

Aus der Klinik und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Prognostischer Wert von Feature Tracking Strain-Parametern bei Patient:innen  
mit akuten Brustschmerzen, erhöhten kardialen Enzymen und  
nicht-obstruierten Koronararterien

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

Vorgelegt von

Tim Leckebusch  
aus Düsseldorf

Mainz, 2024

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

Tag der Promotion: 24. Februar 2025

Für Leonie

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>VI</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>IX</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>IX</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>2 LITERATURDISKUSSION</b>	<b>3</b>
2.1 AKUTES KORONARSYNDROM	3
2.2 MINOCA	4
2.2.1 Differenzierung zwischen ischämischen und nicht-ischämischen Ursachen bei V.a. MINOCA	5
2.2.1.1 Akuter Myokardinfarkt	6
2.2.1.2 Myokarditis	6
2.2.1.3 Hypertensive Herzerkrankung	8
2.2.1.4 Dilatative Kardiomyopathie	9
2.2.1.5 Tako-Tsubo-Kardiomyopathie	11
2.3 GRUNDPRINZIP DER MRT	12
2.4 KARDIALE MRT	14
2.4.1 Untersuchungsmethoden	15
2.4.1.1 Klassische Untersuchungssequenzen	15
2.4.1.1.1 Cine-Bildgebung	15
2.4.1.1.2 Ödemsensitive-Bildgebung	15
2.4.1.1.3 Late Gadolinium Enhancement	16
2.4.1.2 Strain-Imaging	17
2.4.1.2.1 CMR Strain	18
2.4.1.2.2 FT-CMR bei Gesunden	20
2.5 INDIKATIONEN FÜR DIE KARDIALE MRT	21
2.6 BEDEUTUNG DES MRT BEI DER VERDACHTSDIAGNOSE MINOCA	21
2.6.1 Prognostischer Wert von klassischen CMR-Parametern bei V.a. MINOCA	22
2.6.2 Prognostischer Wert von CMR-basiertem Strain bei V.a. MINOCA	24
2.6.3 Prognostischer Wert des FT-CMR bei Myokardinfarkt	24
2.6.4 Prognostischer Wert des FT-CMR bei Acute Myocardial Injury	26
2.6.5 Prognostischer Wert des FT-CMR bei Akuter Myokarditis	26
2.6.6 Prognostischer Wert des FT-CMR bei Kardiomyopathien	27
2.6.7 Prognostischer Wert FT-CMR bei HHD	28
2.6.8 Prognostischer Wert FT-CMR bei TTCM	29
<b>3 MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>31</b>
3.1 STUDIENDESIGN	31

3.1.1	Allgemeines	31
3.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	31
3.1.3	Endpunkte und Follow-Up	32
3.1.4	Beschreibung des Vergleichskollektivs	32
3.2	MRT-UNTERSUCHUNG	32
3.3	MRT-ANALYSE	33
3.3.1	Basis-Funktionsparameter- und Strain-Analyse	35
3.4	ERMITTLUNG VON CUT-OFF-WERTEN	36
3.5	STATISTISCHE AUSWERTUNG	37
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>38</b>
4.1	PATIENT:INNEN- UND VERGLEICHSKOLLEKTIV	38
4.2	ERMITTLUNG VON CUT-OFF WERTEN DER CMR FT-STRAIN	39
4.3	KLINISCHE UND CMR-CHARAKTERISTIKA DER VERSCHIEDENEN DIAGNOSEN	40
4.4	PROGNOSTISCHER WERT DER CMR-PARAMETER	44
4.5	PROGNOSTISCHER WERT DER FT-STRAIN-PARAMETER	46
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>51</b>
5.1	DISKUSSION VERGLEICHBARER STUDIEN	51
5.2	PROGNOSTISCHER WERT VON STRAIN-PARAMETERN	53
5.2.1	Prognostischer Wert von Strain-Parametern bei Myokardinfarkt	53
5.2.2	Prognostischer Wert der Strain-Parameter bei Akuter Myokarditis	55
5.2.3	Prognostischer Wert der Strain-Parameter bei CMP	55
5.2.4	Prognostischer Wert der Strain-Parameter bei TTCM	56
5.3	AUSBLICK	57
5.4	LIMITATIONEN	58
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG</b>	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>67</b>
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>79</b>
<b>10</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>80</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
AM	Akute Myokarditis
AMInj	Acute Myocardial Injury
AP	Angina pectoris
ARVC	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
BSA	Körperoberfläche
CHF	Congestive Herzinsuffizienz
CS	Circumferentieller Strain
CMR	Kardiale Magnetresonanztomografie
CMP	Kardiomyopathie
d	Tag
DAPT	Duale Plättchenaggregationshemmung
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DENSE	Displacement encoding with stimulated echoes
ECV	Extrazelluläre Volumenfraktion
EDV	Enddiastolisches Volumen
EDVI	Enddiastolischer Volumenindex
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiografie
EMB	Endomyokardbiopsie
FT	Feature tracking
FT-CMR	Feature tracking kardiale Magnetresonanztomografie
GCS	Globaler circumferentieller Strain

GRAPPA	Generalized autocalibrating partially parallel acquisition
GLS	Globaler longitudinaler Strain
GRS	Globaler radialer Strain
HARP	Harmonic phase
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HHD	Hypertensive Herzerkrankung
IDCM	Ischämische dilatative Kardiomyopathie
KI	Konfidenzintervall
KG	Kilogramm
KÖF	Körperoberfläche
LAX	Langachse
LS	Longitudinaler Strain
LGE	Late gadolinium enhancement
LV	Linker Ventrikel
LVNC	Left ventricular noncompaction
LVR	Linksventrikuläres reverse remodelling
MAPSE	Mitral annular plane systolic excursion
MACE	Major adverse cardiac events
MDC	Mechanical dispersion, definiert als SD time-to-peak des circumferential Strain
MI	Myokardinfarkt
MINOCA	Myocardial Infarction with non-obstructive coronary arteries
MRT	Magnetresonanztomografie

ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
NIDCM	Nicht-ischämischen dilatativen Kardiomyopathie
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
RS	Radialer Strain
RV	Rechter Ventrikel
PCI	Perkutane Koronarintervention
PE	Perikarderguss
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
SAX	Kurzachse
SD	Standardabweichung
SENC	Strain-encoded imaging
SOP	Standardisierte Anwendungsprozedur
SPE	Speckle-tracking Echokardiografie
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TE	Echo time
TI	Inversion time
TIRM	Tripe inversion recovery turbo spin echo Sequenz
TR	Repetition time
TTCM	Tako-Tsubo-Kardiomyopathie
UDMI	Universal Definition of Myocardial Infarction
V.a.	Verdacht auf
vs	versus

## Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 MYOKARDIALE KONTRAKTION IN DREI VEKTOREN IN DER KURZ- UND LANGACHSE (80)	18
ABBILDUNG 2 GRAPHISCHE DARSTELLUNG EINES STRAINS WÄHREND DER SYS- UND DER DIASTOLE BEI TTCM	20
ABBILDUNG 3 ENDDIASTOLISCHE ENDO- UND EPIKARDIALE KONTUREN IN KURZ- UND LANGACHSE BEI MYOKARDITIS	36
ABBILDUNG 4 KAPLAN-MEIER-KURVE LV-GRS SAX	47
ABBILDUNG 5 KAPLAN-MEIER-KURVE LV-GRS LAX	47
ABBILDUNG 6 KAPLAN-MEIER-KURVE LV-GCS SAX	47
ABBILDUNG 7 KAPLAN-MEIER-KURVE LV-GLS LAX	47
ABBILDUNG 8 KAPLAN-MEIER-KURVE RV-GLS LAX	47

## Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 DEMOGRAPHISCHE DATEN UND LABORWERTE DER STUDIENPOPULATION	38
TABELLE 2 MR-PARAMETER	39
TABELLE 3 CUT-OFF-WERTE DER CMR-STRAIN-PARAMETER DES GESUNDEN KOLLEKTIVS	40
TABELLE 4 KLINISCHE UND LABORCHEMISCHE PARAMETER DER EINZELNEN DIAGNOSE-GRUPPEN	42
TABELLE 5 CMR-UND STRAIN-PARAMETER DER EINZELNEN DIAGNOSE-GRUPPEN	43
TABELLE 6 ENDPUNKTE	44
TABELLE 7 ENDPUNKTE DER DIAGNOSE-GRUPPEN	45
TABELLE 8 UNI- UND MULTIVARIATE COX-REGRESSION	49
TABELLE 9 UNIVARIATE AND MULTIVARIATE COX-REGRESSION - STRAIN_2SD	62
TABELLE 10 UNI- AND MULTIVARIATE COX-REGRESSION – NORMALER STRAIN VS ABNORMALER STRAIN	63
TABELLE 11 UNI- UND MULTIVARIATE COX-REGRESSION – “TRUE” MINOCA	64
TABELLE 12 UNI- UND MULTIVARIATE COX-REGRESSION – ACUTE MYOCARDIAL INJURY	65
TABELLE 13 UNI- UND MULTIVARIATE COX-REGRESSION – ACUTE MYOCARDIAL INJURY OHNE CHRONISCHE STRUKTURELLE SCHÄDIGUNG	66

# 1 Einleitung

Das Akute Koronarsyndrom (ACS) stellt weltweit eine der weitverbreitetsten Arbeitsdiagnosen in Rettungswachen und Chest Pain Units dar. Leitsymptom des ACS ist der akute thorakale Schmerz (1). Neben der klinischen Präsentation sind das 12-Kanal-EKG sowie die laborchemische Bestimmung von kardialen Enzymen von entscheidender diagnostischer Bedeutung. Als Laborparameter mit der größten Sensitivität und Spezifität für einen myokardialen Schaden haben sich die Herzenzyme Troponin T und I etabliert. Diese sind bereits kurz nach einem ischämischen Ereignis laborchemisch detektierbar. Mittels des EKG und der Bestimmung der kardialen Enzyme kann das ACS in einen ST-Hebungsinfarkt (STEMI), einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) oder eine Instabile Angina Pectoris (AP) unterteilt werden.

Die Koronarangiografie mit der Option einer perkutanen Koronarintervention (PCI) gilt sowohl diagnostisch als auch therapeutisch als Goldstandard bei der Versorgung des ACS. Bei jedoch 5 - 25% der koronarangiografierten Patient:innen sind keine relevanten Stenose (> 50%) oder Okklusionen einer Koronararterie nachweisbar; selbst bei dem Vollbild eines ACS bestehend aus Troponin-Erhöpfung, ST-Hebungen und akuten Thoraxschmerzen. Während das klinische Erscheinungsbild in den meisten Fällen für eine ischämische Genese spricht, können allerdings auch andere Erkrankungen wie z.B. eine Myokarditis, eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (TTCM) oder angeborene Herzfehler differentialdiagnostisch eine myokardiale Schädigung und Thoraxschmerzen hervorrufen (sogenannte Acute Myocardial Injury, AMInj) (2).

In dieser oben genannten Konstellation spricht man nach der Koronarangiografie von einer ‚Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries‘ (MINOCA) als Arbeitsdiagnose. Die kardiale Magnetresonanztomografie (CMR) ermöglicht letztlich die Unterteilung dieser Arbeitsdiagnose in ein „echtes“ MINOCA und in eine Acute Myocardial Injury (3–6). Der Begriff MINOCA kann missverstanden werden, da er nur die ischämische Genese der Beschwerden beinhaltet. Deshalb wird der Begriff MINOCA bei abschließend nachgewiesener echter Ischämie gegenüber dem Begriff der AMInj abgegrenzt.

Neben der differenzialdiagnostischen Unterteilung der Entitäten durch das CMR erlaubt die CMR die quantitative Auswertung von funktionellen Parametern, z.B. Deformitätsvektoren, sogenannte Strain-Werte, durch semi-automatisierte Post-processing Schritte. Ein myokardialer Strain untersucht im Allgemeinen die Deformation des Myokards und erlaubt die Analyse von Deformitätsvektoren in longitudinale (LS), circumferentielle (CS) und radiale (RS) Bewegungsmuster. Diese Kontraktionsmechanismen können unterschiedlichen myokardialen Schichten zugeordnet werden (7). Dies erlaubt die Analyse von bereits geringen

Veränderungen der Myokardfunktion, die womöglich rein visuell oder anhand der Basis-Funktionsparameter nicht erfasst werden könnten. Ein prognostischer Nutzen von Strain-Parametern konnte in den letzten Jahren beispielsweise für Patientinnen und Patienten mit STEMI gezeigt werden (8). Der prognostische Wert der myokardialen Strain-Analyse in einer MINOCA- und AMInj-Kohorte ist jedoch bislang nicht ausreichend untersucht.

Ziel dieser Arbeit ist daher die Analyse der prognostischen Aussagekraft von myokardialen Strain-Parametern im Vergleich zu etablierten Funktionsparametern, wie z.B. der Ejektionsfraktion (EF) und dem Enddiastolischen Volumen (EDV), bei Patient:innen mit akuten Brustschmerzen, erhöhten kardialen Enzymen jedoch nicht-obstruierten Koronararterien.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Akutes Koronarsyndrom

Leitsymptom des ACS ist die Angina pectoris (AP). Sie wird als retrosternaler Brustschmerz oder -druck von Betroffenen wahrgenommen, welcher allmählich über mehrere Minuten an Intensität zunimmt. In der Regel wird dieser sowohl durch körperlichen als auch emotionalen Stress ausgelöst, kann jedoch auch in Ruhe auftreten. Es gibt charakteristische Ausstrahlungsmuster in z.B. den linken Arm, Hals oder Unterkiefer und damit verbundene Symptome (z.B. Dyspnoe, Übelkeit, Benommenheit). Weitere begleitende Symptome wie Kurzatmigkeit, Übelkeit oder Erbrechen, Benommenheit, Verwirrtheit, Präsynkopen oder Synkopen oder unklare abdominale Beschwerden treten häufiger bei Patient:innen mit Diabetes mellitus und Frauen auf. Ältere Menschen weisen häufig ebenfalls weniger spezifische Symptome auf. Eine detaillierte Bewertung der kardiovaskulären Risikofaktoren, eine Überprüfung der medizinischen Vorgeschichte sowie der Familien- und Sozialanamnese sollten die Bewertung der vorliegenden Symptome ergänzen (9). Einer der kritischen Schritte in der Notfallversorgung ist die Bewertung des ischämischen und hämorrhagischen Risikos, um die antithrombotische und antikoagulatorische Therapie und den Zeitpunkt der Revaskularisierung optimal zu gestalten (10).

Laborchemisch wird das Enzym Troponin bestimmt, welches sowohl ein Protein des kontraktiven Apparates der Skelett- als auch der Herzmuskulatur ist. Der Troponinkomplex besteht aus den Untereinheiten C, I und T. Da sich die kardialen Troponine von denen der Skelettmuskulatur unterscheiden, kann anhand der Bestimmung dieser im Serum einen Nachweis von Schädigungen der Herzmuskulatur detektiert werden.

Ein Myokardinfarkt mit einer signifikanten ST-Hebung (STEMI) im 12-Kanal EKG ist ein akuter kardiologischer Notfall und bedarf der schnellmöglichen Reperfusion mittels PCI innerhalb von 120 Minuten. Die EKG-morphologischen spezifischen Veränderungen beruhen auf einer transmuralen Schädigung des Myokards.

Patient:innen mit NSTEMI hingegen haben ein unauffälliges oder unspezifisches EKG. eben spezifischer, unspezifischer oder gar fehlender klinischer Symptomatik muss eine Erhöhung und gegebenenfalls Dynamik des kardialen Troponins laborchemisch nachgewiesen werden. Die fehlenden ST-Hebungen im EKG lassen sich durch die begrenzte Ausdehnung des Infarktareals erklären.

In 5 – 25% der Fälle der im ACS-Setting durchgeführten Koronarangiografien zeigen sich allerdings keine relevanten Stenosen (Stenose < 50%) oder Okklusionen der

Koronargefäße (2). Für diese Patient:innen ist die Arbeitsdiagnose „Myocardial Infarction with non-obstructive coronary arteries“ (MINOCA) eingeführt worden.

## 2.2 MINOCA

Bei einem MINOCA handelt es sich prinzipiell um akute ischämische Schädigungen des Myokards ohne detektierbare angiografisch relevante Koronarstenose. Dem Auftreten von MINOCA können verschiedene Ursachen zugrunde liegen.

Man unterscheidet zwischen epikardialen Ursachen, wie der koronararteriellen Plaqueruptur, dem koronaren Vasospasmus und mikrovaskulären Ursachen wie z.B. Gefäßspasmen, Koronardissektionen und koronararterielle Embolien. Weitere Erkrankungen wie Myokarditiden oder die TTCM ordnete man ebenfalls eher der mikrovaskulären Genese zu (4), werden aber aktuell als „Acute Myocardial Injury“ klassifiziert (siehe nächstes Kapitel). Extrakardiale Auslöser für eine Troponin-Erhöhung, wie die Lungenarterienembolie oder eine Niereninsuffizienz müssen zu Beginn der Erarbeitung der Arbeitsdiagnose ausgeschlossen werden (11).

Im Jahr 2016 galt die Diagnose MINOCA noch als Arbeitsdiagnose (11). Seit 2018 wird MINOCA laut der *Universal Definition of Myocardial Infarction* (UDMI) allerdings bereits als spezifischer Typ eines Myokardinfarktes (MI) klassifiziert (12). Dieser Richtlinie nach müssen Patient:innen die folgenden drei Kriterien für eine Diagnosestellung erfüllen.

- Definitive Diagnose eines akuten MI
- Stenosierung der Koronararterien < 50%
- Keine andere Diagnose, welche den MI erklären würde

Verglichen mit Patient:innen mit obstruktivem MI sind MINOCA Patient:innen häufig jünger (13,14) und weisen weniger kardiovaskuläre Risikofaktoren wie z.B. Hyperlipidämien, auf (13). Außerdem zeigten sich im MINOCA Kollektiv psychische Begleitsymptome wie Angst und Depression deutlich häufiger (15–17).

Um die Kriterien zur Diagnosestellung MINOCA der UDMI Richtlinie zu erfüllen, müssen bei diesen Patient:innen die Anamnese, myokardiale Herzenzyme, 12-Kanal-EKG, Echokardiografie und Koronarangiografie zur Diagnosestellung genutzt werden. Vor allem die CMR kann Aufschluss über andere nicht-ischämische Ursachen bei fehlender Obstruktion der Koronararterien in der PCI geben (6).

Die Prognose bei Patient:innen mit MINOCA scheint sehr abhängig von der Ursache der Erkrankung zu sein (18). In einer Übersicht konnte gezeigt werden, dass die 12-Monats-Mortalität bei MINOCA-Patient:innen bei 4.7% lag (13). Neben der eigentlichen Diagnose scheinen noch weitere Parameter wie z.B. eine reduzierte linksventrikuläre EF (LV-EF), Einnahme von  $\beta$ -Blockern während der Follow-Up Zeit und eine ST-Strecken Senkung bei Krankenhauseinweisung ein unabhängiger Prädiktor für die Langzeit Prognose zu sein (19).

Aktuell gibt es keine spezifischen Guidelines zur Behandlung von Patient:innen mit MINOCA. Eine große, in Schweden angelegte Studie von Lindahl et al. (20) zeigte, dass sowohl eine Behandlung mit Statinen und ACE-Hemmern/Angiotensin-Rezeptor-Blockern als auch die Verabreichung von  $\beta$ -Blockern einen positiven Effekt auf das Outcome hatten. Die Einnahme von Dualer Plättchenaggregation (DAPT) hingegen zeigte lediglich einen neutralen Effekt.

### **2.2.1 Differenzierung zwischen ischämischen und nicht-ischämischen Ursachen bei V.a. MINOCA**

Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen im MINOCA-Setting sind äußerst komplex und multifaktoriell (12). Die Ursachen für Patient:innen mit MINOCA können wie folgt unterteilt werden:

1. „Echte“ ischämische Ursachen (true ischemia)
2. Nicht-koronare und nicht-ischämische myokardiale Schädigungen (Acute Myocardial Injury)

Zu den echten ischämischen Ursachen werden wie bereits oben erwähnt beispielsweise thromboembolische Ereignisse oder Vasospasmen gezählt. Daneben wurde der Begriff Acute Myocardial Injury etabliert, um Patient:innen mit erhöhten Biomarkern und ohne klinischen oder bildgebenden Nachweis einer myokardialen Ischämie genauer differenzieren zu können (12). Diese nicht-koronaren und nicht-ischämischen myokardialen Schädigungen hingegen ordnet man Erkrankungen wie verschiedenen akuten Kardiomyopathien wie z.B. Myokarditiden und strukturellen Herzerkrankungen wie z.B. der DCM zu.

Zur ätiologischen Abklärung konnten multiple Studien den diagnostischen Nutzen der CMR zeigen (21–24). Patient:innen mit einem „gesicherten MINOCA“ konnten so von einer gezielten medikamentösen Sekundärprävention profitieren (25).

Im Allgemeinen ist die Prognose von „true“ MINOCA und AMInj nicht so benigne, wie man zuerst angenommen hatte (26). Verglichen an dem Kollektiv von Patient:innen, die an

obstruierten Koronararterien leiden, variiert die Prognose stark je zugrundeliegender Erkrankung (27–29).

Aktuell gibt es nur wenige erhobene Daten zur Analyse des prognostischen Wertes der CMR bei Menschen mit der Arbeitsdiagnose MINOCA. Verschiedene Arbeiten konnten zeigen, von welcher Bedeutung die Diagnosestellung für die Prognosebestimmung mit CMR für dieses komplexe Krankheitsbild ist (18,30).

Im Folgenden werden die häufigsten Entitäten, die für ein MINOCA / Acute Myocardial Injury verantwortlich sind im Einzelnen beschrieben.

#### 2.2.1.1 Akuter Myokardinfarkt

Kardiovaskuläre Erkrankungen gehören zu den häufigsten Todesursachen in Industrienationen, allen voran der akute Myokardinfarkt. Er wird in einen STEMI und NSTEMI unterteilt. Bei Einsetzen der typischen Beschwerden ist eine Unterscheidung jedoch meist noch nicht abschließend möglich. Um die Arbeitsdiagnose eines MI stellen zu können, müssen mindestens zwei der nächsten drei Kriterien erfüllt sein (31):

1. Klinische Symptome kardialer Ischämie (z.B. Brustschmerz, Dyspnoe, Übelkeit)
2. Neu aufgetretene Ischämie typische EKG-Veränderungen
3. Erhöhung von Herzenzymen

Ist die Arbeitsdiagnose eines akuten Myokardinfarktes (MI) gestellt, gilt es schnellstmöglich eine Koronarangiographie durchzuführen. Der zügige Versuch einer Revaskularisierung mittels perkutaner transluminaler koronar Angioplastie (PTCA) und gegebenenfalls Stentimplantation gilt als therapeutischer Goldstandard. Lassen sich in der Koronarangiografie keine relevanten Stenosen (> 50%) nachweisen, gilt die Durchführung einer CMR laut den neuen ESC-Leitlinien als Klasse 1b Empfehlung. Ziel dieser weiterführenden Diagnostik bei Patient:innen mit MINOCA ist die Detektion der wahrscheinlichsten differentialdiagnostischen Ursache (31).

#### 2.2.1.2 Myokarditis

Die Myokarditis ist eine akute oder chronische entzündliche Erkrankung des Herzmuskels, die durch eine virale Infektion, eine immunmodulierte Reaktion nach einer Viruserkrankung oder eine bakterielle Infektion auftreten kann (32). In vielen Fällen ist das Perikard mitbetroffen, sodass man häufig von einer Perimyokarditis spricht.

Die Diagnosestellung einer Myokarditis bleibt aufgrund ihrer fehlenden pathognomonischen Symptome eine große Herausforderung. Das Zusammenspiel von klinischen Zeichen, wie beispielsweise Brustschmerz, Dyspnoe oder Palpitationen und diagnostischen Zeichen, wie EKG-Veränderungen, Troponin-Erhöhungen, CMR oder Herzmuskelbiopsie führt zur abschließenden Diagnosestellung.

Die Dallas Kriterien wurden 1987 von *Aretz et al.* (33) publiziert, um genaue morphologische Zeichen für die Endomyokardbiopsie (EMB) festzulegen. Sie beinhalten histologische Routinefärbungen. Dies gilt sowohl für die Erstbiopsie als auch für Folgebiopsien.

Betrachtet man das Kollektiv von jungen Erwachsenen mit plötzlichem Herztod, konnte man in 12% der Fälle eine vorangehende akute Myokarditis (AM) nachweisen. Zusätzlich ist eine AM oft der Beginn von weiteren kardialen Erkrankungen, wie zum Beispiel der dilatativen Kardiomyopathie (DCM). Ursache der Myokarditiden sind häufig virale Infektionen. Bei intakter Immunkompetenz am häufigsten nachgewiesen ist das Coxsackie-Virus-B, gefolgt vom Parvovirus B19, dem Herpesvirus 6 und dem Adenovirus. Auch eine bakterielle Infektion mit *Borrelia burgdorferi* oder  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A kann zu einer Myokarditis führen. In der Literatur ist ebenfalls beschrieben, dass eine toxische, mechanische oder ischämische Schädigung des Myokards für eine körpereigene Immunantwort ursächlich sein kann. Trotz unterschiedlicher Ätiologie ergibt sich derselbe Pathomechanismus - Zelluläre Infiltration, myokardiales Ödem, fibrotisch umgebaute Narbe und Nekrose (34,35).

Das EKG kann viele unspezifische Veränderungen zeigen. Diese weisen weder eine hohe Spezifität noch Sensitivität auf (36). Bei Patient:innen mit einer durch die Biopsie nachgewiesenen AM zeigten sich in einer Studie lediglich 35% - 40% der Betroffenen mit erhöhtem herzspezifischen Troponin T (37).

Die CMR hat sich bei klinischem Verdacht auf eine AM durchgesetzt. Mit diesem nicht-invasiven Diagnostikum lassen sich sowohl morphologische (z.B. LV-Dysfunktionen, reduzierte Ejektionsfraktionen, Perikardergüsse (PE) und Myokardveränderungen) als auch gewebsbasierte (z.B. Myokardödeme) Pathologien detektieren. Des Weiteren ermöglicht die CMR eine Verbesserung der diagnostischen EMB durch das vorherige Detektieren der betroffenen Myokardsegmente.

Eine AM kann mithilfe der CMR anhand der Lake-Louise-Kriterien diagnostiziert werden. Diese Kriterien wurden erstmals 2009 durch ein Expertengremium bestimmt. Im Jahr 2018 wurden sie bereits einmal überarbeitet und gelten in dieser Fassung bis heute als aktuell. Für die Diagnosestellung müssen beide Hauptkriterien zutreffen. Die supportiven Kriterien können zusätzlich erfüllt sein. Bei dem Fehlen eines Hauptkriteriums und einem weiter bestehenden

klinischen Verdacht auf eine AM sollte die Untersuchung in 7 – 14 Tagen wiederholt werden (38). Die myokardiale Gewebeverletzung in den T1-gewichteten Bildern lässt sich mithilfe von T1-Mapping, extrazellulärer Volumenfraktion und LGE darstellen. Das Detektieren eines myokardialen Ödems in den T2-gewichteten Bildern hingegen gelingt rein visuell oder mittels T2-Mapping.

Hauptkriterien:

1. T1-gewichtete Bilder: Auffälligkeiten, welche keinem herkömmlichen ischämischen Verteilungsmuster entsprechen (Mapping, extrazellulärer Volumenfraktion (ECV), LGE)
2. T2-gewichtete Bilder: Vorliegen eines myokardialen Ödems (T2-Mapping)

Supportive Kriterien:

- Nachweis einer Perikarditis (PE, perikardiale KM-Aufnahme, Perikardverdickung > 3mm)
- Linksventrikuläre Dysfunktion im Rahmen einer reduzierten LV-EF

### 2.2.1.3 Hypertensive Herzerkrankung

In Industrienationen hat die arterielle Hypertonie den Rang einer Volkskrankheit. 2013 lag die Prävalenz der Erkrankung in der Gesamtpopulation bei 30% - 45% (39). Der Bluthochdruck stellt einen der entscheidenden Risikofaktoren für diverse kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Die Latenzphase geht meist unbemerkt ohne gravierende Symptome einher und kann im weiteren Verlauf zu Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, ventrikulären Herzrhythmusstörungen, ischämischen Ereignissen und Vorhofflimmern führen (40–42).

Die Hypertensive Herzerkrankung (HHD) ist eine Folge von chronischer Hypertension und wird meist erst bei bereits bestehender struktureller Schädigung des Herzens symptomatisch. Durch die systemische Druckerhöhung kommt es zu Umbauprozessen der Herzmuskulatur. Diese Hypertrophie beginnt typischerweise im Myokard des linken Ventrikels. Aufgrund der dadurch entstehenden eingeschränkten Kontraktionsmöglichkeit des Myokards, kommt es zu einer diastolischen Dysfunktion mit erhaltener EF (HFpEF), einer systolischen Dysfunktion mit reduzierter EF (HFrEF) oder einer Kombination dieser (39). Diese können im Verlauf zu einer chronischen Herzinsuffizienz führen, welche sich ebenfalls unter anderem durch Brustschmerz und Troponinerhöhung bemerkbar machen kann.

Diagnosekriterien für eine diastolische Dysfunktion (HFpEF) sind typische Symptome einer systolischen Herzinsuffizienz (HFrEF), wie Dyspnoe, Nykturie oder Leistungsminderung, eine kaum bis nicht eingeschränkte EF (> 50%) und ein erhöhter Füllungsdruck während der Diastole (43). Führende Symptome sind die Belastungsdyspnoe und periphere Ödeme.

Durch einen erhöhten Bluthochdruck wird die Nachlast der Herzarbeit erhöht. Durch die Druckerhöhung im systemischen Kreislauf kommt es zu einem hypertrophen und fibrosierenden Umbau des Myokards. Diese Veränderungen der myokardialen Architektur resultieren schließlich in einer diastolischen Dysfunktion. Auf zellulärer Ebene verändert sich die Genexpression und infolgedessen die Calciumsensitivität der Myozyten. Die kontraktile Fasern der Muskulatur zeigen dementsprechend stark veränderte Bewegungsmuster (44). Durch diese Pathomechanismen wird klar, warum Patient:innen mit HHD im Vergleich zur Normalpopulation ein sechsfach erhöhtes Risiko haben, einen Myokardinfarkt zu erleiden. Zusätzlich steigen die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität drastisch (40).

Ein wesentlicher Bestandteil der klinischen Diagnostik ist die Echokardiografie, mit welcher sowohl die Herzgröße als auch die Pumpfunktion beurteilt werden können. Ein Untersucher:innen unabhängiges diagnostisches Verfahren ist die CMR, die die Darstellung z.B. von Myokardfibrosierungen ermöglicht. Des Weiteren ist häufig im Rahmen der linksventrikulären Hypertrophie eine Verdickung des Septums in der enddiastolischen Phase und ein charakteristisches fleckartiges mittmyokardiales LGE zu sehen (45).

#### 2.2.1.4 Dilatative Kardiomyopathie

Die Dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist eine Erkrankung der Herzmuskulatur mit links- oder biventrikulärer Dilatation und systolischer Dysfunktion. Die Ursache darf weder eine Druck- oder Volumenüberladung noch eine Erkrankung der Koronararterien sein, die diese nachvollziehbar erklären würde (46–48).

Die Prävalenz der DCM in neueren Studien schwankt von 1/2500 bis zu 1/250 (49). Meistens tritt die Erkrankung in der dritten oder vierten Lebensdekade auf und zeigt folgendes Geschlechterverhältnis: Männer > Frauen (2:1). Zum Diagnosezeitpunkt weisen Patient:innen meist bereits diverse kontraktile Dysfunktionen und Remodelling-Prozesse beider Ventrikel auf. Dies lässt einen langen asymptomatischen Verlauf vermuten (50).

Die Implementierung von optimalen pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Behandlungen hat die Prognose der Patient:innen mit DCM drastisch verbessert (48). Bis zu 85% der Erkrankten konnten über einen Zeitraum von 10 Jahren ohne Herztransplantation

überleben (51,52). Patient:innen mit einer linksventrikulären Dysfunktion zeigten im Vergleich zur DCM deutlich weniger nicht kardiovaskuläre Komorbiditäten (53). Des Weiteren konnte in der Gruppe der DCM Patient:innen gezeigt werden, dass die Raten von linksventrikulärem reverse remodelling (LVRR) durch eine optimale Behandlung, medikamentös oder nicht-medikamentös, höher waren (51–53). Die wichtigsten medikamentösen Behandlungspfeiler sind die Einnahme von ACE-Hemmern/Angiotensin-Rezeptor-Blockern, Mineralkortikoid-Rezeptor-Blockern und  $\beta$ -Blockern (54). Bei Patient:innen mit manifester Arrhythmie durch einen Linksschenkelblock (LSB) besteht die Möglichkeit durch eine kardiale Resynchronisation ein Reverse Modelling zu induzieren; bestenfalls sogar mit Normalisierung der linksventrikulären Größe und der systolischen Funktion (55,56). Trotz dieser therapeutischen Erfolge erleiden manche Patient:innen mit DCM einen sogenannten plötzlichen Herztod oder eine therapierefraktäre Herzinsuffizienz, die als ultima ratio eine Herztransplantation nach sich zieht (51).

Neben der in den letzten Jahren sich deutlich verbessernden Therapie gab es ebenfalls große Schritte in der genetischen Forschung. Bei Studien, welche sich mit genetischer Forschung von DCM beschäftigten, konnte gezeigt werden, dass bis zu 40% genetische Veränderungen aufwiesen (49). Wichtig sollte ein systematisches Familienscreening zur frühen Diagnosestellung und prophylaktischen Therapie bei früher oder präklinischer Erkrankung sein (57). Eine negative Familienanamnese lies hingegen keinen Ausschluss einer genetischen Form zu, da de-novo-Mutationen auch für sporadische Formen verantwortlich sein können (50).

Immer mehr Studien betrachten die Rolle von CMR in Patientinnen und Patienten mit DCM. Bei einer linksventrikulären Dysfunktion unbekannter Ätiologie konnte die CMR sowohl diagnostisch als auch prognostisch als wichtige Untersuchungsmethode fungieren. Sie gilt aktuell als Goldstandard bei der DCM, um biventrikuläre Dimensionen und Funktionen zu bestimmen. Gewebespezifische Auswertungen und Detektionen von Narbengewebe durch eventuell sekundäre Ursachen einer DCM, in Form einer Koronarokklusion einer KHK, sind weitere Stärken der CMR (35). Ein Drittel der an einer DCM erkrankten Menschen zeigen deutliche myokardiale Auffälligkeiten mittmyokardial. Diese Pathologien befinden sich häufig im mittventrikulären Septum (58).

Alles in allem ist die DCM der häufigste Grund für eine Herztransplantation und einer der führenden Todesursachen in der westlichen Welt. Um den Prozess der Morbidität und Mortalität weiter zu senken, bedarf es diagnostischer Mittel wie eines systematischen genetischen Familienscreenings, einer frühzeitigen medikamentösen und nicht medikamentösen Therapie und eine Verbesserung der Risikostratifizierung (50).

### 2.2.1.5 Tako-Tsubo-Kardiomyopathie

Die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (TTCM) ist eine der verschiedenen mikrovaskulären Ursachen für MINOCA. Die Prävalenz der Erkrankung bei Patient:innen mit einem ACS beläuft sich auf 1.2% - 2.2% (59). Eine besonders hohe Prävalenz bestand bei postmenopausalen Frauen, die von physischem oder emotionalem Stress berichteten (4). Die verschiedenen Ursachen an einer TTCM zu erkranken, werden aktuell diskutiert. Bisweilen wurden unter anderem epikardiale Spasmen, Katecholamin-induzierte myokardiale Schädigungen oder akute mikrovaskuläre Spasmen in Betracht gezogen (4). Studien zeigten, dass unabhängig von der Ätiologie reversible mikrovaskuläre koronare Dysfunktionen einen häufigen Pathomechanismus darstellen (60).

Diagnostisch konnten EKG-Veränderungen, wie beispielsweise ST-Strecken Erhöhung oder T-Wellen-Umkehr, beobachtet werden. Diese zeigten sich vor allem in der akuten und subakuten Phase (61). Gewöhnlich präsentierten sich die Patient:innen mit einer linksventrikulären Dysfunktion. Mithilfe der linksventrikulären Ventrikulografie zeigten mittventrikuläre und apikale Segmente eine Dyskinesie, wohingegen die basalen Regionen eher normale oder hyperkinetische Bewegungen zeigten (4). Die linksventrikuläre Ventrikulografie ermöglicht aufgrund der Kontraktionsmuster des Herzens die Verdachtsdiagnose einer TTCM. Eine kontrastmittelgestützte Echokardiografie mit Adenosin kann eine TTCM ebenfalls demaskieren, wenn sich reversible mikrovaskuläre Konstriktionen der Koronararterien zeigen lassen (57). Die CMR mit Kontrastmittelapplikation zeigt die typische linksventrikuläre Dysfunktion ohne detektierbare myokardiale Nekrosen nach der Anreicherung von Gadolinium (62).

Die Langzeitprognose dieser Erkrankung ist sehr unterschiedlich. In der Literatur gibt es verschiedene Angaben zur Mortalität, vor allem im Vergleich zum Myokardinfarkt. Die TTCM ist definitiv keine benigne Erkrankung und weist sogar teilweise eine höhere Mortalität als der Myokardinfarkt auf. *Elesber et al.* (63) beobachteten ein 4-Jahres-Überleben, welches sich nicht von dem einer geschlechts- und altersspezifischen Kohorte unterschied (11.4%). Die Mortalität während eines Krankenhausaufenthaltes variierte von 0% bis 8% und die 1-Jahres-Mortalität lag bei 1% bis 2% (63).

Bei einer TTCM mit linksventrikulärer Dysfunktion kann die Einnahme von  $\beta$ -Blockern, ACE-Hemmern und Diuretika indiziert sein. Bei erhöhtem Risiko für intramurale Thrombenbildung bedarf es einer zusätzlichen antikoagulatorischen Therapie (59,60). Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen sollten ebenfalls detektiert und behandelt werden (4).

Für alle der in den vorangegangenen Kapiteln aufgeführten Kardiomyopathien ist die kardiale MRT ein hervorragendes diagnostisches Mittel. Deshalb wird in den nächsten Kapiteln auf das Grundprinzip des MRTs und der Anwendung für die Herzbildgebung genauer eingegangen.

## 2.3 Grundprinzip der MRT

Die MRT arbeitet mit den Eigenschaften von Wasserstoffprotonen. Sie sind essentieller Bestandteil von Flüssigkeiten und Fettgewebe und stellen das häufigste vorkommende Element im menschlichen Körper dar. Zur hohen räumlichen Auflösung bedarf es einer großen Dichte an Teilchen im zu betrachtenden Gewebe.

Elemente mit einer ungeraden Anzahl an Kernteilchen im Atomkern, wie z.B. Wasserstoffprotonen, haben die Eigenschaft sich permanent, um die eigene Achse zu drehen. Diese Rotationsbewegung wird Spin genannt. Der Impuls ist dauerhaft und ist ohne äußeres Magnetfeld in alle Richtungen gerichtet. Vereinfacht kann man sich die Spins als Vektoren vorstellen. Durch diese Rotation wird eine Ladung erzeugt, es entsteht elektrischer Strom und in der Peripherie dieser Eigendrehimpulse bildet sich ein Magnetfeld. Die Achsenausrichtung variiert und ist zufällig orientiert, was zur Folge hat, dass der menschliche Körper nach außen nicht magnetisch ist. Die Spins kompensieren sich gegenseitig (64).

Der Magnetresonanztomograf erzeugt ein sehr starkes Magnetfeld, dessen Stärke in der Einheit Tesla angegeben wird. Diese Einheit gibt die Magnetflussdichte der Spulen an. Wird der menschliche Körper diesem Magnetfeld direkt ausgesetzt – indem er ins Gerät gefahren wird – verändert sich mit der Zeit die Achsenausrichtung der Spins. Sie werden durch die äußere Kraftereinwirkung einer Ausweichbewegung unterzogen, vereinfacht vorgestellt als Kreiselbewegung, die sich Präzessionsbewegung nennt. Vereinfacht vorgestellt als Kreiselbewegung. Diese findet mit einer typischen Frequenz statt, der Larmofrequenz. Diese ist proportional zur Magnetfeldstärke – bei 1,5 Tesla beträgt sie 64 MHz. Ein Teil richtet sich in paralleler und ein anderer Teil in antiparalleler Richtung zum Magnetfeld aus. Als Überschuss-Spin wird der sehr geringe Anteil an Spins gezählt, die sich nicht gegenseitig ausgleichen und zur Längsmagnetisierung beitragen. Bei 1 Tesla Feldstärke und Körpertemperatur sind es 6 Spins pro 1 Million Protonen in einem Volumenelement (Voxel) Wasser (65,66), die sich vermehrt parallel zum äußeren Magnetfeld ausrichten.

Damit diese Magnetisierung verwendet werden kann, benötigen wir eine Auslenkung der Magnetisierung (M) aus Richtung des Magnetfeldes (B), welches dem äußeren Magnetfeld entspricht. Genutzt wird hier ein HF-Puls, eine kurze, hochfrequente Magnetwelle.

Die Magnetisierung lässt sich in Längs- und Quermagnetisierung unterteilen. Sofern es keinen Einfluss von außen gibt, liegt nur eine Längsmagnetisierung vor (65).

Mit dem Ziel, dass die Spins durch den HF-Puls angeregt werden, muss dieser in Resonanz mit diesen präzedierenden Spins sein und damit der Larmorfrequenz entsprechen. Durch diesen Impuls wird die Präzessionsbewegung der Spins konzertiert und von der parallelen in die energetisch höhere antiparallele Ausrichtung gelenkt. Legt man ein Koordinatensystem an, in welchem das Magnetfeld (B) der z-Achse entspricht, schafft diese Auslenkung eine Magnetisierung in der xy-Ebene. Je stärker die Kraft des HF-Pulses ist, desto größer ist die Kippung der Magnetisierung. Den Endwinkel nennt man Kippwinkel oder auch Flipwinkel  $\alpha$ . Beträgt dieser  $90^\circ$ , wird exakt in die xy-Ebene gekippt und mit Larmorfrequenz rotiert. Bei  $180^\circ$  wird die Magnetisierung in die entgegengesetzte Richtung der z-Achse ausgerichtet (64). Anschließend präzediert die Magnetisierung in der xy-Ebene um die Achse des Magnetfeldes (B). Dieses Rotationsmoment führt zu einer Schwingung mit Larmorfrequenz, die mit Hilfe einer spezifischen Spule detektierbar ist. Die rotierende Quermagnetisierung führt in der Empfangsspule zu dem MR-Signal und fällt nach einiger Zeit wieder ab. Das Spinsystem strebt seinen Gleichgewichtszustand, die Längsmagnetisierung, an. Der Signalabfall gliedert sich in die longitudinale Relaxation (T1-Relaxation) und die transversale Relaxation (T2-Relaxation).

*T1-Relaxation:* Nach Abschalten des HF-Pulses baut sich während der T1-Relaxation die Längsmagnetisierung schrittweise wieder auf. Im Koordinatensystem kippt die Magnetisierung also von xy-Ebene in die z-Ebene zurück, daher auch longitudinale Relaxation. Es führt zu einer exponentiellen Wiederherstellung der Längsmagnetisierung. T1 beschreibt dabei eine Konstante in Millisekunden (ms). Die Zeit bis 63% der ursprünglichen Längsmagnetisierung wieder aufgebaut worden ist. Diese Zeit ist bei Feldstärken von 1,5 Tesla gewebespezifisch zwischen 500 – 1000 ms. Diese Eigenschaft macht man sich für den Kontrast im MR-Bild zu Nutzen. Das Prinzip hierbei ist die Energieabgabe an die molekulare Umgebung, in der Festkörper-Magnetresonanz Gitter bezeichnet, und kann deshalb auch Spin-Gitter-Relaxation genannt werden. Die Gewebeeigenschaften von Fettgewebe lassen die Spins deutlich schneller relaxieren, als z.B. die von freier Flüssigkeit. Also hat Fettgewebe eine kürzere T1-Zeit, als Flüssigkeit. Im MR-Bild erscheint es heller. Bis annähernd die vollständige Relaxation erreicht wird, vergeht fünfmal T1 (67–69).

*T2-Relaxation:* Umgehend nach dem HF-Puls verhalten sich die Spins, wie ein rotierender Magnet, und kreiseln in der xy-Ebene. Sie sind phasenkohärent, also gleich ausgerichtet. Diese Kohärenz nimmt ab, da die Spins miteinander reagieren und es zu Wechselwirkungen untereinander kommt, daher auch Spin-Spin-Relaxation genannt. Der Abfall der T2-Relaxation ist exponentiell und die Konstante beschreibt die Zeit in ms, nach der 63% der

Quermagnetisierung wieder abgenommen hat. Fettgewebe hat eine deutlich längere T2-Zeit, als Flüssigkeiten. Flüssigkeiten erscheinen im MR-Bild heller. Bis ein fast vollständiger Abfall der Quermagnetisierung erreicht wird, vergeht fünfmal T2. Auch hier sind die T2-Zeiten abhängig von Feldstärke und Gewebe. Der Kontrast im MR-Bild verbessert sich ebenfalls noch durch die T1-Zeiten und die Protonendichte (64).

MR-Signale können räumlich aufgetrennt werden, um aus Ihnen ein Bild zu kreieren. Hierfür werden Gradientenspulen verwendet, die zusätzliche inhomogene Magnetfelder erzeugen. Mit Hilfe dieser Spulen wird die Larmofrequenz, die proportional zum äußeren Magnetfeld ist, verändert. Diese Gradientenspulen werden in allen drei Himmelsrichtungen, x-, y- und z-Richtung, parallelgeschaltet. Eine der Spulen verringert das Magnetfeld und die Gegenüberliegende erhöht es. Um nun eine ausgewählte Schicht als Signal abbilden zu können wird zusätzlich zum HF-Puls ein sogenannter Schichtselektionsgradient in z-Richtung geschaltet. Dieser bestimmt die Schichtposition, denn nun ist die ursprüngliche Feldstärke  $B_0$  nur noch an Resonanzposition  $z_0$  vorhanden. Diese einzelne Schicht ist jedoch zu dünn und signalarm, sodass mit einer bestimmten Auflösung in z-Richtung die Schichtdicke geregelt wird. Der gewünschte Bereich der Schichtdicke ist anzuregen, indem der HF-Puls um seine Mittenfrequenz herum, eine gewisse Bandbreite an verschiedenen Frequenzen besitzt. Bei steilerem Gradientenfeld wird eine dünnere Schicht, bei flacherem eine dickere Schicht erzeugt. Außerhalb dieser Schichten werden die Protonen-Spins nicht durch den HF-Puls angeregt. So hat man mit Hilfe eines HF-Pulses, mit bestimmter Frequenz, und der Gradientenspulen die Möglichkeit Spins an gewünschter Stelle anzuregen (64).

Als absolute Kontraindikationen sind metallische ‚Granat‘-Splitter, Cochlea-Implantate und metallische Herzklappen zu erwähnen. Ausgeprägte Klaustrophobie, Tätowierungen, die ersten postoperativen Monate nach Stentimplantation und nicht MRT-kompatible Herzschrittmacher sind dagegen als relative Kontraindikationen zu beachten. Zusätzlich sollte im ersten Trimenon einer Schwangerschaft keine MRT-Untersuchung veranlasst werden (70).

## 2.4 Kardiale MRT

Die kardiale Magnetresonanztomografie stellt mit ihrem hohen Gewebekontrast und ihrer hohen Auflösung ein bildgebendes Verfahren dar, mit welchem sich die myokardiale Struktur und Funktion sehr gut darstellen lassen. Durch die fehlende Strahlenbelastung und die hohe Reproduzierbarkeit ist es das nicht-invasive Verfahren der Wahl bei der Analyse von links- und rechtsventrikulären Funktionsparametern geworden (71). Die Diagnostik basiert auf der Anzahl an verschiedenen Sequenzen, welche Lang- und Kurzachsen CINE, T2-Wichtungen

und Late gadolinium enhancement (LGE) beinhalten. Diese unterschiedlichen Sequenzen ermöglichen eine Aussage über Veränderungen der Wandbewegung, sowie der ventrikulären Volumina, sowie der Präsenz von myokardialem Ödem oder Entzündung und über myokardiale Fibrose bzw. Narbe (25). Im Folgenden werden die verschiedenen Untersuchungsmethoden etwas detaillierter dargestellt.

## **2.4.1 Untersuchungsmethoden**

### 2.4.1.1 Klassische Untersuchungssequenzen

#### 2.4.1.1.1 Cine-Bildgebung

Die CINE-Bildgebung arbeitet mit dynamischen, bewegten Bildern. Sie stellen mithilfe von bestimmten Sequenzen den Blutfluss signalreich dar. Die Gradientenechosequenzen stellen einen der wichtigen Sequenztypen dieser Gruppierung dar. Durch diese Technik kommen die dynamischen Bilder zustande und zeigen im Vergleich zu Spinechosequenzen deutlich kürzere Messzeiten. Vorteile sind unter anderem die höheren örtlichen und zeitlichen Auflösungen. Der Gewebekontrast bei der CINE-Bildgebung ist dagegen geringer als bei der ödemsensitiven Bildgebung.

Anwendungsbereiche dieser Art von radiologischer Bildgebung sind vor allem zur Beurteilung der Morphologie von ventrikulären und valvulären Strukturen. Die Betrachtung der myokardialen Perfusion, des LGE und der Flussmessung zeigen weitere mögliche Aufgabenbereiche.

#### 2.4.1.1.2 Ödemsensitive-Bildgebung

Die oben erwähnten Spinechosequenzen dienen zur Detektierung von fließendem Blut. Dieses wird in der Bildgebung dunkel dargestellt und dient vor allem der Beurteilung der myokardialen Morphologie. Bei diesen Sequenzen wird ein Inversionsimpuls mit 180° zwischen der Anregung und der Datenakquisition eingestrahlt. Die ausgezeichnete Bildqualität geht mit einer sehr langen Messzeit einher. Diese ist vor allem bei der CMR durch atemabhängige Bewegungen so von Nachteil, dass sie aktuell in der kardialen Bildgebung nur noch einen geringen Stellenwert hat (72,73).

Sogenannte Turbo-Spinechosequenzen schaffen die Akquisition einzelner Schichten während eines Atemhalte-Manövers. Dieser kurzfristige Atemstillstand ermöglicht die genauere Detektion von myokardialer Flüssigkeitsanreicherung – Ödem. Das Untersuchungsprotokoll wird bei diesen Messungen durch ein angelegtes EKG auf die Herzfrequenz abgestimmt,

sodass die Aufnahmen in der Enddiastole erfolgen können. Durch die kürzeren Messzeiten sind auch T2-gewichtete Aufnahmen mit dieser Atemanhalte-Technik möglich. Innerhalb eines Atemanhalte-Manövers kann ein vollständiger Schichtstapel mit den Turbo-Spinechosesequenzen generiert werden (73,74).

Die Sequenzen für die ödem-sensitive Bildgebung spielen vor allem bei Myokarditiden eine große Rolle. So kann eine Quantifizierung und exakte räumliche Zuordnung von Flüssigkeitsanreicherung im Gewebe festgestellt werden.

#### 2.4.1.1.3 Late Gadolinium Enhancement

Das LGE beschreibt eine Region mit erhöhter Signalintensität in T1-gewichteten Sequenzen. Diese sind mindestens 5 Minuten nach Injektion mit Gadolinium-haltigem Kontrastmittel zu detektieren. Das Kontrastmittel wird als intravenöse Bolusinjektion körperrgewichtsadaptiert verabreicht. Es kann beobachtet werden, wie es in den interstitiellen Raum ein- und wieder ausgeschwemmt wird (75).

Zur Unterscheidung von vitalem und nekrotischem Gewebe macht man sich diese Eigenschaften der Kontrastmittelapplikation zu eigen. Bei einem Zustand nach Myokardinfarkt können Regionen detektiert werden, die noch vital sind. Im Umkehrschluss können nekrotische Bereiche ebenfalls genau lokalisiert werden. Nekrotisches Gewebe reichert das verabreichte Kontrastmittel im Mittel nach 5 – 20 Minuten stärker an als Vitales. Zum einen wegen des erhöhten Extrazellulärraums nach Gewebeuntergang und zum anderen aufgrund der unterschiedlichen kinetischen Eigenschaften dieser geschädigten Areale. Diese Untersuchungsmethode ermöglicht damit eine exakte Lokalisation der Schädigung und eine Unterscheidungsmöglichkeit, ob Gewebe noch vital oder bereits nekrotisch ist (76,77).

Neben der Detektion von Myokardinfarkten gibt es weitere Krankheitsbilder, bei welchen diese Methode von Bedeutung ist (75,76). Bei der Differenzierung zwischen ischämischen und nicht-ischämischen Kardiomyopathien kann die Kombination aus verschiedenen Methoden gemeinsam zur Aufklärung der Ätiologie führen. Neben dem LGE spielen andere Informationen und Bildaspekte eine große Rolle. Hierzu gehören zum Beispiel das Verteilungsmuster und die Lokalisation (transmural, subepikardial, subendokardial) der Kontrastmittelanreicherung (78).

Als nicht-invasives, häufig reproduzierbares Diagnostikum eignet sich die CMR somit für die Detektion einer Vielzahl an verschiedenen Erkrankungen.

#### 2.4.1.2 Strain-Imaging

Strains können den Grad der Deformation eines bestimmten Segmentes des Myokards zeigen. Aktuell werden sie eingesetzt, um Wandbewegungsstörungen des Myokards bestmöglich zu detektieren. Dieses geht von der initialen Länge ( $L_0$ ) bis zur maximalen Länge ( $L$ ) des beobachteten Teilchens aus. Die initiale Länge spiegelt in der Regel die enddiastolische und die maximale Länge die endsystolische Phase wider (79). Es kann als Prozentsatz mit folgender Formel ausgedrückt werden:

$$\text{Myokardialer Strain (\%)} = L - L_0 / L_0$$

Es gibt verschiedene Definitionen für den Begriff Strain. Die gängigste stammt von (1) *Lagrangian*, welche die Fixierung eines bestimmten Punktes im Myokard zur Kalkulation beinhaltet (siehe Abbildung 1). Es wird dementsprechend die Bewegung dieses Punktes im Raum beobachtet. Eine andere (2) ist die *Eulersche Definition*. Bei letzterer wird ein Punkt im Raum als fix definiert. Die Veränderung der Messwerte anhand dieses Punktes ist für die Kalkulation unerlässlich. Die dynamischen kardialen Bildgebungsmodalitäten basieren in der Regel auf der Definition von *Lagrangian* (79).

Die drei Bewegungsrichtungen der myokardialen Strains können wie folgt beschrieben werden:

- (1) Globaler Longitudinaler Strain (GLS): Verkürzung des Ventrikels von der Basis zum Apex der Länge nach (negative Werte)
- (2) Globaler Radialer Strain (GRS): Zunahme der Wanddicke des Ventrikels (positive Werte)
- (3) Globaler Circumferentieller Strain (GCS): Verkürzung des Ventrikels von subepikardial gelegenen Muskelfasern in circumferentieller Richtung (negative Werte) (79)

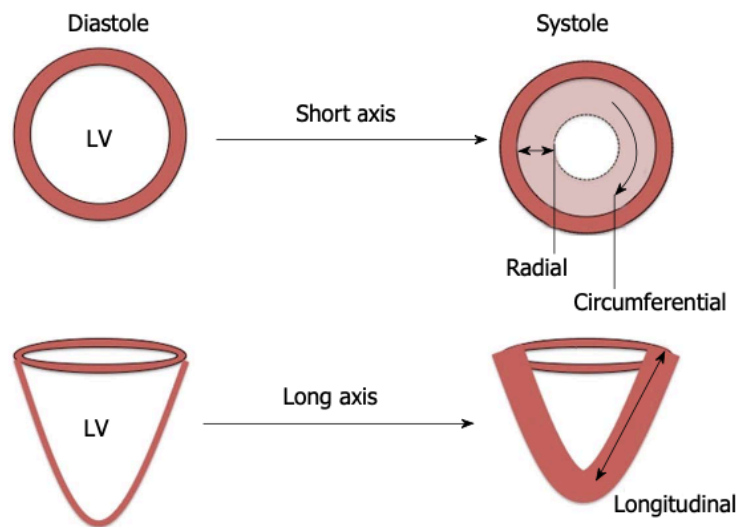


Abbildung 1 Myokardiale Kontraktion in drei Vektoren in der Kurz- und Langachse (80)

#### 2.4.1.2.1 CMR Strain

Die CMR basierte Strain-Diagnostik hat bis heute noch keinen Einzug in den klinischen Alltag gefunden (88). Es werden unter anderem spezielle Sequenzen benötigt, die nicht standardmäßig Teil der Protokolle sind und der Umgang mit der technischen Auswertung konnte bisher noch auf keine größeren Erfahrungswerte zurückgreifen. Außerdem bestehen bis heute keine klar definierten Aussagen bezüglich objektivierbarer Normwerte (89,90). In ersten Studien von *Zerhouni et al.* (88) im Jahre 1988 konnten Grundpfeiler für die Straindiagnostik auf CMR gestütztem Bildmaterial erarbeitet werden. Diese Arbeitsgruppe sprach von „myokardialen Tagging“, welches die Deformierung des Myokards während einer Herzaktion bestmöglich detektieren sollte.

Zu Beginn der CMR-Strain Analysen mussten von den Untersuchenden vor den CINE-Sequenzen Markierungen des Myokards („Tags“) vorgenommen werden. Diese Markierungen zeigten Linien, die senkrecht zueinander verliefen. Diese konnten im Anschluss während der Herzaktion von einer Software beobachtet werden, um mögliche Wandbewegungsstörungen ausfindig zu machen. Diese rein visuell detektierbare Auswertung, welche stark untersucherabhängig war, konnte über die Zeit durch halbautomatisches (FINDTAGS) und später durch vollautomatisches Pixeltracking (Harmonic Phase (HARP)) abgelöst werden. Schlussendlich setzte sich die HARP Methode durch, da bei dieser deutlich weniger Varianz in den Auswertungen zwischen unterschiedlichen Untersucher:innen bestand (79).

Jedoch brachte auch diese automatisierte Methode einige Schwierigkeiten mit sich. Die Sequenzen, die zusätzlich durchgeführt werden mussten, waren auf mehr Mitarbeit in Bezug auf repetitives Atemanhalten der Patient:innen angewiesen. Dieses war vor allem schwer erkrankten Patient:innen kaum zumutbar und teilweise nicht umsetzbar. Ebenfalls benötigten die Arbeiten beim post-processing deutlich mehr Zeit als bisher. Die zu beobachtenden „Tags“ wurden über die Zeit einer CINE-Sequenz immer schwieriger zu detektieren. Am Ende dieser Sequenzen zeigten die abgrenzbaren Konturen kein zufriedenstellendes Ergebnis (89).

Daraufhin gab es einige Ansätze zur Optimierung der Arbeitsprozesse. Beispielsweise Methoden der „Phase velocity mapping“, „Displacement encoding with stimulated echoes (DENSE)“ oder „Strain-encoded imaging (SENC)“. All diese Konzepte schafften kleine Verbesserungen ohne jedoch das grundlegendste Problem der zusätzlich benötigten Sequenzen und undeutlich werdenden Konturen zu beseitigen (79).

Jüngst entwickelte Software-Programme ermöglichen im Bereich des Post-processing mit routinemäßig erstelltem Bildmaterial der CMR, Berechnungen des Strains vorzunehmen. Diese werden aus den SSFP Cine-Sequenzen gewonnen und benötigen keine zusätzlichen Sequenzen. Mithilfe einer semiautomatisierten Software werden endo- und epikardiale Konturen manuell eingezeichnet. Für ein bestmögliches Ergebnis werden die Sequenzen aus der Enddiastole zur Auswertung herangezogen. Ähnlich wie bei den zuvor genannten „Tags“ wertet eine Software nun die Bewegungsmuster dieser Konturen aus. Diese Methode wird Feature-Tracking genannt und basiert auf dem Prinzip des „optical flow“ (81). Durch das semiautomatisiert gestützte manuelle Einzeichnen der Konturen verlieren diese im Verlauf einer Sequenz nicht an Deutlichkeit. Die bessere Abgrenzbarkeit auch am Ende einer Sequenz und die Möglichkeit des Zugriffs auf routinemäßig enthaltene Cine-Sequenzen in der CMR zeigen die erheblichen Vorteile der FT-CMR auf. Des Weiteren wirkt sich die Unterstützung der Software positiv auf die Inter- und Intraobservervariabilität aus (91,92).

FT-CMR ist eine vielversprechende Methode zur Berechnung und Analysierung von Strains. Neben der Möglichkeit des Gebrauchs von routinemäßig genutzten Cine-Sequenzen der CMR wird die Rate an Bildartefakten minimiert, indem semiautomatisierte Programme beim Erstellen von epi- und endokardialen Konturen unterstützend genutzt werden können. Nichtsdestotrotz gibt es auch bei dieser verbesserten Untersuchungsmethode Unsicherheiten. Das Angebot an Publikationen der letzten Jahre ist nach wie vor limitiert (81,91,93–96) und bedarf weiterer Validierung; vor allem bei der Frage nach Reproduzierbarkeit von Strain-Werten. Eine weitere Schwierigkeit wird durch das Angebot verschiedener Softwares bestimmt. Es scheint bedeutende Unterschiede im Bereich ebendieser zu geben, sodass derzeit noch keine allgemeine Übereinkunft bezüglich Referenzwerten vorliegt (95).

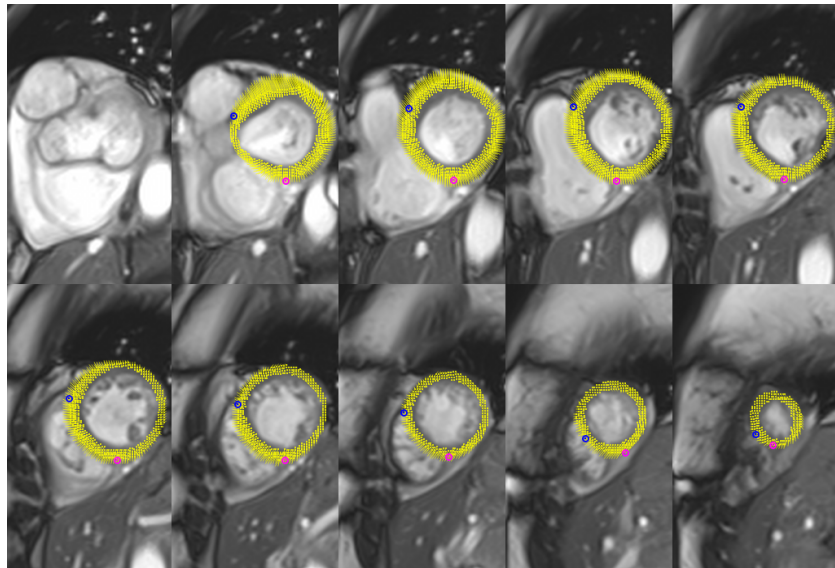


Abbildung 2 Graphische Darstellung eines Strains während der Sys- und der Diastole bei TTCM

#### 2.4.1.2.2 FT-CMR bei Gesunden

Erste FT-CMR Studien berichteten über gesunde Proband:innen mit relativ geringen Fallzahlen ( $n < 50$ ). Erste größere Metaanalysen konnten 659 Datensätze aus 18 Publikationen verwenden, um erste Referenzwerte zu erarbeiten. Diese sind durch die folgenden Faktoren allerdings immer noch stark in ihrer Objektivität beeinflusst: Die Metaanalyse griff auf Studien mit geringen Fallzahlen zurück, es wurden MRT-Geräte mit verschiedenen Feldstärken genutzt und es wurde ausschließlich die Software eines Programmherstellers (TomTec®) verwendet (96). Dabei zeigte sich, dass die Intra- und Interobservervariabilität vermutlich stark von der Erfahrung der jeweiligen Untersucher:innen abhängen.

Bei der Metaanalyse von *Vo et al.* (96) betrug der Mittelwert (MW) für den GLS  $-20.1\%$  (95% KI:  $-20.9\%$  bis  $-19.3\%$ ), der MW für den GCS  $-23.0\%$  (95% KI:  $-24.3\%$  bis  $-21.7\%$ ) und der MW für den GRS  $34.1\%$  (95% KI:  $28.5\%$  bis  $39.7\%$ ). Der GCS erwies sich als der stabilste Strain-Parameter und zeigte einen signifikanten Einfluss der Feldstärke. Die Parameter der GLS und GRS zeigten keine Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Software, Feldstärke, Sequenzen, EF oder die Größe des linken Ventrikels.

Bei Betrachtung von Studien der letzten Jahre, die sich mit Referenzwerten der linksventrikulären globalen Strains befassen, ist vor allem die Publikation von *Liu et al.* (97) zu erwähnen. Diese Studie befasste sich mit der 2D- und 3D-FT-CMR, um neue Ergebnisse in der Strainanalyse zu generieren. Bei 100 Proband:innen waren 50 Männer und 50 Frauen inkludiert. Das Alter staffelte sich von 20 bis 70 Jahren mit je 10 Männern und 10

Frauen pro Dekade. Die Normwerte für 2D-Strains wurden mit dem MW +/- einer SD angegeben. Für den GLS zeigten sich Werte von  $-19.8 \% \pm 2.9$ , für den GCS  $20.9\% \pm 3.6$  und für den GRS  $47.6\% \pm 15.4$ . In der Studie von *Liu et al.* wurde im Vergleich zu der Metaanalyse von *Vo et al.* eine andere Software (cvi42 Circle®) verwendet und die Feldstärke der eingesetzten MRT-Geräte betrug bei allen 1,5 Tesla.

Um diese Heterogenitäten in der aktuell vorhandenen Literatur weiter zu untersuchen, beschäftigten sich *Barreiro- Pérez et al.* (95) mit einer ähnlichen Studie. In dieser konnte herausgearbeitet werden, dass die zurzeit marktführenden Software Unternehmen (TomTec®, cvi42 Circle®, Medviso® und Medis®) für Strainanalysen signifikante Unterschiede zeigten. Jene wurden vor allem bei den globalen Strainparametern des GCS und GLS deutlich.

## 2.5 Indikationen für die kardiale MRT

Es gibt viele verschiedene Herzerkrankungen, die unter anderem mit einem Anstieg der Herzmuskelenzyme, akutem Brustschmerz und teilweise nicht-obstruierten Koronargefäßen einhergehen. Deren zugrundeliegende Pathophysiologie kann sehr unterschiedlich sein und ist klinisch nicht immer eindeutig zu diagnostizieren. Mit dieser Problematik haben sich einige Studien beschäftigt und gezeigt, dass die CMR eine zusätzliche Hilfe in der Diagnosefindung sein kann (23). Hieraus lassen sich die vielfältigen Indikationen für eine CMR ableiten. Die MRT imponiert mit seiner hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung, der Möglichkeit zur Gewebecharakterisierung mit der Detektion von myokardialen Ödemen und Fibrosen (Narbengewebe). Zudem gilt die MRT als Referenzstandard zu der Bestimmung von ventrikulären Volumina und Funktionen und besitzt eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit. Die oben vorgestellten Sequenzen einer CMR eignen sich je nach Pathologie besser oder schlechter, um zur finalen Diagnose zu gelangen (72,73).

## 2.6 Bedeutung des MRT bei der Verdachtsdiagnose MINOCA

Das CMR kann sowohl als diagnostisches als auch als prognostisches Mittel für Patient:innen mit Verdacht auf MINOCA genutzt werden (18).

In einer Studie von *Emrich et al.* (23) konnte mithilfe der CMR in über 90% der Fälle die ursächliche Pathologie bestimmt werden. Die CMR wurde im Median von 3 Tagen nach klinischer Präsentation durchgeführt. In diversen anderen Arbeiten konnte ebenfalls die diagnostische Aussagekraft der CMR deutlich gezeigt werden (7,18,30,34,71), obwohl die diagnostische Bedeutung stark variierte. Ein Erklärungsansatz der Variabilität wäre unter

Umständen die Nutzung verschiedener CMR-Protokolle oder der zeitliche Abstand zwischen klinischer Präsentation und der Durchführung einer CMR.

Der prognostische Wert der MRT hat in den letzten Jahren eine steigende Evidenz. Hierbei werden klassische Parameter, wie beispielsweise die EF oder das EDV weiterhin genutzt. Bislang ist noch unbekannt ob und inwieweit neuere quantitative Methoden, wie die Strain-Analyse, einen zusätzlichen prognostischen Wert haben.

### **2.6.1 Prognostischer Wert von klassischen CMR-Parametern bei V.a. MINOCA**

Patient:innen mit MINOCA stellen nach wie vor in der Notaufnahme ein diagnostisches Dilemma dar. Die zugrundeliegenden Ätiologien sind verschieden und bedürfen differenzierter und unterschiedlicher Behandlungen.

Eine Studie von *Dastidar et al.* (69), die 2019 publiziert wurde, beschäftigte sich mit der prognostischen Rolle der CMR und konventioneller Risikofaktoren in Bezug auf MINOCA. In das CMR inkludiert waren Cine-Sequenzen, T2-gewichtete Bilder und die Detektion von LGE. Es wurden 388 Proband:innen retrospektiv eingeschlossen. Die mediane Zeit zwischen Vorstellung und CMR betrug 37 Tage. Das Kollektiv konnte in 4 Subgruppen unterteilt werden: MI, AM, CMP und normales CMR. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass in 74% der Fälle mithilfe der CMR eine finale Diagnose gestellt werden konnte. Studienteilnehmende mit einer CMP wiesen die höchste Mortalität auf. Patient:innen mit einem MI zeigten die zweithöchsten Werte für die Mortalität. Ein multivariates Regressionsmodell ergab zwei unabhängige Prädiktoren für die Mortalität: Es handelte sich zum einen um die CMR-basierte Diagnosestellung einer CMP und zum anderen um das Vorliegen einer ST-Strecken-Erhöhung im EKG bei Einweisung.

Die Ergebnisse von *Vágó et al.* (98) zeigten ähnliche Resultate; hier konnten 86% der Untersuchten eine Diagnose durch CMR gestellt werden. In einer univariaten Cox-Regression zeigten sich die Diagnosen TTCM und MI, das Alter, Hypertension, Diabetes, weibliches Geschlecht, EF und die meisten Strain-Parameter als Prädiktoren für die Mortalität. Als unabhängige Prognoseparameter in der multivariaten Cox-Analyse imponierten die Hypertension und der circumferentielle linksventrikuläre Strain.

Eine neuere Studie aus dem Jahr 2021 von *Emrich et al.* (18) konnte eine finale Diagnosestellung in 98,6% der Fälle zeigen. Hier wurden ebenfalls Patient:innen mit MINOCA beobachtet. Es wurden 143 Studienteilnehmende eingeschlossen und über einen medianen Zeitraum von 4,2 Jahren beobachtet. Auch in dieser Kohorte zeigten Proband:innen mit einer

strukturellen Herzerkrankung das schlechteste Outcome. Die mediane Zeit zwischen Vorstellung und CMR betrug hier lediglich 3 Tage. Als signifikante Prognosefaktoren für ein primäres Ereignis konnten in einer multivariaten Cox-Regression folgende Werte dargelegt werden: Zeit bis CMR-Untersuchung, das Alter, und der enddiastolische Volumenindex (EDVI).

In einer vorherigen Arbeit von *M. Kros und T. Emrich* konnten bereits Ergebnisse anhand der Basisfunktionsparameter für das hier untersuchte Kollektiv herausgearbeitet werden. Die Diagnose hatte einen signifikanten Einfluss auf die Prognose; das Geschlecht und der laborchemische Parameter Troponin hingegen nicht (18).

Die relevantesten Funktionsparameter dieser Studie wurden mit der EF und EDVI abgebildet. Ob die LV-EF über oder unter 40% betrug, machte einen signifikanten Unterschied aus ( $p \leq 0.001$ ) (18). Die LV-EDVI zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied ( $p \leq 0.001$ ). Hier zeigte sich ein relevanter Unterschied, wenn die EDVI größer oder kleiner 100 ml/m<sup>2</sup> betrug (18).

Die Funktionsparameter des rechten Ventrikels wurden ebenfalls mit der RV-EF und -EDVI untersucht. Auch in dieser Unterscheidung bestand ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Prognose ( $p = 0.002$ ; Abbildung 10).

Bei der RV-EDVI zeigte sich ein geringeres, nicht signifikantes ( $p = 0.091$ ) Überleben für Patient:innen mit einer RV-EDVI > 100 ml/m<sup>2</sup>.

Eine erst kürzlich publizierte Arbeit von *Luis et al.* (99) beschäftigte sich ebenfalls mit der prognostischen Rolle von CMR in MINOCA. Über einen Zeitraum von 6 Jahren wurden 277 Studienteilnehmende eingeschlossen. Das Alter lag im Median bei 56.4 Jahren. 53% des Kollektivs war weiblich. Die Endpunkte wurden definiert als Myokardinfarkt, Herzversagen und „all-cause“ Mortalität.

CMR konnte zur Diagnosestellung von verschiedenen Erkrankungen beitragen. In diesem Kollektiv wurden 97 Proband:innen (43%) mit nicht-struktureller CMP, 55 Patient:innen (24%) mit MI, 27 Studienteilnehmende (12%) mit struktureller CMP und 1 Patient:in mit Lungenembolie identifiziert. In den übrigen 47 Patient:innen war das CMR unauffällig. Während eines 5-jährigen Follow-ups konnte mithilfe der Kaplan-Meier Analyse eine signifikante ( $p = 0.005$ ) Risikostratifizierung der CMR belegt werden. Im Vergleich zu CMR-basiertem Myokardinfarkt hatte die Gruppe mit „echtem“ MINOCA und unauffälliger CMR ein schlechteres Outcome und zeigte mehr primäre Endpunkte, welche definiert wurden als MACE (Major adverse cardiac events). Außerdem kam diesem Kollektiv eine schlechtere Guideline-gestützte Myokardinfarkt-Therapie zu.

Neben den klassischen CMR-Parametern sind derzeit weitere „quantitative“ Methoden wie die oben beschriebene Strain-Analyse wissenschaftlich interessant. Deshalb werden in den folgenden Kapiteln bestehende Literatur zum FT-Strain und MINOCA und den für eine Acute Myocardial Injury ursächlichen Kardiomyopathien beschrieben.

### **2.6.2 Prognostischer Wert von CMR-basiertem Strain bei V.a. MINOCA**

Aktuell gibt es kaum Studien, die sich mit der weiterführenden Frage beschäftigen, welchen Einfluss die Strain-Analyse auf die Prognose bei Patient:innen mit MINOCA hat.

*Vágó et al.* (98) publizierten 2020 eine Arbeit, in der sie sich dieser Frage gewidmet haben. Sie schlossen in dieser Studie 255 Patientinnen und Patienten mit akutem Brustschmerz ein. Eine Myokarditis konnte in 54% der Fälle diagnostiziert werden. Die Diagnose Myokardinfarkt konnte in 22% gestellt werden und 10% der Proband:innen litten unter einer TTCM. Nach spätestens 7 Tagen wurde eine relevante Koronarobstruktion mittels Koronarangiographie ausgeschlossen. Eine starke Assoziation zwischen CMR-Diagnose und Mortalität konnte statistisch gezeigt werden ( $p \leq 0.001$ ). Der Endpunkt dieser Studie wurde als „all-cause“ Mortalität definiert. Als prognostisches Mittel wurde das FT genutzt um zu eruieren, wie aussagekräftig die Strain-Analyse neben den herkömmlichen CMR-Parametern war. In univariaten Analysen konnten die der GLS, GCS, GRS und MDC (mechanical dispersion, defined as the SD of the time-to-peak circumferential Strain) des LV als Prädiktoren für die Mortalität herangezogen werden. Im multivariaten Modell hingegen zeigten lediglich eine vorbestehende Hypertension und der MDC einen unabhängigen prognostischen Wert.

### **2.6.3 Prognostischer Wert des FT-CMR bei Myokardinfarkt**

FT-CMR wurde in den letzten Jahren vermehrt als mögliches Instrument zur Risikostratifizierung genutzt. Einige Arbeiten setzten sich vor allem mit FT bei Patient:innen mit einem Myokardinfarkt auseinander. Alle folgenden Studien haben gemein, dass sie einen prognostischen Mehrwert mithilfe der Strain-Analyse und FT zeigen wollten.

*Eitel et al.* (100) publizierte 2018 eine multizentrische Studie (15 Zentren) mit 1.235 Studienteilnehmenden. Davon erlitten 795 einen STEMI und 440 einen NSTEMI. Der primäre Endpunkt dieser Arbeit wurde als MACE definiert und wurde bis 12 Monate nach Infarkt beobachtet. Nach erfolgter PTCA wurden zusätzlich zu den etablierten Risikoparametern mithilfe des FT die GLS, GCS und GRS analysiert. Der GLS imponierte

dabei als stärkster unabhängiger Prädiktor. Neben der LV-EF und der Bestimmung der Infarktgröße zeigte sich der GLS als zusätzlicher prognostischer Marker der Mortalität.

Eine andere Arbeit zur Prognoseevaluierung mittels FT in Proband:innen mit erstmals auftretendem STEMI wurde ebenfalls 2018 von *Nucifora et al.* (101) veröffentlicht. Sie schlossen 180 Probandinnen und Probanden in die Studie ein und untersuchten unter anderem den prognostischen Wert des GCS. Der GCS zeigte einen signifikanten und unabhängigen prognostischen Mehrwert für das Outcome. Zusätzlich zu Variablen der Klinik und der CMR half der GCS hier bei der prognostischen Einschätzung dieses Kollektivs.

*Gavara et al.* (102) versuchte 2018 ebenfalls den prognostischen Wert der Strain-Analyse in Patientinnen und Patienten mit akutem Myokardinfarkt zu belegen. Es wurden 323 Studienteilnehmende nach STEMI untersucht. MACE wurde mit abnormen Werten der GLS, GCS und GRS assoziiert. In der multivariaten Analyse hingegen konnte der GLS keinen zusätzlichen unabhängigen Prädiktor abbilden.

Eine weitere Multi-Center Studie wurde 2019 von *Stiermaier et al.* (103) publiziert. Hier wurden 1082 Patient:innen mit akutem Myokardinfarkt untersucht und über 12 Monate nach Ereignis beobachtet. Der primäre Endpunkt wurde ebenfalls als MACE definiert. Studienteilnehmende mit MACE (n = 73) hatten eine signifikant beeinträchtigte circumferential uniformity ratio estimates ( $p \leq 0.001$ ) und radial uniformity ratio estimates ( $p \leq 0.001$ ) im Vergleich zu Proband:innen ohne Endpunkt. Die Strain-Analysen zeigten in der Gesamtkohorte keinen zusätzlichen prognostischen Wert. Allerdings hatten sie bei Patient:innen mit einer LV-EF > 35% (n = 959) einen unabhängigen prognostischen Nutzen in der multivariaten Cox-Regression ( $p \leq 0.033$ ).

Eine neuere Arbeit von *Romano et al.* (104) beschäftigte sich mit FT bei Proband:innen (n = 535), die sich einer CMR Stressperfusion unterzogen haben. Über einen Zeitraum von 1,5 Jahren hatten 83 Patient:innen ein Ereignis in Form eines MACE. Der Median des GLS bei der CMR Stressperfusion lag bei -19%. Diejenigen, deren GLS größer war, hatten signifikant mehr Ereignisse ( $p \leq 0.001$ ) als die Teilnehmenden mit GLS < Median. Der unter Stressperfusion erhobene GLS war signifikant mit dem Risiko von MACE assoziiert. Der GLS konnte neben klinischer und CMR basierter Risikofaktoren wie Ischämie, EF und LGE einen zusätzlichen Nutzen als prognostischer Marker darstellen (HR: 1.267,  $p \leq 0.001$ ).

#### **2.6.4 Prognostischer Wert des FT-CMR bei Acute Myocardial Injury**

In unserer Studie wurde das Kollektiv aufgeteilt in „echtes“ MINOCA und Acute Myocardial Injury. Zu der Gruppe Acute Myocardial Injury zählten wir die Erkrankungen der Myokarditis, CMP, HHD und TTCM. Aktuell gibt es keine Studien, die sich mit dieser Kohorte der Acute Myocardial Injury und FT-CMR dediziert auseinandergesetzt haben. Es existieren allerdings verschiedene Publikationen, die sich mit dem prognostischen Wert von FT-CMR in den unterschiedlichen Erkrankungen beschäftigt haben.

#### **2.6.5 Prognostischer Wert des FT-CMR bei Akuter Myokarditis**

Bei bis zu 30% der Patient:innen mit gesicherter AM durch EMB und normwertiger EF zeigte sich innerhalb von 6 Jahren nach Diagnosestellung eine symptomatische Herzinsuffizienz (35). Publikationen basierend auf FT-CMR in diesem Kollektiv versuchten herauszufinden, ob Patient:innen mit initial normwertiger EF und im Anschluss symptomatischer Herzinsuffizienz frühzeitig hätten detektiert werden können (34).

Die Arbeitsgruppe von *Baeßler et al.* (34) beschäftigte sich effektiv mit dieser Frage. Sie untersuchten ein Kollektiv von 14 erkrankten Proband:innen mit Verdacht auf eine AM, denen laut Lake Louise-Kriterien jedoch keine AM diagnostiziert werden konnte. Die Strain-Analyse dagegen konnte den Verdacht der AM trotz unauffälliger EF bestätigen. Es wurden sowohl links- als auch rechtsventrikuläre Strain-Parameter betrachtet und die folgenden wiesen relevante Unterschiede auf. Der LV-GCS und der RV-GCS schienen bei der ersten Betrachtung gute Prädiktoren zur Erkennung einer AM zu sein. Die Trennlinie zwischen einem gesunden Kollektiv und dem nach Lake Louise-Kriterien unauffälligen Proband:innen wurde mit Werten vom RV-GCS größer als  $-0,77 s^{-1}$  bestimmt. Bei der Bestimmung des Cut-Offs vom LV-GCS lagen die Werte  $< 29\%$  vor. Diese Trennungen führten zu einer Sensitivität von 70% und einer Spezifität von 90%. Erhöhte man die Vortestwahrscheinlichkeit, indem Patient:innen betrachtet wurden, die schon im herkömmlichen CMR Auffälligkeiten zeigten, betrug die Sensitivität 89% und die Spezifität 80%. Die hier gezeigte Kollektivgröße von 14 Menschen mit unauffälliger EF, nicht erreichten Lake Louise-Kriterien und Verdacht auf AM zeigt jedoch eine fragliche Repräsentation der Gesamtbevölkerung.

Eine weiterführende Studie mit größeren Proband:innenzahlen ( $n = 67$ ) mit Verdacht auf AM und normwertiger EF konnte den prädiktiven Nutzen des RV-GCS jedoch nicht bestätigen. Als Resultat dieser Arbeit war lediglich der positive Nutzen des LV-GCS zu sehen. In Zusammenschau der Studienergebnisse scheint dieser Strain-Parameter vor allem als zusätzliche Variable in Kombination mit weiteren diagnostischen Ansätzen zur Unterscheidung

zwischen gesund und krank sinnvoll. Die wichtigsten diagnostischen Mittel neben der Strain-Analyse stellen das CMR basierte T2 Mapping und das Detektieren von LGE dar. Mit diesen multiparametrischen Ansätzen konnte eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 82% erreicht werden.

Eine kürzlich publizierte Arbeit (2020) von *Fischer et al.* (105) untersuchte an einem großen Kollektiv (n = 740) den prognostischen Nutzen der FT-CMR an Proband:innen mit klinisch vermuteter Myokarditis. In diesem Kollektiv erfüllten 455 Patientinnen und Patienten die Diagnosekriterien nach durchgeführter CMR. Diese Kohorte wurde über einen medianen Zeitraum von 3.9 Jahren beobachtet. Der GLS konnte in der univariaten Analyse signifikant mit dem Auftreten von MACE assoziiert werden. Selbst in der multivariaten Cox-Regression zeigte sich der GLS, neben klinischen Variablen, wie Geschlecht, Alter, BMI und Stärke der Symptome, als unabhängiger Prädiktor für das Outcome (HR: 1.21,  $p \leq 0.001$ ). Ebenfalls in die multivariate Analyse wurden CMR-Parameter, wie die LV-EF und die Präsenz von LGE, miteinbezogen und zeigten somit, dass der GLS einen zusätzlichen prognostischen Parameter für Patient:innen mit Myokarditis darstellt.

### **2.6.6 Prognostischer Wert des FT-CMR bei Kardiomyopathien**

Aktuell finden sich in der Literatur immer noch wenige Arbeiten zur diagnostischen und vor allem prognostischen Rolle von FT-CMR in Patient:innen mit chronischen Herzerkrankungen wie beispielhaft einer Kardiomyopathie.

Das Spektrum der Erkrankungsmuster von Patient:innen mit einer Kardiomyopathie ist groß. Betrachtet man Proband:innen mit einer hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) fällt die progrediente Hypertrophie des Myokards des zuerst betroffenen linken Ventrikels auf. Diese morphologische Veränderung ähnelt sehr dem Prozess bei Menschen mit HHD. Eine Studie von *Neisius et al.* (106) versuchte mithilfe von FT-CMR basierter Strain-Analyse, diese beiden Erkrankungen zu unterscheiden. Es wurden dabei 224 Studienteilnehmende eingeschlossen, von welchen 53 an einer HHD und 107 an einer HCM litten. 64 Gesunde konnten als Kontrollgruppe akquiriert werden. Alle Proband:innen unterzogen sich einer CMR Untersuchung an einem 1,5 Tesla MRT-Gerät. Neben dem GLS wurde zusätzlich natives myokardiales T1-Mapping und LGE genutzt. Die Ergebnisse zeigten, dass der GLS in der Gruppe der HCM Patient:innen signifikant höher war als im HHD- oder Kontroll-Kollektiv. Zusätzlich wurde der Einfluss des GLS mit dem LV-Mass-Index und der LV-EF assoziiert. In HCM Patient:innen konnte sogar zusätzlich eine Verbindung zu T1-Mapping und LGE gezeigt werden. Der Einfluss des GLS in dieser Arbeit stellt einen vergleichbaren Nutzen zur

Differenzierung der Erkrankungen dar, wie der des LV-Mass-Index, der LV-EF oder des T1-Mappings und des LGE.

Eine große Multi-Center Studie (4 US-amerikanische medizinische Zentren) wurde 2018 von *Romano et al.* (107) publiziert, um den prognostischen Einfluss von FT-CMR bei Patient:innen mit ischämischer (IDCM) und nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie (NIDCM) zu untersuchen. Von den 1.012 Probandinnen und Probanden starben 133 im Zeitraum des Follow-Ups von 4.4 Jahren. Durch Kaplan-Meier Analysen konnte gezeigt werden, dass das Risiko der Mortalität signifikant mit einem reduzierten GLS zusammenhängt ( $p \leq 0.001$ ). Je 1% Reduktion des GLS stieg das Risiko zu versterben um 89.1%. Zusätzlich zu bekannten klinischen und CMR basierten Risikoparametern, wie der EF und dem LGE, erwies sich der GLS als unabhängiger Prädiktor der Mortalität. Dieser prognostische Mehrwert konnte sowohl in der Gruppe von IDCM (HR: 1.942 pro %;  $p \leq 0.001$ ) als auch bei Patient:innen mit NIDCM (HR: 2.101 pro %;  $p \leq 0.001$ ) gesehen werden.

### **2.6.7 Prognostischer Wert FT-CMR bei HHD**

Bei der Literaturrecherche fiel auf, dass sich aktuell nur wenige Arbeitsgruppen mit FT-CMR in Verbindung mit Patient:innen beschäftigt haben, die an einer HHD erkrankt sind. Die häufigsten Publikationen widmeten sich der SPE basierten Bildgebung des GLS.

Eine retrospektive Studie von *Saito et al.* (108) betrachtete 72 Proband:innen, die an einer HHD litten. In einem Risikoscore (bestehend aus dem Vorliegen von Vorhofflimmern, einer konzentrischen Ventrikelhypertrophie und dem Alter) konnte dem GLS ein zusätzlicher Nutzen zugesprochen werden. Dieser Risikoscore wurde für schwere kardiologische Komplikationen erhoben.

Differenziert man das Patient:innenkollektiv der HHD weiter, konnte in weiteren Studien gezeigt werden, dass es einen Zusammenhang zwischen an HFpEF erkrankten Menschen, der Hospitalisierungsrate und einem verminderten GLS gibt (109). In einer Studie von *Galderisi et al.* zeigte sich der GLS hier als überlegener Parameter für die systolische Dysfunktion verglichen mit der EF (109).

In einer großen Multi-Center Studie von *Romano et al.* (110) untersuchten die Autor:innen welchen prognostischen Einfluss die Strain-Analyse und mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) bei Patient:innen mit einer Hypertension haben. 1.735 Proband:innen mit einer bekannten Hypertension und einer Indikation für CMR wurden in diese Studie eingeschlossen. Der primäre Endpunkt wurde definiert als all-cause death. Über eine mediane

Follow-Up Periode von 5.1 Jahren starben 235 Patientinnen und Patienten. Der GLS konnte in der multivariaten Analyse einen unabhängigen Prädiktor für das Outcome bei Menschen mit einer Hypertension zeigen (HR: 1.180;  $p \leq 0.001$ ).

Durch die bisher vorliegenden Daten zu FT-CMR in Patient:innen mit HHD wird darüber diskutiert, welche Rolle das frühe Detektieren dieser chronischen progressiven Erkrankung haben könnte. Das Erkennen der Menschen, die sich in einem frühen Stadium mit einer reaktiven subepikardialen Hypertrophie befinden, könnte für die prognostische Rolle der Strain-Analyse von großer Bedeutung sein (7).

### 2.6.8 Prognostischer Wert FT-CMR bei TTCM

Eine Publikation von *Stiermaier et al.* (111) befasste sich kürzlich mit der prognostischen Rolle von FT-CMR und Strain-Analyse in diesem Kollektiv. Es wurden 147 Patient:innen in diese Studie eingeschlossen. Die Follow-Up Zeit betrug im Median 3 Jahre. Es konnte gezeigt werden, dass unter anderem der GLS signifikante Unterschiede in Bezug auf die Mortalität aufwies ( $p = 0.029$ ). In einer multivariaten Cox-Regression konnte der GLS allerdings nicht als unabhängiger Prädiktor bestehen. Hier waren Komorbiditäten wie kardiales Vorhofflimmern oder ein bestehender Diabetes Mellitus alleinige unabhängige prognostische Marker.

Eine weitere Arbeit von *Stiermaier et al.* (112) betrachtete die globalen Strain-Parameter von Proband:innen mit TTCM verglichen mit denen von Patient:innen mit NSTEMI, STEMI und einem gesunden Vergleichskollektiv. Die Größe der Subgruppen war mit je 20 Studienteilnehmenden gering. Es wurden 141 Studienteilnehmende mit einer TTCM in diese Studie eingeschlossen. Die Follow-Up Zeit betrug im Median 3,1 Jahre, in welcher 127 Patient:innen nachbeobachtet werden konnten. Signifikante Unterschiede konnten für den GLS ( $p \leq 0.01$ ) und den GCS ( $p \leq 0.01$ ) bei der apikalen Ballonierung beobachtet werden. Der GRS war bei Patient:innen mit basaler Ballonierung am geringsten ( $p \leq 0.01$ ). Strain-Parameter fielen signifikant geringer in TTCM als in NSTEMI aus. Allerdings zeigten sich die reduzierten Strain-Werte der TTCM und STEMI ähnlich. Das Langzeitüberleben konnte weder mit dem GCS noch dem GRS assoziiert werden. Der GLS dagegen wurde als Parameter identifiziert, der potentiell Einfluss auf die langfristige Risikostratifizierung haben könnte ( $p \leq 0.02$ ).

Die rechtsventrikulären Strain-Werte wurden ebenfalls in einer Arbeit von *Steinmaier et al.* (113) untersucht. FT-CMR wurde in 134 Patientinnen und Patienten durchgeführt, um den RV-GLS zu analysieren. Zusätzlich wurde mithilfe von „sole visual assessment“ detektiert, bei welchen Studienteilnehmenden eine rechtsventrikuläre Beteiligung besteht.

Der peak-RV-GLS betrug im Median -19%. Segmentale Analysen zeigten, dass sich die primären Kontraktionsanomalien in den apikalen Bereichen des rechten Ventrikels befanden. „Sole visual assessment“ identifizierte 38 Patient:innen (28%) mit rechtsventrikulärer Beteiligung. Diese Probanden und Probandinnen zeigten eine größere Langzeitmortalität, die jedoch nicht signifikant war ( $p = 0.31$ ). Der optimale Cut-Off des RV-GLS betrug -17,24%. Nach dieser Einteilung gehörten 41% ( $n = 55$ ) zu einer Hochrisikogruppe. Verglichen mit Teilnehmenden mit normalem RV-GLS stieg ihr Risiko für die Mortalität signifikant ( $p = 0.03$ ) an.

Zusammenfassend konnte in diversen Arbeiten bislang gezeigt werden, dass das CMR ein sehr wirksames diagnostisches und prognostisches Mittel darstellt, um Patient:innen mit MINOCA nach ihrer Ätiologie einzuteilen und ihnen zeitnah einer zielgerichteten Behandlung zukommen zu lassen.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

#### **3.1.1 Allgemeines**

In dieser retrospektiven Single-Center-Studie wurden Patienten und Patientinnen innerhalb eines dreijährigen Zeitraums zwischen September 2014 und 2017 mit akutem Brustschmerz, erhöhten Herzenzymen und nicht obstruierten Koronararterien in einer durchgeführten Koronarangiographie eingeschlossen. Alle Patient:innen präsentierten sich mit dem klinischen Verdacht auf ein ACS in der Chest Pain Unit der Universitätsmedizin Mainz. Der Troponin-Verlauf sprach für eine akute myokardiale Ischämie. Nach den aktuellen Europäischen Leitlinien (114,115) erfolgte bei allen Patient:innen ein 12-Kanal-EKG sowie die Abnahme kardialer Biomarker und 20 Minuten nach Ankunft in der CPU die Durchführung einer Echokardiografie. Relevante Koronararterienstenosen konnten aufgrund der Befundkonstellation nicht ausgeschlossen werden, sodass binnen 12 Stunden eine Koronarangiografie durchgeführt wurde.

Nachdem in der Koronarangiografie keine relevanten Stenosen (> 50%) detektiert werden konnten, wurde anschließend im Median von 3 Tagen bei den Proband:innen eine CMR durchgeführt, um einen akuten Myokardinfarkt auszuschließen und um eine mögliche Ursache für die Beschwerden geben zu können. Die Endpunkte wurden mithilfe von einem Telefoninterview und oder der Analyse der medizinischen Akte durchgeführt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug  $1534 \pm 409$  Tage nach dem CMR.

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt (837.504.12(8605-F)). Dies betraf die Durchführung des Telefoninterviews sowie die Analyse der Patient:innenakten im Verlauf. Die MR-Tomografien waren alle klinisch indiziert worden.

#### **3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Zu den Einschlusskriterien der Studie gehörten der klinische Verdacht auf ein ACS, keine relevanten Stenosen der Koronargefäße in der Koronarangiografie, ein qualitativ reproduzierbares Kardio-MRT und eine Verfügbarkeit von Follow-up Daten.

Exkludiert wurden Patient:innen, die bereits zu einem früheren Zeitpunkt einen Myokardinfarkt erlitten haben, die auf Grund allgemeiner Kontraindikationen (z.B. Herzschrittmacher, Klaustrophobie) nicht im MRT untersucht werden konnten, kein bestehendes Follow-up

vorhanden war und eine schlechte Qualität der MRT-Untersuchung aufwies, die eine Berechnung der Strain-Parameter nicht zuließ. Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien konnten insgesamt 142 Patient:innen in die Studie eingeschlossen werden.

### **3.1.3 Endpunkte und Follow-Up**

Die Endpunkte dieser Studie wurden mittels Telefoninterview und Einsicht in die jeweiligen medizinischen Akten bestimmt.

Primäre Endpunkte wurden definiert als MACE (major adverse cardiac events). Hierzu zählten Tod, Apoplex, kongestive Herzinsuffizienz, rezidivierende Hospitalisierung und interventionelle oder chirurgische Eingriffe.

Die sekundären Endpunkte bezogen sich auf die Einleitung einer medikamentösen Therapie hinsichtlich Antikoagulation, die Einnahme von Antihypertensiva oder deren Kombination.

### **3.1.4 Beschreibung des Vergleichskollektivs**

Das Vergleichskollektiv, welches zur Kontrolle genutzt wurde, bestand aus 64 Freiwilligen, die im Rahmen einer prospektiven Studie zur Erhebung von Normalwerten untersucht wurden. Als Ausschlusskriterien wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren wie eine positive Raucheranamnese, das Vorliegen von Diabetes mellitus und eine positive kardiale Krankheitsanamnese festgelegt. Weiterhin wurden Personen ausgeschlossen, bei denen in der CMR abnormale Ventrikeldimensionen oder LGE nachgewiesen wurden. Von den ursprünglich 64 Teilnehmenden mussten daher eine Person aufgrund einer bisher unbekanntes kardialen Erkrankung und zwei weitere aufgrund fehlender Cine-Sequenzen aus der Studie ausgeschlossen werden, sodass 61 gesunde Proband:innen verblieben. Davon waren 52.5% Männer (n = 32) und 47.5% Frauen (n = 29). Das Durchschnittsalter betrug 48 Jahre, mit einem Minimum von 21 und Maximum von 72 Jahren.

## **3.2 MRT-Untersuchung**

Die MRT-Untersuchung erfolgte an einem 1,5 Tesla-Gerät (Magnetom Sonata<sup>®</sup>, Maestro Class, Siemens Medical Solution, Erlangen, Germany). Zur Signaldetektion wurde eine 6-Kanal Body-array Spule, sowie die im Tisch integrierte Spine-array Spule auf Herzhöhe verwendet. Ein MR-kompatibles aktives EKG-System ermöglichte eine EKG-Triggerung

während der Messungen. Alle Patient:innen wurden für diese Untersuchung in Rückenlage positioniert.

Die Funktion der globalen und regionalen Ventrikel wurde mit Hilfe von CINE-Imaging aufgenommen. Hierfür wurde eine segmentierte SSFP (steady-state free precession) Pulssequenz verwendet. Um den gesamten linken Ventrikel abbilden zu können, wurden sowohl in horizontaler und vertikaler Langachse als auch in Kurzachsenorientierung alle 10mm ein Bild generiert. Die typische in-plane Auflösung betrug  $2.0 \times 1.5 \text{ mm}^2$ , mit einer Schichtdicke von 6.0 mm, einem Schichtabstand von 4.0 mm. Die Repetitions- und Echozeiten (TR) / (TE) betragen 3.02/1.51 ms. Der Flipwinkel  $\alpha$  lag bei  $60^\circ$  und die zeitliche Auflösung entsprach 33.22 ms. Eine parallele Bildakquisition wurde mit dem Algorithmus GRAPPA (generalized autocalibrating partially parallel acquisition) ausgeführt. Der Beschleunigungsfaktor lag bei 2 und es wurden 33 Referenzlinien aufgenommen.

Für die ödem-sensitive Bildgebung wurde eine triple inversion recovery turbo spin echo Sequenz (TIRM) genutzt, die in denselben Lang- und Kurzachsen Ebenen wie die Cine-Bildgebung aufgenommen wurden (TE, 60 ms; TR,  $2 \times \text{RR-Intervall}$ ; Inversion Time (TI), 170 ms; Schichtdicke 10 mm; Flipwinkel  $\alpha$   $180^\circ$  und Pixelgröße,  $2.3 \times 1.3 \text{ mm}^2$ ). Diese Sequenz wurde mit der integrierten Body Spule aufgenommen.

Bei jeder MRT-Untersuchung wurden 0.2 mmol Gadolinium DTPA (Magnevist<sup>®</sup>; Bayer Vital, Leverkusen) pro Kilogramm (kg) Körpergewicht als Kontrastmittel injiziert. Die Aufnahmen zur Darstellung Kontrastmittel aufnehmender Myokardareale wurde 10 Minuten nach intravenöser Kontrastmittelapplikation angefertigt. Dabei wurde eine T1-gewichtete inversion recovery turbo FLASH Sequenz verwendet. Auch diese LGE-Aufnahmen wurden in den identischen Lang- und Kurzachsen Ebenen angefertigt (TE, 4.38 ms; TR,  $2 \times \text{RR-Intervall}$ ; Flipwinkel  $\alpha$   $25^\circ$ ; Pixelgröße,  $1.4 \times 1.8 \text{ mm}^2$ ; Schichtdicke, 8 mm und Schichtabstand, 2 mm). TI schwankte zwischen 260 und 320 ms und wurde während der Akquisition ca. jede Minute 10 ms erhöht.

### **3.3 MRT-Analyse**

Die qualitative Interpretation erfolgte durch zwei erfahrene Auswerter:innen ohne Vorwissen der klinischen Details. CINE-Bilder wurden überprüft, um regionale Wandverdickungen und abnorme Wandbewegungen zu beurteilen. Fettsupprimierte TIRM-Bilder wurden auf Bereiche mit hoher Signalintensität und der Vermutung von Ödembildung untersucht. Die Signalintensitäten von Myokard und Skelettmuskel werden hier im Verhältnis zueinander betrachtet. Eine Quotient von  $> 1.9$  wurde als Vorhandensein eines myokardialen Ödems gewertet (116).

Die LGE-Bilder wurden auf das Vorhandensein von mikrovaskulärer Obstruktion und Gadoliniumanreicherung analysiert. Innerhalb der myokardialen Schichten sind hier z.B. subendokardiale, subepikardiale oder transmurale Bereiche und ihre dazugehörigen Segmente zu finden.

Die Segmentanalyse des linken Ventrikels wurde mit dem 17-Segment Model der American Heart Association durchgeführt (117).

Basierend auf der Bildanalyse wurde ein Myokardinfarkt diagnostiziert, wenn subendokardial oder transmural Late enhancement in einem Versorgungsgebiet einer Koronararterie, begleitet von Ödem und regionalen Wandbewegungsstörungen (Hypo- oder Akinesie) gefunden wurde (24,118).

Patient:innen mit fokalem oder diffusem Ödem, welches keinem Bereich einer Koronararterie entsprach, und LGE in wenigstens einem Segment der subepikardialen oder mittventrikulären Schichten des Myokards, wurde die Diagnose Myokarditis gestellt. In diesen Fällen zeigte die CINE-Bildgebung entweder normale oder schwach reduzierte globale systolische Funktionen oder keine regionalen Wandbewegungsstörungen (116).

Die TTCM wurde in Patient:innen mit dyskinetischen myokardialen Segmenten diagnostiziert, die in der CINE-Bildgebung mit einem ballonartig erweitertem Ventrikel imponierten. Der linksventrikuläre Apex war von dieser Veränderung meist betroffen, wohingegen es keinem Territorium einer Koronararterie entsprach. Zusätzlich war eine geringe bis moderate Reduktion der linksventrikulären systolischen Funktion zu erkennen. Ein myokardiales Ödem war in den dysfunktionalen Segmenten präsent (119).

Die DCM wurde in Patient:innen mit einem erhöhten enddiastolischen Volumenindex und reduzierter systolischer Funktion diagnostiziert. Normalerweise lag ein Ödem in der fettsupprimierten Bildgebung nicht vor. Wenn es zu einer Anreicherung von Gadolinium kam, zeigten die Bilder vorwiegend mittmyokardiale Verteilungsmuster. Prädilektionsstelle war das interventrikuläre Septum.

Die Diagnose einer left ventricular noncompaction (LVNC) wurde in Patient:innen gestellt, wenn deutliche linksventrikuläre Trabekelisierungen zu sehen waren und wenn die trabekuläre Masse mehr als 20% der gesamten LV-Myokards ausmachte. Diese Patient:innen wiesen auch eine Beeinträchtigung der linksventrikulären systolischen Funktion und hochnormale Volumina auf (120,121).

Bei Patient:innen, die sich mit einer enddiastolischen Wandverdickung des interventrikulären Septums  $\geq 13$  mm, einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels und einer gut

erhaltenen oder nur leicht reduzierten LV systolischen Funktion vorstellten, wurde eine vorliegende HHD vermutet. Teilweise wurde dies von diffusem linksventrikulärem Ödem und Gadoliniumanreicherungen im mittventrikulären und subepikardialen Bereich in der LGE-Bildgebung begleitet (122–124). Eine Wandverdickung  $\geq 18$  mm und eine hochnormale myokardiale Masse wurde als diagnostisch für eine HCM gewertet (123–125).

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) wurde in Patient:innen diagnostiziert, die entweder eine rechtsventrikuläre Akinesie oder Dyskinesie oder eine asynchrone Kontraktion des rechten Ventrikels aufgewiesen haben. Weitere Hauptkriterien einer ARVC sind ein erhöhter RV-Volumenindex das Verhältnis zwischen rechtsventrikulärem von  $\geq 110$  ml/m<sup>2</sup> bei Männern und von  $\geq 100$  ml/m<sup>2</sup> bei Frauen sowie eine rechtsventrikuläre EF von  $\leq 40\%$ . Nebenkriterien für die Diagnose einer ARVC sind RV-Volumenindex von  $\geq 100$  und  $\leq 110$  ml/m<sup>2</sup> bei Männern und von  $\geq 90$  und  $< 100$  ml/m<sup>2</sup> bei Frauen sowie eine rechtsventrikuläre EF von  $\geq 40$  und  $\leq 45\%$ .

### **3.3.1 Basis-Funktionsparameter- und Strain-Analyse**

Zur Berechnung der Basis-Funktionsparameter, wie z.B. die Ejektionsfraktion (EF), die myokardiale Masse und das Volumen des linken Ventrikels wurden die Kurzachsen-Cine-Aufnahmen herangezogen. Hierfür wurde eine semi-automatisierte Software (Circle, cvi42®, Calgary, Canada) genutzt. Alle ventrikulären Volumina wurden auf die Körperoberfläche (KÖF) der Patient:innen normiert.

Für die Kalkulation und Analyse der Strain-Parameter wurden Kurz- und Langachsen CINE-Datensätze verwendet. Nach semi-automatischer Konturierung des rechten und linken Ventrikels wurden diese im Anschluss von den Untersucher:innen bedarfsweise manuell korrigiert (Abbildung 3). Durch die manuelle Korrektur wurden die enddiastolischen und -systolischen Start- und Zielpunkte der Sequenz teilweise neu festgelegt. Als Enddiastole wurde der Punkt mit dem visuell geringsten Blutvolumen und als Endsystole der Punkt mit dem größten Blutvolumen ausgewählt, woraufhin die epikardialen Konturen präzise bestimmt werden konnten.

Die basisnahe Schicht in der Kurzachse, die einen Myokardanteil von mindestens 50% aufwies, wurde als Erste ausgewählt. Alternativ wurde die Schicht genutzt, welche in der Langachse dem linksventrikulären Ausflusstrakt räumlich am nächsten gelegen war. Alle Schichten, die weiter vom Ventrikel entfernt waren, wurden konsequenterweise von der Berechnung ausgeschlossen, weil diese als nicht relevant betrachtet wurden.

Der Algorithmus zur Strain-Analyse zeichnete automatisch die Insertionspunkte des rechten Ventrikels ein. Diese markierten den spezifischen Abschnitt der linksventrikulären Kurzachsenansicht, an dem der rechte Ventrikel eindeutig abgrenzbar war, und dienten der Segmentierung. Diese Segmentierung ist besonders für die Berechnung regionaler Strain-Parameter von entscheidender Bedeutung.

Die Berechnung der GCS und GRS basierte auf den Cine-Sequenzen der Kurzachse. Für die Analyse wurden alle Schichten berücksichtigt, die in der enddiastolischen und -systolischen Phase einen vollständig geschlossenen eingezeichneten epikardialen Ring aufwiesen. Schichten, die einen Abschnitt des linksventrikulären Ausflusstrakts beinhalteten, wurden konsequent ausgeschlossen. Diese Auswahl der relevanten Schichten erfolgte durch einen automatisierten Algorithmus.

Für die Bestimmung des GLS wurden die Aufnahmen des Zwei- und Vierkammerblickes der Langachse herangezogen. Dabei war es essenziell einen gemeinsamen Zeitpunkt der Enddiastole und -systole in den Lang- und den Kurzachsenabschnitten zu bestimmen.

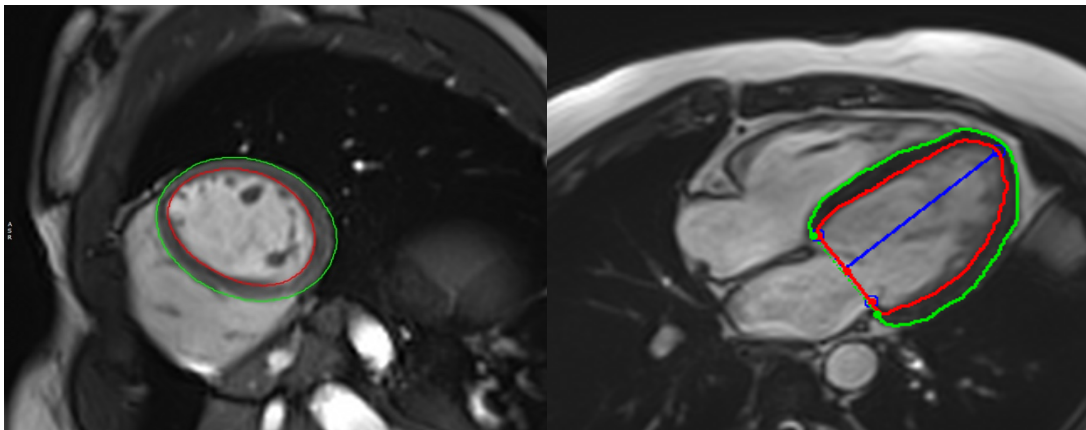


Abbildung 3 Enddiastolische endo- und epikardiale Konturen in Kurz- und Langachse bei Myokarditis

### 3.4 Ermittlung von Cut-Off-Werten

Zur Ermittlung von Cut-Off-Werten für normale und abnormale Strain-Parameter wurden die 61 gesunden Proband:innen aus einer prospektiven Studie zur Ermittlung von Normalwerten herangezogen (Ethik-Nummer T1T2T3). Identisch mit der oben beschriebenen Methodik wurden auch bei diesen Patient:innen mithilfe der Software cvi42<sup>®</sup> Strain-Parameter erstellt. Es wurde festgelegt, dass ein Strain als pathologisch zu betrachten ist, sobald er um mehr als zwei Standardabweichungen von dem Mittelwert des gesunden Kollektivs abweicht.

### 3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Softwarepaket SPSS 21 (Statistical Package for the Social Science, IBM).

Für die Deskription der stetigen Größen dienten der Mittelwert sowie die Standardabweichung, sofern sie normal verteilt waren. Bei nicht normal verteilten Daten (Schiefe  $> 1$  oder  $< -1$ ), wurden der Median und der Interquartilabstand zur Beurteilung genutzt. Vergleiche von Gruppen wurden mithilfe des Mann-Whitney-U Tests durchgeführt, um die Analyse auf Signifikanz zu beurteilen. Das Signifikanzniveau lag bei 0.05. Die Unterscheidung zwischen stark und mild eingeschränkter EF betrug in dieser Studie 40%. Der Cut-Off bei der untersuchten EDVI wurde bei  $> 100\text{mL/m}^2$  festgelegt. Um Aussagen über die Prognose zu treffen, wurden Kaplan Meier-Analysen erstellt. Die Signifikanz dieser Studie wurde mit dem Logrank-Test beurteilt. Weitere Überlebensanalysen verwendeten Uni- und Multivariate Cox-Regressionen zur Beurteilung des Hazard Ratios. Ein p-Wert von  $< 0.05$  galt als statistisch signifikant.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patient:innen- und Vergleichskollektiv

Das Studienkollektiv bestand aus 150 Patient:innen. Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien konnten 142 über einen mittleren Zeitraum von 4.2 Jahren nachverfolgt werden. Davon waren 68% Männer (n = 96) und 32% Frauen (n = 46). Der Altersdurchschnitt lag bei  $53.4 \pm 15.2$  Jahren. In Tabelle 1 sind demographische Parameter und Laborwerte der Population aufgeführt. Die Referenzwerte für Troponin sind mit  $<0.1$  ng/dl und für die Kreatinkinase mit 30 – 200 U/L angegeben.

*Tabelle 1 Demographische Daten und Laborwerte der Studienpopulation*

<b>Eigenschaften</b>	
<b>Klinisch</b>	
Alter (Jahre)	$53.4 \pm 15.2$
Männlich	96 (67.6%)
Weiblich	46 (32.4%)
Follow-Up (d)	$1534 \pm 409$
<b>Labor</b>	
Troponin (ng/dl) *	1.2 (0.2/6.8)
CK (U/l) †	264 (161/586)

In Tabelle 2 sind die wichtigsten Parameter der CMR und Strain-Analyse für die Studienpopulation zusammengefasst. Die durchschnittliche LF-EF (%) betrug  $42 \pm 18.4$  und der Median der erhobenen LV-EDVI  $81.4 \text{ mL/m}^2$ . Der Mittelwert des linksventrikulären GLS betrug  $-13.1 \pm 6.5$ . Der rechtsventrikuläre GLS wurde aufgrund seiner nicht normalverteilten Daten mit dem Median und Interquartilabstand von  $-15.3 (-19.5/-10.7)$  angegeben.

Tabelle 2 MR-Parameter

<b>CMR</b>	
Zeit bis CMR (d)	3 (1 /5)
LV-EF (%)	42.0 ± 18.4
LV-EDVI (mL/m <sup>2</sup> )	81.4 (64.8/110.3)
LV-Myokardiale Masse-Diastolisch	64.7 (56.4/78.9)
RV-EF (%)	41.4 ± 14.6
RV-EDVI (mL/m <sup>2</sup> )	85.1 ± 24.6
<b>CMR – Strain</b>	
LV-Radial-SAX-Global	24.3 ±12.4
LV-Radial-LAX-Global	21.5 ± 11.9
LV-Circumferential-SAX-Global	-13.8 ± 5.7
LV-Longitudinal-LAX-Global	-13.1 ± 6.5
RV-Longitudinal-LAX-Global	-15.3 (-19.5/-10.7)

#### 4.2 Ermittlung von Cut-Off Werten der CMR FT-Strain

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug im Mittel 60% und die LV-EDVI  $79.3 \pm 12.3$  ml/m<sup>2</sup>. Rechtsventrikulär konnte eine Ejektionsfraktion von im Mittel 47.3% und eine RV-EDVI mit  $100.4 \pm 17$  ml/m<sup>2</sup> bestimmt werden.

Der Cut-Off-Wert zwischen normalem und abnormalem Strain wurde mithilfe der Strain-Werte des gesunden Kollektivs und zwei Standardabweichungen festgelegt. Tabelle 3 zeigt diese ermittelten Cut-Off-Werte.

Tabelle 3 Cut-Off-Werte der CMR-Strain-Parameter des gesunden Kollektivs

Eigenschaften		Cut-Off (2SD)
<b>CMR-Strain</b>		
LV-Radial-SAX-Global	37.2 ± 7.3	22.6
LV-Radial-LAX-Global	38.3 ± 8.6	21.1
LV-Circumferential-SAX-Global	-19.9 ± 2.5	-14.9
LV-Longitudinal-LAX-Global	-20.5 ± 2.6	-15.3
RV-Longitudinal-LAX-Global	-26.0 ± 4.9	-16.2

### 4.3 Klinische und CMR-Charakteristika der verschiedenen Diagnosen

In Tabelle 4 und 5 wurden die 142 Proband:innen des Kollektivs nach ihren Diagnosen in Subgruppen unterteilt. Es gab 46 (32.4%) Patient:innen mit der Diagnose einer Myokarditis, 40 (28.2%) mit einer Kardiomyopathie, 21 (14.8%) mit MINOCA, 19 (13.4%) mit einer hypertensiven Herzerkrankung und 14 (9.9%) mit der Diagnose einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie. Damit besteht der Großteil des Kollektivs aus den Erkrankungen Myokarditis und Kardiomyopathie. Aus dem Kollektiv gab es 2 (1.4%) Proband:innen, denen keine abschließende Diagnose zugeordnet werden konnte. Diese werden in den weiteren Tabellen nicht weiter aufgeführt, weil die Aussagekraft der Datensätze dieser 2 Studienteilnehmenden zu gering ist. Diese beiden Patient:innen haben im weiteren Verlauf weder einen primären noch einen sekundären Endpunkt erreicht und blieben somit gesund.

Das Durchschnittsalter der Gruppen CMP, MINOCA und HHD war mit 57.6, 54.8 und 58.4 Jahren ähnlich. Die Patient:innen mit einer Myokarditis waren dagegen im Durchschnitt mit 42.7 Jahren deutlich jünger. Die Patient:innen der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie Gruppe waren dagegen mit im Durchschnitt 74.5 Jahren deutlich älter.

Die Geschlechterverteilung zeigte bei den Gruppen mit Myokarditis (39/7), CMP (29/11) und HHD (16/3) eine männliche Betonung. Bei den Gruppen der Proband:innen mit MINOCA (8♂/13♀) und einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (3♂ /11♀) gibt es hingegen mehr Frauen als Männer.

Die Laborparameter Troponin und Creatinkinase unterscheiden sich in den unterschiedlichen Subgruppen deutlich. Der Abstand zwischen Koronarangiografie und MRT-Untersuchung war

bei der Diagnosegruppe Myokarditis mit 2 Tagen im Median am geringsten und bei der Diagnose MINOCA mit 4 Tagen im Median am größten.

Die Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) war in der Gruppe der Patient:innen mit einer Kardiomyopathie mit im Median 17.4% deutlich schlechter als die der Vergleichsgruppen (z.B. Myokarditis und MINOCA: Median 54% und 52.8%). Die Mittelwerte der HHD- und TTCM-Gruppen lagen bei 46.4% (HHD) und 46.5% (TTCM). Der linksventrikuläre Enddiastolische-Index (LV-EDVI) ist in der Diagnose-Gruppe CMP mit Abstand am höchsten gewesen. Der Mittelwert betrug 144.2 ml/m<sup>2</sup>. Die linksventrikuläre myokardiale Masse (g/m<sup>2</sup>) ist mit im Median 84.7g in der Gruppe CMP deutlich höher als in den restlichen Gruppen. Die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RV-EF) zeigte, dass alle Gruppen außer CMP im Mittel und Median Werte über 40% erreichten (Tabelle 5 A). Die CMP-Gruppe zeigte mit im Durchschnitt 26% eine deutlich schlechtere rechtsventrikuläre Auswurfleistung. Passend hierzu wiesen auch bei dem rechtsventrikulären enddiastolischen Volumenindex (RV-EDVI) Proband:innen mit der Diagnose einer CMP den höchsten Wert mit im Durchschnitt 99.8 ml/m<sup>2</sup> KÖF auf.

In den Abschnitten (B) und (C) der Tabelle 5 wurden die Strain-Parameter des linken und rechten Ventrikels abgebildet. Die Gruppe CMP hatte mit im Median 9.2 den reduziertesten linksventrikulären radialen Strain in der Kurzachse (LV-Rad-SAX). Die Gruppe CMP zeigte auch in allen anderen links- und rechtsventrikulären Strain-Parametern die Werte mit der größten myokardialen Deformitätsveränderungen (Tabelle 5 B/C).

Tabelle 4 Klinische und laborchemische Parameter der einzelnen Diagnose-Gruppen

	Myokarditis	CMP	MINOCA	HHD	TTCM
<b>(A) Klinisch</b>					
N (%)	46 (32.4%)	40 (28.2%)	21 (14.8%)	19 (13.4%)	14 (9.9%)
Alter (J)	42.7 ± 14.0	57.6 ± 10.1	54.8 ± 14.0	58.4 ± 14.0	74.5 (62.0/78.5)
Männlich / Weiblich	39 (84.8%) / 7 (15.2%)	29 (72.5%) / 11 (27.5%)	8 (38.1%) / 13 (61.9%)	16 (84.2%) / 3 (15.8%)	3 (21.4%) / 11 (78.6%)
<b>(B) Labor</b>					
Troponin (ng/dL)	2.8 (0.7/10.6)	0.2 (0.1 / 0.4)	10.6 (3.6 / 23.1)	0.9 (0.2 / 1.6)	2.2 (0.7 / 2.9)
CK(U/L)	493.8 ± 362.1	201.5 (144.0/365.1)	704 (332.0/1944.5)	170 (114.0/389.0)	201.2 ± 81.6

Tabelle 5 CMR-und Strain-Parameter der einzelnen Diagnose-Gruppen

	Myokarditis	CMP	MINOCA	HHD	TTCM
<b>(A) CMR</b>					
Zeit bis CMR (d)	2 (1/4)	3 (1/6)	4 (2/5)	3 (2/7)	2.5 (1/5)
LV-EF (%)	54.0 (47.5/59.7)	17.4 (14.2/27.8)	52.8 (40.8/59.3)	46.4 ± 17.5	46.5 ± 13.1
LV-EDVI (mL/m <sup>2</sup> )	81.3 ± 17.3	144.2 ± 65.3	67.2 (56.6/92.6)	76.7 ± 28.2	72.9 ± 19.1
LV-Myok. Masse-Diast. (g)	60.7 ± 10.9	84.7 (68.3/104.0)	57.0 (51.7/78.2)	66.7 (56.9/79.8)	57.0 (48.1/69.1)
RV-EF (%)	46.6 ± 9.4	26.0 ± 10.9	54.6 (44.9/58.4)	44.2 ± 11.6	48.3 ± 13.0
RV-EDVI (mL/m <sup>2</sup> )	89.2 ± 18.0	99.8 ± 29.2	67.6 ± 16.0	75.2 ± 15.7	67.5 ± 19.2
<b>(B) CMR-LV-Strain</b>					
LV-Radial-SAX-Global	31.6 ± 9.9	9.2 (6.5/14.1)	29.3 ± 10.2	25.1 ± 11.1	26.2 ± 8.6
LV-Radial-LAX-Global	30.1 ± 9.1	8.7 (6.3/13.2)	24.9 ± 10.9	20.0 ± 13.0	21.0 ± 6.8
LV-Circumferential-SAX-Global	-17.6 ± 3.6	-6.9 (-9.3/-4.7)	-16.0 ± 4.8	-14.4 ± 5.3	-14.9 ± 3.9
LV-Longitudinal-LAX-Global	-17.5 ± 3.8	-6.6 (-9.5/-5.3)	-14.3 ± 5.0	-12.1 ± 6.0	-13.0 ± 3.4
<b>(C) MR-RV-Strain</b>					
RV-Longitudinal-LAX-Global	-17.6 (-21.3/-13.7)	-10.8 (-15.9/-6.8)	-15.9 (-20.1/-14.1)	-16.3 ± 6.4	-14.7 (-18.2/-11.8)

#### 4.4 Prognostischer Wert der CMR-Parameter

In Tabelle 6 sind primäre und sekundäre Endpunkte dieser Studie aufgeführt sowie die Art der initiierten medikamentösen Therapie (sekundärer Endpunkt) dargestellt. Die mediane Zeit, die bis zu einem primären Endpunkt (PE) verstrichen ist, betrug 240 Tage.

Tabelle 6 Endpunkte

Endpunkte	
Mediane Zeit bis PE (d)	240 (75/908)
<i>Primäre Endpunkte</i>	
Erreicht	45 (31.7%)
<i>Art der primären Endpunkte</i>	
Tod	6 (4.2%)
Rezidivierende Krankenhausaufenthalte	26 (18.3%)
Intervention	11 (7.7%)
Kongestive Herzinsuffizienz	2 (1.4%)
<i>Sekundäre Endpunkte</i>	
Erreicht	84 (59.2%)
<i>Art der Medikation</i>	
Antikoagulation	8 (5.6%)
Antihypertensiva	19 (13.4%)
Kombination	60 (42.3%)
Keine Medikation	55 (38.7%)

In Tabelle 7 sind die erreichten primären und sekundären Endpunkte in Abhängigkeit von der Diagnose aufgelistet (18).

Tabelle 7 Endpunkte der Diagnose-Gruppen

	<b>Myokarditis</b>	<b>CMP</b>	<b>MINOCA</b>	<b>HHD</b>	<b>Tako-Tsubo-Kardiomyopathie</b>
N (%)	46 (32.4%)	40 (28.2%)	21 (14.8%)	19 (13.4%)	14 (9.7%)
<b>Primärer Endpunkt</b>					
44/142 (31%)					
Primärer Endpunkt	8/46 (17.4%)	22/40 (55%)	6/21 (28.6%)	6/19 (31.6%)	2/14 (14.3%)
<b>Tod</b>					
Tod	0 (0.0%)	4 (10%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
<b>Wiederkehrende Hospitalisierung</b>					
Wiederkehrende Hospitalisierung	7 (15.2%)	10 (25%)	4 (19%)	5 (26.3%)	0 (0.0%)
<b>Herzinsuffizienz</b>					
Herzinsuffizienz	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<b>Kardiologische Intervention</b>					
Kardiologische Intervention	1 (2.2%)	7 (17.5%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	1 (7.1%)
<b>Apoplex</b>					
Apoplex	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<b>Sekundärer Endpunkt</b>					
83/142 (58.5%)					
Sekundärer Endpunkt	16/46 (34.8%)	29/40 (72.5%)	17/21 (81.0%)	12/19 (63.2%)	9/14 (64.3%)

Die meisten primären Endpunkte zeigten sich mit 55% in der Gruppe CMP gefolgt von Patient:innen mit HHD (31.6%) und MINOCA (28.6%). Die wenigsten primären Ereignisse zeigten die Proband:innen mit einer Myokarditis (17.4%) und einer TTCM (14.3%). Das Auftreten von primären Endpunkten zeigte sich als statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen CMP und Myokarditis ( $p < 0.001$ ) sowie zwischen CMP und TTCM ( $p = 0.015$ ). Verstorben sind 10% der Patient:innen der Gruppe CMP, 4.8% aus der Gruppe MINOCA und 7.1% aus der Gruppe TTCM. Die Hospitalisierungen sind mit 25% der Studienteilnehmenden ebenfalls in der Gruppe CMP am meisten vorgekommen. Eine Myokarditis führte in 7/46 Fällen (15.2%) und die Diagnose MINOCA in 4/21 Fällen (19%) zu einem erneuten Krankenhausaufenthalt. Eine neu aufgetretene Herzinsuffizienz zeigte sich jeweils bei CMP (2.5%) und MINOCA (4.8%). Die Diagnose einer CMP zeigte im Verlauf die meisten kardiologischen Interventionen (17.5%), weitaus weniger eine Myokarditis (2.2%), eine HHD (5.3%) oder eine TTCM (7.1%). Keiner der Studienteilnehmenden erlitt im Zeitraum des Follow-ups einen Schlaganfall.

Sekundäre Endpunkte wurden in allen Subgruppen gesehen, allen voran im MINOCA Kollektiv mit 81%. Die Patient:innen mit einer CMP wiesen mit 72.5% die zweithäufigsten sekundären Endpunkte auf. Die übrigen Subgruppen zeigten mit 64.3% (TTCM), 63.2% (HHD) und 34.8% (Myokarditis) ebenfalls mehr sekundäre als primäre Endpunkte. Insgesamt erreichten mit 58.5% fast doppelt so viele Proband:innen einen sekundären im Vergleich zu einem primären Endpunkt (31%).

#### **4.5 Prognostischer Wert der FT-Strain-Parameter**

Zur Untersuchung des prognostischen Wertes der FT-Strain-Parameter wurden zunächst Kaplan-Meier Analysen angefertigt. Hierzu wurden die Studienpatient:innen in Gruppen (nach den in dem gesunden Vergleichskollektiv erhobenen) Cut-Off Werten in normale und abnormale Strain-Werte eingeteilt. Sämtliche Strain-Parameter zeigten signifikante Unterschiede im Erreichen des Primären Endpunkts (Logrank-Test  $p < 0.003$  für alle untersuchten Strain-Arten).

Die Graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven findet sich in den folgenden Abbildungen 4 - 8.

Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurve LV-GRS SAX

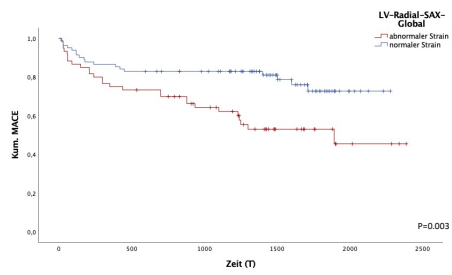


Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve LV-GRS LAX

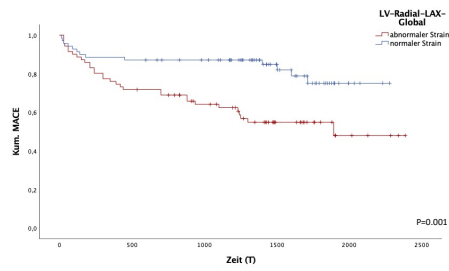


Abbildung 6 Kaplan-Meier-Kurve LV-GCS SAX

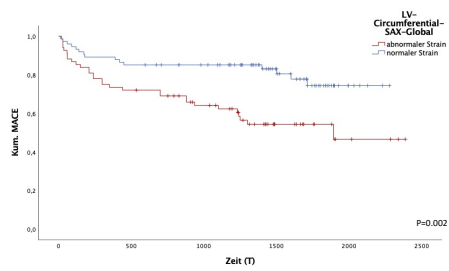


Abbildung 7 Kaplan-Meier-Kurve LV-GLS LAX

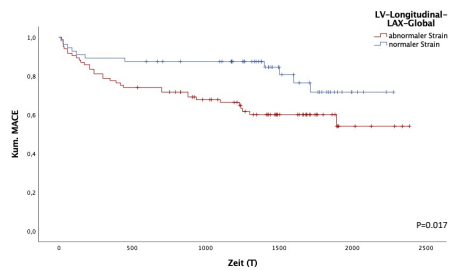
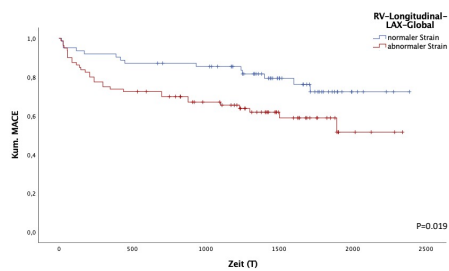


Abbildung 8 Kaplan-Meier-Kurve RV-GLS LAX



Um den prognostischen Wert der Strain-Parameter mit anderen klinischen und CMR-Parametern zu vergleichen wurden zunächst univariate Cox-Analysen durchgeführt (Tabelle 8 links).

Im univariaten Modell zeigten sich diverse Risikokonstellationen für das Auftreten eines Ereignisses. Mit zunehmendem Alter stieg das Risiko pro Lebensjahr um 2.2% ( $p = 0.029$ ). Der Abstand zwischen Koronarangiographie und MRT-Untersuchung zeigte eine Risikoerhöhung von 7% ( $p \leq 0.001$ ) je verlängertem Tag. Die Laborparameter hatten statistisch keine Aussagekraft. Bei Erhöhung der LV-EF um 1% konnte eine Risikoreduktion von 3.5% ( $p \leq 0.001$ ) beobachtet werden. Bei Zunahme der LV-EDVI stieg ebenfalls das Risiko um 0.8% ( $p \leq 0.001$ ). Dagegen spielte die LV-Myokardiale Masse im Gesamtkollektiv keine signifikante Rolle. Eine höhere RV-EF zeigte eine Risikoreduktion von 3.9% ( $p \leq 0.001$ ).

Sämtliche Strain-Parameter zeigten in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Der linksventrikuläre radiale globale Strain (sowohl aus Kurz- als auch Langachse) zeigte bei Zunahme um 1% eine signifikante Risikoreduktion von 3.6% ( $p = 0.005$ ) und 4.9% ( $p \leq 0.001$ ) auf. Auch die beiden übrigen linksventrikulären Strains (circumferentiell und longitudinal) zeigten eine signifikante Korrelation mit dem Risiko. Auch der rechtsventrikuläre longitudinale Strain zeigte eine signifikante Beziehung zum Hazard Ratio ( $p = 0.025$ ).

Um eine Korrelation mit den anderen Parametern zu ermöglichen wurden im Anschluss multivariate Analysen mit den signifikanten Parametern aus der univariaten Analyse durchgeführt.

Im multivariaten Modell (Tabelle 8 rechts) zeigte sich der Abstand zur MRT-Untersuchung nach wie vor mit signifikanten Unterschieden ( $p = 0.004$ ). Ebenfalls ergab sich für die LV-EF ( $p = 0.048$ ) einen unabhängigen signifikanten Unterschied.

Die untersuchten Strain-Parameter zeigten entgegen der univariaten Analyse im multivariaten Modell keinen unabhängigen Zusammenhang. Es bestand zu den oben beschriebenen Parametern kein zusätzlicher unabhängiger prognostischer Wert der ausgearbeiteten Strain-Parameter.

Tabelle 8 Uni- und multivariate Cox-Regression

Charakteristika	HR	p-Wert	KI (95%)	Charakteristika	HR	p-Wert	KI (95%)
<b>Univariate Analyse</b>				<b>Multivariate Analyse</b>			
Geschlecht	0.869	0.669	0.455-1.657				
<u>Alter</u>	1.022	0.029	1.002-1.042	Alter	1.018	0.146	0.994-1.044
<u>Zeit bis CMR</u>	1.070	<0.001	1.029-1.114	<u>Zeit bis CMR</u>	1.071	0.004	1.023-1.122
Arterielle Hypertonie	1.245	0.466	0.691-2.242				
Positive Familienanamnese	1.108	0.775	0.548-2.239				
Nikotinabusus	1.207	0.531	0.670-2.174				
Hyperlipidämie	1.006	0.988	0.484-2.089				
Diabetes Mellitus	1.155	0.762	0.455-2.929				
Adipositas	0.633	0.297	0.268-1.496				
Troponin	1.002	0.461	0.996-1.009				
Creatin-Kinase	1.000	0.724	1.000-1.000				
<u>LV-EF</u>	0.965	<0.001	0.950-0.981	<u>LV-EF</u>	0.945	0.048	0.894-1.000
<u>LV-EDVI</u>	1.008	<0.001	1.003-1.013	LV-EDVI	1.000	0.934	0.993-1.008
LV-Myokardiale Masse-Diastolisch	1.007	0.101	0.999-1.015				
<u>RV-EF</u>	0.961	<0.001	0.942-0.981	RV-EF	0.982	0.336	0.946-1.019
RV-EDVI	1.006	0.263	0.995-1.018				
<u>LV-Radial-SAX-Global-Strain</u>	0.964	0.005	0.940-0.989	LV-Radial-SAX-Global-Strain	1.136	0.132	0.962-1.340
<u>LV-Radial-LAX-Global-Strain</u>	0.951	<0.001	0.924-0.980	LV-Radial-LAX-Global-Strain	0.905	0.317	0.743-1.101
<u>LV-Circumferential-SAX-Global-Strain</u>	1.086	0.001	1.033-1.142	LV-Circumferential-SAX-Global-Strain	1.106	0.595	0.763-1.602
<u>LV-Longitudinal-LAX-Global-Strain</u>	1.107	<0.001	1.047-1.172	LV-Longitudinal-LAX-Global-Strain	0.889	0.578	0.586-1.347
<u>RV-Longitudinal-LAX-Global-Strain</u>	1.022	0.025	1.003-1.042	RV-Longitudinal-LAX-Global-Strain	0.974	0.191	0.936-1.013

Weitere Analysen von Subgruppen finden sich aus Platzgründen im Anhang. In den Tabellen 11, 12 und 13 wurden die uni- und multivariaten Modelle der Proband:innen mit MINOCA (Tabelle 11), Acute Myocardial Injury (Tabelle 12) und Acute Myocardial Injury ohne strukturelle Kardiomyopathie (Tabelle 13) ausgewertet.

Bei Patient:innen mit MINOCA zeigten sich in der univariaten Analyse der Risikofaktor Diabetes Mellitus ( $p = 0.036$ ), die LV-EF ( $p = 0.022$ ) und der LV-Rad-SAX-Global-Strain ( $p = 0.038$ ) signifikante Unterschiede. Im multivariaten Modell hingegen wies keiner dieser Parameter einen unabhängigen prognostischen Wert auf.

Bei Patient:innen mit einer Acute Myocardial Injury (Sammeldiagnose) konnten univariat signifikante Unterschiede für die Parameter Alter ( $p = 0.015$ ), Abstand zur MRT-Untersuchung ( $p = 0.002$ ), LV-EF ( $p \leq 0.001$ ), LV-EDVI ( $p \leq 0.001$ ), RV-EF ( $p \leq 0.001$ ) und allen linksventrikulären Strain-Parametern nachgewiesen werden.

In der multivariaten Analyse hatten die untersuchten Strain-Parameter allerdings keinen unabhängigen signifikanten Einfluss mehr auf die Prognose. Hier zeigte lediglich das Alter ( $p = 0.045$ ) und der Abstand zur MRT-Untersuchung ( $p = 0.002$ ) signifikante Unterschiede.

Bei Patient:innen mit Acute Myocardial Injury ohne strukturelle chronische Erkrankung, zeigte das univariate Modell der Cox-Regression signifikante Einflüsse der LV-EF ( $p = 0.006$ ), des LV-EDVI ( $p = 0.012$ ), dem LV-Rad-LAX-Global-Strain ( $p = 0.011$ ) und dem LV-Long-LAX-Global-Strain ( $p = 0.004$ ).

Keiner dieser Parameter erwies sich jedoch in der multivariaten Analyse als unabhängiger prognostischer Marker.

## 5 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Dissertation konnten zeigen, dass Strain-Parameter eine Aussage über die Prognose bei Patient:innen mit akuten Brustschmerzen, erhöhten kardialen Enzymen und nicht-obstruierten Koronararterien ermöglichen, jedoch in dieser Kohorte von verschiedenen Erkrankungen keinen unabhängigen Mehrwert zu der eigentlichen Ätiologie und globalen Funktionsparametern liefern. Präliminäre Analysen in Subkollektiven (z.B. bei Patienten mit erhaltener links-ventrikulärer Funktion) zeigten Hinweise auf einen zusätzlichen prognostischen Wert, jedoch ist die statistische Aussagekraft in der hier untersuchten Kohorte durch die kleinen Patient:innenkollektive beschränkt. Um die Aussagekraft von Strain-Analysen als prognostisches Werkzeug genauer zu untersuchen, bedarf es in Zukunft weiterer Multi-Center-Studien mit einer erheblich größeren Anzahl an Studienteilnehmenden.

### 5.1 Diskussion vergleichbarer Studien

In den letzten Jahren beschäftigten sich einige Arbeitsgruppen mit Fragestellungen bezüglich möglicher CMR- Prognoseparameter bei Patient:innen mit V.a. ein MINOCA. Insgesamt ist die Datenlage bezüglich der prognostischen Aussagekraft von FT-Strain-Parametern jedoch dünn.

Die Ergebnisse der Studie von *Dastidar et al.* (69) von zwei unabhängigen signifikanten Prädiktoren für die Mortalität, die CMR-basierte Diagnosestellung einer CMP und das Vorliegen einer ST-Strecken-Erhöhung im EKG bei Aufnahme stimmen mit unseren Ergebnissen überein. Allerdings wurde in unserem Kollektiv in 90% der Fälle eine Diagnose mithilfe der CMR gestellt. Eine mögliche Erklärung hierfür wird die deutlich kürzere mediane Zeit zwischen Vorstellung und CMR in unserer Arbeit sein (37 Tage vs 3 Tage). Vor allem leichtere Verläufe von Myokarditiden könnten bei über 30 Tagen nach Vorstellung nicht mehr detektierbar gewesen sein. *Dastidar et al.* beschäftigten sich nicht mit der Betrachtung von Strain-Parametern. Das untersuchte Kollektiv mit 388 Studienteilnehmenden könnte vermutlich interessante Ergebnisse zu Strain-Analysen in MINOCA beitragen.

Die Arbeit von *Luis et al.* (99) bearbeitete ebenfalls die prognostische Rolle von CMR bei MINOCA-Patient:innen. Während eines 5-jährigen Follow-ups konnte mithilfe der Kaplan-Meier Analyse eine signifikante Risikostratifizierung der CMR belegt werden. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Diagnose das Outcome wesentlich bestimmt. Im Vergleich zu Myokardinfarkten mit obstruierten Koronararterien hatte die Gruppe mit „echtem“ MINOCA und unauffälliger CMR ein nachweislich schlechteres Outcome.

Die Ergebnisse der Studie von *Luis et al.* (99) stützen unsere Daten in den wichtigsten Zügen ebenfalls. CMR als diagnostisches Mittel konnte definitiv einen Mehrwert zeigen ( $p = 0.005$ ). Die Größe des Kollektivs war fast doppelt so groß wie die hier untersuchte Studienpopulation (142 vs 277). Der Anteil der Patient:innen mit schwereren strukturellen Herzerkrankungen war in unserer Studie mit  $> 25\%$  fast doppelt so groß wie in der Arbeit von *Luis et al.* Im Gegensatz zu unserem multivariaten Modell konnte hier keine Signifikanz in der Zeit bis CMR gezeigt werden. Das Kollektiv war etwas jünger, hatte deutlich mehr unauffällige CMR (47 Patient:innen – 17%) und deutlich weniger schwere Erkrankungen wie strukturelle Kardiomyopathien. Die Häufigkeit einen primären Endpunkt zu erreichen, betrug bei *Luis et al.* 16%. In unserem Kollektiv hingegen erreichten 31% einen primären Endpunkt. Dieser Unterschied könnte in unserem älteren und vermutlich kränkeren Kollektiv begründet sein. Leider untersuchte die Arbeitsgruppe rundum *Sushil Allen Luis* ebenfalls keine Strain-Parameter. Ebendiese Untersuchungen wären im betrachteten Kollektiv interessant.

Eine Studie von *Vágó et al.* (98) beschäftigte sich mit der Frage, ob die Analyse von Strain-Parametern einen zusätzlichen prognostischen Nutzen zu herkömmlichen Funktionsparametern haben könnte. Eine starke Assoziation zwischen CMR-Diagnose und Mortalität konnte statistisch gezeigt werden ( $p \leq 0.001$ ). Als prognostisches Mittel wurde mithilfe des FT-Strain beobachtet, wie aussagekräftig die Strain-Analyse neben herkömmlicher CMR-Parameter war. In einer univariaten Analyse konnten die Strain-Parameter GLS, GCS, GRS und MDC (mechanical dispersion, definiert als SD time-to-peak des circumferentiellen Strains des LV) als Prädiktoren für die Mortalität herangezogen werden. Zusätzlich imponierten die Diagnosen TTCM und MI, das Alter, das weibliche Geschlecht, Diabetes Mellitus, LV-EF und der stroke volume index im univariaten Modell als zusätzliche prognostische Parameter.

In einer multivariaten COX-Regression hingegen zeigten lediglich eine vorbestehende Hypertension und der MDC einen unabhängigen prognostischen Wert.

Die Ergebnisse dieser Arbeit korrelieren sehr gut mit unseren Studienergebnissen. Die starke Korrelation zwischen CMR-Diagnose und Mortalität imponierte bei uns gleichermaßen. Strain-Parameter zeigten auch in der Studie von *Vago et al.* einen zusätzlichen prognostischen Mehrwert in der univariaten Analyse. In der multivariaten Analyse hingegen zeigten sich indessen eine vorbestehende Hypertension und der MDC als unabhängige Prognosemarker. In unserer Arbeit imponierten die LV-EF und die Zeit bis CMR als unabhängige prognostische Marker. In unserer Arbeit wurde der MDC nicht untersucht, sodass keine Aussage über diesen Wert getroffen werden konnte. Eine mögliche Erklärung ist der Einschluss von Proband:innen

mit strukturellen Herzerkrankungen (CMP) in unserer Studie (n = 40). Dieses Kollektiv zeichnet sich unter anderem durch schwerwiegendere Einschränkungen der Funktionsparameter (z.B. LV-EF) aus. Dieser gravierende Unterschied des Kollektivs kann alle Parameter in der uni- und multivariaten Analyse beeinflussen.

Zusammenfassend bestätigen die Daten dieser Dissertation die wenigen bislang publizierten Daten. Neben der eindeutigen Diagnose bzw. Ätiologie und der globalen links-ventrikulären Funktion scheinen FT-Strain-Parameter keinen unabhängigen Mehrwert im Gesamtkollektiv der Patient:innen mit V.a. MINOCA zu haben. Möglicherweise bestehen für einzelne Untergruppen (wie z.B. Patienten mit Acute Myocardial Injury und erhaltener Pumpfunktion) ein zusätzlicher Wert der FT-Strain-Analyse, wobei jedoch die statistische Power in dem hier untersuchten Studienkollektiv durch die kleinen Subgruppengrößen limitiert ist.

## **5.2 Prognostischer Wert von Strain-Parametern**

Da der prognostische Wert von FT-Strain-Parametern außerhalb des MINOCA-Settings deutlich besser untersucht ist, wird in den anschließenden Kapiteln der derzeitige Literaturkenntnisstand zusammengefasst und diskutiert.

### **5.2.1 Prognostischer Wert von Strain-Parametern bei Myokardinfarkt**

*Eitel et al.* (100) veröffentlichte 2018 eine Arbeit, in der 1.235 Patientinnen und Patienten in einer multizentrischen Studie untersucht wurden. Zu den herkömmlichen Funktionsparametern wurden ebenfalls die linksventrikulären Strain-Parameter der GLS, GRS und GCS mithilfe von FT erhoben. In einer multivariaten Analyse konnten der LV-EF und dem LV-GLS ein zusätzlicher prognostischer Nutzen zugesprochen werden.

Die Ergebnisse der Studie von *Eitel et al.* stimmen mit unseren Ergebnissen des Subkollektivs mit Myokardinfarkt nicht überein. Der Hauptunterschied zu unserer Studie war die Stenosierung der Koronararterien. Sie waren bei den Proband:innen mit STEMI / NSTEMI bei *Eitel et al.* pathologisch verengt (> 50%), wohingegen die von uns eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit einem ACS ohne Beteiligung der Koronararterien vorstellig wurden. In unserer Arbeit konnten im univariaten Modell lediglich Diabetes Mellitus, LV-EF und der LV-GRS einen zusätzlichen prognostischen Nutzen belegen. Einen unabhängigen Mehrwert konnte keiner der von uns untersuchten Parameter zeigen. Dies könnte zum einen daran liegen, dass die Kollektivgröße deutlich voneinander abweicht

(1.235 Patient:innen vs 21 Patient:innen) und unsere Follow-up Zeit mit 4.2 Jahren deutlich länger war. Zusätzlich wurde in der Studie von *Eitel et al.* die Software „2D CPA MR, Cardiac Performance Analysis, Version 1.1.2, TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany“ genutzt. Wir hingegen haben zur Analyse des FT mit der Software von „Circle, cvi42<sup>®</sup>, Calgary, Canada“ gearbeitet. Auch aufgrund dieser Unterschiede könnten Abweichungen in den Ergebnissen vorliegen.

Eine weitere Studie zu der Prognose von Strain-Parametern veröffentlichte *Nucifora et al.* (101) im Jahre 2018. Das Kollektiv von 180 Studienteilnehmenden hatte das erstmalige Auftreten von einem STEMI gemein. Diese Arbeitsgruppe beschäftigte sich ausschließlich mit den Strain-Parametern des LV-GCS.

Diese konnten verglichen mit unseren Ergebnissen sowohl im uni- als auch im multivariaten Modell der Cox-Regression einen zusätzlichen und unabhängigen prognostischen Mehrwert zeigen.

Die Ergebnisse sind wiederum diskordant zu dieser Analyse. Auch hier gibt es Unterschiede in der Größe des Kollektivs (180 vs 142 Patient:innen) und in den Einschlusskriterien in die Studie. Bei *Nucifora et al.* wurden nur Proband:innen betrachtet, die kürzlich einen gesicherten STEMI erlitten hatten. Patient:innen mit NSTEMI wurden nicht eingeschlossen. Außerdem wurden die übrigen Strain-Parameter des linken Ventrikels und alle Strain-Werte des rechten Ventrikels außer Acht gelassen. Das Alter der Studienteilnehmenden war bei uns mit im Durchschnitt 53.4 Jahren deutlich niedriger. Nicht nur die Schwere der Erkrankung (STEMI), sondern auch das Alter der Patient:innen bei *Nucifora et al.* könnte darauf hinweisen, warum die Strain-Parameter in einer multivariaten Analyse signifikante Unterschiede zeigen konnten.

*Gavara et al.* (102) untersuchte ebenfalls ein Kollektiv von Patient:innen mit einem akuten Myokardinfarkt und ST-Hebungen. Mithilfe des FT (CMR42, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Alberta, Canada) wurden die globalen Strain-Parameter des linken Ventrikels untersucht. In einer univariaten Analyse konnte lediglich der LV-GLS einen zusätzlichen Nutzen zeigen. Im multivariaten Modell hingegen konnte keiner der Strain-Werte einen unabhängigen Einfluss im Vergleich zu anderen CMR- und klinischen Parametern zeigen.

Die Ergebnisse von *Gavara et al.* sind in der Hinsicht mit unseren konkordant, dass in multivariaten Modellen Strain-Werte keinen unabhängigen prognostischen Nutzen hatten.

### **5.2.2 Prognostischer Wert der Strain-Parameter bei Akuter Myokarditis**

Im Kollektiv von Patient:innen mit einer akuten Myokarditis gab es in den letzten Jahren einige Arbeitsgruppen, die sich mit der Strain-Analyse zur Prognoseabschätzung beschäftigt haben.

2020 wurde eine Arbeit von *Fischer et al.* (105) publiziert, die ein großes Kollektiv von 740 Studienteilnehmenden umfasste. Hiervon wurden 455 in die Analyse eingeschlossen. Es wurde der prognostische Mehrwert von FT in Patient:innen mit klinisch vermuteter Myokarditis betrachtet. Neben den herkömmlichen Funktionsparametern wurden ebenfalls die globalen Strain-Parameter des linken Ventrikels analysiert. In uni- und multivariaten Modellen konnte ein zusätzlicher prognostischer Mehrwert des LV-GLS neben andere Variablen wie Geschlecht, Alter, BMI und Stärke der Symptome gezeigt werden (HR: 1.21,  $p \leq 0.001$ ). Damit konnte die Arbeitsgruppe von *Fischer et al.* zeigen, dass der LV-GLS eine zusätzliche unabhängige prognostische Rolle in Patient:innen mit Myokarditis aufweist.

Die Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe sind mit unseren nicht konkordant. Trotz ähnlicher Follow-up Dauer, definierter Endpunkte und verwendeter FT-CMR Software zeigte sich der LV-GLS nicht als unabhängiger prognostischer Parameter. Es könnte unter anderem an den nicht vergleichbaren Kollektiven liegen, da die in unserer Studie untersuchten Patient:innen mit einer Myokarditis mit anderen Erkrankungen unter Acute Myocardial Injury zusammengefasst wurden. Für Subanalysen mit multivariaten Modellen sind die jeweiligen Fallgruppen in unserem Kollektiv nicht ausreichend groß. Im univariaten Modell imponierten bei uns die LV-EF, LV-EDVI, der LV-GRS und der LV-GLS als zusätzliche Prognosemarker. Von all diesen Parametern konnte jedoch keiner in der multivariaten Analyse einen unabhängigen Mehrwert zeigen. Ein weiterer Erklärungsversuch für die unterschiedlichen Ergebnisse unserer Arbeit ist, dass die Auswahl des Kollektivs mit Myokarditis bei *Fischer et al.* weniger klinischer Natur war, sondern ausschließlich CMR-basiert. Dies könnte zu einer geringeren Schwere der Erkrankung geführt haben, sodass dem Grenzbereich mit kaum bis nicht eingeschränkter LV-EF möglicherweise eine größere Bedeutung zukam. Gerade in diesem Kollektiv könnte der prognostische Mehrwert der Strain-Analyse gezeigt werden, da die herkömmlichen Funktionsparameter und klinischen Symptome noch nicht auf eine akute Myokarditis hindeuteten.

### **5.2.3 Prognostischer Wert der Strain-Parameter bei CMP**

Aktuell ist die Literatur zur prognostischen Rolle von FT-CMR in Patient:innen mit chronischen Herzerkrankungen wie einer Kardiomyopathie überschaubar.

Eine große Multi-Center Studie von *Romano et al.* (107) befasste sich mit der Frage, welchen prognostischen Einfluss FT-CMR bei Patient:innen mit ischämischer (IDCM) und nicht-ischämischer dilatativen Kardiomyopathie (NIDCM) hat. Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko der Mortalität signifikant mit einem reduzierten LV-GLS zusammenhängt ( $p \leq 0.001$ ). Neben den herkömmlichen klinischen und CMR basierten Risikoparametern, wie der EF und dem LGE, war der LV-GLS als unabhängiger Prädiktor der Mortalität. Dieser prognostische Mehrwert konnte sowohl in der Gruppe von IDCM als auch bei Patient:innen mit NIDCM nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse von *Romana et al.* konnten durch uns nicht reproduziert werden. In unserem nicht vergleichbaren zusammengefassten Kollektiv von Probandinnen und Probanden mit Kardiomyopathien und anderen Myocardial Injury Erkrankungen zeigte lediglich das Alter, die Zeit bis CMR und die linksventrikuläre EF in der multivariaten Analyse einen unabhängigen prognostischen Mehrwert darstellen. Auch bei unseren Ergebnissen zeigte sich eine klare Tendenz, dass die LV-Funktion (gemessen durch EF- und Strain-Analysen) für die Einschätzung der Prognose bei Patient:innen mit CMP sinnvoll ist. In dem klinischen Szenario mit akuten Beschwerden, Dekompensation und Troponin-Ausschüttung scheint zur Prognoseabschätzung die LV-EF der Strain-Analyse überlegen zu sein.

#### **5.2.4 Prognostischer Wert der Strain-Parameter bei TTCM**

Arbeiten über die prognostischen Möglichkeiten von Strain-Analysen im Kollektiv von Patientinnen und Patienten mit einer TTCM werden von einzelnen Arbeitsgruppen bislang untersucht.

Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit von *Stiermaier et al.* (111) konnte 147 Proband:innen in eine Studie mit dieser Fragestellung einschließen. Der LV-GLS konnte in einer univariaten Cox-Regression einen signifikanten Prädiktor abbilden. Die LV-EF zeigte keinen zusätzlichen prognostischen Einfluss in diesem Modell. Mit anderen klinischen Parametern zusammen konnte der LV-GLS in der multivariaten Analyse nicht als unabhängiges prognostisches Werkzeug fungieren.

Die Ergebnisse der Literatur sind mit unseren nur schwer vergleichbar, da das Kollektiv auf Grund von einer kleinen Anzahl an Studienteilnehmenden ( $n = 14$ ) unter Acute Myocardial Injury zusammengefasst wurde.

Die rechtsventrikulären Strain-Parameter hat *Steinmaier et al.* (113) ebenfalls in einer anderen Publikation untersucht. Analysen von einzelnen Segmenten des rechten Ventrikels konnten

zeigen, dass sich Kontraktionsanomalien primär in apikalen Bereichen befunden haben. Es konnten 38 Patientinnen und Patienten (28%) mit einer rechtsventrikulären Beteiligung gefunden werden. Die Langzeitmortalität in dieser Subgruppe war größer, jedoch nicht signifikant. Wurde der Cut-Off bei dem RV-GLS bei -17,24% gewählt, konnten 55 Studienteilnehmende (41%) einer Hochrisikogruppe zugeteilt werden. Verglich man diese Subgruppe mit Patient:innen mit normwertigem RV-GLS stieg ihr Mortalitätsrisiko signifikant.

In unserem zusammengefassten Kollektiv von Acute Myocardial Injury ohne chronische Schädigungen (Tabelle 12) konnte der RV-GLS weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse einen prognostischen Mehrwert zeigen. Möglicherweise liegt dies an der geringen Anzahl und der Subgruppen-Bildung.

### **5.3 Ausblick**

In unserer Arbeit konnte gezeigt werden, dass das CMR ein vielversprechendes diagnostisches Mittel bei Patient:innen mit dem V.a. ein MINOCA ist. Die Funktionsanalyse zeigte bei univariaten Analysen für sämtliche untersuchten Parameter einen signifikanten Einfluss auf die Prognose; in multivariaten Analysen zeigten sich die globale LV-Ejektionsfraktion jedoch bestimmend und die FT-Strain-Analysen keinen unabhängigen prognostischen Mehrwert.

In Subgruppen (z.B. mit erhaltener EF) scheinen Strain-Parameter einen möglichen Prognoseeinfluss zu besitzen, wobei die statistische Aussagekraft durch kleine Gruppengrößen in dieser Arbeit stark limitiert ist. In Anbetracht der zunehmenden Evidenz in der Literatur scheinen Strain-Analysen definitiv das Potential für einen zusätzlichen, wenn nicht sogar unabhängigen Nutzen als Prädiktor zu haben. Möglicherweise ist der unabhängige prognostische Nutzen jedoch von der jeweiligen Ätiologie abhängig und muss deshalb differenziert betrachtet werden. Des Weiteren gilt es andere quantitative Methoden neben der Analyse von Strain-Parametern, wie zum Beispiel dem myokardialen Mapping, als zusätzliches prognostisches Werkzeug zu nutzen. Für fortführende Arbeiten sollte das Ziel sein, diese multiparametrische CMR weiter zu verfolgen und detailliert in größeren, am besten multi-zentrischen Kollektiven zu untersuchen. Perspektivisch wäre zudem eine Software-unabhängige Standardisierung von Strain-Parametern sowie deren Auswertungen und Interpretation sinnvoll um auch kleinste Nuancen an pathologischen Abweichungen detektieren zu können und um die Intra- und Interobservervariabilität möglichst gering zu halten.

Für eine bestmögliche individuell angepasste Therapie, bedarf es zudem weiterer, größerer Studien. Diese sollten gegebenenfalls multizentrisch und prospektiv aufgebaut werden. Einzelkollektive sollten einer genaueren Betrachtung unterzogen werden (z.B. „echtes“ MINOCA vs Acute Myocardial Injury).

#### **5.4 Limitationen**

Die vorliegende Arbeit hat aufgrund ihres retrospektiven Studiendesigns einige Limitationen. Bei einer akuten Myokarditis gilt nach wie vor eine EMB zur histologischen Sicherung als Goldstandard. Dies konnte nicht in allen Patientinnen und Patienten unseres Subkollektivs umgesetzt werden. Das ist insofern von Bedeutung, da in unserer Arbeit Proband:innen mit einer AM das größte Kollektiv darstellten ( $n = 46$ ). Des Weiteren waren mehr als doppelt so viele Patient:innen männlich (67.6%). Die Geschlechtsverteilung entspricht demnach nicht der Normalpopulation. Die Anzahl der Probandinnen und Probanden der Subkollektive war sehr unterschiedlich und in Kombination mit den erreichten Endpunkten z.T. zu klein um eine differenzierte Aussage für einzelne Ätiologien treffen zu können. Es wurden beispielsweise nur 14 Studienteilnehmende mit einer TTCM in dieser Arbeit untersucht.

Ebenso wurde ein MINOCA mit einem Acute Myocardial Injury Patient:innen Kollektiv verglichen. Die einzelnen Erkrankungen wurden jedoch nicht gesondert in uni- und multivariaten Modellen betrachtet.

Zusätzlich ist die fehlende Standardisierung zu benennen. Es existieren stark schwankende Angaben von Normalwerten für FT-Strain-Analysen in der Literatur. In dieser Arbeit wurde deshalb auf ein gesundes Vergleichskollektiv zurückgegriffen, welches an einem 3 T Gerät untersucht wurde, um eingeschränkte Strain-Parameter definieren zu können. Eine Vergleichbarkeit zu anderen Geräten, Cine-Sequenzen und Auswerteprogrammen ist derzeit auf Grund fehlender Standardisierung nicht möglich.

## 6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Analyse des prognostischen Wertes von Strain-Parametern bei Patient:innen mit akuten Brustschmerzen, erhöhten kardialen Enzymen und nicht-obstruierten Koronararterien in der Koronarangiographie. Diese Werte wurden mit bereits etablierten Funktionsparametern wie der LV-EF und EDV verglichen.

Hierfür unterzogen sich 142 Proband:innen im Rahmen ihrer klinischen Versorgung einer CMR mit einer Feldstärke von 1.5 Tesla. Das Durchschnittsalter des Kollektivs betrug 53 Jahre. Ursächlich für die klinischen Beschwerden waren mehrere Erkrankungen: Myokarditis (46/142, 32.4%), CMP (40/142, 28.2%), „echtes“ MINOCA (21/142, 14.8%), HHD (19/142, 13.4%) und TTCM (14/142, 9.7%).

Aus den akquirierten SSFP Cine-Sequenzen wurden sowohl die links- und rechts-ventrikuläre EF und das EDV errechnet als auch globale Strain-Parameter für beide Ventrikel bestimmt. Referenzwerte für die Strain-Parameter wurden in einem gesunden Vergleichskollektiv aus 61 gesunden Patient:innen errechnet und Subgruppen aus Patient:innen mit abnormalen und normalen Strain-Werten gebildet.

Aus einem Telefoninterview und der Analyse der medizinischen Akte wurden der klinische Verlauf der Patient:innen bestimmt. Der primäre Endpunkt war das Vorhandensein eines Kombinations-Endpunkts aus Tod, Apoplex, kongestiver Herzinsuffizienz, rezidivierender Hospitalisierung und interventioneller oder chirurgischer Eingriffe. Diese Endpunkte wurden dann in Überlebens-Analysen mittels Kaplan-Meier-Kurven und uni- und multivariaten Cox-Regressionen untersucht.

Verglichen mit anderen klinischen und CMR-Parametern zeigten sämtliche Strains In der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Im multivariaten Modell hingegen zeigten sich lediglich der Abstand zur MRT-Untersuchung und die LV-EF als signifikant.

Bei Patient:innen der Subkollektive mit MINOCA, Acute Myocardial Injury (Sammeldiagnose) und Acute Myocardial Injury ohne strukturelle chronische Erkrankung zeigten sich in der univariaten Analyse ebenfalls verschiedene Strain-Parameter als signifikant. In der Gruppe MINOCA imponierte univariat der LV-Radial-SAX-Global-Strain, in der Acute Myocardial Injury alle linksventrikulären Strains und im Kollektiv ohne strukturelle Schädigung der LV-Radial-LAX-Global-Strain und der LV-Longitudinal-LAX-Strain. In den multivariaten Analysen wies jedoch keiner der untersuchten Strain-Werte einen unabhängigen prognostischen Wert auf.

Zusammenfassend weisen die wesentlichen Erkenntnisse unserer Arbeit darauf hin, dass jeder einzelne Strain-Parameter einen prognostischen Wert in dem untersuchten Kollektiv hat. Hierbei waren die globalen Strains des linken Ventrikels aussagekräftiger als die des rechten. Im Vergleich zu etablierten CMR- und klinischen Parametern allerdings konnte allerdings - z.T. übereinstimmend mit der Literatur - kein zusätzlicher prognostischer Nutzen gezeigt werden. Möglicherweise liegt dies an dem spezifischen klinischen Szenario mit akuter Symptomatik bei V.a. MINOCA und oder zu kleinen und heterogenen Unterkollektiven, da der V.a. MINOCA viele verschiedene Entitäten umfasst. Des Weiteren lässt sich ein Einfluss der verwendeten Post-Processing Software nicht ausschließen. Untersuchungen an (nicht im MINOCA-Setting erfassten) Subkollektiven wie STEMI und oder Myokarditis-Patient:innen zeigten bei z.T. anderen Software-Post-Processing Lösungen durchaus signifikante Ergebnisse. Da für die Bestimmung der Strain-Parameter weder Kontrastmittel noch lange Zusatzsequenzen benötigt werden, sind sie leicht in das Standarduntersuchungsprogramm von Patient:innen mit kardialer Problematik implementierbar. Möglicherweise ergeben Untersuchungen an größeren Kollektiven von Subgruppen des MINOCA-Szenarios wie z.B. Patient:innen mit erhaltener EF einen unabhängigen prognostischen Mehrwert.

Zukünftige Arbeiten sollten deshalb multizentrisch angelegt werden um die Fallzahl und Heterogenität akkurater abzubilden. Neben der FT-Strain-Analyse könnten weitere quantitative CMR-Parameter wie z.B. die myokardiale Gewebecharakterisierung mittels T1- und T2-Mapping einen vielversprechenden Nutzen ergeben.

Neben dem bereits klar belegten Mehrwert der CMR zur eigentlichen Diagnose-Stellung und der hier und in der Literatur gezeigten prognostischen Relevanz der globalen Funktionsbestimmung, könnte in Zukunft die Kombination von quantitativen CMR-Parametern Patient:innen mit dem klinischen V.a. ein MINOCA der richtigen und zielgerichteten Therapie und Nachsorge zukommen zu lassen. Dies bedarf jedoch weiterer und deutlich größer angelegter Studien.

## 7 Anhang

Die im Anhang aufgeführte Tabelle 9 zeigt die uni- und multivariate Cox-Regression für untersuchte Strain-Parameter unter der Betrachtung einer Abweichung von 2 Standardabweichungen. In Tabelle 10 werden die normalen den abnormalen Strain-Parametern gegenübergestellt und ausgewertet.

In den Tabellen 11, 12 und 13 wurden die uni- und multivariaten Modelle der Proband:innen mit MINOCA (Tabelle 11), Acute Myocardial Injury (Tabelle 12) und Acute Myocardial Injury ohne strukturelle Kardiomyopathie (Tabelle 13) ausgewertet.

Bei Patient:innen mit MINOCA zeigten sich in der univariaten Analyse der Risikofaktor Diabetes Mellitus ( $p = 0.036$ ), die LV-EF ( $p = 0.022$ ) und der LV-Rad-SAX-Global-Strain ( $p = 0.038$ ) signifikante Unterschiede. Im multivariaten Modell hingegen wies keiner dieser Parameter einen unabhängigen prognostischen Wert auf.

Bei Patient:innen mit einer Acute Myocardial Injury (Sammeldiagnose) konnte univariat signifikante Unterschiede für die Parameter Alter ( $p = 0.015$ ), Abstand zur MRT-Untersuchung ( $p = 0.002$ ), LV-EF ( $p \leq 0.001$ ), LV-EDVI ( $p \leq 0.001$ ), RV-EF ( $p \leq 0.001$ ) und allen linksventrikulären Strain-Parametern nachgewiesen werden.

In der multivariaten Analyse hatten die untersuchten Strain-Parameter allerdings keinen unabhängigen signifikanten Einfluss mehr auf die Prognose. Hier zeigte lediglich das Alter ( $p = 0.045$ ) und der Abstand zur MRT-Untersuchung ( $p = 0.002$ ) signifikante Unterschiede.

Bei Patient:innen mit Acute Myocardial Injury ohne strukturelle chronische Erkrankung, zeigte das univariate Modell der Cox-Regression signifikante Einflüsse der LV-EF ( $p = 0.006$ ), der LV-EDVI ( $p = 0.012$ ), dem LV-Rad-LAX-Global-Strain ( $p = 0.011$ ) und dem LV-Long-LAX-Global-Strain ( $p = 0.004$ ).

Keiner dieser Parameter erwies sich jedoch in der multivariaten Analyse als unabhängiger prognostischer Marker.

Tabelle 9 Univariate and multivariate Cox-Regression - Strain\_2SD

Charakteristika	HR	p-Wert	KI (95%)	Charakteristika	HR	p-Wert	KI (95%)
<b>Univariate Analyse</b>				<b>Multivariate Analyse</b>			
Geschlecht	0.869	0.669	0.455-1.657				
<b>Alter</b>	1.022	0.029	1.002-1.042	Alter	1.024	0.050	1.000-1.048
<b>Zeit bis CMR</b>	1.070	<0.001	1.029-1.114	<b>Zeit bis CMR</b>	1.073	0.001	1.027-1.120
Arterielle Hypertonie	1.245	0.466	0.691-2.242				
Positive Familienanamnese	1.108	0.775	0.548-2.239				
Nikotinabusus	1.207	0.531	0.670-2.174				
Hyperlipidämie	1.006	0.988	0.484-2.089				
Diabetes Mellitus	1.155	0.762	0.455-2.929				
Adipositas	0.633	0.297	0.268-1.496				
Troponin	1.002	0.461	0.996-1.009				
Creatin Kinase	1.000	0.724	1.000-1.000				
<b>LV-EF</b>	0.965	<0.001	0.950-0.981	LV-EF	0.973	0.276	0.927-1.022
<b>LV-EDVI</b>	1.008	<0.001	1.003-1.013	LV-EDVI	1.001	0.732	0.993-1.009
LV-Myokardiale Masse-Diastolisch	1.007	0.101	0.999-1.015				
<b>RV-EF</b>	0.961	<0.001	0.942-0.981	RV-EF	0.986	0.471	0.949-1.024
RV-EDVI	1.006	0.263	0.995-1.018				
<b>LV-Radial-SAX-Global-Strain</b>	2.387	0.004	1.312-4.341	LV-Radial-SAX-Global-Strain	0.300	0.085	0.076-1.183
<b>LV-Radial-LAX-Global-Strain</b>	2.760	0.002	1.441-5.285	LV-Radial-LAX-Global-Strain	1.832	0.476	0.347-9.664
<b>LV-Circumferential-SAX-Global-Strain</b>	2.631	0.002	1.412-4.903	LV-Circumferential-SAX-Global-Strain	1.704	0.484	0.384-7.573
<b>LV-Longitudinal-LAX-Global-Strain</b>	2.241	0.021	1.131-4.438	LV-Longitudinal-LAX-Global-Strain	0.711	0.666	0.151-3.346
<b>RV-Longitudinal-LAX-Global-Strain</b>	2.102	0.022	1.115-3.961	RV-Longitudinal-LAX-Global-Strain	1.249	0.579	0.569-2.742

Tabelle 10 Uni- and multivariate Cox-Regression – Normaler Strain vs Abnormaler Strain

<b>Charakteristika</b>	<b>HR</b>	<b>p-Wert</b>	<b>KI (95%)</b>	<b>Charakteristika</b>	<b>HR</b>	<b>p-Wert</b>	<b>KI (95%)</b>
<b><u>Univariate Analyse</u></b>				<b><u>Multivariate Analyse</u></b>			
<b><i>LV_Rad_SAX_Global_2SD</i></b>	2.387	0.004	1.312-4.341	LV_Rad_SAX_Global_2SD	0.566	0.399	0.150-2.127
<b><i>LV_Rad_LAX_Global_2SD</i></b>	2.760	0.002	1.441-5.285	LV_Rad_LAX_Global_2SD	3.118	0.163	0.632-15.388
<b><i>LV_Circ_SAX_Global_2SD</i></b>	2.631	0.002	1.412-4.903	LV_Circ_SAX_Global_2SD	2.061	0.267	0.575-7.392
<b><i>LV_Long_LAX_Global_2SD</i></b>	2.241	0.021	1.131-4.438	LV_Long_LAX_Global_2SD	0.645	0.572	0.141-2.948
<b><i>RV_Long_LAX_Global_2SD</i></b>	2.102	0.022	1.115-3.961	RV_Long_LAX_Global_2SD	1.485	0.272	0.733-3.009

Tabelle 11 Uni- und multivariate Cox-Regression – “true” MINOCA

Charakteristika	HR	p-Wert	KI (95%)	Charakteristika	HR	p-Wert	KI (95%)
<b>Univariate Analyse</b>				<b>Multivariate Analyse</b>			
Geschlecht	0.632	0.575	0.128-3.136				
Alter	1.005	0.877	0.948-1.064				
Zeit bis CMR	1.066	0.334	0.936-1.214				
Arterielle Hypertonie	1.172	0.855	0.214-6.401				
Positive Familienanamnese	1.362	0.722	0.249-7.454				
Nikotinabusus	81.788	0.193	0.108-62104.949				
Hyperlipidämie	0.038	0.493	0.000-446.437				
<b>Diabetes Mellitus</b>	19.494	0.036	1.219-311.725	Diabetes Mellitus	3.367	0.596	0.038-298.556
Adipositas	1.023	0.984	0.119-8.771				
Troponin	1.003	0.529	0.994-1.011				
Creatine Kinase	1.000	0.764	1.000-1.000				
<b>LV-EF</b>	0.937	0.022	0.887-0.991	LV-EF	0.981	0.762	0.869-1.109
LV-EDVi	1.011	0.533	0.976-1.047				
LV-Myokardiale Masse-Diastolisch	1.019	0.335	0.981-1.059				
RV-EF	0.955	0.165	0.896-1.019				
RV-EDVi	0.976	0.519	0.907-1.051				
<b>LV-Radial-SAX-Global-Strain</b>	0.911	0.038	0.843-0.995	LV-Radial-SAX-Global-Strain	0.942	0.404	0.819-1.084
LV-Radial-LAX-Global-Strain	0.970	0.544	0.879-1.070				
LV-Circumferential-SAX-Global-Strain	1.169	0.083	0.980-1.394				
LV-Longitudinal-LAX-Global-Strain	1.076	0.495	0.872-1.327				
RV-Longitudinal-LAX-Global-Strain	1.023	0.065	0.999-1.047				

Tabelle 12 Uni- und multivariate Cox-Regression – Acute Myocardial Injury

Charakteristika	HR	p-Wert	KI (95%)	Charakteristika	HR	p-Wert	KI (95%)
<b>Univariate Analyse</b>				<b>Multivariate Analyse</b>			
Geschlecht	1.014	0.970	0.491-2.094				
<u>Alter</u>	1.027	0.015	1.005-1.048	<u>Alter</u>	1.027	0.045	1.001-1.055
<u>Zeit bis CMR</u>	1.070	0.002	1.025-1.116	<u>Zeit bis CMR</u>	1.079	0.002	1.028-1.132
Arterielle Hypertonie	1.304	0.416	0.687-2.476				
Positive Familienanamnese	1.086	0.837	0.497-2.370				
Nikotinabusus	0.875	0.692	0.452-1.693				
Hyperlipidämie	1.160	0.699	0.548-2.454				
Diabetes Mellitus	0.919	0.874	0.326-2.593				
Adipositas	0.564	0.234	0.220-1.448				
Troponin	1.005	0.508	0.991-1.019				
Creatine Kinase	1.000	0.277	1.000-1.001				
<u>LV-EF</u>	0.965	<0.001	0.948-0.982	LV-EF	0.953	0.128	0.895-1.014
<u>LV-EDVI</u>	1.008	<0.001	1.004-1.013	LV-EDVI	1.002	0.554	0.995-1.010
LV-Myokardiale Masse-Diastolisch	1.006	0.159	0.998-1.015				
<u>RV-EF</u>	0.957	<0.001	0.936-0.979	RV-EF	0.992	0.669	0.954-1.031
RV-EDVI	1.007	0.236	0.995-1.019				
<u>LV-Radial-SAX-Global-Strain</u>	0.967	0.017	0.941-0.994	LV-Radial-SAX-Global-Strain	1.157	0.087	0.979-1.368
<u>LV-Radial-LAX-Global-Strain</u>	0.949	0.001	0.920-0.979	LV-Radial-LAX-Global-Strain	0.906	0.367	0.732-1.122
<u>LV-Circumferential-SAX-Global-Strain</u>	1.086	0.003	1.029-1.147	LV-Circumferential-SAX-Global-Strain	1.144	0.507	0.769-1.704
<u>LV-Longitudinal-LAX-Global-Strain</u>	1.112	<0.001	1.048-1.179	LV-Longitudinal-LAX-Global-Strain	0.901	0.656	0.569-1.426
RV-Longitudinal-LAX-Global-Strain	1.013	0.330	0.987-1.041				

Tabelle 13 Uni- und multivariate Cox-Regression – Acute Myocardial Injury ohne chronische strukturelle Schädigung

Charakteristika	HR	p-Wert	KI (95%)	Charakteristika	HR	p-Wert	KI (95%)
<b>Univariate Analyse</b>				<b>Multivariate Analyse</b>			
Geschlecht	0.608	0.438	0.173-2.173				
Alter	1.011	0.453	0.983-1.039				
Zeit bis CMR	1.058	0.165	0.977-1.145				
Arterielle Hypertonie	1.458	0.455	0.542-3.923				
Positive Familienanamnese	0.512	0.377	0.116-2.258				
Nikotinabusus	1.917	0.194	0.719-5.113				
Hyperlipidämie	1.075	0.910	0.306-3.777				
Diabetes Mellitus	1.417	0.646	0.321-6.266				
Adipositas	0.633	0.546	0.144-2.791				
Troponin	1.009	0.136	0.997-1.022				
Creatine Kinase	1.000	0.920	0.999-1.001				
<b>LV-EF</b>	0.952	0.006	0.919-0.986	LV-EF	1.010	0.770	0.946-1.079
<b>LV-EDVI</b>	1.029	0.012	1.006-1.052	LV-EDVI	1.021	0.121	0.995-1.047
LV-Myokardiale Masse-Diastolisch	1.021	0.190	0.990-1.053				
RV-EF	0.962	0.084	0.920-1.005				
RV-EDVI	1.006	0.598	0.983-1.030				
LV-Radial-SAX-Global-Strain	0.971	0.281	0.921-1.024				
<b>LV-Radial-LAX-Global-Strain</b>	0.932	0.011	0.883-0.984	LV-Radial-LAX-Global-Strain	1.071	0.564	0.849-1.350
LV-Circumferential-SAX-Global-Strain	1.107	0.079	0.988-1.241				
<b>LV-Longitudinal-LAX-Global-Strain</b>	1.163	0.004	1.049-1.289	LV-Longitudinal-LAX-Global-Strain	1.320	0.276	0.801-2.174
RV-Longitudinal-LAX-Global-Strain	1.016	0.446	0.975-1.059				

## 8 Literaturverzeichnis

1. Post F, Münzel T. [Acute coronary syndrome. A diffuse diagnosis]. *Internist*. 2010;
2. Wang K, Asinger RW, Marriott HJL. ST-Segment Elevation in Conditions Other Than Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2003;
3. Baine KR, Welsh RC, Alemayehu W, Westerhout CM, Traboulsi D, Anderson T, u. a. Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study. *Int J Cardiol*. 2018;
4. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: Mechanisms and management. *Eur Heart J*. 2015;36(8):475–81.
5. Jeger R, Lamin HB, Sujayeva V, Dizdarevic-Hudic L, Kastrati A, Terkelsen PJ, u. a. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2017;39(2):119–77.
6. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP, u. a. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38(3):143–53.
7. 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.
8. Leng S, Ge H, He J, Kong L, Yang Y, Yan F, u. a. Long-term Prognostic Value of Cardiac MRI Left Atrial Strain in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Radiology*. 2020;296(2):299–309.
9. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, u. a. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. November 2021;144(22):E368–454.
10. Hussein EZ. Acute coronary syndrome Syndrome coronarien aigu. Bd. 73, *Rev Med Liege*. 2018 S. 5–6.
11. Abdu FA, Mohammed AQ, Liu L, Xu Y, Che W. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): A Review of the Current Position. *Cardiol Switz*. 2020;145(9):543–52.

12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, u. a. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231–64.
13. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation.* 2015;131(10):861–70.
14. Tamis-Holland JE, Jneid H. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): It's time to face reality! *J Am Heart Assoc.* 2018;7(13):1–5.
15. Daniel M, Agewall S, Berglund F, Caidahl K, Collste O, Ekenbäck C, u. a. Prevalence of Anxiety and Depression Symptoms in Patients with Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries. *Am J Med.* 2018;131(9):1118–24.
16. Gu XH, He CJ, Shen L, Han B. Association Between Depression and Outcomes in Chinese Patients With Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(5):1–6.
17. Daniel M, Agewall S, Caidahl K, Collste O, Ekenbäck C, Frick M, u. a. Effect of Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries on Physical Capacity and Quality-of-Life. *Am J Cardiol.* 2017;120(3):341–6.
18. Emrich T, Kros M, Schoepf UJ, Geyer M, Mildenerger P, Kloeckner R, u. a. Cardiac magnetic resonance imaging features prognostic information in patients with suspected myocardial infarction with non-obstructed coronary arteries. *Int J Cardiol.* 2021;327:223–30.
19. Pelliccia F, Pasceri V, Niccoli G, Tanzilli G, Speciale G, Gaudio C, u. a. Predictors of Mortality in Myocardial Infarction and Nonobstructed Coronary Arteries: A Systematic Review and Meta-Regression. *Am J Med.* 2020;133(1):73-83.e4.
20. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A, u. a. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2017;135(16):1481–9.
21. Codreanu A, Djaballah W, Angioi M, Ethevenot G, Moulin F, Felblinger J, u. a. Detection of myocarditis by contrast-enhanced MRI in patients presenting with acute coronary syndrome but no coronary stenosis. *J Magn Reson Imaging.* 2007;
22. Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, Gulati A, Bunce NH, Davies SW, u. a. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and

unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J.* 2007;28(10):1242–9.

23. Emrich T, Emrich K, Abegunewardene N, Oberholzer K, Dueber C, Muenzel T, u. a. Cardiac MR enables diagnosis in 90% of patients with acute chest pain, elevated biomarkers and unobstructed coronary arteries. *Br J Radiol.* 2015;

24. Mather AN, Fairbairn TA, Artis NJ, Greenwood JP, Plein S. Diagnostic value of CMR in patients with biomarker-positive acute chest pain and unobstructed coronary arteries. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(6):661–4.

25. Dastidar AG, Rodrigues JCL, Ahmed N, Baritussio A, Bucciarelli-ducci C. The Role of Cardiac MRI in Patients with Troponin-Positive Chest Pain and Unobstructed Coronary Arteries. 2015;

26. Van de Werf F, Chair, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, u. a. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2003;24(1):28–66.

27. Planer D, Mehran R, Ohman EM, White HD, Newman JD, Xu K, u. a. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: Propensity-matched analysis from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(3):285–93.

28. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, u. a. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): Results from the VIRGO study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(13).

29. Patel MR, Chen AY, Peterson ED, Newby LK, Pollack CV, Brindis RG, u. a. Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: Results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early. *Am Heart J.* 2006;152(4):641–7.

30. Kontos MC, Shah R, Fritz LM, Anderson FP, Tatum JL, Ornato JP, u. a. Implication of different cardiac troponin I levels for clinical outcomes and prognosis of acute chest pain patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(6):958–65.

31. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Bauersachs J, Dendale P, Edvardsen T, u. a. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* April 2021;42(14):1289–367.

32. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, u. a. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(9):779–92.
33. Thomas Aretz H. Myocarditis: The Dallas criteria. *Hum Pathol.* 1987;18(6):619–24.
34. Baeßler B, Schaarschmidt F, Dick A, Michels G, Maintz D, Bunck AC. Diagnostic implications of magnetic resonance feature tracking derived myocardial strain parameters in acute myocarditis. *Eur J Radiol.* 2016;85(1):218–27.
35. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, u. a. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1475–87.
36. Morgera T, Di Lenarda A, Dreas L, Pinamonti B, Humar F, Bussani R, u. a. Electrocardiography of myocarditis revisited: Clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart J.* 1992;124(2):455–67.
37. Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, u. a. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(5):1354–9.
38. Luetkens J, Nähle C, Dörner J. Abklärung, Bildgebung und Differenzialdiagnose bei Myokarditis. *Radiol Up2date.* März 2016;16(01):55–73.
39. Society E, Society E, Society I. Guidelines and Overviews 2007. 2007;49–51.
40. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KKL. The progression from hypertension to congestive heart failure. *J Am Med Assoc.* 1996;275(20):1557–62.
41. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, Incidence, Prognosis, and Predisposing Conditions for Atrial Fibrillation: Population-Based Estimates. *Am J Cardiol.* 1998;82(7 A):2N-9N.
42. Sami MH. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1990;83(SPEC. ISS. 4):59–62.
43. Jeong E myoung PhD and, Dudley SCJ MD, PhD. Diastolic Dysfunction: Potential New Diagnostics and Therapies. *Circ J.* 2015;79(3):470–7.
44. Janardhanan R, Kramer CM. Imaging in hypertensive heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(2):199–209.
45. Schumann CL, Jaeger NR, Kramer CM. Recent Advances in Imaging of Hypertensive

Heart Disease. *Curr Hypertens Rep.* Januar 2019;21(1).

46. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, u. a. Classification of the cardiomyopathies: A position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2008;29(2):270–6.
47. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, Schwartz K, Charron P, Rocco C, u. a. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 1999;20(2):93–102.
48. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, u. a. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: A position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2016;37(23):1850–8.
49. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: The complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(9):531–47.
50. Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):228–39.
51. Zecchin M, Merlo M, Pivetta A, Barbati G, Lutman C, Gregori D, u. a. How can optimization of medical treatment avoid unnecessary implantable cardioverter-defibrillator implantations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy presenting with „sCD-HeFT Criteria?“ *Am J Cardiol.* 2012;109(5):729–35.
52. Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B, Barbati G, Di Lenarda A, Sinagra G. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(13):1468–76.
53. Merlo M, Pivetta A, Pinamonti B, Stolfo D, Zecchin M, Barbati G, u. a. Long-term prognostic impact of therapeutic strategies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: Changing mortality over the last 30 years. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(3):317–24.
54. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, u. a. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–2200m.
55. Verhaert D, Grimm RA, Puntawangkoon C, Wolski K, De S, Wilkoff BL, u. a. Long-Term Reverse Remodeling With Cardiac Resynchronization Therapy. Results of Extended Echocardiographic Follow-Up. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(17):1788–95.
56. Zecchin M, Proclemer A, Magnani S, Vitali-Serdoz L, Facchin D, Muser D, u. a. Long-

term outcome of „super-responder“ patients to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2014;16(3):363–71.

57. Moretti M, Merlo M, Barbati G, Di Lenarda A, Brun F, Pinamonti B, u. a. Prognostic impact of familial screening in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(9):922–7.

58. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, u. a. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;309(9):896–908.

59. Roshanzamir S, Showkathali R. Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.net TakoTsubo Cardiomyopathy A Short Review. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9:191–6.

60. Galiuto L, De Caterina AR, Porfidia A, Paraggio L, Barchetta S, Locorotondo G, u. a. Reversible coronary microvascular dysfunction: A common pathogenetic mechanism in Apical Ballooning or Tako-Tsubo Syndrome. *Eur Heart J*. 2010;31(11):1319–27.

61. Cacciotti L, Passaseo I, Marazzi G, Camastra G, Campolongo G, Beni S, u. a. Observational study on Takotsubo-like cardiomyopathy: Clinical features, diagnosis, prognosis and follow-up. *BMJ Open*. 2012;2(5):1–7.

62. Collste O, Sörensson P, Frick M, Agewall S, Daniel M, Henareh L, u. a. Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: Results from the Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries study. *J Intern Med*. 2013;273(2):189–96.

63. Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ, Wright RS, Lerman A, Rihal CS. Four-Year Recurrence Rate and Prognosis of the Apical Ballooning Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(5):448–52.

64. Siemens. Magnete, Spins und Resonanzen.pdf. 2004;

65. Schick F. Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT). *Radiol*. 2005;45(1):69–88.

66. Weishaupt D KV Marincek B, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung [Internet]. 6. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. 2009.

67. Aldous S, Elliott J, McClean D, Puri A, Richards AM. Outcomes in Patients Presenting with Symptoms Suggestive of Acute Coronary Syndrome with Elevated Cardiac Troponin but

Non-obstructive Coronary Disease on Angiography. *Heart Lung Circ.* 2015;24(9):869–78.

68. Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, u. a. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int J Cardiol.* 2011;146(2):207–12.

69. Dastidar AG, Baritussio A, De Garate E, Drobni Z, Biglino G, Singhal P, u. a. Prognostic Role of CMR and Conventional Risk Factors in Myocardial Infarction With Nonobstructed Coronary Arteries. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(10):1973–82.

70. Dill T. Contraindications to magnetic resonance imaging. *Heart.* 2008;94(7):943–8.

71. Schwab J, Mahrholdt H, Bilger J, Bär I, Pauschinger M. [Value of cardiovascular magnetic resonance imaging in the diagnosis of myocarditis]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. April 2009;134(16):E1-9; quiz E10-3.

72. P. B. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Grundlagen - Technik - klinische Anwendung. Hombach V, editor. Stuttgart [u.a.]: Schattauer. 2005.

73. Nassenstein K Thelen M, Erbel R, Kreitner KF. Bildgebende Kardiagnostik: mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren. Thelen M, editor. Stuttgart [u.a.]: Thieme. 2007.

74. Schulte B, Boldt A, Beyer D, Pinger MVS, Hossmann V. MRT des Herzens und der Gefäße: Indikationen, Strategien, Abläufe, Ergebnisse [Internet] Heidelberg [u.a.]: Springer; 2005.

75. Panovsky R, Pleva M, Feitova V, Kruzliak P, Meluzin J, Kincl V. The prognostic impact of myocardial late gadolinium enhancement. *Cardiol Rev.* 2014;22(3):128–39.

76. Klein C, Schmal TR, Nekolla SG, Schnackenburg B, Fleck E, Nagel E. Mechanism of late gadolinium enhancement in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2007;9(4):653–8.

77. 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.

78. Kristopher W. A pattern-based approach to assesment of delayed enhancement in nonischemic cardiomyopathy at MRI. 2009;

79. Scatteia A, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C. Strain imaging using cardiac magnetic

resonance. *Heart Fail Rev.* 2017;22(4):465–76.

80. Shetye A. Global myocardial strain assessment by different imaging modalities to predict outcomes after ST-elevation myocardial infarction: A systematic review. *World J Cardiol.* 2015;7(12):948–948.

81. 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;

82. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, u. a. Myocardial Strain Measurement With 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. Definition of Normal Range. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(1):80–4.

83. Amaki M, Savino J, Ain DL, Sanz J, Pedrizzetti G, Kulkarni H, u. a. Diagnostic concordance of echocardiography and cardiac magnetic resonance-based tissue tracking for differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(5):819–27.

84. Orwat S, Kempny A, Diller GP, Bauerschmitz P, Bunck AC, Maintz D, u. a. Cardiac magnetic resonance feature tracking: A novel method of assessing myocardial strain. Comparison with echocardiographic speckle tracking in healthy volunteers and in patients with left ventricular hypertrophy. *Kardiol Pol.* 2014;72(4):363–71.

85. Onishi T, Saha SK, Delgado-Montero A, Ludwig DR, Onishi T, Schelbert EB, u. a. Global longitudinal strain and global circumferential strain by speckle-tracking echocardiography and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging: Comparison with left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(5):587–96.

86. Obokata M, Nagata Y, Wu VCC, Kado Y, Kurabayashi M, Otsuji Y, u. a. Direct comparison of cardiacmagnetic 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.

87. Kempny A, Fernández-Jiménez R, Orwat S, Schuler P, Bunck AC, Maintz D, u. a. Quantification of biventricular myocardial function using cardiac magnetic resonance feature tracking, endocardial border delineation and echocardiographic speckle tracking in patients with repaired tetralogy of fallot and healthy controls. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14(1):1–14.

88. Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ, Yang A, Shapiro EP. Human heart: Tagging with

MR imaging - A new method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology*. 1988;169(1):59–63.

89. Rahman ZU, Sethi P, Murtaza G, Virk HUH, Rai A, Mahmud M, u. a. Feature tracking cardiac magnetic resonance imaging: A review of a novel non-invasive cardiac imaging technique. *World J Cardiol*. 2017;9(4):312–312.

90. Tee M, Noble JA, Bluemke DA. Imaging techniques for cardiac strain and deformation: Comparison of echocardiography, cardiac magnetic resonance and cardiac computed tomography. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(2):221–31.

91. Almutairi HM, Boubertakh R, Miquel ME, Petersen SE. Myocardial deformation assessment using cardiovascular magnetic resonance-feature tracking technique. *Br J Radiol*. 2017;90(1080).

92. Hor KN, Baumann R, Pedrizzetti G, Tonti G, Gottliebson WM, Taylor M, u. a. Magnetic resonance derived myocardial strain assessment using feature tracking. *J Vis Exp*. 2011;(48):1–6.

93. Schuster A, Morton G, Hussain ST, Jogiya R, Kutty S, Asrress KN, u. a. The intra-observer reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking strain assessment is independent of field strength. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(S1):1–2.

94. Heermann P, Hedderich DM, Paul M, Schülke C, Kroeger JR, Baeßler B, u. a. 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):1–13.

95. Barreiro-Pérez M, Curione D, Symons R, Claus P, Voigt JU, Bogaert J. Left ventricular global myocardial strain assessment comparing the reproducibility of four commercially available CMR-feature tracking algorithms. *Eur Radiol*. 2018;28(12):5137–47.

96. Vo HQ, Marwick TH, Negishi K. MRI-Derived Myocardial Strain Measures in Normal Subjects. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(2P1):196–205.

97. Liu B, Dardeer AM, Moody WE, Hayer MK, Baig S, Price AM, u. a. 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.

98. Vágó H, Szabó L, Dohy Z, Czimbalmos C, Tóth A, Suhai FI, u. a. Early cardiac magnetic resonance imaging in troponin-positive acute chest pain and non-obstructed coronary arteries. *Heart*. 2020;106(13):992–1000.
99. Luis SA, Luis CR, Habibian M, Lwin MT, Gadowski TC, Chan J, u. a. Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Acute Coronary Syndrome Patients With Troponin Elevation and Nonobstructive Coronary Arteries. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(7):1822–34.
100. Eitel I, Stiermaier T, Lange T, Rommel KP, Koschalka A, Kowallick JT, u. a. Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking for Optimized Prediction of Cardiovascular Events Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;
101. Nucifora G, Muser D, Tioni C, Shah R, Selvanayagam JB. Prognostic value of myocardial deformation imaging by cardiac magnetic resonance feature-tracking in patients with a first ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2018;271(2017):387–91.
102. Gavara J, Rodriguez-Palomares JF, Valente F, Monmeneu JV, Lopez-Lereu MP, Bonanad C, u. a. Prognostic Value of Strain by Tissue Tracking Cardiac Magnetic Resonance After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):1448–57.
103. Stiermaier T, Backhaus SJ, Lange T, Koschalka A, Navarra JL, Boom P, u. a. Cardiac Magnetic Resonance Left Ventricular Mechanical Uniformity Alterations for Risk Assessment After Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(16).
104. Romano S, Romer B, Evans K, Trybula M, Shenoy C, Kwong RY, u. a. Prognostic Implications of Blunted Feature-Tracking Global Longitudinal Strain During Vasodilator Cardiovascular Magnetic Resonance Stress Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1):58–65.
105. Fischer K, Obrist SJ, Erne SA, Stark AW, Marggraf M, Kaneko K, u. a. Feature Tracking Myocardial Strain Incrementally Improves Prognostication in Myocarditis Beyond Traditional CMR Imaging Features. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(9):1891–901.
106. Neisius U, Myerson L, Fahmy AS, Nakamori S, El-Rewaidy H, Joshi G, u. a. Cardiovascular magnetic resonance feature tracking strain analysis for discrimination between hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS ONE*. 2019;14(8):1–18.
107. Romano S, Judd RM, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Heitner JF, u. a. Feature-Tracking Global Longitudinal Strain Predicts Death in a Multicenter Population of Patients With Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Incremental to Ejection Fraction and Late

Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):1419–29.

108. Saito M, Khan F, Stoklosa T, Iannaccone A, Negishi K, Marwick TH. Prognostic Implications of LV Strain Risk Score in Asymptomatic Patients With Hypertensive Heart Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8):911–21.

109. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, Esposito R, Olibet M, Raia R, u. a. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: A speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(11):1190–8.

110. Romano S, Judd RM, Kim RJ, Kim HW, Heitner JF, Shah DJ, u. a. Prognostic Implications of Mitral Annular Plane Systolic Excursion in Patients with Hypertension and a Clinical Indication for Cardiac Magnetic Resonance Imaging: A Multicenter Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(9):1769–79.

111. Stiermaier T, Busch K, Lange T, Pätz T, Meusel M, Backhaus SJ, u. a. Prognostic Value of Different CMR-Based Techniques to Assess Left Ventricular Myocardial Strain in Takotsubo Syndrome. *J Clin Med*. 2020;9(12):3882–3882.

112. Stiermaier T, Lange T, Chiribiri A, Möller C, Graf T, Villnow C, u. a. Left ventricular myocardial deformation in Takotsubo syndrome: a cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking study. *Eur Radiol*. 2018;28(12):5160–70.

113. Stiermaier T, Lange T, Chiribiri A, Möller C, Graf T, Raaz U, u. a. Right ventricular strain assessment by cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking allows optimized risk stratification in Takotsubo syndrome. *PLoS ONE*. 2018;13(8):1–13.

114. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, u. a. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;

115. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, u. a. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of. *Eur Heart J*. 2016;

116. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-menger J, Alakija P, Cooper LT, White JA, u. a. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2010;53(17):1475–87.

117. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, u. a. 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;
118. Bogaert J, Kalantzi M, Rademakers FE, Dymarkowski S, Janssens S. Determinants and impact of microvascular obstruction in successfully reperfused ST-segment elevation myocardial infarction. Assessment by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2007;
119. Eitel I, Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, u. a. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2011;
120. Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY, u. a. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. 2010;
121. Grothoff M, Pachowsky M, Hoffmann J, Posch M, Klaassen S, Lehmkuhl L, u. a. Value of cardiovascular MR in diagnosing left ventricular non-compaction cardiomyopathy and in discriminating between other cardiomyopathies. *Eur Radiol*. 2012;
122. Andersen K, Hennersdorf M, Cohnen M, Blondin D, Mödder U, Poll LW. Myocardial delayed contrast enhancement in patients with arterial hypertension: Initial results of cardiac MRI. *Eur J Radiol*. 2009;
123. Bogaert J, Olivetto I. MR Imaging in Hypertrophic Cardiomyopathy: From Magnet to Bedside. *Radiology*. 2014;
124. Maron MS. Clinical utility of cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;
125. Hansen MW, Merchant N. MRI of hypertrophic cardiomyopathy: Part 2, differential diagnosis, risk stratification, and posttreatment MRI appearances. *Am J Roentgenol*. 2007;

## **9 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen größten Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

## 10 Lebenslauf

### **Persönliche Daten**

Name	Tim Leckebusch
Geburtsdatum	9. April 1993
Geburtsort	Düsseldorf

### **Ausbildung**

12/2020	Approbation
04/2016 - 10/2020	Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Studium der Humanmedizin, 2. / 3. Staatsexamen
09/2013 - 06/2015	University of Szeged (Ungarn), Studium der Humanmedizin, 1. Staatsexamen
09/2003 - 06/2012	Geschwister-Scholl-Gymnasium Düsseldorf, Abitur

### **Wissenschaftliche Arbeit**

2019 - 2024	Doktorand der Johannes Gutenberg-Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie
-------------	---

## **Berufliche Erfahrung**

Seit 02/2022	Assistenzarzt für Unfallchirurgie und Orthopädie, Jüdisches Krankenhaus Berlin
02/2021 - 01/2022	Ärztlicher Mitarbeiter Covid-19 Impfungen, Kassenärztliche Vereinigung Berlin
07/2021 - 09/2021	Ärztlicher Mitarbeiter Covid-19 Impfungen, Johanniter-Unfallhilfe e.V.
01/2021 - 06/2021	Ärztlicher Mitarbeiter Covid-19 Diagnostik, 21Dx GmbH Berlin
11/2017 - 06/2019	Wissenschaftliche Hilfskraft, Radiologie Universitätsmedizin Mainz
05/2016 - 11/2017	Einzelfallbetreuung eines Jugendlichen mit Behinderung im häuslichen Umfeld, BASIS e.V. Mainspitze Ginsheim-Gustavsburg
08/2015 - 05/2016	Einzelfallbetreuung eines Jugendlichen mit Behinderung im häuslichen Umfeld, Verhinderungspflege Düsseldorf
08/2015 - 05/2016	OP-Assistenz, C.A.T. Gefäßzentrum Düsseldorf
10/2012 - 04/2013	Freiwilliges Soziales Jahr in der LVR-Schule am Volksgarten Förderschwerpunkt körperliche und motorische Entwicklung, Düsseldorf