

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

aus dem  
Zentrum für Innere Medizin  
Institut für experimentelle und translationale kardiovaskuläre Bildgebung  
Direktor: Prof. Eike Nagel

betreut an der  
Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim

**Erkennen subklinischer Veränderungen des Myokards mit Hilfe des  
myokardialen T1 Mappings und der Strain Analyse in der kardialen  
MRT, Korrelation von T1 Mapping und Veränderung des  
myokardialen Strains.**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Nils Magnus Dominik Peil

aus Bad Nauheim

Frankfurt am Main, 2023

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem  
Referent: PD Dr. Andreas Rolf  
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. David M. Leistner  
Tag der mündlichen Prüfung: 07.09.2023

## Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildungsverzeichnis .....                   | 5  |
| 1 Zusammenfassungen .....                     | 7  |
| 1.1 Zusammenfassung .....                     | 7  |
| 1.2 Abstract.....                             | 8  |
| 2 Einleitung .....                            | 9  |
| 2.1 Hintergrund.....                          | 9  |
| 2.2 Architektur des linken Ventrikels.....    | 9  |
| 2.3 Strain.....                               | 10 |
| 2.3.1 Allgemein .....                         | 10 |
| 2.3.2 Speckle Tracking.....                   | 14 |
| 2.3.3 Feature Tracking .....                  | 15 |
| 2.4 Fibrose des Herzmuskels .....             | 16 |
| 2.4.1 Allgemein .....                         | 16 |
| 2.4.2 Interstitielle Fibrose .....            | 17 |
| 2.4.3 Replacementfibrose:.....                | 18 |
| 2.5 Nachweismöglichkeiten von Fibrose .....   | 19 |
| 2.5.1 Endomyokardiale Biopsie.....            | 19 |
| 2.5.2 Late Gadolinium Enhancement (LGE) ..... | 20 |
| 2.5.3 Natives T1 Mapping und ECV.....         | 21 |
| 2.6 Hypothese .....                           | 24 |
| 3 Material und Methoden .....                 | 25 |
| 3.1 Patienteneinschluss.....                  | 25 |
| 3.2 Erhebung Baselinecharakteristika .....    | 26 |
| 3.3 MRT-Untersuchung.....                     | 26 |
| 3.4 Volumetrie .....                          | 28 |
| 3.5 Feature Tracking.....                     | 29 |
| 3.6 T1 Mapping .....                          | 32 |
| 3.7 Follow-Up.....                            | 33 |
| 3.8 Endpunkte.....                            | 33 |
| 3.8.1 Primäre Endpunkte.....                  | 33 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 3.8.2 | Sekundäre Endpunkte.....                                  | 33 |
| 3.9   | Statistische Analyse.....                                 | 33 |
| 4     | Ergebnisse .....  | 34 |
| 4.1   | Patientenkollektiv .....                                  | 34 |
| 4.1.1 | Baselinecharakteristika .....                             | 34 |
| 4.1.2 | Risikoprofil .....  | 35 |
| 4.1.3 | Medikation .....  | 37 |
| 4.1.4 | Morphologische und funktionale Messungen.....             | 37 |
| 4.1.5 | Vergleich Gesamtkollektiv und gesunde Kontrollgruppe .... | 39 |
| 4.2   | Zusammenhang natives T1 Mapping und Strain.....           | 42 |
| 4.2.1 | Regressionsanalyse GRS und natives T1 Mapping .....       | 42 |
| 4.2.2 | Regressionsanalyse GCS und natives T1 Mapping .....       | 43 |
| 4.2.3 | Regressionsanalyse GLS und natives T1 Mapping .....       | 43 |
| 4.2.4 | Regressionsanalyse RSR und natives T1 Mapping .....       | 44 |
| 4.2.5 | Regressionsanalyse CSR und natives T1 Mapping .....       | 44 |
| 4.2.6 | Regressionsanalyse LSR und natives T1 Mapping.....        | 45 |
| 4.2.7 | Regressionsanalyse Kontrollgruppe vs. Kollektiv.....      | 45 |
| 4.3   | Zusammenhang ECV und Strain.....                          | 47 |
| 4.3.1 | Regressionsanalyse GRS und ECV .....                      | 47 |
| 4.3.2 | Regressionsanalyse GCS und ECV .....                      | 48 |
| 4.3.3 | Regressionsanalyse GLS und ECV.....                       | 48 |
| 4.3.4 | Regressionsanalyse RSR und ECV.....                       | 48 |
| 4.3.5 | Regressionsanalyse CSR und ECV.....                       | 49 |
| 4.3.6 | Regressionsanalyse LSR und ECV.....                       | 49 |
| 4.3.7 | Regressionsanalyse Kontrollgruppe vs. Kollektiv.....      | 50 |
| 4.4   | Follow-Up.....  | 51 |
| 4.4.1 | Gesamtsterblichkeit.....                                  | 51 |
| 4.4.2 | MACCE.....  | 52 |
| 5     | Diskussion .....  | 53 |
| 5.1   | Zusammenfassung .....                                     | 53 |

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 5.2 | Zusammenhang zwischen Morphologie (Mapping/ECV) und Strain | 53 |
| 5.3 | Zusammenhang mit Outcome.....                              | 58 |
| 5.4 | Limitationen.....  | 61 |
| 6   | Fazit.....   | 62 |
| 7   | Literaturverzeichnis.....                                  | 64 |
| 8   | Lebenslauf.....  | 70 |
| 9   | Danksagung.....  | 73 |
| 10  | Schriftliche Erklärung.....                                | 74 |

## Abbildungsverzeichnis

|               |   |    |
|---------------|---|----|
| Abbildung 1:  | Schichtung der Arbeitsmuskulatur des Herzens (4).....   | 10 |
| Abbildung 2:  | Fenster werden um einen Punkt (rot) mit definierten Eigenschaften angelegt. Im nächsten Bild wird ein Punkt mit möglichst ähnlichen Eigenschaften in den umgebenden Fenstern gesucht (6)..... | 11 |
| Abbildung 3:  | Tissue Tracking verschiedener kardialer Dysfunktionen (5).....  | 14 |
| Abbildung 4:  | Physiopathologie der reaktiven und infiltrativen interstitiellen Fibrose und der Replacementfibrose (3).....  | 19 |
| Abbildung 5:  | Darstellung der Durchführung der MOLLI Sequenz (42).....  | 24 |
| Abbildung 6:  | Definition der Ausdehnung des linken Ventrikels und endokardiale (rot) und epikardiale (grün) Konturen im Vierkammerblick.....  | 30 |
| Abbildung 7:  | Endokardiale (rot) und epikardiale (grün) Kontur des linken Ventrikels mit myokardialen Punkten und endokardiale Kontur des rechten Ventrikels (gelb) in Enddiastole.....                     | 31 |
| Abbildung 8:  | Endokardiale Konturen des linken (rot) und rechten (gelb) Ventrikels in Endsystole. Die gelben Pfeile zeigen die Bewegungsrichtung der einzelnen myokardialen Punkte an.....                  | 31 |
| Abbildung 9:  | Kurvendarstellung des globalen radialen Strains des linken Ventrikels...  | 31 |
| Abbildung 10: | Natives T1 Mapping im Septum.....   | 32 |

## Tabellenverzeichnis

|            |                                     |    |
|------------|-------------------------------------|----|
| Tabelle 1: | Baselinecharakteristika.....        | 35 |
| Tabelle 2: | Kardiovaskuläre Risikofaktoren..... | 36 |
| Tabelle 3: | Symptomatik.....                    | 36 |
| Tabelle 4: | Interventionen.....                 | 37 |
| Tabelle 5: | Medikation.....                     | 37 |
| Tabelle 6: | Morphologische Messungen.....       | 38 |
| Tabelle 7: | Strainparameter.....                | 38 |
| Tabelle 8: | Mapping.....                        | 39 |

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 9: Vergleich Kollektiv und Gesunde; Baselinecharakteristika.....        | 40 |
| Tabelle 10: Vergleich Kollektiv und Gesunde; Medikation.....                    | 40 |
| Tabelle 11: Vergleich Kollektiv und Gesunde; morphologische Messungen .....     | 41 |
| Tabelle 12: Vergleich Kollektiv und Gesunde; Strainparameter.....               | 41 |
| Tabelle 13: Vergleich Kollektiv und Gesunde; Mapping.....                       | 42 |
| Tabelle 14: Lineare Regressionsanalyse T1 Gesamt.....                           | 42 |
| Tabelle 15: Lineare Regressionsanalyse GRS und T1 .....                         | 43 |
| Tabelle 16: Lineare Regressionsanalyse GCS und T1 .....                         | 43 |
| Tabelle 17: Lineare Regressionsanalyse GLS und T1.....                          | 44 |
| Tabelle 18: Lineare Regressionsanalyse RSR und T1.....                          | 44 |
| Tabelle 19: Lineare Regressionsanalyse CSR und T1.....                          | 44 |
| Tabelle 20: Lineare Regressionsanalyse LSR und T1 .....                         | 45 |
| Tabelle 21: Regressionsanalyse T1 und GRS (Kontrollgruppe vs. Kollektiv).....   | 45 |
| Tabelle 22: Regressionsanalyse T1 und GCS (Kontrollgruppe vs. Kollektiv).....   | 46 |
| Tabelle 23: Regressionsanalyse T1 und GLS (Kontrollgruppe vs. Kollektiv).....   | 46 |
| Tabelle 24: Regressionsanalyse T1 und RSR (Kontrollgruppe vs. Kollektiv).....   | 46 |
| Tabelle 25: Regressionsanalyse T1 und CSR (Kontrollgruppe vs. Kollektiv).....   | 46 |
| Tabelle 26: Regressionsanalyse T1 und LSR (Kontrollgruppe vs. Kollektiv) .....  | 47 |
| Tabelle 27: Lineare Regressionsanalyse ECV Gesamt .....                         | 47 |
| Tabelle 28: Lineare Regressionsanalyse GRS und ECV .....                        | 47 |
| Tabelle 29: Lineare Regressionsanalyse GCS und ECV .....                        | 48 |
| Tabelle 30: Lineare Regressionsanalyse GLS und ECV .....                        | 48 |
| Tabelle 31: Lineare Regressionsanalyse RSR und ECV .....                        | 49 |
| Tabelle 32: Lineare Regressionsanalyse CSR und ECV .....                        | 49 |
| Tabelle 33: Lineare Regressionsanalyse LSR und ECV .....                        | 49 |
| Tabelle 34: Regressionsanalyse ECV und GRS (Kontrollgruppe vs. Kollektiv) ..... | 50 |
| Tabelle 35: Regressionsanalyse ECV und GCS (Kontrollgruppe vs. Kollektiv) ..... | 50 |
| Tabelle 36: Regressionsanalyse ECV und GLS (Kontrollgruppe vs. Kollektiv) ..... | 50 |
| Tabelle 37: Regressionsanalyse ECV und RSR (Kontrollgruppe vs. Kollektiv) ..... | 50 |
| Tabelle 38: Regressionsanalyse ECV und CSR (Kontrollgruppe vs. Kollektiv) ..... | 50 |
| Tabelle 39: Regressionsanalyse ECV und LSR (Kontrollgruppe vs. Kollektiv) ..... | 51 |
| Tabelle 40: Cox-Regressionsanalyse der Gesamtsterblichkeit.....                 | 51 |
| Tabelle 41: Cox-Regressionsanalyse MACCE.....                                   | 52 |

# 1 Zusammenfassungen

## 1.1 Zusammenfassung

Herz-Kreislauf-erkrankungen führen weltweit weiterhin die Liste der häufigsten Todesursachen an. Dem frühzeitigen Erkennen kardialer Veränderungen kommt daher eine besondere Bedeutung zu. Das Erkennen subklinischer Veränderungen des Myokards mit Hilfe des myokardialen T1 Mappings und der Strain-Analyse in der kardialen MRT mit der Bestimmung der Korrelation von T1 Mapping und Veränderung des myokardialen Strains war das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit. Das native T1 Mapping sollte dabei diffuse kardiale Fibrose erkennen, während die Strainparameter zur Analyse der subtilen kardialen Funktion dienen. Wenn eine vermehrte diffuse Fibrose eine Einschränkung der myokardialen Funktion bedeutet, so müssten sich das native T1 Mapping und die Strainparameter gleichsinnig verändern.

Eingeschlossen in die Untersuchung wurden Patienten, die im Rahmen ihres Klinikaufenthaltes an der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim ein kardiales MRT erhielten und ihre Zustimmung zur Aufnahme in das geführte Register gaben. Alle durchgeführten MRT-Untersuchungen besaßen dabei eine medizinische Indikation. Die Untersuchung umfasste eine Blutentnahme sowie die Bildakquisition und das Ausfüllen eines Fragebogens. In der anschließenden Bildauswertung wurden das native T1 Mapping, eine Featuretrackinganalyse, sowie die reguläre diagnostische Beurteilung durch einen Facharzt durchgeführt. Die Patienten wurden anschließend nach ihren Diagnosen in Gruppen eingeteilt. Ein Jahr nach ihrer Untersuchung wurden die Patienten kontaktiert und erneut befragt, um den Anteil an „major adverse cerebro- and cardiovascular events“ (MACCE) und der Gesamtsterblichkeit am Gesamtkollektiv festzustellen.

Es zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen nativem T1 Mapping und den Strainparametern, ebenso wie signifikante Zusammenhänge von schwächerer Effektstärke zwischen ECV und den Strainparametern. Das erhöhte native T1 Mapping ging mit verringerten Strainparametern einher, was auf eine vermehrte Fibrose schließen lässt. In der Überlebensanalyse bezüglich des allgemeinen Überlebens zeigte sich nur das native T1 Mapping als unabhängiger Prädiktor, während bei den MACCE zusätzlich auch die Anzahl der betroffenen Segmente im „late gadolinium enhancement“ (LGE) einen unabhängigen Prädiktor darstellten. Der globale

longitudinale Strain (GLS) verfehlte bezüglich der MACCE knapp das Signifikanzniveau, zeigte aber eine Tendenz zur Signifikanz.

Natives T1 Mapping und, in begrenztem Maße, möglicherweise auch der Strain haben eine besondere Rolle in der Diagnostik und können bereits früh kardiale Veränderungen detektieren. Da die erhöhten T1 Zeiten als Marker für morphologische Veränderungen mit den Strains als funktionelle Parameter korrelierten, lässt sich spekulieren, dass Fibrose eine Einschränkung der Funktion bedingt (1).

## 1.2 Abstract

Cardiovascular diseases continue to lead the list of the most frequent causes of death worldwide. Early detection of cardiac changes is therefore of particular importance. Detection of subclinical changes in the myocardium using myocardial T1 mapping and strain analysis in cardiac MRI with determination of the correlation of T1 mapping and change in myocardial strain was the primary goal of the presented work. Native T1 mapping was intended to detect diffuse cardiac fibrosis, whereas strain parameters were used to analyze subtle cardiac function. If increased diffuse fibrosis means a limitation of myocardial function, native T1 mapping and strain parameters should change in the same way.

Patients who received cardiac MRI during their hospital stay at Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim and gave consent for inclusion in the managed registry were included in the study. All MRI examinations performed had a medical indication. The examination included blood sampling, image acquisition, and completion of a questionnaire. In the subsequent image evaluation, native T1 mapping, feature tracking analysis, and normal diagnostic assessment were performed by a specialist. Patients were then grouped according to their diagnoses. One year after their evaluation, patients were contacted and reinterviewed to determine the proportion of MACCE and all-cause mortality in the overall population.

Significant associations were found between native T1 mapping and the strain parameters, as were significant associations of weaker effect size between ECV and the strain parameters. Thus, increased diffuse fibrosis in the myocardium was associated with increased native T1 mapping and decreased strain parameters. In the survival analysis regarding overall survival, only native T1 mapping was shown to be an independent predictor, whereas in MACCE, the number of affected segments in the

LGE was additionally an independent predictor. With regard to MACCE, the GLS just missed the significance level but showed a tendency toward significance.

Native T1 mapping and, to a limited extent, possibly strain have a special role in diagnostics and can detect early cardiac changes.

## 2 Einleitung

### 2.1 Hintergrund

Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen weltweit weiterhin die Liste der häufigsten Todesursachen an (2).

Eine Herausforderung in der kardiologischen Diagnostik ist daher das frühzeitige Erkennen morphologischer und funktionaler myokardialer Veränderungen, idealerweise im Rahmen von Screening Untersuchungen noch vor Einsetzen klinischer Symptome oder Veränderungen der myokardialen Funktion in den etablierten Verfahren.

Mit Hilfe der kardialen MRT stehen hier zwei Methoden zur Verfügung, die sowohl morphologische Veränderungen (zunehmender fibrotischer Umbau des Myokards) als auch funktionelle Veränderungen (Reduktion des Strains) detektieren können, bevor diese in Standardverfahren, wie z.B. der Echokardiografie, erkennbar werden (3).

### 2.2 Architektur des linken Ventrikels

Den größten Anteil an der Kontraktilität des Herzens haben die Myozyten. In beiden Kammern des Herzmuskels lagern sich die Myozyten zu Muskelfasersträngen zusammen, die schichtweise die Ventrikel umfassen. Die Muskelstränge der Arbeitsmuskulatur des linken Ventrikels, lassen sich dabei in drei Schichten unterteilen, in denen die Myokardfasern in unterschiedlichen Richtungen verlaufen (Abbildung 1)(4).

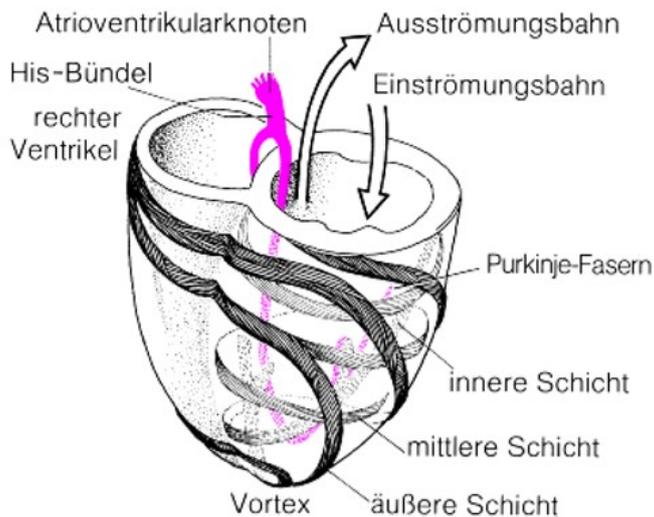


Abbildung 1: Schichtung der Arbeitsmuskulatur des Herzens (4).

Dabei umgibt die äußerste Schicht beide Herzkammern gleichermaßen. Direkt unterhalb des Epikards sind die Fasern spiralgig in Richtung der Längsachse orientiert und laufen bis in die Herzspitze hinein. Von dieser oberflächlichen Schicht zweigen die Muskelfaserstränge der mittleren Schicht ab und verlaufen annähernd zirkulär um den jeweiligen Ventrikel. An der Spitze des Herzmuskels gehen die Fasern der äußersten Schicht in die tiefstgelegene Schicht des Myokards über, in der die Fasern steil aufwärts ziehen. Diese enden teilweise im Trabekelwerk und den Papillarmuskeln des linken Ventrikels (4).

Eine Kontraktion der innersten subendokardialen Schicht bewirkt somit eine Verkürzung des Herzmuskels sowie eine Zunahme der Wanddicke, da in dieser Schicht die Fasern vornehmlich in Längsrichtung verlaufen. Eine Kontraktion der subepikardialen und mittleren Schicht sorgen hingegen für eine zirkumferentielle Verkürzung und ebenso für eine Zunahme der Wanddicke (5).

## 2.3 Strain

### 2.3.1 Allgemein

Die Messung des Strains ist eine Methode zur Erfassung der Kontraktilität der Ventrikel und somit der Herzfunktion. Dabei wird die Bewegung des Herzmuskels in longitudinaler, zirkumferentieller und radialer Richtung mittels „Tissue Trackings“ erfasst und wiedergegeben.

Beim Tissue Tracking im Allgemeinen wird ein Bild in kleine Fenster aufgeteilt, die spezielle Bildeigenschaften, sog. Features, aufweisen. Im darauffolgenden Bild wird dann nach genau diesen Eigenschaften gesucht. Wenn die gleichen Merkmale gefunden werden, wird die räumliche Veränderung der Feature von einem ins nächste Bild verfolgt (Abbildung 2). Große Fenster erlauben es größere Bewegungen zu erkennen und können bei einem größeren zeitlichen Abstand zwischen den Bildern genutzt werden. Kleinere Fenster hingegen verbessern die Genauigkeit. Dabei ist es möglich, dass bei einem zu groß gewählten Fenster die Genauigkeit der Bewegung verloren geht, während bei einem zu kleinen Fenster die Gefahr besteht, dass bei einer zu langen Dauer zwischen zwei Bildern das Gewebe nicht erkannt werden kann, da es sich zu weit bewegt hat. In der Kardiologie werden meist Fenster von 8x8 Pixeln gewählt und ein Feature muss die Größe von wenigen Pixeln besitzen (6).

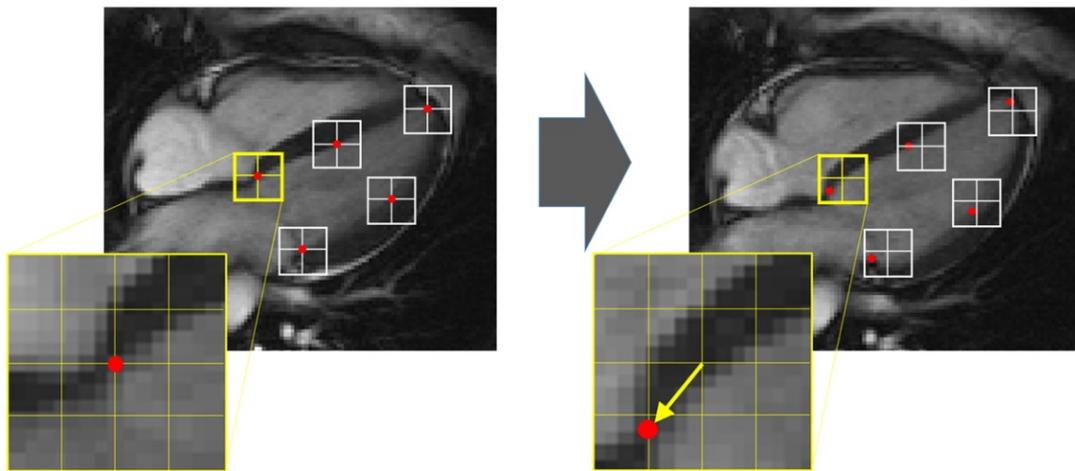


Abbildung 2: Fenster werden um einen Punkt (rot) mit definierten Eigenschaften angelegt. Im nächsten Bild wird ein Punkt mit möglichst ähnlichen Eigenschaften in den umgebenden Fenstern gesucht (6).

Zur Beurteilung der Strains werden Kurzachsenbilder für den zirkumferentiellen und den radialen Strain, sowie Bilder aus der langen Achse für den longitudinalen Strain genutzt. Der Strain gibt an ob sich die Länge eines festgelegten Gewebeanteils von der Länge  $L_0$  in der Enddiastole ausgehend verändert. Ein negativer Strain gibt dabei eine Verkürzung oder ein Ausdünnen des Gewebes an, während ein positiver Strain eine Verlängerung oder Verdickung des Gewebestückes widerspiegelt. Der Strain wird in Prozent angegeben(5).

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

Da sich der Herzmuskel ausgehend von der Diastole im Laufe der Systole verkürzt und verdickt sind der longitudinale und der zirkumferentielle Strain entsprechend negativ, während der radiale Strain positive Werte annimmt. Der globale zirkumferentielle Strain (GCS) und der globale longitudinale Strain (GLS) sind die beiden Strains, welche sich am besten reproduzieren lassen (6). Der globale radiale Strain (GRS) ist dabei der am wenigsten präzise Strainparameter (6). Generell sind die globalen Strainwerte (zirkumferentiell, radial oder longitudinal) robuster und leichter zu reproduzieren als segmentale, da sich kleinere Fehler in einzelnen Schichten gegenseitig neutralisieren (5, 6). Neben den globalen Strains können auch Strainrates bestimmt werden. Diese geben die Geschwindigkeit der Verformung eines Gewebes wieder und werden in 1/s angegeben (5). Vor allem die maximalen systolischen Strainrates geben Hinweise auf die Geschwindigkeit der Kontraktion des Ventrikels.

Unterschiedliche Erkrankungen haben unterschiedliche Auswirkungen auf die einzelnen Strainparameter. Je nach Ätiologie und Schwere der Erkrankung betreffen sie verschiedene Muskelschichten des Myokards (Abbildung 3). Die entstehende Dysfunktion lässt sich je nach betroffenem Myokard klassifizieren. So existieren die subendokardiale, die subepikardiale und die transmurale Dysfunktion des Herzmuskels (7).

Eine genaue Kenntnis der Faserarchitektur des linken Ventrikels ist elementar, um die Veränderungen in den Strainwerten richtig zu deuten. Bei einer subendokardialen Schädigung wäre zunächst der GLS betroffen, da in dieser Myokardschichten die Fasern vor allem in longitudinaler Richtung verlaufen. Bei einer subepikardialen Schädigung hingegen würde sich anfänglich der GCS verringern (Abbildung 3). Eine Reduktion des Strains in einer oder mehrerer dieser Richtungen lässt daher Rückschlüsse auf die Muskelfasern, die betroffen sein könnten zu und gibt Auskunft darüber, in welcher Schicht des Myokards eine Schädigung der Myozyten am wahrscheinlichsten ist (5).

Aufgrund der Verteilung der Muskelstränge kann die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels erhalten bleiben, auch wenn bereits eine Schädigung des Myokards stattgefunden hat. Nach einer subendokardialen Schädigung kann die subepikardiale

Muskulatur hypertrophieren und der messbare Verlust der Kontraktilität in longitudinaler Richtung mittels GLS wird durch eine verstärkte Kontraktion in der Zirkumferenz kompensiert. In diesem Fall steigt der GCS. Die gemessene Ejektionsfraktion wäre normwertig, obwohl bereits eine Schädigung stattgefunden hat (8).

Eine transmurale Schädigung hingegen ist nicht durch andere Schichten auszugleichen, da alle Schichten gleichermaßen betroffen sind und bedeutet daher bei relevanter Größe des geschädigten Areals eine Reduktion der Ejektionsfraktion (7).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes, Bluthochdruck oder Fettleibigkeit können im Herzmuskel mikroskopische Veränderungen der extrazellulären Matrix bedingen, die die Muskelfasern beeinflussen. Diese Veränderungen treten zunächst meist subendokardial auf und sind subklinisch. Sie reichen allerdings bereits aus um den GLS beeinflussen zu können (6). Aus diesem Grund hat insbesondere der GLS an diagnostischer und prognostischer Bedeutung gewonnen, da er sich bereits verändert, während sich die gemessene Ejektionsfraktion noch im Normbereich befinden kann (9).

Zur Quantifizierung des Strains mithilfe des Tissue Trackings werden meist entweder das „Speckle Tracking“ in der Echokardiographie oder aber das „Feature Tracking“ in der CMR verwendet.

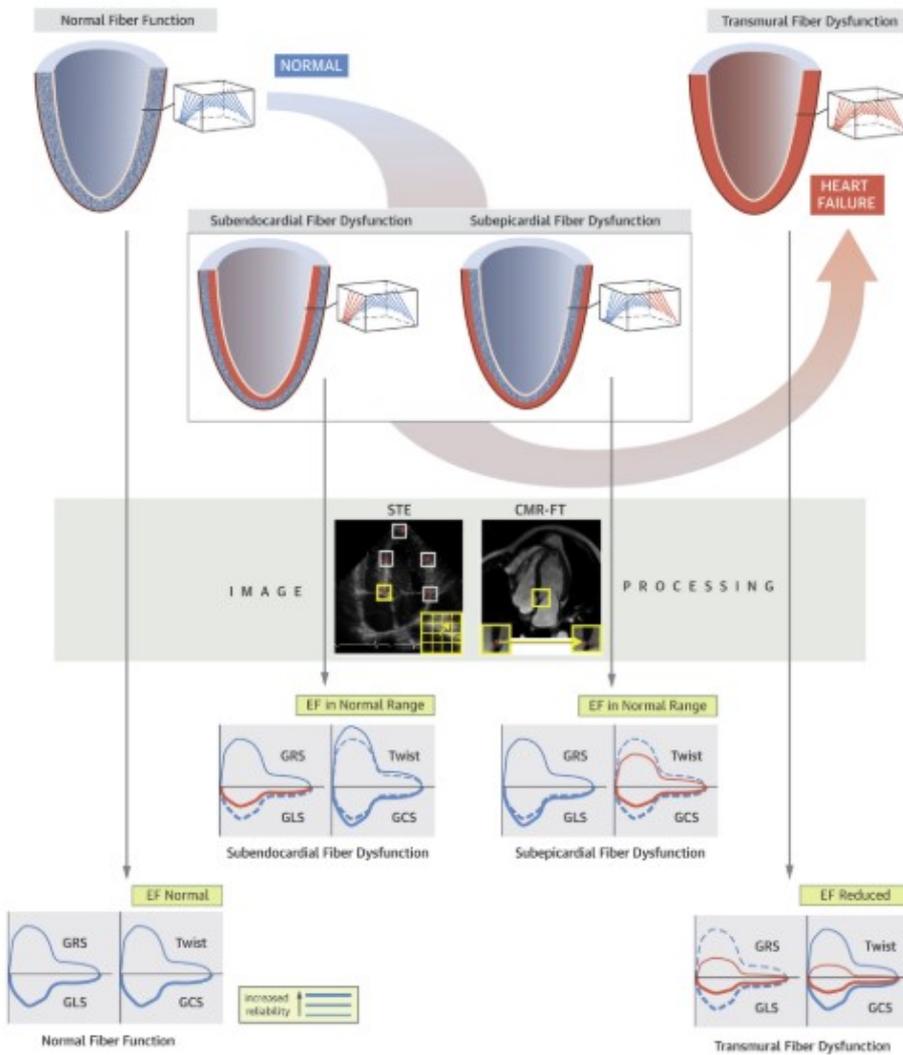


Abbildung 3: Tissue Tracking verschiedener kardialer Dysfunktionen (5)

### 2.3.2 Speckle Tracking

Das Speckle Tracking mittels Echokardiographie stellte die erste Methode da, in der das Tissue Tracking angewandt wurde und auch noch heute angewandt wird. Speckles sind relativ stabile akustische Marker, die entstehen, wenn der Ultraschall beim Auftreffen auf Myokard zerstreut und zurückgeworfen wird (6). Sie sind abhängig von der Interferenz des Gewebes und damit von dessen Zusammensetzung. Da sich das Myokard lokal in der jeweiligen Struktur und Anordnung von Kollagen und anderen Mikrofaserstrukturen unterscheidet sind die zurückgeworfenen Speckles ebenfalls lokal unterschiedlich. Während das Herz kontrahiert ändert sich die Organisation des Herzmuskels lokal und somit ändert sich auch die lokale Anordnung der Speckles (6).

Daher kann man mittels der Echokardiographie Speckles verfolgen und die Bewegung des Myokards nachvollziehen.

Der Nachteil in der Echokardiographie besteht darin, dass die „signal to noise ratio“ niedriger ist als in der CMR. Das bedeutet, dass die Bildgebung störanfälliger für nicht relevante Bildsignale ist. Diese können die Qualität der Bildgebung beeinflussen.

Zudem werden für das Speckle Tracking qualitativ hochwertige Bilder benötigt, was die Anwendung bei Patienten mit wenig guter bis schlechter Schallqualität einschränkt und zudem eine große Untersucherabhängigkeit mit sich bringt. Außerdem sind näher am Schallkopf liegende Speckles leichter zu verfolgen als weiter entfernte, was eine Ungenauigkeit und weniger gute Reproduzierbarkeit zur Folge hat (6).

### 2.3.3 Feature Tracking

Das Feature Tracking in der CMR ist eine relative neue Methode zur Erfassung der links- und rechtsventrikulären Herzfunktion und hat den Vorteil, dass keine speziellen Sequenzen für die Auswertung gewonnen werden müssen, wie dies beispielsweise bei Tagging der Fall ist. Es können die Cine-Sequenzen genutzt werden, die standardmäßig in einer CMR Untersuchung gewonnen werden, da sie eine hohe „signal to noise ratio“ und „contrast to noise ratio“ besitzen. Die SSFP-Technik (Steady State Free Precision) gewährt dabei einen guten Kontrast zwischen Myokard und Blutpool (10). Der Patient muss dadurch nicht länger im MRT-Gerät verbleiben. Die Analyse erfolgt als Postprocessing mithilfe speziell für das Feature Tracking entwickelter Software im Anschluss an die Untersuchung.

Das Prinzip des Feature Trackings ist dabei unabhängig vom Hersteller des Scanners. Es wird ein markierter Bereich (Feature) mit definierten Eigenschaften über mehrere Bilder hinweg verfolgt. Dafür wird zunächst das Endokard manuell in der Enddiastole markiert. Um eine große Bewegung dieser Grenzlinie zu detektieren werden von jedem Punkt von der Linie ausgehend orthogonale Schnitte gemacht. Die Pixel entlang dieser Schnitte werden in Spalten senkrecht zur Grenzlinie zusammengefasst. So kann die grobe Bewegung innerhalb einer Spalte anhand der Verschiebung des Features auf ihr erfasst werden (11). In einem zweiten Schritt wird eine zweidimensionale Verschiebung der Features über die Dislokation innerhalb der oben bereits beschriebenen Fenster gemessen. Bewegt es sich dabei, so entsteht ein Vektor in eine Richtung, der die

Bewegung des jeweiligen Features wiedergibt. So lassen sich durch die Bewegungsrichtungen eines Features die einzelnen Strains (GLS, GCS, GRS) über Algorithmen berechnen. Die verwendeten Algorithmen gehen dabei von der manuell gezeichneten Grenze des Endo- und Epikards aus und vergleichen die Bewegungen in Bezug auf diese Grenzlinien (5). Der Strain gibt dabei die relative Veränderung der Endokardlinie von der Enddiastole zur Endsystole wieder (12). Es werden also im Unterschied zum Speckle Tracking keine intramyokardialen Features verfolgt sondern nur die endokardialen Grenzen (11).

Das Problem des Feature Tracking besteht darin, dass die einzelnen Bilder nicht innerhalb eines Herzschlages gewonnen werden sondern über mehrere Herzschläge hinweg EKG getriggert gewonnen und anschließend zusammengeführt werden. Dadurch kann es bei der Beurteilung der Bilder zu einer Unterschätzung des wahren Strains kommen (6). Außerdem können in den Kurzachsenbildern Features verloren gehen, wenn sie sich durch eine longitudinale Verkürzung des Herzmuskels außerhalb der aktuellen Schnittebene bewegen (6).

Die Vorteile des Feature Trackings liegen vor allem in der hohen räumlichen Auflösung, sowie in der geringen Inter- und Intraobservervariabilität (13, 14), die mit einer sehr guten Reproduzierbarkeit einhergehen.

## 2.4 Fibrose des Herzmuskels

### 2.4.1 Allgemein

Zwischen den einzelnen Myozyten befindet sich das Interstitium des Herzmuskels. Neben Blutgefäßen, Fibroblasten und wenigen weiteren Zellen besteht das Interstitium größtenteils aus einem Kollagennetzwerk aus Typ I (85%) und Typ III (11%) Kollagen (15). Dieses Kollagen trägt physiologischer Weise einen großen Teil zur Form, Größe und Funktion des Ventrikels bei. Die Fibrose des Herzmuskels ist gekennzeichnet durch eine vermehrte Akkumulation von Kollagen im Herzen. Sie ist verbunden mit einer Abnahme der systolischen Pumpfunktion und einer erhöhten Steifheit des linken Ventrikels (16). Zudem stellt die kardiale Fibrose einen unabhängigen prädiktiven Faktor für ein schlechteres kardiales Outcome dar (1).

Myokardiale Fibrose aufgrund von vermehrter Kollagenbildung ist die gemeinsame Endstrecke aller kardialen Erkrankungen unabhängig ihrer Ursache. Sie unterscheiden sich allerdings in der jeweiligen Verteilung der Fibrose. Abbildung 4 zeigt den physiologischen Ursprungszustand und die unterschiedlichen Formen der Fibrose, sowie deren Ursachen. Funktionell scheint die diastolische Herzfunktion noch vor der systolischen Funktion eingeschränkt zu sein (16).

#### 2.4.2 Interstitielle Fibrose

Die interstitielle Fibrose ist eine progressive Erkrankung, die sich diffus im Interstitium ausbreitet. Es lassen sich dabei zwei Formen unterscheiden. Zum einen die reaktive interstitielle Fibrose und zum anderen die infiltrative interstitielle Fibrose (3).

Bei der reaktiven interstitiellen Fibrose werden durch unterschiedliche Stimuli Fibroblasten im Herzen dazu angeregt vermehrt Kollagen zu bilden und der Anteil des extrazellulären Volumens (ECV) am Gesamtvolumen des Herzmuskels steigt. Bei Bluthochdruck (17), Diabetes Mellitus (18), idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie (19) und Aortenklappenstenose (20) konnte diese Form der Fibrose nachgewiesen werden. Auch im Randgebiet der Infarktregion nach Myokardinfarkt konnte eine Zunahme des ECV nachgewiesen und eine Einschränkung der systolischen linksventrikulären Funktion gemessen werden (21). Im Alter nimmt der Anteil des ECV am Gesamtvolumen ebenfalls zu, was auf eine vermehrte Fibrose des Herzens im Alter hindeutet (22).

Die infiltrative interstitielle Fibrose wiederum ist eine besondere Form der interstitiellen Fibrose. Bei dieser Erkrankung sammeln sich Ablagerungen von nicht abbaubaren Stoffen, wie beispielsweise Amyloid bei der Amyloidose (23) oder Glykosphingolipide bei der Anderson-Fabry Erkrankung (24) im Interstitium an.

Mitunter sind diese beiden Formen der Fibrose reversibel, wenn sie rechtzeitig behandelt werden (25-27). Ohne Therapie schreiten sie allerdings weiter voran. In der Folge von Zellschäden und Nekrose kommt es zur sogenannten Replacementfibrose. Diese ist nicht reversibel (17, 28). Aus diesem Grund besteht ein gesteigertes Interesse daran die Fibrose so frühzeitig wie möglich zu diagnostizieren, um Folgeschäden zu vermeiden.

### 2.4.3 Replacementfibrose:

Nachdem Myozyten einen Zellschaden erlitten haben und durch Nekrose zugrunde gegangen sind, wird der freigewordene Raum durch Fibroblasten eingenommen und das Interstitium mit Kollagen gefüllt (15). Es entsteht eine Narbe.

Die Verteilung erfolgt hier zumeist lokal, wie beispielsweise bei der Myokarditis, der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM), der Sarkoidose oder der ischämischen Kardiomyopathie (ICM). Kollagen ersetzt die durch Nekrose oder Apoptose verlorenen Myozyten. Dadurch findet sich bei diesen Erkrankungen eine fokale Verteilung der Fibroseareale.

Auch bei der Replacementfibrose ist eine diffuse Verteilung möglich. Durch chronische Niereninsuffizienz oder beispielsweise bei toxischen Kardiomyopathien gehen vereinzelt Myozyten durch Nekrose zugrunde und der freigewordene Raum wird daraufhin durch Extrazellulärmatrix ersetzt (29-31).

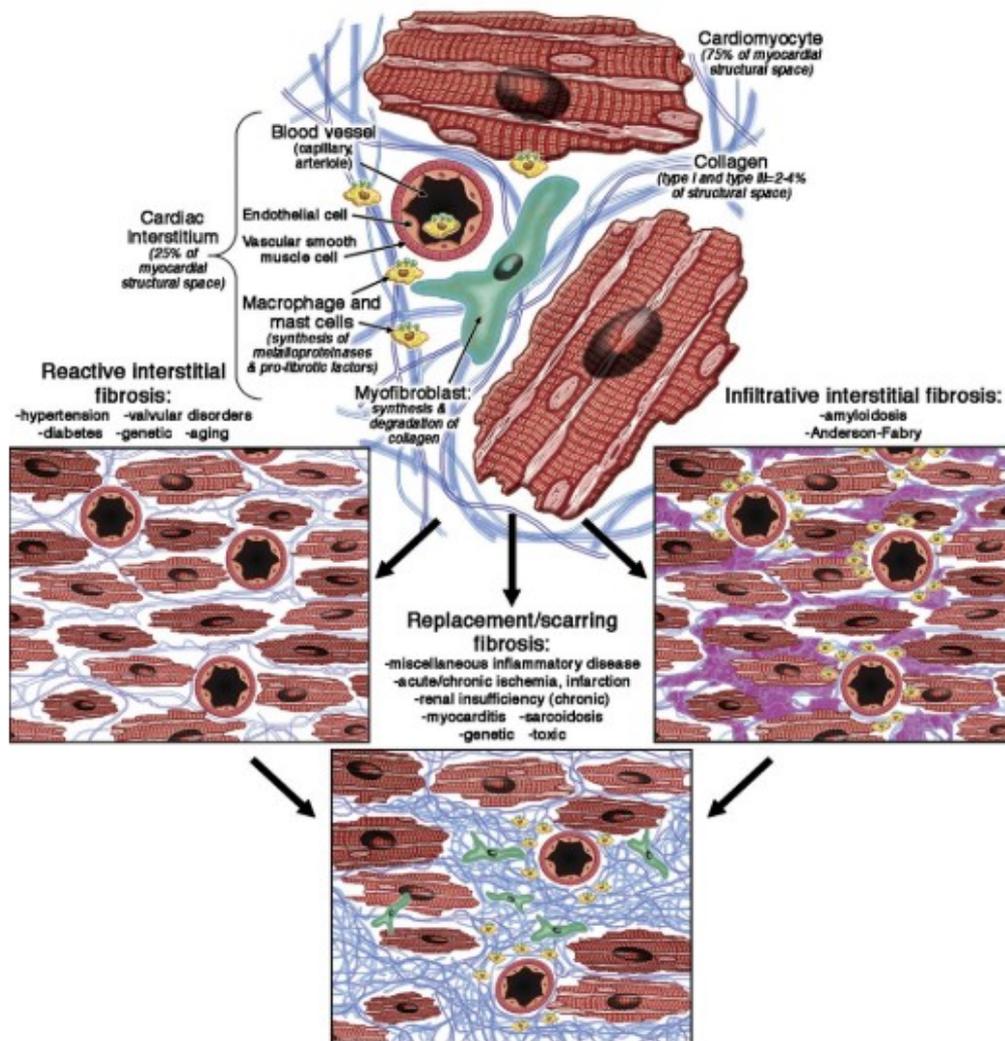


Abbildung 4: Physiopathologie der reaktiven und infiltrativen interstitiellen Fibrose und der Replacementfibrose (3)

## 2.5 Nachweismöglichkeiten von Fibrose

### 2.5.1 Endomyokardiale Biopsie

Früher stellte die endomyokardiale Biopsie die einzige Möglichkeit dar, eine Fibrose des Herzmuskels in vivo nachzuweisen. Auch heute gilt sie noch als Goldstandard für den Nachweis einer Myokarditis (32). Bei dieser Methode wird mittels einer Katheteruntersuchung eine Gewebeprobe aus dem Endomyokard entnommen und anschließend histologisch untersucht. Durch die Masson-Trichom Färbung (33) kann eine makroskopisch qualitative Aussage gemacht werden, da sich fibrotische Areale blau färben und die Färbung mit Picrororsiriusrot (19) lässt unter polarisiertem Licht eine genauere Analyse zum Anteil der fibrillären Kollagenfasern zu. Eine vermehrte Färbung

entspricht einem erhöhten Anteil an Kollagenfasern und weist somit eine Fibrose in der Muskelprobe nach.

Der Nachteil der Endomyokardbiopsie liegt in der Invasivität der Untersuchung. Es bestehen auch heute noch ein erhöhtes Morbiditäts- und sogar Mortalitätsrisiko für den Patienten. Zudem ist die Biopsie nicht dafür geeignet fokale Fibrosen nachzuweisen. Es besteht immer die Gefahr eine Probe an einer Stelle des Muskels zu entnehmen, die nicht im Fibroseareal liegt (sogenannter „Sampling Error“) (34). Außerdem kann bei einer diffusen Fibrose mit einer einzelnen Probe nicht nachgewiesen werden, ob der gesamte Ventrikel von Fibrose betroffen ist (3). Die Biopsie kann Fibrose nur an den Stellen nachweisen, an denen eine Probe entnommen wurde. Überdies kann mittels der Biopsie kein Screening von Patienten durchgeführt werden und auch ein Monitoring des Therapieverlaufs gestaltet sich schwierig, da dafür weitere Biopsien durchgeführt werden müssten (35).

### 2.5.2 Late Gadolinium Enhancement (LGE)

Der Nachweis eines LGE mittels kardialer Magnetresonanztomografie (CMR) ist eine weitere etablierte Methode um fokale Fibroseareale im Herzen nachzuweisen. So spielt es beispielsweise bei der Diagnostik des Myokardinfarkts eine entscheidende Rolle zur Identifikation des geschädigten Areals.

Zum Nachweis eines LGE wird dem Patienten während der MRT Untersuchung ein gadoliniumhaltiges Kontrastmittel in eine periphere Vene injiziert. Da Gadolinium nicht zellgängig ist und sich dementsprechend nicht in den Zellen ansammeln kann verteilt es sich zunächst im Blutvolumen und anschließend im Extrazellularraum. In einem Bereich mit einem erhöhten Verteilungsvolumen, der zudem weniger vaskularisiert ist, wie beispielsweise bei der Myokardfibrose, verbleibt das Kontrastmittel länger im Extrazellularraum, bevor es über das Blut ausgewaschen und anschließend über die Nieren ausgeschieden werden kann (36, 37). Gadolinium sorgt bei Ansammlung im Interstitium über paramagnetische Effekte dafür, dass die T1 Relaxationszeit in diesem Bereich abnimmt. Die Messung des LGE erfolgt zu einem Zeitpunkt, zu dem das Gadolinium aus dem gesunden Herzmuskel bereits ausgewaschen wurde, während es im Fibroseareal noch messbar ist. Die Signalintensität des Voxels hängt somit von der lokalen Perfusion, der Verteilung des extrazellulären Volumens sowie der “wash-in” und “wash-out” Kinetik des Gadoliniums ab (36).

Die Messung des LGE kann beim Myokardinfarkt und anderen fokalen Narben zuverlässig eingesetzt werden (38). Zudem ist mittels LGE auch der Nachweis einer fleckförmigen myokardialen Fibrose, wie sie bei der HCM auftritt, möglich (39).

Für die Diagnostik einer interstitiellen Fibrose ist das LGE allerdings nicht geeignet. Zu diesem Zweck benötigt man einen Bereich Referenzmyokards, der nicht von Fibrose betroffen ist. Da man bei einer diffusen Fibrose allerdings von einer homogenen Verteilung über den gesamten Herzmuskel ausgehen muss, steht bei einer solchen Erkrankung kein Referenzmyokard zur Verfügung. Alle beobachteten Bereiche lagern in gleichem Maße Gadolinium ein. Da nur der Kontrast visuell erfasst werden kann würde ein eigentlich global erkranktes Herz als normales Myokard erscheinen (40). Gleichzeitig bedeutet dies, dass mittels LGE nur eine qualitative Aussage getroffen werden kann (41), da gesundes Myokard mit krankem Myokard verglichen wird. Es geht nicht um absolute Werte, sondern einen relativen Unterschied zwischen zwei Gewebearealen.

### 2.5.3 Natives T1 Mapping und ECV

Die longitudinale T1 Relaxationszeit beschreibt die Zeitdauer, die ein Proton, nach einer Anregung durch einen 180 Grad Impuls, benötigt, um wieder in die Ausgangslänge in der Längsmagnetisierung zurückzukehren. Die T1 Relaxationszeit hängt von der Umgebung ab, in der sich die Wasserstoffatome bewegen. Daher unterscheidet sie sich von Gewebe zu Gewebe und bewegt sich jeweils in einem sehr spezifischen Bereich (3). Gemessen wird sie in Millisekunden. Trägt man die Relaxation als Kurve gegen die Zeit auf, so wird die Steilheit der Kurve durch die Geschwindigkeit bestimmt, mit der die longitudinale Magnetisierung in einem bestimmten Gewebe in das Equilibrium zurückkehrt. Mit diesem Wissen kann man die Relaxationskurve eines Gewebes durch T1 Messungen zu verschiedenen Zeiten während des Relaxationsprozesses bestimmen und so darauf schließen aus welchen Bestandteilen es hauptsächlich besteht. So hat das Myokard beispielsweise eine charakteristische T1 Relaxationszeit von 1000-1100ms. Treten Veränderungen innerhalb der Myozyten oder in deren Umgebung auf, so verändert sich dementsprechend auch die T1 Relaxationszeit des Myokards.

Standardmäßig werden die Bilder für das T1 Mapping mithilfe der Modified Look-Locker Inversion-Recovery (MOLLI) Sequenz gewonnen. Diese erfolgt EKG

getriggert nach dem „single breath-hold“ Prinzip, was bedeutend, dass alle Bilder gewonnen werden, während der Patient einmal für ca. 15-20 Sekunden die Luft anhält. Nach jeweils einem 180 Grad Inversionspuls werden einmal drei (100ms nach dem Inversionspuls), dann erneut drei (je nach PP-Intervall etwa 200ms nach dem Inversionspuls) und schließlich 5 Einzelbilder (je nach PP-Intervall etwa 350ms nach dem Inversionspuls) des Herzmuskels in einem Kurzachsenschnitt generiert. Dabei wird pro Herzschlag immer nur ein Bild erzeugt. Um eine möglichst vollständige Relaxation in longitudinaler Richtung zu erreichen, wird zwischen den Inversionspuls eine Pause von vier Sekunden durchgeführt.(42). Die elf gewonnen Bilder spiegeln nun die Relaxation des Myokards zu unterschiedlichen Zeiten nach dem Inversionspuls wieder. Aus diesen Daten kann anschließend eine Näherungskurve erstellt werden, die der wahren T1 Relaxationszeit des Myokards möglichst nahe kommt. Abbildung 5 zeigt das Schema mit dessen Hilfe die Bilder gewonnen werden.

Im Mapping werden die gewonnen Bilder zu einem Bild zusammengefügt. So entsteht eine für den Herzmuskel charakteristische Karte, in der die Signalintensität jedes Pixels in der T1 Map der T1 Relaxationszeit eines bestimmten Voxels im Myokard entspricht. Zur Beurteilung wird meist eine midventrikuläre Schnittebene gewählt und der globale T1 Wert im Septum gemessen(43).

Das native T1 Mapping erfolgt ohne Kontrastmittelgabe. Veränderte Werte im nativen Mapping konnten bereits beim akuten und chronischen Infarkt nachgewiesen werden (44-46). Auch bei der Myokarditis (47), der Amyloidose (48), der HCM und der DCM (49) konnten erhöhte native T1 Werte festgestellt werden, während sich bei Erkrankungen, die einen hohen Eisengehalt des Herzmuskels bedingen oder der Anderson-Fabry Krankheit erniedrigte Werte im nativen T1 Mapping messen lassen (50, 51).

Eine weitere Möglichkeit das T1 Mapping zu Nutzen besteht in der Bestimmung des extrazellulären Volumens (ECV) des Myokards, indem native und postkontrast T1 Werte von Myokard und Blut integriert werden. Durch den großen Anteil der Myozten am Myokard werden die Werte des nativen T1 Mappings hauptsächlich durch diese bestimmt. Bei der Bestimmung des ECV hingegen wird, durch die ausschließliche Anreicherung von Gadolinium im Interstitium, hauptsächlich der extrazelluläre Raum gemessen. Die Messung des ECV korreliert stark mit dem tatsächlichen histologischen

Volumenanteil des Kollagens (52, 53). Die Bestimmung des ECV erfolgt zu einem steady-state Zeitpunkt der Konzentration des Gadoliniums zwischen Blut und Herzmuskel (52). Dieser Zeitpunkt wird meist circa 15 Minuten nach Applikation des Gadoliniumbolus erreicht (22). Zu diesem Zeitpunkt ist die Konzentration des Gadoliniums im Myokard gleich der Konzentration des Gadoliniums im Blut. Da der zelluläre Anteil im Blut durch den Hämatokrit bestimmt ist, kann man auf den zellulären oder sein Invers den extrazellulären Anteil des Myokards schließen, in dem man in einer Gleichung prä- und postkontrast T1 Zeit sowohl in Blut als auch in Myokard in Relation setzt und den Hämatokrit als Korrekturfaktor berücksichtigt. Dafür wird der Hämatokrit des Patienten bestimmt und zusätzlich zur Prä- und Postkontrastmittelmessung des Myokards ebenfalls jeweils eine Messung des Blutpools vorgenommen. Die Gleichung für das wahre ECV lautet dann wie folgt (54):

$$ECV = (1 - hematocrit) \frac{\left( \frac{1}{T1_{myo\ post}} - \frac{1}{T1_{myo\ pre}} \right)}{\left( \frac{1}{T1_{blood\ post}} - \frac{1}{T1_{blood\ pre}} \right)}$$

Der wahre T1 Wert wird allerdings mit beiden Methoden tendenziell etwas unterschätzt, da über das Auslesen der Relaxation mittels der „steady state free precision“ (SSFP) die scheinbare Erholung früher eintritt als die Tatsächliche. Dieser Fehler kommt dadurch zustande, dass durch das Auslesen mittels SSFP eine leichte T2-Wichtung mit in die T1 Map aufgenommen wird. Andererseits gewährt diese Untersuchung eine schnelle und leicht reproduzierbare Bildgewinnung mit sehr guter Intra- und Interobserver Variabilität (55).

Sowohl das native T1 Mapping, als auch die Bestimmung des ECV haben, verglichen mit dem LGE, den Vorteil, dass sie eine quantitative Messung zulassen (56). Sie sind somit geeignet diffuse Veränderungen zu detektieren und können genutzt werden um eine interstitielle Fibrose im Herzmuskel nachzuweisen.

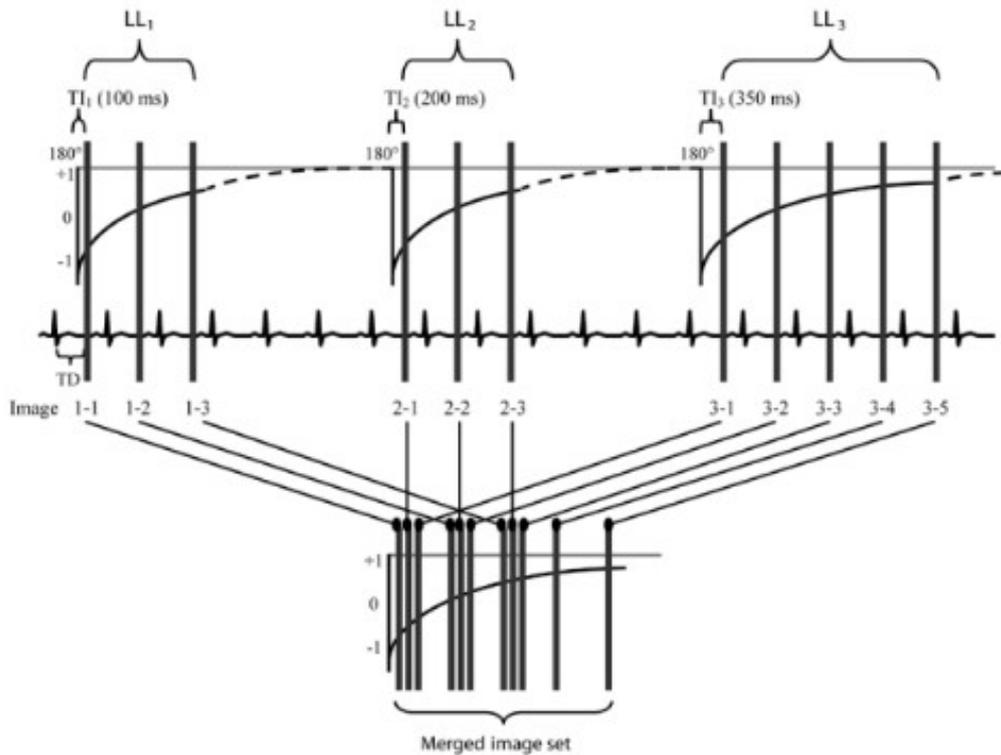


Abbildung 5: Darstellung der Durchführung der MOLLI Sequenz (42)

## 2.6 Hypothese

Die diffuse myokardiale Fibrose ist vielen kardialen Erkrankungen gemein und lässt sich mittels des T1 Mappings sehr gut nachweisen. Wenn die myokardiale Fibrose die Funktion der Muskelfasern des Herzens beeinflusst, so müsste sich ein Einfluss der nativen T1 Zeit und des ECV auf den mittels Feature Tracking gemessenen Strain nachweisen lassen. Die erste Hypothese der vorliegenden Arbeit ist daher, dass sich in der Regressionsanalyse ein signifikanter Zusammenhang von nativer T1 Zeit/ECV und globalem Strain nachweisen lassen.

Es konnte bereits gezeigt werden, dass die T1 Zeit sowohl bei ischämischen als auch nicht ischämischen Kardiomyopathien prädiktiv für das Eintreten von MACCE ist (57, 58). Ebenso gibt es Daten, die zeigen dass Strain prädiktiv für das outcome verschiedener Herzerkrankungen ist (59, 60)

Des Weiteren sollte untersucht werden, ob die native T1 Zeit als morphologischer Parameter und der Strain als funktioneller Parameter voneinander unabhängige Prädiktoren sind oder sich gegenseitig beeinflussen.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Patienteneinschluss

Im Rahmen eines an der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim etablierten Registers wurden zwischen 04.2017 und 08.2020 1381 Patienten, die aus einer klinischen Indikation einem kardialen MRT zugewiesen wurden, prospektiv eingeschlossen. Neben der MRT-Untersuchung mussten die Patienten ebenfalls einer Blutentnahme zur Bestimmung des Hämatokrits und zur Erfassung in einer Biobank zustimmen, um in das Register aufgenommen werden zu können. Die Blutentnahme diente zur Berechnung des ECV der Patienten.

Voraussetzungen für den Einschluss waren die Einwilligungsfähigkeit der Patienten, ein Mindestalter von 18 Jahren und ein Höchstalter von 95 Jahren.

Ausschlusskriterien waren ausgeprägte Klaustrophobie, bekannte Unverträglichkeit gegenüber gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln, terminale Niereninsuffizienz und implantierte, nicht MRT fähige Geräte (z.B. Defibrillator oder Schrittmacher) oder sonstige Gründe, aus denen ein MRT nicht durchgeführt werden konnte.

Jede durchgeführte MRT-Untersuchung besaß eine medizinische Indikation und die Patienten gaben nach ausführlicher Aufklärung über alle Schritte und Maßnahmen der Auswertung der Daten ihr schriftliches Einverständnis. Im Anschluss wurden die Patienten mit einer individuellen Nummer pseudonymisiert und in der Auswertung nur noch diese Nummer verwendet.

Die Einteilung der Patienten erfolgte in mehrere Subpopulationen. Die Gruppe Normalbefund umfasste alle Patienten, bei denen die MRT-Untersuchung kein pathologisches Ergebnis brachte.

Die gesunde Kontrollgruppe umfasste alle Patienten mit Normalbefund in der MRT-Untersuchung, die zusätzlich keine erhöhten Werte des NT-proBNP ( $<300\text{pg/ml}$ ), sowie eine normale Ejektionsfraktion (EF) aufwiesen.

Alle Patienten, bei denen eine myokardiale Ischämie nachgewiesen werden konnte, wurden der Gruppe positiver Ischämienachweis zugeordnet unabhängig von eventuellen Kobefunden in der MRT.

Wurde bei den Patienten im MRT eine Myokarditis diagnostiziert, so wurden diese der Gruppe Myokarditis zugeteilt.

Eine ICM war definiert als Nachweis eines ischämietypischen LGE bei gleichzeitigem Vorliegen eines erhöhten enddiastolischen Volumens und oder einer eingeschränkten Ejektionsfraktion. Bei Fehlen eines typischen LGE aber gleichzeitiger Dilatation und Funktionseinschränkung des linken Ventrikels und Angina sowie Revaskularisierungsprozeduren in der Vorgeschichte wurden die Patienten ebenfalls der ICM Gruppe zugeordnet.

Eine DCM war definiert als Nachweis eines nicht ischämietypischen LGE. Oder Fehlen eines LGE bei gleichzeitigem Vorliegen eines erhöhten enddiastolischen Volumens und oder einer eingeschränkten EF.

Eine HCM war definiert als deutliche Hypertrophie (Septumdicke > 17 mm) bei gleichzeitigem Vorliegen eines typischen fokalen, intramuralen LGE.

Alle gewonnen Daten wurden in die Datenbank RedCap (Research Electronic Data Capture, Tennessee, USA) eingetragen und analysiert.

Ein Ethikvotum der Ethikkommission aus Frankfurt für das Register lag vor.

### 3.2 Erhebung Baselinecharakteristika

Vor jeder Untersuchung wurden die Patienten mittels eines Fragebogens befragt. Dieser Fragebogen beinhaltete morphometrische Angaben wie das Alter, Geschlecht, Gewicht und die Größe der Patienten. Außerdem wurden die Patienten auf bisherige Vorerkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Dyslipidämie und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen und familiäre Disposition sowie bisherige kardiologische Interventionen bzw. kardiochirurgische Operationen (Bypass) hin befragt. Auch die momentane Dyspnoe nach NYHA-Klassifikation wurde abgefragt. Außerdem gaben die Patienten vor der Untersuchung an, welche Medikamente zu diesem Zeitpunkt regelmäßig von ihnen eingenommen wurden. Vor Beginn der Untersuchung wurden die Herzfrequenz, der systolische und diastolische Blutdruck gemessen.

### 3.3 MRT-Untersuchung

Für die MRT Untersuchung wurde ein 3T MR Gerät (MAGNETOM Skyra, Siemens Healthineers Erlangen, Germany) mit einer 32-Kanal Körperspule verwendet. Die Untersuchung beinhaltete standardisierte CINE-Sequenzen (TE 1,38ms TR 3,15ms, Flip Angle 50, Interslice Gap 2mm, Inplane Res X 1,8mm, Inplane Res Y 1,8mm), T1

Mapping (TE 1,14ms TR 3,1ms, Flip Angle 50, Inplane Res X 1,4mm, Inplane Res Y 1,4mm, Inversion Scheme 3(2)3(2)5, Pulse adiabatic), T2 Mapping (TE 1,34ms TR 4,2ms, Flip Angle 12, Inplane Res X 1,8mm, Inplane Res Y 1,8mm, T2 prep 55ms), sowie LGE (TE 1,97ms TR 3,5ms, Flip Angle 20 Interslice Gap 2mm, Inplane Res X 1,3mm, Inplane Res Y 1,3mm). Die Schichtdicke betrug für alle der genannten Einstellungen 8mm, zudem enthielten alle ein parallel imaging mit einem Faktor von 2.

Die Lagerung der Patienten erfolgte in Rückenlage. Nach Legen eines peripheren venösen Zugangs wurde über diesen vor der Untersuchung eine Blutentnahme getätigt. Die gewonnene Blutprobe wurde anschließend zur Bestimmung des Hämatokrits in das hauseigene Labor transportiert und dort untersucht. Ein vollautomatischer Kontrastmittelinjektor wurde an den periphervenösen Zugang angeschlossen.

Das MRT wurde unter ständiger EKG Kontrolle und nach vorheriger Messung des Blutdrucks und der Pulsoxymetrie durchgeführt. Vor den eigentlichen MRT-Aufnahmen wurden Planungsebenen (Localizer und Scouts) in Steady State Free Precession (SSFP) Sequenzen erstellt. Das Protokoll umfasste neben den, für die jeweilige klinische Fragestellung speziell relevanten, Bildern immer SSFP Sequenzen in der kurzen Achse über den gesamten Ventrikel, einen Zweikammerblick, einen Dreikammerblick sowie einen Vierkammerblick.

Vor der Gabe des Kontrastmittels wurden mittels MOLLI-Sequenzen (3(2)3(2)5, 50° Flip Winkel, GoetheCVI®) die Bilder in drei Schichten (basal, midventrikulär und apikal) für das native T1 Mapping generiert. Anschließend erfolgte die Gabe des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels. Verwendet wurde das Kontrastmittel Dotarem des Herstellers Guerbet. Dieses enthält den Wirkstoff Gadotersäure in 0,5 molarer Konzentration. Zur Injektion wurde das elektrische Injektionssystem (MR Spectris) der Firma Medrad® benutzt, welches auf eine Injektionsgeschwindigkeit von 4ml/sec eingestellt wurde. Der Injektion folgte ein Chaser Bolus von 20 ml 0,9% NaCl-Lösung. Die Dosierung des Kontrastmittels von 0,1 mmol/kg\*KG erfolgte angepasst an das jeweilige Gewicht der Patienten. Nach etwa 14-17min (zum Zeitpunkt des Steady state zwischen Myokard und Blut) wurden die MOLLI-Sequenzen zur Gewinnung der Bilder für das Mapping nach Kontrastmittelgabe gewonnen. Diese wurden ebenfalls in den drei Schichten basal, midventrikulär und apikal aufgenommen.

Neben den unten aufgeführten speziellen Messungen für das Feature Tracking sowie das T1 Mapping wurden verschiedene Ventrikelvolumina, wie die linksventrikuläre (LV-EF) und die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RV-EF) zur Bestimmungen der groben Funktionalität des Ventrikels gemessen. Zur Analyse einer eventuellen Gewebeveränderung wurde außerdem ein Late Enhancement, die Anzahl der betroffenen Segmente, sowie das ECV bestimmt.

### 3.4 Volumetrie

Vor der Durchführung des Feature Trackings wurde die Volumetrie des linken Ventrikels bestimmt. Dabei wurden EF, enddiastolisches Volumen (EDV), endsystolisches Volumen (ESV), Schlagvolumen (SV) und diastolische myokardiale Masse des linken Ventrikels ermittelt.

Die Bildqualität wurde anhand der Anzahl der Schichten (best: alle Schichten vorhanden, intermediate: eine Schicht fehlend, poor: mehr als zwei Schichten fehlen) beurteilt. Das Vorhandensein von Artefakten oder anderen Bildstörungen wurde ebenfalls zur Beurteilung der Bildqualität hinzugezogen (best, intermediate und poor).

Zunächst wurden Enddiastole und Endsystole manuell durch den Untersucher bestimmt. Als Enddiastole wurde dabei die Phase festgelegt, in der der linke Ventrikel auf midventrikulärer Kurzachsenebene die größte Ausdehnung hat und Mitralklappe wie Aortenklappe geschlossen waren (isovolumetrische Phase). Als Endsystole wurde die Phase definiert, in der sich die Aortenklappe gerade geschlossen hatte, während die Mitralklappe noch geschlossen und der Ventrikeldurchmesser am geringsten war. Die Orientierung erfolgte dabei hauptsächlich anhand des Dreikammerblicks für den Klappenschluss und anhand der Kurzachsensequenz für die Ventrikelgröße. Validiert wurde diese Phasenbestimmung später durch visuelle Kontrolle im Zwei- und Vierkammerblick.

Anschließend wurde die endokardiale Kontur in der enddiastolischen Phase manuell definiert. Als erste Schicht wurde diejenige Schicht festgelegt, die unterhalb der Ebene der Mitralklappe lag und in der zusätzlich mindestens 50% der Zirkumferenz des Ventrikels Myokard aufwies. Von dort ab wurden alle folgenden Schichten dieser Phase eingezeichnet. Die letzte Schicht stellte der Apex dar. Papillarmuskeln wurden zum Ventrikelvolumen und nicht zur Myokardmasse gezählt und daher bei der Definition der Endokardlinie nicht ausgespart. Enddiastolisch wurden die epikardialen Konturen

ebenfalls in allen Schichten, in denen der Ventrikel in der Zirkumferenz mindestens 50% Myokard aufwies, eingezeichnet.

In der endsystolischen Phase wurden nur die endokardialen Konturen eingezeichnet, nicht aber die Epikardialen. Die Kriterien ob eine Schicht zum Ventrikel gehörte oder nicht entsprachen denen der Enddiastole. In der Regel gab es aufgrund der Verkürzung des Herzmuskels in der Systole weniger Schichten innerhalb des Ventrikels als in der Diastole. Der linksventrikuläre Ausflusstrakt und die Klappenebene zählten nicht in das linksventrikuläre Volumen.

Zur Bestimmung der Volumina des rechten Ventrikels wurden auch hier die endokardialen Konturen enddiastolisch und endsystolisch definiert. Aufgrund der geringen Masse des rechtsventrikulären Myokards wurden die epikardialen Konturen am rechten Ventrikel nicht definiert.

### 3.5 Feature Tracking

Das Feature Tracking wurde mittels der CVI42 Tissue Tracking Software (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Canada) durchgeführt.

Die Berechnung des Strains erfolgte in der Kurzachsensequenz und dem Zweikammer- sowie dem Vierkammerblick, die alle in das „Tissue-Tracking-Modul“ der CVI42 geladen wurden. Zunächst musste die Ausdehnung des linken Ventrikels in den beiden langen Achsen definiert werden. Dazu wurde die Klappenebene markiert und anschließend von dieser Linie ausgehend eine Linie in die endokardiale Spitze des linken Ventrikels gezogen. Dann wurden, wie bereits zuvor in der kurzen Achse, endokardiale und epikardiale Konturen in der enddiastolischen Phase definiert (Abbildung 6).

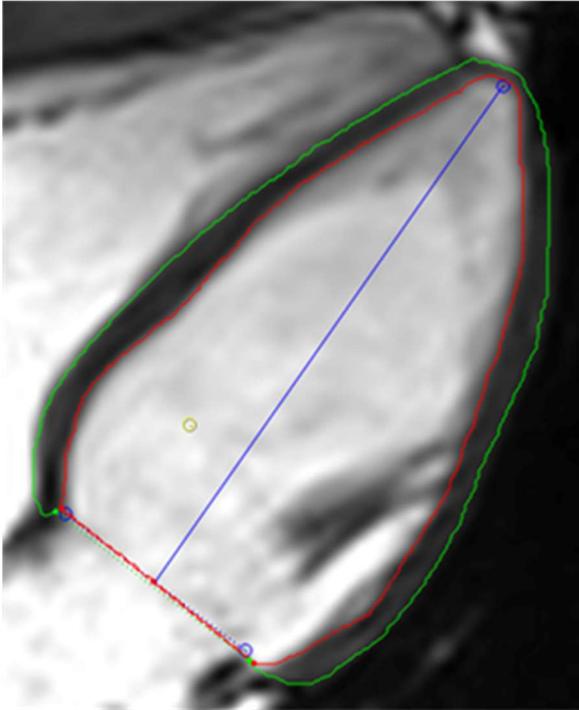


Abbildung 6: Definition der Ausdehnung des linken Ventrikels und endokardiale (rot) und epikardiale (grün) Konturen im Vierkammerblick

Das „Tissue-Tracking“ wurde gestartet. Es wurde eine Bewegungskurve der einzelnen Schichten und eine globale Bewegungskurve (Abbildung 9) erstellt und die Bewegung in der Schicht wurde durch myokardiale Punkte sichtbar gemacht (Abbildung 7, Abbildung 8). Nach Analyse der Software folgte eine Beurteilung durch den Untersucher. Dabei wurden schichtweise alle Kurven beurteilt und auf Bewegungsanomalien geachtet. Traten visuell offensichtliche Fehler auf, wenn beispielsweise der linksventrikuläre Ausflusstrakt in die basale Schicht rutschte, so wurde die betreffende Schicht zunächst bearbeitet und sonst gänzlich aus der Berechnung des globalen Strains entfernt. Nach Validierung der Kurve und des Bewegungsmusters wurden die Werte in die Datenbank eingetragen. Es wurden der GRS, der GCS und der GLS sowie deren jeweilige maximale systolische Strainrates bestimmt (RSR, CSR und LSR).

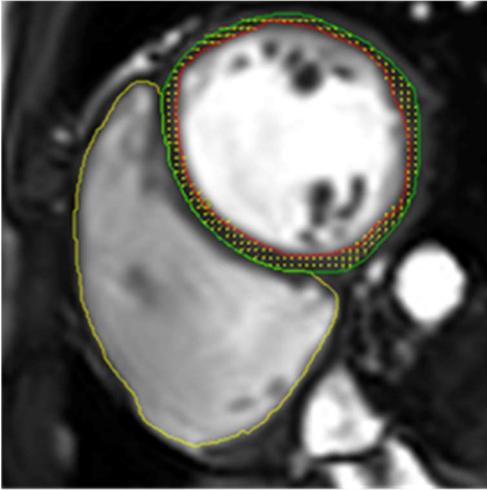


Abbildung 7: Endokardiale (rot) und epikardiale (grün) Kontur des linken Ventrikels mit myokardialen Punkten und endokardiale Kontur des rechten Ventrikels (gelb) in Enddiastole

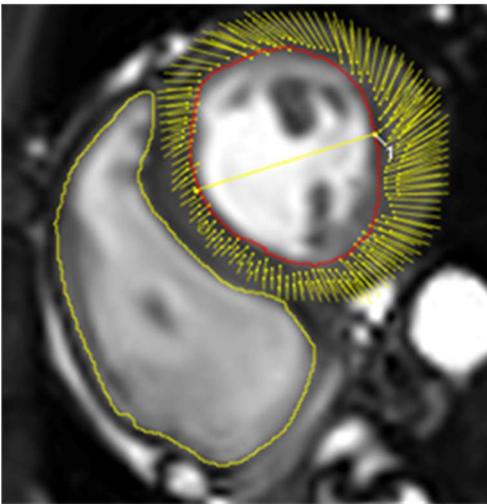


Abbildung 8: Endokardiale Konturen des linken (rot) und rechten (gelb) Ventrikels in Endsystole. Die gelben Pfeile zeigen die Bewegungsrichtung der einzelnen myokardialen Punkte an.

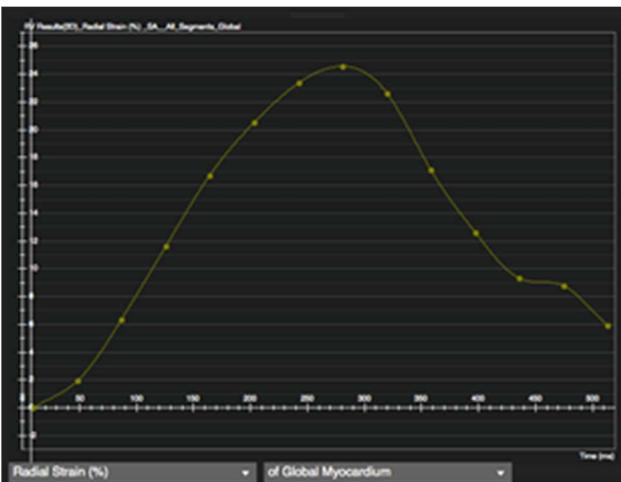


Abbildung 9: Kurvendarstellung des globalen radialen Strains des linken Ventrikels.

### 3.6 T1 Mapping

Die Quantifizierung des T1 Mappings erfolgte mittels der Software syngo.via von Siemens (Erlangen, Deutschland).

In die Viewer Funktion der Software wurden sowohl die nativen T1 Sequenzen als auch die T1 Sequenzen nach Kontrastmittelgabe geladen. Anschließend wurde die midventrikuläre der drei Schichten ausgewählt und der Kontrast eingestellt. Alle T1 Werte wurden im Septum erhoben. Dazu wurde die Kontur zunächst entlang der Endokardgrenze des Septums gezogen und anschließend über das Septum verschoben um den minimalen T1 Wert des Septums in der ROI abzulesen. Es wurde die komplette Septumlänge ausgenutzt. Die Insertionsstellen zwischen linkem und rechtem Ventrikel wurden ausgelassen. Es wurde darauf geachtet, dass sich die Konturen nur im Septum befanden und nicht bis in den Blutpool reichten (Abbildung 10: Natives T1 Mapping im Septum). Offensichtliche Narben wurden ausgespart.

In den Nativaufnahmen wurde nach dem kleinstmöglichen Wert im Septum gesucht, während in den Kontrastmittelaufnahmen nach dem größtmöglichen Wert gesucht wurde.

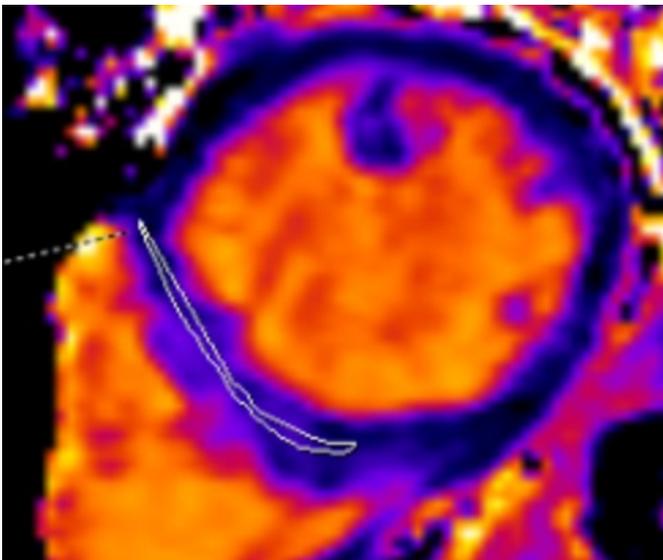


Abbildung 10: Natives T1 Mapping im Septum

Die T1 Werte des Blutpools wurden zur Berechnung des ECV ebenfalls durchgeführt. Die Berechnung erfolgte anhand der zuvor bereits angeführten Formel und wurde durch unsere Datenbank automatisch berechnet. Die Messung der T1 Zeiten im Blutpool

erfolgte ebenfalls in der midventrikulären Schicht. Es wurde eine kreisrunde Kontur in das Lumen des linken Ventrikels gezeichnet. Dieses durfte keinerlei Papillarmuskeln enthalten. Im Gegensatz zu den T1 Werten des Septums wurde nativ der höchste Wert im Blut und nach Kontrastmittelgabe der niedrigste Wert im Blut gesucht. Im Anschluss an deren Erhebung wurden alle Mappingwerte ebenfalls in unsere Datenbank eingespeist.

### 3.7 Follow-Up

Die Nachbeobachtungsphase betrug 12 Monate und die klinischen Daten wurden durch telefonische Interviews eingeholt.

Konnten Patienten nicht erreicht werden, so wurde es im Laufe der Zeit bis zu vier Mal versucht, bevor der Patient als „lost in follow-up“ definiert wurde. Im Rahmen des Telefoninterviews wurden die Patienten hinsichtlich Krankenhausaufenthalten, Interventionen, Operationen, ventrikulären Tachykardien, eventueller Schockabgabe bei ICD, sowie Heart Failure Events innerhalb des letzten Jahres nach der MRT Untersuchung befragt.

### 3.8 Endpunkte

#### 3.8.1 Primäre Endpunkte

Als primärer Endpunkt für die teilnehmenden Patienten wurde das Auftreten eines MACCE gewählt. Als MACCE wurden die kardiale Sterblichkeit, troponinpositives akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall/TIA und ein dokumentierter, notwendiger Schock eines Devices gewertet.

#### 3.8.2 Sekundäre Endpunkte

Als einzigen sekundären Endpunkt wählten wir den Tod des Patienten jedweder Ursache.

### 3.9 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen erfolgten mittels Stata Version 15 (College Station, USA).

Kontinuierliche Daten werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung präsentiert, kategoriale Daten sind als absolute Zahlen und Prozentwerte angegeben. Vergleiche der Mittelwerte wurden mittels ANOVA und Scheffé Test als posthoc Test durchgeführt. Zusammenhänge wurden mittels linearer Regressionsanalyse geprüft. Der prädiktive

Wert einer Variablen auf die primären und sekundären Endpunkte wurde mittels Cox-Regressionsanalyse geprüft. Die Stärke des Zusammenhangs in der Cox-Regressionsanalyse wird durch den Wald Test wiedergegeben. Alle erhobenen Zusammenhänge wurden auf einem Signifikanzniveau von 5% getestet. Um die Unabhängigkeit der Prädiktoren zu testen wurde zudem eine bivariate Analyse mit Strain und ECV durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

#### 4.1.1 Baselinecharakteristika

Insgesamt wurden N=1381 Patienten in das Register eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 60 Jahre, 65% der Teilnehmer waren männlich (Tabelle 1: Baselinecharakteristika). Die Gesamtkohorte setzte sich aus verschiedenen Krankheitsbildern und Patienten mit unauffälligen Befunden zusammen. In der durchgeführten Varianzanalyse zeigte sich, dass sich die phänotypisch sehr unterschiedlichen Erkrankungen in den meisten Baselinecharakteristika erwartungsgemäß signifikant unterschieden (Tabelle 1: Baselinecharakteristika).

Tabelle 1: Baselinecharakteristika

|                        | Gesamt    | Normal   | ICM       | DCM       | HCM       | Myokarditis | Ischämie  | Sonstige  | p     |
|------------------------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|-------|
| Alter, Jahre           | 60±15     | 54±15    | 65±13     | 59±13     | 56±16     | 53±18       | 67±10     | 60±16     | <.001 |
| m, n (%)               | 903 (65)  | 150 (55) | 197 (77)  | 114 (78)  | 22 (76)   | 49 (56)     | 107 (78)  | 264 (58)  |       |
| w, n (%)               | 478 (35)  | 122 (45) | 60 (23)   | 33 (22)   | 7 (24)    | 38 (44)     | 30 (22)   | 188 (42)  |       |
| BMI, kg/m <sup>2</sup> | 27±5      | 27±5     | 28±5      | 28±5      | 29±7      | 27±6        | 28±5      | 27±6      | .001  |
| HF, bpm                | 68±13     | 68±13    | 68±13     | 71±15     | 63±9      | 65±15       | 68±11     | 69±13     | .001  |
| RR syst., mmHg         | 126±18    | 126±17   | 126±17    | 122±17    | 132±18    | 124±20      | 128±17    | 128±18    | .025  |
| RR diast., mmHg        | 75±12     | 76±12    | 75±11     | 76±12     | 78±11     | 72±13       | 75±11     | 76±12     | .220  |
| eGFR, ml/min           | 94±34     | 107±33   | 89±33     | 90±31     | 93±35     | 93±31       | 86±37     | 91±34     | <.001 |
| Hkt, %                 | 42,4±5,3  | 42,7±4,2 | 42,0±5,9  | 43,7±5,8  | 44,2±4,2  | 41,5±5,6    | 41,9±5,3  | 42,2±5,4  | .015  |
| NT-proBNP, pg/ml       | 1281±3358 | 107±84   | 1538±2954 | 2834±5594 | 1371±1852 | 1816±3070   | 1207±2300 | 1351±3913 | <.001 |

#### 4.1.2 Risikoprofil

Tabelle 2: gibt die Verteilung kardiologisch relevanter Risikofaktoren und Vorerkrankungen wieder. Die häufigste Vorerkrankung des Patientenkollektivs war die arterielle Hypertonie. Das Risikoprofil bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren unterschied sich erwartungsgemäß aufgrund der unterschiedlichen Genese der Erkrankungen. Von den verschiedenen Patientengruppen hatten diejenigen Patienten, die einen Ischämienachweis hatten, das höchste Risikoprofil. 86% wiesen in dieser Gruppe eine arterielle Hypertonie, 36% einen Diabetes Mellitus und 72% eine Dyslipidämie auf. Patienten mit einer DCM hingegen hatten eine vergleichsweise geringe kardiovaskuläre Vorbelastung. Insgesamt waren über die Hälfte aller Patienten Raucher oder ehemalige Raucher. Eine familiäre Vorbelastung für kardiale Erkrankungen bestand bei circa einem Drittel der Patienten (Tabelle 4):

Tabelle 2: Kardiovaskuläre Risikofaktoren

|                              | Gesamt   | Normalbefund | ICM      | DCM     | HCM     | Myokarditis | Ischämie | Sonstige |
|------------------------------|----------|--------------|----------|---------|---------|-------------|----------|----------|
| Arterielle Hypertonie, n (%) | 905 (66) | 143 (53)     | 199 (77) | 99 (67) | 20 (69) | 45 (52)     | 118 (86) | 281 (62) |
| Diabetes Mellitus (%)        | 264 (19) | 31 (11)      | 63 (25)  | 29 (20) | 3 (21)  | 18 (20)     | 50 (36)  | 70 (15)  |
| Dyslipidämie (%)             | 663 (48) | 109 (40)     | 170 (66) | 48 (33) | 7 (24)  | 31 (36)     | 99 (72)  | 199 (44) |
| Raucher (%)                  | 330 (24) | 57 (21)      | 76 (30)  | 45 (31) | 13 (45) | 25 (29)     | 31 (23)  | 83 (18)  |
| Ex-Raucher (%)               | 465 (34) | 76 (28)      | 105 (41) | 43 (29) | 4 (14)  | 20 (23)     | 60 (44)  | 157 (35) |
| Familiäre Dispo. (%)         | 472 (34) | 101 (37)     | 94 (37)  | 44 (30) | 11 (38) | 26 (30)     | 54 (39)  | 142 (31) |

Tabelle 3 zeigt die Symptomatik der Patienten sowie deren bisherige Historie bezüglich Myokardinfarkt und Schlaganfall/TIA. Höhergradige Dyspnoe (>NYHA II) zeigten besonders an DCM oder Myokarditis erkrankte, während Patienten mit Ischämienachweis vermehrt über Brustschmerz klagten. Ein Myokardinfarkt in der Patientenhistorie trat, wie zu erwarten, am häufigsten in den Gruppen der Patienten mit ICM (60%) sowie Ischämienachweis (48%) auf. Die Gruppe mit dem größten Anteil an Patienten mit Schlaganfall oder TIA war wiederum die Gruppe der Patienten mit ICM.

Tabelle 3: Symptomatik

|                            | Gesamt   | Normalbefund | ICM      | DCM     | HCM     | Myokarditis | Ischämie |
|----------------------------|----------|--------------|----------|---------|---------|-------------|----------|
| Atemnot (NYHA >II) (%)     | 405 (29) | 58 (21)      | 76 (30)  | 60 (41) | 8 (28)  | 37 (43)     | 40 (29)  |
| Brustschmerz (CCS >II) (%) | 422 (31) | 98 (36)      | 74 (29)  | 37 (25) | 10 (34) | 30 (34)     | 51 (37)  |
| Z.n. Myokardinfarkt (%)    | 318 (23) | 15 (6)       | 155 (60) | 17 (12) | 5 (17)  | 12 (14)     | 66 (48)  |
| Z.n. Schlaganfall/TIA (%)  | 111 (8)  | 8 (3)        | 31 (12)  | 10 (7)  | 0 (0)   | 10 (11)     | 13 (9)   |

7% der Patienten des Gesamtkollektivs hatten bereits eine Bypassoperation hinter sich (Tabelle 4), eine interventionelle Revaskularisation mittels Herzkatheter 24%. Bei Patienten mit ICM bzw. positivem Ischämienachweis waren diese häufiger im Vergleich zu den anderen Gruppen. In diesen Gruppen hatte jeder zweite Patient bereits eine interventionelle Revaskularisierung hinter sich. Fast ein Drittel der Patienten mit Ischämienachweis hatten sich in der Vergangenheit einer Bypassoperation unterzogen.

Tabelle 4: Interventionen

|   | Gesamt   | Normalbefund | ICM      | DCM     | HCM    | Myokarditis | Ischämie | Sonstige |
|---|----------|--------------|----------|---------|--------|-------------|----------|----------|
| Bypass-OP (%)                           | 103 (7)  | 3 (1)        | 44 (17)  | 2 (1)   | 0 (0)  | 3 (3)       | 37 (27)  | 14 (3)   |
| Interventionelle Revaskularisierung (%) | 336 (24) | 26 (10)      | 132 (51) | 20 (14) | 5 (17) | 14 (16)     | 75 (55)  | 64 (14)  |

### 4.1.3 Medikation

Die Mehrheit der Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion hatte eine leitliniengerechte Herzinsuffizienzmedikation (Tabelle 5: Medikation). Über die Hälfte aller Patienten nahmen einen ACE-Hemmer oder einen AT1-Rezeptorblocker ein. Insgesamt enthielt der Medikationsplan der Hälfte aller Patienten einen Betablocker, bei Patienten mit Ischämienachweis sogar 72%. Acetylsalicylsäure und Statine waren, wie zu erwarten, vor allem bei Patienten mit einer ICM oder einem Ischämienachweis zu finden.

Tabelle 5: Medikation

|                             | Gesamt   | Normalbefund | ICM      | DCM     | HCM     | Myokarditis | Ischämie | Sonstige |
|-----------------------------|----------|--------------|----------|---------|---------|-------------|----------|----------|
| ACE-Hemmer (%)              | 438 (32) | 58 (21)      | 111 (43) | 58 (39) | 6 (21)  | 29 (33)     | 57 (42)  | 119 (26) |
| AT1-Rezeptorblocker (%)     | 327 (24) | 54 (20)      | 69 (27)  | 32 (22) | 9 (31)  | 18 (21)     | 43 (31)  | 102 (23) |
| Aldosteron-Antagonisten (%) | 185 (13) | 11 (4)       | 51 (20)  | 44 (30) | 3 (10)  | 14 (16)     | 18 (13)  | 44 (10)  |
| Betablocker (%)             | 707 (51) | 92 (34)      | 166 (65) | 85 (58) | 12 (41) | 40 (46)     | 98 (72)  | 214 (47) |
| ASS (%)                     | 507 (37) | 70 (26)      | 154 (60) | 37 (25) | 2 (7)   | 19 (22)     | 91 (66)  | 134 (30) |
| Statin (%)                  | 531 (38) | 66 (24)      | 161 (63) | 32 (22) | 5 (17)  | 27 (31)     | 100 (73) | 140 (31) |

### 4.1.4 Morphologische und funktionale Messungen

Die Mittelwerte der morphologischen Messungen der kardialen Funktion aller Teilnehmer sind in Tabelle 6: Morphologische Messungen dargestellt. In der durchgeführten Varianzanalyse unterschieden sich die Gruppen in allen Parametern signifikant voneinander. Patienten mit DCM hatten, gemäß des Phänotyps ihrer Erkrankung, sowohl einen deutlich höheren linksventrikulären enddiastolischen Volumenindex (LV-EDVI) als auch einen höheren linksventrikulären endsystolischen Volumenindex (LV-ESVI) als die anderen Patientengruppen. Große enddiastolische

Volumina fanden sich außerdem bei Patienten mit Myokarditis, sowie denen mit einer ICM. Die unterschiedlichen phänotypischen Eigenschaften spiegeln sich auch in der LV-EF wieder. Patienten mit einer DCM hatten im Mittel eine Ejektionsfraktion von 33%, während Patienten mit HCM eine LV-EF von 68% aufwiesen. Patienten mit HCM waren, aufgrund der Hypertrophie, auch gleichzeitig die Patienten mit dem größten linksventrikulären Masseindex (LV-MI).

Tabelle 6: Morphologische Messungen

|                            | Gesamt    | Normalbefund | ICM       | DCM        | HCM       | Myokarditis | Ischämie  | Sonstige  |
|----------------------------|-----------|--------------|-----------|------------|-----------|-------------|-----------|-----------|
| LV-EDVI, mL/m <sup>2</sup> | 87,5±32,1 | 74,1±15,4    | 94,8±32,3 | 131,3±35,6 | 72,4±19,0 | 97,6±31,6   | 84,7±27,3 | 77,3±25,9 |
| LV-ESVI, mL/m <sup>2</sup> | 44,7±32,0 | 28,3±9,2     | 53,4±32,5 | 90,9±38,2  | 23,9±13,1 | 54,0±32,0   | 42,0±26,5 | 35,1±23,8 |
| LV-EF, %                   | 53,0±15,8 | 62,7±7,3     | 47,2±15,5 | 32,9±13,9  | 68,4±10,4 | 47,8±16,0   | 53,8±15,2 | 56,9±12,9 |
| RV-EF, %                   | 50,4±12,0 | 54,0±8,4     | 49,8±12,3 | 40,9±13,8  | 60,4±11,5 | 47,5±12,3   | 53,3±10,9 | 50,8±11,3 |
| LV-MI, g/m <sup>2</sup>    | 53,8±21,5 | 43,7±11,8    | 56,2±20,6 | 70,0±22,5  | 92,4±41,2 | 60,6±20,1   | 54,8±19,5 | 49,2±18,9 |

Tabelle 7: Strainparameter gibt die Strainparameter für die einzelnen Patientengruppen tabellarisch wieder. Für alle erhobenen Strainparameter zeigten sich in der Varianzanalyse signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Patienten mit DCM wiesen wie erwartet durchschnittlich die geringsten und Patienten mit Normalbefund die höchsten Strainwerte auf. Auch bei den jeweiligen Strainrates zeigte sich ein ähnliches Bild. Patienten mit DCM wiesen stets die geringsten Strainrates auf, während diejenigen mit Normalbefund die höchsten Strainrates zeigten. Insgesamt hatten vor allem Patienten mit DCM, Myokarditis und ICM geringere Strainwerte, während diejenigen mit Ischämienachweis oder HCM verhältnismäßig hohe Strainparameter zeigten.

Tabelle 7: Strainparameter

|       | Gesamt    | Normalbefund | ICM       | DCM      | HCM       | Myokarditis | Ischämie  | Sonstige  |
|-------|-----------|--------------|-----------|----------|-----------|-------------|-----------|-----------|
| GRS % | 34,4±15,4 | 44,5±11,5    | 29,7±14,0 | 16,9±9,3 | 30,4±11,0 | 28,0±14,0   | 35,3±14,0 | 37,9±14,4 |

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| GCS<br>%   | -17,9±5,9  | -21,9±3,3  | -16,0±5,5  | -10,3±4,5  | -16,8±4,1  | -15,4±5,7  | -18,3±5,2  | -19,4±5,2  |
| GLS<br>%   | -16,2±5,2  | -19,8±3,2  | -14,7±5,2  | -10,9±4,6  | -13,4±4,5  | -14,7±5,3  | -16,1±5,2  | -17,2±4,5  |
| RSR<br>%/s | 1,70±0,82  | 2,20±0,71  | 1,45±0,73  | 0,87±0,42  | 1,49±0,43  | 1,34±0,67  | 1,72±0,76  | 1,90±0,80  |
| CSR<br>%/s | -0,90±0,30 | -1,08±0,23 | -0,80±0,27 | -0,60±0,25 | -0,88±0,16 | -0,75±0,26 | -0,88±0,26 | -0,97±0,28 |
| LSR<br>%/s | -0,87±0,28 | -1,03±0,25 | -0,77±0,27 | -0,62±0,20 | -0,80±0,32 | -0,74±0,24 | -0,88±0,26 | -0,93±0,26 |

Die Patientengruppen zeigten in der Varianzanalyse auch im nativen T1 Mapping signifikante Unterschiede. In der Auswertung des T1 Mappings zeigten sich verhältnismäßig lange Zeiten bei Patienten mit HCM oder Myokarditis (Tabelle 8: Mapping). Die Patienten mit Normalbefund zeigten mit durchschnittlich 1107ms die kürzesten T1 Zeiten. Auch im ECV unterschieden sich die Gruppen signifikant. Das ECV war bei den Patienten mit Myokarditis am größten, Patienten mit Normalbefund wiesen hingegen das geringste ECV auf. Je nach Gruppe unterschied sich der Anteil von Patienten mit einem LGE. Definitionsgemäß zeigte jeder der Patienten mit einer ICM in der CMR ein LGE. Aber auch 90% der Patienten mit Myokarditis und 86% der Patienten mit HCM wiesen ein LGE auf. Die Anzahl der betroffenen Segmente variierte stark und zeigte sich in der Varianzanalyse signifikant unterschiedlich innerhalb der Gruppen.

Tabelle 8: Mapping

|                            | Gesamt    | Normalbefund | ICM       | DCM       | HCM       | Myokarditis | Ischämie  | Sonstige  |
|----------------------------|-----------|--------------|-----------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|
| T1 nativ, ms               | 1137±66   | 1107±46      | 1147±70   | 1161±59   | 1182±40   | 1182±71     | 1135±61   | 1132±68   |
| ECV                        | 0,26±0,06 | 0,24±0,03    | 0,27±0,08 | 0,27±0,06 | 0,26±0,04 | 0,30±0,09   | 0,27±0,06 | 0,26±0,06 |
| Segmente                   | 2±3       | 0            | 4±3       | 2±3       | 4±3       | 4±5         | 3±3       | 1±3       |
| LGE, n (%)                 | 753 (55)  | 0 (0)        | 257 (100) | 94 (64)   | 25 (86)   | 78 (90)     | 104 (76)  | 195 (43)  |
| Davon<br>ischämisch<br>(%) | 425 (32)  | 0 (0)        | 251 (98)  | 18 (12)   | 2 (7)     | 16 (18)     | 95 (69)   | 43 (10)   |

#### 4.1.5 Vergleich Gesamtkollektiv und gesunde Kontrollgruppe

In den folgenden Tabellen wird das Gesamtkollektiv der Patienten mit der gesunden Kontrollgruppe verglichen. In Tabelle 9: Vergleich Kollektiv und Gesunde; Baselinecharakteristika werden zunächst die Baselinecharakteristika der Gruppe der

Gesunden denen des Gesamtkollektivs gegenübergestellt. Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant in allen Parametern, außer der Herzfrequenz, dem diastolischen Blutdruck und dem Hämatokrit. Zudem fand sich eine ungleiche Geschlechterverteilung. Die gesunde Kontrollgruppe war jünger, hatte einen geringeren BMI und eine durchschnittlich höhere eGFR.

Tabelle 9: Vergleich Kollektiv und Gesunde; Baselinecharakteristika

|                        | Kollektiv | Gesund   | p     |
|------------------------|-----------|----------|-------|
| Alter, Jahre           | 61±15     | 47±15    | <.001 |
| m, n                   | 845       | 58       |       |
| w, n                   | 405       | 73       |       |
| BMI, kg/m <sup>2</sup> | 27,6±5,4  | 26,4±5,2 | .020  |
| HF, bpm                | 68±13     | 69±13    | .623  |
| RR syst., mmHg         | 127±18    | 121±15   | .003  |
| RR diast., mmHg        | 76±12     | 73±12    | .053  |
| eGFR, ml/min           | 92±33     | 112±39   | <.001 |
| Hkt, %                 | 42,4±5,4  | 42,3±3,7 | .853  |
| NT-proBNP, pg/ml       | 1424±3527 | 90±69    | <.001 |

Während insgesamt 8% des Patientenkollektivs bereits eine Bypass-Operation und 27% eine interventionelle Revaskularisierung erhalten hatten, hatte erwartungsgemäß keiner der Patienten in der gesunden Kontrollgruppe eines dieser Ereignisse in seiner Patientenhistorie.

Auch die Einnahme von Medikamenten war in der gesunden Kontrollgruppe weit weniger verbreitet als im restlichen Kollektiv (Tabelle 10). Im Verhältnis zum restlichen Kollektiv nahmen beispielsweise etwa halb so viele Patienten aus der Kontrollgruppe einen ACE-Hemmer oder einen Betablocker ein.

Tabelle 10: Vergleich Kollektiv und Gesunde; Medikation

|                             | Kollektiv | Gesunde |
|-----------------------------|-----------|---------|
| ACE-Hemmer (%)              | 417 (33)  | 21 (16) |
| ATI-Rezeptorblocker (%)     | 305 (24)  | 22 (17) |
| Aldosteron-Antagonisten (%) | 179 (14)  | 6 (5)   |
| Betablocker (%)             | 671 (54)  | 36 (27) |
| ASS (%)                     | 491 (39)  | 16 (12) |
| Statin (%)                  | 513 (41)  | 18 (14) |

Tabelle 11: Vergleich Kollektiv und Gesunde; morphologi vergleicht die morphologischen Werte aus der MRT-Untersuchung der gesunden Kontrollgruppe und dem restlichen Patientenkollektiv. Dabei unterschieden sich die Gruppen signifikant in allen morphologischen Werten. Die Gesunden wiesen sowohl enddiastolisch als auch endsystolisch geringere Restvolumina auf, während gleichzeitig ihre durchschnittliche LV-EF und RV-EF über der des restlichen Kollektivs lagen. Der durchschnittliche LV-Masseindex war geringer als im restlichen Kollektiv.

Tabelle 11: Vergleich Kollektiv und Gesunde; morphologische Messungen

|                                  | Kollektiv | Gesunde   |
|----------------------------------|-----------|-----------|
| LV-EDVI, mL/m <sup>2</sup>       | 88,7±33,1 | 75,8±15,3 |
| LV-ESVI, mL/m <sup>2</sup>       | 46,1±33,2 | 30,9±9,2  |
| LV-EF, %                         | 52,3±16,3 | 59,9±7,8  |
| RV-EF, %                         | 33,6±15,6 | 41,6±10,2 |
| LV-Masse Index, g/m <sup>2</sup> | 54,8±22,0 | 43,9±12,5 |

In Tabelle 12: Vergleich Kollektiv und Gesunde; Strain werden die Strainparameter der gesunden Kontrollgruppe denen des restlichen Patientenkollektivs tabellarisch gegenübergestellt. In der Varianzanalyse zeigte sich hierbei ein signifikanter Unterschied für alle Strainparameter. Alle Strains, inklusive ihrer jeweiligen Strainrates, waren in der gesunden Kontrollgruppe höher als im restlichen Patientenkollektiv.

Tabelle 12: Vergleich Kollektiv und Gesunde; Strainparameter

|        | Kollektiv  | Gesunde    |
|--------|------------|------------|
| GRS, % | 33,6±15,6  | 41,6±10,2  |
| GCS, % | -17,6±6,0  | -21,1±3,1  |
| GLS, % | -15,9±5,3  | -19,6±3,1  |
| RSR, % | 1,66±0,82  | 2,11±0,65  |
| CSR, % | -0,88±0,30 | -1,07±0,21 |
| LSR, % | -0,85±0,28 | -1,02±0,25 |

Im nativen T1 Mapping zeigten die Patienten aus der gesunden Kontrollgruppe geringere Werte als diejenigen im restlichen Patientenkollektiv (Tabelle 13). Auch das durchschnittliche ECV war mit 0,24 signifikant geringer.

Tabelle 13: Vergleich Kollektiv und Gesunde; Mapping

|              | Kollektiv | Gesunde   |
|--------------|-----------|-----------|
| T1 nativ, ms | 1140±67   | 1110±43   |
| ECV          | 0,27±0,06 | 0,24±0,03 |

## 4.2 Zusammenhang natives T1 Mapping und Strain

Tabelle 14: Lineare Regressionsanalyse T1 Gesamt zeigt die Regressionsanalyse der, mittels der Software syngo.via gemessenen, nativen T1 Werte mit den jeweiligen Strainparametern. Alle Strainparameter zeigten einen signifikanten Zusammenhang von mittlerer Effektstärke mit dem nativen T1 Mapping. Der stärkste Zusammenhang der globalen Strains mit den nativen T1 Werten bestand für den GCS (Beta=0,355). Bei den maximalen Strainrates war es die CSR mit Beta=0,373, die den größten Zusammenhang aufwies. Die Strainrates wiesen tendenziell stärkere Zusammenhänge auf als die globalen Strains. Die Stichprobenumfänge unterscheiden sich hier in den einzelnen Strains, da deren Berechnung und Validität abhängig ist von der Bildqualität und der Mitarbeit des Patienten. Da die Strainrates aufgrund eines zusätzlichen Rechenschrittes anfälliger sind, ist der Stichprobenumfang hier etwas geringer.

Tabelle 14: Lineare Regressionsanalyse T1 Gesamt

|      | GRS    | GCS   | GLS   | RSR    | CSR   | LSR   |
|------|--------|-------|-------|--------|-------|-------|
| n    | 1361   | 1360  | 1357  | 1358   | 1335  | 1317  |
| Beta | -0,327 | 0,355 | 0,332 | -0,341 | 0,373 | 0,346 |

### 4.2.1 Regressionsanalyse GRS und natives T1 Mapping

Die Korrelationen des GRS mit den nativen T1 Werten für die einzelnen Untergruppen sind in Tabelle 15: Lineare Regressionsanalyse GRS und T1 dargestellt. Es zeigten sich deutliche Unterschiede in den Korrelationen. Das Signifikanzniveau wurde von den Gruppen Normalbefund, ICM, DCM, Ischämienachweis, sowie Sonstige erreicht. Kein signifikantes Ergebnis zeigte die Regressionsanalyse für die Gruppen mit HCM oder Myokarditis. Die Patientengruppe mit positivem Ischämienachweis wies den größten Zusammenhang zwischen Mapping und radialem Strain auf. Die Effektstärke lag dabei im mittleren Bereich. Etwas niedrigere Werte für Beta aber ebenfalls eine mittlere Effektstärke fanden sich bei der Gruppe mit ICM bzw. DCM. Die Gruppen

Normalbefund und Sonstige wiesen, wie erwartet, die geringsten Zusammenhänge zwischen nativen T1 Werten und GRS auf.

Tabelle 15: Lineare Regressionsanalyse GRS und T1

|        | Normalbefund | ICM    | DCM    | HCM    | Myokarditis | Ischämie | Sonstige |
|--------|--------------|--------|--------|--------|-------------|----------|----------|
| n      | 271          | 250    | 145    | 29     | 85          | 137      | 444      |
| Beta   | -0,147       | -0,317 | -0,294 | -0,156 | -0,036      | -0,348   | -0,208   |
| p-Wert | .015         | <.001  | <.001  | .419   | .741        | <.001    | <.001    |

#### 4.2.2 Regressionsanalyse GCS und natives T1 Mapping

In Tabelle 16: Lineare Regressionsanalyse GCS und T1 sind die Zusammenhänge zwischen T1 nativ und GCS in den jeweiligen Subpopulationen aufgeführt. Bis auf die Patienten mit HCM oder Myokarditis erreichten alle Gruppen das festgelegte Signifikanzniveau. Die größte Effektstärke wies dabei die Gruppe der Patienten mit positivem Ischämienachweis auf (Beta=0,38), aber auch die Gruppe der Patienten mit DCM und ICM zeigten einen Zusammenhang von mittlerer Effektstärke. Geringer, aber ebenfalls signifikant, war der Zusammenhang hingegen für die Gruppen Normalbefund und Sonstige.

Tabelle 16: Lineare Regressionsanalyse GCS und T1

|        | Normalbefund | ICM   | DCM   | HCM   | Myokarditis | Ischämie | Sonstige |
|--------|--------------|-------|-------|-------|-------------|----------|----------|
| n      | 271          | 250   | 144   | 29    | 85          | 137      | 444      |
| Beta   | 0,168        | 0,353 | 0,332 | 0,178 | 0,022       | 0,38     | 0,24     |
| p-Wert | .005         | <.001 | <.001 | .356  | .843        | <.001    | <.001    |

#### 4.2.3 Regressionsanalyse GLS und natives T1 Mapping

Die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse für den GLS und das native T1 Mapping zeigt Tabelle 17: Lineare Regressionsanalyse GLS und T1. Signifikant waren in dieser Analyse die Ergebnisse für ICM, DCM, Ischämienachweis sowie die Gruppe der Sonstigen. Die Effektstärke für ICM und Patienten mit Ischämienachweis lag hierbei im mittleren Bereich, während sich für Patienten mit DCM ein etwas geringerer Zusammenhang darstellte. Die Gruppe der Patienten mit HCM erreichte einen marginal signifikanten Zusammenhang ( $p=0,054$ ) von mittlerer Effektstärke.

Tabelle 17: Lineare Regressionsanalyse GLS und T1

|        | Normalbefund | ICM   | DCM   | HCM   | Myokarditis | Ischämie | Sonstige |
|--------|--------------|-------|-------|-------|-------------|----------|----------|
| n      | 271          | 250   | 143   | 29    | 84          | 137      | 443      |
| Beta   | -0,056       | 0,381 | 0,261 | 0,362 | 0,087       | 0,379    | 0,211    |
| p-Wert | .361         | <.001 | .002  | .054  | .430        | <.001    | <.001    |

#### 4.2.4 Regressionsanalyse RSR und natives T1 Mapping

In der Regressionsanalyse zwischen RSR und T1 nativ Werten zeigten sich signifikante Ergebnisse für die Gruppen Normalbefund, ICM, DCM, Ischämienachweis und Sonstige (Tabelle 18: Lineare Regressionsanalyse RSR und T1). Die Effektstärke war für Patienten mit DCM am größten. Die Gruppen mit ICM und positivem Ischämienachweis wiesen ebenfalls einen Zusammenhang mittlerer Effektstärke auf. Die Effektstärke für die Gruppen Normalbefund und Sonstige lag wiederum etwas geringer. Die Gruppen HCM und Myokarditis erreichten das festgelegte Signifikanzniveau nicht.

Tabelle 18: Lineare Regressionsanalyse RSR und T1

|        | Normalbefund | ICM    | DCM    | HCM    | Myokarditis | Ischämie | Sonstige |
|--------|--------------|--------|--------|--------|-------------|----------|----------|
| n      | 271          | 249    | 145    | 28     | 85          | 137      | 443      |
| Beta   | -0,206       | -0,343 | -0,369 | -0,162 | -0,089      | -0,321   | -0,221   |
| p-Wert | .001         | <.001  | <.001  | .409   | .416        | <.001    | <.001    |

#### 4.2.5 Regressionsanalyse CSR und natives T1 Mapping

Tabelle 19: Lineare Regressionsanalyse CSR und T1 zeigt die lineare Regressionsanalyse zwischen nativen T1 Werten und der CSR. Außer bei den Gruppen HCM und Myokarditis konnte bei allen Gruppen signifikante Korrelationen mit den nativen T1 Werten festgestellt werden. Die höchste Effektstärke konnte für die Gruppe der Patienten mit ICM nachgewiesen werden. Auch die Gruppen mit positivem Ischämienachweis oder DCM zeigten Zusammenhänge mittlerer Effektstärke. Normalbefund und Sonstige hingegen zeigten einen deutlich geringeren Zusammenhang zwischen T1 und CSR.

Tabelle 19: Lineare Regressionsanalyse CSR und T1

|   | Normalbefund | ICM | DCM | HCM | Myokarditis | Ischämie | Sonstige |
|---|--------------|-----|-----|-----|-------------|----------|----------|
| n | 264          | 244 | 145 | 28  | 85          | 136      | 433      |

|        |       |       |       |       |       |       |       |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Beta   | 0,241 | 0,391 | 0,378 | 0,339 | 0,064 | 0,373 | 0,251 |
| p-Wert | <.001 | <.001 | <.001 | .078  | .561  | <.001 | <.001 |

#### 4.2.6 Regressionsanalyse LSR und natives T1 Mapping

Die lineare Regressionsanalyse zwischen T1 und der LSR ist in Tabelle 20: Lineare Regressionsanalyse LSR und T1 zusammengefasst. Die Gruppen ICM, DCM, Ischämienachweis, sowie Sonstige zeigten signifikante Zusammenhänge. Bei den Patientengruppen zeigten sich Zusammenhänge mittlerer Effektstärke. Der größte Effekt ließ sich bei den Patienten mit Ischämienachweis feststellen. In der Gruppe Sonstige war die Effektstärke geringer als bei den anderen Gruppen.

Tabelle 20: Lineare Regressionsanalyse LSR und T1

|        | Normalbefund | ICM   | DCM   | HCM   | Myokarditis | Ischämie | Sonstige |
|--------|--------------|-------|-------|-------|-------------|----------|----------|
| n      | 266          | 235   | 145   | 28    | 79          | 133      | 431      |
| Beta   | 0,066        | 0,359 | 0,333 | 0,051 | 0,142       | 0,39     | 0,274    |
| p-Wert | .285         | <.001 | <.001 | .796  | .212        | <.001    | <.001    |

#### 4.2.7 Regressionsanalyse Kontrollgruppe vs. Kollektiv

In den nachfolgenden Tabellen wurde erneut die gesunde Kontrollgruppe dem restlichen Gesamtkollektiv gegenübergestellt. Bei der Analyse des GRS konnte nur für das Kollektiv ein signifikantes Ergebnis erzielt werden (Tabelle 21). In der gesunden Kontrollgruppe hingegen ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen nativem T1 Mapping und GRS feststellen.

Tabelle 21: Regressionsanalyse T1 und GRS (Kontrollgruppe vs. Kollektiv)

|        | Kollektiv | Gesunde |
|--------|-----------|---------|
| Beta   | -0,322    | -0,101  |
| p-Wert | <.001     | .249    |

Ähnlich wie beim GRS verhielt es sich auch beim GCS (Tabelle 22), wobei dieser nur knapp das Signifikanzniveau verfehlte und zumindest eine Tendenz anzeigte. Allerdings war die Effektstärke für das restliche Kollektiv deutlich stärker verglichen mit der Effektstärke der gesunden Kontrollgruppe.

Tabelle 22: Regressionsanalyse T1 und GCS (Kontrollgruppe vs. Kollektiv)

|        | Kollektiv | Gesunde |
|--------|-----------|---------|
| Beta   | 0,345     | 0,162   |
| p-Wert | <.001     | .065    |

Beim GLS konnte erneut nur das restliche Patientenkollektiv das Signifikanzniveau erreichen. Die Effektstärke lag hier wieder im mittleren Bereich (Tabelle 23).

Tabelle 23: Regressionsanalyse T1 und GLS (Kontrollgruppe vs. Kollektiv)

|        | Kollektiv | Gesunde |
|--------|-----------|---------|
| Beta   | 0,327     | -0,024  |
| p-Wert | <.001     | .786    |

In der Regressionsanalyse für die RSR zeigte sich erstmals auch ein signifikantes Ergebnis für die Patienten aus der gesunden Kontrollgruppe (Tabelle 24). Die Effektstärke war mit  $Beta = -0,184$  geringer als die Effektstärke des restlichen Patientenkollektivs ( $Beta = -0,335$ ).

Tabelle 24: Regressionsanalyse T1 und RSR (Kontrollgruppe vs. Kollektiv)

|        | Kollektiv | Gesunde |
|--------|-----------|---------|
| Beta   | -0,335    | -0,184  |
| p-Wert | <.001     | .035    |

Auch in der Regressionsanalyse bezüglich der CSR erreichte die gesunde Kontrollgruppe wieder das Signifikanzniveau (Tabelle 25), blieb aber ebenfalls mit der Effektstärke unter der des restlichen Patientenkollektivs.

Tabelle 25: Regressionsanalyse T1 und CSR (Kontrollgruppe vs. Kollektiv)

|        | Kollektiv | Gesunde |
|--------|-----------|---------|
| Beta   | 0,363     | 0,238   |
| p-Wert | <.001     | .007    |

In Tabelle 26 ist die Regressionsanalyse für die LSR tabellarisch wiedergegeben. Nur das Patientenkollektiv erzielte ein signifikantes Ergebnis. Die gesunde Patientengruppe verfehlte hingegen das Signifikanzniveau.

Tabelle 26: Regressionsanalyse T1 und LSR (Kontrollgruppe vs. Kollektiv)

|        | Kollektiv | Gesunde |
|--------|-----------|---------|
| Beta   | 0,345     | 0,11    |
| p-Wert | <.001     | .210    |

### 4.3 Zusammenhang ECV und Strain

Nachfolgend sind die Zusammenhänge, die anhand linearer Regressionsanalysen ermittelt wurden, für die einzelnen Strainparameter mit dem ECV dargestellt. Die Stichprobengröße weicht hierbei von den vorhergehenden Analysen ab, da nicht für alle Patienten das ECV berechnet werden konnte. Einer der Gründe dafür war, dass nicht bei allen Patienten eine Blutentnahme möglich war. In Tabelle 27: Lineare Regressionsanalyse ECV Gesamt wird ersichtlich, dass alle Strainparameter in der Gesamtpopulation das Signifikanzniveau erreichen konnten. Somit besteht für alle Strainparameter ein signifikanter Zusammenhang mit dem ECV. Die Stärke des Zusammenhangs unterschied sich je nach untersuchtem Strainparameter. Die größte Effektstärke aus der Reihe der globalen Strains wies der GLS mit einem standardisierten Beta-Koeffizienten von 0,2 auf. Bei den Strainrates zeigte die CSR die größte Effektstärke.

Tabelle 27: Lineare Regressionsanalyse ECV Gesamt

|      | GRS   | GCS   | GLS   | RSR    | CSR   | LSR   |
|------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|
| n    | 1120  | 1119  | 1119  | 1117   | 1098  | 1084  |
| Beta | -0,16 | 0,185 | 0,202 | -0,175 | 0,213 | 0,178 |

#### 4.3.1 Regressionsanalyse GRS und ECV

Bei der Untersuchung der Korrelation zwischen ECV und GRS zeigte nur die Gruppe der Patienten mit ICM einen marginal signifikanten Effekt. Die Effektstärke für die Patienten mit ICM war gering. Keine der anderen Gruppen erreichte das Signifikanzniveau. (Tabelle 28: Lineare Regressionsanalyse GRS und ECV).

Tabelle 28: Lineare Regressionsanalyse GRS und ECV

|   | Normalbefund | ICM | DCM | HCM | Myokarditis | Ischämie | Sonstige |
|---|--------------|-----|-----|-----|-------------|----------|----------|
| n | 241          | 214 | 119 | 22  | 70          | 110      | 344      |

|        |       |        |        |       |        |        |        |
|--------|-------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|
| Beta   | 0,102 | -0,132 | -0,136 | 0,061 | -0,147 | -0,109 | -0,084 |
| p-Wert | .114  | .054   | .139   | .787  | .226   | .258   | .119   |

### 4.3.2 Regressionsanalyse GCS und ECV

Das postulierte Signifikanzniveau konnte bei der Untersuchung der Korrelationen zwischen GCS und ECV nur von den Gruppen ICM und Sonstige erreicht werden (Tabelle 29: Lineare Regressionsanalyse GCS und ECV). Die Zusammenhänge für diese Gruppen waren von geringer Effektstärke. Für alle anderen Gruppen konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen ECV und GCS festgestellt werden.

Tabelle 29: Lineare Regressionsanalyse GCS und ECV

|        | Normalbefund | ICM   | DCM   | HCM    | Myokarditis | Ischämie | Sonstige |
|--------|--------------|-------|-------|--------|-------------|----------|----------|
| n      | 241          | 214   | 118   | 22     | 70          | 110      | 344      |
| Beta   | -0,119       | 0,167 | 0,129 | -0,061 | 0,178       | 0,128    | 0,103    |
| p-Wert | .064         | .014  | .165  | .789   | .140        | .184     | .056     |

### 4.3.3 Regressionsanalyse GLS und ECV

In der linearen Regressionsanalyse zwischen ECV und GLS erreichten die Gruppen der Patienten mit Normalbefund, ICM, Myokarditis sowie die Patientengruppe Sonstige das festgelegte Signifikanzniveau (Tabelle 30). Für die Gruppen DCM, HCM und Ischämienachweis konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Die Effektstärken für die Zusammenhänge zwischen GLS und ECV bei den Patientengruppen unterschieden sich untereinander. In der Gruppe der Patienten mit Myokarditis lag der Betakoeffizient bei 0,282, bei Patienten mit ICM bei 0,203, bei der Gruppe Sonstige bei 0,117, während er bei Patienten mit Normalbefund -0,139 betrug.

Tabelle 30: Lineare Regressionsanalyse GLS und ECV

|        | Normalbefund | ICM   | DCM   | HCM   | Myokarditis | Ischämie | Sonstige |
|--------|--------------|-------|-------|-------|-------------|----------|----------|
| n      | 241          | 214   | 119   | 22    | 69          | 110      | 344      |
| Beta   | -0,139       | 0,203 | 0,159 | 0,019 | 0,282       | 0,108    | 0,117    |
| p-Wert | .031         | .003  | .085  | .932  | .019        | .260     | .030     |

### 4.3.4 Regressionsanalyse RSR und ECV

Tabelle 31: Lineare Regressionsanalyse RSR und ECV zeigt die Zusammenfassung der Regressionsanalyse für ECV mit dem Strainparameter RSR. Bei den Patienten, bei

denen eine ICM diagnostiziert wurde, konnte das Signifikanzniveau erreicht werden. Es zeigte sich ein Zusammenhang von geringer Effektstärke zwischen dem ECV und der RSR.

Tabelle 31: Lineare Regressionsanalyse RSR und ECV

|        | Normalbefund | ICM    | DCM    | HCM   | Myokarditis | Ischämie | Sonstige |
|--------|--------------|--------|--------|-------|-------------|----------|----------|
| n      | 241          | 213    | 119    | 21    | 70          | 110      | 343      |
| Beta   | 0,011        | -0,156 | -0,156 | -0,08 | -0,164      | -0,107   | -0,095   |
| p-Wert | .867         | .022   | .091   | .731  | .174        | .267     | .078     |

#### 4.3.5 Regressionsanalyse CSR und ECV

Die Regressionsanalyse zwischen ECV und CSR erzielte signifikante Ergebnisse für die Subgruppen ICM sowie Sonstige (Tabelle 32: Lineare Regressionsanalyse CSR und ECV). Die Gruppe der Patienten mit Myokarditis verfehlte das Signifikanzniveau knapp. Die Zusammenhänge zwischen ECV und CSR wiesen eine geringe Effektstärke auf.

Tabelle 32: Lineare Regressionsanalyse CSR und ECV

|        | Normalbefund | ICM   | DCM  | HCM   | Myokarditis | Ischämie | Sonstige |
|--------|--------------|-------|------|-------|-------------|----------|----------|
| n      | 234          | 209   | 119  | 21    | 70          | 109      | 336      |
| Beta   | 0,042        | 0,192 | 0,14 | 0,316 | 0,224       | 0,086    | 0,145    |
| p-Wert | .525         | .005  | .129 | .163  | .062        | .374     | .008     |

#### 4.3.6 Regressionsanalyse LSR und ECV

In der Regressionsanalyse zwischen ECV und LSR ergaben sich signifikante Zusammenhänge für Patienten mit ICM und Myokarditis (Tabelle 33: Lineare Regressionsanalyse LSR und ECV). Ein marginaler Zusammenhang konnte für die Gruppe Sonstige festgestellt werden. Die Gruppe der Patienten mit Myokarditis wies einen Zusammenhang mittlerer Effektstärke zwischen ECV und LSR auf.

Tabelle 33: Lineare Regressionsanalyse LSR und ECV

|        | Normalbefund | ICM   | DCM   | HCM    | Myokarditis | Ischämie | Sonstige |
|--------|--------------|-------|-------|--------|-------------|----------|----------|
| n      | 237          | 200   | 119   | 21     | 65          | 106      | 336      |
| Beta   | -0,062       | 0,156 | 0,102 | -0,283 | 0,33        | 0,084    | 0,105    |
| p-Wert | .344         | .028  | .268  | .215   | .007        | .392     | .054     |

### 4.3.7 Regressionsanalyse Kontrollgruppe vs. Kollektiv

Nachfolgend wurden die Zusammenhänge zwischen ECV und den Strainparametern zwischen der gesunden Kontrollgruppe und dem restlichen Patientenkollektiv verglichen. Bei keinem der Strainparameter konnte von der gesunden Kontrollgruppe das Signifikanzniveau erreicht werden (Tabelle 34, Tabelle 35, Tabelle 36, Tabelle 37, Tabelle 38, Tabelle 39). Ein bedeutsamer Zusammenhang zwischen ECV und Strain bestand somit nur im restlichen Patientenkollektiv, allerdings nicht in der Gruppe der Gesunden.

Tabelle 34: Regressionsanalyse ECV und GRS (Kontrollgruppe vs. Kollektiv)

|        | Kollektiv | Gesunde |
|--------|-----------|---------|
| Beta   | -0,153    | 0,057   |
| p-Wert | <.001     | .549    |

Tabelle 35: Regressionsanalyse ECV und GCS (Kontrollgruppe vs. Kollektiv)

|        | Kollektiv | Gesunde |
|--------|-----------|---------|
| Beta   | 0,175     | -0,055  |
| p-Wert | <.001     | .561    |

Tabelle 36: Regressionsanalyse ECV und GLS (Kontrollgruppe vs. Kollektiv)

|        | Kollektiv | Gesunde |
|--------|-----------|---------|
| Beta   | 0,192     | -0,092  |
| p-Wert | <.001     | .331    |

Tabelle 37: Regressionsanalyse ECV und RSR (Kontrollgruppe vs. Kollektiv)

|        | Kollektiv | Gesunde |
|--------|-----------|---------|
| Beta   | -0,163    | -0,107  |
| p-Wert | <.001     | .259    |

Tabelle 38: Regressionsanalyse ECV und CSR (Kontrollgruppe vs. Kollektiv)

|        | Kollektiv | Gesunde |
|--------|-----------|---------|
| Beta   | 0,2       | 0,103   |
| p-Wert | <.001     | .278    |

Tabelle 39: Regressionsanalyse ECV und LSR (Kontrollgruppe vs. Kollektiv)

|        | Kollektiv | Gesunde |
|--------|-----------|---------|
| Beta   | 0,17      | 0,038   |
| p-Wert | <.001     | .686    |

## 4.4 Follow-Up

Zum Zeitpunkt der Auswertung lagen von N = 814 Patienten, des zuvor dargestellten Registers, Daten aus Follow-Up-Messung vor. 14 Patienten waren seit ihrer MRT-Untersuchung verstorben, 33 hatten ein MACCE erlebt.

### 4.4.1 Gesamtsterblichkeit

Nachfolgend ist in Tabelle 40: Cox-Regressionsanalyse der Gesamtsterblichkeit die Cox-Regressionsanalyse für die verschiedenen, in der MRT ermittelten, Parameter dargestellt. Insgesamt verstarben bisher 14 Patienten. Von den Strainparametern erreichten der GLS und die LSR das festgelegte Signifikanzniveau. Den höchsten Wert der Strainparameter im Wald-Test wies mit 5,4 dabei der GLS auf. Im Vergleich dazu lag der Wert für die LV-EF als Marker der groben Ventrikelfunktion bei 6,0 und der für das ECV als Marker für Gewebeveränderungen bei 2,8, allerdings erreichte das ECV nicht das Signifikanzniveau. Den größten Wert mit 11,0 im Wald-Test wies das native T1 Mapping auf. Für die Parameter LV-EDVI, LV-ESVI, LGE und die Anzahl der betroffenen Segmente wurde kein signifikanter Zusammenhang zur allgemeinen Sterblichkeit festgestellt.

Tabelle 40: Cox-Regressionsanalyse der Gesamtsterblichkeit

|        | GRS  | GCS  | GLS  | RSR  | CSR  | LSR  | ECV  | T1    | LV-EF | LV-EDVI | LV-ESVI | LGE  | Segmente |
|--------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|---------|---------|------|----------|
| n      | 814  | 813  | 810  | 811  | 796  | 784  | 668  | 802   | 814   | 809     | 808     | 814  | 814      |
| Wald   | 1,41 | 3,04 | 5,38 | 0,29 | 1,68 | 6,16 | 2,79 | 11,02 | 5,98  | 0,94    | 2,79    | 0    | 0,09     |
| P-Wert | .235 | .081 | .020 | .592 | .194 | .013 | .095 | .001  | .014  | .332    | .095    | .965 | .763     |

Anschließend wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, um die Variablen natives T1 Mapping, LV-EF und GLS auf deren Unabhängigkeit zu überprüfen. Der GLS wurde gewählt, da dieser im Wald-Test von allen Strainparametern den größten Zusammenhang mit der Gesamtsterblichkeit aufwies. Die multivariate Cox-Regressionsanalyse ergab nur noch für das native T1 Mapping ein

signifikantes Ergebnis ( $p=0,011$ ), während der GLS das Signifikanzniveau nicht erreichen konnte ( $p=0,584$ ), ebenso wie die LV-EF ( $p=0,502$ ). Somit blieb das native T1 Mapping in dieser Untersuchung in Bezug auf die Gesamtsterblichkeit als einziger unabhängige Prädiktor für die Gesamtsterblichkeit übrig.

#### 4.4.2 MACCE

Den Zusammenhang zwischen den MACCE und den einzelnen Parametern der MRT-Untersuchung zeigt Tabelle 41: Cox-Regressionsanalyse MACCE. Auch hier wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Für alle untersuchten Parameter zeigten sich signifikante Ergebnisse. Insgesamt erlitten 33 der Patienten im Follow-Up ein MACCE. Im Wald-Test zeigten die Anzahl der betroffenen Segmente, der GLS, die CSR und das native T1 Mapping die höchsten Werte. Somit bestand für diese Parameter der größte Zusammenhang mit dem Auftreten eines MACCE.

Tabelle 41: Cox-Regressionsanalyse MACCE

|        | GRS  | GCS   | GLS   | RSR  | CSR   | LSR  | ECV  | T1    | LV-EF | LV-EDVI | LV-ESVI | LGE  | Segmente |
|--------|------|-------|-------|------|-------|------|------|-------|-------|---------|---------|------|----------|
| n      | 807  | 806   | 803   | 804  | 789   | 775  | 663  | 794   | 807   | 802     | 801     | 807  | 807      |
| MACCE  | 33   | 33    | 33    | 33   | 32    | 31   | 28   | 32    | 33    | 33      | 33      | 33   | 33       |
| Wald   | 9,39 | 10,75 | 11,51 | 9,6  | 12,96 | 9,94 | 6,4  | 22,87 | 4,76  | 5,7     | 4,86    | 5,89 | 15,27    |
| p-Wert | .002 | .001  | .001  | .002 | <.001 | .002 | .011 | <.001 | .029  | .017    | .027    | .015 | <.001    |

Anschließend wurde auch für die MACCE eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, um die Parameter auf ihre Unabhängigkeit zu prüfen. In dieser multivariaten Analyse ergaben sich sowohl für die Anzahl der betroffenen Segmente ( $p=0,046$ ) als auch für das native T1 Mapping ( $p=0,002$ ) signifikante Ergebnisse. Der GLS verfehlte mit  $p=0,081$  das Signifikanzniveau, ebenso wie die LV-EF ( $p=0,439$ ). Somit waren die Anzahl der betroffenen Segmente und das native T1 Mapping die einzigen beiden unabhängigen Parameter im Zusammenhang mit den MACCE.

## 5 Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung

Die wesentlichen Ergebnisse, der hier dargestellten Arbeit waren die Folgenden:

- Die lineare Regressionsanalyse zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen den physikalischen Gewebemarkern ECV und nativer T1 Zeit mit dem Strain als subtiler Marker der linksventrikulären Funktion.
- Sowohl die Gewebecharakteristika ECV und native T1 Zeit als auch der Strain sind in der univariaten Analyse signifikante Prädiktoren von MACCE.
- In der multivariablen MACCE Analyse verbleibt nur die native T1 Zeit ein unabhängiger Prädiktor des Outcomes.

### 5.2 Zusammenhang zwischen Morphologie (Mapping/ECV) und Strain

Zwar konnten wir in dieser Arbeit einen Zusammenhang zwischen morphologischen Veränderungen des Myokards (natives T1 Mapping und ECV) und dem funktionellen Parameter Strain nachweisen, dieser Zusammenhang lässt allerdings keinen definitiven Schluss über dessen Ursache oder Wirkung zu. Im Kontext der bisher publizierten Literatur ist es jedoch zulässig hierüber zu spekulieren. Im Folgenden soll daher dieser Zusammenhang diskutiert werden.

Durch Jin et al. konnte bereits eine Assoziation der drei globalen Strains mit dem ECV sowie mit dem nativen T1 Mapping gezeigt werden (61). Das deckt sich mit den von uns erhobenen Daten. Der Zusammenhang von Markern der Gewebezusammensetzung und Funktion konnte von uns sowohl für das native T1 Mapping, als auch für das ECV gezeigt werden und korrelierte mit allen drei Strainparametern genauso wie mit den Strainrates, die die Geschwindigkeit der Verkürzung widerspiegeln. Den stärksten Zusammenhang hatten dabei der GCS sowie die GCSR.

Zu einem anderen Schluss kommen Frojdh et al., die lediglich eine minimale Korrelation zwischen ECV und GLS fanden und daher postulierten, dass es sich hierbei um zwei Hauptdomänen für Myokarderkrankungen handelt (Morphologie und Funktion), die weitgehend unabhängig voneinander Einfluss auf das Myokard nehmen (62) und daher nur eine geringe Korrelation untereinander aufweisen. Die Untersuchung von Frojdh et al. war auf ECV und GLS beschränkt, was eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz zu unseren Ergebnissen sein könnte, da das ECV etwas weniger

robust und reproduzierbar ist als die native T1 Zeit. Zudem hatte sich in unserer Studie der stärkste Zusammenhang mit dem GCS und etwas geringer ausgeprägt mit dem GLS gezeigt. Die Reproduzierbarkeit des ECV hängt vor allen Dingen mit der Kontrastmitteldosis, der verwendeten Sequenz und Feldstärke zusammen sowie dem Timing der postkontrast T1 Messungen zusammen, während die native T1 Zeit von diesen Parametern nur durch die Feldstärke und die genutzte Sequenz beeinflusst wird (63).

Jin et al. konnten zudem zeigen, dass es ein Grenzwert der Gewebeveränderungen zu geben scheint jenseits dessen eine deutliche Korrelation zwischen diesen Parametern zu finden ist (61). Das könnte auch erklären, warum in unserer gesunden Kontrollgruppe kein signifikanter Zusammenhang zwischen nativem T1 Mapping und den Strainparametern gefunden werden konnte. Bei diesen Patienten waren keine deutlich erhöhten T1 Werte aufgrund von vermehrter Fibrose zu erwarten und auch die Funktionalität des Myokards war wie erwartet gut. Auch beim ECV zeigte sich für das gesunde Patientenkollektiv, wie erwartet, kein signifikanter Zusammenhang zu den Strainparametern.

Veränderungen in der Zusammensetzung des myokardialen Gewebes scheinen sich also auch auf die Funktion des Herzmuskels auszuwirken. Der Zusammenhang zwischen Morphologie und Funktion scheint dabei weitestgehend unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung zu sein.

Zwischen ECV und den Strainparametern als Marker der subtilen Herzfunktion konnte lediglich ein schwacher Zusammenhang festgestellt werden. Dies deckt sich mit den Beobachtungen von Frojd et al und liegt möglicherweise an der im Vergleich zum nativen T1 Mapping schlechteren Reproduzierbarkeit und größeren Standardabweichung. Dementsprechend waren auch die Subanalysen einzelner Patientengruppen nur vereinzelt signifikant, weil aufgrund der größeren Streuung die entsprechende Power fehlte.

Der Zusammenhang von nativen T1 Werten und Strain konnte für alle Phänotypen und Krankheitsgruppen nachgewiesen werden. Signifikante Zusammenhänge mit der größten Effektstärke zwischen nativen T1 Werten und den Strainparametern fanden sich in den Patientengruppen mit Ischämienachweis, DCM und ICM. Diese Gruppen bestanden im Vergleich zu den Gruppen Myokarditis und HCM aus mehr Patienten,

was teilweise die größeren Zusammenhänge erklären könnte. Patienten mit einem positiven Ischämienachweis wiesen hierbei den größten Zusammenhang zwischen Strainparametern und nativen T1 Mappingwerten auf.

Die Patientengruppe mit ICM zeigte zudem für alle Strainparameter eine signifikante Korrelation mit dem ECV. Allerdings blieben die Effektstärken der Korrelationen unter denen, die zwischen nativem T1 Mapping und den Strains berechnet werden konnten.

Bei ischämisch bedingten kardialen Erkrankungen gehen Kardiomyozyten zugrunde, deren Platz wiederum im Sinne einer Replacementfibrose von Fibroblasten sowie dem, von ihnen produzierte, Kollagen eingenommen wird (3). Sie weisen somit einen vergleichsweise hohen Anteil an Fibrose im Myokard auf, was sich in den größeren Effektstärken bei diesen Erkrankungen widerzuspiegeln scheint.

Kardiales Remodelling findet durch komplexe pathophysiologische Prozesse statt. Diese beinhalten unter anderem extrazelluläres Remodelling der Matrix, Transformation der Fibroblasten sowie den Verlust von Kardiomyozyten (57). Die Detektion kardialen Remodellings mittels der kardialen MRT stellt daher einen wichtigen Faktor für die frühe Erkennung einer kardialen Erkrankung dar.

Bei der DCM zeigten sich ebenfalls signifikante Zusammenhänge zwischen Morphologie und Funktion, allerdings in etwas schwächerer Ausprägung. Auffällig war hier, dass die systolischen Strain Rates eine stärkere Assoziation mit der Morphologie zeigten als der Strain selbst.

Eine Erklärung für diesen im Vergleich zur ICM schwächeren Zusammenhang lässt sich pathophysiologisch nicht finden. Man kann nur spekulieren, dass die phänotypischen Unterschiede beider Entitäten in Bezug auf Ventrikelvolumen ( $DCM > ICM$ ), EF ( $ICM > DCM$ ) und Anzahl LGE positiver Myokardsegmente zu diesen unterschiedlichen Mustern in der Assoziation von morphologischen und funktionellen Charakteristika beigetragen haben.

In der Gruppe der Patienten mit HCM gab es keine eindeutig signifikanten Zusammenhänge zwischen nativem T1 Mapping und den Strainparametern. Für den GLS wurde allerdings das Signifikanzniveau nur knapp verfehlt. Eine mögliche Ursache für die fehlende Signifikanz könnte sein, dass die Anzahl der Patienten mit HCM zu gering war und aus diesem Grund das Signifikanzniveau nicht erreicht werden konnte.

Ein Anhalt dafür ist, dass das Signifikanzniveau teilweise nur knapp verfehlt wurde ( $p=0,054$  für GLS). Eine größere Kohorte könnte hier Aufschluss geben. Eine mögliche andere Erklärung wäre, dass die Fibrose bei der HCM zwar die T1 Zeit beeinflusst (49), aber die Gesamtfunktionalität bei insgesamt eher hyperkontraktilen Ventrikeln dennoch weitgehend erhalten bleiben kann. Diese Hypothese kann durch die Arbeit von Slimani et al. gestützt werden (64). In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Hypertrophie bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose zum Erhalt der LV-EF beiträgt und so einem erhöhten systolischen Druck entgegenwirkt. Sie fanden eine inverse Korrelation zwischen Wandspannung und Strain. Diese trat allerdings erst bei einer Verringerung des Strains jenseits der zweiten Standardabweichung auf und war verknüpft mit einem vermehrten Auftreten von Vorhofflimmern, einer erniedrigten LV-EF sowie vermehrter interstitieller Fibrose. Auch hier wird also ähnlich zu Jin et al. ein Art Grenzwert formuliert ab dem eine signifikante Korrelation auftritt. Einschränkend muss jedoch hinzugefügt werden, dass der Strain in dieser Arbeit mittels Echokardiographie und nicht mittels MRT ermittelt wurde.

Die Arbeit von Hein et al. (65) konnte bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose ebenfalls einen Zusammenhang zwischen morphologischen Parametern wie Fibrose und funktionellen Parametern wie der LV-EF feststellen.

In der Gruppe der Patienten mit Myokarditis zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Werten im nativen T1 Mapping und den Strainparametern. Eine Ursache dafür könnte auch hier in der geringen Größe dieser Patientengruppe liegen, die die fehlende Signifikanz erklären könnte. Eine andere Ursache könnte sein, dass es bei der Myokarditis, anders als bei den anderen Erkrankungen, zunächst nicht zu einer vermehrten Fibrose kommt. Aufgrund der entzündlichen Genese ist die Myokarditis geprägt von einer ödematösen Wasseransammlung im Myokard (47, 66). Zwar beeinflusst Wasser ebenfalls das Mapping ( $T1=1182$ ), allerdings verändert sich nicht die Anzahl und Funktion der verfügbaren Kardiomyozyten. Zu einer Fibrose kommt es hingegen erst deutlich später. Im chronischen Stadium einer Myokarditis könnte man daher einen Zusammenhang zwischen nativem T1 Mapping und Strainparametern erwarten, nicht jedoch im akuten Geschehen. Das könnte ein Grund sein, warum bei Patienten mit Myokarditis kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden konnte.

Beim GLS und der LSR zeigten auch Patienten mit Myokarditis signifikante Zusammenhänge mit dem ECV. Die Zusammenhänge präsentierten sich im Vergleich zu denen der ICM sogar stärker. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre das mit einer myokardialen Entzündung einhergehende Ödem, welches sich in einem vergrößerten ECV ausdrückt. Durch die myokardiale Entzündung und das damit einhergehende Ödem scheint insbesondere die Verkürzung des linken Ventrikels in longitudinaler Richtung beeinflusst zu werden.

Der GLS war in der Gesamtpopulation der Strain, der am stärksten mit dem ECV korrelierte. Auch Frojdh et al. konnten diesen Zusammenhang nachweisen (62). Betrachtet man die einzelnen Subgruppen, so wiesen die Gruppen mit Normalbefund, ICM, Myokarditis und Sonstige signifikante Zusammenhänge zwischen GLS und ECV auf.

Bei der ICM liegt nach dem Versorgungsprinzip der „letzten Wiese“ der ischämische Bereich vor allem subendokardial und betrifft somit vor allem longitudinale verlaufende Herzmuskelfasern. Dies wäre eine mögliche Erklärung, warum in diesem Fall vor allem eine Veränderung des longitudinalen Strains bewirkt wird. Bei der ICM liegt eine weitestgehend uniforme Genese der Erkrankung zugrunde. Außer in speziellen Fällen ist zunächst das subendokardiale Herzmuskelgewebe betroffen. Anders verhält es sich bei Erkrankungen wie der DCM oder auch HCM, denen eine diffuse Fibrosierung zugrunde liegt. Es sind hier nicht immer zuerst subendokardiale oder subepikardiale Muskelfasern betroffen, sondern die Fibrose tritt verteilt im gesamten Myokard auf (17, 19) und betrifft somit nicht eine spezielle kardiale Muskelfaserschicht des Herzen, sondern verschiedene Schichten zu unterschiedlichen Anteilen. Das könnte ein weiterer Faktor sein, weswegen für die anderen Subgruppen kein signifikanter Zusammenhang zwischen Strain und ECV nachgewiesen werden konnte.

Für den GCS blieben die Ergebnisse nur bei der Gruppe ICM signifikant, während die Gruppe Sonstige eine marginale Signifikanz erreichen konnte. Alle anderen Gruppen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen ECV und GCS, wobei die Patientengruppen mit Normalbefund das Signifikanzniveau nur knapp verfehlte. Beim GRS gab es in den einzelnen Patientengruppen keine signifikanten Zusammenhänge zum berechneten ECV, allerdings erreichte die Patientengruppe mit ICM marginale Signifikanz, der Zusammenhang zwischen ECV und GRS war allerdings gering.

### 5.3 Zusammenhang mit Outcome

In vorherigen Arbeiten wurde bereits gezeigt, dass sowohl funktionelle, als auch morphologische Parameter mit kardialen Ereignissen korrelieren (57, 62, 67).

Unter anderem konnten auch Frojdh et al. bereits einen Effekt des ECV und des Strains auf das Outcome und sogar die Gesamtsterblichkeit nachweisen.

Jin et al. (61) beschreiben ein schlechteres Outcome bei Patienten mit reduziertem Strain. Das T1 Mapping korrelierte in dieser Arbeit jedoch nicht mit einem schlechteren Outcome. Unsere Arbeit geht aber in zwei Aspekten über die Ergebnisse von Jin et al. hinaus, da ein wesentlich größeres Patientenkollektiv untersucht wurde und das Kollektiv auf Grund seiner niedrigeren Ereignisrate ein niedrigeres anzunehmendes Baseline-Risiko hatte. Wir konnten also die Ergebnisse von Jin an einem sehr großen Allcomer Kollektiv mit eher niedrigem Risiko bestätigen, was für die Generalisierbarkeit der Daten spricht.

Der Einfluss auf die Prognose war in unserer Arbeit sowohl für die beiden Gewebeparameter als auch für alle Strainparameter nachweisbar.

Das native T1 Mapping wies in unserer Untersuchung im Wald-Test den höchsten Wert auf und zeigte somit den größten Zusammenhang zur Gesamtsterblichkeit des Patientenkollektivs. Für die Prognose in Bezug auf die Gesamtsterblichkeit scheint somit keiner der Strainparameter dem nativen T1 Mapping überlegen. In den Arbeiten von Jin et al. oder Chen et al. (61, 68) hatte sich das ECV als bester prognostischer Marker für kardiale Ereignisse gezeigt. Eine mögliche Begründung, warum bei uns das T1 Mapping den größten Zusammenhang aufwies, könnte die im Vergleich zu anderen T1-Sequenzen verhältnismäßig größere T2 Wichtung sein, was die Sequenz sensitiver für etwaige Pathologien macht.

Zudem war das native T1 Mapping nach der multivariaten Cox-Regressionsanalyse der einzige unabhängige Prädiktor für das allgemeine Überleben der Patienten.

Die Gewebecharakterisierung durch natives T1 Mapping allerdings auch von ECV zeigte sich in einer Arbeit von Puntmann et al. als univariater Prädiktor für das Outcome (58) bei Patienten nichtischämischer Herzerkrankung. Das native T1 Mapping zeigte sich hier als unabhängig prädiktiv für Sterblichkeit und MACCE und war zudem anderen konventionellen Markern (LV-Funktion, Narbe) überlegen. Das native T1 war

hier besser in der Vorhersage des Outcomes als das ECV, was sich mit den von uns erhobenen Daten deckt. In der Arbeit von Treibel et al. (69) allerdings korreliert das ECV stärker mit dem Outcome als das T1 Mapping, wobei sich die verwendete Sequenz von der von uns verwendeten unterschied, während sich das Protokoll von uns mit dem von Puntmann et al. weitgehend deckte.

In Bezug auf MACCE hatten das native T1 Mapping und die Anzahl der betroffenen Segmente bei LGE im Wald-Test die größte Aussagekraft. Es folgten CSR, GLS und GCS. All diese Parameter scheinen also Prädiktoren für MACCE zu sein.

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse blieben in unserer Arbeit nur natives T1 Mapping und die Anzahl der LGE positiven Segmente als unabhängige Prädiktoren für ein MACCE bestehen, während der GLS das Signifikanzniveau nicht erreichen konnte.

Das native T1 Mapping wies dabei einen größeren Zusammenhang mit dem Eintreten von MACCE auf als die Anzahl der von LGE betroffenen Segmente und daher sollte ihm eine größere diagnostische Bedeutung zukommen. Die Anzahl der von LGE betroffenen Segmente kann zudem nur bei Patienten bestimmt werden, die eine fokale Fibrose aufweisen, die sich überhaupt mit LGE detektieren lässt. Während die globalen T1-Werte schon sehr früh im Krankheitsprozess verändert sind, treten nicht ischämische LGE Muster eher in fortgeschrittenen Stadien auf.

Bei Patienten, bei denen eine diffuse Fibrose besteht und bei denen somit kein LGE auftritt, könnte mittels des Mappings bereits eine Aussage für das Risikoprofil des Patienten getroffen werden und eine bessere prognostische Einschätzung stattfinden. Bezüglich des GLS lässt sich festhalten, dass eine Tendenz zur Signifikanz vorlag, das Signifikanzniveau aber nicht erreicht wurde.

Auch in anderen Studien konnte bereits ein Zusammenhang zwischen Strain und Outcome für verschiedene Erkrankungen nachgewiesen werden. Bei Kammerlander et al. war der GLS unabhängig und signifikant assoziiert mit dem Outcome bei HFpEF (70). Ebenso zeigte sich der longitudinale Strain als unabhängiger Prädiktor für das Outcome bei nicht ischämischer sowie ischämisch bedingter DCM (60, 71) und bei Patienten nach ST-Strecken-Hebungsinfarkt (72). Der GLS zeigte sich zudem unabhängig assoziiert mit Langzeitergebnissen bei Herztransplantierten bezüglich des Outcomes (73). Auch bei der Arbeit von Hinojar et al. war ein reduzierter Strain mit einem schlechteren kardialen Outcome verbunden (74). Limitiert wurden die genannten

Studien allerdings durch ihre verhältnismäßig geringere Größe. Zudem wurden hier jeweils recht spezifische Patientengruppen untersucht, was zu einem verhältnismäßig kränkeren Patientenkollektiv geführt haben könnte und sich auch in den höheren Ereignisraten ausdrückt. Unser Kollektiv hingegen sollte kein hochspezialisiertes Kollektiv darstellen sondern den „normalen“ kardiologischen Patienten, was zu einem gesünderen Kollektiv geführt haben könnte.

Die Ansammlung fibrotischen Gewebes beeinflusst die linksventrikuläre systolische Funktion auf unterschiedliche Weisen. Zum einen bedeutet die Nekrose von Kardiomyozyten eine verringerte Anzahl an Myozyten, was zu einer beeinträchtigten Kontraktion führt. Außerdem hat die Hypertrophie der Kardiomyozyten einen veränderten Kalziummetabolismus zur Folge, was zu linksventrikulärer Dysfunktion führt (75). Ebenso kommt es zu einer Sarkomerdysfunktion und einer mitochondrialen Dysfunktion. Insbesondere bei der HCM scheinen zusätzlich zur extrazellulären Expansion durch Kollagen auch diese Veränderungen auf zellulärer Ebene für die Beeinträchtigung der myokardialen Kontraktilität verantwortlich (74, 76) und der damit einhergehende reduzierte Strain mit schlechterem kardialen Outcome verbunden zu sein (74).

Die Veränderung der Morphologie des Herzmuskels, welche beispielsweise mittels T1-Mapping oder ECV gemessen wird, scheint die Ursache für die Änderung der Funktionalität des Myokards und daher die eigentliche prognostische Größe zu sein.

Die Akkumulation von Kollagenfasern beeinflusst die Viskoelastizität des Herzens. Sie stören die kardiale Muskelfaserverkürzung, limitieren aber auch während der Diastole die Dilatation und damit den ventrikulären Sog. Die Anwesenheit von Fibroblasten verschlechtert die diastolische Dysfunktion (77). Diez et al. (78) konnten bei Patienten mit einer hypertensiven Herzerkrankung eine starke Assoziation zwischen Kollagen und der Steifheit des linken Ventrikels nachweisen und zeigten zudem, dass eine medikamentöse Therapie mit Losartan die Fibrose senken und die diastolische Funktion verbessern kann. Dies wurde durch die Arbeit von Brilla et al. bestätigt (79). Hier konnte eine Senkung der Fibrose und eine Verbesserung der diastolischen Funktion durch Lisinopril erreicht werden.

Dem nativen T1 Mapping könnte nach unseren hier präsentierten Ergebnissen also in Zukunft eine besondere Rolle zukommen. Als Marker kardialer Fibrose und Prädiktor

des Outcomes bezüglich MACCE und Überleben könnte die Erhebung des T1 Mapping bei Diagnosestellung einer Kardiomyopathie sowohl für Patienten als auch behandelnde Ärzte relevante Folgen haben. Unabhängig von der Ätiologie der myokardialen Fibrose, scheint sich eine Reduktion der Fibrose durch pharmakologische Therapie beispielsweise über das RAAS-System positiv auf die mechanische Funktion (78, 79), die mikrovaskuläre Funktion (80) und die elektrische Funktion auszuwirken (26, 81, 82). Das bedeutet, dass eine frühzeitige Therapie einer kardialen Fibrose entscheidend für das klinische Outcome der Patienten sein könnte. Zudem könnten in Zukunft andere medikamentöse Ansätze zu einer noch besseren Umkehr des kardialen Remodellings beitragen (83) oder sogar eine Fibrose verhindern. Eine Besserung des nativen T1 unter medikamentöser Therapie im Verlauf könnte als Anhalt für ein Ansprechen auf die Therapie hindeuten und prognostische Relevanz haben. Hierfür wären allerdings Folge-MRTs notwendig, was aufgrund der geringen Verfügbarkeit gerade im ambulanten Bereich aktuell schwierig erscheint.

Fibrotisch verändertes Myokard kann zudem ein Substrat für ventrikuläre Arrhythmien und dadurch ursächlich für einen plötzlichen Herztod sein (84, 85). Ein erhöhtes T1 zum Zeitpunkt der Diagnosestellung könnte daher dazu dienen, Patienten, die aufgrund der vermehrten Fibrose ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod haben, frühzeitig zu erkennen und beispielsweise mit einem implantierbaren Defibrillator oder bei zu erwartender Besserung mit einem tragbaren Device zu versorgen. Die primärprophylaktische Implantation eines Defibrillators könnte in solchen Fällen potentiell lebensrettend sein.

#### 5.4 Limitationen

Diese Arbeit ist durch verschiedene Faktoren limitiert. Das Alter als Einflussfaktor auf die verschiedenen Parameter und insbesondere das native T1 Mapping wurde in dieser Studie nicht untersucht. Das Alter hat aber bekanntermaßen einen Einfluss auf diese Parameter. Studien an Tieren und Menschen haben einen signifikanten Anstieg von Kollagenfasern im linksventrikulären Myokard mit dem Alter festgestellt (22, 86-88). Dabei stiegen sowohl Anzahl als auch Dicke der Kollagenfasern im gesamten Herzmuskel. Durch physiologischen Gewebeumbau im Herzmuskel verändert sich dessen Zusammensetzung im Alter. Das nimmt Einfluss auf den Strain, da weniger aktive Muskelfasern und mehr fibrotisches Bindegewebe zwischen den Zellen liegt. Das unterschiedliche Alter der Patientengruppen könnte in dieser Untersuchung daher einen

Einfluss auf die Strains und das native T1 Mapping gehabt haben. Insbesondere die Patienten mit Myokarditis und die gesunde Kontrollgruppe waren jünger als das restliche Patientenkollektiv. Allerdings spiegeln die Patienten innerhalb ihrer Subgruppen das jeweils typische Kollektiv wieder, sodass ein Bezug der Daten auf andere Patienten mit derselben Erkrankung kein Problem darstellen sollte.

Zudem scheint das Patientenkollektiv insgesamt verhältnismäßig gesund gewesen zu sein, was sich aus der geringen Anzahl an Ereignissen schließen lässt. Durch die geringe Anzahl an Ereignissen könnte ein eventueller Zusammenhang zwischen der Gesamtsterblichkeit und beispielsweise der Strainparameter verschleiert worden sein. Ein längeres Follow-Up mit einem größeren Patientenkollektiv könnte dabei helfen auch für andere Parameter eine Signifikanz nachzuweisen, die sich in dieser Untersuchung noch nicht feststellen ließ.

Ein paar Gruppen (beispielsweise die Gruppen HCM und Myokarditis) wiesen geringere Patientenzahlen als die restlichen Gruppen auf. Diese geringe Anzahl an Patienten könnte für die fehlende Signifikanz einiger Ergebnisse dieser Gruppen verantwortlich sein. Die Aussagekraft der Untersuchung für diese Erkrankungen ist dementsprechend eingeschränkter als für die Gruppen mit einer größeren Patientenzahl oder das Gesamtkollektiv.

In unserer Untersuchung wurden sowohl globale T1 Werte (repräsentiert durch die midventrikuläre T1 Zeit (89)) als auch globale Strain Werte analysiert. Eine Korrelation regionaler Strain Werte mit regionalen T1 und ECV Werten könnte also andere Ergebnisse liefern. Wegen der geringeren Reproduzierbarkeit der regionalen Werte beider Parameter haben wir uns aber bewusst für eine globale Analyse entschieden.

Die Zusammenhänge von T1 bzw. ECV mit zellulären und extrazellulären Veränderungen, wie beispielsweise einem vermehrten Kollagenanteil, wurden in unserer Studie nicht histologisch untersucht. In anderen Studien wurde dieser Zusammenhang allerdings bereits hinreichend dargestellt (52, 90).

## 6 Fazit

Die erhobenen Strainparameter korrelieren mit dem nativen T1 Mapping. Die subtile myokardiale Funktion hängt also mit dem Grad der Fibrose im myokardialen Gewebe zusammen. Der mittels nativen T1 Mappings festgestellte Fibroseanteil hat einen

Einfluss auf die myokardiale Kontraktilität. Je nach untersuchter Gruppe zeigte sich ein stärkerer oder schwächerer Zusammenhang, was von der Art der Erkrankung, der unterschiedlichen Größe der Gruppen oder dem Alter der Patienten abhängen kann.

Nur das native T1 Mapping ist ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben.

Die Anzahl der betroffenen Segmente im LGE und natives T1 Mapping sind unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von MACCE.

Künftige Studien sollten die zeitlichen Veränderungen der nativen T1 Werte untersuchen, um zu testen ob sich ein Krankheitsprogress oder eine Verbesserung in einer Veränderung dieser Werte niederschlägt oder ob sie nur zur Unterscheidung zwischen Gesunden und Kranken dienen können. Ein weiterer Vorteil des nativen T1 Mappings ist dabei die gute Reproduzierbarkeit (55).

Die Ergebnisse zeigen, dass Strain und natives T1 Mapping miteinander korrelieren und das native T1 Mapping für die Gesamtsterblichkeit sowie für MACCE und die Anzahl der von LGE betroffenen Segmente für MACCE unabhängige Prädiktoren sind. Durch die Kombination dieser beiden Verfahren könnten subklinische Veränderungen des Myokards festgestellt werden.

Diese Erkenntnis könnte in Zukunft relevant sein, da der diagnostischen Funktion der CMR immer mehr Bedeutung zukommt und mit diesen Untersuchungen Methoden existieren, die eine frühe Erkennung diffuser myokardialer Erkrankungen ermöglichen, was beispielsweise eine frühere medikamentöse Therapie oder frühe Implantation eines Device bedeuten könnte. Gleichzeitig existiert mit der Methode des nativen T1 Mappings eine Untersuchung, die eine quantitative Erfassung der diffusen Fibrose im Myokard ermöglicht ohne eine invasive Untersuchung durchführen zu müssen. Da die diffuse Fibrose zwar sowohl systolische als auch diastolische Dysfunktion sowie mikrovaskuläre und elektrische Dysfunktion und daher auch kardiale Ereignisse verursachen kann, allerdings auch potentiell reversibel ist (25-27, 62), ist eine frühe Diagnose zur rechtzeitigen Einleitung einer Therapie elementar.

Um die tatsächliche prognostische Bedeutung sowohl morphologischer, als auch funktioneller Parameter noch besser einschätzen zu können sind Studien notwendig, die eine mögliche Reduktion von T1 oder eine Erholung der Strains unter medikamentöser Therapie nachweisen können. Dieser Faktor könnte insbesondere für junge Patienten

mit Kardiomyopathien wie DCM oder HCM von Bedeutung sein. Gerade hier ist eine frühe Diagnose zur optimalen Behandlung notwendig.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(10):1977-85.
2. Dagenais GR, Leong DP, Rangarajan S, Lanus F, Lopez-Jaramillo P, Gupta R, et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10226):785-94.
3. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(8):891-903.
4. T.H. Schiebler H-WK. *Anatomie2007.*
5. Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E. Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: Principles, Normal Values, and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(12):1444-60.
6. 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.
7. Sengupta PP, Narula J. Reclassifying heart failure: predominantly subendocardial, subepicardial, and transmural. *Heart Fail Clin.* 2008;4(3):379-82.
8. Zhang J. Myocardial energetics in cardiac hypertrophy. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002;29(4):351-9.
9. 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.
10. Leong DP, De Pasquale CG, Selvanayagam JB. Heart failure with normal ejection fraction: the complementary roles of echocardiography and CMR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(4):409-20.
11. 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).
12. Riffel JH, Keller MG, Aurich M, Sander Y, Andre F, Giusca S, et al. Assessment of global longitudinal strain using standardized myocardial deformation imaging: a modality independent software approach. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(7):591-602.
13. 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.
14. Schmidt B, Dick A, Treutlein M, Schiller P, Bunck AC, Maintz D, et al. Intra- and inter-observer reproducibility of global and regional magnetic resonance feature tracking derived strain parameters of the left and right ventricle. *Eur J Radiol.* 2017;89:97-105.
15. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation.* 2000;101(25):2981-8.

16. Conrad CH, Brooks WW, Hayes JA, Sen S, Robinson KG, Bing OH. Myocardial fibrosis and stiffness with hypertrophy and heart failure in the spontaneously hypertensive rat. *Circulation*. 1995;91(1):161-70.
17. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation*. 1991;83(6):1849-65.
18. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007;115(25):3213-23.
19. Brooks A, Schinde V, Bateman AC, Gallagher PJ. Interstitial fibrosis in the dilated non-ischaemic myocardium. *Heart*. 2003;89(10):1255-6.
20. Weidemann F, Herrmann S, Stork S, Niemann M, Frantz S, Lange V, et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation*. 2009;120(7):577-84.
21. Chan W, Duffy SJ, White DA, Gao XM, Du XJ, Ellims AH, et al. Acute left ventricular remodeling following myocardial infarction: coupling of regional healing with remote extracellular matrix expansion. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(9):884-93.
22. Ugander M, Oki AJ, Hsu LY, Kellman P, Greiser A, Aletras AH, et al. Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J*. 2012;33(10):1268-78.
23. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1805-13.
24. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet*. 2008;372(9647):1427-35.
25. Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, Fay R, Nuee J, Ketelslegers JM, et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Circulation*. 2009;119(18):2471-9.
26. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309-21.
27. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. *Circulation*. 2000;102(22):2700-6.
28. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O'Loughlin C, Conlon C, Patle A, et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation*. 2007;115(7):888-95.
29. Bohl S, Wassmuth R, Abdel-Aty H, Rudolph A, Messroghli D, Dietz R, et al. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging reveals typical patterns of myocardial injury in patients with various forms of non-ischemic heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(6):597-607.
30. 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.
31. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(15):1407-24.
32. Lurz P, Eitel I, Adam J, Steiner J, Grothoff M, Desch S, et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):513-24.

33. Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol.* 1987;60(16):1340-55.
34. Schalla S, Bekkers SC, Dennert R, van Suylen RJ, Waltenberger J, Leiner T, et al. Replacement and reactive myocardial fibrosis in idiopathic dilated cardiomyopathy: comparison of magnetic resonance imaging with right ventricular biopsy. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(3):227-31.
35. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation.* 2007;116(19):2216-33.
36. Croisille P, Revel D, Saeed M. Contrast agents and cardiac MR imaging of myocardial ischemia: from bench to bedside. *Eur Radiol.* 2006;16(9):1951-63.
37. Kim RJ, Chen EL, Lima JA, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation.* 1996;94(12):3318-26.
38. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2004;6(4):727-65.
39. Hunold P, Schlosser T, Vogt FM, Eggebrecht H, Schmermund A, Bruder O, et al. Myocardial late enhancement in contrast-enhanced cardiac MRI: distinction between infarction scar and non-infarction-related disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(5):1420-6.
40. Sado DM, Flett AS, Moon JC. Novel imaging techniques for diffuse myocardial fibrosis. *Future Cardiol.* 2011;7(5):643-50.
41. Hamilton-Craig CR, Strudwick MW, Galloway GJ. T1 Mapping for Myocardial Fibrosis by Cardiac Magnetic Resonance Relaxometry-A Comprehensive Technical Review. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3:49.
42. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med.* 2004;52(1):141-6.
43. Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, Voigt T, Schaeffter T, Nagel E, et al. Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease--the ConSept study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:78.
44. Messroghli DR, Niendorf T, Schulz-Menger J, Dietz R, Friedrich MG. T1 Mapping in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2003;5(2):353-9.
45. Messroghli DR, Walters K, Plein S, Sparrow P, Friedrich MG, Ridgway JP, et al. Myocardial T1 mapping: application to patients with acute and chronic myocardial infarction. *Magn Reson Med.* 2007;58(1):34-40.
46. Dall'Armellina E, Piechnik SK, Ferreira VM, Si QL, Robson MD, Francis JM, et al. Cardiovascular magnetic resonance by non contrast T1-mapping allows assessment of severity of injury in acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:15.
47. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Choudhury RP, et al. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:42.

48. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banypersad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):488-97.
49. Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, Mayr M, Karim R, Rhode K, et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):475-84.
50. Feng Y, He T, Carpenter JP, Jabbour A, Alam MH, Gatehouse PD, et al. In vivo comparison of myocardial T1 with T2 and T2\* in thalassaemia major. *J Magn Reson Imaging*. 2013;38(3):588-93.
51. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banypersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(3):392-8.
52. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, Hansen MS, Taylor AM, Elliott PM, et al. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation*. 2010;122(2):138-44.
53. White SK, Sado DM, Fontana M, Banypersad SM, Maestrini V, Flett AS, et al. T1 mapping for myocardial extracellular volume measurement by CMR: bolus only versus primed infusion technique. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(9):955-62.
54. Kellman P, Wilson JR, Xue H, Ugander M, Arai AE. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: evaluation of an automated method. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:63.
55. Messroghli DR, Plein S, Higgins DM, Walters K, Jones TR, Ridgway JP, et al. Human myocardium: single-breath-hold MR T1 mapping with high spatial resolution--reproducibility study. *Radiology*. 2006;238(3):1004-12.
56. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:92.
57. 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.
58. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Kelle S, et al. Native T1 and ECV of Noninfarcted Myocardium and Outcome in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):766-78.
59. Nahum J, Bensaïd A, Dussault C, Macron L, Clemence 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.
60. 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.
61. Jin C, Weber J, Singh H, Gliganic K, Cao JJ. The association of reduced left ventricular strains with increased extracellular volume and their collective impact on clinical outcomes. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2021;23(1):93.
62. Frojdh F, Fridman Y, Bering P, Sayeed A, Maanja M, Niklasson L, et al. Extracellular Volume and Global Longitudinal Strain Both Associate With Outcomes But Correlate Minimally. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):2343-54.

63. Roy C, Slimani A, de Meester C, Amzulescu M, Pasquet A, Vancraeynest D, et al. Age and sex corrected normal reference values of T1, T2 T2\* and ECV in healthy subjects at 3T CMR. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19(1):72.
64. Slimani A, Melchior J, de Meester C, Pierard S, Roy C, Amzulescu M, et al. Relative Contribution of Afterload and Interstitial Fibrosis to Myocardial Function in Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(2 Pt 2):589-600.
65. Hein S, Arnon E, Kostin S, Schonburg M, Elsasser A, Polyakova V, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation.* 2003;107(7):984-91.
66. Ugander M, Bagi PS, Oki AJ, Chen B, Hsu LY, Aletras AH, et al. Myocardial edema as detected by pre-contrast T1 and T2 CMR delineates area at risk associated with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(6):596-603.
67. Yang LT, Yamashita E, Nagata Y, Kado Y, Oshima S, Otsuji Y, et al. Prognostic value of biventricular mechanical parameters assessed using cardiac magnetic resonance feature-tracking analysis to predict future cardiac events. *J Magn Reson Imaging.* 2017;45(4):1034-45.
68. Chen R, Wang J, Du Z, Juan YH, Chan CW, Fei H, et al. The comparison of short-term prognostic value of T1 mapping with feature tracking by cardiovascular magnetic resonance in patients with severe dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(1):171-8.
69. Treibel TA, Fridman Y, Bering P, Sayeed A, Maanja M, Frojdh F, et al. Extracellular Volume Associates With Outcomes More Strongly Than Native or Post-Contrast Myocardial T1. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(1 Pt 1):44-54.
70. Kammerlander AA, Kraiger JA, Nitsche C, Dona C, Duca F, Zotter-Tufaro C, et al. Global Longitudinal Strain by CMR Feature Tracking Is Associated With Outcome in HFPEF. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(8 Pt 1):1585-7.
71. Romano S, Judd RM, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Heitner J, et al. Association of Feature-Tracking Cardiac Magnetic Resonance Imaging Left Ventricular Global Longitudinal Strain With All-Cause Mortality in Patients With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Circulation.* 2017;135(23):2313-5.
72. Reindl M, Tiller C, Holzknacht M, Lechner I, Beck A, Plappert D, et al. Prognostic Implications of Global Longitudinal Strain by Feature-Tracking Cardiac Magnetic Resonance in ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12(11):e009404.
73. Shenoy C, Romano S, Hughes A, Okasha O, Nijjar PS, Velangi P, et al. Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking Global Longitudinal Strain and Prognosis After Heart Transplantation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(9):1934-42.
74. Hinojar R, Fernandez-Golfín C, Gonzalez-Gomez A, Rincon LM, Plaza-Martin M, Casas E, et al. Prognostic implications of global myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. Relations to left ventricular hypertrophy and fibrosis. *Int J Cardiol.* 2017;249:467-72.
75. Diez J, Frohlich ED. A translational approach to hypertensive heart disease. *Hypertension.* 2010;55(1):1-8.
76. Swoboda PP, McDiarmid AK, Erhayiem B, Law GR, Garg P, Broadbent DA, et al. Effect of cellular and extracellular pathology assessed by T1 mapping on regional contractile function in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19(1):16.
77. Burlew BS, Weber KT. Cardiac fibrosis as a cause of diastolic dysfunction. *Herz.* 2002;27(2):92-8.

78. Diez J, Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Larman M, Martinez Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation*. 2002;105(21):2512-7.
79. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000;102(12):1388-93.
80. Schwartzkopff B, Brehm M, Mundhenke M, Strauer BE. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension*. 2000;36(2):220-5.
81. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17.
82. Ramires FJ, Mansur A, Coelho O, Maranhao M, Gruppi CJ, Mady C, et al. Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000;85(10):1207-11.
83. Leask A. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis: TGFbeta, angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibroblast activation. *Circ Res*. 2010;106(11):1675-80.
84. Halliday BP, Gulati A, Ali A, Guha K, Newsome S, Arzanauskaite M, et al. Association Between Midwall Late Gadolinium Enhancement and Sudden Cardiac Death in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Mild and Moderate Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circulation*. 2017;135(22):2106-15.
85. 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.
86. Bradshaw AD, Baicu CF, Rentz TJ, Van Laer AO, Bonnema DD, Zile MR. Age-dependent alterations in fibrillar collagen content and myocardial diastolic function: role of SPARC in post-synthetic procollagen processing. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298(2):H614-22.
87. Biernacka A, Frangogiannis NG. Aging and Cardiac Fibrosis. *Aging Dis*. 2011;2(2):158-73.
88. Gazoti Debessa CR, Mesiano Maifrino LB, Rodrigues de Souza R. Age related changes of the collagen network of the human heart. *Mech Ageing Dev*. 2001;122(10):1049-58.
89. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):75.
90. 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.

## 8 Lebenslauf

### **Persönliche Daten**

---

Geburtsdatum/-ort: 31.10.1994, Bad Nauheim  
Anschrift: Friedberger Straße 23, 61191 Rosbach v.d.H  
Mobil: + 49 175 225 0101  
E-Mail: nils-peil@web.de

### **Akademische Laufbahn**

---

Seit 10/2020 Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim  
Assistenzarzt im Fachbereich Kardiologie

---

10/2013-06/2020 Studium der Humanmedizin an der Goethe-Universität  
Frankfurt

06/2020 3. Staatsexamen (M3) Note: 2  
04/2019 2. Staatsexamen (M2) Note: 3  
09/2015 1. Staatsexamen (Physikum) Note: 1,5

### **Promotion**

---

Seit 01/2018 Titel: „Erkennen subklinischer Veränderungen des Myokards mit Hilfe des myokardialen T1 Mappings und der Strain Analyse in der kardialen MRT, Korrelation von T1 Mapping und Veränderung des myokardialen Strains.“  
Betreuung: Priv.- Doz. Dr. med. Andreas Rolf

### **Praktische Erfahrungen**

---

Praktisches Jahr

|                   |  |
|-------------------|--|
| 01/2020 – 04/2020 | St. Katharinen Krankenhaus, Frankfurt am Main<br>Innere Medizin    |
| 09/2019 – 12/2019 | Universitätsspital Zürich, Schweiz<br>Gynäkologie und Geburtshilfe |
| 07/2019 – 09/2019 | Universitätsklinikum, Frankfurt am Main<br>Unfallchirurgie         |
| 05/2019 – 07/2019 | Tygerberg Hospital Kapstadt, Südafrika<br>Allgemeinchirurgie       |

#### Famulaturen

|                   |   |
|-------------------|---|
| 04/2018 – 05/2018 | Kardiologische Ambulanz, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim |
| 06/2017 – 07/2017 | Kinderkardiologie, Kinderherzzentrum Gießen           |
| 03/2017 – 04/2017 | Kardiologie, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim             |
| 06/2016 – 07/2016 | Allgemeinmedizin, Dr. med. Weber, Rosbach             |

#### Weitere Aktivitäten

|                   |   |
|-------------------|---|
| 11/2016-09/2020   | Art Temp Communications GmbH, Köln<br>Übersetzer medizinischer Abstracts                          |
| 05/2016 – 06/2016 | Universitätsklinikum Frankfurt<br>Tutor für Physiologie   |
| 11/2012-09/2020   | MMP Medical Equipment<br>Verkauf von Stethoskopen und medizinischem Equipment an<br>Universitäten |

## Stipendien

|                   |  |
|-------------------|--|
| 10/2018 – 09/2019 | Deutschlandstipendium der Goethe-Universität Frankfurt |
| 10/2017 – 03/2018 | Frankfurter Promotionsförderung                        |

## Schulische Ausbildung

---

|             |   |
|-------------|---|
| 2005 – 2013 | Sankt Lioba Schule, Bad Nauheim<br>Allgemeine Hochschulreife (Gesamtnote 1,2) |
| 2010/2011   | Spartanburg, USA<br>Schüleraustausch für je 1 Monat                           |

## Sprachkenntnisse

---

|          |  |
|----------|--|
| Deutsch  | Muttersprache  |
| Englisch | fließend in Wort und Schrift (FCE, Abschlussnote B 2011) |

## 9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen Menschen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben und ohne deren Mithilfe diese Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre.

Mein besonderer Dank für die hervorragende Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit und Überlassung notwendiger Quellen und Dokumente gilt Privatdozent Dr. Andreas Rolf.

Zudem möchte ich Prof. Dr. Eike Nagel und Dr. Julia Treiber meinen Dank aussprechen, die mich auf meinem Weg mit Rat und produktiven Gesprächen begleitet haben.

Für die finanzielle Unterstützung durch die Frankfurter Promotionsförderung und die Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim möchte ich mich ebenfalls bedanken.

Meiner Familie und meiner Freundin danke ich für ihre Geduld, Ermutigung und Unterstützung während der Anfertigung der Dissertation.

## 10 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Erkennen subklinischer Veränderungen des Myokards mit Hilfe des myokardialen T1 Mappings und der Strain Analyse in der kardialen MRT, Korrelation von T1 Mapping und Veränderung des myokardialen Strains.

in der Kerckhoff-Klinik unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. med. Andreas Rolf mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Eike Nagel ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)