

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

Evaluation von globalen und indizierten Strains in der kardialen Magnetresonanztomographie –
Ein Vergleich zwischen Gesunden sowie an akuter Myokarditis und an einer hypertensiven
Herzerkrankung Erkrankten

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

Vorgelegt von

Moritz Christian Halfmann
aus Oldenburg

Mainz, 2020

Tag der Promotion:

08. Dezember 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie	3
2.1.1 Kardiale MRT	6
2.2 Akute Myokarditis	7
2.2.1 Kriterien in der CMR	8
2.3 Hypertensive Herzerkrankung	11
2.3.1 Kriterien in der CMR	14
2.4 Strain-Analyse	15
2.4.1 Speckle-tracking Echokardiographie Strain	18
2.4.2 CMR Strain	19
2.4.3 FT-CMR bei Gesunden	20
2.4.4 FT-CMR bei AM	22
2.4.5 FT-CMR bei HHD	23
3 Material und Methoden	24
3.1 Material	24
3.1.1 CMR	24
3.2 Untersuchungskollektive	24
3.2.1 Gesunde Freiwillige	24
3.2.2 Patienten mit akuter Myokarditis	25
3.2.3 Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung	25
3.2.4 CMR Analyse der Volumetrie und Strains	26
3.2.5 rStrains	29
3.2.6 Statistische Analyse	29
4 Ergebnisse	31

4.1	Gesunde Freiwillige.....	31
4.1.1	Strain-Referenzwerte.....	31
4.2	Patienten mit akuter Myokarditis.....	34
4.2.1	Strains bei akuter Myokarditis.....	34
4.3	Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung.....	36
4.3.1	Strains bei hypertensiver Herzerkrankung.....	36
4.4	Vergleich der Kollektive.....	38
4.4.1	Ausgangsmerkmale und Volumetrie.....	38
4.4.2	Strains.....	39
4.4.3	ROC-Kurven.....	41
5	Diskussion.....	45
5.1	Referenzwerte.....	45
5.2	Geschlechtsabhängige Unterschiede.....	45
5.3	Unterschiede volumetrischer Parameter.....	47
5.4	Unterschiede der Strains.....	50
5.5	rStrains.....	53
5.6	Limitationen.....	54
6	Zusammenfassung.....	55
7	Literaturverzeichnis.....	57
8	Anhang.....	63
	Danksagung.....	66

Abkürzungsverzeichnis

AM	akute Myokarditis
AUC	Fläche unter der Kurve
BCSR _{RV}	rechtsventrikuläre basale zirkumferentielle Strainrate
CI	Konfidenzintervall
CMR	kardiale Magnetresonanztomographie
DENSE	Displacement encoding with stimulated echoes
EDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
EDVI	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen pro Körperoberfläche
EF	Ejektionsfraktion
EGE	Early Gadolinium Enhancement
EKG	Elektrokardiographie
EMB	Endomyokardiale Biopsie
FT-CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie mit Feature-Tracking
GCS	linksventrikulärer globaler zirkumferentieller Strain
GLS	linksventrikulärer globaler longitudinaler Strain
GRS	linksventrikulärer globaler radialer Strain
HARP	Harmonic phase imaging
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener EF
HF _r EF	Herzinsuffizienz mit reduzierter EF
HHD	Hypertensive Herzerkrankung
KM	Kontrastmittel
KOF	Körperoberfläche
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LV	linker Ventrikel
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVM	linksventrikuläre myokardiale Masse
LVM _I	linksventrikuläre myokardiale Masse pro Körperoberfläche
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert

QD	Quartilabweichung
rGCS	auf LVMI indizierter globaler zirkumferentieller Strain
rGLS	auf LVMI indizierter globaler longitudinaler Strain
rGRS	auf LVMI indizierter globaler radialer Strain
ROC	Receiver Operating Characteristic
RV	rechter Ventrikel
RWD	relative Wanddicke
SCMR	Society for Cardiovascular Magnetic Resonance
SD	Standardabweichung
SENC	Strain-encoded imaging
SPE	Speckle-Tracking Echokardiographie
SSFP	Steady-State-Free-Precession
STIR	Short-Tau-Inversion-Recovery
T	Tesla
T1	Zeit, bis 63 % der ursprünglichen longitudinalen Magnetisierung wieder aufgebaut sind
T2	Zeit, bis die transversale Magnetisierung auf 37 % ihres angeregten Wertes abgefallen ist
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Funktionsweise des Feature Trackings.....	16
Abbildung 2: Hauptbewegungsrichtungen des Myokards am vereinfachten Beispiel des LV.....	17
Abbildung 3: Enddiastolische und endsystolische endo- sowie epikardiale Konturen.....	27
Abbildung 4: Feature-Tracking in cvi42 Circle®.....	28
Abbildung 5: Histogramm der Altersverteilung bei Gesunden.....	31
Abbildung 6: Geschlechtergetrennte Boxplots der globalen Strains bei Gesunden.....	32
Abbildung 7: Geschlechtergetrennte Boxplots der rStrains bei Gesunden.....	33
Abbildung 8: Streudiagramm der altersabhängigen Strainwerte bei gesunden Freiwilligen. Die Ausgleichslinien stellen gleitende Mittel dar.	33
Abbildung 9: Histogramm der Altersverteilung bei an AM Erkrankten.....	34
Abbildung 10: Geschlechtergetrennte Boxplots der globalen Strains bei an AM Erkrankten.....	35
Abbildung 11: Geschlechtergetrennte Boxplots der rStrains bei an AM Erkrankten.....	35
Abbildung 12: Histogramm der Altersverteilung bei an HHD Erkrankten.....	36
Abbildung 13: Geschlechtergetrennte Boxplots der globalen Strains bei an HHD Erkrankten.....	37
Abbildung 14: Geschlechtergetrennte Boxplots der rStrains bei an HHD Erkrankten.....	37
Abbildung 15: Boxplots zum Vergleich der volumetrischen Parameter EF, LVMI und EDV	38
Abbildung 16: Boxplots zum Vergleich der globalen Strains.....	39
Abbildung 17: Boxplots zum Vergleich der rStrains.....	40
Abbildung 18: ROC-Kurven für die Differenzierung zwischen Gesunden und an AM Erkrankten.....	42
Abbildung 19: ROC-Kurven für die Differenzierung zwischen Gesunden und an HHD Erkrankten.....	43
Abbildung 20: ROC-Kurven für die Differenzierung zwischen Patientinnen und Patienten mit AM und HHD.....	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der Ausgangsmerkmale und Volumetrie zwischen den Kollektiven	39
Tabelle 2: Vergleich der Strainwerte	40
Tabelle 3: Ergebnisse der ROC-Kurven Analysen	44
Tabelle 4: AUC verschiedener Ansätze zur Diagnostik einer AM.....	48

1 Einleitung

Die akute Myokarditis (AM) sowie die hypertensive Herzerkrankung (HHD) sind jeweils beispielhafte Erkrankungen für akute (AM) bzw. chronische (HHD) Ausprägungen von krankheitsbedingten Veränderungen des Myokards und deren weitreichenden sozialen und nicht zuletzt sozioökonomischen Folgen für unsere Gesellschaft (1).

Obgleich beide Erkrankungen schon intensiv wissenschaftlich bearbeitet wurden, sind die Diagnosen nach wie vor nicht einfach zu stellen und verlangen regelhaft die Anwendung einer Kombination aus klinischer Expertise und multiparametrischen diagnostischen Ansätzen inklusive einer kardialen Magnetresonanztomographie (CMR) (2, 3).

Die Ursache einer AM kann von einer viralen Infektion über kardiotoxisch wirkende Noxen bis hin zu einer mechanischen Irritation des Myokards reichen. Trotz dieser grundverschiedenen Ätiologien findet sich dabei eine gemeinsame pathomechanistische Endstrecke: eine immunvermittelte Reaktion mit zellulärer Infiltration, myokardialem Ödem, Nekrosen und fibrotischem Umbau (4).

Patientinnen und Patienten mit HHD hingegen haben durch die arterielle Hypertonie über lange Zeit eine chronisch erhöhte Nachlast. Hierdurch werden langsam fortschreitende Prozesse der myokardialen Anpassung wie die charakteristische linksventrikuläre Hypertrophie angestoßen (5).

Trotz ihrer somit eigentlich unterschiedlichen Ätiologien kann die linksventrikuläre myokardiale Masse (LVM) bei beiden Krankheiten erhöht sein (5, 6). So haben im Falle der AM mehrere Studien nachweisen können, dass die Kumulation der auf mikroskopischer Ebene stattfindenden Umbauprozesse die messbare LVM signifikant erhöhen kann (6-8). Im Falle der HHD hingegen liegt eine tatsächliche Hypertrophie des Myokards zugrunde. Diese kann im Verlauf über fibrotische Umbauprozesse zu verschiedenen Dysfunktionen führen.

Bei beiden gemessenen Erhöhungen der LVM handelt es sich nicht zwangsläufig um eine Vermehrung tatsächlichen Muskelgewebes. Sie sind vielmehr Ausdruck der planimetrischen Berechnungsart, welche lediglich ein Volumen zwischen eingezeichneten epi- und endokardialen Konturen berechnet und dieses mit Hilfe einer standardisierten

Myokarddichte in eine Masse umrechnet. Dabei kann nicht zwischen verschiedenen Gewebetypen differenziert werden.

Aufgrund ihrer Natur als Deformationsvektoren lässt sich nun die Hypothese aufstellen, dass Strain-Parameter bei eben dieser Unterscheidung hilfreich sein und somit eine differenziertere Unterscheidung zwischen verschiedenen Herzmuskelerkrankungen mit erhöhter myokardialer Masse erlauben könnten.

Ziel war es deshalb, zunächst an Hand eines gesunden Kollektivs lokale Referenzwerte für globale Strains zu etablieren und diese auf potentielle Einflussfaktoren hin zu untersuchen. In einer nachfolgenden Analyse sollten die Strain-Parameter auf die myokardiale Masse indiziert und auf ihre Trennschärfe im Hinblick auf die beiden erwähnten Krankheiten untersucht und verglichen werden.

2 Literaturdiskussion

2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) bedient sich einer der Grundeigenschaften von Elementarteilchen mit einer ungeraden Anzahl an Nukleonen, des Spins. Jedes dieser Teilchen mit einer ungeraden Anzahl an Nukleonen im Kern dreht sich konstant um seine eigene Achse und besitzt somit je nach Ausrichtung einen Vektor. Das am häufigsten im menschlichen Körper vorkommende Teilchen mit diesem Charakteristikum ist das Wasserstoffteilchen (H^+). Da die Ausrichtung der Spins im menschlichen Körper aufgrund des geringen Erdmagnetfeldes jedoch arbiträr ist, ergibt sich in der Summe kein ohne weiteres messbarer Gesamtvektor.

Bringt man den Körper allerdings in ein starkes äußeres Magnetfeld, so interagiert dieses mit dem magnetischen Moment der Teilchen und sie richten sich entlang des Feldes aus. Der Spin beginnt zudem in einer von der Feldstärke abhängigen Frequenz (Lamor-Frequenz) um die Achse des Magnetfeldes zu kreisen. Dabei kann er zum einen der Spin-up- (parallelen Ausrichtung) oder der Spin-down-Richtung (anti-parallelen Ausrichtung) folgen. Die zuerst genannte ist dabei energetisch minimal günstiger und wird deshalb bevorzugt eingenommen. Aus dieser Präferenz ergibt sich nun eine theoretisch messbare vektorielle magnetische Größe in Richtung des Spin-ups. Dies stellt die longitudinale Magnetisierung dar. Da diese wiederum allerdings nur durch die minimale Differenz der verschiedenen Ausrichtungen zustande kommt, ist das magnetische Moment sehr schwach. Zudem verläuft es parallel zum äußeren, viel stärkeren Magnetfeld.

Gleichzeitig besitzt das magnetische Moment jedoch auch eine transversale Komponente. Diese beruht darauf, dass die Achse der Spins nicht exakt parallel zu der des Magnetfeldes ist, sondern lediglich kreiselartig um diese präzediert. Dadurch ergibt sich in einer im 90° Winkel zum äußeren Magnetfeld stehenden Ebene ein transversales magnetisches Moment. Auch dieses ist jedoch wiederum erneut auf Grund zufälliger Phasenausrichtung der Teilchen in Summe nicht ohne weiteres messbar.

Um das sehr schwache longitudinale und das nicht messbare transversale Signal zu amplifizieren, wird deshalb auf einen Hochfrequenzimpuls zurückgegriffen. Durch das Einbringen von Energie mit der Larmor-Frequenz wird zum einen die Präzessionsbewegung in der transversalen Ebene phasensynchronisiert und zum anderen werden die Spins auf die energetisch höherwertige anti-parallele Ausrichtung angehoben. Durch die Änderung des longitudinalen magnetischen Moments ist es somit möglich, den Wiederaufbau des Grundzustandes im Magnetfeld, also einer eher parallelen Ausrichtung, zu verfolgen. Durch die transversale Phasensynchronisation entsteht ein periodisch verlaufendes Signal, welches auf Grund des Faraday-Effektes mit Hilfe einer Spule detektiert werden kann.

Daraus ergeben sich zwei wesentliche Messparameter, welche gleichzeitig und unabhängig voneinander betrachtet werden können:

- (1) der Wiederaufbau der longitudinalen Magnetisierung
- (2) die Phasendesynchronisierung und der damit verbundene Abfall der transversalen Magnetisierung

Die zuerst genannte Komponente basiert vor allem auf der sogenannten Spin-Gitter-Relaxation. Dabei wird Energie von den Spins an die Umgebung (das Gitter) abgegeben, wodurch automatisch wieder die energetisch günstigere parallele Ausrichtung eingenommen wird. Die Zeit, bis 63 % der ursprünglichen longitudinalen Magnetisierung wieder aufgebaut sind, nennt sich T1. Sie ist sowohl gewebs- als auch feldstärkenspezifisch.

Die beschriebene Dephasierung in der transversalen Ebene wird im Wesentlichen durch eine Spin-Spin-Relaxation bedingt. Dabei divergieren die nach dem Hochfrequenzimpuls synchronisierten Spins durch minimale lokale Differenzen der Feldstärke im statischen Magnetfeld. Da diese mit der Larmor-Frequenz verknüpft ist, erreicht die Anregung bereits zu Beginn nicht jedes Teilchen mit der optimalen Frequenz und es resultieren unterschiedliche Präzessionsgeschwindigkeiten. Die Zeit, bis die transversale Magnetisierung auf 37% ihres initialen, angeregten, Wertes abgefallen ist, nennt sich T2. Sie ist ebenso gewebs- und feldstärkenspezifisch (9).

Die erwähnten Feldstärkeunterschiede werden zum einen durch die rotierenden Spins selbst, zum anderen auch durch gewebsbasierte – also statische – Merkmale wie die Grenzen zwischen verschiedenen Geweben ausgelöst. Deren Einfluss lässt sich durch den Einsatz eines 180°- Inversionsimpulses minimieren. Dabei wird nach der Hälfte der Zeit, welche bis zur Auslesung des Signals vergeht (Echozeit, TE), ein weiterer Impuls mit einem Flip-Winkel von 180° eingebracht. Dieser kehrt die Präzessionsbewegung um und führt so die divergierenden Phasen in der transversalen Ebene wieder zusammen. Da die gewebsbasierten Merkmale dabei nicht beeinflusst werden, konvergieren die einzelnen Phasen nun wieder mit der gleichen Geschwindigkeit, mit der sie zuvor divergierten, und sind somit zum Zeitpunkt TE synchronisiert. Der Einfluss der statischen Merkmale wurde somit kompensiert.

Durch Variation der Zeit zwischen zwei Hochfrequenzimpulsen (Repetitionszeit, TR) lassen sich verschieden gewichtete Bilder aufnehmen. So führt eine kurze TR dazu, dass sich nach dem ersten Impuls nur wenig der ursprünglichen Längsmagnetisierung wiederaufbauen kann und somit für eine zweite Anregung zur Verfügung steht. Das bedeutet, der Zustand vor dem zweiten Hochfrequenzimpuls wird schneller wieder erreicht, und es dominieren somit die Effekte von T1. Eine lange TR, typischerweise $TR > 5 \times T1$, hingegen führt längsmagnetisch zu einer kompletten Rückkehr zur Ausgangslage. Daher bilden sich T1-Kontraste nicht mehr in der Aufnahme ab und die Sequenz ist somit eher T2-gewichtet. Durch die Auswahl spezifischer TR können Aufnahmen erzielt werden, welche bestimmte Gewebsarten unterdrücken oder höher kontrastieren.

Der Einsatz von Kontrastmittel (KM) in der MRT unterscheidet sich grundlegend von anderen bildgebenden Modalitäten in der Radiologie. Hierbei wird nicht das KM selbst, sondern der Einfluss des KM auf das umliegende Gewebe abgebildet. Die verabreichten Substanzen ermöglichen eine schnellere Energieabgabe der Spins an das Gewebe, sie verstärken also die Spin-Gitter-Relaxation. Hierdurch nimmt T1 deutlich ab. Zudem wirken die ungepaarten Elektronen der Komplexe als minimale lokale Störfelder des Magnetfelds. Somit führen sie zu einer beschleunigten Phasendekohärenz und verkürzen somit auch T2. Vornehmlich kontrastgebend ist jedoch die T1-Verkürzung. Als Substanzen kommen in der Regel Komplexe des Gadoliniums (Gd^{3+}) zum Einsatz.

Klinisch findet die MRT mitunter in der neuroradiologischen, muskuloskelettalen, hepatologischen bzw. abdominellen, mammographischen, angiographischen sowie kardiovaskulären Bildgebung Anwendung.

Trotz dieses sehr breiten Anwendungsbereiches schätzte das *European Magnetic Resonance Forum* 2015, dass über 50 % der klinischen Anwendungen auf die Bildgebung des Gehirns oder der Wirbelsäule bzw. des Rückenmarkes entfallen. Nur in ca. 1 % aller MRTs wird eine kardiovaskuläre Bildgebung durchgeführt (10). Im Folgenden soll auf die Besonderheiten und Anwendungsgebiete der kardialen MRT (CMR) näher eingegangen werden.

2.1.1 Kardiale MRT

Die CMR hat sich auf Grund ihrer sowohl räumlich als auch zeitlich hohen Auflösung als Goldstandard in der Diagnostik der biventrikulären Morphologie und Funktion etabliert (11).

Dabei werden dynamische und statische Aufnahmen über den Zeitraum einer gesamten Herzaktion angefertigt. Die bewegten Sequenzen werden durch Einsatz spezieller Gradientenechosequenzen wie der Steady-State-Free-Precession (SSFP) akquiriert. Dabei wird durch separat ansteuerbare kleine Magnetfelder zunächst eine transversale Phasendesynchronisation erreicht. Durch darauffolgende Invertierung der Gradientenpolarität wird analog zum 180° Impuls bei Spin-Echo-Sequenzen wieder eine Konvergenz herbeigeführt, allerdings ohne Kompensation für die statischen Gewebshomogenitäten. Der Vorteil ist jedoch, dass Gradienten-Echo-Sequenzen deutlich schneller als Spin-Echo-Sequenzen aufgenommen werden können und so eine sehr kurze TR möglich ist. Dadurch wiederum wird nach einer kurzen Zeit ein sog. steady-state erreicht, bei dem der Wiederaufbau und die Abnahme der Längsmagnetisierung im Equilibrium sind, und nie ihren Ursprungszustand erreichen. Es hat sich gezeigt, dass durch diese Technik ein besonders guter Kontrast zwischen Myokard und Blut erzielt werden kann und Flussartefakte nur eine sehr geringe Rolle spielen.

Die kontinuierliche Bewegung des Herzens macht es zudem notwendig, dass die jeweiligen Einzelsequenzen über Kopplung mit einem MRT-tauglichen Elektrokardiographen (EKG) R-Zacken-synchron aufgenommen werden. Somit kann gewährleistet werden, dass über mehrere Herzaktionen Aufnahmen zu den gleichen Zeitpunkten entstehen können. Nur so

ist es möglich, eine konstante zeitliche Auflösung über die gesamte Systole und Diastole auf den einzelnen Schichten abzubilden. Um atembedingte Verschiebungen des Herzens zu minimieren, erfolgt die Datenakquisition in Atemstillstand, vorzugsweise in Expiration.

Im Vergleich zur Echokardiographie lassen sich mit geringer Inter- und Intraobservervariabilität verlässliche kardiale Funktionsparameter berechnen und Wandbewegungsstörungen (WBST) sowie Klappenvitien charakterisieren. Die CMR dient daneben auch der Detektion von kardialer Beteiligung im Rahmen systemischer Krankheiten und der Verlaufskontrolle verschiedenster Kardiomyopathien, ohne dabei auf Röntgenstrahlung oder jodhaltiges Kontrastmittel angewiesen zu sein.

Die verschiedenen krankheitsspezifischen Messparameter unterliegen dabei dem ständigen Wandel des wissenschaftlichen Fortschritts. Hierdurch haben sich zunehmend multiparametrische Ansätze mit sehr guten diagnostischen Sicherheiten durchgesetzt. Nichtsdestotrotz unterliegen auch diese einer konstanten Re-Evaluation sowie Reorganisation unter Hinzunahme neuartiger quantifizierbarer Messparameter (12). Potentiell beteiligt an diesem Prozess sind auch Strain-Parameter, welche in Pilotstudien an verschiedenen Krankheiten bereits vielversprechend getestet wurden (3, 4, 13). Im Rahmen dieser Arbeit werden im Folgenden verschiedene Strain-Parameter an Hand der Erkrankungen AM und HHD erläutert und im Vergleich zu Gesunden evaluiert.

2.2 Akute Myokarditis

Bis zu 12 % aller jungen Erwachsenen mit einem sogenannten plötzlichen Herztod litten zuvor nachweislich an einer AM. Zudem ist sie der Ausgangspunkt für weitere kardiale Erkrankungen, wie beispielsweise die der dilatativen Kardiomyopathie. In der überwiegenden Zahl der Fälle liegt eine infektiöse Genese in Form einer direkten viralen Infektion oder einer post-viralen Immunantwort vor. In manchen beschriebenen Fällen kann allerdings auch eine toxische, ischämische oder mechanische Schädigung des Myokards verantwortlich für die Immunreaktion sein. Trotz unterschiedlicher Ätiologien scheint es eine gemeinsame immunologische Endstrecke mit zellulärer Infiltration, Myokardödem, fibrotischen Narben und Nekrose zu geben (2, 4).

Die Diagnose ist jedoch schwierig und bis jetzt häufig nur durch die Kombination vieler, allein nicht aussagekräftiger Parameter und klinischer Expertise möglich. Die Diagnostik mittels EKG zeigt eine hohe Diversität verschiedenster Auffälligkeiten, welche jedoch alle nur eine geringe Sensitivität und Spezifität aufweisen (14). Serummarker, wie beispielsweise das herzspezifische Troponin T, waren in Studien nur in 35- 45 % der Patientinnen und Patienten mit einer durch myokardiale Biopsie gesicherten AM positiv (15).

Bislang eingesetzte bildgebende Verfahren waren alleinstehend nicht in der Lage eine AM mit befriedigender Sicherheit zu bestätigen oder auszuschließen. Echokardiographisch lassen sich zwar funktionelle Abweichungen wie linksventrikuläre Dysfunktionen, Veränderungen der Myokarddicke oder ein Perikarderguss nachweisen, diese variieren jedoch je nach Schweregrad der Erkrankung stark und haben dadurch nur eine geringe Sensitivität und Spezifität (16). Nuklearmedizinische Methoden sind vor allem auf Grund ihrer Strahlenexposition und gleichzeitig geringer örtlicher Auflösung sowie begrenzter Verfügbarkeit der benötigten Isotope derzeit keine Routineuntersuchungen. Ähnlich wie die Echokardiographie zeigt die kardiale Magnetresonanztomographie eine Kombination aus guter zeitlicher und örtlicher Auflösung und sehr geringer Komplikationsrate, bietet dabei jedoch eine geringere Interobservervariabilität (2).

2.2.1 Kriterien in der CMR

Die CMR hat sich weitläufig als primäre Untersuchungsmethode für Patientinnen und Patienten mit klinischem Verdacht auf eine AM durchgesetzt. Es lassen sich im Vergleich zur Echokardiographie zwei Gruppen von Auffälligkeiten besser quantifizieren:

- (1) morphologisch-funktionelle und
- (2) gewebsbasierte

Zu den erstgenannten zählen vor allem Parameter der linksventrikulären Dysfunktion (Reduktion der Ejektionsfraktion (EF)), das Vorhandensein eines Perikardergusses (32- 57 % der an AM Erkrankten) und eine Myokarddickenveränderung.

Auf die gewebsbasierten Auffälligkeiten soll im Folgenden näher eingegangen werden. So lässt sich beispielsweise das Myokardödem vor allem in T2-gewichteten Sequenzen (z.B.

STIR), aber auch in quantifizierbaren T1- und T2-Maps darstellen. Es ist das morphologische Korrelat der inflammatorischen Schädigung der Zellmembranen und dem damit verbundenen höheren Wassergehalt des Gewebes. In weniger schweren oder diffusen Krankheitsverläufen lässt es sich jedoch häufig nicht nachweisen, weshalb die Sensitivität und Spezifität auch hier limitiert sind. Weiterhin zeigt sich eine entzündungsbedingte Hyperämisierung des betroffenen Myokards, welche durch erhöhte native T1 im Mapping sowie nach Gabe von KM durch „Early Gadolinium Enhancement (EGE)“ in T1-gewichteten Sequenzen auffallen. Hinzu kommt das „Late Gadolinium Enhancement (LGE)“, welches ebenfalls eine Intensitätssteigerung in T1-gewichteten Sequenzen ist, jedoch erst zeitlich verzögert nach der Gabe des Kontrastmittels auftritt. Es ist Ausdruck einer Vergrößerung des Extrazellularraumes. Dieser kann beispielsweise auf Grund einer Nekrose mit nachfolgendem Umbauprozess zur fibrotischen Narbe entstehen und bietet mehr Raum für die Verteilung des Kontrastmittels (2).

Bereits im Jahr 2006 formte sich die „*International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis*“, welche es sich zum Ziel gesetzt hatte, einheitliche CMR basierte Diagnosekriterien für die AM zu schaffen und somit eine Standardisierung und Verbesserung der nicht-invasiven Diagnostik zu erreichen. Schließlich entstand so 2009 die erste Auflage (2) und 2018 die erste Revision (12) der sogenannten Lake Louise-Kriterien. Zusammen mit der Empfehlung, die Sequenzen mittels einer körpernahen Oberflächenspule aufzunehmen, sollten sich dabei in mindestens einer der folgenden Hauptkategorien Auffälligkeiten zeigen, um eine AM wahrscheinlich zu machen:

- (1) myokardiales Ödem, repräsentiert durch globale oder regionale myokardiale Signalintensitätssteigerung in T2-gewichteten Sequenzen oder verlängerte T2-Zeiten in entsprechenden Maps
- (2) nicht-ischämische Myokardläsionen, erkennbar an global oder regional verlängerten T1-Zeiten in entsprechenden Maps, gesteigertem Extrazellulärvolumen oder dem Nachweis von LGE

Die größte Veränderung zu den initialen Kriterien ist dabei die Hinzunahme der in der Zwischenzeit viel untersuchten T1- und T2-Mapping-Parameter. Diese erlauben anhand von

Voxel-basierten Messungen der jeweiligen Relaxationszeiten eine genauere und quantifizierbare Gewebecharakterisierung.

Die Quantifizierbarkeit der Messwerte ist von großem Interesse. Problematisch in der Diagnostik der AM sind nämlich nicht nur die ausgeprägte Varianz in der Schwere, sondern auch die zeitliche Dynamik der Erkrankung. In der subakuten Phase kommt es beispielsweise zu einer zunehmend diffuseren Verteilung der Inflammation und somit auch zu einer homogenen Verteilung der Signalintensität in T2-gewichteten Aufnahmen. Zudem nehmen die punktuelle Hyperämisierung und deren bildmorphologisches Korrelat, das EGE, ebenfalls ab. Somit kann es an Hand von rein qualitativen Daten in der initialen Diagnostik unklar sein, ob es sich um eine weniger stark ausgeprägte oder eine bereits in der Rekonvaleszenzphase befindliche AM handelt. Ebenso kann daran keine Risikostratifizierung vorgenommen werden, welche eine Unterscheidung zwischen Patientinnen und Patienten mit guter Prognose und denjenigen mit einem höheren Risiko für den Übergang in eine dilatative Kardiomyopathie erlaubt. Für beide Unterscheidungen ist es notwendig, quantitative Daten zu erheben. Dies konnte bereits anhand von T1- und T2-Mapping-Parametern gezeigt werden (12, 17).

Neben den vielen genannten, nicht-invasiven Untersuchungsmethoden bleibt die endomyokardiale Biopsie (EMB) laut einer gemeinsam durch die *American Heart Association*, das *American College of Cardiology* und die *European Society of Cardiology* verfassten Leitlinie der Goldstandard zur invasiven Sicherung der Diagnose einer AM. Sie basiert auf der histopathologischen, immunhistochemischen und molekularpathologischen Untersuchung mehrerer Myokardbiopsien. *Cooper et al.* kamen dabei zu dem Schluss, dass die EMB vor allem bei Patientinnen und Patienten mit akuter, neu aufgetretener und schwerer Herzinsuffizienz und solchen, bei denen sich keine klinische Besserung innerhalb der ersten Wochen nach Therapiebeginn zeigt, angewendet werden sollte (18).

Auch die EMB unterliegt jedoch Einschränkungen. Durch die meist transvenöse Zugangsart wird in der Regel das Ventrikelseptum von der rechten Kammer aus biopsiert. Bei einem diffusen Befallsmuster ist zu befürchten, dass teilweise lediglich gesundes Gewebe biopsiert wird und somit eine Fehlbeurteilung folgt („sampling error“). Es hat sich jedoch gezeigt, dass dieser durch gezielte linksventrikuläre Biopsien sowie vorhergehende CMR-basierte Detektion betroffener Areale reduziert werden kann (19).

Des Weiteren existiert kein zufriedenstellender Konsens über Art und Ausmaß der Analyse der Biopsate, was wiederum zu einer erhöhten Interobservervariabilität führt. Zudem ist die Komplikationsrate des Verfahrens relativ breit gestreut. In Abhängigkeit von der Expertise der durchführenden Klinik werden Komplikationsraten für nicht unmittelbar behandlungsbedürftige Ereignisse wie beispielsweise Arrhythmien oder Gefäßkomplikationen im Rahmen von 3- 9 % angegeben. Die Rate akut interventionsbedürftiger Komplikationen wie eines Hämoperikards, hämodynamisch relevanter Perikardergüsse oder Ventrikelrupturen wird jedoch konstant unter 1 % angegeben (2, 20, 21).

2.3 Hypertensive Herzerkrankung

In den europäischen Breitengraden ist die arterielle Hypertonie inzwischen weitläufig als sogenannte Volkskrankheit anerkannt. Das liegt vor allem daran, dass trotz länderspezifischer Unterschiede und einer stark altersabhängigen Entwicklung die Prävalenz in der europäischen Gesamtpopulation im Jahre 2013 bei bis zu 30- 45 % lag (22). Der systemische Bluthochdruck ist zudem nicht nur häufig, sondern auch gefährlich. Er stellt einen signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, das Auftreten von ventrikulären Herzrhythmusstörungen, Vorhofflimmern und ischämischen Ereignissen dar (23-25).

Die systemische Druckerhöhung führt durch eine Steigerung der Nachlast unweigerlich zu einer Anpassungsreaktion des Herzens. Die HHD ist dabei das pathologische Maximalbild dieser Adaptation. Sie besteht aus den makroskopischen Elementen eines hypertrophen, fibrosierenden Umbaus der myokardialen Architektur und der damit einhergehenden diastolischen Dysfunktion. Auf Zellebene kommt es dabei zu einer abnormen Genexpression und Calciumsensitivität der Myozyten sowie zu einem veränderten Bewegungsmuster der kontraktilen Fasern (5). Diese fatale Kombination führt unter anderem durch das gegenüber einer Normalpopulation sechsfach erhöhte Risiko eines Myokardinfarktes zu einer dramatisch erhöhten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität (23).

In Abgrenzung zu ischämischen kardialen Erkrankungen ist es dabei wichtig, den zeitlichen Ablauf der Adaptationsprozesse nachzuvollziehen. Während es bei ersteren erst nach einem

ischämischen Ereignis mit entsprechender myokardialer Schädigung zu Umbauprozessen kommt, entstehen diese bei chronisch progressiven Erkrankungen wie der HHD bereits zu Beginn der Erkrankung. Erst nachdem Anpassungsprozesse des Ventrikels schon weit fortgeschritten sind, kommt es zu klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz. In der latenten Phase kommt es durch die bereits beschriebenen Pathomechanismen zu einer zunehmenden Versteifung des linken Ventrikels (26).

Das Ziel der medizinischen Therapie ist deshalb im Allgemeinen, das Auftreten einer manifesten HHD so lange wie möglich aufzuschieben oder gar gänzlich zu verhindern. Dabei liegt der Fokus darauf, möglichst früh im Verlauf der Grunderkrankung pathologische Adaptationsprozesse festzustellen und durch ein strenges, vorwiegend medikamentöses Regime gegenzusteuern (5, 25).

An HHD Erkrankte lassen sich je nach dominierendem Pathomechanismus zwei verschiedenen heterogenen Gruppen der Herzinsuffizienzen zuordnen. Sofern die systolische Dysfunktion überwiegt, kommt es in der Regel zu einer Abnahme der EF. Damit gehören diese Patientinnen und Patienten zu denjenigen mit einer Herzinsuffizienz mit reduzierter EF (HFrEF).

Bei vornehmlich diastolischer Schädigung hingegen bleibt die EF zumeist über lange Zeit uneingeschränkt. Auf Grund dieser Eigenart und der Tatsache, dass systolische und diastolische Dysfunktionen auch getrennt voneinander vorkommen können, teilt man diese Patientinnen und Patienten in die Gruppe der Herzinsuffizienzen mit erhaltener EF (HFpEF) ein (27). Trotz dieser Unterscheidung kann es im Verlauf auch in der letzteren Gruppe zu den klassischen Symptomen einer HFrEF (Leistungsminderung, Nykturie, Dyspnoe und pulmonale Stauung bis hin zum Lungenödem) kommen. Bereits moderate Formen der symptomatischen HFpEF sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Diese Assoziation ist nachweislich unter Therapie der diastolischen Dysfunktion rückläufig (26, 28).

Um die diastolische Dysfunktion bildgebend darzustellen, braucht es zunächst ein Verständnis der physiologischen Verhältnisse. Normalerweise gliedert sich die Füllungsphase des Herzens in die isovolumetrische Relaxation des Ventrikels und den dadurch folgenden passiven Einstrom von Blut aus den Vorhöfen und die darauffolgende aktive Vorhofkontraktion in der Spätdiastole.

Wenn nun die Compliance des Ventrikels geringer wird, muss ein höherer Füllungsdruck aufgewendet werden, um das gleiche Blutvolumen zu bewegen. Da dieser in der rein passiven, frühdiastolischen Phase nicht erzeugt werden kann, entsteht ein Füllungsdefizit, welches in der Spätdiastole durch eine vermehrte atriale Kontraktion kompensiert werden muss. In der latenten Phase der Erkrankung funktioniert diese Kompensation. Kommt es jedoch zu einem Voranschreiten der myokardialen Umbauprozesse, so steigt durch die atriale Druck- und Volumenbelastung auch der pulmonale Druck und die diastolische Dysfunktion demaskiert sich. In dieser Phase treten typischerweise auch die klassischen Symptome einer HFrEF auf (29).

Mithin ergeben sich drei zentrale diagnostische Kriterien für die diastolische Dysfunktion (27):

- (1) klassische Symptome einer HFrEF
- (2) eine nicht oder nur minimal reduzierte EF (> 50 %) und
- (3) ein erhöhter diastolischer Füllungsdruck als Ausdruck einer verspäteten isovolumetrischen Relaxation bzw. zunehmenden Versteifung des Ventrikels

In der klinischen Praxis hat sich dafür zunehmend die zweidimensionale Doppler-unterstützte Echokardiografie als ein sensitives Verfahren etabliert. Dabei wird zur Abschätzung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVEDP) das Verhältnis der Geschwindigkeiten des bereits erwähnten passiven frühdiastolischen transmitralen Einstroms (E) und der frühdiastolischen Gewebeschwindigkeit des Mitralklappenannulus (E') gemessen.

$$\frac{\text{frühdiastolische Geschwindigkeit des passiven Einstroms (E)}}{\text{frühdiastolische Gewebeschwindigkeit des Mitralklappenannulus (E')}}$$

Bei einer diastolischen Dysfunktion mit konsekutiv erhöhtem LVEDP führt die ventrikuläre Relaxationsstörung zu einer geringeren frühdiastolischen Gewebeschwindigkeit des Mitralklappenannulus. Das E/E'-Verhältnis ist somit insgesamt größer (30). Als weiterer Parameter kommt die Strain-Analyse mittels Speckle-Tracking Echokardiographie (SPE) zunehmend zum Einsatz (31, 32).

2.3.1 Kriterien in der CMR

In den aktuellen, von der *European Association of Cardiovascular Imaging*, der *European Society of Cardiology Council on Hypertension* und der *European Society of Hypertension* herausgegebenen Leitlinien werden als Vorteile der CMR basierten Bildgebung vor allem die hochgradige Reproduzierbarkeit sowie die gegenüber der Echokardiographie deutlich höhere zeitliche und örtliche Auflösung genannt. Als volumetrische Messparameter dienen vor allem die linksventrikuläre Myokardmasse (LVM), die relative Wanddicke und die auf das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (EDV) indizierte LVM. Mit Hilfe eines aus diesen Parametern gebildeten Index lässt sich zwischen konzentrischer und exzentrischer Hypertrophie differenzieren. *Rodrigues et al.* unterschieden hierfür zunächst zwischen normaler und erhöhter LVMI und anhand des Verhältnisses LVM/EDV erneut innerhalb der Gruppen. Somit ergeben sich die folgenden 4 Gruppen (33):

- (1) normale LV-Funktion (n= 41 (47 %); normwertiges LVMI und LVM/EDV)
- (2) LV remodelling (n= 15 (17 %); normwertiges LVMI und erhöhtes LVM/EDV)
- (3) konzentrische Hypertrophie (n= 24 (27 %); erhöhte LVMI und normwertiges LVM/EDV)
- (4) exzentrische Hypertrophie (n= 8 (9 %); erhöhte LVMI und LVM/EDV)

Zur Gewebecharakterisierung kommen zudem T1- und T2-Mapping sowie LGE Sequenzen zum Einsatz. Dennoch wird derzeit keine Empfehlung für den routinemäßigen klinischen Einsatz ausgesprochen. Die CMR sei in Fällen, in denen sich durch den Nachweis von LGE ein therapeutischer Nutzen ergeben könnte, jedoch in Betracht zu ziehen (34).

In echokardiographischen Studien zeigte sich, dass eine überdurchschnittlich erhöhte LVM bei sonst unauffälliger Ventrikelfunktion und -morphologie mit einer latenten, aber dennoch prognostisch relevanten Form der HHD assoziiert ist (35). Gleichzeitig zeigte sich, dass eine Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie (LVH) durch konsequente antihypertensive Therapie möglich ist (36) und das kardiovaskuläre Outcome positiv beeinflusst (37-39). Der Fokus in der Diagnostik der HHD liegt vor allem auf der Früherkennung. Basierend auf der Studienlage steht im Zentrum vor allem die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH). Durch

Ergebnisse der *Framingham Heart Study* wurde ihre herausragende Wichtigkeit als unabhängiger, selbst vom Blutdruck nicht beeinflusster Risikofaktor demonstriert (40).

Insgesamt finden sich somit neben der obligaten Anamnese einer arteriellen Hypertonie in der CMR vor allem die folgenden Befunde (5, 41):

- (1) enddiastolische Septumhypertrophie sowie erhöhte LVM als Ausdruck der LVH
- (2) erhöhte Werte für T1 bei normalen Werten für T2
- (3) charakteristisches fleckartiges, mittmyokardiales, LGE

Verfahren wie die Feature-Tracking CMR (FT-CMR) basierte Strain-Analyse sind Gegenstand aktueller Forschung und somit noch nicht in der klinischen Praxis etabliert. Auf Grund der Quantifizierbarkeit der vor allem im globalen zirkumferentiellen Strain abgebildeten Torsionsbewegung und somit der Rate und des Ausmaßes der diastolischen Relaxation ist sie jedoch vielversprechend (42, 43).

2.4 Strain-Analyse

Entscheidender Unterschied zwischen dem Konzept der Strain-Analyse und den etablierten Methoden zu Quantifizierung myokardialer Bewegung (Gewebsgeschwindigkeit und -verschiebung) ist die Differenzierung zwischen Bewegung und Deformierung.

Ein sich bewegendes Objekt verändert in seiner Aktion zwar durchaus seine Position (Verschiebung), solange sich jedoch alle Einzelteile mit der gleichen Geschwindigkeit bewegen, unterliegt es dabei aber keiner Deformierung. Das Objekt als solches behält also seine Form. Da dies im Falle der Herzkontraktion nicht der Fall ist, ergibt sich, dass Parameter wie die Verschiebung und die Geschwindigkeit nicht ausreichen können, um diesen Prozess umfassend abzubilden. Das lässt sich am einfachsten an der longitudinalen Bewegungsrichtung veranschaulichen. Die Klappenebene des Herzens bewegt sich dabei auf den Apex zu, während dieser weitgehend unbewegt bleibt. Das Ausmaß der Gewebeschwindigkeit und Verschiebung nimmt somit von der Basis zum Apex hin ab. Durch diesen vom Apex ausgehenden Zug ist es möglich, dass auch immobile Segmente des Myokards passiv eine messbare Geschwindigkeit haben und verschoben werden, sich jedoch

nicht deformieren. Erst durch die Hinzunahme eines Parametes für die Deformation - des Strains - lässt sich also zwischen aktiver und passiver Wandbewegung unterscheiden (44-46).

Es existieren verschiedene Definitionen eines Strains. Die gängigste ist die nach *Lagrangian*, welche die Kalkulationen auf der Basis eines fixen Punktes im Myokard durchführt und die Bewegung dieses Punktes im Raum verfolgt. Zum anderen existiert die Eulersche Definition, bei der ein Punkt im Raum als fix definiert wird und die Veränderung der Messwerte an diesem Punkt für die Berechnung maßgeblich ist (43).

Die zuerst genannte Definition ist die unter den dynamischen kardialen Bildgebungsmodalitäten am weitesten verbreitete. Mathematisch lässt sie sich durch folgende Formel ausdrücken:

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

Dabei wird innerhalb eines kleinen Bereiches einer Aufnahme von minimal 8 x 8 Voxeln ein bestimmtes Grauwertmuster identifiziert (L_0), welches dann durch die Software im darauffolgenden Bild der Cine-Sequenz automatisch versucht wird wiederzuerkennen (L). Die Bewegung des Musters gegenüber dem Raum ($L-L_0$) bildet somit die lokale Gewebsbewegung ab (Abbildung 1).

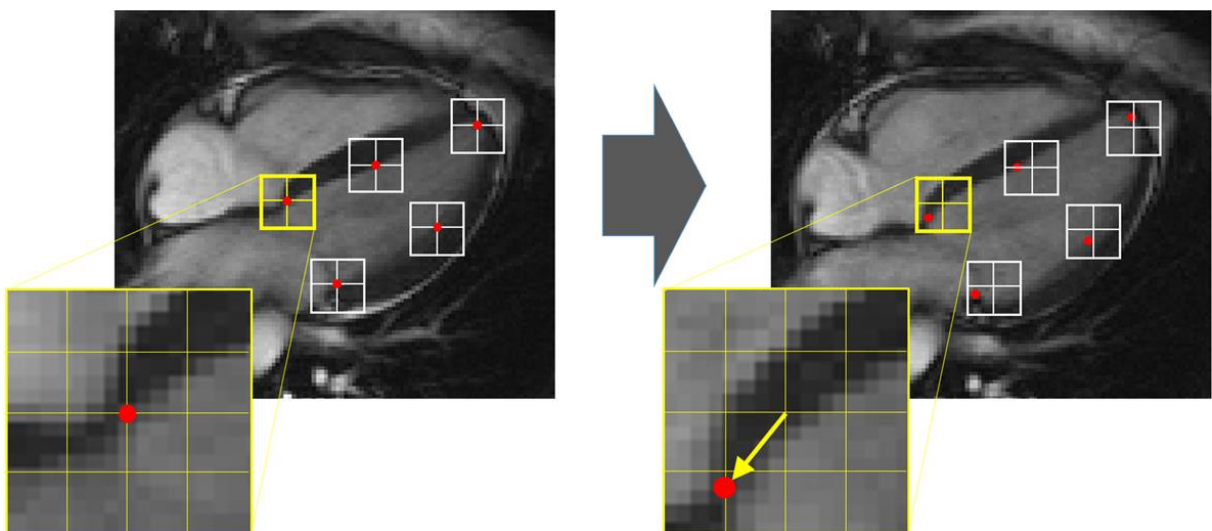


Abbildung 1: Funktionsweise des Feature Trackings. Abbildung aus Pedrizzetti et. al. (47).

Daraus folgt, dass je geringer die zeitliche Auflösung ist, sich die Suchbereiche für die Muster ebenfalls verkleinern und bei gegebener hoher Ortsauflösung die Detektion von selbst kleinsten WBST möglich ist (47-49).

Auf Grund der charakteristischen anatomischen Architektur des linken Ventrikels lassen sich drei Strains berechnen (Abbildung 2):

- (1) der globale zirkumferentielle Strain (GCS), der die vor allem durch subepikardial gelegene Muskelfasern hervorgerufene zirkumferentielle Verkürzung widerspiegelt
- (2) der globale longitudinale Strain (GLS), welcher vor allem die durch die longitudinal orientierte, subendokardiale gelegene Fasern hervorgerufene Verkürzung des Ventrikels abbildet
- (3) der globale radiale Strain (GRS). Dieser ist Ausdruck der Wanddickenzunahme, welche durch das Zusammenwirken der beiden vorherig genannten Deformationen zustande kommt (50).

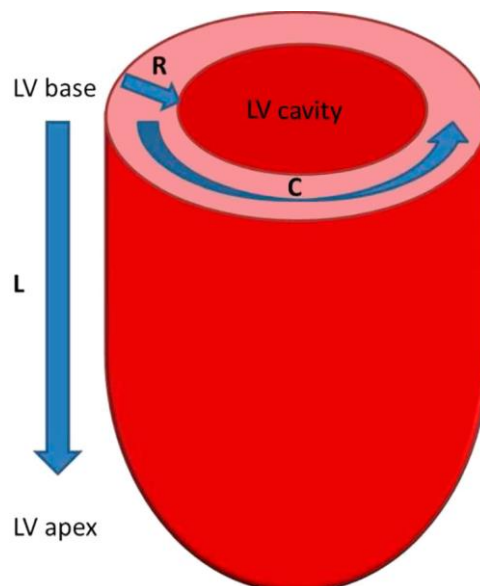


Abbildung 2: Hauptbewegungsrichtungen des Myokards am vereinfachten Beispiel des LV. L = longitudinale Verkürzung, C = zirkumferentielle Verkürzung und R = radiale Verbreiterung. Abbildung aus Scatteia et al. (43).

Die subjektive Einschätzung von regionalen WBST wird vor allem durch die schwierige Abgrenzung zwischen pathologischen und physiologischen Hypomotilitäten erschwert. Letztere kommen auf Grund der komplexen myokardialen Architektur vor allem im rechten, aber auch im basalen Abschnitt des linken Ventrikels vor (51, 52).

Durch die weitgehend automatisierte Berechnung der Strains zeigte sich in Studien eine Reduktion der bei subjektiver Betrachtung in bis zu 14% der Fälle auftretenden interpersonellen Ungenauigkeiten. Dadurch wird die Analyse von WBST sowohl objektiver als auch besser quantifizierbar (53).

Dies zeigt sich auch in mehreren publizierten Arbeiten, welche die Vorteile der CMR basierten Straindiagnostik im Hinblick auf Erkrankungssymptome in präklinischen Stadien unterstreichen (31, 49, 54-60). Herauszustellen ist dabei vor allem die Möglichkeit einer Diagnose vor Beginn weitergehender funktioneller Einschränkungen, wie beispielsweise dem Abfall der EF und den daraus resultierenden früheren Therapiemöglichkeiten (13, 61).

Im Weiteren sollen Vor- und Nachteile verschiedener Möglichkeiten zur Berechnung von Strains beleuchtet werden.

2.4.1 Speckle-tracking Echokardiographie Strain

Die bereits erwähnte SPE ist eine weitläufig verfügbare Untersuchungsmethode, die es erlaubt, mit verhältnismäßig geringem Aufwand myokardiale Strains zu berechnen (62). Sie ist die Weiterentwicklung verschiedener, meist auf Doppler-Echokardiographie basierender Verfahren zur Berechnung von Strain-Parametern. Die im post-processing eingesetzte Software verfolgt dabei kleinste echodichte Flecken („Speckles“) innerhalb des Myokards. Da als Voraussetzungen nur eine Bildrate zwischen 50 und 70 Bildern/s und eine angemessen hohe Bildqualität benötigt werden, bietet sich durch SPE eine sowohl vom Doppler als auch vom Winkel des Schallkopfes unabhängige Möglichkeit regionale WBST objektiv zu quantifizieren (63).

Die benötigte Bildqualität schränkt die Anwendbarkeit der STE dennoch zum Teil erheblich ein. Bedingt durch schlechte Schallfenster oder unerfahrene Untersucher beispielsweise kann die Software nicht ausreichend genaue Messungen vornehmen und keine Strains berechnen. Zudem bezieht sich die STE lediglich auf eine singuläre Herzaktion und ist somit bei Arrhythmien nicht verlässlich durchzuführen (63).

Zahlreiche Vergleichsstudien zwischen STE und FT-CMR zeigten insgesamt eine gute Korrelation zwischen den beiden Techniken (64-68). Die Stärke der STE scheint dabei vor allem die Berechnung des GLS zu sein, während die FT-CMR auch für den GCS konstante

Werte präsentiert und hier auch der GRS, welcher in der STE nicht standardmäßig bestimmt wird, gemessen werden kann (43).

2.4.2 CMR Strain

Obwohl *Zerhouni et al.* bereits im Jahre 1988 mit dem „myokardialen Tagging“ den Grundstein für eine CMR basierte Straindiagnostik gelegt hatten, hat das Verfahren im Gegensatz zur SPE bis heute noch keinen Einzug in die klinische Routine gefunden (69). Das liegt zum einen daran, dass zusätzliche spezielle Sequenzen benötigt wurden und deren Auswertung technisch anspruchsvoll war und zum anderen an der bisher noch fehlenden Erfahrung und Normwerten (1, 70).

Nachdem zunächst in einer Vorbereitungsphase jeweils zu Beginn der Cine-Sequenz orthogonal zueinander verlaufende Markierungen („Tags“) über das Myokard gelegt wurden, konnte die Software daraufhin die Verschiebung dieser Linien verfolgen und dadurch die Herzaktion analysieren. Die zunächst rein visuelle, stark untersucherabhängige Auswertung der potenziellen WBST wurde später zunächst durch halbautomatisches (FINDTAGS) und dann auch vollautomatisches Pixeltracking (Harmonic Phase (HARP)) ersetzt. Auf Grund der dadurch verminderten Anfälligkeit für Interobservervariabilitäten hat sich schließlich HARP durchgesetzt (43).

Problematisch blieb jedoch trotz der Automatisierung die benötigte lange Zeit im post-processing und aufgrund der durch die zusätzlichen Sequenzen benötigten Atempausen bei kritisch Erkrankten. Erschwerend hinzu kam die Tatsache, dass die Tags im Verlauf der Cine-Sequenz zunehmend abblassten und somit gegen Ende der Herzaktion nur noch eine unbefriedigende Abgrenzbarkeit vorhanden war (1). Mehrere Ansätze wie beispielsweise „Phase velocity mapping“, „Displacement encoding with stimulated echoes (DENSE)“ oder „Strain-encoded imaging (SENC)“ brachten über die Zeit geringfügige Verbesserungen, konnten allerdings auf Grund ihrer Natur nie das Problem der zusätzlich benötigten Sequenzen und abblasenden Tags gänzlich überwinden (43).

Erst kürzlich ist es gelungen, Software-Programme zu entwickeln, welche im Rahmen von Post-Processing mit den routinemäßig akquirierten SSFP Cine-Sequenzen einer jeden CMR

arbeiten und an Hand derer myokardiale Strains berechnen können. Dies gelingt durch das semi-automatisch unterstützte Einzeichnen einer enddiastolischen endo- und epikardialen Kontur. Nachfolgend ermittelt die Software dann die Bewegung der Konturen nach den Prinzipien des „optical flow“ (sog. Feature-Tracking) (47). Da die eingezeichneten Konturen anders als die im Tagging verwendeten künstlichen magnetischen Sättigungsmuster keiner Relaxation unterliegen, entfällt das Problem der verblassenden Tags. Zudem wirkt sich die Automatisierung positiv auf die Inter- und Intraobservervariabilität aus (49, 71). Ein weiterer Vorteil sind die im Vergleich zur SPE niedrigeren Anforderungen an die Bildrate, welche mitunter einen Grund der Nichtanwendbarkeit darstellen (13).

Dieses Verfahren birgt neben den Vorteilen der zeiteffizienten Messung mit einhergehender Artefaktminimierung und simultaner Messung aller Parameter mit konstanter örtlicher und zeitlicher Auflösung allerdings auch noch Unsicherheiten. Trotz mehrerer publizierter Arbeiten zur Validierung der Methode ist die Studienlage zur Reproduzierbarkeit von Strains vor allem auf Segmentebene und etwaigen Auflösungsproblemen der Cine-Sequenzen immer noch spärlich (1, 13, 43, 71-73). Erschwerend kommt hinzu, dass es relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen Softwares zu geben scheint und es bisher nicht gelungen ist, einen Konsens bezüglich Referenzwerten zu erwirken (74).

2.4.3 FT-CMR bei Gesunden

Die anfänglich publizierten FT-CMR Studien mit ausschließlich gesunden Freiwilligen hatten zumeist eine vergleichsweise geringe Größe ($n < 50$). Nachdem in zwei der größeren Studien die Konfidenzintervalle der Normwerte für die globalen Strains zunächst nicht überlappten (75, 76), gelang es *Vo et al.* in einer Metaanalyse unter Einbezug von 659 Datensätzen vorläufige Referenzwerte zu definieren. Auch diese sind jedoch nur unter Vorbehalt zu verwenden, da die Basis der Metaanalyse vor allem die bereits erwähnten Studien mit kleinen Populationen waren, unterschiedliche Feldstärken zum Einsatz kamen und man sich lediglich auf einen Softwarehersteller (TomTec®) beschränkte. Zudem fanden sich teilweise signifikante Heterogenitäten zwischen den eingeschlossenen Publikationen, die über die folgenden drei Mechanismen zu erklären versucht wurden:

- (1) die Normwerte könnten von Natur aus zwischen verschiedenen Populationen variieren.
- (2) inter- und Intraobservervariabilität; vor allem vor dem Hintergrund, dass nicht sicher davon ausgegangen werden kann, dass alle Untersucher die gleiche fachliche Qualifikation aufweisen.
- (3) verschiedene Software; um diese Variable so klein wie möglich zu halten, wurden in der Metaanalyse jedoch ausschließlich Studien, welche mit einem bestimmten Programm (TomTec®) gearbeitet haben, eingeschlossen.

Der postulierte Mittelwert (MW) für den GCS lag bei -23.0 % (95% Konfidenzintervall (CI): -24.3 % bis -21.7 %). In Regressionsanalysen ließ sich hierbei zwar ein signifikanter Einfluss der Feldstärke nachweisen, dennoch erwies sich der GCS jedoch über alle eingeschlossenen Studien als der robusteste Parameter mit der niedrigsten Inter- und Intraobservervariabilität.

Der GRS zeigte ein arithmetisches Mittel von 34.1 % (95% CI: 28.5 % bis 39.7 %), ohne signifikante Einflussfaktoren aufzuweisen. Der GLS schließlich zeigte sich bei einem Betrag des MW von 20.1 % (95% CI: 20.9 % bis 19.3 %) mit signifikanter Heterogenität innerhalb der Studien. In weitergehenden Analysen konnte für den GLS kein signifikanter Einfluss von Alter, Feldstärke, Sequenz, MRT Hersteller oder EF gezeigt werden (77).

Aus den seitdem veröffentlichten Studien zu Normalwerten der globalen linksventrikulären Strains sticht vor allem die Arbeit von *Liu et al.* hervor. Hierbei handelt es sich zwar um den Vergleich von 2D und 3D-Strains, das Kollektiv von 100 gesunden Probanden (50 Frauen/ 50 Männer) ist jedoch sehr gut charakterisiert und zudem dekadenweise auf Altersgruppen aufgeteilt. Zudem wurden neben den Referenzwerten der 3D-Strains auch solche für 2D-Strains veröffentlicht (78). Hierbei zeigten sich die Beträge der MW \pm 1 Standardabweichung (SD) der globalen Strains wie folgt: GCS 20.9 ± 3.6 %, GRS 47.6 ± 15.4 % und GLS 19.8 ± 2.9 %. Hierbei zeigte sich im Vergleich zu der erwähnten Metaanalyse ein nicht im 95 % CI enthaltener MW des GCS sowie ein deutlich darüberliegender Wert des GRS. Lediglich der GLS liegt innerhalb des 95 % CI. Die Studie wurde jedoch mit einer anderen Software (cvi42 Circle®) als die in die Metaanalyse eingeschlossenen und ausschließlich bei 1,5 T durchgeführt. Der Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Strains wurde nur für 3D-Strains untersucht.

Die deutlichen Heterogenitäten innerhalb der Literatur wurden durch eine von *Barreiro-Pérez et al.* veröffentlichte Vergleichsarbeit erneut unterstrichen. Hierbei zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede sowohl in der Bedienung als auch in den Strainwerten für GCS und GLS zwischen den vier auf dem Markt derzeit dominierenden Softwares (TomTec®, cvi42 Circle®, Medviso® und Medis®) (74).

2.4.4 FT-CMR bei AM

Bis zu 30 % der Patientinnen und Patienten mit einer durch EMB gesicherten AM entwickelten trotz initial normaler EF innerhalb von 6 Jahren eine symptomatische Herzinsuffizienz (2). Verschiedene auf FT-CMR basierende Studien lassen darauf hoffen, eine frühzeitigere Erkennung derjenigen Patienten zu ermöglichen, welche im Verlauf eine Herzinsuffizienz entwickeln (4).

In einer Arbeit von *Baessler et al.* an Erkrankten mit klinischem Verdacht auf eine AM, welche sich durch Anwendung der Lake Louise-Kriterien jedoch nicht bestätigen ließ, wurden durch eine Strain-Analyse Prädiktoren für das Vorliegen einer AM identifiziert. Dabei wurden sowohl linksventrikuläre als auch rechtsventrikuläre Strain-Parameter erhoben. Es erwiesen sich zunächst der GCS und die rechtsventrikuläre basale zirkumferentielle Strainrate ($BCSR_{RV}$) als die vielversprechendsten Prädiktoren für eine AM. Die Grenzwerte von einer $BCSR_{RV}$ größer als $-0,77 s^{-1}$ und einem GCS kleiner als 29 % führten in der Trennung zwischen gesunden Freiwilligen und nach den Lake Louise-Kriterien unauffälligen Patientinnen und Patienten zu einer Sensitivität von 70 % und einer Spezifität von 90 %. Bei schon im konventionellen CMR auffälligen Befunden lagen die jeweiligen Werte bei 89 % beziehungsweise 80 %. Zu beachten war allerdings die kleine Stichprobengröße der nach den Lake Louise-Kriterien unauffälligen Subgruppe ($n= 14$), weshalb die Ergebnisse nur mit Vorsicht auf die Allgemeinheit übertragen werden konnten (4).

In einer weiterführenden Studie mit einem größeren Kollektiv ($n= 67$) mit Verdacht auf eine AM und normaler EF erwies sich der $BCSR_{RV}$ jedoch nicht mehr als maßgeblich, um eine AM zu detektieren. Die Autoren kamen zu dem Fazit, dass der GCS sinnvoll, als alleinstehender Parameter allerdings auf Grund seiner großen Spannweite nicht geeignet sei, um

ausreichend sicher zwischen Gesunden und Erkrankten zu differenzieren. Dafür gelte es vielmehr die richtige Kombination verschiedener diagnostischer Ansätze zu finden und somit die diagnostische Sicherheit zu maximieren. In multiparametrischen Kombinationen von GCS (Grenzwert $\geq -25\%$) mit T2 Mapping-Parametern und positivem LGE ließen sich Sensitivität und Spezifität auf 97 % respektive 82 % steigern (3).

2.4.5 FT-CMR bei HHD

Es finden sich derzeit nur wenige Arbeiten zu FT-CMR in Bezug auf die Charakterisierung von Patientinnen und Patienten mit HHD. Die Literatur beschränkt sich hier im Wesentlichen auf SPE-basierte Messungen des GLS. *Saito et al.* zeigten im Rahmen einer retrospektiven Analyse von 72 HHD Fällen, dass der GLS einen Risikoscore (bestehend aus Alter, dem Vorhandensein von Vorhofflimmern und konzentrischer Ventrikelhypertrophie) für schwere kardiologische Komplikationen sinnvoll ergänzen kann. Weitere Studien zeigten eine Assoziation zwischen Hospitalisierungsrate und vermindertem GLS für an HFpEF Erkrankte (79). *Galderisi et al.* gelang es zudem ebenfalls in einem Kollektiv von Patientinnen und Patienten mit HFpEF die Überlegenheit von GLS gegenüber der EF in Bezug auf die Charakterisierung der systolischen Dysfunktion darzulegen (32).

Zudem wird an Hand von durch FT-CMR gewonnener Daten diskutiert, dass in frühen Stadien chronisch progressiver subendokardialer Schäden wie der HHD eine reaktive subepikardiale Hypertrophie stattfinden könnte. Dieser Mechanismus verliert mit dem Fortschreiten der Erkrankung und zunehmend transmuralem Schädigungsmuster jedoch im Laufe der Zeit vermutlich an Bedeutung (80).

Frühere, auf Tagging basierende Studien fokussierten sich insbesondere auf die Visualisierung der durch die Relaxationsstörung fortschreitenden diastolischen Dysfunktion (81). Diese wurden allerdings auf Grund der bereits in 2.4.2 erwähnten technischen Schwierigkeiten nie in der klinischen Routine implementiert.

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 CMR

Alle Patientinnen und Patienten sowie die gesunden Freiwilligen unterzogen sich einer CMR-Untersuchung bei 3 T (Magnetom Prisma® und Skyra®, Siemens Healthineers). Zur Akquisition des Signals wurden eine ventral platzierte 18-Kanal Body-Spule (Body 18®, Siemens Healthineers) sowie i.d.R. zwei der in den Untersuchungstisch integrierten Spulenelemente der Spine array-Spule verwendet. Zudem wurden die Sequenzen mit Hilfe eines MRT-tauglichen EKG-Systems jeweils R-Zacken getriggert aufgenommen. Im Rahmen aller Untersuchungen wurde zudem intravenös KM (Gadotersäure, Dotarem®) mit einer Dosis von je 0.2 mmol/kg Körpergewicht verabreicht.

3.2 Untersuchungskollektive

3.2.1 Gesunde Freiwillige

Als gesundes Kontrollkollektiv dienten 64 Freiwillige, welche in einer vorherigen Arbeit prospektiv rekrutiert und eingeschlossen worden waren, um Referenzwerte für T1- und T2-Mappingwerte zu ermitteln. Die Untersuchung der Probandinnen und Probanden wurde im Vorfeld durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt (Referenznummer 837.196.13 (8881-F)).

Ausschlusskriterien waren hierbei sowohl das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren wie eine positive Raucheranamnese oder das Vorliegen eines Diabetes mellitus als auch eine positive kardiale Krankheitsanamnese. Für die vorliegende Arbeit wurden sodann Personen ausgeschlossen, bei welchen sich in der CMR abnormale Ventrikeldimensionen zeigten, sowie solche mit dem Nachweis von LGE. Von den initial 64 Freiwilligen musste so eine Person aufgrund einer bisher unerkannten kardialen Grunderkrankung und zwei aufgrund von fehlenden Cine-Sequenzen ausgeschlossen

werden. Es verblieben demnach 29 weibliche (48 %) und 32 männliche (52 %) gesunde Freiwillige (n= 61), welche wiederum gleichmäßig auf drei Altersgruppen von 20-40, 41-60 und 61-80 verteilt waren.

3.2.2 Patienten mit akuter Myokarditis

Die 43 Patientinnen und Patienten mit AM teilten sich auf in 11 Frauen (26 %) und 32 Männer (74 %), welche innerhalb eines dreijährigen Zeitraums zwischen September 2014 und 2017 eine CMR mit der Diagnose einer AM erhalten hatten. Sie wurden retrospektiv in diese Arbeit eingeschlossen.

Der initiale Verdacht auf eine AM basierte hierbei auf einer Kombination verschiedener klinischer Symptome. Dazu gehörten die Präsentation mit infarkt-ähnlicher Symptomatik (26/43 Patienten, 61 %), erhöhte Werte im hochsensitiven Test auf Troponin I (26/42 Patienten, 61 %), neu aufgetretene EKG-Veränderungen (7/43 Patienten, 16 %), Auffälligkeiten in der Echokardiographie (9/43 Patienten, 21 %) sowie eine Infektion der oberen Atemwege, die weniger als zwei Wochen zurücklag (17/43 Patienten, 40 %). In diesem Kollektiv erhielten zudem 13/28 (48 %) der über 25-Jährigen eine Koronarangiographie zum invasiven Ausschluss einer chronischen oder akut ischämischen Genese der Symptomatik. Ein pathologischer Koronarbefund galt dabei als Ausschlusskriterium. Unter der Altersgrenze von 25 Jahren wurde auf Grund der sehr geringen Prätestwahrscheinlichkeit für eine KHK keine Koronarangiographie durchgeführt. Die Diagnose der AM wurde in der CMR auf Grund eines myokardialen Ödems in T2-gewichteten Sequenzen sowie charakteristischem LGE gestellt. Diese Kriterien decken sich mit den 2018 veröffentlichten Revisionen der Lake Louise-Kriterien.

3.2.3 Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung

Für die Kohorte mit HHD wurden 28 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, welche im bereits genannten Dreijahreszeitraum nach einer CMR die Diagnose einer HHD erhalten hatten. Die 28 Patientinnen und Patienten mit HHD teilten sich auf in 7 Frauen (25 %) und 21 Männer (75 %).

Als Diagnosekriterien wurden hierbei das Vorhandensein einer chronischen arteriellen Hypertonie, eine Septumhypertrophie > 11 mm, verlängerte T1-Relaxationszeiten sowie charakteristisches LGE verwendet. Alle gemessenen Werte für T2 lagen innerhalb des lokalen Referenzbereiches. 13/28 Patienten (26 %) unterzogen sich einer Koronarangiographie, um eine chronische oder akut ischämische Genese auszuschließen. Auch hier galt ein pathologischer Koronarbefund als Ausschlusskriterium. Sofern zwar CMR basierte Kriterien erfüllt, jedoch keine arterielle Hypertonie oder eine andersartige myokardiale Speicherkrankheit dokumentiert waren, wurden diese Fälle ebenfalls von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

3.2.4 CMR Analyse der Volumetrie und Strains

Die Analyse der CMR Datensätze erfolgte mittels einer dafür spezialisierten, frei erwerblichen FT-CMR-Software (cvi42 Circle[®], Circle Vascular Imaging, Canada; Version 5.6.2). Hierzu wurden die akquirierten Datensätze zunächst importiert und die SSFP Cine-Sequenzen der Kurzachse sowie des 4-Kammer-Blicks und des linksventrikulären 2-Kammer-Blicks identifiziert. Im Anschluss wurden gemäß der *Guidelines by the SCMR Board of Trustees Task Force on standardized post processing* (82) semi-automatisch endo- und epikardiale Konturen in der Endsystole sowie Enddiastole eingezeichnet. Für die volumetrischen Berechnungen der Funktionsparameter EF und EDV wurde als erste Schicht in der Kurzachse jeweils der Schnitt gewählt, bei dem im linken Ventrikel mindestens 50 % durchgehendes Myokard zu erkennen war. Der linksventrikuläre Ausflusstrakt wurde jeweils bis zur Aortenklappe verfolgt (Abbildung 3).

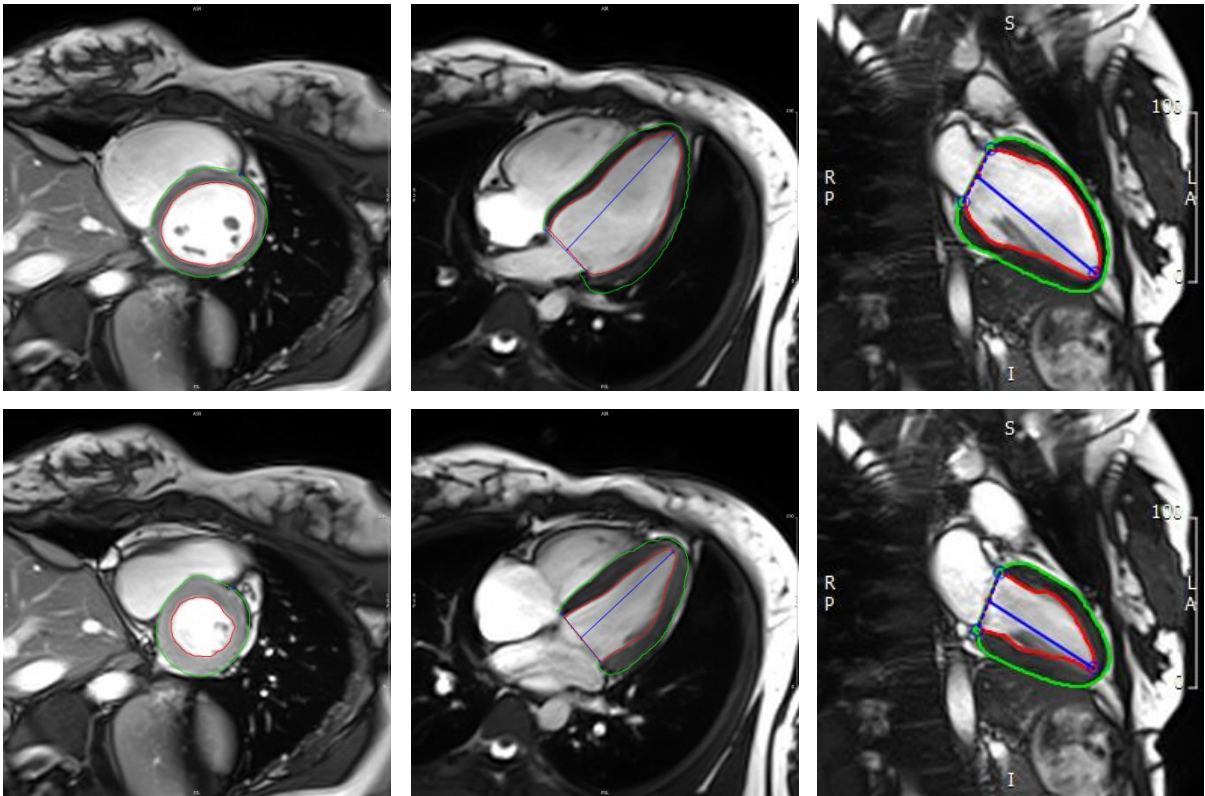


Abbildung 3: Enddiastolische und endsystolische endo- sowie epikardiale Konturen in cvi42 Circle® am Beispiel einer gesunden Freiwilligen

Die Berechnung der LVM erfolgte planimetrisch und automatisiert. Dabei wurde durch Subtraktion der endo- von den epikardialen Konturen, unter Einbezug der jeweiligen Schichtdicke und der Anzahl an Schichten, mit einem zugrundeliegenden spezifischen Myokardgewicht von 1.05 g/ml die LVM berechnet. Die Papillarmuskeln wurden hierfür nicht der ventrikulären Masse hinzugerechnet. Patientenbezogene Daten wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht wurden den jeweiligen elektronischen radiologischen Anforderungsbögen entnommen. Die Berechnung der KOF erfolgte nach *Mosteller* (83):

$$KOF \text{ (in } m^2) = \sqrt{\frac{\text{Körpergröße (in cm)} \times \text{Körpergewicht (in kg)}}{3600}}$$

Diese wurde sodann verwendet, um die erhobenen volumetrischen Parameter zu normieren. Es ergeben sich mithin EDVI (EDV/KOF) sowie LVMI (LVM/KOF).

Für die Berechnung des GCS sowie GRS wurde in der Kurzachse als erste Schicht diejenige gewählt, auf der sowohl in Enddiastole und Endsystole ein geschlossener Ring

linksventrikulären Myokards zu erkennen war (3). Die Berechnung des GLS erfolgte an Hand der Konturen in den beiden langen Achsen. Um eine Vergleichbarkeit der Strains zu gewähren, wurde hierbei darauf geachtet, dass für alle Achsen jeweils in der gleichen Phase die systolischen und diastolischen Konturen eingezeichnet waren (Abbildung 4).

Schichten, auf denen Teile des linksventrikulären Ausflustraktes angeschnitten waren, wurden entsprechend des Benutzerhandbuchs der Software von der Strainmessung ausgeschlossen. Zudem wurde die longitudinale Ausdehnung des Ventrikels stets in beiden langen Achsen definiert. Im Nachhinein wurden die Konturen auf mögliche artefaktbedingte Fehler hin überprüft und gegebenenfalls manuell korrigiert.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden die Einflussfaktoren Alter und Geschlecht auf die bei Gesunden erhobenen Strain-Parameter untersucht. Zudem erfolgen eine Indizierung der globalen Strains sowie die Evaluation des dadurch erzielten diagnostischen Mehrwertes im Hinblick auf die Differenzierung zwischen Gesunden und AM bzw. HHD Erkrankten.

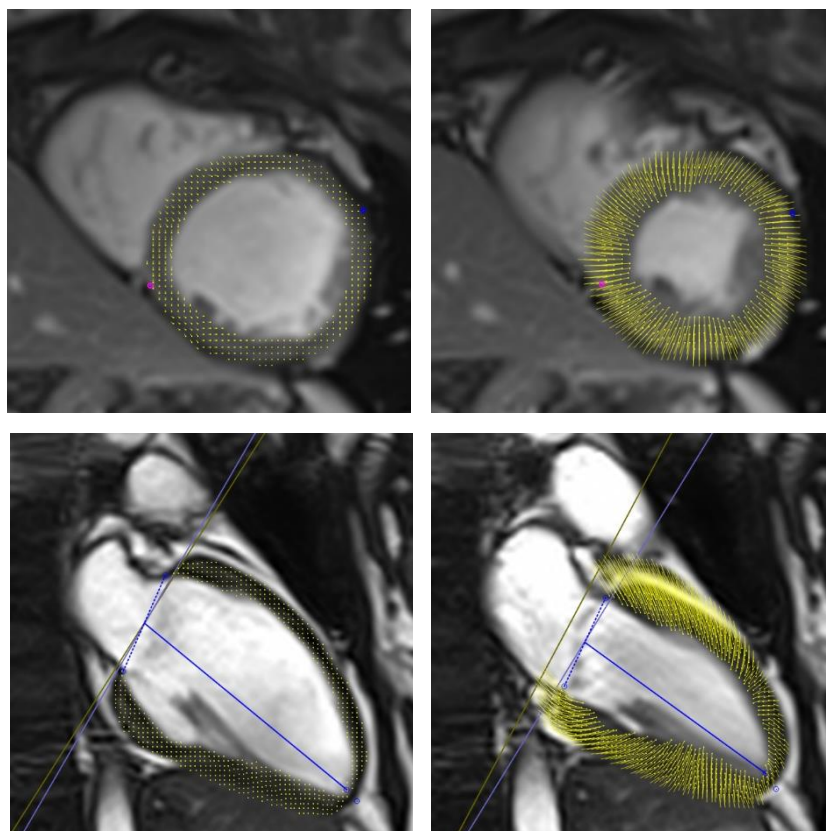


Abbildung 4: Feature-Tracking in cvi42 Circle®. Zu sehen sind jeweils die Endsystole und Enddiastole der Kurzachse und des Zweikammerblicks, 21-jährige Probandin.

3.2.5 rStrains

Aufgrund ihrer Natur als Deformationsvektoren ändern sich Strain-Parameter auch bei Gesunden durch die vom Habitus und Trainingszustand abhängige myokardiale Architektur. Analog zur Verwendung indizierter volumetrischer Parameter erfolgte deshalb eine Normierung der Strain-Parameter. Diese erfolgte jedoch auf Grund des direkten Bezugs zum Myokard nicht auf die KOF, sondern auf die in der Diastole gemessenen LVMI. Mit der nachfolgenden Formel wurden die Strain Indices (im Folgenden rStrains – rGCS, rGRS und rGLS) gebildet:

$$rStrain = \frac{|Strain|}{LVMI}$$

Auf Grund der Verwendung des Betrags der Strainwerte sind rStrains immer positiv. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird im Weiteren auf das Nennen der Einheit der rStrains ($\frac{\% \times m^2}{g}$) verzichtet.

3.2.6 Statistische Analyse

Zur deskriptiven und explorativen statistischen Auswertung wurden frei erwerbliche Statistikprogramme verwendet (IBM SPSS® Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp. sowie MedCalc for Windows, Version 15.0. MedCalc Software, Ostend, Belgium). Es erfolgte eine statistische Beratung durch Herrn Philipp Mildenberger aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz.

Normalverteilte kontinuierliche Variablen (KOF_{AM} , KOF_{HHD} , $EF_{Gesunde}$, EF_{HHD} , EDV_{AM} , EDV_{HHD} , $EDVI_{Alle}$, $LVMI_{Gesunde}$ und $LVMI_{AM}$) wurden jeweils als $MW \pm 1 SD$ angegeben, während nicht-normalverteilte Daten ($KOF_{Gesunde}$, EF_{AM} , $EDV_{Gesunde}$, sowie LVM_{Alle}) als Median \pm Quartilabweichung (QD) angegeben wurden. Kategoriale Variablen wurden als absolute Zahlen mit jeweiliger Prozentzahl ausgedrückt. Zum Vergleich von Alter, KOF, EF, EDV, LVM, EDVI sowie LVMI und der Strain-Parameter innerhalb der Kollektive wurde für normalverteilte Stichproben der *t*-Test für unabhängige Stichproben sowie für nicht-normalverteilte Stichproben der Mann-Whitney-*U*-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Die Trennschärfe zwischen den verschiedenen Kollektiven wurde mit Hilfe von

Receiver Operating Characteristics (ROC)-Kurven und deren jeweiliger Fläche unter der Kurve (AUC) untersucht. Diese wurden in paarweisen Vergleichen unter Verwendung des DeLong-Tests miteinander verglichen (84).

Als statistisch signifikant werden p-Werte bezeichnet die lokal kleiner als 5 % sind.

4 Ergebnisse

4.1 Gesunde Freiwillige

Die mittlere EF lag bei $60.0 \pm 5.9 \%$, das mittlere EDVI bei $79.3 \pm 12.3 \text{ ml}$ mit einer mittleren LVMI von $59.0 \pm 8.8 \text{ g/m}^2$. Das mittlere Alter lag dabei bei 48 ± 15 Jahren mit einer Spanne von 21 bis 72 Jahren (Abbildung 5).

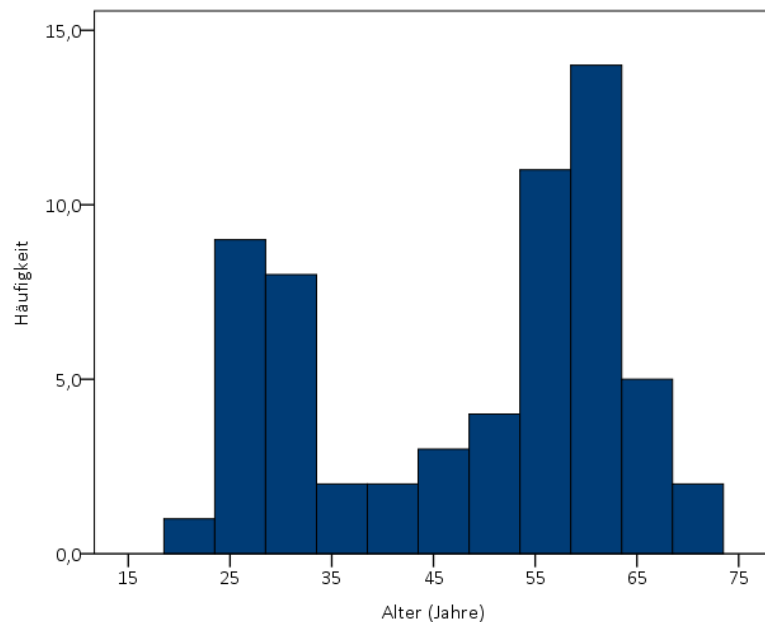


Abbildung 5: Histogramm der Altersverteilung bei Gesunden

Weitere Ausgangsmerkmale sowie volumetrische Parameter der gesunden Freiwilligen finden sich in Tabelle 1, eine nach Geschlechtern aufgeteilte Betrachtung findet sich unter Anhang 1.

4.1.1 Strain-Referenzwerte

Für den linken Ventrikel zeigten sich die folgenden Referenzwerte für Frauen/ Männer: GCS $20.6 \pm 2.2 \%$ / $19.2 \pm 2.5 \%$, GRS $39.6 \pm 6.7 \%$ / $34.4 \pm 7.2 \%$ und GLS $21.8 \pm 2.4 \%$ / $19.3 \pm 2.3 \%$ (Abbildung 6). Aufgrund der einfacheren graphischen Darstellbarkeit werden in dieser Arbeit die Beträge der jeweiligen Strainwerte verwendet.

Im Vergleich zwischen den beiden Geschlechtern zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede. Die hier vorliegenden Werte für Frauen lagen für den GCS im Schnitt 7 % höher als die für Männer ($p = .022$), während der GRS und GLS jeweils um durchschnittlich 13 % höher lagen ($p = .013$ bzw. $p < .001$).

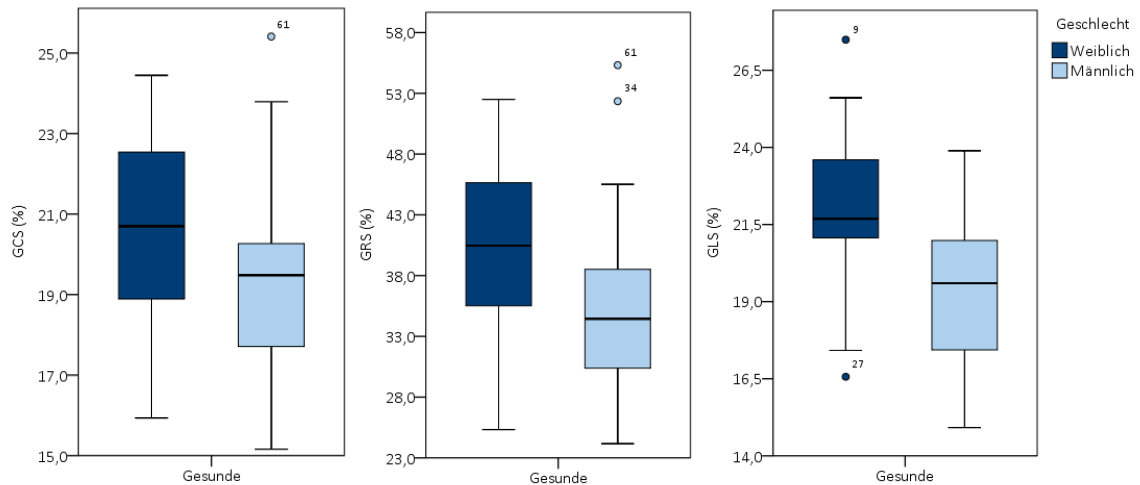


Abbildung 6: Geschlechtergetrennte Boxplots der globalen Strains bei Gesunden

Die rStrains ergaben in der Gruppe der gesunden Freiwilligen die folgenden Mittelwerte für Frauen/ Männer: $rGCS\ 0.39 \pm 0.07 / 0.31 \pm 0.06$, $rGRS\ 0.75 \pm 0.16 / 0.56 \pm 0.14$ und $rGLS\ 0.31 \pm 0.06 / 0.31 \pm 0.06$ (Abbildung 7). In der nach Geschlechtern getrennten Betrachtung der rStrains zeigten sich auch nach erfolgter Indizierung noch statistisch signifikante Unterschiede.

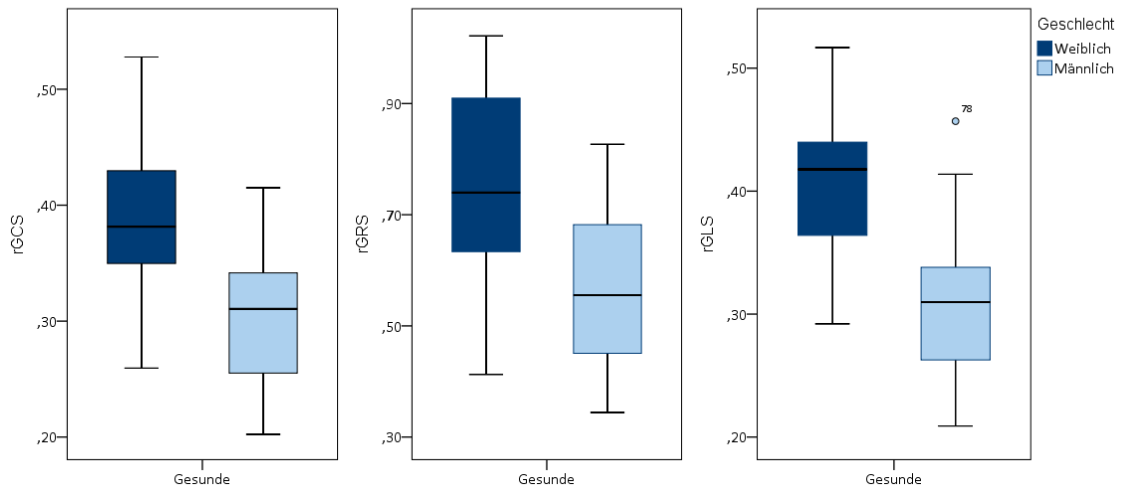


Abbildung 7: Geschlechtergetrennte Boxplots der rStrains bei Gesunden

4.1.1.1 Altersspezifische Referenzwerte

In Bezug auf das Alter fand sich zwar ein in Abbildung 8 dargestellter minimaler Trend zu zunehmenden Beträgen der Strainwerte im Alter, zwischen den drei Altersgruppen fanden sich jedoch keine statistischen Auffälligkeiten. Im Weiteren wurde deshalb auf eine altersspezifische Betrachtung verzichtet.

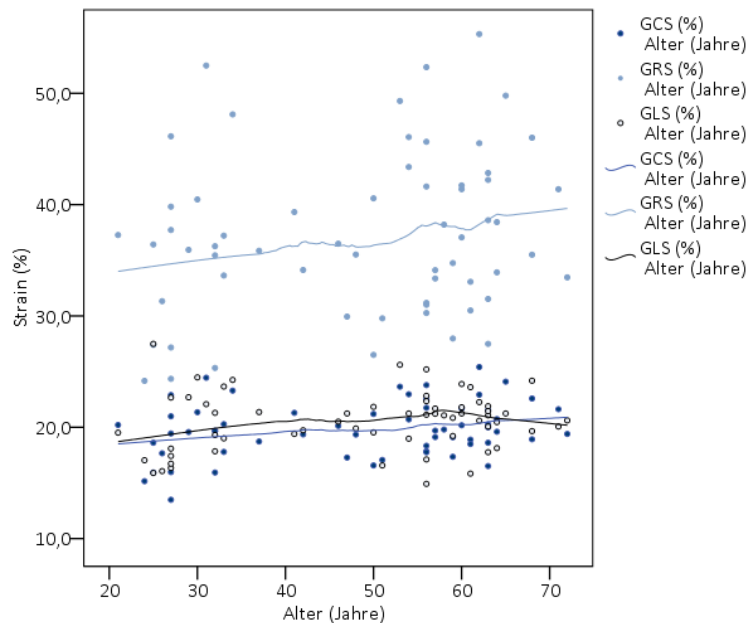


Abbildung 8: Streudiagramm der altersabhängigen Strainwerte bei gesunden Freiwilligen. Die Ausgleichslinien stellen gleitende Mittel dar.

4.2 Patienten mit akuter Myokarditis

Die mittlere EF lag bei 54.3 ± 11.5 % mit einer mittleren LVMI von 68.7 ± 9.1 g/m². Das mittlere Alter lag dabei bei 35 ± 15 Jahren mit einer Spanne von 13 bis 68 Jahren (Abbildung 9).

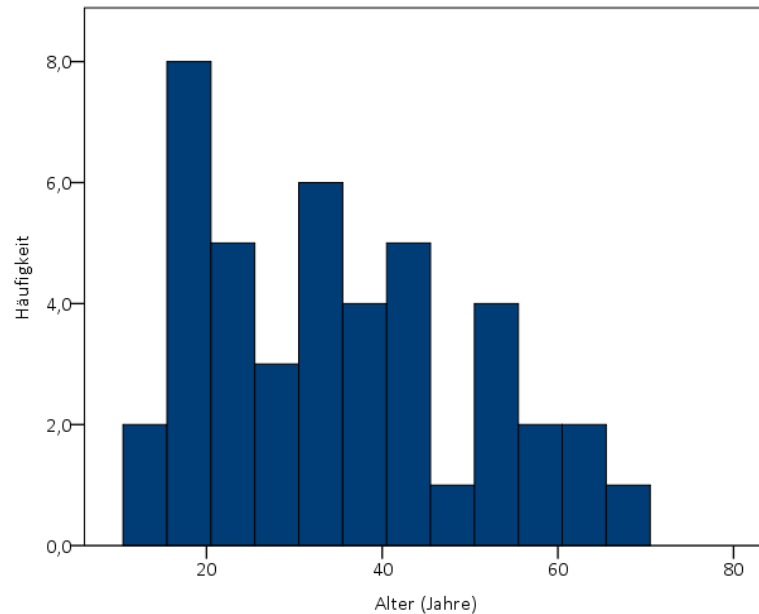


Abbildung 9: Histogramm der Altersverteilung bei an AM Erkrankten

Weitere Ausgangsmerkmale sowie volumetrische Parameter der an AM Erkrankten finden sich in Tabelle 1, eine nach Geschlechtern aufgeteilte Betrachtung findet sich unter Anhang 1.

Zudem zeigten sich bei 88.4 % der an AM Erkrankten erhöhte Werte für T2. In fettsupprimierten, ödemsensitiven Sequenzen zeigten sich bei allen Fällen (100 %) Auffälligkeiten. Nach intravenöser KM-Gabe zeigte sich in 97.7 % der Fälle typisches subepikardiales bis mittmyokardiales LGE.

4.2.1 Strains bei akuter Myokarditis

Es ließen sich die folgenden Strainwertbeträge für Frauen/ Männer feststellen: GCS 16.7 ± 2.7 %/ 16.1 ± 2.9 %, GRS 30.5 ± 7.0 %/ 29.2 ± 6.6 % und GLS 17.7 ± 3.6 %/ 17.6 ± 3.9 %

(Abbildung 10). In der geschlechtsspezifischen Betrachtung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

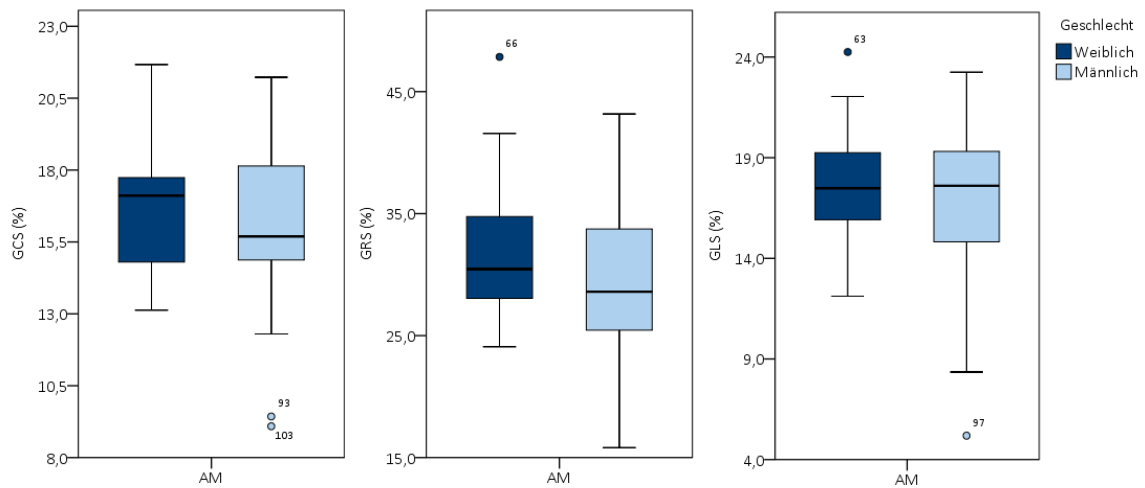


Abbildung 10: Geschlechtergetrennte Boxplots der globalen Strains bei an AM Erkrankten

Die rStrains ergaben in der Gruppe der an AM Erkrankten die folgenden Mittelwerte für Frauen/ Männer: rGCS: 0.28 ± 0.08 / 0.23 ± 0.06 , rGRS: 0.55 ± 0.16 / 0.42 ± 0.13 und rGLS: 0.30 ± 0.08 / 0.24 ± 0.07 (Abbildung 11). In der geschlechtsspezifischen Analyse der rStrains zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für alle rStrains.

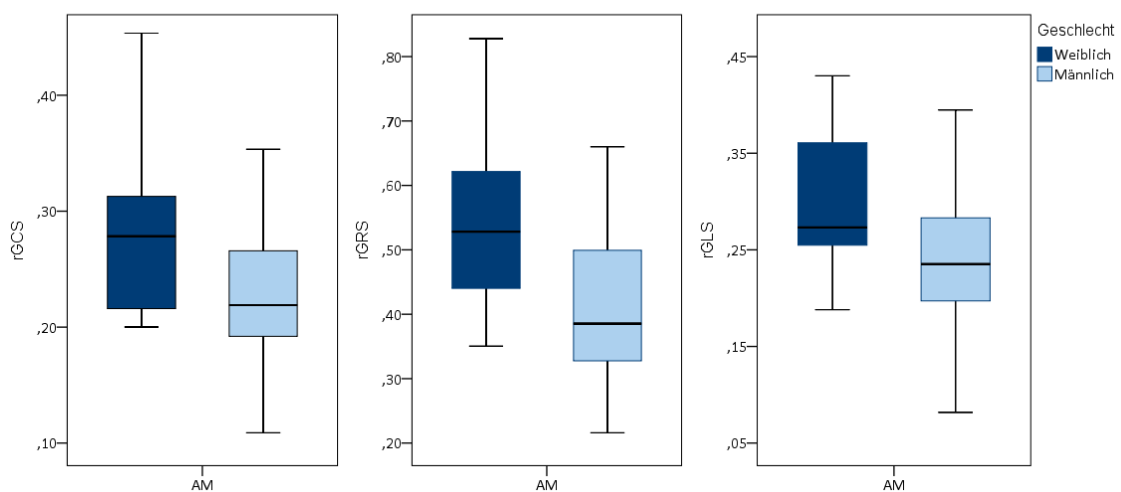


Abbildung 11: Geschlechtergetrennte Boxplots der rStrains bei an AM Erkrankten

4.3 Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung

Die mittlere EF lag bei 48.3 ± 20.5 % mit einer mittleren LVMI von 87.5 ± 21.1 g/m². Das mittlere Alter lag bei 60 ± 13 Jahren mit einer Spanne von 35 bis 87 Jahren (Abbildung 12).

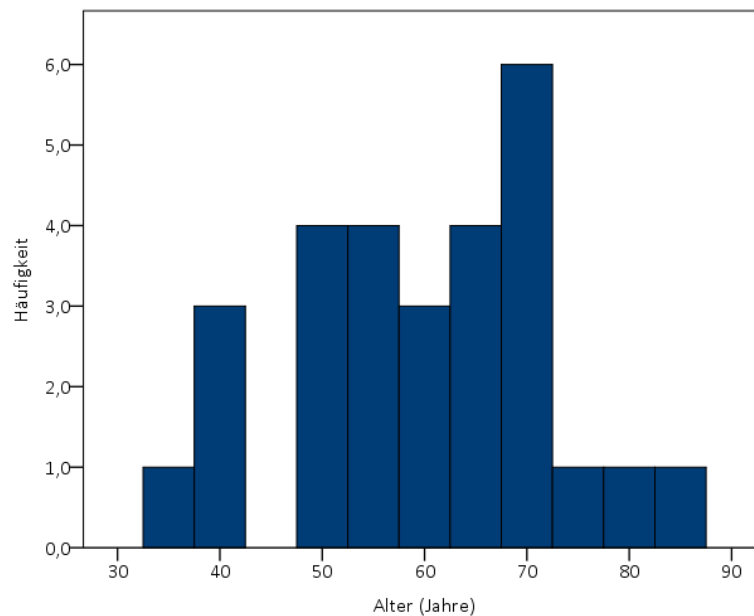


Abbildung 12: Histogramm der Altersverteilung bei an HHD Erkrankten

Weitere Ausgangsmerkmale sowie volumetrische Parameter der an HHD Erkrankten finden sich in Tabelle 1, eine nach Geschlechtern aufgeteilte Betrachtung findet sich unter Anhang 1.

Des Weiteren zeigten 96.2 % dieser Patientinnen und Patienten eine in der Diastole gemessene Septumhypertrophie > 11 mm sowie in 71.4 % der Fälle verlängerte, in T1 Maps gemessene Relaxationszeiten. Zudem zeigte sich in 85.7 % der Fälle nach intravenöser KM-Applikation ein charakteristisches LGE-Muster. Die T2 befand sich hingegen in 82.1 % der Fälle im Normalbereich.

4.3.1 Strains bei hypertensiver Herzerkrankung

Die an HHD Erkrankten wiesen die folgenden MW für Frauen/ Männer auf: GCS 13.4 ± 3.3 %/ 14.4 ± 4.6 %, GRS 24.5 ± 8.0 %/ 26.2 ± 10.3 % und GLS 13.3 ± 3.6 %/ 13.7 ± 4.7 % (Abbildung 13). In der geschlechtsspezifischen Betrachtung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

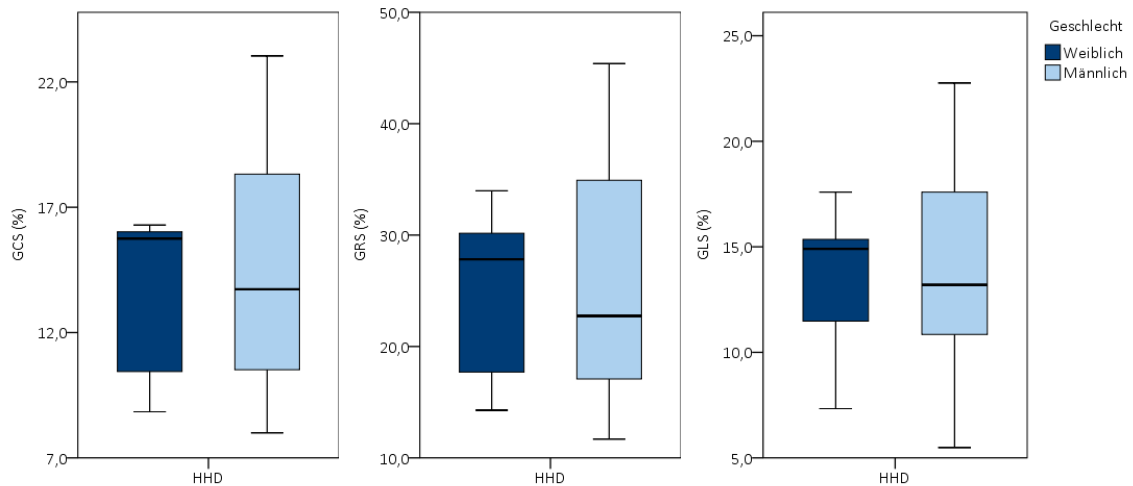


Abbildung 13: Geschlechtergetrennte Boxplots der globalen Strains bei an HHD Erkrankten

Die rStrains ergaben in der Gruppe der an HHD Erkrankten die folgenden MW für Frauen/ Männer: rGCS 0.16 ± 0.07 / 0.18 ± 0.07 , rGRS 0.31 ± 0.16 / 0.33 ± 0.18 und rGLS 0.16 ± 0.07 / 0.17 ± 0.08 (Abbildung 14). Es zeigten sich erneut keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten.

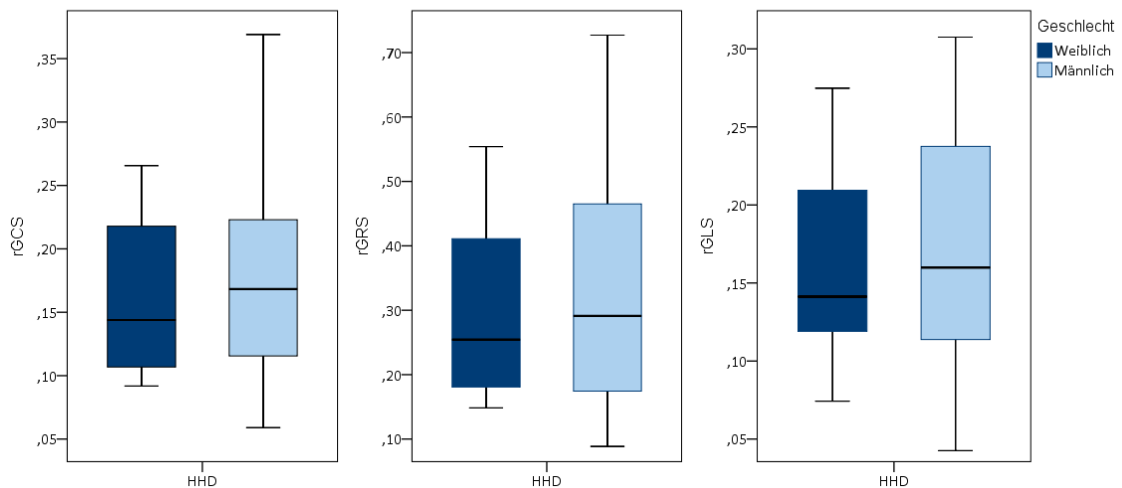


Abbildung 14: Geschlechtergetrennte Boxplots der rStrains bei an HHD Erkrankten

4.4 Vergleich der Kollektive

4.4.1 Ausgangsmerkmale und Volumetrie

Im Vergleich zwischen den Patientenkollektiven sowie den gesunden Freiwilligen zeigten sich in Abhängigkeit der verglichenen Gruppen unterschiedliche statistisch signifikante Unterschiede.

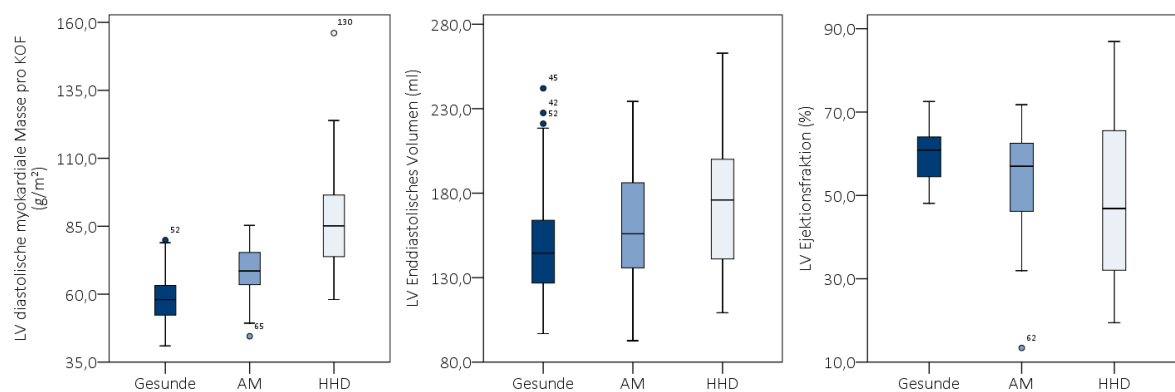


Abbildung 15: Boxplots zum Vergleich der volumetrischen Parameter EF, LVMI und EDV

Im Vergleich zwischen Gesunden und an AM Erkrankten waren sowohl das Alter, die EF, die LVM sowie die LVMI statistisch signifikant unterschiedlich, während sich die Gesunden von den Patientinnen und Patienten mit HHD zudem auch in Bezug auf das EDV statistisch signifikant unterschieden (Abbildung 15). Im Vergleich der beiden Patientenkollektive untereinander zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf Alter, LVM und LVMI. Ein detaillierter Vergleich der drei Gruppen findet sich in Tabelle 1.

Vergleich der Ausgangsmerkmale und Volumetrie			
	Gesunde Freiwillige (n= 61)	Akute Myokarditis (n = 43)	Hypertensive Herzerkrankung (n =28)
Alter (Jahre)	48 ± 15	35 ± 15 ^a	60 ± 13 ^{b, c}
KOF (m ²)	1.89 ± 0.23	1.94 ± 0.27	2.05 ± 0.26 ^b
EF (%)	60.0 ± 5.9	54.3 ± 11.5 ^a	48.3 ± 20.5 ^b
EDV (ml)	150.5 ± 34.0	159.2 ± 34.7	173.6 ± 41.9 ^b
LVM (g)	112.4 ± 27.5	133.8 ± 25.7 ^a	178.6 ± 47.1 ^{b, c}
EDVI (ml/m ²)	79.3 ± 12.3	81.8 ± 12.6	85.2 ± 19.2
LVMI (g/m ²)	59.0 ± 8.8	68.7 ± 9.1 ^a	87.5 ± 21.1 ^{b, c}
LVM/EDV (g/ml)	0.75 ± 0.12	0.84 ± 0.16	1.05 ± 0.23

^a Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Patientinnen und Patienten mit AM
^b Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Patientinnen und Patienten mit HHD
^c Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten mit AM und HHD

Tabelle 1: Vergleich der Ausgangsmerkmale und Volumetrie zwischen den Kollektiven

4.4.2 Strains

Analog zu den volumetrischen Parametern ließen sich auch im Vergleich der Strains zwischen den Kollektiven statistisch signifikante Unterschiede nachweisen.

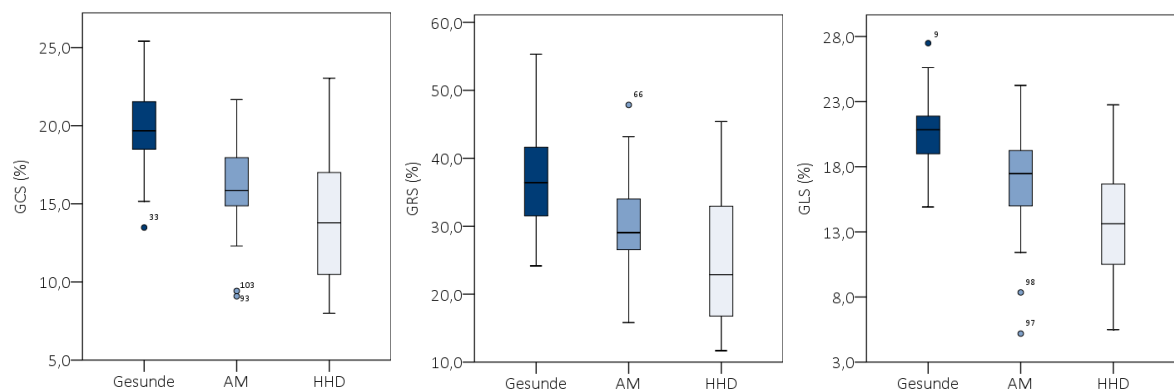


Abbildung 16: Boxplots zum Vergleich der globalen Strains

Im Vergleich zwischen Gesunden und Patientinnen und Patienten mit AM zeigten sich sowohl für alle globalen Strains als auch für die rStrains statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Kollektiven.

Ebenso konnten diese Unterschiede zwischen an HHD Erkrankten und dem Kontrollkollektiv nachgewiesen werden. Die statistisch signifikante Unterscheidung zwischen den beiden Patientenkollektiven gelang unter den globalen Strains (Abbildung 16) lediglich durch den GCS sowie GLS, während unter den rStrains (Abbildung 17) alle Parameter einen statistisch signifikanten Unterschied zeigten. Ein detaillierter Vergleich der Kollektive findet sich in der Tabelle 2.

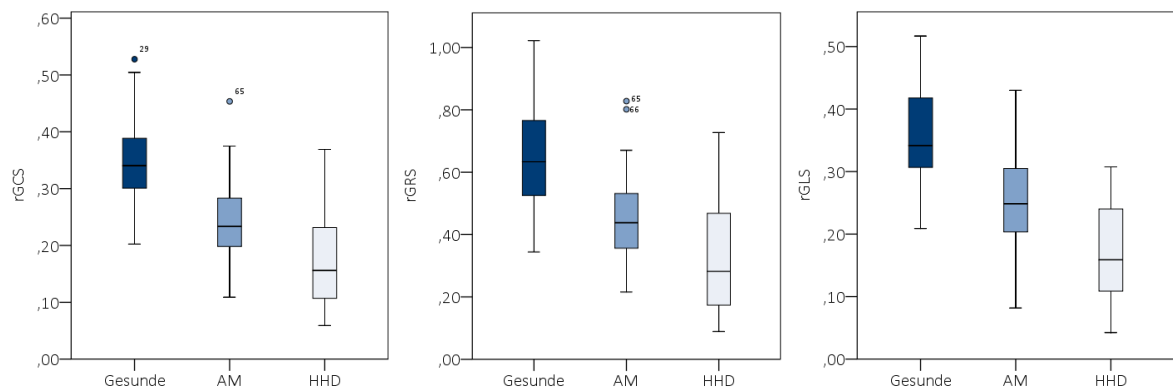


Abbildung 17: Boxplots zum Vergleich der rStrains

Vergleich der Strainwerte			
	Gesunde Freiwillige (n= 61)	Akute Myokarditis (n = 43)	Hypertensive Herzerkrankung (n =28)
GCS (%)	19.9 ± 2.5	16.2 ± 2.8 ^a	14.1 ± 4.3 ^{b,c}
GRS (%)	37.2 ± 7.3	30.0 ± 6.8 ^a	25.8 ± 9.7 ^b
GLS (%)	20.5 ± 2.6	17.1 ± 3.8 ^a	13.6 ± 4.4 ^{b,c}
rGCS	0.35 ± 0.07	0.24 ± 0.07 ^a	0.18 ± 0.08 ^{b,c}
rGRS	0.65 ± 0.18	0.45 ± 0.15 ^a	0.32 ± 0.17 ^{b,c}
rGLS	0.36 ± 0.08	0.26 ± 0.08 ^a	0.17 ± 0.08 ^{b,c}

^a Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Patientinnen und Patienten mit AM
^b Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Patientinnen und Patienten mit HHD
^c Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten mit AM und HHD

Tabelle 2: Vergleich der Strainwerte

Auch in der geschlechtsspezifischen Auswertung zeigten sich im Vergleich der Gesunden mit beiden Patientenkollektiven jeweils sowohl für den Unterschied zwischen den globalen als auch den rStrains statistisch signifikante Ergebnisse.

Im geschlechtsspezifischen Vergleich der Strains zwischen den beiden Gruppen Erkrankter zeigten sich ebenfalls mitunter statistische Auffälligkeiten in der Unterscheidung zwischen den Kollektiven. Hierbei galt dies allerdings nur für den GLS, nicht aber für den GCS und GRS. Dahingegen zeigten mit Ausnahme des rGRS alle rStrains (unabhängig vom Geschlecht) statistisch signifikante Unterschiede. Eine detaillierte geschlechterspezifische Auswertung findet sich im Anhang 2.

4.4.3 ROC-Kurven

Die paarweise Analyse der ROC-Kurven zeigten in den jeweiligen Vergleichen zwischen Gesunden und einem Patientenkollektiv eine deutliche Überlegenheit der Strain-Parameter gegenüber konventionellen volumetrischen Parametern wie EF und EDV. Es zeigte sich hierbei ein statistisch signifikanter Unterschied der AUC im DeLong Test.

Im Vergleich der beiden Patientenkollektive untereinander ließen nur die rStrains eine statistisch signifikante Differenz gegenüber den volumetrischen Parametern erkennen.

Für die Differenzierung zwischen Gesunden und Patientinnen und Patienten mit AM zeigte sich innerhalb der Strains zudem eine Überlegenheit der zirkumferentiellen und longitudinalen Strain-Parameter gegenüber den radialen. Es ließ sich dokumentieren, dass der rGCS mit einer AUC von 0.85 für diesen Fall die insgesamt beste Trennung zwischen den Kollektiven erlaubte (Abbildung 18, Tabelle 3).

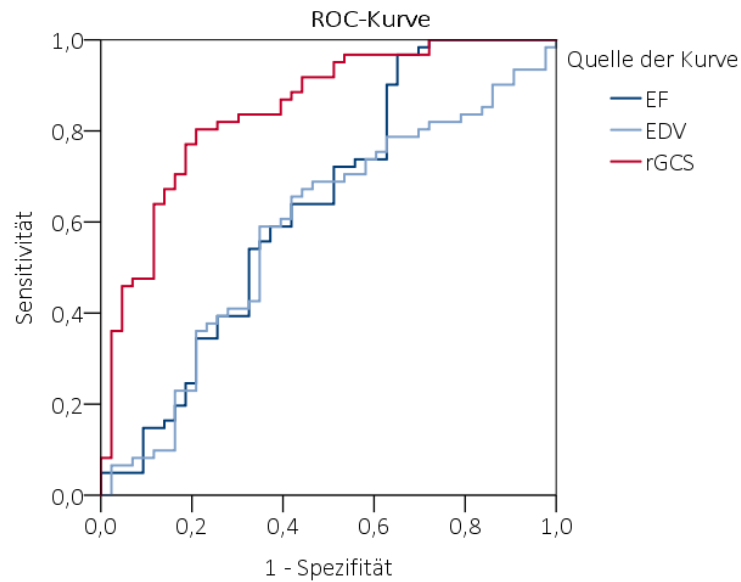


Abbildung 18: ROC-Kurven für die Differenzierung zwischen Gesunden und an AM Erkrankten

In der geschlechtergetrennten Auswertung zeigte sich der Trend, durch die Verwendung der rStrains eine Steigerung der AUC erreichen zu können ebenfalls. Eine Ausnahme bildete dabei der rGCS in der weiblichen Population. Eine detaillierte, geschlechtsspezifische Ergebnistabelle findet sich unter Anhang 3.

In der Unterscheidung zwischen Gesunden und an HHD Erkrankten erwies sich erneut eine Überlegenheit der zirkumferentiellen und longitudinalen Strain-Parameter gegenüber den radialen. In diesem Fall ließ sich jedoch dokumentieren, dass der rGLS mit einer AUC von 0.96 insgesamt eine schärfere Trennung zwischen den Kollektiven erlaubte als der rGCS (Abbildung 19, Tabelle 3).

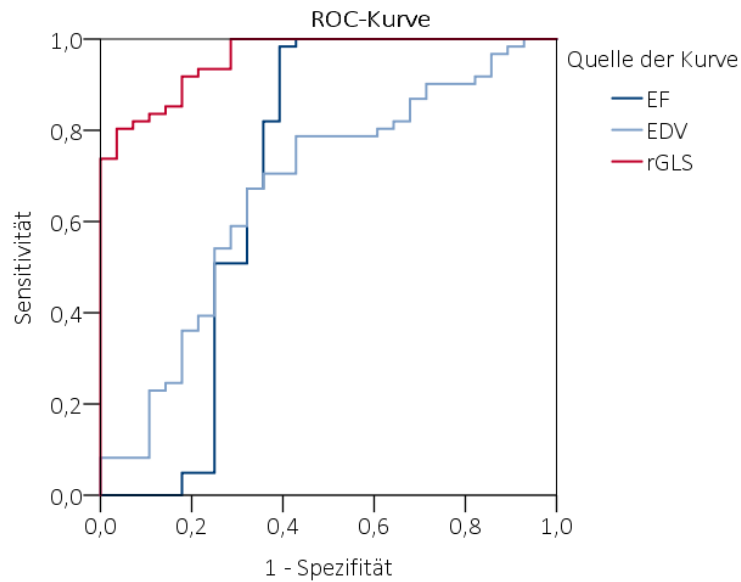


Abbildung 19: ROC-Kurven für die Differenzierung zwischen Gesunden und an HHD Erkrankten

Die Trennung der beiden Patientenkollektive voneinander gelang mit Hilfe der zirkumferentiellen und longitudinalen Strain-Parameter gegenüber den radialen erneut besser. Auch hier zeigte der rGLS mit einer AUC von 0.78 die beste Unterscheidung zwischen den Kollektiven (Abbildung 20, Tabelle 3).

In der geschlechtergetrennten Betrachtung der Vergleiche zwischen Gesunden und an HHD Erkrankten sowie zwischen den beiden Patientenkollektiven zeigten die longitudinalen rStrains ebenfalls die größte Trennschärfe (Anhang 3).

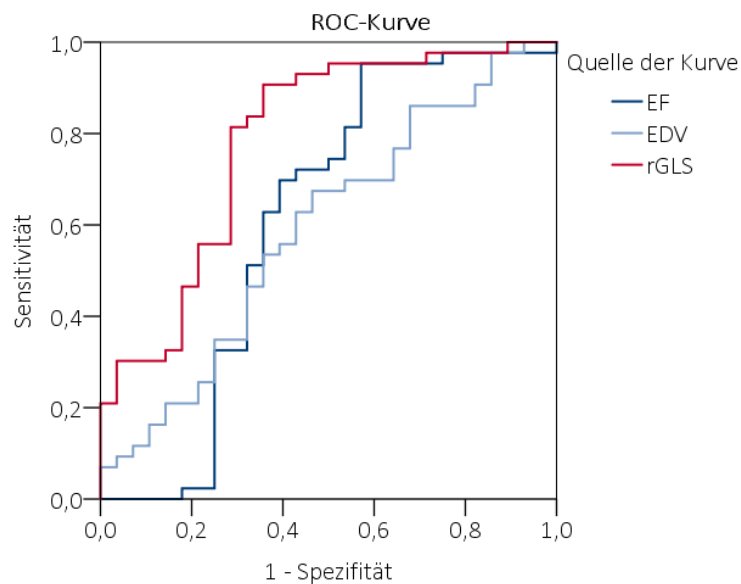


Abbildung 20: ROC-Kurven für die Differenzierung zwischen Patientinnen und Patienten mit AM und HHD

Ergebnisse der ROC-Kurven Analysen												
	Gesunde Freiwillige vs Akute Myokarditis				Gesunde Freiwillige vs Hypert. Herzerkrankung				Akute Myokarditis vs Hypert. Herzerkrankung			
	AUC	Sen (%)	Spe (%)	p-Wert	AUC	Sen (%)	Spe (%)	p-Wert	AUC	Sen (%)	Spe (%)	p-Wert
EF	0.63	34.9	96.7	/	0.70	60.7	98.4		0.61	42.9	95.3	/
EDV	0.59	65.1	59.0	0.464 ^a	0.67	57.1	78.7	0.680 ^a	0.59	53.6	67.4	0.772 ^a
GCS	0.84	81.4	75.4	0.001 ^a	0.86	75.0	91.8	0.002 ^a	0.65	42.9	95.3	0.027 ^a
GRS	0.77	72.1	72.1	0.009 ^a	0.82	53.6	100	0.016 ^a	0.64	53.6	86.0	0.591 ^a
GLS	0.77	72.1	77.0	0.019 ^a	0.91	75.0	98.4	0.001 ^a	0.73	53.6	86.0	0.057 ^a
rGCS	0.85	79.1	80.3	0.608 ^b	0.93	92.9	82.0	0.016 ^b	0.75	64.3	83.7	0.002 ^b
rGRS	0.81	76.7	72.1	0.070 ^b	0.91	96.4	80.3	0.003 ^b	0.73	64.3	81.4	0.002 ^b
rGLS	0.82	69.8	85.2	0.063 ^b	0.96	85.7	82.0	0.001 ^b	0.78	64.3	90.7	0.108 ^b

^a p-Wert für den den Vergleich der AUC mit der EF (DeLong-Test)
^b p-Wert für den Vergleich der AUC mit dem jeweiligen globalen Strain (DeLong-Test)
Die angegebenen Sensitivitäten und Spezifitäten beziehen sich auf den jeweilige Cut-off Wert mit dem höchsten Youden-Index.

Tabelle 3: Ergebnisse der ROC-Kurven Analysen

5 Diskussion

5.1 Referenzwerte

Die hier dokumentierten mittleren Referenzwerte der 61 untersuchten gesunden Freiwilligen für den GRS sowie GLS liegen innerhalb der unter 2.4.3 erwähnten 95 % CI der publizierten Metaanalyse sowie innerhalb einer SD der von *Liu et al.* propagierten Normalwerte.

Der GCS zeigt sich zwar ebenso innerhalb einer SD der mit der mittels cvi42 Circle® etablierten Referenzwerte, liegt jedoch mit einem MW von -19.9 % außerhalb des 95 % CI von -24.3 % bis -21.7 % der Metaanalyse. Da *Vo et al.* keine signifikanten Einflüsse durch das Geschlecht fanden, liegen hier allerdings keine nach Geschlecht getrennten Referenzwerte vor (77). Hierzu werden im Folgenden die Daten der in die Metaanalyse eingeschlossenen Originalpublikationen genauer betrachtet.

5.2 Geschlechtsabhängige Unterschiede

Bereits in der geschlechterspezifischen Betrachtung der Ausgangsmerkmale bei gesunden Freiwilligen fielen statistisch signifikante Unterschiede auf. Die jeweiligen Werte lagen hierbei jedoch alle innerhalb der von der *European Association of Cardiovascular Imaging* in einem Expertenkonsensus publizierten Spannweite der geschlechtsspezifischen Normalwerte (85). Die teilweise scheinbare Abwesenheit der geschlechtsspezifischen Ausprägung der Ausgangsmerkmale in den verschiedenen Patientenkollektiven ist am ehesten Ausdruck der interindividuell unterschiedlichen, vom Geschlecht unabhängigen Ausprägung der Schwere der Krankheiten.

Gleiches gilt vermutlich auch in Bezug auf die Strain-Parameter bei AM. So zeigten sich bei Betrachtung der globalen Strains zunächst keine statistisch signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede, nach Indizierung jedoch schon (Anhang 2). Ursächlich hierfür sind die schon bei den Ausgangsmerkmalen zwischen Patientinnen und Patienten mit AM unterschiedlichen Werte der LVMI. Diese Differenzen fließen durch die Formel zur Berechnung der rStrains automatisch in diese ein. Unterstützt wird diese These durch

Beobachtungen im Kollektiv der an HHD Erkrankten. Hier zeigten sich innerhalb der Ausgangsmerkmale (inkl. LVMI) keine statistisch signifikanten Unterschiede und somit boten auch die rStrains keine.

Innerhalb der in der Metaanalyse von *Vo et al.* zusammengefassten Studien besteht Dissens zu Art und Ausprägung einer Geschlechtsabhängigkeit der Strain-Parameter. Die Ergebnisse dieser Arbeit decken sich jedoch zumindest teilweise mit den drei größten eingeschlossenen Studien.

Es unterscheiden sich jedoch die Ausmaße der publizierten und hier präsentierten geschlechtsbasierten Unterschiede. So fanden sich in der von *Taylor et al.* publizierten Studie (n= 100, 50 Frauen/ 50 Männer) bei Probandinnen 18 % höhere Beträge des GLS im Vergleich zu Probanden, während in den hier präsentierten Daten lediglich Unterschiede von 13 % auffielen (86). Der letztere Wert wiederum wird von *Andre et al.* (n= 150, 75 Frauen/ 75 Männer) unterstützt, die zu dem gleichen Ergebnis kamen (75). Im Vergleich dazu fanden sich in einer von *Augustine et al.* veröffentlichten Studie (n= 145, 91 Frauen/ 54 Männer) im weiblichen Kollektiv nur um 6 % erhöhte Beträge des GLS (76).

Bei Betrachtung der geschlechtsabhängigen Unterschiede des GCS zeigten sich kleinere Differenzen zwischen den Studien und den hier vorliegenden Daten: 6 % (*Augustine et al.*), 9 % (*Andre et al.*) und 7 % erhöhte Beträge des GCS bei Frauen in dieser Arbeit.

In Bezug auf den GRS zeigten sich in den bereits erwähnten Studien 6 % bzw. 9 % geringere Werte für Frauen. Hier unterscheiden sich die vorliegenden Daten insofern deutlich, als dass diese im weiblichen Kollektiv 13 % erhöhte Beträge des GRS dokumentieren.

Über die Ursache für die in Bezug auf GCS und GLS zumindest korrelierende geschlechtsspezifische Ausprägung und andererseits auf dem Feld des GRS gegensätzlichen Polaritäten lassen sich nur Vermutungen anstellen. Ein möglicher Ansatzpunkt ist der bereits erwähnte Unterschied in der benutzten Software. So wurden die drei erwähnten Studien alle mit der gleichen, jedoch im Vergleich zu dieser Arbeit unterschiedlichen Software durchgeführt. Daten von *Taylor et al.* zu GRS und GCS lagen leider nicht vor, wären aber in diesem Fall von Interesse. Möglicherweise ließe sich so der von *Barreiro-Pérez et al.* veröffentlichte Software-abhängige Effekt weiter bekräftigen (74). Sofern sich dieser Verdacht allerdings nicht erhärten ließe und die Unterschiede sich als interindividuelle Variationen herausstellen sollten, würde dies die Standardisierung weiter komplizieren.

5.3 Unterschiede volumetrischer Parameter

In den unter 4.4.1 präsentierten Ergebnissen zeigten sich bereits statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gesunden und den zwei Kollektiven. Im Folgenden werden die Ergebnisse der volumetrischen Parameter der einzelnen Kollektive vor dem Hintergrund der verfügbaren Literatur betrachtet.

Im Kollektiv der Patientinnen und Patienten mit AM zeigte sich im Vergleich zu den Gesunden eine höhere Variabilität bei einer im Mittel nur geringfügig eingeschränkten EF. Diese Streubreite zeigte sich ebenfalls in einer von *Baessler et al.* durchgeführten Studie an 45 Patientinnen und Patienten mit akuter Myokarditis (4). Sie kann als Ausdruck der unterschiedlichen Schweregrade und der im hohen Maße variabel verlaufenden Erkrankung verstanden werden. In der erwähnten Studie wurden die Erkrankten unterteilt in solche mit rein klinischen Symptomen und solche mit zusätzlichen Auffälligkeiten in der CMR. Bei der ersten Gruppe wurde dabei eine mittlere EF von $62 \pm 8 \%$ berichtet, wobei keiner der Patienten eine EF unter 55 % aufwies.

In der letzteren Gruppe hingegen zeigten sich mit $55 \pm 13 \%$ eine breitere Streuung sowie insgesamt geringere Werte für die EF. Von den insgesamt 31 Patienten in dieser Subgruppe hatten 15 eine EF unter 55 % (4). Da diese Patienten wiederum CMR-Auffälligkeiten zeigten und das Patientenkollektiv der an AM Erkrankten in der hier präsentierten Studie retrospektiv aufgrund der CMR Befunde identifiziert wurde, lassen sich diese Gruppen am besten miteinander vergleichen. Die in der vorliegenden Arbeit berichteten $54.3 \pm 11.5 \%$ EF bestätigen dabei den Wertebereich der erwähnten Studie.

Ebenso zeigte sich das ermittelte EDVI von $81.8 \pm 12.6 \text{ ml/m}^2$ passend zu den in den von *Baessler et al.* berichteten $86 \pm 15 \text{ ml/m}^2$. Daten in Bezug auf die myokardiale Masse wurden leider nicht berichtet (4).

In einer Anschlussarbeit mit 67 Patientinnen und Patienten mit klinischem Verdacht auf eine AM und erhaltener EF zeigte sich jedoch eine signifikante Erhöhung der LVMI gegenüber Gesunden ($47 \pm 11 \text{ g/m}^2$ vs. $54 \pm 15 \text{ g/m}^2$). Die in der vorliegenden Studie dokumentierten Werte liegen zwar insgesamt höher ($59.0 \pm 8.8 \text{ g/m}^2$ vs. $68.7 \pm 9.1 \text{ g/m}^2$), die relative Differenz scheint jedoch vergleichbar (3).

In einer weiteren, von *Pinamonti et al.* durchgeführten und auf Echokardiographie basierenden Studie mit 41 histologisch gesichert an AM Erkrankten zeigte sich ein mittleres EDVI von 74 ± 46 ml sowie eine EF von 39 ± 18 % (16). Somit ließ sich in diesem hochselektiven Kollektiv im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit ein geringeres mittleres EDVI sowie eine deutlich eingeschränktere EF festhalten. Eine denkbare Erklärung hierfür ist, dass nur schwer Erkrankte einer EMB zugeführt werden und somit ein Selektionsbias vorlag. Auffällig sind hierbei zudem die im Vergleich zu den bereits genannten CMR basierten Studien größeren Standardabweichungen bei vergleichbarer Patientenzahl. Dies verdeutlicht erneut die unter 2.1.1 thematisierte Überlegenheit der CMR in Bezug auf Inter- und Intraobservervariabilität.

Im Vergleich zwischen Patientinnen und Patienten mit AM und Gesunden zeigte die ROC-Kurven Analyse eine AUC von 0.63 für die EF sowie 0.59 für das EDV. Auf Grund der bereits thematisierten ausgeprägten Variabilität im Verlauf einer AM werden diagnostische Genauigkeiten für einzelne volumetrische Parameter in den meisten Studien nicht separat mitgeteilt. Im Vergleich zu den im Rahmen der Re-Evaluation der Lake Louise-Kriterien von *Ferreira et al.* veröffentlichten Zusammenfassung der bisherigen Studienlage (Tabelle 4) zeigt sich demnach die Unterlegenheit der beiden Parameter sowohl gegenüber multi- als auch gegenüber uniparametrischen Ansätzen zur Diagnostik einer AM (12).

AUC verschiedener Ansätze zur Diagnostik einer AM				
		Mediane AUC	Anzahl Studien	Gesamtanzahl Patienten
Uniparametrisch	T2 Sequenzen	0.73	13	981
	EGE	0.73	10	711
	LGE	0.83	14	1073
	T1 Mapping	0.89	9	682
	T2 Mapping	0.80	6	449
	Extrazellulärvolumen	0.74	7	555
Multiparametrisch	Lake Louise-Kriterien	0.84	8	630
	T2 Sequenzen + LGE	0.76	3	191
	T2 Sequenzen + EGE	0.75	1	45
	EGE + LGE	0.70	1	45
	T2 Mapping + LGE	0.90	2	120
	T2 + T1 Mapping	0.86	1	36
	T1 Mapping + LGE	0.96	5	350

Tabelle 4: AUC verschiedener Ansätze zur Diagnostik einer AM. Nach *Ferreira et al.* (12), Stand November 2018.

Patientinnen und Patienten mit HHD hingegen lassen sich wie bereits in 2.3 beschrieben den heterogenen Gruppen der HFpEF sowie der HFrEF zuordnen. Für die Unterscheidung der Gruppen ist die EF von bedeutender Rolle. Die hier berichteten Werte von $48.3 \pm 20.5 \%$ zeigen einerseits im Vergleich zu Gesunden einen deutlich verminderten Mittelwert, andererseits auch eine verhältnismäßig große Streubreite. Diese ist Ausdruck der im unterschiedlichen Maße dominierenden Pathomechanismen, welche entweder zu einer vornehmlich diastolischen (HFpEF, $EF \geq 50 \%$) oder systolischen Dysfunktion führen (HFrEF, $EF < 50\%$) (27).

Die unter 2.3 erwähnte Stratifizierung der LVH in exzentrische und konzentrische Formen zeigt dabei die pathophysiologischen Hintergründe der erwähnten unterschiedlichen Schädigungsmuster.

Die zudem von *Rodrigues et al.* veröffentlichten Normwerte der Kontrollgruppe zeigten sich mit einem LVMI von $61 \pm 11 \text{ g/m}^2$ und einem LVM/EDV von $0.80 \pm 0.12 \text{ g/ml}$ in hohem Maße vergleichbar zu den Werten der vorliegenden Arbeit (LVMI = $59.0 \pm 8.8 \text{ g/m}^2$, LVM/EDV = $0.75 \pm 0.12 \text{ g/ml}$) (33).

In der vorliegenden Arbeit ließ sich im Kollektiv der hypertensiv Herzerkrankten neben der erwartbar deutlich erhöhten LVMI auch ein erhöhtes LVM/EDV nachweisen. Nach der zuvor genannten Einteilung würde dieses Kollektiv also in die Gruppe der exzentrischen Hypertrophie fallen. Passend hierzu zeigten sich die Werte der Parameter EF ($54 \pm 15 \%$ vs. $48.3 \pm 20.5 \%$), LVMI (87.5 ± 21.1 vs. 122 ± 30) und LVM/EDV (1.05 ± 0.23 vs. 1.08 ± 0.20) am ehesten mit dieser Gruppe vergleichbar. Auffällig ist hierbei jedoch die scheinbar im vorliegenden Studienkollektiv weniger stark ausgeprägte Erhöhung der LVMI.

Die von *Perrone-Filardi et al.* publizierten echokardiographischen Diagnosekriterien einer hypertensiv bedingten Endorganschädigung am Herzen postulieren ebenfalls deutlich stärker erhöhte Werte der LVMI ($\text{♀} > 95 \text{ g/m}^2$, $\text{♂} > 115 \text{ g/m}^2$) (34). Im Vergleich dazu zeigte sich auch in der geschlechtergetrennten Auswertung der vorliegenden Daten (Anhang 1) eine hierzu nicht passende, weniger stark erhöhte, LVMI bei Männern ($\text{♀} = 96.2 \pm 17.3 \text{ g/m}^2$, $\text{♂} = 82.6 \pm 19.7 \text{ g/m}^2$).

Ursächlich hierfür sind neben der intermodal eingeschränkten Vergleichbarkeit auch die geschlechtsspezifisch statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die KOF in der vorliegenden Arbeit ($\text{♀} = 1.77 \pm 0.19 \text{ m}^2$ vs. $\text{♂} = 2.14 \pm 0.20 \text{ g/m}^2$). Bei Vorliegen solcher,

vermutlich auf Übergewicht rückführbarer Differenzen der KOF kann und sollte die LVM nach *Perrone-Filardi et al.* auf die Körpergröße normiert werden (34). Hierbei zeigten sich in der vorliegenden Arbeit deutlich oberhalb der Grenzwerte gelegene Ergebnisse für beide Geschlechter ($\text{♀} > 47 \text{ g/m}$ vs. $95.0 \pm 20.4 \text{ g/m}$, $\text{♂} > 50 \text{ g/m}$ vs. $105.1 \pm 11.4 \text{ g/m}$). Auf die Körpergröße normierte Werte der LVM liegen für die Studie von *Rodrigues et al.* leider nicht vor (33).

In den ROC-Kurven Analysen erreichte die EF für die Differenzierung zwischen Gesunden und an HHD Erkrankten eine Sensitivität/Spezifität von 60.7 %/ 98.4 %, das EDV erreichte 57.1 %/ 78.7 %. Im Vergleich zu den von *Galderisi et al.* veröffentlichten diagnostischen Genauigkeiten der standardmäßig echokardiographisch gemessener Parameter E' (66.7 %/ 84.2 %) bzw. dem Verhältnis E/E' (77.8 %/ 84.2 %) zeigten sich EF und EDV somit unterlegen (32).

Für die Unterscheidung der beiden Patientenkollektive untereinander zeigte sich mit einer Sensitivität/Spezifität von 42.9 %/ 95.3% für die EF und 53.6 %/ 67.4 % für das EDV eine geringfügig schlechtere Trennschärfe als zwischen Gesunden und an HHD Erkrankten.

5.4 Unterschiede der Strains

Insgesamt ließen sich in den ROC-Kurven Analysen im Vergleich zu EF und EDV für alle Strain-Parameter statistisch signifikante Differenzen in Bezug auf die AUC dokumentieren.

Beim Vergleich mit den in Tabelle 4 gezeigten diagnostischen Genauigkeiten einer AM schneidet vor allem der GCS mit einer AUC von 0.84 vergleichsweise gut ab.

Verschiedene Deformationsrichtungen der Strains können jeweils mit einer im überwiegenden Maße für die Richtung verantwortlichen Myokardschicht in Verbindung gebracht werden. Auf Grund ihrer Lage nahe dem Perikard sind die subepikardialen Fasern besonders vulnerabel für eine inflammatorisch bedingte Schädigung, welche ihren Ursprung am Perikard hat. Da dies bei der AM häufig der Fall ist, erklärt sich hierdurch die Überlegenheit des GCS bzw. rGCS gegenüber den anderen Strain-Parametern in diesem Kollektiv.

Selbst im direkten Vergleich zu multiparametrischen Ansätzen wie den ursprünglichen Lake Louise-Kriterien (AUC 0.84) zeigte sich eine ähnliche diagnostische Genauigkeit. T1 und T2 Mapping-Parameter sowie multiparametrische Ansätze, welche diese inkludieren, zeigen sich dahingegen weiterhin überlegen (AUC_{T1 Mapping+LGE} 0.96). Dennoch scheint, wie bereits von *Baessler et al.* untersucht, die Implementation des GCS in multiparametrische Ansätze sinnvoll (4). Der hierfür postulierte Grenzwert von $\leq 25\%$ für den GCS lässt sich jedoch auf Grund von Unterschieden in der Feldstärke des CMR (1.5 T vs. 3 T) und der Software (TomTec® vs. Circle®) nicht ohne weiteres auf die hier vorliegenden Daten übertragen.

Verdeutlicht werden diese Unterschiede auch im weiteren Vergleich der Ergebnisse mit denen der vorliegenden Arbeit. Bereits im Vergleich der gesunden Kollektive miteinander zeigten sich kleinere Werte für den GCS (27.8 ± 4.4 vs. 19.9 ± 2.5), während der GRS (32.1 ± 10.2 vs. 37.2 ± 7.3) und GLS (16.8 ± 5.9 vs. 20.5 ± 2.6) geringfügig höhere Werte zeigten. Ebenso verhielten sich GCS (22.9 ± 5.7 vs. 16.2 ± 2.8), GRS (28.6 ± 11.8 vs. 30.0 ± 6.8) und GLS (12.7 ± 6.5 vs. 17.1 ± 3.8) im Kollektiv der Patientinnen und Patienten mit AM.

Mit Blick auf die relativen Unterschiede (Δ) zwischen den an AM Erkrankten und Gesunden zeigen sich dahingegen für den GCS ($\Delta = 4.9$ vs. 3.7) und GLS ($\Delta = 4.1$ vs. 3.4) wieder weitgehend übereinstimmende Ergebnisse zwischen den Studien. Der GRS ($\Delta = 3.5$ vs. 7.2) erwies sich hierbei weniger robust und eignet sich somit vermutlich weniger gut für den Vergleich zwischen unterschiedlichen Softwares.

Analog zu den myokardschichtspezifischen Veränderungen bei Patientinnen und Patienten mit AM finden sich ähnliche Prozesse auch bei an HHD Erkrankten. Die aufgrund ihrer subendokardialen Lage für chronische Druckschäden vulnerablen Myokardfasern spiegeln sich vorwiegend in den longitudinalen Strain-Parametern wider. In diesen fand sich wiederum im Vergleich zwischen Gesunden und hypertensiv Herzerkrankten die größte relative Abweichung. Durch den rGLS gelang in der vorliegenden Arbeit zudem die schärfste Trennung der zwei Kollektive.

Passend dazu fanden sich in einer von *Galderisi et al.* veröffentlichten echokardiographischen Studie an 18 männlichen Patienten und 19 gesunden Männern signifikante Differenzen beim Vergleich des GLS. Die berichteten Werte für den GCS und GRS unterschieden sich hingegen nicht signifikant zwischen den Gruppen (32).

Im Vergleich mit den geschlechterspezifischen Daten der vorliegenden Arbeit (Anhang 2) zeigten sich dabei sowohl für den GLS ($17.5 \pm 2.8 \%$ vs. $13.7 \pm 4.7 \%$) als auch für GCS ($16.4 \pm 4.3 \%$ vs. $14.4 \pm 4.6 \%$) geringfügig kleinere Werte. Der GRS ($46.0 \pm 17.3 \%$ vs. $26.2 \pm 10.3 \%$) zeigte in der vorliegenden Arbeit deutlich geringere Werte. In dieser Arbeit konnten jedoch auch für den GCS und GRS statistisch signifikante Differenzen zwischen den beiden Kollektiven gezeigt werden.

In den beiden gesunden Kollektiven ließ sich der Trend der Abweichungen innerhalb einer SD für GCS ($17.6 \pm 2.9 \%$ vs. $19.9 \pm 2.5 \%$) und GLS ($21.1 \pm 2.0 \%$ vs. $19.3 \pm 2.3 \%$) bestätigen. Ebenso zeigten sich beim GRS ($46.4 \pm 15.8 \%$ vs. $34.4 \pm 7.2 \%$) erneut deutlichere Differenzen. Auffällig ist zudem die größere Streubreite des GRS in den durch SPE ermittelten Strains. Während die Werte des GCS und GLS also auch intermodal vergleichbar erscheinen, zeigen sich größere Abweichungen für den GRS. Es ist denkbar, dass aufgrund der in der Echokardiographie schwierigeren Angulation der Schnittebenen in der Kurzachse schräg angeschnittenes Myokard zu verfälschten Deformationsmessungen führt (87). Mithin bestätigt dies die bereits im Vergleich von CMR-Studien gemachte Beobachtung, dass der GRS der am wenigsten robuste Strain ist (74).

Die geringfügig kleineren Werte des GCS und GLS in der vorliegenden Arbeit erklären sich durch das von *Galderisi et al.* untersuchte Kollektiv. In der Studie wurden Erkrankte mit einer neu aufgetretenen und noch nie behandelten arteriellen Hypertonie untersucht, während in dem Kollektiv der vorliegenden Arbeit Patientinnen und Patienten mit einer manifesten HHD untersucht wurden (32). Dieser Unterschied lässt vermuten, dass es im Laufe der Erkrankung eine dynamische Komponente mit progredienter Verringerung des GLS geben könnte. Zusätzliche Evidenz hierfür findet sich in einer von *Kang et al.* veröffentlichten Arbeit, in der eine positive Korrelation zwischen Kollagen-Turnover (als Marker für den ventrikulären Umbauprozess) und GLS bei hypertensiven Patientinnen und Patienten gezeigt werden konnte (88).

Diese Hypothese sowie die nicht signifikant unterschiedlichen Werte des GCS bestärken den von *Claus et al.* postulierten und in 2.4.5 diskutierten Mechanismus progressiver subendokardialer Schäden mit reaktiver subepikardialer Hypertrophie (80). Interessant ist dabei vor allem die anzunehmende Dynamik des Prozesses, welche es theoretisch erlauben könnte, das Fortschreiten der HHD sowohl an der sukzessiven Abnahme des GLS als auch an Hand des proportional zunehmend stärker eingeschränkten GCS zu erfassen. Hierfür müsste jedoch eine longitudinale Datenanalyse mit mehreren Messpunkten erfolgen.

Die in der bereits thematisierten Studie von *Rodrigues et al.* veröffentlichten Werte für den GCS in der Gruppe der exzentrischen LVH zeigten eine Übereinstimmung im Vergleich zu den vorliegenden Werten (12.8 ± 4.6 vs. 14.1 ± 4.3) (33). Radiale und vor allem die in der hier vorliegenden Arbeit am besten abschneidenden longitudinalen Strains wurden jedoch durch *Rodrigues et al.* leider nicht gemessen.

In ROC-Kurven Analysen dokumentierten *Galderisi et al.* für den GLS eine Sensitivität/Spezifität von 72.2 %/ 89.5 %. Insgesamt war diese damit dem echokardiographischen Relaxationsparameter E/E' (77.8 %/ 84.2 %) in Bezug auf die Spezifität überlegen und in der Sensitivität geringfügig unterlegen (32). Im Vergleich dazu erzielte der GLS in der Unterscheidung Gesunder von an HHD Erkrankten in der vorliegenden Arbeit eine noch höhere diagnostische Trennschärfe (75.0 %/ 98.4 %). Ursächlich sind vermutlich ebenfalls die bereits diskutierten unterschiedlichen Erkrankungsstadien.

Zusammenfassend gelang die Trennung zwischen den an AM Erkrankten und Gesunden bzw. Patientinnen und Patienten mit HHD und Gesunden jeweils mit unterschiedlichen Strain-Parametern am schärfsten. Dies bekräftigt die anfangs aufgestellte und von *Galderisi et al.* unterstützte Hypothese, dass Strains sensitiv für die aus den unterschiedlichen pathophysiologischen Hintergründen resultierenden verschiedenartigen Deformationsmuster sind (32).

5.5 rStrains

Es konnte gezeigt werden, dass rStrains im Vergleich zu den globalen Strains größere AUC-Werte erreichten und somit auch die Trennschärfe erhöhen. Darüber hinaus zeigte sich, dass nur rStrains einen statistisch signifikanten Unterschied der AUCs gegenüber EF und EDV aufwiesen. Die Verwendung der auf die LVMI indizierten Strain-Parameter scheint insbesondere bei der Unterscheidung zwischen den beiden Patientenkollektiven einen Mehrwert zu bringen.

Die Unterschiede zwischen Gesunden und den Patientinnen und Patienten mit gesicherter Diagnose einer kardialen Erkrankung waren bereits mit Hilfe der globalen Strains gut abzubilden. In einem realistischen klinischen Setting ist jedoch nicht damit zu rechnen, dass

die Ausprägungen der Erkrankungen in jedem der Fälle so deutlich sein werden. Vielmehr handelt es sich in der Praxis meist gerade bei den Grenzfällen um klinisch wichtige Entscheidungen. Hierbei könnten die rStrains krankheitsabhängig behilflich sein, eine höhere Trennschärfe zwischen Kollektiven zu erzielen.

Dabei ist zudem zu unterstreichen, dass es sich um einen nativen Parameter handelt, die Gabe von KM also nicht notwendig ist. In diesem Zusammenhang gelang es *Nadjiri et al.* beispielsweise im Rahmen einer Studie bereits durch den Einsatz nativer T1 Mapping-Parameter mit hohem negativen prädiktivem Wert CMR-Untersuchungsprotokolle sinnvoll zu modifizieren (89). Es ist denkbar, dass Ansätze wie dieser in Zukunft auch multiparametrisch, unter Einbezug der rStrains, getestet werden.

5.6 Limitationen

Die vorliegende Arbeit hat auf Grund ihrer retrospektiven Ausrichtung mehrere Limitationen. So war es nicht möglich, bei den Patientinnen und Patienten mit AM die Diagnose über eine EMB histologisch zu sichern. Dies gilt trotz der interventionsabhängigen Komplikationen und des möglichen „sampling errors“ noch immer als anerkannter Goldstandard.

Ebenso liegen in beiden Patientenpopulationen ungleiche Geschlechterverteilungen vor. Dies war bedingt durch die epidemiologische Verteilung der Fälle im Rekrutierungszeitraum sowie die geschlechtsspezifisch unterschiedliche Prävalenz der Erkrankungen. Es gilt bei der Betrachtung der Ergebnisse vor allem das nur sehr kleine Teilkollektiv der Patientinnen mit HDD (n= 7) zu beachten. Die der geringen Größe geschuldete verminderte Variabilität innerhalb der Gruppe führt wahrscheinlich zu überproportional hohen Werten der AUC, welche die wahre Trennungsschärfe vermutlich überschätzen. Besonders im Hinblick auf die weitere Erforschung möglicher geschlechtsspezifischer Differenzen der Strain-Parameter scheint es sinnvoll, in prospektiv orientierten Analysen auf eine balancierte Geschlechterverteilung Wert zu legen.

Des Weiteren spiegelt die Auswahl der hier untersuchten Erkrankungen weniger eine typische klinische Fragestellung wider, als dass sie versucht, das Konzept der rStrains in jeweils einer typischen akuten und chronischen Herzerkrankung mit erhöhter LVM zu

überprüfen. Die Ergebnisse machen Mut, das Konzept in weitergehenden Studien an einem breiteren Feld kardialer Erkrankungen zu testen. Hierbei ist es zudem sicherlich sinnvoll, wie von mehreren Autoren beschrieben, auch multiparametrische Ansätze zu verfolgen.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, in einem ersten Schritt anhand von durch FT-CMR gemessenen Strain-Parametern in einem Kollektiv gesunder Freiwilliger lokale Referenzwerte zu etablieren. Im Anschluss sollten diese auf den Einfluss von Alter und Geschlecht untersucht werden und auf die LVM indiziert werden. Anhand der so entstandenen rStrains sollte die Trennschärfe in der Unterscheidung zwischen Gesunden und Patientinnen und Patienten mit AM und HHD bzw. zwischen den beiden Patientenkollektiven untersucht und mit der Trennschärfe der globalen Strains verglichen werden.

Hierfür bekamen insgesamt 132 Patientinnen und Patienten sowie Probanden eine 3 T CMR. Es handelte sich hierbei um 61 Gesunde, 43 an AM und 28 an HHD Erkrankte. Aus den jeweils angefertigten SSFP Cine-Sequenzen wurden sowohl funktionell-volumetrische Daten wie EF, EDV und LVM erhoben als auch globale Strains gemessen. Im Anschluss wurden letztere auf die LVMI indiziert, um rStrains zu erhalten.

Diese erhobenen Daten wurden in Abhängigkeit ihrer Normalverteilung sowohl mit Hilfe von *t*-Tests oder Mann-Whitney-*U*-Tests geschlechtsspezifisch innerhalb der Kollektive als auch mit Hilfe von zweifaktoriellen ANOVA zwischen den Kollektiven verglichen. Zur Evaluation der Trennschärfe wurden geschlechtsspezifische ROC-Kurven analysiert. Die vier zentralen Erkenntnisse daraus lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- (1) In den untersuchten Kollektiven gibt es sowohl für die Ausgangsparameter als auch für die untersuchten Strain-Parameter statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern.
- (2) Strain-Parameter eignen sich zur Unterscheidung zwischen gesunden Freiwilligen, Patientinnen und Patienten mit AM sowie HHD.
- (3) Strain-Parameter sind den volumetrischen in der Differenzierung zwischen Gesunden und Erkrankten überlegen.

(4) rStrains verbessern die Trennschärfe gegenüber globalen Strains bei der Unterscheidung der Kollektive.

Abschließend lässt sich somit festhalten, dass die Hinzunahme der routinemäßig im Rahmen der CMR bestimmten LVMI zu den globalen Strains die Trennschärfe in Bezug auf die untersuchten Kollektive verbessern kann. Für die Bestimmung der rStrains braucht es zudem weder KM noch zeitaufwändige Zusatzsequenzen während der Untersuchung. Die Höhe der jeweiligen AUC lässt es sinnvoll erscheinen den Ansatz in weiterführenden Studien an einem breiter gestreuten Feld kardialer Erkrankungen zu testen.

Vor allem Studien wären dabei von großem Interesse, in denen eine Kombination aus Mapping-Parametern und rStrains untersucht wird. Solche Studien könnten die bereits vorhandenen Ansätze verkürzter Untersuchungsprotokolle aufgrund nativer CMR basierter Parameter unterstützen und dem zunehmenden Anspruch gerecht werden, diagnostische Ressourcen intelligent einzusetzen. Hierfür gilt es zudem durch weitere Arbeiten nachzuweisen, ob und inwiefern eine Assoziation zur individuellen Krankheitsprognose der Patientinnen und Patienten möglich ist, und ob eine frühere Erkennung die Prävention und Behandlung von kardialen Erkrankungen und deren Spätfolgen verbessern kann.

7 Literaturverzeichnis

1. Rahman ZU, Sethi P, Murtaza G, Virk HUH, Rai A, Mahmood M, et al. Feature tracking cardiac magnetic resonance imaging: A review of a novel non-invasive cardiac imaging technique. *World J Cardiol.* 2017;9(4):312-9.
2. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1475-87.
3. 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.* 2017;19(1):71.
4. Baessler B, Schaarschmidt F, Dick A, Michels G, Maintz D, Bunck AC. Diagnostic implications of magnetic resonance feature tracking derived myocardial strain parameters in acute myocarditis. *Eur J Radiol.* 2016;85(1):218-27.
5. Janardhanan R, Kramer CM. Imaging in hypertensive heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(2):199-209.
6. Zagrosek A, Wassmuth R, Abdel-Aty H, Rudolph A, Dietz R, Schulz-Menger J. Relation between myocardial edema and myocardial mass during the acute and convalescent phase of myocarditis--a CMR study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10:19.
7. Schroeder AP, Houliand K, Pedersen EM, Nielsen TT, Egeblad H. Serial magnetic resonance imaging of global and regional left ventricular remodeling during 1 year after acute myocardial infarction. *Cardiology.* 2001;96(2):106-14.
8. Pfeffer JM. Progressive ventricular dilation in experimental myocardial infarction and its attenuation by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Cardiol.* 1991;68(14):17D-25D.
9. Hombach V. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie.* Ulm: Schattauer Verlag; 2009.
10. P R. *Magnetic Resonance in Medicine. The Basic Textbook of the European Magnetic Resonance Forum: European Magnetic Resonance Forum;* 2017.
11. Thelen M ER, Kreitner KF, Barkhausen J. *Bildgebende Kardiagnostik: mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren.* Stuttgart: Thieme; 2007.
12. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3158-76.
13. Heermann P, Hedderich DM, Paul M, Schulke C, Kroeger JR, Baessler B, et al. Biventricular myocardial strain analysis in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) using cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16:75.
14. Morgera T, Di Lenarda A, Dreas L, Pinamonti B, Humar F, Bussani R, et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart J.* 1992;124(2):455-67.
15. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(5):1354-9.
16. Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, Dreas L, Salvi A, Silvestri F, et al. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol.* 1988;62(4):285-91.

17. Hinojar R, Foote L, Arroyo Ucar E, Jackson T, Jabbour A, Yu CY, 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*. 2015;8(1):37-46.
18. 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. *Circulation*. 2007;116(19):2216-33.
19. Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, Merher R, Voehringer M, Hill S, et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009;30(23):2869-79.
20. Mueller GC, Michel-Behnke I, Knirsch W, Haas NA, Abdul-Khaliq H, Gitter R, et al. Feasibility, safety and diagnostic impact of endomyocardial biopsies for the diagnosis of myocardial disease in children and adolescents. *EuroIntervention*. 2018;14(10):1089-95.
21. Shah Z, Rali A, Gupta K. National Trends and Procedural Complications from Endomyocardial Biopsy: Results from the National Inpatient Sample, 2007-2014. *Cardiology*. 2019;142(4):223.
22. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
23. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275(20):1557-62.
24. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 1987;317(13):787-92.
25. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82(8A):2N-9N.
26. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194-202.
27. Jeong EM, Dudley SC, Jr. Diastolic dysfunction. *Circ J*. 2015;79(3):470-7.
28. Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD, Jaber WA. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. *Arch Intern Med*. 2011;171(12):1082-7.
29. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res*. 2000;45(4):813-25.
30. Oh JK, Park SJ, Nagueh SF. Established and novel clinical applications of diastolic function assessment by echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(4):444-55.
31. Tadic M, Majstorovic A, Pencic B, Ivanovic B, Neskovic A, Badano L, et al. The impact of high-normal blood pressure on left ventricular mechanics: a three-dimensional and speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30(4):699-711.
32. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, Esposito R, Olibet M, Raia R, et al. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(11):1190-8.

33. Rodrigues JC, Amadu AM, Dastidar AG, Szantho GV, Lyen SM, Godsava C, et al. Comprehensive characterisation of hypertensive heart disease left ventricular phenotypes. *Heart*. 2016;102(20):1671-9.
34. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, et al. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: A consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(9):945-60.
35. Palmieri V, Wachtell K, Bella JN, Gerds E, Papademetriou V, Nieminen MS, et al. Usefulness of the assessment of the appropriateness of left ventricular mass to detect left ventricular systolic and diastolic abnormalities in absence of echocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hum Hypertens*. 2004;18(6):423-30.
36. Wachtell K, Bella JN, Rokkedal J, Palmieri V, Papademetriou V, Dahlöf B, et al. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment: The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation*. 2002;105(9):1071-6.
37. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA*. 2004;292(19):2343-9.
38. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 1998;97(1):48-54.
39. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA*. 2004;292(19):2350-6.
40. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322(22):1561-6.
41. Schumann CL, Jaeger NR, Kramer CM. Recent Advances in Imaging of Hypertensive Heart Disease. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(1):3.
42. Dusch MN, Thadani SR, Dhillon GS, Hope MD. Diastolic function assessed by cardiac MRI using longitudinal left ventricular fractional shortening. *Clin Imaging*. 2014;38(5):666-8.
43. Scatteia A, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C. Strain imaging using cardiac magnetic resonance. *Heart Fail Rev*. 2017;22(4):465-76.
44. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev*. 2009;5(2):133-48.
45. Stoylen A, Heimdal A, Bjørnstad K, Torp HG, Skjaerpe T. Strain Rate Imaging by Ultrasound in the Diagnosis of Regional Dysfunction of the Left Ventricle. *Echocardiography*. 1999;16(4):321-9.
46. Maret E, Todt T, Brudin L, Nylander E, Swahn E, Ohlsson JL, et al. Functional measurements based on feature tracking of cine magnetic resonance images identify left ventricular segments with myocardial scar. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:53.
47. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):51.
48. Simpson RM, Keegan J, Firmin DN. MR assessment of regional myocardial mechanics. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(3):576-99.

49. Hor KN, Baumann R, Pedrizzetti G, Tonti G, Gottliebson WM, Taylor M, et al. Magnetic resonance derived myocardial strain assessment using feature tracking. *J Vis Exp*. 2011(48):2356.
50. Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, Khandheria BK. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(3):366-76.
51. Jurcut R, Giusca S, La Gerche A, Vasile S, Ghingina C, Voigt JU. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(2):81-96.
52. Sievers B, Addo M, Franken U, Trappe HJ. Right ventricular wall motion abnormalities found in healthy subjects by cardiovascular magnetic resonance imaging and characterized with a new segmental model. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2004;6(3):601-8.
53. Paetsch I, Jahnke C, Ferrari VA, Rademakers FE, Pellikka PA, Hundley WG, et al. Determination of interobserver variability for identifying inducible left ventricular wall motion abnormalities during dobutamine stress magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2006;27(12):1459-64.
54. Cusma Piccione M, Zito C, Bagnato G, Oreto G, Di Bella G, Bagnato G, et al. Role of 2D strain in the early identification of left ventricular dysfunction and in the risk stratification of systemic sclerosis patients. *Cardiovasc Ultrasound*. 2013;11:6.
55. Hilde JM, Skjorten I, Grotta OJ, Hansteen V, Melsom MN, Hisdal J, et al. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(12):1103-11.
56. Kang Y, Cheng L, Li L, Chen H, Sun M, Wei Z, et al. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Cardiol J*. 2013;20(6):592-9.
57. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(7):1313-27.
58. Saccheri MC, Cianciulli TF, Lax JA, Gagliardi JA, Caceres GL, Quarin AE, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography for early detection of myocardial damage in young patients with Fabry disease. *Echocardiography*. 2013;30(9):1069-77.
59. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'Hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(7):788-802.
60. Zoroufian A, Razmi T, Taghavi-Shavazi M, Lotfi-Tokaldany M, Jalali A. Evaluation of subclinical left ventricular dysfunction in diabetic patients: longitudinal strain velocities and left ventricular dyssynchrony by two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography*. 2014;31(4):456-63.
61. Lorca MC, Haraldsson H, Ordovas KG. Ventricular mechanics: techniques and applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2015;23(1):7-13.
62. Altiok E, Tiemann S, Becker M, Koos R, Zwicker C, Schroeder J, et al. Myocardial deformation imaging by two-dimensional speckle-tracking echocardiography for prediction of global and segmental functional changes after acute myocardial infarction: a comparison with late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(3):249-57.
63. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):80-4.
64. Amaki M, Savino J, Ain DL, Sanz J, Pedrizzetti G, Kulkarni H, et al. Diagnostic concordance of echocardiography and cardiac magnetic resonance-based tissue tracking for differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(5):819-27.

65. Kempny A, Fernandez-Jimenez R, Orwat S, Schuler P, Bunck AC, Maintz D, et al. Quantification of biventricular myocardial function using cardiac magnetic resonance feature tracking, endocardial border delineation and echocardiographic speckle tracking in patients with repaired tetralogy of Fallot and healthy controls. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:32.
66. Obokata M, Nagata Y, Wu VC, Kado Y, Kurabayashi M, Otsuji Y, et al. Direct comparison of cardiac magnetic resonance feature tracking and 2D/3D echocardiography speckle tracking for evaluation of global left ventricular strain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(5):525-32.
67. Onishi T, Saha SK, Delgado-Montero A, Ludwig DR, Onishi T, Schelbert EB, et al. Global longitudinal strain and global circumferential strain by speckle-tracking echocardiography and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging: comparison with left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(5):587-96.
68. Orwat S, Kempny A, Diller GP, Bauerschmitz P, Bunck A, Maintz D, et al. Cardiac magnetic resonance feature tracking: a novel method to assess myocardial strain. Comparison with echocardiographic speckle tracking in healthy volunteers and in patients with left ventricular hypertrophy. *Kardiol Pol.* 2014;72(4):363-71.
69. Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ, Yang A, Shapiro EP. Human heart: tagging with MR imaging--a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology.* 1988;169(1):59-63.
70. Tee M, Noble JA, Bluemke DA. Imaging techniques for cardiac strain and deformation: comparison of echocardiography, cardiac magnetic resonance and cardiac computed tomography. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(2):221-31.
71. Almutairi HM, Boubertakh R, Miquel ME, Petersen SE. Myocardial deformation assessment using cardiovascular magnetic resonance-feature tracking technique. *Br J Radiol.* 2017:20170072.
72. Morton G, Schuster A, Jogiya R, Kutty S, Beerbaum P, Nagel E. Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:43.
73. Schuster A, Morton G, Hussain ST, Jogiya R, Kutty S, Asress KN, et al. The intra-observer reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking strain assessment is independent of field strength. *Eur J Radiol.* 2013;82(2):296-301.
74. Barreiro-Perez M, Curione D, Symons R, Claus P, Voigt JU, Bogaert J. Left ventricular global myocardial strain assessment comparing the reproducibility of four commercially available CMR-feature tracking algorithms. *Eur Radiol.* 2018.
75. Andre F, Steen H, Matheis P, Westkott M, Breuninger K, Sander Y, et al. Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17:25.
76. Augustine D, Lewandowski AJ, Lazdam M, Rai A, Francis J, Myerson S, et al. Global and regional left ventricular myocardial deformation measures by magnetic resonance feature tracking in healthy volunteers: comparison with tagging and relevance of gender. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:8.
77. Vo HQ, Marwick TH, Negishi K. MRI-Derived Myocardial Strain Measures in Normal Subjects. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017.
78. Liu B, Dardeer AM, Moody WE, Hayer MK, Baig S, Price AM, et al. Reference ranges for three-dimensional feature tracking cardiac magnetic resonance: comparison with two-dimensional methodology and relevance of age and gender. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34(5):761-75.

79. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, Liu L, et al. Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circulation*. 2015;132(5):402-14.
80. Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E. Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: Principles, Normal Values, and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(12):1444-60.
81. Westenberg JJ. CMR for Assessment of Diastolic Function. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2011;4(2):149-58.
82. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:35.
83. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 1987;317(17):1098.
84. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
85. Petersen SE, Khanji MY, Plein S, Lancellotti P, Bucciarelli-Ducci C. European Association of Cardiovascular Imaging expert consensus paper: a comprehensive review of cardiovascular magnetic resonance normal values of cardiac chamber size and aortic root in adults and recommendations for grading severity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(12):1321-31.
86. Taylor RJ, Moody WE, Umar F, Edwards NC, Taylor TJ, Stegeman B, et al. Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: normal values. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(8):871-81.
87. Valbuena-Lopez S, Hinojar R, Puntmann VO. Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiology Practice: A Concise Guide to Image Acquisition and Clinical Interpretation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(2):202-10.
88. Kang SJ, Lim HS, Choi BJ, Choi SY, Hwang GS, Yoon MH, et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(8):907-11.
89. Nadjiri J, Zschka AL, Straeter AS, Sauter A, Englmaier M, Weis F, et al. Evaluation of a shortened cardiac MRI protocol for left ventricular examinations: diagnostic performance of T1-mapping and myocardial function analysis. *BMC Med Imaging*. 2019;19(1):57.

8 Anhang

Anhang 1 – Geschlechtergetrennte Auswertung der Ausgangsmerkmale und volumetrischen Parameter						
	Gesunde Freiwillige (n= 61)		Akute Myokarditis (n= 43)		Hypertensive Herzerkrankung (n= 28)	
	♀	♂	♀	♂	♀	♂
n (%)	29 (47.5)	32 (52.5)	11 (25.6)	32 (74.4)	7 (25)	21 (75)
Alter (Jahre)	48 ± 15	49 ± 16	40 ± 17	34 ± 15	62 ± 14	59 ± 13
KOF (m ²)	1.72 ± 0.12	2.05 ± 0.23*	1.72 ± 0.15	2.03 ± 0.22*	1.77 ± 0.19	2.14 ± 0.20*
EF (%)	62.0 ± 5.5	58.2 ± 5.7*	57.0 ± 19.0	54.7 ± 9.2	44.5 ± 16.5	49.5 ± 21.9
EDV (ml)	129.8 ± 17.2	169.2 ± 34.7*	117.1 ± 39.5	168.8 ± 31.0*	157.9 ± 39.2	178.9 ± 42.3
LVM (g)	92.0 ± 10.8	125.9 ± 28.5*	102.77 ± 21.5	144.5 ± 16.9*	153.7 ± 33.5	178.9 ± 37.5
EDVI (ml/m ²)	75.6 ± 9.3	82.7 ± 13.8	78.0 ± 15.7	83.1 ± 11.3	89.4 ± 17.6	83.8 ± 20.0
LVMI (g/m ²)	53.6 ± 5.8	63.9 ± 8.3*	60.6 ± 8.3	71.4 ± 7.7*	96.2 ± 17.3	82.6 ± 19.7
LVM /LVEDV (g/ml)	0.75 ± 0.12	0.78 ± 0.13	0.85 ± 0.14	0.87 ± 0.11	1.07 ± 0.26	1.05 ± 0.23

Sterne (*) markieren statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern

Anhang 2 – Geschlechtergetrennte Auswertung der Strain-Parameter				
		Gesunde Freiwillige (n= 61)	Akute Myokarditis (n= 43)	Hypertensive Herzerkrankung (n= 28)
♀	n (%)	29 (47.5)	11 (25.6)	7 (25)
	GCS	20.6 ± 2.2	16.7 ± 2.7	13.4 ± 3.3
	GRS	39.6 ± 6.7	30.5 ± 7.0	24.5 ± 8.0
	GLS	21.8 ± 2.4	17.7 ± 3.6	13.3 ± 3.6
	rGCS	0.39 ± 0.07	0.28 ± 0.08	0.16 ± 0.07
	rGRS	0.75 ± 0.16	0.55 ± 0.16	0.31 ± 0.16
	rGLS	0.31 ± 0.06	0.30 ± 0.08	0.16 ± 0.07
♂	n (%)	32 (52.5)	32 (74.4)	21 (75)
	GCS	19.2 ± 2.5*	16.1 ± 2.9	14.4 ± 4.6
	GRS	34.4 ± 7.2*	29.2 ± 6.6	26.2 ± 10.3
	GLS	19.3 ± 2.3*	17.6 ± 3.9	13.7 ± 4.7
	rGCS	0.31 ± 0.06*	0.23 ± 0.06*	0.18 ± 0.07
	rGRS	0.56 ± 0.14*	0.42 ± 0.13*	0.33 ± 0.18
	rGLS	0.31 ± 0.06*	0.24 ± 0.07*	0.17 ± 0.08
Sterne (*) markieren statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern				

Anhang 3 – Geschlechtergetrennte Auswertung der diagnostischen Genauigkeiten													
		Gesunde Freiwillige vs akute Myokarditis				Gesunde Freiwillige vs hypertensive Herzerkrankung				Akute Myokarditis vs hypertensive Herzerkrankung			
		AUC	Sens (%)	Spec (%)	<i>p</i> -Wert	AUC	Sens (%)	Spec (%)	<i>p</i> -Wert	AUC	Sens (%)	Spec (%)	<i>p</i> -Wert
♀	nGCS	0.86	93	55	0.800	0.99	96	100	0.480	0.75	81	43	0.161
	rGCS	0.85	93	64		1.00	97	86		0.88	91	71	
	nGRS	0.79	90	46	0.723	0.94	97	57	0.096	0.72	91	43	
	rGRS	0.81	93	46		0.98	97	72		0.86	82	71	
	nGLS	0.83	93	55	0.647	0.99	97	86	0.411	0.79	82	43	
	rGLS	0.87	93	64		1.00	100	100		0.90	82	71	
♂	nGCS	0.80	75	63	0.602	0.80	91	57	0.026*	0.62	94	43	0.012
	rGCS	0.81	72	75		0.87	91	76		0.70	91	48	
	nGRS	0.72	63	69	0.040*	0.74	88	57	0.011*	0.61	94	33	
	rGRS	0.77	69	72		0.85	81	67		0.68	91	43	
	nGLS	0.70	63	66	0.031*	0.85	91	71	0.116	0.71	91	48	
	rGLS	0.78	72	72		0.92	91	72		0.74	91	57	
Sterne (*) markieren statistisch signifikante Unterschiede zwischen den AUCs des jeweiligen globalen Strains und des rStrains													
Die angegebenen Sensitivitäten und Spezifitäten beziehen sich auf den jeweilige Cut-off Wert mit dem höchsten Youden-Index.													

Danksagung

Für die vielfältige Unterstützung und Motivation im Hintergrund dieser Arbeit möchte ich in erster Linie meinen Eltern und Geschwistern sowie meiner Freundin danken, ohne die diese Arbeit gar nicht möglich gewesen wäre.

Zudem gilt mein Dank meinem Betreuer sowie meinem Doktorvater für die herausragend gute Betreuung während der Promotion sowie das Heranführen an das wissenschaftliche Arbeiten. Darüber hinaus danke ich auch dem Team des IMBEI für die kompetente statistische Beratung.