

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

Einfluss der Compressed-Sensing-Bildbeschleunigung auf atriale Strain-Messungen  
in der kardialen Magnetresonanztomografie

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

Vorgelegt von

Gabriel Bisso  
aus Wiesbaden

Mainz, 2025

Urheberrechtsschutz (InC-1.0)

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. P. Drees

Tag der Promotion: 22. September 2025

Meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

|   |             |
|---|-------------|
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>IV</b>   |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....  | <b>VI</b>   |
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>VIII</b> |
| <b>1 Einleitung</b> .....   | <b>1</b>    |
| <b>2 Literaturdiskussion</b> .....  | <b>3</b>    |
| <b>2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomografie</b> .....                                | <b>3</b>    |
| <b>2.2 Die kardiale Magnetresonanztomografie</b> .....                                  | <b>9</b>    |
| 2.2.1 Grundlagen der kardialen Magnetresonanztomografie.....                            | 9           |
| 2.2.2 Die konventionelle CINE-Bildgebung.....   | 10          |
| <b>2.3 Bildbeschleunigung in der MRT</b> .....  | <b>12</b>   |
| 2.3.1 Grundlagen der Bildbeschleunigung in der MRT .....                                | 12          |
| 2.3.2 Compressed Sensing .....  | 13          |
| 2.3.3 Compressed Sensing in der MRT.....  | 14          |
| 2.3.4 Compressed Sensing in der kardialen MRT .....                                     | 18          |
| <b>2.4 Der kardiale Strain</b> .....  | <b>21</b>   |
| 2.4.1 Grundlagen des kardialen Strains .....  | 21          |
| 2.4.2 Speckle tracking Echokardiografie Strain .....                                    | 23          |
| 2.4.3 CMR-Tagging .....   | 24          |
| 2.4.4 CMR Feature tracking .....  | 25          |
| 2.4.5 Der atriale Strain.....   | 26          |
| 2.4.6 Der atriale Strain in der STE.....  | 29          |
| 2,4,7 Der atriale Strain in der kardialen Magnetresonanztomografie.....                 | 29          |
| 2.4.8 Der atriale Strain in der kardialen Magnetresonanztomografie bei<br>Gesunden..... | 30          |
| <b>2.4 Die dilatative Kardiomyopathie</b> .....   | <b>36</b>   |

|  |           |
|--|-----------|
| 2.4.1 Definition .....   | 36        |
| 2.4.2 Epidemiologie und Prognose.....  | 36        |
| 2.4.3 Ätiologie und Pathogenese.....   | 37        |
| 2.4.4 Klinik und Diagnostik .....  | 38        |
| 2.4.5 Therapie .....   | 40        |
| 2.4.6 Atrialer Strain bei DCM.....   | 40        |
| <b>3 Material und Methoden .....</b>   | <b>43</b> |
| 3.1 Bildgebungsprotokoll der CINE-und CS-CINE-Sequenzen .....  | 43        |
| 3.2 Untersuchungskollektive .....  | 45        |
| 3.2.1 Gesunde Freiwillige .....  | 45        |
| 3.2.2 DCM-Patienten.....   | 46        |
| 3.3 CMR-FT-Analyse der linksatrialen Strains.....  | 47        |
| 3.4 Statistische Analyse .....   | 50        |
| <b>4 Ergebnisse.....</b>   | <b>52</b> |
| 4.1 Ausgangsmerkmale der Studienpopulationen.....  | 52        |
| 4.2 Vergleich zwischen konventioneller CINE-Bildgebung und beschleunigter CS-CINE-Bildgebung .....   | 53        |
| 4.2.1 Korrelation .....  | 53        |
| 4.2.2 Bland-Altman-Analyse .....   | 56        |
| 4.3 Referenzwerte für den linksatrialen Strain bei gesunden Freiwilligen.....  | 59        |
| 4.4 Vergleich zwischen gesunden Freiwilligen und DCM-Patienten.....  | 61        |
| 4.5 Diagnostische Trennschärfe der CINE-Sequenz und CS-CINE-Sequenz bei der Differenzierung zwischen gesunden Freiwilligen und DCM-Patienten.... | 63        |
| 4.6 Inter-und Intrarater-Reliabilität.....   | 65        |
| <b>5 Diskussion .....</b>  | <b>66</b> |
| 5.1 Überblick über die wichtigsten Ergebnisse.....   | 66        |
| 5.2 Vergleich zwischen der konventionellen CINE-Bildgebung und der beschleunigten CS-CINE-Bildgebung .....                                       | 67        |

|   |            |
|---|------------|
| <b>5.3 Referenzwerte und geschlechtsabhängige Unterschiede bei gesunden Probanden in der CINE-Bildgebung .....</b>                                      | <b>73</b>  |
| <b>5.4 Strain-Werte bei DCM-Patienten in der CINE-Bildgebung .....</b>  | <b>77</b>  |
| <b>5.5 Strain-Werte bei gesunden Probanden und bei DCM-Patienten in der CS-CINE-Bildgebung.....</b>   | <b>78</b>  |
| <b>5.6 Vergleich zwischen gesunden Freiwilligen und DCM-Patienten.....</b>  | <b>79</b>  |
| <b>5.7 Diagnostische Trennschärfe der CINE-Sequenz und CS-CINE-Sequenz bei der Differenzierung zwischen gesunden Freiwilligen und DCM-Patienten....</b> | <b>81</b>  |
| <b>5.8 Interrater-Reliabilität und Intrarater-Reliabilität.....</b>   | <b>82</b>  |
| <b>5.9 Ausblick .....</b>   | <b>83</b>  |
| <b>5.10 Limitationen.....</b>   | <b>84</b>  |
| <b>6 Zusammenfassung .....</b>  | <b>87</b>  |
| <b>7 Literaturverzeichnis .....</b>   | <b>89</b>  |
| <b>8 Danksagung .....</b>   | <b>104</b> |
| <b>9 Lebenslauf .....</b>   | <b>105</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|            |   |
|------------|---|
| ACE-Hemmer | Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer                        |
| ARVC       | Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie            |
| AUC        | Area under the curve  |
| AV-Block   | Atrioventrikulärer Block                                    |
| CMR        | Kardiale Magnetresonanztomografie                           |
| CS         | Compressed Sensing  |
| CT         | Computertomografie  |
| DCM        | Dilatative Kardiomyopathie                                  |
| ECMO       | Extrakorporale Membranoxygenierung                          |
| EKG        | Elektrokardiogramm  |
| FLASH      | Fast Low-Angle Shot   |
| FT         | Feature Tracking  |
| GCS        | Globaler zirkumferentieller Strain                          |
| GLS        | Globaler longitudinaler Strain                              |
| GRAPPA     | Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions |
| GRS        | Globaler radialer Strain                                    |
| HARP       | Harmonic phase magnetic resonance imaging                   |
| HCM        | Hypertrophe Kardiomyopathie                                 |
| HV         | Healthy volunteers (Gesunde Freiwillige)                    |
| ICC        | Intraclass correlation coefficient                          |
| JPEG       | Joint Photographic Experts Group                            |
| K          | Kelvin  |
| KHK        | Koronare Herzkrankheit                                      |
| LA         | Linker Vorhof   |
| LV         | Linker Ventrikel  |
| LVEF       | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion                         |
| MHz        | Megahertz   |
| MR         | Magnetresonanz  |
| MRA        | Magnetresonanzangiografie                                   |
| MRT        | Magnetresonanztomografie                                    |

|          |  |
|----------|--|
| NTproBNP | N-terminal pro-B-type natriuretic peptide    |
| PCR      | Polymerase-Kettenreaktion                    |
| ROC      | Receiver operating characteristic            |
| SCN5A    | Sodium voltage-gated channel alpha subunit 5 |
| SENSE    | Sensitivity encoding                         |
| SSFP     | Steady-state free precession                 |
| STE      | Speckle tracking echocardiography            |
| T        | Tesla  |
| T1       | Longitudinale Relaxationszeit                |
| T2       | Transversale Relaxationszeit                 |
| TE       | Echozeit                                     |
| TR       | Repetitionszeit                              |

# Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Schaubild, adaptiert an Blasche et al. (74), zur Veranschaulichung der Entstehung eines MR-Bildes einer Compressed-Sensing-Sequenz durch iterative Rekonstruktion..... | 17 |
| Abbildung 2: Schemenhafte, an Xu et al. (98) adaptierte Darstellung der drei verschiedenen, am linken Ventrikel messbaren Strains..   | 23 |
| Abbildung 3: An Koh et al. (149) adaptierter Graph zur Darstellung der drei Phasen des longitudinalen atrialen Strains.....   | 28 |
| Abbildung 4: Beispiel einer Feature-Tracking-Analyse in Circle CVI 42 bei einem gesunden Probanden in der CINE-Bildgebungssequenz und in der CS-CINE-Bildgebungssequenz .....       | 48 |
| Abbildung 5: Zum gesunden Probanden in Abbildung 4 zugehörige, bei der CMR-FT-Analyse herausgegebene Strain-Kurve des linken Vorhofs.....   | 49 |
| Abbildung 6: Im Streudiagramm dargestellte Korrelation zwischen CINE und CS beim linksatrialen Reservoir-Strain.....  | 54 |
| Abbildung 7: Im Streudiagramm dargestellte Korrelation zwischen CINE und CS beim linksatrialen Conduit-Strain.....  | 54 |
| Abbildung 8: Im Streudiagramm dargestellte Korrelation zwischen CINE und CS beim linksatrialen Booster-Strain.....  | 55 |
| Abbildung 9: Bland-Altman-Analyse für den Vergleich zwischen CINE und CS beim linksatrialen Reservoir-Strain.....   | 57 |
| Abbildung 10 Bland-Altman-Analyse für den Vergleich zwischen CINE und CS beim linksatrialen Conduit-Strain.....   | 57 |
| Abbildung 11: Bland-Altman-Analyse für den Vergleich zwischen CINE und CS beim linksatrialen Booster-Strain.....  | 58 |
| Abbildung 12: Geschlechtergetrennte Boxplots des linksatrialen Reservoir-, Conduit-, und Booster-Strain bei Gesunden in der CINE-Bildgebung .....                                   | 60 |
| Abbildung 13: Geschlechtergetrennte Boxplots des linksatrialen Reservoir-, Conduit-, und Booster-Strain bei Gesunden in der CS-Bildgebung .....                                     | 60 |
| Abbildung 14: Boxplots zum Vergleich der linksatrialen Strain-Parameter zwischen Gesunden und DCM-Patienten in der CINE-Sequenz.....  | 62 |

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 15: Boxplots zum Vergleich der linksatrialen Strain-Parameter zwischen<br>Gesunden und DCM-Patienten in der CS-Sequenz .....  | 62 |
| Abbildung 16: ROC-Kurve zum Vergleich der in den konventionellen und<br>beschleunigten Sequenzen erhobenen linksatrialen Strain-Parameter hinsichtlich der<br>Differenzierung zwischen gesunden Probanden und DCM-Patienten ..... | 64 |

## Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Pulsequenzparameter der konventionellen CINE-Sequenz und der beschleunigten CS-CINE-Sequenz. ....   | 44 |
| Tabelle 2: Ausgangsmerkmale der Studienpopulationen .....  | 52 |
| Tabelle 3: Linksatraler globaler longitudinaler Strain der Gesamtpopulation mit Pearson-Korrelationskoeffizient (r) und Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) ....   | 53 |
| Tabelle 4: Bland-Altman-Analyse mit den Differenzen der Mittelwerte und den Limits of Agreement für die drei betrachteten Strain-Parameter .....   | 56 |
| Tabelle 5: Referenzparameter für den linksatrialen globalen longitudinalen Strain bei gesunden Freiwilligen nach Geschlechtern aufgeteilt.....   | 59 |
| Tabelle 6: Referenzparameter für den linksatrialen globalen longitudinalen Strain bei gesunden Freiwilligen und DCM-Patienten nach Bildgebungssequenz aufgeteilt ....  | 61 |
| Tabelle 7: Werte der AUCs, Sensitivitäten und Spezifitäten, welche die diagnostische Trennschärfe der jeweiligen linksatrialen Strain-Parameter für die Differenzierung zwischen gesunden Freiwilligen und DCM-Patienten beschreiben ..... | 64 |
| Tabelle 8: Intraklassenkoeffizienten der Interrater-Reliabilitäten sowie Intrarater-Reliabilitäten der jeweiligen linksatrialen Strain-Parameter .....   | 65 |

# 1 Einleitung

Die kardiale Magnetresonanztomografie (CMR) hat sich im klinischen Alltag als wichtiges bildgebendes Verfahren zur Diagnostik von kardiovaskulären Erkrankungen etabliert. Gegenüber anderen klinisch bedeutsamen Verfahren der nicht-invasiven kardiovaskulären Bildgebung, wie etwa der Echokardiografie, besitzt die CMR unter anderem die Vorteile einer geringen Untersucherabhängigkeit und einer hohen Reproduzierbarkeit (1-7).

Darüber hinaus erweitern innovative Bildgebungstechniken die diagnostischen Möglichkeiten und Anwendungsgebiete der CMR (8). Eine dieser Bildgebungstechniken stellen CINE-Sequenzen dar, welche in der Lage sind, dynamische Aufnahmen des Herzens zu erstellen, die über eine hohe räumliche und zeitliche Auflösung verfügen. Auch durch diese CINE-Bildgebung hat sich die CMR zu einem bedeutenden Verfahren der kardialen Funktionsdiagnostik entwickelt (1, 9).

Jedoch ist die CINE-Bildgebung auch mit erheblichen Nachteilen verbunden. Neben den bekannten Problemen, die jedes MR-Verfahren betreffen, wie etwa die geringe Verfügbarkeit und die hohen Untersuchungskosten, ist insbesondere die hohe Zeitintensität der Untersuchung zu betonen. Diese stellt für die CINE-Bildgebung eine relevante Limitation dar. Neben anderen damit verbundenen Herausforderungen ist unter anderem der Umstand zu nennen, dass vor allem Patienten mit einer kardialen Erkrankung in einigen Fällen nicht in der Lage sind, den Aufenthalt im MRT und vor allem die für die Untersuchung erforderlichen Atemmanöver über die lange Untersuchungszeit hinweg durchzuhalten (10).

In den letzten Jahren sind zunehmend Methoden der Bildbeschleunigung in den Fokus der wissenschaftlichen Betrachtung geraten, welche die Zeitintensität von MR-Untersuchungen deutlich verringern können. Eine dieser Methoden ist die auf Compressed Sensing (CS) basierende Bildbeschleunigung (11).

CS beruht auf einer mathematischen Methode aus der Informationstheorie, die von Donoho (12) sowie Candes et al. (13) unabhängig voneinander entwickelt und im Jahre 2006 publiziert wurde. Im Jahr 2007 konnte Compressed Sensing durch Lustig et al. auf die MRT übertragen werden (14). Die verringerte MRT-Untersuchungszeit durch CS beruht auf dem Mechanismus einer inkohärenten Unterabtastung des k-

Raums und der Rekonstruktion des MR-Bildes mittels eines nichtlinearen iterativen Rekonstruktionsalgorithmus. Dabei macht sich diese Methode den Umstand zunutze, dass MR-Signale und MR-Bilder aus einer geringeren Anzahl an Daten als konventionell üblich rekonstruiert werden können (14, 15).

Mit CS wird also die große Hoffnung verbunden, die CINE-Bildgebung wesentlich zu beschleunigen und gleichzeitig die hohe räumliche und zeitliche Auflösung der MR-Aufnahmen aufrechtzuerhalten, ohne dass dabei diagnostisch relevante Informationen verlorengehen. Um eine Implementierung der mit CS beschleunigten CINE-Bildgebung in den klinischen Alltag zu vollziehen, ist es dennoch notwendig, unter anderem zu überprüfen, ob CS-CINE-Sequenzen über eine vergleichbare diagnostische Aussagekraft verfügen wie konventionelle CINE-Sequenzen.

Ein wichtiges Ziel dieser Arbeit ist es, eben dies anhand des kardialen Funktionsparameters des Strains (16-23), welcher vor allem die Deformation des Herzens quantifiziert, zu untersuchen. Dabei betrachtet diese Arbeit den linksatrialen Strain, welcher das Potenzial besitzt, sich zu einem wichtigen diagnostischen und prognostischen Parameter kardiovaskulärer Erkrankungen zu entwickeln (24-29).

Hierdurch können für zukünftige klinische und wissenschaftliche Betrachtungen Referenzwerte für linksatriale Strain-Parameter ermittelt werden, die sowohl in CINE-Sequenzen als auch in CS-Sequenzen mittels CMR-FT erhoben wurden.

Des Weiteren untersucht diese Arbeit krankheitstypische, mittels CMR-FT in der CINE-Sequenz und der CS-Sequenz erhobene linksatriale Strain-Parameter bei an einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) erkrankten Patienten. Die DCM äußert sich klinisch wie eine Herzinsuffizienz und ist insbesondere durch eine ventrikuläre Dilatation in Kombination mit einer gleichzeitig auftretenden systolischen Dysfunktion, gekennzeichnet (30-32). Jedoch ist sie auch mit einer Beeinträchtigung des linksatrialen Strains assoziiert (33-37). Zudem wird in dieser Arbeit die Fähigkeit von in CINE-Sequenzen und CS-Sequenzen erhobenen linksatrialen Strain-Parametern untersucht, gesunde Probanden von DCM-Patienten zu unterscheiden. Darüber hinaus wird die dadurch ermittelte diagnostische Trennschärfe der beiden Sequenzen miteinander verglichen.

Auch beschäftigt sich diese Arbeit mit der Reproduzierbarkeit linksatrialer Strain-Messungen und vergleicht diesbezüglich ebenfalls CINE-Sequenzen und CS-CINE-Sequenzen.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomografie

Die physikalische Grundlage für die MRT liegt in dem Kernspin. Dieser beschreibt die Eigenschaft von bestimmten Atomkernen, welche eine ungerade Anzahl an Nukleonen besitzen, sich in einem magnetischen Feld um die eigene Achse zu drehen und dabei ein magnetisches Moment zu bilden, dessen Vektor mit der Drehachse der Teilchen identisch ist. Ein Atomkern, welcher die Eigenschaft des Kernspins besitzt, ist der Atomkern des Elements Wasserstoff. Dieser kommt als elementarer Bestandteil des Wassermoleküls in nahezu jeder Struktur des menschlichen Körpers vor.

Findet sich nun das Teilchen mit dem Kernspin und dem daraus entstehenden magnetischen Moment in einem äußeren Magnetfeld wieder, so richtet sich dessen Vektor entlang der Richtung des äußeren Magnetfelds aus. Der menschliche Körper befindet sich dauerhaft in einem äußeren Magnetfeld, dem Erdmagnetfeld. Dieses ist jedoch zu schwach, um in einem relevanten Ausmaß auf die Teilchen einzuwirken, weswegen der Vektor des Kernspins und des Magnetfelds der Teilchen beim Ausbleiben eines artifiziell induzierten und starken äußeren Magnetfelds willkürlich in alle Richtungen ausgerichtet ist (38, 39).

Der Magnetresonanztomograf induziert durch den Einsatz von supraleitenden Magneten ein sehr starkes Magnetfeld. Hierfür werden die Magnetspulen unter anderem durch flüssiges Helium einer Temperatur ausgesetzt, die mit 4K (-269 Grad Celsius) sehr nahe am absoluten Nullpunkt liegt. Dadurch verlieren die Spulen jeglichen elektrischen Widerstand, was wiederum die Grundlage für die Aufrechterhaltung des starken Magnetfeldes des MRTs darstellt (40, 41).

Sobald sich der menschliche Körper in diesem starken äußeren Magnetfeld befindet, richtet sich der Vektor des Kernspins und damit des magnetischen Moments der zuvor sich noch um eine willkürlich ausgerichtete Achse drehenden Protonen innerhalb des Körpers entlang des Vektors des Magnetfelds des MRTs aus. Zudem beginnen die Protonen, zusätzlich um die Achse des Magnetfeldes kreisend zu rotieren. Ihre Bewegung gleicht nun der Rotationsbewegung eines Kreisels. Man spricht hierbei von

Präzessionsbewegung, die mit der Larmorfrequenz stattfindet. Die Larmorfrequenz entspricht dem Produkt aus der für jedes Element spezifischen gyromagnetischen Verhältnis-Konstante in MHz/T und der magnetischen Feldstärke in T. Folglich ist die Larmorfrequenz des Spins proportional abhängig von der Feldstärke des Magneten (38, 39) .

Die Ausrichtung des Spins im starken Magnetfeld des MRTs kann nun im Verhältnis zur Richtung des Magnetfeldes in paralleler Richtung (Spin-Up) oder antiparalleler Richtung (Spin-Down) erfolgen. Aufgrund des energetisch günstigeren Zustands der parallelen Richtung nehmen eine minimal höhere Anzahl von Protonen die parallele Ausrichtung an, was vor dem Hintergrund der Tatsache, dass es sehr viele Wasserstoffprotonen im menschlichen Körper gibt, zu einer im Endeffekt parallelen Ausrichtung des Magnetfeldes des im MRT liegenden menschlichen Körpers zum Magnetfeld des MRTs führt. Es kommt also zu einer longitudinalen Magnetisierung, deren magnetischer Moment jedoch im Verhältnis zum parallel verlaufenden äußeren Magnetfeld des MRTs sehr schwach ist (38, 39).

Zum Erhalt des MR-Signals wird ein Hochfrequenzimpuls mit der Larmorfrequenz in das Magnetfeld ausgesendet. Dies führt dazu, dass die Protonen zum einen in ihrer Bewegung synchronisiert werden, also nun phasensynchron sind, und zum anderen, dass die Energie des Radiofrequenzimpulses nun auf die Protonen übertragen werden kann. Diese werden nun angeregt und rotieren teilweise um 180 Grad, sodass die Ausrichtung des Magnetfeldes um 90 Grad in eine andere Ebene gekippt wird. Es entsteht nun eine Quermagnetisierung (38, 39).

Nachdem die Protonen durch den Hochfrequenzimpuls angeregt wurden, kehren sie in den Grundzustand zurück. Diese Relaxation besteht aus zwei verschiedenen Komponenten.

Bei der longitudinalen Relaxation oder Längsrelaxation kehren die Protonen zu dem günstigsten Energiezustand zurück, indem sie sich erneut parallel zum Magnetfeld ausrichten, sodass die Längsmagnetisierung wiederhergestellt ist. Dabei geben die Protonen Energie an die Umgebung ab. Die gewebspezifische und von der Magnetfeldstärke abhängige Zeitkonstante T1 gibt an, wie lange es braucht, bis 63

Prozent der vor der Anregung bestehenden Längsmagnetisierung erreicht sind. Sie wird auch als Spin-Gitter-Relaxationszeit bezeichnet.

Bei der transversalen Relaxation oder Querrelaxation geraten die Protonen im Rahmen der Dephasierung aus ihrer phasensynchronen Bewegung heraus, ohne Energie an die Umgebung abzugeben. Dabei gibt die ebenfalls feldstärken- und gewebsspezifische Zeitkonstante  $T_2$ , die auch als Spin-Spin-Relaxationszeit bezeichnet wird, an, nach welcher Zeit noch 37 Prozent der Quermagnetisierung besteht (38, 39, 41, 42).

Die in der unmittelbaren Nähe zur Körperoberfläche liegenden Hochfrequenzspulensysteme, die den Hochfrequenzimpuls abgegeben haben, dienen auch als Empfänger des bei der Längsmagnetisierung entstehenden, von den Protonen ausgehenden elektromagnetischen Impulses. Dieser Impuls wird von diesen Spulensystemen an Rechnersysteme weitergeleitet, welche schließlich die Bildrekonstruktion vornehmen (38).

Da das Signal, welches von den Protonen bei der Längsrelaxation nach einer einmaligen Impulsabgabe und daraus resultierenden Anregung abgegeben wird, zu schwach ist, um daraus ein Bild rekonstruieren zu können, müssen der Radiofrequenzimpuls mehrfach abgegeben und die Protonen damit mehrfach angeregt werden. Die dadurch entstandenen und gemessenen Signale werden elektronisch gemittelt, man spricht hierbei von Averaging. Durch das Averaging wird ein Rauschen des Signals reduziert (38).

Der Bildkontrast des entstandenen MR-Bildes hängt wesentlich von Gewebe- und Sequenzparametern ab. Unter Gewebeparametern versteht man unter anderem die gewebsspezifischen Zeitkonstanten  $T_1$  und  $T_2$ , sowie den Wassergehalt, woraus man auf die Protonendichte schließen kann. Unter Sequenzparametern versteht man die Repetitionszeit (TR), welche die Zeit zwischen zwei Anregungen durch Radiofrequenzimpulse im Rahmen einer Pulssequenz beschreibt, und die Echozeit (TE), also die Zeitspanne zwischen der Abgabe des Hochfrequenzimpulses und der Aufnahme des Signals durch die Hochfrequenzspulensysteme.

Daraus resultiert die Abhängigkeit des Bildkontrastes und des Charakters des MR-Bildes von den unterschiedlich gewichteten Sequenzen. Bei kurzer TE und TR spricht

man von einer T1-gewichteten Sequenz. Gewebe, welche einen hohen Anteil an Fett enthalten, wie zum Beispiel die weiße Hirnsubstanz, haben eine kurze T1-Relaxationszeit und erscheinen aus diesem Grund in der T1-gewichteten Sequenz hyperintens, also hell. Auch das Kontrastmittel Gadolinium, welches in der MR-Bildgebung angewendet wird, stellt in den T1-gewichteten Sequenzen Gewebe, in welches es gelangt (wie beispielsweise Tumore oder Inflammation), als hell dar. Dagegen haben Flüssigkeiten, wie zum Beispiel Blut oder Liquor, eine lange T1, und erscheinen deswegen auf der T1-gewichteten Sequenz hypointens, also dunkel. Die T1 eignet sich dadurch vor allem zur anatomischen Darstellung von Organen.

Da die T2-gewichtete Sequenz eine lange TE und TR hat, wird Gewebe mit einer kurzen T2, beispielsweise Muskulatur, dunkel dargestellt, und Gewebe mit einer langen T2, wie Liquor und Blut, erscheinen hell. Wasser hat eine sehr lange T2-Zeit, und zeichnet sich aus diesem Grund durch eine hohe Signalintensität in der T2-gewichteten Sequenz aus, weswegen flüssigkeitsgefüllte Strukturen, wie Zysten und Abszesse, in dieser Sequenz gut dargestellt werden können (38, 39, 41, 42).

Darüber hinaus gibt es viele verschiedene Sequenztypen, die abhängig von der Indikation der MR-Untersuchung zum Einsatz kommen. Exemplarisch ist hierbei die Time-of-Flight-MRA zu nennen, die sich durch eine besonders kurze Repetitionszeit auszeichnet (43). Durch die sehr schnell aufeinander folgenden Pulssequenzen kommt es bei stationärem, den Blutgefäßen umliegenden Gewebe, kaum zu einer Relaxation, sodass das MR-Signal äußerst schwach ist und dieses Gewebe folglich im MR-Bild hypointens erscheint. Das in die Blutgefäße einströmende und sich damit ständig in Bewegung befindende Blut wird von den konstant einwirkenden Hochfrequenzimpulsen jedoch deutlich weniger im Voraus angeregt, sodass das Signal der sich im Blut befindenden Protonen, im Gegensatz zum stationären Gewebe, sehr stark ist und im MR-Bild hyperintens erscheint. Auf diesem Wege lassen sich Blutgefäße im Rahmen einer MR-Angiographie sehr gut von ihrer Umgebung abgrenzen und Pathologien, wie beispielsweise Stenosen detektieren, ohne die Risiken der Strahlenbelastung und der Nebenwirkungen eines iodhaltigen Kontrastmittels, welche man beispielsweise bei einer CT-Angiographie in Kauf nehmen muss, eingehen zu müssen.

In der MR-Bildgebung werden Kontrastmittel eingesetzt, die durch ihre physikochemischen Eigenschaften die Signalintensität des umliegenden Gewebes in der T1-gewichteten Sequenz durch die Verstärkung der Spin-Gitter-Relaxation und der daraus resultierenden Verkürzung der T1 deutlich verstärken. Die üblicherweise als MR-Kontrastmittel eingesetzten Substanzen sind Gadolinium-Chelate, da das an Komplexbildner gebundene Gadolinium-Ion paramagnetische Eigenschaften hat, welche die vorhin beschriebenen Effekte herbeiführen (44).

Grundsätzlich hat auf Gadolinium basiertes Kontrastmittel ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Das Auftreten von allergischen Reaktionen ist sehr selten, und Nebenwirkungen wie die nephrogene systemische Fibrose, eine Bindegewebserkrankung, die insbesondere bei der wiederholten Applikation von Gadolinium bei niereninsuffizienten Patienten auftreten und potenziell tödlich verlaufen kann, treten nur vereinzelt auf (45). Zwar wurden in den letzteren Jahren gehäuft, abhängig von der chemischen Struktur des angewandten, auf Gadolinium basierten Kontrastmittels, Gadoliniumablagerungen verschiedensten Ausmaßes im Gehirn, insbesondere im Bereich der Basalganglien und des Nucleus dentatus, gefunden, jedoch liegen bis dato keine Daten vor, welche klinische Effekte dieser Ablagerungen belegen (46).

Dennoch birgt die Magnetresonanztomografie auch Nachteile und Risiken (47). So dürfen sich in der Umgebung des MRTs, aber auch am oder im sich im MRT befindenden Patienten, keine ferromagnetischen Materialien befinden. Auch muss insbesondere bei Herzschrittmachen die MR-Tauglichkeit vor der Untersuchung überprüft werden. Weiterhin ist eine MRT-Untersuchung kostenintensiv und sowohl zeitaufwendig als auch nicht an jedem Ort verfügbar. Der hohe Zeitaufwand der Untersuchung ist für viele Patienten eine Belastung und stellt neben der eingeschränkten örtlichen Verfügbarkeit insbesondere in Notfallsituationen eine große Hürde dar.

Letztendlich haben jedoch unter anderem die zahlreichen verschiedenen Sequenztypen, die sich in den letzten Jahren in der MR-Bildgebung etabliert haben, und sich momentan zügig weiterentwickeln, der hohe Weichteilkontrast in der bildlichen Darstellung, die Tatsache, dass der Patient in der MRT keiner ionisierenden Strahlung ausgesetzt ist, und die hohe Sicherheit der in der MRT verwendeten

Kontrastmittel dazu geführt, dass die Magnetresonanztomografie heutzutage in vielen Bereichen der medizinischen Bildgebung eingesetzt wird. Insbesondere in der muskuloskelettalen, neuroradiologischen, abdominalen und angiografischen Bildgebung spielt das MRT mittlerweile eine wichtige Rolle (48-51).

Da das Verfahren der kardialen Magnetresonanztomografie in dieser Arbeit eine zentrale Rolle einnimmt, sollen nun dessen Grundlagen orientierend besprochen werden.

## 2.2 Die kardiale Magnetresonanztomografie

### 2.2.1 Grundlagen der kardialen Magnetresonanztomografie

Die kardiale Magnetresonanztomografie (CMR) ist ein nicht-invasives Verfahren der kardiovaskulären Bildgebung, welches unter anderem aufgrund der hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung insbesondere zur Ermittlung kardialer Funktionsparameter und zur Darstellung der Struktur des Herzmuskels geeignet ist (52).

Die Herausforderung einer MR-Aufnahme des Herzens besteht darin, dass das Herz eine ständige Eigenbewegung besitzt. Das MRT muss also in der Lage sein, trotz dieser Umstände neben statischen Bildern auch hochqualitative, dynamische und diagnostisch verwertbare Aufnahmen des Herzens mit einem guten Signal-Rausch-Verhältnis zu erstellen. Aus diesem Grund hat eine MR-Untersuchung des kardiovaskulären Systems spezielle technische Voraussetzungen. So werden für die Bildakquisition spezielle MRTs mit einer magnetischen Feldstärke von 1,5 T oder 3 T benötigt, die für die Signaldetektion zum überwiegenden Teil über spezielle Phased-Array-Oberflächenspulen verfügen, welche eng an die Brustwand angelegt werden. Um die von diesen Spulensystem akquirierten Daten einer bestimmten Phase des Herzzyklus zuordnen zu können, ist eine parallele, möglichst artefaktarme Aufzeichnung eines EKGs erforderlich (53-55). So kann über den gesamten Herzzyklus hinweg eine hohe zeitliche Auflösung der Aufnahmen sichergestellt werden. Nicht zuletzt werden, um Bildartefakte durch Atemverschiebungen des Herzens zu vermeiden, die Aufnahmen normalerweise bei einer Atempause am Ende der Expiration erstellt (53).

Die magnetresonanztomografische Bildgebung des Herzens offeriert die Möglichkeit, Aufnahmen des Herzens von allen Ebenen des Raums aus zu erstellen. Es hat sich als Konvention herausgebildet, sich bei der Schnittführung an der Echokardiografie zu orientieren. Üblicherweise werden Aufnahmen in langer Achse mit 2-Kammerblick, 3-Kammerblick und 4-Kammerblick sowie Aufnahmen in kurzer Achse angefertigt (56). Die Indikationen der CMR sind aufgrund der guten zeitlichen und räumlichen Auflösung, der geringen Untersucherabhängigkeit, der guten Reproduzierbarkeit, der

Absenz von ionisierender Strahlung und nicht zuletzt der Möglichkeit, verschiedenste Sequenzen anzuwenden, vielfältig (1). MR-Aufnahmen des Herzens dienen unter anderem der Beurteilung der Morphologie und Größe der Vorhöfe und Ventrikel und können zudem die Myokardperfusion gut darstellen. Ebenfalls sind, abhängig von der angewandten Methode der CMR, myokardiale Ödeme, Narbengewebe und Myokardveränderungen im Allgemeinen gut zu erkennen. Daraus resultieren als Indikationen der CMR vor allem Kardiomyopathien, Myokarditiden, Perikarditiden, Vitien sowie Pathologien der großen herznahen Gefäße und Tumoren (1-6). Insbesondere dank der ausbleibenden ionisierenden Strahlung ist die CMR neben der Echokardiographie besonders gut zur Diagnose und Verlaufsbeurteilung von angeborenen Herzerkrankungen bei Kindern besonders gut geeignet (7). Nicht zuletzt gilt die CMR als der Goldstandard bei der Erhebung funktioneller und volumetrischer Parameter der Vorhöfe und Ventrikel des Herzens (57-60).

Die Weiterentwicklung neuer Technologien, Sequenzen und Untersuchungsmethoden, sowie die Möglichkeiten der klinischen Anwendung der CMR, sind seit Jahren der Gegenstand intensiver Forschungen (8). Dies hat unter anderem die zunehmende Etablierung der CMR als wesentlicher Bestandteil bildgebender kardiologischer Diagnostik zur Folge. Die CMR wird in einem großen Teil der amerikanischen und europäischen Leitlinien bei klinisch wesentlichen kardiovaskulären Erkrankungen, wie etwa vaskulären Pathologien, angeborenen Herzerkrankungen und Kardiomyopathien, explizit als wichtige bildgebende Methode empfohlen (61, 62)

Auf die für diese Arbeit relevantesten Bildgebungstechniken der CMR, der konventionellen CINE-Bildgebung und der CS-CINE-Bildgebung, soll im Folgenden näher eingegangen werden.

### 2.2.2 Die konventionelle CINE-Bildgebung

CINE-Sequenzen sind Sequenzen, die in der Lage sind, rund 25 bis 30 Phasen des Herzens und der herznahen Gefäße innerhalb eines Herzzyklus darzustellen. Dazu werden mithilfe eines parallel laufenden EKG-Signals die entstandenen Aufnahmen sehr genau einer bestimmten Phase des Herzzyklus zugeordnet, und schließlich die entstandenen Bilder in einem Cine-Mode wiedergegeben. Dies wird durch den Einsatz

spezieller Gradientenechosequenzen erreicht, die eine kurze Messzeit besitzen und zu den sogenannten „Bright-Blood-Sequenzen“ gehören, welche fließendes Blut mit einer hohen Signalintensität darstellen können. Durch Anwendung von SSFP-Sequenzen, welche geringe Gewebekontraste ausgleichen, entstehen dynamische Aufnahmen, die sich durch eine gute räumliche und zeitliche Auflösung auszeichnen und sich unter anderem zur Beurteilung der Morphologie von Vorhöfen, Ventrikeln und Klappen, sowie zur kardialen Funktionsdiagnostik, gut eignen (1, 9, 55, 63).

Aus der Funktionsweise der konventionellen CINE-Bildgebung heraus ergeben sich jedoch auch Nachteile und Limitationen dieser Methode. So sind für die Erfassung aller zur Erstellung einer dynamischen CINE-Aufnahme erforderlichen Daten die Aufnahme mehrerer Herzzyklen notwendig. Die dadurch entstehende erhöhte Zeitintensität der Untersuchung hat vor allem für einige der zu untersuchenden Patienten bedeutende Nachteile. Einige Patienten, die eine CMR-Untersuchung benötigen, sind insbesondere aufgrund ihrer kardiopulmonalen Erkrankungen kaum in der Lage, einen Aufenthalt im MRT und darüber hinaus die für die Untersuchung notwendigen Atemmanöver lange durchzuhalten (10).

Weiterhin besteht das Problem, dass es bei der Verknüpfung der Bilddaten aus mehreren Herzzyklen zu einem bewegten Bild aufgrund von Atembewegungen und arrhythmischen Herzschlägen zu Bildartefakten kommen kann. Die Aussortierung dieser arrhythmischen Herzschläge zur Vermeidung von Artefakten ist zwar möglich, dies verlängert jedoch den Bildgebungsprozess (10).

In den letzten Jahren rückten zunehmend beschleunigte Bildgebungssequenzen in den Fokus der wissenschaftlichen Betrachtung, die in der Lage sind, die Bilddaten, die für die Erstellung eines CINE-Bildes notwendig sind, aus weniger Herzschlägen zu gewinnen, als bei den konventionellen CINE-Bildgebungssequenzen benötigt werden. Sie haben damit das Potenzial, die Limitationen der konventionellen CINE-Bildgebung zu überwinden. Eine dieser beschleunigten Techniken ist die Compressed-Sensing-CINE-Bildgebung, auf welche im Laufe dieser Arbeit näher eingegangen wird.

## 2.3 Bildbeschleunigung in der MRT

### 2.3.1 Grundlagen der Bildbeschleunigung in der MRT

Ein großes Problem, welches die MRT mit sich bringt, ist die im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren enorme Zeitintensität einer Untersuchung. Neben den vorhin beschriebenen körperlichen Belastungen, welche nicht nur bei Patienten vorkommen, die am Herzen untersucht werden, wird nicht selten die Tatsache, dass man sich im MRT über eine längere Zeit in einem engen Raum aufhält und einer nicht unerheblichen Lautstärke ausgesetzt wird, von vielen Patienten als sehr unangenehm empfunden (64, 65).

Weiterhin erzeugt die hohe Zeitdauer der MRT-Untersuchungen auch ökonomische Herausforderungen. Der große Aufwand an Ressourcen und Personal spiegelt sich in den hohen Kosten einer MRT-Untersuchung wider. Zudem schränkt der hohe Zeitaufwand einer Untersuchung die Anzahl der Untersuchungen und damit letztendlich auch die Verfügbarkeit einer MRT-Untersuchung ein (66).

Der Gedanke einer strahlungsfreien bildgebenden Methode mit einer geringen Untersucherabhängigkeit, einem guten Weichteilkontrast und einer hervorragenden zeitlichen und räumlichen Auflösung wie die MRT, welche jedoch gleichzeitig vergleichsweise zügig abläuft, hat dazu geführt, dass sich bereits Ende der 1970er Jahre, also bevor die MRT ihren Status als routiniertes Bildgebungsverfahren in der Patientenversorgung erreicht hat, ein wichtiger Forschungszweig aufgebaut hat, welcher sich mit der Beschleunigung der MR-Bildgebung befasst (67). Durch eine kontinuierliche Verbesserung der Hardware, der Ermöglichung höherer Magnetfeldstärken und nicht zuletzt der Optimierung der Gradientensysteme hat man innerhalb der letzten Jahrzehnte eine bedeutende Verkürzung der Messzeit im Rahmen der MR-Untersuchung erreichen können (68). Ein Meilenstein der beschleunigten MR-Bildgebung war die von deutschen Wissenschaftlern der Max-Planck-Gesellschaft im Jahre 1985 entwickelte FLASH-Methode (69), welche auf schnellen Gradientenchosen sequenzen beruht und eine erhebliche Verkürzung der Messzeit und damit eine breite klinische Anwendung der MRT ermöglichte.

Um die Jahrtausendwende herum wurden schließlich Verfahren der beschleunigten Bildgebung entwickelt, welche sich mittlerweile in der routinierten klinischen Bildgebung durchgesetzt haben. Insbesondere sind diesbezüglich die GRAPPA-Methode (70) und die SENSE-Methode (71) zu nennen, welche auf der parallelen Bildgebung basieren. Im Rahmen dieser parallelen Bildgebung werden mehrere Empfangsspulen, welche jeweils unterschiedliche räumliche Sensitivitäten besitzen, und die gleichzeitig das MR-Signal akquirieren, eingesetzt. Dadurch werden zusätzliche Informationen, insbesondere bezüglich der Lokalisation des Signals, generiert, welche in die anschließende Rekonstruktion des Bildes einfließen, was zu einer erheblichen Reduktion der Messzeit im Vergleich zur konventionellen Signalakquirierung führt.

### 2.3.2 Compressed Sensing

In den letzten 15 Jahren wurde mit Compressed Sensing (CS) eine vielversprechende neue Methode der Bildbeschleunigung in der MRT entwickelt, die im Rahmen von zahlreichen Untersuchungen und Studien gezeigt hat, dass sie in der Lage ist, die Untersuchungszeit der MRT wesentlich zu verringern, welche jedoch unter anderem aufgrund der momentan noch überwiegend fehlenden Erfahrungswerten im Umgang mit dieser neuen Technologie und der noch in weiteren Untersuchungen zu validierenden diagnostischen Wertigkeit und Vorteilen noch nicht als etablierte Methode den Einzug in den routinierten klinischen Alltag vollzogen hat (11).

Die auf CS beruhende beschleunigte Messung in der MRT basiert auf einer mathematischen Methode aus der Informationstheorie, welche von Donoho (12) und Candes et al. (13) unabhängig voneinander entwickelt und im Jahre 2006 publiziert wurde. Bei der Erfüllung bestimmter Voraussetzungen, auf welche bei der Erläuterung der CS in der MRT näher eingegangen wird, erlaubt es diese Methode, mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit einen unterabgetasteten Datensatz überaus genau und hochpräzise zu rekonstruieren. Damit ist sie in der Lage, das Nyquist-Shannon-Abtasttheorem zu umgehen, welches besagt, dass für die Rekonstruktion eines artefaktfreien Bildes mit einer ausreichend hohen Auflösung die Messung einer definierten minimalen Datenmenge gegeben werden muss. Unterschreitet diese

Datenmenge die durch das Nyquist-Shannon-Abtasttheorem festgelegte Untergrenze, entstehen Bildartefakte (15).

Die Komprimierung von Datensätzen wird in der Speicherung von digital aufgenommenen Bildern bereits angewendet. Wenn eine Digitalkamera ein Bild aufnimmt, dann ist der primär aufgenommene Datensatz riesig und deswegen für das Speichern von Bildern auf alltäglich verwendeten Datenträgern ausgesprochen ungeeignet. Allerdings besteht die Möglichkeit, das Bild durch eine Bildkompressionstechnik in ein stark komprimiertes Format mit einer viel geringeren Datenmenge überzuführen, beispielsweise durch die diskrete Wavelettransformation in das JPEG 2000-Format. Dadurch spart man einen großen Teil der ursprünglich erfassten Datenmenge ein, ohne dass eine nennenswerte Menge von für das Bild relevanten Informationen verloren geht und die Qualität des Bildes kaum verringert wird. Dabei wird die Tatsache ausgenutzt, dass ein großer Teil der bei der Aufnahme des Bildes entstandenen Signalinformationen lediglich aus Signalrauschen besteht, welches keinen inhaltlichen Beitrag zum Bild leistet und aus diesem Grund im Rahmen des Komprimierungsprozesses ausgeschnitten werden kann (68).

Die Erkenntnisse von Donoho und Candes et al. bewegten Lustig et al. (14) dazu, sich die Frage zu stellen, ob ein Bild bereits komprimiert aufgenommen werden kann, statt zunächst alle Daten aufzunehmen und erst anschließend zu komprimieren. Diese Frage wurde von Lustig et al. auf die Anwendung von CS in der MRT übertragen: Warum kann ein MRT nicht bereits bei der Signalakquirierung weniger Daten als sonst aufnehmen und so den k-Raum nur teilweise füllen, um Messzeit zu sparen, statt das MR-Bild erst nach bereits erfolgter, zeitintensiver Messung aller für die vollständige Füllung des k-Raums notwendigen Daten zu komprimieren?

### 2.3.3 Compressed Sensing in der MRT

Bei der Entstehung eines MR-Bildes werden zunächst die elektromagnetischen Signale, welche das MRT akquiriert, aufsummiert, durch Fouriertransformation in einzelne Frequenzbänder umgewandelt und schließlich im k-Raum, einer Matrix aus Datenpunkten, welche die Rohinformationen zum MR-Bild enthält, dargestellt. Bei der konventionellen Bilderzeugung wird dieser k-Raum zunächst vollständig gefüllt, um

anschließend mittels einer inversen Fouriertransformation ein auf Voxel beruhendes MR-Bild zu rekonstruieren (72, 73).

Um das Nyquist-Shannon-Abtasttheorem zu erfüllen, da sonst Einfaltartefakte entstehen können, wird also der gesamte k-Raum abgetastet und das MR-Bild anschließend daraus rekonstruiert. Die vollständige Abtastung des k-Raumes erfordert eine entsprechend hohe Messzeit.

Die CS-Technik wurde erstmals im Jahr 2007 von Lustig et al. (14) auf die MRT übertragen. Hierfür wird der k-Raum, anders als in der konventionellen Aufnahmetechnik, nicht vollständig, sondern in einem unter dem durch das Nyquist-Shannon-Abtasttheorem festgelegten Maß abgetastet. Es findet also eine Unterabtastung des k-Raumes statt und das Bild wird anschließend aus diesem unterabgetasteten Datensatz durch das Einfließen von zusätzlichen, im Voraus über das Signal bekannten Informationen, artefaktfrei rekonstruiert. Damit erfolgt eine bereits im Vorhinein komprimierte Aufnahme und Messung des Datensatzes, was die Messzeit erheblich verringert.

Die artefaktfreie Akquisition eines Voxel-basierten MR-Bildes aus einem unterabgetasteten Datensatz setzt drei Bedingungen voraus, welche sich aus der CS-Methode nach Lustig et al. (14) ableiten lassen.

Die erste Bedingung ist die „Sparsity“ (englisch für „Spärlichkeit“) des Signals. Diese ist gegeben, wenn das Signal durch wenige Koeffizienten vollständig charakterisiert werden kann. Besteht vor dem Stattfinden der Messung Kenntnis über die „Sparsity“ des Signals, ist eine viel geringere Menge von aufgenommenen Daten notwendig, um dieses Signal zu rekonstruieren. MR-Signale sind typischerweise „sparse“, also dünnbesetzt, da sie durch eine nicht unerhebliche Menge an Signalrauschen, welches für die Bildrekonstruktion redundante Bildinformationen darstellt, charakterisiert sind. Dabei gilt der Grundsatz, dass je größer der Anteil des Rauschens am Signal ist, desto dünnbesetzter, also „sparser“, dieses Signal ist. Dementsprechend besser kann die CS-Technik angewendet werden. (14, 15)

Die zweite Bedingung ist die Inkohärenz der Abtasttechnik. Da der k-Raum unterabgetastet wird, werden weniger Daten erfasst, als für das Nyquist-Shannon-Abtasttheorem notwendig sind. Die daraus entstehenden Unterabtastungsartefakte müssen inkohärent und über das gesamte rekonstruierte Bild verteilt sein. Dies wird

dadurch erreicht, dass die Akquirierung der Signalinformationen ebenfalls inkohärent, also sowohl zufällig als auch unzusammenhängend verläuft (14, 15).

Die dritte Bedingung ist die Rekonstruktion des MR-Bildes mittels eines nichtlinearen iterativen Rekonstruktionsalgorithmus. Dieser minimiert die Unterabtastungsartefakte, indem er mit jedem Schritt eine höhere Sparsity herbeiführt, und stellt gleichzeitig die maximale Nähe des letztendlich rekonstruierten Bildes zu den unterabgetasteten Rohdaten im k-Raum sicher (14, 15).

Die konkret stattfindende, CS-basierte Bildakquisition, soll nun im Folgenden nach Blasche et al. erläutert und anhand eines adaptierten Schaubilds dargestellt werden (74).

Zunächst wird also der k-Raum inkohärent und zufällig abgetastet. Dies führt dazu, dass nur eine Teilmenge der Phasen- und Frequenzbereiche des Signals in das nun durch Fouriertransformation entstandene MR-Bild überführt werden. Da hier das Nyquist-Shannon-Kriterium aufgrund des fehlenden Erreichens der für ein artefaktfreies Bild erforderlichen Datenmenge verletzt wird, ist das nun entstandene Bild mit zahlreichen Artefakten, welches sich in Signalrauschen äußert, übersät. Dieses Signalrauschen verteilt sich zufällig über das gesamte Bild, da eben eine inkohärente Abtastung des k-Raums stattfand.

Um die inhaltslosen Rauschartefakte von den für das zu konstruierende MR-Bild relevanten Signalinformationen zu trennen, wird nun das Bild durch Anwendung einer Wavelet-Transformation, welche auch in der Kompressionstechnik des JPEG-2000-Bildformates verwendet wird, in den Wavelet-Raum transformiert. In diesem Wavelet-Raum liegt das Bild nun in einer sparsen Darstellung vor, in welcher die relevanten inhaltlichen Informationen des Bildes in einigen wenigen Pixeln enthalten ist, während sich die Rauschartefakte über die restlichen Pixel verteilen. Relevante Bildinformationen und Rauschartefakte sind also nun eindeutig voneinander getrennt. Nun kann eine Entrauschungsprozedur stattfinden, welche das Ziel hat, die Rauschartefakte des Signals so weiträumig wie möglich zu entfernen. Zu diesem Zweck wird ein „threshold“, also ein Schwellenwert für das Signal festgelegt. Alle Pixel, also Messwerte, welche unter diesem Schwellenwert liegen, werden auf null gesetzt. Dies führt dazu, dass es in dem nun entstehenden Bild nur noch wenige Pixel, nämlich diejenigen, deren Messwert über dem festgelegten Schwellenwert lag, nicht null sind. Nun liegen also weniger von null verschiedene Koeffizienten vor, was die

Sparsity des Bildes in dem Wavelet-Raum erhöht. Dieses Bild wird nun zunächst durch eine inverse Wavelet-Transformation vom Wavelet-Raum in die Bildebene und anschließend mittels einer inversen Fourier-Transformation in den k-Raum rücktransformiert. In weiteren Schritten wird das rauschreduzierte Bild in das primär akquirierte, artefaktreiche MR-Bild reintegriert.

Dieser beschriebene Prozess wiederholt sich nun iterativ in bis zu vierzig Zyklen, bis schließlich ein rauschfreies MR-Bild entsteht. Mithilfe des beschriebenen nichtlinearen iterativen Rekonstruktionsalgorithmus ist es möglich, trotz einer unvollständigen Messung des Signals, welche die Zeitintensität der Messung wesentlich verringert hat, dieses Signal in Form eines zeitlich und räumlich gut aufgelösten MR-Bildes darzustellen.

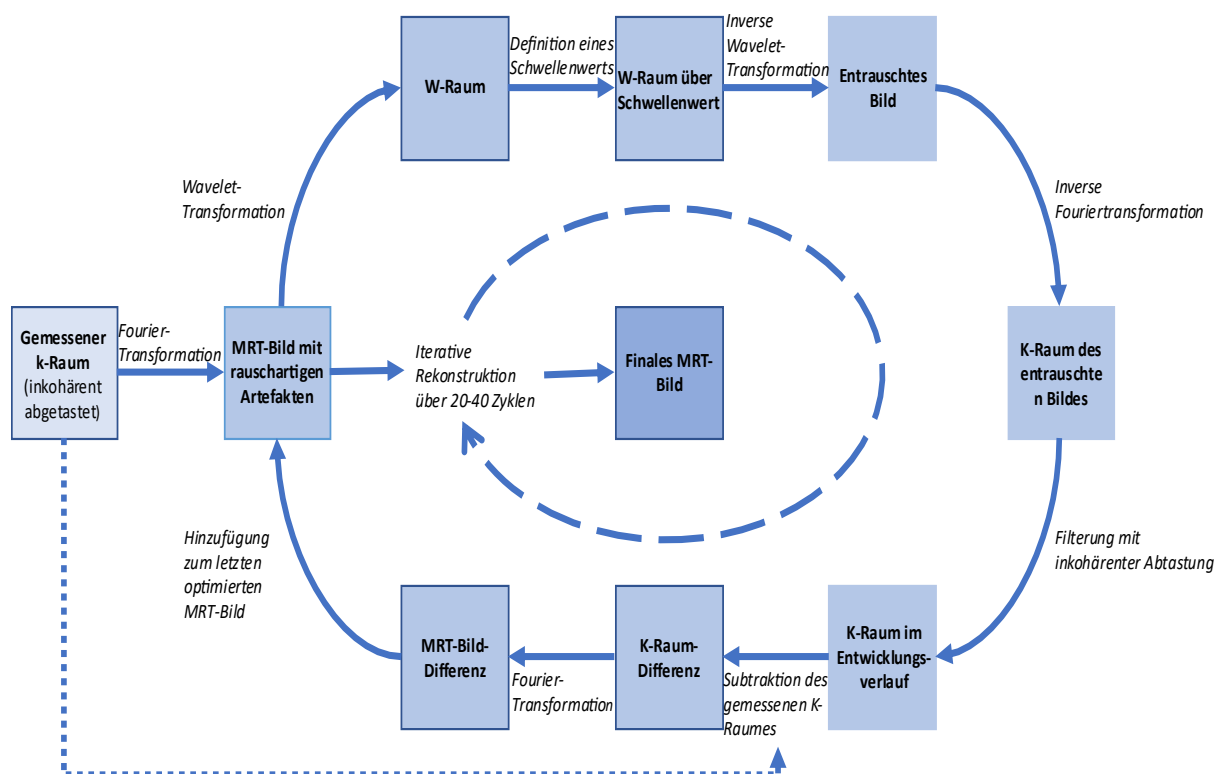


Abbildung 1: Schaubild, adaptiert an Blasche et al. (74), zur Veranschaulichung der Entstehung eines MR-Bildes einer Compressed-Sensing-Sequenz durch iterative Rekonstruktion

Seit der Einführung von Compressed Sensing in die MRT im Jahre 2007 hat es, wie Jaspan et al. und Feng et al. aufzeigen, zahlreiche Forschungsarbeiten bezüglich verschiedenster klinischer Anwendungen von CS in der MRT gegeben, welche von Neurobildgebung über spektroskopische Bildgebung bis hin zur Mamma- und Prostatabildgebung reichen (11, 15).

Dabei wurden in mehreren Untersuchungen festgestellt, dass der Einsatz einer gelungenen Kombination von paralleler Bildgebung und CS eine höhere Bildbeschleunigung bei angemessener Bildqualität ermöglicht als die Anwendung von jeweils paralleler Bildgebung oder CS alleine (75-78).

#### 2.3.4 Compressed Sensing in der kardialen MRT

Angesichts der in dieser Arbeit bereits beschriebenen zeitbedingten Hürden und Herausforderungen, welche bei der kardiovaskulären Bildgebung mit konventionellen CINE-Sequenzen auftreten, ist die auf Compressed Sensing basierende Bildbeschleunigung ein großer Fortschritt. In den vergangenen Jahren wurde gezeigt, dass mit CS beschleunigte CINE-Sequenzen bei einer wesentlichen Herabsetzung der Untersuchungszeit und einer ausbleibenden signifikanten Verringerung der Bildqualität zuverlässige morphologische und funktionelle Untersuchungen des Herzens ermöglichen. Dies lässt sich unter anderem auf die Tatsache zurückführen, dass die für den Erhalt der CS-CINE-Aufnahme notwendigen Daten mit wenigen oder nur einem einzigen Atemzug akquiriert werden können, was zu weniger Atemartefakten bei erhaltener Bildqualität führt (79).

So zeigten Vermersch et al. im Jahr 2020 mit einer ausgesprochen hohen Inter- und Intra-Rater-Reliabilität, dass beim Einsatz von CS-Cine-Sequenzen im Rahmen klinischer Routineuntersuchungen die Untersuchungszeit nahezu um das Zwanzigfache reduziert, und gleichzeitig funktionelle sowie volumetrische kardiale Parameter des linken und rechten Ventrikels zuverlässig erhoben werden konnten. Dabei gingen bei der Darstellung von Klappeninsuffizienzen und Wandbewegungsstörungen keine relevanten klinischen Informationen verloren, und die Messungen waren in ähnlicher Weise wie bei konventionellen CINE-Sequenzen dadurch sehr reproduzierbar (80). Weitere Studien, die mit CS-CINE-Sequenzen die

ventrikuläre Funktion und die ventrikulären Volumina untersuchten, kamen zu einer ähnlichen Feststellung (79, 81-84).

Auch Untersuchungen der Eignung von CS-CINE-Sequenzen zur Erhebung atrialer funktioneller und volumetrischer Parameter zeigten, ähnlich wie die Untersuchung ventrikulärer Parameter, eine hohe Zuverlässigkeit der auf CS basierten Sequenzen. So stellte eine Studie von Altmann et al. (85) mit einer hohen Reproduzierbarkeit fest, dass volumetrische und funktionelle Parameter des linken Vorhofs in der CS-CINE-Sequenz ohne wesentliche Abstriche bezüglich der Bildqualität bei einer deutlichen Reduzierung der Untersuchungszeit akkurat ermittelt werden konnten. Zudem ermöglichten die beschleunigten Sequenzen eine zuverlässige diagnostische Wertigkeit bei der Unterscheidung von gesunden Studienteilnehmern und herzinsuffizienten Patienten. Zwar wurden von Altmann et al. bei fast allen betrachteten funktionellen und volumetrischen atrialen Parametern signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen der Erhebung in der CINE-Sequenz und der CS-CINE-Sequenz festgestellt, jedoch waren diese aus der Sicht von Altmann et al. klinisch nicht relevant (85).

Darüber hinaus wurde der Einfluss von CS auf Messungen des ventrikulären Strains untersucht. Hierbei wurden bisher unterschiedliche Erkenntnisse bezüglich der Validität der in CS-CINE-Sequenzen ermittelten Strain-Parameter gewonnen. Eine Studie von Chen et al. (81) aus dem Jahr 2021, in welcher mit CVI42 dieselbe CMR-FT-Software wie in dieser Arbeit zur Anwendung kam, kommt zu dem Schluss, dass Messungen der globalen longitudinalen, radialen und zirkumferentiellen Strains in auf CS basierten CINE-Sequenzen im Vergleich zu den konventionellen CINE-Sequenzen zu geringe Parameter ergeben, die globalen Strains in der CS-Bildgebung also unterschätzt werden. Lediglich der in der CS-Sequenz gemessene GCS und GRS zeigt eine moderate Korrelation zu den entsprechenden in der CINE-Bildgebung gemessenen Strain-Parametern, während der GLS nur schlecht korreliert (81).

Kido et al. (86) stellten dagegen in einer Studie aus dem selben Jahr, in welcher die Anwendung von CMR-FT zur Messung des ventrikulären GCS untersucht wurde, fest, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen CS-CINE und konventionellen CINE-Sequenzen ermittelt werden konnten, und dass sich damit CS-CINE-Sequenzen genauso gut zur CMR-FT-Untersuchung zumindest des GCS eignen würden, wie

konventionelle CINE-Sequenzen. In der erwähnten Studie von Kido et al. wurde mit CVI42 ebenfalls dieselbe Software zur CMR-FT-Analyse angewandt wie in dieser Arbeit. Allerdings ist hervorzuheben, dass Kido et al. die CS-Sequenz prospektiv EKG-getriggert und nicht retrospektiv EKG-getriggert durchführten. Um eine daraus resultierende nicht ausreichende Erfassung der Enddiastole zu vermeiden, wurden 1,5 Herzzyklen erfasst. Auch muss betont werden, dass sich die Studien von Chen et al. und Kido et al. unter anderem in ihrer Studienpopulation stark unterscheiden. Bei Chen et al. bestand die Studienpopulation aus Probanden, welche keine kardiovaskulären Erkrankungen aufwiesen. Bei Kido et al. hingegen litten alle Probanden unter kardiovaskulären Erkrankungen, vor allem an einer KHK, an Kardiomyopathien und an Vitien.

Im Jahr 2023 führten Zhang et al. eine Studie durch, im Rahmen welcher es ihnen gelang, mittels CMR-FT und CS reproduzierbare linksatriale Strain-Werte zu ermitteln. Die dabei von Zhang et al. verwendete CS-CINE-Sequenz wies dabei eine zeitliche Auflösung von 8,3 ms - 19,4 ms im Vier- und Zweikammerblick sowie 60 rekonstruierten Phasen/Herzzyklus und einen Beschleunigungsfaktor von 4 auf. Dabei stellten sie keine signifikanten Unterschiede zwischen den in der CS-CINE-Sequenz und der CINE-Sequenz ermittelten linksatrialen Strain-Werte fest (87).

Weiterhin zeigen CS-CINE-Sequenzen im Vergleich zu konventionellen CINE-Sequenzen weitere Vorteile. So ergab eine Studie von Longère et al. aus dem Jahr 2021, dass durch Anwendung von CS-CINE-Sequenzen durch eine signifikante Verringerung von Arrhythmie bedingten Bildartefakten die Bildqualität bei Patienten mit kardialen Arrhythmien deutlich verbessert werden kann (88).

Der Einsatz von CS bei anderen Bildgebungstechniken der CMR, wie etwa T1-Mapping, Perfusionsbildgebung und 4D-Flow, hat sich in verschiedenen Untersuchungen ebenfalls als geeignet erwiesen (89-93).

## 2.4 Der kardiale Strain

### 2.4.1 Grundlagen des kardialen Strains

Der Strain ist ein kardialer Funktionsparameter, welcher die eindimensionale myokardiale Längenänderung während einer Herzkontraktion relativ zur Basislänge, welches das Myokard in Ruhe besitzt, beschreibt. Somit wird der Strain in Prozent angegeben und nimmt bei einer Verlängerung positive Werte und bei einer Verkürzung negative Werte an (16, 17, 94).

Andere kardiale Funktionsparameter, welche insbesondere die myokardiale Bewegung und die Geschwindigkeit der myokardialen Bewegung beschreiben, unterscheiden sich dabei wesentlich vom Strain, welcher vor allem versucht, die Deformierung des Myokards zu quantifizieren (95).

Bei der Bewegung eines Körpers, so auch der myokardialen Wand, findet eine gleichzeitige Lageänderung sämtlicher Punkte des Körpers mit identischer Geschwindigkeit statt. Der Körper verändert durch die Bewegung also seine Position und verschiebt sich dadurch, erhält jedoch seine Form aufrecht. Damit ist die myokardiale Wandbewegung des Herzens beschrieben, es kann jedoch nicht zwischen aktiver und passiver Bewegung der myokardialen Wand unterschieden werden (95).

Bei der Deformation jedoch ändert sich die Lage und die Geschwindigkeit der einzelnen Punkte eines Körpers, so auch der myokardialen Wand, in einem unterschiedlichen Ausmaß, sodass der Körper zwangsweise seine Form ändert (95).

Die Ergänzung des Konzepts der Deformation zur Beschreibung und Quantifizierung der myokardialen Aktivität bei der Herzaktion ist also notwendig, da durch die Einführung des die Deformation beschreibenden Strains als kardialen Funktionsparameter nun auch zwischen aktiver und passiver Bewegung der myokardialen Wand diskriminiert und der Prozess der Herzaktion vollständiger abgebildet werden kann (18-21).

Der Strain wird unterschiedlich definiert. Grundsätzlich wird zwischen dem Strain nach Lagrangian und dem natürlichen Strain differenziert.

Während der natürliche Strain ausschließlich die kontinuierliche Längenänderung über die Zeit beschreibt und somit die Ausgangslänge nicht berücksichtigt, setzt der Strain

nach Lagrangian die Längenänderung zu jedem beliebigen Zeitpunkt mit der Ausgangslänge in Bezug (16, 22, 94).

Der Strain nach Lagrangian definiert sich durch folgende Formel:

$$\epsilon(t) = \frac{L_t - L_{t_0}}{L_{t_0}}$$

Hierbei ist  $\epsilon(t)$  der Strain nach Lagrangian zum Zeitpunkt  $t$ ,  $L_t$  die Länge zum Zeitpunkt  $t$ , und  $L_{t_0}$  die Länge zum Zeitpunkt 0, also die Ausgangslänge.

Im klinischen Alltag hat sich die auf dem Strain nach Lagrangian basierende Strain-Analyse durchgesetzt (23).

Obwohl sich diese Arbeit vor allem mit dem atrialen Strain beschäftigt, soll im Folgenden auf die ventrikulären Strains eingegangen werden, da nur anhand des Ventrikels die verschiedenen Arten des Strains erläutert werden können.

Grundsätzlich kann man am Ventrikel drei verschiedene Strains erheben, die sich aus der charakteristischen Anatomie des Ventrikels ergeben.

Der globale longitudinale Strain (GLS) resultiert aus der longitudinalen Verkürzung des Ventrikels, welche durch die longitudinal verlaufenden und subendokardial liegenden Muskelfasern vorgenommen wird.

Der globale zirkumferentielle Strain (GCS) entsteht aufgrund der zirkumferentiellen Verkürzung durch die Muskelfasern, die subepikardial liegen.

Schließlich stellt der globale radiale Strain (GRS) die Verdickung der Ventrikelwand dar, welche durch die longitudinale und zirkumferentielle Ventrikeldeformation entstanden ist (22, 95-97).

Die folgende, an Xu et al. (98) adaptierte Darstellung, soll die verschiedenen, am linken Ventrikel messbaren Strain-Arten, verbildlichen.

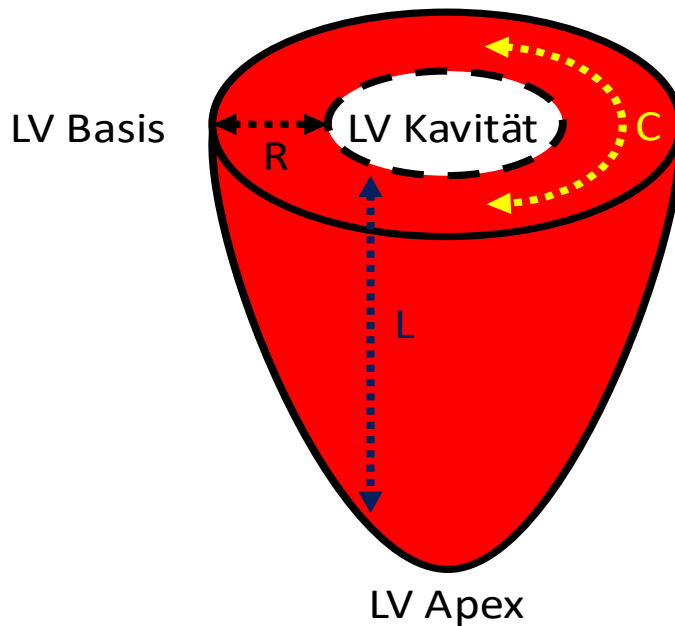


Abbildung 2: Schemenhafte, an Xu et al. (98) adaptierte Darstellung der drei verschiedenen am linken Ventrikel messbaren Strains. L: Longitudinaler Strain; R: Radialer Strain; C: Zirkumferentieller Strain.

Es gibt mit der Echokardiografie und der CMR zwei prominente bildgebende Modalitäten, im Rahmen welcher man myokardiale Strains berechnen kann. Diese sollen im Folgenden nun vordergründig anhand der Strain-Bestimmungen am Ventrikel vorgestellt werden, bevor genauer auf die Strain-Bestimmungen am Vorhof eingegangen wird.

#### 2.4.2 Speckle tracking Echokardiografie Strain

Um die Jahrtausendwende herum wurde mit dem Tissue Doppler Imaging erstmals eine Methode veröffentlicht, die durch den Einsatz der Gewebsdoppler-Sonografie in der Lage war, sonografisch Strains zu ermitteln. Diese Methode ist jedoch mit erheblichen Nachteilen, wie etwa einem hohen Signalrauschen und einer hohen Abhängigkeit vom Winkel des Schallkopfes, behaftet. Heute stellt die Weiterentwicklung des Tissue Doppler Imaging, die Speckle tracking Echokardiographie (STE), eine präzise, kostengünstige und im klinischen Alltag breit verfügbare Methode dar, Strains zu bestimmen (21, 95, 99, 100).

Die STE gewährleistet eine akkurate, reproduzierbare und eine vom Schallkopfwinkel und dem Gewebsdoppler unabhängige Messung der Myokarddeformation. Das Prinzip

dieser Methode besteht darin, dass die im Rahmen der STE eingesetzte Software spezifische echodichte Areale im Herzmuskel detektiert und verfolgt („tracking“) (101, 102).

Jedoch gibt es bezüglich der STE auch einige Einschränkungen. Neben den Limitationen durch die für eine akkurate Messung essenzielle hohe Bildqualität und hohe Bildrate, ist die Reproduzierbarkeit der STE aufgrund der hohen Abhängigkeit von Untersucher und Untersuchungsbedingungen begrenzt. Weiterhin bietet sich die STE für die Strain-Bestimmung bei spezifischen Patientengruppen, wie etwa Patienten mit Herzrhythmusstörungen, nicht an, da sie bisher nur in der Lage ist, die Strain-Messung auf Basis eines einzigen Herzzyklus durchzuführen (95, 102, 103).

### 2.4.3 CMR-Tagging

Die Grundlage für die myokardiale Strain-Analyse durch die CMR legten Zerhouni et al. mit der Entwicklung des CMR-Taggings im Jahr 1988 (104). Diese Methode besteht darin, dass zunächst linienförmige Kennzeichnungen, sogenannte „Tags“, am Anfang einer CINE-Sequenz rechtwinklig auf den Herzmuskel gesetzt werden. Anschließend wird der Strain, also die Deformation des Myokards während des Herzzyklus, anhand der Verformung dieser Linien von einer Software analysiert (95, 105, 106).

Zwar ermöglicht diese Methode das augenscheinliche Erkennen von Wandbewegungsstörungen, jedoch birgt sie eben aufgrund des visuellen und des nicht quantitativen Charakters dieser Strain-Analyse auch den Nachteil einer hohen Untersucherabhängigkeit und damit auch einer geringen Reproduzierbarkeit. Durch die Entwicklung von halbautomatischen Post-processing Methoden wie FINDTAGS im Jahr 1994, welche bestimmte Pixel über die verschiedenen CINE-Aufnahmen des Herzzyklus hinweg erkennt und verfolgt, kam man einer quantitativen, reproduzierbaren CMR-Strain-Analyse näher (95, 107). Die im Jahr 1999 entwickelte, vollautomatische HARP, welche Pixel durch Übereinstimmungen ihrer Phase verfolgt, und damit die Nachbearbeitungszeit im Rahmen des post-processing reduziert, wird heute im Rahmen des CMR-Taggings am häufigsten verwendet (108).

Dennoch birgt das CMR-Tagging einige Einschränkungen und Nachteile. So verblässen die Tags im Laufe des Herzzyklus, sodass der Strain insbesondere bei 1,5 T MRTs in der Enddiastole nicht mehr suffizient erhoben werden kann. Bei modernen 3 T Geräten wurde diese Einschränkung allerdings größtenteils behoben, sodass hier

die Analyse des gesamten Herzzyklus möglich ist (95, 109). Des Weiteren benötigt das CMR-Tagging zusätzliche spezifische Sequenzen und ist vor allem aufgrund des aufwendigen Post-processings eine vergleichsweise zeitaufwendige Methode (95, 110).

Diese Limitation, die sich insbesondere bei kardiovaskulär erkrankten Patienten, bei welchen die myokardiale Strain-Analyse schließlich am häufigsten durchgeführt wird, überaus negativ auswirkt, konnte trotz kontinuierlichen Weiterentwicklungen des CMR-Taggings nicht ausreichend behoben werden (22, 95). Nicht zuletzt wird die Genauigkeit der Strain-Analyse durch CMR-Tagging bei Messungen in Arealen des Herzens mit einer dünnen myokardialen Wand, wie etwa der Atria, durch eine geringe Ortsauflösung beeinträchtigt, was ebenfalls eine wichtige Limitation dieser Methode darstellt (22, 106).

#### 2.4.4 CMR Feature tracking

Feature tracking ist eine weitere Methode der CMR-Strain-Analyse, welche vom Prinzip her auf der Speckle tracking Echokardiografie basiert und auch zunächst für die Echokardiografie entwickelt wurde (111).

Statt „Speckels“ werden beim Feature tracking jedoch „Features“, also manuell oder semiautomatisch eingezeichnete Linien, welche das Myokard vom umliegenden Gewebe abgrenzen, eingezeichnet. Diese Linien werden von dem Analyseprogramm durch „Optical flow“ anhand von Signalunterschieden über die gesamte CINE-Bildsequenz und damit über den gesamten Herzzyklus hinweg verfolgt („Tracking“). Den zuvor definierten Strain nach Langrangian kann man am besten veranschaulichen, wenn man sich dessen technische Ermittlung im Rahmen des CMR-Feature-Trackings vergegenwärtigt. Zunächst wird ein bestimmter Grauwertbereich durch ein darauf spezialisiertes Softwareprogramm, welcher als  $L_{t0}$  definiert wird, identifiziert. Daraufhin untersucht das Programm die zeitlich darauffolgende CINE-Aufnahme auf diesen Grauwertbereich. Wenn das Programm diesen wiedererkennt, wird er in der neuen CINE-Aufnahme als  $L_t$  definiert. Somit ist das Programm in der Lage, die Bewegung eines bestimmten Myokardabschnitts während des Herzzyklus zu verfolgen, und aus dem daraus berechneten Strain etwaige Wandbewegungsstörungen zu erkennen, wobei die Sensitivität für die durch Strain-Analyse erfolgte Ermittlung von Wandbewegungsstörungen mit erhöhter

zeitlicher und örtlicher Auflösung der CINE-Aufnahme ebenfalls steigt (23, 95, 112-115).

Das Feature tracking bietet gegenüber des CMR-Taggings einige Vorteile. Da im Gegensatz zum CMR-Tagging keine zusätzlichen Sequenzen benötigt werden und die Analyse anhand der routinemäßig eingesetzten SSFP-CINE-Sequenzen stattfinden kann, wird dadurch eine viel größere Unabhängigkeit vom MRT-Modell, der Magnetfeldstärke des MRTs und dem Softwareprogramm, welche die Analyse vornimmt, gewährleistet (94, 109, 116). Weiterhin zeichnen sich die SSFP-Sequenzen durch einen hohen Bildkontrast aus (94, 117). Zudem kann die FT-Strain-Analyse anhand von bereits vorhandenen MR-Aufnahmen vorgenommen werden (94, 118, 119). Somit ermöglicht das CMR Feature tracking über verschiedene klinische Indikationen hinweg reproduzierbare und zuverlässige Strain-Messungen (120-122). Dadurch hat sich diese Methode bezüglich Differentialdiagnostik, Früherkennung und Verlaufsbeurteilung bei kardiovaskulären Erkrankungen als hilfreich erwiesen (98, 123).

Hinsichtlich der Vergleichbarkeit bei Strain-Messungen zwischen der STE und des CMR-FT gibt es in der bisher veröffentlichten Literatur teilweise widersprüchliche Erkenntnisse. Während einige Studien eine gute Übereinstimmung beider Methoden bei der Ermittlung von myokardialen Strains festgestellt haben, sahen andere Untersuchungen deutliche Unterschiede (110, 124-132). Dabei wurde unter anderem die unterschiedliche räumliche und zeitliche Auflösung beider Methoden als Ursache der Unterschiede vermutet (132). Die in der bisher veröffentlichten Literatur herausgearbeiteten Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen der STE und des CMR-FT werden später anhand des Atrial Strain näher erörtert.

#### 2.4.5 Der atriale Strain

In den letzten 20 Jahren wurden Pathologien der atrialen Funktion zunehmend als ein Indikator und Marker für das Auftreten, der Prognose und der Morbidität sowie Mortalität zahlreicher kardiovaskulärer Erkrankungen identifiziert (133-142). Jedoch hat sich herausgestellt, dass allein die Funktionsparameter, die bisher im Fokus des wissenschaftlichen und klinischen Interesses standen, wie etwa die Volumetrie, die komplexe atriale Funktion nicht vollständig abbilden können, und dass die Ergänzung

der atrialen Funktionsanalyse um den Strain-Parameter deren diagnostische Wertigkeit erhöht (143, 144).

In einigen Studien wurde sogar gezeigt, dass der Strain-Parameter bezüglich der diagnostischen und prognostischen Aussagekraft den bisher routinemäßig erhobenen atrialen Funktionsparametern überlegen ist. So stellten im Jahr 2018 Braunauer et al. fest, dass der LA Strain (linksatriale Strain) früher als andere atriale Funktionsparameter pathologische Veränderungen des Vorhofs und damit die frühe Phase der Entwicklung einer manifesten diastolischen Dysfunktion bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren anzeigt (24). Auch andere Studien konnten zeigen, dass der atriale Strain ein großes Potenzial hat, sich zu einem wichtigen diagnostischen und prognostischen Parameter verschiedenster kardiovaskulärer Erkrankungen zu entwickeln (25-29).

Während in der wissenschaftlichen und klinischen Betrachtung der letzten 20 Jahre vor allem der Ventrikelstrain im Vordergrund stand, ist aufgrund dieser Erkenntnisse in den letzten Jahren der Vorhofstrain, vor allem der Strain des linken Atriums, in den Fokus des Interesses geraten (145).

Bei Messungen des Vorhofstrains wird, anders als beim Ventrikel, normalerweise ausschließlich der longitudinale Strain ermittelt. Dies liegt, neben der charakteristischen Ausrichtung der Myokardfasern im Vorhof, vor allem an der Tatsache, dass die Myokarddicke des Vorhofs sehr gering ist (146).

Die verschiedenen Phasen des longitudinalen atrialen Strains lassen sich aus der Funktion der Vorhöfe ableiten. Diese besteht im Wesentlichen darin, während des gesamten Herzzyklus einen kontinuierlichen, nicht-pulsatilen und unterbrechungsfreien venösen Rückstrom zum Herzen zu gewährleisten. Für den linken Vorhof bedeutet dies den venösen Rückstrom des sauerstoffreichen Bluts von den Pulmonalvenen über den linken Vorhof in den linken Ventrikel (147).

Diese Funktion beinhaltet im Grundsatz drei aufeinanderfolgende Phasen.

In der Reservoir-Phase füllt sich der Vorhof während der Ventrikelsystole mit pulmonalvenösem Blut und dehnt sich somit aus, sodass der longitudinale Strain positiv ist und ansteigt. Unmittelbar vor der Öffnung der Mitralklappe am Ende der Ventrikelsystole erreicht der longitudinale Strain seinen positiven Höhepunkt, also den „peak strain“.

Zu Beginn der Frühdiastole des Ventrikels öffnet sich die Mitralklappe, sodass sich das im Vorhof befindliche Blut passiv in den Ventrikel entleert und die Conduit-Phase eingeleitet wird. Diese geht mit einer Verringerung des longitudinalen Strains einher, bis ein Plateau erreicht ist, welcher bis zum Ende der Conduit-Phase andauert und mit einer überwiegend konstanten Aufrechterhaltung des Strains einhergeht. Anschließend findet in der Spätdiastole des Ventrikels mit der Booster-Phase eine aktive Kontraktion des Vorhofs und damit auch eine aktive Entleerung des restlichen sich im Atrium befindenden Blutes in den Ventrikel statt. Dies geht mit einer recht abrupten Senkung des longitudinalen Strains auf das Niveau des Beginns der Reservoir-Phase einher (146-148).

Die drei Phasen des longitudinalen atrialen Strains sollen im Folgenden anhand eines von Koh et al. (149) adaptierten Graphen dargestellt werden.

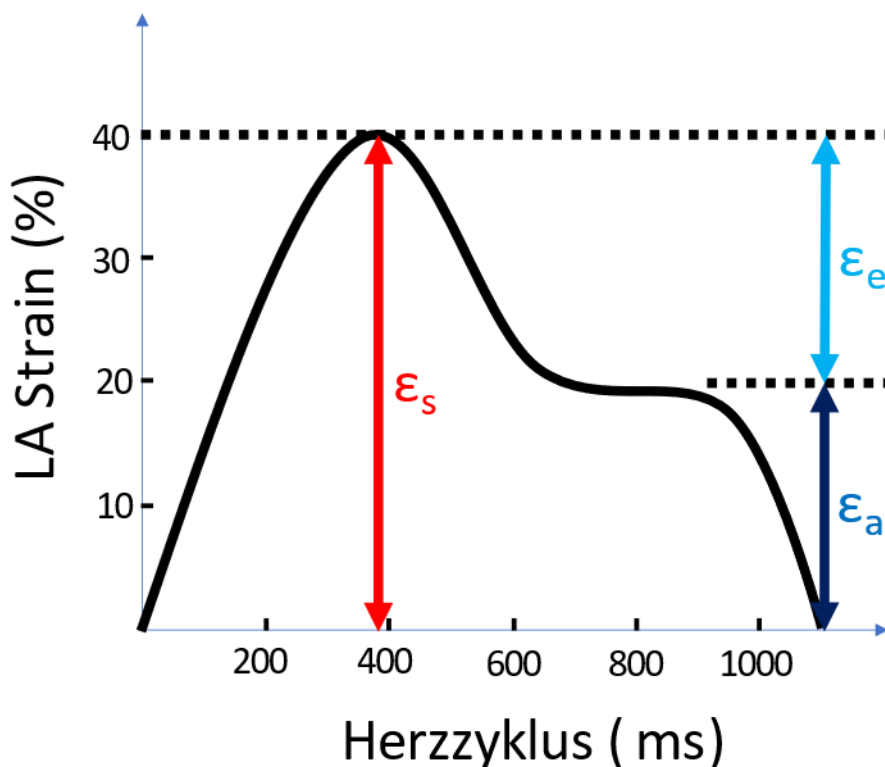


Abbildung 3: An Koh et al. (149) adaptierter Graph zur Darstellung der drei Phasen des longitudinalen atrialen Strains.  $\epsilon_s$  stellt den Reservoir-Strain zum Zeitpunkt der Endsystole des Ventrikels,  $\epsilon_e$  den Conduit-Strain während der Conduit Phase und damit der passiven Entleerung des linken Vorhofs in den linken Ventrikel, und  $\epsilon_a$  den Booster-Strain während der Kontraktion des linken Vorhofs zur aktiven Entleerung des Blutes in den linken Ventrikel im Rahmen der Booster-Phase, dar.

## 2.4.6 Der atriale Strain in der STE

Die vorliegende Arbeit behandelt zwar nicht die STE als Methode zur Ermittlung des atrialen Strains, jedoch werden im Folgenden zur Vollständigkeit diesbezügliche Grundlagen dargestellt.

In zahlreichen Untersuchungen hat sich die Speckle tracking Echokardiografie als zuverlässige und reproduzierbare Methode zur Bestimmung des atrialen Strains erwiesen (150-153). Zudem wurde die Ermittlung von Referenzwerten des atrialen Strains bei gesunden Individuen angestrebt, zuletzt auch für die 3D-STE. (154-158).

In einer Meta-Analyse von Pathan et al., welche 2016 veröffentlicht wurde, wurden Referenzwerte aus zahlreichen Studien zusammengefasst. Pathan et al. kamen für den Reservoir-Strain auf 39% (95 % KI, 38%-41%), für den Conduit-Strain auf 23% (95% KI: 21%-25%) und für den Booster-Strain auf 17% (95% KI: 16%-19%) (159).

In den letzten Jahren wurde die Anwendung der STE zur Ermittlung des atrialen Strains bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen intensiv untersucht (160). Dabei hat sich der mit der STE ermittelte LA Strain, beispielsweise bei der Diagnose und der Beurteilung des Schweregrades der linksventrikulären diagnostischen Dysfunktion, insbesondere ergänzend zu den bereits etablierten atrialen Funktionsparametern, als vielversprechender und klinisch relevanter Parameter erwiesen (144, 161-163).

## 2,4,7 Der atriale Strain in der kardialen Magnetresonanztomografie

Die CMR hat sich aufgrund ihrer eindeutigen Vorteile, welche in dieser Arbeit bereits diskutiert wurden, nicht nur zum Goldstandard bei der Beurteilung der Morphologie und Funktion der Ventrikel, sondern auch der Vorhöfe, entwickelt. So hat sich insbesondere die CMR-FT im Rahmen von wissenschaftlich-klinischen Betrachtungen als überaus reproduzierbare, zuverlässige, vielversprechende und klinisch nützliche und nutzbare Methode zur akkuraten Ermittlung des atrialen Strains erwiesen (33, 87, 145, 164-176).

Ob die CMR-FT der STE bei der Akquirierung des atrialen Strains bezüglich der Reproduzierbarkeit eindeutig überlegen ist, wird momentan noch diskutiert. Truong et al. stellten im Jahr 2019 in einer Studie fest, welche der Ermittlung der Referenzwerte des durch CMR-FT gemessenen atrialen Strains und dem Vergleich zwischen CMR-

FT und STE diente, dass die CMR-FT bei sämtlichen 112 gesunden Freiwilligen eine adäquate und reproduzierbare Messung des atrialen Strains ermöglichte, während dies bei mit der STE lediglich bei 91 von 112 gesunden Freiwilligen möglich war (165). Diese Erkenntnis deckt sich mit der Grundüberlegung, dass die atriale Strain-Messung durch die STE unter anderem aufgrund der geringen Wanddicke des linken Vorhofs, der anatomischen Lokalisation des linken Vorhofs und der engen Assoziation des linken Vorhofs mit den Pulmonalvenen, limitiert sein könnte (165, 177). Auf der anderen Seite kamen Benjamin et al. in ihrer Studie, in welcher sie die CMR-FT mit der STE verglichen, zu dem Schluss, dass atriale Strain-Messungen mit der STE etwas reproduzierbarer seien als Messungen mit der CMR (126). Jedoch wurde von den jeweiligen Autoren auch auf die noch nicht standardisierte Methodik und den unterschiedlichen Software-Programmen der Strain-Ermittlung hingewiesen.

Wie bereits erwähnt, deuten zahlreiche Untersuchungen darauf hin, dass die atriale Strain-Messung durch die CMR-FT ein vielversprechendes klinisches Werkzeug zur Diagnose, Klassifikation, Therapieverlauf und Prognosebeurteilung verschiedenster kardiovaskulärer Erkrankungen sein kann (145).

So ergab beispielsweise eine Studie von Li et al., dass die CMR-FT in der Lage ist, bei Patienten mit arterieller Hypertonie zuverlässig pathologische Veränderungen des Reservoir- und Conduit-Strains festzustellen, unabhängig davon, ob diese Patienten bereits eine linksventrikuläre Hypertrophie entwickelt haben (166).

Als weiteres Beispiel für den klinischen Nutzen der CMR-FT sei eine Untersuchung von Hinojar et al. genannt, in welcher die Autoren feststellten, dass die CMR-FT auch bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM) eine sehr gut geeignete Methode ist, um den LA Strain zu quantifizieren, welcher sich gemäß den Autoren als ein vielversprechender Parameter zur Prognose des kardiovaskulären Outcomes, insbesondere bei Patienten mit HCM präsentiert (169).

#### 2.4.8 Der atriale Strain in der kardialen Magnetresonanztomografie bei Gesunden

In den letzten Jahren wurden im Rahmen einiger Untersuchungen bei gesunden Probanden CMR-FT-Messungen atrialer longitudinaler Strains durchgeführt, aus welchen man Referenzwerte für atriale Strains durch CMR-FT-Untersuchungen schließen kann. Jedoch weichen die Ergebnisse, insbesondere aufgrund der

verschiedenen Feature-Tracking-Softwareprogramme, relativ stark voneinander ab (87, 165, 170, 178-181).

In einer Studie von Truong et al. (165) aus dem Jahr 2020 wurde die Feature-Tracking Analyse von der Tissue-Tracking Software CVI (Circle Cardiovascular Imaging aus Calgary, Kanada) der Version 4.2 verwendet. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden 112 gesunde Freiwillige, von denen 45 männlich und 67 weiblich waren, und welche ein Medianalter von 42 Jahren besaßen, mit einem 1,5 T- MRT von Siemens untersucht und anschließend durch Anwendung der genannten Feature-Tracking-Software unter anderem die Reservoir-, Conduit -und Boosterfunktion des linken Atriums ermittelt.

Truong et al. kamen dabei auf folgende Referenzwerte des linksatrialen globalen longitudinalen Strains:

Reservoir:  $39,13 \pm 9,27$  (gesamt);  $40.17 \pm 8.5$  (weiblich);  $37.6 \pm 10.2$  (männlich)

Conduit:  $25.15 \pm 8.34$  (gesamt);  $26.06 \pm 7.46$  (weiblich);  $23.79 \pm 9.4$  (männlich)

Booster:  $13.99 \pm 4.11$  (gesamt);  $14.12 \pm 4.18$  (weiblich);  $13.78 \pm 4.05$  (männlich)

Dabei wurde die Inter-und Intrarater-Reliabilität von Truong et al. als gut bis exzellent beurteilt, wobei sich die Messung des Reservoir- und Conduit- Strains als reproduzierbarer als die Messung des Booster-Strains erwiesen hat.

In einer Untersuchung von Kowallick et al. aus dem Jahr 2015 (170), auf welche Truong et al. (165) auch Bezug nehmen, wurden bei gesunden Freiwilligen nach einer Untersuchung mit einem 3 T MRT von Philips ebenfalls Referenzwerte für den linksatrialen longitudinalen Strain herausgearbeitet. Die dafür verwendete Feature-Tracking-Software war Tom Tec Imaging Systems aus Unterschleissheim in Deutschland der Version 1.1.2. Während sich die Strain-Werte der Conduit-Phase im Vergleich zur Studie von Truong et al. als geringfügig niedriger herausstellen, waren die Strain-Werte der Reservoir-und Booster-Funktion deutlich verringert. Die Reproduzierbarkeit war, ähnlich wie bei Truong et al., sehr gut, wobei diese auch hier bei der Ermittlung des Booster-Strains etwas niedriger war als bei der Erhebung des Reservoir-und Conduit-Strains.

Die teilweise sehr deutliche Abweichung der Strain-Werte der beiden genannten Studien werden von Truong et al. auf die niedrige Studienpopulation bei Kowallick et al. und auf die unterschiedliche Feature-Tracking-Software zurückgeführt (165).

Weiterhin führen Truong et al. (165) eine multizentrische Studie von Peng et al. (178) auf, im Rahmen welcher 150 gesunde Chinesen ebenfalls einer MR-Untersuchung des Herzens unterzogen und anschließend deren linksatrialen Reservoir-Strain-Werte mit der Feature-Tracking-Software Medis aus den Niederlanden der Version 3.0 ermittelt wurden. Auch in dieser Studie wurden wesentlich geringere Reservoir-Strain-Werte als bei Truong et al. ermittelt, was von Truong et al. ebenfalls auf die unterschiedlichen Feature-Tracking-Softwareprogramme zurückgeführt wird (165).

Diese These wird von den Ergebnissen einer Studie von Leng et al. (181) unterstützt, im Rahmen welcher unter anderem bei 50 gesunden Freiwilligen eine CMR-Untersuchung durchgeführt wurde, und bei welchen anschließend der linksatriale longitudinale Strain ermittelt wurde, wobei ebenfalls wie bei Peng et al. die CMR-FT-Software Medis QStrain aus den Niederlanden, allerdings in der Version 2.0, zur Anwendung kam. Auch hier wurden im Vergleich zu Truong et al. (165) deutlich geringere Reservoir-Strain-Werte ermittelt, auch der Conduit-Strain war wesentlich geringer. Allerdings wurde ein im Vergleich zu Truong et al. höherer Booster-Strain-Wert ermittelt.

Eine Studie von Gao et al. (179), im Rahmen welcher die Feature-Tracking-Software CVI 42 der Version 5.12.1 verwendet wurde, also dieselbe Software, die in der Studie von Truong et al. (165) und in dieser Arbeit für die Strain-Analyse zur Anwendung kam, wurden bei einer Studienpopulation von 408 gesunden Chinesen mit einem Medianalter von 44,4, davon 220 männlich und 188 weiblich, folgende Referenzwerte für den linksatrialen longitudinalen Strain ermittelt.

Reservoir:  $40.9 \pm 9.7$  (gesamt);  $44.0 \pm 9.9$  (weiblich);  $38.3 \pm 8.7$  (männlich)

Conduit:  $24.3 \pm 7.7$  (gesamt);  $26.7 \pm 8.0$  (weiblich);  $22.3 \pm 6.8$  (männlich)

Booster:  $16.6 \pm 4.1$  (gesamt);  $17.3 \pm 4.4$  (weiblich);  $16.0 \pm 3.8$  (männlich)

Diese von Gao et al. erhobenen Referenzwerte zeigen deutliche Ähnlichkeiten mit den Referenzwerten von Truong et al. (165), was angesichts der Tatsache, dass in beiden Studien dieselbe CMR-FT-Software verwendet wurde, für die These spricht, dass der Einfluss der CMR-FT-Software auf die Ermittlung von atrialen longitudinalen Strains eine große Rolle spielt.

Im Jahr 2023 führten Zhang et al. mit einer Studienpopulation von 29 gesunden Chinesen, davon 10 weiblich und 19 männlich, welche ein Medianalter von 25 Jahren besaßen, eine Untersuchung durch. Bei dieser wurde ebenfalls der linksatriale globale longitudinal Strain mittels CMR-FT-Analyse ermittelt, bei welcher CVI42 in der Version 5.13.9 zur Anwendung kam (87). Dabei ermittelten die Autoren dieser Studie die atrialen Strains sowohl in einer CINE-Sequenz mit einer gängigen zeitlichen Auflösung von 22,1 ms - 44,3 ms im Vierkammerblick und 24,9 ms - 47,1 ms im Zweikammerblick sowie 25 rekonstruierten Phasen/Herzzyklus als auch in einer CINE-Sequenz mit einer erhöhten zeitlichen Auflösung von 11,1 ms - 19,4 ms im Vierkammerblick und Zweikammerblick sowie 60 rekonstruierten Phasen/Herzzyklus. Die in der CINE-Sequenz mit der gängigen zeitlichen Auflösung ermittelten linksatrialen Strain-Werte der gesunden Probanden sind im Folgenden aufgeführt: Reservoir:  $56.3 \pm 13.1$ ; Conduit:  $38,5 \pm 10,1$ ; Booster: 16.6 (14.4,20.1). Dabei wiesen die Strain-Messungen eine hohe Reproduzierbarkeit auf. Eine weitere geschlechtsabhängige Differenzierung der ermittelten Strain-Werte fand in der Arbeit von Zhang et al. nicht statt.

Bei der Messung der linksatrialen Strains in der zeitlich höher aufgelösten CINE-Sequenz wurden zwar höhere, aber nicht signifikant erhöhte Werte gemessen, als in der CINE-Sequenz mit einer normalen zeitlichen Auflösung. Jedoch machen Zhang et al. auf andere Untersuchungen aufmerksam, im Rahmen welcher erarbeitet werden konnte, dass die zeitliche Auflösung der MRT-Sequenzen einen signifikanten Einfluss auf die Erhebung ventrikulärer Strains hat (87, 182, 183)

Trotz der Anwendung derselben CMR-FT-Software, die Truong et al. (165) und Gao et al. (179) verwendeten, ermittelten Zhang et al. also deutlich höhere Werte für den Reservoir-Strain und den Conduit-Strain. Eine mögliche Erklärung dafür könnte in der Tatsache liegen, dass die Studienpopulation bei Zhang et al. relativ klein und wesentlich kleiner ist als bei Truong et al. und Gao et al. Ein weiterer Aspekt stellt die zeitliche Auflösung der CINE-Sequenzen dar, welche, wie Zhang et al. gezeigt haben, einen Einfluss auf atriale Strain-Werte haben kann. Über das Ausmaß der

Abhängigkeit der physiologischen linksatrialen Strain-Werte vom Geschlecht herrscht zwischen den bisher durchgeführten Studien weitgehend Uneinigkeit. Truong et al. stellten keine signifikanten Unterschiede der Strain-Werte zwischen Männern und Frauen fest (165). Diese Feststellung deckt sich mit den Erkenntnissen von Untersuchungen, in welchen Referenzwerte für den linksatrialen Strain mit der STE ermittelt wurden (155, 165, 184). Allerdings wurden sowohl bei Peng et al. als auch bei Gao et al. signifikant höhere Strain-Werte bei Frauen gemessen als bei Männern (178, 179).

Bezüglich der physiologischen Entwicklung des Strains im Alter ist die Studienlage ebenfalls kontrovers und die Datenlage sehr dünn. Evin et al. stellten eine signifikante Reduzierung des linksatrialen longitudinalen Reservoir- und Conduit-Strains im Alter fest, während der Booster-Strain vom Alter nicht beeinflusst sei (185). Dagegen erhoben Truong et al. in ihren Untersuchungen mit zunehmendem Alter der gesunden Probanden einen verringerten Conduit-Strain und einen erhöhten Booster-Strain, während der Reservoir-Strain vom Alter unbeeinträchtigt blieb (165). Gao et al. beobachteten mit steigendem Alter eine Reduktion des Reservoir- und des Conduit-Strains, während der Booster-Strain kompensatorisch mit dem Alter steige, und brachten diese Beobachtungen mit Erkenntnissen aus mehreren STE-Studien zusammen (155, 179, 186, 187).

Weiterhin scheint die ethnische Zugehörigkeit einen Einfluss auf den atrialen Strain zu haben (180).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studienlage bezüglich der Erarbeitung von Referenzwerten des linksatrialen longitudinalen Strains aktuell noch sehr rar und überwiegend kontrovers ist. Aus der vorliegenden Literatur lässt sich schließen, dass sich die teilweise massiven Unterschiede der mit CMR-FT ermittelten Referenzwerte am ehesten mit den in den verschiedenen Studien unterschiedlichen angewandten Feature-Tracking-Softwareprogrammen, den unterschiedlichen Größen der Studienpopulationen und den Unterschieden der ethnischen Zusammensetzungen der Studienpopulationen erklären lassen. Zudem scheint nicht ausgeschlossen, dass auch die zeitliche Auflösung der CINE-Sequenz einen Einfluss auf die Erhebung atrialer Strains hat.

Da im Rahmen dieser Arbeit pathologische Veränderungen des atrialen Strains sowie die diagnostische Trennschärfe der in der konventionellen CINE-Sequenz und der beschleunigten CS-Sequenz ermittelten atrialen Strain-Parameter anhand der dilatativen Kardiomyopathie (DCM) ermittelt und diskutiert werden sollen, wird im Folgenden auf die wichtigsten Aspekte dieser Erkrankung eingegangen.

## 2.4 Die dilatative Kardiomyopathie

### 2.4.1 Definition

Die DCM gehört, wie beispielsweise auch die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) oder die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) zu den primären Kardiomyopathien, welche sich dadurch auszeichnen, dass ausschließlich oder überwiegend das Myokard von der Pathologie betroffen ist. Dies unterscheidet primäre Kardiomyopathien von sekundären Kardiomyopathien, welche durch eine myokardiale Beteiligung bei Systemerkrankungen charakterisiert sind, und zu welchen beispielsweise die Sarkoidose, der Morbus Fabry, die Hämochromatose und die Gruppe der Amyloidosen gehören (188).

Die DCM ist gekennzeichnet durch eine ventrikuläre Dilatation in Kombination mit einer gleichzeitig auftretenden systolischen Dysfunktion. Dabei müssen das Vorliegen von Vitien, einer arteriellen Hypertonie, einer koronaren Herzerkrankung und einer Herzfehlbildung ausgeschlossen sein (30).

### 2.4.2 Epidemiologie und Prognose

Die genaue Prävalenz der DCM ist unklar und hängt unter anderem stark von geographischen und ethnischen Unterschieden ab (189). Schätzungen gehen von einer Prävalenz zwischen 1:2500 und 1:250 aus, wobei sich keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern zeigen (31, 190-192). Zwar kann die DCM grundsätzlich in jedem Lebensalter auftreten, am häufigsten jedoch zeigt sie sich im dritten und vierten Lebensjahrzehnt, wobei ein fortgeschrittenes Alter als ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität bei der DCM identifiziert wurde (189, 193). Die klinische Relevanz der DCM angesichts der Tatsache enorm, dass eine DCM vermutlich rund ein Drittel der Herzinsuffizienzen zugrunde liegt (194). Des Weiteren geht man davon aus, dass die DCM die häufigste Ursache für Herzinsuffizienzen im jungen Alter und eine der häufigsten Gründe für eine Herztransplantation darstellt (188, 195, 196). Der durch die DCM verursachte Tod tritt Schätzungen und Untersuchungen zufolge in zwei Drittel der Fälle aufgrund einer sich kontinuierlich verschlechternden Pumpfunktion des Herzens bis hin zum letztendlichen Pumpversagen und in einem Drittel der Fälle als

Folge eines plötzlichen Herzstillstands auf (197, 198). Die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei der DCM liegt bei etwa 50% (190).

### 2.4.3 Ätiologie und Pathogenese

Die vielfältigen Ursachen der DCM lassen sich in erbliche und erworbene Faktoren einteilen, wobei es auch Übergänge zwischen diesen beiden Gruppen gibt (31, 188, 199). Zu den erworbenen Ursachen gehören Infektionen durch beispielsweise Bakterien, Viren oder Parasiten, der Konsum von Alkohol, Kokain oder Methamphetaminen, autoimmun-inflammatorische Erkrankungen wie zum Beispiel Myokarditis, Lupus erythematosus und Dermatomyositis sowie die Behandlung mit Chemotherapeutika wie Anthrazykline oder Cyclophosphamid (189, 200-205). Heute geht man davon aus, dass ca. 30-50% der DCM genetische Ursachen haben (206). Es wird vermutet, dass über 40 verschiedene Gene, die gleichzeitig auch das Entstehen anderer Formen von Kardiomyopathien determinieren können, Einfluss auf die Entwicklung einer DCM haben (195, 205-208).

Im Rahmen der DCM kommt es zu einem Remodeling des Myokards, welches vor allem durch eine Fibrosierung, Verkalkung und Nekrotisierung des Myokards gekennzeichnet ist, sodass das Herz die für die DCM typische kugelförmige, sphärische Form annimmt (31, 190, 209, 210).

Funktionell kommt es zu einer Störung der systolischen Pumpfunktion des Herzens und damit zu Verringerung des Schlagvolumens und einer Reduktion des Herzzeitvolumens, was zu einer Aktivierung des Sympathikus und der damit verbundenen Ausschüttung von Katecholaminen führt. Dies geht mit einer Erhöhung des totalen peripheren Widerstands und damit einer Vergrößerung der kardialen Nachlast einher. Gleichzeitig kommt es aufgrund der Dilatation des Ventrikels zu einer diastolischen Dysfunktion, welche sich durch die Beeinträchtigung der aktiven Relaxation und der passiven Compliance des Ventrikels während der Diastole äußert. Dies führt zu einer Reduktion der Ventrikelfüllung, einer Erhöhung der Ventrikelfüllungsdauer und einer Vergrößerung des enddiastolischen Drucks (31, 190).

Eine wesentliche Komponente des Pathomechanismus der DCM ist die kompensatorische Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

(211, 212). Diese bringt durch die Ausschüttung von Angiotensin eine Erhöhung der Nachlast mit sich. Gleichzeitig erhöht sich durch die vermehrte Flüssigkeitsretention auch die kardiale Vorlast.

Diese beschriebenen, sich gegenseitig ungünstig beeinflussenden Mechanismen führen zu einer kontinuierlichen Belastung der Ventrikelwand, einer Erhöhung der Kardiotoxizität und damit zu einer zunehmenden Verschlimmerung der klinischen Symptomatik. Zudem kann kompensatorisch eine Ventrikelhypertrophie auftreten (31, 190, 210, 213, 214).

#### 2.4.4 Klinik und Diagnostik

Klinisch äußert sich die DCM wie eine Herzinsuffizienz, also unter anderen mit einem reduzierten Leistungsvermögen, Dyspnoe oder Orthopnoe. Weiterhin können thromboembolische Ereignisse, Arrhythmien und ein plötzlicher Herztod auftreten (31, 32).

Erste Hinweise auf das Vorliegen einer DCM kann neben der Symptomatik einer Herzinsuffizienz das Vorkommen einer DCM bei Familienmitgliedern sein (31, 205).

Ein EKG kann bei einer DCM lediglich unspezifische Veränderungen aufweisen, wie etwa Repolarisationsstörungen, einen linksanterioren Hemiblock, einen AV-Block oder Verlängerungen der PQ-Zeit (190, 215-217). Auch eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax kann beispielsweise durch das Aufzeigen einer Kardiomegalie lediglich einen groben Hinweis auf das Vorliegen einer DCM geben (210, 217).

Eine wichtige weitergehende Untersuchung ist die Echokardiografie. Diese ist in der Lage, deutliche Hinweise auf das Vorliegen einer dilatativen Kardiomyopathie zu geben. Typische echokardiografische Befunde einer DCM sind eine neben einer ventrikulären Dilatation mit der Ausbildung einer sphärischen Form des Herzens auch eine Minderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Zudem können regionale Wandbewegungsstörungen und linksventrikuläre Hypokinesien detektiert werden. Weiterhin kann der Einsatz des Dopplers zur Feststellung und Quantifizierung einer diastolischen Dysfunktion sinnvoll sein (190, 195, 210, 218). Nicht zuletzt kann bei einer DCM oft eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz festgestellt werden (219).

Der mit STE bestimmte globale longitudinale Strain des Ventrikels hat sich in zahlreichen Untersuchungen bei vielfältigen Komplikationen der DCM, wie etwa bei der akuten und chronischen Herzinsuffizienz sowie bei Arrhythmien, als ein sehr guter prognostischer Marker erwiesen (220-223). Die Eignung des globalen longitudinalen Strains, eine subklinische diastolische Dysfunktion bereits vor der Reduzierung der LVEF sehr sensitiv zu erkennen, hat sich insbesondere bei der frühen Detektion von kardialen Nebenwirkungen bei Chemotherapien sowie beim familiären Screening der DCM als sehr nützlich herausgestellt (224-227).

In den letzten Jahren kam der CMR in der Diagnostik, in der Untersuchung der Ätiologie und nicht zuletzt in der Evaluation der Prognose von Herzinsuffizienzen im Allgemeinen und der DCM im Speziellen eine zunehmend wichtige Rolle zu. Dies liegt nicht nur daran, dass die CMR als der Goldstandard zur Analyse wichtiger morphologischer und funktioneller Parameter des Herzens, wie etwa Ejektionsfraktion, Myokarddicke, Volumetrie und atrialer sowie ventrikulärer Größe, gilt, sondern auch an den hervorragenden Möglichkeiten der Gewebscharakterisierung, welche die CMR durch den Einsatz von speziellen Bildgebungstechniken wie zum Beispiel T1-Mapping, T2-Mapping, sowie Late-Gadolinium-Enhancement, bietet (190, 224, 228-230). Durch diese Gewebscharakterisierung können myokardiale Vernarbungen, Nekrosen oder Fibrosen detektiert werden, was wiederum Antworten auf wichtige Fragen, wie etwa das Therapieansprechen, den Therapieverlauf, die Prognose oder die Mortalität der DCM, geben kann (231-236).

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass der mit CMR-FT ermittelte globale longitudinale Strain des Ventrikels bei DCM-Patienten ein sogar noch besser prognostischer Marker als etwa die LVEF, das LGE oder der NT-pro-BNP-Spiegel zu sein scheint sowie signifikant mit der Mortalität assoziiert ist (237, 238). Es ist anzunehmen, dass er sich gut zur Risikostratifizierung bei der DCM eignet (224).

Auf die Rolle des atrialen Strains wird in einem gesonderten Abschnitt eingegangen.

Eine endomyokardiale Biopsie ist der diagnostische Goldstandard zur Detektion von der DCM eventuell zugrundeliegender Pathologien, wie etwa Sarkoidose, Hämochromatose oder Riesenzellmyokarditis, welche gegebenenfalls für weitere Therapieentscheidungen relevant sein können. Im Allgemeinen können histologisch bei einer DCM unregelmäßige Myozytenhypertrophien mit eventuell auftretenden fibrotischen Myokardarealen festgestellt werden. Je nach zugrundeliegender

Pathologie können sich unterschiedliche histologische Befunde präsentieren, so zeigen sich etwa bei Speichererkrankungen unregelmäßige Mitochondrien und Lysosomen. Grundsätzlich schließt insbesondere aufgrund der vielfältigen Pathomechanismen der DCM ein unauffälliger histologischer Befund eine DCM nie aus. So kann bei einem Verdacht auf eine Myokarditis im Falle von fehlenden histologischen Hinweisen auf eine Myokarditis eine PCR zum Nachweis von viralen Bestandteilen durchgeführt werden (190, 195, 203, 210, 239-243).

#### 2.4.5 Therapie

Die Grundlage der Therapie der DCM besteht in erster Linie in der Behandlung der Herzinsuffizienz mit den aus den dazugehörigen Leitlinien bekannten Wirkstoffgruppen, welche in der Lage sind, das Leben der Patienten zu verlängern und die Hospitalisation zu reduzieren. Dazu gehören unter anderem die ACE-Hemmer, Beta-Blocker und Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten. Weiterhin sollte insbesondere beim Auftreten von Arrhythmien eine Antikoagulation zur Vermeidung von thromboembolischen Ereignissen erwogen werden (60, 190, 195, 210, 244).

Weitere pharmakologische Therapien können bei Patienten angewandt werden, welche eine genetisch determinierte DCM haben. so können beispielsweise Patienten mit einer genetischen Mutation des SCN5A-Gens, die eine Funktionsstörung des kardialen Natriumkanals bewirkt, von Antiarrhythmika, welche den kardialen Natriumkanal inhibieren, profitieren (190, 245-248).

Die Frage, ob eine Therapie mit immunsuppressiven und antiinflammatorischen Pharmaka einen Benefit für Patienten mit einer inflammatorisch bedingten DCM bewirkt, wird seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert (190, 210, 249-253).

Je nach Ätiologie, Verlauf, auftretenden Komplikationen und Stadium der DCM können auch nicht pharmakologische Therapien wie die Implantation eines Herzschrittmachers, die Durchführung einer Herztransplantation oder der Einsatz einer ECMO zur Anwendung kommen (190, 195, 210, 254-256).

#### 2.4.6 Atrialer Strain bei DCM

Die Funktion des linken Ventrikels ist unmittelbar mit der Funktion des linken Atriums verbunden, da der linke Vorhof mit seiner Reservoir-Funktion, seiner Conduit-Funktion

und seiner Booster-Funktion wesentlich zur Füllung des linken Ventrikels während der Diastole und somit zur Aufrechterhaltung eines adäquaten ventrikulären Auswurfs und damit der hämodynamischen Stabilität des kardiovaskulären Systems beiträgt. Aus diesem Grund kann eine ventrikuläre Dysfunktion zu einer beeinträchtigten LA-Funktion und eine beeinträchtigte LA-Funktion zu einer Verschlechterung der Prognose führen (33, 147, 257, 258).

Die DCM ist aufgrund der ventrikulären Dilatation und der damit verbundenen diastolischen und systolischen Dysfunktion mit einem hohen linksventrikulären Füllungsdruck assoziiert (34). Dies führt dazu, dass der in der frühen Diastole vorherrschende Druckgradient zwischen dem linken Vorhof und dem linken Ventrikel sinkt, was mit einer beeinträchtigten passiven Füllung des linken Vorhofs während der Frühdiastole und damit auch mit einem erniedrigten Conduit-Strain assoziiert ist (35, 259). Der erhöhte linksventrikuläre Füllungsdruck führt auch zu einer hohen Nachlast und damit zu einem erhöhten, auf den linken Vorhof wirkenden Druck, was sich in einer Dehnung des linksatrialen Myokards, einer Dilatation des linken Vorhofs und letztendlich auch in der Beeinträchtigung der linksatrialen Compliance während der Systole und der linksatrialen Kontraktion während der Diastole äußert. Unter anderem auch deswegen ist somit die DCM auch mit einer Beeinträchtigung der Reservoir- und Booster-Funktion und somit mit einer Reduzierung des linksatrialen Reservoir- und Booster-Strains assoziiert (33-37).

Einige Autoren sehen neben den pathologischen hämodynamischen Veränderungen im Rahmen der DCM auch das atriale Remodeling und die fibrotischen Veränderungen des linken Vorhofs als wesentliche Ursache für die beeinträchtigte linksatriale Funktion und des linksatrialen Strains an (36, 37, 260, 261).

Mehrere Studien konnten mit Anwendung der STE eine wesentliche Reduzierung des Strains aller drei funktionellen Phasen des linken Atriums bei Patienten nachweisen, welche an einer DCM unterschiedlichster Ätiologie litten (34, 36, 37, 260, 262, 263).

Auch wurden Studien durchgeführt, im Rahmen welcher mittels CMR-FT der atriale Strain von an DCM leidenden Patienten ermittelt wurde, allerdings kamen dabei unterschiedliche Feature-Tracking-Softwareprogramme zum Einsatz (35, 264).

Petryka-Mazurkiewicz et al. (264) führten eine Studie durch, im Rahmen welcher unter anderem die biatriale und biventrikuläre Funktion von Patientinnen mit einer

peripartalen Kardiomyopathie und Patientinnen mit einer DCM untersucht wurde. Die 30 in dieser Studie untersuchten DCM-Patientinnen hatten ein Medianalter von  $41.5 \pm 16.8$  Jahren. Als Feature-Tracking Software wurde CVI42 von Circle Cardiovascular verwendet. Der linksatriale globale longitudinale Reservoir-Strain betrug bei den DCM-Patientinnen  $19.8 \pm 9.1$  %.

In einer deutlich größeren Studie von Raafs et al. (35), in welcher der prognostische Wert des linksatrialen Strains bei der DCM untersucht wurde, wurden die Reservoir-, Conduit-, und Booster-Strain-Werte von insgesamt 488 DCM-Patienten mit einem Medianalter von  $54 \pm 8$  Jahren, davon 190 (39%) weiblich und 298 (61%) männlich, mittels CMR-FT und der Feature-Tracking-Software Medis QStrain /Medis Medical Imaging Systems, Version 2.0.48.8) untersucht.

Im Folgenden sind die linksatrialen globalen longitudinalen Strain-Werte der Gesamtstudienpopulation aufgeführt, wobei die Medianwerte und in Klammern die Interquartilsabstände angegeben sind:

Reservoir in %: 27 (18 - 34)

Conduit in %: 12 (7 - 18)

Booster in %: 14 (9 - 17)

Zusammenfassend lässt sich aus der Literatur herauslesen, dass die linksatriale Funktion bei der DCM aufgrund der veränderten hämodynamischen Zustände und der direkten Einbeziehung des Vorhofs in den pathophysiologischen Prozess der DCM deutlich beeinträchtigt ist, und dass sich dies, unabhängig ob mittels STE oder CMR-FT ermittelt, in deutlich reduzierten Strain-Werten aller drei funktionellen Phasen des linken Vorhofs niederschlägt.

Es gibt bisher nur wenige Studien bezüglich CMR-FT-Untersuchungen des linksatrialen Strains bei DCM-Patienten, jedoch lässt sich hier tendenziell, ähnlich wie bei gesunden Freiwilligen, eine große Diskrepanz der ermittelten Werte aufgrund der unterschiedlichen Feature-Tracking-Softwareprogramme erkennen.

Eine CMR-FT Studie, in welcher der Einfluss von CS-CINE-Sequenzen auf die Messung des linksatrialen Strains bei Patienten mit einer DCM untersucht wurde, ist nach bestem Wissen noch nicht publiziert worden.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Bildgebungsprotokoll der CINE-und CS-CINE-Sequenzen**

Bei sämtlichen Patientinnen und Patienten sowie gesunden Freiwilligen wurden mit einem 3-Tesla-MRT des Modells MAGNETOM Prisma der Firma Siemens Healthcare jeweils sowohl eine Herz-MRT-Untersuchung mit konventionellen CINE-Sequenzen als auch mit CS-CINE-Sequenzen durchgeführt. Im Rahmen dessen kamen zur Signaldetektion sowohl eine ventral positionierte 18-Kanal Body-Spule des Modells Body 18® der Firma Siemens Healthineers, als auch Spulenelemente der Spine array-Spule, zum Einsatz.

Dabei kam ein einheitliches Bildgebungsprotokoll zur Anwendung, im Rahmen dessen die Herzaufnahmen inklusive des Zweikammerblicks, Dreikammerblicks und Vierkammerblicks mit einer konventionellen beschleunigten Produktsequenz (GeneRalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition, GRAPPA, mit einem Beschleunigungsfaktor von 3) und einer mit CS beschleunigten CINE-Prototyp-Pulssequenz (CS-Beschleunigungsfaktor: 6.5) aufgezeichnet wurden. Zudem kam bei der Aufnahme aller Sequenzen ein R-Zacken-getriggertes EKG-System zur Anwendung. Des Weiteren wurde über die Vene Kontrastmittel (Gadotersäure, Dotarem®) mit einer Dosierung von jeweils 0.2 mmol/kg Körpergewicht bei sämtlichen MRT-Untersuchungen verabreicht.

Die relevantesten Pulssequenzparameter sind in Tabelle 1 aufgeführt.

| Parameter                       | CINE            | CS-CINE         |
|---------------------------------|-----------------|-----------------|
| Repetitionszeit in ms           | 37.68           | 39.20           |
| Echozeit in ms                  | 1.39            | 1.21            |
| Rekonstruierte Herzphasen       | 25              | 25              |
| Sichtfeld (Field of view) in mm | 360             | 370             |
| Kippwinkel in Grad              | 60              | 34              |
| Voxelgröße in mm <sup>3</sup>   | 1.5 × 1.5 × 8.0 | 1.5 × 1.5 × 8.0 |
| Herzschläge pro Schicht         | 1 + 9*          | 1 + 2*          |
| Beschleunigungsfaktor           | 3 (GRAPPA)      | 6.5 (CS)        |

*Tabelle 1: Pulsequenzparameter der konventionellen CINE-Sequenz und der beschleunigten CS-CINE-Sequenz.*

*\*Der erste Herzschlag wurde für die Signalvorbereitung genutzt, während die darauf folgenden 9 bzw. 2 Herzschläge der Signalakquisition dienen*

## 3.2 Untersuchungskollektive

Insgesamt wurde die geschilderte CMR-Untersuchung an 100 Probanden, davon 70 gesunden Freiwilligen und 30 an einer dilatativen Kardiomyopathie erkrankten Patientinnen und Patienten, durchgeführt, und die longitudinalen Strain-Parameter des linken Atriums retrospektiv erhoben und ausgewertet.

Es wurden in diese Untersuchung ausschließlich als Studienteilnehmer Personen integriert, die volljährig waren, eine schriftliche Einverständniserklärung vorweisen konnten und bei welchen keine Kontraindikationen für eine magnetresonanztomografische Untersuchung bestanden.

### 3.2.1 Gesunde Freiwillige

Insgesamt 70 Studienteilnehmer, die im Rahmen einer früheren Arbeit rekrutiert und inkludiert wurden, um T1- und T2-Mapping-Referenzwerte zu bestimmen, bilden in dieser Arbeit die gesunde Kontrollgruppe. Die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz hatte vorab die Untersuchung der Studienteilnehmer bewilligt (Referenznummer 837.196.13 (8881-F)).

In das Untersuchungskollektiv der gesunden Freiwilligen wurden nur Probanden eingeschlossen, bei denen das beispielsweise das Vorliegen einer kardialen oder nephrologischen Erkrankung sowie eines Diabetes mellitus ausgeschlossen wurden. Weitere Voraussetzungen für die Zugehörigkeit der Probanden zum Untersuchungskollektiv der gesunden Freiwilligen waren die fehlende Existenz kardialer Risikofaktoren, wie etwa eines Nikotinkonsums in der Vergangenheit, physiologische kardiale Parameter, wie beispielsweise das Fehlen von Late-Gadolinium-Enhancement, normale T1- und T2-Relaxationszeiten des Myokards sowie normwertige ventrikuläre Volumina.

Von den ursprünglich an dieser Studie teilnehmenden 70 gesunden Freiwilligen mussten 3 Probanden aufgrund lediglich unzureichender MRT-Protokolle, fehlender Sequenzen oder einer mangelhaften Bildqualität aus der Studie ausgeschlossen

werden. So betrug die Anzahl der verbliebenen gesunden Freiwilligen 67, wobei davon 35 männlich (52,2 %) und 32 weiblich (47,8 %) waren.

### 3.2.2 DCM-Patienten

Die Patienten mit einer DCM wurden im Zeitraum zwischen August 2018 und Januar 2019 rekrutiert und in die Studie eingeschlossen. Von den ursprünglich 30 Patienten mussten vier Patienten aufgrund einer mangelhaften Bildqualität ausgeschlossen werden, sodass die Anzahl der an DCM erkrankten Probanden 26 betrug, wovon 20 (76,9 %) Männer und 6 (23,1 %) Frauen waren.

### **3.3 CMR-FT-Analyse der linksatrialen Strains**

Die Erhebung der Strain-Parameter der linken Vorhöfe wurde im Rahmen einer Feature-Tracking-Analyse der CMR Feature-Tracking Software (cvi42 Circle®, Circle Vascular Imaging, Canada; Version 5.6.2) durchgeführt. Nach dem Import der MRT-Aufnahmen in die genannte Software wurden die SSFP-CINE-Sequenzen sowie die CS-CINE-Sequenzen eingangs identifiziert. Daraufhin wurden im Dreikammerblick, Vierkammerblick und linksatrialen Zweikammerblick manuell mit einem „Point-and-Click-Verfahren“ die epikardialen und endokardialen Konturen des linken Atriums unter Ausschluss der Pulmonalvenen in der Enddiastole eingezeichnet, bzw. markiert. Anschließend wurden die eingezeichneten Konturen kontrolliert und bei Bedarf manuell korrigiert. Nach Aktivierung des automatischen Tracking-Algorithmus errechnete die Software unter anderem die globalen longitudinalen Strain-Werte.

Im Folgenden (Abbildung 4) werden Beispielaufnahmen der Feature-Tracking-Analyse abgebildet.

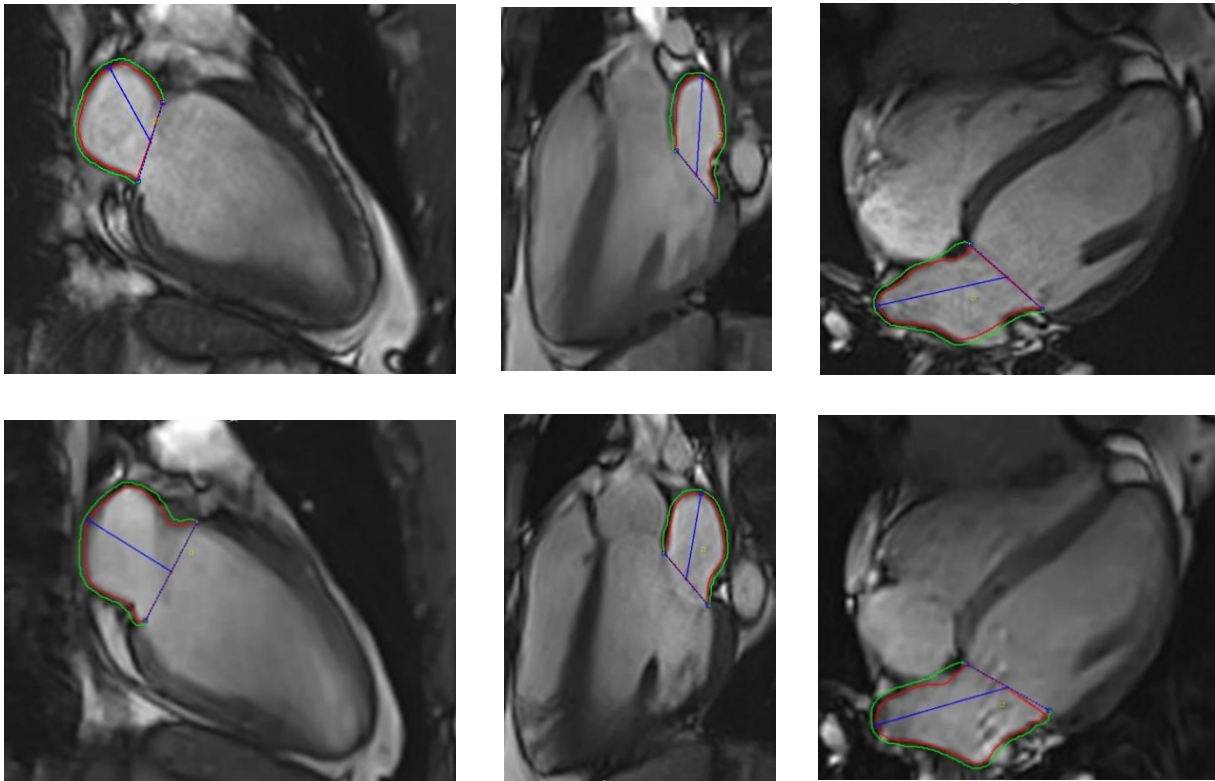


Abbildung 4: Beispiel einer Feature-Tracking-Analyse in Circle CVI 42 bei einem gesunden Probanden in der CINE-Bildgebungssequenz (obere Reihe) und in der CS-CINE-Bildgebungssequenz (untere Reihe)

Der globale linksatriale longitudinale Reservoir-Strain wurde als Peak-Strain direkt und automatisch von der Software herausgegeben, während die globalen linksatrialen longitudinalen Conduit- und Booster-Strain-Werte aus einer von der Software herausgegebenen Kurve (siehe Abbildung 5), die die globalen Durchschnittswerte sämtlicher analysierter regionaler Strains über den gesamten Herzzyklus hinweg abbildete, ermittelt wurden.

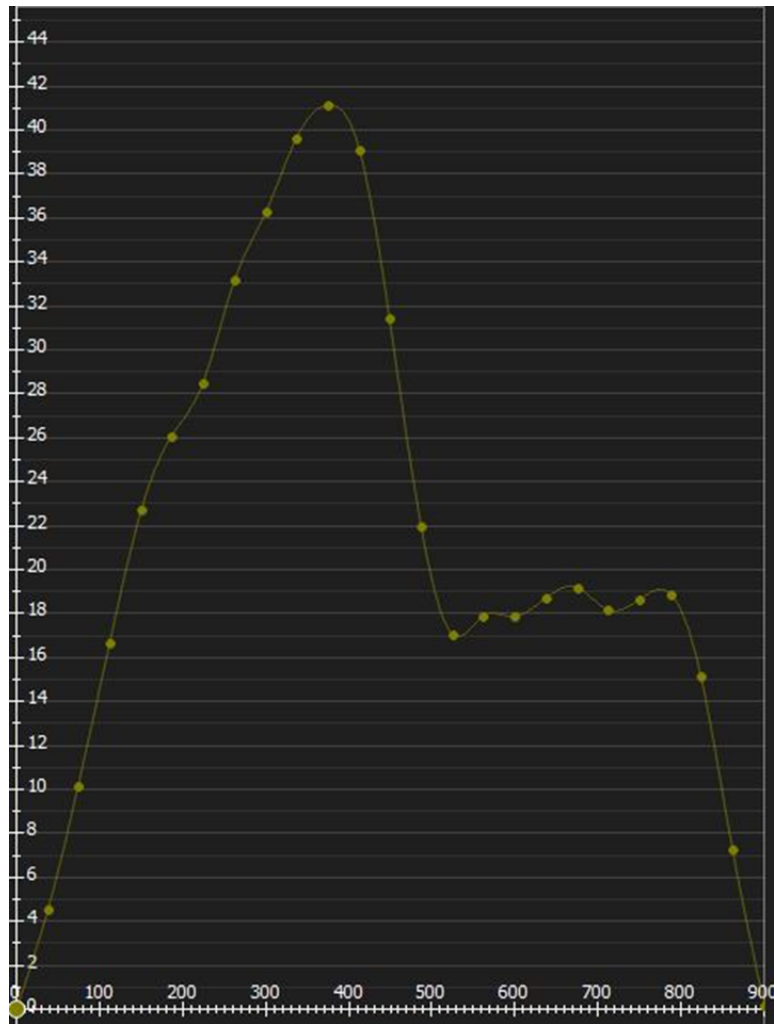


Abbildung 5: Zum gesunden Probanden in Abbildung 4 zugehörige, bei der CMR-FT-Analyse herausgegebene Strain-Kurve des linken Vorhofs

### 3.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Ergebnisse dieser Arbeit erfolgte mit den Softwareprogrammen IBM SPSS® Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp. und MedCalc for Windows, Version 21.1.0 MedCalc Software, Ostend, Belgium. Eine statistische Beratung erfolgte durch Herrn Robert Kuchen vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz.

Die Überprüfung der Variablen auf Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test. Während die Verteilung von normalverteilten Variablen jeweils mit Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung zusammengefasst wurde, wurden bei nicht-normalverteilten Variablen jeweils der Median und das 25%- bzw. 75%-Perzentil angegeben.

Bei dem Vergleich von voneinander unabhängigen Stichproben (Altersvergleich zwischen der Studienpopulation der gesunden Freiwilligen und der Studienpopulation der DCM-Patienten, Vergleich der Strain-Referenzwerte zwischen Männern und Frauen innerhalb der Studienpopulation der gesunden Freiwilligen, Vergleich der Strain-Referenzwerte zwischen der Studienpopulation der gesunden Freiwilligen und der Studienpopulation der DCM-Patienten) wurde der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben verwendet, während zum Vergleich von miteinander verbundenen Stichproben (Vergleich zwischen den in der konventionellen CINE-Sequenz erhobenen Strain-Parametern und den in der beschleunigten CS-CINE-Sequenz erhobenen Strain-Parametern) der Wilcoxon-Test für verbundenen Stichproben zur Anwendung kam.

Zur Evaluierung der Korrelation zwischen den in der CINE-Sequenz und der CS-CINE-Sequenz erhobenen Strain-Parameter diente der Pearson-Korrelationskoeffizient ( $r$ ). Hierbei wurde der ein zweiseitiger Signifikanztest ausgeführt.

Zur darüberhinausgehenden Beurteilung der Übereinstimmung zwischen den jeweils in der CINE-Sequenz und der CS-CINE-Sequenz erhobenen Strain-Parameter wurde eine Bland-Altman-Analyse mit Angaben bezüglich der Differenzen des Mittelwerts und der Limits of Agreement durchgeführt (265). Zusätzlich kam zur Evaluierung der

Übereinstimmung zwischen den jeweils in der CINE-Sequenz und der CS-CINE-Sequenz ermittelten Strain-Parameter die Intraklassen-Korrelation mit dem Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) zur Anwendung, wobei hierbei die Analyse der Intraklassen-Korrelation mit den Vorgaben „zweifach gemischt“ und „Konsistenz“ durchgeführt wurde.

Für die Ermittlung Intrarater-Reliabilität wurden vom Hauptuntersucher nach vier Wochen, um den Erinnerungseffekt („recall bias“) zu verringern, 20 zufällig ausgewählte Untersuchungen aus der Gesamtstudienpopulation (14 gesunde Freiwillige und sechs DCM-Patienten) erneut untersucht. Um die Interrater-Reliabilität zu eruieren, wurden von einem anderen Untersucher, welcher in derselben Arbeitsgruppe tätig ist wie der Hauptuntersucher, 50 zufällig ausgewählte gesunde Freiwillige erneut untersucht.

Auch zur Bewertung der Interrater-Reliabilität und Intrarater-Reliabilität wurde eine Analyse der Intraklassen-Korrelation durchgeführt. Hierbei wurde die Analyse mit den Vorgaben „zweifach gemischt“ und „absolute Übereinstimmung“ durchgeführt. Die Interrater-Reliabilitäten und Intrarater-Reliabilitäten wurden anhand des Intraklassenkorrelationskoeffizienten, orientierend an folgenden Grenzwerten, beurteilt:  $ICC < 0,5$ : schlecht;  $ICC = 0,5 - 0,75$ : moderat;  $ICC = 0,75 - 0,9$ : gut;  $ICC > 0,9$ : exzellent (266).

Die Analyse der diagnostischen Trennschärfe der jeweiligen in der CINE-Sequenz und in der CS-CINE-Sequenz erhobenen Strain-Parameter in der Differenzierung zwischen gesunden Probanden und DCM-Patienten erfolgte durch die Anwendung von Receiver Operating Characteristics Kurven (ROC-Kurven) und die Herausarbeitung der jeweiligen Fläche unter der Kurve (AUC). Die AUCs wurden paarweise unter Anwendung des DeLong-Tests miteinander verglichen (267). Anhand der ROC-Analyse wurden mithilfe des Youden-Index auch die jeweiligen Sensitivitäten und Spezifitäten ermittelt.

Bei p-Werten, welche kleiner als 5% sind, wurde statistische Signifikanz angenommen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ausgangsmerkmale der Studienpopulationen

Die Gesamtstudienpopulation umfasste insgesamt 93 Probanden mit einem Medianalter von 29 Jahren, davon 55 Männer und 38 Frauen. Die Altersspanne bei der Gesamtpopulation betrug 20 bis 79 Jahre.

Die Studienpopulation der gesunden Freiwilligen umfasste 67 Probanden mit einem Medianalter von 27 Jahren, davon 35 Männer und 32 Frauen, wobei die Altersspanne bei dieser Studienpopulation 20 bis 58 Jahre betrug.

Bei den an DCM erkrankten Patienten umfasste die Studienpopulation 26 Probanden mit einem Medianalter von 59 Jahren, davon 20 Männer und 6 Frauen. Hier betrug die Altersspanne 23 bis 79 Jahre.

Detaillierte Angaben zu den Ausgangsmerkmalen der Studienpopulationen finden sich in Tabelle 2.

|                 | Gesamt (n=93) | Gesunde Freiwillige (n=67) | Dilatative Kardiomyopathie (n=26) | p-Werte |
|-----------------|---------------|----------------------------|-----------------------------------|---------|
| Alter in Jahren | 29 (24-49)    | 27 (24-30)                 | 59 (49-65)                        | <0,001  |
| Geschlecht; m   | 55 (59,1%)    | 35 (52,2%)                 | 20 (76,9%)                        |         |
| w               | 38 (40,9%)    | 32 (47,8%)                 | 6 (23,1%)                         |         |

Tabelle 2: Ausgangsmerkmale der Studienpopulationen

## 4.2 Vergleich zwischen konventioneller CINE-Bildgebung und beschleunigter CS-CINE-Bildgebung

### 4.2.1 Korrelation

Bei allen erhobenen linksatrialen Strain-Parametern konnten zwischen der konventionellen CINE-Bildgebung und der beschleunigten CS-CINE-Bildgebung signifikante Unterschiede festgestellt werden (siehe Tabelle 3).

Dennoch ergaben sich starke Korrelationen zwischen den in den konventionellen und in den beschleunigten Sequenzen erhobenen Parametern. Die stärkste Korrelation gab es mit  $r=0,849$ ;  $p<0,001$  beim linksatrialen Reservoir-Strain. Auch beim linksatrialen Conduit-Strain ( $r=0,751$ ;  $p<0,001$ ) und dem linksatrialen Booster-Strain ( $r=0,770$ ;  $p<0,001$ ) konnte eine starke Korrelation zwischen der CINE-Bildgebung und der CS-Bildgebung festgestellt werden.

Das Resultat einer guten Korrelation zwischen den in den beiden verschiedenen Sequenzen gemessenen Strain-Parametern wird durch hohe Werte des Intraklassenkorrelationskoeffizienten bestätigt. Hier zeigt sich beim linksatrialen Reservoir-Strain erneut die stärkste Korrelation zwischen den beiden Sequenzen ( $ICC=0,892$ ;  $p<0,001$ ). Beim Conduit-Strain ( $ICC=0,821$ ;  $p<0,001$ ) und beim Booster-Strain ( $ICC=0,845$ ;  $p<0,001$ ) ließ sich ebenfalls eine starke Korrelation zwischen CINE und CS nachweisen.

Die Korrelation zwischen CINE und CS wird im Folgenden jeweils durch ein Streudiagramm mit Regressionsgerade für den Reservoir-Strain (Abbildung 6), den Conduit-Strain (Abbildung 7) und den Booster-Strain (Abbildung 8) visuell veranschaulicht.

|                     | CINE        | CS          | p-Werte | r     | ICC   |
|---------------------|-------------|-------------|---------|-------|-------|
| LA Reservoir-Strain | 37,27±15,35 | 23,74±11,03 | <0,001  | 0,849 | 0,892 |
| LA Conduit-Strain   | 23,03±10,92 | 14,27±7,37  | <0,001  | 0,751 | 0,821 |
| LA Booster-Strain   | 13,82±5,93  | 9,45±4,29   | <0,001  | 0,770 | 0,845 |

Tabelle 3: Linksatrialer globaler longitudinaler Strain in % der Gesamtpopulation mit Pearson-Korrelationskoeffizient ( $r$ ) und Intraklassenkorrelationskoeffizient ( $ICC$ )

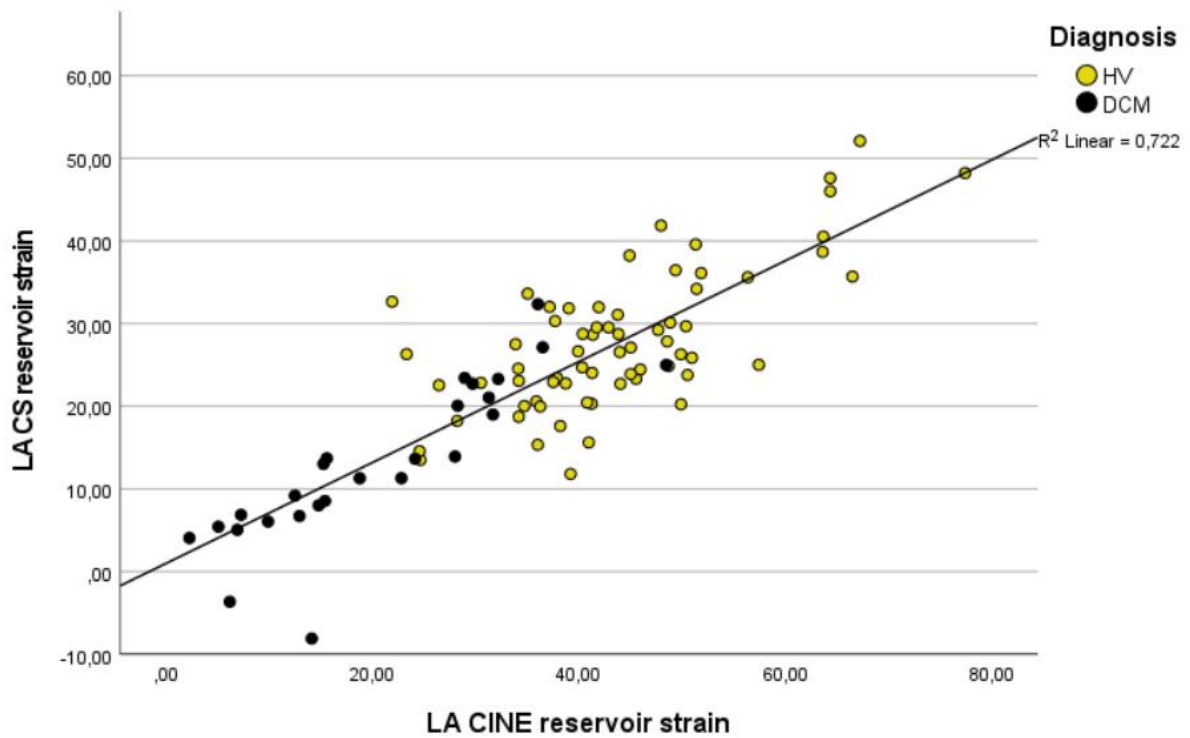


Abbildung 6: Im Streudiagramm dargestellte Korrelation zwischen CINE und CS beim linksatrialen Reservoir-Strain in %

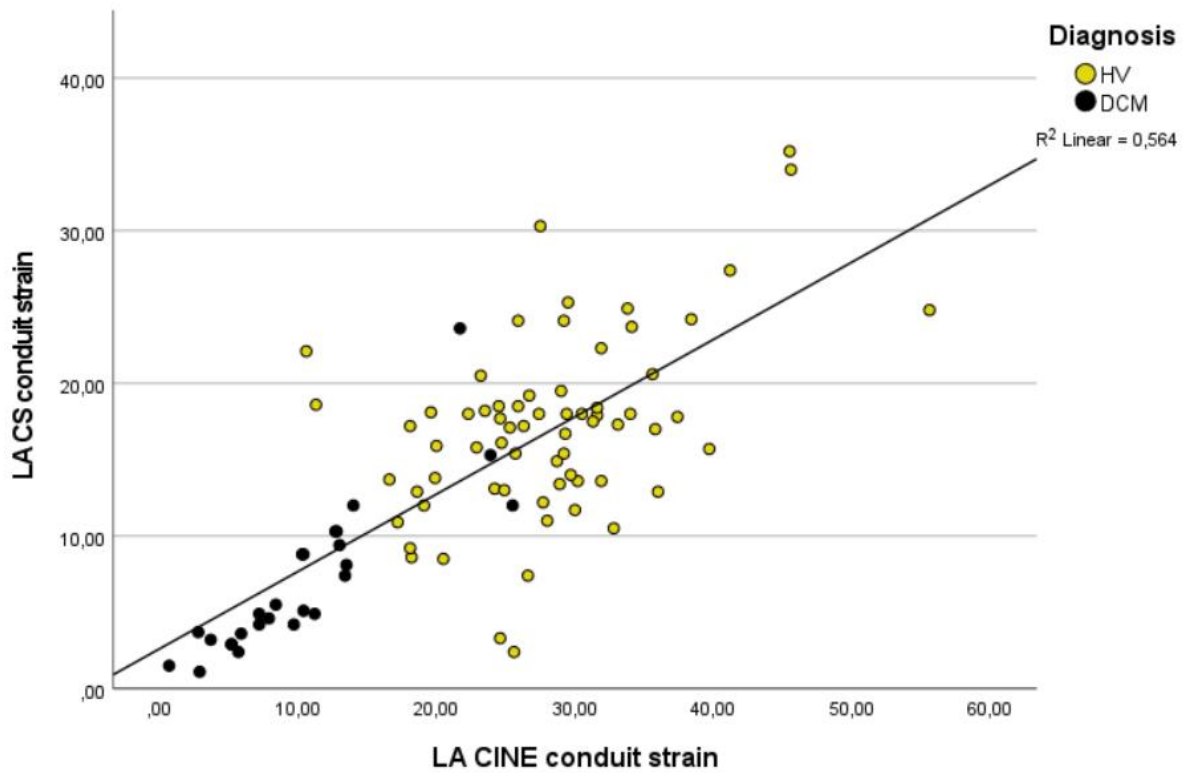


Abbildung 7: Im Streudiagramm dargestellte Korrelation zwischen CINE und CS beim linksatrialen Conduit-Strain in %

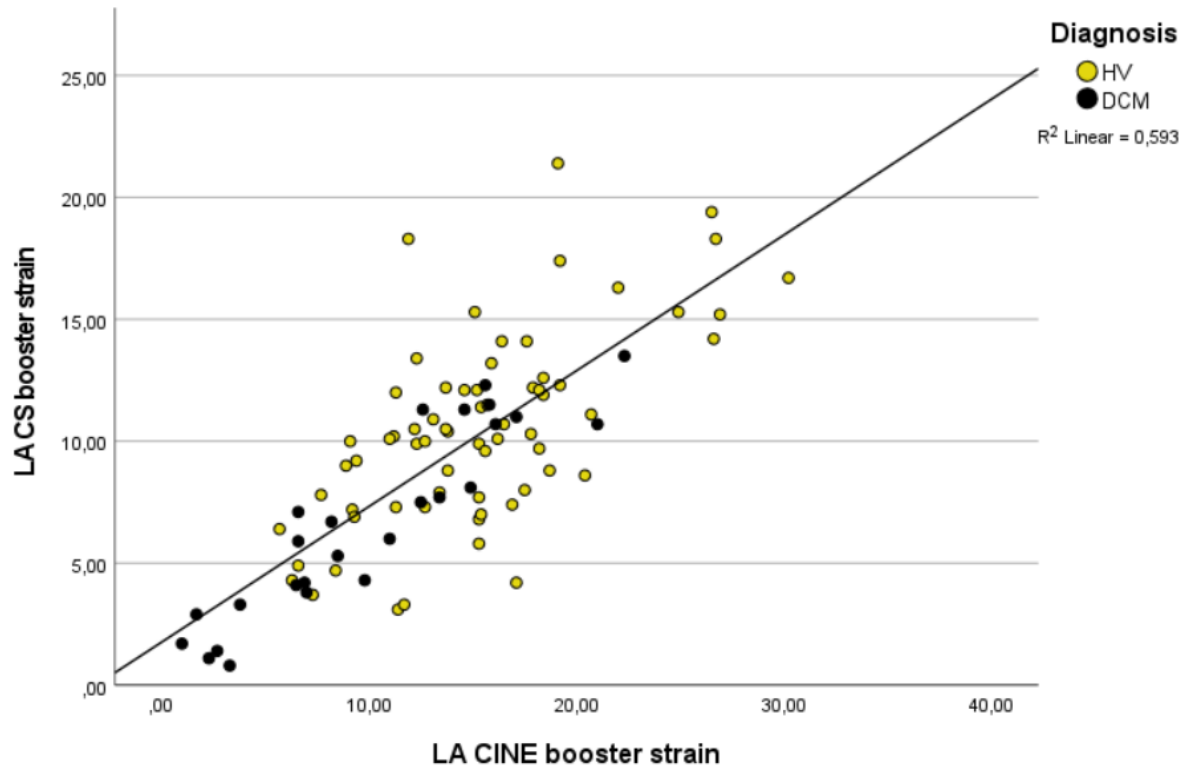


Abbildung 8: Im Streudiagramm dargestellte Korelation zwischen CINE und CS beim linksatrialen Booster-Strain in %

## 4.2.2 Bland-Altman-Analyse

Bei der Bland-Altman-Analyse wurden auf der x-Achse die Mittelwerte der jeweils in der konventionellen CINE-Bildgebung und der beschleunigten CS-CINE-Bildgebung ermittelten Strain-Werte und auf der y-Achse die Differenzen der in den beiden Sequenzen gemessenen Strain-Werte (CINE – CS-CINE) aufgetragen. Die Limits of Agreement zeigen die Grenzen des Bereichs auf, in welchem 95%, also zwei Standardabweichungen, der Differenzen der Mittelwerte liegen.

In Tabelle 4 werden die Ergebnisse der Bland-Altman-Analyse dargestellt. In den Abbildungen 9 bis 11 finden sich Bland-Altman-Diagramme, welche für alle drei Strain-Parameter die hohe Übereinstimmung der Strain-Messungen in den beiden Sequenzen veranschaulichen.

Grundsätzlich lässt sich bei der Betrachtung der Bland-Altman-Diagramme aller drei untersuchten Strain-Parameter erkennen, dass die CS-Sequenz den Strain je mehr unterschätzt, je größer der ermittelte Strain des Probanden ist.

|                         | Differenz des Mittelwerts | Limits of Agreement |
|-------------------------|---------------------------|---------------------|
| LA Reservoir-Strain (%) | 13,53                     | 29,89;-2,83         |
| LA Conduit-Strain (%)   | 8,75                      | 22,98;-5,47         |
| LA Booster-Strain (%)   | 4,37                      | 11,80;-3,07         |

*Tabelle 4: Bland-Altman-Analyse mit den Differenzen der Mittelwerte und den Limits of Agreement für die drei betrachteten Strain-Parameter*

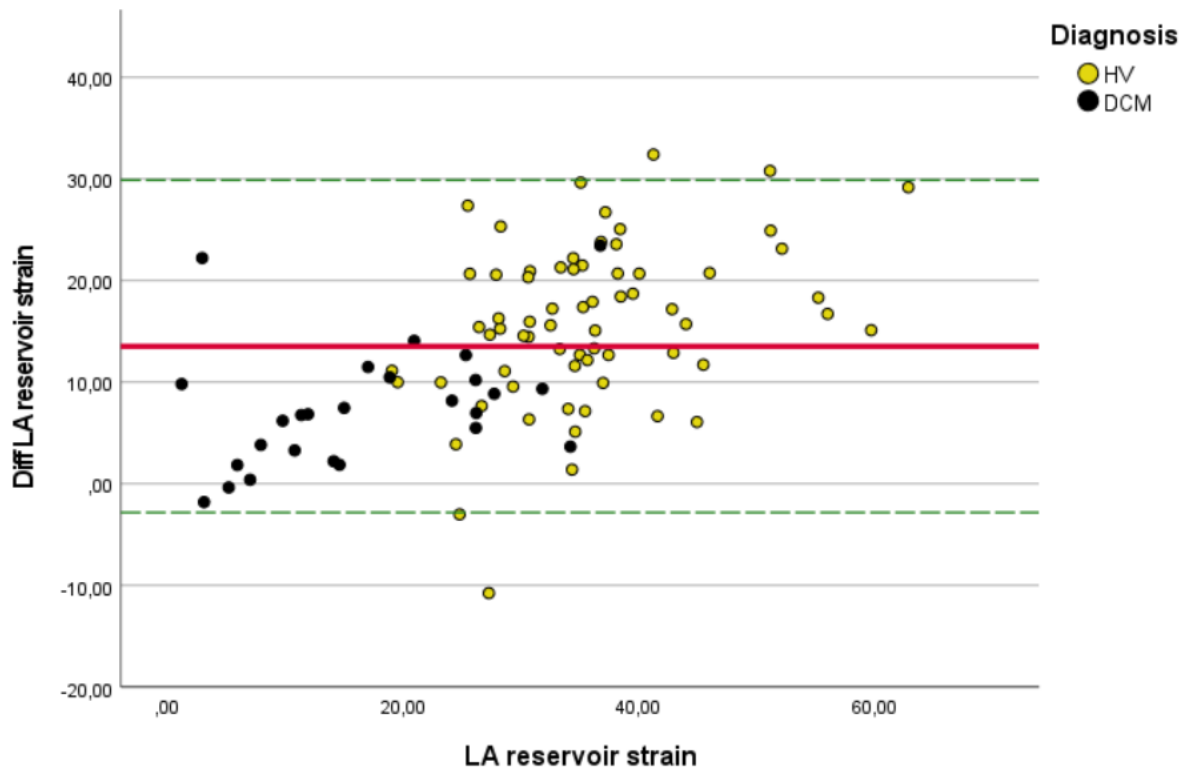


Abbildung 9: Bland-Altman-Analyse für den Vergleich zwischen CINE und CS beim linksatrialen Reservoir-Strain in %

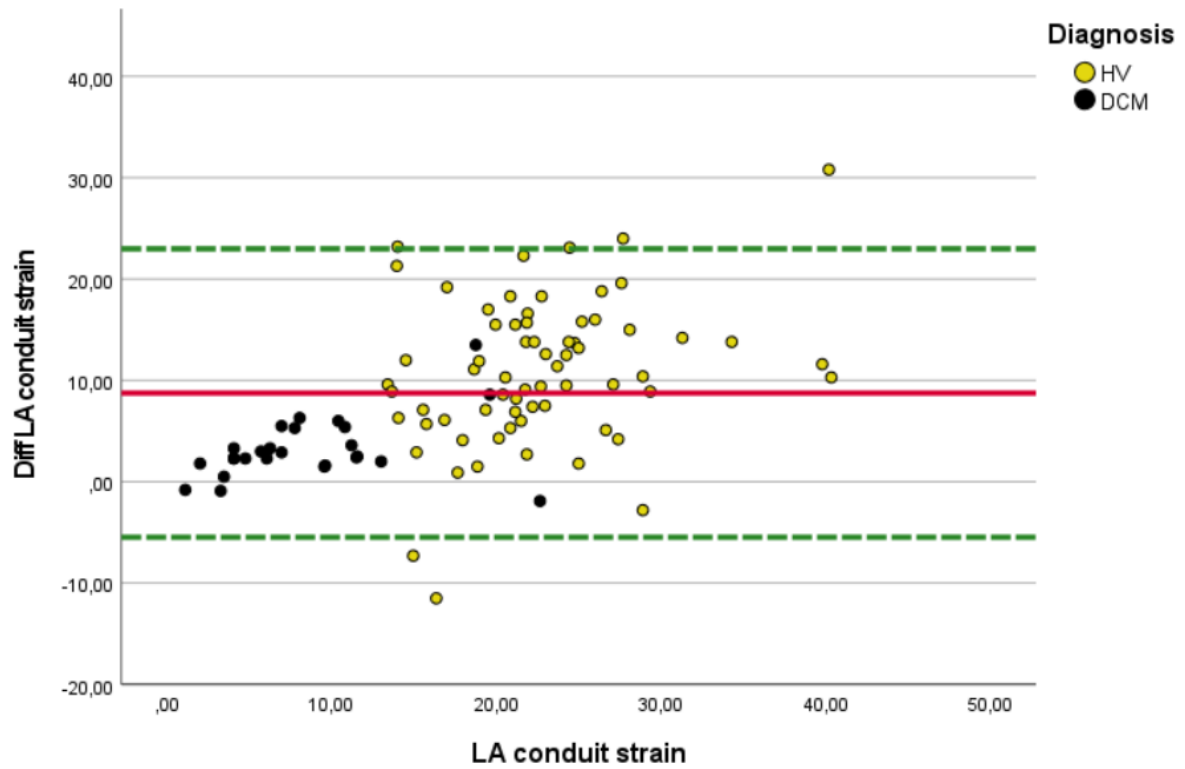


Abbildung 10 Bland-Altman-Analyse für den Vergleich zwischen CINE und CS beim linksatrialen Conduit-Strain in %

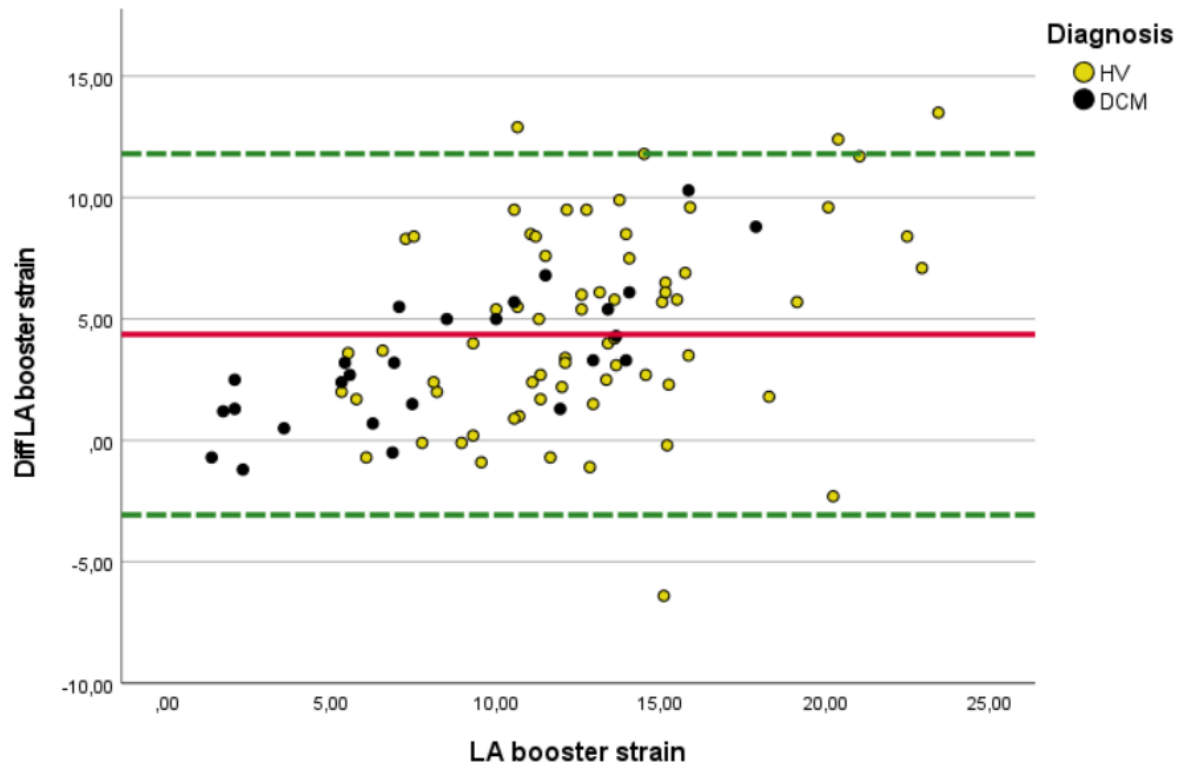


Abbildung 11: Bland-Altman-Analyse für den Vergleich zwischen CINE und CS beim linksatrialen Booster-Strain in %

### 4.3 Referenzwerte für den linksatrialen Strain bei gesunden Freiwilligen

Die ermittelten Referenzwerte für die jeweiligen linksatrialen globalen longitudinalen Strains der Reservoir-, Conduit-, -und Boosterphase in der CINE-Bildgebung und in der CS-Bildgebung für die Gesamtstudienpopulation der gesunden Freiwilligen sowie für gesunde Männer und gesunde Frauen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Sowohl beim Booster-Strain in der CINE-Bildgebung, als auch beim Booster-Strain in der CS-Bildgebung ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen feststellen.

Dagegen ließen sich sowohl beim Reservoir-Strain als auch beim Conduit-Strain unabhängig von der Art der Bildgebungssequenzen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern feststellen. Dabei wiesen Frauen signifikant höhere Strain-Werte auf als Männer.

|               | Gesamt (n=67)       | Männer (n=35)       | Frauen (n=32)       | p-Werte |
|---------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------|
| CINE GLS Res. | 43,76±11,10         | 39,01 (35.03-42,87) | 48,70 (42,38-51,73) | <0,001  |
| CINE GLS Con. | 28,00±7,85          | 25,16±6,32          | 31,12±8,27          | <0,001  |
| CINE GLS Boo. | 15,28±5,27          | 14,05±4,92          | 16,63±5,37          | 0,063   |
| CS GLS Res.   | 27,90±8,50          | 24,46±7,74          | 31,65±7,76          | <0,001  |
| CS GLS Con.   | 17,20 (13,40-19,20) | 14,47±5,56          | 18,30 (17,35-24,10) | <0,001  |
| CS GLS Boo.   | 10,52±3,99          | 9,71±3,95           | 11,41±3,90          | 0,061   |

*Tabelle 5: Referenzparameter für den linksatrialen globalen longitudinalen Strain in % bei gesunden Freiwilligen nach Geschlechtern aufgeteilt*

Zur Veranschaulichung der geschlechtsspezifischen Referenzparameter für den Strain bei den gesunden Freiwilligen sind im Folgenden in Abbildung 12 geschlechtergetrennte Boxplots des linksatrialen Reservoir-, Conduit-, und Booster-Strain bei Gesunden in der CINE-Bildgebung und in Abbildung 13 geschlechtergetrennte Boxplots des linksatrialen Reservoir-, Conduit-, und Booster-Strain bei Gesunden in der CS-Bildgebung abgebildet.

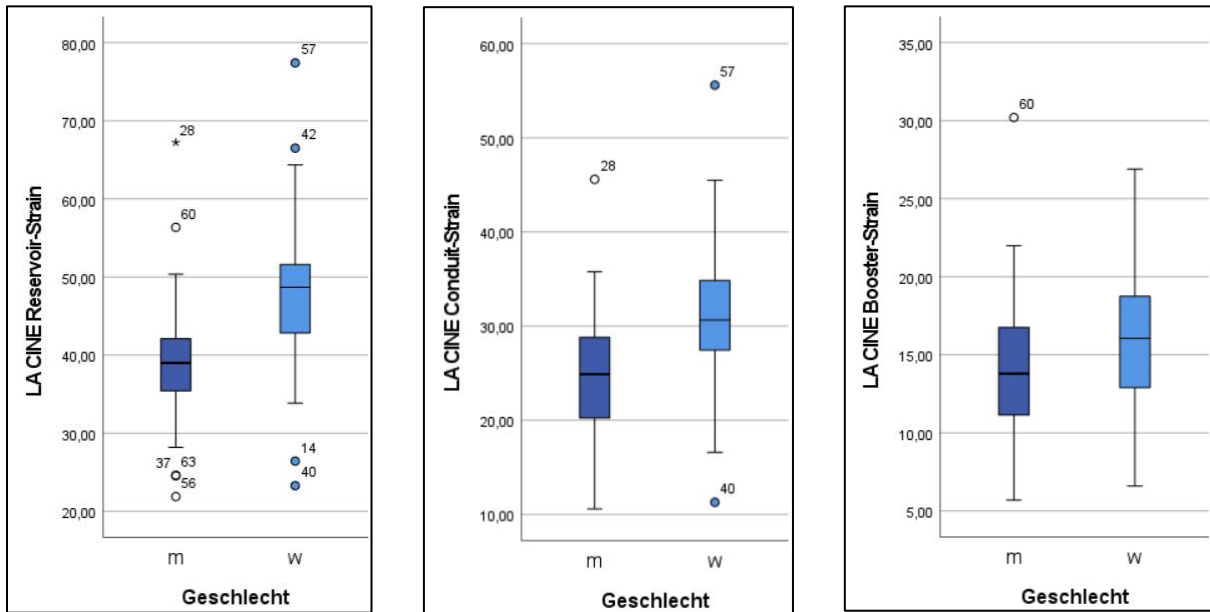


Abbildung 12: Geschlechtergetrennte Boxplots des linksatrialen Reservoir-, Conduit-, und Booster-Strain in % bei Gesunden in der CINE-Bildgebung

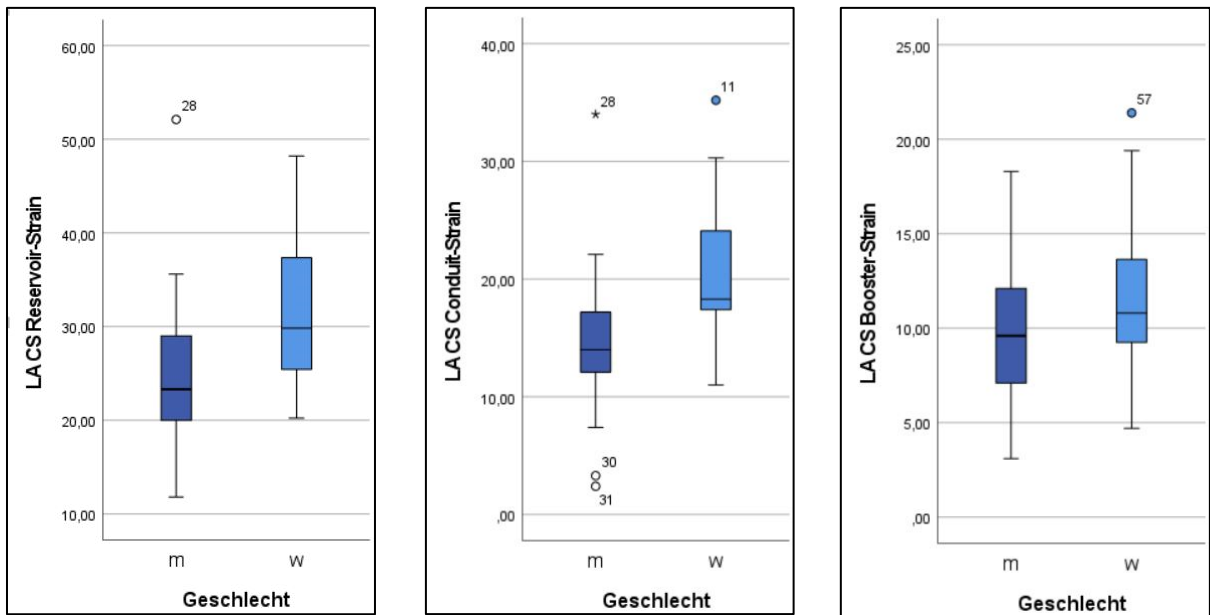


Abbildung 13: Geschlechtergetrennte Boxplots des linksatrialen Reservoir-, Conduit-, und Booster-Strain in % bei Gesunden in der CS-Bildgebung

#### 4.4 Vergleich zwischen gesunden Freiwilligen und DCM-Patienten

Sämtliche erhobene linksatriale Strain-Parameter wiesen unabhängig von der Bildgebungssequenz deutliche und statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen gesunden Freiwilligen und an DCM erkrankten Patienten auf. Bei den gesunden Freiwilligen konnten deutlich höhere Strain-Werte festgestellt werden als bei den an DCM erkrankten Patienten.

In Tabelle 6 sind die einzelnen Strain-Parameter zum Vergleich der Studienkollektive aufgeführt.

Weiterhin sollen in den Abbildungen 14 und 15 Boxplot-Diagramme die Unterschiede der Strain-Parameter zwischen gesunden Probanden und DCM-Patienten verdeutlichen.

|                     | CINE        |               |         | CS                 |                  |         |
|---------------------|-------------|---------------|---------|--------------------|------------------|---------|
|                     | Gesunde     | DCM-Patienten | p-Werte | Gesunde            | DCM-Patienten    | p-Werte |
| La Reservoir Strain | 43,76±11,10 | 20,56±11,78   | <0,001  | 27,90±8,50         | 13,04±9,58       | <0,001  |
| LA Conduit Strain   | 28,00±7,85  | 10,20±6,22    | <0,001  | 17,20(13,40-19,20) | 5,00 (3,50-9,63) | <0,001  |
| LA Booster Strain   | 15,28±5,27  | 10,07±6,00    | <0,001  | 10,52±3,99         | 6,70±3,86        | <0,001  |

*Tabelle 6: Referenzparameter für den linksatrialen globalen longitudinalen Strain in % bei gesunden Freiwilligen und DCM-Patienten nach Bildgebungssequenz aufgeteilt*

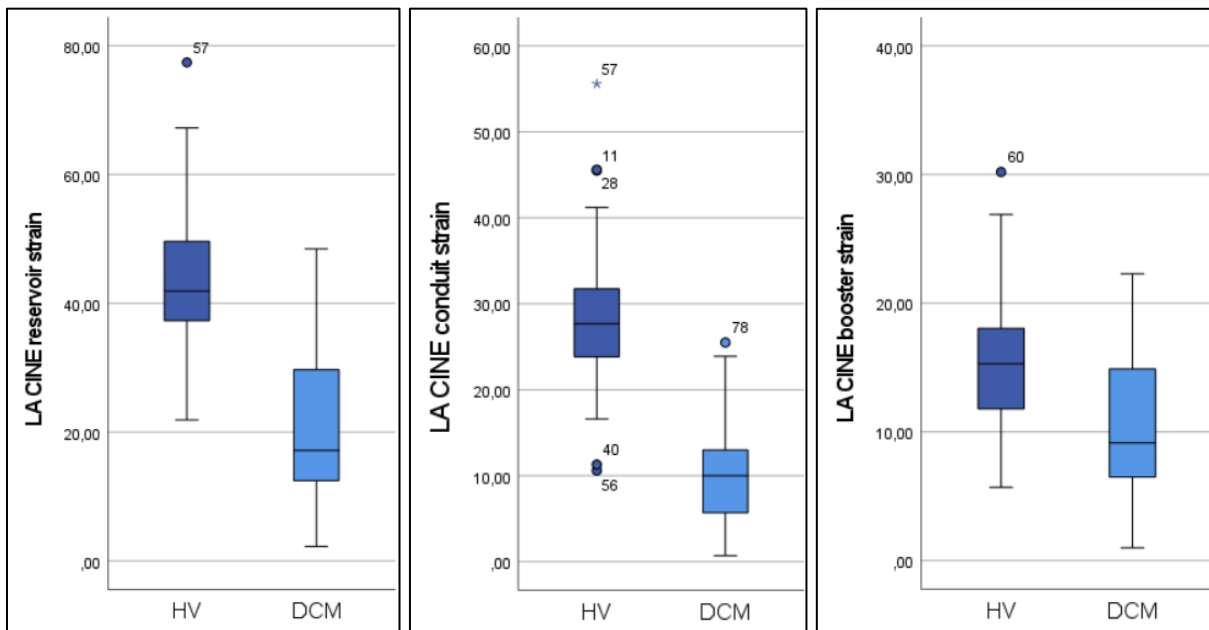


Abbildung 14: Boxplots zum Vergleich der linksatrialen Strain-Parameter in % zwischen Gesunden und DCM-Patienten in der CINE-Sequenz

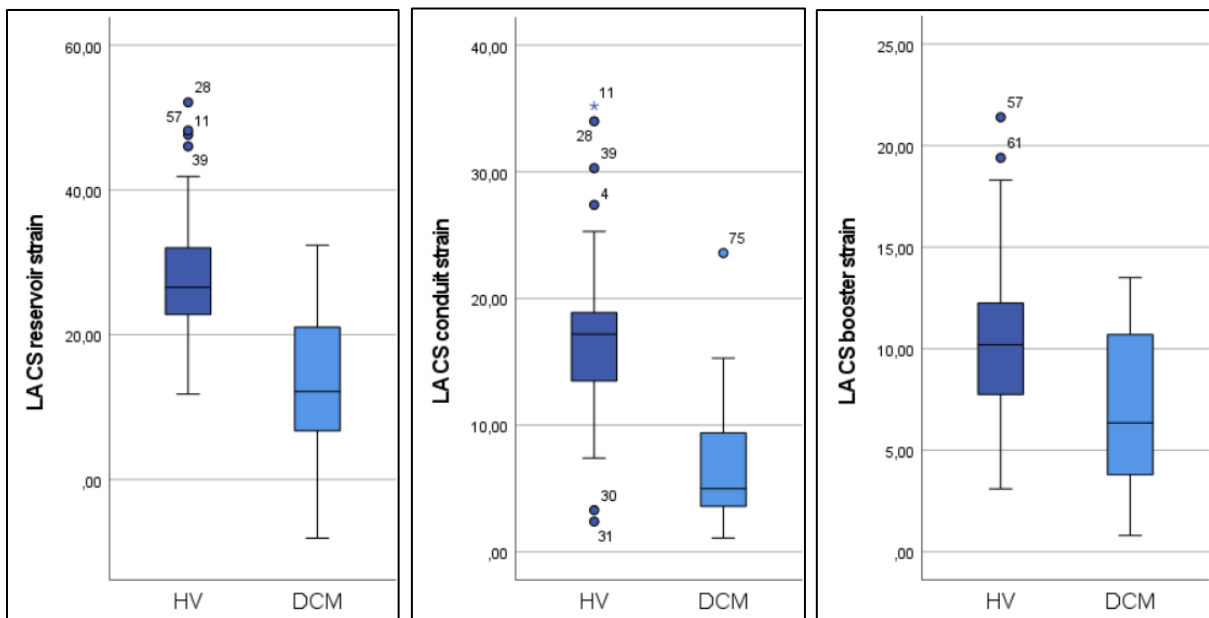


Abbildung 15: Boxplots zum Vergleich der linksatrialen Strain-Parameter in % zwischen Gesunden und DCM-Patienten in der CS-Sequenz

## **4.5 Diagnostische Trennschärfe der CINE-Sequenz und CS-CINE-Sequenz bei der Differenzierung zwischen gesunden Freiwilligen und DCM-Patienten**

Insgesamt zeigten die in der konventionellen CINE-Sequenz erhobenen Strain-Parameter im Vergleich zu den jeweiligen in der CS-CINE-Sequenz erhobenen Strain-Parameter eine geringfügig erhöhte, jedoch keine signifikant erhöhte Fähigkeit, auf, zwischen gesunden Probanden und DCM-Patienten zu unterscheiden.

Des Weiteren wies der Conduit-Strain mit einer AUC von 0,962 in der CINE-Sequenz und einer AUC von 0,911 in der CS-Sequenz von allen drei Strain-Parametern die beste diagnostische Trennschärfe auf. Der Reservoir-Strain konnte jedoch auch eine gute Fähigkeit zur Differenzierung zwischen gesunden Probanden und DCM-Patienten aufweisen (AUC CINE: 0,929; AUC CS: 0,878). Der Booster-Strain wies mit einer AUC von 0,737 in beiden Sequenzen die schwächste Fähigkeit auf, zwischen Gesund und Krank zu unterscheiden.

In der CINE-Bildgebung waren die Unterschiede der AUCs zwischen allen Strain-Parametern statistisch signifikant, während in der CS-Bildgebung lediglich der Unterschied der AUC zwischen dem Reservoir-Strain und dem Conduit-Strain keine statistische Signifikanz aufwies.

In Abbildung 16 verdeutlicht die ROC-Kurve die diagnostische Trennschärfe der einzelnen Strain-Parameter. In Tabelle 7 sind die einzelnen AUCs mit den genauen Werten zur Sensitivität und Spezifität aufgeführt.

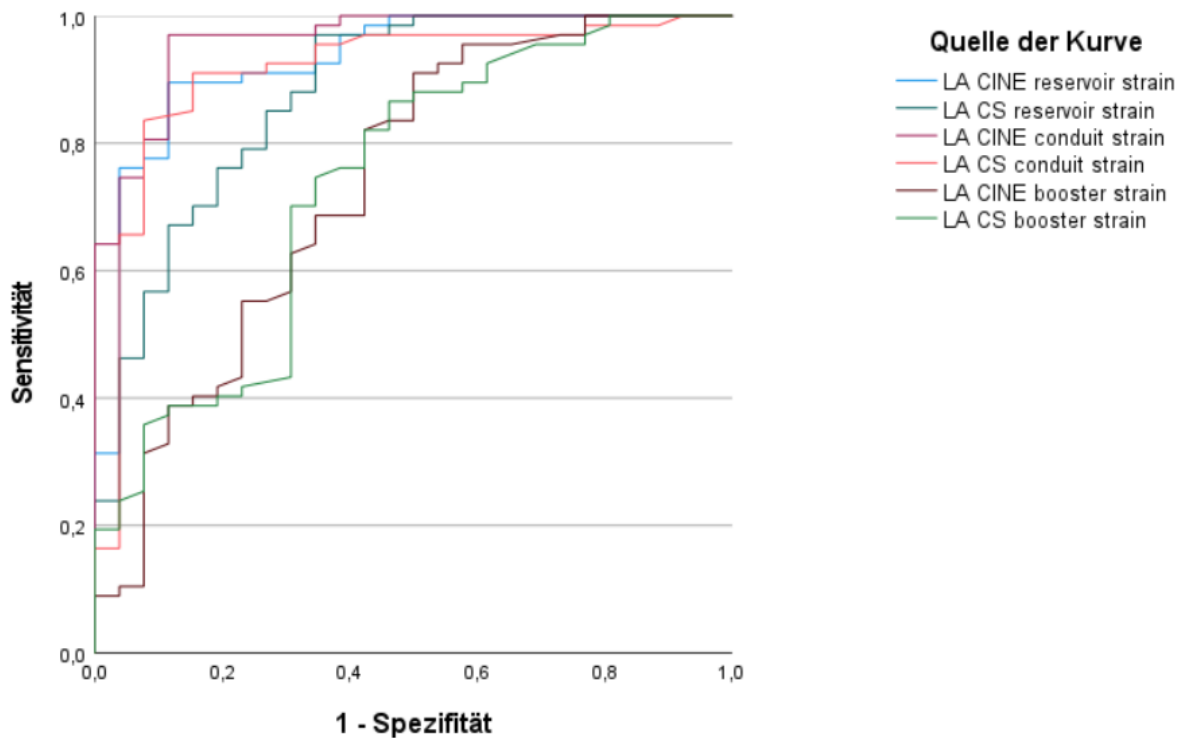


Abbildung 16: ROC-Kurve zum Vergleich der in den konventionellen und beschleunigten Sequenzen erhobenen linksatrialen Strain-Parameter hinsichtlich der Differenzierung zwischen gesunden Probanden und DCM-Patienten

|                     | CINE  |           |           | CS    |           |           | p-Werte* |
|---------------------|-------|-----------|-----------|-------|-----------|-----------|----------|
|                     | AUC   | Sens. (%) | Spez. (%) | AUC   | Sens. (%) | Spez. (%) |          |
| LA Reservoir-Strain | 0,929 | 89,6      | 88,5      | 0,878 | 97,0      | 65,4      | 0,1160   |
| LA Conduit-Strain   | 0,962 | 97,0      | 88,5      | 0,911 | 83,6      | 92,3      | 0,1275   |
| LA Booster-Strain   | 0,737 | 91,0      | 50,0      | 0,737 | 86,6      | 53,8      | 0,9931   |

Die aufgeführten Werte für Sensitivität und Spezifität sind jeweils auf den Cut-off-Wert mit dem höchsten Youden-Index bezogen.  
 \*p-Werte für den Vergleich der AUCs zwischen den konventionellen und beschleunigten Sequenzen für den jeweiligen Strain-Parameter durch den DeLong-Test

Tabelle 7: Werte der AUCs, Sensitivitäten und Spezifitäten, welche die diagnostische Trennschärfe der jeweiligen linksatrialen Strain-Parameter für die Differenzierung zwischen gesunden Freiwilligen und DCM-Patienten beschreiben

## 4.6 Inter-und Intrarater-Reliabilität

Die Interrater-Reliabilität war für die Messung der Strain-Parameter bei der beschleunigten CS-CINE-Sequenz durchgehend etwas höher als bei der Erhebung der Parameter in der konventionellen CINE-Sequenz. Lediglich beim Reservoir-Strain in der CS-Sequenz konnte eine exzellente Interrater-Reliabilität registriert werden (ICC=0,919). Der in der CINE-Sequenz gemessene linksatriale Conduit-Strain hatte mit einem ICC von 0,731 die niedrigste Interrater-Reliabilität, welche als moderat zu beurteilen ist. Die Interrater-Reliabilität für die übrigen Strain-Parameter war, unabhängig von der Bildgebungssequenz, gut.

Dagegen konnte bei der Intrarater-Reliabilität des Reservoir-Strain und des Conduit-Strain eine durchgehend exzellente Intrarater-Reliabilität bei beiden Bildgebungssequenzen registriert werden. Beim Booster-Strain war es allerdings umgekehrt, wo die Messung in der CS-CINE-Sequenz eine exzellente Intrarater-Reliabilität aufwies, und die Messung in der CINE-Sequenz lediglich eine gute.

In Tabelle 6 sind die einzelnen Intraklassenkorrelationskoeffizienten im Einzelnen aufgeführt.

|   | Interrater-Reliabilität |       | Intrarater-Reliabilität |       |
|---|-------------------------|-------|-------------------------|-------|
|   | CINE                    | CS    | CINE                    | CS    |
| LA Reservoir-Strain   | 0,844                   | 0,919 | 0,985                   | 0,983 |
| LA Conduit-Strain   | 0,731                   | 0,866 | 0,973                   | 0,942 |
| LA Booster-Strain   | 0,829                   | 0,876 | 0,892                   | 0,953 |
| Sämtliche Intraklassenkorrelationskoeffizienten weisen ein $p < 0,001$ auf. |                         |       |                         |       |

*Tabelle 8: Intraklassenkoeffizienten der Interrater-Reliabilitäten sowie Intrarater-Reliabilitäten der jeweiligen linksatrialen Strain-Parameter*

## 5 Diskussion

### 5.1 Überblick über die wichtigsten Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden bei gesunden Freiwilligen und bei an einer DCM erkrankten Patienten linksatriale globale Reservoir-, Conduit-, und Booster-Strain Parameter sowohl in der konventionellen CINE-Sequenz, als auch in der beschleunigten CS-CINE-Sequenz, erhoben.

Der Vergleich zwischen in der CINE-Sequenz und der CS-CINE-Sequenz erhobenen linksatrialen Strain-Werte ergab für alle drei untersuchten Strain-Parameter signifikant niedrigere Werte bei den Messungen in der CS-CINE-Sequenz. Dabei konnte festgestellt werden, dass je größer der Strain-Wert ist, desto deutlicher auch die Unterschätzung dieses Strain-Wertes durch die CS-CINE-Sequenz ausfällt. Die Unterschätzung des Strains durch CS fand bei gesunden Probanden also in einem größeren Ausmaß statt als bei an DCM erkrankten Patienten. Jedoch konnte bei allen drei untersuchten Strain-Parametern eine starke Korrelation zwischen den in der CINE-Sequenz und der CS-CINE-Sequenz ermittelten Strain-Werten festgestellt werden.

Weiterhin wurden für den linksatrialen globalen Reservoir-, Conduit, und Booster-Strain Referenzwerte bei gesunden Probanden und krankheitsspezifische Werte bei an einer DCM erkrankten Patienten ermittelt. Dabei zeigten an einer DCM erkrankte Patienten bei allen drei untersuchten linksatrialen Strain-Parametern signifikant niedrigere Werte.

Auch wurden geschlechtsabhängige Unterschiede des linksatrialen Strains bei gesunden Freiwilligen beleuchtet. Dabei zeigten sich bei allen Strain-Parametern außer beim Booster-Strain, signifikante Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden.

Darüber hinaus fand sich bei dem Vergleich der diagnostischen Trennschärfe zwischen gesunden Probanden und DCM-Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen der CINE-Sequenz und der CS-CINE-Sequenz.

Schließlich wurde im Rahmen dieser Arbeit untersucht, wie hoch die Untersucherabhängigkeit bei der Ermittlung von linksatrialen Strain-Parametern bei den verschiedenen MR-Sequenzen ist, und wie sehr die Einschätzung des Untersuchers im Moment der Untersuchung eine Rolle spielt, wobei auch hier Unterschiede zwischen konventionellen und beschleunigten MR-Sequenzen beleuchtet werden. Dabei konnte insgesamt eine gute Reproduzierbarkeit bei der Erhebung linksatrialer Strains in beiden Sequenzen festgestellt werden.

Im Folgenden sollen die wichtigsten Ergebnisse und Erkenntnisse dieser Arbeit weiter ausgeführt, diskutiert und in die bestehende Literatur eingeordnet werden.

## **5.2 Vergleich zwischen der konventionellen CINE-Bildgebung und der beschleunigten CS-CINE-Bildgebung**

Da die CS-Technik der Bildbeschleunigung eine viel geringere Untersuchungszeit ermöglicht als konventionelle MR-Sequenzen, und man diese Vorteile auch auf die CINE-Bildgebung übertragen kann, besitzt diese Technik ein hohes Potenzial für den Einzug in die klinische Routine. Insbesondere ältere und an kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankungen leidende Menschen können von der kürzeren Untersuchungszeit profitieren. Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte, wie bei Altmann et al. (85), welche dieselben CS-CINE-Sequenzen wie in der vorliegenden Arbeit verwendeten, durch den Einsatz von CS-CINE-Sequenzen die mittlere Aufnahmezeit im Vergleich zu konventionellen CINE-Sequenzen um 69% reduziert werden.

Jedoch muss, quasi als Voraussetzung für die Implementierung der CS-CINE-Sequenzen in den klinischen Alltag, im Rahmen zahlreicher Untersuchungen analysiert und geprüft werden, ob in CS-CINE-Sequenzen erhobene Parameter auch wirklich reproduzierbar und mit den in konventionellen CINE-Sequenzen erhobenen Parametern vergleichbar sind, auch um die diagnostische Qualität von CS-CINE-Aufnahmen sicherzustellen. Die vorliegende Arbeit untersucht hierbei die linksatrialen Reservoir-, Conduit-, und Booster-Strain-Parameter.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass für sämtliche linksatriale Strain-Parameter in der CS-CINE-Sequenz signifikant niedrigere Werte ermittelt wurden als in der CINE-Sequenz. Jedoch konnten für alle drei linksatrialen Strain-Parameter starke Korrelationen zwischen der CINE-Sequenz und der CS-CINE-Sequenz festgestellt werden.

Wie bereits in der Literatordiskussion erwähnt, ermittelten Zhang et al. (87) im Rahmen einer 2023 veröffentlichten Untersuchung mit CMR-FT und CVI42 unter anderem globale linksatriale Strain-Parameter in der CINE-Sequenz und der CS-CINE-Sequenz. Dabei stellten sie, anders als bei der vorliegenden Arbeit, keinen signifikanten Unterschied zwischen den in der CINE- und CS-CINE-Sequenz ermittelten atrialen Strain-Werten fest. Dies gilt für beide von Zhang et al. verwendeten CINE-Sequenzen, also sowohl für die CINE-Sequenz mit der gängigen zeitlichen Auflösung von 22,1 ms - 44,3 ms im Vierkammerblick und 24,9 ms - 47,1 ms im Zweikammerblick sowie 25 rekonstruierten Phasen/Herzzyklus, als auch für die CINE-Sequenz, die eine zeitliche Auflösung von 11,1 ms - 19,4 ms im Vierkammerblick und Zweikammerblick sowie 60 rekonstruierten Phasen/Herzzyklus aufweist. Auch konnten Zhang et al. eine starke Korrelation zwischen den entsprechenden Reservoir-Strains und Conduit-Strains feststellen, was mit den in der vorliegenden Untersuchung ermittelten Ergebnissen einhergeht, wobei die Korrelation zwischen der CINE-Sequenz und der CS-CINE-Sequenz beim Booster-Strain lediglich moderat ausfiel, anders als in der vorliegenden Arbeit, wo auch beim Booster-Strain eine starke Korrelation festgestellt werden konnte.

Allerdings ist hervorzuheben, dass sich die Studie von Zhang et al. in einigen Punkten von der vorliegenden Arbeit unterscheidet, was die unterschiedlichen Ergebnisse erklären könnte. Zunächst unterscheiden sich die zum Vergleich herangezogenen Studienpopulationen fundamental. Während bei Zhang et al. die Studienpopulation aus lediglich 29 gesunden und jungen Chinesen besteht, wurden in der vorliegenden Untersuchung eine Studienpopulation von 93 überwiegend kaukasischen Probanden, darunter 67 gesunde Freiwillige und 26 an einer DCM erkrankten Patienten mit einer deutlich breiteren Altersstruktur zum Vergleich zwischen CINE-Sequenz und CS-CINE-Sequenz herangezogen. Ein weiterer wichtiger Unterschied besteht in den unterschiedlichen zeitlichen Auflösungen und Beschleunigungsfaktoren der in der

Untersuchung von Zhang et al. und der vorliegenden Arbeit verwendeten CS-CINE-Sequenzen.

Ob sich die Ergebnisse von Zhang et al. mit den Ergebnissen aus dieser Studie angesichts dieser zahlreichenden und gravierenden Unterschiede vergleichen lassen können, ist fraglich. Diese Problematik verdeutlicht die Notwendigkeit einer Etablierung von Standardisierungen und der Durchführung weiterer Untersuchungen bezüglich dieser Fragestellung.

Darüber hinaus gibt es Studien, welche ventrikuläre Strains in der CS-Bildgebung ermittelt und mit Messungen in der konventionellen CINE-Bildgebung verglichen haben. Allerdings ist auch hier die Datenlage dünn und auch teilweise widersprüchlich.

So ist die bereits besprochene Studie von Chen et al. (81) zu erwähnen, in welcher mit der CMR-FT-Software CVI42 unter anderem auch mit dem GCS-Strain, dem GRS-Strain und dem GLS-Strain drei verschiedene ventrikuläre Strains sowohl in der CS-CINE-Bildgebung, als auch in der CINE-Bildgebung erhoben und miteinander verglichen wurden.

Chen et al. konnten beobachten, dass die Werte sämtlicher in der CS-CINE-Bildgebungssequenz gemessenen ventrikulären Strain-Parameter unterschätzt werden, beziehungsweise im Vergleich zu den in der CINE-Bildgebung erhobenen Werten signifikant niedriger sind. Insofern, überträgt man diese Beobachtung auf atriale Strain-Messungen, lässt sich diese Erkenntnis mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vereinbaren. Jedoch kamen Chen et al. ebenfalls zu der Erkenntnis, dass die in der CS-CINE-Sequenz erhobenen Werte für den GCS und GRS nur moderat mit den jeweiligen in der CINE-Sequenz akquirierten Werte korrelieren, während die Werte für den GLS eine schlechte Korrelation vorweisen, was wiederum nicht mit den Beobachtungen dieser Arbeit, welche jedoch ausschließlich den atrialen GLS betrachtet hat, vereinbar ist.

Im Gegensatz zu Cheng et al. haben Kido et al. (86), welche in ihrer Studie unter den ventrikulären Strains lediglich den GCS betrachteten, und ebenfalls die CMR-FT-Software CVI42 verwendet haben, die Beobachtung gemacht, dass sich der in der CS-CINE-Sequenz gemessene GCS-Strain nicht signifikant von dem in der CINE-Sequenz ermittelten GCS-Strain unterscheidet. Dies widerspricht den Erkenntnissen

der vorliegenden Arbeit, vorausgesetzt man überträgt die Erkenntnisse aus den Betrachtungen ventrikulärer Strains auf atriale Strains. Allerdings muss bei der Betrachtung der Publikation von Kido et al. darauf hingewiesen werden, dass Kido et al. die CS-CINE-Sequenz prospektiv EKG-getriggert und nicht retrospektiv EKG-getriggert durchführten. Auch wurden bei Kido et al., ebenfalls anders als bei der vorliegenden Arbeit, 1,5 Herzzyklen erfasst, um eine nicht ausreichende Erfassung der Enddiastole zu vermeiden.

Auch muss beachtet werden, dass sich die Studien von Chen et al. und Kido et al. unter anderem darin unterscheiden, dass die Studienpopulation von Chen et al. ausschließlich aus Probanden besteht, welche nicht von einer kardiovaskulären Erkrankung betroffen sind, während die Studienpopulation von Kido et al. ausschließlich aus Probanden besteht, die vorwiegend an einer KHK, jedoch auch an Kardiomyopathien und Vitien leiden.

Im Rahmen dieser Studie wurde zur Untersuchung der Beziehung zwischen dem Strain in der CINE-Bildgebung und dem Strain in der CS-CINE-Bildgebung die gesamte Studienpopulation herangezogen, welche schließlich vorwiegend aus gesunden Probanden und auch aus DCM-Patienten besteht. Dies und die möglicherweise fehlende Übertragbarkeit von Erkenntnissen aus Untersuchungen ventrikulärer Strains auf Ergebnisse der Untersuchungen atrialer Strains könnten mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Ergebnisse sein, die die vorliegende Studie sowie die beiden anderen Studien voneinander unterscheiden.

Grundsätzlich ist als möglicher Grund für die Unterschätzung der Strain-Werte in der CS-CINE-Sequenz die sich nicht auf demselben Niveau befindliche Bildqualität zu nennen, welche diese Sequenz im Vergleich zu der CINE-Sequenz besitzt. Dies erschwert unter anderem die Erfassung der epi- und endokardialen Konturen des ohnehin sehr dünnwandigen Atriums, was zu Messfehlern führen könnte. Jedoch erklärt dies allein möglicherweise nicht die Tatsache, dass die Werte für sämtliche linksatriale Strain-Parameter in der CS-CINE-Bildgebung signifikant niedriger sind als in der CINE-Bildgebung.

Von Chen et al. (81) wird diesbezüglich der Gedanke geäußert, dass sich aufgrund des sich bei der CS-CINE-Bildgebung stark von der konventionellen CINE-Bildgebung unterscheidenden Prozesses der Aufnahmetechnik, der Datenakquisition und der

Bildrekonstruktion die in den beschleunigten und konventionellen Sequenzen erhobenen Strain-Werte stark unterscheiden können. Dies könnte zumindest die signifikante und offensichtliche Unterschätzung des Strains in der CS-CINE-Bildgebung erklären.

Kido et al. (86) heben diesbezüglich den Einfluss der Regularisierung im Rahmen der Bildrekonstruktion der CS-CINE-Sequenzen auf die räumliche und zeitliche Auflösung der entstehenden MR-Bilder hervor, welche eine Unterschätzung des Strains in der CS-CINE-Sequenz bewirken könnte.

Interessanterweise konnten in Bereichen der kardiovaskulären Bildgebung außerhalb der CINE-Bildgebung, wie beispielsweise bei der 4D-Flussmessung, ebenfalls Unterschiede zwischen Messungen bestimmter Parameter in der konventionellen Bildgebung und der mit CS beschleunigten Bildgebung festgestellt werden. So stellten Varga-Szemes et al. fest, dass der mit 4D-Flussmessung in der CS-Bildgebung festgestellte intrakardiale Blutfluss um etwa 10% im Vergleich zu entsprechenden Messungen in konventionell beschleunigten Sequenzen unterschätzt wird. Varga-Szemes et al. vermuten als Ursache unter anderem ein erhöhtes Signalrauschen im Rahmen der CS-Bildgebung (92, 93). Dies könnte auch bei der CS-CINE-Bildgebung ein weiterer Grund für die Unterschätzung des Strains darstellen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde zudem festgestellt, dass sich die in den unterschiedlichen Sequenzen ermittelten Strains je stärker voneinander unterscheiden, beziehungsweise dass der in der CS-CINE-Sequenz erhobene Strain je mehr unterschätzt wird, je größer die Strains sind, die miteinander verglichen werden, was sich somit also insbesondere bei gesunden Probanden niederschlägt. Diese Beobachtung stützt die These, dass die in der CS-CINE-Sequenz erhobenen Strain-Parameter systematisch unterschätzt werden.

Jedoch ist die starke Korrelation der jeweils in der CS-CINE und CINE-Sequenz erhobenen linksatrialen Strain-Parameter nochmal besonders hervorzuheben. Diese Beobachtung stimmt mit den Erkenntnissen aus in der Literatordiskussion erwähnten Studien, welche eine gute Übereinstimmung und exzellente Korrelation bei ventrikulären funktionellen und volumetrischen Parametern zwischen CINE-Sequenzen und CS-CINE-Sequenzen festgestellt haben, wie etwa eine Studie von

Vermersch et al. (80), überein, auch wenn im Rahmen dieser Studien der Strain nicht untersucht wurde.

In diesem Zusammenhang ist die Studie von Altmann et al. (85) hervorzuheben, welche zwar ebenfalls nicht den atrialen Strain, jedoch unter anderem andere linksatriale funktionelle und insbesondere auch volumetrische Parameter auf die Vergleichbarkeit der Erhebung dieser Parameter zwischen CINE-Sequenzen und CS-CINE-Sequenzen bei gesunden Freiwilligen und DCM-Patienten untersuchten. Auch Altmann et al. stellten dabei für fast alle untersuchten Parameter signifikante Unterschiede fest, wobei jedoch zum einen diese Parameter in der CS-CINE-Sequenz nicht systematisch unterschätzt wurden, und zum anderen diese Unterschiede von Altmann et al. als klinisch nicht relevant beurteilt wurden. Jedoch stellten auch Altmann et al. für alle untersuchten funktionellen und volumetrischen Parameter eine große Übereinstimmung und starke Korrelation zwischen den jeweils in der CINE- und CS-CINE-Sequenz erhobenen Parameter fest, was im Einklang mit den Resultaten der vorliegenden Arbeit steht, vorausgesetzt, man kann die Erkenntnisse bezüglich der untersuchten funktionellen und volumetrischen atrialen Parameter auf atriale Strain-Parameter übertragen.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass sich die in der vorliegenden Arbeit herausgearbeitete starke Korrelation und Übereinstimmung zwischen in der CINE-Sequenz und der CS-CINE-Sequenz erhobenen linksatrialen Strain-Parameter grundsätzlich, jedoch nicht eindeutig und unbestritten, in der bereits publizierten Literatur wiederfinden. Jedoch muss klar betont werden, dass die bereits publizierte Literatur hauptsächlich andere Fragestellungen behandelt, also überwiegend andere funktionelle Parameter als den Strain betrachtet und überwiegend auch ventrikuläre und nicht atriale Parameter untersucht.

Allerdings bleibt die Frage offen, warum andere quantitative kardiale Parameter, wie etwa atriale und ventrikuläre Volumina, die in der CS-CINE-Sequenz ermittelt wurden, nicht, wie die hier ermittelten Strain-Parameter, systematisch unterschätzt werden. Ein möglicher Erklärungsansatz ist die Tatsache, dass sich die Erhebung dieser unterschiedlichen kardialen Funktionsparameter in der CMR fundamental unterscheidet. Während beispielsweise die Erhebung volumetrischer Parameter auf

dem Messen einer Fläche über einen bestimmten Zeitraum hinweg basiert, werden bei der Ermittlung des Strain im Rahmen des Feature-Trackings bestimmte Grenzpunkte im Bild verfolgt.

Letztendlich wird die Klärung dieser Frage die Durchführung weiterer Studien und Untersuchungen erfordern.

### **5.3 Referenzwerte und geschlechtsabhängige Unterschiede bei gesunden Probanden in der CINE-Bildgebung**

Die in dieser Arbeit ermittelten mittleren Referenzwerte für gesunde Probanden in der Gesamtstudienpopulation sowie einzeln betrachtet sowohl in der Gruppe der männlichen Probanden als auch in der Gruppe der weiblichen Probanden liegen für nahezu alle linkstrialen Strain-Parameter innerhalb der einfachen Standardabweichung der in der Studie von Truong et al. (165) herausgearbeiteten Normalwerte. Nur der Mittelwert des Reservoir-Strains bei Frauen liegt um den Wert 0,03% über der einfachen Standardabweichung des von Truong et al. ermittelten entsprechenden Referenzwerts. In der bereits in der Literatordiskussion erwähnten Studie von Truong et al. kommt mit CVI42 dieselbe Feature-Tracking-Software zum Einsatz, mit welcher auch in dieser Arbeit die linkstrialen Strain-Parameter ermittelt wurden, wenn auch in einer älteren Version.

Allerdings fällt im Vergleich zu Truong et al. auf, dass die ermittelten mittleren Referenzwerte im Vergleich zu den in dieser Arbeit herausgearbeiteten Werte höher sind, und zwar für alle linkstrialen Strainparameter in der Gesamtstudienpopulation, in der Population der Männer und insbesondere in der Population der Frauen. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist die unterschiedliche Zusammensetzung der Studienpopulation. Während in der Untersuchung dieser Arbeit die Studienpopulation der gesunden Probanden mit einem Medianalter von 27 Jahren und einem Interquartilsabstand von 24 Jahren bis 32 Jahren vor allem jüngere Altersgruppen repräsentiert, beträgt das Medianalter bei Truong et al. 42 Jahre und der Interquartilsabstand 30 Jahre bis 53 Jahre, womit in der Studie von Truong et al. auch ältere Altersgruppen in einem ausgeprägteren Maße repräsentiert sind.

Dies ist in Bezug auf die höheren Strain-Werte, die in dieser Arbeit ermittelt wurden, vor allem aus dem Grund relevant, dass es Hinweise darauf gibt, dass sich der Strain mit dem Alter verändert, wobei sich hier die Datenlage als sehr dünn und kontrovers erweist (155, 165, 179, 185-187).

Aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der Studienpopulation der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie auf die verschiedenen Altersgruppen, welche sich insbesondere durch eine überaus geringe Repräsentation der älteren Altersgruppen äußert, kann die vorliegende Arbeit bezüglich der Veränderungen des linksatrialen Strain im Alter keine Position beziehen, was eine wesentliche Limitation dieser Arbeit darstellt.

Zudem liegen sämtliche hier ermittelten mittleren Referenzwerte für linksatriale Strain-Werte der Gesamtpopulation, der Männer und der Frauen innerhalb der einfachen Standardabweichung der in von Gao et al. (179) publizierten Normwerte bei gesunden chinesischen Probanden. Gao et al. verwendeten, genau wie Truong et al. (165) sowie Zhang et al. (87), mit CVI ebenfalls dieselbe Feature-Tracking-Software, die auch in dieser Arbeit Verwendung fand. Auch bei Gao et al. sind die Referenzwerte für den linksatrialen Reservoir-Strain und Conduit-Strain höher als in dieser Arbeit, interessanterweise sind jedoch die Referenzwerte für den Booster-Strain etwas niedriger als in der vorliegenden Arbeit.

Diese Unterschiede lassen sich möglicherweise ebenfalls mit der unterschiedlichen Altersstruktur der Studienpopulationen erklären. Im Falle des Vergleichs mit der Publikation von Gao et al. kommt auch die Tatsache hinzu, dass die Studienpopulation bei Gao et al. mit 408 gesunden Probanden um ein Vielfaches höher ist als in dieser Arbeit. Ein weiterer möglicher Grund könnten auch die verschiedenen Ethnien in den Studienpopulationen sein. Während die Studienpopulation bei Gao et al. aus gesunden Chinesen besteht, setzt sich die Studienpopulation der hier publizierten Arbeit überwiegend aus gesunden Kaukasiern zusammen. Wie bereits in der Literaturdiskussion erwähnt, wurde bereits publiziert, dass die ethnische Herkunft einen Einfluss auf die atriale Funktion haben kann (180).

Zhang et al. (87) untersuchten, ähnlich wie Gao et al. (179), atriale Strains bei chinesischen Freiwilligen und verwendeten, wie Truong et al. (165) sowie Gao et al., mit CVI42 dieselbe CMR-FT Software, welche auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, jedoch ermittelten sie für den Reservoir- und den Conduit-Strain weitaus höhere Werte als Truong et al., Gao et al., und die vorliegende Untersuchung (87). Allerdings ist die Studienpopulation bei Zhang et al. mit 29 Probanden wesentlich kleiner als die Studienpopulation, die in der vorliegenden Untersuchung, aber auch bei Truong et al. sowie bei Gao et al., untersucht wurde, was eine mögliche Erklärung für die starken Abweichungen sein könnte.

Die in dieser Arbeit publizierten mittleren Referenzwerte für den linksatrialen Strain weichen im wesentlichen Maße von den von Kowallick et al. (170) und Peng et al. (178) veröffentlichten Referenzwerten ab.

Ausschließlich die hier ermittelten mittleren Referenzwerte für den Conduit-Strain in der Gesamtpopulation liegen innerhalb der einfachen Standardabweichung der von Kowallick et al. publizierten Normwerte, insgesamt sind die Werte dieser Arbeit deutlich höher als bei Kowallick et al. Eine mögliche Erklärung ist neben der mit 16 Probanden recht kleinen Studienpopulation bei Kowallick et al. die andere Feature-Tracking-Software, welche im Rahmen der Untersuchung von Kowallick et al. verwendet wurde. Kowallick et al. setzten eine Software von TomTec Imaging Systems ein.

Auch Peng et al. (178), die in ihrer Studie lediglich den Reservoir-Strain ermittelten, verwendeten mit Medis 3.0 eine andere Feature-Tracking-Software als in der vorliegenden Arbeit. Auch dies ist eine mögliche Ursache für die Tatsache, dass die hier herausgearbeiteten mittleren Normwerte für die linksatrialen Reservoir-Strain-Parameter in einem erheblichen Maße von den von Peng et al. publizierten Strain-Referenzwerten abweichen. So sind bei Peng et al., ähnlich wie bei Kowallick et al., die Werte deutlich niedriger. Lediglich die hier bestimmten mittleren Normwerte für den linksatrialen Reservoir-Strain bei Männern liegen innerhalb der einfachen Standardabweichung der von Peng et al. herausgearbeiteten mittleren Normwerte des entsprechenden Parameters.

Leng et al. (181) verwendeten für ihre Studie ebenfalls Medis, allerdings in der Version 2.0, und auch bei Leng et al. fallen die bei gesunden Freiwilligen ermittelten linksatrialen Strain-Werte wesentlich geringer aus als in dieser Arbeit. Lediglich die in dieser Arbeit ermittelten mittleren Normwerte des Booster-Strains in der Studienpopulation der gesunden Freiwilligen liegen innerhalb der einfachen Standardabweichung der von Leng et al. publizierten mittleren Normwerte des Booster-Strains in der entsprechenden Studienpopulation.

In dieser Arbeit zeigten sich bei der Betrachtung des linksatrialen Reservoir-Strains und des linksatrialen Conduit-Strains signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen, wobei die Werte bei Frauen deutlich höher waren. Der linksatriale Booster-Strain war bei Frauen zwar ebenfalls höher als bei Männern, jedoch konnte hier keine statistische Signifikanz festgestellt werden.

Die diesbezüglich im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse lassen sich nur teilweise mit der bisher publizierten Literatur decken. Bei Peng et al. (178) und Gao et al. (179) wurden bei allen linksatrialen Strain-Parametern signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen festgestellt, wobei Frauen, ähnlich wie in dieser Arbeit, deutlich höhere Strain-Werte vorwiesen.

Bei Truong et al. (165) hingegen wurden bei Frauen zwar höhere Strain-Werte gemessen als bei Männern, jedoch konnten hier bei keinem Strain-Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern nachgewiesen werden.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Einordnung der in dieser Arbeit ermittelten Referenzwerte für die linksatrialen Strain-Parameter bei gesunden Probanden in die Ergebnisse der bereits publizierten Untersuchungen die bereits bei der Betrachtung der bestehenden Literatur entstehende Tendenz bestätigt, dass die herausgearbeiteten Referenzwerte sehr stark von verschiedenen Faktoren, zu welchen die verwendete Feature-Tracking-Software sowie Geschlecht, Alter, Ethnie und Zusammensetzung der Studienteilnehmer gehören, abhängen, und dass aus diesem Grund die Datenlage noch sehr ambivalent, kontrovers und dünn ist, sodass zu diesem Sachverhalt noch weitere Untersuchungen notwendig sein werden.

Die Tatsache, dass die ermittelten Strain-Referenzwerte unter anderem offensichtlich stark von der verwendeten CMR-FT-Software abhängen, zeigt die Notwendigkeit für eine Standardisierung der Datenerhebung bezüglich der Untersuchung des Strains. Es wurden bisher bereits einige Untersuchungen durchgeführt, im Rahmen welcher die gängigen CMR-FT-Softwares bezüglich der ventrikulären Strains untersucht wurden, wobei ermittelt werden konnte, dass die Übereinstimmungen zwischen den CMR-FT-Softwares beim linksventrikulären GLS und GCS recht hoch waren, jedoch beim linksventrikulären GRS und beim rechtsventrikulären GLS und GRS deutliche Limitationen aufwiesen (268-270).

Nach bestem Wissen gibt es noch keine Veröffentlichung, welche verschiedene CMR-FT-Softwares bezüglich der Ermittlung von linksatrialen Strains untersucht hat. Jedoch könnten die teils deutlichen Unterschiede bei der Erhebung der ventrikulären Strains ein Hinweis darauf sein, dass es auch bei der Ermittlung von atrialen Strains relevante Unterschiede zwischen den CMR-FT-Softwares geben könnte.

#### **5.4 Strain-Werte bei DCM-Patienten in der CINE-Bildgebung**

Die in dieser Arbeit bestimmten mittleren Werte für den Reservoir-Strain, den Conduit-Strain und den Booster-Strain bei DCM-Patienten liegen alle innerhalb des Interquartilsabstands der von Raafs et al. (35) ermittelten Strain-Werte. Dennoch sind bei Raafs et al. die Werte für alle drei Strain-Parameter, insbesondere für den Reservoir-Strain und den Booster-Strain, höher als die in dieser Arbeit bestimmten Strain-Werte.

Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass Raafs et al. mit Medis QStrain eine andere Feature-Tracking Software verwendet haben als in dieser Publikation. Weiterhin ist die Studienpopulation bei Raafs et al. mit 488 Probanden deutlich größer als die Studienpopulation der vorliegenden Arbeit. Auch ist darauf hinzuweisen, dass sich die Studienpopulation auch in ihrer Zusammensetzung deutlich von der Studienpopulation dieser Arbeit unterscheidet, so ist der Frauenanteil bei Raafs et al. mit 39% deutlich höher als der Frauenanteil der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit, welcher ca. 15% beträgt.

Im Rahmen ihrer CMR-FT-Studie ermittelten Petryka-Mazurkiewicz et al. (264) ebenfalls krankheitstypische Werte für den linksatrialen Strain bei DCM-Patientinnen. Anders als Raafs et al. verwendeten sie mit CVI42 dieselbe Feature-Tracking Software, die auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendet wurde. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass Petryka-Mazurkiewicz et al. aufgrund der Tatsache, dass sie in ihrer Studie die idiopathische DCM mit der peripartalen Kardiomyopathie verglichen haben, ausschließlich Strain-Werte für an DCM erkrankten Frauen herausgearbeitet haben. Zudem ist die Studienpopulation bei Petryka-Mazurkiewicz et al. mit 30 Probandinnen deutlich größer als die Anzahl der an DCM erkrankten Patientinnen in der vorliegenden Studie (6 Probandinnen).

Dennoch liegt der in dieser Studie ermittelte mittlere Wert für den Reservoir-Strain bei an DCM erkrankten Patienten innerhalb der einfachen Standardabweichung des von Petryka-Mazurkiewicz et al. ermittelten Strain-Werts.

## **5.5 Strain-Werte bei gesunden Probanden und bei DCM-Patienten in der CS-CINE-Bildgebung**

Die in der CS-CINE-Bildgebung akquirierten Werte für die linksatrialen Strain-Parameter bei gesunden Probanden und bei DCM-Patienten sind im Vergleich zu den Messungen in der CINE-Bildgebung deutlich niedriger.

In der bereits diskutierten Studie von Zhang et al. (87) wurden linksatriale Strain-Parameter bei gesunden Freiwilligen in der CS-CINE-Sequenz erhoben. Die dabei gemessenen Werte sind sowohl für den Reservoir-Strain, als auch für den Conduit-Strain und den Booster-Strain, deutlich höher als die entsprechenden in der vorliegenden Untersuchung erhobenen linksatrialen Strain-Parameter in der CS-CINE-Sequenz. Dies kann mit den unterschiedlichen Größen der Studienpopulationen begründet werden. Jedoch ist weiterhin der bereits erörterte Umstand zu betonen, dass sich die von Zhang et al. verwendete CS-CINE-Sequenz sowohl in der zeitlichen Auflösung, als auch in dem Beschleunigungsfaktor, teilweise erheblich von der in der vorliegenden Untersuchung verwendeten CS-CINE-Sequenz unterscheidet.

Dieser Umstand unterstreicht die Notwendigkeit der Durchführung weiterer Untersuchungen und der Etablierung von Standardisierungen.

Es gibt nach bestem Wissen vor dieser Arbeit noch keine Untersuchung, welche versucht hat, typische linksatriale Strain-Werte bei DCM-Patienten in der CS-CINE-Bildgebung zu ermitteln. Aus diesem Grund können die in dieser Arbeit in der CS-CINE-Bildgebung erhobenen Strain-Werte nicht in die bisher veröffentlichte Literatur eingeordnet werden.

## **5.6 Vergleich zwischen gesunden Freiwilligen und DCM-Patienten**

Unabhängig vom betrachteten Strain-Parameter wurden bei DCM-Patienten deutlich und signifikant geringere linksatriale Strain-Werte gemessen als bei gesunden Freiwilligen, und zwar sowohl in der CINE-Bildgebungssequenz als auch in der CS-CINE-Bildgebungssequenz.

DCM-Patienten wiesen, gemessen in der CINE-Bildgebungssequenz, lediglich knapp 47% des Reservoir-Strains (in der CS-CINE-Sequenz ebenfalls knapp 47%), etwas über 36% des Conduit-Strains (in der CS-CINE-Sequenz 29%) und knapp 66% des Booster-Strains (in der CS-CINE-Sequenz knapp 64%) von gesunden Freiwilligen auf. Daraus lässt sich der Schluss ziehen, dass im Rahmen der DCM sämtliche funktionelle Phasen des linken Vorhofs erheblich beeinträchtigt sind.

Diese Erkenntnis lässt sich mit ähnlichen Beobachtungen aus der bestehenden Literatur erhärten. So haben etwa Chirinos et al. (176) mit der CMR-FT-Software CVI42 unter anderem bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion den linksatrialen Reservoir-, Conduit-, und Booster-Strain untersucht und eine signifikante Reduzierung aller drei Strain-Parameter bei diesen Patienten ermittelt.

Die jeweils ähnliche anteilmäßige Beziehung der Strain-Werte von DCM-Patienten zu den Strain-Werten von gesunden Freiwilligen in der CINE-Sequenz und in der CS-CINE-Sequenz ist ein weiterer Hinweis auf die Korrelation zwischen den in den beiden verschiedenen Sequenzen ermittelten Strain-Werte, welche vorhin bereits diskutiert wurde.

Wie bereits in der Literaturdiskussion erörtert, haben einige Autoren mögliche Ursachen für die Beeinträchtigung der Funktion des linken Atriums bei DCM-Patienten

herausgearbeitet. Neben den möglichen fibrotischen Veränderungen des Vorhofmyokards im Rahmen der DCM spielt auch das atriale Remodeling bei der funktionellen Beeinträchtigung des linken Vorhofs, ergo auch bei der Verminderung des linksatrialen Strains, eine große Rolle (36, 37, 260, 261).

Eine weitere wichtige Rolle bei der Beeinträchtigung des atrialen Strains bei DCM-Patienten spielen hämodynamische Veränderungen, die im Rahmen der DCM auftreten. Dazu gehören eine aufgrund der Dehnung des atrialen Myokards und folglich auch Dilatation des linken Vorhofs verminderte Compliance des linken Atriums während der ventrikulären Systole, was zu einem verminderten Reservoir-Strain führt. Auch der Conduit-Strain ist vermindert, da es im Rahmen der DCM zu einem erhöhten ventrikulären Füllungsdruck und dadurch auch zu einem verminderten Druckgradienten zwischen dem linken Atrium und dem linken Ventrikel in der Frühdiastole kommt, weshalb die passive Füllung des linken Vorhofs während der Frühdiastole, und folglich auch der Conduit-Strain, vermindert ist. Schließlich führen die bereits beschriebenen pathologischen Veränderungen am Vorhofmyokard und die Dilatation des linken Atriums zu einer Beeinträchtigung der aktiven Kontraktion des linken Vorhofs in der Spätdiastole, und folglich auch zu einer Reduzierung des Booster-Strains.

Die Erkenntnisse aus der vorliegenden Arbeit stehen bezüglich der deutlich reduzierten linksatrialen Strain-Werte bei DCM-Patienten im Einklang mit der bisher publizierten Literatur.

Von allen drei hier untersuchten Strain-Parametern scheint interessanterweise der Booster-Strain bei DCM-Patienten am ehesten erhalten zu sein, wobei, betrachtet man die Messungen in der CINE-Bildgebung, dennoch lediglich nur zwei Drittel des Booster-Strains im Vergleich zu gesunden Probanden erhalten ist. Daraus könnte man schließen, dass die spätdiastolische, aktive Kontraktion des linken Atriums bei der DCM weniger beeinträchtigt ist als die anderen funktionellen Phasen des linken Atriums.

Die Tatsache, dass bei DCM-Patienten nur knapp ein Drittel des ursprünglichen, bei den gesunden Probanden vorhandenen Conduit-Strains, aufrechterhalten wird, spricht für eine dramatische Auswirkung des aufgrund der im Rahmen der Erkrankung

vorliegenden ausgeprägten ventrikulären Dilatation erhöhten linksventrikulären Füllungsdrucks, und der konsequenterweise erniedrigten passiven Füllung des linken Atriums während der Frühdiastole, auf die linksatriale Funktion bei DCM-Patienten.

## **5.7 Diagnostische Trennschärfe der CINE-Sequenz und CS-CINE-Sequenz bei der Differenzierung zwischen gesunden Freiwilligen und DCM-Patienten**

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen in der CINE-Sequenz und in der CS-CINE-Sequenz erhobenen Strain-Parametern in ihrer Fähigkeit gefunden werden, gesunde Probanden von DCM-Patienten zu unterscheiden.

Dies ist nach bestem Wissen die erste publizierte Untersuchung, welche die Eignung von in CINE-Sequenzen und in CS-CINE-Sequenzen erhobenen linksatrialen Strain-Parametern zur Unterscheidung von gesunden Probanden und DCM-Patienten untersucht. Aus diesem Grund ist keine adäquate Einordnung in die bestehende Literatur möglich. Jedoch haben Altmann et al. (85) in ihrer Studie bei atrialen volumetrischen Parametern zwischen der CINE-Sequenz und der CS-CINE-Sequenz ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Fähigkeit gefunden, zwischen gesunden Probanden und DCM-Patienten zu unterscheiden.

Diese Erkenntnis unterstreicht die bereits bei Altmann et al. und anderen Autoren geäußerte These, dass CS-CINE-Sequenzen ein großes Potenzial besitzen, in Zukunft in der klinischen Routine der kardiovaskulären Diagnostik eingesetzt zu werden.

Weiterhin eignet sich der in der CINE-Sequenz erhobene Conduit-Strain signifikant besser als der Reservoir Strain, und der Reservoir-Strain signifikant besser als der Booster-Strain, zur diagnostischen Trennung zwischen Gesund und Krank. In der CS-CINE-Sequenz zeigt sich diesbezüglich zwischen dem Conduit-Strain und dem Booster-Strain kein signifikanter Unterschied, jedoch weisen beide Strain-Parameter gegenüber dem Booster-Strain eine signifikante Überlegenheit in ihrer diagnostischen Trennschärfe auf.

Diese Beobachtung ist insbesondere vor dem bereits zuvor geschilderten Hintergrund interessant, dass in der vorliegenden Untersuchung der Conduit-Strain von allen drei untersuchten linksatrialen Strain-Parametern bei DCM-Patienten der offensichtlich am meisten reduzierte Strain-Parameter zu sein scheint.

Der mit CMR-FT gemessene Conduit-Strain scheint zudem zusammen mit dem mit CMR-FT gemessenen Reservoir-Strain ein starker prognostischer Marker bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zu sein, wie Chirinos et al. (176) in ihrer Studie feststellten.

Die Erkenntnisse aus der vorliegenden Arbeit unterstützen daher die Implementierung der mit CMR-FT erhobenen atrialen Strains in die Diagnostik von kardiovaskulären Erkrankungen, und zeigen auch auf, dass diese Diagnostik auch mit in der CS-CINE-Bildgebung erhobenen atrialen Strains in einem vergleichbar zuverlässigen Maße möglich ist.

## **5.8 Interrater-Reliabilität und Intrarater-Reliabilität**

Die Intrarater-Variabilität der Messungen in der vorliegenden Arbeit ist, abgesehen beim Booster-Strain in der CINE-Sequenz, wo sie gut ausfiel, unabhängig von den untersuchten Sequenzen und Strain-Parametern durchgehend als exzellent zu beurteilen.

Die Interrater-Reliabilität fiel in einem ähnlichen, wenn auch etwas geringerem Maße, durchgehend gut oder exzellent aus, ausgenommen des Conduit-Strains in der CINE-Sequenz, wo sie lediglich als moderat zu bewerten ist.

Eine überwiegend gute bis exzellente Reproduzierbarkeit von atrialen Strain-Messungen mittels CMR-FT in CINE-Sequenzen wurde auch von Truong et al. (165), Zhang et al. (87) und Kowallick et al. (167, 170) festgestellt. Bei der Erhebung von atrialen Strain-Parametern in der CS-CINE-Bildgebung konnte von Zhang et al. eine moderate bis gute Reproduzierbarkeit registriert werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bekräftigen zusammen mit der bereits veröffentlichten Literatur die These, dass atriale Strain-Messungen in CINE-Sequenzen und CS-CINE-Sequenzen mittels CMR-FT eine überwiegend gute Reproduzierbarkeit vorweisen und in der klinischen Routine sowie im wissenschaftlichen Kontext durchführbar sind.

## 5.9 Ausblick

In der vorliegenden Untersuchung konnte unter anderem festgestellt werden, dass sich die in der CS-CINE-Sequenz erhobenen linksatriale Strain-Parameter in der Fähigkeit, gesunde Probanden von an einer DCM erkrankten Patienten zu unterscheiden, nicht signifikant von entsprechenden in der konventionellen CINE-Sequenz akquirierten Strain-Parameter unterscheidet.

Für zukünftige Untersuchungen wäre es interessant und notwendig, die diagnostische Trennschärfe von atrialen Strain-Messungen in CS-CINE--Sequenzen auch anhand kardialer Erkrankungen zu evaluieren, die sich in der Bildgebung prinzipiell nicht so gravierend äußern wie die DCM, und die deswegen in der MRT grundsätzlich schwerer zu diagnostizieren sind. Mögliche Beispiele für solche Erkrankungen wären die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (271) oder die Fabry-Kardiomyopathie (272).

Ein weiterer wichtiger und erforderlicher Gegenstand von zukünftigen Studien sollte die Evaluierung der Eignung von in CS-CINE-Sequenzen erhobenen atrialen Strain-Parametern im Vergleich von in der CINE-Bildgebung gemessenen atrialen Strains sein, klinische Outcomes von kardialen Erkrankungen, wie etwa der DCM, zu prognostizieren.

Nicht zuletzt wäre ein wichtiger Schritt zur Etablierung von in CINE-Sequenzen und CS-CINE-Sequenzen erhobenen linksatrialen Strains als diagnostischer und prognostischer Parameter die noch ausstehende Standardisierung der Akquirierung dieser Strain-Parameter.

## 5.10 Limitationen

Diese Arbeit weist einige Limitationen auf.

Die wichtigste Limitation ist die Anwendung der CMR-FT-Software CVI42 für atriale Strain-Messungen. Für Strain Messungen an den Ventrikeln sind diese und auch weitere CMR-FT-Softwares etabliert und validiert, was jedoch noch nicht bei Strain-Messungen an den Vorhöfen der Fall ist, was sicherlich auch an der dünnen atrialen Myokardwand liegen wird, wo der Einsatz der für Ventrikel entwickelten Software deutlich erschwert ist.

Jedoch werden mittlerweile auch Methoden zur Erhebung des atrialen Strains angewandt, die nicht auf CMR-FT alleine beruhen, und die damit angesichts der dünnen Vorhofwand einfacher und besser angewendet werden können. Dadurch ermöglichen sie auch eine bessere Standardisierung der atrialen Strain- Messung in der CMR. Hier ist exemplarisch die „Fast Long-Axis-Strain“-Analyse zu nennen, die mittlerweile zur Erhebung des atrialen Strains implementiert wurde und dabei reproduzierbare Messungen zeigen konnte (142, 181, 273).

Des Weiteren ist diese Studie an einem einzigen radiologischen Zentrum und mit einem einzigen MRT-Modell durchgeführt worden. Darüber hinaus wurde mit CVI42 auch nur eine von mehreren möglichen CMR-FT-Softwares zur Erhebung der atrialen Strains verwendet. Angesichts der bereits diskutierten Tatsache, dass es deutliche Hinweise darauf gibt, dass teils erhebliche Unterschiede zwischen den verschiedenen CMR-FT-Softwares bei der Erhebung atrialer Strains bestehen, wäre eine Untersuchung, welche atriale Strains mittels verschiedener CMR-FT-Softwares untersucht und diese miteinander vergleicht, sehr sinnvoll, um zu einer Standardisierung der atrialen Strain-Messung mittels CMR-FT zu gelangen.

Außerdem wurde sich im Rahmen dieser Arbeit auf die Evaluierung von linksatrialen globalen longitudinalen Strain-Parametern konzentriert. Andere atriale Parameter, beispielsweise volumetrische Parameter oder Strainraten, wurden nicht in die Evaluierung mit aufgenommen.

Auch Messungen am rechten Atrium wurden nicht evaluiert. Für weitere Studien mit ähnlichen Fragestellungen wäre das Einbeziehen der genannten Parameter sowie des rechten Vorhofs eine interessante Erweiterung.

Zudem wies die Studienpopulation der gesunden Freiwilligen eine zu geringe Anzahl an Probanden in höheren Altersgruppen auf, das Medianalter betrug lediglich 27 Jahre mit einem Interquartilsbereich von 24 bis 30 Jahren. So war es nicht oder kaum möglich, Referenzwerte für gesunde Freiwillige in höheren Altersgruppen zu ermitteln und die physiologische Entwicklung der einzelnen Strain-Parameter im Alter nachzuvollziehen. Allerdings ist in diesem Zusammenhang auch darauf hinzuweisen, dass die Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen im Alter vergleichsweise stark zunimmt, sodass es in höheren Altersgruppen konsequenterweise weniger kardiovaskulär gesunde Menschen gibt, was es umso schwieriger macht, diese in einem suffizienten Maße in eine solche Studie einzuschließen.

Weiterhin ist an Limitation aufzuführen, dass jeweils die Studienpopulationen der gesunden Freiwilligen und der DCM-Patienten mit 67, respektive 26 Probanden, eine relativ geringe Anzahl von Probanden aufwies, um repräsentative Referenzwerte für atriale Strains zu ermitteln.

Zudem ist darauf hinzuweisen, dass die Studienpopulation der gesunden Freiwilligen zwar einen Frauenanteil von knapp 48% aufwies, während jedoch in der Studienpopulation der DCM-Patienten der Frauenanteil nur ca. 23% betrug.

Für weitere Untersuchungen zur Evaluierung repräsentativer Referenzwerte atrialer Strains für gesunde Probanden und typischer Werte für atriale Strains bei DCM-Patienten, sowie zur Herausarbeitung geschlechtsspezifischer Unterschiede und der physiologischen Entwicklung des atrialen Strains im Alter, wird es notwendig und sinnvoll sein, bezüglich der Studienpopulation auf eine gleichmäßige Alters- und Geschlechtsverteilung zu achten.

Des Weiteren wurde in dieser Arbeit zur Beurteilung der Eignung von in der CS-CINE-Sequenz erhobenen linksatrialen Strain-Parametern als diagnostischer Marker nur die DCM als Erkrankung hinzugezogen. Für weitere Untersuchungen wäre es notwendig, zu diesem Zweck auch andere kardiale Erkrankungen zu betrachten.

Darüber hinaus wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht evaluiert, ob in der CS-CINE--Sequenz gemessene linksatriale Strain-Parameter sich zum Therapie-Monitoring von kardialen Erkrankungen eignen. Es wäre also sinnvoll, im Rahmen zukünftiger Studien zu untersuchen, welchen Einfluss therapeutische Maßnahmen bei kardialen Erkrankungen auf linksatriale Strain-Parameter haben, und ob sich in der CS-CINE-Sequenz erhobene linksatriale Strain-Parameter genauso gut zum Therapie-Monitoring eignen wie die entsprechenden in der CINE-Sequenz akquirierten Strain-Parameter.

Auch wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht, inwiefern in der CS-CINE-Sequenz gemessene linksatriale Strain-Parameter im Vergleich zu den entsprechenden in der CINE-Sequenz erhobenen Parametern als Prognosemarker für kardiale Erkrankungen geeignet sind. Dazu müsste man an kardialen Erkrankungen leidende Patienten über einen längeren Zeitraum hinweg beobachten und beurteilen, inwiefern die linksatrialen Strain-Parameter mögliche Krankheitsverläufe prognostiziert haben, und ob es diesbezüglich Unterschiede zwischen den jeweils in der CINE-Sequenz und CS-CINE-Sequenz erhobenen Strain-Parametern gibt.

Nicht zuletzt ist zu betonen, dass sich diese Arbeit nicht mit vielversprechenden Methoden der Bildbeschleunigung in der CMR, die in den letzten Jahren immer mehr in den Fokus der wissenschaftlichen Betrachtung gerückt sind, auseinandergesetzt hat. Hervorzuheben sind dabei insbesondere die Real-Time-Bildbeschleunigung (274, 275) oder die auf Deep-Learning und künstlicher Intelligenz basierende Bildbeschleunigung (276, 277).

## 6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, linksatriale Strain-Parameter, die mittels CMR-FT sowohl in beschleunigten CS-CINE-Sequenzen, als auch in konventionellen CINE-Sequenzen erhoben wurden, hinsichtlich der Gemeinsamkeiten, der Unterschiede, der Reproduzierbarkeit und der diagnostischen Trennschärfe zwischen gesunden Probanden und an einer DCM erkrankten Patienten zu vergleichen, um einen Beitrag zur Evaluation einer möglichen Implementierung von beschleunigten CS-CINE-Sequenzen in den klinischen Alltag zu leisten.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit bestand darin, zur Etablierung von Referenzwerten für in CINE-Sequenzen und CS-CINE-Sequenzen erhobene linksatriale Strain-Parameter beizutragen.

In der bisher publizierten Literatur liegt nach bestem Wissen noch keine Arbeit vor, die mittels CMR-FT in konventionellen CINE-Sequenzen und beschleunigten CS-CINE-Sequenzen erhobene linksatriale Strain-Parameter in dem beschriebenen Umfang untersucht und miteinander vergleicht.

Zur Untersuchung der beschriebenen Fragestellungen wurden bei insgesamt 93 Probanden, davon 67 gesunde Probanden und 26 an einer DCM erkrankte Patienten, mittels CMR-FT linksatriale Strain-Parameter erhoben, und zwar jeweils in einer konventionellen CINE-Sequenz und in einer beschleunigten CS-CINE-Sequenz. Zur Evaluierung und zum Vergleich der Reproduzierbarkeit der Strain-Messungen führte der Hauptuntersucher bei einem Teil der Probanden die Erhebungen des Strains nach vier Wochen erneut durch, während ein anderer Untersucher unabhängig davon ebenfalls bei einem Teil der Probanden Strain-Werte ermittelte.

Anschließend fand hinsichtlich der genannten Fragestellungen eine Analyse der erhobenen linksatrialen Strain-Parameter statt.

Es konnten gute Korrelationen zwischen den in der konventionellen und in der beschleunigten Sequenz erhobenen linksatrialen Strain-Parameter festgestellt werden. Allerdings wurden in der CS-CINE-Sequenz signifikant niedrigere Strain-Werte gemessen als in der CINE-Sequenz. In der Fähigkeit zur Unterscheidung zwischen gesunden Probanden und an einer DCM erkrankten Patienten anhand der linksatrialen Strain-Parameter konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen

CS-CINE-Sequenzen und CINE-Sequenzen festgestellt werden. Insgesamt zeigten die in beiden Sequenzen gemessenen Strain-Parameter eine hohe diagnostische Trennschärfe zwischen gesunden Probanden und DCM-Patienten. Mit Anwendung der CS-CINE-Sequenzen konnte im Vergleich zu den CINE-Sequenzen die Untersuchungszeit deutlich verringert werden. Insgesamt zeigten die Strain-Messungen in beiden Sequenzen eine gute Reproduzierbarkeit und eine relativ geringe Untersucherabhängigkeit.

Bei der Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit in die bereits publizierte Literatur und bei der anschließenden Diskussion der Resultate musste festgestellt werden, dass sich die bisherigen Studien unter anderem hinsichtlich der Größe, Altersstruktur und Geschlechtsverteilung der Studienpopulation, sowie der verwendeten Feature-Tracking-Software und der gewählten Sequenzeinstellungen, beispielsweise der zeitlichen Auflösung der Sequenzen, teils erheblich voneinander unterscheiden. Vor dem Hintergrund dieser Tatsache konnten die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Erkenntnisse nur zum Teil im Rahmen der Resultate bisheriger wissenschaftlicher Publikationen beurteilt werden.

Insgesamt betrachtet stellen mit CS beschleunigte CINE-Sequenzen eine vielversprechende und innovative Möglichkeit dar, bisher zeitintensive kardiale MR-Untersuchungen in einem erheblichen Maße zu beschleunigen. Darüber hinaus ist die Erhebung von linksatrialen Strain-Parametern in beiden Sequenzen möglich und reproduzierbar.

Für die Implementierung von CS-CINE-Sequenzen in den klinischen Alltag sind jedoch weitere Untersuchungen und Studien notwendig, um bezüglich linksatrialer Strain-Messungen eine zu den bisher etablierten konventionellen CINE-Sequenzen vergleichbare diagnostische Qualität sicherzustellen. Insbesondere ist diesbezüglich die Notwendigkeit der Etablierung von relevanten Standards zu betonen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Russo V, Lovato L, Ligabue G. Cardiac MRI: technical basis. *Radiol Med*. 2020;125(11):1040-55.
2. Liguori C, Farina D, Vaccher F, Ferrandino G, Bellini D, Carbone I. Myocarditis: imaging up to date. *Radiol Med*. 2020;125(11):1124-34.
3. Wu Y, Tang Z, Li B, Firmin D, Yang G. Recent Advances in Fibrosis and Scar Segmentation From Cardiac MRI: A State-of-the-Art Review and Future Perspectives. *Front Physiol*. 2021;12:709230.
4. Sun R, Liu M, Lu L, Zheng Y, Zhang P. Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochem Biophys*. 2015;72(3):857-60.
5. Bussani R, Castrichini M, Restivo L, Fabris E, Porcari A, Ferro F, et al. Cardiac Tumors: Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(12):169.
6. Welch TD. Constrictive pericarditis: diagnosis, management and clinical outcomes. *Heart*. 2018;104(9):725-31.
7. Banka P, Geva T. Advances in pediatric cardiac MRI. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(5):575-83.
8. Lee DC, Markl M, Dall'Armellina E, Han Y, Kozerke S, Kuehne T, et al. The growth and evolution of cardiovascular magnetic resonance: a 20-year history of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) annual scientific sessions. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):8.
9. Bieri O, Scheffler K. Fundamentals of balanced steady state free precession MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2013;38(1):2-11.
10. Axel L, Otazo R. Accelerated MRI for the assessment of cardiac function. *Br J Radiol*. 2016;89(1063):20150655.
11. Jaspán ON, Fleysher R, Lipton ML. Compressed sensing MRI: a review of the clinical literature. *Br J Radiol*. 2015;88(1056):20150487.
12. Donoho DL. Compressed sensing. *IEEE Transactions on information theory*. 2006;52(4):1289-306.
13. Candes EJ, Romberg JK, Tao T. Stable signal recovery from incomplete and inaccurate measurements. *Communications on Pure and Applied Mathematics: A Journal Issued by the Courant Institute of Mathematical Sciences*. 2006;59(8):1207-23.
14. Lustig M, Donoho D, Pauly JM. Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging. *Magn Reson Med*. 2007;58(6):1182-95.
15. Feng L, Benkert T, Block KT, Sodickson DK, Otazo R, Chandarana H. Compressed sensing for body MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45(4):966-87.
16. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr*. 2000;1(3):154-70.
17. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J*. 2016;37(15):1196-207.
18. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suram lashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev*. 2009;5(2):133-48.
19. Maret E, Todt T, Brudin L, Nylander E, Swahn E, Ohlsson JL, et al. Functional measurements based on feature tracking of cine magnetic resonance images identify left ventricular segments with myocardial scar. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:53.
20. Stoylen A, Heimdal A, Bjørnstad K, Torp HG, Skjaerpe T. Strain Rate Imaging by Ultrasound in the Diagnosis of Regional Dysfunction of the Left Ventricle. *Echocardiography*. 1999;16(4):321-9.
21. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*. 2000;102(10):1158-64.
22. Scatteia A, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C. Strain imaging using cardiac magnetic resonance. *Heart Fail Rev*. 2017;22(4):465-76.

23. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016;18(1):51.
24. Braunauer K, Pieske-Kraigher E, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Kraft R, et al. Early detection of cardiac alterations by left atrial strain in patients with risk for cardiac abnormalities with preserved left ventricular systolic and diastolic function. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34(5):701-11.
25. Yasuda R, Murata M, Roberts R, Tokuda H, Minakata Y, Suzuki K, et al. Left atrial strain is a powerful predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: study of a heterogeneous population with sinus rhythm or atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(9):1008-14.
26. Ma XX, Boldt LH, Zhang YL, Zhu MR, Hu B, Parwani A, et al. Clinical Relevance of Left Atrial Strain to Predict Recurrence of Atrial Fibrillation after Catheter Ablation: A Meta-Analysis. *Echocardiography.* 2016;33(5):724-33.
27. Telles F, Nanayakkara S, Evans S, Patel HC, Mariani JA, Vizi D, et al. Impaired left atrial strain predicts abnormal exercise haemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(4):495-505.
28. Reddy YNV, Obokata M, Egbe A, Yang JH, Pislaru S, Lin G, et al. Left atrial strain and compliance in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(7):891-900.
29. Maffei C, Rossi A, Cannata L, Zocco C, Belyavskiy E, Radhakrishnan AK, et al. Left atrial strain predicts exercise capacity in heart failure independently of left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2022;9(2):842-52.
30. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996;93(5):841-2.
31. Reichart D, Magnussen C, Zeller T, Blankenberg S. Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes: A translational review of current literature. *J Intern Med.* 2019;286(4):362-72.
32. Abelmann WH, Lorell BH. The challenge of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13(6):1219-39.
33. Cojan-Minzat BO, Zlibut A, Muresan ID, Orzan RI, Cionca C, Horvat D, et al. Left Atrial Geometry and Phasic Function Determined by Cardiac Magnetic Resonance Are Independent Predictors for Outcome in Non-Ischaemic Dilated Cardiomyopathy. *Biomedicines.* 2021;9(11).
34. Guler A, Tigen KM, Dundar C, Karaahmet T, Karabay CY, Aung SM, et al. Left atrial deformation and nonischemic dilated cardiomyopathy. A 2D speckle-tracking imaging study. *Herz.* 2014;39(2):251-7.
35. Raafs AG, Vos JL, Henkens M, Slurink BO, Verdonchot JAJ, Bossers D, et al. Left Atrial Strain Has Superior Prognostic Value to Ventricular Function and Delayed-Enhancement in Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15(6):1015-26.
36. D'Andrea A, Caso P, Romano S, Scarafilo R, Cuomo S, Salerno G, et al. Association between left atrial myocardial function and exercise capacity in patients with either idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy: a two-dimensional speckle strain study. *Int J Cardiol.* 2009;132(3):354-63.
37. Cao S, Zhou Q, Chen JL, Hu B, Guo RQ. The differences in left atrial function between ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy patients: A two-dimensional speckle tracking imaging study. *J Clin Ultrasound.* 2016;44(7):437-45.
38. Grover VP, Tognarelli JM, Crossey MM, Cox IJ, Taylor-Robinson SD, McPhail MJ. Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5(3):246-55.
39. Van Geuns R-JM, Wielopolski PA, de Bruin HG, Rensing BJ, Van Ooijen PM, Hulshoff M, et al. Basic principles of magnetic resonance imaging. *Progress in cardiovascular diseases.* 1999;42(2):149-56.
40. O'Reilly T, Webb A. Deconstructing and reconstructing MRI hardware. *J Magn Reson.* 2019;306:134-8.

41. Lakrimi M, Thomas A, Hutton G, Kruij M, Slade R, Davis P, et al., editors. The principles and evolution of magnetic resonance imaging. *Journal of Physics: Conference Series*; 2011: IOP Publishing.
42. McMahon KL, Cowin G, Galloway G. Magnetic resonance imaging: the underlying principles. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2011;41(11):806-19.
43. Laub GA. Time-of-flight method of MR angiography. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 1995;3(3):391-8.
44. Xiao YD, Paudel R, Liu J, Ma C, Zhang ZS, Zhou SK. MRI contrast agents: Classification and application (Review). *Int J Mol Med.* 2016;38(5):1319-26.
45. Bäuerle T, Saake M, Uder M. Gadolinium-based contrast agents: What we learned from acute adverse events, nephrogenic systemic fibrosis and brain retention. *Rofo.* 2021;193(9):1010-8.
46. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol.* 2017;16(7):564-70.
47. Sammet S. Magnetic resonance safety. *Abdom Radiol (NY).* 2016;41(3):444-51.
48. Vilanova JC, García-Figueiras R, Luna A, Baleato-González S, Tomás X, Narváez JA. Update on Whole-body MRI in Musculoskeletal Applications. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2019;23(3):312-23.
49. Pinter NK, Fritz JV. Neuroimaging for the Neurologist: Clinical MRI and Future Trends. *Neurol Clin.* 2020;38(1):1-35.
50. Yoon JH, Nickel MD, Peeters JM, Lee JM. Rapid Imaging: Recent Advances in Abdominal MRI for Reducing Acquisition Time and Its Clinical Applications. *Korean J Radiol.* 2019;20(12):1597-615.
51. Kocaoglu M, Pednekar A, Fleck RJ, Dillman JR. Cardiothoracic Magnetic Resonance Angiography. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2024;53(1):154-65.
52. Hombach V. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie : Kursbuch und Repetitorium. Stuttgart u.a.2006.
53. Bildgebende Kardiagnostik : mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren. In: Thelen M, editor. Kart. Sonderausg. ed. Stuttgart u.a.2010.
54. Lanzer P, Barta C, Botvinick EH, Wiesendanger HU, Modin G, Higgins CB. ECG-synchronized cardiac MR imaging: method and evaluation. *Radiology.* 1985;155(3):681-6.
55. Eilers CM. Myokardiales T1- und T2-Parametermapping sowie Extrazellulärvolumenquantifizierung bei Patienten mit Erkrankungen des Myokards. Mainz2018.
56. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie : Methodenverständnis und praktische Anwendung. In: Nagel E, editor. Darmstadt2002.
57. Kuchynka P, Podzimkova J, Masek M, Lambert L, Cerny V, Danek B, et al. The Role of Magnetic Resonance Imaging and Cardiac Computed Tomography in the Assessment of Left Atrial Anatomy, Size, and Function. *Biomed Res Int.* 2015;2015:247865.
58. Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. Imaging and atrial fibrillation: the role of multimodality imaging in patient evaluation and management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2010;31(5):542-51.
59. Agner BF, Kühl JT, Linde JJ, Kofoed KF, Åkeson P, Rasmussen BV, et al. Assessment of left atrial volume and function in patients with permanent atrial fibrillation: comparison of cardiac magnetic resonance imaging, 320-slice multi-detector computed tomography, and transthoracic echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(5):532-40.
60. 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: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
61. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J. Role of cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016;18:6.
62. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Pilz G, Schulz-Menger J. Representation of cardiovascular magnetic resonance in the AHA / ACC guidelines. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19(1):70.
63. Benjelloun H, Cranney GB, Kirk KA, Blackwell GG, Lotan CS, Pohost GM. Interstudy reproducibility of biplane cine nuclear magnetic resonance measurements of left ventricular function. *Am J Cardiol.* 1991;67(16):1413-20.

64. McJury MJ. Acoustic Noise and Magnetic Resonance Imaging: A Narrative/Descriptive Review. *J Magn Reson Imaging*. 2022;55(2):337-46.
65. Quirk ME, Letendre AJ, Ciottone RA, Lingley JF. Anxiety in patients undergoing MR imaging. *Radiology*. 1989;170(2):463-6.
66. Gallo-Bernal S, Bedoya MA, Gee MS, Jaimes C. Pediatric magnetic resonance imaging: faster is better. *Pediatr Radiol*. 2023;53(7):1270-84.
67. Cohen MS, Weisskoff RM. Ultra-fast imaging. *Magn Reson Imaging*. 1991;9(1):1-37.
68. Wech T. Compressed Sensing in der funktionellen kardialen Magnetresonanztomographie. Würzburg 2013.
69. Haase A, Frahm J, Matthaei D, Hänicke W, Merboldt KD. FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. 1986. *J Magn Reson*. 2011;213(2):533-41.
70. Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, Nittka M, Jellus V, Wang J, et al. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med*. 2002;47(6):1202-10.
71. Pruessmann KP, Weiger M, Scheidegger MB, Boesiger P. SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. *Magn Reson Med*. 1999;42(5):952-62.
72. Lustig M, Donoho DL, Santos JM, Pauly JM. Compressed Sensing MRI. *IEEE Signal Processing Magazine*. 2008;25(2):72-82.
73. Stötzner A. Vergleich von Compressed Sensing-basierter und konventioneller MRT-Perfusionssequenzen hinsichtlich der Beurteilbarkeit myokardialer Ischämien in der kardialen Magnetresonanztomographie. Berlin 2022.
74. Blasche M, Forman C, Healthineers S. Compressed sensing—the flowchart. *MAGNETOM Flash*. 2016;14:1-4.
75. Liang D, Liu B, Wang J, Ying L. Accelerating SENSE using compressed sensing. *Magn Reson Med*. 2009;62(6):1574-84.
76. Liu B, Zou YM, Ying L, editors. SparseSENSE: application of compressed sensing in parallel MRI. 2008 International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine; 2008: IEEE.
77. Tam LK, Galiana G, Stockmann JP, Tagare H, Peters DC, Constable RT. Pseudo-random center placement O-space imaging for improved incoherence compressed sensing parallel MRI. *Magn Reson Med*. 2015;73(6):2212-24.
78. Otazo R, Kim D, Axel L, Sodickson DK. Combination of compressed sensing and parallel imaging for highly accelerated first-pass cardiac perfusion MRI. *Magn Reson Med*. 2010;64(3):767-76.
79. Vincenti G, Monney P, Chaptinel J, Rutz T, Coppo S, Zenge MO, et al. Compressed sensing single-breath-hold CMR for fast quantification of LV function, volumes, and mass. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):882-92.
80. Vermersch M, Longère B, Coisne A, Schmidt M, Forman C, Monnet A, et al. Compressed sensing real-time cine imaging for assessment of ventricular function, volumes and mass in clinical practice. *Eur Radiol*. 2020;30(1):609-19.
81. Chen Y, Qian W, Liu W, Zhu Y, Zhou X, Xu Y, et al. Feasibility of single-shot compressed sensing cine imaging for analysis of left ventricular function and strain in cardiac MRI. *Clin Radiol*. 2021;76(6):471.e1-e7.
82. Goebel J, Nensa F, Schemuth HP, Maderwald S, Gratz M, Quick HH, et al. Compressed sensing cine imaging with high spatial or high temporal resolution for analysis of left ventricular function. *J Magn Reson Imaging*. 2016;44(2):366-74.
83. Lin ACW, Strugnell W, Riley R, Schmitt B, Zenge M, Schmidt M, et al. Higher resolution cine imaging with compressed sensing for accelerated clinical left ventricular evaluation. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45(6):1693-9.
84. Longère B, Pagniez J, Coisne A, Farah H, Schmidt M, Forman C, et al. Right Ventricular Volume and Function Assessment in Congenital Heart Disease Using CMR Compressed-Sensing Real-Time Cine Imaging. *J Clin Med*. 2021;10(9).

85. Altmann S, Halfmann MC, Abidoye I, Yacoub B, Schmidt M, Wenzel P, et al. Compressed sensing acceleration of cardiac cine imaging allows reliable and reproducible assessment of volumetric and functional parameters of the left and right atrium. *Eur Radiol.* 2021;31(10):7219-30.
86. Kido T, Hirai K, Ogawa R, Tanabe Y, Nakamura M, Kawaguchi N, et al. Comparison between conventional and compressed sensing cine cardiovascular magnetic resonance for feature tracking global circumferential strain assessment. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2021;23(1):10.
87. Zhang J, Xiong Z, Tian D, Hu S, Song Q, Li Z. Compressed sensing cine imaging with higher temporal resolution for analysis of left atrial strain and strain rate by cardiac magnetic resonance feature tracking. *Jpn J Radiol.* 2023;41(10):1084-93.
88. Longère B, Allard PE, Gkizas CV, Coisne A, Hennicaux J, Simeone A, et al. Compressed Sensing Real-Time Cine Reduces CMR Arrhythmia-Related Artifacts. *J Clin Med.* 2021;10(15).
89. Yang W, Li H, He J, Yin G, An J, Forman C, et al. Left Ventricular Strain Measurements Derived from MR Feature Tracking: A Head-to-Head Comparison of a Higher Temporal Resolution Method With a Conventional Method. *J Magn Reson Imaging.* 2022.
90. McElroy S, Ferrazzi G, Nazir MS, Kunze KP, Neji R, Speier P, et al. Combined simultaneous multislice bSSFP and compressed sensing for first-pass myocardial perfusion at 1.5 T with high spatial resolution and coverage. *Magn Reson Med.* 2020;84(6):3103-16.
91. Ma LE, Markl M, Chow K, Huh H, Forman C, Vali A, et al. Aortic 4D flow MRI in 2 minutes using compressed sensing, respiratory controlled adaptive k-space reordering, and inline reconstruction. *Magn Reson Med.* 2019;81(6):3675-90.
92. Neuhaus E, Weiss K, Bastkowski R, Koopmann J, Maintz D, Giese D. Accelerated aortic 4D flow cardiovascular magnetic resonance using compressed sensing: applicability, validation and clinical integration. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2019;21(1):65.
93. Varga-Szemes A, Halfmann M, Schoepf UJ, Jin N, Kilburg A, Dargis DM, et al. Highly Accelerated Compressed-Sensing 4D Flow for Intracardiac Flow Assessment. *J Magn Reson Imaging.* 2022.
94. Walsemann R. Feature-Tracking in der kardialen MRT: Assoziation der linksventrikulären Wandbewegungsparameter Strain, Strain Rate, Velocity und Displacement mit den klassischen Risikofaktoren Body Mass Index, Diabetes mellitus und Bluthochdruck. Greifswald2021.
95. Halfmann M. Evaluation von globalen und indizierten Strains in der kardialen Magnetresonanztomographie – Ein Vergleich zwischen Gesunden sowie an akuter Myokarditis und an einer hypertensiven Herzerkrankung Erkrankten. Mainz2020.
96. Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, Khandheria BK. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1(3):366-76.
97. Xu J, Yang W, Zhao S, Lu M. State-of-the-art myocardial strain by CMR feature tracking: clinical applications and future perspectives. *Eur Radiol.* 2022;32(8):5424-35.
98. Xu J, Yang W, Zhao S, Lu M. State-of-the-art myocardial strain by CMR feature tracking: clinical applications and future perspectives. *Eur Radiol.* 2022.
99. Altiok E, Tiemann S, Becker M, Koos R, Zwicker C, Schroeder J, et al. Myocardial deformation imaging by two-dimensional speckle-tracking echocardiography for prediction of global and segmental functional changes after acute myocardial infarction: a comparison with late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(3):249-57.
100. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(8):1043-56.
101. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(1):80-4.
102. Cameli M, Mandoli GE, Sciacaluga C, Mondillo S. More than 10 years of speckle tracking echocardiography: Still a novel technique or a definite tool for clinical practice? *Echocardiography.* 2019;36(5):958-70.
103. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med.* 2011;30(1):71-83.

104. Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ, Yang A, Shapiro EP. Human heart: tagging with MR imaging--a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology*. 1988;169(1):59-63.
105. Götte MJ, Germans T, Rüssel IK, Zwanenburg JJ, Marcus JT, van Rossum AC, et al. Myocardial strain and torsion quantified by cardiovascular magnetic resonance tissue tagging: studies in normal and impaired left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):2002-11.
106. Jeung MY, Germain P, Croisille P, El ghannudi S, Roy C, Gangi A. Myocardial tagging with MR imaging: overview of normal and pathologic findings. *Radiographics*. 2012;32(5):1381-98.
107. Guttman MA, Prince JL, McVeigh ER. Tag and contour detection in tagged MR images of the left ventricle. *IEEE Trans Med Imaging*. 1994;13(1):74-88.
108. Osman NF, Kerwin WS, McVeigh ER, Prince JL. Cardiac motion tracking using CINE harmonic phase (HARP) magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 1999;42(6):1048-60.
109. Shehata ML, Cheng S, Osman NF, Bluemke DA, Lima JA. Myocardial tissue tagging with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11(1):55.
110. Onishi T, Saha SK, Ludwig DR, Onishi T, Marek JJ, Cavalcante JL, et al. Feature tracking measurement of dyssynchrony from cardiovascular magnetic resonance cine acquisitions: comparison with echocardiographic speckle tracking. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):95.
111. Pirat B, Houry DS, Hartley CJ, Tiller L, Rao L, Schulz DG, et al. A novel feature-tracking echocardiographic method for the quantitation of regional myocardial function: validation in an animal model of ischemia-reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(6):651-9.
112. Bogarapu S, Puchalski MD, Everitt MD, Williams RV, Weng HY, Menon SC. Novel Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking (CMR-FT) Analysis for Detection of Myocardial Fibrosis in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(4):663-73.
113. Dougherty L, Asmuth JC, Blom AS, Axel L, Kumar R. Validation of an optical flow method for tag displacement estimation. *IEEE Trans Med Imaging*. 1999;18(4):359-63.
114. Simpson RM, Keegan J, Firmin DN. MR assessment of regional myocardial mechanics. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(3):576-99.
115. Hor KN, Baumann R, Pedrizzetti G, Tonti G, Gottliebson WM, Taylor M, et al. Magnetic resonance derived myocardial strain assessment using feature tracking. *J Vis Exp*. 2011(48).
116. Schuster A, Morton G, Hussain ST, Jogiya R, Kutty S, Asrress KN, et al. The intra-observer reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking strain assessment is independent of field strength. *Eur J Radiol*. 2013;82(2):296-301.
117. Thiele H, Paetsch I, Schnackenburg B, Bornstedt A, Grebe O, Wellnhofer E, et al. Improved accuracy of quantitative assessment of left ventricular volume and ejection fraction by geometric models with steady-state free precession. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2002;4(3):327-39.
118. Augustine D, Lewandowski AJ, Lazdam M, Rai A, Francis J, Myerson S, et al. Global and regional left ventricular myocardial deformation measures by magnetic resonance feature tracking in healthy volunteers: comparison with tagging and relevance of gender. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):8.
119. van Everdingen WM, Zweerink A, Nijveldt R, Salden OAE, Meine M, Maass AH, et al. Comparison of strain imaging techniques in CRT candidates: CMR tagging, CMR feature tracking and speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(3):443-56.
120. Schuster A, Kutty S, Padiyath A, Parish V, Gribben P, Danford DA, et al. Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking detects quantitative wall motion during dobutamine stress. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(1):58.
121. Schuster A, Paul M, Bettencourt N, Morton G, Chiribiri A, Ishida M, et al. Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking for quantitative viability assessment in ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2013;166(2):413-20.
122. Morton G, Schuster A, Jogiya R, Kutty S, Beerbaum P, Nagel E. Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):43.
123. Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S. Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(4):e004077.

124. Ananthapadmanabhan S, Vo G, Nguyen T, Dimitri H, Otton J. Direct comparison of multilayer left ventricular global longitudinal strain using CMR feature tracking and speckle tracking echocardiography. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):107.
125. Amaki M, Savino J, Ain DL, Sanz J, Pedrizzetti G, Kulkarni H, et al. Diagnostic concordance of echocardiography and cardiac magnetic resonance-based tissue tracking for differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(5):819-27.
126. Benjamin MM, Munir MS, Shah P, Kinno M, Rabbat M, Sanagala T, et al. Comparison of left atrial strain by feature-tracking cardiac magnetic resonance with speckle-tracking transthoracic echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021.
127. Onishi T, Saha SK, Delgado-Montero A, Ludwig DR, Onishi T, Schelbert EB, et al. Global longitudinal strain and global circumferential strain by speckle-tracking echocardiography and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging: comparison with left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(5):587-96.
128. Johannesen J, Fukuda R, Zhang DT, Tak K, Meier R, Agolia H, et al. Direct comparison of echocardiography speckle tracking and cardiac magnetic resonance feature tracking for quantification of right ventricular strain: a prospective intermodality study in functional mitral regurgitation. *Echo Res Pract.* 2022;9(1):11.
129. Obokata M, Nagata Y, Wu VC, Kado Y, Kurabayashi M, Otsuji Y, et al. Direct comparison of cardiac magnetic resonance feature tracking and 2D/3D echocardiography speckle tracking for evaluation of global left ventricular strain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(5):525-32.
130. Taha K, Bourfiss M, Te Riele A, Cramer MM, van der Heijden JF, Asselbergs FW, et al. A head-to-head comparison of speckle tracking echocardiography and feature tracking cardiovascular magnetic resonance imaging in right ventricular deformation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22(8):950-8.
131. Orwat S, Kempny A, Diller GP, Bauerschmitz P, Bunck A, Maintz D, et al. Cardiac magnetic resonance feature tracking: a novel method to assess myocardial strain. Comparison with echocardiographic speckle tracking in healthy volunteers and in patients with left ventricular hypertrophy. *Kardiol Pol.* 2014;72(4):363-71.
132. Domenech-Ximenes B, Sanz-de la Garza M, Sepulveda-Martinez Á, Lorenzatti D, Simard F, Crispi F, et al. Assessment of myocardial deformation with CMR: a comparison with ultrasound speckle tracking. *Eur Radiol.* 2021;31(10):7242-50.
133. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(6):493-505.
134. Santos AB, Roca GQ, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, et al. Prognostic Relevance of Left Atrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2016;9(4):e002763.
135. Galli E, Fournet M, Chabanne C, Lelong B, Leguerrier A, Flecher E, et al. Prognostic value of left atrial reservoir function in patients with severe aortic stenosis: a 2D speckle-tracking echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(5):533-41.
136. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(12):2357-63.
137. Posina K, McLaughlin J, Rhee P, Li L, Cheng J, Schapiro W, et al. Relationship of phasic left atrial volume and emptying function to left ventricular filling pressure: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15(1):99.
138. Leng S, Ge H, He J, Kong L, Yang Y, Yan F, et al. Long-term Prognostic Value of Cardiac MRI Left Atrial Strain in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Radiology.* 2020;296(2):299-309.
139. Park JH, Hwang IC, Park JJ, Park JB, Cho GY. Prognostic power of left atrial strain in patients with acute heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22(2):210-9.
140. Modin D, Biering-Sørensen SR, Møgelvang R, Alhakak AS, Jensen JS, Biering-Sørensen T. Prognostic value of left atrial strain in predicting cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(7):804-15.

141. Carluccio E, Biagioli P, Mengoni A, Francesca Cerasa M, Lauciello R, Zuchi C, et al. Left Atrial Reservoir Function and Outcome in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(11):e007696.
142. Li Y, Xu Y, Tang S, Jiang X, Li W, Guo J, et al. Left Atrial Function Predicts Outcome in Dilated Cardiomyopathy: Fast Long-Axis Strain Analysis Derived from MRI. *Radiology*. 2022;302(1):72-81.
143. Evin M, Cluzel P, Lamy J, Rosenbaum D, Kusmia S, Defrance C, et al. Assessment of left atrial function by MRI myocardial feature tracking. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42(2):379-89.
144. Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Frydas A, Braunauer K, et al. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):1405-15.
145. Cau R, Bassareo P, Suri JS, Pontone G, Saba L. The emerging role of atrial strain assessed by cardiac MRI in different cardiovascular settings: an up-to-date review. *Eur Radiol*. 2022.
146. Buggey J, Hoit BD. Left atrial strain: measurement and clinical application. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(5):479-85.
147. Blume GG, McLeod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM, et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(6):421-30.
148. Gan GCH, Ferkh A, Boyd A, Thomas L. Left atrial function: evaluation by strain analysis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(1):29-46.
149. Koh AS, Gao F, Leng S, Kovalik JP, Zhao X, Tan RS, et al. Dissecting Clinical and Metabolomics Associations of Left Atrial Phasic Function by Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking. *Sci Rep*. 2018;8(1):8138.
150. Cameli M, Caputo M, Mondillo S, Ballo P, Palmerini E, Lisi M, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:6.
151. Kim DG, Lee KJ, Lee S, Jeong SY, Lee YS, Choi YJ, et al. Feasibility of two-dimensional global longitudinal strain and strain rate imaging for the assessment of left atrial function: a study in subjects with a low probability of cardiovascular disease and normal exercise capacity. *Echocardiography*. 2009;26(10):1179-87.
152. Saraiva RM, Demirkol S, Buakhamsri A, Greenberg N, Popović ZB, Thomas JD, et al. Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(2):172-80.
153. Oxborough D, George K, Birch KM. Intraobserver reliability of two-dimensional ultrasound derived strain imaging in the assessment of the left ventricle, right ventricle, and left atrium of healthy human hearts. *Echocardiography*. 2012;29(7):793-802.
154. Liao JN, Chao TF, Kuo JY, Sung KT, Tsai JP, Lo CI, et al. Age, Sex, and Blood Pressure-Related Influences on Reference Values of Left Atrial Deformation and Mechanics From a Large-Scale Asian Population. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10).
155. Sugimoto T, Robinet S, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left atrial function parameters: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):630-8.
156. van Grootel RWJ, Strachinaru M, Menting ME, McGhie J, Roos-Hesselink JW, van den Bosch AE. In-depth echocardiographic analysis of left atrial function in healthy adults using speckle tracking echocardiography and volumetric analysis. *Echocardiography*. 2018;35(12):1956-65.
157. Sun BJ, Park JH, Lee M, Choi JO, Lee JH, Shin MS, et al. Normal Reference Values for Left Atrial Strain and Its Determinants from a Large Korean Multicenter Registry. *J Cardiovasc Imaging*. 2020;28(3):186-98.
158. Mohseni-Badalabadi R, Mirjalili T, Jalali A, Davarpassand T, Hosseinsabet A. A systematic review and meta-analysis of the normal reference value of the longitudinal left atrial strain by three dimensional speckle tracking echocardiography. *Sci Rep*. 2022;12(1):4395.
159. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(1):59-70.e8.

160. Yuda S. Current clinical applications of speckle tracking echocardiography for assessment of left atrial function. *J Echocardiogr.* 2021;19(3):129-40.
161. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(7):735-43.
162. Brecht A, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Rütke M, Hättasch R, Wagelöhner T, et al. Left Atrial Function in Preclinical Diastolic Dysfunction: Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography-Derived Results from the BEFRI Trial. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(8):750-8.
163. Li R, Sun F, Piao S, He X, Li R, Xu L, et al. Left Atrial Strain and Compliance Correlate with Diastolic Dysfunction Grades and Complications during Pre-eclampsia: A Speckle-Tracking Echocardiography Study. *Ultrasound Med Biol.* 2021;47(12):3411-9.
164. Cau R, Bassareo P, Caredda G, Suri JS, Esposito A, Saba L. Atrial Strain by Feature-Tracking Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Takotsubo Cardiomyopathy. Features, Feasibility, and Reproducibility. *Can Assoc Radiol J.* 2021:8465371211042497.
165. Truong VT, Palmer C, Wolking S, Sheets B, Young M, Ngo TNM, et al. Normal left atrial strain and strain rate using cardiac magnetic resonance feature tracking in healthy volunteers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(4):446-53.
166. Li L, Chen X, Yin G, Yan W, Cui C, Cheng H, et al. Early detection of left atrial dysfunction assessed by CMR feature tracking in hypertensive patients. *Eur Radiol.* 2020;30(2):702-11.
167. Kowallick JT, Kutty S, Edelmann F, Chiribiri A, Villa A, Steinmetz M, et al. Quantification of left atrial strain and strain rate using Cardiovascular Magnetic Resonance myocardial feature tracking: a feasibility study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16(1):60.
168. Habibi M, Lima JA, Khurram IM, Zimmerman SL, Zipunnikov V, Fukumoto K, et al. Association of left atrial function and left atrial enhancement in patients with atrial fibrillation: cardiac magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(2):e002769.
169. Hinojar R, Zamorano JL, Fernández-Méndez M, Esteban A, Plaza-Martin M, González-Gómez A, et al. Prognostic value of left atrial function by cardiovascular magnetic resonance feature tracking in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(6):1055-65.
170. Kowallick JT, Morton G, Lamata P, Jogiya R, Kutty S, Hasenfuß G, et al. Quantification of atrial dynamics using cardiovascular magnetic resonance: inter-study reproducibility. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17(1):36.
171. Yang Y, Yin G, Jiang Y, Song L, Zhao S, Lu M. Quantification of left atrial function in patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance feature tracking imaging: a feasibility and reproducibility study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020;22(1):1.
172. Dick A, Schmidt B, Michels G, Bunck AC, Maintz D, Baeßler B. Left and right atrial feature tracking in acute myocarditis: A feasibility study. *Eur J Radiol.* 2017;89:72-80.
173. Zhou D, Yang W, Yang Y, Yin G, Li S, Zhuang B, et al. Left atrial dysfunction may precede left atrial enlargement and abnormal left ventricular longitudinal function: a cardiac MR feature tracking study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22(1):99.
174. Butcher SC, Vos JL, Fortuni F, Galloo X, Liem SIE, Bax JJ, et al. Evaluation of Left Cardiac Chamber Function with Cardiac Magnetic Resonance and Association with Outcome in Patients with Systemic Sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2022.
175. Tan Z, Yang Y, Wu X, Li S, Li L, Zhong L, et al. Left atrial remodeling and the prognostic value of feature tracking derived left atrial strain in patients with light-chain amyloidosis: a cardiovascular magnetic resonance study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2022.
176. Chirinos JA, Sardana M, Ansari B, Satija V, Kuriakose D, Edelstein I, et al. Left Atrial Phasic Function by Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking Is a Strong Predictor of Incident Cardiovascular Events. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(12):e007512.
177. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(3):231-9.

178. Peng J, Zhao X, Zhao L, Fan Z, Wang Z, Chen H, et al. Normal Values of Myocardial Deformation Assessed by Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking in a Healthy Chinese Population: A Multicenter Study. *Front Physiol.* 2018;9:1181.
179. Gao Y, Zhang Z, Li G, Zhou S, Lou M, Zhao Z, et al. Reference Values for Left Atrial Strain and Strain Rate Based on a Large Sample of Healthy Chinese Adults: An MR-Feature Tracking Study. *J Magn Reson Imaging.* 2021;54(6):1784-93.
180. Doria de Vasconcellos H, Win TT, Chamera E, Hong SY, Venkatesh BA, Young P, et al. Reference Values for Left Atrial Volumes, Emptying Fractions, Strains, and Strain Rates and Their Determinants by Age, Gender, and Ethnicity: The Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Acad Radiol.* 2021;28(3):356-63.
181. Leng S, Tan RS, Zhao X, Allen JC, Koh AS, Zhong L. Validation of a rapid semi-automated method to assess left atrial longitudinal phasic strains on cine cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018;20(1):71.
182. Backhaus SJ, Metschies G, Billing M, Schmidt-Rimpler J, Kowallick JT, Gertz RJ, et al. Defining the optimal temporal and spatial resolution for cardiovascular magnetic resonance imaging feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2021;23(1):60.
183. Yang W, Li H, He J, Yin G, An J, Forman C, et al. Left Ventricular Strain Measurements Derived from MR Feature Tracking: A Head-to-Head Comparison of a Higher Temporal Resolution Method With a Conventional Method. *J Magn Reson Imaging.* 2022;56(3):801-11.
184. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Köhncke C, Bekfani T, Carstensen T, et al. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(4):364-72.
185. Evin M, Redheuil A, Soulat G, Perdrix L, Ashrafpoor G, Giron A, et al. Left atrial aging: a cardiac magnetic resonance feature-tracking study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310(5):H542-9.
186. Sun JP, Yang Y, Guo R, Wang D, Lee AP, Wang XY, et al. Left atrial regional phasic strain, strain rate and velocity by speckle-tracking echocardiography: normal values and effects of aging in a large group of normal subjects. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3473-9.
187. Boyd AC, Richards DA, Marwick T, Thomas L. Atrial strain rate is a sensitive measure of alterations in atrial phasic function in healthy ageing. *Heart.* 2011;97(18):1513-9.
188. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006;113(14):1807-16.
189. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC, et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(23):e579-e646.
190. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 2017;390(10092):400-14.
191. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(9):531-47.
192. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, Pearson TA, Bristow JD, Michels VV, et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop). *Am J Cardiol.* 1992;69(17):1458-66.
193. Sugrue DD, Rodeheffer RJ, Codd MB, Ballard DJ, Fuster V, Gersh BJ. The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy. A population-based study. *Ann Intern Med.* 1992;117(2):117-23.
194. Rosenbaum AN, Agre KE, Pereira NL. Genetics of dilated cardiomyopathy: practical implications for heart failure management. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):286-97.
195. Hänselmann A, Veltmann C, Bauersachs J, Berliner D. Dilated cardiomyopathies and non-compaction cardiomyopathy. *Herz.* 2020;45(3):212-20.

196. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circ Res.* 2017;121(7):722-30.
197. Ehlert FA, Cannom DS, Renfro EG, Greene HL, Ledingham R, Mitchell LB, et al. Comparison of dilated cardiomyopathy and coronary artery disease in patients with life-threatening ventricular arrhythmias: Differences in presentation and outcome in the AVID registry. *Am Heart J.* 2001;142(5):816-22.
198. Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR, Fonarow G, Woo M, Moser D, et al. Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1993;72(1):62-5.
199. 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;29(2):270-6.
200. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2016;37(23):1850-8.
201. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2017;19(1):9-42.
202. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation.* 1999;99(8):1091-100.
203. Caforio AL, 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;34(33):2636-48, 48a-48d.
204. George A, Figueredo VM. Alcoholic cardiomyopathy: a review. *J Card Fail.* 2011;17(10):844-9.
205. Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(25):2996-3010.
206. McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms. *Circ Res.* 2017;121(7):731-48.
207. Pérez-Serra A, Toro R, Sarquella-Brugada G, de Gonzalo-Calvo D, Cesar S, Carro E, et al. Genetic basis of dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2016;224:461-72.
208. Bondue A, Arbustini E, Bianco A, Ciccarelli M, Dawson D, De Rosa M, et al. Complex roads from genotype to phenotype in dilated cardiomyopathy: scientific update from the Working Group of Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res.* 2018;114(10):1287-303.
209. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet.* 2006;367(9507):356-67.
210. Oberle R. Diagnostischer Mehrwert der Texturanalyse des T1- und T2-Mappings der kardialen Magnetresonanztomographie zur Detektion von immunhistochemischer Inflammation bei Patienten mit nicht-ischämischer Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Pumpfunktion. Mainz2020.
211. Coates D. The angiotensin converting enzyme (ACE). *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35(6):769-73.
212. Gradman AH, Wilson JT. Hypertension and diastolic heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2009;11(6):422-9.
213. Alter P, Rupp H, Stoll F, Adams P, Figiel JH, Klose KJ, et al. Increased end diastolic wall stress precedes left ventricular hypertrophy in dilative heart failure--use of the volume-based wall stress index. *Int J Cardiol.* 2012;157(2):233-8.
214. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin.* 2014;32(1):21-32, vii.
215. Lakdawala NK, Winterfield JR, Funke BH. Dilated cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(1):228-37.

216. Otomo J, Kure S, Shiba T, Karibe A, Shinozaki T, Yagi T, et al. Electrophysiological and histopathological characteristics of progressive atrioventricular block accompanied by familial dilated cardiomyopathy caused by a novel mutation of lamin A/C gene. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16(2):137-45.
217. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1994;331(23):1564-75.
218. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(1):8-18.
219. Punnoose L, Burkhoff D, Cunningham L, Horn EM. Functional mitral regurgitation: therapeutic strategies for a ventricular disease. *J Card Fail.* 2014;20(4):252-67.
220. Haugaa KH, Goebel B, Dahlslett T, Meyer K, Jung C, Lauten A, et al. Risk assessment of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy by strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(6):667-73.
221. Nahum J, Bensaid A, Dussault C, Macron L, Clémence D, Bouhemad B, et al. Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(3):249-56.
222. Park JJ, Park JB, Park JH, Cho GY. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(18):1947-57.
223. Raafs AG, Boscutti A, Henkens M, van den Broek WWA, Verdonschot JAJ, Weerts J, et al. Global Longitudinal Strain is Incremental to Left Ventricular Ejection Fraction for the Prediction of Outcome in Optimally Treated Dilated Cardiomyopathy Patients. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(6):e024505.
224. Mitropoulou P, Georgiopoulos G, Figliozzi S, Klettas D, Nicoli F, Masci PG. Multi-Modality Imaging in Dilated Cardiomyopathy: With a Focus on the Role of Cardiac Magnetic Resonance. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:97.
225. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(2 Pt 1):260-74.
226. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2019;4(10):1007-18.
227. Verdonschot JAJ, Merken JJ, Brunner-La Rocca HP, Hazebroek MR, Eurlings C, Thijssen E, et al. Value of Speckle Tracking-Based Deformation Analysis in Screening Relatives of Patients With Asymptomatic Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(2 Pt 2):549-58.
228. Patel AR, Kramer CM. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(10 Pt A):1180-93.
229. Abbasi SA, Ertel A, Shah RV, Dandekar V, Chung J, Bhat G, et al. Impact of cardiovascular magnetic resonance on management and clinical decision-making in heart failure patients. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15(1):89.
230. Kramer CM. Role of Cardiac MR Imaging in Cardiomyopathies. *J Nucl Med.* 2015;56 Suppl 4(04):39s-45s.
231. Iles LM, Ellims AH, Llewellyn H, Hare JL, Kaye DM, McLean CA, et al. Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(1):14-22.
232. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJ, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2003;108(1):54-9.
233. Leong DP, Chakrabarty A, Shipp N, Molaee P, Madsen PL, Joerg L, et al. Effects of myocardial fibrosis and ventricular dyssynchrony on response to therapy in new-presentation idiopathic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance and echocardiography. *Eur Heart J.* 2012;33(5):640-8.

234. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2005;26(15):1461-74.
235. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Kelle S, et al. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy: All-Cause Mortality and Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(1):40-50.
236. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Jama*. 2013;309(9):896-908.
237. Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, Voss A, Galuschky C, Lossnitzer D, et al. Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):307-15.
238. Romano S, Judd RM, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Heitner JF, et al. Feature-Tracking Global Longitudinal Strain Predicts Death in a Multicenter Population of Patients With Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Incremental to Ejection Fraction and Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):1419-29.
239. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(4):245-74.
240. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(9):779-92.
241. Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT, Jr., Rihal CS. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(11):1001-9.
242. Klingel K, Stephan S, Sauter M, Zell R, McManus BM, Bültmann B, et al. Pathogenesis of murine enterovirus myocarditis: virus dissemination and immune cell targets. *J Virol*. 1996;70(12):8888-95.
243. 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 America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(19):1914-31.
244. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1169-86.
245. Laurent G, Saal S, Amarouch MY, Béziau DM, Marsman RF, Faivre L, et al. Multifocal ectopic Purkinje-related premature contractions: a new SCN5A-related cardiac channelopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(2):144-56.
246. Mann SA, Castro ML, Ohanian M, Guo G, Zodgekar P, Sheu A, et al. R222Q SCN5A mutation is associated with reversible ventricular ectopy and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1566-73.
247. Beckermann TM, McLeod K, Murday V, Potet F, George AL, Jr. Novel SCN5A mutation in amiodarone-responsive multifocal ventricular ectopy-associated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014;11(8):1446-53.
248. Zegkos T, Panagiotidis T, Parcharidou D, Efthimiadis G. Emerging concepts in arrhythmogenic dilated cardiomyopathy. *Heart Fail Rev*. 2021;26(5):1219-29.
249. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, Glanowska G, Wilczewski P, Niklewski T, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation*. 2001;104(1):39-45.
250. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1995;333(5):269-75.

251. Parrillo JE, Cunnion RE, Epstein SE, Parker MM, Suffredini AF, Brenner M, et al. A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1989;321(16):1061-8.
252. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J.* 2009;30(16):1995-2002.
253. Ozierański K, Tyimińska A, Marchel M, Januszkiewicz Ł, Maciejewski C, Głównyńska R, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of immunosuppression in biopsy-proven virus-negative myocarditis or inflammatory cardiomyopathy (IMPROVE-MC). *Cardiol J.* 2022;29(2):329-41.
254. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2016;375(13):1221-30.
255. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(1):1-23.
256. Jasseron C, Lebreton G, Cantrelle C, Legeai C, Leprince P, Flecher E, et al. Impact of Heart Transplantation on Survival in Patients on Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation at Listing in France. *Transplantation.* 2016;100(9):1979-87.
257. Modena MG, Muia N, Sgura FA, Molinari R, Castella A, Rossi R. Left atrial size is the major predictor of cardiac death and overall clinical outcome in patients with dilated cardiomyopathy: a long-term follow-up study. *Clin Cardiol.* 1997;20(6):553-60.
258. Dini FL, Cortigiani L, Baldini U, Boni A, Nuti R, Barsotti L, et al. Prognostic value of left atrial enlargement in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2002;89(5):518-23.
259. Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P. A clinical appraisal of left atrial function. *Eur Heart J.* 2001;22(1):22-36.
260. Barbosa MM, Rocha MO, Botoni FA, Ribeiro AL, Nunes MC. Is atrial function in Chagas dilated cardiomyopathy more impaired than in idiopathic dilated cardiomyopathy? *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(9):643-7.
261. Moyssakis I, Papadopoulos DP, Kelepeshis G, Gialafos E, Votteas V, Triposkiadis F. Left atrial systolic reserve in idiopathic vs. ischaemic-dilated cardiomyopathy. *Eur J Clin Invest.* 2005;35(6):355-61.
262. Kurzawski J, Janion-Sadowska A, Gackowski A, Janion M, Zandecki Ł, Chrapek M, et al. Left atrial longitudinal strain in dilated cardiomyopathy patients: is there a discrimination threshold for atrial fibrillation? *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(2):319-25.
263. D'Andrea A, Caso P, Romano S, Scarafile R, Riegler L, Salerno G, et al. Different effects of cardiac resynchronization therapy on left atrial function in patients with either idiopathic or ischaemic dilated cardiomyopathy: a two-dimensional speckle strain study. *Eur Heart J.* 2007;28(22):2738-48.
264. Petryka-Mazurkiewicz J, Kryczka K, Mazurkiewicz Ł, Miłosz-Wieczorek B, Śpiewak M, Marczak M, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Peripartum Cardiomyopathy: Comparison with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(10).
265. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res.* 1999;8(2):135-60.
266. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med.* 2016;15(2):155-63.
267. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44(3):837-45.
268. Schuster A, Stahnke VC, Unterberg-Buchwald C, Kowallick JT, Lamata P, Steinmetz M, et al. Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations regarding reproducibility. *Clin Radiol.* 2015;70(9):989-98.

269. Gertz RJ, Lange T, Kowallick JT, Backhaus SJ, Steinmetz M, Staab W, et al. Inter-vendor reproducibility of left and right ventricular cardiovascular magnetic resonance myocardial feature-tracking. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193746.
270. Bourfiss M, Vigneault DM, Aliyari Ghasebeh M, Murray B, James CA, Tichnell C, et al. Feature tracking CMR reveals abnormal strain in preclinical arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: a multisoftware feasibility and clinical implementation study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):66.
271. Kurisu S, Kihara Y. Tako-tsubo cardiomyopathy: clinical presentation and underlying mechanism. *J Cardiol*. 2012;60(6):429-37.
272. Vardarli I, Rischpler C, Herrmann K, Weidemann F. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:551-8.
273. Pu L, Diao Y, Wang J, Fang T, Xu Z, Sun J, et al. The predictive value of fast semi-automated left atrial long-axis strain analysis for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Radiol*. 2023;33(1):312-20.
274. Feng L, Srichai MB, Lim RP, Harrison A, King W, Adluru G, et al. Highly accelerated real-time cardiac cine MRI using k-t SPARSE-SENSE. *Magn Reson Med*. 2013;70(1):64-74.
275. Lin L, Li Y, Wang J, Cao L, Liu Y, Pang J, et al. Free-breathing cardiac cine MRI with compressed sensing real-time imaging and retrospective motion correction: clinical feasibility and validation. *Eur Radiol*. 2023;33(4):2289-300.
276. Oscanoa JA, Middione MJ, Alkan C, Yurt M, Loecher M, Vasawala SS, et al. Deep Learning-Based Reconstruction for Cardiac MRI: A Review. *Bioengineering (Basel)*. 2023;10(3).
277. Sandino CM, Lai P, Vasawala SS, Cheng JY. Accelerating cardiac cine MRI using a deep learning-based ESPIRiT reconstruction. *Magn Reson Med*. 2021;85(1):152-67.

## **8 Danksagung**

## 9 Lebenslauf

