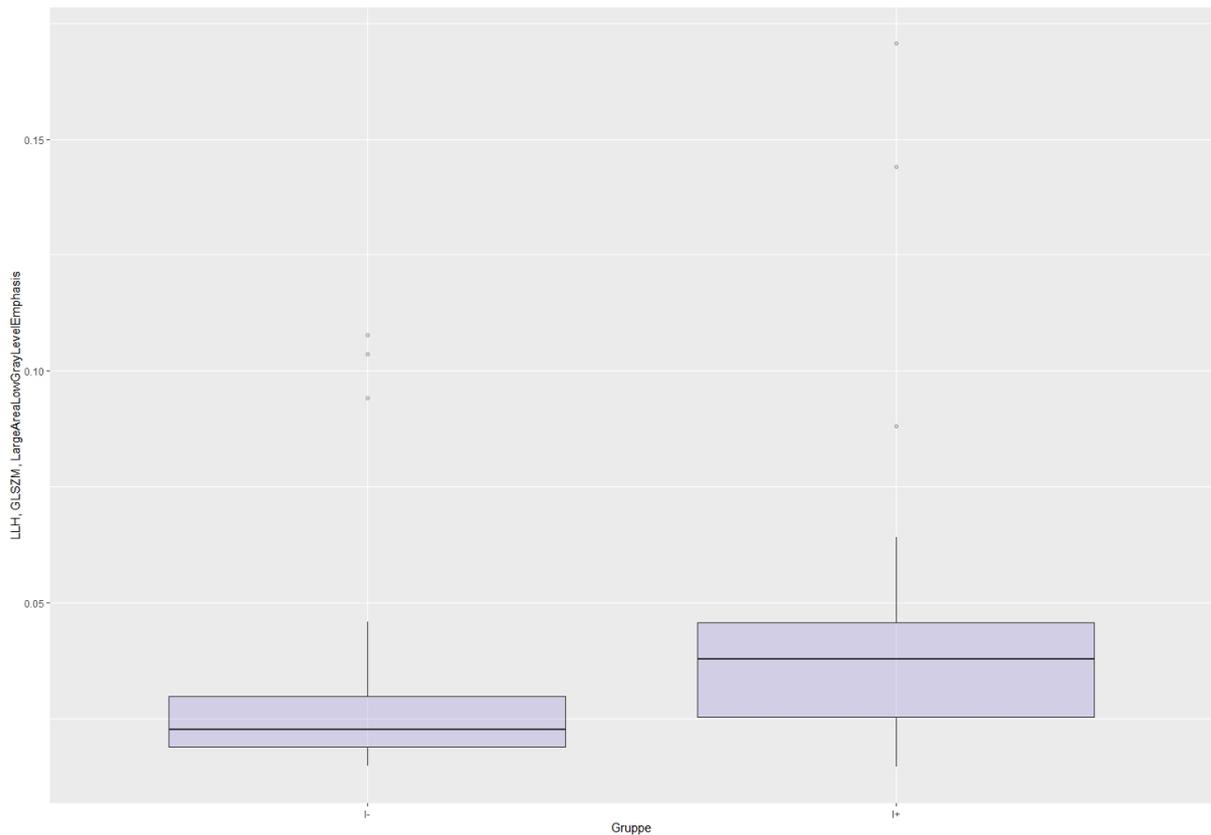


Abbildung 12 - Vergleich der Patientengruppen I+ und I- in Bezug auf die LargeAreaLowGrayLevelEmphasis (LLH, GLSZM)

Bei der Analyse der T2-Maps ergab sich ein ähnliches Bild. Wollte man zwischen DCM-Patienten mit und ohne Inflammation unterscheiden, waren lediglich noch 77 der 777 Parameter signifikant unterschiedlich, was etwa 10% entspricht. Im Vergleich zu den T1-Maps fanden sich bei der Sortierung nach p-Werten viele Parameter aus dem Kanal HHL im oberen Bereich. Auch waren wieder vermehrt Parameter der ersten Ordnung oben angesiedelt. Ähnlich den Daten der T1-Maps unterscheidete sich die Sortierung nach AUC-Werten nur gering von der nach p-Werten. Auch hier gibt die folgende Tabelle wieder eine kurze Übersicht.

Klasse	Kanal	Parameter	p-Wert	Trennwert
First Order	Original	10Percentile	0,0029	-38,26258
GLCM	HHL	JointEntropy	0,0029	5,826684
GLDM	HLL	DependenceEntropy	0,0046	4,993625
GLRM	HHH	RunEntropy	0,0013	3,566213
GLSZM	Original	SizeZoneNonUniformity	0,0089	83,25253

Tabelle 19 - Texturparameter der Analyse der T2-Maps nach ihren Klassen, jeweils mit dem niedrigsten p-Wert

Zu den Daten der Tabelle muss anmerkend hinzugefügt werden, dass der Parameter der ersten Ordnung „10Percentile“ zwar einen guten p-Wert aufwies, jedoch lag die AUC in der ROC-Analyse nur bei 0,47. Nachfolgend ist die entsprechende Kurve aufgezeichnet.

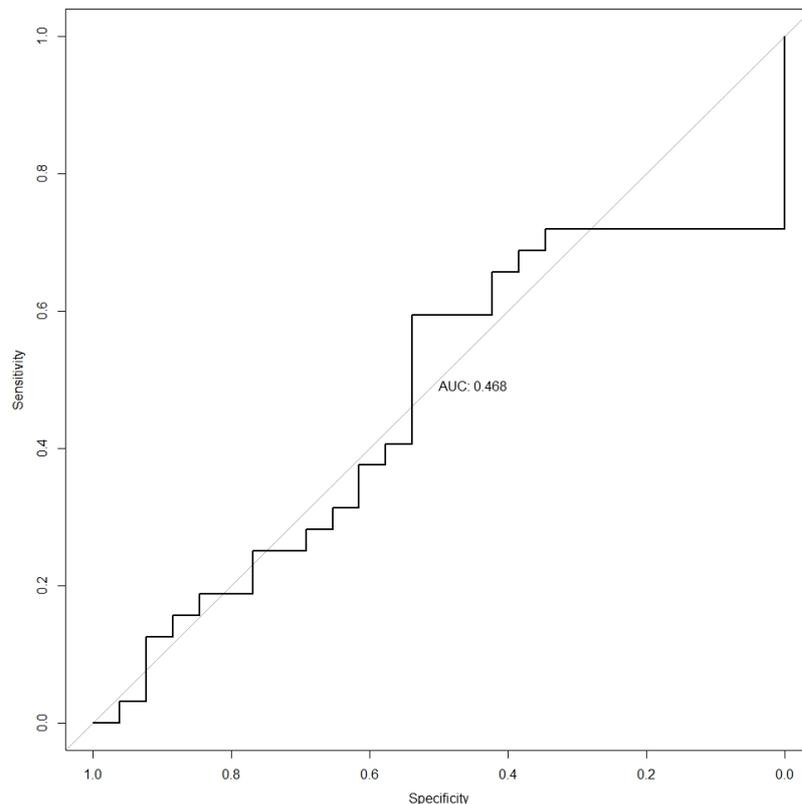


Abbildung 13 - ROC-Kurve für den Parameter "10Percentile" der ersten Ordnung aus den Originaldaten der T2-Maps zur Unterscheidung von I+ und I- DCM-Patienten

Hieraus ergab sich, dass anhand dieses Parameters der T2-Maps eine zuverlässige Unterscheidung der beiden Gruppen nicht sinnvoll erscheint. Passend hierzu lag nach dem Youden-Index die Sensitivität nur bei 54% und die Spezifität bei 59% (PPV: 0,52, NPV: 0,61).

Nahm man die Sortierung der AUC-Werte anhand ihrer Größe als Maßstab für eine gute Performance in der ROC-Analyse, so war bei den T2-Maps der Parameter „RunEntropy“ der Klasse GLRM im Kanal HHH am besten (AUC: 0,68, Sensitivität: 63%, Spezifität: 81%, PPV: 0,80, NPV: 0,64). Nachfolgend ist die Kurve dargestellt.

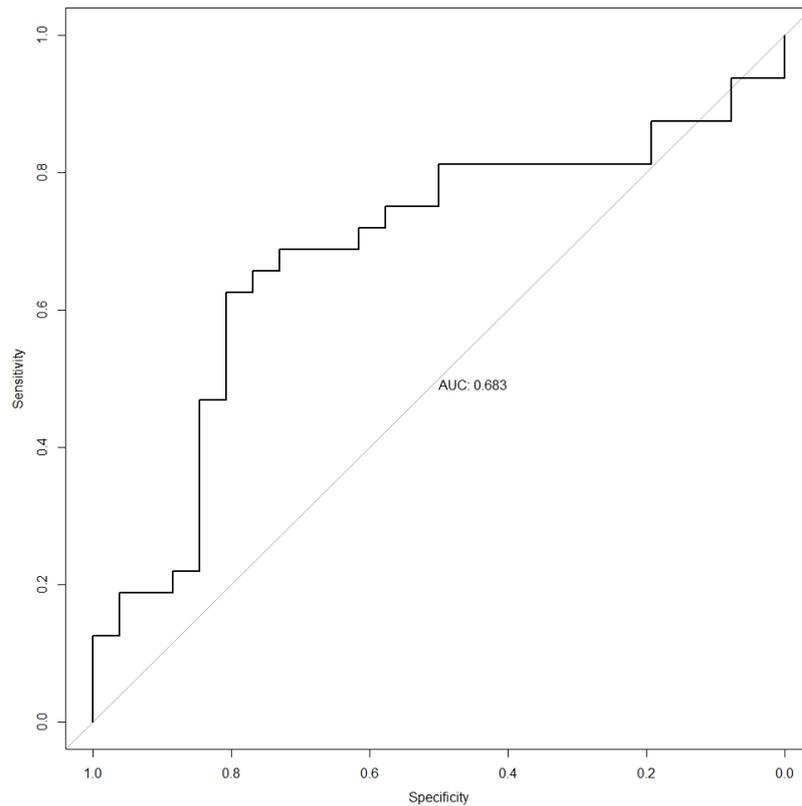


Abbildung 14 - ROC-Kurve von "RunEntropy" der Klasse GLRM im Kanal HHH der T2-Maps zur Differenzierung zwischen I+ und I- DCM-Patienten

Ähnlich wie bei den T1-Maps wurde auch für die T2-Maps eine ROC-Analyse mit den besten AUC-Werten durchgeführt. Als Grenzwert für die Auftragung wählte man einen AUC-Wert von größer oder gleich 0,63. Andernfalls wäre bei 777 Parametern eine übersichtliche Darstellung nicht möglich. Auch in diesem Fall musste eine Glättung der Kurven zur besseren Unterscheidungsmöglichkeit durchgeführt werden.

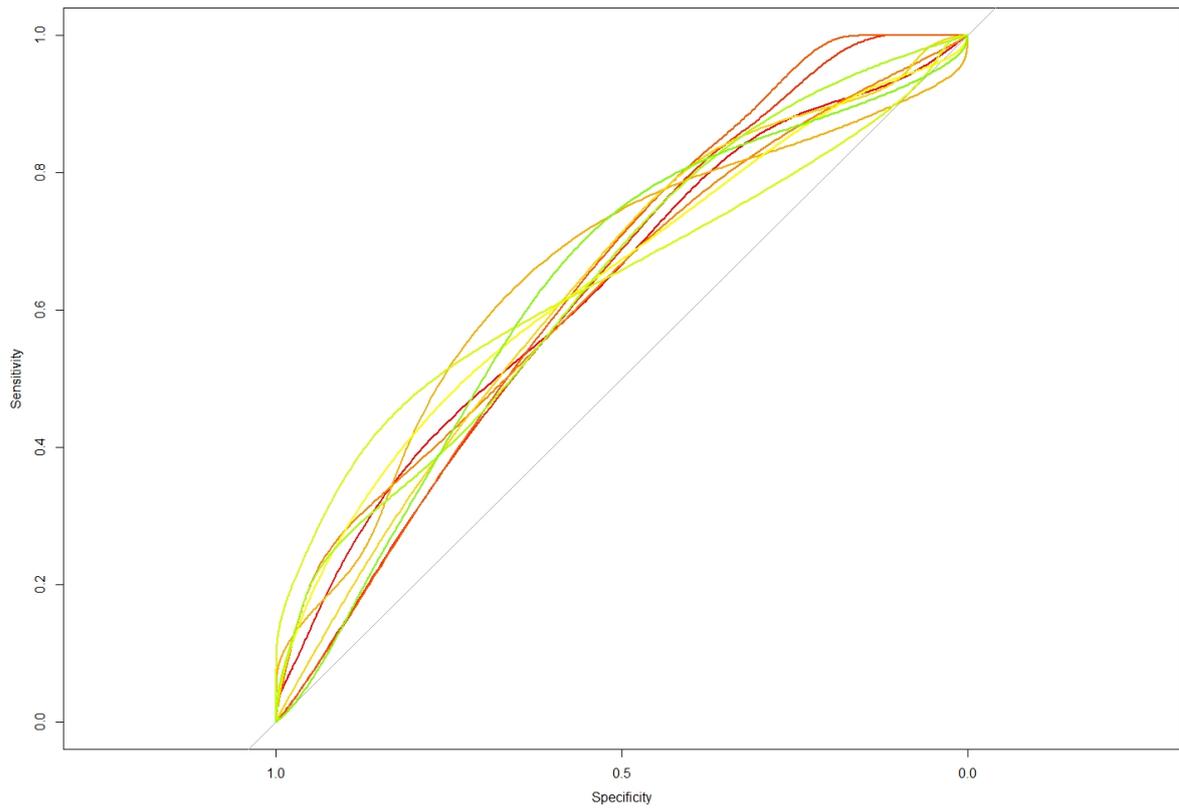


Abbildung 15 - ROC-Kurven der Parameter der T2-Maps mit einem AUC-Wert $\geq 0,63$

Die Tabelle mit den entsprechenden Werten ist im Anschluss aufgeführt.

Klasse	Kanal	Parameter	p-Wert	Trennwert	AUC
GLRM	HHH	RunEntropy	0,0013	3,5662	0.68
GLSZM	HHL	SizeZoneNonUniformity	0,0155	66,1822	0.67
GLDM	HLL	DependenceEntropy	0,0046	4,9936	0.66
GLDM	HHL	DependenceEntropy	0,0158	4,3778	0.66
GLRM	HHL	RunEntropy	0,0022	3,6481	0.65
GLCM	LLH	Correlation	0,0172	0,1874	0.65
GLDM	Original	DependenceNonUniformity	0,0334	73,2442	0.64
GLCM	LHL	Correlation	0,0614	0,0275	0.64
GLSZM	HHH	ZoneEntropy	0,0626	4,3089	0.64
GLSZM	LHH	SmallAreaLowGray-LevelEmphasis	0,0710	0,0153	0.64
GLCM	HLH	Correlation	0,0114	0,1188	0.64
GLSZM	LHH	LowGrayLevelZone-Emphasis	0,0597	0,0178	0.64
First Order	HLL	RootMeanSquared	0,0269	307,2861	0.64
GLSZM	HLH	SizeZoneNonUniformity	0,0114	63,1756	0.63
First Order	LLL	Energy	0,0558	9287051	0.63
First Order	LLL	TotalEnergy	0,0558	83583461	0.63
GLSZM	HLH	SmallAreaLowGray-LevelEmphasis	0,0317	0,0173	0.63
GLCM	HHH	InverseVariance	0,0351	0,3034	0.63

Tabelle 20 - p-Wert, Trennwert und AUC-Wert der Texturparameter der T2-Maps mit einem AUC-Wert $\geq 0,63$; p-Wert und Trennwert auf 4 Nachkommastellen und AUC auf 2 Nachkommastellen gerundet

Trägt man die beiden anhand des AUC-Wertes ausgewählten Texturparameter, jeweils für die T1- und T2-Maps, in einer ROC-Kurve auf, erhält man folgendes Bild:

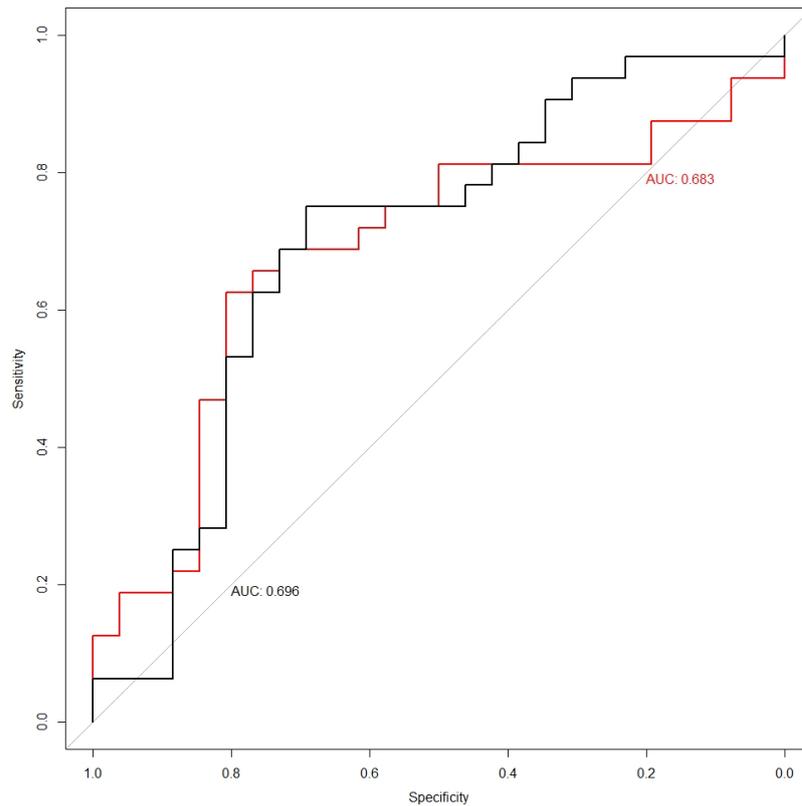


Abbildung 16 - Vergleich des jeweils besten Texturparameters der T1- und T2-Maps (ausgewählt anhand des AUC-Wertes); die rote Kurve entspricht der „RunEntropy“, GLRM, HHH der T2-Maps, die schwarze Kurve entspricht der „LargeAreaLowGrayLevelEmphasis“, GLSZM, LLH der T1-Maps

Zusätzlich zur Analyse der einzelnen Parameter wurde eine binomiale logistische Regression für eine Kombination verschiedener Parameter durchgeführt. Hierzu berechnete man alle Kombinationen aus der Texturanalyse zwischen T1- und T2-, T1- und T1- sowie T2- und T2-Maps. Es waren über 1,8 Millionen Berechnungen erforderlich. Die folgende Tabelle enthält die Übersicht über die bestmöglichen Paarungen.

	Daten Klasse Parameter	Daten Klasse Parameter	AUC	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Originaldaten							
T1+T2	Original GLSZM SizeZone-NonUniformity	Original GLSZM LargeArea-Emphasis	0,73	84%	65%	0,75	0,77
T1+T1	Original GLCM SumEntropy	Original GLRM RunEntropy	0,75	78%	73%	0,78	0,73
T2+T2	Original GLCM Difference-Variance	Original GLSZM GrayLevel-NonUniformity	0,72	72%	62%	0,70	0,64
alle Daten							
T1+T2	LLH First Order Kurtosis	LHH GLSZM SmallAreaLow-GrayLevelEmphasis	0,78	66%	85%	0,84	0,67
T1+T1	LLH GLSZM LargeAreaLow-GrayLevelEmphasis	Original GLSZM SmallAreaLow-GrayLevelEmphasis	0,79	81%	73%	0,79	0,76
T2+T2	HLL First Order 90Percentile	HHH First Order 10Percentile	0,78	72%	85%	0,85	0,71

Tabelle 21 - Tabellarische Übersicht über die besten Kombinationen von 2 Werten, aufgeteilt nach Originaldaten und allen Daten

In unserem Kollektiv war somit eine Differenzierung der DCM-Patienten mit und ohne Inflammation anhand einer Kombination aus zwei verschiedenen Texturparametern mit guter Sensitivität und Spezifität möglich. Die folgenden ROC-Analysen stellen die entsprechend Kombinationen der Originaldaten und aller Daten (wie in der Tabelle aufgeführt) grafisch dar.

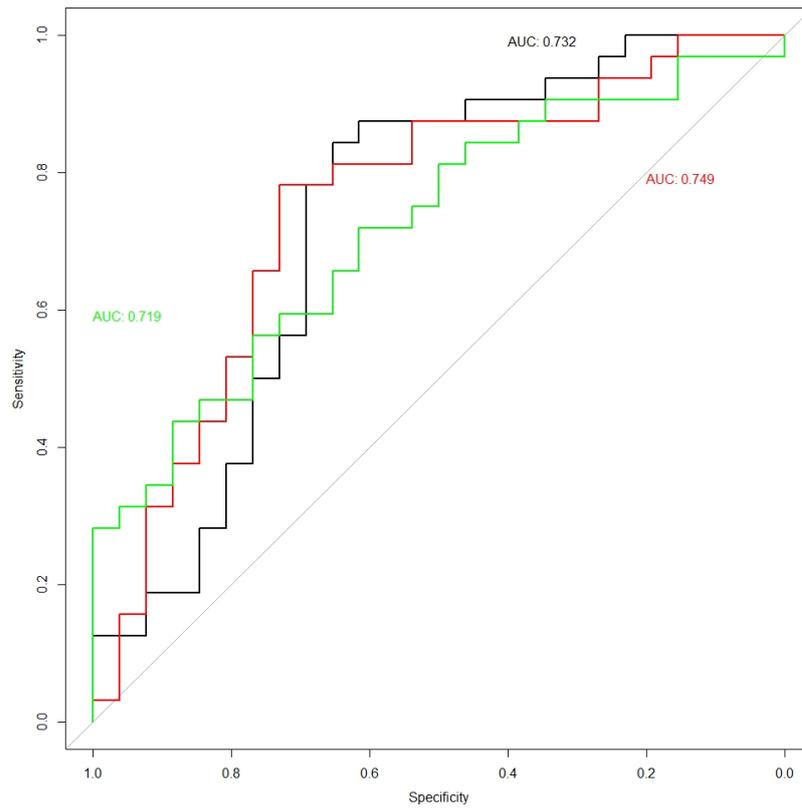


Abbildung 17 - ROC-Analyse der besten Kombinationen der Originaldaten aus T1- und T2- (schwarze Kurve), T1- und T1- (rote Kurve) und T2- und T2-Mapping (grüne Kurve); die verwendeten Parameter entsprechen dabei den in der vorangegangenen Tabelle aufgeführten Informationen

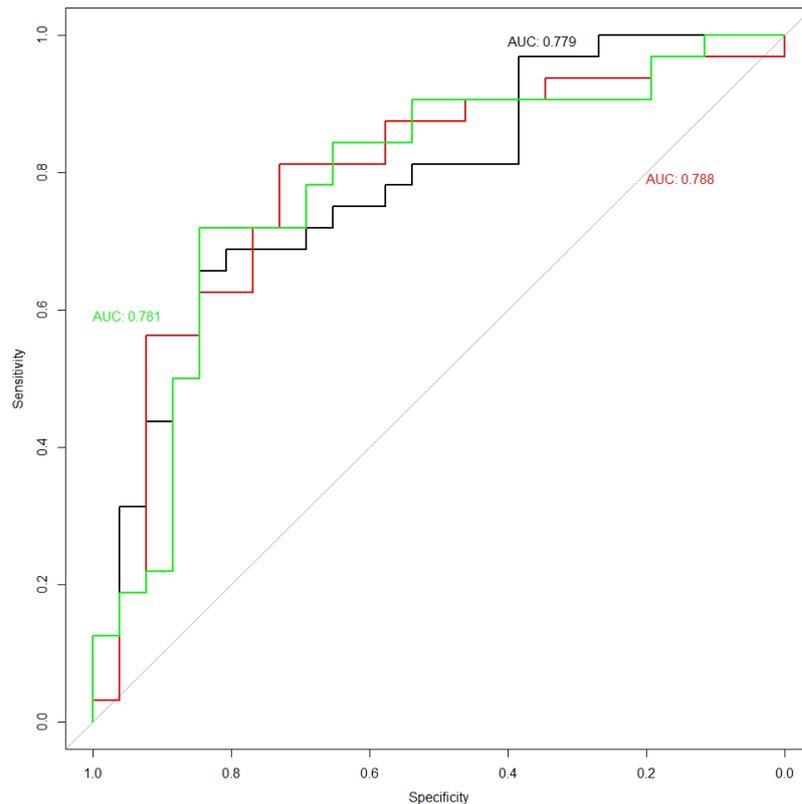


Abbildung 18 - ROC-Analyse der besten Kombinationen aller Daten aus T1- und T2- (schwarze Kurve), T1- und T1- (rote Kurve) und T2- und T2-Mapping (grüne Kurve); die verwendeten Parameter entsprechen dabei den in der vorangegangenen Tabelle aufgeführten Informationen

Ein weiterer interessanter Vergleich ist der Unterschied der Texturanalyse zum konventionellen Mapping. Hierzu wurden die mittleren T1- und T2-Werte des mittventrikulären Schnittes ebenfalls auf den Trennwert mit dem niedrigsten p-Wert getestet. Hierbei ergaben sich, wie aus Vorarbeiten der gleichen Arbeitsgruppe bekannt, keine signifikanten Unterschiede. Der beste Trennwert für die T1-Relaxationszeit lag bei 1246 ms mit einem p-Wert von 0,11. In der ROC-Analyse ergab sich eine AUC von 0,54 bei einer Sensitivität von 69% und einer Spezifität von 50% (PPV: 0,53, NPV: 0,67). Für die T2-Relaxationszeit lag der Trennwert bei 36 ms mit einem p-Wert von 0,42 (AUC: 0,53, Sensitivität: 96%, Spezifität: 19%, PPV: 0,49, NPV: 0,86). Führt man eine ROC-Analyse durch und trug die Ergebnisse zusammen mit den besten T1- und T2-Parametern sowie der besten Kombination aus T1- und T2-Parametern der Texturanalyse in ein Schaubild ein, stellte sich dieses wie folgt dar:

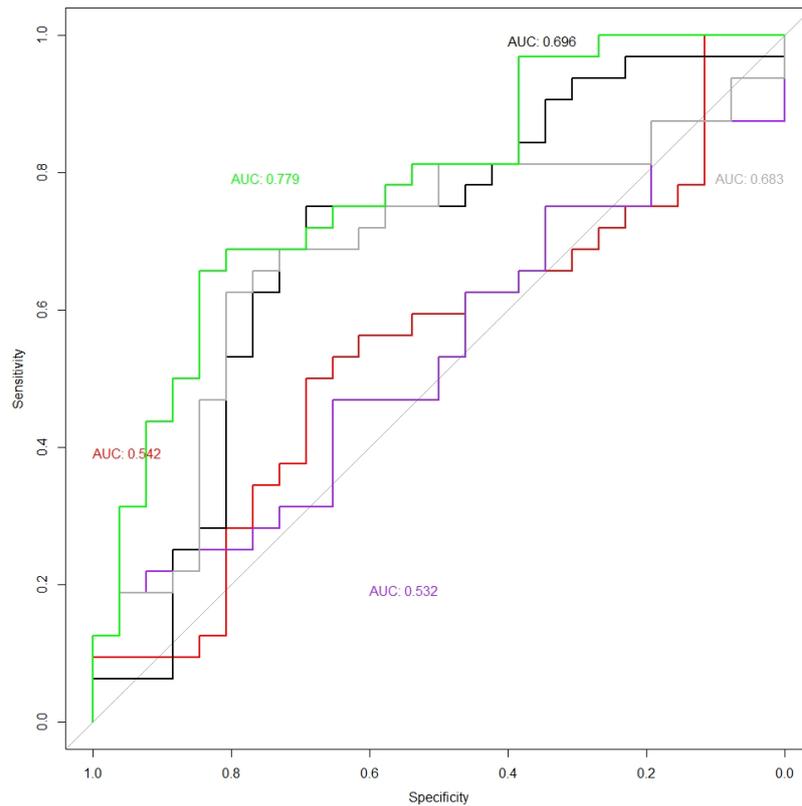


Abbildung 19 - Vergleichende ROC-Analyse der besten Texturparameter (T1 und T2; schwarze und graue Kurve), der besten Kombination aus T1- und T2-Parametern aller Daten (grüne Kurve) sowie der mittleren mittventrikulären T1- und T2-Relaxationszeiten (rote und lila Kurve)

Anhand der Darstellung lässt sich erkennen, dass die einzelnen Texturparameter eine signifikant bessere Unterscheidung von Patienten mit vs. ohne Inflammation ermöglichten, was bei der Auswertung der mittleren T1- und T2-Relaxationszeiten im mittventrikulären Schnitt nicht sicher möglich war. Zusätzlich stellt sich die Verbesserung der Genauigkeit dar, welche unter Nutzung der bestmöglichen Kombination aus T1- und T2-Texturparametern erzielt werden konnte.

5. Diskussion

5.1 Überblick über die Ergebnisse

Die Analyse der Ergebnisse des kardialen Mappings zeigte, dass eine gute Differenzierbarkeit zwischen gesunden Probanden und Patienten anhand der T1-Relaxationszeiten besteht. Hier ergab sich durch die Texturanalyse lediglich eine leichte Verbesserung in Bezug auf die Sensitivität und Spezifität. Die Analyse der T2-Relaxationszeiten lies keine eindeutige Unterscheidung beider Gruppen zu, wohingegen die Texturanalyse des T2-Mappings dies ermöglichte.

Eine weitere Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne histologisch nachgewiesene Inflammation gelang anhand der T1- und T2-Relaxationszeiten nicht. Mit der Texturanalyse konnte eine Unterscheidung beider Gruppen mit relativ guter Sensitivität und Spezifität erreicht werden, wobei sich eine Kombination aus zwei Texturparametern der T1-Mapping-Daten als beste Lösung herausstellte.

5.2 Allgemeines

Im Rahmen der Durchführung einer kardialen MRT gewann in den letzten Jahren das parametrische Mapping zunehmend an Bedeutung. Es umfasst Techniken zur Quantifizierung der T1- und T2-Relaxationszeiten und zur Bestimmung des ECV im Myokard. Viele Arbeiten konnten sowohl einen diagnostischen als auch einen prognostischen Zugewinn aus diesen Techniken nachweisen. Durch das zunehmende Aufkommen von Techniken des maschinellen Lernens in der Medizin und insbesondere in der Radiologie hat sich das neue Feld der Radiomics erschlossen. Dieses ist Gegenstand der aktuellen Forschung, und es wurden zahlreiche Themenfelder bearbeitet. In Bezug auf die kardiale MRT existieren bislang jedoch nur wenige Arbeiten zu diesem Thema. Spezielle Untersuchungen mit dem Fokus auf Kardiomyopathien gibt es ebenfalls kaum und diese behandeln meist das Thema der hypertrophen Kardiomyopathie. Nach aktueller ausführlicher Recherche lassen sich nur zwei Studien ausmachen, welche sich mit der DCM befassen. Eine Untersuchung von Shao et al. Thematisiert die Abgrenzung von DCM-Patienten zu gesunden Probanden, eine Differenzierung zwischen I+ und I- Patienten erfolgt nicht (172). Die zweite Arbeit von Baessler et al. Behandelt unter anderem die Unterscheidung von I+ und I- Patienten im Rahmen einer Myokarditis, zum einen mit akuter Symptomatik und

zum anderen mit chronischen Symptomen (12). Zusätzlich werden die Ergebnisse mit den Daten der endomyokardialen Biopsie korreliert.

Neben der rein diagnostischen Wertigkeit der in dieser Arbeit angewandten Methoden, stellt sich natürlich insbesondere die Frage der klinischen Implikation der Ergebnisse. Hierzu existieren viele Arbeiten in Bezug auf die therapeutische Konsequenz der Ergebnisse der endomyokardialen Biopsie. Insbesondere gibt es eine prospektiv randomisierte Arbeit von Frustaci et al., welche impliziert, dass der Nachweis einer (virus-negativen) Inflammation in der endomyokardialen Biopsie ein gutes Ansprechen einer immunsuppressiven Therapie bedingt (13).

5.2.1 Studiendesign

In Bezug auf das Kollektiv der DCM-Patienten ist diese Arbeit als retrospektive Analyse angelegt. Das gesunde Vergleichskollektiv aquirierte man prospektiv im Rahmen einer weiteren Studie der gleichen Arbeitsgruppe. Alle Patienten wurden an der Universitätsmedizin Mainz untersucht und behandelt.

Einen vergleichbaren Ansatz verfolgte auch die Studiengruppe um Shao et al., welche bei DCM-Patienten eine retrospektive Analyse von 50 Patienten aus den Jahren 2015 bis 2017 durchführte. Analog wurde ein gesundes Vergleichskollektiv prospektiv gewonnen. Die Ausschlusskriterien waren ähnlich, wenngleich als zusätzliches Ausschlusskriterium systemische Erkrankungen genannt waren, die in der Veröffentlichung der Arbeit nicht genau definiert wurden. Zudem wurde die Diagnose der DCM anhand der Ergebnisse von klinischer Untersuchung, Laborparametern und der Echokardiographie gestellt. Eine Biopsie lag nicht vor. Analog zur vorliegenden Studie erfolgten die MRT-Untersuchungen bei 3T an einem Gerät von Siemens.

Die Arbeit von Baessler et al. war im Rahmen der MyoRacer-Studie prospektiv angelegt. Man hat Patienten aus den Jahren 2012 bis 2015 eingeschlossen. Ferner biopsierte man ebenfalls alle Patienten und sie erhielten eine kardiale MRT sowie eine Herzkatheteruntersuchung. Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung schloss man aus. Zusätzlich wurde als weiteres Einschlusskriterium das Vorliegen einer positiven Anamnese für eine systemische virale Erkrankung definiert, was im Rahmen dieser Arbeit nicht erfolgte. Die kardiale MRT wurde bei 1,5 T (Intera, Philips

Healthcare) durchgeführt und das Patientenkollektiv in akut und chronisch symptomatische Patienten aufgeteilt.

5.2.2 Patientenkollektiv

Die nachfolgende Tabelle zeigt einen Vergleich der Patientenkollektive. Aus der Arbeit von Baessler et al. wurden, korrelierend zur vorliegenden Arbeit, nur die Patienten mit chronischer Symptomatik entnommen.

Eigenschaft	Baessler et al.		Shao et al.	diese Arbeit
	EMB+ n=26	EMB- n=14	n=50	n=58
Alter	52 ± 12	44 ± 14	48 ± 14	52 ± 15
weibl. Geschlecht	7 (27%)	5 (36%)	10 (20%)	14 (24%)
LVEF (in %)	27	25	22 ± 9	33 ± 15

Tabelle 22 - Vergleich von Alter, Geschlecht und LVEF zwischen dieser Arbeit, Baessler et al. und Shao et al.

Lediglich die LVEF war im Kollektiv dieser Untersuchung etwas über den Werten der anderen Arbeiten. Im Kontext der allgemeinen Studienlage zeigten sich hier jedoch je nach vorherrschendem Krankheitsstadium schwankende Werte. Eine Meta-Analyse über die nicht-ischämische DCM aus dem Jahr 2018 zeigte bezüglich der EF Schwankungen von knapp 20% bis hin zu 43%. (173).

Somit weisen alle hier diskutierten Arbeiten eine für das Erkrankungsbild der DCM typische Patientenzusammensetzung auf.

Die nachfolgende Tabelle zeigt den Vergleich der in den Studien vorhandenen gesunden Vergleichskollektive.

Eigenschaft	Shao et al. (n=24)	diese Arbeit (n=21)
Alter (Jahre)	48 ± 13	34 ± 11
Weibl. Geschlecht	10 (42%)	12 (57%)
Herzfrequenz (/min)	74 ± 9	74 ± 10
LVEF (%)	55 ± 7	61 ± 5

Tabelle 23 - Vergleich der Zusammensetzung des gesunden Vergleichskollektives von Shao et al. und dieser Arbeit

Dabei wich die Zusammensetzung unseres Vergleichskollektives deutlich von den DCM-Patienten ab. Dies betraf insbesondere das Alter und die Geschlechterverteilung, mit einem höheren Anteil an Frauen und einem geringeren Durchschnittsalter. Shao et al. waren in der Lage, das Alter in der Kontrollgruppe ähnlich zu gestalten, jedoch ergaben sich Abweichungen hinsichtlich der Geschlechterverteilung.

Allerdings gibt es Hinweise, dass Alter und Geschlecht ohne relevanten Einfluss auf die Mappigparameter sind (5). Auch im eigenen Probandenkollektiv konnten keine signifikanten Einflüsse des Alters oder des Geschlechts auf die Mappingdaten gezeigt werden. Für Texturparameter existieren solche Auswertungen bislang nicht, damit bleibt fraglich, ob die Variationen unseres Patientenkollektives eine Auswirkung auf unsere Ergebnisse haben.

5.2.3 Endomyokardiale Biopsie

Im Rahmen der MyoRacer-Studie wurden die endomyokardialen Biopsien nach geltenden Standards entnommen, was unserem Vorgehen entsprach. Die Patienten unserer Arbeit wurden jedoch zu einem Großteil (n=56, 97%) unilateral linksventrikulär biopsiert. Nur bei zwei Patienten erfolgte die Biopsie rechtsventrikulär. Im Rahmen der Arbeit von Baessler et al. führte man üblicherweise eine biventrikuläre Probenentnahme durch, lediglich bei 4 Patienten wurde nur linksventrikulär und bei 3 Patienten nur rechtsventrikulär biopsiert. Die Auswertung erfolgte ebenfalls standardisiert mit der Bestimmung multipler Parameter, inklusive diverser Zellzahlen als Marker für eine Inflammation.

Bezüglich der Definition der Inflammation existieren in der Literatur jedoch keine einheitliche Angaben. Baessler et al. definieren ≥ 20 CD3+ Lymphozyten und/oder CD68+ Makrophagen als positive Inflammation (12). Die Arbeitsgruppe um Puntmann et al. definiert eine Inflammation in der Regel als vorhanden, wenn > 2 CD3+-Lymphozyten und ≥ 14 infiltrierende Leukozyten nachweisbar sind. Die gleiche Definition wird von der Arbeitsgruppe um Frustaci et al. genutzt (13).

Aufgrund dieser uneinheitlichen Definition wird die Vergleichbarkeit der Studien erschwert und die entsprechenden Gruppeneinteilungen sowie Ergebnisse müssen kritisch betrachtet werden.

Als weiteres Problem der endomyokardialen Biopsie ist der Sampling Error zu erwähnen. Eine unauffällige Biopsie schließt eine Erkrankung nicht zwingend aus, da sie falsch-negativ sein kann. Zur Reduktion der Wahrscheinlichkeit eines Sampling Errors werden in der Regel mehrere Proben von verschiedenen Stellen entnommen.

5.3 Texturanalyse

5.3.1 Allgemeines

Die Durchführung der Texturanalyse unterliegt jedoch ebenfalls großen Variabilitäten. Während die Arbeitsgruppe um Shao et al. ein überwiegend manuelles Vorgehen, mit Kalkulation der entsprechenden Parameter in MATLAB (Firma MathWorks) favorisierte, wurde in der überwiegenden Zahl der Fälle eine open-source Software zur automatisierten Berechnung der Parameter genutzt. Jedoch existieren mehrere Softwarelösungen. Ein häufig eingesetztes Tool ist die Software MazDa des Instituts für Elektronik der Technischen Universität Lodz aus Polen, welche von der Arbeitsgruppe um Baessler et al. verwendet wurde. LIFEx ist ebenfalls eine Software, die zur Extraktion von Texturparametern genutzt werden kann (174). Wie bereits im Methodikteil ausgeführt, wurde bei der vorliegenden Arbeit das Tool Slicer3D genutzt, welches eine Erweiterung zur direkten Nutzung der Bibliothek pyradiomics bietet. Sämtliche Tools liefern eine große Anzahl an Parametern für die weitere Analyse, die auch größtenteils überlappend vorkommen, dennoch werden nicht alle von jedem Tool berechnet. Insgesamt ist zudem eine sichere Vergleichbarkeit aufgrund möglicher mathematischer Unterschiede oder unterschiedlicher Implementationen in der Software nicht sicher gewährleistet.

Neben des Einflusses der einzelnen Softwarelösungen auf die Texturparameter ergibt sich ein weiteres Problemfeld. Dies betrifft die Daten des parametrischen Mappings. Gemäß der aktuellen Studienlage unterscheiden sich diese je nach verwendeter Feldstärke. Beispielsweise zeigte die Arbeit der Gruppe um von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., dass sich die T2-Relaxationszeiten bei 3T schon zwischen verschiedenen Sequenztechniken unterscheiden (T2-prepared SSFP vs. black-blood multi-echo spin-echo Sequenzen) (11). Weitere Arbeiten ergaben, dass neben der Feldstärke und der Sequenztechnik vielfältige Faktoren auf die gewonnenen Parameterkarten Einfluss nehmen können. Dazu zählen neben der Sequenztechnik

auch die jeweils gewählten physikalischen Parameter (bspw. der Flipwinkel), Fittingtechniken im Rahmen des inline Compositings, die gewählte Region am Herz, der Herzzyklus und weitere (175,176). Da im Rahmen dieser und der vergleichend herangezogenen anderen Arbeiten die Texturparameter aus den Parameterkarten des T1- und T2-Mappings berechnet werden, ist anzunehmen, dass die beschriebenen Effekte auch auf die Texturparameter Einfluss haben.

Eine vergleichende Analyse der verschiedenen Software-Lösungen sowie der beschriebenen Einflussfaktoren im Rahmen des Mappings ist für die kardiale MRT bislang nicht erfolgt. Daher müssen die akquirierten Werte, sofern auf unterschiedliche Weise gewonnen, mit Vorsicht betrachtet werden.

Die Arbeitsgruppe um Baessler et al. nutzte für die Bildakquisition der Patienten ein 1,5 T Gerät (Intera, Philips Healthcare) und eine MOLLI Sequenz. Für die Berechnung der Texturparameter wurde die Software MazDa des Instituts für Elektronik der Technischen Universität Lodz in Polen genutzt. Insgesamt ist die Vergleichbarkeit, insbesondere aufgrund der unterschiedlichen Feldstärke, eingeschränkt.

Shao et al. nutzten zur Durchführung der MRT-Untersuchungen ausschließlich ein 3 T Gerät (Skyra®, Siemens Healthineering) unter Verwendung einer MOLLI Sequenz. Insgesamt kann hier von einem relativ geringen Unterschied zu unserem Setting ausgegangen werden. Dennoch bleibt der Einfluss feinerer technischer Unterschiede der Sequenzen und einzelner Geräte auf die Parameter unklar. Weiterhin sind interindividuelle Unterschiede in der Ausprägung der Erkrankung denkbar, welche ebenfalls Einfluss auf die Texturparameter gehabt haben könnten.

Da die Arbeitsgruppe von Shao et al. eine manuelle Berechnung der Texturparameter durchführte, sind auch hier mathematische Unterschiede denkbar, deren Effekt ebenfalls unklar bleibt.

5.3.2 Gesunde Probanden vs. DCM

Ein Großteil der 777 berechneten Texturparameter, sowohl des T1- als auch des T2-Mappings, zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen gesunden Probanden und DCM-Patienten. Dies war aufgrund der bekannten qualitativen Unterschiede in der Bildgebung sowie der vorhandenen Arbeiten, welche bereits für das konventionelle

T2-Mapping einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollgruppe ausmachen konnte, zu erwarten (177).

Der Ansatz von Shao et al. variierte zu unserem insofern, dass hier zunächst die Texturparameter der DCM-Patienten und gesunden Probanden berechnet wurden. Im Anschluss wurde ein Algorithmus des maschinellen Lernens, eine sogenannte Support Vector Machine (SVM), auf eine Teilmenge der Patienten und Probanden trainiert. Hierbei handelte es sich um 35 DCM-Patienten und 17 gesunde Probanden. Im Anschluss wurde das Modell an 15 DCM-Patienten und 7 gesunden Probanden getestet. Die SVM nutzte man bereits in vielen anderen Arbeiten als Tool, um Patienten gemäß ihrer Erkrankung zu klassifizieren (178).

Dennoch haben die Autoren zusätzlich einzelne Texturparameter mit ihren absoluten Zahlen angegeben und auf signifikante Unterschiede zwischen den zwei Gruppen getestet. Die Kurtosis als Parameter der ersten Ordnung der Originaldaten zeigte dabei keinen Anhalt für eine statistische Signifikanz. Dies war in der vorliegenden Arbeit ebenso der Fall. Die Werte der Arbeit von Shao et al. lagen für DCM-Patienten bei $4,49 \pm 1,57$ und für das gesunde Kollektiv bei $4,01 \pm 1,78$. Unsere Werte lagen bei DCM-Patienten bei $7,78 \pm 5,37$ und bei gesunden Probanden bei $7,20 \pm 4,19$. Somit zeigen unsere Parameter verschiedene absolute Werte und eine größere Streubreite.

Vergleicht man den Parameter Contrast der GLCM der Originaldaten, so unterschied sich dieser sowohl bei Shao et al. als auch in dieser Arbeit signifikant zwischen beiden Gruppen. Dennoch ergaben sich hier deutlich unterschiedliche absolute Werte. So lag in unserer Arbeit der Wert der DCM-Patienten bei $24,03 \pm 10,82$, wohingegen Shao et al. Werte von $1,52 \pm 0,35$ erhielten. Somit ist von mathematischen Unterschieden bei der Berechnung der Parameter auszugehen. Dies kann sowohl die Berechnung der Graulevelmatrix als auch den Parameter selbst betreffen. Da in der Publikation von Shao et al. nicht exakt beschrieben wurde, welche Berechnungen hierfür genau genutzt wurden, kann die Ursache der Unterschiede nicht eindeutig identifiziert werden.

Positiv fällt auf, dass die gleichen Parametergruppen gute Übereinstimmungen bezüglich ihrer Signifikanz aufwiesen, obwohl verschiedene absolute Werte berechnet wurden. Einschränkend muss auch hier erwähnt werden, dass nicht alle Parameter,

die in unserer Arbeit berechnet wurden auch bei Shao et al. analysiert wurden und umgekehrt.

Die vorliegende Arbeit beinhaltet nicht die Implementierung einer SVM, weshalb ein Vergleich mit der Arbeit von Shao et al. nicht möglich ist. Limitierend für die Ergebnisse deren Arbeit ist dennoch anzumerken, dass sowohl der Datensatz für das Training der SVM als auch der damit untersuchte Datenpool sehr klein war. Im Rahmen des Einsatzes von maschinellem Lernen sind in der Regel größere Trainingsdatensätze erforderlich, um eine ausreichende Genauigkeit der Algorithmen zu erzielen.

5.3.3 DCM I+ vs. I-

Der Kern der vorliegenden Studie umfasste die Überprüfung, ob die Texturparameter des T1- sowie T2-Mappings eine verlässliche Unterscheidung zwischen I+ und I- DCM-Patienten zulassen, da dies eine relevante therapeutische Konsequenz hat (13). Die Arbeit um Baessler et al. verfolgte diesbezüglich einen ähnlichen Ansatz, weshalb der Vergleich der Ergebnisse im Folgenden näher diskutiert werden soll.

Vergleicht man exemplarisch aufgeführte absolute Werte, ergibt sich ein Unterschied der absoluten Werte. Beispielhaft sei dies am Parameter GrayLevelNonUniformity der GLRM dargestellt (Tabelle 25).

Wichtung	Baessler et. al		diese Arbeit	
	EMB+	EMB-	I+	I-
T1	64 ± 19	89 ± 33	15 ± 7	15 ± 8
T2	235 ± 96	241 ± 107	16 ± 6	16 ± 11

Tabelle 24 - Vergleich der GrayLevelNonUniformity der GLRM der Originaldaten zwischen Baessler et al. und dieser Arbeit

Bei Baessler et al. gab es einen signifikanten Unterschied der T1 GrayLevelNonUniformity zwischen I+ und I- Patienten (p-Wert 0,01). In der T2-Wichtung ergab sich kein signifikanter Unterschied. In dieser Arbeit konnte das Ergebnis nicht reproduziert werden. Hier ergab sich weder für die T1- noch für die T2-Wichtung ein signifikanter Unterschied in der GrayLevelNonUniformity der GLRM der Originaldaten. Die T2 Kurtosis war zwischen beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant

unterschiedlich. Hier ergab sich ein p-Wert von 0,59 und eine niedrige AUC von 0,48 (versus AUC 0,81 bei Baessler et al.).

In ihrer Untersuchung kombinierten Baessler et al. weiterhin die T2 Kurtosis und die T1 GrayLevelNonUniformity, um eine verbesserte Unterscheidungsmöglichkeit zu liefern. Die Kombination dieser Parameter lieferte bei uns keine signifikante Unterscheidungsmöglichkeit. Ein Vergleich der erhaltenen statistischen Parameter ist in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Arbeit	AUC	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Baessler et al.	0,85	90	72
diese Arbeit	0,50	69	50

Tabelle 25 - Vergleich der AUC, Sensitivität und Spezifität für die Kombination aus T2 Kurtosis und T1 GrayLevelNonUniformity zwischen Baessler et al. und dieser Arbeit

Die ebenfalls angefertigte grafische Darstellung der ROC-Analyse findet sich im Ergebnisteil dieser Arbeit wieder und verdeutlicht die schlechte Performance der Kombination aus diesen beiden Werten in unserem Patientenkollektiv.

In unserer Studie wurde das beste Ergebnis hinsichtlich der Unterscheidung I+ und I- aus der Kombination LargeAreaLowGrayLevelEmphasis aus der GLSZM der LLH-Wavelet-Transformation und der SmallAreaLowGrayLevelEmphasis der GLSZM aus den Originaldaten erzielt. Diese wies eine AUC von 0,79 bei einer Sensitivität von 81% und einer Spezifität von 73% auf. Die grafische Darstellung der ROC-Analyse ist hier zum besseren Vergleich nochmals aufgeführt.

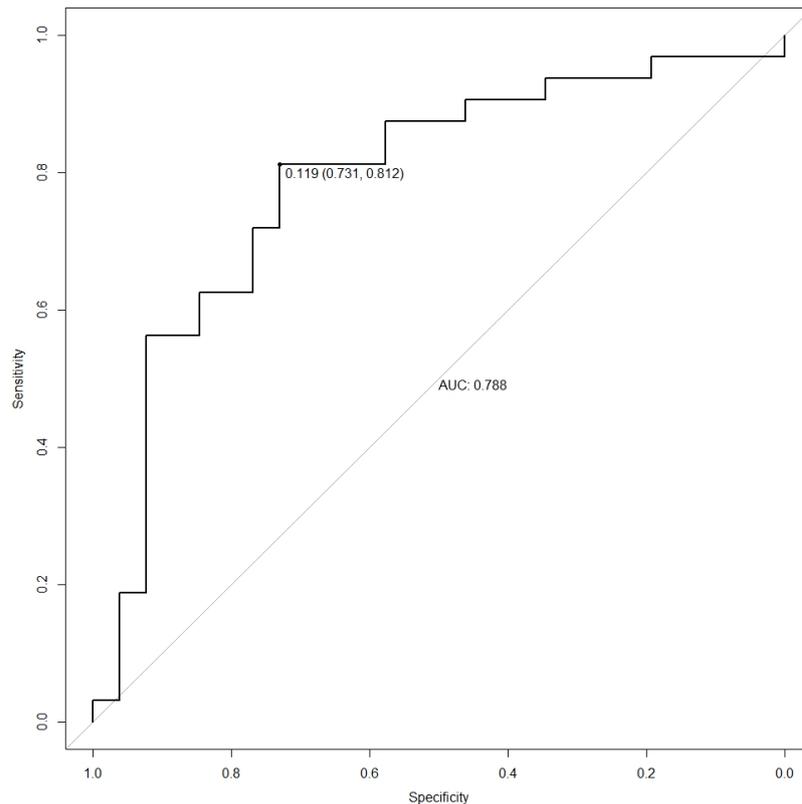


Abbildung 20 - ROC-Analyse beste Kombination aller Daten aus T1- und T1-Mapping (T1: LLH, GLSZM, LargeAreaLowGrayLevelEmphasis; T1: Original, GLSZM, SmallAreaLowGrayLevelEmphasis)

Da aus der Publikation der Daten von Baessler et al. diese Kombination von Parametern nicht hervorgeht, ist hier ein Vergleich nicht möglich. Insgesamt erscheint es jedoch so, dass im Vergleich mit der vorliegenden Arbeit verschiedene Texturparameter signifikante Unterschiede aufweisen. Die genauen Ursachen dafür können vielfältig sein. Zum einen verwendeten Baessler et al. MRT-Bilder, welche bei einer Feldstärke von 1,5 T gewonnen wurden. Zum anderen unterscheiden sich die Gerätehersteller (Philips vs. Siemens), weshalb technische Unterschiede in der verwendeten MOLLI Sequenz ebenfalls denkbar sind. Zudem wandte man unterschiedliche statistische Tests auf die Daten an (Baessler et al.: Wilcoxon-Mann-Whitney-Test und Welch-Test, diese Arbeit: exakter Fischer-Test). Die Anwendung unterschiedlicher Software zur Berechnung der Texturparameter wäre ebenfalls als Ursache für die Unterschiede denkbar. Letztlich ist auch eine Kombination all dieser Unterschiede möglich.

Zusammengefasst legen die erhobenen Daten nahe, dass eine Unterscheidung der I+ und I- Patienten mit DCM anhand der Texturparameter zum aktuellen Zeitpunkt nicht ausreichend sicher möglich ist, da der Einfluss vieler Faktoren auf die Daten bislang

nicht genau untersucht wurde. Die Konsequenzen aus diesen Informationen werden in einem der folgenden Abschnitte näher erläutert.

5.4 Klinische und therapeutische Implikation

Die Daten in Bezug auf die Wirksamkeit einer immunsuppressiven Therapie der DCM bei persistierender Inflammation sind nicht eindeutig. Die meisten Studien beziehen sich auf eine Therapie mit Steroiden, eine Kombination aus Steroiden und Azathioprin oder Cyclosporin A mit Steroiden und Azathioprin. Seit 2001 wurden nur zwei randomisiert kontrollierte Studien zu diesem Thema durchgeführt. Eine Arbeit ist die bereits beschriebene von Frustaci et al., welche sich mit virus-negativen DCM-Patienten befasst hat. Hier zeigte sich eine verbesserte LVEF nach 6 Monaten für eine Kombinationstherapie aus Steroiden und Azathioprin (13). Die zweite Arbeit aus dem Jahr 2001 stammt von Wojnicz et al. und befasste sich mit DCM-Patienten mit erhöhter HLA-Expression in der endomyokardialen Biopsie. Auch hier wurde eine Kombinationstherapie aus Steroiden und Azathioprin eingesetzt und konnte eine positive Wirkung auf die LVEF nach 3 Monaten belegen (179). Weitere Studien sind älter und nicht immer randomisiert und kontrolliert durchgeführt worden. Insgesamt beschreibt die Studienlage einen positiven Effekt bei Patienten mit chronischen virus-negativen Formen, mit Riesenzellmyokarditis und im Rahmen einer autoimmun bedingten Myokarditis (80). Insgesamt existieren somit wenig Daten zu diesem Thema. Die wenigen randomisiert kontrolliert durchgeführten Studien zeigen jedoch für ein bestimmtes Patientenkollektiv einen Benefit durch die immunsuppressive Therapie. Letztlich sollten hier jedoch weitere Arbeiten, insbesondere multizentrische randomisiert kontrollierte Studien, durchgeführt werden, um die vorliegenden Vermutungen zu bestätigen.

Im aktuellen klinischen Setting der Universitätsmedizin Mainz wird anhand der Datenlage derzeit eine endomyokardiale Biopsie der Patienten durchgeführt. Ergibt sich hieraus der Anhalt für eine Inflammation, erfolgt nach aktuellem Kenntnisstand eine immunsuppressive Therapie.

Somit hat die Frage, ob eine Inflammation vorliegt, eine hohe klinische Relevanz. Einschränkend muss erwähnt werden, dass nicht jeder Patient mit dem Nachweis einer Inflammation von einer immunsuppressiven Therapie profitiert. Hier sollte

zusätzlich der Ausschluss einer relevanten viralen Infektion erfolgen. Weiterhin ist die Differenzierung in Hinblick auf eine Riesenzellmyokarditis relevant.

Wie beschrieben war es Gegenstand dieser Arbeit, zu untersuchen, ob man DCM-Patienten mit und ohne Inflammation unterscheiden kann. Eine genaue Differenzierung des Kollektivs der I+ DCM-Patienten ist nicht erfolgt. Dies ist im Wesentlichen dadurch begründet, dass nur eine geringe Anzahl an Patienten (n=2) einen relevanten Virusnachweis hatte, weshalb ein sinnvoller statistischer Vergleich der Untergruppen nicht möglich war. Dennoch war es in unserem Kollektiv möglich, anhand der Texturparameter zwischen I+ und I- DCM-Patienten mit guter Sensitivität und Spezifität (Kombination T1- mit T2-Mapping: max. Sensitivität 84% bei einer Spezifität von 65%) zu unterscheiden.

Da die initiale endomyokardiale Biopsie der Patienten zur Diagnosestellung erforderlich ist und den Nachweis einer virus-negativen Inflammation erbringen kann, wird diese vermutlich nicht ersetzt werden. In Anbetracht der Tatsache, dass die immunsuppressive Therapie nur bei Patienten mit einer vorliegenden Inflammation einen Benefit gezeigt hat, wäre eine nicht-invasive Unterscheidungsmöglichkeit eine Option, um Re-Biopsien im Verlauf abzulösen und ein effizientes Therapiemonitoring zu ermöglichen.

5.5 Fazit und Ausblick

Als Fazit lässt sich sagen, dass die Analyse der Texturparameter des T1- und T2-Mappings der kardialen MRT eine klare Unterscheidung von DCM-Patienten und gesunden Probanden mit hoher Genauigkeit zulässt. Hier ergibt sich für die Texturanalyse im Vergleich zur konventionellen Analyse des T1-Mappings kein deutlicher Unterschied. Lediglich im T2-Mapping weist die Texturanalyse einen deutlichen Vorteil zur konventionellen Beurteilung der T2-Relaxationszeiten auf.

Im Unterschied zur konventionellen Analyse der Relaxationszeiten ist mit der Texturanalyse eine weitere Differenzierung der Untergruppen von DCM-Patienten mit und ohne Inflammation möglich. Der aktuelle Stand der Forschung ergibt diesbezüglich nur eine einzelne wirklich vergleichbare Arbeit, welche zu einem ähnlichen Ergebnis kommt. Die detaillierten Unterschiede zu dieser Arbeit wurden im vorangegangenen Kapitel besprochen.

Aufgrund der Abweichungen der absoluten Werte zwischen den verschiedenen Studien, der Teils unterschiedlichen Performance der einzelnen Parameter sowie der spärlichen Datenlage, sind die Ergebnisse jedoch kritisch zu hinterfragen. Einer routinemäßigen klinischen Anwendung stehen mehrere Faktoren entgegen. Vor einer entsprechenden Nutzung sind weitere Studien erforderlich. Diese sollten sich auf die Vergleichbarkeit der Texturparameter zwischen verschiedenen Feldstärken, Geräteherstellern und Sequenztechniken fokussieren. Zudem muss der Einfluss mathematischer und informationstechnischer Unterschiede der einzelnen Software-Lösungen überprüft werden. Im Idealfall geschieht dies in multizentrischen Untersuchungen an gesunden Probanden und Patienten mit identischen Definitionen von Krankheit und Inflammation. Bei der Anwendung an DCM-Patienten müssen die verschiedenen zugrunde liegenden Ursachen sowie die variablen Erkrankungsstadien berücksichtigt werden. Diesbezüglich ist insbesondere eine einheitliche Definition von Inflammation im histologischen Präparat erforderlich. Ebenso stellt sich die Frage, ob die randomisiert kontrolliert durchgeführten Studien in Bezug auf den Benefit der immunsuppressiven Therapie in multizentrischen Untersuchungen bestätigt werden können.

Neben der Standardisierung der histologischen Ergebnisse ist es erforderlich die Berechnung der Texturparameter zu standardisieren. Einen Ansatz bietet die offene Bibliothek pyradiomics mit ihrer Implementierung in Slicer3D. Aufgrund der großen Menge an Daten muss ebenfalls erörtert werden, welche Parameter berechnet werden sollen und wie diese aufgearbeitet werden.

Sind all diese Fragen geklärt, bietet die Texturanalyse möglicherweise eine nicht-invasive Alternative zur Vermeidung von Re-Biopsien bei DCM-Patienten mit chronischer Inflammation, welche für eine Immunsuppression in Frage kommen. Ebenso wäre der Einsatz der Texturanalyse als effizienter Parameter für das Therapiemonitoring denkbar.

6. Zusammenfassung

Gegenstand dieser Arbeit ist eine retrospektive Analyse eines Kollektives aus DCM-Patienten der Jahre 2013 bis 2017 der Universitätsmedizin Mainz. Untersucht wurde die diagnostische Wertigkeit der Analyse von Texturparametern aus den Mapping-Daten der T1- sowie T2-Relaxationszeiten der kardialen MRT. Hierbei überprüfte man, ob eine Unterscheidung zwischen gesunden Probanden und DCM-Patienten möglich ist und ob die weitere Differenzierung von DCM-Patienten mit versus ohne Inflammation in Korrelation zu den Referenzdaten der endomyokardialen Biopsie gelingt.

Die Differenzierung zwischen gesunden Probanden und DCM-Patienten war mit Parametern der Texturanalyse der Mapping-Daten, sowohl anhand der T1- als auch der T2-Wichtung, mit hoher Genauigkeit möglich. Eine Zuordnung der DCM-Patienten zur jeweiligen Subgruppe mit und ohne Inflammation ist ebenfalls möglich, jedoch mit reduzierter Sensitivität und Spezifität. Dies steht im Gegensatz zur konventionellen Analyse der T1- und T2-Maps, welche diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede hervorgebracht hat.

Im genauen Vergleich der vorliegenden Arbeit mit aktuell existierenden wissenschaftlichen Publikationen zu diesem Thema muss jedoch einschränkend gesagt werden, dass die als statistisch signifikant abweichenden Texturparameter der publizierten Arbeiten an unserem Patientenkollektiv nicht reproduzierbar waren. So zeigt die von Baessler et al. beschriebene Kombination aus T2 Kurtosity und T1 GrayLevelNonUniformity in dieser Untersuchung keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Subgruppen der DCM-Patienten. Dafür erweisen sich andere singuläre Parameter sowie Kombinationen hieraus als relevant. Bei dem Vergleich gesunder Probanden mit DCM-Patienten weist eine vergleichbare Arbeit von Shao et al. gleichsam signifikant unterschiedliche Texturparameter auf, welche sich zu dieser Arbeit jedoch in ihren absoluten Werten unterscheiden.

Insgesamt muss somit postuliert werden, dass die Analyse der Texturparameter von Mappingdaten der kardialen MRT ein hilfreiches Instrument in der Detektion von Inflammation bei DCM-Patienten sein kann, dass jedoch vor einer routinemäßigen klinischen Implementation weitere, multizentrische Registerstudien erforderlich sind,

um die Ursachen der beschriebenen Unterschiede (z.B. Feldstärke des MRT oder Sequenztechnik) aufzudecken, die Vergleichbarkeit der Werte zu überprüfen und diesbezüglich relevante Standards zu etablieren, welche in Zukunft Anwendung finden sollen. Weiterhin muss geprüft werden, ob eine prognostische Konsequenz aus den Daten abgeleitet werden kann.

Im Anschluss daran erscheint es möglich, dass sich aus der Technik der Texturanalyse eine nicht-invasive Alternative in der Verlaufsbeurteilung eines möglichen Therapieansprechens einer Immunsuppression bei DCM-Patienten etablieren kann.

7. Literaturverzeichnis

1. O'Donnell DH, Abbara S, Chaithiraphan V, Yared K, Killeen RP, Martos R, et al. Cardiac MR imaging of nonischemic cardiomyopathies: Imaging protocols and spectra of appearances. Vol. 262, Radiology. 2012. p. 403–22.
2. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, 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 Functio. Circulation. 2006 Apr;113(14):1807–16.
3. Piotr Ponikowski Voors AA, Anker SD, John G F Cleland, Uk AJSC, Harjola V, Germany VF, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution. Eur Heart J [Internet]. 2016 [cited 2019 Oct 30];128(20/may):1–85. Available from: https://www.nvvc.nl/Richtlijnen/2016_Heartfailure.eurheartj.ehw128.full.pdf
4. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance. Circulation. 2010 Jun 8;121(22):2462–508.
5. Puntmann VO, Peker E, Chandrashekar Y, Nagel E. T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease. Circ Res [Internet]. 2016 Jul 8 [cited 2019 Jan 20];119(2):277–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27390332>
6. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu C-Y, Gebker R, Kelle S, et al. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy: All-Cause Mortality and Heart Failure. JACC Cardiovasc Imaging [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2019 Jan 20];9(1):40–50. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936878X15009225?via%3Dihub>
7. Hinojar R, Foote L, Arroyo Ucar E, Jackson T, Jabbour A, Yu C-Y, et al. Native T1 in Discrimination of Acute and Convalescent Stages in Patients With Clinical Diagnosis of Myocarditis: A Proposed Diagnostic Algorithm Using CMR. JACC Cardiovasc Imaging [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2019 Jan 20];8(1):37–

46. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936878X14007323?via%3>
 Dihub
8. Baeßler B, Schaarschmidt F, Stehning C, Schnackenburg B, Maintz D, Bunck AC. A systematic evaluation of three different cardiac T2-mapping sequences at 1.5 and 3T in healthy volunteers. *Eur J Radiol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2019 May 19];84(11):2161–70. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0720048X15300759?via%3>
 Dihub
 9. Baeßler B, Schaarschmidt F, Dick A, Stehning C, Schnackenburg B, Michels G, et al. Mapping tissue inhomogeneity in acute myocarditis: a novel analytical approach to quantitative myocardial edema imaging by T2-mapping. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2015 Dec 23 [cited 2019 Feb 13];17(1):115. Available from: <http://jcmr-online.com/content/17/1/115>
 10. Wassmuth R, Prothmann M, Utz W, Dieringer M, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Greiser A, et al. Variability and homogeneity of cardiovascular magnetic resonance myocardial T2-mapping in volunteers compared to patients with edema. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2013 Dec 27 [cited 2019 May 19];15(1):27. Available from: <https://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/1532-429X-15-27>
 11. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Prothmann M, Dieringer MA, Wassmuth R, Greiser A, Schwenke C, et al. Myocardial T1 and T2 mapping at 3 T: reference values, influencing factors and implications. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2013 Jun 18 [cited 2019 May 19];15(1):53. Available from: <http://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/1532-429X-15-53>
 12. Baessler B, Luecke C, Lurz J, Klingel K, Das A, von Roeder M, et al. Cardiac MRI and Texture Analysis of Myocardial T1 and T2 Maps in Myocarditis with Acute versus Chronic Symptoms of Heart Failure. *Radiology* [Internet]. 2019 Sep 30 [cited 2019 Sep 27];292(3):608–17. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2019190101>
 13. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* [Internet]. 2009 Aug 2 [cited 2019 Nov 21];30(16):1995–2002. Available from:
<https://academic.oup.com/eurheartj/article->

lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehp249

14. Baessler B, Luecke C, Lurz J, Klingel K, von Roeder M, de Waha S, et al. Cardiac MRI Texture Analysis of T1 and T2 Maps in Patients with Infarctlike Acute Myocarditis. *Radiology* [Internet]. 2018 Nov 7 [cited 2019 Feb 13];289(2):357–65. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2018180411>
15. Baessler B, Mannil M, Oebel S, Maintz D, Alkadhi H, Manka R. Subacute and Chronic Left Ventricular Myocardial Scar: Accuracy of Texture Analysis on Nonenhanced Cine MR Images. *Radiology* [Internet]. 2018 Jan 23 [cited 2019 Feb 13];286(1):103–12. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2017170213>
16. Larroza A, Bodí V, Moratal D. Texture Analysis in Magnetic Resonance Imaging: Review and Considerations for Future Applications. In: *Assessment of Cellular and Organ Function and Dysfunction using Direct and Derived MRI Methodologies*. InTech; 2016.
17. Larroza A, Materka A, López-Lereu MP, Monmeneu J V., Bodí V, Moratal D. Differentiation between acute and chronic myocardial infarction by means of texture analysis of late gadolinium enhancement and cine cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol*. 2017 Jul 1;92:78–83.
18. pyradiomics documentation [Internet]. [cited 2019 Nov 23]. Available from: <https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/>
19. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction. Current state and future directions. Vol. 2, *JACC: Heart Failure*. Elsevier Inc.; 2014. p. 97–112.
20. McMurray JJ V. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Jan 21 [cited 2019 Nov 3];362(3):228–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089973>
21. Chen J, Normand SLT, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for medicare beneficiaries, 1998–2008. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2011 Oct 19;306(15):1669–78.
22. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, et al. Hospitalizations After Heart Failure Diagnosis. A Community Perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct 27;54(18):1695–702.
23. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*.

- 2013 Oct;62(16):e147–239.
24. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJV, Gavazzi A, Bergh CH, et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Vol. 9, *European Journal of Heart Failure*. 2007. p. 684–94.
 25. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, et al. Risk prediction in patients with heart failure: A systematic review and analysis. *JACC Hear Fail*. 2014 Oct 1;2(5):440–6.
 26. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure. Vol. 2, *JACC: Heart Failure*. Elsevier Inc.; 2014. p. 429–36.
 27. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. Vol. 10, *European Journal of Heart Failure*. 2008. p. 824–39.
 28. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: Systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*. 2015 Mar 4;350.
 29. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in Heart Failure. Applications, Utility, and New Horizons. Vol. 50, *Journal of the American College of Cardiology*. 2007. p. 381–96.
 30. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2015 [cited 2019 Nov 11];28(1):1-39.e14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
 31. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K, et al. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011 May;4(3):220–7.
 32. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Vol. 37, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2016. p. 267–315.

33. Cardioli RJ. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Russ J Cardiol.* 2014;111(7):7–79.
34. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution o. *Eur Heart J.* 2014 Oct;35(37):2541–619.
35. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: Cardiac magnetic resonance. *Curr Heart Fail Rep.* 2015 Aug 1;12(4):276–83.
36. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: Lessons learned from hospitalized heart failure registries. Vol. 63, *Journal of the American College of Cardiology.* Elsevier USA; 2014. p. 1123–33.
37. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJJ V. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2002 Jun [cited 2019 Nov 13];4(3):361–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12034163>
38. Krombach GA, Hahn C, Tomars M, Buecker A, Grawe A, Günther RW, et al. Cardiac amyloidosis: MR imaging findings and T1 quantification, comparison with control subjects. *J Magn Reson Imaging.* 2007 Jun;25(6):1283–7.
39. Vanden Driesen RI, Slaughter RE, Strugnell WE. MR findings in cardiac amyloidosis. *Am J Roentgenol.* 2006 Jun;186(6):1682–5.
40. Kwong RY, Falk RH. Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation* [Internet]. 2005 Jan 18 [cited 2019 Nov 13];111(2):122–4. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000153623.02240.20>
41. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2005 Jan 18;111(2):186–93.
42. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2017 [cited 2019 Nov 3];390(10092):400–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28190577>
43. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, Pearson TA, Bristow JD, Michels V

- V., et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop). *Am J Cardiol.* 1992 Jun 1;69(17):1458–66.
44. Taylor MRG, Carniel E, Mestroni L. *Cardiomyopathy, familial dilated.* Vol. 1, Orphanet Journal of Rare Diseases. 2006.
 45. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med.* 2003 Apr 24;348(17):1647–55.
 46. Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med.* 2003 Apr 24;348(17):1639–46.
 47. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *J Am Med Assoc.* 2006 Oct 18;296(15):1867–76.
 48. Michels V V., Moll PP, Miller FA, Tajik AJ, Chu JS, Driscoll DJ, et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1992 Jan 9;326(2):77–82.
 49. Grünig E, Tasman JA, Kücherer H, Franz W, Kübler W, Katus HA. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Jan;31(1):186–94.
 50. Laonigro I, Correale M, Di Biase M, Altomare E. Alcohol abuse and heart failure. Vol. 11, *European Journal of Heart Failure.* 2009. p. 453–62.
 51. Yeo KK, Wijetunga M, Ito H, Efird JT, Tay K, Seto TB, et al. The Association of Methamphetamine Use and Cardiomyopathy in Young Patients. *Am J Med.* 2007 Feb;120(2):165–71.
 52. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: Pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013 Oct 22;128(17):1927–55.
 53. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 20;23(12):2629–36.
 54. Sorensen K, Levitt GA, Bull C, Dorup I, Sullivan ID. Late anthracycline

- cardiotoxicity after childhood cancer: A prospective longitudinal study. *Cancer*. 2003 Apr 15;97(8):1991–8.
55. Van Der Pal HJ, Van Dalen EC, Hauptmann M, Kok WE, Caron HN, Van Den Bos C, et al. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: A long-term follow-up study. *Arch Intern Med*. 2010 Jul 26;170(14):1247–55.
 56. van Dalen EC, van der Pal HJH, Kok WEM, Caron HN, Kremer LCM. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: A long-term follow-up study. *Eur J Cancer*. 2006 Dec;42(18):3191–8.
 57. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Di Lenarda A, Silvestri F, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart [Internet]*. 2001 May [cited 2019 May 19];85(5):499–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11302994>
 58. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. Vol. 367, *Lancet*. 2006. p. 356–67.
 59. Alter P, Rupp H, Stoll F, Adams P, Figiel JH, Klose KJ, et al. Increased enddiastolic wall stress precedes left ventricular hypertrophy in dilative heart failure - Use of the volume-based wall stress index. *Int J Cardiol*. 2012 May 31;157(2):233–8.
 60. McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. Vol. 123, *Journal of Clinical Investigation*. 2013. p. 19–26.
 61. Gerull B, Gramlich M, Atherton J, McNabb M, Trombitás K, Sasse-Klaassen S, et al. Mutations of TTN, encoding the giant muscle filament titin, cause familial dilated cardiomyopathy. *Nat Genet*. 2002;30(2):201–4.
 62. Parks SB, Kushner JD, Nauman D, Burgess D, Ludwigsen S, Peterson A, et al. Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2008 Jul;156(1):161–9.
 63. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, et al. Missense Mutations in the Rod Domain of the Lamin A/C Gene as Causes of Dilated Cardiomyopathy and Conduction-System Disease. *N Engl J Med [Internet]*. 1999 Dec 2 [cited 2019 Nov 14];341(23):1715–24. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199912023412302>
 64. Herman DS, Lam L, Taylor MRG, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2012 Feb

- 16;366(7):619–28.
65. Blone S, Small K, Aksmanovic VMA, D'urso M, Ciccodicola A, Merlini L, et al. Identification of new mutations in the emery-dreifuss muscular dystrophy gene and evidence for genetic heterogeneity of the disease. *Hum Mol Genet*. 1995 Oct;4(10):1859–63.
 66. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol*. 1990 Apr 1;65(13):903–8.
 67. Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, DeMaria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(1):132–9.
 68. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy: Relation to symptoms and prognosis. *Circulation*. 1994;90(6):2772–9.
 69. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(1):8–18.
 70. Lewis JF, Webber JD, Sutton LL, Chesoni S, Curry CL. Discordance in degree of right and left ventricular dilation in patients with dilated cardiomyopathy: Recognition and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Mar 1;21(3):649–54.
 71. Alexander PMA, Daubeney PEF, Nugent AW, Lee KJ, Turner C, Colan SD, et al. Long-term outcomes of dilated cardiomyopathy diagnosed during childhood: Results from a national population-based study of childhood cardiomyopathy. *Circulation*. 2013 Oct 29;128(18):2039–46.
 72. Foerster SR, Canter CE, Cinar A, Sleeper LA, Webber SA, Pahl E, et al. Ventricular remodeling and survival are more favorable for myocarditis than for idiopathic dilated cardiomyopathy in childhood: An outcomes study from the pediatric cardiomyopathy registry. *Circ Hear Fail*. 2010 Nov;3(6):689–97.
 73. Dec GW, Fuster V. Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 Dec 8 [cited 2019 Nov 14];331(23):1564–75. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199412083312307>
 74. Felker GM, Hu W, Hare JM, Hruban RH, Baughman KL, Kasper EK. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience with 1,278 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999 Jul;78(4):270–83.

75. Carlquist JF, Menlove RL, Murray MB, O'Connell JB, Anderson JL. HLA class II (DR and DQ) antigen associations in idiopathic dilated cardiomyopathy. Validation study and meta-analysis of published HLA association studies. *Circulation* [Internet]. 1991 Feb [cited 2019 Nov 14];83(2):515–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1825038>
76. Richardson P, McKenna RW, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. Vol. 93, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 1996. p. 841–2.
77. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012 Feb 28 [cited 2019 Apr 15];59(9):779–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22361396>
78. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of . Vol. 50, *Journal of the American College of Cardiology*. 2007. p. 1914–31.
79. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. *J Hear Lung Transplant*. 2014;33(9):888–909.
80. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, 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. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2019 Apr 15];34(33):2636–48, 2648a-2648d. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/eh210>
81. Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2009 Apr 8;301(14):1451–9.

82. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787–847.
83. Sochalski J, Jaarsma T, Krumholz HM, Laramie A, McMurray JJV, Naylor MD, et al. What works in chronic care management: The case of heart failure. *Health Aff*. 2009 Jan;28(1):179–89.
84. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJV. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: A systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 18;44(4):810–9.
85. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Hear Lung Transplant*. 2016 Jan 1;35(1):1–23.
86. Dipchand AI, Rossano JW, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Goldfarb S, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth Official Pediatric Heart Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2015 Oct [cited 2019 Nov 14];34(10):1233–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053249815013777>
87. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report - 2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Hear Lung Transplant*. 2015 Oct 1;34(10):1244–54.
88. Malkiel S, Kuan AP, Diamond B. Autoimmunity in heart disease: Mechanisms and genetic susceptibility. Vol. 2, *Molecular Medicine Today*. Elsevier Ltd; 1996. p. 336–42.
89. Woodruff JF. Viral myocarditis. A review. *Am J Pathol*. 1980;101(2):427–83.
90. Klingel K, Hohenadl C, Canu A, Albrecht M, Seemann M, Mall G, et al. Ongoing enterovirus-induced myocarditis is associated with persistent heart muscle infection: Quantitative analysis of virus replication, tissue damage, and

- inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(1):314–8.
91. Caforio ALP, Keeling PJ, McKenna WJ, Mann JM, Caforio ALP, Bottazzo GF, et al. Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 1994 Sep 17;344(8925):773–7.
 92. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bültmann ; Burkhard, Müller T, et al. Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis. 2008 [cited 2019 Apr 15]; Available from: <http://circ.ahajournals.org>
 93. Maisch B, Richter A, Sandmöller A, Portig I, Pankuweit S. Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI). *Herz*. 2005 Sep;30(6):535–44.
 94. Caforio ALP, Mahon NG, Baig MK, Tona F, Murphy RT, Elliott PM, et al. Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: Cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives. *Circulation*. 2007 Jan;115(1):76–83.
 95. Lim JK, Glass WG, McDermott DH, Murphy PM. CCR5: no longer a “good for nothing” gene - chemokine control of West Nile virus infection. Vol. 27, *Trends in Immunology*. 2006. p. 308–12.
 96. Maekawa Y, Ouzounian M, Opavsky MA, Liu PP. Connecting the missing link between dilated cardiomyopathy and viral myocarditis: Virus, cytoskeleton, and innate immunity. Vol. 115, *Circulation*. 2007. p. 5–8.
 97. Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation*. 2005 Sep 27;112(13):1965–70.
 98. Caforio ALP, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: Prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J*. 2007 Jun;28(11):1326–33.
 99. Bültmann BD, Klingel K, Näbauer M, Wallwiener D, Kandolf R. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Aug;193(2):363–5.
 100. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Böhm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail*. 2011 Apr;13(4):398–405.
 101. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jul;36(1):227–32.

102. Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, Dreas L, Salvi A, Silvestri F, et al. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol*. 1988 Aug 1;62(4):285–91.
103. Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Imaging in inflammatory heart disease: From the past to current clinical practice. *Hell J Cardiol*. 2009 Nov;50(6):449–60.
104. Hahn L, Kligerman S. Cardiac MRI Evaluation of Myocarditis. Vol. 21, Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine. Springer Healthcare; 2019.
105. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. Vol. 72, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2018. p. 3158–76.
106. Caforio ALP, Brucato A, Doria A, Brambilla G, Angelini A, Ghirardello A, et al. Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: Evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. *Heart*. 2010 May;96(10):779–84.
107. Lauer B, Schannwell M, Kühl U, Strauer BE, Schultheiss HP. Antimyosin autoantibodies are associated with deterioration of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jan;35(1):11–8.
108. Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1997 Nov 1 [cited 2019 May 19];30(5):1354–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9350939>
109. Heymans S. Myocarditis and heart failure: need for better diagnostic, predictive, and therapeutic tools. *Eur Heart J* [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2019 Nov 15];28(11):1279–80. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehm111>
110. Jensen J, Ma LP, Fu MLX, Svaninger D, Lundberg PA, Hammarsten O. Inflammation increases NT-proBNP and the NT-proBNP/BNP ratio. *Clin Res Cardiol*. 2010 Jul;99(7):445–52.
111. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation*. 2001 Apr 24;103(16):2055–9.
112. Emdin M, Vittorini S, Passino C, Clerico A. Old and new biomarkers of heart

- failure. Vol. 11, *European Journal of Heart Failure*. 2009. p. 331–5.
113. Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, Ukena C, Gadomski K, Klingel K, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2019 May 19];32(7):897–903. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21217143>
114. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol*. 2012 Jul;21(4):245–74.
115. Mason JW, O'connell JB, Herskowitz A, Rose NR, Mcmanus BM, Billingham ME, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med*. 1995 Aug 3;333(5):269–75.
116. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009): Digest version. *Circ J*. 2011;75(3):734–43.
117. McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med*. 2000 Mar 9;342(10):690–5.
118. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. Vol. 29, *European Heart Journal*. 2008. p. 2073–82.
119. Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: A consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of My. In: *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2005.
120. Sotiriou E, Heiner S, Jansen T, Brandt M, Schmidt KH, Kreitner K-F, et al. Therapeutic implications of a combined diagnostic workup including endomyocardial biopsy in an all-comer population of patients with heart failure: a retrospective analysis. *ESC Hear Fail* [Internet]. 2018 Aug [cited 2019 Dec 4];5(4):630–41. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ehf2.12296>
121. Nassenstein K, Waltering K-U, Ley S, Kreitner K-F, Schreiber W, Hunold P. Magnetresonanztomographie. In: Thelen M, Kreitner K-F, Erbel R, Barkhausen J, editors. 1. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2010. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/570848#/ebook_570848_SL10936399 BT - Bildgebende Kardiagnostik

122. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology* Jun 8, 2010 p. 2614–62.
123. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M, et al. Post-contrast acute kidney injury – Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2018 Jul 1;28(7):2845–55.
124. Hundley WG, Li HF, Willard JE, Landau C, Lange RA, Meshack BM, et al. Magnetic resonance imaging assessment of the severity of mitral regurgitation. Comparison with invasive techniques. *Circulation* [Internet]. 1995 Sep 1 [cited 2019 Nov 21];92(5):1151–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7648660>
125. Gandy SJ, Waugh SA, Nicholas RS, Simpson HJ, Milne W, Houston JG. Comparison of the reproducibility of quantitative cardiac left ventricular assessments in healthy volunteers using different MRI scanners: A multicenter simulation. *J Magn Reson Imaging*. 2008 Aug;28(2):359–65.
126. Didier D, Saint-Martin C, Lapierre C, Trindade PT, Lahlaidi N, Vallee JP, et al. Coarctation of the aorta: Pre and postoperative evaluation with MRI and MR angiography; correlation with echocardiography and surgery. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2006 Jun;22(3–4):457–75.
127. Duerinckx AJ, Wexler L, Banerjee A, Higgins SS, Hardy CE, Helton G, et al. Postoperative evaluation of pulmonary arteries in congenital heart surgery by magnetic resonance imaging: Comparison with echocardiography. *Am Heart J*. 1994;128(6 PART 1):1139–46.
128. Nienaber CA, Rehders TC, Fratz S. Detection and Assessment of Congenital Heart Disease with Magnetic Resonance Techniques. Vol. 1, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. Marcel Dekker Inc.; 1999. p. 169–84.
129. Nienaber CA, Spielmann RP, Von Kodolitsch Y, Siglow V, Piepho A, Jaup T, et al. Diagnosis of thoracic aortic dissection: Magnetic resonance imaging versus transesophageal echocardiography. *Circulation*. 1992;85(2):434–47.
130. Nienaber CA, von Kodolitsch Y, Brockhoff CJ, Koschyk DH, Spielmann RP. Comparison of conventional and transesophageal echocardiography with

- magnetic resonance imaging for anatomical mapping of thoracic aortic dissection. A dual noninvasive imaging study with anatomical and/or angiographic validation. *Int J Card Imaging* [Internet]. 1994 Mar [cited 2019 Nov 21];10(1):1–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8021526>
131. Von Kodolitsch Y, Csösz SK, Koschyk DH, Schalwat I, Loose R, Karck M, et al. Intramural hematoma of the aorta: Predictors of progression to dissection and rupture. *Circulation*. 2003 Mar 4;107(8):1158–63.
 132. Simonetti OP, Finn JP, White RD, Laub G, Henry DA. “Black blood” T2-weighted inversion-recovery MR imaging of the heart. *Radiology*. 1996;199(1):49–57.
 133. Bloomer TN, Plein S, Radjenovic A, Higgins DM, Jones TR, Ridgway JP, et al. Cine MRI using steady state free precession in the radial long axis orientation is a fast accurate method for obtaining volumetric data of the left ventricle. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2001 Dec [cited 2019 Nov 21];14(6):685–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11747024>
 134. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, Chan CW, Reynolds HG, Tsang S, 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. *Circulation*. 2006 Jun;113(23):2733–43.
 135. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000 Nov 16;343(20):1445–53.
 136. Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation*. 2002 Jan 15;105(2):224–9.
 137. Willerson JT, Scales F, Mukherjee A, Platt M, Templeton GH, Fink GS, et al. Abnormal myocardial fluid retention as an early manifestation of ischemic injury. *Am J Pathol*. 1977;87(1):159–88.
 138. Fernandes JL, Rochitte CE. T1 Mapping. Technique and Applications. Vol. 23, *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015. p. 25–34.
 139. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, et al. Evaluation of Diffuse Myocardial Fibrosis in Heart Failure With Cardiac Magnetic Resonance Contrast-Enhanced T1 Mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 4;52(19):1574–80.
 140. Bokacheva L, Huang AJ, Chen Q, Oesingmann N, Storey P, Rusinek H, et al.

- Single breath-hold T1 measurement using low flip angle TrueFISP. *Magn Reson Med.* 2006 May;55(5):1186–90.
141. Wacker CM, Bock M, Hartlep AW, Beck G, Van Kaick G, Ertl G, et al. Changes in myocardial oxygenation and perfusion under pharmacological stress with dipyridamole: Assessment using T*2 and T1 measurements. *Magn Reson Med.* 1999;41(4):686–95.
 142. Schmitt P, Griswold MA, Jakob PM, Kotas M, Gulani V, Flentje M, et al. Inversion Recovery TrueFISP: Quantification of T1, T 2, and Spin Density. *Magn Reson Med.* 2004 Apr;51(4):661–7.
 143. Messroghli DR, Greiser A, Fröhlich M, Dietz R, Schulz-Menger J. Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart. *J Magn Reson Imaging.* 2007 Oct;26(4):1081–6.
 144. Messroghli DR, Plein S, Higgins DM, Walters K, Jones TR, Ridgway JP, et al. Human myocardium: Single-breath-hold MR T1 mapping with high spatial resolution - Reproducibility study. *Radiology.* 2006;238(3):1004–12.
 145. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified look-locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T 1 mapping of the heart. *Magn Reson Med.* 2004;52(1):141–6.
 146. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, 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. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010;12(1).
 147. Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, Mayr M, Karim R, Rhode K, et al. Native T1 Mapping in Differentiation of Normal Myocardium From Diffuse Disease in Hypertrophic and Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2019 Jan 20];6(4):475–84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936878X13001344?via%3Dihub>
 148. Nagel E, Puntmann VO. Is Myocardial Native T1 the One Answer for All? *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2019 Jan 20];9(1):37–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936878X15007664?via%3Dihub>
 149. Rogers T, Yap M-L, Puntmann VO. Myocardial T1 mapping: a non-invasive

- alternative to tissue diagnosis? *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2019 Jan 20];16(1):108–9. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcmaging/article-lookup/doi/10.1093/ehjci/jeu209>
150. Hinojar R, Nagel E, Puntmann VO. Advances in Cardiovascular MRI using Quantitative Tissue Characterisation Techniques: Focus on Myocarditis. *Eur Cardiol* [Internet]. 2016 Aug [cited 2019 Jan 20];11(1):20–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30310443>
 151. Lurz P, Luecke C, Eitel I, Föhrenbach F, Frank C, Grothoff M, et al. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016 Apr 19 [cited 2019 Feb 13];67(15):1800–11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109716006100?via%3>
Dihub
 152. Mavrogeni S, Apostolou D, Argyriou P, Velitsista S, Papa L, Efentakis S, et al. T1 and T2 Mapping in Cardiology: “Mapping the Obscure Object of Desire.” *Cardiology* [Internet]. 2017 [cited 2019 Nov 23];138(4):207–17. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/478901>
 153. Scully PR, Bastarrika G, Moon JC, Treibel TA. Myocardial Extracellular Volume Quantification by Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography. Vol. 20, *Current Cardiology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2018.
 154. Huang T-Y, Liu Y-J, Stemmer A, Poncelet BP. T2 measurement of the human myocardium using aT2-prepared transient-state trueFISP sequence. *Magn Reson Med* [Internet]. 2007 May [cited 2019 Nov 23];57(5):960–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mrm.21208>
 155. Giri S, Chung YC, Merchant A, Mihai G, Rajagopalan S, Raman S V., et al. T2 quantification for improved detection of myocardial edema. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11(1).
 156. Tourassi GD. Journey toward computer-aided diagnosis: Role of image texture analysis. *Radiology*. 1999;213(2):317–20.
 157. Castellano G, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Texture analysis of medical images. Vol. 59, *Clinical Radiology*. 2004. p. 1061–9.
 158. Van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V, et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype. *Cancer Res*. 2017 Nov 1;77(21):e104–7.

159. Soffer S, Ben-Cohen A, Shimon O, Amitai MM, Greenspan H, Klang E. Convolutional Neural Networks for Radiologic Images: A Radiologist's Guide. *Radiology* [Internet]. 2019 Mar [cited 2019 Nov 23];290(3):590–606. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2018180547>
160. MacKay JW, Murray PJ, Kasmai B, Johnson G, Donell ST, Toms AP. MRI texture analysis of subchondral bone at the tibial plateau. *Eur Radiol*. 2016 Sep;26(9):3034–45.
161. Kim JH, Ko ES, Lim Y, Lee KS, Han BK, Ko EY, et al. Breast cancer heterogeneity: MR Imaging texture analysis and survival outcomes. *Radiology*. 2017 Mar 1;282(3):665–75.
162. Ng F, Ganeshan B, Kozarski R, Miles KA, Goh V. Assessment of primary colorectal cancer heterogeneity by using whole-tumor texture analysis: contrast-enhanced CT texture as a biomarker of 5-year survival. *Radiology* [Internet]. 2013 Jan [cited 2019 Nov 23];266(1):177–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23151829>
163. Hodgdon T, McInnes MDF, Schieda N, Flood TA, Lamb L, Thornhill RE. Can quantitative CT texture analysis be used to differentiate fat-poor renal angiomyolipoma from renal cell carcinoma on unenhanced CT images? *Radiology*. 2015 Sep 1;276(3):787–96.
164. Tiwari P, Prasanna P, Wolansky L, Pinho M, Cohen M, Nayate AP, et al. Computer-extracted texture features to distinguish cerebral radionecrosis from recurrent brain tumors on multiparametric mri: A feasibility study. *Am J Neuroradiol*. 2016 Dec 1;37(12):2231–6.
165. Tabari A, Torriani M, Miller KK, Klibanski A, Kalra MK, Bredella MA. Anorexia nervosa: Analysis of trabecular texture with CT. *Radiology*. 2017 Apr 1;283(1):178–85.
166. Depeursinge A, Chin AS, Leung AN, Terrone D, Bristow M, Rosen G, et al. Automated classification of usual interstitial pneumonia using regional volumetric texture analysis in high-resolution computed tomography. *Invest Radiol*. 2015 Apr 20;50(4):261–7.
167. Baeßler B, Treutlein M, Schaarschmidt F, Stehning C, Schnackenburg B, Michels G, et al. A novel multiparametric imaging approach to acute myocarditis using T2-mapping and CMR feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2017 Dec 21 [cited 2019 Feb 13];19(1):71. Available from: <http://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12968-017-0387-x>

168. Baessler B, Luecke C, Lurz J, Klingel K, Von Roeder M, De Waha S, et al. Cardiac MRI texture analysis of T1 and T2 maps in patients with infarctlike acute myocarditis. *Radiology*. 2018 Nov 1;289(2):357–65.
169. Baessler B, Luecke C, Lurz J, Klingel K, Das A, von Roeder M, et al. Cardiac MRI and Texture Analysis of Myocardial T1 and T2 Maps in Myocarditis with Acute versus Chronic Symptoms of Heart Failure. *Radiology* [Internet]. 2019 Sep [cited 2019 Nov 16];292(3):608–17. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2019190101>
170. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 2012 Nov;30(9):1323–41.
171. Collewet G, Strzelecki M, Mariette F. Influence of MRI acquisition protocols and image intensity normalization methods on texture classification. *Magn Reson Imaging* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2019 Sep 27];22(1):81–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0730725X03003096?via%3Dihub>
172. Shao X-N, Sun Y-J, Xiao K-T, Zhang Y, Zhang W-B, Kou Z-F, et al. Texture analysis of magnetic resonance T1 mapping with dilated cardiomyopathy: A machine learning approach. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Sep [cited 2019 Nov 26];97(37):e12246. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30212958>
173. Becker MAJ, Cornel JH, van de Ven PM, van Rossum AC, Allaart CP, Germans T. The Prognostic Value of Late Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: A Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;
174. Nioche C, Orhac F, Boughdad S, Reuze S, Goya-Outi J, Robert C, et al. Lifex: A freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity. *Cancer Res*. 2018 Aug 15;78(16):4786–9.
175. Reiter G, Reiter C, Kräuter C, Fuchsjäger M, Reiter U. Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 1: Aspects of acquisition and evaluation. *Eur J Radiol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2019 Sep 27];109:223–34. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0720048X18303565?via%3Dihub>
176. Kawel N, Nacif M, Zavodni A, Jones J, Liu S, Sibley CT, et al. T1 mapping of the

- myocardium: Intra-individual assessment of the effect of field strength, cardiac cycle and variation by myocardial region. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2012 [cited 2019 Nov 26];14(1):27. Available from: <http://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/1532-429X-14-27>
177. Spieker M, Katsianos E, Gastl M, Behm P, Horn P, Jacoby C, et al. T2 mapping cardiovascular magnetic resonance identifies the presence of myocardial inflammation in patients with dilated cardiomyopathy as compared to endomyocardial biopsy. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2019 Nov 6];19(5):574–82. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcmr/article/19/5/574/4616249>
178. Huang S, Nianguang CAI, Penzuti Pacheco P, Narandes S, Wang Y, Wayne XU. Applications of support vector machine (SVM) learning in cancer genomics. Vol. 15, *Cancer Genomics and Proteomics*. International Institute of Anticancer Research; 2018. p. 41–51.
179. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, Glanowska G, Wilczewski P, Niklewski T, et al. Randomized, placebo- controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: Two-year follow-up results. *Circulation*. 2001 Jul 3;104(1):39–45.

8. Anhang

8.1 Quelltext R-Funktionen

Im Folgenden sind exemplarisch die genutzten Funktionen in R aufgeführt, mit denen die statistische Analyse der Daten durchgeführt wurde.

```
# clean up the workspace
rm(list=ls())

library(tidyverse)
library(corrplot)
library(pROC)
library(XLConnect)
xlcFreeMemory()
library(OptimalCutpoints)

#Texturdaten
texturdaten1 <- loadWorkbook("Texturen.xlsx")
dcmt1 <- readWorksheet(texturdaten1, sheet="DCM T1_SA_N_2")
dcmt2 <- readWorksheet(texturdaten1, sheet="DCM T2_SA_N_2")
mait1 <- readWorksheet(texturdaten1, sheet="MAICO T1_SA_N_2")
mait2 <- readWorksheet(texturdaten1, sheet="MAICO T2_SA_N_2")
dcmCircle <- readWorksheet(texturdaten1, sheet="DCM Reg")

#Daten DCM T1 I+ und I-
xls.t1Inflammation <- loadWorkbook("T1_Inflammation.xlsx")
t1Inflammation.pos <- readWorksheet(xls.t1Inflammation, sheet="I+")
t1Inflammation.neg <- readWorksheet(xls.t1Inflammation, sheet="I-")

#Daten DCM T2 I+ und I-
xls.t2Inflammation <- loadWorkbook("T2_Inflammation.xlsx")
t2Inflammation.pos <- readWorksheet(xls.t2Inflammation, sheet="I+")
t2Inflammation.neg <- readWorksheet(xls.t2Inflammation, sheet="I-")

#Daten Healthy und DCM T1
xls.t1 <- loadWorkbook("T1.xlsx")
t1.k <- readWorksheet(xls.t1, sheet="krank")
t1.g <- readWorksheet(xls.t1, sheet="gesund")
t1.all <- readWorksheet(xls.t1, sheet="all")

#Daten Healthy und DCM T2
xls.t2 <- loadWorkbook("T2.xlsx")
t2.k <- readWorksheet(xls.t2, sheet="krank")
t2.g <- readWorksheet(xls.t2, sheet="gesund")
t2.all <- readWorksheet(xls.t2, sheet="all")
```

```

#Namen der Parameter laden
xls.ParameterNames <- loadWorkbook("Namen.xlsx")
parameterNames <- readWorksheet(xls.ParameterNames, sheet="Names", header=F)
outputNames <- data.frame()
outputNames <- rbind(parameterNames[1,], parameterNames[2,],
parameterNames[3,])

#Ausgabe Länge
dim(dcmt1)
dim(dcmt2)

#Fischer-Test am Beispiel DCM T1 I+ vs. I-
for (i in 3:779){
  fischerTest <- function(x)
  fisher.test(matrix(c(sum(t1Inflammation.pos[,i]<x),
sum(t1Inflammation.neg[,i]<x), sum(t1Inflammation.pos[,i]>=x),
sum(t1Inflammation.neg[,i]>=x)), 2, 2))$p

  temp1 <- summary(t1Inflammation.pos[,i])
  cuts <- 100
  temp1 <- (1:cuts)*(temp1[[5]]-temp1[[2]])/cuts + temp1[[2]]

  cat("\n", names(t1Inflammation.pos)[i], ";", min(unlist(lapply(temp1,
fisherTest))), ";",
temp1[which.min(unlist(lapply(temp1, fischerTest))]))
}

#ROC-Analyse Einzelwert
rocAnalyse <- roc(dcmt2$Inflammation, dcmt2[,503], smooth=F)
plot.roc(rocAnalyse, print.auc=T, print.auc.x=0.2, print.auc.y=0.8, col="red")

rocAnalyse <- roc(dcmt1$Inflammation, dcmt1[,343], smooth=F)
plot.roc(rocAnalyse, print.auc=T, print.auc.y=0.2, print.auc.x=0.8,
col="black", add=T)

#Youden-Index Einzelwert
youdenIndex <- optimal.cutpoints(X = names(dcmt2[503]), status =
"Inflammation", tag.healthy = 0, methods = "Youden", data = dcmt2)
summary(youdenIndex)

#Logistische Regression Einzelwert am Beispiel bester T1 vs. bester T2
#beste Einzelwerte: 343 + 503
#übrige siehe AUC-File
logReg1 <- glm(dcmt1$Inflammation ~ dcmt1[,280] + dcmt2[,263], data=dcmt1,
family="binomial")
auc(dcmt1$Inflammation ~ predict(logReg1), data=dcmt1)

```

```

plotLogReg <- roc(dcmt1$Inflammation, predict(logReg1), smooth=F)
par(pty="s")
plot.roc(plotLogReg, print.auc=T, col="black", print.thres=TRUE,
best.method="youden")
plottedParameters <- coords(plotLogReg, "best", ret = "all", transpose =
FALSE)

npv <- plottedParameters[1,'npv']
ppv <- plottedParameters[1,'ppv']

#Logistische Regression Funktion ausführlicher Test
outputAUC <- data.frame()
outputAUC <- rbind(c('Index i', 'Index u', 'T1_Daten', 'T1_Klasse',
'T1_Parameter', 'T2_Daten', 'T2_Klasse', 'T2_Parameter', 'AUC'))

for (i in 4:779){

  for(u in 4:779){

    logReg2 <- glm(dcmt1$Inflammation ~ dcmt1[,i] + dcmt2[,u], data=dcmt1,
family="binomial")
    tempAuc <- auc(dcmt1$Inflammation ~ predict(logReg2), data=dcmt1)

    tempAuc <- gsub('Area under the curve: ', '',tempAuc)

    outputAUC <- rbind(outputAUC, c(i, u, parameterNames[1,i],
parameterNames[2,i], parameterNames[3,i], parameterNames[1,u],
parameterNames[2,u], parameterNames[3,u], tempAuc))

  }

}

sortedAUC <- outputAUC[order(outputAUC[,9], na.last = TRUE, decreasing =
TRUE),]

detach("package:xlsx", unload=TRUE)

library(openxlsx)
write.xlsx(outputAUC, file = "originals_T1_T2.xlsx", sheetName="AUC")
write.xlsx(sortedAUC, file = "sorted_T1_T2.xlsx", sheetName="sortedAUC")

```

11. Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt meinem Doktorvater und meinem Betreuer aus der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz für die ausgezeichnete und stets freundliche Unterstützung.

Weiterhin möchte ich diese Arbeit meiner Ehefrau, meinen Eltern, meinen Großeltern und meinen Schwiegereltern widmen, ohne deren Hilfe und Unterstützung es nicht möglich gewesen wäre, sie zu vollenden.

