

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

Prognostischer Wert quantifizierbarer Parameter der kardialen Magnetresonanztomografie bei  
Patienten mit akutem Brustschmerz, erhöhtem Troponin und Fehlen relevanter Stenosen in der  
Koronarangiografie

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

Vorgelegt von

Thilo Benedict Deisler  
aus Straubing

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand:

Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

22. Juli 2024

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	7
Abbildungsverzeichnis:.....	8
1 Einleitung .....	9
2 Literaturdiskussion .....	11
2.1 Akuter Myokardinfarkt .....	11
2.2 MINOCA .....	12
2.3 Myokarditis.....	13
2.4 Tako-Tsubo-Kardiomyopathie .....	16
2.5 Hypertensive Herzerkrankung (HHD) .....	18
2.6 Sonstige Kardiomyopathien des Studienkollektivs .....	20
2.6.1 DCM .....	20
2.6.2 Morbus Fabry.....	22
2.6.3 Kardiale Amyloidose .....	22
2.7 Grundlagen der Magnetresonanztomografie .....	22
2.7.1 Kardiale MRT .....	25
2.7.2 Schnittebenen und Untersuchungssequenzen: .....	26
2.7.3 Dark-Blood-Sequenzen .....	27
2.7.4 Bright-Blood-Sequenzen.....	27
2.7.5 Late Gadolinium Enhancement .....	28
2.7.6 Myokardiales Mapping.....	29
2.7.7 Mapping Normwerte .....	32
2.7.8 Strain.....	33
2.7.9 CMR Strain .....	36
2.7.10 CMR-FT Normwerte.....	37

3	Material und Methoden .....	39
3.1	Studiendesign: Allgemeines, Ein- und Ausschlusskriterien .....	39
3.2	Patienten .....	40
3.3	CMR .....	40
3.3.1	Untersuchungsprotokoll .....	40
3.3.2	Bildanalyse .....	41
3.3.3	Volumetrie .....	41
3.3.4	Strains .....	43
3.3.5	Mapping .....	44
3.4	Statistische Analyse .....	46
4	Ergebnisse .....	48
4.1	Deskriptive Statistik .....	48
4.1.1	Patienten .....	48
4.1.2	Follow-up und Primärer Endpunkt MACE .....	49
4.1.3	CMR-Parameter .....	50
4.2	Explorative Statistik/Vergleich der Diagnosegruppen .....	52
4.2.1	Volumetrie: EF, EDVi, LVMi .....	52
4.2.2	Strain: GRS, GLS, GCS .....	52
4.2.3	Mapping: T1, T2, Postcon T1 .....	53
4.3	Kaplan Meier, Log-Rank Test und Cox-Regression .....	54
5	Diskussion .....	58
	Zusammenfassung .....	67
	Literaturverzeichnis .....	69
	Danksagung .....	81
	Anhang .....	82

## Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akute Koronarsyndrom
AI	Artificial Intelligence
CMP	Kardiomyopathie
CMR	kardiale Magnetresonanztomografie
CRT	kardialen Resynchronisationstherapie
DCM	dilatative Kardiomyopathie
ECV	Extrazellulärvolumen
EDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
EDVi	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen pro Körperoberfläche
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Endomyokardiale Biopsie
GCS	linksventrikulärer globaler zirkumferentieller Strain
GE	Gradientenechosequenzen
GLS	linksventrikulärer globaler longitudinaler Strain
GRS	linksventrikulärer globaler radialer Strain
FT	Feature Tracking
HARP	Harmonic phase imaging
HHD	Hypertensive Herzerkrankung
ICD	Implantierbaren Cardioverter-Defibrillators
KM	Kontrastmittel
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LLC	Lake-Louise-Kriterien
LV	linker Ventrikel
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVM	linksventrikuläre myokardiale Masse
LVMi	linksventrikuläre myokardiale Masse pro Körperoberfläche
MACE	major adverse cardiac event
MI	Myokardinfarkt
MINOCA	Myokardinfarkt mit nicht-obstruktiven Koronararterien
MRT	Magnetresonanztomografie

MW	Mittelwert
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken Hebungsinfarkt
opB	ohne pathologischen Befund
RV	rechter Ventrikel
SCMR	Society for Cardiovascular Magnetic Resonance
SD	Standardabweichung
SE	Spinechosequenzen
STEMI	ST-Strecken Hebungsinfarkt
SSFP	Steady-State-Free-Precession
T	Tesla
T1	Zeit, bis 63 % der ursprünglichen longitudinalen Magnetisierung wieder aufgebaut sind
T2	Zeit, bis die transversale Magnetisierung auf 37 % ihres angeregten Wertes abgefallen ist
TSE	Turbo-Spinechosequenzen

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: InterTAK-Diagnose-Score.....	17
Tabelle 2: Myokardiale Strainmaße.....	35
Tabelle 3: Strainwerte verschiedener Publikationen adaptiert nach Scatteia et al.....	38
Tabelle 4: Alter, Geschlecht, CVRF und CMR-Diagnosegruppen des Studienkollektivs.....	49
Tabelle 5: MACE der CMR-Diagnosegruppen.....	50
Tabelle 6: Übersichtstabelle analysierter CMR Parameter .....	51
Tabelle 7: Cox-Regression für univariate und multivariate Parameter.....	56

## Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: T1 Map, T2 Map und LGE bei Myocarditis .....	15
Abbildung 2: Mittventrikuläre TTCM mit Seitenwand-Ballooning.....	18
Abbildung 3: CINE Aufnahme, T1- und T2-Mapping bei HDD .....	20
Abbildung 4: CINE und LGE Aufnahme bei DCM. ....	21
Abbildung 5: Formel zur Berechnung des Extrazellulärvolumens (ECV).....	30
Abbildung 6: T1 MAP, T2 MAP und postcon MAP bei TTCM .....	33
Abbildung 7: Das Grundprinzip der Gewebeverfolgung (Tissue Tracking). ....	34
Abbildung 8: Linksventrikulärer Myokardarchitektur adaptiert nach Jeung et al.(97).....	35
Abbildung 9: Strains in systolischer und enddiastolischer Phase bei TTCM in cvi42 Circle® ...	37
Abbildung 10: cvi42 Circle® Volumetrie bei Myokarditis .....	42
Abbildung 11: Bearbeitungsfenster einer GCS-Strainanalyse in cvi42 Circle® .....	43
Abbildung 12: Feature-Tracking Vektoren in cvi42 Circle® .....	44
Abbildung 13: Linksventrikuläres Segment-Modell nach Cerqueira et al.(120) .....	45
Abbildung 14: T1-Mapping in cvi42 Circle.....	46
Abbildung 15: Volumetrische Übersichtsgrafiken für LVEF, EDVi und VLMI.....	52
Abbildung 16: Strain-Übersichtsgrafiken der CMR-Diagnosen für GRS, GCS und GLS.....	53
Abbildung 17: Grafiken der CMR-Diagnosen für T1, T2 und Postcon T1 Mapping.....	54
Abbildung 18: MACE-Risiko aller CMR-Diagnosen anhand Kaplan-Meier Grafik.....	54
Abbildung 19: MACE-Risiko von MINOCA anhand Kaplan-Maier Grafik.....	55

# 1 Einleitung

Das akute Koronarsyndrom (ACS) bezeichnet die Gruppe kardialer Erkrankungen, welche eine der Hauptursachen für Mortalität und Morbidität der gesamten heutigen Gesellschaft darstellt (1). Bereits durch erhöhte herzspezifische Labormarker kann die weitgefaste Arbeitsdiagnose „Myocardial Injury“ gestellt werden (2). Jedoch ist die eindeutige Diagnose eines ACS und seine Differenzierung von einem Myokardinfarkt (MI) entscheidend für eine angemessene Behandlung der betroffenen Patientinnen und Patienten\*. Zumeist ist das ACS Folge einer akuten Stenose oder eines Verschlusses der Koronararterien und wird damit als MI definiert. Allerdings existiert zudem ein ACS-Kollektiv, welchem bei erhöhten herzspezifischen Labormarkern keine signifikante koronare Obstruktion zugrunde liegt. Aufgrund solcher diagnostisch noch unklaren Konstellationen, musste zunächst eine weitere Arbeitsdiagnose entwickelt werden. Der Begriff Myocardial Injury wurde initial um den Zusatz „with no obstructed coronary arteries“ erweitert und letztendlich in den aktuellsten Guidelines als Myokardinfarkt ohne relevante Koronararterienstenosen (MINOCA) definiert (3).

Trotz weitreichender Abklärung bleibt die Ursache des MINOCA bei 8-25 % der Patienten unklar (3). Diese Situation, die als "Myokardinfarkt unbekannter/unklarer Ursache" bezeichnet wird, stellt ein therapeutisches Dilemma dar, weil dessen klinische Behandlung in der Folge nicht eindeutig ist (4,5). Es bestehen große Unterschiede, wie Patienten mit Verdacht auf MINOCA untersucht und behandelt werden. Das Ausmaß der angewandten diagnostischen und therapeutischen Strategien hängt oft von lokalen, nicht standardisierten Praktiken ab. Zugleich sind die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen eines MINOCA komplex und multifaktoriell (6). Eine differentialdiagnostische Bestätigung oder der Ausschluss eines MI bei Verdacht auf MINOCA erleichtert die Anpassung der medizinischen Therapie und gewährleistet eine angemessene langfristige Sekundärprävention sowie Risikomodifikation. Eine entsprechend fundierte kardiale Diagnostik gelingt durch den Einsatz und Fortschritt der kardialen MRT (CMR).

Die hohe diagnostische Genauigkeit mittels nicht-invasiver Einblicke in die kardiale Morphologie, Myokardarchitektur, Blutfluss, Gewebepfusion sowie Herzfunktion definiert die kardiale Magnetresonanztomografie (CMR) ausdrücklich bei nicht eindeutigen kardialen

Beschwerden als einen führenden Pfeiler der Herzdiagnostik. Insbesondere die durch die auf CMR basierende Risikostratifizierung verschiedener kardialer Erkrankungen unterstreicht die CMR als wertvolles Instrument der kardialen Differenzialdiagnostik. Fortwährender technologischer Fortschritt sowie Entwicklung neuer CMR-Diagnostiksequenzen und -parameter bieten die Grundlage zur Detail-Analyse verschiedenster Herzerkrankungen.

Es haben sich bereits viele Studien mit der Prognose eines MINOCA befasst. Die prognostische Bedeutung der Befundparameter der CMR und der konventionellen Risikofaktoren bei MINOCA ist in der Literatur jedoch nicht ausreichend erforscht. Ziel dieser Arbeit war es deshalb, quantifizierbare Parameter der CMR zu analysieren und diese hinsichtlich einer Prognose und der damit einhergehenden Risikostratifizierung von Patienten mit MINOCA zu untersuchen.

\* = Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Promotionsschrift das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Akuter Myokardinfarkt

Herz-Kreislauf-Erkrankungen, zu der auch der akute MI gezählt wird, gehören zu den häufigsten Todesursachen der Industrienationen. Der akute MI ist definiert als Ischämie des Myokards mit resultierender Nekrose von Kardiomyozyten. Die Diagnose wird aus einer Kombination von Kriterien gestellt (7). Treten zwei der drei folgenden Kriterien zu, besteht der dringende Verdacht auf einen Myokardinfarkt mit Indikation zur Herzkatherunteruntersuchung :

- Kardiospezifische Laborveränderungen: Anstieg des Biomarkers Troponin T oder I
- Symptome kardialer Ischämie
- Neue ischämische Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG)

Die Biomarker Troponin T und I lassen sich nach Infarktgeschehen nachweisen und besitzen eine hohe Sensitivität und Spezifität für eine Myokardschädigung. Das Troponin T lässt sich bis zu drei Wochen nach einem Infarkt im Serum nachweisen. Ein weitaus weniger infarktspezifischer Serum-Marker für Herz- und Skelettmuskelschäden wird durch die Gesamt-CK abgebildet. Dessen spezifisches Isoenzym CK-MB, nachweislich ab vier bis acht Stunden nach Infarktzeitpunkt, korreliert anhand seiner maximalen Höhe mit dem Ausmaß des Myokardschadens. Die Parameter Myoglobin und LDH gelten als diagnostisch wenig relevant (8).

Der akute, retrosternale Thoraxschmerz mit möglicher Ausstrahlung in Arm, Rücken, Hals, Unterkiefer oder Epigastrium ist als Leitsymptom definiert. Begleitend können Kaltschweißigkeit, Blässe, Übelkeit, generelle Schwäche sowie vegetative Symptome wie Puls- und Blutdruckvariabilitäten auftreten (8). Initial lässt sich ein akuter MI klinisch nicht von einer instabilen Angina Pectoris unterscheiden.

Der akute MI wird anhand von EKG-Veränderungen in einen ST-Strecken Hebungsinfarkt (STEMI) und einen Nicht-ST-Strecken Hebungsinfarkt (NSTEMI) klassifiziert. Die EKG-Veränderungen durchlaufen eine zeitlich charakteristische Entwicklung. Initial zeigt sich ein sogenanntes „Erstickungs-T“ (starke Überhöhung der T-Welle), welche häufig zum Zeitpunkt einer Hospitalisierung nicht mehr nachweisbar ist. Im Fall eines STEMI dominiert anschließend

eine ST-Strecken-Hebung in mindestens zwei Ableitungen mit einer Abweichung von mindestens 2mV. Bei einem NSTEMI bleibt diese ST-Strecken-Hebung aus. Im Verlauf entwickelt sich vielfach ein so genanntes pathologisches Q, welches einer tiefen Q-Zacke entspricht (8).

Häufig fußt ein MI auf einer koronaren Herzkrankheit und ist bedingt sich durch eine atherosklerotische Plaqueruptur, Ulzeration, Fissur oder Erosion mit daraus resultierenden intraluminalen Thromben in einer oder mehreren Koronararterien. Aufgrund der Verminderung des myokardialen Blutflusses unter eine kritische Schwelle kommt es nach einer Ischämiephase konsekutiv zu myokardialer Nekrose und im weiteren Verlauf zur Ausbildung von Narbengewebe.

Der bildgebende Nachweis neuer ischämiebedingter Wandbewegungsstörungen sowie die Beurteilung der linksventrikulären Pumpfunktion lassen sich zeitnah durch die Echokardiografie erbringen.

Die Koronarangiografie gilt als diagnostischer Referenzstandard, um in der Frühphase mittels perkutaner transluminaler koronar-Angioplastie (PTCA) eine notwendige Revaskularisierung mit anschließendem Stenting durchzuführen (8). Liegt ein koronarangiografisch unauffälliger Befund vor, ist die CMR in den neuen ESC-Leitlinien als Klasse Ib Empfehlung anzuwenden. Sie dient dazu, bei vorliegendem Verdacht auf MINOCA die wahrscheinlichste Differenzialdiagnose zu erkennen (7).

## 2.2 MINOCA

Das Akronym MINOCA steht für die englische Bezeichnung einer Unterform eines klassischen Myokardinfarktes und beinhaltet in seiner Bezeichnung bereits den charakteristischen Unterschied: „Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries“, definiert als eine Diagnose eines Myokardinfarkts ohne koronarangiografisch nachgewiesene Stenosen von  $\geq 50\%$ . Über diese Art eines Myokardinfarktes wurde bereits vor über 80 Jahren erstmals berichtet (9). Ein MINOCA wird zunächst als Arbeitsdiagnose betrachtet, bis weitere Untersuchungen andere mögliche Ursachen für eine begleitende Troponinerhöhung ausschließen (7,9,10).

Die aktualisierte Definition von MINOCA nach Collet et al., veröffentlicht im European Heart Journals aus dem Jahr 2020, beinhaltet folgende drei Hauptkriterien (3) :

1. Vorliegen eines akuten Myokardinfarktes gemäß der „Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction“.
2. Fehlender koronarangiografischer Nachweis einer koronaren Obstruktion
  - Keine Stenose der Koronararterien
  - Geringe Lumenunregelmäßigkeiten mit angiografischen Gefäßeinengungen unter 30%igem Stenosegrad
  - Mäßiggradige atherosklerotische Koronarveränderungen mit Stenosegraden zwischen 30-50%.
3. Abwesenheit von Zeichen passend zum klinischen Bild spezifischer Alternativdiagnosen wie Lungenarterienembolie oder Sepsis.

Die aus den Kriterien resultierende Arbeitshypothese eines MINOCA sollte gemäß internationalen Empfehlungen (3) im nächsten Schritt weiter untersucht werden, da MINOCA zunächst ein diagnostisches Dilemma mit unsicherem klinischen Management darstellt (11). Denn trotz dieser Stellungnahme der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnosesicherung bestehen große Unterschiede, wie Patienten mit Verdacht auf MINOCA untersucht und behandelt werden (3). Gemäß Guidelines ist die CMR ein wichtiges diagnostisches Instrument, um die Differenzialdiagnosen eines MINOCA wie Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (TTCM), Myokarditis oder echten Herzinfarkt zu stellen. Veröffentlichungen konnten zeigen, dass die CMR in der Lage ist, bei 87 % der Patienten mit MINOCA die zugrunde liegende Ursache zu identifizieren und bestehende Differentialdiagnosen zu bestätigen oder zu widerlegen (3). Im Folgenden werden die häufigsten Differentialdiagnosen bei vorliegendem Verdacht auf ein MINOCA näher beleuchtet.

## 2.3 Myokarditis

Die Myokarditis ist eine entzündliche Erkrankung des Herzmuskels. Sie tritt in akuter oder chronischer Form auf und fußt auf einer Vielzahl verschiedener Ätiologien. Jedoch finden sich stets eine Infiltration von Entzündungszellen, Ödeme und Myozytennekrosen im Herzmuskel.

Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf kommt es häufig zu fibrotischen Narbenbildungen (12).

Die Diagnostik wird durch das klinisch variable Erscheinungsbild erschwert. Akuter Brustschmerz und ST-Streckenveränderungen des EKGs ähneln klinisch einem akuten Koronarsyndrom. Jedoch kann sich eine Herzmuskelentzündung ebenso durch eine akute Herzinsuffizienz mit begleitender Atemnot, peripheren Ödemen sowie niedriger linksventrikulärer Pumpfunktion bis hin zum kardiogenen Schock äußern (13). Eine Myokarditis mit milder klinischer Symptomatik ist gewöhnlich mit einer guten Prognose assoziiert und wird häufig ohne spezifische Therapie auskuriert. Als Komplikation der Erkrankung kann sich jedoch bei ca. einem Drittel der Fälle eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) mit ungünstiger Prognose entwickeln (14).

Ursächlich für eine Myokarditis sind einerseits verschiedene Viren, z.B. Parvovirus B19 oder humanes Herpesvirus 6 (15), andererseits kann die Myokarditis durch verschiedene Toxine (Amphetamine, Ethanol, Schwermetalle) und Medikamente (Zytostatika oder Lithium) oder durch eine nach Organtransplantation folgende Abstoßungsreaktion verursacht werden (12,13).

Bei Verdacht auf eine Myokarditis sollte stets ein 12-Kanal EKG geschrieben werden, obgleich eine Vielzahl der EKG-Veränderungen nicht spezifisch ist. Eine ST-Streckenhebung, häufig in konkaver Form, kann ein diagnostischer Hinweis sein. Ein unabhängiger negativer Faktor für den prognostischen Verlauf einer vorliegenden Myokarditis stellt ein verlängerter QRS-Komplex dar, welcher mit einer erhöhten Zahl von plötzlichem Herztod und notwendiger Herztransplantation korreliert (13,16).

Hinsichtlich einer bildgebenden Diagnostik sind einige Faktoren zu beachten: Die kardiale Pumpfunktion und Ventrikelgröße lassen sich mithilfe der Echokardiografie beurteilen. Eine weitere spezifische Gewebecharakterisierung, z.B. besonders für eine Myokarditis spezifische Befunde sind mit dieser Untersuchungsmethode im Gegensatz zur CMR nicht zu erheben. Allerdings ermöglicht die Echokardiografie die zuverlässige Diagnostik weiterer Ursachen der akuten Herzinsuffizienz, wie beispielsweise Klappenvitien oder die hypertrophe Kardiomyopathie (17).

Ein Anstieg der kardialen Enzyme wie Troponin, CK, und CK-MB im Blut ist möglich, maßgeblich verantwortlich diesbezüglich sind Dauer und Verlauf der Erkrankung. Bei klinischem Verdacht

auf eine Myokarditis wird jedoch die Prävalenz eines erhöhten Troponin-Werts lediglich mit 35% beschrieben (12,18).

Nach Ausschluss der koronaren Herzkrankheit gilt entsprechend den Empfehlungen der ESC die endomyokardiale Biopsie als diagnostischer Goldstandard einer Myokarditis (13).

Die CMR besitzt in der Diagnostik der Myokarditis den besonderen Stellenwert der nicht-invasiven Beurteilung von Myokardgewebe. Im Jahr 2009 formulierte ein Expertenkonsens die Lake-Louise-Kriterien (LLC) für die Diagnosestellung (12). Eine Revision dieser LLC erfolgte im Jahr 2018 und beschreibt eine Herzmuskelentzündung, wenn mindestens ein Kriterium in jeder der folgenden Hauptkriterien zutrifft.

1. Regionales oder globales Myokardödem, das über die T2-gewichteten Bildern visuell diagnostiziert oder durch Mapping quantifiziert werden kann.
2. Gewebeverletzung des Myokards, erkennbar in den T1-gewichteten Bildern, per extrazellulärer Volumenfraktion (ECV) oder späten Kontrastmittelanreicherung (=Late Gadolinium Enhancement (LGE)).

Unterstützende Hinweise sind das Vorliegen einer Perikarditis oder einer systolischen linksventrikulären Dysfunktion (19).

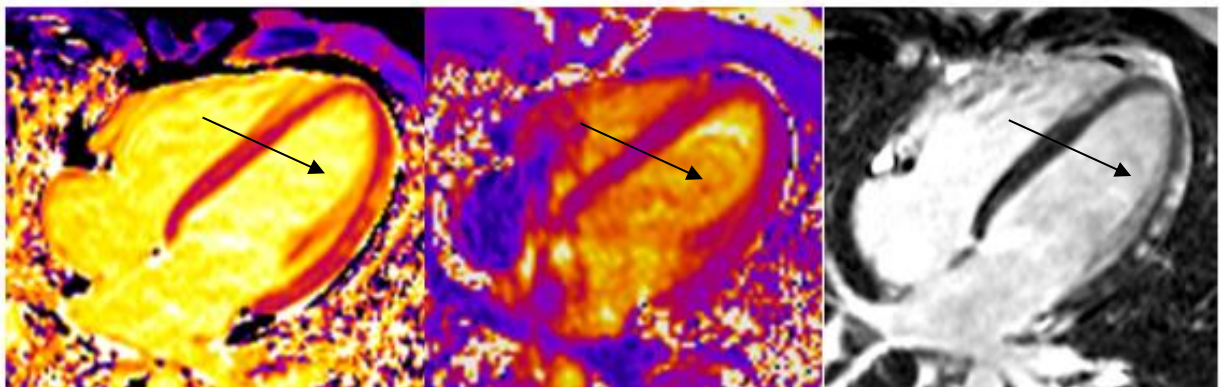


Abbildung 1: T1 Map, T2 Map, LGE: Ausgeprägtes Ödem und Late Enhancement bei Myocarditis bei einem 19-jährigen Patienten

In Studien vergangener Jahre konnte zunehmend der diagnostische Vorteil der neueren T1- und T2-Mappingmethoden und ECV-Berechnung gegenüber der gewöhnlichen kardialen MRT-Diagnostik sowie der myokardialen Biopsie unterstrichen werden (20,21).

Experimentelle und klinische Studien zeigten einen Vorteil des T2-Mappings gegenüber der T2-gewichteten Bildgebung bei Patienten mit bioptisch nachgewiesener aktiver chronischer Myokarditis (22). Das T2-Mapping stellt somit eine gute Methode zur Identifizierung eines akuten Myokardödems dar (23). Die Möglichkeit allein durch T1-Mapping zwischen akuter und chronischer Entzündungsprozessen des Myokards zu unterscheiden, konnte in Studien nicht bestätigt werden (24–26)

In den Richtlinien zur Differentialdiagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz wird die CMR als Verfahren der ersten Wahl zur Identifizierung einer persistierenden Inflammation Patienten mit Herzinsuffizienz angesehen. Die EMB bleibt empfohlen bei Patienten mit erhöhten Troponin-Werten und Verschlechterung der kardialen Beeinträchtigung nach maximaler medikamentöser Therapie (27). Zu beachten sind mögliche Komplikationen einer Myokardbiopsie mit einer Prävalenz von 6%, davon 12% Myokardperforationen mit Todesfolge (28).

## 2.4 Tako-Tsubo-Kardiomyopathie

Die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (TTCM) betrifft etwa 2,5% der Patienten mit Troponin-positivem ACS (29–31). Der Begriff "Tako-Tsubo" wurde erstmals 1990 von Sato et al. eingeführt. Eine sprachliche Ableitung stammt vom japanischen Wort für eine Krakenfalle, welche der Form ähnelt, die der linke Ventrikel am Ende der Systole annimmt (32). In den letzten Jahren wurde in der Literatur zusätzlich eine Reihe verschiedener Bezeichnungen verwendet, darunter "apikales Ballonsyndrom", "Broken-Heart-Syndrom" und "Stresskardiomyopathie".

Ursprünglich als gutartige Erkrankung betrachtet, ist die TTCM noch immer eine weniger bekannte Herzkrankheit, welche mit schweren, auch tödlichen Komplikationen und einer mit dem ACS vergleichbaren Prognose einhergeht. Schwerwiegende Komplikationen treten typischerweise in der ersten Phase auf, meist im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz, ventrikulären Arrhythmien, Ruptur der freien LV-Wand, wandständigen linksventrikulären Thromben und dem folgenden Risiko einer systemischen Embolie (6).

Eine TTCM tritt überwiegend bei weiblichen Patienten auf, häufig ausgelöst durch körperlichen oder emotionalen Stress (31,33). Die klinischen Symptome, darunter akuter Brustschmerz, Atemnot oder Synkopen, ähneln denen eines akuten Myokardinfarktes (34). Die Internationalen Tako-Tsubo Diagnostik Kriterien beschreiben die Vielfältigkeit der vorliegenden Klinik und nutzen einen speziellen Diagnosekatalog (InterTAK-Diagnose-Score) bei Verdacht auf TTCM (35,36).

<b>InterTAK-Diagnose-Score</b>	
<b>Kriterium</b>	<b>Punkte (max.100)</b>
Weibliches Geschlecht	25
Emotionale Auslöser	24
Körperliche Auslöser	13
Fehlen einer ST-Strecken-Senkung im EKG	12
Psychiatrische Störungen	11
Neurologische Störungen	9
Verlängerte QT-Zeit im EKG	6

*Tabelle 1: Modifiziert nach Samul-Jastrzebska et al. (35). Ab einer Punktzahl von  $\geq 50$  ist die Diagnose einer TTCM mit 95%iger Genauigkeit möglich*

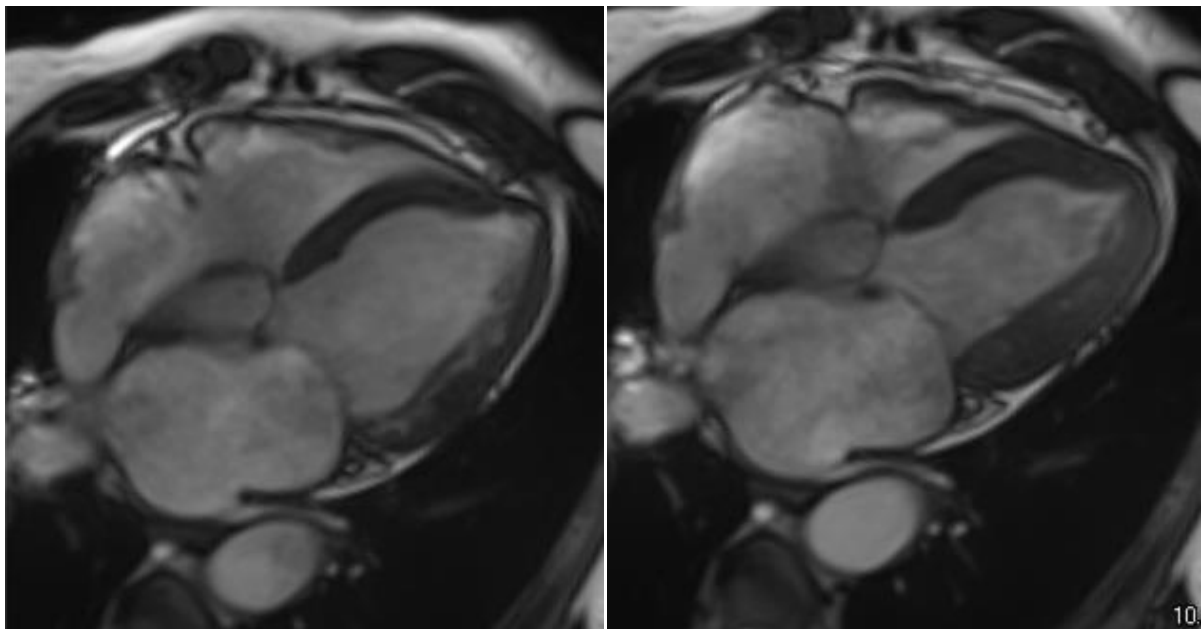
Obwohl in der Literatur mehrere ätiopathogenetische Mechanismen vorgeschlagen wurden (z.B. epikardialer Mehrgefäßspasmus, spontane Koronarthrombolyse, akuter mikrovaskulärer Spasmus), werden die Ursachen der TTCM immer noch diskutiert (6). Eine frühere Studie hat gezeigt, dass eine reversible koronare mikrovaskuläre Dysfunktion, z.B. verursacht durch lokal erhöhte Katecholamine oder mikrovaskulären Spasmus, unabhängig von ihrer Ätiologie eine gemeinsame pathophysiologische Determinante von TTCM ist (37).

Diagnostisch weisen für gewöhnlich alle Patienten zunächst eine ausgeprägte linksventrikuläre Dysfunktion auf, während ein beträchtlicher Anteil eine deutliche Funktionsverbesserung über einen Zeitraum von Tagen bis Wochen aufweist.

Mithilfe der CMR sind charakteristische Veränderungen diagnostizierbar. Typischerweise findet sich eine Kombination aus:

- 1) Charakteristischen, regionalen Wandbewegungsstörungen mit linksventrikulärer Dyskinesien der apikalen Segmente bei erhaltener oder hyperkinetischer Funktion der basalen Regionen
- 2) Reversibler Myokardschädigung (Ödembildung)
- 3) Fehlen einer signifikanten irreversiblen Gewebeschädigung

Die TTCM betreffend sind insbesondere die diagnostischen Unterschiede zu CMR-Kriterien des echten Myokardinfarkts hinsichtlich des fehlenden Nachweis von LGE oder Myokardnekrose nach Kontrastmittelgabe hervorzuheben (38).



*Abbildung 2: Enddiastolische (links) und Endsystolische (rechts) Aufnahme einer mittventrikulären TTCM mit bewegungsgestörten Arealen im Septum und Seitenwand mit Ballooning-Effekt.*

## 2.5 Hypertensive Herzerkrankung (HHD)

Die arterielle Hypertonie ist weltweit eine der häufigsten Erkrankungen (39). Die Gesamtprävalenz von pathologisch erhöhtem Bluthochdruck bei Erwachsenen liegt bei bis zu 30 - 45% mit einer globalen altersstandardisierten Prävalenz von 24% bei Männern und 20% bei Frauen im Jahr 2015. Der erhöhte Blutdruck steht in einem unabhängigen und kontinuierlichen Zusammenhang mit der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse wie dem hämorrhagischen oder ischämischen Schlaganfall, dem akuten Myokardinfarkt, dem

plötzlichen Herztod, sowie auch der Herzinsuffizienz, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit sowie Nierenerkrankungen im Endstadium (39).

Zu den Folgen und Anpassungsreaktionen des Herzens durch die arterielle Hypertonie zählen eine systolische und diastolische Herzinsuffizienz, die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) und eine Arrhythmieneigung, welche als hypertensive Herzerkrankung subsumiert werden (40,41).

Es entwickelt sich bei dauerhafter linksventrikulärer Druckbelastung bei kontinuierlich erhöhter kardialer Nachlast initial eine konzentrische Wandverdickung des Herzens. Eine beginnende Pumpfunktionsstörung wird zunächst durch humorale Stimuli (Noradrenalin, Angiotensin II) ausgeglichen. Im weiteren Verlauf entwickelt sich ein Ungleichgewicht zwischen gestiegenem Sauerstoffbedarf und der schlussendlich nicht steigerbaren, kapillären Blutversorgung der Kardiomyozyten. Daraus resultiert die Apoptose von Kardiomyozyten und es kommt zur Fibrosierung des Herzmuskels. Infolgedessen ist die systolische Herzfunktion aufgrund des kardialen Kontraktilitätsverlustes zunehmend eingeschränkt. Auf die bestehende Druckbelastung folgt durch die erhöhte Wandspannung die exzentrische Ventrikeldilatation (40,42).

Erste Anzeichen der für die hypertensive Herzerkrankung typischen linksventrikulären Hypertrophie kann ein pathologisches Ruhe-EKG aufweisen (Sokolow-Lyon Index, Cornell Kriterien). Ruhe-, Langzeit- und Belastungs-EKG sind die geeignetsten Untersuchungen der Arrhythmie-Diagnostik (42). Die Echokardiografie ermöglicht erste Erkenntnisse über Herzgröße und Ventrikelfunktion. Eine der Echokardiografie überlegenen und verlässlichen Reproduzierbarkeit sowie die mögliche Darstellung der mit der Erkrankung einhergehenden Myokardfibrosierung ist mit Hilfe der CMR darzustellen.

Insgesamt zeigen sich vor allem nachstehende Befunde in der CMR (43,44):

- (1) enddiastolische Septumhypertrophie sowie erhöhte linksventrikuläre myokardiale Masse als Ausdruck der linksventrikulären Hypertrophie
- (2) erhöhte Werte für T1 bei normalen Werten für T2
- (3) charakteristisches fleckartiges, mittmyokardiales, LGE

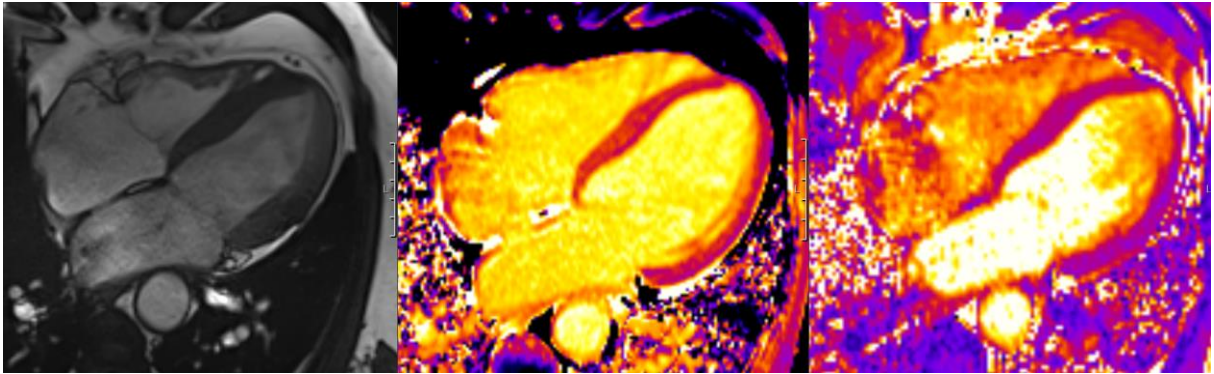


Abbildung 3: Enddiastolische CINE Aufnahme, T1- und T2-Mapping im Vierkammerblick bei 67-jährigem Patienten mit HHD

## 2.6 Sonstige Kardiomyopathien des Studienkollektivs

Es existieren weitere kardiale Erkrankungen, die das klinische Bild eines MINOCA imitieren können und differentialdiagnostische Herausforderungen darstellen. Im Folgenden werden einige eben dieser Krankheitsbilder beleuchtet.

### 2.6.1 DCM

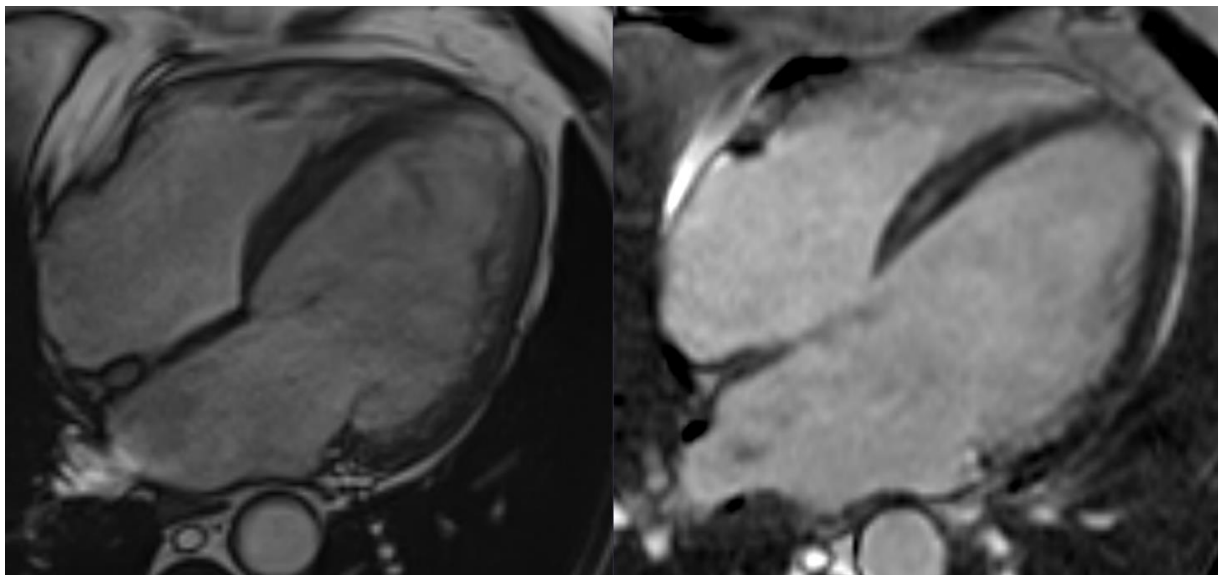
Unter dem Begriff der dilatativen Kardiomyopathie (DCM) versteht man eine heterogene Gruppe kardialer Erkrankungen unterschiedlicher Ursache und klinischer Verläufe. Allen gemeinsam ist jedoch die eingeschränkte systolische Pumpfunktion mit reduzierter Ejektionsfraktion (EF) aufgrund der Dilatation des linken Ventrikels mit enddiastolischer Druckbelastung. Sekundäre Ursachen für die klinisch führenden Symptome der Herzinsuffizienz wie Bluthochdruck, Klappenvitien, relevante koronare Gefäßerkrankung sowie pathologische Vorlast- und Nachlastverhältnisse sind auszuschließen.

Die durch dilatiertes Myokard bedingte Abnahme der kontraktiven Herzfunktion kann neben reduzierter Leistungsminderung mit Schwindel und Atemnot zu Arrhythmien, Thrombusbildung und zum plötzlichen Herztod führen (45–47).

Geschätzt liegt die Prävalenz der DCM bei über 1:2500 bei einer Inzidenz von ca. 6/100.000 pro Jahr, wobei eine männliche Prädominanz von 2:1 vorliegt. Außerdem ist die DCM die Hauptursache für eine Herztransplantation bei Patienten unter 55 Jahren. Neben den erwähnten sekundären Ätiologien geht man bei immerhin 20-35% der DCMs von einer

familiären Form aus, welche zumeist autosomal dominant mit altersabhängiger und inkompletter Penetranz vererbt wird (46,47).

Erste diagnostische Hinweise auf das Vorliegen einer DCM lassen sich in einer echokardiografischen Untersuchung mit Beurteilung der Herz- und Ventrikelgröße sowie deren Pumpfunktion entnehmen. Ergänzend schaffen die CINE-Aufnahmen einer CMR die Möglichkeit einer Beurteilung des Myokards, um auch diskrete Myokarddyskinesien zu detektieren. Eine Abschätzung des Fibroseausmaßes ist über Late-Enhancement-Aufnahmen möglich. Hierbei zeigen sich insbesondere Anreicherungen im inferioren und anterioren Bereich des mittventrikulären Septums. Ein Late Enhancement korreliert insgesamt mit einem schlechteren Outcome und kann als Indikationsstellung zur Implantation eines Cardioverter-Defibrillators (ICD) oder einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) herangezogen werden (48–51). Neben genannter invasiver Therapieoptionen ist die medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz mittels ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten, Diuretika, Beta-Blocker und Herzglykosiden anzustreben. Bei Vorhofflimmern assoziiert erhöhter Thrombusbildung sollte zudem eine systemische Antikoagulation durch Vitamin-K-Antagonisten bestehen (52).



*Abbildung 4: Enddiastolische CINE und LGE Aufnahme bei einem 81-jährigen Patienten mit ausgeprägter DCM (Volumenindex EDV/BSA 146,2 ml/m<sup>2</sup>). Besonders erkennt man das dünne Myokard des Apex sowie ein LGE des Septums mittmyokardial*

## 2.6.2 Morbus Fabry

Die Fabry-Krankheit ist eine seltene x-chromosomale lysosomale Speicherkrankheit, die durch die intrazelluläre Akkumulation von Glycosphingolipid eine LVH verursacht und schließlich mit begleitenden fibrotischen Umbauten in der Herzinsuffizienz mündet. (53). Da die häufigste Todesursache bei Morbus Fabry kardiovaskulär begründet ist, sollte die frühzeitige Erkennung einer kardialen Beteiligung erfolgen. Denn eine bestehende kardiale Fibrose sowie LVH reduzieren den therapeutischen Erfolg maßgeblich. Mittels in der CMR zu diagnostizierenden Veränderungen der myokardialen T1-Zeiten kann eine kardiale Sphingolipid-Akkumulation erkannt werden und damit zur Früherkennung der prähypertrophen Fabry-Krankheit beitragen (54).

## 2.6.3 Kardiale Amyloidose

Die Amyloidose stellt einen Überbegriff für Ablagerungen abnorm veränderter Proteine im Interstitium dar. Zwei Arten von Amyloidose können kardial unterschieden: Immunglobulin-Leichtketten-abgeleitetes (AL) und Transthyretin (ATTR)- Amyloid. Naturgemäß weisen diese beiden Typen verschiedene Ätiologien und Prognosen auf, die Früherkennung einer kardialen Beteiligung ist essenziell für die therapeutischen Entscheidungen in beiden Fällen. Hierbei spielt die CMR eine wertvolle diagnostische Rolle. Insbesondere wird neben des typischerweise global und subendothelial veränderten LGE der Technik des T1-Mappings hohe diagnostische Aussagekraft beigemessen. Zudem kann durch Detektion einer Fibrose eine quantifizierbare kardiale Amyloidbelastung abgeleitet werden (55).

## 2.7 Grundlagen der Magnetresonanztomografie

Im Zentrum der magnetresonanztomografischen (MRT) Bildgebung steht das Wasserstoffproton und seine Eigenschaften. Dieses liegt in großer Zahl in Geweben des menschlichen Körpers vor. Es ist grundlegender Bestandteil von Wasser und Fett und stellt damit das häufigste Atom mit ungerader Anzahl von Protonen und Neutronen des Körpers dar.

Besitzen Atomkerne eine ungerade Anzahl an Kernbausteinen, rotieren sie in einem Magnetfeld um ihre eigene Achse und weisen so den charakteristischen Drehimpuls oder

Kernspin auf. Diese stetige Eigendrehung lässt in der Nähe des rotierenden Kerns ein elektromagnetisches Feld entstehen, welches durch seine bewegte Ladung einen elektrischen Strom induzieren kann. Die Ausrichtung eines Drehimpulses kann physikalisch durch einen Vektor dargestellt werden. Durch den zufälligen Aufenthaltsort der Wasserstoffprotonen im Raum, ist die vektorielle Ausrichtung ihrer Kernspins ungeordnet und kompensiert sich in ihrer magnetischen Wirkung selbst (56). Aus diesem Grund ist auch der menschliche Körper unmagnetisch.

Ein Magnetresonanztomograf generiert ein sehr starkes Magnetfeld (in der klinischen Diagnostik wird vorwiegend mit einer Feldstärke bis zu 3 Tesla gearbeitet), in das der zu untersuchende Mensch eingebracht wird. Dieses äußere Magnetfeld beeinflusst feldstärkenabhängig die Frequenz des Kernspins und damit dessen Präzessionsbewegung. Hierbei verhält sich die Präzessionsbewegung proportional zur Magnetfeldstärke, wobei die Frequenz der Präzessionsbewegung als Larmorfrequenz (42,6 MHz je Tesla Feldstärke) bezeichnet wird. Durch die Einwirkung des äußeren Magnetfeldes des Tomografen richten sich die Protonen im menschlichen Körper parallel oder entgegengesetzt (anti-parallel) zur Richtung des äußeren Magnetfeldes an. Hierbei überwiegt in kleiner Mehrheit die parallele Ausrichtung. Der Überschuss der parallel dem äußeren Magnetfeld ausgerichteten Protonen verursacht eine makroskopische Magnetisierung  $M$ , die man als vektorielle Größe beschreiben kann. Sie verläuft gleichgerichtet zum statischen Magnetfeld  $B$  des Tomografen (57).

Diese Magnetisierung  $M$  besteht in der Theorie aus einer Längs- und Quermagnetisierung, wobei ohne äußeren Einfluss allein eine Längsmagnetisierung vorliegt. Für die Messung und Bilderzeugung im Tomografen muss eine Auslenkung des Magnetfeldes orthogonal zur Magnetisierung  $M$  erfolgen. Diese wird durch einen Hochfrequenz-Puls (HF-Puls) erreicht und Anregung genannt. Es richten sich nun gleich viele Protonen parallel wie antiparallel aus. Die HF-Pulsfrequenz muss mit der Larmorfrequenz übereinstimmen, um die Spins anzuregen und die Präzessionsbewegung der Spins zu synchronisieren (56). Durch die Synchronisation der Protonen, auch Phasenkohärenz genannt, entsteht ein Magnetfeld in der transversalen Ebene.

Visualisiert man das Magnetfeld in einem Koordinatensystem mit der Ausrichtung des Magnetfeldes  $B$  in z-Achse, verursacht der HF-Puls eine Magnetisierung in der xy-Ebene (58). Die Magnetisierung verhält sich abhängig von Stärke und Dauer des HF-Pulses und wird mit

einem Flipwinkel  $\alpha$  zur z-Achse bezeichnet. Beträgt der Flipwinkel  $\alpha$   $90^\circ$ , liegt die Kippung genau in der xy-Ebene. Wenn  $\alpha$  genau  $180^\circ$  beträgt, ist die Ausrichtung des Magnetfeldes exakt der z-Achse entgegengesetzt (56).

Da der HF-Puls keine Magnetisierung erzeugt oder vernichtet, bleibt die Länge des Magnetisierungsvektors  $M$  beständig gleich groß. Durch den HF-Puls kann jedoch die erzeugte Quermagnetisierung messbar gemacht oder der Richtungsvektor der Längsmagnetisierung invertiert werden. Die Dauer eines HF-Puls beträgt normalerweise zwischen 0,5 und 5 ms (57). Die Transversalmagnetisierung erzeugt durch die Rotation mit der Larmorfrequenz ein hochfrequentes magnetisches Wechselfeld, und induziert eine in der Empfangsspule messbare Spannung, dem letztlichen MR-Signal.

Im Anschluss an die beschriebene Anregung erfolgt die Relaxation, also die Abnahme des MR-Signals durch die Rückkehr der Magnetisierung in seinen Gleichgewichtszustand vor der Einflussnahme durch den HF-Puls. Die Relaxationszeit der Längs- und Quermagnetisierung ist zeitlich und für jedes Gewebe unterschiedlich, und kann daher neben der Protonendichte des Gewebes als kontrastgebende Eigenschaft verschiedener Gewebe zur Bildgebung genutzt werden.

Abhängig vom gewählten Flipwinkel beschreibt die Zeitkonstante  $T_1$  die Dauer, die ein Gewebe bedarf, um auf 37% des ursprünglichen Abstandes von der Gleichgewichtsmagnetisierung in Längsrichtung zu relaxieren ( $T_1$ -Relaxation). Freie Flüssigkeiten (Liquor, Galle, Urin) relaxieren deutlich langsamer als beispielsweise Fettgewebe. Bei klinisch angewendeten Feldstärken liegen die  $T_1$ -Relaxationszeiten zwischen 300 und 3000ms (57).

Die Zeitkonstante  $T_2$  beschreibt die Zeit der exponentiell verlaufenden Querrelaxation auf 37% der ursprünglichen Quermagnetisierung ( $T_2$ -Relaxation). Auch die Zeitkonstante  $T_2$  ist gewebespezifisch, so finden sich bei freien Flüssigkeiten deutlich längere Relaxationszeiten von über 1000ms als bei festem Gewebe (Sehnen, Knochen) mit weniger als 200ms. Somit trägt auch die Zeitkonstante der Querrelaxation neben der Protonendichte des Gewebes maßgeblich zur Bildkontrast bei (58).

Der entscheidende Schritt für die Gewinnung eines Schnittbildes ist die räumliche Zuordnung des in der Empfangsspule erhaltenen MR-Signals. Dafür wird zeitweise ein

Magnetfeldgradient angelegt, der das bestehende Magnetfeld linear abschwächt bzw. verstärkt und dementsprechend eine Änderung der Präzessionsfrequenz der Protonen am jeweiligen Ortspunkt verursacht. Ein solcher Magnetfeldgradient wird in x-, y- und z-Richtung angelegt und während der MRT-Untersuchung kurzzeitig mehrfach hintereinandergeschaltet. Anhand seiner Frequenz ist es nun möglich, ein Resonanzsignal einer räumlichen Achse zuzuordnen. Die dritte Raumrichtung entlang der Achse wird mit einer Phasenkodierung gekennzeichnet, d.h., die Protonen im Untersuchungsvolumen werden zeilenweise nacheinander angeregt, so dass ihre Signale zeitlich verzögert eintreffen (Phasenkodierung). Auf diese Weise lässt sich jedes Signal anhand seiner Frequenz und seines zeitlichen Eintreffens am Empfänger einem Volumenelement im Raum zuordnen (59).

Für das Signal aus einer bestimmten Schicht wird zusätzlich zum HF-Puls ein Schichtgradient, dem sogenannten Schichtselektionsgradienten, in betreffender Achse aktiviert. Somit kann ein HF-Puls mit entsprechender Frequenz ausschließlich Spins an geforderter Stelle erregen (56,58).

Da die MRT-Bildgebung Untersuchung nicht auf ionisierender Strahlung basiert, ist die mehrfache Anwendung für einen Patienten unbedenklich (59). Grundsätzlich sind jedoch folgende Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung zu beachten: Zu den absoluten Kontraindikationen zählen Cochlea-Implantate und andere metallische Fremdkörper wie Metallsplitter. Von einer MRT-Untersuchung sollte im ersten Trimenon der Schwangerschaft abgesehen werden (Dill, 2008). Konventionelle Herzschrittmacher und Defibrillatoren sowie ausgeprägte Klaustrophobie gelten dagegen als relative Kontraindikationen (60).

### 2.7.1 Kardiale MRT

Die kardiale Magnetresonanztomografie (CMR) gewinnt als nicht-invasive Diagnostik besonders durch umfangreiche Sequenz- und Geräteentwicklung in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung. Mit dieser Technik ist es möglich, robuste und zuverlässig reproduzierbare anatomisch-morphologische und funktionelle Informationen zu erheben.

Die CMR erlaubt eine Entschlüsselung subklinischer Erkrankungen und komplexer Pathophysiologien verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen, wie es derzeit mit anderen Untersuchungsmodalitäten nicht möglich ist. Insbesondere erweisen sich neuartige Mapping-

Techniken vorteilhaft, welche anhand der Quantifizierung Voxel-genauer Relaxationszeiten beliebiger Myokardbereiche diffuse myokardiale Veränderungen wie Entzündung, Hypertrophie und Fibrose nicht nur diagnostizieren, sondern Änderungen mit Veränderungen der Myokardstruktur korrelierbar machen lassen (61,62).

Die Technik der Straindiagnostik, also der Analyse von Veränderungen der zirkumferentiellen, radialen und longitudinalen verlaufenden Myokardfasern, ermöglicht die Erfassung myokardialer Veränderungen bereits in einem präklinischen Stadium, bevor sich diese in kardialen Funktionseinschränkungen widerspiegeln (63,64).

Leistungsstarke MR-Tomografen (ab 1,5 Tesla) ermöglichen eine schnelle Datenakquisition und weisen ein vorteilhaftes Signal-Rausch-Verhältnis auf. Zumeist werden an der Brustwand direkt aufgelegte Phased-Array-Oberflächenspulen verwendet. Als Voraussetzung für eine hohe Bildqualität wird die physiologische Herzbewegung als Störfaktor mithilfe einer artefaktarmen EKG-Ableitung und Atemsynchronisation reduziert. Durch diese herzaktion-synchronisierte Bildgewinnung kann zu verschiedenen Zeitpunkten des Herzzyklus eine Datenakquise ermöglicht und gleichzeitig Artefakte durch die Herzaktion und den Blutfluss weitgehend unterbunden werden (65).

Aufgrund der hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung sowie der nicht anfallenden Strahlenexposition hat sich die CMR als Goldstandard der nicht-invasiven kardialen Diagnostik etabliert (66).

Im Allgemeinen gibt es vielfältige Indikationen zur Durchführung einer kardialen MRT-Untersuchung. Eine klinisch auffällige Dysfunktion des Herzmuskels ist häufig Hinweis auf eine Erkrankung des Myokards, jedoch kann die zugrundeliegende Pathophysiologie oftmals nicht eindeutig nachgewiesen werden. Die nicht-invasive Untersuchungsmethode und die gute Reproduzierbarkeit der Schnittbilder sind eine zunehmend präzise Option auf der Suche nach der exakten Diagnose einer Herzmuskelerkrankung.

### 2.7.2 Schnittebenen und Untersuchungssequenzen:

Es ist möglich, MRT-Schnittbilder in jeder beliebigen Ebene zu generieren. Zusätzlich zu den Standardebenen sagittal, transversal (axial) und frontal (koronar), können Schnittbilder in

gewünschter Weise rotiert oder mehrfach gekippt erzeugt werden. So können Schnitte, analog der Echokardiografie, in der kurzen und langen Achse des Herzens angefertigt werden (67).

### 2.7.3 Dark-Blood-Sequenzen

Mithilfe der „Dark-Blood-Sequenzen“ wird fließendes Blut dunkel dargestellt und insbesondere zur Beurteilung der kardialen Morphologie eingesetzt. Ein grundlegender Typ der Sequenzgruppe sind die Spinechosequenzen (SE), welche jedoch aufgrund langer Akquisitionszeiten (Messung in Atemstillstand nicht realisierbar) in der kardialen Bildgebung kaum noch angewandt werden (65). Eine Detektion von myokardialen Ödemen wird durch Turbo-Spinechosequenzen (TSE) erreicht, bei welchen die Messung der einzelnen Schichten in einem Atemstillstand abläuft. Diese charakterisieren sich durch hervorragende Bildkontrasteigenschaften und schnelleren Messzeiten, wodurch sich T2-gewichtete Aufnahmen ebenfalls in Atemanhalte-Technik durchführen lassen (68). Um einen raschen Überblick über anatomische Strukturen zu erhalten, eignen sich die sehr schnellen Single-Shot-Turbo-Spinechosequenzen, welche die Bildakquisition eines gesamten Schichtstapels in einem Atemstillstand ermöglichen; jedoch mit der Folge eines geringeren Bildkontrasts als bei TSE.

### 2.7.4 Bright-Blood-Sequenzen

Die sogenannten „Bright-Blood-Sequenzen“ stellen fließendes Blut signalreich dar. Ein wesentlicher Sequenztyp dieser Gruppe sind die Gradientenechosequenzen (GE). Diese weisen im Vergleich zu Spinechosequenzen (siehe 2.7.3.) eine bedeutend verkürzte Messzeit für die Erstellung von dynamischen Bildern hoher zeitlicher und örtlicher Auflösung auf. Dabei werden analog einem kinematografischen Film (CINE) Schnittbilder in schneller Folge an derselben Stelle erzeugt. Diese Sequenzen werden besonders zur Beurteilung der Funktion und Morphologie von Herzventrikel und Herzklappen verwendet (58,65).

### 2.7.5 Late Gadolinium Enhancement

Das Late Gadolinium Enhancement (LGE) ist ein Bildgebungsverfahren mit intravenös verabreichten, gadoliniumhaltigem Kontrastmittel, welches für die Gewebecharakterisierung ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathien sowie weiterer kardialer Erkrankungen angewandt wird. Definiert ist ein LGE als Region erhöht gemessener Signalintensität in T1-gewichteten Sequenzen ab fünf Minuten nach Verabreichung des Kontrastmittels (69). Die LGE-Bildgebung arbeitet mit einer phasensensitiven Inversionssequenz (PSIR). Hierbei werden zwei Bilddatensätze aufgenommen, ein konventioneller Bilddaten- und ein Referenzphasendatensatz, dessen Phaseninformationen dann verglichen und als endgültiges Bild rekonstruiert wird. So ist es möglich, Kontrast zwischen normalem und infarziertem Herzgewebe zu verstärken und gleichzeitig die Signale von Blut und Fett auszublenden (70).

Gesundes Myokard reichert Gadolinium-Kontrastmittel ausschließlich extrazellulär an und verursacht durch den kleinen interstitiellen Raum und die schnelle Auswaschung des Kontrastmittels aus diesem keine relevante Signalanhebung. Ein akuter Myokardinfarkt erhöht perifokal das Extrazellulärvolumen aufgrund der begleitenden Ödembildung und verändert somit die Verteilung des Kontrastmittels im Myokard, was wiederum die Ein- und Auswaschkinetik beeinflusst. So zeigt sich, dass nekrotisches Gewebe 5-20 Minuten nach Kontrastmittelinjektion dieses vermehrt anreichert (71,72).

Die Gewebebeurteilung weiterer kardialer Erkrankungen zeigt Enhancement in Bereichen, die nicht exklusiv mit einem betreffenden Gefäßterritorium korrelieren. Es lassen sich Informationen über die mögliche Ätiologie einer Kardiomyopathie (ischämisch oder nicht-ischämisch) durch Verteilungsmuster und Lokalisation des Enhancements (subepikardial, transmural, subendokardial) ableiten (73). Ein subendokardiales oder transmurales LGE deutet auf eine ischämische Ursache der Myokarschädigung hin, gibt aber keinen Aufschluss über die spezielle Ursache. Dagegen spricht eine mittmyokardiale oder subepikardiale Lokalisation des LGE für eine nicht-ischämische Genese im Rahmen einer Myokarditis und anderer Kardiomyopathien. Normalerweise wird bei TTCM kein LGE beobachtet, obwohl einige Studien eine subtile Anreicherung in akinetischen Segmenten gezeigt haben, die wahrscheinlich auf ein vorübergehendes Myokardödem und eine verzögerte Gadoliniumauswaschung zurückzuführen ist (74,75).

Bei HCM findet sich in rund 50% der Fälle ein LGE, welches zumeist in den hypertrophierten Segmenten den linksventrikulären Myokard zu detektieren ist. Das typische Muster der DCM-Fibrose findet sich zumeist mittmyokardial, ein LGE kann begleitend auftreten(76).

### 2.7.6 Myokardiales Mapping

Neben der etablierten LGE-Bildgebung erlangen quantitative MRT-Methoden in den letzten Jahren zunehmend an Stellenwert. Insbesondere hinsichtlich der Charakterisierung von diffusen myokardialen Veränderungen sind Mapping-Methoden den etablierten LGE-Techniken insofern überlegen, da sie auf keinen visuellen Vergleich mit scheinbar normalen Referenzbereichen des - vermeintlich gesunden - Myokards angewiesen sind. So kann z.B. eine diffuse interstitielle Fibrose - anders als in LGE-Untersuchungen mit Nachweis charakteristischer regionaler Ansammlungen reparativer Fibrose – sensitiver diagnostiziert werden (61,62,77). Da diffuse interstitielle Krankheitsprozesse prognostische als auch therapeutische Folgen haben, besteht der dringende Bedarf einer quantitativen Gewebecharakterisierung, welche sich durch Mapping-Techniken realisieren lässt (61,62).

Für eine Beurteilung globaler sowie auch diffuser kardialer Erkrankungen, sollte eine einzelne Region of Interest (ROI) im mittventrikulären Septum gewählt werden, um Artefakte ausgehend von Lunge, Leber und Venen zu vermeiden(78).

Anhand der direkten Quantifizierung der T1-Werte für jedes Voxel im Myokard wird eine parametrische Karte (Mapping) erstellt, welche die T1-Relaxationszeiten eines jeden Voxels veranschaulicht, ohne dass ein Vergleich mit einem Referenzstandard erforderlich ist (77).

Anfangs war wegen der ohne Atempause durchgeführten und aufgrund der über eine Minute andauernden Aufnahmezeiten ein pixelbasiertes Mapping noch nicht möglich (77). Mit der von Messroghli et al. erstmalig beschriebenen Methode, die T1-Maps in nur einer Atempause zu akquirieren, ist eine pixelbasierte Analyse des gesamten Myokards möglich geworden. Bei der sogenannten „Modified Look-Locker inversion recovery technique“ (MOLLI) werden die Signale mehrerer Look-Locker Sequenzen zu einem Datenset zusammengeführt (79). Nachteilig erweist sich die Anfälligkeit für Bewegungsartefakte dieser Methode und bringt bei noch relativ langen Akquisitionszeiten die zusätzliche Herausforderung des langen Atemanhaltens mit sich. Um diese Beeinträchtigungen zu reduzieren, wurde eine Akquisitionstechnik entwickelt, welche innerhalb von neun Herzschlägen ein

Parametermapping erstellt: „Shortened Modified Look-Locker inversion recovery technique“ (shMOLLI). Piechnik et al. konnte aufzeigen, dass die mittels shMOLLI erstellen T1-Zeiten sich qualitativ nicht signifikant von denen mit MOLLI erhobenen unterscheiden (80).

Es konnte gezeigt werden, dass sich anhand der Quantifizierung von nativen T1-Zeiten diffuse myokardiale Veränderungen wie Entzündung, Hypertrophie und Fibrose nicht nur diagnostizieren lassen, sondern Änderungen der T1-Zeiten direkt mit Veränderungen der Myokardstruktur korrelieren (61,62). Die Ausbreitung der myokardialen Gewebeschädigung übersteigt das Ausmaß, welches zunächst aus LGE-Aufnahmen zu diagnostizieren ist (21).

Besonders vorteilhaft erweist sich diese T1-Mappingmethode, da sie nicht auf die Applikation von Kontrastmittel angewiesen ist und somit bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zur Anwendung kommen kann (81).

Um die Beurteilung und Quantifizierung des Interstitiums zu ermöglichen, wird eine weitere kontrastmittelgestützte Parameter-Map erstellt. Nach Applikation von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel verkürzen sich die T1-Relaxationszeiten und das Extrazellulärvolumen (ECV) kann unter Einbezug des Hämatokrits anhand nachstehender Formel quantifiziert werden (81).

$$ECV = \frac{\frac{1}{T1_{myo-KM}} - \frac{1}{T1_{myo-nativ}}}{\frac{1}{T1_{blood-KM}} - \frac{1}{T1_{blood-nativ}}} \times (100 - HCT)$$

Abbildung 5: Formel zur Berechnung des Extrazellulärvolumens (ECV)(82)

Die Quantifizierung des Ausmaßes der kardialen Fibrosierung durch das T1-Mapping ist der mittels LGE-Bildgebung erhobenen Diagnostik insbesondere bei Veränderungen mit unklarer Abgrenzbarkeit und eher diffusem Befallsmuster überlegen (83). Da die native T1-Relaxationszeit alleine den zugrundeliegenden Krankheitsprozess nicht vollständig differenzieren kann, repräsentiert die ECV einen weiteren T1-Mapping assoziierten, diagnostischen Parameter (84). Für den Anstieg des ECV ist zumeist eine myokardiale Kollagenvermehrung und –ablagerung ursächlich, in der Folge kann die Herzfunktion in erheblichem Ausmaß eingeschränkt sein (85). Das T1-Mapping inklusive ECV ist somit eine neuartige Technik zur quantitativen Gewebecharakterisierung, da T1-Werte die intrinsischen Gewebeeigenschaften des Herzmuskels sowohl bei Gesundheit als auch bei Krankheit direkt

widerspiegeln (61,62). Um zusätzliche diagnostische Erkenntnisse hinsichtlich entzündlicher und ödematöser Herzmuskelveränderungen zu erhalten, macht man sich die Technik des T2-Mappings zu nutze.

Eine Gemeinsamkeit vieler Herzmuskelpathologien ist die Veränderung des Wassergehalts im Herzmuskel durch ödematöse Veränderungen. In der Folge ändern sich entsprechend die T2-Zeiten, welche sich zur Quantifizierung und Bewertung von Ödembildungen eignen. So ist bei entzündlichen Veränderungen das T2-Mapping eine Methode zum Nachweis einer myokardialen Beteiligung und kann zur Diagnosestellung z.B. bei akuter Myokarditis und TTCM beitragen (86–88). Eine Schwierigkeit besteht jedoch in den hohen interindividuellen Unterschieden der kardialen Veränderungen, die nicht immer zwischen gesundem und pathologisch verändertem Gewebe unterscheiden lassen (89).

Mithilfe des T2-Mappings werden bei einem Infarktgeschehen deutlich größere myokardiale Ödemareale erkennbar, welche mittels herkömmlicher T2-gewichteter Aufnahmen zunächst nicht zu diagnostizieren sind (90). Spezifische Vorteile des Mappings, wie ein höheres Signal-Rausch-Verhältnis, kürzere Atemzeiten mit weniger Artefakten durch Atembewegungen und eine direkte Quantifizierung, verbessern die Variabilität zwischen den Beobachtern sowie die diagnostische Sicherheit (19).

Veröffentliche Daten zeigen einen Vorteil des T2-Mappings gegenüber der T2-gewichteten Bildgebung bei Patienten mit bioptisch nachgewiesener, aktiver chronischer Myokarditis (22). Wie die T2-gewichtete Bildgebung kann somit das T2-Mapping besonders nützlich sein, um eine aktive Entzündung auszuschließen. Neuere Daten bestätigen die Fähigkeit des T2-Mappings, eine aktive von einer abgeheilten Myokarditis zu unterscheiden. Aufgrund seiner Spezifität für akute Prozesse gilt das Vorhandensein eines Ödems bei fehlender akuter ischämischer Verletzung als wichtiges Kriterium für eine Entzündung (19). Allerdings werden kumulative Scanzeit und wiederholte Atemstillstände und damit einhergehende Bewegungsartefakte bei umfassender Charakterisierung des Herzmuskelgewebes zu begrenzenden Faktoren. Darüber hinaus werden aufgrund der hohen Schichtdicken von 8-10 mm nur anisotrope Voxel akquiriert, was zu partiellen Volumeneffekten und einer potenziell geringeren Empfindlichkeit gegenüber kleinen Entzündungsherden führen kann (91).

### 2.7.7 Mapping Normwerte

Über die Ermittlung globaler T1-, T2- oder ECV-Werte hinaus kann eine erweiterte Bildanalyse erforderlich sein, um regionale Anomalien und nicht-ischämische Muster einer akuten Myokardschädigung auf der Grundlage von Wertschwellen und potenzieller Pixelheterogenität zu identifizieren (19). Nach den Guidelines der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) sollten für natives T1- und T2 –Mapping lokal erhobene Messwerte mit veröffentlichten Ergebnissen verglichen werden. Allerdings sollten Referenzbereiche aus den Datensätzen generiert werden, die auf die gleiche Weise wie für die beabsichtigte Anwendung erfasst, verarbeitet und analysiert wurden. Hierbei sollte der obere und untere Normalbereich und der Mittelwert (MW)  $\pm$  zwei Standardabweichungen (SD) der Normaldaten angewandt werden (78).

Allgemein ist zu berücksichtigen, dass die Feldstärke einen signifikanten Einfluss auf die T1-Werte hat. Die mit 3T erhobenen Daten zeigen im Vergleich zu Messwerten der mittels 1,5 T erhobenen 28 % höhere T1- und 14% höhere Post-Kontrast-T1 Werte. Zudem variieren T1-Werte in Abhängigkeit von der Messregion im Myokard. Im Vergleich zwischen gut reproduzierbarer septaler und segmentaler (also basaler, mittventrikulärer und apikaler) Messung, wiesen insbesondere T1 sowie ECV wenig zuverlässige Werte aus Erhebungen aus dem basolateralen Myokard auf (92).

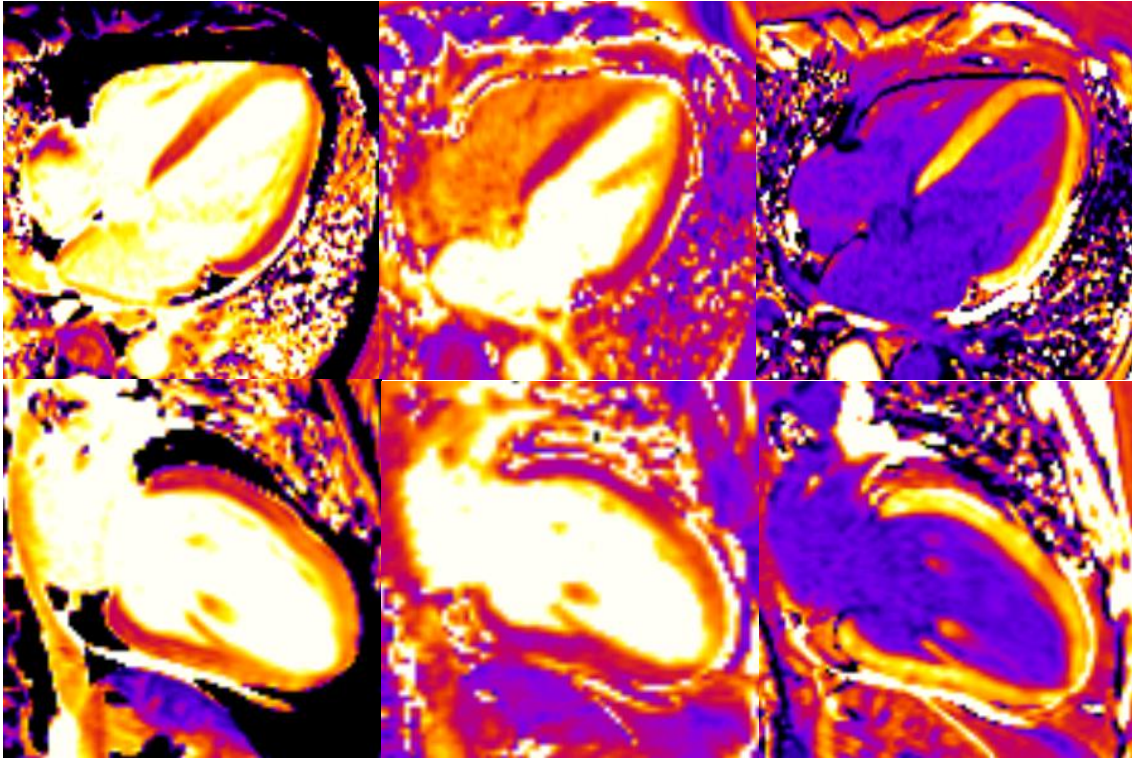


Abbildung 6: T1 MAP, T2 MAP und postcon MAP im Vier- und Zweikammerblick bei TCM

### 2.7.8 Strain

Die Funktion der komplexen Architektur des linken Ventrikels mit ihren zirkumferentiellen und longitudinalen Verläufen der Myokardfasern kann gut durch einen Parameter der linksventrikulären Deformation – den Strain – abgebildet werden (93).

Die Beurteilung der linksventrikulären Pumpfunktion ist eines der wichtigsten Bestandteile der kardialen Bildgebung, insbesondere der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Die CMR gilt als Referenzstandard für die linksventrikuläre Funktionsbeurteilung(94). Die LVEF allein kann keine detaillierten Rückschlüsse auf die Herzmechanik bieten, da in einer Reihe von kardialen Erkrankungen die LVEF im normwertigen Referenzbereich zu liegen kommt. Weitere Erkenntnisse können durch die Auswertung des Strains gewonnen werden.

Es existieren verschiedene Definitionen des Strains. Die allgemeine Definition nach dem Mathematiker Leonhard Euler erklärt einen fixen Punkt im Raum, zu welchem die Veränderungen dann erhobener Messwerte an diesem Punkt die Grundlage für die Strain-Kalkulation darstellen.

Bildgebende Verfahren beruhen hauptsächlich auf der Strain-Analyse nach Lagrangian. Dabei werden Berechnungen anhand der Verschiebungen eines fixen Punktes im Myokard im Raum durchgeführt. Mathematisch lässt sich dieses durch folgende Formel darstellen (95):

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

Zur Bestimmung von myokardialen Fixpunkten in einer Aufnahme werden bestimmte Grauwertmuster ausgemacht ( $L_0$ ), diese Bereiche bestehen aus mindestens 8 x 8 Voxel. Dieses Areal der entsprechenden Grauwertmuster wird mittels Software im nächsten Bild der CINE-Sequenz versucht wieder zu identifizieren ( $L$ ).

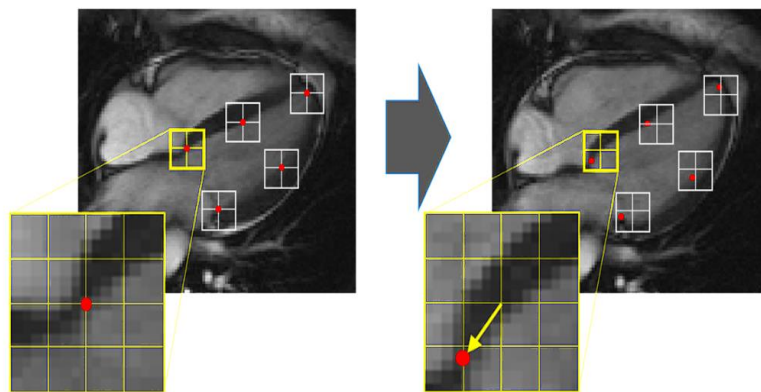


Abbildung 7: Das Grundprinzip der Gewebeverfolgung (Tissue Tracking) fußt auf der Wiedererkennung einzelner Bildpunkte im Ausgangsbild links (beispielhaft rot dargestellt) anhand gleicher Graustufenmuster im nächsten Bild (modifiziert nach Pedrizzetti et al.(96)).

Somit beschreibt die Fixpunktbewegung gegenüber dem Raum die lokale Gewebewegung ( $L - L_0$ ). Sofern bei geringen zeitlichen Auflösungen die örtliche Auflösung erhalten bleibt, sind mit dieser Technik selbst kleinste Wandbewegungsstörungen zu detektieren.

Durch die besondere linksventrikuläre Myokardarchitektur aus unterschiedlichen Muskelfaserschichten ergeben sich aus deren Bewegungsmustern drei ventrikuläre Strains:

- Die subendokardiale Schicht aus Fasern in Längsrichtung von der Herzbasis zur Herzspitze verursachen den globalen longitudinalen Strain (GLS)
- Die mittlere Wandschicht mit zirkumferentiellm Faserverlauf findet Abbildung im globalen zirkumferentiellen Strain (GCS)

- Der globale radiale Strain (GRS) drückt die Zunahme der Wanddicke, resultierend aus longitudinaler und zirkumferentieller linksventrikulärer Deformation, aus.

Das nachfolgende Schaubild veranschaulicht die verschiedenen Strains des LV:

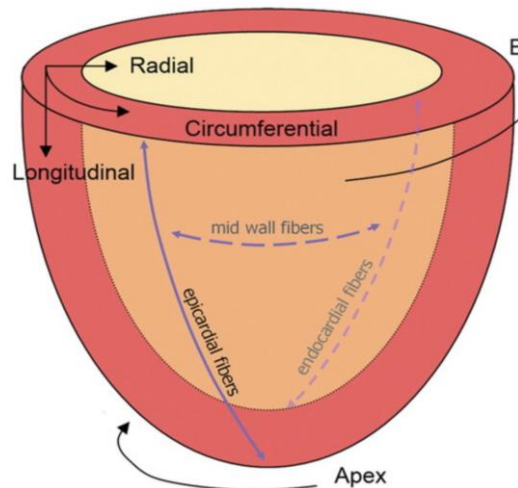


Abbildung 8: Linksventrikulärer Myokardarchitektur adaptiert nach Jeung et al. (97)

In der Arbeit von Scatteia et al. (95) findet sich eine komprimierte, tabellarische Definition der hauptsächlichsten Herzmuskeldeformationsmaße:

Übersicht myokardialer Strain-Maße		
	Definition	Wert
GLS	linksventrikulärer globaler zirkumferentieller Strain	Negativ
GCS	linksventrikulärer globaler longitudinaler Strain	Negativ
GRS	linksventrikulärer globaler radialer Strain	Positiv
Strain Rate	Verkürzungsrage einer Länger	1/s
Torsion	Drehung des LV um seine Längsachse	Grad

Tabelle 2: Myokardiale Strainmaße adaptiert nach Scatteia et al. (94).

Es konnte gezeigt werden, dass einerseits die Analyse als auch die Differenzierung von regional physiologischen und pathologischen Wandbewegungsstörungen durch die überwiegend automatisierte Strainberechnung zur Verbesserung der subjektiven Analyse beiträgt. Die Objektivierbarkeit wie auch die Quantifizierbarkeit der Analyse sind hierbei maßgeblich (98–100).

Mittels Straindiagnostik können bereits myokardiale Veränderungen in einem präklinischen Stadium erfasst werden, bevor sich diese in kardialen Funktionseinschränkungen widerspiegeln. Aus den entsprechenden Studien besonders herausragend ist die Tatsache,

dass bereits vor dem klinischen Eintreten einer reduzierten LVEF, Therapiekonzepte erwogen werden können (64,101–109).

### 2.7.9 CMR Strain

Eine bereits länger bekannte Möglichkeit der CMR basierten Straindiagnostik ist in der Arbeit von Zerhouni et al „myokardiales Tagging“ aus dem Jahr 1988 veröffentlicht (110). Zum Beginn der CINE-Sequenz erfolgt hierbei eine rasterbasierte Markierung (Tagging) des Myokards durch ein künstlich magnetisiertes Sättigungsmuster. Die Auswertung der Verschiebung des Taggings gegen das Raster während des Herzzyklus ist Grundlage der Strainberechnung. Die größte Einschränkung dieses Verfahrens bestand anfangs durch die deutlich untersucherabhängige Analyse aufgrund der primär visuellen Analyse. Schlussendlich konnte sich die Weiterentwicklung mittels vollautomatischem Pixeltracking (Harmonic phase imaging (HARP)) insbesondere durch die reduzierte Interobservervariabilitäten durchsetzen (95). Limitationen waren die für das Tagging zusätzlich benötigten Sequenzen als auch das im Verlauf des Herzzyklus ablassende Tagging, letzteres brachte insbesondere deutliche Einschränkungen in der Erkennung des Rastergitters zum Ende der Diastole mit sich (111).

Neuartige computergestützte Weiterentwicklungen bringen die Reduktion der oben genannten Einschränkungen mit sich. Diese basieren auf den „optical flow“ Prinzipien, dem sogenannten Feature-Tracking (FT). So ist es heutzutage mittels Software-Programmen möglich, eine Strainanalyse an den routinemäßig akquirierten Steady-State-Free-Precession (SSFP) CINE-Sequenzen durchzuführen. Im Rahmen des Post-Processing werden semi-automatisch die epi- und endokardialen Konturen in der Enddiastole markiert und diese über den Herzzyklus verfolgt (96). Hierbei wird der GLS aus zwei Langachsen SSFP CINE-Sequenzen, der GCS sowie GRS aus den Kurzachsen CINE-Sequenzen erhoben.

Artefakte durch Herzbewegungen out-of plane ist die Hauptlimitation dieser Technik, da sich aus der Bildebene bewegende Features nicht verfolgt werden können (95).

Eine weitere Einschränkung liegt in der Natur der Pixelgröße, da kardiale Deformationen, die kleiner als eine Pixelgröße sind, nicht erkannt werden können.

Neben den Vorteilen der Artefaktminimierung durch zeiteffizientere CMR, verbesserten Inter- und Intraobservervariabilität (101,112) und zusätzlicher Akquisition der Parameter mit zeitlicher und örtlicher Konstanz, verbleiben bis heute gewisse Unsicherheiten.

Die Studie von Barreiro-Pérez et al. konnte im direkten Vergleich von vier verschiedenen, kommerziell erwerbbaaren Software-Programmen (cvi42, Circle, Medis, Medviso, und TomTec) zwar sehr gute Ergebnisse der Reproduzierbarkeit sowie der Inter- und Intraobservervariabilität aufzeigen. Gleichzeitig existieren statistisch relevante Differenzen in der globalen Strainanalyse, insbesondere bei der Erhebung von GLS und GRS durch verschiedene Software-Programme (113). Weitere Veröffentlichungen belegen, dass im Gegensatz zur globalen Strainanalyse, die Erhebung auf segmentaler Ebene aufgrund der geringen Reproduzierbarkeit noch nicht für den klinischen Einsatz bereit ist (93,114,115).

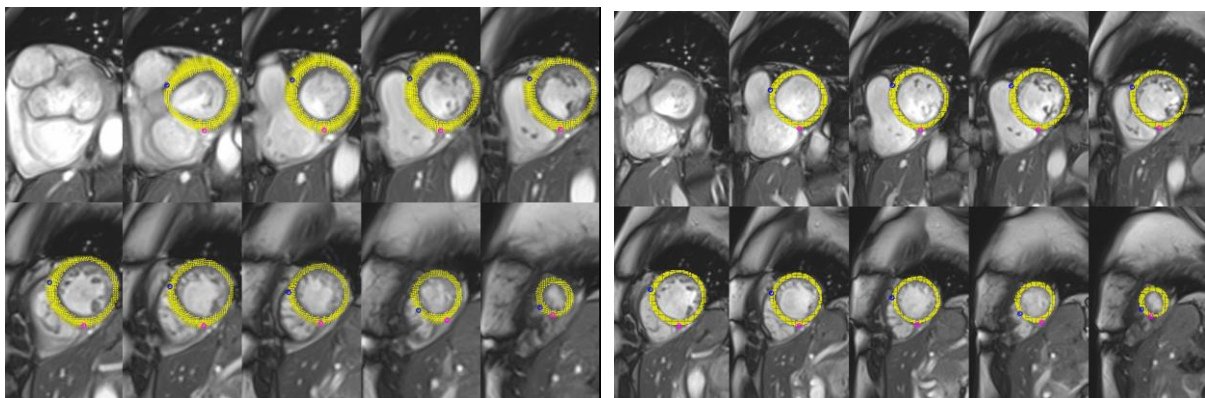


Abbildung 9: Grafische Darstellung des Strains in systolischer und enddiastolischer Phase bei 44-jähriger Patientin mit TTCM, cvi42 Circle®

### 2.7.10 CMR-FT Normwerte

Neben der Heterogenität in der Strainanalyse durch verschiedene Postprocessing-Programme kommt erschwerend die Problematik einer Definition von Strain-Normparametern bei Gesunden hinzu. Die bislang größte Metastudie zur Strainanalyse bei Gesunden wurde von Vo et al. veröffentlicht, aus welcher kombinierte Referenzwerte der verschiedenen Strains hervorgingen. Es fanden sich zwischen den dafür eingeschlossenen Veröffentlichungen signifikante Unterschiede der entsprechenden Normwerte, welche alle ausschließlich mit einer Auswertungs-Software (TomTec) erhoben wurden. Diese Differenzen sind hierbei auf eine Inter- und Intraobservervariabilität zurückgeführt worden (116).

Es wurden bereits verschiedene Studien vor dem Hintergrund einer Etablierung von CMR basierten Strain – Normwerten veröffentlicht:

<b>Vergleich studienbasierter Strain Normwerte</b>				
	N	GLS (%)	GCS (%)	GRS (%)
Taylor et al.	100	- 21.3 ± 5	- 26,1 ± 4	39 ± 8
Morton et al.	16	- 20,5 ± 5	- 17,4 ± 4	20,8 ± 6
Andre et al.	150	- 21,6 ± 3	- 21,3 ± 3	36,3 ± 8
Augustine et al.	145	- 19,0 ± 3	- 21,0 ± 3	25,0 ± 6
<i>N = Anzahl Studienteilnehmer, GLS= linksventrikulärer globaler longitudinaler Strain , GCS= linksventrikulärer globaler zirkumferentieller Strain, GRS= linksventrikulärer globaler radialer Strain</i>				

Tabelle 3: Strainwerte verschiedener Publikationen adaptiert nach Scatteia et al. (95).

Eine weitere besonders hervorzuhebende Arbeit ist die Veröffentlichung von Referenzwerten in der Studie von Liu et al. (117). Diese Referenzwerte können unter anderem durch eine gute Charakterisierung von Probanden (n=100 mit 50 Männer/50 Frauen) und die zur Auswertung unserer Arbeit identisch verwendete Software (cvi42 Circle) betrachtet werden. Die folgenden MW der globalen Strains wurden exklusiv bei 1,5 T erhoben: GCS 20.9 ± 3,6 %, GLS 19,8 ± 2,9 % und GRS 47,6 ± 15,4%. Zu beachten ist, dass im Vergleich zur Metaanalyse von Vo et al. ausschließlich der GLS innerhalb des 95% Konfidenzintervall liegt.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studiendesign: Allgemeines, Ein- und Ausschlusskriterien

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, in die insgesamt 239 Patienten im Zeitraum von 07/2014 bis 08/2019 eingeschlossen wurden. Diese Patienten erhielten mit der Frage nach einem MINOCA eine kardiale MRT-Untersuchung an der Klinik und Poliklinik für Interventionelle und Diagnostische Radiologie der Universitätsmedizin Mainz. Anschließend wurde der weitere klinische Verlauf der Patienten über 8,5 Jahre durch ein endpunktbasierendes Follow-up mit dem Ziel erfasst, die Ergebnisse zur Risikostratifizierung auf prognostische CMR-Parameter zu untersuchen.

Als primärer Studienendpunkt wurde das Auftreten eines MACE („major adverse cardiac event“, MACE) bezeichnet. Zu MACE zählten in der vorliegenden Studie folgende Punkte: der kardial bedingte Tod, eine erneut aufgetretene AP-Symptomatik mit damit einhergehender Hospitalisierung sowie eine invasive Diagnostik mittels Herzkatheter. Die Dokumentation eines MACE erfolgte durch eine Analyse der Datenbank der Universitätsklinik Mainz (lokales Krankenhausinformationssystem SAP). Bei 117 von 239 Patienten konnten damit die Informationen gewonnen werden. Mit 122 Patienten wurde aufgrund unzureichend vorliegender Informationen ein standardisiertes Telefoninterview zum klinischen Verlauf und MACE geführt (anhängend).

Einschlusskriterien der Studie waren die geltenden MINOCA Kriterien gemäß den ESC Guidelines (3): AP-Symptomatik, auffällige EKG-Veränderungen, laborchemische Troponinerhöhung und einen unauffälligen Befund in der Koronarangiografie mit darauffolgender CMR-Untersuchung. Alle Patienten unterzogen sich einem Standarduntersuchungsprotokoll.

Ausschlusskriterien waren die unvollständige Erfüllung der MINOCA Kriterien inklusive bekannte KHK-Erkrankungen mit erfolgter interventioneller Versorgung. Des Weiteren wurden Patienten mit nicht ausreichender Qualität der CMR-Schnittbilder oder Ablehnung des Telefoninterviews ausgeschlossen.

Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz (Antragsnummer: 2020-14909) vom 23.03.2020 lag zur Durchführung der Studie vor.

## 3.2 Patienten

Zunächst wurden 239 Patienten in die Studie eingeschlossen, die hierfür benötigten Einschlusskriterien wurden anhand einer Suchabfrage im lokalen radiologischen Informationssystem (RIS, iSolutions Health) sowie aus vorhandenen Arztbriefen des lokalen SAP Systems (Version EHP7 FOR SAP ERP 6.0) entnommen. Gemäß den oben aufgeführten Ausschlusskriterien mussten 28 Patienten im Folgenden aufgrund eines nicht zu erhebenden Follow-up exkludiert werden. Damit konnten insgesamt 211 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

## 3.3 CMR

Das gesamte Patientenkollektiv wurde jeweils zu den R-Zacken des EKG getriggert an einem 3 T MRT untersucht (Skyra® oder Magnetom Prisma®, Siemens Healthineers). Es wurden die im Untertisch integrierten Spine-Array-Spulenelemente sowie eine 18-Kanal Body-Spule (Body 18®, Siemens Healthineers) zur Signaldetektion verwendet. Standardmäßig kam Gadotersäure (Dotarem®) mit einer Dosierung von 0.2 mmol/kg Körpergewicht als intravenöses appliziertes Kontrastmittel zur Anwendung.

### 3.3.1 Untersuchungsprotokoll

Die Durchführung der MRT-Untersuchung erfolgte bei allen Patienten in Rückenlage. Alle Sequenzen wurden in Expiration der Patienten durchgeführt. Zunächst wurden CINE-Bilder im Zwei-, Drei- und Vierkammerblick erstellt. Die Erstellung der T1-Maps erfolgte in EKG-getriggelter Modified Look-Locker Inversion Recovery (MOLLI) Technik mit single shot TrueFISP Auslesemodus. Die T2-Maps wurden unter Verwendung von drei single shot TrueFISP Bildern erstellt. Die nativen T1 und T2-Maps wurden im Zwei- und Vierkammerblick sowie in drei Kurzachsenschnitten basisnah, mitventrikulär sowie apexnah erstellt. Nachfolgend wurde eine CINE-Sequenz in der kurzen Achse zur Komplettabdeckung des gesamten linken Ventrikels akquiriert. Im Mittel 10 Minuten nach erfolgter intravenöser Kontrastmittelgabe wurden LGE-Aufnahmen sowie die postcon T1-Maps in den langen und kurzen Achsen akquiriert.

### 3.3.2 Bildanalyse

Die Analyse der CMR-Parameter wurde mithilfe der frei erwerblichen CMR-Software cvi42 Circle® (Circle Vascular Imaging, Canada; Circle cvi42 (Cardiovascular Imaging, Version 5.11) durchgeführt. Alle erhobenen Messwerte wurden für die weitere Analyse und statistische Aufarbeitung aus dem Ausgabefenster der Software entnommen.

### 3.3.3 Volumetrie

Aus den in die Software übertragenen CMR-Gesamtdatensätzen wurden zunächst die drei zu verwendenden SSFP CINE-Sequenzen ausgewählt: Kurzachsenpaket, 4-Kammer-Blick sowie linksventrikulärer 2-Kammer-Blicks. Die Software bietet neben der manuellen Detektion unterschiedlicher Herzzyklusphasen die automatische Erkennung der endsystolischen und enddiastolischen Phase des Herzzyklus mittels Artificial Intelligence (AI).

Die automatische Erkennung des Endokards stellt ein weiteres AI-Feature des Programmes dar. Bei der Anwendung der Software wurde sich stets einheitlich an den *Guidelines der Society of Cardiac Magnetic Resonance* ((118) orientiert. Es wurden für alle Kurz- und Langachsen jeweils in den endsystolischen und enddiastolischen Phasen der Bildsequenz die endokardialen Konturen eingezeichnet.

Vor der Berechnung von Ejektionsfraktion (EF), enddiastolischem Volumen (EDV), endsystolischem Volumen (ESV), Schlagvolumen (SV) und Herzminutenvolumen (HMV) durch den Algorithmus, wurde die Detektion von Herzphasen sowie Endokardkonturen bei fehlerhafter Erkennung manuell berichtigt. Insbesondere zur korrekten Berechnung von EF und EDV war die Identifizierung der basisnahen Schicht der Kurzachse mit mindestens 50% durchgehend abgebildetem Myokard essenziell. Am fehleranfälligsten waren die basisnahen und apikalen Schichten. Korrekturen der basisnahen Schichten waren zumeist bei fehlerhafter Erkennung der Herzklappen vorzunehmen. Anpassungen der apikalen Schichten waren bei einer Fehlerkennung von Magenanteilen nötig.

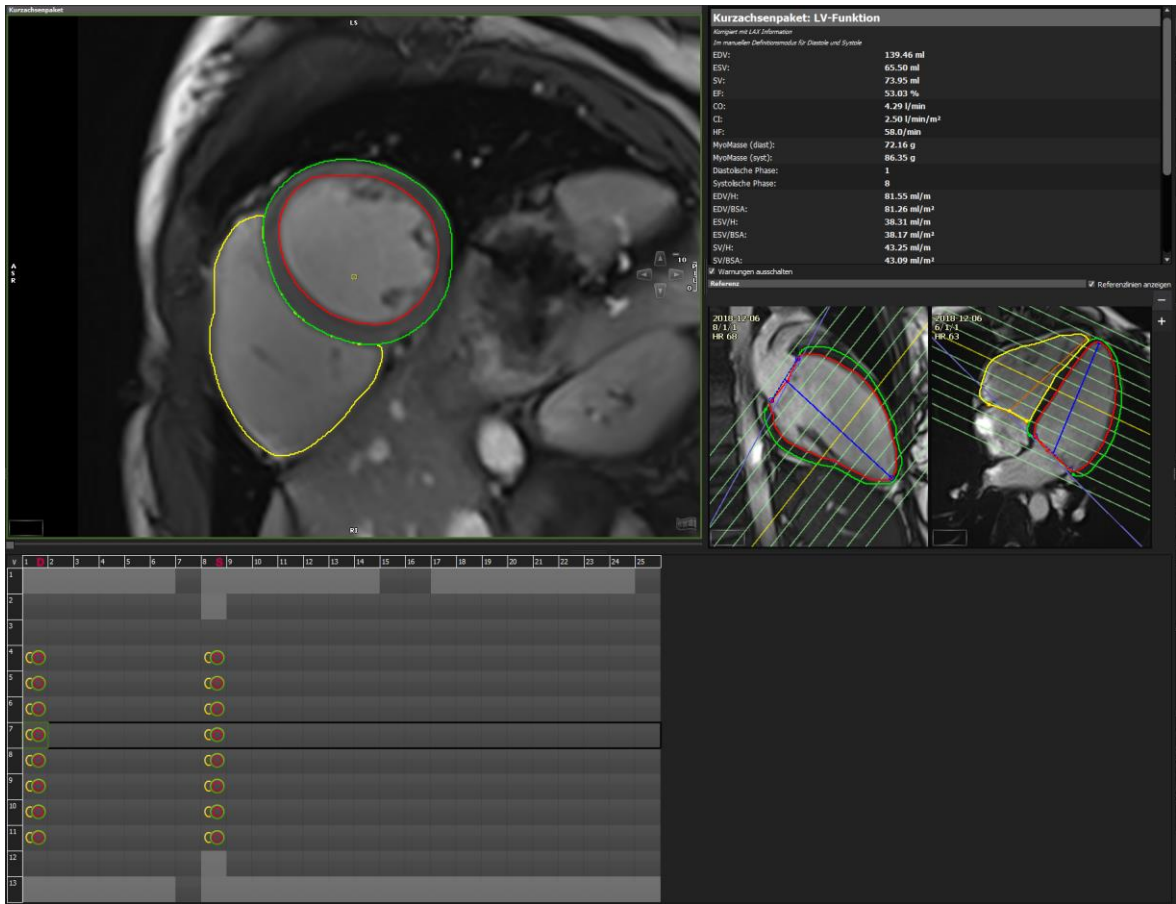


Abbildung 10: Enddiastolische kardiale Konturen in cvi42 Circle® Volumetrie mit 4CV, SAX, 2CV bei 46-jährigen männlichen Patienten mit Myokarditis

### 3.3.4 Strains

Die Berechnung der Strains erfolgt anhand den bereits für die Volumetrie (3.3.3) verwendeten SSFP Cine-Sequenzen. Hierbei basiert die Berechnung der GRS und GCS auf den Kurzachsenschnitten.

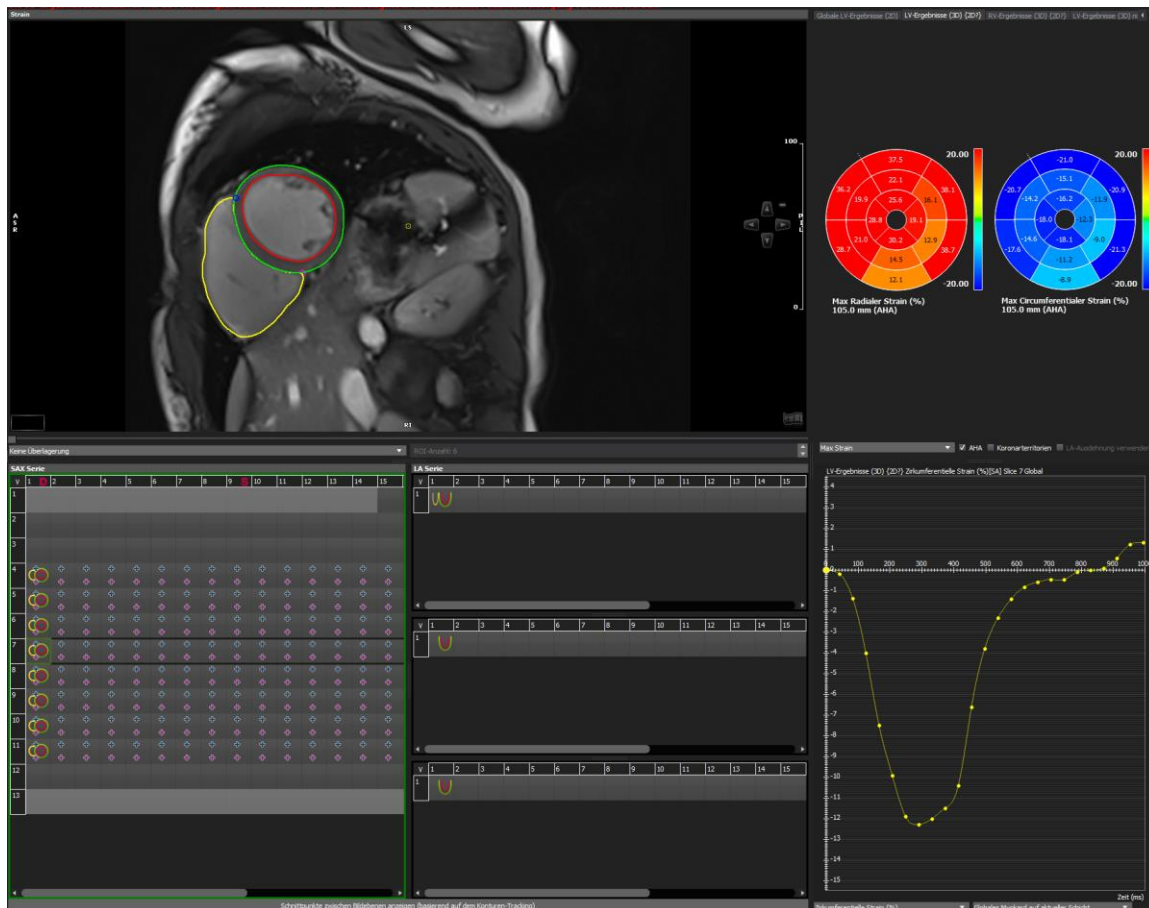


Abbildung 11: Bearbeitungsfenster einer GCS-Strainanalyse in cvi42 Circle®

Für die Kalkulation werden in der Auswertungssoftware nur Kurzachsenschichten gewählt, auf welchen sowohl in Enddiastole als auch Endsystole ein geschlossener Ring des linksventrikulären Myokards zu erkennen war (119). An den beiden langen Achsen des Zwei- und Vierkammerblicks erfolgte die softwarebasierte Berechnung des GLS. Unvollständige Schichten sowie Schichten mit Anschnitt des linksventrikulären Ausflusstraktes wurden von der Strainmessung ausgeschlossen.

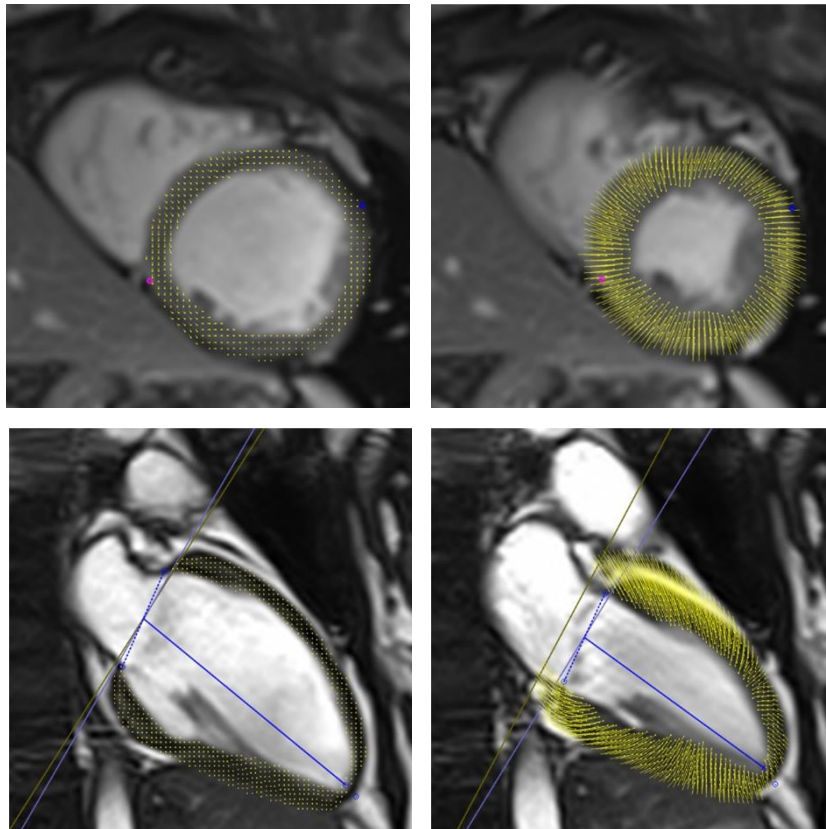
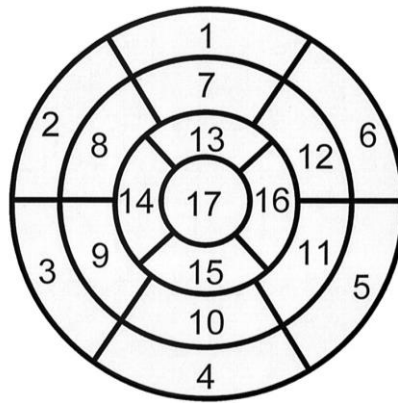


Abbildung 12: Ansicht der Feature-Tracking Vektoren in cvi42 Circle®. Jeweils die Endsystole und Enddiastole der Kurzachse und des Zweikammerblicks.

### 3.3.5 Mapping

Nach der American Heart Association und Cerquerira et al. (120), wird der linke Ventrikel in der kurzen Achse in 17 spezifische Segmente unterteilt. Hierbei kann jedes Segment einem spezifischen Koronarstromgebiet sowie charakteristischen anatomischen Landmarken zugeordnet werden, wodurch eine reproduzierbare Einteilung des Ventrikels ermöglicht wird.



1. basal anterior	7. mid anterior	13. apical anterior
2. basal anteroseptal	8. mid anteroseptal	14. apical septal
3. basal inferoseptal	9. mid inferoseptal	15. apical inferior
4. basal inferior	10. mid inferior	16. apical lateral
5. basal inferolateral	11. mid inferolateral	17. apex
6. basal anterolateral	12. mid anterolateral	

Abbildung 13: Linksventrikuläres Segment-Modell nach Cerqueira et al.(120)

Zur Auswertung des Mappings wurde die AI basierende Anwendung genutzt (vgl. 3.3.2). Zunächst erfolgte eine, wie unter 3.3.3 bereits beschriebene, Überprüfung und Korrektur der automatischen Erkennung der endokardialen Strukturen durch die Software. Nachfolgend wurden alle Maps (T1, T2, Postcon T1) auf Artefakte innerhalb des Myokards untersucht, welche sich überwiegend basis- oder apexnah fanden. Falls in den betreffenden Segmenten artefaktbedingt keine Messwerterhebung möglich war, wurden die entsprechenden Maps von der weiteren Datenerhebung ausgeschlossen. Zusätzlich zur softwarebasiert automatischen Messung der Relaxationszeiten in den basalen, mittventrikulären und apikalen Segmenten, erfolgte manuell die Segmentierung einer länglichen, bananenförmigen ROI in das interventrikuläre Septum.

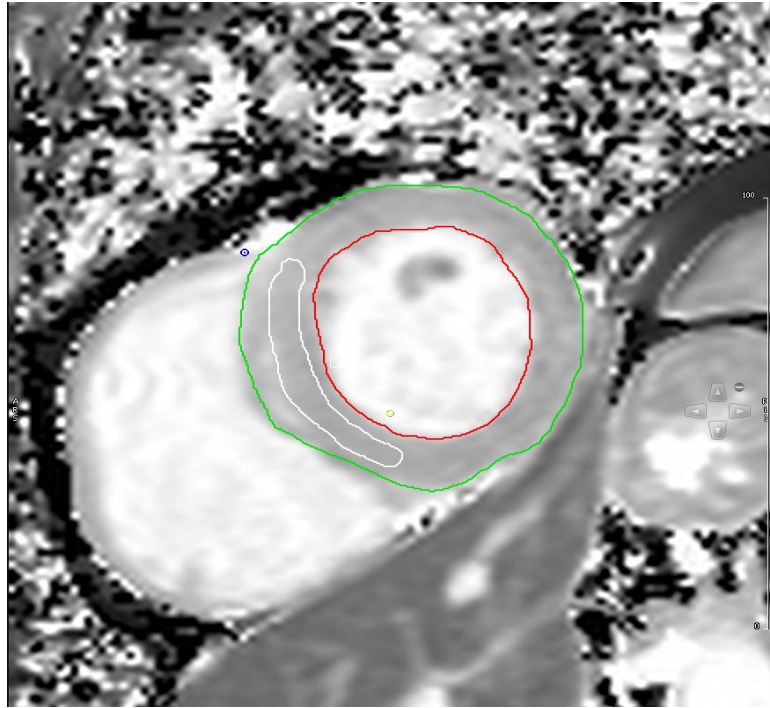


Abbildung 14: T1-Mapping in cvi42 Circle mit manueller ROI im interventrikulären Septum

Die Software erhob analog zu den übrigen Segmenten jeweils die Relaxationszeiten dieser septalen ROI in allen Maps. Diese ROI zeigte war insgesamt einfach reproduzierbar, wenig artefaktanfällig und eignete sich daher zusätzlich gut für einen segmentalen Vergleich der Relaxationszeiten.

### 3.4 Statistische Analyse

Durchgeführt wurde die Auswertung der deskriptiven und explorativen Statistik anhand des frei erwerblichen Statistikprogramm IBM SPSS® (Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Anschließend an die deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs werden die klinisch wichtigsten Parameter der 211 Patienten betrachtet. Zur besseren Übersicht werden die dargestellten Werte des nativen T1, postcon T1 und T2 Mapping jeweils auf die mittventrikuläre ROI bezogen betrachtet.

Angegeben wird der MW  $\pm$  eine SD bei normalverteilten kontinuierlichen Variablen (Alter, Follow-up,  $LVEF_{MINOCA, Myokarditis, TTCM, Andere-CM}$ ,  $EDVi_{Myokarditis, TTCM, HHD}$ ,  $LMVi_{Myokarditis, TTCM, HHD, Andere-CM}$ ,  $GRS_{MINOCA, Myokarditis, TTCM, HHD}$ ,  $GCS_{Alle}$ ,  $LCS_{Alle}$ ,  $T1-Mapping_{Alle}$ ,  $T2-Mapping_{Alle}$ ,  $Postcon-Mapping_{MINOCA, Myokarditis, TTCM, HHD}$ ). Nicht normalverteilte Parameter werden als Median mit den zugehörigen Quartilen bei 25 % und 75 % notiert ( $LVEF_{HHD}$ ,  $EDVi_{MINOCA, Andere-CM}$ ,  $LMVi_{MINOCA}$ ,

GRS<sub>Andere-CM</sub>, Postcon-Mapping<sub>Andere-CM</sub>). Zur Veranschaulichung wurden entsprechende Boxplots erstellt.

Die weitere grafische Darstellung der Ergebnisse wurde anhand statistiküblicher Kaplan-Meier Kurven und durchgeführten Log-Rang-Tests sowie Cox-Regressionen erstellt. Mithilfe von Kaplan-Meier Kurven wurde die Trennschärfe zwischen den verschiedenen Kollektiven untersucht. Verglichen wurden diese miteinander in paarweisen Vergleichen unter Verwendung des Log-Rang-Tests, die weitere Analyse wurde mittels Cox-Regression und Hazard-Ratio durchgeführt.

Als statistisch signifikant werden p-Werte bezeichnet, die lokal kleiner als 5 % ( $p < 0,05$ ) sind.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik

#### 4.1.1 Patienten

Die Verteilung nach Geschlecht ergab 114 Frauen (54%) und 97 Männer (46%). Der Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt der CMR betrug  $55 \pm 17$  Jahre, der jüngste Patient war 14 Jahre, der älteste Patient war 92 Jahre alt. Die bei den Patienten vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren gehen aus Tabelle 5 hervor.

Die CMR fand im Mittel nach  $3 \pm 5$  Tagen nach der Koronarangiografie statt. Die finale Diagnose wurde anhand der CMR sowie aller zur Verfügung stehenden Befunde und Arztbriefe erstellt. Es formierten sich folgende Diagnosegruppen:

Patienten mit einer Myokarditis stellten mit 33% (n=70) die größte Subgruppe dar, unmittelbar gefolgt von der TTCM mit ebenfalls 33% (n=69). Die drittgrößte Subgruppe fand sich bei den MINOCA-Patienten mit 16% (n=34) des Gesamtkollektives. Zur kleinsten individuell betrachteten Diagnosegruppe zählt die HHD (5%, n=11). In geringer Anzahl finden sich weitere Diagnosen wie DCM (4%, n=8), M. Fabry (1%, n=2) oder kardiale Amyloidose (0,5%, n=1), welche aufgrund ihrer jeweils nur geringen Anzahl zur Diagnosegruppe unter der Gruppe der Anderen-CMP (9%, n=18) subsummiert wurden.

Bei 4 % (n=9) des untersuchten Kollektivs wurden keine pathologischen Befunde im CMR erhoben.

Bei den 9 Patienten (6 Männer und 3 Frauen) ohne endgültige Diagnose verstarb ein Patient an den Folgen eines Larynxtumor verstarb. Dieser wurde , daher in der Analyse des weiteren Folow-up nicht berücksichtigt.

<b>Eigenschaften des Studienkollektiv (n=211)</b>	
<i>Parameter Gesamtkollektiv</i>	
Alter (Jahre)	54,88 ± 17,27
Geschlecht	54 % weiblich
<i>CVRF</i>	
Arterielle Hypertonie	120(57%)
Positive Familienanamnese	40(19%)
Nikotinabusus	86(41%)
Hyperlipidämie	54(26%)
Diabetes mellitus	23(11%)
Adipositas	27(13%)
<i>CMR-Diagnosegruppen</i>	Häufigkeiten
Myokarditis	33% (n=70)
TTCM	33% (n=69)
MINOCA	16% (n=34)
Andere-CMP	9% (n=18)
HHD	5% (n=11)
opB	4% (n=9)

Tabelle 4: Alter, Geschlecht, CVRF und CMR-Diagnosegruppen des gesamten Studienkollektivs

#### 4.1.2 Follow-up und Primärer Endpunkt MACE

Das mittlere Follow-up betrug  $1315 \pm 524$  Tage beginnend mit dem Zeitpunkt der koronarangiografischen Abklärung vor initialer CMR.

Aus den im Follow-up erhobenen Daten erreichten 41% (n= 86) der Patienten ein MACE, darunter 53 Frauen (62 %) und 33 Männer (38 %). Das mittlere Alter dieser Patienten betrug  $58 \pm 16$  Jahre. Die mediane Zeit zum Erreichen eines MACE lag bei 93,5 Tagen (Quartile 19/462), davon entfielen 52 % (n=45) auf das erneute Auftreten einer AP-Symptomatik mit einhergehender Hospitalisierung. Weitere 42 % (n = 36) der Patienten erhielten im Verlauf eine erneute invasive Herzkatheterdiagnostik. Insgesamt 5 Patienten (6%) verstarben im Mittel nach 1,8 Jahren. Hinsichtlich der begleitenden kardiovaskulären Risikofaktoren lag der arterielle Hypertonus bei 69 % (n=59) und der Nikotinabusus bei 42 % (n=36) bei Patienten, die einen MACE erreicht hatten.

Endpunkte (MACE) der CMR-Diagnosegruppen					
	n (%)	MACE	Tod	AP/Hospitalisierung	Invasive Diagnostik
MINOCA	34 (16%)	20 (58,8%)	1 (2,9%)	8 (23,5%)	11 (32,4%)
Myokarditis	70 (33%)	14 (20,0%)	1 (1,4%)	5 (7,1%)	8 (11,4%)
TTCM	69 (33%)	29 (42,0%)	1 (1,4%)	20 (29,0%)	8 (11,6%)
HHD	11 (5%)	8 (72,7%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)	3 (27,3%)
Andere CMP	18 (9%)	11 (61,1%)	1 (5,6%)	6 (33,3%)	4 (22,2%)
opB	9 (4%)	4 (44%)	0 (0%)	2 (22,2%)	2 (22,2%)
Gesamt	211 (100%)	86 (41%)	5 (5%)	45 (22%)	36 (17%)

Tabelle 5: MACE der CMR-Diagnosegruppen

Hinsichtlich des Auftretens eines primären Endpunktes (MACE) zeigten sich signifikante Unterschiede. Einerseits zwischen den CMR-Diagnosegruppen von MINOCA im Vergleich zu der von Myokarditis sowie auch zwischen dem Kollektiv der Andere CMP und der Myokarditis-Gruppe (jeweils  $p < 0,001$ ).

#### 4.1.3 CMR-Parameter

Die Diagnosegruppe der opB wies erwartungsgemäß die höchste mediane linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von 60,3 % (Quartile 59,0/66,9). Die größten Werte des medianen EDVi (108,6 ml (Quartile: 86,5/152,1)) sowie der mittleren, auf die Körperoberfläche genormte linksventrikuläre myokardiale Masse (LVMI) ( $67,5 \pm 20,3 \text{ g/m}^2$ ) wurden in der Gruppe der Patienten mit Anderen CMP ermittelt.

Der höchste MW der GRS- Strains betrug  $26,3 \pm 5,8 \%$  bei Patienten opB in der CMR. In der Gruppe der Myokarditis fand sich der höchste mittlere GCS ( $15,2 \pm 3,0\%$ ) und GLS ( $13,9 \pm 3,6 \%$ ).

Die jeweils längsten Relaxationszeiten waren im T1 Mapping die Gruppe der Anderen CM mit  $1297,7 \pm 99,5 \text{ ms}$ , entsprechend in der kontrastmittelgestützten, also postcon-T1 Mappings bei Myokarditis mit  $511 \pm 62,7 \text{ ms}$  sowie im T2 Mapping die TTCM mit  $44,2 \pm 5,3 \text{ ms}$  zu finden.

CMR-Parameter der Diagnosegruppen							
	MINOCA <sup>a</sup>	Myokarditis <sup>b</sup>	TTCM <sup>c</sup>	HHD <sup>d</sup>	Andere CMP <sup>e</sup>	opB <sup>f</sup>	Gesamt
LVEF (%)	50,2 ± 12,7	55,0 ± 9,3	44,8 ± 15,1	56,1 (46,8/68,2)	37,3 ± 18,9 <sup>b</sup>	60,7 ± 14,3	49,6 ± 14,3
EDVi (ml/ m <sup>2</sup> )	83,2 (72,1/101,5)	89,2 ± 25,2	78,6 ± 16,8	72,9 ± 12,0	108,6 (86,5/152,1) <sup>a,b,c,d</sup>	74,0 ± 9,4	81,4 (70,8/94,4)
LVMi (g/m <sup>2</sup> )	55,0 (48,9/66,4)	58,4 ± 13,4	52,4 ± 7,4	59,3 ± 9,4	67,5 ± 20,4 <sup>b,c</sup>	50,6 ± 6,9	53,2 (48,2/61,7)
GRS (%)	21,7 ± 8,4	24,0 ± 6,8	19,5 ± 7,2	23,7 ± 10,6	13,2 (7,9/18,2)	26,3 ± 5,8	21,4 ± 8,1
GCS (%)	13,9 ± 4,1	15,2 ± 3,0	12,8 ± 3,6	14,6 ± 5,1	9,7 ± 5,2 <sup>a,b</sup>	16,3 ± 2,5	13,8 ± 4,0
GLS (%)	12,6 ± 4,3	13,9 ± 3,6	11,0 ± 3,8	12,5 ± 4,6	9,4 ± 3,6 <sup>b</sup>	13,2 ± 2,3	12,3 ± 4,0
Natives T1 Mapping (ms)*	1275,1 ± 93,9	1255,7 ± 82,4	1357,0 ± 110,9 <sup>a,b</sup>	1253,9 ± 68,1	1297,7 ± 99,5	1235 ± 47,6	1286,0 ± 99,9
T2 Mapping (ms)*	40,2 ± 4,7	39,9 ± 3,5	44,2 ± 5,3 <sup>b</sup>	38,8 ± 4,2	41,6 ± 4,3	39,7 ± 5,4	41,1 ± 4,7
KM-T1 Mapping (ms)*	510,2 ± 4,7	511 ± 62,7	469,2 ± 47,1	479,8 ± 18,3	475,5 (400,7/534,0)	492,9 ± 25,5	495,1 ± 61,6

\* = mitventrikuläres Septum  
<sup>x</sup> = statistisch signifikante Unterschiede sind zu den definierten Exponentenziffern angegeben.  
TTCM= Takotsubo-Kardiomyopathie, HHD= Hypertensive Herzerkrankung, CMP= Kardiomyopathie, opB= ohne pathologischen Befund, EDVi =linksventrikuläres enddiastolisches Volumen pro Körperoberfläche, LVMi= linksventrikuläre myokardiale Masse pro Körperoberfläche, GRS= linksventrikulärer globaler radialer Strain, GCS= linksventrikulärer globaler zirkumferentieller Strain, GLS= linksventrikulärer globaler longitudinaler Strain

Tabelle 6: Übersichtstabelle analysierter CMR Parameter

## 4.2 Explorative Statistik/Vergleich der Diagnosegruppen

### 4.2.1 Volumetrie: EF, EDVi, LVMI

Die in Abbildung 15 als Box-Plots dargestellten Ergebnisse zeigten signifikante Unterschiede der LVEF zwischen Myokarditis und MINOCA-Gruppe ( $p=0,012$ ) sowie Anderen-CM ( $p<0,001$ ), letztere mit im Vergleich der Diagnosegruppen der geringsten LVEF mit  $37,3 \pm 18,9 \%$  (Total:  $49,6 \pm 14,3 \%$ ).

Das EDVi betreffend bestand ein signifikanter Unterschied (jeweils  $p<0,001$ ) des medianen EDVi der Anderen-CM zu allen Medianen der anderen Diagnosegruppen.

Auch der median größte LVMI der Anderen-CM unterschied sich statistisch signifikant von den der Patienten mit Myokarditis ( $p=0,001$ ) und TTCM ( $p<0,001$ ).

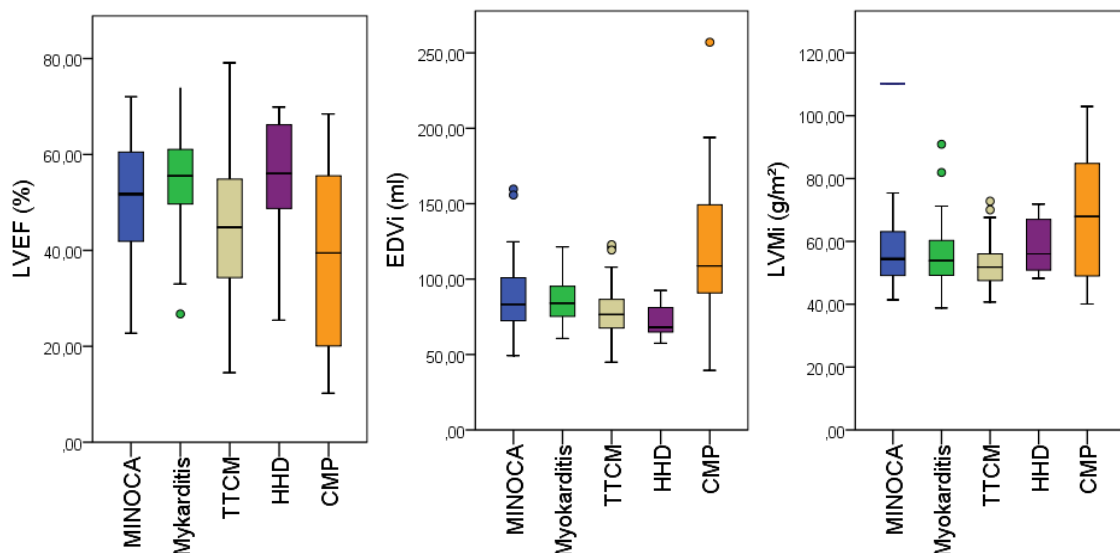


Abbildung 15: Volumetrische Übersichtsgrafiken der CMR-Diagnosen für LVEF, EDVi und LVMI

### 4.2.2 Strain: GRS, GLS, GCS

Die Ergebnisse der Strainanalyse waren sehr heterogen. Insgesamt fanden sich die jeweils kleinsten Werte von GRS, GCS und GLS bei den Anderen-CM. Unter den verschiedenen Strain-Parametern bestanden vereinzelt statistisch signifikante Unterschiede der Patientengruppe der Anderen-CMP im Vergleich zu einigen weiteren CMR-Diagnosegruppen. Der GRS der Anderen-CM war alleinig zum GRS der Myokarditis signifikant unterschied ( $13,2 (7,9/18,2)$  vs.

24,0 ± 6,8, p<0,001). Weitere signifikante Unterschiede bestanden zwischen dem jeweiligen GCS der Anderen-CM zu dem von MINOCA-Patienten (9,7 ± 5,2 vs. 13,9 ± 4,1, p=0,004) als auch zum GCS der Myokarditis-Patienten (p<0,001). Auch der GLS der Anderen-CM war zum GLS der Myokarditis-Patienten signifikant unterschiedlich (9,4 ± 3,6 vs. 13,9 ± 3,6, p<0,001).

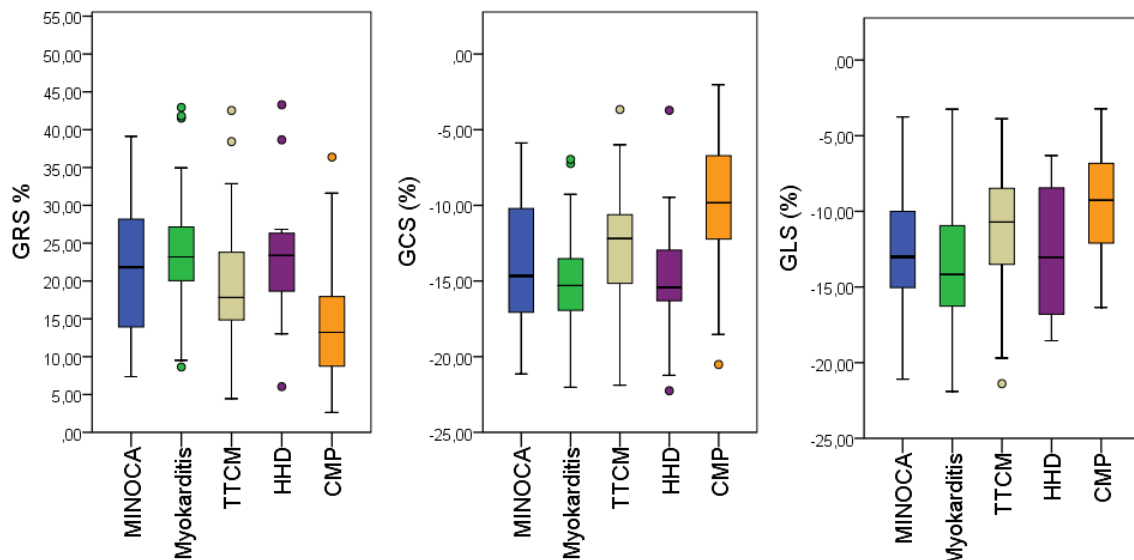


Abbildung 16: Strain-Übersichtsgrafiken der CMR-Diagnosen für GRS, GCS und GLS

#### 4.2.3 Mapping: T1, T2, Postcon T1

Der mittlere native T1-Mapping Wert des Gesamtkollektives betrug 1286,0 ± 99,9 ms. Der höchste MW fand sich bei TTCM mit 1357,0 ± 110,9 ms, welcher sich statistisch signifikant von den Gruppen der MINOCA (p=0,008) sowie Myokarditis (p<0,001) trennte. Die höchsten mittleren T2-Mapping Ergebnisse wurden in der Gruppe der TTCM festgestellt, welche statistisch signifikant von den Zahlenwerten der Myokarditis differierten (p<0,001). In Bezug auf die Postcon T1-Mapping Ergebnissen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied der MW zwischen den Diagnosegruppen vor.

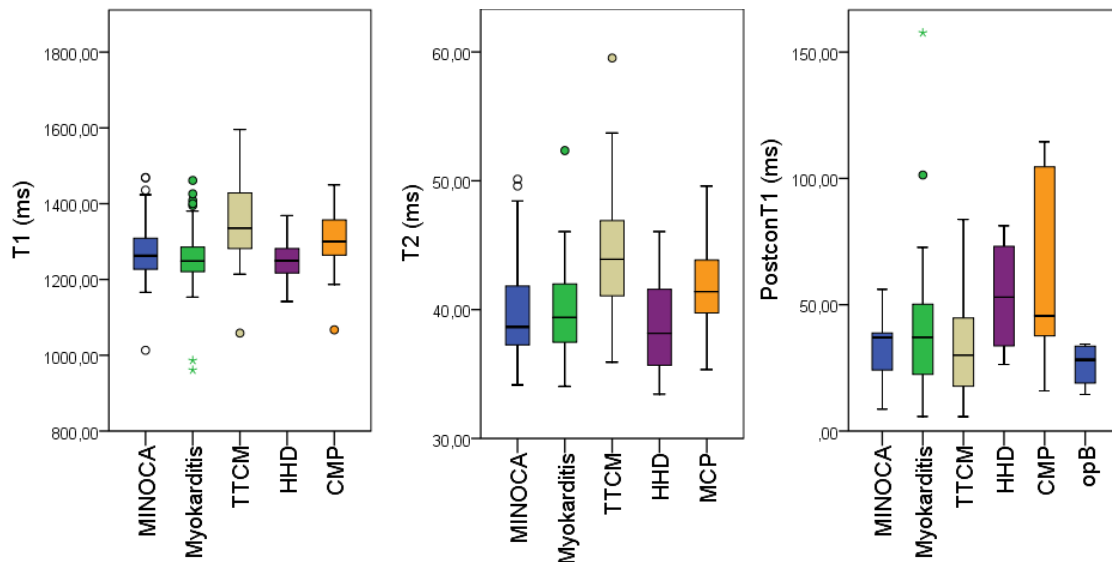


Abbildung 17: Mapping-Übersichtsgrafiken der CMR-Diagnosen für T1, T2 und Postcon T1 Mapping

### 4.3 Kaplan Meier, Log-Rank Test und Cox-Regression

Es wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt, welche für die verschiedenen CMR-Diagnosen das Risiko für das Erreichen eines primären Endpunktes (MACE) aufzeigen (Log-Rank-Test: 25,95;  $p < 0,001$ ).

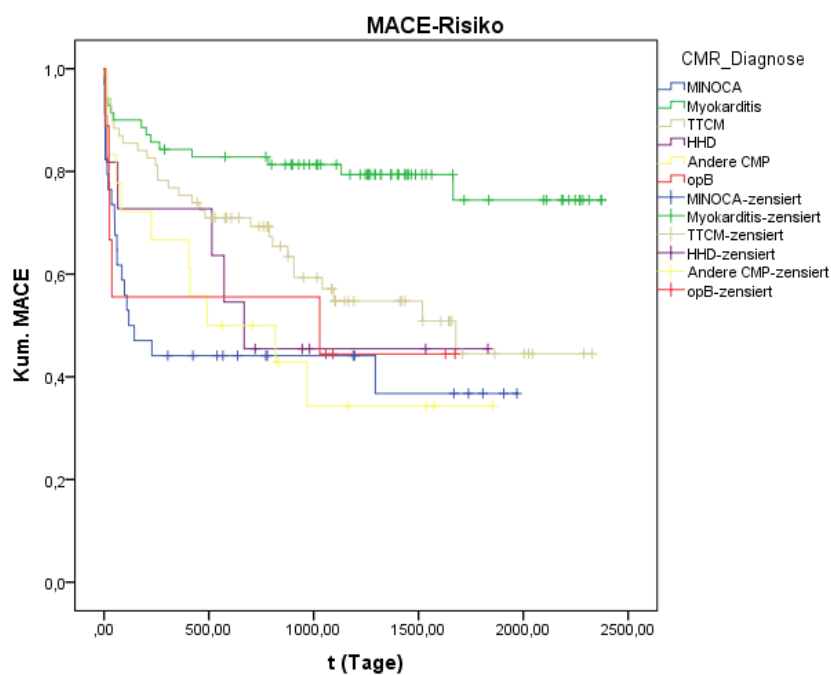


Abbildung 18: MACE-Risiko aller CMR-Diagnosen anhand Kaplan-Meier Grafik

Es zeigt sich, dass Patienten mit Myokarditis signifikant seltener einen primären Endpunkt erreichen ( $p < 0,001$ ). Am häufigsten erreichten Patienten aus der Diagnosegruppe der anderen CMP einen primären Endpunkt. Für MINOCA wurde eine zusätzliche Kaplan-Meier-Kurve entworfen, da ein signifikant höheres MACE-Risiko in der MINOCA-Gruppe im Vergleich zu den, zusammengefasst übrigen Diagnosen besteht (Log-Rank-Test: 12,12;  $p = 0,001$ ).

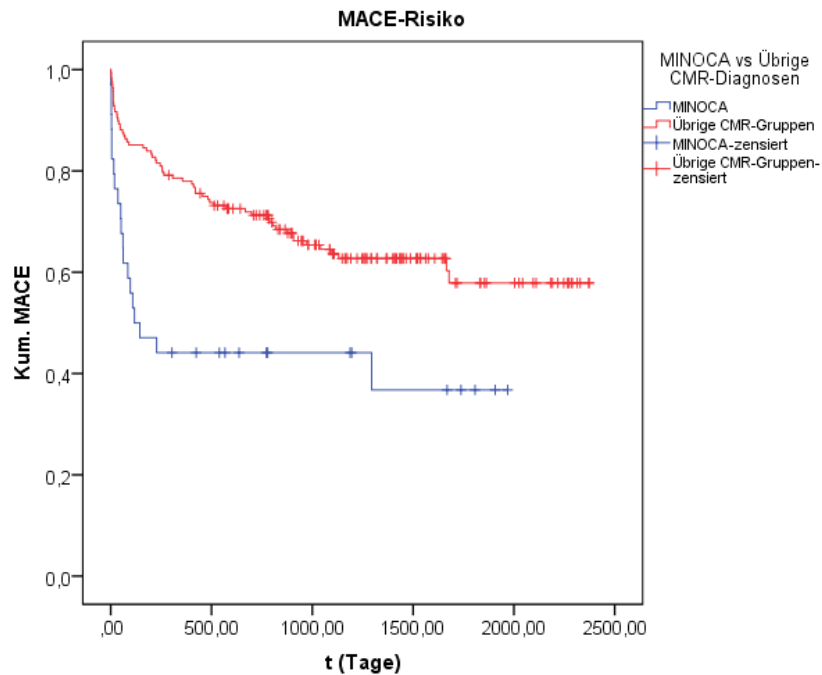


Abbildung 19: Kaplan-Maier Grafik des MACE-Risiko von MINOCA gegenüber allen übrigen im Kollektiv gefundenen CMR-Diagnosen.

Mittels Cox-Regression wurden die unsere Studie zentralen Parameter hinsichtlich ihres Einflusses hinsichtlich des Erreichen eines primären Endpunktes untersucht (Tabelle 7).

<b>Cox-Regression für univariate und multivariate Parameter</b>							
<i>Univariate Analyse</i>	HR	p-Wert	KI (95%)	<i>Multivariate Analyse</i>	HR	p-Wert	KI (95%)
Alter	1,015	<b>0,021</b>	1,002-1,029	Alter	1,015	0,051	1,000-1,029
Zeit zu CMR	1,016	<b>0,031</b>	1,001-1,031	Zeit zu CMR	1,017	<b>0,027</b>	1,002-1,032
Art. Hypertension	1,195	0,071	0,985-1,451				
Nikotin	0,999	0,996	0,767-1,302				
Adipositas	0,929	0,665	0,664-1,299				
LVEF	1,005	0,548	0,989-1,021				
EDVi	1,001	0,827	0,992-1,011				
LVMi	0,993	0,508	0,974-1,013				
GRS	1,006	0,655	0,979-1,034				
GCS	0,997	0,917	0,943-1,054				
GLS	1,006	0,821	0,953-1,062				
T1-Mapping	1,00	0,922	0,997-1,002				
T2-Mapping	1,00	0,99	0,944-1,060				
Postcon Mapping	0,996	0,574	0,810-1,010				

*HR= Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall, CMR= kardiale Magnetresonanztomografie, EDVi= linksventrikuläres enddiastolisches Volumen pro Körperoberfläche, LVMi= linksventrikuläre myokardiale Masse pro Körperoberfläche, GRS= linksventrikulärer globaler radialer Strain, GCS= linksventrikulärer globaler zirkumferentieller Strain, GLS= linksventrikulärer globaler longitudinaler Strain*

*Tabelle 7: Cox-Regression für univariate und multivariate Parameter mit Hervorhebung signifikanter Unterschiede*

In der univariaten Analyse der Parameter mit der Frage nach einem MACE mittels Cox-Regression fanden sich signifikante Unterschiede in den Parametern Alter und der Zeit zwischen durchgeführter Herzkatheteruntersuchung bis zum Zeitpunkt der CMR. Dagegen ergaben sich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich weiterer, mittels CMR erhobener Ergebnisse. Auch die Auswertung der Ergebnisse der kardiovaskulären Risikofaktoren wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Die multivariate Analyse der oben genannten Parameter bestätigte das weiterhin signifikante Ergebnis des Parameters Zeit zwischen Herzkatheteruntersuchung und CMR-Zeitpunkt. Das Alter als multivariater Parameter hingegen erwies sich als nicht signifikant.

Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen die zentrale Erkenntnis ableiten, dass die CMR-Diagnose der führende Parameter hinsichtlich einer Prognostik des Krankheitsverlaufes ist. Allerdings ergibt sich keine signifikante Trennbarkeit der CMR-Parameter und deren Prognose hinsichtlich des Krankheitsverlaufes. Insbesondere eignet sich die CMR-Parameter basierte Prognostik alleine nicht für eine Risikostratifizierung bei klinischem MINOCA-Verdacht.

## 5 Diskussion

Patienten mit akuten Brustschmerzen, erhöhten Herzenzymen gepaart mit herzinferkttypischen EKG-Veränderungen sowie nicht interventionsbedürftigem Befund in der Herzkatheteruntersuchung stellen nach wie vor eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar (121,122). Diese Patientengruppe macht Veröffentlichungen zufolge zwischen 1,9 % und 15,0 % der mittels Herzkatheter untersuchten Patienten aus (123–127).

In dieser retrospektiven Studie wurde überprüft, inwieweit aus der MRT gewonnene Parameter von prognostischer Relevanz für diese Patientengruppe sind.

Die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Studie sind:

- 1) Die überwiegend auf CMR Befunden gründende Diagnose ist der führende prognostisch relevante Parameter für Patienten mit MINOCA
- 2) Die aus den CMR-Messungen gewonnenen Parameter EF, EDVi und LVMI eignen sich nicht zur Risikostratifizierung. Eine auf isolierte CMR-Parameter, insbesondere Strain- und Mappingwerte allein basierende Prognostik eignet sich nicht für eine Risikostratifizierung bei klinischem MINOCA-Verdacht.

Nach unserem Wissen ist unsere Studie die erste Arbeit, welche sich mit der Prognose eines MINOCA Patientenkollektivs anhand von CMR-Parametern insbesondere unter Einbezug der Gewebecharakterisierung durch quantifizierbare Strain- und Mappingauswertungen beschäftigt.

In der Literatur finden sich insbesondere drei Veröffentlichungen (Dastidar et al. (10), Emrich et al. (124) und Vágó et al (129)) mit einer ähnlichen, CMR basierten Fragestellung.

Hervorzuheben aus diesen veröffentlichten Studien ist die Publikation von Dastidar et al., welche eine Prognose der Mortalität anhand der CMR-Diagnose sowie ST-Hebungen im EKG untersuchten. Allerdings wurden keine Strain- oder Mappingmethoden berücksichtigt (11).

Das unsere Studie zahlenmäßig übersteigende Studienkollektiv (Dastidar et al.(10) n= 388 vs. n= 211) wurde in vergleichbarer Weise retrospektiv identifiziert und Verlaufsdaten in einem prospektiven Follow-up akquiriert. Bei ähnlichem durchschnittlichen Kollektivalter von  $56 \pm 17$  vs.  $55 \pm 17$  Jahren war nur ein gering unterschiedliches Geschlechterverhältnis mit einer weiblichen Prädominanz (48% vs. 54%) zu verzeichnen. Unter Bildung von vier etwa gleich

großen Diagnosegruppen (MINOCA n=97, Myokarditis n=96, weitere CM inklusive TTCM n=96 sowie opB n=99) konnte die kombinierte Analyse von CMR-Diagnose und EKG zum Zeitpunkt der Vorstellung eine Stratifizierung von Patienten mit pathologischen Ergebnissen ermöglichen. Eine Mortalitätsrate von 20,8 % ergab sich bei Patienten mit ST-Hebungen im EKG bei gleichzeitigem Vorliegen einer der genannten CMR-Diagnosen ( $p < 0,001$ ).

Die Veröffentlichung von Emrich et al. zum Thema des prognostischen Wertes der CMR bei Patienten mit MINOCA-Verdacht forschte an einem kleineren Patientenkollektiv (n=145). Bei höherem Durchschnittsalter ( $58 \pm 15$  Jahre) fiel die Geschlechterverteilung mit einem prozentual deutlichen höheren Anteil männlicher Patienten auf (66,9% vs. 46% ) (128). Auch in dieser Arbeit wurde neben dem EDVI ( $p=0,001$ ) erneut die CMR-Diagnose als ein wichtiger Faktor in der Risikostratifikation gefunden.

Die häufigsten Diagnosen in unserer heterogenen Kohorte der CM stellt die Gruppe der Myokarditis (33%, n=70), so auch im Einklang mit mehreren anderen Studien (11,129–132). Eine vergleichbare Diagnoseanzahl betrifft die TTCM (33%, n=69), gefolgt von der MINOCA-Gruppe mit echtem Infarkt ereignis (16%). Verglichen mit den Ergebnissen einer Veröffentlichung von Vágó et al. zeigt sich damit ein wesentlich häufigeres Auftreten einer TTCM unserer Studie (33% vs. 10 %) (133), jedoch ein geringerer Prozentsatz von Patienten mit Myokarditis (33% vs. 54%). Diese Varianzen sind verglichen zu Studie von Vágo et al. möglicherweise auf das zehn Jahre jüngere Durchschnittsalter unseres Patientenkollektivs und die damit häufiger assoziierten, entzündlichen CM zurückzuführen.

In der Analyse des Patientenkollektivs unterscheidet sich die Diagnosehäufigkeit der TTCM jedoch auch von der in weiteren Publikationen. Die Veröffentlichung von Chopard et al. unterschreitet mit einem TTCM-Anteil von 11,5 % unsere Ergebnisse. Eine Erklärung hierfür ist in der zeitlichen Differenz zwischen akuter kardialer Symptomatik und durchgeführter CMR zu vermuten. In der Studie von Chopard et al. betrug diese Zeit gemittelt 10 Tage im Vergleich zu 3 Tagen in der vorliegenden Arbeit. Mit der um eine Woche längeren Zeit geht die Gefahr einher, die möglicherweise nur passageren kardialen Veränderungen nicht diagnostizieren zu können (134). In Studien wurde dahingehend bereits eine diagnostische Sicherheit bis zu 90% nachgewiesen (135). Dennoch bestehen bezüglich der diagnostischen Sicherheit weitere,

uneinheitliche Aussagen in der Literatur. Diese Schwankungen (30 - 90%) werden mit der verlängerten zeitlichen Differenz zwischen Untersuchungszeitpunkt und akutem kardialen Ereignis, somit auch dem Abklingen reversibler kardialen Veränderungen im Verlauf, begründet (136,137). Diese Überlegungen unterstützen ebenfalls Studien mit vergleichbaren Ergebnissen bei einer CMR-Diagnostik innerhalb der ersten zwei Wochen nach kardialem Ereignis und signifikant abnehmender Diagnosezahlen einer TTCM bei einer CMR-Diagnostik nach 14 Tagen (16% vs. 3%,  $p=0,002$ ) (136).

Die Gruppe um Dastidar et al. beschäftigte sich mit der Frage, welche prognostische Rolle die CMR bei einem MINOCA-Patientenkollektiv einnimmt. Die Ergebnisse zeigen die höchste Sterblichkeit für das Kollektiv der Kardiomyopathien, gefolgt von Patienten mit Myokardinfarkt, wobei insgesamt der stärkste Prädiktor für die Sterblichkeit die CMR-Diagnose war. Letztere Ergebnisse gleichen den unseren Ergebnissen, hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die beiden Studien hinsichtlich der Definition der jeweiligen Endpunkte divergieren. Dastidar et al. untersucht in seiner Veröffentlichung (11) die Gesamtmortalität während in unserer Studie mit MACE ein kombinierter Endpunkt bestehend aus kardial bedingtem Tod, eine erneut aufgetretene AP-Symptomatik mit einhergehender Hospitalisierung sowie eine invasive Herzdiagnostik definiert wurde. Interessanterweise überschreiten die Ergebnisse der Mortalitätsraten von Dastidar et al. geringfügig die unserer Studie (5,7% vs. 2,4%) bei vergleichbarem medianen Follow-up von 1262 vs. 1314 Tagen. Diese Ergebnisse sind in Zusammenhang mit einem weiteren wesentlichen Diskurs der Arbeiten zu bringen, so unterscheidet sich die Zeit zwischen klinischer Vorstellung und durchgeführter CMR erheblich. Diesbezüglich besteht in unserer Arbeit ein kurzes Zeitfenster von 3 Tagen im Vergleich zu den von Dastidar et al. veröffentlichten Daten mit einer medianen CMR-Zeitspanne von 37 Tagen. Folgerichtig sind bereits durch die verzögerte Durchführung eines CMR unterschiedliche Diagnosehäufigkeiten und darauf basierenden Prognosen zu erwarten. So zeigten in der Studie von Dastidar et al. 26% der mit typischen AP-Beschwerden, pathologisch erhöhten Troponinwerten und nicht konklusiver Herzkatheteruntersuchung eingeschlossenen Patienten einen Normalbefund. Insbesondere in Bezug auf die genannten passageren kardialen Veränderungen bei entzündlichen CM (130), besteht bei der Zeitspanne von 37 Tagen nach invasiver Diagnostik bis zur CMR möglicherweise eine diagnostische Lücke.

Unser Ansatz einer zeitnahen CMR führte offenbar zu einer geringeren Rate unauffälliger CMR-Scans (4% vs. 26% Dastidar et al.). Eine unter dem Ergebnisteil detailliert aufgeführte, größere Bandbreite nachweisbarer kardialer Pathologien war ebenso zu verzeichnen. Dieses Erkenntnis aus unserer Studie unterstreicht erneut die Notwendigkeit einer zeitnahen CMR nach Auftreten klinischer Symptome.

Damit ergibt sich eine Parallele zur Studie von Emrich et al. hinsichtlich der CMR-Diagnostikzeitpunkt abhängigen Diagnosediversität. Diese Arbeitsgruppe veröffentlichte eine Studie mit der Frage nach Prognosekriterien der CMR bei MINOCA als klinischer Arbeitshypothese. Bei zu unserer Studie kleinerem Patientenkollektiv (n= 145 Emrich et al. vs. n= 211) besteht ein vergleichbarer Zeitpunkt der CMR im Median 3 Tage nach aufgetretener kardialer Klinik vor. Auch im Vergleich zu den erwähnten Studien von Dastidar et al. sowie auch von Vágó et al. (133), werden neben den am häufigsten zu findenden Diagnosen (Myokarditis, MINOCA, TTCM, HHD) zusätzlich eine Vielzahl weiterer Diagnosen beschrieben. Diese weiteren CMR-Diagnosen werden als strukturelle CM subsumiert, zu nennen sind die dilatative CM, die hypertrophe CM sowie die non-compaction CM.

In den bisher publizierten Studien zur MINOCA Prognostik wiederholt sich das bereits angesprochene Bild einer heterogenen Gruppe verschiedener Diagnosen nach erfolgter CMR. Unter Einbezug aller CMR-Diagnosen ist es mit unseren erhobenen Daten nicht gelungen einen prognostischen Wert von isolierten CMR-Parametern in einer multivariaten Analyse auszumachen. Mit steigender Heterogenität der Diagnosen erhöht sich ebenso die Varianz innerhalb der Prognosen. Verlässliche Aussagen anhand isolierter CMR-Parameter mit signifikanter Trennbarkeit trotz hoher Heterogenität der Diagnosen wären dennoch wünschenswert.

Ansätze weiterer Forschungsgruppen, die Diagnosevielfalt durch Subsumierung von Diagnosegruppen einzuschränken (vgl. Vágó et al.), ließen zumindest univariate Prädiktoren wie LVEF sowie globale Strainparameter erkennbar werden.

Die vier von Vágó et al. ermittelten CMR-Diagnosen von 250 eingeschlossenen Patienten ergaben die Unterteilung in MINOCA (n= 55), Myokarditis (n=136), TTCM (n=26) sowie opB (n=33) (133). Das kollektive Durchschnittsalter von 42+/- 16 Jahren unterschreitet alle bisher

genannten Veröffentlichungen, die Geschlechterverteilung jedoch ist mit der Studie von Emrich et al. vergleichbar (66% vs. 67%).

Neben der vergleichbaren Kollektivgröße ist die Veröffentlichung von Vágó et al. insbesondere hinsichtlich des CMR-Zeitpunkts mit unserer Arbeit vergleichbar. Das angegebene CMR-Zeitintervall ist sogar mit durchschnittlich 2,7 Tagen etwas kürzer (133). Allerdings trifft die damit anzunehmende, bereits diskutierte Diversität der CMR-Diagnosen nicht zu. Die Autoren verzeichnen nach durchgeführter CMR 1,6% nicht sichere Diagnosen, welche nicht statistisch berücksichtigt wurden. Des Weiteren wurden nur vier verschiedene CMR-Diagnosen, darunter MINOCA, akute Myokarditis, TTCM und unauffällige CMR analysiert. Angaben zu einer Subsummierung von weiteren CMR-Diagnosen wie z.B. in unserem Studienkollektiv aufgetretene HHD, dilatative CM oder kardiale Amyloidose sind nicht angegeben. Auch bestehen keine entsprechend aufschlussreichen Divergenzen im Studienprotokoll von Vágó et al. Es kann mutmaßlich angenommen werden, dass diese geringere Diagnosediversität auf einem Zufall beruht. Jedoch erscheint eine solche zufällige Verteilung bei Betrachtung eines Studienzeitraumes von 10 Jahren statistisch unwahrscheinlich. Ein Drittel der von Vágó et al. verarbeiteten klinischen Daten ist von zuweisenden Krankenhäusern übermittelt worden (133), welche unsererseits nicht weiter zu überprüfen sind und an dieser Stelle eine statistische Verzerrung nicht auszuschließen ist. Schlussendlich sind aus den Ergebnissen von nur vier Diagnosegruppen hinsichtlich einer CMR-basierten Prognose der mathematische, Strainanalyse assoziierte Dyssynchronie-Parameter (MDC,  $p = <0,001$ ) sowie die CMR-Diagnose selbst als multivariat signifikant anzuführen (133).

Das zu unserer Arbeit fast doppelt so große Studienkollektiv von Dastidar et al. ( $n=388$  vs.  $n=211$ ) wurde von der Autorenschaft in weniger CMR-Hauptdiagnosen unterteilt (4 vs. 6). Dastidar et al. fasste 25% seines Gesamtkollektives unter der Gruppe der gemischten CM zusammen, welches aus Diagnosen der TTCC, dilatativen CM, hypertrophen CM sowie nochmals unter „andere CM“ (Amyloidose, HHD, herzklappenassoziierte CM) subsumierte Diagnosen besteht. Es ist anzunehmen, dass das bereits angesprochene längere Intervall zwischen unauffälliger Herzkatheteruntersuchung und CMR und auch die vorgenommenen Subsummierungen, im Hinblick auf teilweise nur transiente kardiale Veränderungen wie der TTCM, zu einem deutlich höheren Anteil an Patienten ohne Diagnose führen kann.

Hervorzuheben ist hierbei der Unterschied hinsichtlich eines des Erreichens eines primären Endpunktes zwischen der durch Dastidar et al. in die Gruppe der gemischten CM subsumierten TTCM sowie unserer Diagnosegruppe der TTCM (15% vs. 3%). Aufgrund der vorgenommenen Subsummierung ist ein dezidierter Rückschluss explizit auf die hohe MACE-Rate der TTCM nicht offensichtlich und damit mit unserer niedrigen MACE-Rate der TTCM nicht zu vergleichen (11).

Als weitere, jedoch nur partielle Gemeinsamkeit der drei Veröffentlichungen von Dastidar et al, Vágo et al. und Emrich et al. mit unserer Arbeit ist die Definition der Studienendpunkte. So konzentrieren sich Dastidar et al. und Vágó et al. auf die Mortalität als primären Endpunkt. Emrich et al. sowie unsere Studie fassten („major adverse cardiac event“, MACE) als primären Studienendpunkt MACE zusammen.

Im Follow-up wurde ein MACE nach einer medianen Zeit von 93,5 Tagen (Quartile 19/462) erreicht. Beleuchtet man die MACE-Rate von 40,8 % (n=86) des Gesamtkollektives, stellen weibliche Patienten davon mit mehr als der Hälfte den größeren Anteil (62%, n=54) erreichter primärer Endpunkte. Es entfielen 52,4 % (n=43) der MACE auf das erneute Auftreten einer AP-Symptomatik mit einhergehender Hospitalisierung. Dieses Ergebnis lässt sich gut mit einem Fortschreiten einer koronaren Herzkrankheit, mit einem Wiederauftreten eines ACS und der erneuten kardialen Diagnostik erklären.

Insgesamt fünf Patienten (2,4%) verstarben, hierbei stellte die Gruppe der HDD die höchste Todesrate innerhalb der MACE-Kategorien (12,5 %). Diese Patientengruppe hat aufgrund des chronisch progressiven Erkrankungsverlaufs ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko und ist damit gut mit unseren Ergebnissen zu vereinbaren.

Bei 58,8 % der Patienten mit MINOCA-Diagnose trat ein MACE auf, insgesamt sind 5 % dieses Patientenkollektivs verstorben. Die schlechte Prognose einer MINOCA-Diagnose (vgl. Kaplan-Meier Kurven in Kapitel 4.3.) bezogen auf eine MACE, ist vorwiegend assoziiert mit einem hohen Anteil einer erneuten invasiven Diagnostik (32,4%). Eine Erklärung dafür ist das Fortschreiten einer bestehenden koronaren Herzkrankheit, welche sich allgemein mit Symptomen einer Angina pectoris äußert und somit zu einer erneuten Herzkatherterdiagnostik führen kann.

Verglichen zu Emrich et al. besteht zu unseren Ergebnissen eine Übereinstimmung hinsichtlich TTCM mit der besten Prognose. Bezüglich der höchsten Mortalität bei Patienten mit einem MACE-Endpunkt unterscheiden sich die Studienergebnisse. So zeigte sich diese nach unserer Datenlage in den Gruppen der HDD (16,7%) sowie der Anderen CM (9,1%), wobei Emrich et al. die höchste Mortalität in der Gruppe der strukturellen CM (10,0 %) fand (126).

In der Follow up Analyse unserer MACE-Ergebnisse haben Patienten mit Myokarditis signifikant seltener einen primären Endpunkt erreicht. Diese Sachlage ist, im Gegensatz zur Pathophysiologie der anderen CMR-Diagnosegruppen, am ehesten durch ein zumeist transientes Krankheitsgeschehen zu erklären, welches sich unter adäquater Therapie primär ohne strukturelle bzw. chronische Myokardschäden rückbilden kann.

Keine Überraschung zeigten die Follow-up Ergebnisse der kardiovaskulären Risikofaktoren des Patientenanteils mit einem MACE: Der arterielle Hypertonus war mit 69 % (n=59) gefolgt vom floriden Nikotinabusus (42 %, n=36) der häufigste CVRF - zwei Faktoren, die allgemein in der Literatur bekanntermaßen mit kardiovaskulären Erkrankungen vergesellschaftet sind.

Zusammenfassend war von allen untersuchten CMR-Parametern, einschließlich funktionell-volumetrischer Daten wie EF, EDV und LVM sowie der Strain- und Mappingparameter, ausschließlich die CMR-Diagnose mit einer Prognose zu korrelieren (6 % Gesamtmortalität). Die durch die CMR gestellte Diagnose einer Kardiomyopathie blieb als unabhängiger Prädiktor für das Erreichen eines MACE signifikant ( $p=0,001$ ). Dieses Ergebnis ist mit weiter oben diskutierten Studien übereinstimmend (11,128,133). Unter den weiteren untersuchten CMR-Parametern fanden sich in der multivariaten Analyse, im Gegensatz zu Ergebnissen anderer Studien, keine weiteren, für eine Mortalitätsprognose signifikanten Variablen (10,126,131). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass durch Einbezug und detaillierter Analyse kleinerer und kleinster MINOCA-Diagnosegruppen, sich eine Prognose anhand einzelner CMR-Parameter unter das Niveau einer signifikanten Aussagekraft reduziert.

Somit können die vorliegenden Ergebnisse vorheriger Studien hinsichtlich uni- und multivariater Prognoseparameter nicht bestätigt werden. Insbesondere eine Bestätigung der von Dastidar et al. veröffentlichten, univariaten Prädiktoren für die Sterblichkeit verkörpert durch CMR-Parameter wie die LVEF und das LV-indizierte enddiastolische Volumen bleibt aus.

Hinsichtlich einer quantifizierbaren CMR-Parameter basierten, uni- sowie multiparametrischen Prognostik liegen offensichtlich noch unzureichende Datensätze vor. So wäre es zum einen interessant, ob sich die von Vágó et al. veröffentlichten Ergebnisse der Strain-basierten Prognostik auf eine Risikostratifikation, der in seiner Studie nicht untersuchten kleinen MINOCA-Subgruppen übertragen lassen. Andererseits sollte der in unserer Arbeit bisher nicht wegweisende Ansatz einer Mapping-basierten Prognostik weiter analysiert werden. Insbesondere erscheint es notwendig größere MINOCA-Kollektive für diese zukünftigen Studien zu akquirieren, so dass eine ausreichend belegbare statistische Aussagekraft zumindest theoretisch auch in den MINOCA-Subgruppen vorausgesetzt wäre. Im direkten Vergleich konnte hinsichtlich einer Prognostik für wahre Myokardinfarkte in der Literatur bereits mehrfach die prognostische Relevanz isolierter CMR-Parameter belegt werden (138,139).

Abschließend sind also weitere prospektive multizentrische Studien erforderlich, um die diagnostische und prognostische Rolle isolierter, quantifizierbarer CMR-Parameter hinsichtlich einer Risikostratifizierung bei Patienten mit klinischem Verdacht auf ein MINOCA zu bewerten.

## Limitationen

Aus dem primären Gesamtkollektiv von 239 Patienten mussten immerhin 12 % (n=28) ausgeschlossen werden, da sie nicht mehr weiterverfolgt werden konnten (lost to follow-up). Es resultierten aus dem eingeschlossenen Kollektiv verschiedenartige Gruppen diagnostizierter Erkrankungen, folglich ergeben sich kleine Endgruppen, auf die sich Auswertungen in dieser Arbeit beziehen. Durch eine nötige Zusammenfassung zu Diagnosegruppen ist anzunehmen, dass eine gewisse Unschärfe in den jeweiligen Ergebnissen vorliegt.

Weitere Limitationen bezogen sich bei dieser monozentrischen Studie auf die Anzahl des untersuchbaren Kollektivs, da eine gewisse Patientenanzahl mit formal erfüllten Studieneinschlusskriterien aufgrund von Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (eingeschränkte Nierenfunktion, nicht MRT-fähige Herzschrittmacher etc.) nicht in die Studie einfließen konnten.

Ein Follow-up durch eine telefonische Befragung zu einem teilweise deutlich länger zurückliegenden Ereignis stellt sicherlich eine Limitation der Genauigkeit der Endpunkterhebung dar. Es ist allerdings anzumerken, dass sich die überwiegende Mehrheit der telefonisch nachverfolgten Patienten dezidiert zu Untersuchungszeitpunkt, etwaigen Folgeuntersuchungen oder relevanten Ereignissen im Verlauf äußern konnten; wohlgermerkt unterliegt dieser Punkt keiner messbaren Objektivität.

## Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, ein Patientenkollektiv mit akutem Brustschmerz, erhöhtem Troponin und Fehlen relevanter Stenosen in der Koronarangiografie und klinischem Verdacht auf MINOCA mittels CMR zunächst auf diagnostische Referenzparameter zu analysieren. Neben funktionell-volumetrischer Erhebungen (EF, EDV, LVM) wurden Ergebnisse von Feature Strain sowie Mapping Methoden untersucht. Anhand der erhobenen CMR-Parameter wurden Trennbarkeiten zu Überleben, Zeit bis zu einer Rehospitalisierung und Krankheitsverlauf analysiert, um diese hinsichtlich einer Prognose und der damit einhergehenden Risikostratifizierung im Krankheitskollektiv offenzulegen.

Analysiert wurden hierfür 211 CMR-Datensätze von Patienten, darunter 34 Patienten mit MINOCA, 70 Patienten mit Myokarditis und 69 Patienten mit TCMM, weitere 9 Personen mit HDD und 18 Patienten mit sonstigen kardialen Erkrankungen. Die erhobenen Daten wurden mittels Log-Rank Test analysiert und anhand Cox-Regressionen verglichen.

Aus den Nachforschungen lässt sich die zentrale Erkenntnis ableiten, dass die CMR-Diagnose der führende Parameter hinsichtlich einer Prognostik des Krankheitsverlauf ist. Allerdings ergibt sich keine signifikante Trennbarkeit der CMR-Parameter und deren Prognose hinsichtlich des Krankheitsverlaufes. Insbesondere eignet sich die CMR-Parameter basierte Prognostik alleine, zumindest bei einem kleinen heterogenen Patientenkollektiv, nicht für eine Risikostratifizierung bei klinischem MINOCA-Verdacht.

Somit lässt sich zusammenfassend schließen, dass die bisher quantifizierbaren CMR-, Strain- und Mapping-Parameter jeweils alleinstehend keine prognostische Sicherheit aufweisen und damit für eine Risikostratifizierung im Krankheitsmanagement bisher nicht ausreichen. Jedoch konnte gezeigt werden, dass bei klinischem Verdacht auf MINOCA eine Risikostratifizierung und zugehörige Prognose auf der CMR-Diagnose fußen kann, insbesondere sofern eine zeitnahe CMR nach zuvor unauffälliger Herzkatheter-Diagnostik durchgeführt wird.

Aufgrund der breiten Verteilung der endgültigen CMR-Diagnosen und damit kleinen Diagnose-Gruppen im vorliegenden Kollektiv erscheinen daher weitere, jeweils auf definierte CMR-Diagnosen fokussierte Studien als interessant. In Anbetracht der zunehmenden

Parametrisierung der Medizin gilt es ausdrücklich zu untersuchen, inwiefern weitere CMR-Parameter eine Assoziation zur jeweiligen Krankheitsprognose aufzeigen können. Und ob eine CMR-basierte Früherkennung die Prävention und die Therapie von Herzerkrankungen sowie deren entsprechende Spätfolgen zu unterstützen vermag.

## Literaturverzeichnis

1. Vedanthan R, Seligman B, Fuster V. Global perspective on acute coronary syndrome: a burden on the young and poor. *Circ Res* [Internet]. 2014 Jun 19 [cited 2019 Aug 20];114(12):1959–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24902978/>
2. Wild J, Wenzel P. „Myocardial injury“ und Myokardinfarkt – Konsequenzen für die Klinik im Kontext aktueller Leitlinien. *Aktuelle Kardiologie*. 2019;8(03):193–8.
3. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Bauersachs J, Dendale P, Edvardsen T, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [Internet]. Vol. 42, *European Heart Journal*. 2021 [cited 2019 Jan 8]. p. 1289–367. Available from: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)
4. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2019 Aug 29];38(3):143–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28158518/>
5. Gerbaud E, Harcaut E, Coste P, Erickson M, Lederlin M, Labèque JN, et al. Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2012 Apr [cited 2019 Aug 29];28(4):783–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21538065/>
6. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J* [Internet]. 2015 Feb 21 [cited 2019 Aug 20];36(8):475–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25526726/>
7. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. OUP accepted manuscript. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 [cited 2019 Sep 17]; Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehaa575/5898842>
8. Renz-Polster H, Krautzig S. *Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt-greifbar-verständlich*. 5. Aufl. Renz-Polster, Herbert [Hrsg.] ; Bätge B, editor. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2013.
9. Gross H, Sternberg WH. MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT SIGNIFICANT LESIONS OF CORONARY ARTERIES. *Arch Intern Med* [Internet]. 1939 Aug 1 [cited 2019 Jan 8];64(2):249–67. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/544921>
10. Bugiardini R, Manfredini O, De Ferrari GM. Unanswered Questions for Management of Acute Coronary Syndrome: Risk Stratification of Patients With Minimal Disease or Normal Findings on Coronary Angiography. *Arch Intern Med* [Internet]. 2006 Jul 10 [cited 2019 Jan 8];166(13):1391–5. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/410613>
11. Dastidar AG, Baritussio A, De Garate E, Drobni Z, Biglino G, Singhal P, et al. Prognostic Role of CMR and Conventional Risk Factors in Myocardial Infarction With Nonobstructed Coronary Arteries. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(10):1973–82.
12. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. Vol. 53,

- Journal of the American College of Cardiology. Elsevier; 2009. p. 1475–87.
13. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013 Sep 7;34(33):2636–48.
  14. Baldeviano GC, Barin JG, Talor M V, Srinivasan S, Bedja D, Zheng D, et al. Interleukin-17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy. *Circ Res*. 2010 May;106(10):1646–55.
  15. Schultheiss HP, Khl U, Cooper LT. The management of myocarditis [Internet]. Vol. 32, *European Heart Journal*. *Eur Heart J*; 2011 [cited 2019 Sep 9]. p. 2616–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21705357/>
  16. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Böhm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail*. 2011 Apr;13(4):398–405.
  17. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Feb;59(9):779–92.
  18. Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer B-E, et al. Cardiac Troponin T in Patients With Clinically Suspected Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Nov;30(5):1354–9.
  19. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. Vol. 72, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2018. p. 3158–76.
  20. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall’Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, et al. T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Oct;6(10):1048–58.
  21. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall’Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, et al. Native T1-mapping detects the location, extent and patterns of acute myocarditis without the need for gadolinium contrast agents. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014 Jan;16(1):36.
  22. Lurz P, Luecke C, Eitel I, Föhrenbach F, Frank C, Grothoff M, et al. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 19;67(15):1800–11.
  23. Spieker M, Haberkorn S, Gastl M, Behm P, Katsianos S, Horn P, et al. Abnormal T2 mapping cardiovascular magnetic resonance correlates with adverse clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2017 Mar 29 [cited 2019 Sep 9];19(1):1–9. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12968-017-0350-x>
  24. Lagan J, Schmitt M, Miller CA. Clinical applications of multi-parametric CMR in myocarditis and systemic inflammatory diseases. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2019 Sep 9];34(1):35–54. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10554-017-1063-9>
  25. Roller FC, Harth S, Schneider C, Krombach GA. T1, T2 Mapping and Extracellular Volume Fraction (ECV): Application, Value and Further Perspectives in Myocardial Inflammation and Cardiomyopathies. *RöFo Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nukl*. 2015 Sep;187(9):760–70.

26. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schüler J, Dogangüzel S, Dieringer MA, Rudolph A, Greiser A, et al. Detection and Monitoring of Acute Myocarditis Applying Quantitative Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2019 Sep 9];10(2). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.116.005242>
27. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [Internet]. Vol. 37, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2016 [cited 2019 Sep 9]. p. 2129-2200m. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/27/2129/1748921>
28. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov;50(19):1914–31.
29. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, Neelon BH, Roe MT, Gibler WB, et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: Results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) Quality Improvement Initiative. *Am Heart J*. 2009 Oct 1;158(4):688–94.
30. Kurowski V, Kaiser A, Von Hof K, Killermann DP, Mayer B, Hartmann F, et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (Tako-Tsubo cardiomyopathy): Frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest* [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2019 Sep 9];132(3):809–16. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369215366447/fulltext>
31. Redfors B, Vedad R, Angerås O, Råmunddal T, Petursson P, Haraldsson I, et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction - A report from the SWEDEHEART. *Int J Cardiol*. 2015 Apr 15;185:282–9.
32. Satoh H, Tateishi H, Ushida T. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. *Clin Asp Myocard Inj from Ischaem to Hear Fail* (in Japanese). 1990;56–64.
33. Avegliano G, Huguet M, Costabel JP, Ronderos R, Bijmens B, Kuschnir P, et al. Morphologic pattern of late gadolinium enhancement in Takotsubo cardiomyopathy detected by early cardiovascular magnetic resonance. *Clin Cardiol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2019 Feb 13];34(3):178–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21400545/>
34. Roshanzamir S, Showkathali R. Takotsubo cardiomyopathy a short review. *Curr Cardiol Rev*. 2013 Aug;9(3):191–6.
35. Faletti R, Gatti M, Bergamasco L, Bertello C, Bonamini R, Capitolo L, et al. “Infarct-like” myocarditis: Can the clinical presentation predict results of cardiovascular magnetic resonance examination? [Internet]. Vol. 110, *Minerva Medica*. Edizioni Minerva Medica; 2019 [cited 2019 Sep 10]. p. 86–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30667207/>
36. Samul-Jastrzębska J, Roik M, Wretowski D, Łabyk A, Ślubowska A, Bizoń A, et al. Evaluation of the InterTAK Diagnostic Score in differentiating Takotsubo syndrome from acute coronary syndrome. A single center experience. *Cardiol J* [Internet]. 2021 May 25 [cited 2019 Feb 4];28(3):416. Available from: </pmc/articles/PMC8169192/>

37. Galiuto L, De Caterina AR, Porfidia A, Paraggio L, Barchetta S, Locorotondo G, et al. Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in Apical Ballooning or Tako-Tsubo Syndrome. *Eur Heart J* [Internet]. 2010 Jun [cited 2019 Sep 12];31(11):1319–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20215125/>
38. Collste O, Sörensson P, Frick M, Agewall S, Daniel M, Henareh L, et al. 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* [Internet]. 2013 Feb [cited 2019 Sep 12];273(2):189–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22742529/>
39. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [Internet]. Vol. 39, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2018 [cited 2019 Sep 17]. p. 3021–104. Available from: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)
40. Hennersdorf MG, Strauer BE. [The heart in hypertension]. *Internist (Berl)*. 2007 Mar;48(3):236–45.
41. Hoey ETD, Pakala V, Teoh JK, Simpson H. The role of imaging in hypertensive heart disease. *Int J Angiol*. 2014 Jun;23(2):85–92.
42. Steinmetz M, Nickenig G. [Cardiac sequelae of hypertension]. *Internist (Berl)*. 2009 Apr;50(4):397–409.
43. Janardhanan R, Kramer CM. Imaging in hypertensive heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011 Feb;9(2):199–209.
44. Schumann CL, Jaeger NR, Kramer CM. Recent Advances in Imaging of Hypertensive Heart Disease. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2019 Feb 4];21(1):3. Available from: [/pmc/articles/PMC6400461/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/306400461/)
45. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Nov;48(10):1977–85.
46. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(2):270–6.
47. Maron BJ. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functio. *Circulation*. 2006 Apr;113(14):1807–16.
48. Chimura M, Onishi T, Tsukishiro Y, Sawada T, Kiuchi K, Shimane A, et al. Longitudinal strain combined with delayed-enhancement magnetic resonance improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2016 Oct;heartjnl-2016-309746.
49. Lehrke S, Lossnitzer D, Schöb M, Steen H, Merten C, Kemmling H, et al. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2011 May;97(9):727–32.
50. Nabeta T, Inomata T, Iida Y, Ikeda Y, Iwamoto M, Ishii S, et al. Baseline cardiac magnetic resonance imaging versus baseline endomyocardial biopsy for the prediction of left ventricular reverse remodeling and prognosis in response to therapy

- in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2014 Nov;29(6):784–92.
51. Satoh H, Sano M, Suwa K, Saitoh T, Nobuhara M, Saotome M, et al. Distribution of late gadolinium enhancement in various types of cardiomyopathies: Significance in differential diagnosis, clinical features and prognosis. *World J Cardiol*. 2014 Jul;6(7):585–601.
  52. Maisch B, Funcker R, Alter P, Portig I, Pankuweit S. Dilatative Kardiomyopathie und Myokarditis Aktuelle diagnostische Erfordernisse und therapeutische Möglichkeiten. *Internist (Berl)*. 2002 Apr;43:S45–65.
  53. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banyersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 May;6(3):392–8.
  54. Nordin S, Kozor R, Baig S, Abdel-Gadir A, Medina-Menacho K, Rosmini S, et al. Cardiac Phenotype of Prehypertrophic Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Imaging [Internet]*. 2018 Jun 1 [cited 2019 Feb 4];11(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29853467/>
  55. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banyersad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):488–97.
  56. Hendrix A, Krempe J. *Magnete, Spins und Resonanzen: Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie [Internet]*. 2008 [cited 2019 Jan 15]. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Magnete,+Spins+und+Resonanzen+Eine+Einführung+in+die+Grundlagen+der+Magnetresonanztomographie#0>
  57. Schick F. *Grundlagen der magnet-resonanztomographie (MRT)*. Vol. 45, *Radiologe*. Springer-Verlag; 2005. p. 69–88.
  58. Beerbaum P. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie : Grundlagen - Technik - klinische Anwendung*. Hombach V, editor. Stuttgart [u.a.]: Schattauer; 2005.
  59. Biederer J. *Magnetresonanztomographie - Technische Grundlagen und aktuelle Entwicklungen [Internet]*. Vol. 100, *Medizinische Klinik*. 2005 [cited 2019 Feb 11]. p. 62–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15654546>
  60. Sommer T, Bauer W, Fischbach K, Kolb C, Luechinger R, Wiegand U, et al. MR-Untersuchungen bei Patienten mit Herzschrittmachern und implantierbaren Kardioverter- Defibrillatoren: Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG). *Kardiologe*. 2017 Mar 1;11(2):97–113.
  61. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu C-Y, Gebker R, Kelle S, et al. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy: All-Cause Mortality and Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Jan;9(1):40–50.
  62. Puntmann VO, Peker E, Chandrashekar Y, Nagel E. T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease: A Comprehensive Review. *Circ Res*. 2016 Jul;119(2):277–99.
  63. Hor KN, Baumann R, Pedrizzetti G, Tonti G, Gottliebson WM, Taylor M, et al. Magnetic Resonance Derived Myocardial Strain Assessment Using Feature Tracking. *JoVE (Journal Vis Exp [Internet])*. 2011 Feb 12 [cited 2019 Jan 12];(48):e2356. Available from: <https://www.jove.com/de/v/2356/magnetic-resonance-derived-myocardial-strain-assessment-using-feature>

64. Tadic M, Majstorovic A, Pencic B, Ivanovic B, Neskovic A, Badano L, et al. The impact of high-normal blood pressure on left ventricular mechanics: a three-dimensional and speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2014 [cited 2019 Apr 30];30(4):699–711. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24487950/>
65. Nassenstein, K., Thelen M., Erbel R., Kreitner K.F. BJ. *Bildgebende Kardiagnostik : mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren*. Thelen M, editor. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2007.
66. Schwab J, Mahrholdt H, Bilger J. Stellenwert der kardiovaskulären Magnetresonanztomografie im Rahmen der Myokarditidsdiagnostik. *Dtsch Med ....* 2009;
67. R M, FM F, G F, W K, N W, M W. Kardiale Magnetresonanztomographie - Anatomie und Planung. *J für Kardiol - Austrian J Cardiol*. 2003 Jan;10(1):3–7.
68. Schulte B, Boldt A, Beyer D. *MRT des Herzens und der Gefäße : Indikationen, Strategien, Abläufe, Ergebnisse*. Heidelberg [u.a.]: Springer; 2005.
69. Panovsky R, Pleva M, Feitova V, Kruzliak P, Meluzin J, Kincl V. The prognostic impact of myocardial late gadolinium enhancement. *Cardiol Rev*. Jan;22(3):128–39.
70. Cha MJ, Cho I, Hong J, Kim SW, Shin SY, Paek MY, et al. Free-Breathing Motion-Corrected Single-Shot Phase-Sensitive Inversion Recovery Late-Gadolinium-Enhancement Imaging: A Prospective Study of Image Quality in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Korean J Radiol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2019 Feb 13];22(7):1044–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33856138/>
71. 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 Mar;53(2):397–411.
72. 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*. 2009 Jul;
73. Cummings KW, Bhalla S, Javidan-Nejad C, Bierhals AJ, Gutierrez FR, Woodard PK. A pattern-based approach to assessment of delayed enhancement in nonischemic cardiomyopathy at MR imaging. *Radiographics*. 2009;29:89–103.
74. Avegliano G, Huguet M, Costabel JP, Ronderos R, Bijnens B, Kuschnir P, et al. Morphologic Pattern of Late Gadolinium Enhancement in Takotsubo Cardiomyopathy Detected by Early Cardiovascular Magnetic Resonance. *Clin Cardiol* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2019 Sep 10];34(3):178–82. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/clc.20877>
75. Inoue S-I, Murakami Y, Ochiai K, Kitamura J, Ishibashi Y, Kawamitsu H, et al. The Contributory Role of Interstitial Water in Gd-DTPA-Enhanced MRI in Myocardial Infarction. [cited 2019 Feb 13]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions>
76. Gatti M, Carisio A, D’Angelo T, Darvizeh F, Dell’Aversana S, Tore D, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries patients: A review [Internet]. Vol. 12, *World Journal of Cardiology*. Baishideng Publishing Group Co; 2020 [cited 2019 Sep 9]. p. 248–61. Available from: </pmc/articles/PMC7383353/?report=abstract>
77. Fernandes J, Strecker R, Greiser A, Kalaf J. Myocardial T1-Mapping: Techniques and Clinical Applications. *healthcare.siemens.nl*. 2012;96–102.
78. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2,

- T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2017 Oct 9 [cited 2019 Apr 29];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28992817/>
79. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med*. 2004 Jul;52(1):141–6.
  80. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, et al. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010 Jan;12:69.
  81. Maestrini V, Treibel TA, White SK, Fontana M, Moon JC. T1 Mapping for Characterization of Intracellular and Extracellular Myocardial Diseases in Heart Failure. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2014 Jan;7:9287.
  82. Lee JJ, Liu S, Nacif MS, Ugander M, Han J, Kawel N, et al. Myocardial T1 and extracellular volume fraction mapping at 3 tesla. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011 Jan;13(1):75.
  83. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2013 [cited 2019 Apr 30];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24124732/>
  84. Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, Boldrini M, Rezk T, Quarta C, et al. Native T1 and Extracellular Volume in Transthyretin Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2019 Feb 13];12(5):810–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29550324/>
  85. Ugander M, Oki AJ, Hsu LY, Kellman P, Greiser A, Aletras AH, et al. Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J*. 2012 May;33(10):1268–78.
  86. Higgins CB, Herfkens R, Lipton MJ, Sievers R, Sheldon P, Kaufman L, et al. Nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction in dogs: alterations in magnetic relaxation times. *Am J Cardiol*. 1983 Jul;52(1):184–8.
  87. Nagel E, Narula J. Evolution and revolution in CMR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Jul;6(7):837–8.
  88. Thavendiranathan P, Walls M, Giri S, Verhaert D, Rajagopalan S, Moore S, et al. Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Jan;5(1):102–10.
  89. Baeßler B, Schaarschmidt F, Dick A, Stehning C, Schnackenburg B, Michels G, et al. Mapping tissue inhomogeneity in acute myocarditis: a novel analytical approach to quantitative myocardial edema imaging by T2-mapping. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015 Jan;17:115.
  90. Cameron D, Siddiqi N, Neil CJ, Jagpal B, Bruce M, Higgins DM, et al. T1 mapping for assessment of myocardial injury and microvascular obstruction at one week post myocardial infarction. *Eur J Radiol*. 2016 Jan;85(1):279–85.
  91. O'Brien AT, Gil KE, Varghese J, Simonetti OP, Zareba KM. T2 mapping in myocardial disease: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2022 Dec 1

- [cited 2019 Feb 13];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35659266/>
92. Kawel N, Nacif M, Zavodni A, Jones J, Liu S, Sibley CT, et al. T1 mapping of the myocardium: intra-individual assessment of the effect of field strength, cardiac cycle and variation by myocardial region. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2012 [cited 2019 Apr 30];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22548832/>
  93. Mangion K, Burke NMM, McComb C, Carrick D, Woodward R, Berry C. Feature-tracking myocardial strain in healthy adults- a magnetic resonance study at 3.0 tesla. *Sci Rep* [Internet]. 2019 [cited 2019 Jan 12];9(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39807-w>
  94. Epstein FH. MRI of left ventricular function. Vol. 14, *Journal of Nuclear Cardiology*. 2007. p. 729–44.
  95. Scatteia A, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C. Strain imaging using cardiac magnetic resonance. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2019 Jan 12];22(4):465. Available from: </pmc/articles/PMC5487809/>
  96. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use [Internet]. Vol. 18, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. BioMed Central Ltd.; 2016 [cited 2019 Jan 14]. p. 1–12. Available from: <https://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12968-016-0269-7>
  97. Jeung MY, Germain P, Croisille P, Ghannudi S El, Roy C, Gangi A. Myocardial tagging with MR imaging: Overview of normal and pathologic findings. *Radiographics* [Internet]. 2012 Sep [cited 2019 Jan 15];32(5):1381–98. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/rg.325115098>
  98. Jurcut R, Giusca S, La Gerche A, Vasile S, Ghingina C, Voigt JU. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? *Eur J Echocardiogr* [Internet]. 2010 Mar [cited 2019 Apr 30];11(2):81–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124362/>
  99. Paetsch I, Jahnke C, Ferrari VA, Rademakers FE, Pellikka PA, Hundley WG, et al. Determination of interobserver variability for identifying inducible left ventricular wall motion abnormalities during dobutamine stress magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* [Internet]. 2006 Jun [cited 2019 Apr 30];27(12):1459–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16613929/>
  100. Sievers B, Addo M, Franken U, Trappe HJ. Right ventricular wall motion abnormalities found in healthy subjects by cardiovascular magnetic resonance imaging and characterized with a new segmental model. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2004 [cited 2019 Apr 30];6(3):601–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15347124/>
  101. Hor KN, Baumann R, Pedrizzetti G, Tonti G, Gottliebson WM, Taylor M, et al. Magnetic resonance derived myocardial strain assessment using feature tracking. *J Vis Exp* [Internet]. 2011 Feb [cited 2019 Apr 30];(48). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21372778/>
  102. Cusmà Piccione M, Zito C, Bagnato G, Oreto G, Di Bella G, Bagnato G, et al. Role of 2D strain in the early identification of left ventricular dysfunction and in the risk stratification of systemic sclerosis patients. *Cardiovasc Ultrasound* [Internet]. 2013 [cited 2019 Apr 30];11(1):6. Available from: </pmc/articles/PMC3575331/>
  103. Hilde JM, Skjørten I, Grøtta OJ, Hansteen V, Melsom MN, Hisdal J, et al. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease

- without pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Sep 17;62(12):1103–11.
104. Kang Y, Cheng L, Li L, Chen H, Sun M, Wei Z, et al. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Cardiol J* [Internet]. 2013 [cited 2019 Feb 13];20(6):592–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24338535/>
  105. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2006 Apr 7 [cited 2019 Feb 13];47(7):1313–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16580516/>
  106. Saccheri MC, as Cianciulli TF, Lax JA, Gagliardi JA, Caceres GL, Quarin AE, et al. Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography for Early Detection of Myocardial Damage in Young Patients with Fabry Disease. 2013 [cited 2019 Feb 13]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/echo.12216>
  107. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'Hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: A new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2004 [cited 2019 Feb 13];17(7):788–802. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15220909/>
  108. Zoroufian A, Razmi T, Taghavi-Shavazi M, Lotfi-Tokaldany M, Jalali A. Evaluation of Subclinical Left Ventricular Dysfunction in Diabetic Patients: Longitudinal Strain Velocities and Left Ventricular Dyssynchrony by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Study. 2013 [cited 2019 Feb 13]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/echo.12389>
  109. Lorca MCN, Haraldsson H, Ordovas KG. Ventricular mechanics: techniques and applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2019 Feb 13];23(1):7–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25476669/>
  110. Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ, Yang A, Shapiro EP. Human heart: tagging with MR imaging--a method for noninvasive assessment of myocardial motion. <https://doi.org/10.1148/radiology16913420283> [Internet]. 1988 Oct 1 [cited 2019 Jan 15];169(1):59–63. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiology.169.1.3420283>
  111. Rahman ZU, Sethi P, Murtaza G, Virk HUH, Rai A, Mahmood M, et al. Feature tracking cardiac magnetic resonance imaging: A review of a novel non-invasive cardiac imaging technique. *World J Cardiol* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 14];9(4):312. Available from: [/pmc/articles/PMC5411965/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25476669/)
  112. Almutairi HM, Boubertakh R, Miquel ME, Petersen SE. Myocardial deformation assessment using cardiovascular magnetic resonance-feature tracking technique [Internet]. Vol. 90, *British Journal of Radiology*. British Institute of Radiology; 2017 [cited 2019 Jan 14]. Available from: [/pmc/articles/PMC6047663/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25476669/)
  113. 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* [Internet]. 2018;28(12):5137–47. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5538-4>
  114. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: How useful is it in clinical decision making? [Internet]. Vol. 37, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2016 [cited 2019 Jan 12]. p. 1196-1207b. Available from: [/pmc/articles/PMC4830908/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25476669/)
  115. Wu L, Germans T, Güçlü A, Heymans MW, Allaart CP, Van Rossum AC. Feature tracking compared with tissue tagging measurements of segmental strain by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2014 Jan 22 [cited 2019 Jan

- 15];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24450803/>
116. Vo HQ, Marwick TH, Negishi K. MRI-Derived Myocardial Strain Measures in Normal Subjects. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2019 Jan 14];11(2 Pt 1):196–205. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28528164/>
  117. Liu B, Dardeer AM, Moody WE, Hayer MK, Baig S, Price AM, et al. Reference ranges for three-dimensional feature tracking cardiac magnetic resonance: comparison with two-dimensional methodology and relevance of age and gender. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(5).
  118. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing [Internet]. Vol. 22, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2020 [cited 2019 Jan 14]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00610-6>
  119. Baeßler B, Treutlein M, Schaarschmidt F, Stehning C, Schnackenburg B, Michels G, et al. A novel multiparametric imaging approach to acute myocarditis using T2-mapping and CMR feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2017 Sep 21 [cited 2019 Feb 13];19(1):1–10. Available from: <https://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12968-017-0387-x>
  120. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: A Statement for Healthcare Professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Vol. 105, *Circulation*. 2002. p. 539–42.
  121. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med* [Internet]. 2005 May 3 [cited 2019 Aug 29];142(9):786–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15867411/>
  122. Roongsritong C, Warraich I, Bradley C. Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction: incidence and clinical significance. *Chest* [Internet]. 2004 [cited 2019 Aug 29];125(5):1877–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15136402/>
  123. Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, Merher R, Voehringer M, Hill S, et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2009 Dec [cited 2019 Aug 29];30(23):2869–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19696191/>
  124. Germing A, Lindstaedt M, Ulrich S, Grewe P, Bojara W, Lawo T, et al. Normal angiogram in acute coronary syndrome—preangiographic risk stratification, angiographic findings and follow-up. *Int J Cardiol* [Internet]. 2005 Mar 10 [cited 2019 Aug 29];99(1):19–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15721494/>
  125. Leurent G, Langella B, Fougerou C, Lentz PA, Larralde A, Bedossa M, et al. Diagnostic contributions of cardiac magnetic resonance imaging in patients presenting with elevated troponin, acute chest pain syndrome and unobstructed coronary arteries. *Arch Cardiovasc Dis* [Internet]. 2011 [cited 2019 Aug 29];104(3):161–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21497305/>
  126. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, et al. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do

- not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial Investigators. *Circulation* [Internet]. 2000 Sep 5 [cited 2019 Aug 29];102(10):1101–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10973837/>
127. Stensaeth KH, Fossum E, Hoffmann P, Mangschau A, Klow NE. Clinical characteristics and role of early cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected ST-elevation myocardial infarction and normal coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2011 Mar [cited 2019 Aug 29];27(3):355–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20652637/>
  128. Emrich T, Kros M, Schoepf UJ, Geyer M, Mildenerberger P, Kloeckner R, et al. Cardiac magnetic resonance imaging features prognostic information in patients with suspected myocardial infarction with non-obstructed coronary arteries. 2021;327:223–30.
  129. Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, Gulati A, Bunce NH, Davies SW, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J* [Internet]. 2007 May [cited 2019 Nov 5];28(10):1242–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17478458/>
  130. Codreanu A, Djaballah W, Angioi M, Ethevenot G, Moulin F, Felblinger J, et al. Detection of myocarditis by contrast-enhanced MRI in patients presenting with acute coronary syndrome but no coronary stenosis. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2007 May [cited 2019 Nov 5];25(5):957–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17457796/>
  131. 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* [Internet]. 2010 [cited 2019 Nov 5];3(6):661–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20541721/>
  132. Tornvall P, Gerbaud E, Behaghel A, Chopard R, Collste O, Laraudogoitia E, et al. Myocarditis or “true” infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease: A meta-analysis of individual patient data. *Atherosclerosis* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2019 Nov 5];241(1):87–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25967935/>
  133. Vágó H, Szabó L, Dohy Z, Czibalmos C, Tóth A, Suhai FI, et al. Early cardiac magnetic resonance imaging in troponin-positive acute chest pain and non-obstructed coronary arteries. *Heart* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2019 Nov 3];106(13):992–1000. Available from: <https://heart.bmj.com/content/106/13/992>
  134. Chopard R, Jehl J, Dutheil J, Genon VD, Seronde MF, Kastler B, et al. Evolution of acute coronary syndrome with normal coronary arteries and normal cardiac magnetic resonance imaging. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011 Oct 1;104(10):509–17.
  135. Emrich T, Emrich K, Abegunewardene N, Oberholzer K, Dueber C, Muenzel T, et al. Cardiac MR enables diagnosis in 90% of patients with acute chest pain, elevated biomarkers and unobstructed coronary arteries. *Br J Radiol*. 2015 May 1;88(1049).
  136. Dastidar AG, Rodrigues JCL, Johnson TW, De Garate E, Singhal P, Baritussio A, et al. Myocardial Infarction With Nonobstructed Coronary Arteries: Impact of CMR Early After Presentation. Vol. 10, *JACC: Cardiovascular Imaging*. Elsevier; 2017. p. 1204–6.
  137. Monney PA, Sekhri N, Burchell T, Knight C, Davies C, Deaner A, et al. Acute myocarditis presenting as acute coronary syndrome: role of early cardiac magnetic

- resonance in its diagnosis. *Heart* [Internet]. 2011 Aug 15 [cited 2019 Oct 29];97(16):1312–8. Available from: <https://heart.bmj.com/content/97/16/1312>
138. Eitel I, Stiermaier T, Lange T, Rommel KP, Koschalka A, Kowallick JT, et al. Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking for Optimized Prediction of Cardiovascular Events Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2019 May 21];11(10):1433–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29454776/>
139. Nayyar D, Nguyen T, Pathan F, Vo G, Richards D, Thomas L, et al. Cardiac magnetic resonance derived left atrial strain after ST-elevation myocardial infarction: an independent prognostic indicator. *Cardiovasc Diagn Ther* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2019 Nov 18];11(2):383–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33968617/>

## Danksagung

Bei ... als Doktorvater möchte ich mich für die Möglichkeit diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen herzlich bedanken.

Ich danke besonders ... für die Themastellung, die hervorragende Betreuung und seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Nicht zuletzt für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Mein ausdrücklicher Dank gilt auch ... für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, seine vielen wertvollen Anregungen und stete Hilfsbereitschaft in erweiterter betreuender Funktion, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Beständige Motivation und vielfältige Unterstützung während dieser Promotionsarbeit erfuhr ich durch meine Freundin und meine Familie, an dieser Stelle möchte ich mich hierfür nochmals herzlich bedanken.

# Anhang

## **Follow-up Fragebogen-Protokoll**

Follow-up – Studie: Prognostischer Wert der kardialen Magnetresonanztomografie bei Patienten mit akutem Brustschmerz, erhöhten Herzenzymen und unauffälliger Koronarangiografie

### Telefonische Befragung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde vor Monaten eine magnetresonanztomografische Untersuchung des Herzens zur Klärung von bei Ihnen bestehenden Brustschmerzen durchgeführt. Im Vorfeld dieser magnettomografischen Herzuntersuchung stellte sich im Rahmen einer Katheteruntersuchung heraus, dass bei Ihnen relevante Einengungen der Koronararterien nicht vorlagen.

Mit dieser Befragung möchten wir gerne herausfinden, ob bei Ihnen in der Folgezeit behandlungspflichtige Erkrankungen des Herzens aufgetreten sind. Bevor wir jedoch mit der Befragung beginnen können, benötigen wir Ihr Einverständnis dazu. Ihre Teilnahme ist freiwillig, Sie können jederzeit die Befragung abbrechen. Wir sichern Ihnen zu, dass die von Ihnen gemachten Angaben pseudonymisiert (d.h. kodiert ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) erhoben, auf Datenträgern gespeichert und ausgewertet werden und dass die Weitergabe an Dritte einschließlich Publikation ausschließlich in anonymisierter Form erfolgt, d.h. dass die Daten dann nicht einer bestimmten Person zugeordnet werden können.

Falls Sie nicht telefonisch befragt werden möchten, erwachsen Ihnen daraus keinerlei Nachteile. Falls Sie an der Befragung teilnehmen, danken wir Ihnen sehr herzlich und beginnen mit unserem Fragenkatalog:

Telefoninterview:

**a) Allgemeine Angaben:**

1. Patientenname:
2. Geburtsdatum:
3. Diagnosecode Kardiologie:
4. Diagnosecode MRT:
5. Datum der MRT – Untersuchung:
6. Datum des Telefon – Interviews:

**b) Spezielle Fragen:**

1. Lebt der Patient noch?

Ja / Nein

2. Hatten Sie seit der MRT-Untersuchung erneut eine Episode von Brustschmerzen

Ja / Nein

Wenn Ja: Häufigkeit – Einmalig, mehrmalig, Immer

3. Sind Sie seit der MRT – Untersuchung noch einmal stationär im Krankenhaus aufgrund von Herzbeschwerden gewesen?

Ja / Nein

Wenn Ja:

Warum? Wie oft? Wann? Wo?

4. Sind Sie seit der MRT – Untersuchung noch einmal stationär wegen einer anderen, nicht-kardialen Ursache im Krankenhaus gewesen?

Ja / Nein

Wenn Ja:

Warum? Wie oft? Wann? Wo?

5. Befinden Sie sich dauerhaft in kardiologischer Betreuung?

Ja / Nein

6. Mussten Sie sich zwischenzeitlich einer nochmaligen Herzkatheter-Untersuchung unterziehen?

Ja / Nein

Wenn Ja:

Wie oft? Wann? Wo?

7. Traten im Verlauf seit der MRT - Untersuchung ein Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen oder ein Schlaganfall auf?

Ja / Nein

Wenn Ja:

Wie oft? Wann? Wo?

8. Haben Sie seit der ursprünglichen stationären Behandlung mit Herzrhythmusstörungen, Luft oder belastungsabhängigen Brustschmerzen zu tun?, (Angina)?

Ja / Nein

Wenn Ja:

Welche?

9. Wurde bei Ihnen zwischenzeitlich eine therapeutische kardiologische Maßnahme durchgeführt, wie z.B. ein Stent in eine Koronararterie platziert, eine Bypassoperation durchgeführt, ein Schrittmacher oder ein Defibrillator implantiert?

Ja / Nein

Wenn Ja:

Welche? Wo? Wann?

10. Wurde Ihnen eine dauerhafte kardiale Medikation verschrieben?

Ja / Nein

Wenn Ja:

Welche? Seit wann?

## Lebenslauf