

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

Die magnetresonanztomografische Biosignatur der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie

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

Vorgelegt von
Ricarda Maria Brumberg aus Brilon

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Kreitner

2. Gutachter: Prof. Dr. med. _____

Tag der Promotion: 21. Februar 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	vii
Abbildungsverzeichnis.....	x
Tabellenverzeichnis.....	xi
1 Einleitung / Ziel der Dissertation.....	1
2 Literaturdiskussion.....	3
2.1 Tako-Tsubo-Kardiomyopathie.....	3
2.1.1 Geschichte.....	3
2.1.2 Epidemiologie.....	4
2.1.3 Klinik.....	5
2.1.4 Pathophysiologie.....	5
2.1.5 Prognose und Mortalität.....	6
2.1.5.1 Diagnostik.....	7
2.1.5.2 Elektrokardiogramm.....	9
2.1.5.3 Kardiale Biomarker.....	9
2.1.5.4 Ventrikulografie und Koronarangiografie.....	9
2.1.5.5 Echokardiografie und Speckle-Tracking Echokardiografie.....	10
2.1.5.6 Kardiale Magnetresonanztomografie.....	11
2.2 Die Magnetresonanztomografie und ihre Grundlagen.....	11
2.3 Kardiale MRT.....	14
2.3.1 Schnittebenen.....	14
2.3.2 Pulssequenzen.....	15
2.3.3 LGE.....	16
2.3.4 Parametrische Maps.....	16
2.3.5 Beurteilung der kardialen Funktion mittels Strain.....	19
2.3.5.1 CMR Strain.....	21
2.3.5.2 FT- CMR.....	22

2.4	CMR bei TTC.....	24
2.4.1	Beurteilung der kardialen Funktion bei Tako Tsubo.....	25
2.4.2	Myokardiales Ödem bei TTC	25
2.4.3	LGE bei Tako Tsubo	25
2.4.4	Kardiales Mapping bei TTC.....	26
2.4.5	Strain bei TTC.....	27
3	Material und Methoden.....	29
3.1	Studiendesign.....	29
3.2	Studienkollektiv.....	29
3.2.1	Patienten mit TTC	29
3.2.2	Gesunde Freiwillige	30
3.3	Methoden	30
3.3.1	Koronarangiografie	30
3.3.2	Kardiale MRT	30
3.3.2.1	Cine-Bildgebung.....	31
3.3.2.2	STIR-Bildgebung	32
3.3.2.3	Parametrisches Mapping.....	32
3.3.2.4	LGE	33
3.3.2.5	Beurteilung der kardialen Wandbewegung.....	33
3.3.3	Post-Processing und parametrische Bildanalyse	34
3.3.3.1	FT-CMR /Strain	36
3.3.3.2	Auswertung der parametrischen Maps	37
3.3.3.3	Statistische Auswertung	38
3.4	Durchgeführte Untersuchungen	39
3.4.1	Ermittlung der Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren in betroffenen und nicht betroffenen Segmenten, verglichen mit denen der gesunden Probanden	39

3.4.2	Ermittlung der Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren bei verschiedenen TTC-Typen im Vergleich mit dem gesunden Kollektiv	39
3.4.3	Ermittlung der Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren bei Wandbewegungsstörungen verschiedener Ausprägung, verglichen mit dem gesunden Kollektiv	39
4	Ergebnisse	40
4.1	Studienkollektive.....	40
4.2	Basisparameter und Volumetrie	40
4.3	Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren in betroffenen und nicht betroffenen Segmenten, verglichen mit denen der gesunden Probanden	42
4.3.1	Parametrisches Mapping	42
4.3.2	Strain	43
4.4	Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren bei verschiedenen TTC-Typen im Vergleich mit dem gesunden Kollektiv	46
4.4.1	Parametrisches Mapping	46
4.4.2	Strain	47
4.5	Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren bei Wandbewegungsstörungen verschiedener Ausprägung, verglichen mit dem gesunden Kollektiv	50
4.5.1	Parametrisches Mapping	50
4.5.2	Strain	51
5	Diskussion	54
5.1	Vergleich des Studienkollektivs TTC mit vergleichbaren Studien.....	55
5.2	Das gesunde Vergleichskollektiv und Referenzwerte.....	56
5.3	Unterschiede in der Volumetrie	58

5.4	Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren in betroffenen und nicht betroffenen Segmenten, verglichen mit denen der gesunden Probanden	58
5.4.1	Parametrisches Mapping	58
5.4.2	FT-CMR	61
5.5	Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren bei verschiedenen TTC-Typen im Vergleich mit dem gesunden Kollektiv	63
5.6	Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren bei Wandbewegungsstörungen verschiedener Ausprägung, verglichen mit dem gesunden Kollektiv	64
5.7	Mögliche Vorteile der verwendeten Methoden gegenüber der konventionellen CINE und LGE-Bildgebung	65
5.8	Limitationen der Studie	69
6	Zusammenfassung	71
7	Literaturverzeichnis	74
8	Anhang	82
8.1	Ergänzende Strainwerte in Lang- und Kurzachse	82
8.2	Grafiken zum Mapping in der Langachse	83
8.2.1	Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten in betroffenen und nicht betroffenen Segmenten (LAX)	83
8.2.2	Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten bei verschiedenen TTC-Typen (LAX)	84
8.2.3	Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten bei Wandbewegungsstörungen verschiedener Ausprägung (LAX)	85
9	Danksagung	86
10	Tabellarischer Lebenslauf	87

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CA	Coronary Angiography; Koronarangiografie
CI	Cardiac Index
CI	Konfidenzintervall
CINE	Cine Imaging, auch bekannt als Cine-Sequenzen oder Cine-MRT, sind eine Art von MRT-Sequenzen, die zur Erfassung von bewegten Bildern dienen
CMR	Cardiac Magnetic Resonance; kardiale MRT
CS	Circumferential Strain; zirkumferentieller Strain
CTA	Computed Tomography Angiography; CT Angiografie
CT	Computertomografie
DENSE	Displacement Encoding with Stimulated Echoes
ECV	Extrazellulärvolumen
EDV	Enddiastolisches Volumen
EDVi	Enddiastolischer Volumenindex
EGE	Early Gadolinium Enhancement
EF	Ejektionsfraktion; Ejection Fraction
EKG	Elektrokardiogramm
FT-CMR	Feature-Tracking Cardiac Magnetic Resonance
GCS	Global Circumferential Strain; globaler zirkumferentieller Strain
GLS	Global Longitudinal Strain; globaler longitudinaler Strain
GRS	Global Radial Strain; globaler radialer Strain
HARP	Harmonic Phase Imaging
HF	Herzfrequenz
HF-Impuls	Hochfrequenz-Impuls

KM	Kontrastmittel
KOF	Körperoberfläche (Body Surface Area)
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LLC	Lake Louise Criteria; Lake Louise Kriterien
LVM	linksventrikuläre myokardiale Masse
LVMi	linksventrikulärer myokardialer Massenindex
MOLLI	Modified Look-Locker Inversion recovery
MRT	Magnetresonanztomografie (Magnetic Resonance Imaging)
MW	Mittelwert
NSTEMI	Non-ST-Elevation Myocardial Infarction; Nicht ST-Hebungsinfarkt
NT pro BNP	N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide
QD	Quartilabweichung (Quartile Deviation)
ROI	Region of Interest
RS	Radial Strain; radialer Strain
RV	Rechter Ventrikel
RVGLS	Rechtsventrikulärer Globaler Longitudinaler Strain
SCMR	Society for Cardiovascular Magnetic Resonance
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SENC	Strain-Encoded Imaging
SHMOLLI	Verkürzte Modified Look-Locker Inversion recovery-Sequenz
SI	Signalintensität
SPE	Speckle-Tracking Echocardiography
SSFP	Steady-State Free Precession
STIR	Short-Tau-Inversion-Recovery
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
T	Tesla

T1	Zeit, bis 63 % der ursprünglichen longitudinalen Magnetisierung wieder aufgebaut sind
T2	Zeit, bis die transversale Magnetisierung auf 37 % ihres Ausgangswertes abgefallen ist
T2W	T2 gewichtete Sequenz
TE	Echozeit; Time to Echo
TI	Inversionszeit; Inversion Time
TIRM	Turbo Inversion Recovery Magnitude
TTE	Transthorakale Echokardiografie
TTC	Tako-Tsubo Kardiomyopathie
Vol	Volumen; Volume
V.a.	Verdacht auf
v.a.	Vor allem
WBS	Wandbewegungsstörung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: historisches Fischereigeäß (links), Lävokardiografie eines TTC-Patienten (A+B in der akuten Phase) (C+D Verlaufskontrolle nach 14 Tagen).....	4
Abbildung 2: Diagnosealgorithmus der TTC von Ghadri et al. (32)	8
Abbildung 3: Hauptbewegungsrichtungen des Myokards am Beispiel des linken Ventrikels (vereinfacht dargestellt) C=zirkumferentielle Verkürzung, L= longitudinale Verkürzung, R= radiale Dickenzunahme. Abbildung aus Scatteia et al. (79)	21
Abbildung 4: Funktionsweise des Feature Trackings. Abbildung aus Pedrizzetti et.al	23
Abbildung 5: Diagramm SAX, VLA, HLA AHA-17- Segmentmodell (113).....	35
Abbildung 6: Box-plots T1- und T2-Mapping für betroffene und nicht betroffene Segmente bei TTC vs. gesunde Probanden.....	42
Abbildung 7: Box-plots T1-Mapping post Kontrastmittel für betroffene und nicht betroffene Segmente bei TTC vs. gesunde Probanden	43
Abbildung 8: Box-plots Strain für betroffene und nicht betroffene Segmente bei TTC vs. gesunde Probanden (GLS, CS, RS, RVGLS)	44
Abbildung 9: Box-plots T1- und T2- und PC-Mapping für den apikalen TTC-Typ, den nicht-apikalen TTC-Typ vs. gesunde Probanden.....	47
Abbildung 10: Box-plots Strain für den apikalen TTC-Typ, den nicht-apikalen TTC-Typ vs. gesunde Probanden (GLS, CS, RS, RVGLS)	48
Abbildung 11: Box-plots T1- und T2-Mapping für den Vergleich von WBS (noch deutliche WBS, gebesserte WBS) vs. gesunde Probanden	50
Abbildung 12: Box-plots T1-Mapping post Kontrastmittel für den Vergleich von WBS (noch deutliche WBS, gebesserte WBS) vs. gesunde Probanden	51
Abbildung 13: Box-plots Strain für den Vergleich von WBS (noch deutliche WBS, gebesserte WBS) vs. gesunde Probanden (GLS, CS, RS, RVGLS)	52
Abbildung 14: Box-plots T1- und T2-Mapping für betroffene und nicht betroffene Segmente bei TTC in der Langachse (2CH+4CH).....	83
Abbildung 15: Box-plots T1- und T2-Mapping für den apikalen TTC-Typ, den nicht-apikalen TTC-Typ in der Langachse (2CH+4CH).....	84
Abbildung 16: Box-plots T1- und T2-Mapping für den Vergleich von WBS (noch deutliche WBS, gebesserte WBS) in der Langachse (2CH+4CH).....	85

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung nach dem 17 Segmente Modell der AHA	35
Tabelle 2: Anzahl der eingeschlossenen Patienten FT	37
Tabelle 3: Anzahl der eingeschlossenen Patienten für das parametrische Mapping	38
Tabelle 4 Basisparameter und Volumetrie.....	41
Tabelle 5: Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren in betroffenen und nicht-betroffenen Segmenten verglichen mit denen der gesunden Probanden	45
Tabelle 6: Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren bei verschiedenen TTC-Typen im Vergleich mit dem gesunden Kollektiv	49
Tabelle 7: Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren bei Wandbewegungsstörungen verschiedener Ausprägung	53
Tabelle 8: Vergleich der mittleren Relaxationszeiten der gesunden Probanden in vergleichbaren Mapping-Studien	57
Tabelle 9: Übersicht Studien zum parametrischen Mapping bei TTC	60
Tabelle 10: Übersicht Studien zum FT bei TTC.....	62
Tabelle 11: ergänzende Strain-Werte (SAX, LAX).....	82

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Die Tako Tsubo-Kardiomyopathie (TTC), ist ein seltenes transientes Krankheitsbild. Die Erkrankung stellt sich häufig initial wie ein akutes Koronarsyndrom (ACS) mit Angina-Pectoris-Beschwerden, sowie dafür typischen EKG-Veränderungen und erhöhtem Troponin dar. Der klinische Behandlungspfad führt in der Regel zu einer Koronarangiografie (CA) (1). In dieser zeigen sich allerdings keine signifikanten koronaren Stenosen oder Verschlüsse, welche als Ursache für ein ACS in Betracht kämen. Typischerweise zeigt die Lävokardiografie eine apikal oder mittventrikulär lokalisierte Wandbewegungsstörung (WBS). Im Gegensatz zu einem Infarkt ist diese WBS im Verlauf der Erkrankung spontan rückläufig (1).

Derzeit sind die Ursachen für die TTC noch nicht nachweislich bestätigt. Angenommen wird, dass unter anderem eine massive Ausschüttung von Katecholaminen, durch Aktivierung des sympathischen Nervensystems in Stresssituationen zu einer adrenergen Überstimulation des Herzens führt, wodurch die für die TTC charakteristischen WBS ausgelöst werden (1).

Fortgeschrittene Bildgebungsmodalitäten, wie die kardiale Magnetresonanztomografie (CMR), haben sich in den letzten Jahren zur sicheren Diagnosestellung der TTC sowie zum Ausschluss ihrer Differentialdiagnosen etabliert. Sie gilt als sicheres, nicht invasives Diagnostikum, welches nicht auf dem Einsatz von ionisierender Strahlung beruht. Sie ermöglicht eine exakte Beurteilung der kardialen Anatomie, pathologischer Veränderungen sowie der kardialen Funktion (2). Neben der konventionellen Cine- und Late Gadolinium-Bildgebung gewinnen moderne Methoden, wie das parametrische Mapping und das Feature-Tracking (FT), zunehmend an Bedeutung.

In dieser Dissertation erfolgte eine retrospektive Vergleichsanalyse der Strain- und Mapping-Parameter von 54 TTC-Patienten und einer Kontrollgruppe, bestehend aus 61 gesunden Probanden. Im Rahmen eines Post-Processings wurden die CMR-Sequenzen der Kohorten mittels einer dedizierten Software (cvi42 Circle® Circle Vascular Imaging, Canada; Version 5.6.2) analysiert.

Dabei wurde untersucht, inwiefern sich die Feature-Tracking-CMR und kardiales Mapping für eine quantitative Analyse der TTC eignen und wie sich die erhobenen

myokardialen Deformitätsvektoren (Strainwerte) und Relaxationszeiten voneinander unterscheiden. Dazu wurden visuell betroffene und nicht betroffenen Segmente der TTC-Patienten getrennt voneinander untersucht und mit den Werten der gesunden Probanden verglichen.

Die ermittelten Ergebnisse sollen Aufschluss darüber geben, ob die verwendeten Methoden diagnostische Vorteile im Vergleich zur konventionellen CINE- und LGE-Bildgebung bieten. Zudem soll evaluiert werden, ob mittels quantitativem Post-Processing, insbesondere bei bereits rückläufigen oder visuell nicht mehr identifizierbaren WBS der TTC-Patienten, signifikante Auffälligkeiten detektiert werden können.

2 Literaturdiskussion

2.1 Tako-Tsubo-Kardiomyopathie

Die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (TTC), auch als "apical ballooning" oder "broken-heart"-syndrome bekannt, stellt ein bis dato noch wenig erforschtes Krankheitsbild dar. In der Regel wird sie durch intensiven psychischen Stress ausgelöst und führt zu einer akuten Funktionsstörung des linken Ventrikels, welche sich im Verlauf reversibel zeigt. Die klinischen Symptome ähneln denen des akuten Koronarsyndroms. Ursprünglich wurde diese Erkrankung als gutartig angesehen, doch deuten die gegenwärtigen Erkenntnisse darauf hin, dass sie auch schwerwiegende Komplikationen mit letalem Verlauf verursachen kann. Es wird postuliert, dass die Prävalenz dieses Krankheitsbildes höher ist als zunächst angenommen wurde (1).

2.1.1 Geschichte

Die TTC wurde 1990 von Sato et al. in einem japanischen Lehrbuch erstmals beschrieben. Der erste Fall trat demnach bereits 1983 in Hiroshima auf. Es handelte sich um eine 64-jährige weibliche Patientin mit Brustschmerzen. Man ging zunächst von einem akuten Koronarsyndrom (ACS) aus. In der Diagnostik zeigten sich hierfür typische EKG-Anomalien. In der Koronarangiografie konnte man bei unauffälliger Darstellung der Herzkranzgefäße eine ungewöhnliche Verformung des linken Ventrikels feststellen. Beschrieben wurde eine apikale ballonartige Form, welche nach basal schmal zuläuft, und optisch an ein traditionelles, japanisches Fischereigefäß erinnerte, welches zum Fangen von Kraken verwendet wurde. Dieses wurde namensgebend für die TTC, siehe hierzu Abbildung 1 (3). Bis Wissenschaftler aus den USA und Frankreich Ende der 1990er Jahre die ersten Fälle von TTC veröffentlichen, nahm man an, dass vorwiegend Asiaten betroffen seien (1). Desmet et al. beschrieben die TTC in einer Publikation von 2003 erstmals bei kaukasisch-stämmigen Patienten (4). Nach einer Publikation im New England Journal of Medicine im Jahre 2005 von Wittstein et al.(5) erlangte die TTC weltweite Bekanntheit und wurde in Folge dessen häufiger diagnostiziert. Mit zunehmendem Erkenntnisgewinn über die Erkrankung ergaben sich im Laufe der folgenden zwei Jahrzehnte zahlreiche weitere Bezeichnungen für die TTC (6). Jedoch scheint keiner der verwendeten Begriffe das

disparate Krankheitsbild vollumfänglich zu beschreiben, weshalb bis heute keine einheitliche Nomenklatur für die TTC existiert. Ghadri et al. halten in Zusammenschau der verschiedenen Ursachen, Ausprägungen und Symptome den Begriff „Takotsubo-Syndrom“ für den Geeignetsten (1). Nach wie vor wird die Erkrankung oft nicht korrekt erkannt und demnach zu selten diagnostiziert (7, 8).

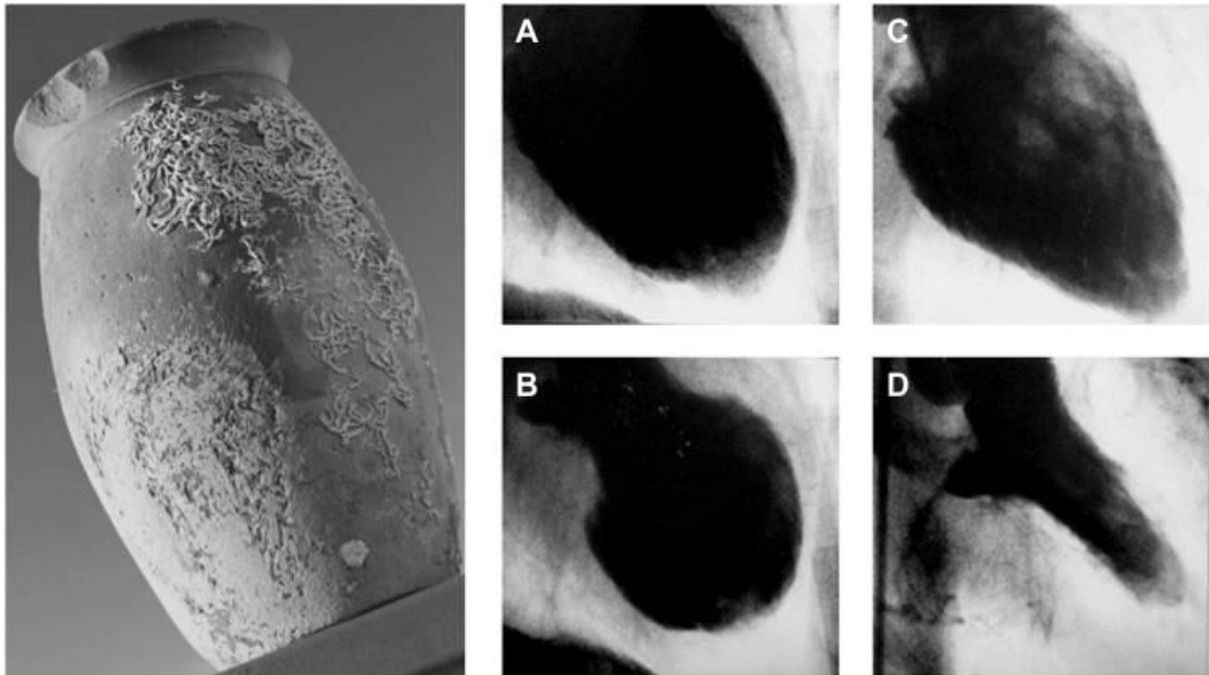


Abbildung 1: historisches Fischereigeäß (links), Lävokardiografie eines TTC-Patienten (A+B in der akuten Phase) (C+D Verlaufskontrolle nach 14 Tagen) (1)

2.1.2 Epidemiologie

Schätzungen zufolge liegt bei ca. 1-3 % aller Patienten, bei denen der Verdacht auf ein ST-Hebungsinfarkt (STEMI) besteht, eine TTC vor. Betrachtet man ausschließlich Frauen, sind es ca. 5-6 % (9-11). Aus den bisher publizierten Daten geht hervor, dass 90 % der betroffenen Frauen ein Alter zwischen 67 und 70 Jahren aufweisen, sie sich also in der Postmenopause befinden (12, 13). Aufgrund des zunehmenden Bekanntheitsgrads der TTC wird die Diagnose inzwischen auch häufiger bei Männern, insbesondere in Japan, gestellt (14). Okzidental hingegen wurden signifikante Unterschiede im Geschlechterverhältnis erhoben, wobei das Krankheitsbild bei Frauen etwa neunmal häufiger vorgefunden wurde (12). Kinder waren nur vereinzelt von der

Erkrankung betroffen (15, 16). Es ist davon auszugehen, dass gering ausgeprägte Fälle unerkannt geblieben sind (17).

2.1.3 Klinik

Aufgrund der ähnlichen klinischen Manifestation mit Symptomen wie Dyspnoe, retrosternalem Schmerz, Bewusstlosigkeit, vermindertem Blutdruck und Herzrhythmusstörungen besteht initial häufig der Verdacht auf das Vorliegen eines ACS. Anomalien im 12-Kanal-EKG, wie beispielsweise ST-Hebungen sowie erhöhte Laborparameter, insbesondere Troponin und NT pro-BNP liegen in der Regel bei beiden Erkrankungen vor (12). Abhängig vom Auslöser der TTC kann die Klinik variieren. So manifestieren sich akute Brustschmerzen häufiger bei psychischem Trigger, während die TTC-Symptome überlagert werden können, wenn ein schweres körperliches Leiden, wie z.B. eine schwere onkologische Erkrankung zugrunde liegt. Darüber hinaus kann die TTC zum Teil schwerwiegende Komplikationen wie pulmonale Ödeme, kardiale Insuffizienz, Apoplex, kardiogener Schock bis hin zum Herzkreislaufstillstand induzieren (18).

2.1.4 Pathophysiologie

Der genaue Pathomechanismus der TTC ist nicht bekannt. Emotionale und psychische Belastungssituationen außergewöhnlichen Ausmaßes stellen einen Trigger dar. Auch physischer Stress z.B. durch eine schwere körperliche Erkrankung kann auslösend sein. Anhand des vermuteten auslösenden Ereignisses wurden diverse Hypothesen zur Pathogenese der TTC aufgestellt. Die wohl bekannteste ist der zugrundeliegende Überschuss an Katecholaminen (12). Bei emotionalem und/oder physischem Stress wird das sympathische Nervensystem aktiviert und die Abgabe von Noradrenalin und Adrenalin aus dem Nebennierenmark in die Blutbahn induziert. Sie entfalten ihre Wirkung unter anderem am Herzmuskel (1, 19). Da auch im Sinus coronarius erhöhte Konzentrationen von Noradrenalin gemessen wurden, geht man davon aus, dass es auch direkt auf Myokardebene zu einer Freisetzung kommt (20). Beschrieben wurden in diesem Zusammenhang auch Fälle, bei denen ein Phäochromozytom, ein Katecholamin freisetzender Nebennierentumor, als Auslöser für eine TTC festgestellt wurde (21). Dieser Katecholamin-Überschuss führt in der akuten Phase der TTC über

mehrere Mechanismen zu einer toxischen Schädigung des Myokards (5). Davon sind überwiegend Personen betroffen, die in erhöhtem Maße auf Stresshormone reagieren (1). Insbesondere beim weiblichen Geschlecht und bei zunehmendem Alter scheint es einerseits zu einer vermehrten Aktivierung des sympathischen Nervensystems zu kommen, während andererseits die parasympathische Aktivität sowie die Sensitivität der Barosensoren abnimmt. Hierdurch kann das gehäufte Auftreten der TTC bei Frauen über 60 erklärt werden (22, 23). Der geschlechtsspezifische Unterschied führte weiterhin zu der Annahme, dass der postmenopausal abfallende Östrogenspiegel unter anderem die Vasomotorik und damit auch den Blutdruck beeinflusst. Bestätigt wurde, dass Östrogen bei psychischem Stress an verschiedenen Katecholaminempfindlichen Steuerstellen einen dämpfenden Effekt hat (24). Über die Bindung an die Beta-Rezeptoren der Herzmuskelzellen steigern Katecholamine die Kontraktilität und nehmen Einfluss auf Herzfrequenz und Herzmuskelrelaxation. Der Beta-3-Adrenorezeptor wirkt negativ inotrop. Eine Bindung an diesen findet erst bei sehr hohen Katecholaminkonzentrationen statt, was einen protektiven Effekt zu haben scheint. Ein Ungleichgewicht in diesem System wird als weiterer auslösender Faktor angenommen (25, 26).

2.1.5 Prognose und Mortalität

Ursprünglich wurde angenommen, dass es sich bei der TTC um eine vorübergehende Störung der Herzfunktion mit unbedenklichem Verlauf handelt. Inzwischen ist jedoch bekannt, dass Patienten mit TTC trotz Wiederherstellung der linksventrikulären Funktion im Vergleich mit der allgemeinen Bevölkerung eine deutliche Erhöhung der Mortalität und Morbidität aufweisen. In der akuten Phase der TTC treten häufig lebensgefährliche Komplikationen auf, welche auf die vorübergehende, hämodynamische und/oder rhythmische Instabilität zurückzuführen sind. Demnach ist eine stationäre Überwachung dringend erforderlich, sodass gegebenenfalls, umgehend durch Herz-Kreislauf stabilisierende Maßnahmen oder Reanimation interveniert werden kann (12, 27, 28). Die Langzeitsterblichkeitsrate bei TTC ist vergleichbar mit der des ACS. Nach auslösendem Ereignis wurde eine höhere Mortalität bei physischen im Vergleich zu psychischen Stressoren festgestellt (29). Innerhalb der ersten fünf Jahre nach dem Erstereignis kam es bei 4 % der Patienten zu einem Rezidiv (30). Abgeschlagenheit, Dyspnoe, diskontinuierliche

Brustschmerzen und Palpitationen zählen zu den fortbestehenden Beschwerden, von denen Betroffene berichten (23).

2.1.5.1 Diagnostik

Seit Bekanntwerden der TTC wurden verschiedene diagnostische Kriterien publiziert. Am häufigsten wurden die 2008 aktualisierten Mayo-Kriterien angewandt (31). Seither veröffentlichen verschiedene wissenschaftliche Gruppen weitere Vorschläge zu diagnostischen Pfaden. Unter Berücksichtigung des aktuellen Forschungsstands, schlagen Ghadri et al. neue Diagnosekriterien, die InterTAK-Diagnosekriterien, zur Erkennung und Einordnung der TTC und Ihrer Subtypen vor (1, 32). Da bei Patienten mit TTC initial der V.a. ein ACS vorliegt, gilt es, dieses zunächst auszuschließen. Liegen im EKG ST-Streckenhebungen vor, sollte zunächst eine Herzkatheteruntersuchung sowie eine Lävokardiografie durchgeführt werden. Fehlen diese Befunde im EKG, kann der InterTAK-Diagnostik-Score ermittelt werden. Hierzu werden Punktwerte für verschiedene Gegebenheiten vergeben. So erhält das weibliche Geschlecht 25 Punkte, das Vorliegen von emotionalen Stressfaktoren wird mit 24 Punkten bewertet und bei einem physischen Trigger werden 13 Punkte addiert. Weitere zu bewertende Faktoren, wie das Fehlen einer ST-Streckensenkung, psychiatrische und neurologische Erkrankungen sowie die Feststellung einer QT-Zeitverlängerung im EKG, fließen in die Bewertung des Diagnosescores ein und werden mit verschiedenen Punktwerten beziffert. Dieser Score kann der Abbildung 2 (Abbildung 2: Diagnosealgorithmus der TTC von Ghadri et al.) entnommen werden. Der angegebene Cut-Off-Wert liegt bei 70. Liegt der ermittelte Wert darunter, ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine TTC vorliegt, gering bis mittelgradig und es sollte in der weiteren Diagnostik eine Koronarangiografie mit Lävokardiografie erfolgen. Bei einem Wert über 70 liegt höchstwahrscheinlich eine TTC vor. In diesem Fall wird zunächst eine transthorakale Echokardiografie (TTE) empfohlen. Bei fehlenden TTC-typischen Wandbewegungsstörungen führt der Behandlungspfad auch an dieser Stelle zur Überprüfung der Herzkranzgefäße zurück. Das weitere Prozedere sieht eine Unterscheidung zwischen stabil und instabil Erkrankten vor. Liegt ein instabiler Zustand vor, müssen lebensbedrohliche Komplikationen der TTC, wie eine Störung der linksventrikulären Pumpfunktion ausgeschlossen und ebenfalls eine Herzkatheter-Diagnostik zum Ausschluss eines Myokardinfarkts erfolgen. Ist der Patient

kardiorespiratorisch stabil und kam in der TTE eine TTC-typische Ballonierung zur Darstellung, sollte mittels CT-Angiografie eine Darstellung der Herzkranzgefäße erfolgen. Ist diese ohne pathologischen Befund und es besteht weiterhin nicht der Verdacht auf eine akute infektiöse Herzmuskelentzündung, wird die TTC als wahrscheinlichste Diagnose angenommen. Bei der TTC handelt sich demnach um eine Ausschlussdiagnose (32). In dem hier dargestellten Diagnosepfad wird deutlich, dass die kardiale MRT für die TTC in der initialen Akutdiagnostik eine eher untergeordnete Rolle spielt. Dennoch zeigen zahlreiche Studien, dass sie insbesondere nach Ausschluss eines ACS im Herzkatheter zur Bestätigung und Einordnung der Diagnose TTC sowie zum Ausschluss weiterer Differentialdiagnosen, wie z.B. spontan lysierte koronare Emboli oder Myokarditiden dient (2, 33-35). Aus diesem Grund ist die CMR im klinischen Alltag an dieser Stelle bereits fest verankert. Auch für die Verlaufskontrolle der bereits diagnostizierten TTC bietet die CMR entscheidende Vorteile, welche im Verlauf dieser Dissertation noch ausführlich beschrieben werden. Zunächst werden kurz in chronologischer Reihenfolge die Untersuchungen beschrieben, die ein Patient in der Regel bis zur letztendlichen Diagnosestellung und damit zur kardialen MRT durchläuft.

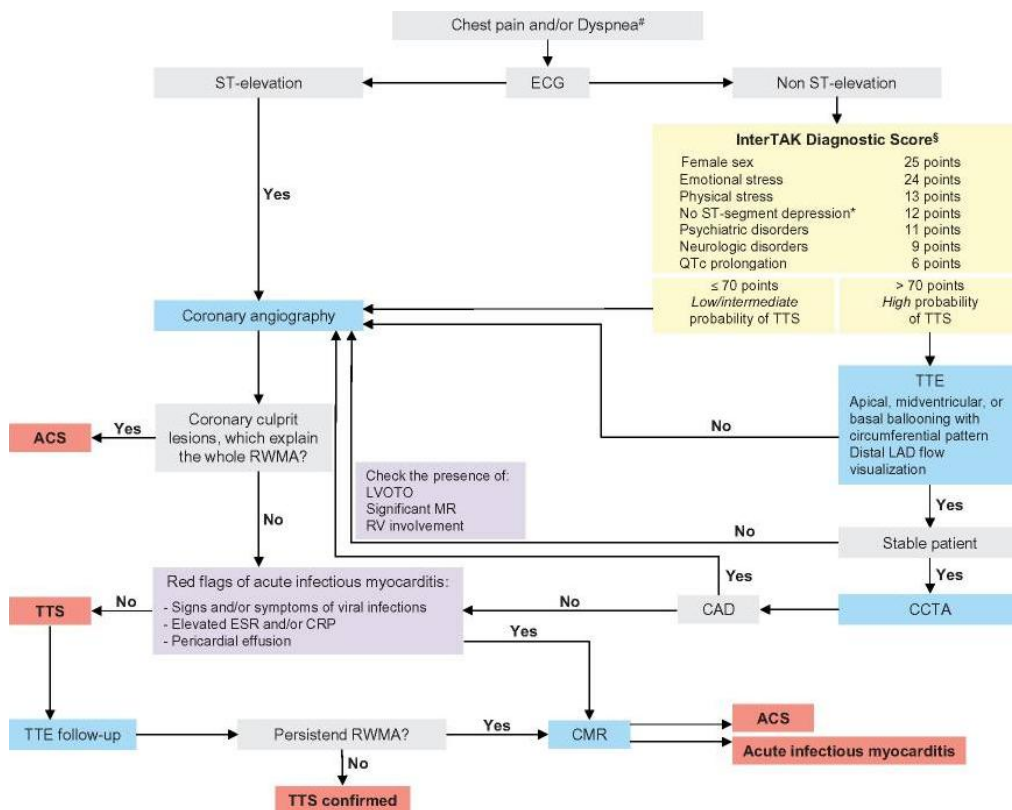


Abbildung 2: Diagnosealgorithmus der TTC von Ghadri et al. (32)

2.1.5.2 Elektrokardiogramm

EKG-Anomalien lassen sich bei der Mehrzahl der TTC-Patienten feststellen. Wie beim ACS liegt initial häufig eine Hebung der ST-Strecke und/oder eine diskordante T-Welle vor (12, 36-38). Im Laufe der weiteren Beobachtungszeit löst sich eine vorhandene ST-Hebung auf, die Inversion der T-Welle schreitet fort und es kommt zu einer Verlängerung der QT-Zeit. Diese kann über mehrere Wochen anhalten, während die T-Welle sich allmählich normalisiert (39-42).

2.1.5.3 Kardiale Biomarker

Eine Erhöhung von Troponin und Kreatinkinase weisen auf das Vorliegen einer Myokardnekrose hin. Beide Parameter sind sowohl bei der TTC als auch beim ACS anfänglich erhöht. Werden stark erhöhte Troponin-Werte zu Beginn gemessen, ist ein schlechtes Outcome wahrscheinlicher. Stähli et al. haben hierzu den 28,8-fachen Anstieg des Troponin-Grenzwerts für einen relevanten myokardialen Schaden ermittelt (43). In der laborchemischen Kontrolle steigt das Troponin bei der TTC im Vergleich zum ACS signifikant weniger stark an. Die Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion ist deutlich ausgeprägter, als es die Laborbefunde zunächst vermuten lassen. Dies weist darauf hin, dass es bei der TTC zu einer reversiblen Schädigung der Herzmuskelzellen kommt (12). Auch die natriuretischen Peptide (BNP und NT-proBNP) sind in der akuten Phase der TTC vermehrt im Blutplasma nachweisbar. Über die Messung eines Methylierungsproduktes von Noradrenalin, welches gleichermaßen wie der NT-proBNP-Spiegel ansteigt, kann auf die Überaktivierung des sympathischen Nervensystems geschlossen werden. Die Spitzenkonzentration der natriuretischen Peptide wird nach 1-2 Tagen erreicht und spiegelt die Fehlfunktion der linken Herzkammer wider (44, 45). Beide Werte normalisieren sich in der Regel innerhalb weniger Monate nach dem Ereignis (46).

2.1.5.4 Ventrikulografie und Koronarangiografie

Ziel der Bildgebung ist die sichere Abgrenzung zwischen TTC und ACS. Solange der V.a. auf einen Myokardinfarkt besteht, ist die invasive Diagnostik mittels Herzkatheter obligat. Zur Darstellung einer Inkonsistenz zwischen Kontraktion und Perfusion werden

die Befunde der Ventrikulografie und der Koronarangiografie korreliert. Typisch ist hier eine Wandbewegungsstörung ohne Anzeichen einer Obstruktion der Herzkranzgefäße, wobei sich die Lokalisation der Dysfunktion nicht auf ein bestimmtes arterielles Versorgungsgebiet begrenzt (47, 48).

2.1.5.5 Echokardiografie und Speckle-Tracking Echokardiografie

Mittels Echokardiografie können basierend auf der linksventrikulären Funktion, verschiedene Subtypen der TTC unterschieden werden.

1. Typische TTC mit apikaler Ballonierung - Hier findet sich die Wandbewegungsstörung überwiegend in den Segmenten der Herzspitze. Bei dieser Form zeigen teilweise auch die mittleren Segmente hypo- und oder dyskinetische Areale (12, 32, 49).
2. Mittventrikuläre TTC – kennzeichnet sich durch eine manschettenartig ausgebildete Minderbeweglichkeit der mittleren Segmente des linken Ventrikels (32, 50).
3. Basale TTC – überwiegende Ausprägung der Dyskinesie in basalen Segmenten (12, 32, 49).
4. Fokale TTC – ist nur durch kardiale MRT von einer akuten Myokarditis zu unterscheiden und betrifft ein anterolaterales Gebiet (12, 32, 49, 51).
5. Rechtsventrikuläre TTC - ist der rechte Ventrikel isoliert oder zusätzlich betroffen, zeichnet sich diese durch eine Erweiterung des selbigen mit Minderbeweglichkeit seiner freien Wand sowie seiner Spitze aus (32, 52).

Ergänzend zur konventionellen TTE stellt die Speckle-Tracking-Echokardiografie (SPE) eine moderne, nicht invasive Technik zur Überprüfung der Herzmuskelfunktion dar. Sie gilt als weniger subjektiv und ist damit nicht in gleichem Maße von der klinischen Erfahrung der Untersucher abhängig (53). Ursprünglich wurde die myokardiale Deformation mittels Gewebe-Doppler-Echokardiografie abgebildet. Im Rahmen der SPE erfolgt eine nachträgliche Auswertung, bei der mithilfe spezieller Software winzige, echodichte Regionen als "Speckles" bezeichnet im Myokard verfolgt werden. Deren Analyse dient der Berechnung von Strain (Deformitäts)-Parametern.

Sie ermöglicht eine objektive Quantifizierung regionaler Wandbewegungsstörungen, die unabhängig von Doppler und Schallkopfwinkel ist (54).

2.1.5.6 Kardiale Magnetresonanztomografie

Da sich diese Dissertation mit der kernspintomografischen Charakterisierung der TTC beschäftigt, folgt zunächst eine allgemeine Erläuterung der MRT-Methode. Anschließend wird die kardiale MRT beschrieben, bevor diese im Punkt 2.3 spezifisch für den Einsatz bei der TTC beleuchtet wird.

2.2 Die Magnetresonanztomografie und ihre Grundlagen

Die Magnetresonanztomografie (MRT) dient der bildgebenden Diagnostik und ist – anders als die Computertomografie – nicht auf ionisierende Strahlung angewiesen. Sie basiert auf der Generierung eines starken Magnetfelds. Dabei macht man sich die magnetischen Eigenschaften des Wasserstoffprotons zunutze. Als ubiquitärer Bestandteil von Wasser und Fett ist es das am häufigsten vorkommende chemische Element in tierischen Organismen. Grundsätzlich besitzen alle Elemente mit einer ungeraden Anzahl an Protonen und Neutronen im Kern eine Eigenrotation und sind damit, wie insbesondere der Wasserstoff für die MRT nutzbar. Die Kontraste im magnetresonanztomografischen Bild ergeben sich vor allem aus der Dichte der Kernrotationen sowie aus den verschiedenen Relaxationszeiten der unterschiedlichen Gewebekomponenten (55).

Diese Rotation wird als Kernspin bezeichnet und erfolgt kontinuierlich, wobei die Ausrichtung der Spins variieren kann. Durch diese Rotation entsteht bewegte Ladung, die einen elektrischen Strom erzeugt. Dieser Strom wiederum induziert ein Magnetfeld in seiner Umgebung. Erst ein von außen angelegtes Magnetfeld ordnet die natürlicherweise zufällige Orientierung der Spins, die als Vektoren betrachtet werden können. In ihrer Gesamtheit addieren sich diese Spinvektoren räumlich, wodurch Wasserstoffprotonen nach außen neutral und somit nicht magnetisch sind (55).

In einem MRT wird ein starkes und möglichst homogenes Magnetfeld (B_0) erzeugt, das im klinischen Kontext Feldstärken zwischen 0,2 Tesla (T) und 3 T annehmen kann. Wird ein menschlicher Organismus in dieses Magnetfeld gebracht, erfolgt eine

Ausrichtung der Spins entlang der Magnetfeldlinien. Die Protonen beschreiben dabei eine Präzessionsbewegung mit einer charakteristischen Frequenz, der sogenannten Larmorfrequenz, die proportional zur Feldstärke des angelegten Magnetfeldes ist (für Protonen 42 MHz bei 1,0 Tesla). Die Spins können sich dabei parallel oder antiparallel ausrichten, wobei die parallele Ausrichtung energetisch günstiger ist, sodass ein Überschuss an parallel ausgerichteten Spins entsteht, was zur Gesamtmagnetisierung führt (55-57).

Für die Nutzung dieser Magnetisierung ist die Auslenkung der Längsmagnetisierung (M_z) aus der Richtung des Magnetfeldes (B_0) eine Voraussetzung. Dies geschieht durch kurze, rotierende Impulse, die als HF-Pulse bezeichnet werden. Der HF-Puls muss dabei mit der hohen Frequenz des Kernspins der Teilchen in Resonanz treten, also mit der Larmorfrequenz übereinstimmen. Durch den HF-Puls werden die Protonen synchronisiert, wodurch eine Phasenkohärenz entsteht, bei der sich die Protonen proportional parallel und antiparallel ausrichten. Dabei wandelt sich die Längsmagnetisierung (M_z) in eine Quermagnetisierung in der xy -Ebene um. Den Winkel dieser Umlenkung bezeichnet man als Kippwinkel oder Flipwinkel (α). Mit zunehmender Stärke des HF-Impulses vergrößert sich der Kippwinkel der Spins. Bei einem Flipwinkel von 90° kippt das Magnetfeld in die xy -Ebene, während es sich bei $\alpha = 180^\circ$ entgegengesetzt zur z -Achse ausrichtet. In diesem Prozess gelangen die Spins in einen energetisch höheren und labileren Zustand (55, 57).

Die beschriebene Quermagnetisierung (xy) verhält sich wie ein rotierender Magnet, der in einer Spule eine elektrische Spannung erzeugt. Diese Spannung, oder genauer ihr zeitlicher Verlauf, entspricht dem MR-Signal. Dieses Signal, bekannt als freier Induktionsabfall (free induction decay, FID), fällt schnell ab. Der Verlust der Quermagnetisierung führt zu einem Abfall des MR-Signals. Die angeregten Spinvektoren kehren während der Relaxation in ihren Grundzustand zurück. Dieser Vorgang verläuft in zwei unabhängigen Prozessen: Die Quermagnetisierung (xy) zerfällt, während sich die Längsmagnetisierung (M_z) wieder aufbaut. Die Zeit, die für den Aufbau der Längsmagnetisierung benötigt wird, ist die T_1 -Relaxationszeit. Die Zeit, die für den Zerfall der Quermagnetisierung benötigt wird, ist die T_2 -Relaxationszeit. Beide Relaxationsprozesse verlaufen exponentiell und variieren je nach Gewebe und Körperstruktur in ihrer Dauer. Diese Prozesse sind entscheidend für die kontrastgebenden Eigenschaften in der MRT (55, 57).

Nach Ablauf der Zeitkonstante T1 hat sich die Längsmagnetisierung (M_z) bereits zu etwa 63 % wieder aufgebaut. Dabei wird der überschüssige Energieanteil an die Umgebung abgegeben. Bei einer Feldstärke von einem Tesla liegt die T1-Zeit, abhängig vom Gewebe, zwischen 250 ms (Fett) und 2500 ms (Liquor). Die kontrastgebenden Eigenschaften beruhen auf der Spin-Gitter-Relaxation. Lokale Magnetfelder, welche durch die Molekularbewegung im Gewebe entstehen, nehmen Einfluss auf die durch den HF-Impuls angeregten Protonenspins und tragen wesentlich zum Wiederaufbau der Längsmagnetisierung und somit zur T1-Relaxation bei (55).

Ist die Zeitkonstante T2 abgelaufen, ist die Quermagnetisierung auf etwa 37 % abgefallen. Die durch den HF-Impuls in die xy-Ebene verlagerten Spins kreiseln zunächst phasenkohärent. Durch Wechselwirkungen zwischen den Spins geht diese Phasenkohärenz zunehmend verloren, wodurch diese wieder in ihren Grundzustand zurückkehren. Diesen Prozess bezeichnet man als Spin-Spin-Relaxation. Zusätzlich wird die Dephasierung der Spins durch Inhomogenitäten im angelegten Magnetfeld beeinflusst, die zum einen durch das MRT, aber auch durch den zu untersuchenden Körper selbst entstehen. Dies geschieht vor allem an den Grenzflächen verschiedener Gewebe. Der noch schnellere Zerfall der Phasenkohärenz wird durch die Zeitkonstante T2* beschrieben. Sie ist kürzer als die T2-Konstante (55, 57).

Die T1- und T2-Relaxationszeiten sind gewebsspezifisch und bilden daher die Grundlage für die Möglichkeit, verschiedene Gewebearten im MRT-Bild voneinander zu unterscheiden. Die T2-Zeiten sind um das 2-10-fache kürzer als die T1-Zeiten.

Damit Gewebe unterschiedlicher Zusammensetzung voneinander differenziert werden können, werden verschiedene Pulssequenzen verwendet. Dazu werden die anregenden HF-Impulse sowie magnetische Feldgradienten in bestimmten Zeitabständen (TR) hintereinander eingestrahlt. Dabei ist es wichtig, dass sich die Längsmagnetisierung nicht bereits vollständig erholt hat, da sonst kein Kontrast entsteht. Verschiedene Pulssequenzen führen daher zum Kippen der Nettomagnetisierung in einem Flipwinkel zwischen 0° und 180° . So können, je nach Winkel, T1- und T2-gewichtete Bilder entstehen. Für die Generierung T2-gewichteter Aufnahmen sind Spin-Echosequenzen erforderlich. Dazu wird zunächst ein 90° -Impuls eingesendet, auf den nach einer bestimmten Zeit (Time to Echo (TE)) ein 180° -Impuls folgt. Diese Kombination führt zu einer Resynchronisation der Protonen und damit zu

einer Verstärkung des messbaren Signals, was man auch als Spin-Echo bezeichnet (55-58).

Die Summe der messbaren Signale besitzt zunächst keine räumliche Zuordnung. Diese ist jedoch für die Unterscheidbarkeit der anatomischen Strukturen unerlässlich. Zur räumlichen Differenzierung werden Arrays von Empfangsspulen verwendet, die in Paaren angeordnet sind. Diese Spulen erzeugen Magnetfeldgradienten in allen drei Raumrichtungen (x, y und z). Dies führt zu einer linearen Modifikation der Magnetfeldstärke entlang jeder Achse. Die Protonenspins präzedieren daher orts- und resonanzabhängig schneller oder langsamer. Der Gradient entlang der z-Achse wird als Schichtselektionsgradient bezeichnet und ermöglicht die selektive Anregung von Protonenspins in einer bestimmten Schicht durch einen HF-Impuls. Nur wenn die Stärke des Magnetfeldes die Larmor-Frequenz (ω) der Protonenspins in dieser Schicht erreicht, können sie resonant angeregt werden. Spins außerhalb der ausgewählten Schicht werden vom HF-Impuls nicht beeinflusst (55, 56, 58).

2.3 Kardiale MRT

Unabdingbar für die kardiale MRT ist die Verwendung von MRT-Anlagen mit einem System aus leistungsstarken Gradientenspulen, welche ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) und eine zügige Datenerfassung ermöglichen. Heutzutage werden zu diesem Zweck MR-Systeme mit einer Leistung von bis zu 3T verwendet. Des Weiteren werden spezielle Phased-Array-Oberflächenspulen zur Signaldetektion verwendet. Diese bestehen aus mehreren Spulenelementen, die dem Thorax aufgelegt werden und eine homogene Signalaufnahme über das gesamte Messfeld gewährleisten. Dabei lassen sich zuverlässig kardiale Funktionsparameter bestimmen sowie Wandbewegungsstörungen, Klappenvitien, Perfusion und Morphologie detailliert beurteilen (59, 60).

2.3.1 Schnittebenen

In der kardialen MRT-Diagnostik werden mehrere standardisierte Schnittebenen verwendet. Diese orientieren sich auf Grund der großen anatomischen Vielfalt nicht an den Körperachsen, sondern an den Achsen des Herzens. Sie leiten sich von den in der Echokardiografie verwendeten Standardschnittebenen ab (59).

2.3.2 Pulssequenzen

Wie bereits bei den Grundlagen der MRT-Technik erklärt, gründet die Bildgebung auf den sogenannten Pulssequenzen, welche der Datensammlung dienen. Mittlerweile existiert eine breite Palette unterschiedlicher Sequenzen für die klinische Bildgebung. Die meisten Sequenzen lassen sich grob entweder den Gradienten- oder den Spin-Echosequenzen zuordnen. Sie sind verschiedenartig kontrastgebend, was auf der unterschiedlichen Suszeptibilität der verschiedenen Gewebe beruht (61, 62). Sämtliche Sequenzen der kardialen Bildgebung müssen auf Grund der permanenten Herzaktivität EKG-getriggert und atemsynchronisiert ausgeführt werden. Dabei wird gewährleistet, dass Bildaufnahmen stets zeitlich koordiniert erzeugt werden und so die gesamte Herzaktion umfassend dargestellt wird. Der Sequenztyp und die Selektion der Messvariablen (Flip-Winkel, Echozeit (TE), Repetitionszeit (TR)) sind kontrastgebend. Durch eine Verknüpfung der Grund-Sequenzen mit verschiedenen Vorpulsen (Inversion Recovery, Saturation Recovery, T2-prep, Fettsättigung) werden die Kontrast-Eigenschaften erweitert (59).

Zu den Spin-Echo-Sequenzen gehören die Dark-Blood-Sequenzen, bei denen fließendes Blut signalarm dargestellt wird. Sie wurden weitestgehend von den Fast-Spin-Echo-Sequenzen abgelöst, welche sich auf Grund ihrer ausgezeichneten Kontrastierung vor allem zur Beurteilung von Herzstruktur und Gewebebeschaffenheit eignen. Single-Shot-Turbo-Spin-Echo-Sequenzen dienen vor allem der schnellen Gewinnung eines grundlegenden anatomischen Überblicks, da sie nur eine begrenzte Kontrastierungsfähigkeit besitzen (59).

Ein weiterer Pulssequenztyp sind Bright-Blood-Sequenzen, bei denen fließendes Blut hell erscheint. Sie gehören zu den Gradientenechosequenzen. Verglichen mit den Spin-Echo-Sequenzen ist die Messzeit deutlich reduziert. Dies erlaubt die Abbildung des Herzzyklus in hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung in bis zu 30 Phasen, was die Grundlage für die Cine-Bildgebung darstellt. Die ursprünglich geringere Gewebeunterscheidungsfähigkeit wurde durch die Verwendung von Steady-State-Free-Precession-Sequenzen (SSFP), welche sowohl als Einzelbild als auch als Cine-Sequenz aufgenommen werden können, signifikant erhöht. Sie werden in erster Linie

zur Beurteilung der valvulären und ventrikulären Funktion sowie zur Beurteilung der Morphologie des Myokards herangezogen (59, 63).

2.3.3 LGE

Late Gadolinium Enhancement (LGE) ist eine bildgebende Technik im Rahmen der kardialen MRT, bei der intravenös ein gadoliniumhaltiges Kontrastmittel verabreicht wird, welches paramagnetische Eigenschaften aufweist. Im zeitlichen Verlauf kommt es zur Anreicherung des Kontrastmittels im Herzmuskelgewebe, wodurch ödematöse, fibrotische, narbige, aber auch nekrotische Schäden identifiziert werden können. In T1-gewichteten Sequenzen kommt es zu einer Verstärkung des Signals bei einer gleichzeitigen Verkürzung der Zeitkonstante T1 (59). Nicht anreichernde Areale werden dunkel und anreichernde Areale hell dargestellt. Zunächst erfolgt eine probatorische Messung zur Bestimmung der Referenz, bei der überprüft wird, bei welcher Inversionszeit (TI) sich intaktes Myokard maximal dunkel (signalarm) darstellt. Liegen pathologische Veränderungen des Myokards vor, kommt es zu einer Vergrößerung des interstitiellen Raums, in dem sich das Kontrastmittel länger nachweisen lässt. Diese Bereiche stellen sich hell (signalreich) dar, wodurch normales von pathologischem Gewebe bildmorphologisch unterschieden werden kann (64, 65). Bei reduzierter Durchblutung zeigt sich weiterhin ein zeitlich verzögerter Ein- und Ausstrom des Kontrastmittels. Gelangt das Kontrastmittel von extra- nach intrazellulär, spricht dies für Zellmembranschäden im Rahmen einer akuten Nekrose. Vor einer Operation zur Reperfusion des Myokards, bei einem ACS, lässt sich mit Hilfe der LGE-Bildgebung abschätzen, ob die Anlage eines Bypasses zur Wiederherstellung der Perfusion auch zu einer Normalisierung der Funktion führen würde, oder ob das betroffene Myokard bereits irreversibel geschädigt sind. Zudem ermöglicht diese Methode die Diagnose verschiedener kardialer Erkrankungen anhand ihrer charakteristischen Kontrastmittel-Verteilungsmuster (59).

2.3.4 Parametrische Maps

Die T1- und T2- Relaxationszeiten spiegeln die spezifischen magnetischen Eigenschaften eines Gewebes wider und ergeben sich aus seinem strukturellen und molekularen Aufbau. Die Messmethode (verschiedenen Pulssequenztypen),

Umgebungsfaktoren (Temperatur und pH-Wert), aber auch die verwendeten Tomografen, unterschiedliche Feldstärken und die genutzte Software beeinflussen die Relaxationszeiten. Davon abhängig kann jedem Gewebetyp ein Normwert für die T1- und T2- Relaxationszeit zugeordnet werden, welcher bei Vorliegen einer Pathologie verändert ist (66). So ruft beispielsweise ein kardiales Ödem prolongierte Relaxationszeiten sowohl für T1 als auch für T2 im Myokard hervor (67, 68). Die T1- und T2-Relaxationszeiten haben wichtige kontrastgebende Eigenschaften, welche durch die Verwendung von Kontrastmittel weiter verstärkt werden können. In der klassischen LGE-Bildgebung können punktuelle Anomalien wie Narbengewebe oder ein akuter Myokardinfarkt sehr gut von gesundem Myokard abgegrenzt werden. Diffuse Pathologien wie z.B. die extrazelluläre Fibrose, welche mit einer erhöhten Kollagenproduktion einhergeht, ist jedoch mittels herkömmlicher LGE-Bildgebung nicht gut visualisierbar. Aufgrund der schwerwiegenden funktionellen Einschränkungen, die durch eine extrazelluläre Fibrose verursacht wird, rückte sie jedoch vermehrt in den Fokus der Untersuchungen (69).

Die Quantifizierung der nativen Relaxationszeiten trägt entscheidend zur Feststellung von diffusen Pathologien bei, weshalb sich in den vergangenen Jahren parametrische Maps zunehmend etabliert haben. Sie sind der LGE-Technik überlegen, weil sie nicht auf den subjektiven, visuellen Vergleich zwischen signalreicheren und signalärmeren Regionen zur Differenzierung zwischen normalem und pathologischem Gewebe angewiesen sind (69).

Auch subklinische Krankheitsstadien, insbesondere bei nicht-ischämischen Herzkrankheiten, können mit diesen Methoden erfasst werden. Symptome und funktionelle Einschränkungen sind erst in fortgeschrittenen Stadien zu erwarten. Für die rechtzeitige Therapie und zur Einschätzung des Verlaufs dieser Erkrankungen ist eine frühzeitige Diagnostik essentiell. So können die volle Ausprägung der Erkrankung sowie damit verbundene Komplikationen verzögert oder verhindert werden (70).

Kleine, fokale und zum Teil subtile Myokardanomalien können mit Hilfe der T1-Mapping Technik auch ohne Verwendung von Gadolinium haltigem Kontrastmittel suffizient diagnostiziert werden, was vor allem dann von Bedeutung ist, wenn diesbezüglich Kontraindikationen wie beispielsweise eine Niereninsuffizienz vorliegen (71). Für die Diagnostik der akuten Myokarditis fanden Ferreira et al. heraus, dass T1-

Mapping unterschwellige Myokardschäden erkennen kann, welche durch Ödem-sensitive T2-Bildgebungen oder LGE-Sequenzen nicht erfasst wurden. Die Ausdehnung der myokardialen Gewebeschädigung zeigte sich außerdem signifikant ausgeprägter als es die konventionelle LGE-Bildgebung erwarten ließ (71).

Für quantifizierbare T1-Werte wird das T1 für jedes einzelne Volumenelement bestimmt, in einen Farbcode überführt und aus diesem dann eine Karte erstellt. Mit Hilfe dieser Kartierungen, welche auch als parametrische Maps bezeichnet werden, können kleinste Variabilitäten im Gewebe visualisiert werden. Nach Applikation von Kontrastmittel, welches die T1-Zeit weiter verkürzt und sich extrazellulär sammelt, ist es sogar möglich, das extrazelluläre Volumen zu bestimmen. Kardiale Pathologien, welche in der Vergangenheit einer Myokardbiopsie bedurften, können durch moderne Mapping-Bildgebungen nichtinvasiv diagnostiziert werden (69, 72). Parametrische Maps können in T1- und T2-Wichtung erstellt werden. Die Akquisition der Rohdaten erfolgt enddiastolisch nach verschiedenen Inversionszeiten (TI). Mit Hilfe eines Computers werden Verlaufskurven für die Signalintensität erstellt. Diese können für jeden einzelnen Pixel, bestimmte Regionen von Interesse (ROI) oder die Segmente der Ventrikel bestimmt werden. Aus diesen werden die Relaxationszeiten in Millisekunden abgeleitet und in entsprechende Farbcodes umgewandelt, aus denen dann die Maps generiert werden (69).

Für die ersten quantifizierten T1-Aufnahmen wurden Inversion-Recovery-Sequenzen verwendet. Auf Grund der längeren Aufnahmezeit waren für ihre Akquisition mehrere Atemstopps notwendig. Sie wurden im Verlauf von schnelleren Methoden, bei denen weniger Atempausen erforderlich waren, abgelöst (69).

Längere und wiederholte Atempausen sind insbesondere von kardial schwer erkrankten Patienten kaum einzuhalten. Mit der „Modified Look-Locker Inversion recovery“- Technik (MOLLI) konnten die Atemstopps auf einen einzigen reduziert werden, allerdings mit einer Dauer von siebzehn Herzschlägen (73). Erstmals publiziert wurde diese Messmethode von Messroghli et al.. Inzwischen gilt sie als die gängigste Sequenz zur Erstellung parametrischer T1-Maps. Dabei ergeben sich, verglichen mit der ursprünglichen Look-Locker-Sequenz, im Wesentlichen zwei Änderungen. Zum einen kann eine gezielte Datenerfassung erfolgen und zum anderen werden die Informationen aus mehreren Datensätzen konsolidiert (74).

Zur weiteren Optimierung der Messzeit haben Piechnik et al. die verkürzte „Modified Look-Locker-Sequenz“ (shMOLLI) entwickelt, bei der in einer einzigen Atempause über eine Dauer von nur neun Herzaktionen T1-Maps generiert werden konnten (73).

Ein Attribut vieler Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellt ein veränderter myokardialer Wassergehalt dar. In der Vergangenheit wurden neben den LGE-Sequenzen auch T2-gewichtete (T2W) Sequenzen zur Ödem-Detektion im Herzmuskelgewebe verwendet (75). T2W-Sequenzen dienen vor allem zur Unterscheidung zwischen akut und chronisch infarziertem Gewebe (76). Sie stellen zuverlässig infarktbedingte Ödeme ohne mikrovaskuläre Obstruktion dar. Allerdings führt eine Obstruktion nicht zwangsläufig zu einem Ödem, weshalb T2-gewichtete Sequenzen nicht nur ischämisch geschädigtes Herzmuskelgewebe nachweisen, sondern auch Auffälligkeiten die teilweise weit über die Grenzen des infarzierten Gewebes hinausgehen (77). Lokale Schwankungen der myokardialen Signalintensität, die durch die Phased-Array-Oberflächenspulen ausgelöst werden, können zudem zu Fehlinterpretationen führen. Subendokardiales, stationäres Blut stellt sich wie ein kardiales Ödem signalreich dar und ist daher schwer von diesem zu differenzieren. Diese und weitere Einschränkungen führten dazu, dass vermehrt nach quantitativen Methoden zur Beurteilung des myokardialen Ödems gesucht wurde (76). Für die Quantifizierung der T2-Relaxationszeiten im Herzmuskelgewebe, welche zu einer studienübergreifenden Vergleichbarkeit führt, werden T2-Maps als alternative Messmethode vorgeschlagen, bei der die subjektive Beurteilung der Signalstärke keine Rolle spielt. Generalisierte und diffuse Pathologien, z.B. im Rahmen einer Myokarditis oder aber auch bei Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantationen können mit Hilfe des T2-Mappings diagnostiziert und überwacht werden (76). Thavendiranathan et al. wiesen mit Hilfe von parametrischen T2-Maps bei Patienten mit Myokarditis oder TTC eine signifikant größere myokardiale Beteiligung nach als mit den herkömmlichen T2-gewichteten Bildgebungen, dem LGE und der klassischen Cine-Sequenz (78).

2.3.5 Beurteilung der kardialen Funktion mittels Strain

Zur Beurteilung der globalen kardialen Funktion kann die Ejektionsfraktion (EF) sowohl für die linke als auch für die rechte Herzkammer bestimmt werden. Daraus lässt sich

die Herzleistung in ihrer Gesamtheit ableiten. Lokale, funktionelle Einschränkungen werden hierdurch nur unzureichend dargestellt. Die Bewertung abnormaler Wandbewegung ist ein weiterer Ansatz zur Analyse der kardialen Funktion. Qualitative und subjektiv visuelle Verfahren werden auf Grund ihrer Anfälligkeit für Fehler bzw. Missinterpretation zunehmend von Modalitäten zur quantitativen Analyse der Wandbewegung und Verformung abgelöst (79, 80).

Betrachtet man die kardiale Kontraktion, kann man nicht nur eine Bewegung in einer bestimmten Geschwindigkeit erkennen, bei der sich die Position des betrachteten Körpers verändert, sondern auch eine Verformung. Begründet ist dies durch die unterschiedlichen Geschwindigkeiten an verschiedenen Punkten des Myokards. Besonders gut lässt sich dies anhand der Bewegung in Längsrichtung erkennen, bei der die Herzspitze weitestgehend unbewegt bleibt, während sich die Klappenebene zu ihr hinbewegt. Bei den sich bewegenden Komponenten des Herzens werden solche mit aktiver und passiver Bewegung unterschieden, wobei die passiven Komponenten keiner Deformation unterliegen. Dies ergibt sich durch die komplexe Bauweise des Ventrikelmyokards, welches aus drei verschiedenen Schichten besteht, deren Fasern unterschiedlich ausgerichtet sind. Die kardiale Kontraktion umfasst eine Abnahme seiner Längs (L)- und Umfangsdimensionen (C), eine Zunahme seiner radialen Breite (R) sowie eine Drehbewegung. Der Parameter Deformation, der auch als Strain bezeichnet wird, dient der Differenzierung zwischen aktiver und passiver Bewegung (53, 79, 81, 82).

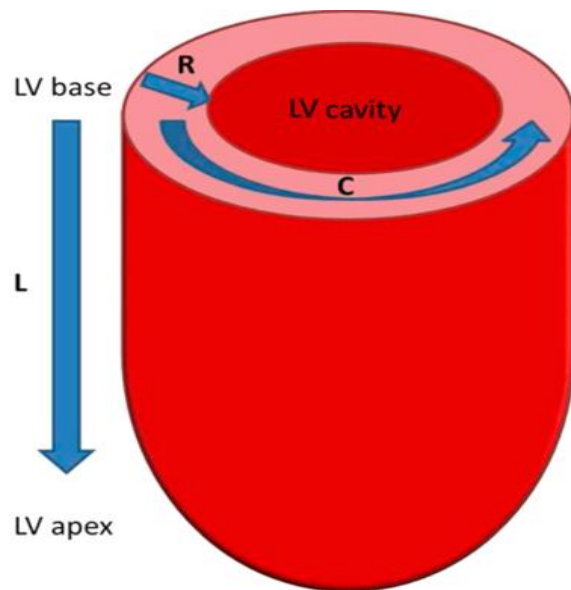


Abbildung 3: Hauptbewegungsrichtungen des Myokards am Beispiel des linken Ventrikels (vereinfacht dargestellt)
 C=zirkumferentielle Verkürzung, L= longitudinale Verkürzung, R= radiale Dickenzunahme. Abbildung aus Scatteia et al. (79)

Der Strain kann gemäß der Definition nach Lagrang, bei der ein spezifisches myokardiales Areal in seiner relativen Verschiebung im Raum exakt verfolgt wird, wie folgt berechnet werden:

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

L_0 beschreibt die am Ende der Diastole gemessene Ausgangslänge des betrachteten myokardialen Areals, L beschreibt die maximale Ausdehnung desselben Areals in Längsrichtung am Ende der Systole. Der myokardiale Strain wird für alle drei oben beschriebenen Richtungen (longitudinal (L), zirkumferentiell (C) und radial (R)) bestimmt und in Prozent ausgedrückt. Negative Prozentwerte ergeben sich für den globalen longitudinalen Strain (GLS) sowie für den globalen zirkumferentiellen Strain (GCS), da es hier zu einer Verkürzung, zum einen der subendokardialen Fasern (GLS) und zum anderen der subepikardialen Fasern (GCS), kommt. Der globale radiale Strain (GRS) beschreibt die Zunahme der Wanddicke und erhält daher positive Prozentwerte. Er ergibt sich aus dem Zusammenspiel von GCS und GLS (79, 83).

2.3.5.1 CMR Strain

Zur magnetresonanztomografischen Ermittlung der Strains werden bildgebende Techniken unterschieden, die speziell zur Untersuchung kardialer

Deformationsparameter angefertigt werden, von solchen, die auf der Nachbearbeitung bereits bestehender Bilder basieren. Ihnen gemein ist, dass sie auf der Nachverfolgung von Gewebe beruhen (79).

Zerhouni et al. führten 1988 das Tagging zur Erfassung der Deformation von kardialen Gewebe mittels CMR ein (84). Vorbereitend wurden am Anfang jeder Cine-Sequenz rechtwinklig zueinander verlaufende Markierungen auf dem Myokard platziert. Die während der Kontraktion stattfindende Formänderung dieser Markierungen wird aufgezeichnet und analysiert (85). Zur Verbesserung der Sättigung wurden spezielle HF-Vorpulse geschaltet, welche aber auf Grund der gewebspezifischen Relaxation zu einer Verblässung der Markierungen führten und die Analyse am Ende des Herzzyklus deutlich eingeschränkten (79). Grundsätzlich erlaubte das Tagging eine schnelle visuelle Beurteilung der lokalen Wandbewegung, welche allerdings stark von der individuellen Interpretation des Untersuchers abhängig war. Zur Quantifizierung wurde zunächst eine teil- und später vollautomatisierte Software zur Pixelerkennung entwickelt (FINDTAG, HARP). Auf Grund der geringeren Untersucherabhängigkeit und des geringeren zeitlichen Aufwands im Rahmen der Nachbearbeitung setzte sich die harmonische Phasenanalyse (HARP) schließlich durch (86). Das Abblenden der Tags sowie die geringe räumliche Auflösung, aber auch die Nachbearbeitungszeit, machten weitere Entwicklungen erforderlich. Die Phasengeschwindigkeitskartierung (PVC), die Wegkodierung mittels stimulierten Echos (DENSE) sowie die Kodierung der Dehnung (SENC) führten zu marginalen Verbesserungen, konnten aber die Notwendigkeit von zusätzlichen Sequenzen und das relaxationsbedingte Verblässen der Markierungen nicht gänzlich verhindern (79).

2.3.5.2 FT- CMR

Das Feature-Tracking basiert auf der Nachbearbeitung von SSFP-Cine-Sequenzen, die im Rahmen der regulären kardialen MRT-Bildgebung akquiriert wurden. Dabei wird der Ansatz des optischen Flusses zugrunde gelegt, bei dem im Prinzip innerhalb eines kleinen Areals einer MRT-Aufnahme mit einer minimalen Auflösung von 8x8 Pixeln ein bestimmtes Muster mit Grauwerten identifiziert wird (87, 88). Dies zeigt die nachfolgende Abbildung.

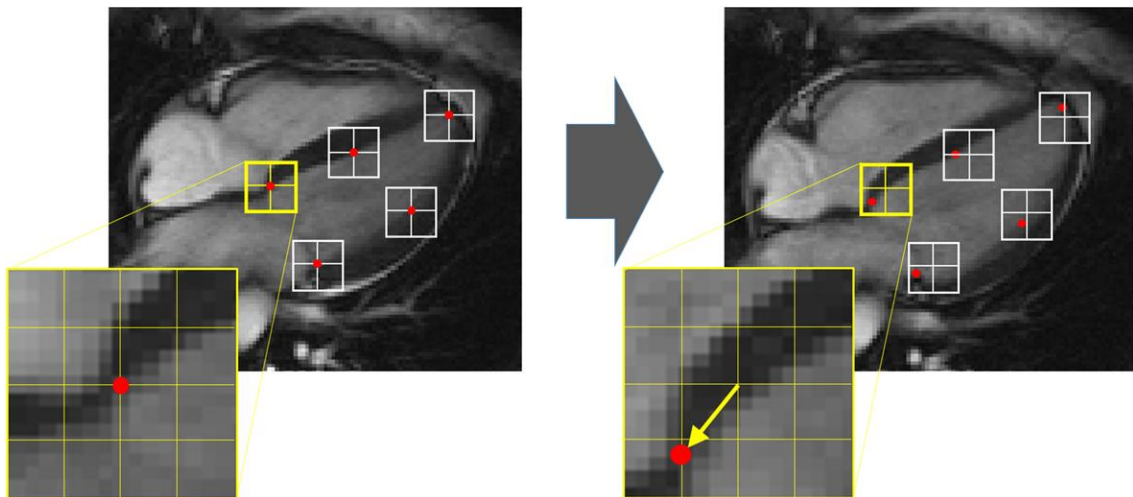


Abbildung 4: Funktionsweise des Feature Trackings. Abbildung aus Pedrizzetti et.al (88)

Mit Hilfe einer Software kann dieses Areal im darauffolgenden Bild der gleichen Sequenz automatisch wiedererkannt werden. Die gewählte Größe des interessierenden Areals muss dem zu verfolgenden Bereich angepasst werden. Kleine Areale lassen sich über weitere Strecken schlechter verfolgen, wohingegen zu groß gewählte Areale die Exaktheit der Messungen reduzieren können. Hierzu passt ein in der Software implizierter Algorithmus die Größe der Areale schrittweise an (89). Die gemessene Verschiebung zwischen den beiden Arealen unter Berücksichtigung des zeitlichen Intervalls entspricht der Verschiebung des Herzmuskelgewebes und beschreibt dessen lokale Geschwindigkeit (88, 89). Vorbereitend werden im MRT-Bild in der kurzen und der langen Herzachse manuell endo- und epikardiale Konturen eingezeichnet. Diese Markierungen dienen der Definition der Grenzen zwischen der Herzhöhle und dem Myokard. Dabei ist zu beachten, dass die trabekulären Strukturen sowie die Papillarmuskeln ausgespart werden. Des Weiteren wird eine Markierung auf Höhe der Mitralklappenebene eingezeichnet. Alle Markierungen werden am Ende der Diastole gesetzt (90, 91). Die Software dient nicht nur der Verfolgung bestimmter Merkmale und zur Berechnung des kardialen Strains, sie ermöglicht außerdem die exakte Erfassung volumetrischer Parameter sowie der atrialen und ventrikulären Funktionen. Die gängigsten Softwareprogramme sind TomTec®, circleCVI®, Mediviso® und Medis®. Diese zeigen offensichtlich nach wie vor relevante Unterschiede in Bezug auf Referenzwerte (92, 93). Bezüglich der klinischen Anwendbarkeit des FT ergeben sich vielversprechende Vorteile im Vergleich zu anderen Dehnungsanalysen. Dazu gehört die effiziente, gleichzeitige Messung in

konstanter räumlicher und zeitlicher Auflösung, die Reduzierung von Artefakten unter Verwendung bereits vorliegender MRT-Aufnahmen sowie eine geringere Abhängigkeit von der Erfahrung der Untersucher. Die globalen Strainwerte zeigen sich für alle Tracking-Verfahren als reproduzierbarer im Vergleich zu den Messwerten auf segmentaler Ebene. Diesbezüglich lassen sich bei den verschiedenen Softwareanbietern die größten Unterschiede feststellen (88, 93). Die Forschungslage zur Validierung der FT-CMR, insbesondere bezüglich der segmentalen Parameter, ist immer noch als begrenzt anzusehen, weshalb die FT-CMR weiterhin nicht fest in der klinischen Routine etabliert ist (79, 94-97).

2.4 CMR bei TTC

Die CMR hat sich zu einem bedeutenden Instrument für die nicht-invasive Beurteilung der TTC entwickelt. Neben der Visualisierung von regionalen Wandbewegungsstörungen, die charakteristisch für die TTC sind, ermöglicht die CMR auch die weitreichende, sichere und reproduzierbare Differenzierung zwischen reversiblen und irreversiblen Myokardschäden sowie der Darstellung von TTC bedingten Komplikationen und Exazerbationen wie Obstruktionen, Thromben- und Ergussbildung. Mit der exakten Gewebecharakterisierung können Myokardschäden wie Nekrosen und Fibrosierung von entzündlichen oder ödematösen Herzmuskelpathologien abgegrenzt werden. Essentiell ist hier das Late-Gadolinium-Enhancement (LGE), welches sich insbesondere in irreversibel geschädigtem Gewebe findet. Da es bei Patienten mit TTC in der akuten Phase in der Regel nicht, oder nur gering ausgeprägt nachweisbar ist, kommt dies dem Ausschluss der Differenzialdiagnosen Myokardinfarkt und Myokarditis zu Gute (2, 32, 35, 98). Kennzeichnend für die TTC ist, dass sich keine bleibenden Herzmuskelschäden nachweisen lassen (99).

Da die WBS im Verlauf der Erkrankung abnehmen bzw. für das menschliche Auge nicht mehr erkennbar sind, gewinnen quantitative Untersuchungen wie das T1- und T2-Mapping sowie myokardiale Strains zunehmend an Bedeutung. Auf beide Modalitäten wird im Verlauf noch detailliert eingegangen (67, 78, 79).

2.4.1 Beurteilung der kardialen Funktion bei Tako Tsubo

Steady-State-Free-Precession- (SSFP) Cine-Sequenzen dienen der Funktionsanalyse bei globalen und regionalen Wandbewegungsstörungen. Sie werden innerhalb von Atempausen, zu denen der Patient angehalten wird, akquiriert. Ein charakteristisches Merkmal der typischen TTC ist die reversible Störung der linksventrikulären, systolischen Funktion. Sie erstreckt sich über die Grenzen eines einzelnen epikardialen Perfusionsgebietes hinaus und betrifft typischerweise den Apex. Dies zeigt sich in einer Ballonierung der linken Herzkammer, bei der sich die basalen Segmente meist unbeeinflusst oder hypermobil zeigen. Auch eine rechtsventrikuläre Beteiligung kann effizient ermittelt werden (2, 12).

2.4.2 Myokardiales Ödem bei TTC

Für die Darstellung myokardialer Entzündungsreaktionen werden schnelle, ödemsensitive, T2-gewichtete Dark blood Triple inversion Recovery-Sequenzen verwendet. Diese sind insbesondere im akuten Stadium der TTC nachweisbar. Charakteristisch sind ödematöse, fibrotische und hyperämische Transformationen, wobei das Areal des Ödems mit den beobachteten Wandbewegungsanomalien korreliert. Das myokardiale Ödem gilt als konstantes Spezifikum für die TTC, es reguliert sich ohne Residuen und bleibende funktionelle Einschränkungen. Die pathophysiologische Ursache für die Ödembildung bei TTC ist nicht abschließend geklärt, vorübergehende Minderdurchblutung sowie lokale Entzündungsreaktionen scheinen dafür verantwortlich zu sein. Inzwischen haben T1- und T2-Mapping eine zentrale Rolle bei der quantitativen Beurteilung myokardialer Ödeme eingenommen (2, 100).

2.4.3 LGE bei Tako Tsubo

Wie bereits erwähnt dient die LGE Bildgebung der Identifizierung myokardialer Nekrose und Narben (2). Das Vorhandensein und die Ausprägung stehen direkt mit dem Ablauf einer Kardiomyopathie in Zusammenhang, weshalb das LGE von bedeutendem prognostischem und diagnostischem Wert ist (101). Ursprünglich galt das Fehlen eines LGE als diagnostisch beweisender Parameter für die TTC. Aktuellere

experimentelle Daten (99, 102) deuten allerdings darauf hin, dass die verzögerte Auswaschung von Gadolinium bei TTC auf den erhöhten interstitiellen Wassergehalt, welcher bei einem Ödem auftritt, zurückzuführen ist und nicht auf irreversible Myokardschäden (2). Naruse et al. gehen zudem davon aus, dass der Nachweis von LGE in einigen Fällen auf das Vorhandensein einer Kontraktionsbandnekrose hindeutet (102). Dabei handelt es sich um eine Form der myokardialen Nekrose, die häufig bei der TTC zu finden ist. Durch die starke Katecholaminausschüttung, kommt es zu einer Übersättigung der Myozyten mit Kalzium, was zu einer charakteristischen, kontraktionsbedingten Zellschädigung führt (103, 104). Die Größenordnung des LGE ist im Verhältnis zu anderen TTC-spezifischen Anomalien wie z.B. den WBS deutlich geringer ausgeprägt und ist, wie das Ödem nach einigen Monaten nicht mehr nachweisbar (105). In der subakuten Krankheitsphase scheint ein LGE mit der Intensität der klinischen Symptome und einer prolongierten Erholungsphase zu korrelieren (102). Insgesamt kommt ein LGE bei TTC eher selten vor. Auffällig ist jedoch, dass bei Betroffenen mit LGE häufiger ein kardiogener Schock aufgetreten ist, was die schlechte Prognose dieser Patientengruppe erklären würde (102).

2.4.4 Kardiales Mapping bei TTC

Zur quantifizierten Darstellung von fokalen und diffusen Pathologien werden inzwischen parametrische Maps eingesetzt, welche die oben genannten Einschränkungen überwinden können und eine sichere Diagnose sowie eine prognostische Einschätzung erlauben. Diese ist insbesondere bei der TTC von Bedeutung, da ein LGE nur bei wenigen Betroffenen vorliegt, es aber andere vorübergehende Einschränkungen gibt, die mittels parametrischem Mapping quantitativ visualisiert werden können und sowohl in der akuten Phase als auch in der Verlaufskontrolle von entscheidender Bedeutung sind. Da bei der TTC in der Regel keine Narben und Ischämien, sondern vor allem reversible, entzündliche und ödematöse Myokardveränderungen sowie Anomalien der extrazellulären Matrix vorliegen, ist die Untersuchung dieser von besonderer Bedeutung. Für das T1-Mapping ist kein unauffälliges Referenzareal notwendig (67, 106). Ferreira et al. konnten mittels T1-Mapping nachweisen, dass sich deutlich erhöhte T1- Werte nicht nur in Arealen mit Wandbewegungsstörungen zeigen, sondern auch in Segmenten ohne funktionelle Einschränkungen. Das deutet darauf hin, dass es sich um eine

sensitivere Methode handelt, die nicht nur Ödeme in akut geschädigtem Myokard erkennt, sondern darüber hinaus Ausdehnung und Schweregrad der Erkrankung einzuschätzen vermag (67). In der parametrischen Diagnostik der TTC kommen vor allem native T1-Maps sowie die gadoliniumbasierte Messung des extrazellulären Volumens (ECV) zum Einsatz. Aber auch das T2-Mapping gewinnt zunehmend an Bedeutung. Vermes et al. postulieren, dass das parametrische T2-Mapping eine höhere Spezifität als das native T1-Mapping aufweist. Kombiniert man beide Methoden, kann die Sensitivität zur Erkennung von ödematösen und entzündlichen Veränderungen weiter gesteigert werden (107). Auch Thavendiranathan et al. wiesen mittels T2-Mapping verglichen mit den oben genannten etablierten Modalitäten (T2W und LGE) verlässlich umfangreichere, beeinträchtigte Areale im Herzmuskelgewebe bei TTC-Patienten nach (78). Das parametrische Mapping des ECV dient der Detektion von diffusen extrazellulären Schäden bei der TTC, wie beispielsweise der interstitiellen Fibrose. Ein signifikant erhöhtes ECV konnte bei der TTC innerhalb der wandbewegungsgestörten Segmente nachgewiesen werden. Während sich die linksventrikuläre Funktion in der Verlaufskontrolle bereits normalisiert hatte, wurden sowohl für die nativen T1-Werte als auch für das ECV weiterhin erhöhte Parameter festgestellt (107).

2.4.5 Strain bei TTC

Bisher gibt es nur wenig Daten zur Verwendung der FT-CMR Methode bei der TTC. Die erste Studie wurde 2018 von Stiermaier et al. veröffentlicht (108), bei der eine umfassende Analyse der linksventrikulären Strain-Parameter von 141 Patienten mit nachgewiesener TTC durchgeführt wurde. Dabei wurde sowohl die diagnostische als auch die prädiktive Bedeutsamkeit für die zukünftige Beurteilung dieser Erkrankung ermittelt. Sie postulierten, dass die FT-CMR eine verlässliche Methode zur Quantifizierung einer linksventrikulären Funktionsstörung darstellt. Zudem ermögliche sie eine objektive Untersuchung von Kontraktionsanomalien basierend auf der Analyse des zirkumferentiellen und des longitudinalen Strains auf Segmentebene, wodurch die Zuordnung zu den verschiedenen Typen der TTC erleichtert werden könne. Insbesondere die typische, apikale Ballonierung gehe mit einer signifikanten Veränderung der globalen longitudinalen und zirkumferentiellen Strain-Parameter einher. Verglichen mit dem gesunden Kollektiv zeigten sich die globalen Strain-Werte

der TTC-Patienten deutlich reduziert. Bei dem Vergleich der TTC-Patienten mit Patienten, die einen STEMI erlitten haben, konnten vergleichbar reduzierte Strain-Werte gemessen werden. Stiermaier et al. verglichen zudem die gemessenen myokardialen Strain-Werte mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion und stellten korrelierend erniedrigte Werte fest. In der Nachuntersuchung der Kohorte wurde für alle globalen Strains eine Normalisierung festgestellt, wobei sich GCS und GLS etwas besser erholten als die radialen Parameter. Trotz der insgesamt stimmigen Ergebnisse wurde postuliert, dass es weitere Studien zur Evaluierung der Methode bedarf.

Lange Zeit galt die TTC als eine vorübergehende Funktionsstörung mit guter Prognose. Inzwischen belegen zahlreiche aktuellere Publikationen eine deutlich erhöhte Mortalität, welche auch durch die häufigen, mit der TTC in Zusammenhang stehenden Komplikationen erklärt werden können (12, 109, 110). In einer weiteren Arbeit von Stiermaier et al. konnte eine erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit apikaler Kontraktionsstörung und einer entsprechend eingeschränkten Funktion in der Lävokardiografie festgestellt werden (111). In der bereits zitierten Studie wurde mittels FT-CMR auch die prognostische Aussagekraft der Strain-Parameter untersucht. Der globale longitudinale Strain kristallisierte sich als möglicher Parameter zur Beurteilung des langfristigen Risikos bei TTC-Patienten heraus. Dazu wurde die myokardiale Deformität mit dem langfristigen Krankheitsverlauf korreliert. Leider konnte in dieser Studie jedoch kein signifikanter prognostischer Zusammenhang ermittelt werden und es wurde explizit darauf hingewiesen, dass auch dieser Umstand weiter untersucht werden muss (108).

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Für diese Dissertation erfolgte eine retrospektive Analyse der Daten von TTC-Patienten, welche im Zeitraum von 2014-2018 in der Klinik und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz untersucht wurden. Weiterhin wurden die erhobenen Daten mit denen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.

3.2 Studienkollektiv

3.2.1 Patienten mit TTC

Insgesamt wurden 54 Patienten mit der Diagnose TTC eingeschlossen. Alle Patienten stellten sich auf Grund von infarkttypischen Symptomen, darunter Brustschmerzen, Dyspnoe, Bewusstlosigkeit, verminderter Blutdruck und neu aufgetretene, EKG-Anomalien in der Universitätsmedizin Mainz vor. Für 43 Patienten lagen Daten zum Troponin und BNP-Peak vor. Die überwiegende Anzahl der Patienten erhielt daraufhin eine Herzkatheteruntersuchung, in der keine relevanten Stenosen oder Verschlüsse der Koronarien festgestellt werden konnten. Mit Ausschluss des myokardialen Infarkts und auf Grund vorliegender typischer Wandbewegungsstörungen wurde die Verdachtsdiagnose TTC gestellt.

Alle Patienten erhielten zur Vervollständigung der Diagnostik und zur definitiven Diagnosestellung eine kardiale MRT im Verlauf. Retrospektiv erfolgte im Rahmen eines Post-Processings eine halbautomatische, Software-unterstützte Nachbearbeitung der in der kardialen MRT akquirierten Sequenzen zur Erstellung parametrischer Maps sowie zur Ermittlung kardialer Deformitätsvektoren (FT-CMR-Strains). Im Anschluss wurden die gesammelten Daten statistisch analysiert.

3.2.2 Gesunde Freiwillige

Das für diese Studie verwendete gesunde Vergleichskollektiv wurde im Rahmen einer anderen Forschungsarbeit prospektiv rekrutiert. Es diente ursprünglich der Ermittlung von Referenzwerten für das parametrische T1- und T2-Mapping und wurde seither mehrfach im Rahmen von Forschungsarbeiten zum Thema CMR sowohl für Strain- als auch für Mapping-Studien herangezogen. Die Untersuchungen erfolgten an 64 freiwilligen Probanden, welche vorab von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz autorisiert wurden (Referenznummer 837.196.13 (8881-F)). Bei der Auswahl der Kontrollgruppe wurden bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt. Diese schlossen Personen mit vorbekannter kardialer Pathologie sowie vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren wie eine positive Anamnese für Nikotinkonsum oder eine Diabeteserkrankung aus. Nachträglich wurden weitere Personen ausgeschlossen, deren CMR abnormale ventrikuläre Messwerte oder ein LGE nachgewiesen hat. Eine Person wurde auf Grund einer bislang unerkannten kardialen Pathologie und zwei weitere auf Grund von fehlenden Cine-Sequenzen von der Gruppe ausgeschlossen. So verblieben für die gesunde Vergleichsgruppe 61 Probanden.

3.3 Methoden

3.3.1 Koronarangiografie

Um einen arteriellen Gefäßverschluss oder relevante Stenosen auszuschließen, wurden 51 von 54 (94,4 %) Patienten einer Koronarangiografie (CA) sowie einer Lävokardiografie unterzogen. Die Diagnose der TTC wurde auf Grund der in der CA nachgewiesenen typischen Wandbewegungsstörungen ohne Hinweis auf eine Obstruktion im dazugehörigen arteriellen Versorgungsgebiet gestellt und nachfolgend in der kardialen MRT bestätigt.

3.3.2 Kardiale MRT

Die Patienten und die gesunde Kontrollgruppe, wurden einer kardialen Magnetresonanztomografie (CMR) (Magnetom Prisma® und Skyra®, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland), bei einer magnetischen Flussdichte von 3 T

unterzogen. Dabei wurden zwei in den Untersuchungstisch integrierte Spine-Array-Spulen sowie eine der Brustwand aufgelegte 18-Kanal Oberflächenspule (Body 18®, Siemens Healthineers) zur Signaldetektion verwendet. Allen Probanden und Patienten wurde zur Vervollständigung des Untersuchungsprotokolls intravenös ein Gadoliniumhaltiges Kontrastmittel (KM) (Gadotersäure, Dotarem®) in einer Dosierung von 0,2 mmol / kg Körpergewicht verabreicht. Die benötigten Sequenzen wurden EKG-gesteuert initiiert. Hierzu wurde ein Standarduntersuchungsprotokoll angewendet, welches Cine-Sequenzen in Kurz- (SAX) und Langachse (LAX), eine LGE-Bildgebung mit KM-Applikation nach sechs Minuten, natives T1- und T2-Mapping in drei Kurzachsen und zwei Langachsen sowie T1-Mapping nach KM-Applikation beinhaltet. Dabei erfolgte eine visuelle Analyse der MRT-Bilder zur Identifikation von strukturellen Veränderungen wie Ödemen, Narben oder Fibrosen. Die kardiale MRT bestätigte bei den Patienten die Diagnose TTC durch das Vorliegen einer TTC-typischen Wandbewegungsstörung, die keinem koronararteriellen Versorgungsgebiet entsprach, sowie einer verminderten Ejektionsfraktion. Zudem ließen sich MR-morphologisch keinerlei andere Pathologien feststellen.

Das Untersuchungsprotokoll beinhaltete folgende Untersuchungstechniken:

3.3.2.1 Cine-Bildgebung

Nach den anfänglichen Planungsaufnahmen wurden EKG-gesteuerte Cine-Sequenzen erstellt. Diese wurden zunächst in der vertikalen und horizontalen langen Achse des linken Ventrikels aufgenommen und anschließend zur Planung eines doppelt gewinkelten Kurzachsenschichtpakets verwendet, das parallel zur Ebene der Mitralklappe ausgerichtet war. Die zeitliche Auflösung der verwendeten Cine-Sequenzen betrug 34,5 Millisekunden. Bei Verwendung der parallelen Bildgebungstechnik GRAPPA (GeneRalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition) mit einem Beschleunigungsfaktor von 2 dauerte die Aufnahme etwa 9 Herzschläge pro Schicht. Weitere Parameter der Sequenz waren: TR (Wiederholungszeit) = 3,1 Millisekunden, TE (Echozeit) = 1,57 Millisekunden, ein Flipwinkel (α) von 70°, 11 k-Raum-Zeilen pro Segment, ein Sichtfeld von 298 x 340 mm², eine Matrixgröße von 165 x 256, eine Pixelgröße von 1,8 x 1,3 mm² und eine Bandbreite von 930 Hz pro Pixel. Die Kurzachsenschnitte hatten eine Schichtdicke von

6 mm und einen Schichtabstand von 4 mm und deckten den linken Ventrikel von der Basis bis zum Apex vollständig ab (112).

3.3.2.2 STIR-Bildgebung

Zur Identifizierung eines myokardialen Ödems kam eine STIR-Sequenz zum Einsatz, die folgende Parameter aufwies: Es handelte sich um eine Turbo-Spin-Echo-Sequenz, die 15-fach segmentiert war, mit einer Inversionszeit TI von 170 ms und einer Echozeit TE von 60 ms. Sie wurde prospektiv durch Triggerung auf jede 2. R-Zacke des abgeleiteten EKGs gestartet, außer bei sehr tachykarden Patienten (Herzfrequenz über 100 Schläge pro Minute), bei denen eine Triggerung auf jede 3. R-Zacke erfolgte. Sie wurde sowohl in den langen als auch in den kurzen Herzachsen aufgenommen, und zur Kürzung der Aufnahmezeit wurde der GRAPPA-Algorithmus (iPAT-Faktor 2) für parallele Bildgebung verwendet. Dies führte zu einer Aufnahmezeit von 9 Herzschlägen pro Schicht (Tacq). Weitere Parameter der Sequenz waren: ein Bildfeld (Field-of-View) von 298 x 340 mm², eine Matrixgröße von 129 x 256, eine Pixelgröße von 2,3 x 1,3 mm² und eine Bandbreite von 930 Hz pro Pixel. Die Kurzschnittschnitte erstreckten sich über den linken Ventrikel von der Herzbasis bis zur Herzspitze und hatten eine Schichtdicke von 8 mm bei einem Schichtabstand von 2 mm. Langachsenschnitte wurden bei gleichen Einstellungen in 2-, 3-, und 4-Kammerblick angefertigt (112).

3.3.2.3 Parametrisches Mapping

Für die T1-Maps wurde eine EKG-getriggerte Modified Look-Locker Inversion Recovery (MOLLI) Technik mit single shot True FISP Auslesemodus benutzt. Weitere T1-Mapping Parameter waren: TE 1,12ms, TR 281,6 ms TI 180ms, Field of view 360 mm, Matrix: 256 x 170 Bildpunkte, Flipwinkel $\alpha = 35^\circ$, Bandbreite 1085 Hz/Pixel, Voxelgröße: 1,4 x 1,4 x 6,0 mm³. Die Bildakquisition begann mit einem Inversionsimpuls, darauf folgten fünf Herzschläge für die eigentliche Aufnahme. Anschließend folgten drei Recovery-Herzschläge, denen drei weitere Aquisitionsherzschläge angeschlossen wurden. Die Schichtorientierungen umfassen drei Schnitte in der Kurzachse (apikal, mittventrikulär, basal) und zwei in der Langachse (2- und 4-Kammerblick). Für die T1-PC-Maps (nach Kontrastmittelgabe)

wurde wie weiter oben bereits beschrieben ein Gadolinium-haltiges Kontrastmittel appliziert. T2-Maps wurden analog zu den T1-Maps in den gleichen Positionen angefertigt. Für die Erstellung der T2-Maps wurde eine T2-prepared (T2prep) Sequenz mit TrueFISP Auslesemodus verwendet, mit T2-Echozeiten von 0ms, 25ms und 55ms, mit drei Herzschlägen zur Regeneration zwischen jeder Akquisition. Weitere T2-Mapping Parameter waren: TE 1,32ms, TR 207,4ms, Field of view 360mm, Matrix: 192x146 Bildpunkte, Flipwinkel $\alpha = 12^\circ$, Bandbreite 1185 Hz/Pixel, Voxelgröße 1,9 x 1,9 x 6,0mm³.

3.3.2.4 LGE

Zur Visualisierung Kontrastmittel aufnehmender Myokardareale wurden beginnend etwa sechs Minuten nach intravenöser Verabreichung eines extrazellulären Kontrastmittels (Dotarem®, Guerbet, Villepinte, Frankreich) in einer Dosis von 0,2 mmol Gd/kg Körpergewicht LGE-Aufnahmen angefertigt. Wie bei der Cine-Bildgebung erfolgten diese Aufnahmen in den langen und kurzen Herzachsen. Es handelte sich um PSIR-Sequenzen mit folgenden Parametern: eine 25-fach segmentierte Inversion-recovery FLASH-Sequenz mit einer Echozeit TE von 4,3 ms und einer Repetitionszeit TR von 5,7 ms sowie für die Darstellung der kurzen Herzachse eine TrueFISP PSIR single shot-Sequenz akquiriert. Weitere Aufnahmeparameter waren: Ein Flipwinkel α von 25°, ein Bildfeld (Field of View) von 270 x 360 mm², eine Matrixgröße von 148 x 256 Bildpunkten, eine in-plane-Auflösung von 1,4 x 1,8 mm² und eine Schichtdicke von 6 mm. Die Inversionszeit TI wurde nach einem TI-Scout bestimmt und lag üblicherweise zwischen 260 und 320 ms. Die Kurzachsenschnitte erstreckten sich über den linken Ventrikel von der Herzbasis bis zur Herzspitze und hatten eine Schichtdicke von 8 mm bei einem Schichtabstand von 2 mm (112).

3.3.2.5 Beurteilung der kardialen Wandbewegung

Die kardiale Wandbewegung wurde sowohl auf regionaler als auch auf globaler Ebene von einem erfahrenen Untersucher beurteilt. Dabei wurde die CMR visuell mit der Koronarangiografie und Lävokardiografie verglichen. Es erfolgte eine Einteilung in gebesserte und noch deutlich erkennbare WBS. Weiterhin wurden in der CMR einzelne Segmente visuell auf ihre Funktion überprüft. Eine Einteilung erfolgte in

betroffene und nicht betroffene Segmente in Bezug auf eine normale oder eingeschränkte Wandbewegung. Die betroffenen und nicht betroffenen Segmente wurden in der statistischen Analyse getrennt voneinander untersucht und anschließend verglichen. Außerdem wurden die Patienten nach Lokalisation ihrer WBS in fünf Untergruppen eingeteilt (apikal, mittventrikulär, basal, apikal-mittventrikulär und apikal-atypisch). Zur besseren Vergleichbarkeit bei der nachfolgenden Auswertung und auf Grund der geringen Patientenzahl erfolgte nachträglich eine übergeordnete Zusammenfassung in apikal und nicht-apikal wandbewegungsgestörte TTC-Typen die ebenfalls getrennt untersucht und verglichen wurden.

3.3.3 Post-Processing und parametrische Bildanalyse

Im Rahmen dieser Arbeit wurde für das parametrische Mapping und die Bestimmung der Deformitätsvektoren ein segmentaler Ansatz verfolgt, bei dem zunächst für jedes Segment Relaxationszeiten und Strain-Werte berechnet wurden. Aus diesen wurde dann jeweils ein Mittelwert \pm SD für die betroffenen und nicht-betroffenen Segmente berechnet. So konnte eine Analyse der pathologischen Veränderungen vorgenommen werden und ein Vergleich zwischen betroffen und nicht-betroffenen Segmenten erfolgen. Es ist anzumerken, dass in der Routine jeweils nur drei kurze Achsen (Maps und TIRM) angefertigt werden, wohingegen für eine Cine-Sequenz die komplette Abdeckung des linken Ventrikels vorliegt.

Zur Sicherstellung einer reproduzierbaren Segmentierung des Myokards diente das 17 Segmente-Modell der American Heart Association (AHA, Cerqueira et al. 2003) (113), welches die typischen, den echokardiografischen Schnittebenen (vertikale und horizontale lange Achse sowie kurze Achse) beinhaltet und sowohl auf der kardiologischen Anatomie als auch auf der koronararteriellen Versorgung beruht und die Eigenschaften verschiedener Segmentierungsmodelle vereint. In der kurzen Achse wurde der linke Ventrikel in eine basale, mittventrikuläre und in eine apikale Ebene gegliedert. Abgesehen von der apikalen Ebene werden jeder je sechs Segmente zugeordnet. Da sich der linke Ventrikel zum Apex hin verjüngt, entfallen auf die apikale Ebene nur vier Segmente. Da der kardiale Apex in der kurzen Achse nicht darstellbar ist, erfolgt die Segmenteinteilung für den linksventrikulären Apex in der horizontalen

und vertikalen langen Achse. Eine Darstellung des 17-AHA Modells findet sich in der nachfolgenden Tabelle 1.

Tabelle 1: Einteilung nach dem 17 Segmente Modell der AHA

Einteilung nach dem 17 Segmente Modell der AHA		
Kurze Achse (SAX) Segment 1-16	Basale Segmente	1-6
	Mittventrikuläre Segmente	7-12
	Apikale Segmente	13-16
Segment 17 (LAX (2CH + 4CH))	Apex	17

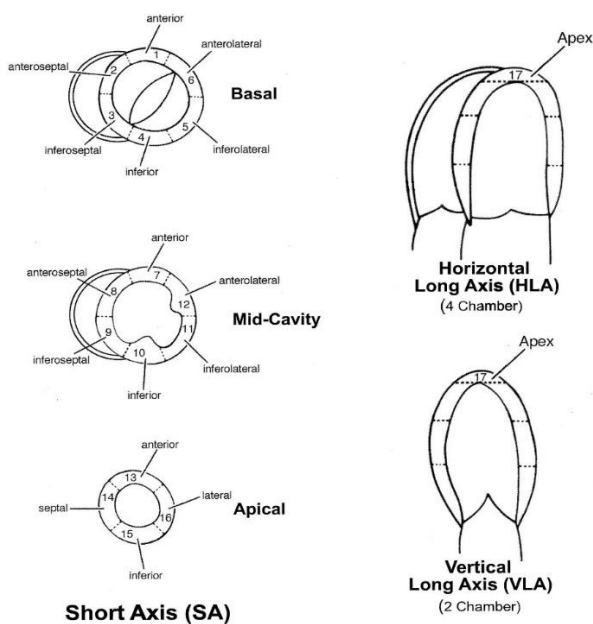


Abbildung 5: Diagramm SAX, VLA, HLA AHA-17- Segmentmodell (113)

Zur Nachbearbeitung wurden die MR-Datensätze in eine kommerziell erhältliche Software (cvi42 Circle®, Circle Vascular Imaging, Canada; Version 5.6.2) importiert. In die Kurzachsenschnitte, sowie den linksventrikulären Zwei- und Vierkammerblick der Cine-Sequenzen wurden jeweils am Ende der Diastole und Systole manuell die endo- und epikardialen Konturen eingezeichnet. Trabekuläre Strukturen sowie die Papillarmuskeln wurden dabei ausgespart, da sie in dieser Studie dem Ventrikellumen zugeordnet werden. Die Arbeitsschritte erfolgten gemäß den Guidelines des SCMR Board of Trustees Task Force on standardized post processing (114). Mit Hilfe der oben genannten Software wurden anschließend, unter Verwendung des ersten Kurzachsenschnitts, der ein mindestens zur Hälfte durchgehendes Myokard aufwies,

die kardialen Funktionsparameter (EF, EDV, ESV, SV, Herzminutenvolumen) ermittelt. Zur Normierung der volumetrischen Parameter wurde die Körperoberfläche nach Mosteller berechnet (115). Größe und Gewicht der Patienten sowie die für die TTC relevanten Laborparameter wurden aus dem krankenhausinternen Informationssystem (KIS) entnommen. Die in dieser Arbeit zugrunde gelegten Normwerte werden nachfolgend aufgeführt:

Absolute Funktionsparameter:

- EF: 56 - 78 %

Funktionsparameter auf die Körperoberfläche standardisiert:

- EDVI: 47 - 92 ml/m²
- ESVII: 12,75 - 30,00 ml/m²
- SVII: 32 - 62 ml/m²
- CI („cardiac index“) 1,74 - 4,20 l/min×m

3.3.3.1 FT-CMR /Strain

Die bereits für die Volumetrie gezeichneten enddiastolischen, epi- und endokardialen Konturen wurden nachfolgend mittels der FT-Software (cvi42 Circle®, Circle Vascular Imaging, Canada; Version 5.6.2) automatisch über den gesamten kardialen Zyklus weiterverfolgt und aufgezeichnet. Anschließend wurden die automatisch erstellten Konturen in jedem Schnitt manuell überprüft und ggf. korrigiert.

Um den CS und RS zu berechnen, wurde in der Kurzachse als Ausgangspunkt die Schicht gewählt, auf der sowohl enddiastolisch als auch endsystolisch ein konsistentes, linksventrikuläres Myokard erkennbar war. Für die Berechnung des GLS wurden dementsprechend die epi- und endokardialen Konturen der beiden langen Achsen verwendet, welche zuvor gleichermaßen halbautomatisch erstellt wurden. Hierbei galt es zu beachten, die Konturen in der jeweils gleichen Zyklusphase zu applizieren. Gemäß der Herstellerempfehlung der o.g. Software wurden Schichten, die Teile des linksventrikulären Ausflusstraktes beinhalteten, von der Berechnung der

Strains exkludiert. Auch für die Konturen der langen Achsen erfolgte eine manuelle Überprüfung auf Artefakte oder Fehler sowie eine entsprechende Korrektur.

Zur Überprüfung der kardialen Deformität wurden für den linken Ventrikel der CS und der RS sowohl für die betroffenen als auch für die nicht betroffenen Segmente bestimmt. Da GLS-Werte aus der langen Herzachse ermittelt werden, wurde hier keine Unterteilung in betroffene und nicht betroffene Segmente vorgenommen (siehe hierzu ebenfalls die Segmentierung unter 3.3.3), dies betrifft den GLS für beide Ventrikel. Die Anzahl der für das FT ausgewerteten Patientendatensätze werden in der nachfolgenden Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Anzahl der eingeschlossenen Patienten FT

Patientenzahl	Betroffene Segmente	Nicht betroffene Segmente
GLS	53	
CS	46	47
RS	46	47
RV GLS	54	

3.3.3.2 Auswertung der parametrischen Maps

Auch für die Erstellung der Maps erfolgte eine Nachbearbeitung der MRT-Sequenzen mit der Software (cvi42 Circle®, Circle Vascular Imaging, Canada; Version 5.6.2). In der Kurzachse (SAX) der nativen T1- und T2-Aufnahmen wurden zusätzlich zu den applizierten epi- und endokardialen Konturen des linken Ventrikels eine bohnenförmige ROI (Region of Interest) in das ventrikuläre Septum eingezeichnet. Anschließend wurde der ventrale Insertionspunkt, bei dem der rechte Ventrikel an den linken Ventrikel ansetzt, hinzugefügt. Auch diese Konturen wurden automatisiert auf die anderen Schnittbilder der Kurzachse übertragen und in der Folge gleichermaßen manuell überprüft und korrigiert. Durch die Aussparung von Artefakten wurde sichergestellt, dass nur repräsentatives Myokard in die Berechnung der Relaxationszeiten eingeflossen ist. Die gesamten Konturen wurden nachfolgend in die Map übertragen und mit einem OFF-Set von 10 % zum Myokard und mit einem Korrekturfaktor von 1,003 adaptiert.

Von 54 Patienten mit TTC lagen für 39 Patienten entsprechende Sequenzen zur Erstellung der Maps vor. Diese stammen jeweils aus der kurzen Herzachse (basal, mittventrikulär und apikal) sowie aus der horizontalen und vertikalen langen Herzachse. In der nachfolgenden Tabelle 3 ist eine Übersicht über alle erstellten Parameter-Maps dieser Studie aufgeführt.

Tabelle 3: Anzahl der eingeschlossenen Patienten für das parametrische Mapping

	TTC	HV
T1 SAX	19	60
T2 SAX	19	52
T1 PC SAX (nach KM Applikation)	13	60
T1 LAX 2CH	38	-
T1 LAX 4CH	39	-
T2 LAX 2CH	38	-
T2 LAX 4CH	39	-

Alle erhobenen Studien-Parameter wurden, sofern vorhanden, mit denen des gesunden Kollektivs verglichen. Für die Untersuchungen erfolgte bei der Gruppe der TTC-Patienten eine Unterscheidung in betroffene und nicht betroffene Segmente. Für Untersuchungen, die nur bei TTC-Patienten erfolgten (Mapping in der Langachse), werden ausschließlich die Werte innerhalb dieser Gruppe verglichen. Weitere Details werden im jeweiligen Abschnitt erläutert.

3.3.3.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Datenauswertung, die sowohl deskriptiven als auch explorativen Charakter hatte, kam eine kommerziell erhältliche Analysesoftware zum Einsatz (IBM SPSS® Statistics for Windows, Version 21.0, Armonk, NY: IBM Corp.).

Zur Vergleichsanalyse von Alter, KOF, EF, EDV, etc. sowie der Strain- und Mapping-Werte innerhalb der Kollektive wurden der Mann-Whitney-U-Test sowie der Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben verwendet.

Kontinuierliche Variablen, die einer Normalverteilung folgten, wurden jeweils als Mittelwert (MW) \pm 1 Standardabweichung (SD) angegeben. Nicht-normalverteilte Daten wurden als Median \pm Quartil-Abweichung (QD) präsentiert. Kategoriale

Variablen wurden in absoluten Zahlen mit entsprechendem prozentualem Anteil dargestellt.

3.4 Durchgeführte Untersuchungen

3.4.1 Ermittlung der Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren in betroffenen und nicht betroffenen Segmenten, verglichen mit denen der gesunden Probanden

Es erfolgte bei der Gruppe der TTC-Patienten eine Unterscheidung in betroffene und nicht betroffene Segmente, aus denen dann die Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der Relaxationszeiten in Millisekunden (ms) und die Strainwerte in Prozent (%) extrahiert wurden. Diese wurden dann mit denen der gesunden Probanden verglichen.

3.4.2 Ermittlung der Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren bei verschiedenen TTC-Typen im Vergleich mit dem gesunden Kollektiv

Die TTC-Patienten wurden anhand der Lokalisation der Wandbewegungsstörungen in der initial durchgeführten Ventrikulografie eingeteilt. Unterschieden wurde der apikale und der nicht-apikale Typ.

3.4.3 Ermittlung der Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren bei Wandbewegungsstörungen verschiedener Ausprägung, verglichen mit dem gesunden Kollektiv

Eine weitere Unterteilung erfolgte nach Ausprägung der Wandbewegungsstörungen im zeitlichen Verlauf. Dabei wurde die Wandbewegung im Rahmen der CA mit der Wandbewegung bei der CMR verglichen. Eine Einteilung erfolgte in noch deutliche und gebesserte WBS.

4 Ergebnisse

4.1 Studienkollektive

Bei den 54 eingeschlossenen TTC-Patienten, handelte es sich um 49 Frauen (90,7 %) und 5 Männer (9,3 %). Verglichen wurde mit einer Gruppe aus 61 gesunden Probanden, von denen 29 weiblich (48 %) und 32 männlich (52 %) waren.

4.2 Basisparameter und Volumetrie

Hier zeigen sich für die TTC-Patienten im Mittel erniedrigte Werte für die Ejektionsfraktion (EF), das auf die Körperoberfläche bezogene Schlagvolumen (SV) sowie den Cardiac Index (CI). Dabei ließen sich, mit Ausnahme der RVEF ($p=0,167$) bei allen in der Tabelle 4 aufgeführten Parametern statistisch signifikante Unterschiede feststellen ($p < 0,001$).

Tabelle 4 Basisparameter und Volumetrie

		TTC	HV	p-Werte
Laborwerte	Troponin Peak	1265,5 (553 / 4752,75)	-	-
	BNP-Peak	248,50 (117,50/ 728,25)	-	-
Studienkollektive	Alter (Jahre)	68,13 ± 13,14	48 ± 15	<0,001
	Geschlecht	49 w (90,7 %) 5 m (9,3 %)	29 w (48 %) 32 m (52 %)	
	BSA/KOF (m ²)	1,76 ± 0,22	1.89 ± 0.23	0,001
Volumetrie	LV-HF (BPM)	68,62 ± 16,64	73,90 ± 15,87	< 0,001
	LV-Auswurf (ml)	4,11 ± 1,37	5,70 ± 1,33	< 0,001
	LV-EF (%)	45,75 ± 14,02	60,60 ± 6,01	< 0,001
	LV enddiast. Vol/KOF (ml/m ²)	71,91 ± 17,01	79,33 ± 12,90	< 0,001
	LV endsyst. Vol/KOF (ml/m ²)	40,19 ± 16,04	31,48 ± 8,27	< 0,001
	LV Schlagvol. / KOF (ml/m ²)	31,71 ± 16,04	47,85 ± 7,69	< 0,001
	LV-CI (L/min x m)	2,32 ± 0,59	3,02 ± 0,62	< 0,001
	RV-HF (BPM)	75,21 ± 17,40	63,34 ± 8,84	< 0,001
	RV-Auswurf (ml)	4,10 ± 1,16	5,62 ± 1,37	< 0,001
	RV-EF (%)	42,30 ± 10,07	44,75 ± 6,45	0,167
	RV enddiast. Vol/KOF (ml/m ²)	76,35 ± 17,95	106,55 ± 17,65	< 0,001
	RV endsyst. Vol/KOF (ml/m ²)	31,59 ± 8,16	47,36 ± 8,63	< 0,001
	RV-CI (L/min x m)	2,32 ± 0,61	2,99 ± 0,66	< 0,001

4.3 Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren in betroffenen und nicht betroffenen Segmenten, verglichen mit denen der gesunden Probanden

4.3.1 Parametrisches Mapping

Es zeigten sich für die mittleren Relaxationszeiten im T1- und T2-Mapping in der Kurzachse (SAX) bei dem Vergleich zwischen den TTC-Patienten und den gesunden Probanden statistisch signifikant längere Relaxationszeiten [($p < 0,001$), siehe T1SAX und T2SAX in der nachstehenden Tabelle 5]. Bei dem direkten Vergleich der betroffenen (1434 ± 106 ms T1SAX) und nicht betroffenen Segmente (1330 ± 87 ms T1SAX) innerhalb der TTC-Gruppe wurden im Mittel längere Relaxationszeiten für die betroffenen Segmente gemessen. Bei dem Vergleich der visuell unauffälligen Segmente (1330 ± 87 ms T1SAX) der TTC-Patienten mit denen der gesunden Probanden (1176 ± 51 ms T1SAX) wurden ebenfalls statistisch signifikant längere Relaxationszeiten gemessen ($p < 0,001$). Diese Unterschiede wurden sowohl für das native T1 als auch für T2 in der Kurzachse festgestellt (siehe nachstehende Tabelle 5).

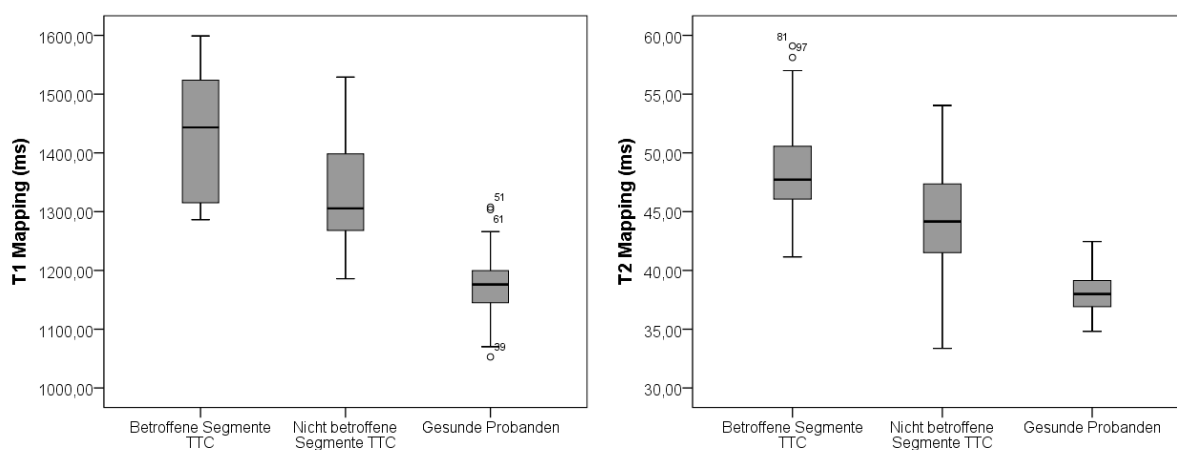


Abbildung 6: Box-plots T1- und T2-Mapping für betroffene und nicht betroffene Segmente bei TTC vs. gesunde Probanden

Für das Mapping nach Kontrastmittelgabe in der Kurzachse ließen sich bei dem Vergleich mit dem gesunden Kollektiv statistisch signifikante Unterschiede feststellen ($p < 0,001$). Die mittleren Relaxationszeiten der betroffenen Segmente lagen bei 448 ± 49 ms und waren statistisch signifikant unterschiedlich zu den Werten der gesunden

Probanden nach Kontrastmittelapplikation (484 ± 41 ms) (siehe Tabelle 5). Bei dem Vergleich zwischen betroffenen und nicht betroffenen Segmenten innerhalb der TTC-Gruppe ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen ($p=0,013$ und $p=0,336$).

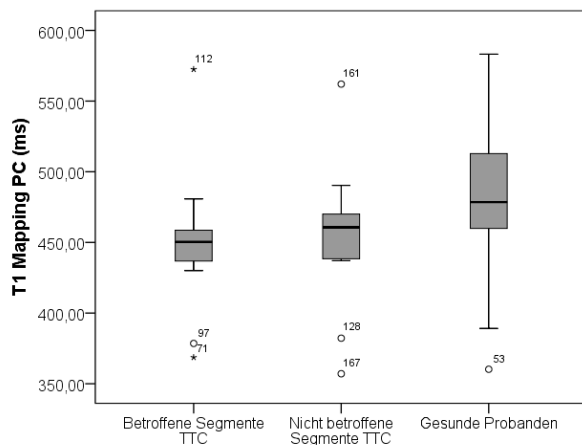


Abbildung 7: Box-plots T1-Mapping post Kontrastmittel für betroffene und nicht betroffene Segmente bei TTC vs. gesunde Probanden

Für die T1- und T2-Maps in der LAX konnten nur die betroffenen und nicht betroffenen Segmente der TTC-Patienten miteinander verglichen werden, da für das gesunde Kollektiv keine Messungen in der langen Achse erfolgt sind. Für die betroffenen und nicht betroffenen Segmente wurden auch in der LAX für T1- und T2-Mapping signifikante Unterschiede gemessen ($p < 0,001$), wobei auch hier die betroffenen Segmente längere mittlere Reaktionszeiten als die nicht betroffenen Segmente aufwiesen. Entsprechende Grafiken befinden sich im Anhang.

4.3.2 Strain

Für alle berechneten Deformitätsvektoren der TTC-Patienten konnten analog zu den Mapping-Analysen statistisch signifikant niedrigere Werte im Vergleich zu dem gesunden Kollektiv ermittelt werden ($p < 0,001$). Auch bei den Strainwerten wurden in den visuell nicht betroffenen Segmenten der TTC-Patienten niedrigere Werte als bei den gesunden Probanden festgestellt ($p < 0,001$). Statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) wurden auch beim direkten Vergleich der betroffenen und nicht betroffenen Segmente des TTC-Kollektivs ermittelt. Die gemessenen Strainwerte in % können der

Tabelle 5 entnommen werden. Im Anhang befindet sich eine weitere Tabelle, in der die Strainwerte des Studienkollektivs weiter untergliedert sind (apikale, mittventrikuläre und basale Strainwerte Tabelle 11).

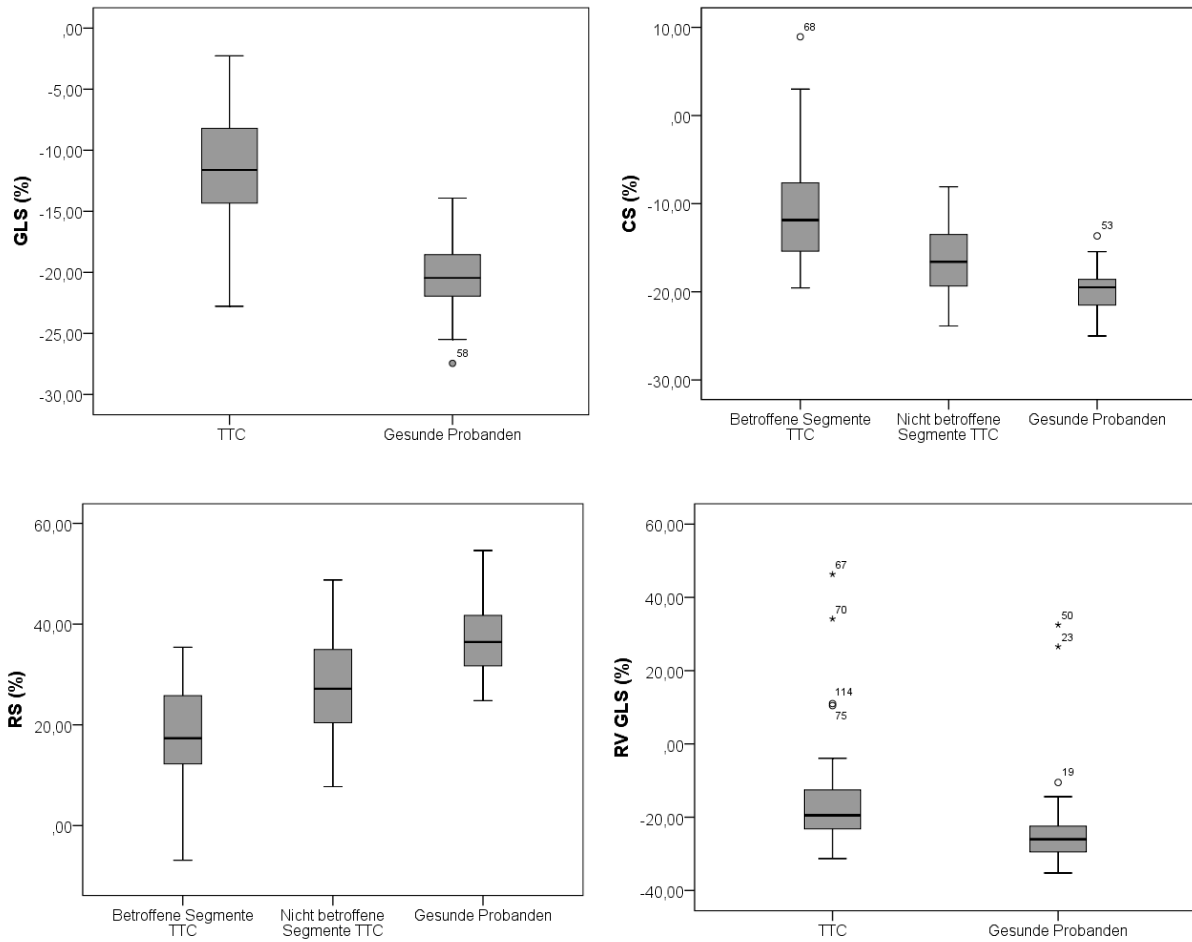


Abbildung 8: Box-plots Strain für betroffene und nicht betroffene Segmente bei TTC vs. gesunde Probanden (GLS, CS, RS, RVGLS)

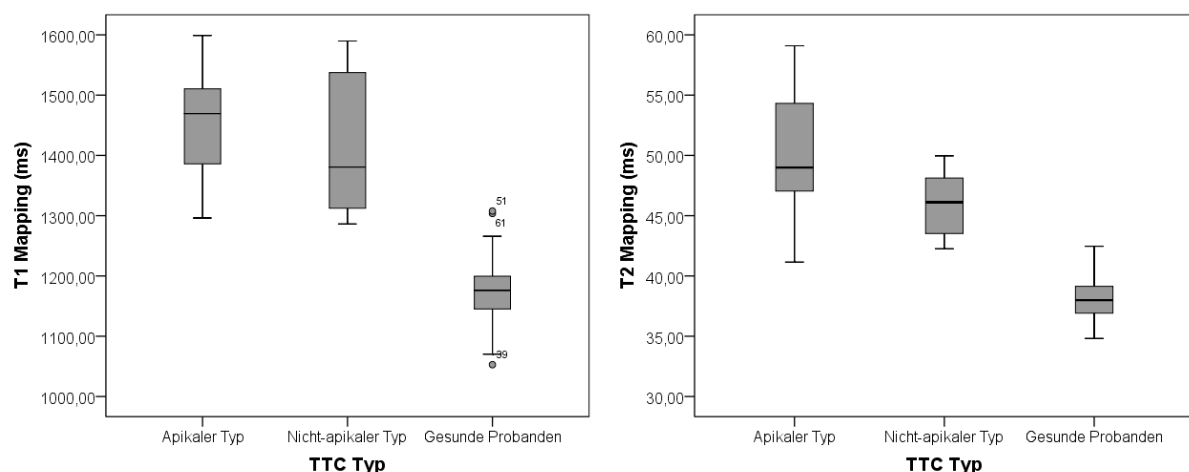
Tabelle 5: Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren in betroffenen und nicht-betroffenen Segmenten verglichen mit denen der gesunden Probanden

	Betroffene Segmente	Nicht betroffene Segmente	Gesunde Probanden	p-Werte #	p-Werte §	p-Werte \$
T1 SAX (ms)	1433,72 ± 106,97	1330,42 ± 86,55	1176,25 ± 51,44	< 0,001	<0,001	0,002
T2 SAX (ms)	48,71 ± 5,06	44,41 ± 5,14	38,08 ± 1,59	< 0,001	<0,001	0,015
T1 SAX PC (ms)	448,14 ± 48,81	454,06 ± 49,03	484,27 ± 40,80	< 0,001	0,013	0,336
T1 LAX 2CH (ms)	1384,63 ± 106,86	1326,53 ± 89,23	-	-	-	< 0,009
T1 LAX 4CH (ms)	1401,92 ± 92,43	1304,96 ± 75,81	-	-	-	< 0,001
T2 LAX 2CH (ms)	53,69 ± 6,03	45,76 ± 6,78	-	-	-	< 0,001
T2 LAX 4CH (ms)	52,39 ± 8,07	45,17 ± 5,07	-	-	-	< 0,001
GLS (%)	-11,24 ± 4,25		-20,38 ± 2,66	< 0,001	-	-
CS (%)	-11,52 ± 5,88	-16,21 ± 3,84	-19,73 ± 2,35	< 0,001	< 0,001	< 0,001
RS (%)	17,62 ± 9,53	27,42 ± 9,57	37,03 ± 7,09	< 0,001	<0,001	< 0,001
RV GLS (%)	-15,14 ± 14,06		-24,10 ± 11,10	< 0,001	-	-
P-Werte #: Vergleich betroffene Segmente, nicht betroffene Segmente und gesunde Probanden						
P-Werte §: Vergleich nicht-betroffene Segmente und gesunde Probanden						
P-Werte \$: Vergleich der betroffenen und nicht betroffenen Segmente						

4.4 Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren bei verschiedenen TTC-Typen im Vergleich mit dem gesunden Kollektiv

4.4.1 Parametrisches Mapping

Hier zeigten sich sowohl für den apikalen als auch für den nicht-apikalen Typ im direkten Vergleich mit dem gesunden Kollektiv für die mittels parametrischem Mapping gemessenen Relaxationszeiten (T1 und T2 sowie T1 PC) in der Kurzachse statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,001$). Bei dem direkten Vergleich der Relaxationszeiten der Subtypen untereinander konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden ($p > 0,05$), allerdings waren die Relaxationszeiten des apikalen Typs etwas länger als die des nicht-apikalen Typs. Für die nativen Maps in der Langachse zeigten sich lediglich für das T2-Mapping signifikante Unterschiede zwischen beiden Subtypen ($p < 0,05$), wobei ebenfalls der apikale Typ (55ms 2CH und 54ms 4CH) deutlich längere Relaxationszeiten als der nicht-apikale Typ (49ms 2CH und 47ms 4CH) aufwies. Für das Mapping in der Langachse erfolgte auf Grund fehlender Sequenzen kein Vergleich mit dem gesunden Kollektiv. Alle Werte können der Tabelle 6 entnommen werden.



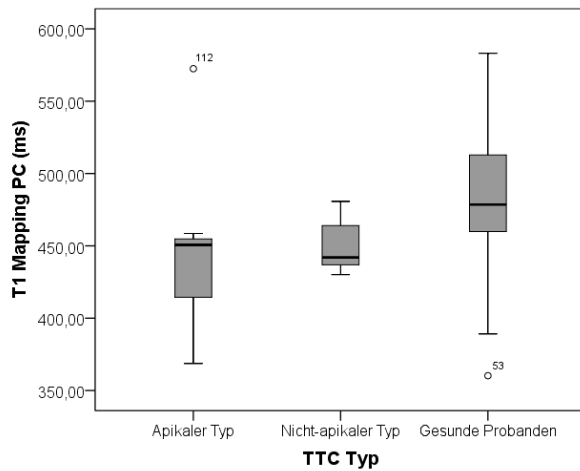
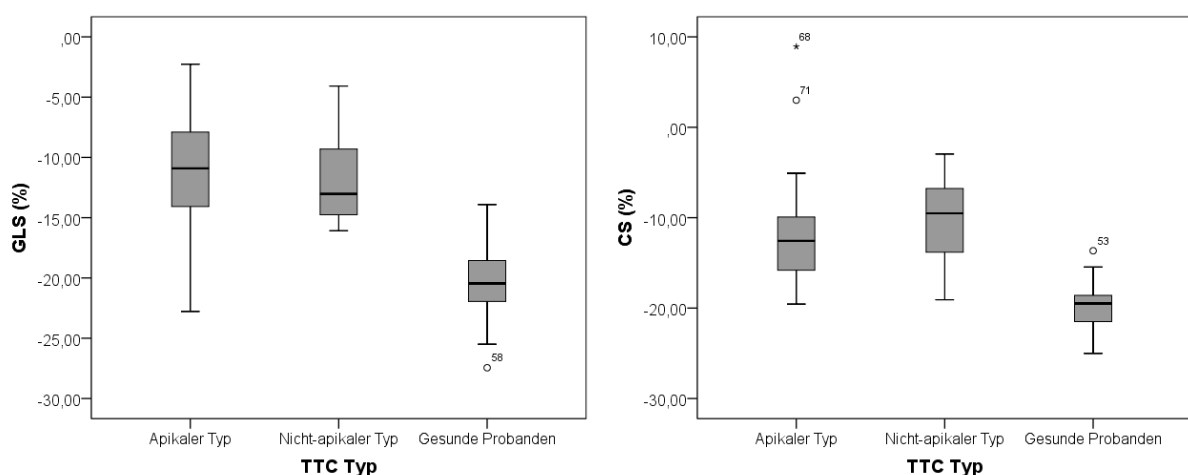


Abbildung 9: Box-plots T1- und T2- und PC-Mapping für den apikalen TTC-Typ, den nicht-apikalen TTC-Typ vs. gesunde Probanden

4.4.2 Strain

Für alle erhobenen Strainwerte (LVGLS, CS, RS und RVGLS), sowohl die des apikalen als auch die des nicht-apikalen TTC-Typs, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) mit erniedrigten Strain-Werten im Vergleich zu denen des gesunden Kollektivs. Bei dem direkten Vergleich der Strainwerte des apikalen und nicht-apikalen Typs konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) ermittelt werden.

Alle erhobenen Werte können der nachstehenden Tabelle 6 entnommen werden.



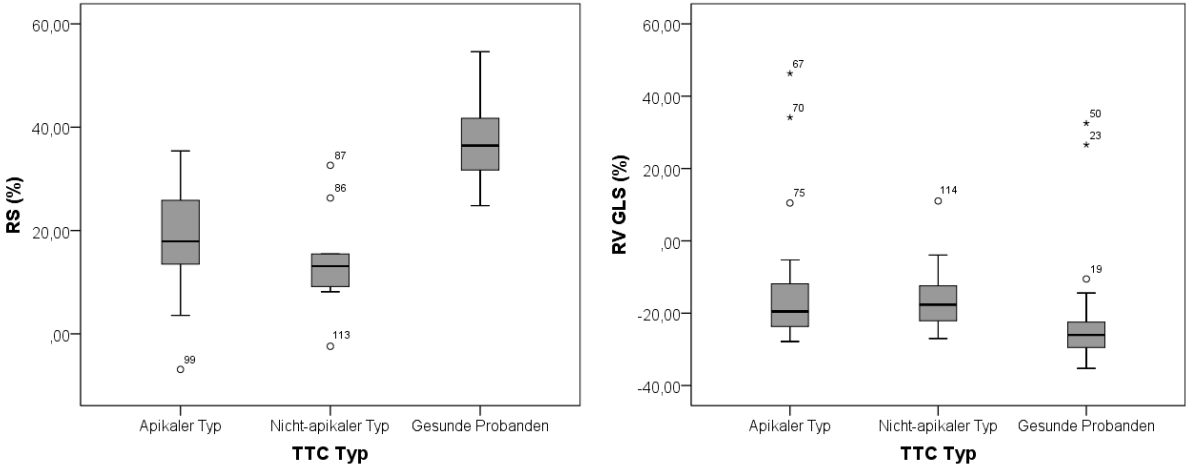


Abbildung 10: Box-plots Strain für den apikalen TTC-Typ, den nicht-apikalen TTC-Typ vs. gesunde Probanden (GLS, CS, RS, RVGLS)

Tabelle 6: Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren bei verschiedenen TTC-Typen im Vergleich mit dem gesunden Kollektiv

	Apikaler Typ *	Nicht-apikaler Typ *	Gesunde Probanden	P-Werte #	P-Werte §	P-Werte \$	P-Werte **	
T1 SAX	1442,59 ± 99,96	1414,51 ± 128,69	1176,25 ± 51,44	< 0,001	0,765	< 0,001	< 0,001	
T2 SAX	50,33 ± 5,40	45,95 ± 3,03	38,08 ± 1,59	< 0,001	0,68	< 0,001	< 0,001	
T1 PC SAX	447,16 ± 66,75	449,29 ± 19,20	484,27 ± 40,80	< 0,006	0,945	0,023	0,011	
T1 LAX 2CH	1385,17 ± 105,61	1382,89 ± 117,35	-	0,850	0,866	-	-	
T1 LAX 4CH	1404,68 ± 94,07	1392,71 ± 91,49	-	0,617	0,635	-	-	
T2 LAX 2CH	55,03 ± 5,86	49,35 ± 4,47	-	0,008	0,007	-	-	
T2 LAX 4CH	53,91 ± 8,29	47,31 ± 4,77	-	0,012	0,011	-	-	
LV	GLS	-10,93 ± 4,30	-11,53 ± 3,99	-20,38 ± 2,66	< 0,001	0,478	< 0,001	< 0,001
	CS	-11,89 ± 6,09	-10,35 ± 5,23	-19,73 ± 2,35	< 0,001	0,251	< 0,001	< 0,001
	RS	18,10 ± 15,60	14,37 ± 10,20	37,03 ± 7,09	< 0,001	0,237	< 0,001	< 0,001
RV	GLS	-14,84 ± 15,04	-14,97 ± 10,88	-24,10 ± 11,10	< 0,001	0,647	< 0,001	< 0,001
P-Werte #: Vergleich Apikaler Typ, nicht-apikaler Typ und gesunde Probanden								
P-Werte §: Vergleich Apikaler Typ und nicht-apikaler Typ								
P-Werte \$: Vergleich Apikaler Typ und gesunde Probanden								
P-Werte **: Vergleich nicht-apikaler Typ und gesunde Probanden								
* Tako-Tsubo Typ nach WBST in der Ventrikulografie								

4.5 Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren bei Wandbewegungsstörungen verschiedener Ausprägung, verglichen mit dem gesunden Kollektiv

4.5.1 Parametrisches Mapping

Statistisch signifikante Unterschiede wurden für das native myokardiale Mapping bei den T1- und T2-Relaxationszeiten bei dem Vergleich mit dem gesunden Kollektiv festgestellt ($p < 0,001$).

Zu keinem signifikanten Unterschied führte der Vergleich zwischen den noch deutlich ausgeprägten und den gebesserten WBS innerhalb der TTC-Gruppe ($p > 0,05$). Die Patienten mit den bereits gebesserten WBS wiesen jedoch signifikant längere Relaxationszeiten als die gesunden Probanden ($p < 0,001$) auf.

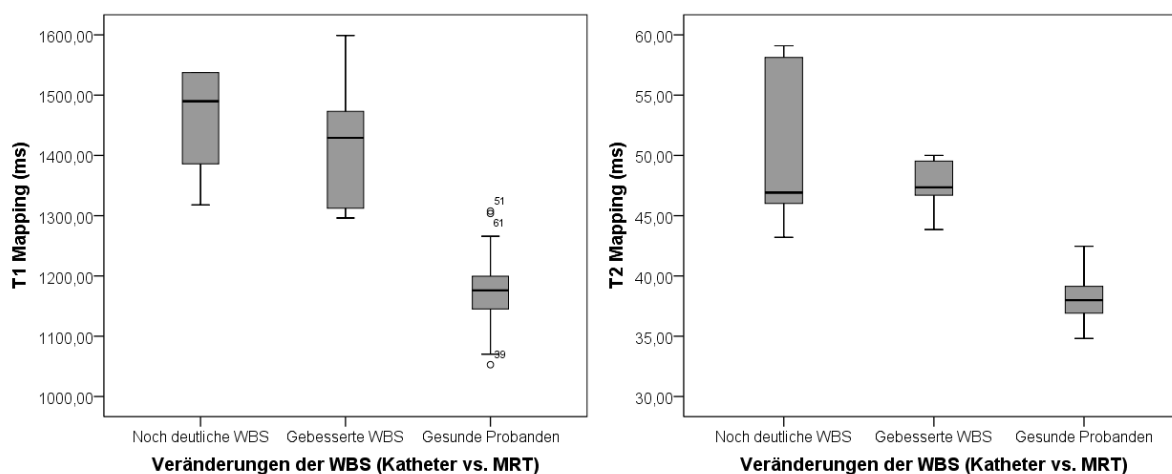


Abbildung 11: Box-plots T1- und T2-Mapping für den Vergleich von WBS (noch deutliche WBS, gebesserte WBS) vs. gesunde Probanden

Für das Mapping nach Kontrastmittelapplikation lag der p-Wert bei 0,018 bei dem Vergleich mit dem gesunden Kollektiv und ist somit statistisch signifikant.

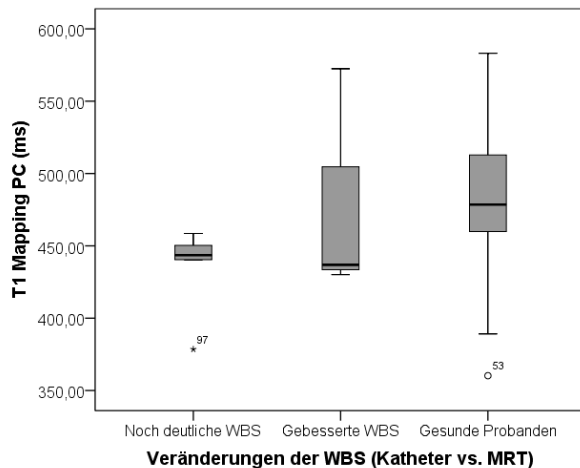
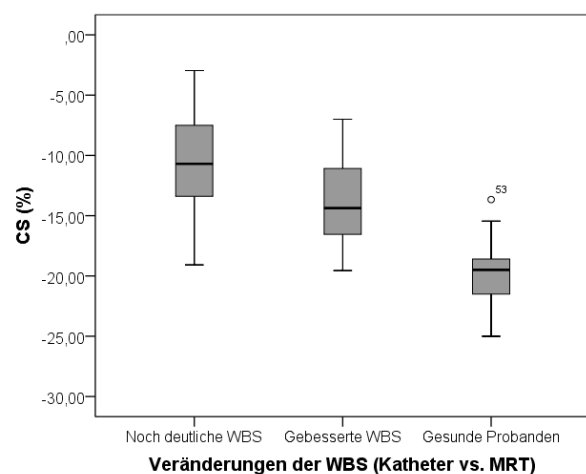
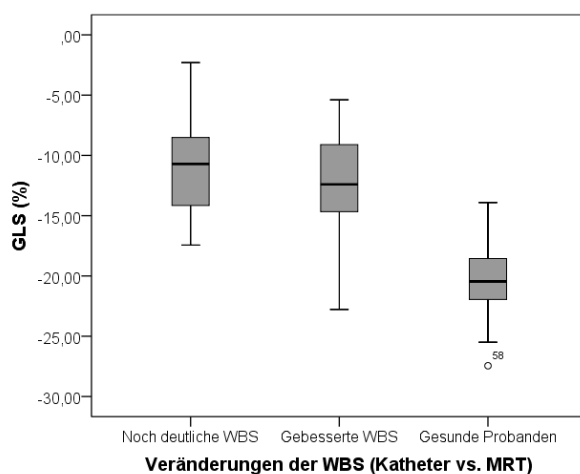


Abbildung 12: Box-plots T1-Mapping post Kontrastmittel für den Vergleich von WBS (noch deutliche WBS, gebesserte WBS) vs. gesunde Probanden

Für das Mapping in der LAX verfehlte das T1-Mapping in der 2 Kammer Ansicht mit $p=0,05$ und $p=0,06$ knapp das Signifikanzniveau. Auch für die anderen Maps der Langachse konnte kein signifikanter Unterschied zwischen deutlichen und bereits gebesserten WBS festgestellt werden.

4.5.2 Strain

Die Strainwerte der TTC-Patienten waren gegenüber denen der gesunden Probanden ebenfalls signifikant reduziert ($p<0,001$). Auch bei bereits gebesserten WBS wurden die Strainwerte signifikant niedriger als die Strainwerte der gesunden Probanden gemessen ($p<0,001$).



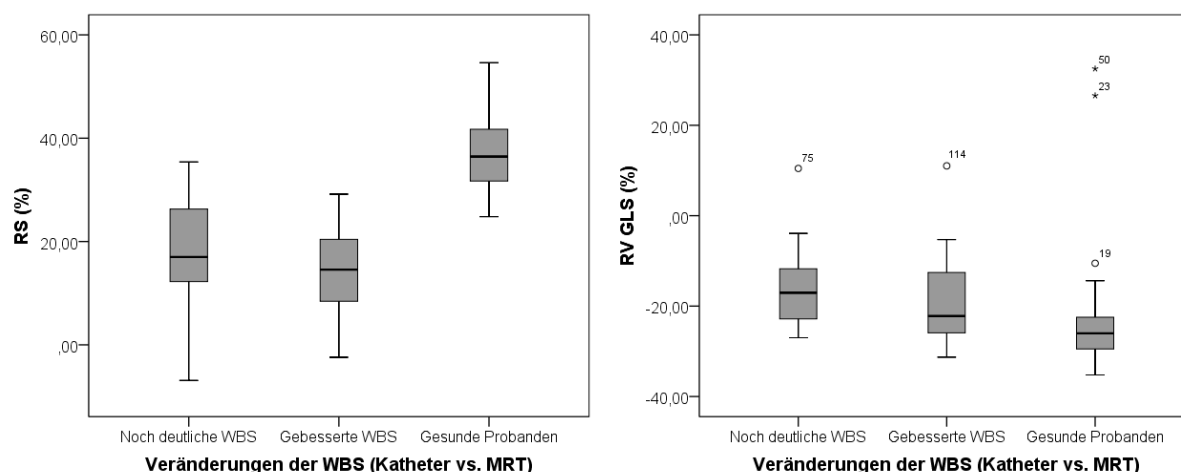


Abbildung 13: Box-plots Strain für den Vergleich von WBS (noch deutliche WBS, gebesserte WBS) vs. gesunde Probanden (GLS, CS, RS, RVGLS)

Für die Strains der TTC-Patienten, bei denen zwischen gebesserten und noch deutlichen WBS unterschieden wurde, konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden ($p > 0,05$). Abgesehen von dem RS, der für die stärker gestörten Segmente etwas höher war (18 ± 11 %) als für die gebesserten Segmente (15 ± 8 %), waren die Strainwerte für die Segmente mit den deutlicher ausgeprägten WBS etwas niedriger.

Die Strains der TTC-Patienten deren WBS bereits gebessert waren, wurden jedoch signifikant niedriger als die der gesunden Probanden ($p < 0,001$) gemessen.

Alle ermittelten Werte können der nachstehenden Tabelle 7 entnommen werden.

Tabelle 7: Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren bei Wandbewegungsstörungen verschiedener Ausprägung

		Noch deutliche WBS*	gebesserte WBS*	Gesunde Probanden	P-Werte #	P-Werte §	P-Werte \$	P-Werte **
T1 SAX		1459,72 ± 89,69	1423,08 ± 111,61	1176,25 ± 51,44	< 0,001	0,485	< 0,001	< 0,001
T2 SAX		50,05 ± 6,79	47,46 ± 2,25	38,08 ± 1,59	< 0,001	1,000	< 0,001	< 0,001
T1 PC		434,29 ± 31,94	479,80 ± 80,30	484,27 ± 40,80	0,018	1,000	< 0,002	0,507
T1 LAX 2CH		1434,19 ± 74,40	1376,59 ± 77,83	-	0,057	0,060	-	-
T1 LAX 4CH		1417,05 ± 82,67	1369,28 ± 91,10	-	0,172	0,183	-	-
T2 LAX 2CH		53,30 ± 5,88	52,25 ± 6,51	-	0,719	0,742	-	-
T2 LAX 4CH		51,75 ± 4,92	50,84 ± 9,32	-	0,172	0,719	-	-
LV	GLS	-10,73 ± 4,16	-12,25 ± 4,28	-20,38 ± 2,66	< 0,001	0,445	< 0,001	< 0,001
	CS	-10,85 ± 4,73	-14,21 ± 3,67	-19,73 ± 2,35	< 0,001	0,024	< 0,001	< 0,001
	RS	18,49 ± 10,84	15,15 ± 8,48	37,03 ± 7,09	< 0,001	0,244	< 0,001	< 0,001
RV	GLS	-16,10 ± 8,63	-18,33 ± 10,31	-24,10 ± 11,10	< 0,001	0,231	< 0,001	< 0,003
P-Werte #: Vergleich noch deutliche WBS, gebesserte WBS und gesunde Probanden								
P-Werte §: Vergleich noch deutliche WBS und gebesserte WBS								
P-Werte \$: Vergleich noch deutliche WBS und gesunde Probanden								
P-Werte **: Vergleich gebesserte WBS und gesunde Probanden								
*Ausprägung der WBS in der CMR								

5 Diskussion

Für die vorliegende Dissertation wurden die Strain- und Mapping-Parameter von 54 TTC-Patienten mit einem Kollektiv aus 61 gesunden Probanden verglichen. Dabei sollte herausgearbeitet werden, ob sich die Feature-Tracking-CMR und kardiales Mapping zur quantifizierten Untersuchung der TTC eignen und wie sich die erhobenen Werte voneinander unterscheiden. Weiterhin galt es festzustellen, ob sich auch Unterschiede bei dem Vergleich der visuell nicht betroffenen Segmente der TTC-Patienten mit den Werten der gesunden Probanden ermitteln lassen. Zudem wurde untersucht, ob die in der Ventrikulografie und CMRT festgestellten Wandbewegungsstörungen in ihrer Ausprägung zu unterschiedlichen Messwerten führen. Anhand der ermittelten Ergebnisse sollen mögliche diagnostische Vorteile der verwendeten Methoden gegenüber der konventionellen CINE und LGE-Bildgebung, insbesondere bei bereits rückläufigen Veränderungen der TTC, herausgearbeitet werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich sowohl das Parameter-Mapping als auch das Feature-Tracking für eine quantifizierende Untersuchung von Patienten mit TTC eignen. Nachfolgend werden die wichtigsten Untersuchungsergebnisse aufgeführt.

1. Mit Hilfe des nativen T1- und T2-Mappings können myokardiale Relaxationszeiten bei TTC-Patienten quantitativ analysiert werden. Dabei zeigen sich signifikante Veränderungen der Relaxationszeiten auch in visuell unauffälligen myokardialen Segmenten. Somit kann differenziert zwischen gesundem und erkranktem Myokard unterschieden werden.
2. Mittels FT-CMR kann die kardiale Funktion quantitativ bestimmt werden. Reduzierte Strainwerte zeigen sich bei TTC-Patienten auch in visuell unauffälligen Segmenten, wodurch eine myokardiale Dysfunktion festgestellt und objektiviert werden kann.
3. Für die nach Applikation von intravenösem Kontrastmittel erstellten parametrischen Maps konnten signifikante Unterschiede zwischen den Relaxationszeiten der TTC-Patienten und denen der gesunden Probanden festgestellt werden. Allerdings waren die Unterschiede geringer als in den nativen Messungen. Für die Vergleiche der betroffenen und nicht betroffenen

Segmente der innerhalb der TTC-Gruppe zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Da die TTC ein seltenes Krankheitsbild darstellt, sind sowohl die Anzahl der Patienten als auch die Anzahl der bisher publizierten Studien verhältnismäßig gering. Die veröffentlichten Studien unterscheiden sich in Fragestellung, Anzahl der Patienten und der Zusammensetzung des Patientenkollektivs, z.B. bezüglich des Alters und Geschlechts. Dennoch lassen sich studienübergreifende Gemeinsamkeiten feststellen, die eine sinnvolle Gegenüberstellung der Ergebnisse ermöglichen. In den folgenden Abschnitten werden die Studienergebnisse dieser Dissertation mit den bereits publizierten Arbeiten verglichen.

5.1 Vergleich des Studienkollektivs TTC mit vergleichbaren Studien

Das Untersuchungskollektiv in der vorliegenden Dissertation besteht aus 54 Patienten mit der Diagnose TTC aus den Jahren 2014-2018, deren Ergebnisse mit denen von 61 gesunden Probanden verglichen wurden. Bei einer ähnlich konzipierten Studie von Stiermayer et al. aus 2018, bei der die linksventrikuläre, myokardiale Deformation bei TTC-Patienten ermittelt wurde, erfolgten die Messungen an einem internationalen Kollektiv aus 141 TTC-Patienten, von denen eine Untergruppe aus 21 TTC-Patienten mit 20 gesunden Probanden sowie 20 Patienten mit der Diagnose STEMI und NSTEMI verglichen wurden. Dabei wurde auf eine alters- und geschlechtsgleiche Gruppenkonstellation geachtet. Für diese Studie sind zudem die TTC-Patienten nach Lokalisation der Wandbewegung in apikale, mittventrikuläre und basale Typen eingeteilt worden. In den oben genannten Vergleich wurden nur solche mit einer typisch apikalen Wandbewegungsstörung eingeschlossen. Weitere Studien von Stiermayer et al. legten ein ähnlich großes Patientenkollektiv zu Grunde (108, 116, 117).

In vergleichbaren Mapping-Studien (67, 107, 118-120) wurden die Untersuchungen an kleineren Kollektiven durchgeführt. Die Studie von Vermes et al. erfolgte an 30 TTC-Patienten, deren Mapping-Parameter mit 34 gesunden Probanden verglichen wurden (107).

Das TTC-Kollektiv dieser Dissertation weist die für die Erkrankung typische Alters- und Geschlechtsverteilung mit 49 Frauen (90,7 %) und 5 Männern (9,3 %) sowie einem

Altersdurchschnitt von $68,13 \pm 13,14$ Jahre auf. Dies deckt sich mit der Arbeit von Lyon et al., bei der ebendiese typische Alters- und Geschlechtsverteilung (91 % der TTC-Patientinnen sind weiblich, das Durchschnittsalter liegt bei 68 ± 12 Jahren) postuliert wurde (121).

5.2 Das gesunde Vergleichskollektiv und Referenzwerte

Für diese Dissertation wurde ein gesundes Vergleichskollektiv verwendet, welches nicht explizit für diese Studie rekrutiert wurde, sondern bereits in anderen Arbeiten als Referenz diente. Aus diesem Grund und wegen der geringen Anzahl der Probanden konnte weder eine Alters- noch Geschlechtsungleichheit berücksichtigt werden. Aus diesem Grund unterscheiden sich beide Gruppen deutlich in Alter ($p < 0,001$) und Geschlechtsverteilung.

Die ermittelten Referenzwerte für die Strains der 61 gesunden Probanden wurden mit den von Liu et al. publizierten verglichen, da in dieser Studie ebenfalls mit der Software cvi42 Circle® gearbeitet wurde. Der GLS ($-19,8 \% \pm 2,9$), GRS ($47,6 \% \pm 15,4$) und GCS ($-20,9 \% \pm 3,7$) sind mit den in dieser Arbeit ermittelten Werten (GLS $-20,38 \% \pm 4,27$, RS $37,03 \pm 7,09$, CS $-19,73 \pm 2,35$) vergleichbar (122). Eine umfassende Metaanalyse von Vo et al. schloss 18 verschiedene Arbeiten ein (123). Dabei liegt ausschließlich der mittlere GCS mit $-19,73 \%$ außerhalb des dort publizierten 95 %-KI: $-24,3 \%$ bis $-21,7 \%$. Für den RV GLS wurde ein Wert von $-21,8 \%$ (95 %-KI: $-23,3 \%$ bis $-20,2 \%$) ermittelt, dieser lag bei den gesunden Probanden dieser Dissertation bei $-24,10 \pm 11,10 \%$. Zu beachten gilt, dass für diese Studien ausschließlich die Software TomTec® verwendet wurde. Für den GCS wurden innerhalb der Regressionsanalysen die größten Unterschiede festgestellt. Diese wurden darauf zurückgeführt, dass die Untersuchungen bei unterschiedlichen Feldstärken durchgeführt wurden.

In den dieser Arbeit ähnelnden Mapping-Studien (67, 107, 118-120, 124) wurde ebenfalls mit einem gesunden Kollektiv verglichen. Die Anzahl der gesunden Probanden war jeweils vergleichsweise gering. Aikawa et al. untersuchten ein Kollektiv aus 8 gesunden Probanden. Dabir et al. führten ihre Untersuchungen an einer Kontrollgruppe aus 14 Personen durch, Ferreira et al. verglich mit 21 Probanden und bei der Studie von Vermes et al. bestand das gesunde Kollektiv aus 15 gesunden Personen. Aikawa et al. führten ihre Untersuchungen ebenfalls an einem 3T Scanner

durch, während Vermes, Dabir und Ferreira et al. einen 1,5 T Tomografen verwendeten. Die mittleren Relaxationszeiten der gesunden Probanden werden in der nachstehenden Tabelle 8 aufgeführt. Hier ist zu erkennen, dass in die Relaxationszeiten für das T1-Mapping am ehesten mit denen von Aikawa und von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. vergleichbar sind. Die größten Unterschiede lassen sich für die T2-Relaxationszeiten feststellen. Diese sind für Kontrollgruppe dieser Dissertation mit $38,08 \text{ ms} \pm 1,59$ am geringsten. Begründend für die Unterschiede in den Relaxationszeiten sind am ehesten die verwendeten Feldstärken sowie die für das Mapping verwendete MRT-Sequenz. Hier lassen sich die größten Differenzen feststellen. Weitere Einflussfaktoren sind vermutlich das Alter der Probanden und die verwendete Software. In der Studie von von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., welche zur Bereitstellung von Referenzwerten für T1- und T2-Mapping dienen sollte, untersuchte man auch mögliche Einflussfaktoren auf die Relaxationszeiten (124). Auch hier zeigen sich im Vergleich zu dieser Dissertation verhältnismäßig die größten Unterschiede in den T2-Relaxationszeiten, obwohl ebenfalls eine Feldstärke von 3 T vorlag und die Gruppengröße sowie das Alter und die Anzahl der Probanden sehr ähnlich war und die Auswertungen mit der gleichen Software cvi42 Circle® durchgeführt wurden.

Diese Einflüsse müssen ebenfalls bei dem Vergleich der erhobenen Parameter für die TTC-Patienten dieser Dissertation berücksichtigt werden, weshalb ein direkter Vergleich der absoluten Strainwerte und Relaxationszeiten nur eingeschränkt möglich ist.

Tabelle 8: Vergleich der mittleren Relaxationszeiten der gesunden Probanden in vergleichbaren Mapping-Studien

Studie	Scanner	Alter (Jahre) & Anzahl d. Probanden	T1 (ms)	T2 (ms)	T1 PC (ms)
Vorl. Dissertation	3 T	48 ± 15 N= 61	$1170,93 \pm 44,16$	$38,08 \pm 1,59$	$484,27 \pm 40,80$
Aikawa et al. (118)	3 T	61 ± 9 N= 8	1251 ± 90	68 ± 12	-
Dabir et al. (119)	1,5	43 ± 13 N=14	956 ± 27	52 ± 2	347 ± 25

Ferreira et al. (67)	1,5	61 ± 10 N= 21	944 ± 17	-	-
Vermes et al. (120)	-	- N=15	1016 ± 89	50 ± 4	466 ± 19
Vermes et al. (107)	1,5	(54 ± 19) N=34	960 ± 61	51 ± 4	
Von Knobelsdorff- Brenkenhoff et al. (124)	3T	48 ± 17 N=60	Basis 1157,1 Mitte 1158,7 Apex 1180,6	Basis 44,1 Mitte 45,1 Apex 46,9	Basis 427,3 Mitte 411,2 Apex 399,7

5.3 Unterschiede in der Volumetrie

Die ermittelten Volumetrischen Parameter (siehe Tabelle 4) der TTC-Patienten sind wie zu erwarten im Vergleich zu denen der gesunden Probanden reduziert. Dabei sind die Unterschiede im Mittel für den linken Ventrikel größer als für den rechten, was ebenfalls auf Grund der zumeist linksventrikulär bestehenden Dysfunktion bei TTC-Patienten zu erklären ist. In vergleichbaren Studien wie zum Beispiel von Aikawa et al. zeigen sich ähnliche Ergebnisse (118).

5.4 Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren in betroffenen und nicht betroffenen Segmenten, verglichen mit denen der gesunden Probanden

5.4.1 Parametrisches Mapping

Die durchschnittlichen Relaxationszeiten der TTC-Patienten zeigten sich für das native T1- und T2-Mapping verglichen mit den Werten der gesunden Probanden deutlich erhöht. Zusätzlich wiesen die Relaxationszeiten der betroffenen Segmente der TTC-Patienten im Vergleich zu den visuell unauffälligen Segmenten innerhalb der gleichen Gruppe ebenfalls deutlich höhere mittlere Relaxationszeiten auf. Bemerkenswert war die Tatsache, dass myokardiale Segmente der TTC-Patienten, die zuvor von einem erfahrenen Untersucher als visuell nicht betroffen im Hinblick auf eine abnormale Wandbewegung eingestuft wurden, bei dem Vergleich mit dem gesunden Kollektiv ebenfalls erhöhte mittlere Relaxationszeiten zeigten.

Vermes et al. veröffentlichen in ihren Arbeiten zum T1- und T2-Mapping bei TTC korrespondierende Ergebnisse (107, 120). Verglichen wurden in beiden Arbeiten unterschiedlich viele TTC-Patienten mit gesunden Kontrollpersonen. Auch hier wurden die mittleren Relaxationszeiten für das native T1- und T2-Mapping sowie für das T1-Mapping nach Applikation von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel bestimmt. Bei den TTC-Patienten wurde wie in der vorliegenden Dissertation, visuell durch Bewertung der kardialen Wandbewegung in betroffene und nicht betroffene Segmente eingeteilt. Publiziert wurden ein globaler Mittelwert, die Mittelwerte für die betroffenen und nicht betroffenen Segmente sowie der globale Mittelwert der gesunden Probanden für die oben genannten Maps. Konkordant zu dieser Dissertation zeigten die Ergebnisse deutlich erhöhte mittlere Relaxationszeiten der TTC-Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden. Bei dem Vergleich der betroffenen und nicht betroffenen Segmente konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Auch die visuell normokinetischen Segmente der TTC-Patienten hatten verglichen mit den gesunden Probanden deutlich erhöhte Relaxationszeiten. Auch Vermes et al. postulieren, dass die entzündlichen Veränderungen über die Bereiche der sichtbaren, abnormalen Wandbewegung hinausgehen (107).

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass das native T1- und T2-Mapping eine exaktere Erfassung der myokardialen Beteiligung ermöglicht als die konventionelle kardiale MRT allein. Eine Gegenüberstellung dieser und weiterer Studien, die das parametrische Mapping bei TTC untersuchten, können der nachstehenden Tabelle 9 entnommen werden.

Für das T1-Mapping nach Applikation von Kontrastmittel konnte bei dem Vergleich der Relaxationszeiten der TTC-Patienten mit den gesunden Probanden ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Dabir et al., die für die betroffenen Segmente eine mittlere Relaxationszeit von $317 \pm 46\text{ms}$ und bei der gesunden Kontrollgruppe $347 \pm 25\text{ms}$ gemessen haben ($p=0,066$) (119). Vermes et al. stellten in ihrer Publikation von 2015 gleichermaßen einen statistisch signifikanten Unterschied nach Kontrastmittelapplikation bei dem Vergleich der TTC Patienten mit dem gesunden Kollektiv fest ($428 \pm 24\text{ms}$ vs. $466 \pm 19\text{ms}$; $p=0,02$) (120).

Für den Vergleich der betroffenen und nicht betroffenen Segmente nach KM innerhalb der TTC-Gruppe lag der p-Wert in dieser Dissertation bei 0,336 und damit nicht unterhalb des Signifikanzniveaus. Auch Vermes et al. stellten bei diesem Vergleich keine signifikanten Unterschiede fest ($421 \pm 56\text{ms}$ vs. $431 \pm 50\text{ms}$, $p = 0,15$) (120). Die post-contrast T1-Relaxationszeiten in der Studie von Dabir et al. waren mit einem p-Wert von 0,019 deutlich niedriger in Segmenten mit abnormaler Wandbewegung im Vergleich zu mittelventrikulären Kontrollsegmenten, mit unauffälliger Wandbewegung.

Obwohl sich für das T1-Mapping nach Kontrastmittelgabe signifikante Unterschiede zeigten, stellte sich das native T1- und T2-Mapping innerhalb dieser Dissertation und auch in den genannten Vergleichsstudien als deutlich robuster dar.

Tabelle 9: Übersicht Studien zum parametrischen Mapping bei TTC

Studie	Bet. Segmente TTC (ms)	Nicht betroffene Segmente TTC (ms)	TTC global (ms)	Gesunde Kontrollgruppe (ms)
Diese Dissertation 54 TTC (Patienten) 61 GP (gesunde Probanden) 3 T Scanner	T1 1434 ± 107 T2 49 ± 5 T1 PC 448 ± 49	T1 1330 ± 87 T2 $44 \pm 5,14$ T1 PC 454 ± 49	-	T1 1171 ± 44 T2 38 ± 2 T1 PC 484 ± 41
Vermes (107) 30 TTC 34 GP 1,5 T Scanner	T1 1060 ± 65 T2 62 ± 9	T1 1025 ± 56 T2 55 ± 5	T1 1053 ± 75 T2 59 ± 8	T1 960 ± 61 T2 51 ± 4
Vermes (120) 9 TTC 15 GP FS unbekannt	T1 1126 ± 95 T2 67 ± 12 T1 PC 421 ± 56	T1 1089 ± 85 T2 $61,5 \pm 8$ T1 PC 431 ± 50	T1 1115 ± 92 T2 65 ± 6 T1 PC 428 ± 24	T1 1016 ± 89 T2 50 ± 4 T1 PC 466 ± 19
Ferreira (67) 21 TTC 21 GP 1,5 T Scanner	T1 1101 ± 78	T1 1026 ± 24	T1 1064 ± 51	T1 944 ± 17
Dabir (119) 14 TTC 14 GP 1,5 T Scanner	T1 1199 ± 125 T2 75 ± 8 T1 PC 317 ± 46	-	T1 1132 ± 82 T2 67 ± 7 T1 PC 322 ± 40	T1 956 ± 27 T2 52 ± 2 T1 PC 347 ± 25
Aikawa (118) 23 TTC	-	-	T1 1438 ± 162 T2 90 ± 34	T1 1251 ± 90 T2 68 ± 12

8 GP 3 T Scanner				
Thavendiranathan (78) 10 TTC 1,5 T Scanner	T2 66 ± 4	T2 54 ± 2		T2 55 ± 2

5.4.2 FT-CMR

Eine ähnliche Konstellation der Ergebnisse zeigte sich für die ermittelten Deformitätsvektoren. Die Strainwerte der TTC-Patienten wiesen im Vergleich zu denen des gesunden Kollektivs signifikant niedrigere Werte auf. Bei dem direkten Vergleich der betroffenen und nicht betroffenen Segmente innerhalb der TTC-Gruppe wurden deutlich niedrigere Strainwerte für die betroffenen Segmente festgestellt. Auffällig war auch bei den Deformitätsvektoren, dass die visuell normokinetischen Segmente der TTC-Patienten im Vergleich mit den Strainwerten der gesunden Probanden signifikant reduziert waren.

Korrespondierende Ergebnisse konnten auch in anderen FT-CMR Studien (108, 116, 117) erhoben werden, wobei in diesen nicht zwischen betroffenen und nicht betroffenen Segmenten unterschieden wurde. Stiermaier et al. führten mehrere Studien bei TTC-Patienten mit unterschiedlicher Fragestellung durch und bezogen ihre Daten aus einem Studienkollektiv von ca. 140 TTC-Patienten und verglichen die Strainwerte z.B. in einer Untergruppe aus 20 gesunden Probanden mit 20 TTC-Patienten, wobei ebenfalls signifikante Unterschiede festgestellt wurden (108). Die globalen Strains der TTC-Patienten wurden, wie in der vorliegenden Dissertation, signifikant reduziert gemessen. Thavendiranathan et al. ermittelten für ihr gesamtes Studienkollektiv bestehend aus 10 TTC- und 20 Myokarditis-Patienten in ihrer Studie zum T2-Mapping auch Strainwerte für betroffene und nicht betroffene Segmente. Für den globalen radialen Strain (GRS $16,8 \pm 7,6$ vs. $38,5 \pm 6,7$) und den globalen zirkumferentiellen Strain (GCS $-13,7 \pm 6,3$ vs. $-23,3 \pm 5,8$) wurden wie in dieser Dissertation signifikant reduzierte Strainwerte gemessen (78). Ein Vergleich mit einem gesunden Kollektiv erfolgte nicht. Auf Grund der gemischten Gruppe aus TTC- und Myokarditis-Patienten sind die Werte nicht direkt mit dieser Dissertation vergleichbar, allerdings kann man auch hier feststellen, dass das Feature Tracking sehr gut dazu

geeignet ist, quantitativ die Funktion in betroffenen und nicht betroffenen Myokardsegmenten zu unterscheiden. In einer anderen Studie von Stiermaier et al. wurden die rechtsventrikulären Strains näher betrachtet (117). Dazu wurden zuvor solche Patienten mit einer rechtsventrikulären Dysfunktion gefiltert und anschließend deren rechtsventrikuläre longitudinale Strains mit denen der anderen TTC-Patienten verglichen. Dabei sollte festgestellt werden, ob sich eine ausschließlich visuelle Beurteilung mit den ermittelten Strainwerten deckt. Festgestellt wurde, dass das FT eine exakte Beurteilung bezüglich einer rechtsventrikulären Beteiligung erlaubt (117). Auch für diese Dissertation wurde der rechtsventrikuläre globale longitudinale Strain bestimmt. Da zuvor keine Einteilung in rechtsventrikulär betroffene und nicht betroffene Patienten erfolgte, kann kein direkter Vergleich stattfinden. Jedoch konnten für den rechtsventrikulären longitudinalen Strain bei dieser Dissertationsarbeit im Mittel ebenfalls signifikant ($p < 0,001$) reduzierte Werte gemessen werden (RV GLS TTC - $15,14 \pm 14$ vs. RV GLS gesund $-24,10 \pm 11$). In der nachstehenden Tabelle 10 werden die Strainwerte der erwähnten Studien einander gegenübergestellt. Die vorliegenden Ergebnisse deuten insgesamt darauf hin, dass das Feature-Tracking zur quantitativen Beurteilung der kardialen Funktion bei TTC-Patienten geeignet ist. Durch die Untersuchung auf Segmentebene wurde deutlich, dass die funktionellen Einschränkungen bei der TTC auch die nicht sichtbar wandbewegungsstörten Segmente betrifft und somit eine genauere Einschätzung der kardialen Funktion als die alleinige visuelle Beurteilung der konventionellen MRT ermöglicht.

Tabelle 10: Übersicht Studien zum FT bei TTC

Studie	Bet. Segmente TTC (%)	Gesunde Segmente TTC (%)	TTC global (%)	Gesunde Kontrollgruppe (%)
Diese Dissertation 54 TTC 61 GP 3 T Scanner	CS -12 ± 6 RS 18 ± 10	CS -16 ± 4 RS 27 ± 10	GLS -11 ± 4 RV GLS -15 ± 14	GLS -20 ± 4 CS -20 ± 2 RS 37 ± 7 RV GLS -24 ± 11
Stiermaier (108) 134 TTC 20 GP 1,5 + 3 T Scanner			GLS -12 GCS -19 GRS 19	GLS -18 GCS -26 GRS 23
Stiermaier (117) 134 TTC			RV GLS -19	

1,5 + 3 T Scanner				
Stiermaier (116) 147 TTC 1,5 + 3 T Scanner			GLS -14	
Thavendiranathan (78) 10 TTC + 20 Myokarditis 1,5 T Scanner	GCS -13,7 ± 6 GRS 16,8 ± 8	GCS -23,3 ± 6 GRS 38,5 ± 7		

5.5 Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren bei verschiedenen TTC-Typen im Vergleich mit dem gesunden Kollektiv

Typisch für die meisten TTC-Fälle ist die apikale Wandbewegungsstörung. So schrieben auch Ghadri et al. in ihrer Studie dem apikalen TTC-Typ mit 81,7 % die am häufigsten vorkommende Erscheinungsform zu. Sie untersuchten das klinische Profil sowie das Outcome der verschiedenen TTC-Ausprägungen (49). Sie ermittelten für die linksventrikuläre EF bei dem apikalen Typ schlechtere Werte als bei dem atypischen TTC-Typ und begründeten dies mit einer umfangreicheren Beteiligung des Myokards.

In dieser Dissertation erfolgte eine Einteilung der Patienten in apikal und nicht apikal wandbewegungsgestörte Fälle. Sowohl die apikalen als auch die nicht apikalen TTC-Typen zeigten im Vergleich zum gesunden Kollektiv reduzierte Strainwerte bzw. längere mittlere Relaxationszeiten. Beim direkten Vergleich der gemessenen Parameter innerhalb der TTC-Gruppe (apikal vs. nicht-apikal) konnten mit Ausnahme des T2-Mappings in der LAX keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Insgesamt waren die Relaxationszeiten des apikalen-Typs minimal länger, allerdings ohne statistische Signifikanz. Eine Studie, die genau diesen Sachverhalt für das kardiale Mapping untersucht, ist bis zum Zeitpunkt der Literaturrecherche für diese Dissertation nicht bekannt.

Stiermaier et al. bildeten in ihrer Publikation von 2018 Untergruppen, bei der 134 TTC-Patienten nach der Lokalisation ihrer WBS in die verschiedenen TTC-Typen eingeteilt wurden (108). Sie stellten bei diesen einen signifikant niedrigeren GCS für den

apikalen Typ (-17 %) im Vergleich zu dem basalen (GCS -20 %) oder mittventrikulären Typ (-21 %) fest. Korrespondierende Ergebnisse stellten sie für den GLS fest. Für den GRS wurden die niedrigsten Strainwerte bei dem basalen Typ (14 %) gemessen. Diese Ergebnisse lassen sich auf die Strainwerte dieser Dissertation nur sehr eingeschränkt übertragen. Signifikante Unterschiede konnten für keinen der Strainwerte festgestellt werden. Lediglich der RS zeigte eine ähnliche Tendenz mit geringeren Strainwerten für die nicht-apikal wandbewegungsgestörten (14 %) im Vergleich zu den apikal wandbewegungsgestörten TTC-Patienten (18 %).

Insgesamt wurden in dieser Dissertation deutlich weniger TTC-Patienten als von Stiermaier et al. untersucht. Möglicherweise hätte eine größere Patientenzahl zu signifikanten Ergebnissen sowohl für das FT als auch für das parametrische Mapping geführt.

5.6 Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten und Deformitätsvektoren bei Wandbewegungsstörungen verschiedener Ausprägung, verglichen mit dem gesunden Kollektiv

Auch bei der Einteilung in gebesserte und noch deutliche WBS konnten, wenn auch nur in geringem Maße, vergleichsweise verlängerte Relaxationszeiten und reduzierte Strainwerte festgestellt werden. Eine statistische Signifikanz konnte hier nur bei dem Vergleich mit dem gesunden Kollektiv festgestellt werden. Auch die Patienten, deren WBS im MRT schon rückläufig waren, hatten im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe längere Relaxationszeiten und reduzierte Strainwerte. Es ist anzunehmen, dass die Gruppengröße für den Vergleich innerhalb der TTC-Patienten eine Rolle gespielt hat. Zudem erfolgte die kardiale MRT bei allen Patienten innerhalb von 6 Tagen nach Symptombeginn. Bei mehr als 50 % der Patienten fand die kardiale MRT in den ersten zwei Tagen nach Symptombeginn statt. Eine Verlaufskontrolle wurde innerhalb dieser Dissertation nicht untersucht. Die derzeitigen Erkenntnisse zur TTC lassen vermuten, dass sich in einer MRT-Verlaufskontrolle mit dem Rückgang der WBS auch die Relaxationszeiten und Strainwerte signifikant erholen würden.

Stiermaier et al. führten Verlaufskontrollen für eine Untergruppe aus 21 TTC-Patienten des apikalen Typs durch. Die Kontrollbildgebung erfolgte nach Normalisierung der linksventrikulären systolischen Funktion. Der genaue Zeitpunkt nach Symptombeginn ist nicht bekannt. Die globalen Strainwerte der Verlaufskontrollen waren mit denen der gesunden Kontrollgruppe vergleichbar. Auch die initial wandbewegungsgestörten Segmente wiesen wieder nahezu normale Strainwerte auf (108).

Vermes et al. kontrollierten ihr Patientenkollektiv nach drei Monaten. Alle Patienten zeigten keine sichtbaren WBS und hatten eine normalisierte linksventrikuläre EF. Sie stellten sowohl global als auch auf Segmentebene normalisierte T2-Relaxationszeiten fest, während sich die Werte für das native T1-Mapping und das ECV bis zur Kontrolle nicht signifikant reduziert hatte (107).

Die Ergebnisse bestätigen, dass quantitative Methoden auch bei bereits rückläufigen WBS signifikante Veränderungen im Myokard detektieren können und somit auch zu einem späteren Zeitpunkt wertvolle Informationen zur Untersuchung von TTC-Patienten beitragen können.

5.7 Mögliche Vorteile der verwendeten Methoden gegenüber der konventionellen CINE und LGE-Bildgebung

Die CMR zeichnet sich durch die Kompetenz aus, diverse Pathologien bei akuten und chronischen myokardialen Erkrankungen, sei es in Form von Ödemen, Hyperämie, Fibrose und Nekrose, differenziert zu charakterisieren und trägt damit zur sicheren Diagnosestellung und Einordnung der TTC bzw. ihrer Differenzialdiagnosen bei (99). Die gegenwertig verwendeten CMR-Pfade für die TTC legen ihren Fokus auf die Detektion von abnormaler kardialer Wandbewegung, LGE sowie eine subjektiv visuelle Beurteilung der Signalintensität in der STIR-Bildgebung (78). Die alleinige Beurteilung auf dieser Ebene wird von Thavendiranathan et al. aus verschiedenen Gründen kritisch gesehen, da diese Techniken einige Beschränkungen aufweisen. Auch in dieser Dissertation wurde nachgewiesen, dass sich bei der Analyse durch parametrisches Mapping und FT-CMR die pathologischen Veränderungen auch in visuell nicht wandbewegungsgestörten Segmenten zeigten und damit eine wichtige Ergänzung zur konventionellen CMR darstellen können. In klassischen T2-gewichteten Sequenzen kann bei TTC-Patienten ödematöses Myokard detektiert

werden, welches in der Regel mit dem mobilitätsgestörten Bereich korreliert (2, 125). Bei der TTC unterliegt das myokardiale Ödem einem dynamischen Verlauf und variiert in seiner Intensität und Nachweisbarkeit (2). Radunski et al. stellten in ihrer Arbeit zum T1- und T2-Mapping (66) bei Patienten mit Myokarditis punktuell signifikant erhöhte T2-Werte fest. Bei der Untersuchung der gleichen Gruppe haben sich im Vergleich zu gesunden Probanden bezüglich des Signalintensitätsverhältnis in der T2-gewichteten CMR bei dem Vergleich von Herzmuskel und Skelettmuskel keine signifikanten Unterschiede gezeigt und somit wären die geringfügigen Veränderungen nicht erkannt worden. Diese und zahlreiche weitere Studien berichten von einer hohen Empfindlichkeit des T1- und T2-Mappings zur Erkennung myokardialer Entzündung, wobei mittels parametrischem Mapping absolute Werte gemessen werden, ohne dass eine gesunde Referenzregion notwendig ist (67, 106). Thavendiranathan et al. stellten in ihrer Arbeit zum T2-Mapping bei über der Hälfte der Patienten mit Myokarditis erhöhte Relaxationszeiten fest, deren Verteilung die Bereiche mit LGE überschritten. Bei TTC-Patienten, bei denen kein LGE festgestellt wurde, schlugen sie vor, das myokardiale T2 und seine spezifische Verteilung auf Segmentebene zur weiteren Beurteilung heranzuziehen. In Übereinstimmung damit konnte auch in dieser Dissertation mittels nativem T1- und T2-Mapping auf Segmentebene jeweils eine hervorragende Unterscheidbarkeit zwischen dys- und normokinetischem Myokard erreicht werden. Die Unterschiede in den Relaxationszeiten waren noch deutlicher bei dem Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Die Analyse auf Segmentebene, nach vorheriger visueller Einteilung in betroffene und nicht betroffene Segmente, ergab in allen betrachteten Studien signifikante Unterschiede (67, 78, 107, 120).

Immer häufiger wird von einem LGE bei TTC-Patienten berichtet. Nakamori et al. untersuchten das LGE bei TTC im akuten Stadium sowie in einer Verlaufskontrolle. LGE wurde initial bei 22 % der Patienten festgestellt. Die Ausprägung des Enhancements zeigte sich wesentlich geringer als das vorliegende myokardiale Ödem oder die Wandbewegungsstörung. In einer Kontrolle nach zwölf Monaten waren keine pathologischen Veränderungen bei den Patienten mehr nachweisbar. In den meisten Studien zur TTC wird allerdings kein LGE festgestellt. Gründe dafür können zum einen das seltene Auftreten eines LGE bei TTC, die geringe Ausprägung oder der Zeitpunkt der MRT-Untersuchung sein. Es ist anzunehmen, dass bei einer frühen CMR mit KM häufiger ein LGE festgestellt würde. Außerdem führt eine nur geringgradig

ausgeprägte myokardiale Entzündung wie bei der TTC wahrscheinlich nicht zu einem messbaren LGE. Eitel et al. führten mehrere Studien zur kardialen MRT bei TTC durch. In der Studie aus 2009, welche mit einer deutlich kleineren Testgruppe von 26 TTC-Patienten durchgeführt wurde, lag bei keinem der Patienten ein LGE vor. In dieser Studie galt die Abwesenheit von LGE als diagnostisches Kriterium und führte zur Diagnose TTC (125). Zwei Jahre später publizierten Eitel et al. eine weitere Studie, welche eine größere Gruppe TTC-Patienten (n=256) einschloss, bei der bei 9 % der Patienten eine fleckige oder punktuelle LGE festgestellt wurde. Allerdings wurde der Schwellenwert zur SI von 5 SD auf 3 SD gesenkt, da sonst keine signifikante Abweichung der SI festgestellt werden konnte. Insgesamt war die SI deutlich geringer als bei myokardialen Infarkten und es konnte bei der regulären SD für den Schwellenwert bei keinem der TTC-Patienten ein LGE festgestellt werden. Aus diesem Grund ging aus dieser Studie auch die Empfehlung hervor, bei TTC zur Messung des LGE den Schwellenwert für die SI regelhaft herabzusetzen. Abgesehen davon, dass die Patienten, bei denen ein geringfügiges LGE nachgewiesen werden konnte, im Mittel höhere Troponinspiegel aufgewiesen haben, ließen sich keine Unterschiede in der klinischen Ausprägung, der Sterblichkeit, dem Alter oder Geschlecht der Patienten und weiteren Kriterien feststellen (99). Nakamori et al. postulieren jedoch in ihrer Arbeit mit einer Kohorte von 20 TTC-Patienten, dass das Vorhandensein von LGE mit einer erhöhten Inzidenz von kardiogenem Schock sowie einer verlängerten Zeitspanne bis zur Normalisierung des EKGs assoziiert war (105).

Für Postkontrast-Maps konnte im Rahmen dieser Dissertation zwar ein signifikanter Unterschied gegenüber der gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden, daraus ergab sich allerdings kein zusätzlicher Informationsgewinn. Auch Vermes et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Kontrastmittel für die Untersuchung von TTC via parametrischem Mapping auf Segmentebene nicht zur Unterscheidung von wandbewegungsgestörten und visuell unauffälligen Segmenten beiträgt (120).

Mit Hilfe des parametrischen Mappings lässt sich auch das ECV nach Applikation von Kontrastmittel berechnen. Es dient zum Beispiel der Detektion einer interstitiellen Fibrose. Dabir et al. untersuchten das ECV bei TTC-Patienten und stellten in der Akutphase deutlich erhöhte Werte in wandbewegungsgestörten Segmenten fest, welche sich in der Verlaufskontrolle nach drei Monaten noch nicht normalisiert hatten (119). Für die vorliegende Dissertationsarbeit ist das ECV nicht bestimmt worden.

Das Feature-Tracking stellt eine neuartige Technik dar. Insbesondere bei seltenen Krankheitsbildern wie der TTC sind bisher erst wenig Studien durchgeführt bzw. publiziert worden. Etwas häufiger und länger wurde bereits die Deformitätsanalyse mittels Speckle-Tracking im Rahmen einer Echokardiografie bei TTC-Patienten durchgeführt (126-128). Obokata et al. arbeiteten in ihrer Vergleichsstudie zwischen SPE und FT-CMR dessen Vorteile heraus (129). Die FT-CMR erwies sich insgesamt als effektive Methode zur quantitativen Messung linksventrikulärer Strains. Die FT-CMR wies vergleichsweise die niedrigste Observervariabilität auf und es wurde eine geringere Analysezeit benötigt, was insbesondere im klinischen Alltag von Bedeutung ist. Diese Ergebnisse lassen sich in Gänze auf diese Dissertation übertragen. Zur Ermittlung der kardialen Funktion via MRT dient zum einen die visuelle Beurteilung der WBS durch einen erfahrenen Untersucher in der Cine-Sequenz, wie auch die klassische Volumetrie. Stiermaier et al. wiesen 2018 in ihrer Studie zur FT-CMR bei TTC eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem linksventrikulären Auswurf und den Deformitätsvektoren nach (108). Sie belegten, dass FT-CMR eine geeignete Methode für die quantitative Bestimmung der linksventrikulären Funktion ist. In späteren Analysen erweiterten sie ihre Untersuchungen auf den rechten Ventrikel und erzielten ähnliche Ergebnisse (117). Diese Dissertation bestätigt die bisherigen Forschungsergebnisse, insbesondere durch die getrennte Untersuchung betroffener und nicht betroffener Segmente. Signifikante Unterschiede zu visuell unauffälligen myokardialen Segmenten legen nahe, dass FT-CMR präzisere Informationen über das Ausmaß der kardialen Beteiligung liefert als die konventionelle MRT allein. Stiermaier et al. untersuchten weiterhin den prognostischen Wert der Deformitätsanalyse via FT, wobei sie den globalen longitudinalen Strain (GLS) als möglichen Parameter identifizierten (108). Da unsere Studie kein Follow-up beinhaltet, kann diese Dissertation diesbezüglich nicht zur Evaluierung beitragen. Dennoch deutet dies auf einen weiteren potenziellen Nutzen des Feature-Trackings hin, der in zukünftigen Studien weiter untersucht werden sollte.

Zusammenfassend unterstreicht die aktuelle Studienlage, ebenso wie diese Dissertation, dass die beschriebenen quantitativen MRT-Methoden zuverlässig eine verminderte kardiale Funktion sowie die Ausprägung des myokardialen Schadens bestimmen können. Sie scheinen zu erlauben, pathologische Veränderungen präziser zu erfassen, als es allein durch die konventionelle visuelle Beurteilung möglich wäre.

Auch wenn die kardiale MRT in vielen Fällen nicht den invasiven Ausschluss eines Myokardinfarkts via Herzkatheter ersetzen kann, trägt sie doch letztendlich entscheidend zur Stellung der Ausschlussdiagnose TTC bei. Eine Diagnose wie die TTC wird häufig erst spät in Betracht gezogen. Durch die Anwendung des parametrischen Mappings sowie der Analyse der Deformitätsvektoren können auch in einem subakuten Krankheitsstadium, in dem keine oder nur noch geringe WBS vorliegen, Auffälligkeiten festgestellt werden. Die in den Studien durchgeführten Verlaufskontrollen wiesen vor allem für das parametrische Mapping auch nach Normalisierung der linksventrikulären Funktion auffällige Werte, auch in nicht oder nicht mehr wandbewegungsgestörtem Myokard nach, was den Wert der quantitativen Methoden für die Verlaufskontrolle der TTC unterstreicht (119). Dies vor allem vor dem Hintergrund, dass TTC-Patienten eine mit einem überlebten Herzinfarkt vergleichbare Mortalität aufweisen und die Patienten unter einer anhaltenden subklinischen Herzinsuffizienz leiden können (29, 130). Stiermaier et al. ermittelten bereits den GLS als möglichen Parameter zur Einschätzung der Prognose bei TTC (108). Zur Validierung sind sicherlich noch weitere Studien notwendig, dennoch ist bereits die aktuelle Datenlage vielversprechend. Parametrisches Mapping findet bereits zunehmend Anwendung im klinischen Alltag, während die Nutzung des FT derzeit noch im Rahmen von Forschungsarbeiten untersucht wird.

5.8 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist mehrere Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Eine der wesentlichen Einschränkungen ist die Größe der Kohorten, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse beeinträchtigen könnte. Zudem besteht keine Übereinstimmung hinsichtlich des Alters und des Geschlechts zwischen den untersuchten Gruppen, was potenziell zu Verzerrungen führen könnte. Die visuelle Beurteilung der Wandbewegungsstörungen erfolgte ausschließlich durch einen erfahrenen Untersucher, was zwar die Konsistenz gewährleisten kann, jedoch die Möglichkeit von subjektiven Einschätzungen nicht ausschließt. Das Post-Processing wurde von einer einzelnen Person (der Verfasserin der Studie) durchgeführt, wodurch möglicherweise die Reproduzierbarkeit der Analysen beeinträchtigt sein könnte.

Im Laufe dieser Studie kristallisierte sich die Frage nach einer Veränderung des ECV bei TTC-Patienten heraus. Leider lagen nicht für alle untersuchten Patienten die dafür notwendigen Hämatokritwerte vor, weshalb das ECV nicht weiter untersucht wurde. Die Studie von Dabir et al. hat jedoch gezeigt, dass es sich bei dem ECV um ein weiteres vielversprechendes Diagnostikum handelt, welches weiter untersucht werden sollte (119).

Ein weiterer Aspekt ist, dass die Nachbearbeitung nur mit einer bestimmten Software (cvi42 Circle®, Circle Vascular Imaging, Canada; Version 5.6.2) erfolgte, ohne dass ein direkter Vergleich mit anderen verfügbaren Softwarelösungen stattgefunden hat. Dies könnte die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Studien reduzieren. Es sei weiterhin darauf hingewiesen, dass kein weiteres Follow-up durchgeführt wurde, wodurch die Studie keine prognostische Aussagekraft bezüglich des Langzeitverlaufs der untersuchten Patienten ermöglicht. Zudem wurde der rechte Ventrikel lediglich auf Strain-Anomalien untersucht, ohne dass zuvor eine visuelle Analyse von Kontraktionsanomalien vorgenommen wurde.

Die Verwendung unterschiedlicher MRT-Geräte sowie unterschiedlicher Feldstärken und Sequenzprotokolle im Vergleich zu anderen Studien schränkt insbesondere die Vergleichbarkeit der gemessenen Relaxationszeiten und Strainwerte mit denen anderer Studien ein. Des Weiteren ist die begrenzte Anzahl von bereits veröffentlichten Studien zum Vergleich problematisch. Die eingeschränkte Verfügbarkeit von etablierten Referenzwerten und der Mangel an gut dokumentierten Vergleichsstudien könnten die Interpretation der Ergebnisse erschweren und die Möglichkeit einer umfassenden Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext beeinträchtigen. Diese Limitationen betonen die Notwendigkeit weiterer Forschung, um die Zuverlässigkeit und Validität der in dieser Studie erzielten Ergebnisse zu bestätigen und um die Entwicklung von etablierten Referenzwerten bei der TTC zu fördern.

6 Zusammenfassung

Diese Dissertation verglich die Strain- und Mapping-Parameter von 54 TTC-Patienten mit einer Gruppe von 61 gesunden Probanden. Das Ziel der Studie war, die Eignung der Feature Tracking-CMR und des parametrischen Mappings zur quantitativen Analyse der TTC zu evaluieren und die Unterschiede in den erhobenen Werten herauszuarbeiten.

Hierzu wurde zunächst eine visuelle Einteilung der myokardialen Segmente der TTC-Patienten durch einen erfahrenen Untersucher vorgenommen. Dabei wurden solche die von einer WBS betroffen waren von den nicht betroffenen Segmenten unterschieden und nachfolgend mittels der oben genannten Methoden getrennt voneinander untersucht und anschließend verglichen.

Die ermittelten Ergebnisse sollten mögliche diagnostische Vorteile der verwendeten Methoden gegenüber der konventionellen CINE- und LGE-Bildgebung, insbesondere bei bereits rückläufigen Veränderungen der TTC, aufzeigen. Diese werden nachfolgend vorgestellt.

Die FT-CMR ermöglicht eine quantitative Bestimmung der kardialen Funktion. Die Strainwerte der TTC-Patienten waren signifikant niedriger als die der gesunden Kontrollgruppe. Darüber hinaus zeigten sich reduzierte Strainwerte auch in den visuell unauffälligen Segmenten der TTC-Patienten, was auf eine myokardiale Dysfunktion hinweist, welche über die sichtbaren Wandbewegungsstörungen hinausgeht. Diese Methode zeichnet sich durch eine geringe Analysezeit sowie durch eine niedrigere Observierbarkeit im Vergleich zur konventionellen Echokardiografie aus.

Das native T1- und T2- Mapping erlaubt die quantitative Analyse der myokardialen Relaxationszeiten bei TTC-Patienten. Es zeigten sich signifikante Veränderungen dieser bei dem Vergleich mit dem gesunden Kollektiv. Innerhalb der Gruppe der TTC-Patienten konnten signifikant verlängerte Relaxationszeiten auch in den visuell unauffälligen Segmenten festgestellt werden. Dies ermöglicht eine differenzierte Unterscheidung zwischen gesundem und pathologischem Myokard und unterstützt die Hypothese, dass entzündliche Veränderungen bei TTC-Patienten über die sichtbaren Areale der abnormalen Wandbewegung hinausgehen.

Bei der Analyse der parametrischen Maps nach der Applikation von intravenösem Kontrastmittel konnten signifikante Unterschiede zwischen den Relaxationszeiten der TTC-Patienten und denen der gesunden Probanden festgestellt werden. Allerdings waren diese Unterschiede geringer als bei den nativen Messungen. Für den Vergleich der postkontrast T1-Werte innerhalb der TTC-Gruppe konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen betroffenen und nicht betroffenen Segmenten festgestellt werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das native T1- und T2-Mapping für die Untersuchung der TTC robuster ist als das postkontrast T1-Mapping. Dies gilt es allerdings in weiteren Studien zu evaluieren, da möglicherweise die Bestimmung des ECV bei dieser Patientengruppe ebenfalls zu signifikanten Unterschieden führen würde.

Die Ergebnisse dieser Dissertation lassen sich unter Einschränkungen auf andere Studien übertragen, welche ebenfalls signifikant verlängerte Relaxationszeiten und reduzierte Strain-Werte bei TTC-Patienten festgestellt haben. Obwohl die kardiale MRT in vielen Fällen nicht den invasiven Ausschluss eines Myokardinfarkts via Herzkatheter ersetzen kann, stellt sie eine wertvolle Ergänzung, insbesondere bei der Diagnosestellung der TTC, dar. Die betrachteten quantitativen Methoden ermöglichen eine exakte Charakterisierung TTC-bedingter Pathologien wobei festgestellt wurde, dass diese über die in der konventionellen MRT (Cine und LGE) festgestellten Auffälligkeiten hinausgehen. Die untersuchten Methoden ermöglichen somit auch in subakuten Krankheitsstadien eine zuverlässige Detektion von pathologischen myokardialen Veränderungen und können damit die quantitative Basis zur Verlaufskontrolle der TTC bilden, ohne dass hierzu eine Kontrastmittelapplikation notwendig ist. Die aktuelle Forschungslage weist darüber hinaus auf einen vielversprechenden Beitrag zur Einschätzung der Prognose von TTC-Patienten hin, wobei insbesondere diesbezüglich weitere Untersuchungen erforderlich sind.

Es wäre sinnvoll, zusätzliche ähnlich konzipierte Studien durchzuführen, die eine Kombination aus Mapping-Parametern und Deformitätsvektoren analysieren, um Referenzwerte und standardisierte Untersuchungsprotokolle zu etablieren, wodurch eine bessere Vergleichbarkeit gewährleistet werden könnte. Solche Studien könnten die bestehenden Ansätze der Untersuchungsprotokolle auf Basis nativer CMR-Parameter unterstützen und dem steigenden Bedarf an intelligenten diagnostischen

Methoden gerecht werden. Dabei ist auch die Validierung der hier erhobenen Ergebnisse durch weitere Forschung von entscheidender Bedeutung.

7 Literaturverzeichnis

1. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032-46.
2. Bratis K. Cardiac Magnetic Resonance in Takotsubo Syndrome. *Eur Cardiol*. 2017;12(1):58-62.
3. Sato H, Tateishi H, Uchida T, Dote K, Ishihara M, Kodama K, et al. Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure. *Kagaku Hyoronsha*. 1990:55-64.
4. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart*. 2003;89(9):1027-31.
5. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral Features of Myocardial Stunning Due to Sudden Emotional Stress. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(6):539-48.
6. Sharkey SW, Lesser JR, Maron MS, Maron BJ. Why Not Just Call It Tako-Tsubo Cardiomyopathy: A Discussion of Nomenclature. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(13):1496-7.
7. Templin C, Napp LC, Ghadri JR. Takotsubo Syndrome: Underdiagnosed, Underestimated, but Understood? *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(16):1937-40.
8. Schlossbauer, Ghadri, Templin. Takotsubo-Syndrom – ein häufig verkanntes Krankheitsbild. *Praxis*. 2016;105(20):1185-92.
9. Redfors B, Vedad R, Angeras O, Ramunddal T, Petursson P, Haraldsson I, et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction - A report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol*. 2015;185:282-9.
10. Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, Lerman A, Jaffe AS, Murphy JG, et al. Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol*. 2004;94(3):343-6.
11. Prasad A, Dangas G, Srinivasan M, Yu J, Gersh BJ, Mehran R, et al. Incidence and angiographic characteristics of patients with apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy) in the HORIZONS-AMI trial: an analysis from a multicenter, international study of ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83(3):343-8.
12. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(10):929-38.
13. Schneider B, Athanasiadis A, Stollberger C, Pistner W, Schwab J, Gottwald U, et al. Gender differences in the manifestation of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2013;166(3):584-8.
14. Aizawa K, Suzuki T. Takotsubo cardiomyopathy: Japanese perspective. *Heart Fail Clin*. 2013;9(2):243-7, x.
15. Berton E, Vitali-Serdoz L, Vallon P, Maschio M, Gortani G, Benettoni A. Young girl with apical ballooning heart syndrome. *Int J Cardiol*. 2012;161(1):e4-6.
16. Otilio JK, Harris JK, Tuuri R. A 6-year-old girl with undiagnosed hemophagocytic lymphohistiocytosis and takotsubo cardiomyopathy: a case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30(8):561-5.
17. Ghadri JR, Ruschitzka F, Lüscher TF, Templin C. Takotsubo cardiomyopathy: still much more to learn. *Heart*. 2014;100(22):1804-12.
18. Song BG, Yang HS, Hwang HK, Kang GH, Park YH, Chun WJ, et al. The impact of stressor patterns on clinical features in patients with tako-tsubo cardiomyopathy: experiences of two tertiary cardiovascular centers. *Clin Cardiol*. 2012;35(11):E6-13.
19. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. *Circulation*. 2017;135(24):2426-41.
20. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Yoshitani H, Watanabe N, Neishi Y, et al. Assessment of Coronary Microcirculation in Patients With Takotsubo-Like Left Ventricular Dysfunction. *Circulation Journal*. 2005;69(8):934-9.

21. Schmidt KH, Herholz T, Rodeck J, Abegunewardene N, Kreitner K-F, Münzel T. Pheochromocytoma triggers takotsubo syndrome complicated by cerebral and peripheral embolic events. *European Heart Journal*. 2016;38(19):1522-3.
22. Matsukawa T, Sugiyama Y, Watanabe T, Kobayashi F, Mano T. Gender difference in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Am J Physiol*. 1998;275(5):R1600-4.
23. Singh T, Khan H, Gamble DT, Scally C, Newby DE, Dawson D. Takotsubo Syndrome: Pathophysiology, Emerging Concepts, and Clinical Implications. *Circulation*. 2022;145(13):1002-19.
24. Komesaroff PA, Esler MD, Sudhir K. Estrogen supplementation attenuates glucocorticoid and catecholamine responses to mental stress in perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):606-10.
25. Moens AL, Yang R, Watts VL, Barouch LA. Beta 3-adrenoreceptor regulation of nitric oxide in the cardiovascular system. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;48(6):1088-95.
26. Kurisu S, Kihara Y. Tako-tsubo cardiomyopathy: clinical presentation and underlying mechanism. *J Cardiol*. 2012;60(6):429-37.
27. Stiermaier T, Eitel C, Desch S, Fuernau G, Schuler G, Thiele H, et al. Incidence, determinants and prognostic relevance of cardiogenic shock in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5(6):489-96.
28. Tornvall P, Collste O, Ehrenborg E, Järnbert-Petterson H. A Case-Control Study of Risk Markers and Mortality in Takotsubo Stress Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(16):1931-6.
29. Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, Gili S, Jurisic S, Di Vece D, et al. Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(8):874-82.
30. El-Battrawy I, Santoro F, Stiermaier T, Möller C, Guastafierro F, Novo G, et al. Incidence and Clinical Impact of Recurrent Takotsubo Syndrome: Results From the GEIST Registry. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(9):e010753.
31. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2004;141(11):858-65.
32. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2047-62.
33. Kohan AA, Levy Yeyati E, De Stefano L, Dragonetti L, Pietrani M, Perez de Arenaza D, et al. Usefulness of MRI in takotsubo cardiomyopathy: a review of the literature. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;4(2):138-46.
34. Dastidar AG, Frontera A, Palazzuoli A, Bucciarelli-Ducci C. TakoTsubo cardiomyopathy: unravelling the malignant consequences of a benign disease with cardiac magnetic resonance. *Heart Fail Rev*. 2015;20(4):415-21.
35. Eitel I, Behrendt F, Schindler K, Kivelitz D, Gutberlet M, Schuler G, et al. Differential diagnosis of suspected apical ballooning syndrome using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2008;29(21):2651-9.
36. Frangieh AH, Obeid S, Ghadri JR, Imori Y, D'Ascenzo F, Kovac M, et al. ECG Criteria to Differentiate Between Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy and Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(6).
37. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J*. 2006;27(13):1523-9.
38. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008;155(3):408-17.
39. Bennett J, Ferdinande B, Kayaert P, Wiyono S, Goetschalkx K, Dubois C, et al. Time course of electrocardiographic changes in transient left ventricular ballooning syndrome. *Int J Cardiol*. 2013;169(4):276-80.

40. Mitsuma W, Kodama M, Ito M, Tanaka K, Yanagawa T, Ikarashi N, et al. Serial electrocardiographic findings in women with Takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2007;100(1):106-9.
41. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakamura S, et al. Time course of electrocardiographic changes in patients with tako-tsubo syndrome: comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. *Circ J.* 2004;68(1):77-81.
42. Kosuge M, Kimura K. Electrocardiographic findings of takotsubo cardiomyopathy as compared with those of anterior acute myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2014;47(5):684-9.
43. Stahli BE, Schindler M, Cammann VL, Szawan KA, Schweiger V, Niederseer D, et al. Cardiac troponin elevation and mortality in takotsubo syndrome: new insights from the International Takotsubo (InterTAK) registry. *European Heart Journal.* 2022;43(Supplement_2).
44. Nguyen TH, Neil CJ, Sverdlov AL, Mahadavan G, Chirkov YY, Kucia AM, et al. N-terminal pro-brain natriuretic protein levels in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2011;108(9):1316-21.
45. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1993;88(1):82-91.
46. Akashi YJ, Musha H, Nakazawa K, Miyake F. Plasma brain natriuretic peptide in takotsubo cardiomyopathy. *Qjm.* 2004;97(9):599-607.
47. Patel SM, Lennon RJ, Prasad A. Regional wall motion abnormality in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy): importance of biplane left ventriculography for differentiating from spontaneously aborted anterior myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012;28(4):687-94.
48. Napp LC, Ghadri JR, Bauersachs J, Templin C. Acute coronary syndrome or Takotsubo cardiomyopathy: The suspect may not always be the culprit. *Int J Cardiol.* 2015;187:116-9.
49. Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, Jurisic S, Diekmann J, Bataiosu DR, et al. Differences in the Clinical Profile and Outcomes of Typical and Atypical Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiol.* 2016;1(3):335-40.
50. Hurst RT, Askew JW, Reuss CS, Lee RW, Sweeney JP, Fortuin FD, et al. Transient midventricular ballooning syndrome: a new variant. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(3):579-83.
51. Kato K, Kitahara H, Fujimoto Y, Sakai Y, Ishibashi I, Himi T, et al. Prevalence and Clinical Features of Focal Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J.* 2016;80(8):1824-9.
52. Burgdorf C, Hunold P, Radke PW, Schunkert H, Kurowski V. Isolated right ventricular stress-induced ("Tako-Tsubo") cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(7):617-9.
53. Dandel M, Lehmkühl H, Knosalla C, Suramclashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5(2):133-48.
54. 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.
55. Hendrix A, Krempe J. *Magnete, Spins und Resonanzen: Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie.* Erlangen: Siemens AG; 2003.
56. Schick F. [The bases of magnetic resonance tomography]. *Radiologe.* 2007;47 Suppl 1:S7-23; quiz S4-5.
57. Weishaupt D, Köchli VD, Marinček B. *Wie funktioniert MRI? : Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie.* 7., überarb. u. erg. Aufl. 2014 ed. Berlin, Heidelberg 2014.
58. Schild HH. *MRI Made Easy (...well Almost):* Schering AG; 1990.
59. Düber C, Abegunewardene N, Barkhausen J, Bokisch A, Breuckmann F, Bruch C, et al. *Bildgebende Kardiagnostik.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2007. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-004-134451>.
60. Schwab J MH, Bilger J. Stellenwert der kardiovaskulären Magnetresonanztomografie im Rahmen der Myokarditisdiagnostik 2009 [Available from:

http://www.researchgate.net/profile/Heiko_Mahrholdt/publication/24312861_Value_of_cardiovascular_magnetic_resonance_imaging_in_the_diagnosis_of_myocarditis/links/0912f50894bfc73cbd000000.pdf.

61. Leupold J, Neubauer J, Bock M. Spinecho und Gradientenecho. *Der Radiologe*. 2018;58(8):769-84.
62. Schick F. Sequenzen in der MRT. *Der Radiologe*. 2006;46(9):803-20.
63. Schulte B. MRT des Herzens und der Gefäße : Indikationen, Strategien, Abläufe, Ergebnisse. Heidelberg u.a.2005.
64. Jimenez Juan L, Crean AM, Wintersperger BJ. Late gadolinium enhancement imaging in assessment of myocardial viability: techniques and clinical applications. *Radiol Clin North Am*. 2015;53(2):397-411.
65. Klein C, Schmal TR, Nekolla SG, Schnackenburg B, Fleck E, Nagel E. Mechanism of late gadolinium enhancement in patients with acute myocardial infarction. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2007;9(4):653-8.
66. Radunski UK, Lund GK, Stehning C, Schnackenburg B, Bohnen S, Adam G, et al. CMR in patients with severe myocarditis: diagnostic value of quantitative tissue markers including extracellular volume imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(7):667-75.
67. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Choudhury RP, et al. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):42.
68. 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.
69. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(1):67-81.
70. Puntmann VO, Peker E, Chandrashekar Y, Nagel E. T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease: A Comprehensive Review. *Circ Res*. 2016;119(2):277-99.
71. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, et al. T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(10):1048-58.
72. Ugander M, Oki AJ, Hsu LY, Kellman P, Greiser A, Aletras AH, et al. Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J*. 2012;33(10):1268-78.
73. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, et al. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12(1):69.
74. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med*. 2004;52(1):141-6.
75. Fernández-Jiménez R, Sánchez-González J, Aguero J, del Trigo M, Galán-Arriola C, Fuster V, et al. Fast T2 gradient-spin-echo (T2-GraSE) mapping for myocardial edema quantification: first in vivo validation in a porcine model of ischemia/reperfusion. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17(1):92.
76. Giri S, Chung YC, Merchant A, Mihai G, Rajagopalan S, Raman SV, et al. T2 quantification for improved detection of myocardial edema. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11(1):56.
77. Mikami Y, Sakuma H, Nagata M, Ishida M, Kurita T, Komuro I, et al. Relation between signal intensity on T2-weighted MR images and presence of microvascular obstruction in patients with acute myocardial infarction. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(4):W321-6.

78. Thavendiranathan P, Walls M, Giri S, Verhaert D, Rajagopalan S, Moore S, et al. Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2012;5(1):102-10.
79. Scatteia A, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C. Strain imaging using cardiac magnetic resonance. *Heart Fail Rev*. 2017;22(4):465-76.
80. Simpson RM, Keegan J, Firmin DN. MR assessment of regional myocardial mechanics. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(3):576-99.
81. 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 [Internet]*. 2009 2009/11//; 7:[53 p.]. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/19917130>
- <https://cardiovascularultrasound.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/1476-7120-7-53>
- <http://www.biomedcentral.com/1476-7120/7/53>
- <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1476-7120-7-53.pdf>
- <http://www.biomedcentral.com/1476-7120/7/53/abstract>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/19917130/?tool=EBI>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/19917130/pdf/?tool=EBI>
- <https://doi.org/10.1186/1476-7120-7-53>
- <https://europepmc.org/articles/PMC2785780>
- <https://europepmc.org/articles/PMC2785780?pdf=render>.
82. Stoylen A, Heimdal A, Bjornstad 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.
83. 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.
84. 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.
85. Götte MJ, Germans T, Rüssel IK, Zwanenburg JJ, Marcus JT, van Rossum AC, et al. Myocardial strain and torsion quantified by cardiovascular magnetic resonance tissue tagging: studies in normal and impaired left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):2002-11.
86. Osman NF, Kerwin WS, McVeigh ER, Prince JL. Cardiac motion tracking using CINE harmonic phase (HARP) magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 1999;42(6):1048-60.
87. 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.
88. 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.
89. 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).
90. Morais P, Marchi A, Bogaert JA, Dresselaers T, Heyde B, D'Hooge J, et al. Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking using a non-rigid, elastic image registration algorithm: assessment of variability in a real-life clinical setting. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):24.

91. Taylor RJ, Moody WE, Umar F, Edwards NC, Taylor TJ, Stegemann B, et al. Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: normal values. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(8):871-81.
92. Xu J, Yang W, Zhao S, Lu M. State-of-the-art myocardial strain by CMR feature tracking: clinical applications and future perspectives. *Eur Radiol*. 2022;32(8):5424-35.
93. Dobrovie M, Barreiro-Pérez M, Curione D, Symons R, Claus P, Voigt JU, et al. Inter-vendor reproducibility and accuracy of segmental left ventricular strain measurements using CMR feature tracking. *Eur Radiol*. 2019;29(12):6846-57.
94. Almutairi HM, Boubertakh R, Miquel ME, Petersen SE. Myocardial deformation assessment using cardiovascular magnetic resonance-feature tracking technique. *Br J Radiol*. 2017;90(1080):20170072.
95. Heermann P, Hedderich DM, Paul M, Schülke 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(1):75.
96. Rahman ZU, Sethi P, Murtaza G, Virk HUH, Rai A, Mahmud 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.
97. Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S. Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(4):e004077.
98. Athanasiadis A, Schneider B, Sechtem U. Role of cardiovascular magnetic resonance in takotsubo cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*. 2013;9(2):167-76, viii.
99. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *Jama*. 2011;306(3):277-86.
100. Bohnen S, Radunski UK, Lund GK, Ojeda F, Looft Y, Senel M, et al. Tissue characterization by T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance imaging to monitor myocardial inflammation in healing myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(7):744-51.
101. Kramer CM. Role of Cardiac MR Imaging in Cardiomyopathies. *J Nucl Med*. 2015;56 Suppl 4(0 4):39s-45s.
102. Naruse Y, Sato A, Kasahara K, Makino K, Sano M, Takeuchi Y, et al. The clinical impact of late gadolinium enhancement in Takotsubo cardiomyopathy: serial analysis of cardiovascular magnetic resonance images. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(1):67.
103. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*. 2005;352(6):539-48.
104. Lyon AR, Citro R, Schneider B, Morel O, Ghadri JR, Templin C, et al. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(7):902-21.
105. Nakamori S, Matsuoka K, Onishi K, Kurita T, Ichikawa Y, Nakajima H, et al. Prevalence and signal characteristics of late gadolinium enhancement on contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with takotsubo cardiomyopathy. *Circ J*. 2012;76(4):914-21.
106. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):89.
107. Vermes E, Berradja N, Saab I, Genet T, Bertrand P, Pucheux J, et al. Cardiac magnetic resonance for assessment of cardiac involvement in Takotsubo syndrome: Do we still need contrast administration? *Int J Cardiol*. 2020;308:93-5.
108. Stiermaier T, Lange T, Chiribiri A, Möller C, Graf T, Villnow C, et al. Left ventricular myocardial deformation in Takotsubo syndrome: a cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking study. *Eur Radiol*. 2018;28(12):5160-70.

109. Stiermaier T, Moeller C, Oehler K, Desch S, Graf T, Eitel C, et al. Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):650-6.
110. Stiermaier T, Eitel C, Deneff S, Desch S, Schuler G, Thiele H, et al. Prevalence and Clinical Significance of Life-Threatening Arrhythmias in Takotsubo Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(19):2148-50.
111. Stiermaier T, Moller C, Graf T, Eitel C, Desch S, Thiele H, et al. Prognostic Usefulness of the Ballooning Pattern in Patients With Takotsubo Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016;118(11):1737-41.
112. Emrich KC. Stellenwert der Magnetresonanztomographie des Herzens bei Patienten der Chest Pain Unit mit unauffälligem Herzkatheterbefund und erhöhten kardialen Biomarkern [Dissertation]. Mainz Johannes Gutenberg-Universität Mainz; 2016.
113. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation.* 2002;105(4):539-42.
114. 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.
115. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987;317(17):1098.
116. Stiermaier T, Busch K, Lange T, Pätz T, Meusel M, Backhaus SJ, et al. Prognostic Value of Different CMR-Based Techniques to Assess Left Ventricular Myocardial Strain in Takotsubo Syndrome. *J Clin Med.* 2020;9(12).
117. Stiermaier T, Lange T, Chiribiri A, Möller C, Graf T, Raaz U, et al. Right ventricular strain assessment by cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking allows optimized risk stratification in Takotsubo syndrome. *PLoS One.* 2018;13(8):e0202146.
118. Aikawa Y, Noguchi T, Morita Y, Tateishi E, Kono A, Miura H, et al. Clinical impact of native T1 mapping for detecting myocardial impairment in takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(10):1147-55.
119. Dabir D, Luetkens J, Kuetting DLR, Feisst A, Isaak A, Schild HH, et al. Cardiac magnetic resonance including parametric mapping in acute Takotsubo syndrome: Preliminary findings. *Eur J Radiol.* 2019;113:217-24.
120. Vermes E, Pericart L, Pucheux J, Delhommias A, Alison D, Genee O. T2-mapping and T1-mapping detect myocardial involvement in Tako-Tsubo cardiomyopathy: a preliminary experience. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2015;17(Suppl 1):P354-P.
121. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):8-27.
122. 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.
123. Vo HQ, Marwick TH, Negishi K. MRI-Derived Myocardial Strain Measures in Normal Subjects. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(2 Pt 1):196-205.
124. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Prothmann M, Dieringer MA, Wassmuth R, Greiser A, Schwenke C, et al. Myocardial T1 and T2 mapping at 3 T: reference values, influencing factors and implications. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15(1):53.

125. Eitel I, Lucke C, Grothoff M, Sareban M, Schuler G, Thiele H, et al. Inflammation in takotsubo cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2010;20(2):422-31.
126. Burri MV, Nanda NC, Lloyd SG, Hsiung MC, Dod HS, Beto RJ, et al. Assessment of systolic and diastolic left ventricular and left atrial function using vector velocity imaging in Takotsubo cardiomyopathy. *Echocardiography.* 2008;25(10):1138-44.
127. Citro R, Lyon AR, Meimoun P, Omerovic E, Redfors B, Buck T, et al. Standard and advanced echocardiography in takotsubo (stress) cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):57-74.
128. Kobayashi Y, Okura H, Kobayashi Y, Fukuda S, Hirohata A, Yoshida K. Left ventricular myocardial function assessed by three-dimensional speckle tracking echocardiography in Takotsubo cardiomyopathy. *Echocardiography.* 2017;34(4):523-9.
129. 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.
130. Scally C, Rudd A, Mezincescu A, Wilson H, Srivanasan J, Horgan G, et al. Persistent Long-Term Structural, Functional, and Metabolic Changes After Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circulation.* 2018;137(10):1039-48.

8 Anhang

8.1 Ergänzende Strainwerte in Lang- und Kurzachse

Tabelle 11: ergänzende Strain-Werte (SAX, LAX)

Global Measurement Peak Strain					
				TTC	HV
LV	SAX	Radial	Basal	27,42 ± 9,57	38,65 ± 8,91
			Mitte	20,02 ± 11,37	35,29 ± 7,99
			Apex	21,62 ± 13,46	44,92 ± 12,53
			Global	18,35 ± 8,92	37,03 ± 7,09
		Circumferentiell	Basal	-17,19 ± 4,09	-19,49 ± 2,71
			Mitte	-12,84 ± 5,52	-19,23 ± 3,03
			Apex	-13,10 ± 6,68	-22,20 ± 3,83
			Global	-13,66 ± 5,22	-19,73 ± 2,35
	LAX	Radial	S8 radial	18,43 ± 9,28	36,54 ± 10,38
			S9	18,35 ± 9,28	40,55 ± 9,89
			Global	17,72 ± 8,20	37,94 ± 8,47
		Longitudinal	S8	-11,27 ± 5,22	-19,71 ± 3,09
			S9	-11,24 ± 4,89	-21,04 ± 3,04
			Global	-11,24 ± 4,25	-20,38 ± 4,27
RV	SAX	Radial	Basal	13,83 ± 8,90	8,91 ± 6,81
			Mitte	16,50 ± 9,61	9,06 ± 7,57
			Apex	18,63 ± 16,80	13,90 ± 11,50
			Global	14,25 ± 8,19	9,09 ± 5,97
		circumferentiell	Basal	-6,23 ± 7,34	-4,70 ± 6,79
			Mitte	-9,54 ± 5,28	-5,76 ± 6,09
			Apex	-9,30 ± 9,69	-9,00 ± 7,38
			Global	8,38 ± 9,69	-6,21 ± 4,43
	LAX	Radial	Global	38,50 ± 27,98	58,25 ± 24,21
		Longitudinal	Global	-15,14 ± 14,06	-24,10 ± 11,10

8.2 Grafiken zum Mapping in der Langachse

8.2.1 Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten in betroffenen und nicht betroffenen Segmenten (LAX)

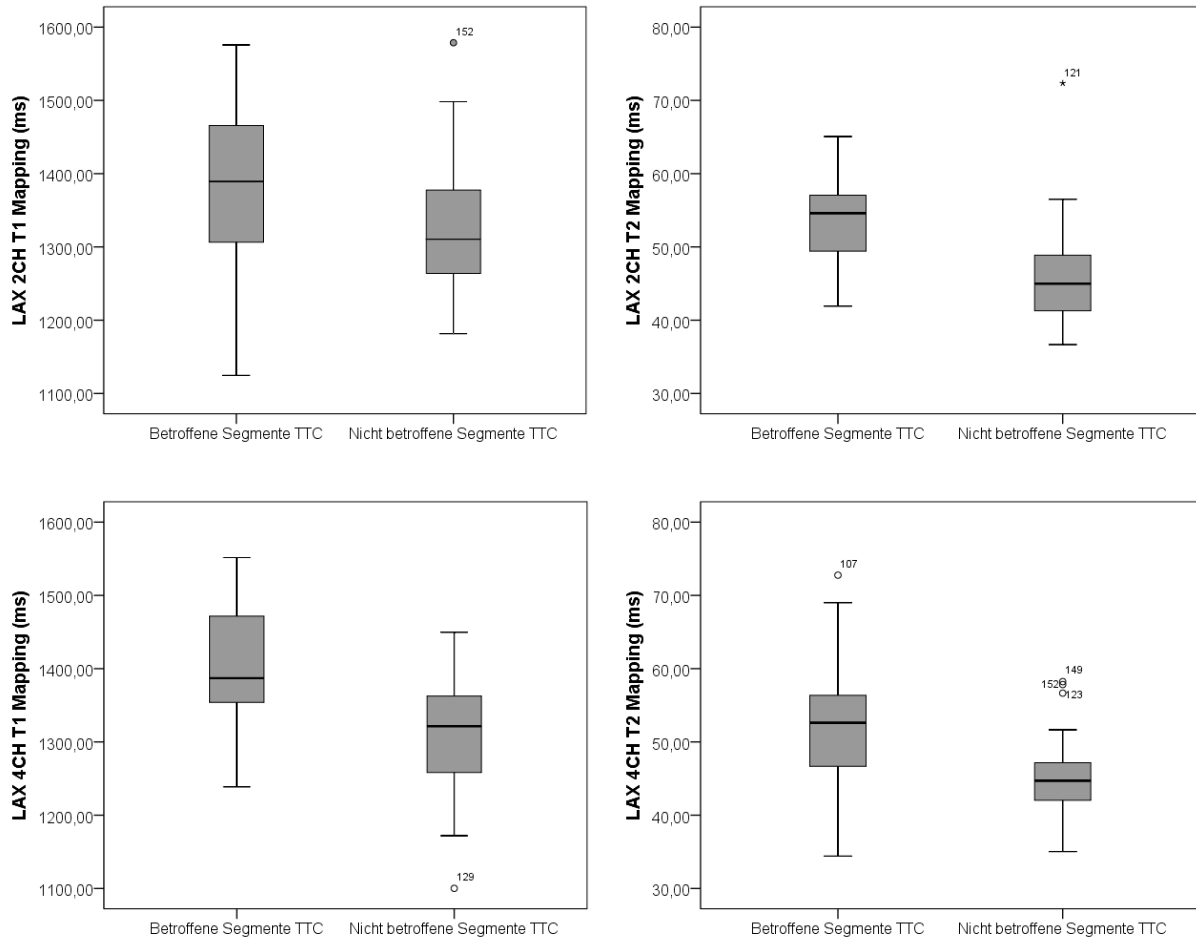


Abbildung 14: Box-plots T1- und T2-Mapping für betroffene und nicht betroffene Segmente bei TTC in der Langachse (2CH+4CH)

8.2.2 Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten bei verschiedenen TTC-Typen (LAX)

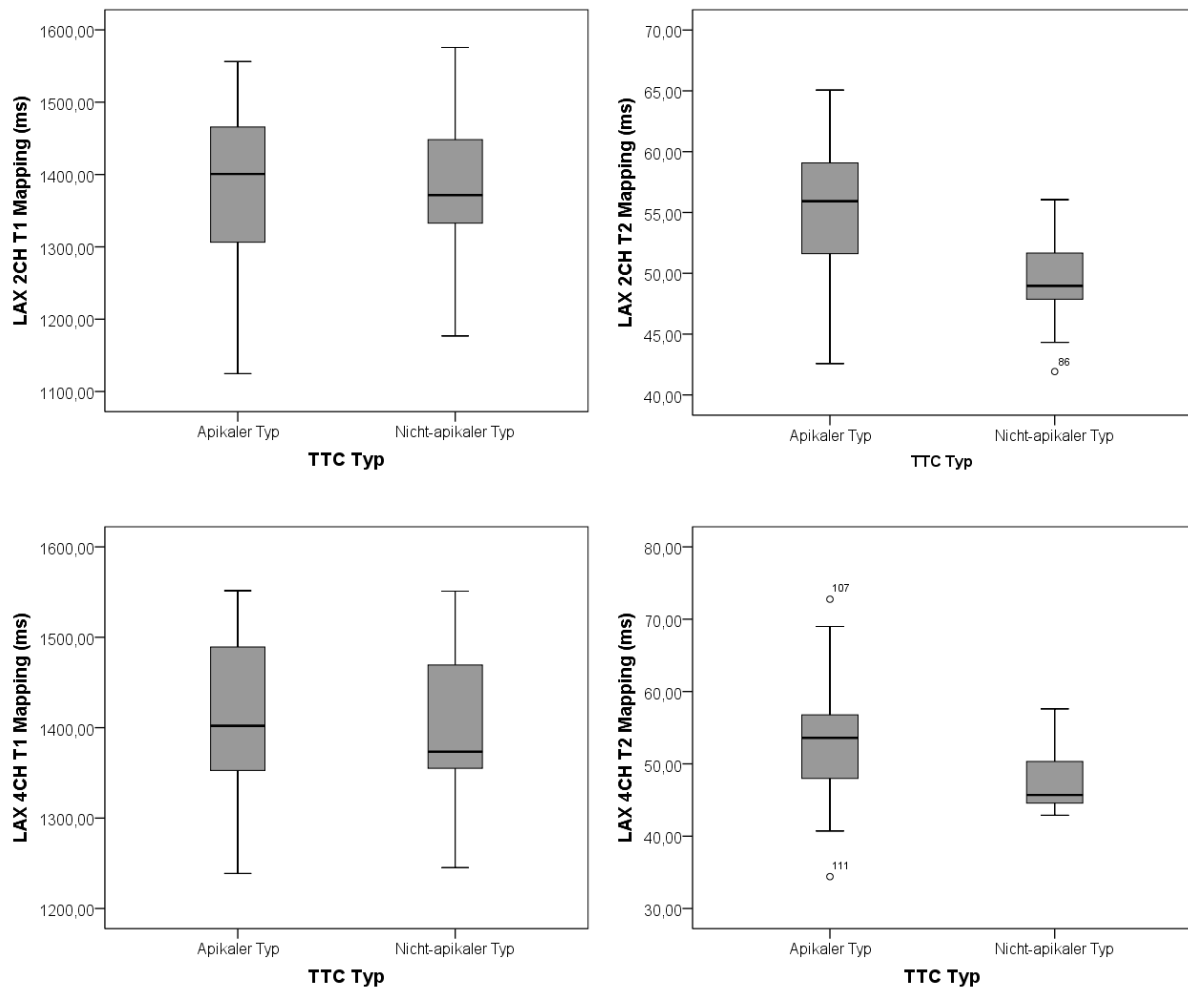


Abbildung 15: Box-plots T1- und T2-Mapping für den apikalen TTC-Typ, den nicht-apikalen TTC-Typ in der Langachse (2CH+4CH)

8.2.3 Unterschiede in myokardialen Relaxationszeiten bei Wandbewegungsstörungen verschiedener Ausprägung (LAX)

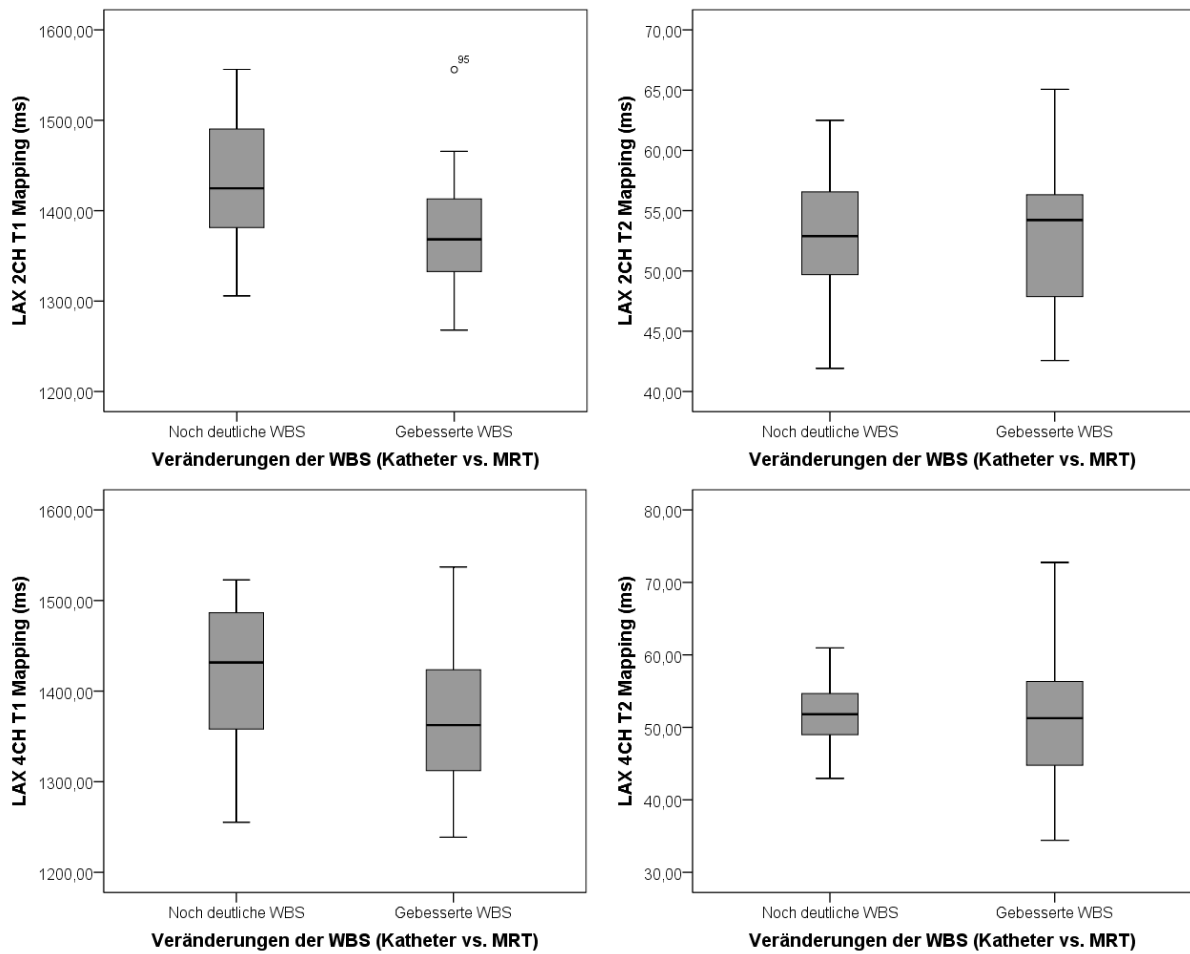


Abbildung 16: Box-plots T1- und T2-Mapping für den Vergleich von WBS (noch deutliche WBS, gebesserte WBS) in der Langachse (2CH+4CH)

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich während meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt dabei Herrn Prof. Dr. Kreitner, meinem Doktorvater, für seine fachliche Unterstützung, seine wertvolle Beratung und die Begutachtung meiner Arbeit.

Ein weiterer großer Dank geht an Herrn Dr. _____ der mich fachlich betreute, bei der Auswertung der Daten und der Erstellung der Statistik entscheidend mitwirkte und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Seine Geduld und die Vermittlung des wissenschaftlichen Arbeitens waren von unschätzbarem Wert.

Herrn Dr. _____ danke ich herzlich für seine fachliche Beurteilung und Unterstützung.

Meinem Freund _____ danke ich ebenfalls herzlich für seine Mitbeurteilung meiner statistischen Auswertung.

Meiner lieben Freundin _____ bin ich unendlich dankbar für ihre Hilfe bei der Verbesserung der Formatierung und ihre wertvollen Tipps zur Textverarbeitung.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, ____ und _____, für ihr unerschütterliches Vertrauen in meine Fähigkeiten. Ihre aufmunternden Worte haben mich trotz beruflicher Belastung immer wieder motiviert, weiterzumachen.

Von Herzen danke ich meinem Partner _____, dessen unermüdliche Unterstützung es mir erst ermöglichte, mich voll und ganz auf meine Dissertation zu konzentrieren. Danke, dass du mich ermutigt und mir stets den Rücken freigehalten hast.

Abschließend möchte ich auch dem Rest meiner Familie und meinen Freunden danken, die mir in den letzten Jahren immer wohlwollend und beratend zur Seite gestanden haben.

10 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Ricarda Maria Brumberg
Geburtsdatum	07.11.1986 in Brilon
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

Studium und ärztliche Ausbildung

Seit 12/2023	Assistenzärztin in Weiterbildung in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie in der HNO-Gemeinschaftspraxis am Klinikum Hanau, vertreten durch: Dr. med. Detlef Oldenburg – Dr. med. Predrag Simic – Dr. med. Torsten Kuhn – Dr. med. Tobias Schoen
07/2022- 10/2023	Assistenzärztin in Weiterbildung in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie im Varisano Klinikum Frankfurt Höchst PD Dr. med. C. Dalchow
08/2020- 06/2022	Assistenzärztin in Weiterbildung in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie an der Helios - Dr. Horst Schmidt Klinik in Wiesbaden Prof. Dr. J. Gosepath
10/2013 – 05/2020	Studium Humanmedizin Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Praktisches Jahr

05/2019 – 04/2020	Dr. Horst-Schmidt- Klinik, Wiesbaden
1.Tertial (Chirurgie)	Klinik für Unfall-, Hand- und Orthopädische Chirurgie
2.Tertial (Wahltertial)	Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie
3.Tertial (innere Med.)	Nephrologie und Kardiologie

Famulatur

02/03/2018	Klinik und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie Universitätsklinik Mainz
09/2017	Allgemeinmedizinische Praxis Michael Reiß, Brilon
03/2017	Rheumatologie Acura Kliniken, Bad Kreuznach
09/2016	Unfallchirurgie und Orthopädie Maria Hilf, Brilon

Medizinische Weiterbildung

01/2022	Grundkurs Sonografie des Kopf- und Halsbereiches für HNO-Ärzte und MKG-Chirurgen nach DEGUM/KBV Poliklinik für HNO der Universitätsklinik, 01307 Dresden
06/2021	Mannheimer Schlafapnoekurs zur Diagnostik und Therapie der Schlafapnoe HNO-Klinik der Universität Heidelberg/ Mannheim, 68135 Mannheim

09/2022	Aufbaukurs Ultraschalldiagnostik des Kopf Halsbereiches für HNO-Ärzte und MKG-Chirurgen nach DEGUM/KBV in der Klinik für Mund-Kiefer und Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Mainz
09/2024	Abschlusskurs Ultraschalldiagnostik des Kopf Halsbereiches für HNO-Ärzte und MKG-Chirurgen nach DEGUM/KBV in der Klinik für Mund-Kiefer und Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Frankfurt a.M.

Berufliche Ausbildung und Anstellung

2009 – 2013	Medizinische Rechnungsprüferin Fachzentrum für stationäre Leistungen DAK-Gesundheit, Essen
2008 – 2009	Tierarztmedizinische Fachangestellte Tierarztpraxis Dr. Wöhler, Dortmund
2005 – 2008	Ausbildung zur tiermedizinischen Fachangestellten Tierarztpraxis Dr. Günther Becker

Schulische Ausbildung

08/2010 – 12/2012	Nebenberuflicher Erwerb der allgemeinen Hochschulreife Nikolaus Groß Abendgymnasium, Essen
2003 – 2005	Fachhochschulreife Berufskolleg für technisch gewerbliche Schulen des HSK Arnsberg
1997 – 2003	Fachoberschulreife Realschule, Marienschule, Brilon

Kenntnisse

IT-Kenntnisse	Microsoft Office – Anwenderkenntnisse SAP – Anwenderkenntnisse SPSS – Grundkenntnisse
Sprachkenntnisse	Deutsch – Muttersprache Englisch – C1 Französisch – A2

Interessen

Hobbys	Fitness, Skifahren, Kite-Surfen, Zeichnen
--------	---