

Diplomarbeit

**Kardiale Magnetresonanztomographie
in der Differentialdiagnose der
linksventrikulären Hypertrophie**

eingereicht von

Katharina Spreizer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Radiologie

Klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik

unter der Anleitung von

Priv. Doz.ⁱⁿ DI.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Ursula Reiter

Univ. FA Dr.med.univ. Clemens Reiter

Graz, am 08.01.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 08.01.2024

Katharina Spreizer eh.

Danksagungen

Mein aufrichtiger Dank gilt meinen beiden Betreuern Priv. Doz.ⁱⁿ DI.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Ursula Reiter und Univ. FA Dr.med.univ. Clemens Reiter. Ihr hattet immer ein offenes Ohr für meine Anliegen und seid mir stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Im Rahmen meiner zwei absolvierten SFM hatte ich sehr viel Spaß daran, den Schreibprozess in Zusammenarbeit mit euch umzusetzen. Ich hoffe auf eventuell weitere gemeinsame Projekte in der Zukunft!

Auch Sandra möchte ich herzlich danken für die vielen lustigen Momente und motivierenden Gespräche sowie gesunden Jausen Pausen.

Einen Dank möchte ich außerdem Prof. Fuchsjäger aussprechen, da mir im Laufe der Arbeit die Infrastruktur der klinischen Abteilung für allgemeine radiologische Diagnostik und die Fälle aus der abteilungsinternen Datenbank zur Verfügung gestellt wurden.

Im Rahmen der Danksagung möchte ich mich auch bei meinen Eltern Elisabeth und Christopher bedanken. Ihr seid in dem was ihr tagtäglich leistet meine großen Vorbilder fürs Leben und ich kann immer auf euch zählen. Im gesamten Studium habt ihr mich wo es geht unterstützt, dafür bin ich euch unendlich dankbar. Auch meinem Bruder Konstantin möchte ich für die vielen aufheiternden Worte und das Ablenken von stressigen Prüfungsphasen immer in genau den richtigen Momenten bedanken. Für einen stets vorhandenen guten Rat, starke Nerven und Geduld möchte ich meiner gesamten restlichen Familie und meinem Freund Lorenz herzlich danken.

Zuletzt gilt mein Dank auch meiner Studienkollegin Lillie, ohne dich wäre die Studienzeit nicht annähernd so unterhaltsam und „einfach“ gewesen. Du hast die stressigen Lernzeiten einfacher gemacht und auch immer dafür gesorgt, dass die lernfreien Zeiten lustiger waren. Auf viele weitere erfolgreiche gemeinsame Jahre!

Zusammenfassung in Deutsch

Hintergrund: Die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) ist ein häufiger Befund in der Herzbildgebung. Sie stellt einen Risikofaktor für kardiale Mortalität und Morbidität dar, wobei die Bestimmung der Ätiologie und des Schweregrads der LVH für die Behandlung von Patienten*innen mit LVH wichtig ist. Kardiale Magnetresonanztomographie (Herz-MRT) hat sich in den letzten Jahren zu einem zentralen Werkzeug der Differentialdiagnostik einer LVH zugrundeliegenden Ätiologie etabliert. Das Ziel dieser Übersichtsarbeit ist, das differentialdiagnostische Potential von Herz-MRT Techniken bei der Verdachtsdiagnose einer LVH zu erarbeiten, wobei einerseits die häufigsten Pathologien und deren klinische Manifestation diskutiert werden sollen, andererseits charakteristische Veränderungen von Herz-MRT Parameter bei LVH dargestellt werden sollen.

Material und Methoden: Die Ergebnisse der Arbeit basieren auf einer Literaturrecherche in der Online-Datenbank PubMed, wobei die Ergebnisse von Herz-MRT Studien, Übersichtsarbeiten und Herz-MRT Leitlinien der Publikationsjahre 2015-2023 berücksichtigt wurden. Zur Veranschaulichung der in der Literatur beschriebenen Herz-MRT Methoden wurden Fallvignetten erstellt. Dafür wurde ein Ethikantrag bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingereicht und genehmigt (EK Nummer: 35-362 ex 22/23).

Ergebnisse: Als häufigste Ursachen der LVH werden Bluthochdruck, eine hochgradige Aortenstenose (AST), die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) und das Athlete's Heart beschrieben, wobei vor allem Letztere und genetische Erkrankungen wie ein Morbus Fabry bei jungen Patienten*innen in Betracht gezogen werden müssen. Entsprechend der aktuellen Leitlinien für die Auswertung von Herz-MRT Untersuchungen basiert die Diagnose einer LVH auf den diastolischen Phasen von Cine-Aufnahmen, wobei als diagnostisches Kriterium eine diastolische Wanddicke > 15 mm in zumindest einem Myokardsegment vorliegen muss. Die geometrische Form der LVH (symmetrische/globale LVH oder asymmetrische/regionale LVH) stellt allgemein kein ausreichend genaues Kriterium zur Differentialdiagnose der zugrundeliegenden Ätiologie dar; lediglich das Vorhandensein einer hochgradigen Aortenstenose kann aus Cine-Serien der Aortenklappe diagnostiziert werden. Eine geeignetere Methode zur Differenzierung von myokardialen Erkrankungen ist das

Late Gadolinium Enhancement (LGE), welches über das Verteilungsmuster von Myokardfibrose und Nekrose die Diagnose einer HCM erlaubt. Mit der Quantifizierung der longitudinalen (T1) und transversalen (T2) myokardialen Relaxationszeiten in T1- und T2-Maps gelingt es, kardiale Amyloidose (charakterisiert durch global stark erhöhte T1-Zeiten) und Morbus Fabry (charakterisiert durch global erniedrigte T1-Zeiten) von anderen Ätiologien mit hoher diagnostischer Genauigkeit zu unterscheiden. Während sich Bluthochdruck als Ursache einer LVH in erster Linie durch einen negativen LGE-Befund und durch Ausschluss einer hochgradigen Aortenstenose, einer kardialen Amyloidose (sehr hohe T1-Zeiten) und Morbus Fabry (erniedrigte T1-Zeiten) manifestiert, kann das Athlete's Heart auf Basis der normalen systolischen und diastolischen Herzfunktion, normalen (bis gering erniedrigten) Relaxationszeiten sowie negativem LGE diagnostiziert werden. Für diese Patienten*innen ist vor allem der Ausschluss einer pathophysiologischen Ursache der LVH wichtig.

Schlussfolgerung: Herz-MRT stellt mit Cine-Bildgebung, LGE und Relaxationszeit-Mapping eine Technik dar, die nicht-invasiv und ohne Einsatz von ionisierender Strahlung eine Differentialdiagnose der häufigsten Ursachen der LVH zulässt. Die Abnahme der myokardialen Wanddicke oder Normalisierung der myokardialen Relaxationszeiten in Follow-Up Herz-MRT Untersuchungen gewinnt für Therapie-Monitoring zunehmend an Bedeutung.

Abstract in English

Background: Left ventricular hypertrophy (LVH) is a common finding in cardiac imaging. LVH is a risk factor for cardiac mortality and morbidity, and identifying the underlying etiology as well as determining the severity of LVH is important for the management and treatment of patients with LVH. Cardiac magnetic resonance imaging (MRI) has emerged as a key tool in the differential diagnosis of the underlying etiology of LVH in recent years. The aim of this thesis is to elaborate the differential diagnostic potential of cardiac MRI techniques in the diagnosis of LVH, discussing the most common possible pathophysiologies and their clinical manifestations on the one hand, and presenting characteristic changes in cardiac MRI parameters in LVH on the other.

Material and methods: The results of this diploma thesis are based on a literature search in the online database PubMed, taking into account published original research cardiac MRI studies, reviews and cardiac MRI guidelines published between 2015 and 2023. Case vignettes were elaborated from routine cardiac MRI investigations performed at the Department of Radiology, Medical University of Graz to illustrate methods and findings described in the literature. An ethical approval was obtained to the Ethics Committee of the Medical University of Graz and approved (EKNR: 35-362 ex 22/23).

Results: The most common causes of LVH include hypertension, the presence of severe aortic stenosis (AST), hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and athlete's heart. Especially in young patients, genetic diseases such as Fabry disease must be considered. According to the current guidelines for the evaluation of cardiac MRI examinations, the diagnosis of LVH is based on the diastolic phases of cine images, if a diastolic wall thickness > 15 mm is present in at least one myocardial segment. The geometric shape of LVH (symmetric/global LVH or asymmetric LVH) generally does not provide a sufficiently accurate criterion for the differential diagnosis of the underlying etiology; only the presence of severe aortic stenosis can be diagnosed from cine series of the aortic valve. A suitable method for the differentiating of myocardial diseases is Late Gadolinium Enhancement (LGE), which allows the diagnosis of HCM based on the distribution of myocardial fibrosis and necrosis. The quantification of myocardial longitudinal (T1) and transverse (T2) relaxation times in T1

and T2 maps enables the differentiation of cardiac amyloidosis (characterized by markedly increased global T1 times) and Fabry disease (characterized by decreased global T1 times) from other etiologies with high diagnostic accuracy. While hypertension as the cause of LVH primarily manifests by negative LGE and by the exclusion of severe aortic stenosis, cardiac amyloidosis (very high T1 times) and Morbus Fabry (reduced T1 times), athlete's heart can be diagnosed on the basis of normal systolic and diastolic heart function, normal (to slightly reduced) relaxation times and negative LGE. For these Patients, the exclusion of a pathological cause of LVH is particularly important.

Conclusion: Cardiac MRI with cine imaging, LGE and relaxation time mapping is a central technique that allows for a non-invasive, radiation-free differential diagnosis of the most common causes of LVH. The decrease in myocardial wall thickness or normalization of myocardial relaxation times in follow-up cardiac MRI examinations, is increasingly important for therapy monitoring.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	III
Zusammenfassung in Deutsch	IV
Abstract in Englisch.....	VI
Abkürzungen und deren Erklärung.....	X
Abbildungsverzeichnis.....	XII
Tabellenverzeichnis.....	XIV
1. Einleitung	1
1.1 Linksventrikuläre Hypertrophie	1
1.2 Magnetresonanz Techniken zur Diagnose und Differentialdiagnose der linksventrikulären Hypertrophie.....	3
1.2.1 Planung kardialer Schnittbildebene.....	5
1.2.2 Linksventrikuläre Struktur und Funktion	6
1.2.3 Myokardiale Strains	8
1.2.4 Späte Kontrastmittelanreicherung	9
1.2.5 Relaxationszeit-Mapping.....	11
1.2.6 First-Pass Perfusion.....	12
1.2.7 Phasenkontrast-Bildgebung	13
1.3 Zielsetzung und Einschränkungen / Abgrenzungen	14
2. Material und Methoden.....	15
3. Ergebnisse	15
3.1 Hypertrophe Kardiomyopathie	16
3.1.1 Epidemiologie	16
3.1.2 Pathophysiologie	17
3.1.3 Klinische Manifestation	18
3.1.4 Kardiale Magnetresonanztomographie.....	19
3.1.5 Therapiemaßnahmen	25
3.1.6 Fallvignette Hypertrophe Kardiomyopathie.....	27
3.2 Hypertensive linksventrikuläre Hypertrophie/ linksventrikuläre Hypertrophie aufgrund der Aortenklappenstenose	28
3.2.1 Epidemiologie	29
3.2.2 Pathophysiologie	30
3.2.3 Klinische Manifestation	31

3.2.4	Kardiale Magnetresonanztomographie	31
3.2.5	Therapiemaßnahmen	37
3.2.6	Fallvignette Aortenstenose	39
3.3	Amyloidose	40
3.3.1	AL-Amyloidose	40
3.3.2	ATTR-Amyloidose	43
3.3.3	Kardiale Magnetresonanztomographie	47
3.3.4	Fallvignette kardiale Amyloidose	51
3.4	Anderson Fabry Krankheit	52
3.4.1	Epidemiologie	52
3.4.2	Pathophysiologie	53
3.4.3	Klinische Manifestation	54
3.4.4	Kardiale Magnetresonanztomographie	55
3.4.5	Therapiemaßnahmen	57
3.4.6	Fallvignette Morbus Fabry	59
3.5	Athlete´s Heart	59
3.5.1	(Patho-)Physiologie	60
3.5.2	Klinische Manifestation	61
3.5.3	Kardiale Magnetresonanztomographie	62
3.5.4	Fallvignette Athlete´s Heart	65
4.	Diskussion	66
5.	Literaturverzeichnis	71

Abkürzungen und deren Erklärung

AHA	American Heart Association
AL	Amyloid-Leichtketten
AL-CA	kardiale Amyloid-Leichtketten Amyloidose
AST	Aortenklappenstenose
ATTR	Amyloid-Transthyretin
ATTR-CA	kardiale Amyloid-Transthyretin Amyloidose
ATTRm	hereditäre Form der Amyloid-Transthyretin Amyloidose
ATTRwt	wildtyp Form der Amyloid-Transthyretin Amyloidose
CA	kardiale Amyloidose
ECV	extrazelluläres Volumen
EDV	end-diastolisches Volumen
EF	Auswurfraction
EKG	Elektrokardiographie
ESV	end-systolisches Volumen
GCS	globaler zirkumferenzielle Strain
GLS	globaler longitudinaler Strain
GRS	globaler radialer Strain
HCM	hypertrophe Kardiomyopathie
Herz-Echo	Echokardiographie
Herz-MRT	kardiale Magnetresonanztomographie
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LV	linker Ventrikel, linksventrikulär
LVEF	linksventrikuläre Auswurfraction
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVM	linksventrikuläre Masse
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVOTO	linksventrikuläre Ausflusstrakt Obstruktion
MRT	Magnetresonanztomographie
SCMR	Society of Cardiac Magnetic Resonance
SV	Schlagvolumen
T1	longitudinale Relaxationszeit

T2 transversale Relaxationszeit
TTE transthorakale Echographie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellungen der Manifestationen der linksventrikulären Hypertrophie (LVH).....	2
Abbildung 2: Orientierung der kardialen Schnittbildebenen.....	6
Abbildung 3: Auswertung der LV volumetrischen Funktion aus der enddiastolischen (ED) und endsystolischen (ES) Phase der Cine Kurzachsen Schichtstapel.....	7
Abbildung 4: Auswertung und Darstellung der segmentalen LV Wanddicke sowie der enddiastolischen-zu-endsystolischen Wanddickenzunahme.....	8
Abbildung 5: Feature-Tracking Strainanalyse des LV Myokards.....	9
Abbildung 6: Verteilungsmuster der späten Kontrastmittelanreicherung (LGE) bei unterschiedlichen myokardialen Erkrankungen.....	10
Abbildung 7: Beispiel myokardialer Relaxationszeitmaps und Extrazellulärvolumen (ECV)-Maps bei gesundem Myokard.....	11
Abbildung 8: Beispiel einer First-Pass Perfusionsserie unter Stress und in Ruhe ohne Perfusionsdefekt.....	13
Abbildung 9: Beispiele von Phasenkontrast-Bildern.....	14
Abbildung 10: Diastolische Bilder aus Cine-Serien bei hypertropher Kardiomyopathie.....	20
Abbildung 11: Systolische Bilder aus Cine-Serien bei hypertropher Kardiomyopathie ohne (A) und mit (B) Obstruktion (LVOTO) des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT).....	20
Abbildung 12: Systolische Bilder aus in-plane geschwindigkeitskodierten Phasenkontrast-Serien bei hypertropher Kardiomyopathie ohne (A) und mit (B) Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT).....	21
Abbildung 13: Late Gadolinium Enhancement (LGE) Verteilungsmuster bei hypertropher Kardiomyopathie.....	22
Abbildung 14: Myokardiale native T1-Maps (A), postkontrast T1-Maps (B) und extrazelluläre Volumen (ECV)-Maps (C) bei hypertropher Kardiomyopathie.....	23
Abbildung 15: Morphologische T2-gewichtete Bildgebung und myokardiale T2-Maps bei normalem (gesundem) Myokard (A) und in hypertropher Kardiomyopathie (B).....	24

Abbildung 16: First-Pass Perfusionsserien unter Ruhe bei hypertropher Kardiomyopathie.	25
Abbildung 17: Diastolische Bilder aus Cine-Serien bei hypertensiver linksventrikulärer Hypertrophie (A) sowie bei Aortenstenose (B).....	32
Abbildung 18: Systolische Bilder aus Cine-Serien einer Aortenstenose (A) im 3-Kammerblick und der Aortenklappenebene sowie through-plane Phasenkontrast-Bildgebung der Aortenstenose (B).	34
Abbildung 19: Late Gadolinium Enhancement (LGE)-Bilder bei hypertensiver linksventrikulärer Hypertrophie ohne LGE (A) und bei Aortenstenose mit LGE (B).	35
Abbildung 20: Myokardiale native T1-, postkontrast T1-, extrazelluläre Volumen (ECV)- und T2-Maps bei hypertensiver linksventrikulärer Hypertrophie (A) und Aortenstenose (B).	36
Abbildung 21: First-Pass Perfusionsserien unter Adenosin-Stress (A) und unter Ruhe (B) bei hypertensiver linksventrikulärer Hypertrophie.	37
Abbildung 22: Diastolische Bilder aus Cine-Serien bei AL-Amyloidose (A) sowie bei ATTR-Amyloidose (B).....	48
Abbildung 23: Globales Late Gadolinium Enhancement (LGE) bei AL-Amyloidose (A) und ATTR-Amyloidose (B).....	49
Abbildung 24: Myokardiale native T1-, postkontrast T1- und extrazelluläre Volumen (ECV)-Maps bei ATTR-Amyloidose.....	50
Abbildung 25: Diastolische Bilder aus Cine-Serien bei kardialem Morbus Fabry mit biventrikulärer Hypertrophie.	56
Abbildung 26: Late Gadolinium Enhancement (LGE) bei Morbus Fabry.	57
Abbildung 27: Diastolische Bilder aus Cine-Serien von einem Athlete´s Heart (>4h Ausdauertraining/Tag).....	63
Abbildung 28: Late Gadolinium Enhancement (LGE) bei einem Athlete´s Heart (>4h Ausdauersport/Tag) ohne Kontrastmittelanreicherung.....	64
Abbildung 29: Myokardiale native T1-, postkontrast T1- und extrazelluläre Volumen (ECV)- und T2-Maps bei Athlete´s Heart (>4h Ausdauersport/Tag).....	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Module und gewonnenen Parameter einer Herz-MRT Untersuchung zur Abklärung der linksventrikulären Hypertrophie.....	3
Tabelle 2: Klassifikation der Hypertonie nach Klassen/Graden in mmHg.	28
Tabelle 3: Zeichen und Symptome von Morbus Fabry.	55
Tabelle 4: Übersicht über geometrischen Veränderungen in unterschiedlichen Ätiologien der linksventrikulären Hypertrophie (LVH).	67
Tabelle 5: Übersicht über Late Gadolinium Enhancement (LGE) Verteilungsmuster in unterschiedlichen Ätiologien der linksventrikulären Hypertrophie (LVH).	68
Tabelle 6: Übersicht über myokardiale T1- und T2-Relaxationszeiten und ECV in unterschiedlichen Ätiologien der linksventrikulären Hypertrophie (LVH).	69

1. Einleitung

1.1 Linksventrikuläre Hypertrophie

Die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) ist ein häufiger Befund in der Herzbildgebung. Damit in Zusammenhang beobachtet man ebenso einen Anstieg der Prävalenz des Herzversagens. [1] Für die Entstehung eines kardialen Gewebsumbaus in Form einer LVH haben sich Risikofaktoren herauskristallisiert: das Geschlecht, Alter, genetische Faktoren, Körpergewicht, Größe, Lebensstil und Umweltfaktoren, strukturelle Herzerkrankungen, Hypertension, Diabetes Mellitus, chronisches Nierenversagen und/oder das Vorliegen einer Hyperlipidämie. [1] Die Differentialdiagnose der einer LVH zugrundeliegenden Ätiologie ist schwierig und muss, neben klinischen und bildgebenden Befunden, auch die Häufigkeit der Pathologie sowie die relevanten Risikofaktoren der Patienten*innen einbeziehen. So zeigten Studien, dass bei älteren Patienten*innen mit einer LVH häufig Bluthochdruck oder eine Aortenstenose (AST) zugrunde liegt. Im direkten Vergleich dazu, ist die LVH bei jüngeren Patienten*innen am wahrscheinlichsten durch genetische Erkrankungen wie Morbus Fabry oder körperlichem Training (Athlete's Heart) bedingt. [2] Betrachtet man eine gemischte Population sind nach Aguiar Rosa et. al [3] die hypertensive LVH, die LVH aufgrund der AST, die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) und das Athlete's Heart die häufigsten Differentialdiagnosen, der einer LVH zugrunde liegenden Ätiologie.

Bei der Beurteilung einer LVH unterscheidet man zwischen vier geometrischen Manifestationen: die konzentrische, exzentrische und globale sowie die regionale LVH. Wie in Abbildung 1 dargestellt, ist die konzentrische Hypertrophie durch eine erhöhte Wanddicke und eine erhöhte linksventrikuläre Masse (LVM) gekennzeichnet. Hingegen ist die exzentrische Hypertrophie durch normale Wanddicke, erhöhter LVM, erhöhtes LV-Volumen sowie einer Abnahme der LVEF charakterisiert. Bei der globalen/symmetrischen Hypertrophie manifestiert sich die erhöhte Wanddicke gleichmäßig über das gesamte LV Myokard. Dagegen abzugrenzen ist die regionale/asymmetrische Hypertrophie die sich septal, anteroseptal, posteroseptal oder lateral demonstrieren kann. [4]

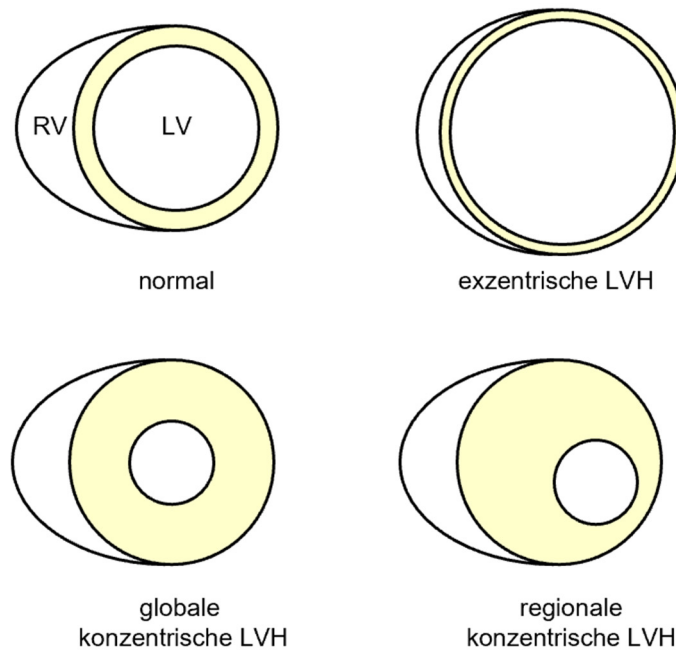


Abbildung 1: Schematische Darstellungen der Manifestationen der linksventrikulären Hypertrophie (LVH). LV, linker Ventrikel; RV, rechter Ventrikel. Adaptiert nach Fulton et al. [4]

Bei der Abklärung einer LVH geht man entsprechend der Leitlinien folgendermaßen vor [1, 3]: Zuerst wird die Patienten*innen-zentrierte Anamnese mit der Frage nach bereits bekannten, nicht-kardialen, systemischen Erkrankungen sowie familiäre Prädispositionen abgeklärt. Danach ist eine Elektrokardiographie (EKG) empfohlen. Erhärtet sich dabei der Verdacht auf das Vorliegen einer LVH, wird eine bildgebende Abklärung mittels einer echokardiographischen Untersuchung des Herzens (Herz-Echo) und/oder eine kardiale Magnetresonanztomographie (Herz-MRT) empfohlen.

Die Vorteile des EKG liegen in den geringen Kosten, der schnellen Verfügbarkeit der raschen Durchführung der Untersuchung sowie einer hohen Spezifität, der Nachteil ist eine geringe Sensitivität der Methode. [1] Das Herz-Echo hat im Vergleich zum EKG höhere Anschaffungskosten und die Untersuchungsqualität ist vom Patienten*innen Habitus sowie der Erfahrung des Untersuchers abhängig, ist jedoch auch gut verfügbar und hat im Vergleich zum EKG eine höhere Spezifität und Sensitivität. [1] Als Goldstandard Technik in der Diagnostik der LVH hat sich die Herz-MRT etabliert, welche derzeit die Methode mit der höchsten Sensitivität und Spezifität zur Abklärung einer LVH darstellt. Die Nachteile des Herz-MRT sind die hohen Kosten einer Untersuchung sowie die zeitaufwendige Untersuchung und Befundung. [1] Entsprechend ist das EKG für die Erstdiagnose einer LVH

unverzichtbar, zur genaueren pathologischen Abklärung ist die Durchführung einer Herz-Echo und/oder eine Herz-MRT Untersuchung unumgänglich. Entsprechend sind Letztere als Indikation der Klasse 1 in den Guidelines für Kardiomyopathien und chronischem Herzversagen geführt. [5, 6]

1.2 Magnetresonanz Techniken

Entsprechend der Empfehlungen und Leitlinien zur Durchführung einer Herz- MRT Untersuchung für die Abklärung der LVH beinhaltet das modular strukturierte Untersuchungsprotokoll die Evaluierung der linksventrikulären (LV) volumetrischen Funktion und Muskelmasse und die Aufnahme der späten Kontrastmittelanreicherung (Late Gadolinium Enhancement, LGE). [7, 8]

Tabelle 1: Übersicht der Module und gewonnenen Parameter einer Herz-MRT Untersuchung zur Abklärung der linksventrikulären Hypertrophie. LAX, lange-Achsen Schnittbilder; SAX, Kurzachsen Schnittbilder; LV, linker Ventrikel; LVOT, linksventrikulärer Ausflusstrakt. Adaptiert nach Kramer und Schulz-Menger et al. [7, 8].

Modul	Bilddaten	Parameter
Planung	Definition der Orientierung kardialer Schnittebenen	LV 2-Kammerblick (vertikale LAX) 4-Kammerblick (horizontale LAX) 3-Kammerblick (LVOT) Kurzachsenorientierung (SAX)
LV Struktur und Funktion	Cine LAX, Cine SAX Schichtbildstapel (den LV überdeckend)	LV (und LA) volumetrische Funktion, globale/regionale Wandbewegung, myokardiale Wanddicke, Wanddickenänderung, myokardiale Strains
Späte Kontrastmittelanreicherung	3 LAX, SAX Schichtbildstapel (den LV überdeckend)	Verteilungsmuster regionaler Fibrose/Nekrose
optional: Relaxationszeit-Mapping	3 SAX (basal, mitventrikulär, apikal), LAX	globale/regionale myokardiale T1-Zeit, globale/regionale myokardiale T2-Zeit, globales/regionales ECV
optional: First-Pass Stress Perfusion	3 SAX (basal, mitventrikulär, apikal), optional LAX	regionale Perfusionsdefekte
optional: Phasenkontrast-Bildgebung	LVOT	Abklärung einer Ventrikelstenose

Optional wird – je nach spezifischer Fragestellung – myokardiales Relaxationszeit-Mapping, First-Pass Perfusion unter Stress, sowie bei einer vermuteten LVH-bedingten Obstruktion des LV-Ausflustrakts, Phasenkontrast-Bildgebung empfohlen (Tabelle 1).

Zur Unterdrückung von Bewegungsartefakten werden Herz-MRT Bilder typischerweise synchronisiert zur Bewegung des Herzens und unter Atemanhalten aufgenommen. [7] Die Synchronisierung der Datenakquisition mit dem Herzschlag erfolgt dabei mittels EKG oder Puls-Triggerung. Neue, hoch beschleunigte Aufnahmetechniken zeigen vielversprechende Ergebnisse, dass die Herz-MRT Bildgebung zukünftig nicht nur in kürzerer Untersuchungszeit, sondern in vielen Anwendungen in freier Atmung durchgeführt werden kann. [9–13]

Patienten*innen mit kardialen Implantaten, implantierten Schrittmachern und implantierbaren Kardioverten-Defibrillatoren müssen vor einer MRT-Untersuchungen auf MRT-Sicherheitsaspekte abgeklärt werden. Neben sicherheitsrelevanten Aspekten ist bei Herz-MRT Untersuchungen von Patienten*innen mit metallischen kardialen Implantaten die mögliche Beeinträchtigung der Bildqualität zu beachten, welche die diagnostische Aussagekraft einer Herz-MRT Untersuchung unterschiedlich limitieren kann. [14, 15]

Das in Tabelle 1 dargestellte Untersuchungsprotokoll erfordert die Gabe von Kontrastmittel. MRT-Kontrastmittel sind typischerweise Gadolinium-basiert, welches in großen Trägermolekülen eingelagert ist. [16, 17] Die Trägermoleküle verhindern, dass Kontrastmittel in den zellulären Raum eindringen kann, weshalb sie als extrazelluläre Kontrastmittel bezeichnet werden. Da Gadolinium die magnetische longitudinale Relaxationszeit verkürzt, kann mittels geeigneter Herz-MRT Sequenztechniken einerseits das Anfluten eines Kontrastmittelbolus (First-Pass Perfusionsbildung), [18] andererseits auch die Akkumulation von Gadolinium in vergrößertem myokardialen Extrazellulärraum (späte Kontrastmittelanreicherung z.B. in Myokardfibrose, Myokardödem) als hohe Signalintensität dargestellt werden. [19] Wenngleich Gadolinium-basierte Kontrastmittel bei normaler Nierenfunktion eine Halbwertszeit von etwa 2 Stunden haben und nach 24 Stunden aus dem Blutkreislauf ausgewaschen werden [20], wurde bei Patienten*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion und häufiger Verwendung hoher Dosen dieser Kontrastmittel nephrogene

systemische Sklerose assoziiert, weswegen ihre Anwendung insbesondere bei Dialysepatient*innen durch Leitlinien geregelt ist [21]. Daher wird bei Risikopatienten vor einer Kontrastmittel-unterstützten Herz-MRT Untersuchung die Nierenfunktion mittels Blutlabor bestimmt.

1.2.1 Planung kardialer Schnittbildebenen

Herz-MRT Bilder werden entlang der langen und kurzen Herzachse aufgenommen. Dazu werden die Bildebenen vor der Untersuchung anhand anatomischer Marker ausgerichtet. In Abbildung 2 sind die kardialen Schnittbildebenen des LV im Überblick dargestellt.

Die langen Achsen des LV werden dabei durch die Mitte der Mitralklappe und dem Apex des LV, sowie parallel zum intraventrikulären Septum ausgerichtet. Im LV 2-Kammerblick kommt somit der LV zusammen mit dem linken Vorhof und der Mitralklappe zur Darstellung, so zeigt sich die LV Vorderwand und Hinterwand des Myokards. Der 4-Kammerblick stellt den linken und rechten Ventrikel, den linken und rechten Vorhof sowie das posteriore septale und anteriore laterale Myokard dar. Im 3-Kammerblick wird der LV Ausflusstrakt (LVOT) zusammen mit dem LV und linken Vorhof dargestellt, wobei das anteriore Septum und die posteriore Lateralwand des Myokards abgebildet werden.

Kardiale Kurzachsenschnittbilder sind parallel zur Mitralklappe und normal zum intraventrikulären Septum orientiert. Basale Kurzachsenschnittbilder stellen das LV Myokard in der Nähe der Mitralklappe dar, apikale Kurzachsenschnittbilder wiederum das Myokard in der Nähe des LV Apex. Zentrale Kurzachsenschnittbilder bezeichnet man dementsprechend als mitventrikulär. Die Beurteilung einzelner Abschnitte des LV Myokards wird konform der Leitlinien nach dem American Heart Association (AHA) 17-Segmentmodell durchgeführt, wobei diese in den Lang- und Kurzachsen-Schnittbildern beurteilt werden können. [8]

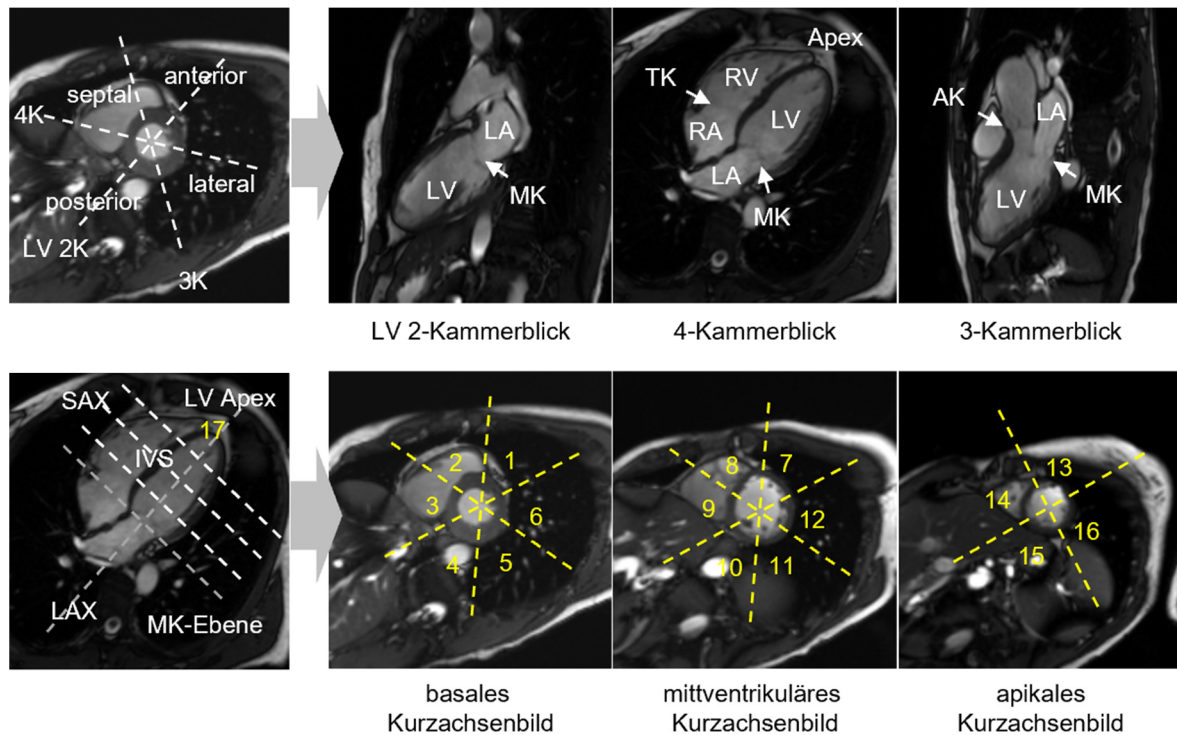


Abbildung 2: Orientierung der kardialen Schnittbildebene. Die gelben Zahlen bezeichnen die LV myokardialen Segmente nach dem American-Heart-Association 17-Segmentmodell. LV, linker Ventrikel; LA, linker Vorhof; RV, rechter Ventrikel; RA, rechter Vorhof; MK, Mitralklappe; TK, Trikuspidalklappe; AK, Aortenklappe; IVS, intraventrikuläres Septum; LAX, lange Herzachse; SAX, kurze Herzachse; LV 2K, LV 2-Kammerblick; 4-K, 4-Kammerblick; 3-K, 3-Kammerblick. Bilder aus der Fall-datenbank der Universitätsklinik für Radiologie, Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

1.2.2 Linksventrikuläre Struktur und Funktion

Cine-Bildgebung ist eine zentrale Technik der Herz-MRT Untersuchung und bezeichnet die im Herzintervall zeitaufgelöste Aufnahme von Bildserien in einem Schnittbild. Bilder werden dabei zu unterschiedlichen Zeitpunkten während des Herzzyklus aufgenommen und in Form eines Filmes betrachtet. Entsprechend der Leitlinien hat sich zur Akquisition von Cine-Serien die balanced steady-state free-precession Sequenztechnik etabliert. [7] Da in diesen Techniken Blut typischerweise mit hoher Signalintensität dargestellt ist, werden diese Techniken auch „Bright-Blood“-Techniken genannt. Neben der visuellen Beurteilung der kardialen Strukturen wird aus dem, den LV abdeckenden Cine-Kurzachsenschicht-Stapel, die LV volumetrische Funktion und Muskelmasse, sowie die globale und segmentale myokardiale Wanddicke, Wanddickenänderung und Myokardfunktion ermittelt. [8]

Linksventrikuläre volumetrische Funktionsparameter

Herz-MRT stellt die Referenz-Standard-Technik zur Bestimmung der volumetrischen Funktion und Muskelmasse aus Cine-Serien dar, wobei die Auswertung manuell oder automatisch durchgeführt werden kann. Durch die Segmentierung des LV Volumens und des LV Myokards in Cine-Kurzachsen Schnittbildstapel, kann das end-diastolische (EDV) und das end-systolische (ESV) Volumen des LV in Millimeter (ml) aus der Volumen-Zeit Kurve bestimmt werden (Abbildung 3). Daraus kann das LV Schlagvolumen ($SV [ml] = EDV - ESV$) und die LV Auswurffraktion ($LVEF [\%] = 100 \times SV/EDV$) berechnet werden. Die LVM wird aus dem Volumen des LV Myokards berechnet. Zur finalen Beurteilung der LV Funktionsparameter dienen alters- und geschlechtsspezifische Normalwerte. [22]

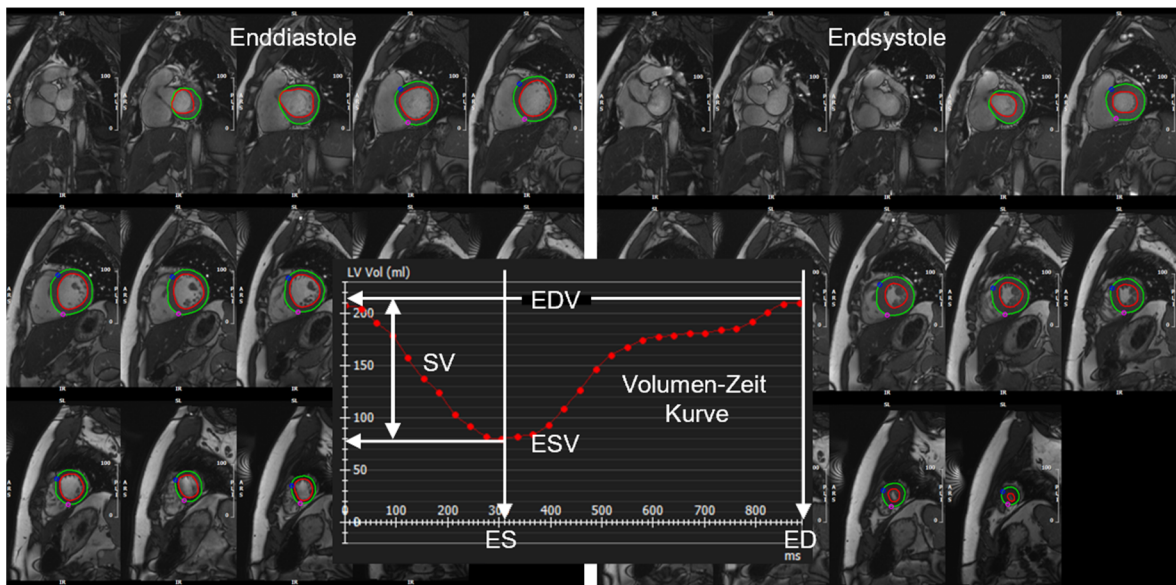


Abbildung 3: Auswertung der LV volumetrischen Funktion aus der enddiastolischen (ED) und end-systolischen (ES) Phase der Cine Kurzachsen Schichtstapel. Grüne Kontur, epikardiale Segmentierung; rote Kontur, endokardiale Segmentierung; EDV, enddiastolisches LV Volumen; ESV, endsystolisches LV Volumen; SV, LV Schlagvolumen. Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

Myokardiale Wanddicke

Aus der Segmentierung der endokardialen und epikardialen Konturen kann neben der LVM die end-diastolische und end-systolische Wanddicke des LV Myokards, sowie die end-diastolisch-zu-end-systolische Wanddickenänderung berechnet werden. Die Auswertung der Wanddicke erfolgt dabei als Mittelwert in jedem AHA-

Segment und wird typischerweise in Form von Bulls-Eye Plots dargestellt (Abbildung 4). Eine enddiastolische Wanddicke < 15 mm wird als normal bewertet. [8, 23]

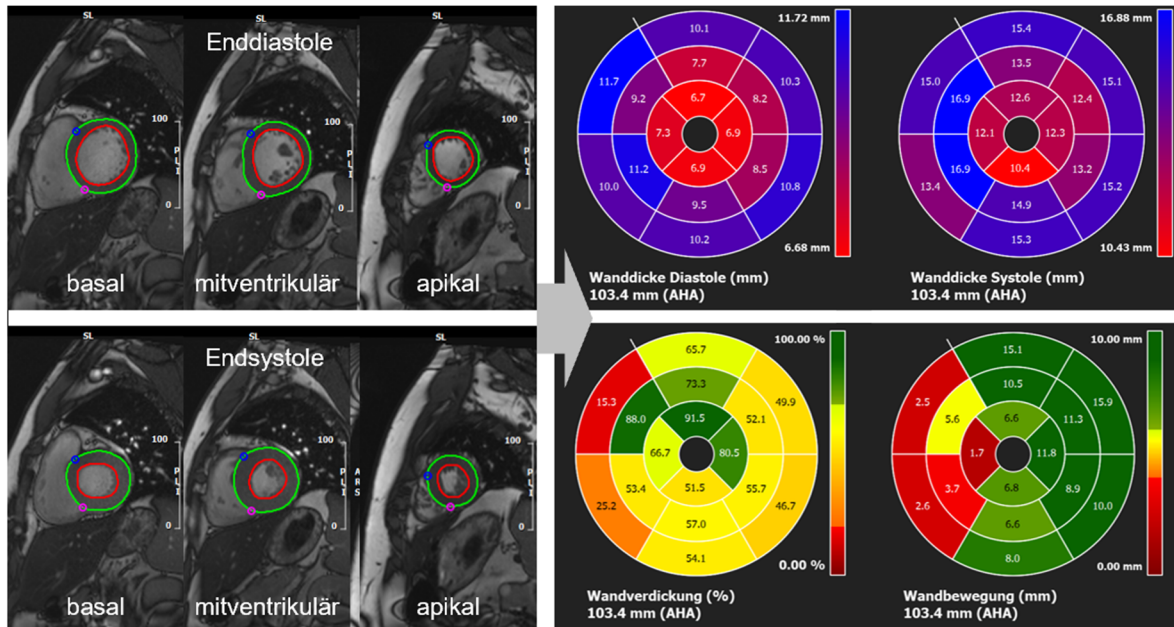


Abbildung 4: Auswertung und Darstellung der segmentalen LV Wanddicke sowie der enddiastolischen-zu-endsystolischen Wanddickenzunahme (Wandverdükung in [%]) im Bulls-Eyes Plot. Der äußerste Ring stellt die basalen AHA Segmente 1-6, der mittlere Ring die mitventrikulären AHA Segmente 7-12 und der innerste Ring die apikalen AHA Segmente 13-16 dar). Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

1.2.3 Myokardiale Strains

Mittels Feature-Tracking Strainanalyse können aus Cine-Serien die globalen und segmentalen myokardialen Strains und Strainraten bestimmt werden, die ein quantitatives Maß der myokardialen Deformation darstellen (Abbildung 5). Myokardiale Deformationen werden als longitudinale, radiale und zirkumferenzielle Strains und Strainraten entweder segmental (zu den AHA Segmenten) oder global (Mittelwert aller myokardialen Segmente) ausgewertet. Eine Limitation der Feature-Tracking Strainanalyse besteht darin, dass die ermittelten Strains vom implementierten Auswerteargorithmus und damit von der Auswertesoftware abhängig sind. [24]

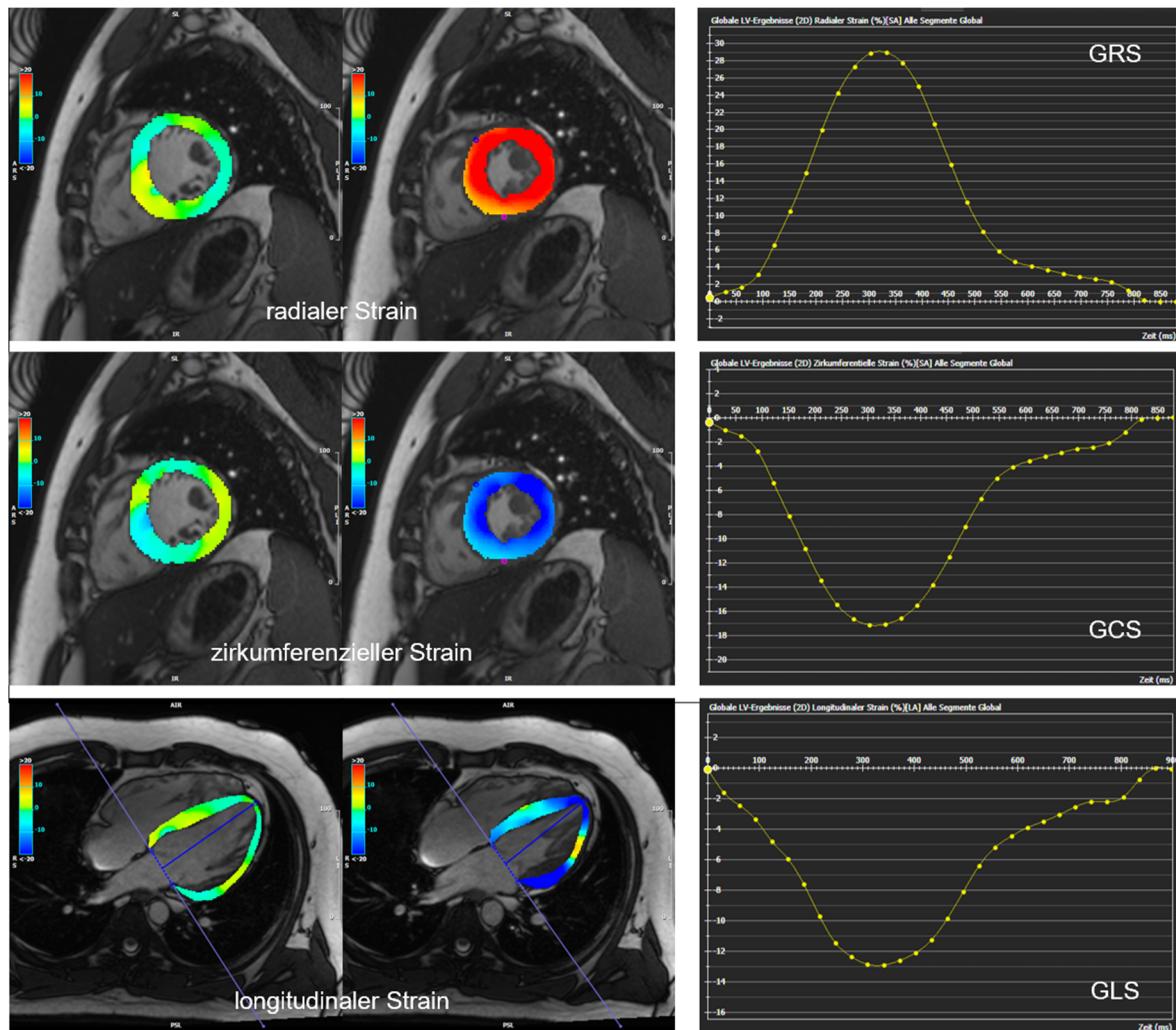


Abbildung 5: Feature-Tracking-Strainanalyse des LV Myokards. Regionale Strains werden mittels Farb-Overlays dargestellt, globale Strain Kurven erlauben die Auswertung des maximalen globalen radialen (GRS), zirkumferenziellen (GCS) und longitudinalen (GLS) Strains. Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

1.2.4 Späte Kontrastmittelanreicherung

Die späte myokardiale Kontrastmittelanreicherung erlaubt die nicht-invasive Diagnose fokaler myokardialer Myokardfibrose und Nekrose, wobei beobachtete LGE-Verteilungsmuster Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Herzerkrankung erlauben. [25] Das Konzept der LGE-Bildgebung basiert auf dem verzögerten Auswaschen von Gadolinium-basierten Kontrastmittel aus myokardialen Gewebsabschnitten mit vergrößertem Extrazellulärraum, was durch Myokardnekrose, Myokardfibrose oder Myokardödem bedingt sein kann. Entsprechend der Leitlinien werden

LGE Bilder 10-20 Minuten nach Applikation einer 0.1-0.2 mmol/kg Kontrastmitteldosis aufgenommen. [7]

Eine schematische Zusammenfassung der LGE-Verteilungsmuster ist in Abbildung 6 dargestellt. Während beispielsweise bei einer HCM mitmyokardiales LGE in den hypertrophen Myokardsegmenten und den ventrikulären Insertionspunkten beobachtet wird, so ist ein globales subendokardial-bis-transmurales LGE typisch für eine kardiale Amyloidose.

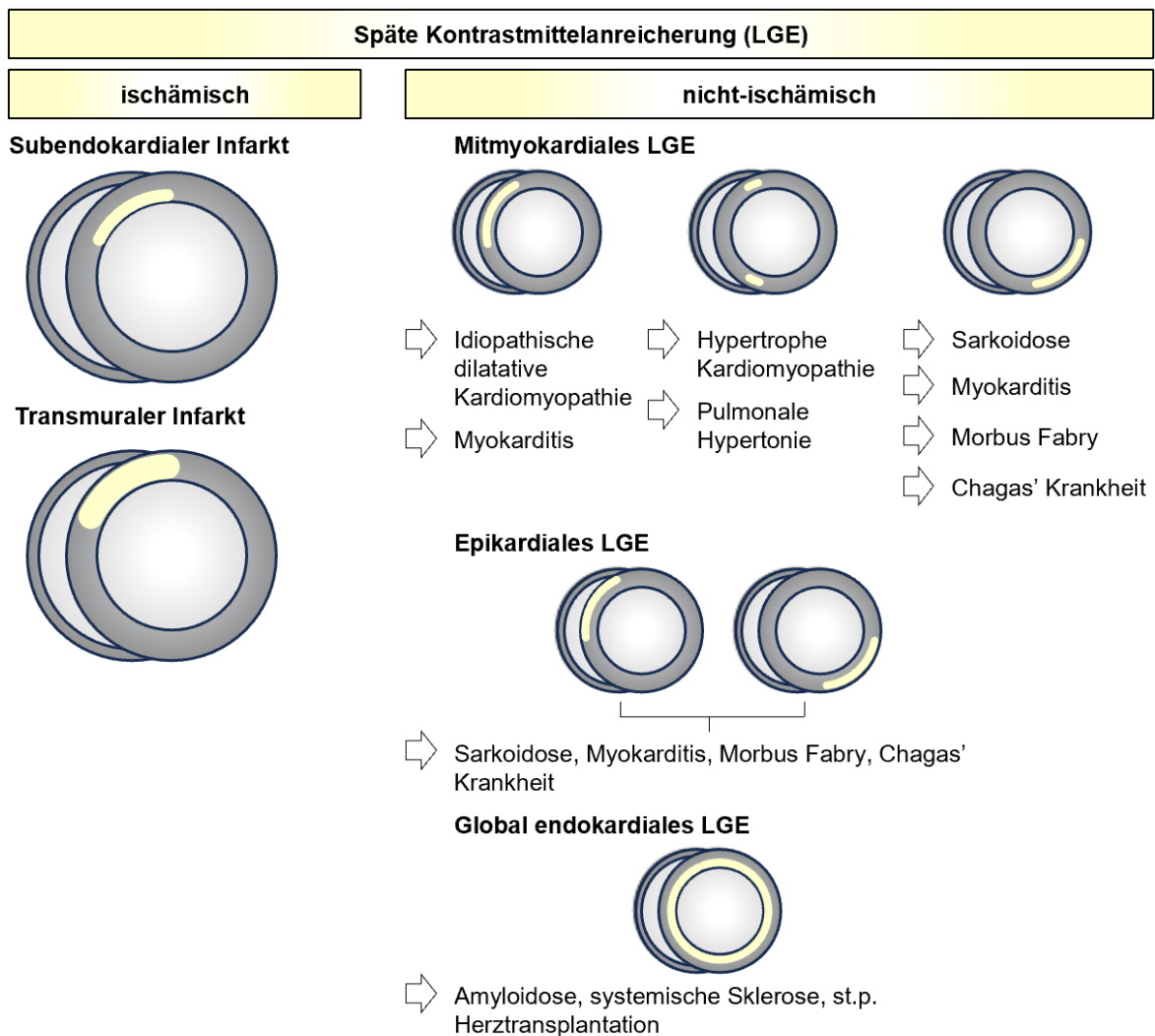


Abbildung 6: Verteilungsmuster der späten Kontrastmittelanreicherung (LGE) bei unterschiedlichen myokardialen Erkrankungen. Adaptiert nach Shah et al. [25]

Die LGE Bildgebung stellt eine zentrale Herz-MRT Methode zur Differentialdiagnose der LVH dar. Eine Limitation der LGE Technik besteht darin, dass diffuse myokardiale Fibrose nicht erfasst werden kann. [26–28]

1.2.5 Relaxationszeit-Mapping

Myokardiale Relaxationszeitkarten (T1-, und T2-Maps) stellen eine Abschätzung der pixel-weise longitudinale (T1) und transversale (T2) Zeit in Millisekunden (ms) dar, wobei die Relaxationszeit in einem Bildpunkt (Voxel) die kumulierte Zeit aller im Voxel verteilten mikroskopischen myokardialen Kompartimente abbilden. Myokardiale zelluläre und/oder extrazelluläre Veränderungen bedingen daher eine Veränderung der gemessenen Relaxationszeit. [27]

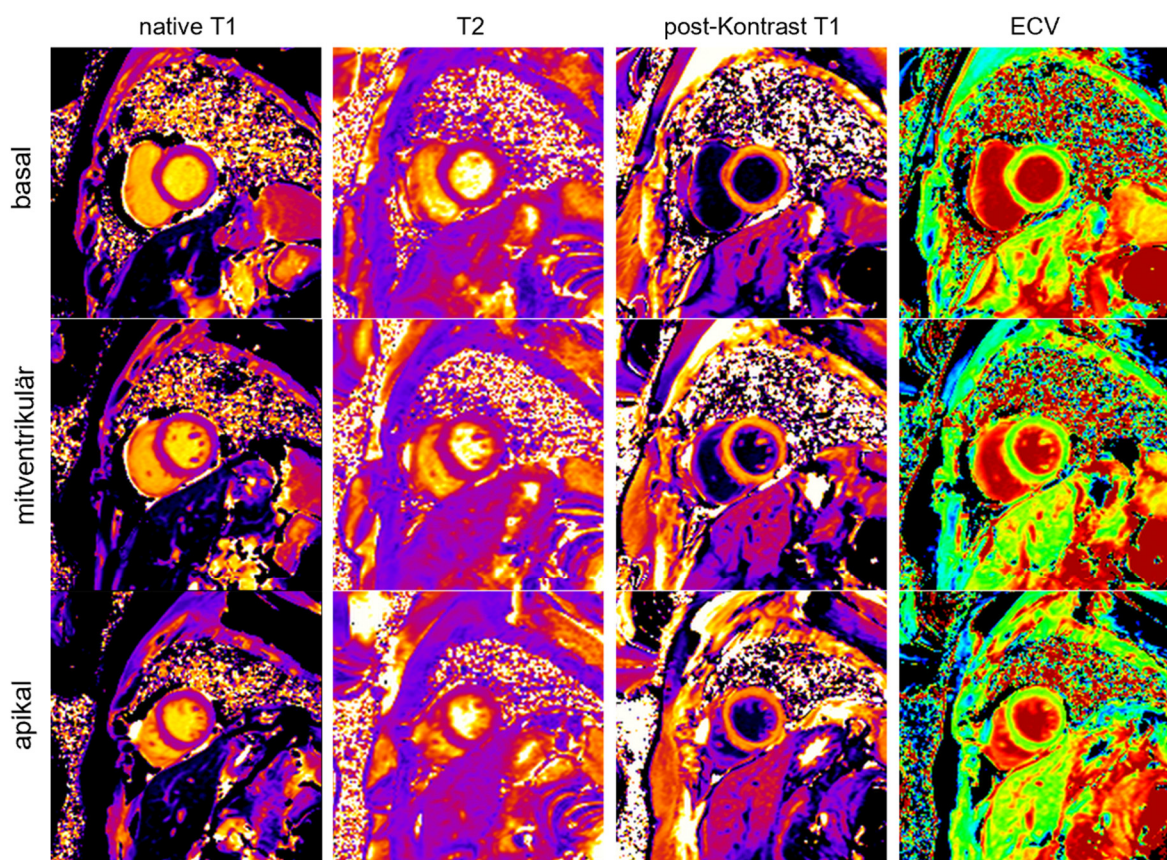


Abbildung 7: Beispiel myokardialer Relaxationszeit-Maps und Extrazellulär-Volumen (ECV)-Maps bei gesundem Myokard in basalen, mitventrikulären und apikalen Kurzschnittbildern. Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

Interpretiert werden Relaxationszeit-Maps durch den Vergleich mit myokardialen T1 und T2 Normalwerten, wodurch sowohl regionale als auch globale Veränderungen des Myokards gemessen werden können. Eine erhöhte myokardiale T1-Zeit kann durch Myokardfibrose oder Myokardödem bedingt sein, eine erhöhte myokardiale T2-Zeit hingegen erlaubt die Diagnose eines Myokardödems. [26] Global erniedrigte

myokardiale T1- und T2-Zeiten lassen auf kardiale Eisenspeichererkrankungen schließen. Neben den Relaxationszeiten kann aus nativen und post-Kontrastmittelapplikation aufgenommenen T1-Maps zusammen mit dem Hämatokrit-Wert die myokardiale extrazelluläre Volumenfraktion (ECV in %) abgeschätzt werden. Als ECV Normalwert wird typischerweise $25 \pm 3\%$ angegeben. [27, 28] Ein Beispiel von nativen und post-Kontrastmittel T1-Maps, T2-Maps und ECV-Maps eines gesunden Myokards ist in Abbildung 7 dargestellt.

Da die myokardialen Relaxationszeiten nicht nur von der magnetischen Feldstärke des MRT-Systems abhängen, sondern auch von der Aufnahme- und Auswertemethode, ist es wichtig sich bei der Interpretation der Relaxationszeit-Maps auf die entsprechenden Normalwerte zu beziehen. [27, 29]

1.2.6 First-Pass Perfusion

Mittels schneller T1-gewichteter Gradienten-Echo-Bildgebung kann das Anfluten eines intravenös applizierten Kontrastmittel-Bolus im Herzmuskel dargestellt werden. [30, 31] Eine regional geringere Durchblutung des Myokards (myokardiale Ischämie) wird mit einem geringeren Anstieg der Signalintensität während des ersten Anflutens (First-Pass) verbunden.

Die First-Pass Perfusionsbildgebung wird zur Diagnose einer belastungsinduzierten Ischämie unter pharmakologischem Stress durchgeführt. Zur Stress-Perfusionsbildgebung werden Vasodilatoren eingesetzt (zB. Dipyridamol, Adenosin), durch welche der Blutfluss vor allem in den gesunden epikardialen Gefäßen erhöht, und dabei in stenosierten Gefäßen vermindert wird. [32, 33] Wird wie in Abbildung 8 dargestellt – kein Perfusionsdefekt beobachtet, kann eine myokardiale Ischämie mit hoher diagnostischer Genauigkeit ausgeschlossen werden. [8] Kontraindiziert ist pharmakologischer Stress bei Patienten*innen mit akuter Angina Pectoris, akuter pulmonaler Embolie, akutem Myokardinfarkt, unkontrolliertem Bluthochdruck, Hypotension, hochgradiger Aortenstenose, Grad II oder III Atrioventrikulärem-Block, Asthma sowie schwerer pulmonaler Hypertonie, wobei sich die Kontraindikationen für unterschiedliche pharmakologische Stressmittel im Detail unterscheiden. [7, 34]

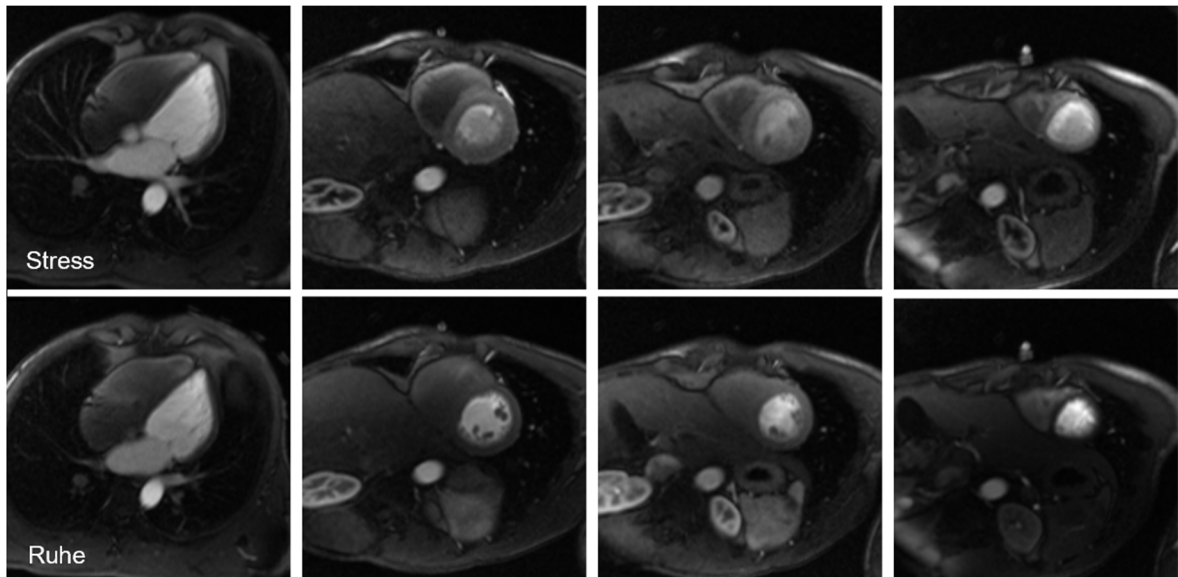


Abbildung 8: Beispiel einer First-Pass Perfusionsserie unter Stress und in Ruhe ohne Perfusionsdefekt. Zur Darstellung aller Myokardsegmente werden typischerweise 3 Kurzachsenschnittbilder (basal, mitventrikulär, apikal) und ein Lange-Achsen Schnittbild (hier der 4-Kammerblick) aufgenommen. Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

1.2.7 Phasenkontrast-Bildgebung

Die Herz-MRT Phasenkontrast-Technik erlaubt die zeitlich im Herzintervall aufgelöste Messung der Blutflussgeschwindigkeit in einer Bildebene oder durch eine Bildebene. [35, 36] Aus der Messung resultieren typischerweise zwei Bildserien, wobei eine als anatomisches Magnituden Bild und die zweite als geschwindigkeits-kodiertes Phasenbild rekonstruiert wird (Abbildung 9).

Im Phasenbild sind Geschwindigkeiten in Grauwerten dargestellt, wobei die höchste dargestellte Geschwindigkeit (je nach Richtung schwarz oder weiß) über den Geschwindigkeitskodier-Parameter (VENC) der Sequenz gewählt werden kann. [37] Ist eine Geschwindigkeit höher als das gewählte VENC, tritt ein Artefakt auf (Aliasing-Artefakt). Entsprechend der Leitlinien wird empfohlen dieses Artefakt zu vermeiden und die Phasenkontrast-Messung mit höherem VENC zu wiederholen. [8, 35]

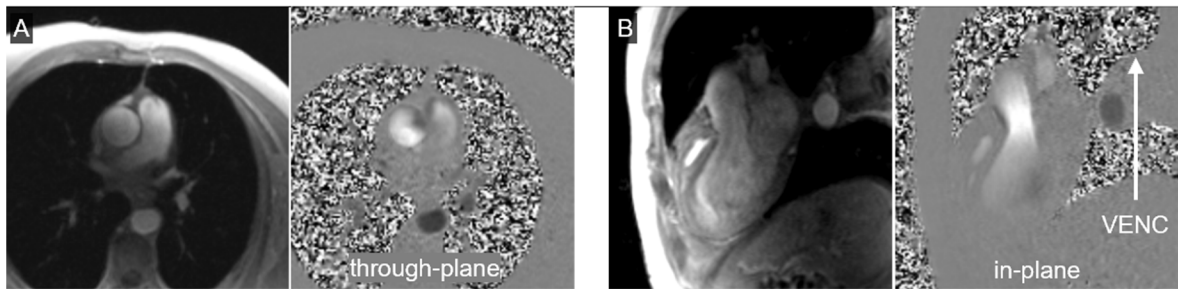


Abbildung 9: Beispiele von Phasenkontrast-Bildern. Anatomisches Bild und Geschwindigkeitsbild einer Phasenkontrast-Serie durch den Querschnitt der Aorta ascendens mit Geschwindigkeitskodierung durch die Ebene (through-plane, A) und in 3-Kammerblick Schnittebene mit Geschwindigkeitskodierung in der Ebene (in-plane, B). Der weiße Pfeil zeigt die Richtung der Geschwindigkeitskodierung (VENC) in der Bildebene. Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

1.3 Zielsetzung und Einschränkungen / Abgrenzungen

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, über eine Literaturrecherche das diagnostische und differenzialdiagnostische Potential von Herz-MRT Techniken bei der Verdachtsdiagnose einer LVH zu erarbeiten. Dabei sollen einerseits mögliche Pathophysiologien und deren klinische Manifestation diskutiert werden, andererseits charakteristische Veränderungen von Herz-MRT Parameter zusammengestellt werden. Schlussendlich soll – sofern in Studien dokumentiert – die Rolle der Herz-MRT für Therapieentscheidung und Therapiemonitoring dargestellt werden. Zur Veranschaulichung der in Literatur beschriebenen Herz-MRT Methoden sollen Fallvignetten erstellt werden, welchen klinische Routine Herz-MRT Untersuchungen der Universitätsklinik für Radiologie zugrunde liegen.

2. Material und Methoden

Bei der vorliegenden Diplomarbeit handelt es sich um eine Literaturrecherche, welche auf Fachliteratur und Publikationen aus der Online-Datenbank PubMed basiert. Die systematische Recherche der Literatur für die MRT Kapitel bezieht sich auf die Publikationsjahre 2015-2023. Davon ausgenommen sind die in Kapitel 2 zusammengefassten Grundlagen zu Herz-MRT Aufnahme- und Auswertemethoden sowie die pathophysiologischen und therapeutischen Unterkapitel zu den jeweiligen Pathologien, welche sich auf älteren Arbeiten (2000-2023) beziehen.

Bei der systematischen Literaturrecherche wurden folgende Schlagworte zur Suche verwendet: „Linksventrikuläre Hypertrophie“, „Cardiac Amyloidosis MRI“, „Anderson Fabry Cardiac MRI“, „Hypertrophic Cardiomyopathy MRI“, „Hypertensive LV Hypertrophy MRI“, „Aortic stenosis LVH“ und „Athletes Heart“. Weitere Keywords, welche mithilfe erweiterter Suchfunktionen unterschiedliche kombiniert wurden, waren: standardised cardiac MR protocols, standardised cardiac MR postprocessing, contrast enhanced cardiac MRI, relaxationtime mapping, pathophysiology, therapy, cardiac MRI, LVH, MRI, strains, epidemiology und clinical manifestations. Grundsätzlich wurden vor allem Reviews, Herz-MRT Studien, Leitlinien und systematische Übersichtsarbeiten in englischer und deutscher Sprache berücksichtigt.

Zur Erstellung von Fallvignetten wurde ein Ethikantrag bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingereicht und genehmigt. (EK Nummer: 35-362 ex 22/23). Dazu wurden aus der Falldatenbank Herz-MRT Untersuchungen, die an der Universitätsklinik für Radiologie im Zeitraum 2015-2023 zur Abklärung einer LVH durchgeführt wurden, ausgewählt. Anamnese- und Labordaten sowie klinische Befunde zur Diagnoseabsicherung wurden aus der Medocs-Datenbank zusammengestellt und dokumentiert. Volumetrische Funktionsparameter und myokardiale Relaxationszeit-Maps wurden mittels Routinesoftware (cvi42, Circle Cardiovascular Imaging) ausgewertet. Nach der Aushebung und Auswertung wurden alle Daten und Bilder pseudonymisiert. Alter, Geschlecht, Herz-MRT Bilder (JPEG Format) und aus Medocs erhobene Daten wurden in Microsoft Word und PowerPoint dokumentiert.

3. Ergebnisse

3.1 Hypertrophe Kardiomyopathie

Die HCM ist die weltweit am Häufigsten vererbte, kardiovaskuläre Erkrankung. [38] Früher oftmals fälschlicherweise als idiopathische hypertrophe subaortale Stenose bezeichnet, versteht man unter der HCM heutzutage das Vorliegen eines hypertrophen, nicht dilatierten linken Ventrikels ohne der Manifestation anderer kardialer, systemischer, metabolischer Erkrankungen oder Syndrome. [39] Es gibt noch unzureichende Erkenntnisse über den Einfluss möglicher nicht genetischer oder umweltbedingter Risikofaktoren, von denen vermutet wird die verschiedenen Variationen des Phänotyps zu kreieren. [40] Aufgrund des ständigen Fortschritts im Verständnis des molekularen Mechanismus der HCM, eröffnen sich eigens für die HCM neue therapeutische Ansätze, die zu einer weiteren Verbesserung der Prognose führen. [41]

3.1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der HCM bezogen auf die Gesamtbevölkerung wird mit 1:500 geschätzt. [42] Die Diagnose der HCM wird allerdings zu Lebzeiten nur bei einem Bruchteil aller Patienten*innen gesichert gestellt weshalb die Prävalenz nur geschätzt werden kann. [43] Patienten*innen jedes Alters und jedes ethnischen Hintergrunds können betroffen sein. [44] Frauen sind im Durchschnitt zum Zeitpunkt der Erstmanifestation älter und stärker betroffen, mit einer schlechteren Überlebensrate als bei Männern. [41] Global betrachtet wurde die HCM bereits in 122 Ländern nachgewiesen und betrifft schätzungsweise 20 Millionen der Weltbevölkerung. Interessant ist, dass obwohl die HCM bei vielen verschiedenen ethnischen Gruppen auftritt und beide Geschlechter annähernd gleich häufig betroffen sind, die Phänotypen der verschiedenen Populationen keine sonderlichen Unterschiede aufweisen. [39]

3.1.2 Pathophysiologie

Die HCM ist eine genetische Erkrankung. [40, 41] Die Vererbung erfolgt nach einem autosomal-dominanten Erbgang mit variabler Penetranz. Die pathogenen Mutationen betreffen bis dato 11 bekannte Gene, die wiederum für Proteine der dicken und dünnen Myofilamente des kontraktile Apparats, der Sarkomere oder der Z-disc, kodieren. [40] Von der Mutation (mit 70% aller Patienten*innen) am Häufigsten betroffene Gene sind die der Beta-Myosin Schwereketten (MYH7) und die des Myosin-bindenden Protein C's (MYBPC3). [41] In 5-10% der Fälle liegt eine Mutation in anderen Genen vor, etwa in Kombination mit neuromuskulären Erkrankungen (Friedreich Ataxie) oder mit genetischen Syndromen (Noonan Syndrom). [40]

Die Mutationen auf sarkomerer Ebene führen zu einer Vielfalt an funktionellen Veränderungen. Davon betroffen ist die Aktin-Myosin Interaktion und sowie die Relaxation bei niedrigem Ca^{2+} Level, letzteres resultiert in einer Erhöhung der für die Relaxation des Muskels notwendigen Energie. [45] Einer der daraus resultierenden Pathomechanismen, der noch dazu wohl charakteristischsten Marker der HCM, ist die Hypertrophie der Kardiomyozyten. Beim Auftreten der Hypertrophie von Kardiomyozyten kommt es normalerweise zur Gegenregulation der Zelle durch Autophagie, bei der HCM ist die Autophagie aber auf molekularer Ebene blockiert. [38] Ein weiterer intrinsischer Pathomechanismus ist eine erhöhte Sensitivität gegenüber Ca^{2+} , woraus man sich die Veränderungen in der elektrischen Reizweiterleitung und die daraus resultierenden Arrhythmien erklären kann. [45] Extrinsische Prozesse hingegen könnten zu den zwei weiteren typischen Markern der HCM führen: kardi-ale Fibrose und die Fehlorganisation der Myozyten (fiber disarray). Die dabei zugrundeliegenden pathophysiologischen Vorgänge sind bis zuletzt nicht ausreichend erfasst. [38] Die phänotypischen Auswirkungen der HCM lassen sich abschließend zusammenfassen zu: LVH, myokardialer Hyperkontraktilität, ungeordneten Myofibrillen und Myokardfibrose. [41]

Obwohl man bis dato von einem monogenetischen Ursprung der HCM ausging, kann man aufgrund beobachteter variabler Penetranz in Familien mit identischen genetischen Mutationen eine multifaktorielle Ursache nicht ausschließen. [38] Nur bei durchschnittlich 20-30% der klinisch symptomatischen HCM Patienten*innen

lasst sich eine Genmutation der Sarkomere nachweisen. Eine aktuelle Studie zeigte außerdem, dass 40% der HCM Patienten*innen weder eine der bereits erforschten Mutationen tragen noch eine positive Familienanamnese besitzen, dies befeuert die Theorie, dass die Genmutationen der Sarkomere nur eine Komponente darstellen, jedoch weitere Faktoren für die Ausbildung einer HCM notwendig sind. Die Pathogenese der HCM sollte daher vielmehr als eine komplexe Interaktion zwischen genetischen (sarkomere Mutationen und nicht-sarkomere Mutationen) und nicht genetischen (umweltbedingten) Faktoren angesehen werden. [38]

3.1.3 Klinische Manifestation

Die klinischen Erscheinungsbilder der HCM sind sehr variabel und erstrecken sich von Belastungsdyspnoe, Müdigkeit, Herzklopfen über Synkopen und atypisch auftretenden Brustschmerzen bis hin zum „Worst-Case-Szenario“ des plötzlichen Herztodes. [44] Nichtsdestotrotz kann ein Großteil der HCM Patienten*innen mit einer normalen Lebenserwartung rechnen. [43] So etwa entwickeln nicht alle HCM Patienten*innen klinische signifikante Symptome oder bedürfen einer therapeutischen Intervention. [39]

Es lassen sich drei Typen der HCM unterscheiden: (1) nicht-obstruktive HCM, mit einem, unter normalen Bedingungen und Belastung, maximalen LVOT-Strömungsgradienten von <30 mmHg, (2) HCM mit labiler Obstruktion des LVOT, wobei der LVOT Strömungsgradient in Ruhe <30 mmHg, unter Stress aber auf >30 mmHg ansteigt, und (3) obstruktive HCM, mit einem LVOT Strömungsgradienten >30 mmHg in Ruhe. Stressuntersuchungen erfolgen durch Valsalva Manöver, durch Gabe von Vasodilatoren oder durch körperliche Belastung (Ergometrie). [46]

Die LVOT-Obstruktion (LVOTO) ist bei 90% der Patienten*innen der Grund für eine chronische, therapierefraktäre Herzinsuffizienz. Sekundär kann es durch Dilatation des Mitralklappenrings auch zur Mitralklappeninsuffizienz kommen. Ein sich daraus entwickelndes Herzversagen ist bei HCM Patienten*innen häufig von pulmonaler Hypertension und diastolischer Dysfunktion sowie dem Auftreten von Arrhythmien (20% davon Vorhofflimmern) begleitet. [39] Vorhofflimmern stellt einen Risikofaktor

für einen thrombembolischen Schlaganfall dar. [40] Die schwerwiegendste Komplikation der HCM ist der plötzliche Herztod. Besonders junge Athleten*innen, die eine kompetitive Sportart ausüben sind dafür prädestiniert, wobei sich das Risiko aus dem Auftreten von Synkopen, ventrikulären Tachykardien, einem plötzlichen Herztod bei einem Verwandten ersten Grades, extremer LVH und/oder massiver Myokardfibrose abschätzen lässt. [42]

Die LVH der HCM kann sich asymmetrisch in jedem Abschnitt des LV oder symmetrisch manifestieren. [40] Die häufigste Form ist die asymmetrische Hypertrophie des intraventrikulären Septums. Je nach Lokalisation der Hypertrophie mit globaler oder regionaler Ausprägung unterscheidet man die basale, apikale, anteriore oder posteriore HCM des Septums. Der rechte Ventrikel ist nur in sehr seltenen Fällen mitbetroffen. [44]

3.1.4 Kardiale Magnetresonanztomographie

Nach den kardiologischen und radiologischen Leitlinien zur Diagnose und dem Management der HCM ist Herz-MRT eine Klasse 1 Untersuchungsmethode. [47, 48] Das Untersuchungsprotokoll umfasst, wie in Kapitel 1.2 beschrieben, die Aufnahme der LV Struktur und Funktion mittels Cine-Bildgebung und LGE, sowie optional das Modul „weiterführende Gewebecharakterisierung“ mittels T1-, T2- und ECV-Mapping, Adenosin Stress-Perfusion zur Evaluierung einer Myokardischämie und Phasenkontrast-Bildgebung zur Diagnose einer LVOTO. [7, 8]

Die Diagnose der HCM beruht auf der Auswertung der regionalen Wanddicke sowie dem Auftreten von Myokardfibrose in den hypertrophen Myokardsegmenten. In der Diagnose von apikaler und lateraler HCM ist Herz-MRT der Echokardiographie überlegen, da in den tomographischen Schnittebenen alle myokardialen Segmente dargestellt werden können. [49–51]

Cine-Funktion und Strains

Bei Auswertung der LV Funktion aus Cine-Serien ist LVEF bei HCM Patienten*innen typischerweise normal oder erhöht. [52] Die Muskelmasse ist entsprechend der LVH

erwartungsgemäß erhöht. Neben der standardmäßigen Auswertung der funktionellen Parameter ist in der Literatur beschrieben, dass bei HCM vermehrt myokardiale Krypten auftreten (Abbildung 10), welche sich in Cine-Bildern besonders gut darstellen lassen. [53]

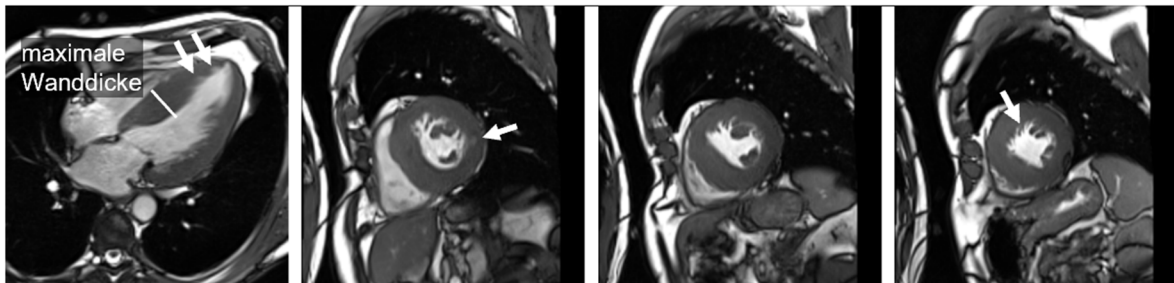


Abbildung 10: Diastolische Bilder aus Cine-Serien bei hypertropher Kardiomyopathie (maximale septale Wanddicke: 19 mm). Die Pfeile markieren myokardiale Krypten. Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass diese Krypten bereits früh im Verlauf der Erkrankung auftreten. [54] Neben dem Auftreten von Krypten wird bei der HCM nicht nur die Hypertrophie des Myokards, sondern auch die Hypertrophie bzw. die abnormale Anheftung der Papillarmuskeln beschrieben. [55] In Kombination mit der LVH können derartig hypertrophe Papillarmuskeln zu einer LVOTO führen. [56] Eine LVOTO führt zur Bildung von Blutflussjets, welche in Cine-Serien zu Signalauslösungen führen (Abbildung 11), wobei diese Auslösungen als qualitativer Hinweis für das Vorliegen einer obstruktiven HCM interpretiert werden.

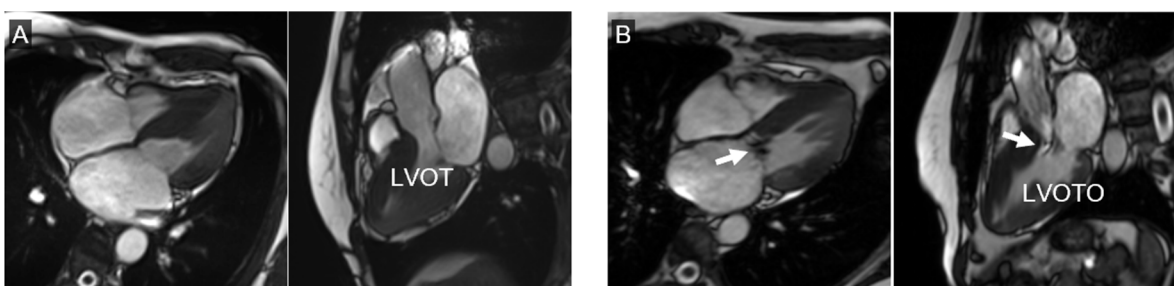


Abbildung 11: Systolische Bilder aus Cine-Serien bei hypertropher Kardiomyopathie ohne (A) und mit (B) Obstruktion (LVOTO) des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT). Die Pfeile markieren Signalauslösungen des Blutflussjets im LVOT. Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

Quantifizieren lässt sich eine LVOTO mittels in-plane Phasenkontrast-Bildgebung im 3-Kammerblick (Abbildung 12), wobei die Geschwindigkeitskodierung in Richtung des LVOT gewählt werden muss. In der Literatur wird dargestellt, dass die obstruktive HCM nicht nur mit der Ausbildung apikaler Aneurysmen korreliert, sondern auch mit dem Auftreten anderwärtiger kardialer Komplikationen assoziiert ist. [57, 58]

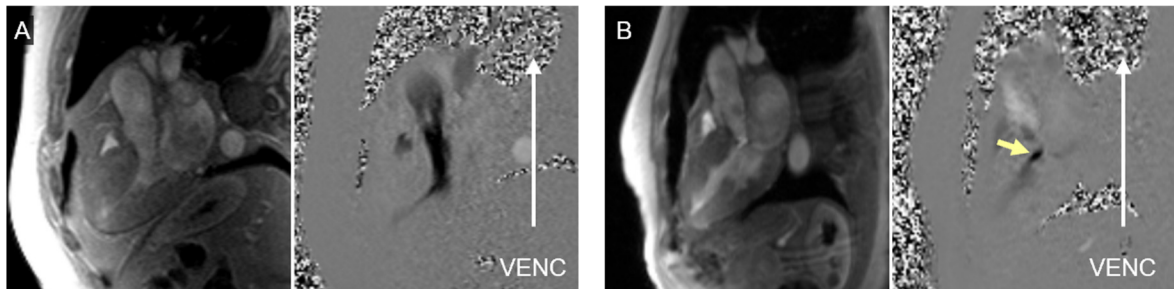


Abbildung 12: Systolische Bilder aus in-plane geschwindigkeitskodierten Phasenkontrast-Serien bei hypertropher Kardiomyopathie ohne (A) und mit (B) Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT). Der gelbe Pfeil markiert die hohen Geschwindigkeiten im Blutflussjets im LVOT. Die weißen Pfeile zeigen die Richtung der Geschwindigkeitskodierung in der Bildebene. Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

Die aus Cine-Serien analysierten myokardialen Strains stellen vielversprechende Parameter zur Risikoabschätzung bei HCM Patienten*innen dar, wobei hier vor allem der globale longitudinale LV Strain relevant ist. [59] Palmisano et al. hat in einer Studie mit nur 17 Patienten*innen gezeigt, dass sich regionale Strains zwischen obstruktiver und nicht obstruktiver HCM unabhängig von der LV Wanddicke signifikant unterscheiden. Inwieweit myokardiale Strains zur zusätzlichen Charakterisierung der HCM zusätzlich beitragen ist zurzeit Inhalt laufender Studien. [60]

Late Gadolinium Enhancement

Das LGE ist bei der HCM die zentrale differentialdiagnostische Herz-MRT Technik, wobei – wie in Abbildung 13 dargestellt - LGE Muster charakteristischerweise in den hypertrophen Myokardsegmenten und mitmyokardial in den ventrikulären Insertionspunkten lokalisiert ist. [61, 62]

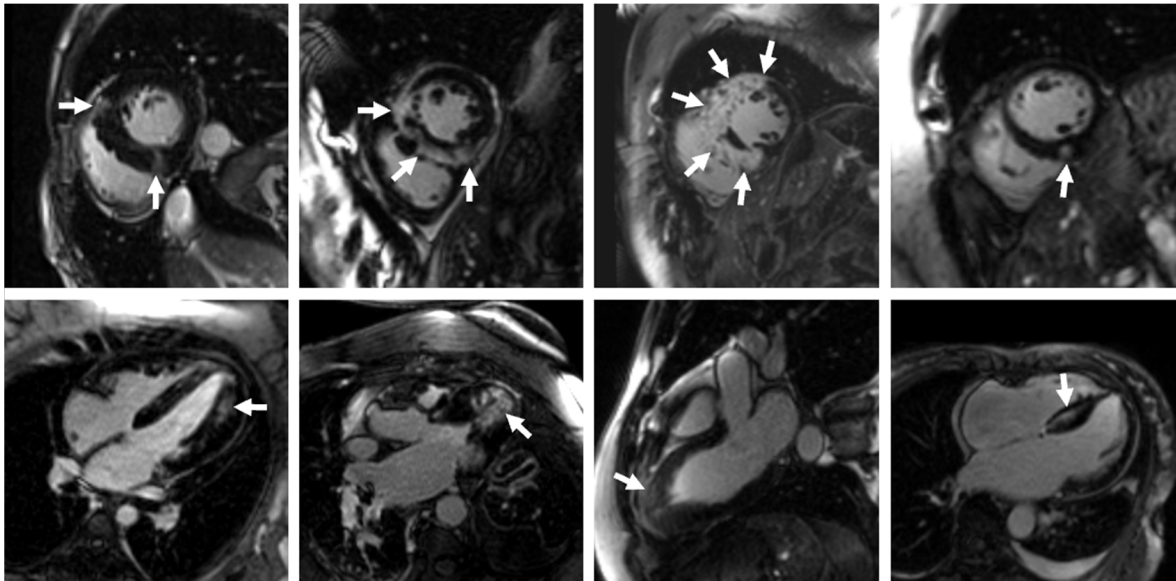


Abbildung 13: Late Gadolinium Enhancement (LGE) Verteilungsmuster bei hypertropher Kardiomyopathie. Die Pfeile markieren unterschiedlich stark ausgeprägte Kontrastmittelanreicherungen im Myokard. Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

Über die differentialdiagnostischen Fähigkeiten hinaus stellt LGE einen wichtigen Faktor zur Risikoabschätzung bei HCM dar: $\geq 15\%$ LGE-Anteil des Myokards ist mit einem 2-fach höherem Risiko für einen plötzlichen Herztod und Vorhofflimmern assoziiert. [52, 63–65]

T1- und T2-Mapping, ECV

Die Bestimmung myokardialer T1- und T2-Relaxationszeiten bei der HCM wurde in vielen Studien untersucht und wird in den Leitlinien als „Methode mit Potential“ beurteilt. [26] In Abbildung 14 sind typische native und post-Kontrastmittel T1-Maps zusammen mit den ECV-Maps bei HCM dargestellt.

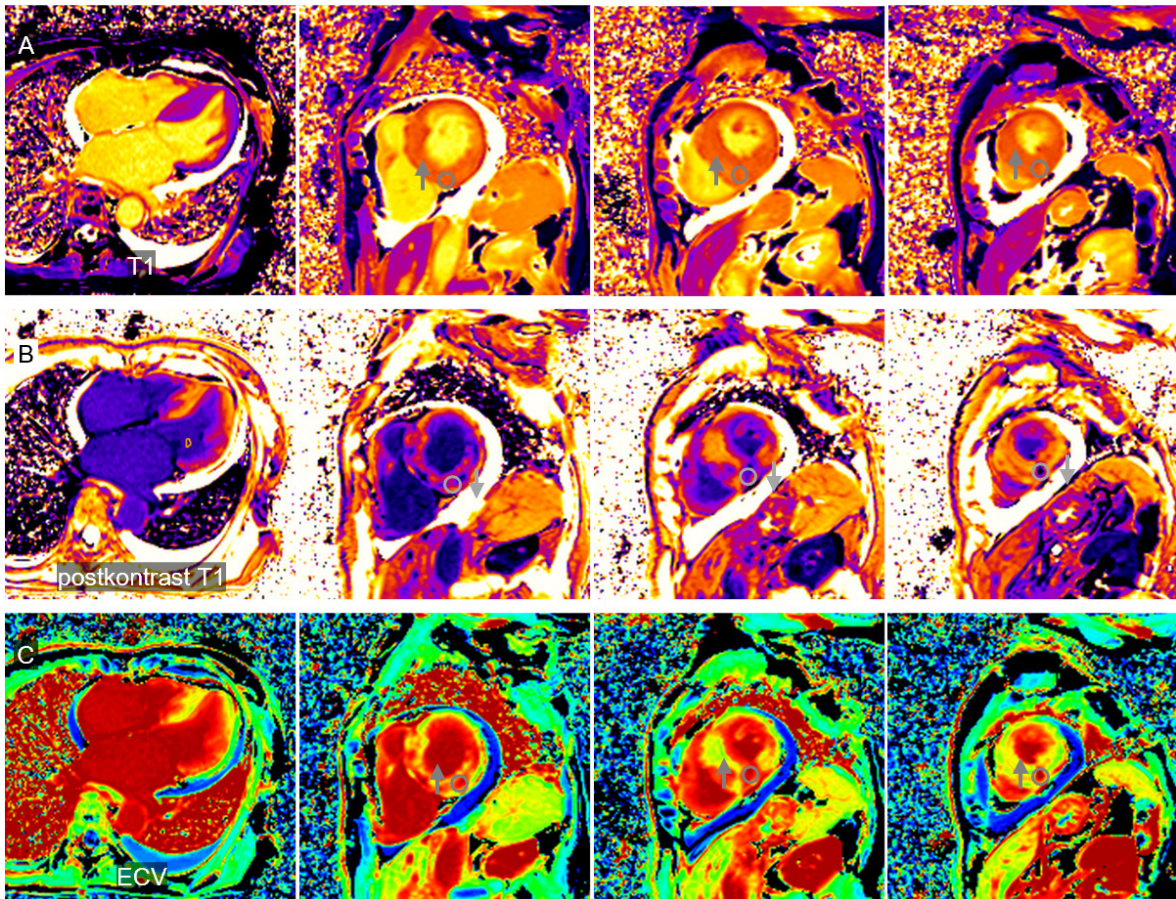


Abbildung 14: Myokardiale native T1-Maps (A), postkontrast T1-Maps (B) und extrazelluläre Volumen (ECV)-Maps (C) bei hypertropher Kardiomyopathie (HCM Septum Typ). Die grauen Konturen markieren regionale T1 bzw. ECV Werte im Myokard (erhöht, ↑; erniedrigt, ↓). Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

Wie in Kapitel 1.2.5 dargestellt, sind erhöhte myokardiale T1-Zeiten in hypertrophen Myokardsegmenten mit LGE ein Hinweis auf regionale Myokardfibrose. Zur Beurteilung einer diffusen interstitielle Fibrose sind T1-Relaxationszeiten dem LGE überlegen. [66–68] Swoboda et al. hat gezeigt, dass myokardiales ECV mit der maximalen Wanddicke korreliert. [69] Bisher wenig untersucht ist der Stellenwert myokardialer T2-Maps bei der Evaluierung der HCM. In Bereichen mit LGE wird in der T2 gewichteten Bildgebung bei HCM Patienten*innen unter anderem Myokardödem beobachtet (Abbildung 15), welches in T2-Maps als eine Erhöhung der regionalen T2-Zeiten beschrieben wurde. [70–73]

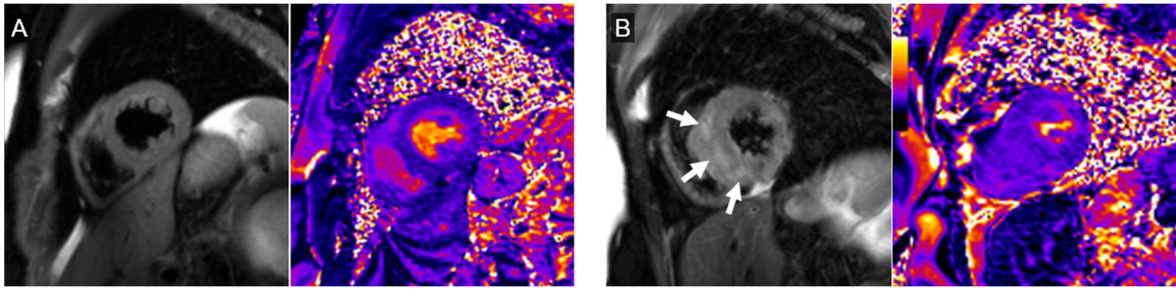


Abbildung 15: Morphologische T2-gewichtete Bildgebung und myokardiale T2-Maps bei normalem (gesundem) Myokard (A) und in hypertropher Kardiomyopathie (B). Die weißen Pfeile markieren hyperintense Signalintensität in T2-gewichteten Bildern und hohe T2-Zeiten im T2-Map (graue Konturen; ↑, erhöht) als Hinweis auf Myokardödem. Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

Es wird spekuliert, dass veränderte myokardiale Relaxationszeiten bei HCM der morphologischen kardialen Veränderung vorangehen und daher T1-, T2- und ECV-Mapping zur Früherkennung einer HCM dienen könnten. [72]

Stress-Perfusion

Wie in Kapitel 1.2.6 erwähnt wurde, kann mittels First-Pass Perfusionsbildgebung sowohl eine Myokardischämie (Stress-Perfusionsuntersuchung) als auch mikrovaskuläre Dysfunktion diagnostiziert werden. [74, 75] Die Beobachtung von Perfusionsdefekten unter Stress hat sich in der Diagnose der HCM vor allem zur Abklärung der Angina Pectoris-Symptomatik durchgesetzt. [76, 77] In einer interessanten Studie hat Hughes et al. gezeigt, dass die Perfusionsreserve, ein semiquantitatives Maß für die myokardiale Perfusion, bei Patienten*innen mit genetischer HCM reduziert ist, wobei dies unabhängig von der LVH oder dem LGE auftritt. [78] Die Diagnose von Ischämie aus Stress-Perfusionsdefekten stellt bei HCM eine etablierte Technik zur Risikoabschätzung dar. [79]

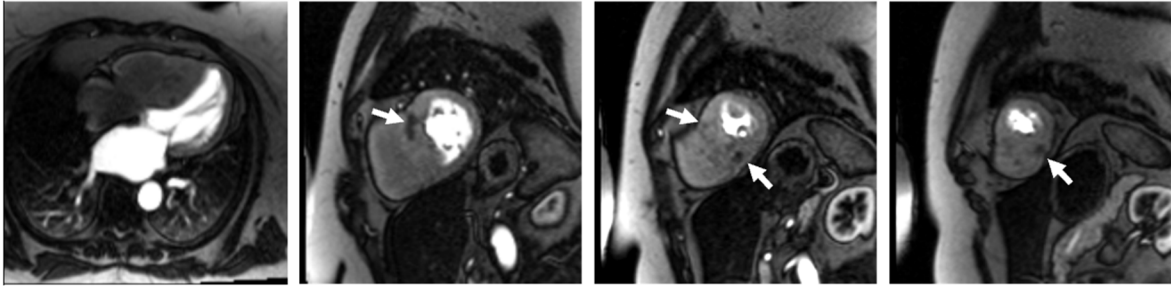


Abbildung 16: First-Pass Perfusionsserien unter Ruhe bei hypertropher Kardiomyopathie. Die Pfeile markieren hypointense Signalintensität als Zeichen von Ruheperfu­ sionsdefekten im hypertrophen Myokard. Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

Neben ischämischen Perfusionsdefekten können bei HCM in hypertrophen Segmenten mit massiver Myokardfibrose auch Ruhe-Perfusionsdefekte (Abbildung 16) auftreten, deren Ursache als mikrovaskuläres Remodelling in dichten myokardialen Narben beschrieben wurde. [80]

3.1.5 Therapiemaßnahmen

Bei den zu ergreifenden Therapiemaßnahmen gilt es zu unterscheiden ob eine HCM mit (LVOTO) oder ohne Obstruktion vorliegt. Für die initiale LVOTO Basistherapie sind in der Regel β -Blocker die erste Wahl. [39, 44, 81] β -Blocker verfügen über einen negativen inotropen Effekt, dadurch können sie die Kontraktionskraft des Herzens reduzieren und zu einer Verringerung der Obstruktion führen. [44] Ebenfalls zur initialen Basistherapie gehören die Nicht-Dihydropyridine Gruppen (Benzothiazepine und Phenylalkylamine) der Calciumkanalblocker (Leitsubstanzen Diltiazem und Verapamil), die vor allem bei Patienten*innen, die β -Blocker nicht tolerieren, zum Einsatz kommen. [81]

Zeigen sich trotz der pharmakologischen Therapien refraktäre Symptome, wird eine Zusatztherapie mit Disopyramid empfohlen. Disopyramid ist ein Natriumkanalblocker und gehört zu den Antiarrhythmikern, verfügt allerdings auch über einen negativen inotropen Effekt. [45] Trotz ihres weltweit verbreiteten Einsatzes in der HCM Therapie sollte man berücksichtigen, dass diese Medikamente nicht speziell für die Behandlung der HCM entwickelt wurden. [41] Aus diesem Grund gibt es auch wenig Evidenz darüber wie wirksam eine alleinige pharmakologische Therapie bei HCM Patienten*innen ist.

Bei persistierenden Symptomen und/oder dem Auftreten von Nebenwirkungen, wird auf eine invasive Therapie zurückgegriffen. [39] Hingegen wird beim primären Vorliegen einer hochgradigen LVOTO (Strömungsgradienten von > 50 mmHg), persistierender Dyspnoe und NYHA Klasse 3 oder 4, bereits primär eine invasive Therapie durchgeführt. [43, 45, 82] Diese Therapien umfassen die chirurgisch septale Myektomie und die alkoholische Septumablation. [45] Die Myektomie des Septums nach Morrow ist der Goldstandard der chirurgischen HCM Therapie. Die alkoholische Septumablation hingegen wird bei Patienten*innen, die viele Komorbiditäten aufweisen und/oder eingeschränkt operationstauglich sind, perkutan durchgeführt. [46]

Für die nicht obstruktive HCM, gibt es nur eingeschränkte Möglichkeiten der Therapie. [83] Da die Herzinsuffizienz bei diesen Patienten*innen meist mit einem restriktiven oder hypokinetischen Phänotyp einhergeht, ist ihre Prognose schlecht. Die pharmakologischen Therapieoptionen wirken kaum bis sehr schlecht und häufig kann nur eine Herztransplantation helfen. [45] Bei Vorliegen eines sehr hohen Risikos für einen plötzlichen Herztod ($>6\%/5$ Jahre), sowie bei Patienten*innen jungen bis mittleres Alter, wird prophylaktisch die Implantation eines Defibrillators empfohlen. [44] Neue für die Behandlung von HCM entwickelte Medikamente, wie Mavacamten, zeigen vielversprechende Therapieergebnisse. [41]

Das Herz-MRT spielt bei der Abschätzung der Prognose einer HCM sowie dem Therapiemonitoring eine wichtige Rolle. [64, 84] Der wichtigste Prognosemarker ist – unabhängig vom Typ der HCM - das LGE. [64] Weng et al. zeigten, dass LGE $> 20\%$ der LVM ein Marker für ein zweifach erhöhtes Risiko eines plötzlichen Herztods darstellt. [64] Somit ist bei Patienten*innen nicht nur das Vorliegen eines LGE, sondern auch das Ausmaß des LGE in Prozent von der gesamten LVM. Zurzeit gibt es noch keinen festgelegten LGE Grenzwert für eine indizierte invasive Therapie. [64] Neben dem LGE stellt auch das ermittelte ECV einen prognostischen Herz-MRT Parameter für HCM Patienten*innen dar, wobei nach Li et al. das Eintreten eines kardialen Ereignisses positiv mit der Erhöhung des ECV korreliert. [84]

3.1.6 Fallvignette Hyertrophe Kardiomyopathie

Anamnese:	Patient, 18a männlich. Zeigt bei der Stellung Auffälligkeiten im EKG. Zuweisung zur Abklärung mittels Herz-MRT.
Vorbefunde:	Keine
Fragestellung:	Strukturelle Herzerkrankung, v.a. HCM

Maximale Wanddicke
inferiorseptal = 26 mm
apikal lateral = 21 mm

LV Funktion

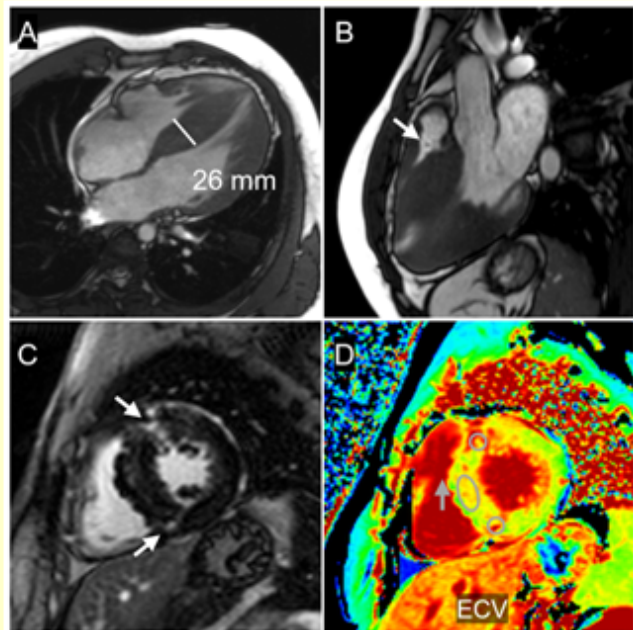
EDV = 132 ml, ESV = 46 ml, SV = 86ml,
EF = 65%, LVM = 245 g

Mapping

T1 global leicht erhöht
T1 an den ventrikulären Insertionspunkten erhöht
T2 global und regional normal
ECV septal und an den ventrikulären Insertionspunkten erhöht

Spezielle Befunde

Biventrikuläre Hypertrophie
LGE an den ventrikulären Insertionspunkten
keine LVOTO, mit rechtsventrikulärer Ausflusstrakt-Obstruktion



Panel A: Enddiastolisches Bild im 4-Kammerblick zeigt die biventrikuläre Hypertrophie (2,6 cm) mit ausgedünntem Myokard apikal. **Panel B:** Endsystolisches Bild im 3-Kammerblick zum Ausschluss einer LVOTO. Darstellung einer Obstruktion im rechtsventrikulären Ausflusstrakt mit Jet-Bildung (Pfeil). **Panel C:** LGE in einer mitventrikulären Kurzachse mit fokaler Fibrose an den ventrikulären Insertionspunkten (Pfeile). **Panel D:** ECV-Map mit erhöhten Werten an den ventrikulären Insertionspunkten und septal. Die grauen Konturen markieren analysierte regionale ECV-Werte (erhöht, ↑). Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

Zusammenfassung: Der Befund MR-morphologisch einer nicht obstruktiven HCM (Septum-Typ) entsprechend mit atypischer Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts.

Weiteres Vorgehen: Abklärung für ICD

3.2 Hypertonie und Aortenklappenstenose

Die hypertensive LVH basiert auf einer Strukturveränderung des Myokards im Rahmen der Anpassung an einen persistierenden systemischen Hypertonus. [85] Gleichermaßen und deswegen hier auch gelistet, basiert die LVH aufgrund einer AST auf strukturellen Veränderungen des Myokards und vertritt ebenso denselben klinischen Verlauf, über die kompensatorischen Mechanismen bis hin zum Herzversagen. [86] Für die Diagnose des Hypertonus ist eine nachvollziehbare, standardisierte und genaue Messmethode von Nöten. Die in Kliniken am Häufigsten verwendete Methode ist die indirekte Messung mittels pneumatischer Armmanschette (Riva Rocci, halbautomatisch oder voll automatische Blutdruckmessgeräte). Die Diagnose des Hypertonus basiert auf dem in der Klinik gemessenen Blutdruckwert. Bei der Klassifikation der Hypertonie (Tabelle 2) sind sich die European Society of Cardiology, die American College of Cardiology und die International Society of Hypertension Guidelines jedoch nicht einig. [87]

Tabelle 2: Klassifikation der Hypertonie nach Klassen/Graden in mmHg. Adaptiert nach Brouwers et al. [87]

American College of Cardiology- American Heart Association	Systolischer und diastolischer Blutdruck in mmHg
Normal	<120 und <80
Erhöht	120-129 und <80
Klasse 1	130-139 und 80-89
Klasse 2	≥140 oder ≥90
European Society of Cardiology- European Society of Hypertension	
Optimal	<120 und <80
Normal	120-29 oder 80-84, oder beides
Hoch-Normal	130-139 oder 85-89, oder beides
Klasse 1	140-159 oder 90-99, oder beides
Klasse 2	160-179 oder 100-109, oder beides
Klasse 3	≥180 oder ≥110, oder beides
Isolierte systolische Hypertension	≥140 und <90
International Society of Hypertension	
Normal	<130 und <85
Hoch-Normal	130-139 oder 85-89, oder beides
Grad 1 Hypertension	140-159 oder 90-99, oder beides
Grad 2 Hypertension	≥160 oder ≥100, oder beides

Arterielle Hypertonie ist die ausschlaggebende Ursache von diversen Organschäden inklusive des Herzens und im Zuge dessen auch einer LVH. [88] Heute ist bekannt, dass der ethnische Hintergrund, Geschlecht, hoher Salzkonsum, Adipositas, Diabetes mellitus, genetische und neurohumorale Faktoren ebenso strukturverändernde Einflüsse auf das Herz besitzen und somit in Konsens mit einer Hypertonie und/oder AST eine wichtige Rolle einnehmen. [85] Die hypertensive LVH stellt darüber hinaus einen relevanten Risikofaktor für Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Arrhythmien, Schlaganfall und plötzlichen Herztod dar, weshalb diese Erkrankung einen zentralen Stellenwert in den kardiovaskulären Erkrankungen bekommen hat. [89]

3.2.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der Hypertonie in Bezug auf den definierten Grenzwert des Blutdrucks und die Messmethode, variiert sehr stark. [90] Laut den von der WHO veröffentlichten Welt Gesundheit Statistiken 2022, hat sich die Anzahl der Erwachsenen zwischen 30 und 79 Jahren mit erhöhtem Blutdruck zwischen 1990 und 2019 auf 1,28 Billionen weltweit verdoppelt. Dieser Anstieg wird hauptsächlich auf die immer älter werdende Bevölkerung sowie den stetigen Bevölkerungszuwachs zurückgeführt. [91] Die Framingham Studie zeigte, dass 91% der Patienten*innen mit neu diagnostizierter Herzinsuffizienz einen zugrundeliegenden arteriellen Hypertonus aufweisen. [92] Weiters wurde dargestellt, dass Frauen bei gleichen Blutdruckerhöhungen eher dazu neigen eine konzentrische Hypertrophie zu entwickeln, wohingegen bei Männern die exzentrische Hypertrophie überwiegt. Neben dem Geschlecht hatte auch der ethnische Hintergrund einen Einfluss auf die Assoziation zwischen Hypertonus und LVH. [93] In Bezug auf die AST ist zu erwähnen, dass diese mit einer Prävalenz von 4-5% (>65a) in Industrieländern die häufigste Klappenerkrankung des Herzens darstellt. [94]

3.2.2 Pathophysiologie

Die Struktur-, Größen-, Geometrie- und Funktionsveränderungen des LV manifestieren sich als adaptive Antwort auf die hämodynamische Überbelastung des Herzens im Zuge eines arteriellen Hypertonus. [85] Das Laplace Gesetz $T = P \times r/2t$ (T = Wandspannung, P = Druck, r = Radius, t = Wanddicke), welches den Zusammenhang zwischen Wandspannung, Druck, Radius und Wanddicke beschreibt, veranschaulicht die kompensatorische Reaktion des LV auf eine Druckerhöhung. [92] Dabei kann die Entstehung einer LVH in drei Phasen gegliedert werden: in den ersten beiden Phasen, versucht der Ventrikel die durch Hypertonie bedingte Erhöhung der Wandspannung zu kompensieren, wobei die dabei auftretende kontraktile Dysfunktion reversibel ist. In der dritten Phase manifestiert die LVH und die Dysfunktion des LV erreicht ein irreversibles Stadium. [88] Ein Hypertonus führt somit aufgrund der chronischen Nachlasterrhöhung zu einem Anstieg der Wandspannung, diese wiederum induziert, im Sinne einer konzentrischen Hypertrophie, die kompensatorische Zunahme der Wanddicke sowie der LVM. Alternativ kann kompensatorisch auch der Radius des LV zunehmen und zu einer exzentrischen Hypertrophie führen. [85] Dieselben pathophysiologischen Mechanismen liegen auch der LVH als Folge einer hochgradigen AST zugrunde. [86]

Neben Veränderungen der Geometrie des LV kommt es im Rahmen der LVH auch zu Strukturveränderungen wie Fibrose und Apoptose der Kardiomyozyten. [90] Ergänzend dazu kommt es zu funktionellen Kompensationsmechanismen. Diese Versuche, durch beispielweise neurohumorale Rekrutierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems die Wandspannung zu normalisieren und somit die LV Funktion aufrecht zu erhalten, sind auf längere Zeit unzureichend. All diese Veränderungen führen schlussendlich zum Verlust der Kontraktilität des LV, sowie möglicherweise in Folge zu Herzversagen, Arrhythmien und/oder Erkrankungen der Koronarien. [89] Es wurde auch gezeigt, dass Faktoren, wie der ethnische Hintergrund, das Geschlecht und/oder genetische Faktoren einen Einfluss auf die Größe und Struktur des LV haben. [90]

3.2.3 Klinische Manifestation

Die LVH bei hypertensiven Patienten*innen wird mit einer vielfach erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert, weshalb die frühe Diagnosestellung und das Erkennen der Erstmanifestationen wichtig ist. [88] Schwerwiegende Komplikationen bei hypertensiver LVH sind Herzinsuffizienz, der Myokardinfarkt, Arrhythmien und der plötzliche Herztod. [89]

Der klinische Verlauf der hypertensiven LVH lässt sich in drei Stadien einteilen: (1) Stadium der präklinischen Manifestation mit normaler systolischer LV Funktion und Grad 1 diastolischer Dysfunktion. (2) Stadium der stabilen Phase mit kompensatorischen Geometrie-, Struktur- und Funktionsveränderungen des LV bei Erhalt der LVEF und Grad 2 oder 3 diastolische Dysfunktion. (3) Stadium der manifesten Dysfunktion mit reduzierter LVEF und fortschreitendem Herzversagen. [95]

Das Vorliegen der hypertensiven LVH wird darüber hinaus mit dem vermehrten Auftreten von supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien assoziiert. [90] Die klinische Manifestation der AST folgen wie eingangs erwähnt den gleichen Stadien wie die der hypertensiven LVH. [94]

3.2.4 Kardiale Magnetresonanztomographie

Echokardiographie stellt die Klasse 1 Bildgebungsmethode bei Hypertonikern*innen und Patienten*innen mit Verdacht auf hochgradige AST dar. Für die Differentialdiagnose der LVH und genauere Gewebecharakterisierung ist das Herz-MRT die empfohlene Methode. [96–98]

Entsprechend der Leitlinien Society of Cardiac Magnetic Resonance (SCMR) umfasst das MRT-Untersuchungsprotokoll die Evaluierung der LV Funktion, LVM und der Wanddicke mittels Cine-Bildgebung, LGE Bildgebung sowie optional das T1-Mapping und die First-Pass Stress Perfusion. Optional empfehlen die Leitlinien eine Darstellung der Aorta, des aortalen Ausflusstraktes sowie der Niere, um sekundäre Ursachen der Hypertonie auszuschließen. [7] In den kardiologischen Leitlinien zur

Abklärung der hypertensiven LVH ist das Herz-MRT nicht empfohlen. Herz-MRT dient in erster Linie zur differentialdiagnostischen Abklärung. [99]

Die Diagnose der hypertensiven LVH mittels MRT stützt sich auf das Vorliegen einer globalen LVH (Abbildung 17) und (in fortgeschrittenen Stadien) der Darstellung diffuser Myokardfibrose. [100, 101] Unabhängig von den in Kapitel 1.2 angeführten Vorteilen der kardialen Magnetresonanztomographie gegenüber der Echokardiographie ist der Einsatz der Herz-MRT bei hypertensiven LVH aufgrund der Kosten-Nutzen-Rechnung umstritten und hat sich bis heute noch nicht vollständig etabliert. [102]

Bei LVH aufgrund einer AST, stellt Herz-MRT mit der planimetrischen Auswertung der Aortenklappenöffnungsfläche eine nicht-invasive Methode zur Diagnose von low-flow low-gradient AST dar, welche mittels Herz-Echo nur eingeschränkt beurteilt werden kann. [7, 103]

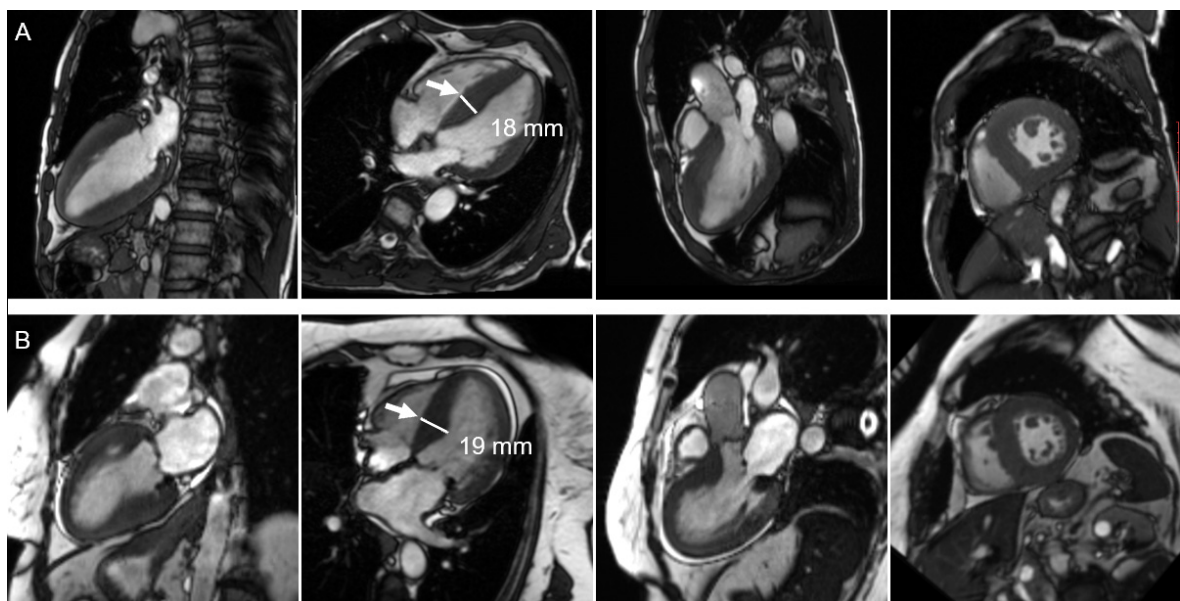


Abbildung 17: Diastolische Bilder aus Cine-Serien bei hypertensiver linksventrikulärer Hypertrophie (A) sowie bei Aortenstenose (B). Die Pfeile markieren die maximale Wanddicke. Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

Cine-Funktion und Strains

Mit der Cine Funktionsbildgebung lassen sich, selbst wenn eine LVH noch nicht nachweisbar ist, im frühen Stadium bei Patienten*innen mit arteriellem Hypertonus, neben der LV-Funktion auch linksatriale (Dys)Funktionen untersuchen. [104] De Marvao et al. zeigte, dass ein starker Zusammenhang zwischen erhöhtem systolischem Blutdruck und der asymmetrisch konzentrischen Hypertrophie des Septums sowie der Vorderwand besteht. [105] Dies limitiert die Differentialdiagnose der hypertensiven LVH zur HCM aus Cine-Funktionsbildgebung. Darüber hinaus wird bei Patienten*innen mit isolierter systolischer Hypertension, vergleichbar zur HCM eine erhöhte LVEF dokumentiert. [106]

Die hypertensive LVH zeigt einen reduzierten maximalen systolischen zirkumferenziellen Strain sowie eine Reduktion der früh-diastolischen zirkumferenziellen Strainrate. [107, 108] Chen et al. interpretierte die Reduktion des maximalen LV systolischen globalen longitudinalen Strains (GLS), radialen Strains (GRS) und zirkumferenziellen Strains (GCS) als eine adaptive Reaktion auf die chronische Druckbelastung. [109] Myokardiale Strainparameter zeigen Potential zur Langzeitüberwachung während der Therapie der hypertensiven Herzerkrankung herangezogen werden zu können. [110]

Die Abklärung der AST mit Herz-MRT wird in erster Linie bei Patienten*innen durchgeführt, bei welchen die echokardiographische Evaluierung der AST eingeschränkt ist. [111] Neben der Auswertung der LV-Funktion und Muskelmasse wird in den Leitlinien empfohlen, die planimetrische Auswertung der Aortenklappenöffnungsfläche (Abbildung 18) in mehreren, sich überlappenden Bildebenen durchzuführen. [7] Darüber hinaus wurde in Studien gezeigt, dass alle globalen myokardialen Strains in AST reduziert sind und negativ mit dem Schweregrad der AST korrelieren. [112, 113]

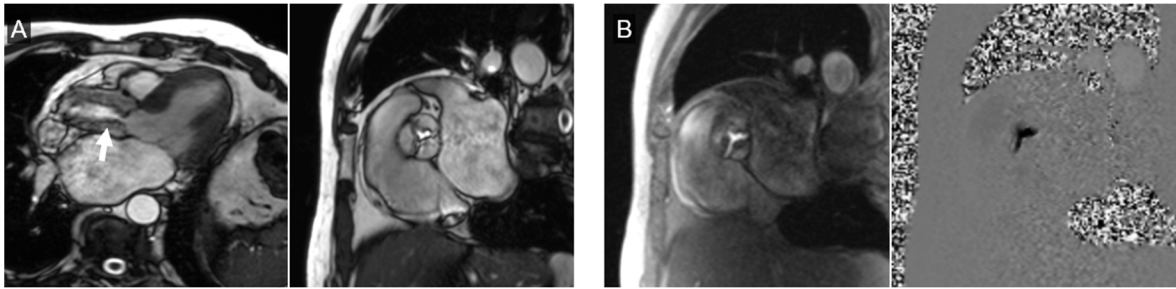


Abbildung 18: Systolische Bilder aus Cine-Serien einer Aortenstenose (A) im 3-Kammerblick und der Aortenklappenebene mit minimaler Öffnungsfläche (planimetrische Öffnungsfläche= 0.8 mm²) sowie through-plane Phasenkontrast-Bildgebung der Aortenstenose (B). Der Pfeil markiert den Jet der Aortenstenose (A). Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

Late Gadolinium Enhancement

Fokale Myokardfibrose ist bei Patienten*innen mit hypertensiver LVH häufig. [109] Allerdings wird bei Hypertonikern*innen kein charakteristisches LGE Verteilungsmuster im Myokard beschrieben. [114] Die LGE Verteilungsmuster bei hypertensiver LVH und AST stellen individuell unterschiedlichste Myokardpathologien (beispielsweise abgelaufene Myokardinfarkte, Myokarditis und Amyloidose) dar. [115] Beispiele für LGE Muster finden sich in Abbildung 19. Stellt sich LGE dar, so hat es prädiktiven Wert für das Auftreten kardialer Ereignisse: Vergleichbar mit der HCM nimmt das Risiko eines akuten kardialen Ereignisses mit dem Ausmaß des LGE zu, wobei das Risiko ab einem LGE > 20% der LVM als besonders hoch beschrieben wird. [116] Negatives LGE bei Patienten*innen mit hypertensiver LVH bedeutet jedoch nicht, dass das Myokard als normal beschrieben werden kann. Entsprechend der allgemeinen Limitationen von LGE lässt sich nur fokale Fibrose darstellen, interstitielle, diffuse Verteilungsmuster können nicht erfasst werden. [103]

Nach Aortenklappenersatz kann die Hypertrophie und die diffuse Fibrose meist reversibel sein. Wenn allerdings ein fokales LGE der Mittelwand vorliegt ist die Fibrose meist irreversibel. [103, 117] LGE in der Mittelwand wird bei AST als Marker für eine negative Prognose beschrieben und ab dem Zeitpunkt der Detektion sollte schnellstmöglich ein Aortenklappenersatz angestrebt werden. [117]

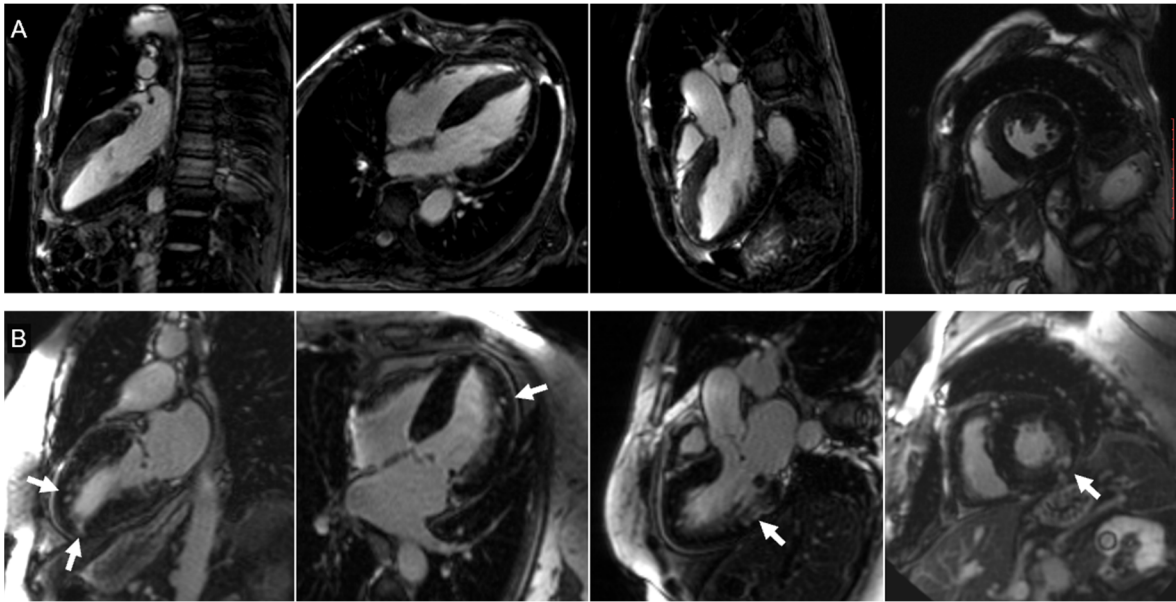


Abbildung 19: Late Gadolinium Enhancement (LGE)-Bilder bei hypertensiver linksventrikulärer Hypertrophie ohne LGE (A) und bei Aortenstenose mit LGE (B). Die Pfeile markieren nicht spezifisches mitmyokardiales LGE bei Aortenstenose. Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

T1- und T2-Mapping, ECV

T1-Mapping erfasst neben fokalen myokardialen Veränderungen auch diffuse Veränderungen des Myokards (siehe Kapitel 1.2.5). [26] Bei Hypertonikern*innen hat T1 Mapping keine Hinweise auf pathologische interstitielle Fibrose gezeigt. [118] T1 und T2 Relaxationszeiten werden bei Druckbelastung als normal oder erhöht beschrieben (Abbildung 20). Wang et al. beobachtete, dass die T2 Relaxationszeiten bei hypertensiver LVH an den ventrikulären Insertionspunkten nicht nur mit strukturellen, sondern auch mit funktionellen Veränderungen des Myokards korrelieren. [119] Gleichzeitig wurde bei hypertensiven Patienten*innen, als Reaktion auf die chronische Druckbelastung, eine Erhöhung des ECV beschrieben. [26, 120]

Bei Vorliegen einer hochgradigen AST wurde korrelierend zum ECV der Nachweis vermehrter interstitieller Myokardfibrose gezeigt, jedoch waren die absoluten T1 Unterschiede zu gering, um daraus die Diagnose einer hochgradigen AST zu stellen. [118] Eine Erhöhung von myokardialen T1-, und T2-Relaxationszeiten wurde in unterschiedlichen Studien beobachtet und mit dem myokardialen Remodelling bei AST assoziiert. [72, 121]

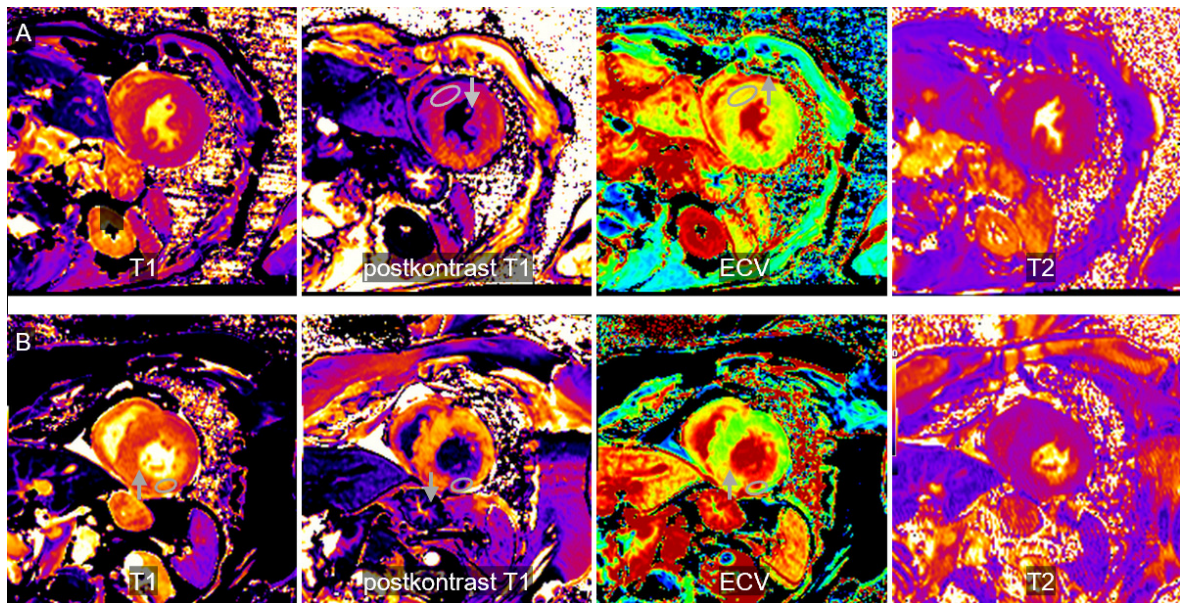


Abbildung 20: Myokardiale native T1-, postkontrast T1-, extrazelluläre Volumen (ECV)- und T2-Maps bei hypertensiver linksventrikulärer Hypertrophie (A) und Aortenstenose (B). Die grauen Konturen markieren analysierte regionale T1-, bzw. ECV-Werte (erhöht, ↑; erniedrigt, ↓). Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

Stress-Perfusion

Während Stress-Perfusion Herz-MRT bei Patienten*innen mit hochgradigen AST kontraindiziert ist (siehe Kapitel 1.2.6) [7], gewährt diese Technik bei hypertensiver LVH die nicht invasive Differenzierung zwischen einer hämodynamisch relevanten Koronararterienstenose und mikrovaskulären Anomalien. [102, 122] Bei mikrovaskulärer Dysfunktion sind die Perfusionsdefekte typischerweise diffus und betreffen weniger als ein Drittel der Wanddicke. Im Vergleich zur hämodynamisch relevanten Koronararterienstenosen (Abbildung 21) weisen diese auch eine kürzere Persistenz (≤ 5 Herzschläge) auf. [102, 123] Die Differenzierung zwischen den zwei genannten Ursachen der Perfusionsdefekte gilt als wichtig für die Prognose und die weitere Therapie. [102, 124]

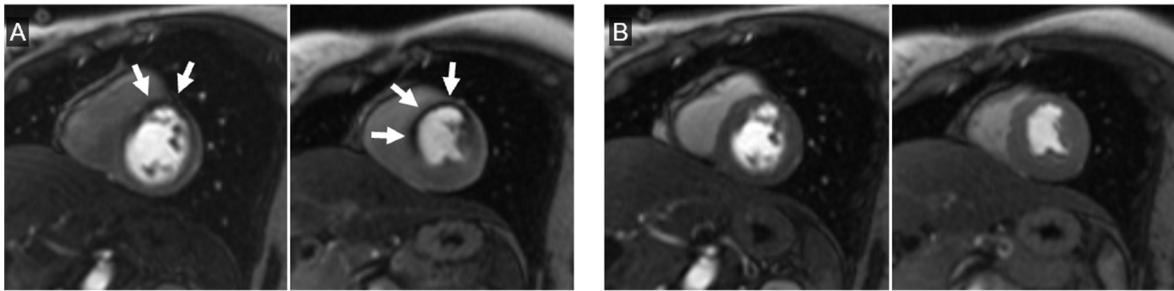


Abbildung 21: First-Pass Perfusionsserien unter Adenosin-Stress (A) und unter Ruhe (B) bei hypertensiver linksventrikulärer Hypertrophie. Die Pfeile in (A) markieren hypointense Signalintensität als Zeichen eines reversiblen Stress-Perfusionsdefekts im Versorgungsgebiet der linken vorderen absteigenden Koronararterie (Ischämie). Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

3.2.5 Therapiemaßnahmen

Bei der hypertensiven LVH stellt Prävention die effektivste Methode der therapeutischen Maßnahmen dar. [92] Die Lebensstil Änderung ist die wichtigste nicht-pharmakologische Therapieoption bei hypertensiven Patienten*innen. [87] Somit sollten Betroffene initial, je nach Möglichkeit, ihren Lebensstil ändern und/oder zusätzlich eine antihypertensive Therapie bekommen. Um bei Hypertoniker*innen eine Senkung des Blutdruckes und einen Langzeiterfolg der Therapie zu erreichen, ist regelmäßige körperliche Betätigung mittlerer Intensität und die Reduktion von Speisesalz von Vorteil. [89] Die Indikation der antihypertensiven Therapie ist, wenn das kardiovaskuläre Risiko des Betroffenen hoch ist und/oder Organschäden vorliegen, laut Guidelines ab einem Blutdruck von 140/90 mmHg gegeben. [87]

Bei der pharmakologischen Therapie kann auf jede Klasse der Antihypertensiva (ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor Blocker, β -Blocker und Calciumkanalblocker) sowie Diuretika zurückgegriffen werden. [90] Angiotensin-Rezeptor-Blocker führen zu einer reduzierten QT-Zeit und dadurch möglicherweise zu einem strukturellen Umbau der elektrischen Reizweiterleitung des Herzens, welcher in größerem Ausmaß als andere Antihypertensiva unterstützend gegen den plötzlichen Herztod wirkt. Das Therapieziel ist einerseits die Blutdrucksenkung auf 120-130/80 mmHg, andererseits die dadurch verursachte Regression der LVH. [90] Die Therapieoptionen entwickeln sich stetig weiter und so sind beispielsweise die interventionellen Therapien, wie etwa die renale Denervation und die Barorezeptor Stimulation der

Carotiden die modernsten Methoden zur Therapie eines resistenten, schwer einstellbaren Hypertonus. Trotz all diesen Therapieoptionen ist das Management des Hypertonus weltweit noch ausbaufähig und in Zukunft könnte es eventuell auch pharmakologische zentrale Blutdruckregulationsmöglichkeiten mittels eines eigens entwickelten, im Gehirn wirksamen, Aminopeptidase A Inhibitor geben (Stand 2021). [87] Bei der Aortenklappenstenose wird typischerweise beim Vorliegen einer schwergradigen AST sowie symptomatischen AST und asymptomatischen AST mit systolischer Dysfunktion anhand des chirurgischen Aortenklappenersatz oder dem transkatheteralen Aortenklappenersatz interveniert. [94]

Bei der präoperativen Bildgebung vor einem geplanten Aortenklappenersatz, sind sowohl die Herz-MRT als auch die Herz-CT Untersuchung etablierte Methoden. [125] Die Bildgebung hilft dabei den Aortenbogen und die Aortenwurzel darzustellen und präoperativ zu vermessen, damit man den Patienten*innen einen bestmöglichen Aortenklappenersatz ermöglichen kann. [126] Überdies kann postoperativ mittels Herz-MRT eine genau Untersuchung des Myokards auf Verletzung durchführen. Hierbei ist typischerweise das LGE ausschlaggebend. Laut Al Musa et al. ist es durch die mit dem Herz-MRT gemessenen Gewebecharakteristika möglich, eine prognostische Abschätzung für Patienten*innen mit asymptomatischer und symptomatischer AST zu treffen. [126]

3.2.6 Fallvignette Aortenstenose

Anamnese:	Patientin, 73a weiblich, kardiale Dekompensation bei höhergradiger AST. Zunehmende Einschränkung im Alltag durch Schwindel und Kurzatmigkeit (NYHA III).
Vorbefunde:	Symptomatische hochgradige low-flow-low-gradient AST In der TTE eine Aortenklappenöffnungsfläche von ca. 1,2cm ²
Fragestellung:	Während einer stationären Aufnahme vor TAVI, Teilnahme an einer Herz-MRT Studie.

Maximale Wanddicke
septal= 15 mm

LV Funktion

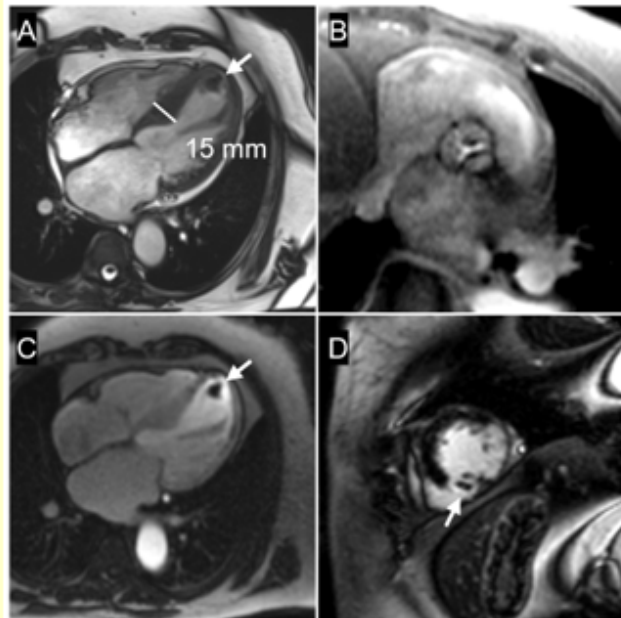
EDV= 178 ml, ESV= 150 ml, SV= 53 ml,
EF= 30%, LVM= 215 g

Mapping

T1 septal gering erhöht
T2 der Hinterwand erhöht
ECV an der Hinterwand erhöht

Spezielle Befunde

Ruheperusionsdefekt der LV Hinterwand
Transmurales ischämisches LGE der Hinterwand sowie apikal mit mikrovaskulärer Obstruktion



Panel A: Enddiastolisches Cine-Bild im 4-Kammerblick mit septaler Hypertrophie (15 mm) und apikalem Thrombus (Pfeil). **Panel B:** Planimetrie der Aortenklappenöffnungsfläche (0,6 cm²). **Panel C:** First-Pass-Perfusion mit apikalem Thrombus (Pfeil). **Panel D:** LGE in kurzer Achse mit mikrovaskulärer Obstruktion (Pfeil). Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

Zusammenfassung: LVH bei AST. Darstellung eines subakuten Myokardinfarkts (Hinterwand und Apex) mit LV apikalem Thrombus.

Weiteres Vorgehen: Keine Durchführung der TAVI am selben Tag. Kontrolle des Thrombus und nach Auflösung desselben erfolgte zeitnahe die geplante TAVI.

3.3 Amyloidose

Die systemische Amyloidose bezeichnet eine Gruppe von unterdiagnostizierten, seltenen Erkrankungen bei denen, durch die Fehlfaltung von Proteinen, extrazelluläre Amyloid-Ablagerungen in verschiedensten Organen stattfinden und es dadurch in weiterer Folge zur Beeinträchtigung der betroffenen Organsysteme kommt. [127] Die Diagnosestellung wird durch den Fakt, dass das Krankheitsbild der Amyloidose fast jedes Organsystem betreffen kann und die klinischen Symptome meist sehr unspezifisch sind, erschwert. [128]

Bis jetzt sind mehr als 30 Proteine bekannt, die zu einer Amyloidose führen können; jedes dieser Proteine führt zu einem spezifischen klinischen Phänotyp sowie einem eigenen Krankheitsbild. [129] Die Ablagerung von Amyloidfibrillen im Myokard führt zu infiltrativer bzw. restriktiver Kardiomyopathie, die einen Hauptfaktor der Mortalität bei kardialer Amyloidose darstellt. [129] Die kardiale Amyloidose (CA) lässt sich vor allem in zwei Subtypen unterteilen, die Amyloid-Leichtketten (AL)-Amyloidose und die Amyloid-Transthyretin (ATTR)-Amyloidose. [130] Der häufigste Subtyp der Amyloidose in Industriestaaten ist die AL-Amyloidose. Derzeit wird jedoch, durch die präzisere Diagnostik mittels MRT ermöglicht, ein starker Anstieg der ATTR-Amyloidose verzeichnet. [128] Wechalekar et al. veranschaulichte dies, indem laut der Studie, der prozentuelle Anteil der AL-Amyloidose Fälle mit 67% aller Amyloidose-Fälle, über die Jahre konstant blieb. Dahingegen der verzeichnete Anteil der ATTR-Amyloidose von 0,2% (1988-1999) auf 6,4% (2009-2012) stark anstieg. [128]

3.3.1 AL-Amyloidose

Die kardiale AL-Amyloidose (AL-CA) stellt den am Häufigsten diagnostizierten Amyloidose Subtyp am Herzen dar. [129] Sie manifestiert sich häufig in einer früheren Lebensdekade als die kardiale ATTR-Amyloidose (ATTR-CA) und hat zum Diagnosezeitpunkt meist eine schlechtere Prognose, weshalb ein frühestmöglicher Zeitpunkt der Diagnosestellung für den weiteren Verlauf besonders entscheidend ist. [130]

Pathophysiologie

Der pathologische Ursprung der AL-Amyloidose liegt im Knochenmark. Plasmazellen aus dem Knochenmark sezernieren überschüssige monoklonale Immunglobuline Leichtketten, welche fehlgefalten werden und sich schließlich zu amyloiden Fibrillen aggregieren, welche hochorganisiert in Form von Oligomeren aus Leichtketten aufgebaut sind. [130, 131] Sie lagern sich schließlich im Myokardium ein und führen so zum Krankheitsbild der AL-CA. [130]

Es gibt Hinweise darauf, dass aufgrund des Vorliegens von prä-fibrillären Leichtkettenaggregaten die AL-CA auch einen kardiotoxischen Effekt auf die Kardiomyozyten hat. [129] Patienten*innen mit AL-Amyloidose haben oftmals im Vergleich zu anderen Amyloidose Subtypen, bei einem ähnlichen Grad der Amyloidablagerungen im Myokard, einen ausgeprägteren Grad an Symptomen. Diesen Unterschied kann man auf die Toxizität der prä-fibrillären Leichtketten auf die Kardiomyozyten zurückführen. [128]

Klinische Manifestation

Die systemische Amyloidose kann sich in verschiedenen Organsystemen manifestieren. [129, 130] Klinische Anzeichen der AL-Amyloidose widerspiegeln die vielfältige Manifestierung dieser Krankheit in einem breiten Ausmaß an Erscheinungsbildern. Bei der Erstuntersuchung erstrecken sich die möglichen Erscheinungsbilder von der Makroglossie über periorbitale Purpura, Vergrößerungen der submandibulären Speicheldrüse, Nageldystrophien bis hin zu unspezifischem Gewichtsverlust und allgemeiner Schwäche. [129] Die Manifestation dieser Erkrankung im Herzen ist ein Hauptfaktor für die Morbidität und Mortalität der Amyloidose. Rund 50% der Patienten*innen mit AL-Amyloidose weisen Amyloidablagerungen im Herzen auf, dies äußert sich typischerweise durch eine restriktive Kardiomyopathie sowie eine erhöhte Wanddicke. Ein verringerter kardialer Output und Hypotension sind Zeichen einer fortgeschrittenen AL-CA. [128, 129]

Außerhalb des Herzes kommt die AL-Amyloidose vor allem in den Nieren, dem Nervensystem und im Gastrointestinaltrakt vor, selten betrifft die AL-Amyloidose die

Leber. Bei Manifestierung der AL-Amyloidose in den Nieren, ist das klinische Korrelat meist eine Albuminurie, fortschreitend bis zum nephrotischen Syndrom und erst bei einer AL-Amyloidose im Endstadium äußert sich eine Niereninsuffizienz. [128, 129] Die Manifestation der AL-Amyloidose im Nervensystem führt vorwiegend zur peripheren Neuropathie. Anfangs stehen Verluste der Hitze/Kälteempfindung im Vordergrund, weshalb es schwer sein kann, die AL-Neuropathie von einer chronisch entzündlichen demyelinisierenden Polyneuropathie zu unterscheiden. [128] Die AL-Amyloidose kann auch zur Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems führen. Dadurch kann es bei Männern zu Impotenz kommen und mit Fortschreiten der Krankheit auch zu weiteren Symptomen wie Diarrhoe oder Obstipation. [128, 129] Die Amyloidablagerung im Weichteilgewebe ist fast pathognomisch für das Vorliegen einer AL-Amyloidose, sodass es hier häufig zur Makroglossie, Pseudomuskelhypertrophie und Vergrößerung der großen Speicheldrüsen kommt. Die Makroglossie und das Vorliegen periorbitaler Purpura sind leicht sichtbare Diagnosen für eine AL-Amyloidose, treten jedoch nur in weniger als einem Drittel der Fälle auf. [128]

Therapiemaßnahmen

Der Fortschritt in der Behandlung einer AL-Amyloidose war in der letzten Dekade immens. [127] Doch obwohl dadurch eine Verdoppelung der durchschnittlichen Überlebensrate erzielt wurde, versterben nach wie vor 25% der Betroffenen innerhalb von einigen Monaten. Für Patienten*innen, die ein fortgeschrittenes Stadium der AL-Amyloidose vorweisen, gibt es bis heute noch keine adäquate Therapie.

Patienten*innen, diagnostiziert mit AL-Amyloidose, bedürfen eine Behandlung und Betreuung durch ein multidisziplinäres Team. Der Hauptfokus der Therapie ist die Chemotherapie, wobei Proteasom-Inhibitoren (Bortezomib und Caflizomib), immunmodulierende Medikamente (Lenalidomide oder Pomalidomide) sowie monoklonale Antikörper (Daratumumab) zum Einsatz kommen. [129, 130] Eine weitere Therapieoption wäre die autologe Stammzelltransplantation in Kombination mit hochdosiertem Melphalan, einem Zytostatikum. Diese Therapieform hat über die Jahre die vielversprechendsten dauerhaften Remissionen erzielt, ist aber nicht für jeden Patienten*innen geeignet. Patienten*innen, die schon älter und multimorbide sind oder im Rahmen der AL-Amyloidose eine fortgeschrittene kardiale/autonome Beteiligung

haben, kommen für diese Therapieform aufgrund des erhöhten Mortalitätsrisikos nicht in Betracht. [129]

Das Herz-MRT hat bei der AL-Amyloidose einen zunehmend prognostischen Effekt und eignet sich gut als Therapiemonitoring Methode. [132–134] Vor allem der Aspekt der Therapieüberwachung wird durch das Herz-MRT ermöglicht. Durch eine Abnahme der nativen T1-Zeiten, der T2-Zeiten, des ECV, des LGE sowie der LVM kann man einerseits ein Ansprechen der Patienten*innen auf die Chemotherapie nachweisen andererseits auch jene filtern die intensiviertere oder weniger Dosen der Chemotherapie benötigen.[133, 134] Banypersad et al. hat gezeigt dass, das erhöhte ECV im Rahmen einer AL-Amyloidose einerseits mit dem Vorliegen eines LGE, der LVM und der Wanddicke, andererseits auch mit den gängigen Biomarkern NTproBNP und Troponin T korreliert. [135] Da sich die native T1-Zeit aus pre- und postkontrast ECV Werten ermittelt, hat sich laut Ioannou et al. vor allem diese als guter Marker für das Therapieansprechen erwiesen und wird unabhängig davon auch mit der Mortalität einer AL-Amyloidose in Verbindung gesetzt. [133] Somit hat man ergänzend zur bereits gängigen Methode der Messung des NTproBNP einen weiteren Marker zum Therapiemonitoring bei AL-Amyloidose zur Verfügung. [133]

3.3.2 ATTR-Amyloidose

Die ATTR-Amyloidose lässt sich unterteilen in eine hereditäre Form (ATTRm) und die häufiger vorkommende nicht hereditäre Wildtyp Form (ATTRwt). Die, durch die ATTR-Amyloidose verursachte Kardiomyopathie wurde bis vor Kurzem als klinisch relativ irrelevant angesehen. Neue Erkenntnisse widerrufen diese Annahme. So hat man beispielsweise in einer Autopsie Studie in bis zu 25% der Patienten*innen Amyloidfibrillenablagerungen im Herzen gefunden, die Abkömmlinge des Transthyretins waren. [127] Im Vergleich zur AL-CA hat die ATTR-CA, mit einem mittleren Überleben von 3-5 Jahren ab Diagnosestellung, eine vielversprechendere Prognose. [129]

Pathophysiologie

Die Ursache der ATTR-Amyloidose liegt im Protein Transthyretin. Dieses Protein wird in der Leber produziert und ist hauptsächlich für den Transport von Schilddrüsenhormonen und Retinol zuständig. Die physiologische Form des Transthyretin ist ein Tetramer. [130]

ATTRm

Bei der ATTRm Form, auch als „familiäre ATTR-CA“ bezeichnet, handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung. [129] Heutzutage sind mehr als 120 pathogene Mutationen bekannt die zur ATTRm-Amyloidose führen, jedoch ist nur ein Bruchteil dieser Mutationen für den Hauptanteil der ATTRm-Amyloidose Erkrankungen weltweit verantwortlich. Die am Häufigsten vertretenen Mutationen umfassen Val30Met, Thr60Ala sowie Ser77Tyr und Val122Ile. [127] Diese Mutationen führen zur Dissoziation des stabilen Transthyretin-Tetramers in viele einzelne Monomere, die sich wiederum fehlfalten und in weiterer Folge zu Amyloidfibrillen aggregieren. Diese Amyloidfibrillen können sich im Myokard einlagern und so zur kardialen ATTRm-Amyloidose führen. [130]

ATTRwt

Bei der ATTRwt Form, auch als „altersabhängige-Amyloidose“ oder „senile-Amyloidose“ bezeichnet, liegt der Pathophysiologie hauptsächlich das Altern zugrunde. [130] Der genaue pathophysiologische Mechanismus ist zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht vollständig geklärt. [129] Doch mit dem Altern kommt es häufig zur Destabilisierung des Transthyretin Tetramers. Die dann wiederum entstehenden Monomere tendieren dazu, fehlgefaltet zu werden und sich schließlich in Amyloidfibrillen zu aggregieren. Diese Amyloidfibrillen können sich im Myokard einlagern und so zur kardialen ATTRwt-Amyloidose führen. [130]

Klinische Manifestation

Auch hier gilt, dass sich die systemische ATTR-Amyloidose in verschiedenen Organen manifestieren kann. Bei der hereditären Form, der ATTRm ist der Genotyp, abhängig von der vorliegenden Mutation, verschieden stark korrelierend mit dem

Phänotyp. [129] Die ATTR-CA ist gekennzeichnet durch eine restriktive Kardiomyopathie, Rechtsherzinsuffizienz, erniedrigter EF sowie Hypotension. Die zwei zuletzt genannten sind wiederum Anzeichen einer fortgeschrittenen ATTR-CA. [128] Die myokardiale Ablagerung von Amyloidfibrillen stellt einen infiltrativen Prozess dar, der zur biventrikulären Wandverdickung mit konzentrischem ventrikulärem Remodelling führen kann. Auch die intramyokardialen Blutgefäße können von Amyloidablagerungen betroffen sein, das kann eine verminderte Blutversorgung des Myokards verursachen. Das Reizweiterleitungssystem des Herzens ist häufig betroffen, hierbei kommt es beispielsweise zu Arrhythmien auf Vorhofebene. Diese Arrhythmien umfassen Vorhoftachykardie, Vorhofflimmern und Vorhofflattern. [129] Extrakardial ist das Karpaltunnelsyndrom ein frühes Symptom der ATTRm/wt-Amyloidose. Treten erhöhte Transthyretin Spiegel bei älteren Patienten*innen mit unspezifischer Herzinsuffizienz im Rahmen der Karpaltunnelsyndrom Abklärung auf, ist schnellstmöglich eine ATTR-Amyloidose Abklärung vorzunehmen. [128]

Therapiemaßnahmen

Neue Erkenntnisse und Therapieformen sowie ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Abläufe der ATTR-Amyloidose, haben dazu geführt, dass eine frühe Diagnosestellung einen umso wichtigeren Stellenwert in Bezug auf den Therapieerfolg bekommen hat. [130] Es gibt drei verschiedenen pharmakologische Ansätze in der Therapie der ATTRwt-Amyloidose, sie alle beruhen auf einem Eingriff in die Pathogenese. Die Gruppe der ATTR-Silencer, beispielsweise Patisiran oder Inotersen, verhindert die Synthese von Transthyretin. Die ATTR-Stabilizer, beispielsweise Tafamidis oder Diflunisal, verhindern die Dissoziation von einem Transthyretin-Tetramer in Monomere. Die dritte Gruppe, die ATTR-Degrader oder auch monoklonale Antikörper, zielen auf bestimmte Epitope von ATTR ab und könnten so Makrophagen anstiften, bereits eingelagerte Amyloidfibrillen abzubauen. Allerdings ist diese Gruppe aufgrund unzureichender Studienergebnisse noch nicht zugelassen. [130, 136]

Mittlerweile hat sich das Herz-MRT neben der Echokardiographie nicht nur als diagnostische Methode bei Abklärung einer ATTR-Amyloidose erwiesen, sondern auch der prognostische Wert der Herz-MRT, genauer das damit gemessene ECV,

hat sich in den Guidelines etabliert. [137] Laut Martinez-Naharro et al. korreliert der Wert des ECV stark mit der Ablagerung von Amyloid und ist ein unabhängiger prognostischer Faktor für die Mortalität dieser Patienten*innen. [138] Ferner kann man mittels Herz-MRT das Ansprechen auf eine Therapie mit Patisiran und Tafamidis überprüfen. So hat etwa Fontana et al. gezeigt, dass sich eine Reduktion des ECV, einhergehend mit einer Regression des Amyloids bei Patienten*innen unter Patisiran Therapie innerhalb der ersten 12 Monate eingestellt hat. [139] Ebenso hat Retzl et al. das Monitoring mittels ECV-Messungen bei einer Therapie mit Tafamidis bei ATTR-Amyloidose Patienten*innen untersucht und eine Regression des ECV bei Ansprechen auf die Therapie festgestellt. [140]

3.3.3 Kardiale Magnetresonanztomographie

Den kardiologischen Leitlinien zufolge nimmt das Herz-MRT in der Diagnostik der CA, durch die Möglichkeit der genauen Gewebscharakterisierung sowie Struktur- und Funktionsanalyse eine zentrale Rolle ein. [132] Das empfohlene Herz-MRT Untersuchungsprotokoll beinhaltet, wie in Kapitel 1.2 vorgestellt: Aufnahmen der LV Struktur sowie Funktion mittels Cine-Bildgebung, T1 und ECV Mapping in langer und kurzer Achse und LGE. [132, 141, 142]

Für eine CA charakteristisch ist das globale subendokardiale bis transmurale LGE, erhöhte T1-Relaxationszeiten sowie ein erhöhtes ECV. [72, 143] Typischerweise weist ein subendokardiales LGE Muster auf eine AL-Amyloidose hin und ein transmurales LGE Muster auf eine ATTR-Amyloidose. Für die definitive Differenzierung zwischen AL- und ATTR-Amyloidose ist die Herz-MRT Untersuchung allerdings weiterhin nur eingeschränkt geeignet. [132]

Herz-MRT, als nicht invasive Alternative zur invasiven Biopsie, hat durch die hohe Spezifität in der Diagnosestellung der CA einen hohen Stellenwert erreicht. [141, 144] Die Herz-MRT Untersuchung sollte bei Patienten*innen mit unklarem Herzversagen oder Arrhythmien sowie dem aus der Echokardiografie gestellten Verdacht auf Amyloidose durchgeführt werden. [141] Eine besondere technische Herausforderung der Herz-MRT bei kardialer Amyloidose stellt das häufige Vorhandensein einer Niedervoltage im EKG dar, da eine gut ableitbare R-Zacke zur Synchronisierung der Bilder mit dem Herzschlag notwendig ist (siehe Kapitel 1.2.2). [145]

Cine Funktion und Strains

Charakteristischerweise zeigt sich in den Cine-Sequenzen bei Frühstadien der CA ein verändertes SV bei erhaltener EF. [141] Kristen et al. haben gezeigt, dass bei ATTR-Amyloidose die LV-Masse, maximale Wanddicke und die Dicke des Septums signifikant höher sind als bei AL-Amyloidose. [146] Beispiele für diastolische Bilder aus Cine-Serien bei ATTR-CA und AL-CA sind in Abbildung 22 dargestellt.

Das Vorliegen von „relative apical sparing“ des longitudinalen Strains in Zusammenhang mit einem reduzierten GLS bei CA kann eine Differenzierung dieser gegenüber anderen Kausalitäten für eine LVH erleichtern. [147] Herz-MRT Strainanalysen in Cine-Sequenzen stellen einen neuen nicht-invasiven Bildmarker dar, der das Ausmaß der kardialen Amyloidinfiltration darstellt sowie unabhängige prognostische Informationen bei AL-Amyloidose bereitstellt. [148] Die Strainanalyse mittels Herz-MRT kann, durch das frühe Erkennen diastolischer und systolischer Abnormalitäten bei einer LGE negativen AL-Amyloidose, diagnostisch wegweisend sein. [149, 150]

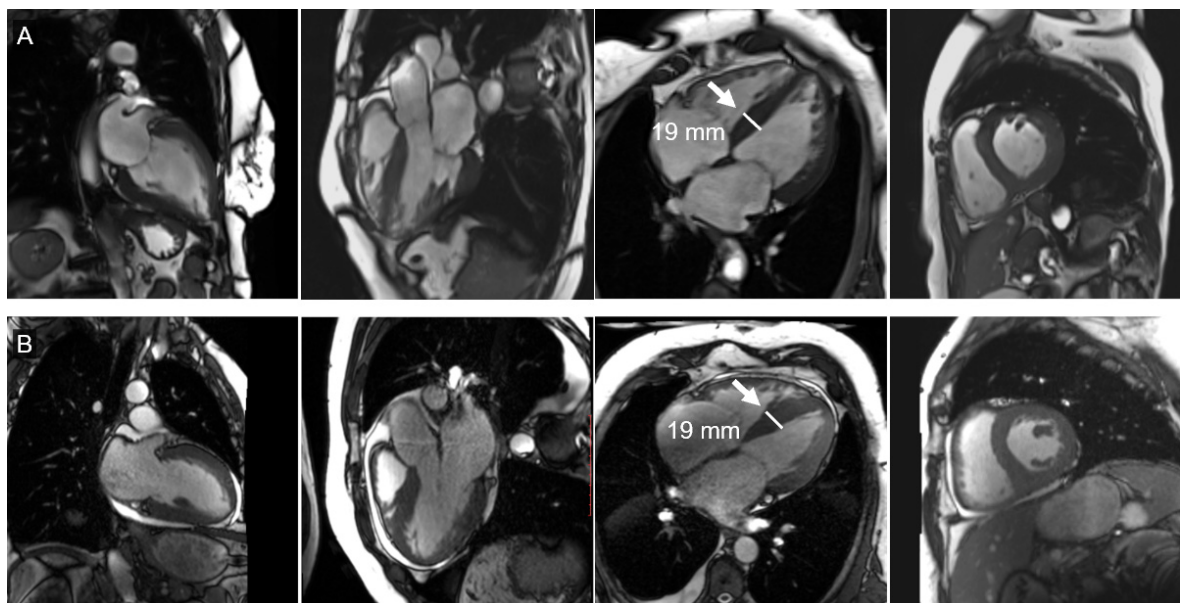


Abbildung 22: Diastolische Bilder aus Cine-Serien bei AL-Amyloidose (A) sowie bei ATTR-Amyloidose (B). Die Pfeile markieren die maximale Wanddicke. Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinischen Universität Graz.

Late Gadolinium Enhancement

Ein globales subendokardiales oder transmurales LGE-Verteilungsmuster (Abbildung 23) ist ein typisches Merkmal der CA. [151, 152] Aufgrund der Tatsache, dass das Myokard globales LGE zeigt und dadurch global sehr kurze T1-Relaxationszeiten nach Kontrastmittel aufweist ist es schwierig für die LGE Bildgebung das Myokard optimal zu invertieren und einen ausreichenden Kontrast zum Blut darzustellen. [151] Dieser Effekt wurde in früheren Guidelines zur MRT-basierten Diagnose der CA herangezogen. [151, 153] Im Vergleich zwischen ATTR- und AL-Amyloidose

wurde gezeigt, dass etwa 20% der Patienten*innen mit AL-Amyloidose und 10% der Patienten*innen mit ATTR-Amyloidose kein LGE aufweisen. [146, 154]

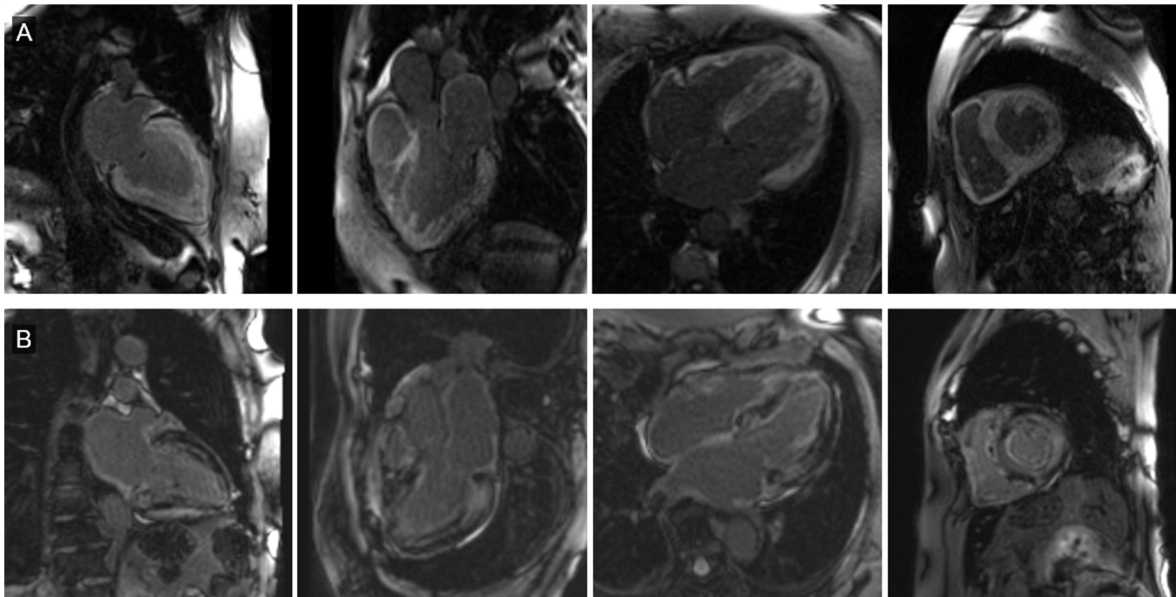


Abbildung 23: Globales Late Gadolinium Enhancement (LGE) bei AL-Amyloidose (A) und ATTR-Amyloidose (B). Bei Amyloidose zeigt nicht nur der linke Ventrikel, sondern häufig auch der rechte Ventrikel sowie die Atria globales subendokardiales bis transmurales LGE. Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

T1- und T2-Mapping, ECV

Die myokardialen T1-, T2- und ECV-Maps (Abbildung 24) liefern bei Amyloidose einzigartige diagnostische sowie prognostische Informationen und werden daher in kardiologischen und radiologischen Leitlinien stark empfohlen. [26]

Bei Patienten*innen mit unklarem LGE Verteilungsmuster, helfen T1 Relaxationszeiten dabei eine CA zu diagnostizieren. [152, 155] Insbesondere bei Patienten*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion stellt natives T1-Mapping eine kontrastmittellose Alternative zur etablierten LGE dar. Das Messen der T1-Zeit im Herz-MRT bei Verdacht auf CA (AL und ATTR), hat sich aufgrund der massiv global erhöhten nativen T1-Zeit als diagnostisch ausreichend erwiesen, sodass ein LGE nicht zwingend notwendig ist. [155]

Das Messen der T1-Zeit vor und nach der Gadolinium-Gabe, ermöglicht die Messung des ECV (siehe Kapitel 1.2.5), welches bei CA typischerweise signifikant erhöht ist. [152, 155] T1-Zeiten sowie das ECV helfen können dabei helfen eine frühe Diagnose der AL- und ATTR-CA zu stellen. [144, 156]

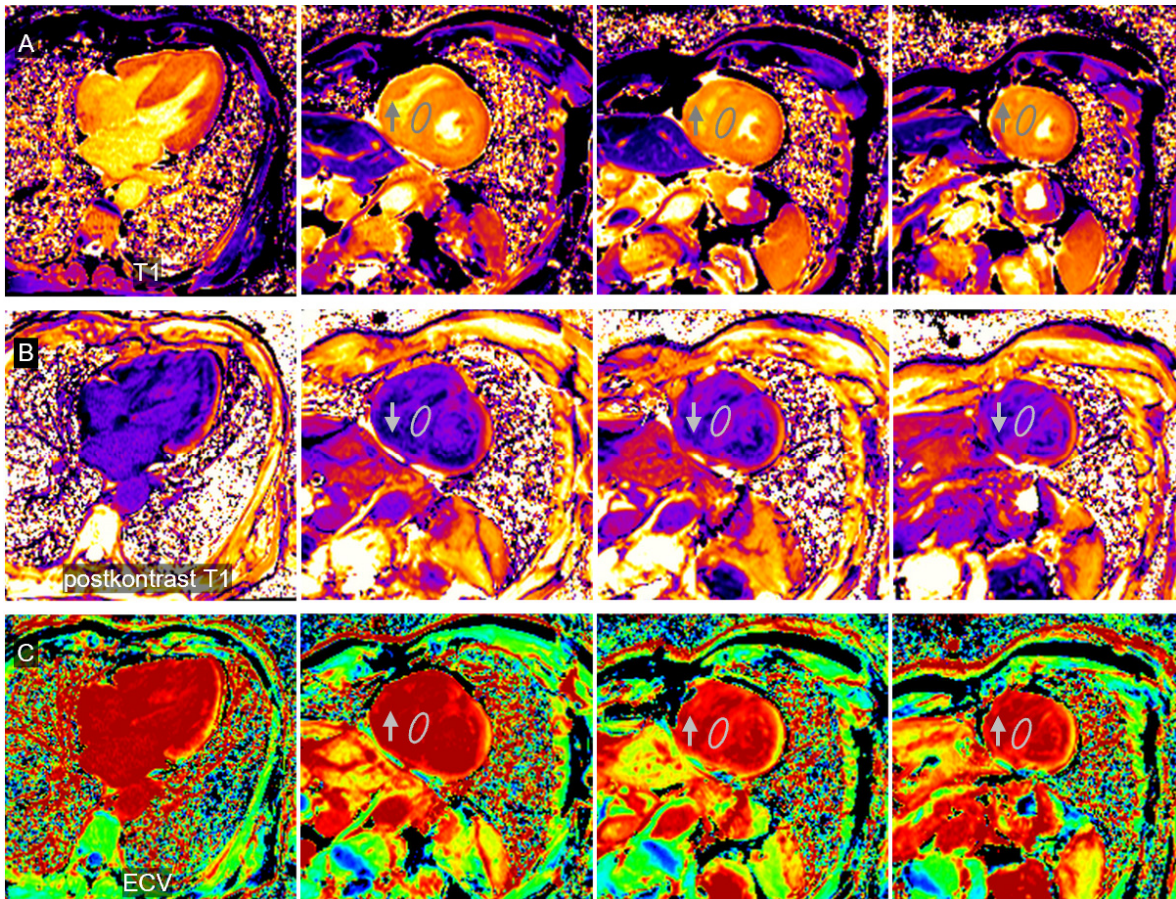


Abbildung 24: Myokardiale native T1-, postkontrast T1- und extrazelluläre Volumen (ECV)-Maps bei ATTR-Amyloidose. Myokardiale Veränderungen in den nativen T1-Maps (A), post-Kontrast T1-Maps (B) und ECV-Maps (C). Die grauen Konturen markieren die analysierten T1-, bzw. ECV-Werte (erhöht, ↑; erniedrigt, ↓). Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

Der toxische Effekt der Amyloidablagerungen auf die Kardiomyozyten gilt als wahrscheinlichste Ursache für ein Myokardödem und die damit einhergehende, bei kardialer Amyloidose beobachteten T2-Zeit Erhöhung. [72, 157] Eine neue Strategie AL-CA und ATTR-CA zu differenzieren ist unter anderem die mittlere T2 Relaxationszeit. [158] T2 Relaxationszeiten sind bei AL-Amyloidose signifikanter erhöht als bei ATTR-Amyloidose. [72, 159]

3.3.4 Fallvignette kardiale Amyloidose

Anamnese: Patientin, 85a weiblich, kommt mit deutlicher Belastungsdyspnoe (NYHA III) zur Abklärung des Verdachts einer kardialen Amyloidose.

Vorbefunde: Paroxysmale VHFA
In der Knochenszintigraphie deutliches Bild einer ATTR-Amyloidose
Bei der TTE zeigt sich eine LVH sowie reduzierte LV Funktion
Im MDP-Myokard-SPECT deutlicher Hinweis einer kardialen Amyloidose mit einem Perugini Score von III

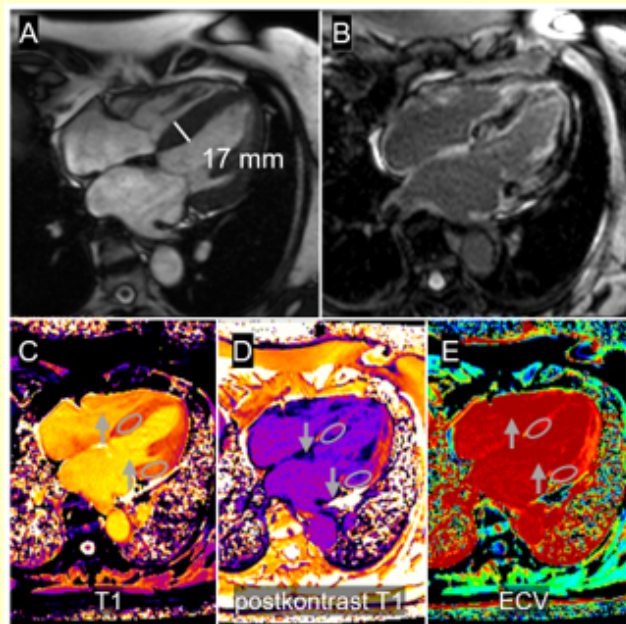
Fragestellung: LVH, kardiale Amyloidose/HCM?

Maximale Wanddicke
septal= 17 mm

LV Funktion (Inline-Auswertung)
EDV= 93 ml, ESV= 32 ml, SV= 60 ml,
EF= 65%, LVM= 190 g

Mapping
T1 global deutlich erhöht mit Gradient der T1-Zeiten basal bis apikal
T2 der oberen Norm entsprechend
ECV global erhöht mit Gradient der ECV-Werte basal bis apikal

Spezielle Befunde
Global verspätete subendokardiale Kontrastmittelanflutung
Globales links- und rechtsventrikuläres subendokardiales bis diffuses non-ischämisches LGE



Panel A: Enddiastolisches Cine-Bild im 4-Kammerblick mit globaler Hypertrophie (1,7 cm). **Panel B:** LGE im 4-Kammerblick mit links- und rechtsventrikulärer globaler subendokardialer Fibrose sowie LGE der Atria. **Panel C:** Natives T1-Map. **Panel D:** Postkontrast T1-Map. **Panel E:** ECV-Map (Hämatokrit = 43%). Die grauen Konturen markieren analysierte regionale T1- bzw. ECV-Werte (erhöht, ↑). Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

Zusammenfassung: Das Herz-MRT entspricht einer kardialen Amyloidose.

Weiteres Vorgehen: Besserung der Symptome unter Tafamidis Therapie.

3.4 Anderson Fabry Krankheit

Als Anderson Fabry Krankheit bezeichnet man eine seltene, X-chromosomale vererbte, metabolische Erkrankung, bei welcher der Mangel oder die totale Abwesenheit des Enzyms α -Galactosidase A zu einer Akkumulation von Glycosphingolipiden in verschiedensten Zellen und Organen führt. [160] Diese akkumulierten Glycosphingolipide können sich in vielen Organen präsentieren, etwa in der Haut, dem Herzen oder den Nieren, daher zählt diese Erkrankung auch zu den sogenannten Multiorganerkrankungen. [161] Die Anderson Fabry Krankheit wurde erstmals 1898 von Fabry und Anderson beschrieben und die Pathophysiologie ist mittlerweile weitgehend geklärt. [162] Morbus Fabry zeichnet sich im Gegensatz zu anderen infiltrativen Kardiomyopathien besonders dadurch aus, dass eine Annullation oder Stabilisation mittels Therapie möglich ist. [160] Erstmanifestationszeichen der Anderson Fabry Krankheit sind meist unspezifisch, weswegen die Schädigung des Herzens häufig erst in fortgeschrittenen Stadien erkannt werden. [163] Die kardiale Beteiligung stellt die Haupttodesursache der Anderson Fabry Krankheit dar, weshalb eine möglichst frühe Detektion von Erstmanifestationen für einen maximalen therapeutischen Erfolg wichtig ist. [161] Wenn man die Pathophysiologie in Zusammenschau mit der klinischen Manifestation sowie dem Verlauf betrachtet, unterscheidet man eine klassische Anderson Fabry Krankheit von einer atypischen Anderson Fabry Krankheit. [160]

3.4.1 Epidemiologie

Morbus Fabry ist eine seltene Erkrankung, bei der eine Inzidenz von 1:40 000 bis 1:117 000 männlichen Neugeborenen angenommen wird. [164] Neugeborenen Screenings in Japan, Österreich und Italien zeigten, dass vergangene Schätzungen der Inzidenz für Morbus Fabry zu niedrig geschätzt wurden. 1 von 3024 japanischen, 1 von 3859 österreichischen sowie 1 von 3100 italienischen untersuchten Neugeborenen waren positiv auf eine geringere Aktivität der α -Galactosidase A. [163] Hierbei muss aber erwähnt werden, dass eine verringerte Aktivität der α -Galactosidase A ohne Nachweis einer X-linked α -Galactosidase A-Mutation im Alter zu einer spontanen Wiederkehr der Aktivität führen kann. [163]

Obwohl die Anderson Fabry Krankheit X-chromosomal vererbt wird, gibt es einen beträchtlichen Anteil weiblicher Betroffener, die allerdings oftmals schwächer ausgeprägte Symptome aufweisen. [165] Die atypische kardiale Beteiligung kann sowohl beim homozygoten Mann als auch bei der heterozygoten Frau vorhanden sein und repräsentiert einen hohen Grad an Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit Morbus Fabry. [162] Eine kardiale Beteiligung beim Morbus Fabry ist bei rund 40% der Männer und 28% der Frauen nachweisbar. [166] Die Mehrheit der Patienten*innen eines atypischen Morbus Fabry präsentieren sich erst spät und nicht in einer frühen Lebensdekade, wie es für einen klassischen Morbus Fabry typisch wäre. [160]

3.4.2 Pathophysiologie

Morbus Fabry ist eine X-chromosomale, lysosomale Speicherkrankheit, die durch verschiedenste Mutationen im Enzym α -Galactosidase A hervorgerufen wird. Die Mutationen führen alle entweder zu einer verringerten Aktivität oder einem absoluten Mangel an Enzym α -Galactosidase A. Dabei ist bereits eine verringerte Aktivität auf 30-35% hinweisend auf einen Morbus Fabry. [167]

Das Enzym α -Galactosidase A hat die chemische Struktur eines homodimeren Glykoproteins und ist zuständig für den Katabolismus der Glycosphingolipide mit endständigen α -Galactosyl Gruppen zuständig, unter welchen hierbei hauptsächlich die Globotriaosylceramide verstanden werden. [162] Beim Morbus Fabry ist dieser Metabolismus gestört. Der Mangel an α -Galactosidase A führt in den Lysosomen zu einem verringerten Abbau des Globotriaosylceramids und führt so zu einer Akkumulation der überschüssigen Globotriaosylceramide. [168, 169] Dies verursacht schlussendlich einen Kollaps der lysosomalen Funktionen und dadurch der Zellsignalwege. [169] Die betroffenen Zellen reichen von Endothelzellen über Epithelzellen bis hin zu Perizyten, Zellen des Myokards sowie glatte Muskelzellen. Die zelluläre Dysfunktion führt zur Schädigung verschiedenster Organe.

Die Akkumulation von Globotriaosylceramiden kann man in verschiedensten Zellen des Herzens beobachten: Zellen des Reizweiterleitungssystems, valvulären Fibroblasten, Kardiomyozyten und Endothelzellen der Herzgefäße. [162] Klinisch präsentiert sich die Anderson Fabry Krankheit meist mit LVH, Beeinträchtigung der Kontraktilität und der diastolischen Funktion, atrioventrikuläre Leitungsstörungen, Insuffizienz der Koronaren, Arrhythmien und valvuläre Beteiligung. [162]

3.4.3 Klinische Manifestation

Der klassische Morbus Fabry ist, zurückführend auf die X-chromosomale Vererbung, häufiger bei Männern vorzufinden und manifestiert sich bereits in der Kindheit. Hingegen ist der atypische Morbus Fabry gekennzeichnet durch eine spätere Krankheitsmanifestation. Der Ausprägungsgrad der Krankheit ist beim klassischen Subtyp des Morbus Fabry stärker als beim atypischen Morbus Fabry. [167] Das klinische Erscheinungsbild reicht beim klassischen Subtyp von neuropathischen Schmerzen, beispielsweise Akroparästhesien oder der Cornea verticillata, bis hin zum kardialen Bild der hypertrophen Kardiomyopathie; auch Schlaganfall oder Niereninsuffizienz sind mit dem klassischen Morbus Fabry assoziiert. [165] Patienten*innen, die vom klassischen Morbus Fabry betroffen sind, leiden oftmals unter Schmerzattacken die sich diffus nach einer Temperaturänderung des Körpers, wie beispielsweise nach exzessivem Sport und bei Fieber, äußern. Häufig tritt in der Kindheit auch eine Anomalie bezüglich des Schwitzens auf, dies kann sich in einer Anhidrose oder auch einer Hypohidrose bemerkbar machen. Die Betroffenen zeigen einen typischen Verlauf ihrer Symptome von der Kindheit bis zum Erwachsenenstadium, dies kann man Tabelle 3 entnehmen. [167]

Das klinische Erscheinungsbild beim atypischen Morbus Fabry ist von nicht so starken und nur langsam fortschreitenden Symptomen geprägt, wobei oftmals nur ein singuläres Organ von der Krankheit betroffen ist, welches meist das Herz darstellt. [167]

Tabelle 3: Zeichen und Symptome von Morbus Fabry. Adaptiert nach Caredda et al. [167]

Kindheit	Jugend	Erwachsenenalter
Chronische Schmerzen	Magen-Darm-Beschwerden	Renale Insuffizienz
Akroparästhesien	Angiokeratom	Kardiale Dysfunktion
Cornea verticillata	Lymphadenopathien	Zerebrovaskulärer Schlaganfall
Anomalien der Schweißsekretion	Kardiale Manifestationen	Osteoporose
Gehörverlust	Hochgradige Albuminurie	Taubheit (akut/chronisch)
Albuminurie		
Verdauungsstörungen		
Lethargie und Müdigkeit		

3.4.4 Kardiale Magnetresonanztomographie

Herz-MRT bei Anderson Fabry ist empfohlen, wenn keine andere Ursache der LVH wie etwa eine mögliche HCM im Raum steht, da mit LGE und T1-Mapping pathologischen Segmente des Myokards beurteilt werden können. [170]

Herz-MRT ist bei der Diagnosestellung der Anderson Fabry Krankheit hilfreich. [160, 166] Die Bestätigung der Diagnose erfolgt mittels genetischer Analyse und/oder Enzymaktivitätstestung. [171] Das Herz-MRT Untersuchungsprotokoll besteht, wie in Kapitel 1.2 beschrieben, aus Cine-Funktionsbildgebung, T1-, T2- und ECV-Mapping sowie LGE. [170] Im Vergleich zur transthorakalen Echografie (TTE) ist das Herz-MRT bei der Bestimmung der LV Masse und der Wanddicke präziser. [172]

Charakteristisch für Anderson Fabry ist die reduzierte myokardiale T1 Relaxationszeit. [173] Die Herz-MRT ist die einzige Methode, die es schafft, kardiale Beteiligung bei Anderson Fabry mit und ohne LVH bei der Hälfte der genotypisch positiven Patienten*innen nachzuweisen. [160, 174, 175]

Cine-Funktion und Strains

Die konzentrische LVH ist das charakteristische Bild der Anderson Fabry Krankheit am Herzen (Abbildung 25). Darüber hinaus sind bei diesen Patienten*innen die LV Papillarmuskeln erheblich vergrößert und tragen bis zu 20% der LVM bei. [160, 176]

Neben LVH zeigte Niemann et al., dass bei 71% der Betroffenen zusätzlich eine rechtsventrikuläre Hypertrophie vorlag. [177] Vor allem die Reduktion der longitudinale Strains könnte ein quantitativer Marker zur kardialen Frühbeteiligung bei Anderson Fabry sein. [178, 179]

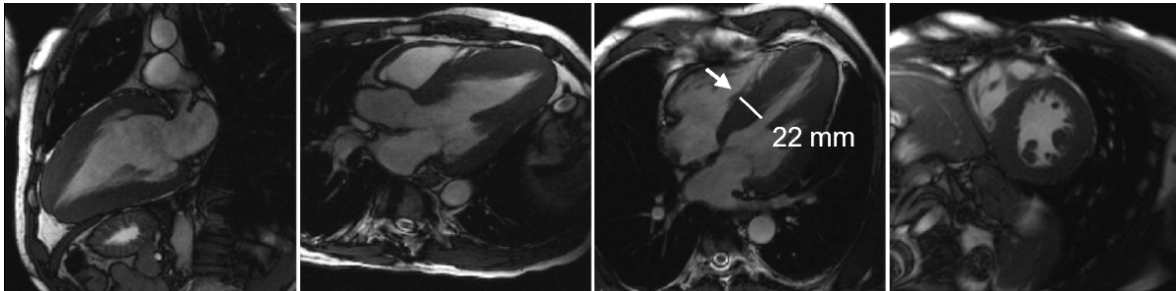


Abbildung 25: Diastolische Bilder aus Cine-Serien bei kardialen Morbus Fabry mit biventrikulärer Hypertrophie. Der Pfeil markiert die maximale Wanddicke. Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinischen Universität Graz.

Late Gadolinium Enhancement

Da die Myokardfibrose schon vor der LVH auftreten kann, stellt LGE einen zentralen Parameter in der Frühdiagnostik des Anderson Fabry dar. [180] Bei LGE ohne andere bekannte/nachgewiesene Ursache sollte immer auch an Anderson Fabry (late-onset) gedacht werden. [181]

Charakteristisch für eine kardiale Manifestation des Morbus Fabry (in >50% der Patienten*innen) ist der Nachweis von LGE (Abbildung 26), das vorwiegend in den basalen inferolateralen Segmenten des Myokards beschrieben wird. [160, 182] Die frühe Detektion der LVH in Kombination mit LGE mittels Herz-MRT ist von großer Bedeutung hinsichtlich des Verlaufs und der Prognose der Krankheit. [183] Das LGE bei Anderson Fabry hilft dabei das Risiko eines kardialen Ereignisses bei Patienten*innen abzuwägen. [173, 184]

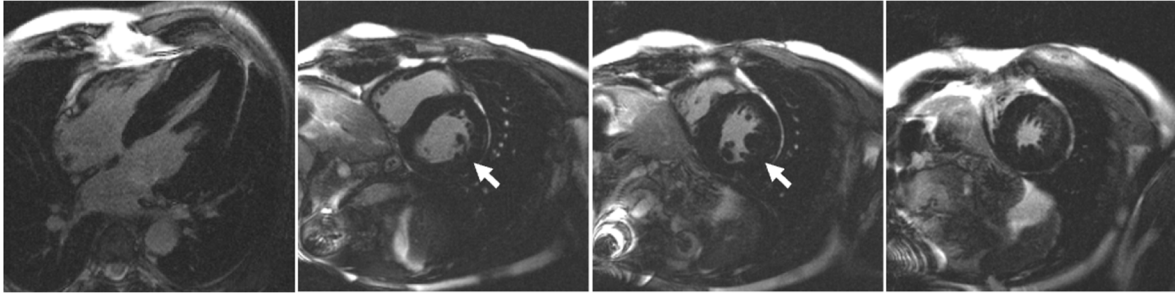


Abbildung 26: Late Gadolinium Enhancement (LGE) bei Morbus Fabry. Die Pfeile markieren diskretes mitmyokardiales LGE in der lateralen Wand. Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

T1-, T2-Mapping und ECV

Die T2-Zeit ist in LGE positiven Arealen des Myokards bei Anderson Fabry signifikant erhöht. [72, 185] Hingegen ist die T1-Zeit bei Anderson Fabry typischerweise vorwiegend in den basalen inferolateralen Wandsegmenten (korrelierend zu LGE) verkürzt. [26, 160, 186, 187] Dieses Phänomen ermöglicht es, die kardiale Beteiligung bei Anderson Fabry von den anderen Pathologien einer LVH zu differenzieren. [187] Die T1-Zeiten bei Anderson Fabry sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, weiß man doch, dass pseudonormale T1 Zeiten in Abschnitten des Myokards (durch gleichwiegendes Vorliegen von Fibrose und Sphingolipideinlagerungen) vorkommen können. [160, 186] Bei Anderson Fabry ist, trotz Vorhandensein von Myokardfibrose, das ECV charakteristischerweise normal. [188]

3.4.5 Therapiemaßnahmen

Die Therapie des Morbus Fabry baut zurzeit auf zwei wesentliche Säulen, die Enzyersatztherapie und die pharmakologischen Chaperons. [189] Bei der Enzyersatztherapie gibt es zwei mögliche Präparate: die Agalsidase-Alfa und die Agalsidase-Beta. [190] Beide Präparate müssen in der Regel jede zweite Woche intravenös verabreicht werden, die Agalsidase-Alfa in der Dosis 0,2mg/kg und die Agalsidase-Beta mit einer Dosis von 1mg/kg. Durch die Enzyersatztherapie konnte man bei Patienten*innen mit noch reversiblen Stadien der Erkrankung eine Verzögerung der Progression des Morbus Fabry und seinen schädigenden Auswirkungen

erzielen. Allerdings weist die seit 2001 verfügbare Enzyersatztherapie auch Limitationen auf, etwa braucht man lebenslang alle zwei Wochen einen venösen Zugang, man hat nur ein begrenztes Volumen, sowie eine begrenzte Gewebegänglichkeit (etwa die Blut-Hirn-Schranke stellt ein Hindernis dar) und es kann zur Ausbildung von Antikörpern gegen den Enzyersatz kommen. Dies führte dazu, dass im Falle des Versagens der Enzyersatztherapie eine neue Therapie eingesetzt wurde, nämlich die des pharmakologischen Chaperons. [191]

Die pharmakologischen Chaperons beruhen auf dem Fakt, dass wenn das Enzym bei manchen Betroffenen noch eine gewisse Restaktivität aufweist, es durch die Stabilisation mittels der Chaperons zusätzlich gegen das Risiko einer Zerstörung durch endoplasmatische Proteine geschützt wird. [167] Migalastat, ein pharmakologisches Chaperon stabilisiert mutierte α -Galactosidase Enzyme und wird in einer Dosis von 123mg oral jeden zweiten Tag eingenommen. Diese Wirkstofffreie-Periode von 24 Stunden ist notwendig, um eine maximale Effizienz des pharmakologischen Chaperons zu erreichen. Die einzige Limitation, die sich bei dieser Therapie ergibt, ist, dass nur gewisse Mutationen des α -Galactosidase Enzym behandelbar sind. Circa 30-35% der Morbus Fabry Patienten*innen weisen eine solche Mutation auf. Für Betroffene mit einer mittels Migalastat behandelbaren Mutation, ist diese Therapie First-Line indiziert. [191] Eine andere potentiell erfolgsbringende Therapie ist die Substratreduktionstherapie und in Zukunft aller Wahrscheinlichkeit auch Gentherapien, Stammzellen oder mRNA-basierte Therapien. [190]

Das Herz-MRT spielt eine zunehmende Rolle in der Therapieüberwachung der Morbus Fabry Patienten*innen sowie der Evaluation des Ansprechens auf die Enzyersatztherapie. [171, 192] Die T1-Relaxationszeiten haben sich laut Umer et al. als guter prognostischer Marker für das 5-Jahres-Risiko eines kardialen Ereignisses erwiesen. Allerdings hat sich das LGE ebenso als prognostischer Wert etabliert. [171] Laut Hanneman et al. haben Patienten*innen mit einem LGE Anteil von $\geq 15\%$ an der gesamten LVM, das höchste Risiko eines kardialen Ereignisses. [184]

3.4.6 Fallvignette Morbus Fabry

Anamnese: Patient, 67a männlich, wird in der Notaufnahme vorstellig aufgrund einer kardialen Dekompensation sowie einer AZ Verschlechterung in den letzten Wochen. Gewichtsabnahme von 10kg in den letzten Wochen sowie Nikotinabusus (30py).

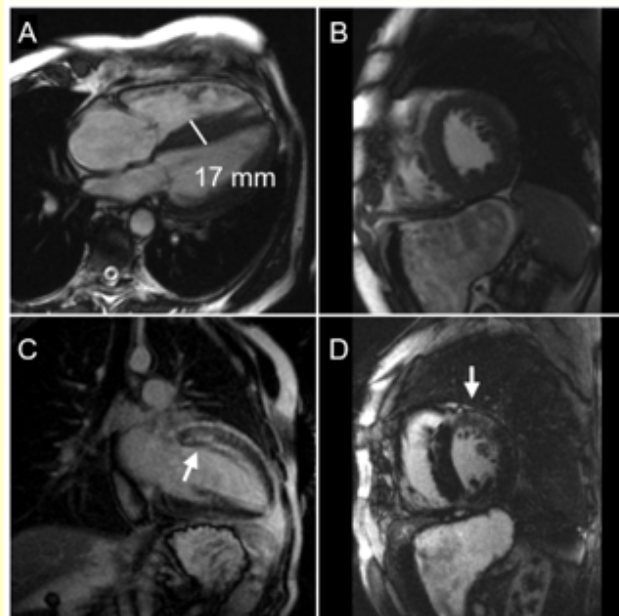
Vorbefunde: Kardiomyopathie unklarer Genese
Pulmonaler Hypertonus
Arterielle Hypertonie
COPD

Fragestellung: V.a. Morbus Fabry

Maximale Wanddicke
septal= 17 mm

LV Funktion
EDV= 164 ml, ESV= 77 ml, SV= 87 ml,
EF= 53%, LVM= 279 g

Spezielle Befunde
Exzentrische LV Hypertrophie
Diffus inhomogenes LV Myokard
Ausgeprägtes inhomogenes transmurales
LGE der LV-Vorderwand bis anteroseptal
Kein Ruheperfusiondefekt



Panel A: Enddiastolisches Cine-Bild im 4-Kammerblick mit in erster Linie septaler Hypertrophie (2 cm). **Panel B:** Enddiastolisches Cine-Bild in der Kurzachse. **Panel C:** LGE im 2-Kammerblick mit Fibrose der Vorderwand (Pfeil). **Panel D:** LGE in basaler Kurzachse mit Fibrose der Vorderwand (Pfeile). Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

Zusammenfassung: Septale Hypertrophie mit diffusem LGE der LV-Vorderwand mit unklarer Ursache (entzündlicher oder rheumatischer Formenkreis ist nicht auszuschließen).

Weiteres Vorgehen: Herzkatheter und Myokardbiopsie. Histologisch kein Morbus Fabry nachweisbar. Ebenfalls keine aktive oder chronische Myokarditis nachweisbar. Biopsie des Rectums| unauffällig, kein Hinweis auf Amyloidose. Rheumatologische Serummarker sprechen in erster Linie für Sklerodermie.

3.5 Athlete´s Heart

Unter dem Terminus “Athlete´s Heart“ versteht man in der Medizin, die aufgrund von Ausdauer- und Kraftsportarten hoher Intensitätslevels, (physiologische) strukturelle sowie funktionelle Veränderung am Herzen. [193] Es ist wichtig zu betonen, dass hier zwar strukturelle Veränderungen vorliegen, jedoch die normale Funktion des Herzens gewährleistet ist. [194]

Diese morphologischen Veränderungen des Herzens wurden 1899 erstmals von Henschen beschrieben, der eine Vergrößerung beider Herzkammern bei Skilangläufern beobachtete. [89] Oftmals kann eine physiologische Hypertrophie, wie etwa das Athlete´s Heart, eine pathologische Hypertrophie oder Kardiomyopathien des Herzens imitieren. Die Herausforderung in der Diagnostik besteht somit darin, das Athlete´s Heart eindeutig von fundamentalen kardialen Pathologien zu unterscheiden. [195] Bei der Differentialdiagnostik des Athlete´s Heart wird auf ein 12-Kanal EKG, eine anschließende Echokardiografie sowie ein kardiales MRT zurückgegriffen. [196] Den morphologischen Veränderungen des Herzens zum Trotz, hat sportliche Betätigung eine lange Reihe an gesundheitsfördernden Aspekten, die kardiovaskuläre Risiken mindern können und ist daher in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse nicht wegdenkbar. So sei an dieser Stelle zu erwähnen, dass Sport unter anderem dabei hilft den Blutdruck und die Blutfettwerte zu senken sowie die Insulinsensitivität zu steigern. [197]

3.5.1 (Patho-)Physiologie

Die europäischen Guidelines empfehlen für Erwachsene mindestens 150 Minuten körperliche Aktivität moderater Intensität pro Woche. [197] Vergleichsweise betreiben Athleten, mit bis zu über 20 Stunden pro Woche, durchaus mehr Sport. Diese extreme Intensität über einen längeren Zeitraum fordert eine erhöhte Auswurfraction des Herzens, welche nur durch strukturelle und funktionelle Änderungen am Herzen selbst verwirklicht werden kann. [197] Die Ausprägung der physiologischen Adaptionen des Herzens als Reaktion auf intensive sportliche Betätigung, korreliert stark mit der praktizierten Sportart. [195]

Die hierbei typischerweise unterschiedenen zwei Gruppen von Sportarten umfassen den (zumeist) aeroben Ausdauersport und den anaeroben Kraftsport. In den meisten Fällen ergibt sich im Training eines*r Leistungssportlers*in eine Kombination aus beiden Gruppen. [89] Beispiele für den aeroben Ausdauersport wären Schwimmen (Lange Distanzen), Laufen und Radfahren, für den anaeroben Kraftsport andererseits Body-Building sowie Schwimmen und Laufen auf die Sprintdistanzen. [195] Eine kürzlich durchgeführte Studie zeigte außerdem, dass die Adaptionen am Herzen innerhalb eines Jahres signifikant zunehmen. [194] Das Herz reagiert vorwiegend mit zwei Mechanismen der Adaption: 1) Bei aerobem Ausdauersport: Exzentrischer Hypertrophie durch das erhöhte enddiastolische sowie LV Volumen oder 2) Bei anaerobem Kraftsport: Konzentrischer Hypertrophie mit Wanddickenzunahme durch die enorme Drucküberlastung. [195]

Für das Athlete´s Heart charakteristisch ist die schwach ausgeprägte LVH. [198] Sportler*innen, die einen Sport mit aeroben und anaeroben Komponenten praktizieren, haben die extremsten Adaptionen der LVM vorzuweisen. [89] Wenn man die Wanddicke sowie das LV Volumen im Vergleich zu nicht-Athleten betrachtet, weisen Sportler*innen im Schnitt eine 10-20% erhöhte Wanddicke sowie ein 10-15% erhöhtes LV Volumen auf. [197] Mehrere Studien haben anhand ihrer Ergebnisse eine Normwertetabelle für die LV Wanddicke bei Athleten*innen erstellt. Eine Wanddicke >12mm bei kaukasischen Männern sowie eine Wanddicke >10mm bei kaukasischen Frauen ist als pathologisch zu betrachten. [193]

Die Grenze zwischen (noch) physiologisch und (schon) pathologisch ist beim Athlete´s Heart nicht klar gegeben. Jedoch gilt hier wieder, dass physiologische Veränderungen am Herzen typischerweise keinen (negativen) Einfluss auf die kardiale Funktion haben, wohingegen pathologische Veränderungen mit kardiovaskulären Erscheinungen wie Herzversagen, Arrhythmien, Veränderungen der Auswurffraktion und dem plötzlichen Herztod einhergehen. [199]

3.5.2 Klinische Manifestation

Klinische Symptome treten bei Sportlern*innen selten auf, denn oftmals verläuft eine pathologische Veränderung am Herzen stillschweigend und äußert sich erst durch

ein plötzliches Herzversagen oder dem plötzlichen Herztod. [89, 197] Zuletzt etwa erweckte ein solch plötzliches Herzversagen bei Profifußballer Christian Eriksen während eines Spiels der Europameisterschaft 2021 großes Aufsehen in der Sportwelt. [200] Symptome wie Schmerzen in der Brust, Engegefühl der Brust, Herzgeräusche oder Synkopen unter körperlicher Belastung, sind Risikofaktoren für einen plötzlichen Herztod bei Athleten*innen und sollten rasch abgeklärt werden. Leider führt der plötzliche Herztod immer noch die Liste der Todesursachen bei jungen Sportlern*innen (<35a) an. Jedoch braucht es mehr als physiologische Veränderungen am Herzen damit ein plötzlicher Herztod eintritt. Die häufigste mit dem plötzlichen Herztod einhergehende Ursache bei Sportlern*innen, ist die Kombination einer kardiovaskulären Pathologie (beispielsweise HCM oder Klappenanomalien) mit extensivem Sport und der daraus resultierenden kardialen Überbelastung. [201] Derzeit gibt es noch keine Beweise dafür, dass eine rein physiologische Veränderung (Athlete's Heart) und kardiovaskulären Ereignissen korrelieren. [198]

3.5.3 Kardiale Magnetresonanztomographie

Das Herz-MRT hat gezeigt, dass bei mehr als 5% der Ausdauersportler*innen kardiale Veränderungen vorliegen. [202] Die prognostische Signifikanz ist jedoch nicht fassbar, weshalb das Herz-MRT in der Routineuntersuchung gesunder Sportler*innen bis heute nicht etabliert ist. [202] Das Untersuchungsprotokoll besteht wie in Kapitel 1.2 beschrieben analog dem Protokoll für Kardiomyopathien auch hier aus Cine-Funktion, T1-, T2-Relaxationszeitkarten und ECV sowie LGE. [7, 203] Das Hauptaugenmerk der Herz-MRT Untersuchung bei Athlete's Heart ist das Vorliegen einer non Compaction Kardiomyopathie, arrhythmogene rechtsventrikuläre Dyplasie oder einer HCM auszuschließen, um das Eintreten eines kardialen Ereignisses während dem Sport zu verhindern. [204]

Cine-Funktion und Strains

Die Cine-Funktion der Herz-MRT Untersuchung stellt eine valide Methode dar um Funktion sowie Myokardhypertrophie des Athlete's Heart darzustellen. [204, 205]

Männliche und weibliche junge Sportler*innen zeigten gleichermaßen erhöhte LV Masse (Abbildung 27), wenn man sie zur Kontrollgruppe verglich. Auch die EF war bei männlichen sowie weiblichen Sportler*innen in erster Linie bedingt durch die Hypertrophie gleichermaßen erhöht. [206] Bei der Interpretation der alters- und geschlechtsspezifischen volumetrischen Normalwerten laut Kawel-Böhm et al., ist entsprechend zu berücksichtigen, dass trainingsbedingt Volumina und EF vergrößert sein können. [22] Die LVH bei Athleten*innen wird somit vorrangig als benigne eingestuft. [205, 206] Die Strainanalyse mittel Feature Tracking im Herz-MRT stellt eine gute Möglichkeit dar, um die LV Myokardaberrationen zu veranschaulichen. Domenech-Ximenes et al. zeigte, dass der mittels Feature Tracking gemessene LV GLS im Vergleich zu dem, gemessen mit der speckle tracking Echographie, signifikant niedriger ist. [207] Der LV GCS Strain bei Ausdauersportlern*innen ist reduziert. [208] Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die LVH zunehmend mit einer Reduktion des GLS und GRS korreliert. [209]

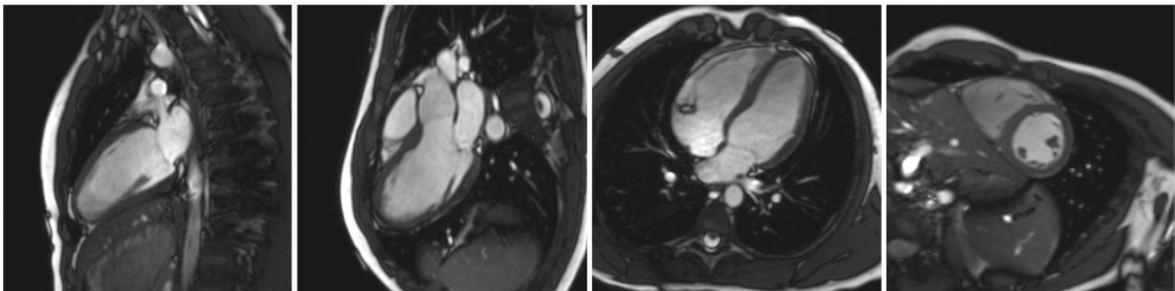


Abbildung 27: Diastolische Bilder aus Cine-Serien von einem Athlete's Heart (>4h Ausdauertraining/Tag). Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

Late Gadolinium Enhancement

Grundsätzlich ist mit dem Athlete's Heart kein LGE assoziiert (Abbildung 28). Extrem trainierte Ausdauersportler*innen zeigten allerdings verglichen zu Nichtsportlern*innen eine zehnfache Erhöhung des Vorkommens von LGE im Herz-MRT. [210] Wilson et al. beobachtete, dass bei 50% der asymptomatischen Ausdauersportler*innen ein LGE Muster im Herz-MRT vorhanden ist. [211] Diese Ergebnisse lassen einen Zusammenhang von Ausdauersport und Myokardfibrose vermuten. Worauf dieser beruht ist unklar. [211] LGE im LV wird beim Athlete's Heart vorwiegend in den subepikardialen sowie mitmyokardialen Segmenten beobachtet. In 89%

der Patienten*innen mit LGE wurden im 24h EKG auch Abnormalitäten gefunden.
[212]

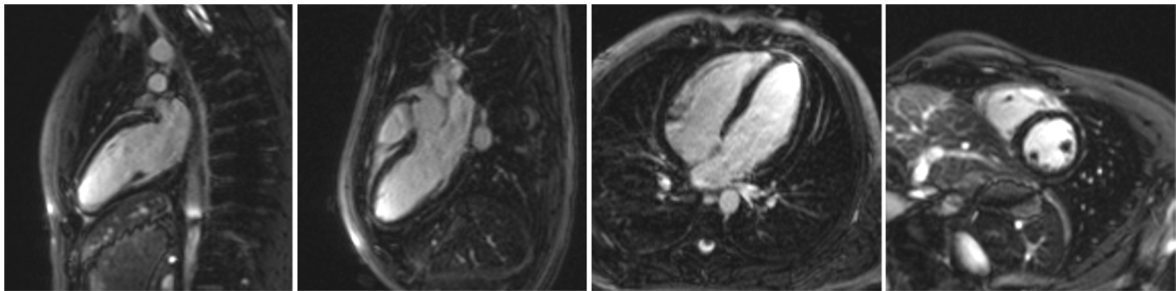


Abbildung 28: Late Gadolinium Enhancement (LGE) bei einem Athlete´s Heart (>4h Ausdauer-sport/Tag) ohne Kontrastmittelanreicherung. Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

T1-, T2-Mapping, ECV

Eine Studie zeigte durchaus erhöhte T2 Relaxationszeiten ohne andere MRT Ödemmarker bei Marathonläufern*innen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Das deutet auf eine strukturelle Veränderung ohne signifikante fokale oder globale Fibrose bei Marathonläufer*innen hin. [72, 213] T1 Relaxationszeiten können beim Athlete´s Heart erhöht sein oder erniedrigt sein. [214, 215] Erniedrigte T1- und ECV-Werte (Abbildung 29) wurden von McDiarmid et al. als Hinweis für eine erhöhte Myozytenmasse in einem Bildpunkt interpretiert. [215] Domenech-Ximenes et al. hat beobachtet, dass das Vorliegen von fokalem LGE Muster mit höheren ECV Werten korreliert. [210]

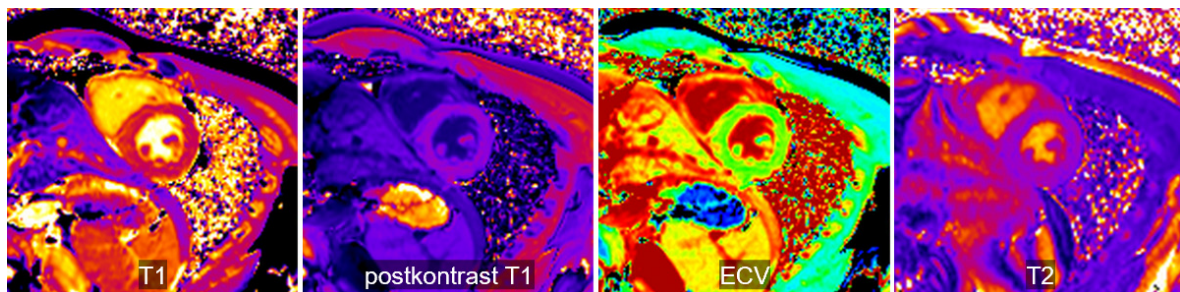


Abbildung 29: Myokardiale native T1-, postkontrast T1-, extrazelluläre Volumen (ECV)- und T2-Maps bei Athlete´s Heart (>4h Ausdauersport/Tag). Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

3.5.4 Fallvignette Athlete's Heart

Anamnese: Patient, 29a männlich, beschwerdefrei kommt zur Abklärung einer unklaren LVH nach auffälligem EKG bei der Polizeiaufnahme-Untersuchung sowie Zeichen einer nicht obstruktiven HCM in der TTE.

Vorbefunde: Z.n. ausgeprägter sportlicher Trainingsbelastung (Kraft- und Ausdauersport) ab dem 12. Lebensjahr und Reduzierung dieser im Jahr zuvor
24h-EKG unauffällig
Arterieller Hypertonus mit Lisinopril (5mg) eingestellt

Fragestellung: V.a. HCM

Maximale Wanddicke

septal= 12 mm
inferior= 11 mm
lateral= 11 mm
anterior= 9 mm

LV Funktion

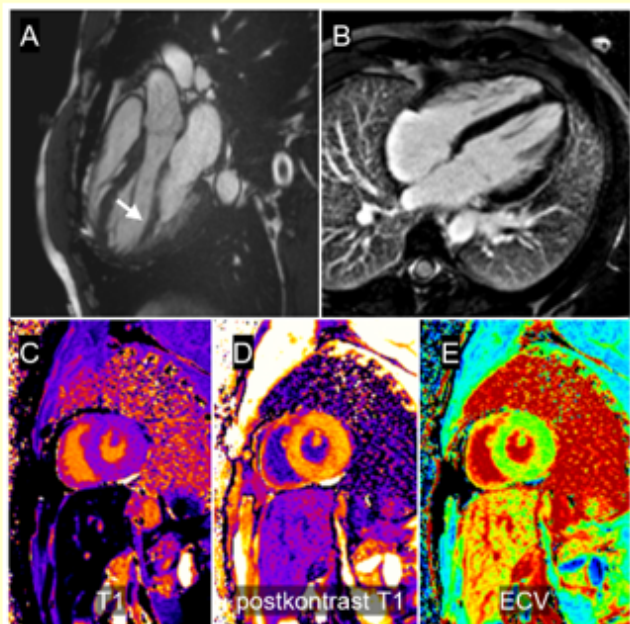
EDV= 146 ml, ESV= 61 ml, SV= 86 ml,
EF= 58%, LVM= 151 g

Mapping

Normale T1 und T2 Zeiten
Kein Nachweis eines myokardialen
Ödems

Spezielle Befunde

Prominenter vorderer Papillarmuskel untypisch lang bis ans vordere Mitralsegel heranreichend
Kein Nachweis myokardialer Narben mittels LGE



Panel A: Enddiastolisches Cine-Bild im 3-Kammerblick mit normaler Wanddicke (1,2 cm) mit verdicktem Papillarmuskel (Pfeil). **Panel B:** LGE im 4-Kammerblick ohne regionale Kontrastmittelanreicherung. **Panel C:** Natives T1-Map (1,5 Tesla). **Panel D:** Postkontrast T1-Map. **Panel E:** ECV-Map (Hämatokrit = 46%). Bilder aus der Falldatenbank der Universitätsklinik für Radiologie, klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik der Medizinische Universität Graz.

Zusammenfassung: Das Herz-MRT zeigt in erster Linie ein Sportlerherz.

Weiteres Vorgehen: Genetische HCM Testung negativ.
Keine weiteren Empfehlungen.

4. Diskussion

Die LVH ist ein in der Bildgebung häufiges Krankheitsbild, wobei die Differentialdiagnose der zugrundeliegenden Krankheit aufgrund der Vielzahl der möglichen Ätiologien schwierig ist. Herz-MRT Techniken ermöglichen neben der umfassenden quantitativen Beschreibung der kardialen und myokardialen Funktion eine Beurteilung globaler und regionaler morphologischer Veränderungen des Herzmuskels, sowie myokardiales Relaxationszeit-Mapping als quantitatives Verfahren zur Charakterisierung des hypertrophen Herzmuskels, welches zunehmend an Bedeutung gewinnt.

Anatomische und geometrische Veränderungen des LV Myokards, wie etwa die myokardiale Masse und die maximale Wanddicke können sehr genau und reproduzierbar aus diastolischen Phasen von Cine-Aufnahmen analysiert werden. Die mit hoher räumlicher Auflösung akquirierten Bildserien erlauben die Auswertung der Wanddicke in allen myokardialen Segmenten, wobei sich Trabekel und Papillarmuskel aufgrund des guten Kontrasts zwischen Herzmuskel und Blut gut abgrenzen lassen. Damit eignet sich Herz-MRT über die Diagnose einer LVH hinaus auch zur Differenzierung einer Hypertrabekularisierung des LV Myokards, einer Non-Compaction Kardiomyopathie, oder kardialen Massen (Abbildung 30). In diesem Fall ist die Herz-MRT der Echokardiographie überlegen. [216, 217]

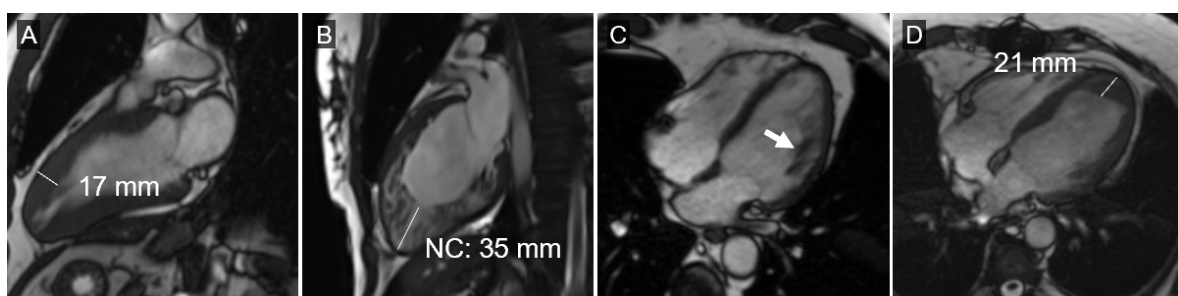
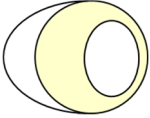
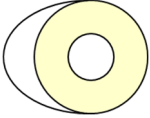
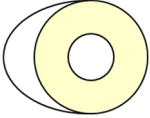
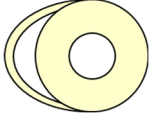
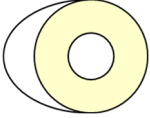
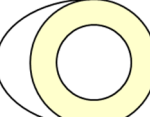


Abbildung 30: Darstellung einer linksventrikulären apikalen HCM (A), Non-Compaction Kardiomyopathie (B), Hypertrabekularisierung (Pfeil) des linksventrikulären Myokards (C), und eines apikalen Thrombus (D) in Herz-MRT Cine-Serien.

Die charakteristischen geometrischen Veränderungen des LV Myokards bei verschiedensten Ätiologien der LVH sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Wenngleich die Diagnose einer LVH mit hoher Genauigkeit aus Cine-Serien gestellt werden kann, ist eine Differentialdiagnose auf Basis von Cine-Serien limitiert.

Tabelle 4: Übersicht über geometrischen Veränderungen in unterschiedlichen Ätiologien der linksventrikulären Hypertrophie (LVH) aus Herz-MRT Cine-Serien.

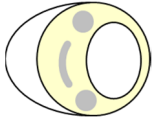
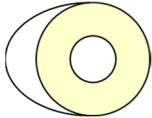
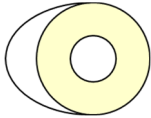

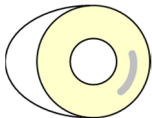

Ätiologie	Geometrische Veränderungen
HCM	 <p>Diastolische Wanddicke > 15 mm in einem oder mehreren myokardialen Segmenten Häufigste Form: asymmetrische septale LVH Selten: konzentrische oder apikale LVH Vermehrtes Auftreten von myokardialen Krypten Signalauslöschung im LVOT bei obstruktiver HCM</p>
Hypertension	 <p>Konzentrische LVH Diastolische Wanddicke häufig < 15 mm</p>
AST	 <p>Konzentrische oder asymmetrische LVH</p>
Amyloidose	 <p>Konzentrische LVH und RVH. Häufig: Bi-atriale Dilatation und Perikarderguss</p>
AFD	 <p>Konzentrische LVH Selten: asymmetrische septale LVH und RVH</p>
Athlete's Heart	 <p>Konzentrische LVH Diastolische Wanddicke häufig 13-15 mm. Häufig: LV Dilatation (LV Durchmesser > 54 mm)</p>

Mit der Implementierung von Artificial-Intelligence (AI) basierten Segmentierungsalgorithmen kann die Auswertung der LV Wanddicke automatisiert erfolgen, dies führt zur Vereinfachung der segmentweisen Beurteilung der maximalen Wanddicke in der klinischen Routine. [218–220] In einer rezenten Studie entwickelte Budai et al. aus Cine-Serien von 234 gesunden Probanden*innen und 428 Patienten*innen mit LVH einen Machine-Learning basierten Algorithmus, der die Machbarkeit einer automatischen Klassifizierung der LVH untersucht. [221] Die Autoren zeigten, dass eine derartige Auswertung das Potential hat, die Individualisierung von Herz-MRT Untersuchungsprotokollen während der

Untersuchung zu vereinfachen und die Auswertezeit zu reduzieren. Die Zahl der untersuchten Fälle ist bisher allerdings noch zu gering um eine Differentialdiagnose mit ausreichender diagnostischer Genauigkeit zu ermöglichen.

Das LGE stellt ein etabliertes nicht-invasives Verfahren zur Diagnose von regionaler Myokardfibrose und Nekrose dar, welches, auf Basis des LGE-Verteilungsmusters, die Differenzierung von unterschiedlichen Myokarderkrankungen erlaubt. Charakteristische LGE-Verteilungsmuster werden bei HCM, kardialer Amyloidose, und AFD beobachtet, allerdings treten vor allem in frühen Krankheitsstadien LGE negative Befunde auf, wodurch eine Differentialdiagnose zu diesem Zeitpunkt erschwert bis unmöglich ist. In Tabelle 5 sind die typischen LGE-Verteilungsmuster unterschiedlicher Ätiologien der LVH zusammengefasst.

Tabelle 5: Übersicht über Late Gadolinium Enhancement (LGE) Verteilungsmuster unterschiedlicher Ätiologien der linksventrikulären Hypertrophie (LVH). LV, linker Ventrikel; RV, rechter Ventrikel.

Ätiologie	Geometrische Veränderungen
HCM	 <p>LGE in 50-65% der Patienten*innen Fokales LGE an den ventrikulären Insertionspunkten Fokales & diffuses LGE in Segmenten mit LVH</p>
Hypertension	 <p>Typisch kein LGE oder nicht-spezifisches mitmyokardiales LGE</p>
AST	 <p>Typisch kein LGE oder nicht-spezifisches mitmyokardiales LGE</p>
Amyloidose	 <p>Globales subendokardiales bis transmurales LGE (ohne Assoziation zu Koronarperfusionsterritorien) Häufig: Veränderte Gadolinium-Kinetik mit Inversion des Myokards und Bluts Häufig: bi-ventrikuläres und bi-atriales LGE</p>
AFD	 <p>Basal inferolaterales mitmyokardiales LGE (in 50% der Fälle)</p>
Athlete's Heart	 <p>Konzentrische LVH (diastolische Wanddicke häufig < 13-15 mm). Häufig: LV Dilatation (LV Durchmesser > 54 mm)</p>

Die zentralen Limitationen des LGE in der Differentialdiagnose der LVH sind, dass es nicht möglich ist globale und diffuse Myokardveränderungen von normalem Myokard zu unterscheiden und dass Signalintensitäten zwischen Patienten*innen sowie bei Follow-Up Untersuchungen nicht verglichen werden können.

Diese Limitationen werden mit Herz-MRT Relaxationszeit-Mapping Techniken überwunden. In Segmenten mit Myokardfibrose oder Nekrose sind die native T1-Zeit sowie das ECV erhöht (siehe Kapitel 1.2.5). Eine Erhöhung von myokardialen nativen T1- und T2-Zeiten hingegen wird als Hinweis auf Myokardödem interpretiert. Wie in den Leitlinien der SCMR dargestellt wird, erlaubt natives T1-Mapping zusammen mit ECV-Mapping, mit hoher diagnostischer Genauigkeit, die Differentialdiagnose bei LVH von kardialer Amyloidose (mit stark erhöhten globalen myokardialen nativen T1- und ECV-Werten) und Morbus Fabry (mit erniedrigten nativen T1-Werten) [26]. Eine Zusammenfassung von beobachteten Veränderungen myokardialer Relaxationszeiten verschiedenster Ätiologien einer LVH ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Übersicht über myokardiale T1- und T2-Relaxationszeiten und ECV unterschiedlicher Ätiologien der linksventrikulären Hypertrophie (LVH). Die Anzahl der Pfeile repräsentiert die Stärke der Veränderung. ↔, unverändert im Vergleich zu Normalwerten. LGE, Late Gadolinium Enhancement. Graduierung nach Reiter und Burrage et al.[28, 222].

Ätiologie	Native T1 Zeit	ECV	T2 Zeit
HCM	in Segmenten mit LVH ↑	in Segmenten mit LVH ↑	in Segmenten mit LVH ↔ / ↑
Hypertension	global ↔ / ↑	global ↔ / ↑	global ↔
AST	global ↑	global ↑	global ↔
Amyloidose	global ↑↑↑	global ↑↑↑	global ATTR: ↑ AL: ↑↑
AFD	global ↓↓ in LGE: ↔	global ↔ in LGE: ↑	global ↔ / ↑
Athlete's Heart	global ↔ / ↓	global ↔ / ↓	global ↔ / ↓

Über die Differenzierung von Amyloidose und AFD hinaus ist das differentialdiagnostische Potential globaler oder regionaler Veränderungen myokardialer Relaxationszeiten eingeschränkt, da sich die Mittelwerte vieler Ätiologien der LVH im Rahmen ihrer Standardabweichungen überlappen. [223]

Aktuelle Studien versuchen mittels radiomischer Texturanalysen von parametrischen Maps neue Parameter zur Differentialdiagnose der LVH zu finden, wobei hierfür Charakteristika aus der räumlichen Anordnung von Bildpunkten und benachbarten Bildpunkten extrahiert und analysiert werden. [224–228] Die ersten Ergebnisse sind vielversprechend, allerdings derzeit noch durch zu geringe Studienzahlen und untersuchten Texturen belegbar. Wenngleich das differentialdiagnostische Potential einzelner Herz-MRT Techniken limitiert ist, so kann die diagnostische Genauigkeit bei einer multiparametrischen Analyse von Cine-Serien (mit der Auswertung volumetrischen Funktionsparameter und/oder myokardialer Strains), LGE Serien (mit quantitativer Auswertung des Fibrose/Nekrose-Volumens), und Relaxationszeit-Maps signifikant erhöht werden. [229–231] Machine-Learning basierte Algorithmen stellen neue Techniken dar, um die LVH mittels Herz-MRT automatisiert zu charakterisieren. Satriano et al. zeigten, dass ein neuronales Netzwerk, welches mittels Herz-MRT 3D Feature-Tracking Strain Daten trainiert wurde, HCM von kardialer Amyloidose, Anderson Fabry Krankheit und hypertensiver Hypertrophie differenzieren kann. [232] Darüber hinaus dienen Herz-MRT Daten in neuen, Machine-Learning basierten Algorithmen, als Referenz um LVH aus EKG und klinischen Parametern vorherzusagen. [233, 234]

5. Literaturverzeichnis

1. Gjesdal O, Bluemke DA, Lima JA (2011) Cardiac remodeling at the population level—risk factors, screening, and outcomes. *Nat Rev Cardiol* 8:673–685. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.154>
2. Kubo T, Kitaoka H (2017) Imaging of Left Ventricular Hypertrophy: a Practical Utility for Differential Diagnosis and Assessment of Disease Severity. *Curr Cardiol Rep* 19:65. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0875-5>
3. Aguiar Rosa S, Thomas B, Pieroni M, et al (2022) Role of cardiovascular magnetic resonance in the clinical evaluation of left ventricular hypertrophy: a 360° panorama. *Int J Cardiovasc Imaging* 39:793–809. <https://doi.org/10.1007/s10554-022-02774-x>
4. Fulton N, Rajiah P (2017) Utility of magnetic resonance imaging in the evaluation of left ventricular thickening. *Insights Imaging* 8:279–293. <https://doi.org/10.1007/s13244-017-0549-2>
5. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al (2023) 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 44:3503–3626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
6. Authors/Task Force Members:, McDonagh TA, Metra M, et al (2022) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 24:4–131. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2333>
7. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, et al (2020) Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 22:17. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00607-1>
8. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al (2020) Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update : Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 22:19. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00610-6>
9. Wu X, Tang L, Li W, et al (2023) Feasibility of accelerated non-contrast-enhanced whole-heart bSSFP coronary MR angiography by deep learning-constrained compressed sensing. *Eur Radiol*. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-09740-8>
10. Lin L, Li Y, Wang J, et al (2023) Free-breathing cardiac cine MRI with compressed sensing real-time imaging and retrospective motion correction:

clinical feasibility and validation. *Eur Radiol* 33:2289–2300. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-09210-7>

11. Altmann S, Halfmann MC, Abidoye I, et al (2021) Compressed sensing acceleration of cardiac cine imaging allows reliable and reproducible assessment of volumetric and functional parameters of the left and right atrium. *Eur Radiol* 31:7219–7230. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-07830-z>
12. McElroy S, Ferrazzi G, Nazir MS, et al (2022) Simultaneous multislice steady-state free precession myocardial perfusion with full left ventricular coverage and high resolution at 1.5 T. *Magn Reson Med* 88:663–675. <https://doi.org/10.1002/mrm.29229>
13. Van Der Velde N, Hassing HC, Bakker BJ, et al (2021) Improvement of late gadolinium enhancement image quality using a deep learning–based reconstruction algorithm and its influence on myocardial scar quantification. *Eur Radiol* 31:3846–3855. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07461-w>
14. Holtstiege V, Meier C, Bietenbeck M, et al (2020) Clinical experience regarding safety and diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance in patients with a subcutaneous implanted cardioverter/defibrillator (S-ICD) at 1.5 T. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 22:35. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00626-y>
15. Olivieri LJ, Cross RR, O'Brien KE, et al (2015) Optimized protocols for cardiac magnetic resonance imaging in patients with thoracic metallic implants. *Pediatr Radiol* 45:1455–1464. <https://doi.org/10.1007/s00247-015-3366-0>
16. Uhlig J, Al-Bourini O, Salgado R, et al (2020) Gadolinium-based Contrast Agents for Cardiac MRI: Use of Linear and Macrocyclic Agents with Associated Safety Profile from 154 779 European Patients. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2:e200102. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200102>
17. Rogosnitzky M, Branch S (2016) Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms. *BioMetals* 29:365–376. <https://doi.org/10.1007/s10534-016-9931-7>
18. Coelho-Filho OR, Rickers C, Kwong RY, Jerosch-Herold M (2013) MR myocardial perfusion imaging. *Radiology* 266:701–715. <https://doi.org/10.1148/radiol.12110918>
19. Jenista ER, Wendell DC, Azevedo CF, et al (2023) Revisiting how we perform late gadolinium enhancement CMR: insights gleaned over 25 years of clinical practice. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 25:18. <https://doi.org/10.1186/s12968-023-00925-0>
20. Davies J, Siebenhandl-Wolff P, Tranquart F, et al (2022) Gadolinium: pharmacokinetics and toxicity in humans and laboratory animals following contrast agent administration. *Arch Toxicol* 96:403–429. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03189-8>

21. Daftari Besheli L, Aran S, Shaqdan K, et al (2014) Current status of nephrogenic systemic fibrosis. *Clin Radiol* 69:661–668. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2014.01.003>
22. Kawel-Boehm N, Hetzel SJ, Ambale-Venkatesh B, et al (2020) Reference ranges (“normal values”) for cardiovascular magnetic resonance (CMR) in adults and children: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 22:87. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00683-3>
23. Kawel N, Turkbey EB, Carr JJ, et al (2012) Normal left ventricular myocardial thickness for middle-aged and older subjects with steady-state free precession cardiac magnetic resonance: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 5:500–508. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.973560>
24. Almutairi HM, Boubertakh R, Miquel ME, Petersen SE (2017) Myocardial deformation assessment using cardiovascular magnetic resonance-feature tracking technique. *Br J Radiol* 90:20170072. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170072>
25. Shah DJ, Judd RM, Kim RJ (2005) Technology insight: MRI of the myocardium. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2:597–605; quiz 606. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio0352>
26. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al (2017) 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 Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 19:75. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0389-8>
27. Reiter G, Reiter C, Kräuter C, et al (2018) Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 1: Aspects of acquisition and evaluation. *Eur J Radiol* 109:223–234. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.10.011>
28. Reiter U, Reiter C, Kräuter C, et al (2018) Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 2: Diagnostic potential and applications. *Eur J Radiol* 109:235–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.10.013>
29. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al (2017) 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* 19:75. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0389-8>
30. Reiter U, Reiter C, Kräuter C, et al (2020) Quantitative Clinical Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr* 192:246–256. <https://doi.org/10.1055/a-0999-5716>

31. Jerosch-Herold M (2010) Quantification of myocardial perfusion by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 12:57. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-57>
32. Gerber BL, Raman SV, Nayak K, et al (2008) Myocardial first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance: history, theory, and current state of the art. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 10:18. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-10-18>
33. Kellman P, Arai AE (2007) Imaging sequences for first pass perfusion --a review. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 9:525–537. <https://doi.org/10.1080/10976640601187604>
34. Lak HM, Ranka S, Goyal A (2023) Pharmacologic Stress Testing. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)
35. Nayak KS, Nielsen J-F, Bernstein MA, et al (2015) Cardiovascular magnetic resonance phase contrast imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 17:71. <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0172-7>
36. Gatehouse PD, Keegan J, Crowe LA, et al (2005) Applications of phase-contrast flow and velocity imaging in cardiovascular MRI. *Eur Radiol* 15:2172–2184. <https://doi.org/10.1007/s00330-005-2829-3>
37. Nayak KS, Nielsen J-F, Bernstein MA, et al (2015) Cardiovascular magnetic resonance phase contrast imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 17:71. <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0172-7>
38. Chou C, Chin MT (2021) Pathogenic Mechanisms of Hypertrophic Cardiomyopathy beyond Sarcomere Dysfunction. *Int J Mol Sci* 22:8933. <https://doi.org/10.3390/ijms22168933>
39. Maron BJ (2018) Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 379:655–668. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1710575>
40. Teekakirikul P, Zhu W, Huang HC, Fung E (2019) Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Genetics and Management. *Biomolecules* 9:878. <https://doi.org/10.3390/biom9120878>
41. Tuohy CV, Kaul S, Song HK, et al (2020) Hypertrophic cardiomyopathy: the future of treatment. *Eur J Heart Fail* 22:228–240. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1715>
42. Shah M (2017) Hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young* 27:S25–S30. <https://doi.org/10.1017/S1047951116002195>
43. Varma PK, Neema PK (2014) Hypertrophic cardiomyopathy: part 1 - introduction, pathology and pathophysiology. *Ann Card Anaesth* 17:118–124. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.129841>

44. Kogut J, Popjes ED (2020) Hypertrophic Cardiomyopathy 2020. *Curr Cardiol Rep* 22:154. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01381-3>
45. Zampieri M, Berteotti M, Ferrantini C, et al (2021) Pathophysiology and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: New Perspectives. *Curr Heart Fail Rep* 18:169–179. <https://doi.org/10.1007/s11897-021-00523-0>
46. Hensley N, Dietrich J, Nyhan D, et al (2015) Hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Anesth Analg* 120:554–569. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000538>
47. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, et al (2014) 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 35:2733–2779. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>
48. Leiner T, Bogaert J, Friedrich MG, et al (2020) SCMR Position Paper (2020) on clinical indications for cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 22:76. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00682-4>
49. Moon JCC (2004) Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart* 90:645–649. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.014969>
50. Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, et al (2009) Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 54:220–228. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.006>
51. Soler R, Méndez C, Rodríguez E, et al (2018) Phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy. An illustrative review of MRI findings. *Insights Imaging* 9:1007–1020. <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0656-8>
52. Olivetto I, Maron BJ, Appelbaum E, et al (2010) Spectrum and clinical significance of systolic function and myocardial fibrosis assessed by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 106:261–267. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.03.020>
53. Deva DP, Williams LK, Care M, et al (2013) Deep basal inferoseptal crypts occur more commonly in patients with hypertrophic cardiomyopathy due to disease-causing myofilament mutations. *Radiology* 269:68–76. <https://doi.org/10.1148/radiol.13122344>
54. Germans T, Wilde AAM, Dijkmans PA, et al (2006) Structural abnormalities of the inferoseptal left ventricular wall detected by cardiac magnetic resonance imaging in carriers of hypertrophic cardiomyopathy mutations. *J Am Coll Cardiol* 48:2518–2523. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.036>
55. Harrigan CJ, Appelbaum E, Maron BJ, et al (2008) Significance of papillary muscle abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance in

hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 101:668–673.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.10.032>

56. Patel P, Dhillon A, Popovic ZB, et al (2015) Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients Without Severe Septal Hypertrophy: Implications of Mitral Valve and Papillary Muscle Abnormalities Assessed Using Cardiac Magnetic Resonance and Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 8:e003132.
<https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.003132>
57. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, et al (2008) Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 118:1541–1549.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.781401>
58. Minami Y, Kajimoto K, Terajima Y, et al (2011) Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 57:2346–2355. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.033>
59. Qin L, Zhu S, Liu P, et al (2023) Additional prognostic values of strain and strain rate over late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy patients. *Int J Cardiol* 370:427–434.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.10.174>
60. Palmisano V, Cossa S, Esposito A, et al (2022) Obstructive and Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Differences in Global and Segmental Myocardial Strain by Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking. *J Thorac Imaging* 37:49–57.
<https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000612>
61. De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, et al (2009) Delayed-enhanced cardiac MRI for differentiation of Fabry's disease from symmetric hypertrophic cardiomyopathy. *AJR Am J Roentgenol* 192:W97-102.
<https://doi.org/10.2214/AJR.08.1201>
62. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, et al (2009) Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol* 53:284–291. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.064>
63. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, et al (2014) Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 130:484–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094>
64. Weng Z, Yao J, Chan RH, et al (2016) Prognostic Value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 9:1392–1402.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.02.031>
65. Castelo A, Rosa SA, Fiarresga A, et al (2022) Late gadolinium enhancement in the left ventricular wall is associated with atrial fibrillation in patients with

- hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* 38:2733–2741. <https://doi.org/10.1007/s10554-022-02642-8>
66. Avanesov M, Münch J, Weinrich J, et al (2017) Prediction of the estimated 5-year risk of sudden cardiac death and syncope or non-sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy using late gadolinium enhancement and extracellular volume CMR. *Eur Radiol* 27:5136–5145. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4869-x>
 67. Kato S, Nakamori S, Bellm S, et al (2016) Myocardial Native T1 Time in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 118:1057–1062. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.07.010>
 68. Peng W-L, Zhang T-J, Shi K, et al (2022) Automatic machine learning based on native T1 mapping can identify myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Radiol* 32:1044–1053. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08228-7>
 69. Swoboda PP, McDiarmid AK, Erhayiem B, et al (2016) Assessing Myocardial Extracellular Volume by T1 Mapping to Distinguish Hypertrophic Cardiomyopathy From Athlete’s Heart. *J Am Coll Cardiol* 67:2189–2190. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.054>
 70. Abdel-Aty H, Cocker M, Strohm O, et al (2008) Abnormalities in T2-weighted cardiovascular magnetic resonance images of hypertrophic cardiomyopathy: regional distribution and relation to late gadolinium enhancement and severity of hypertrophy. *J Magn Reson Imaging JMRI* 28:242–245. <https://doi.org/10.1002/jmri.21381>
 71. Amano Y, Aita K, Yamada F, et al (2015) Distribution and Clinical Significance of High Signal Intensity of the Myocardium on T2-Weighted Images in 2 Phenotypes of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Comput Assist Tomogr* 39:951–955. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000296>
 72. O’Brien AT, Gil KE, Varghese J, et al (2022) T2 mapping in myocardial disease: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 24:33. <https://doi.org/10.1186/s12968-022-00866-0>
 73. Huang L, Ran L, Zhao P, et al (2019) MRI native T1 and T2 mapping of myocardial segments in hypertrophic cardiomyopathy: tissue remodeling manifested prior to structure changes. *Br J Radiol* 92:20190634. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190634>
 74. Panting JR, Gatehouse PD, Yang G-Z, et al (2002) Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 346:1948–1953. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012369>
 75. Calabretta R, Kokomani A, Fumagalli C, et al (2022) Evaluation of stress myocardial blood flow patterns in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 29:1946–1951. <https://doi.org/10.1007/s12350-022-02911-y>

76. Kim EK, Lee S-C, Chang S-A, et al (2020) Prevalence and clinical significance of cardiovascular magnetic resonance adenosine stress-induced myocardial perfusion defect in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 22:30. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00623-1>
77. Petersen SE, Jerosch-Herold M, Hudsmith LE, et al (2007) Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: new insights from multiparametric magnetic resonance imaging. *Circulation* 115:2418–2425. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.657023>
78. Hughes RK, Camaioni C, Augusto JB, et al (2021) Myocardial Perfusion Defects in Hypertrophic Cardiomyopathy Mutation Carriers. *J Am Heart Assoc* 10:e020227. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020227>
79. Shen H, Dong S-Y, Ren M-S, Wang R (2022) Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: From bench to bedside. *Front Cardiovasc Med* 9:949294. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.949294>
80. Chiribiri A, Leuzzi S, Conte MR, et al (2015) Rest perfusion abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with myocardial fibrosis and risk factors for sudden cardiac death. *Clin Radiol* 70:495–501. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2014.12.018>
81. Muresan ID, Agoston-Coldea L (2021) Phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy: genetics, clinics, and modular imaging. *Heart Fail Rev* 26:1023–1036. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09931-1>
82. Aboulhosn J, Child JS (2006) Left Ventricular Outflow Obstruction: Subaortic Stenosis, Bicuspid Aortic Valve, Supravalvar Aortic Stenosis, and Coarctation of the Aorta. *Circulation* 114:2412–2422. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592089>
83. Masri A, Sherrid MV, Choudhury L, et al (2023) AFICAMTEN IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC NON-OBSTRUCTIVE HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY (REDWOOD-HCM COHORT 4). *J Am Coll Cardiol* 81:609. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(23\)01053-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(23)01053-7)
84. Li Y, Liu X, Yang F, et al (2021) Prognostic value of myocardial extracellular volume fraction evaluation based on cardiac magnetic resonance T1 mapping with T1 long and short in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Radiol* 31:4557–4567. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07650-7>
85. Nadruz W (2015) Myocardial remodeling in hypertension. *J Hum Hypertens* 29:1–6. <https://doi.org/10.1038/jhh.2014.36>
86. Abecasis J, Gomes Pinto D, Ramos S, et al (2021) Left Ventricular Remodeling in Degenerative Aortic Valve Stenosis. *Curr Probl Cardiol* 46:100801. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.100801>

87. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM (2021) Arterial hypertension. *Lancet Lond Engl* 398:249–261. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00221-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00221-X)
88. Lovic D, Erdine S, Catakoğlu AB (2014) How to estimate left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg AKD Anatol J Cardiol* 14:389–395. <https://doi.org/10.5152/akd.2014.5115>
89. Lovic D, Narayan P, Pittaras A, et al (2017) Left ventricular hypertrophy in athletes and hypertensive patients. *J Clin Hypertens Greenwich Conn* 19:413–417. <https://doi.org/10.1111/jch.12977>
90. Jekell A, Nilsson PM, Kahan T (2018) Treatment of Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy. *Curr Pharm Des* 24:4391–4396. <https://doi.org/10.2174/1381612825666181203092918>
91. World Health Organization (2022) World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. In: World Health Organization. Geneva
92. Slivnick J, Lampert BC (2019) Hypertension and Heart Failure. *Heart Fail Clin* 15:531–541. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.06.007>
93. Nwabuo CC, Vasan RS (2020) Pathophysiology of Hypertensive Heart Disease: Beyond Left Ventricular Hypertrophy. *Curr Hypertens Rep* 22:11. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-1017-9>
94. Stassen J, Ewe SH, Hirasawa K, et al (2022) Left ventricular remodelling patterns in patients with moderate aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 23:1326–1335. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac018>
95. Shenasa M, Shenasa H (2017) Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death. *Int J Cardiol* 237:60–63. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.002>
96. Tadic M, Cuspidi C, Marwick TH (2022) Phenotyping the hypertensive heart. *Eur Heart J* 43:3794–3810. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac393>
97. Hoey ETD, Pakala V, Teoh JK, Simpson H (2014) The role of imaging in hypertensive heart disease. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc* 23:85–92. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1370885>
98. Bohbot Y, Renard C, Manrique A, et al (2020) Usefulness of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 13:e010356. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.010356>
99. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 39:3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

100. Schumann CL, Jaeger NR, Kramer CM (2019) Recent Advances in Imaging of Hypertensive Heart Disease. *Curr Hypertens Rep* 21:3. <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0910-6>
101. Pichler G, Redon J, Martínez F, et al (2020) Cardiac magnetic resonance-derived fibrosis, strain and molecular biomarkers of fibrosis in hypertensive heart disease. *J Hypertens* 38:2036–2042. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002504>
102. Mavrogeni S, Katsi V, Vartela V, et al (2017) The emerging role of Cardiovascular Magnetic Resonance in the evaluation of hypertensive heart disease. *BMC Cardiovasc Disord* 17:132. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0556-8>
103. Bing R, Cavalcante JL, Everett RJ, et al (2019) Imaging and Impact of Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 12:283–296. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.026>
104. Li L, Chen X, Yin G, et al (2020) Early detection of left atrial dysfunction assessed by CMR feature tracking in hypertensive patients. *Eur Radiol* 30:702–711. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06397-0>
105. de Marvao A, Dawes TJW, Shi W, et al (2015) Precursors of Hypertensive Heart Phenotype Develop in Healthy Adults: A High-Resolution 3D MRI Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 8:1260–1269. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.08.007>
106. Sarnecki J, Obrycki Ł, Feber J, et al (2022) Isolated systolic hypertension is associated with increased left ventricular mass index and aortic stiffness in adolescents: a cardiac magnetic resonance study. *J Hypertens* 40:985–995. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003101>
107. Kuruvilla S, Janardhanan R, Antkowiak P, et al (2015) Increased extracellular volume and altered mechanics are associated with LVH in hypertensive heart disease, not hypertension alone. *JACC Cardiovasc Imaging* 8:172–180. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.09.020>
108. Gaasch WH, Aurigemma GP (2015) CMR imaging of extracellular volume and myocardial strain in hypertensive heart disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 8:181–183. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.12.002>
109. Chen H, Brunner FJ, Özden C, et al (2023) Left ventricular myocardial strain responding to chronic pressure overload in patients with resistant hypertension evaluated by feature-tracking CMR. *Eur Radiol*. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-09595-z>
110. Niu J, Zeng M, Wang Y, et al (2020) Sensitive marker for evaluation of hypertensive heart disease: extracellular volume and myocardial strain. *BMC Cardiovasc Disord* 20:292. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01553-7>
111. Michalski B, Dweck MR, Marsan NA, et al (2020) The evaluation of aortic stenosis, how the new guidelines are implemented across Europe: a survey

by EACVI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 21:357–362.
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa009>

112. Spath NB, Gomez M, Everett RJ, et al (2019) Global Longitudinal Strain Analysis Using Cardiac MRI in Aortic Stenosis: Comparison with Left Ventricular Remodeling, Myocardial Fibrosis, and 2-year Clinical Outcomes. *Radiol Cardiothorac Imaging* 1:e190027.
<https://doi.org/10.1148/ryct.2019190027>
113. Kim MY, Park EA, Lee W, Lee SP (2020) Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking in Aortic Stenosis: Exploration of Strain Parameters and Prognostic Value in Asymptomatic Patients with Preserved Ejection Fraction. *Korean J Radiol* 21:268–279. <https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0441>
114. Bohl S, Wassmuth R, Abdel-Aty H, et al (2008) 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* 24:597–607. <https://doi.org/10.1007/s10554-008-9300-x>
115. Maltês S, Abecasis J, Santos RR, et al (2023) LGE prevalence and patterns in severe aortic stenosis: When “junctional” means the same. *Int J Cardiol* 378:159–163. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.02.034>
116. Krittayaphong R, Boonyasirinant T, Chaithiraphan V, et al (2010) Prognostic value of late gadolinium enhancement in hypertensive patients with known or suspected coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 26 Suppl 1:123–131. <https://doi.org/10.1007/s10554-009-9574-7>
117. Everett RJ, Tastet L, Clavel M-A, et al (2018) Progression of Hypertrophy and Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis: A Multicenter Cardiac Magnetic Resonance Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 11:e007451.
<https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.007451>
118. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Mueller A-K, Prothmann M, et al (2016) Cardiac Fibrosis in Aortic Stenosis and Hypertensive Heart Disease Assessed by Magnetic Resonance T1 Mapping. *J Heart Valve Dis* 25:527–533
119. Wang J, Zhao H, Wang Y, et al (2018) Native T1 and T2 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in pressure overloaded left and right heart diseases. *J Thorac Dis* 10:2968–2975.
<https://doi.org/10.21037/jtd.2018.04.141>
120. Treibel TA, Zemrak F, Sado DM, et al (2015) Extracellular volume quantification in isolated hypertension - changes at the detectable limits? *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 17:74.
<https://doi.org/10.1186/s12968-015-0176-3>
121. Fehrmann A, Treutlein M, Rudolph T, et al (2018) Myocardial T1 and T2 mapping in severe aortic stenosis: Potential novel insights into the pathophysiology of myocardial remodelling. *Eur J Radiol* 107:76–83.
<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.08.016>

122. Ahn J-H, Kim SM, Park S-J, et al (2016) Coronary Microvascular Dysfunction as a Mechanism of Angina in Severe AS: Prospective Adenosine-Stress CMR Study. *J Am Coll Cardiol* 67:1412–1422. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.013>
123. Bernhardt P, Levenson B, Albrecht A, et al (2007) Detection of cardiac small vessel disease by adenosine-stress magnetic resonance. *Int J Cardiol* 121:261–266. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.11.008>
124. Nitenberg A, Pham I, Antony I, et al (2005) Cardiovascular outcome of patients with abnormal coronary vasomotion and normal coronary arteriography is worse in type 2 diabetes mellitus than in arterial hypertension: a 10 year follow-up study. *Atherosclerosis* 183:113–120. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.02.030>
125. Francone M, Budde RPJ, Bremerich J, et al (2020) CT and MR imaging prior to transcatheter aortic valve implantation: standardisation of scanning protocols, measurements and reporting—a consensus document by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR). *Eur Radiol* 30:2627–2650. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06357-8>
126. Al Musa T, Plein S, Greenwood JP (2016) The role of cardiovascular magnetic resonance in the assessment of severe aortic stenosis and in post-procedural evaluation following transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement. *Quant Imaging Med Surg* 6:259–273. <https://doi.org/10.21037/qims.2016.06.05>
127. Martinez-Naharro A, Baksi AJ, Hawkins PN, Fontana M (2020) Diagnostic imaging of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol* 17:413–426. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0334-7>
128. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN (2016) Systemic amyloidosis. *Lancet Lond Engl* 387:2641–2654. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01274-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01274-X)
129. Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M (2018) Cardiac amyloidosis. *Clin Med Lond Engl* 18:s30–s35. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-s30>
130. Rubin J, Maurer MS (2020) Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annu Rev Med* 71:203–219. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052918-020140>
131. Koh Y (2020) AL amyloidosis: advances in diagnosis and management. *Blood Res* 55:S54–S57. <https://doi.org/10.5045/br.2020.S009>
132. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al (2021) ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2-Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 14:e000029. <https://doi.org/10.1161/HCI.0000000000000029>

133. Ioannou A, Patel RK, Martinez-Naharro A, et al (2023) Tracking Treatment Response in Cardiac Light-Chain Amyloidosis With Native T1 Mapping. *JAMA Cardiol* 8:848. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.2010>
134. Martinez-Naharro A, Abdel-Gadir A, Treibel TA, et al (2018) CMR-Verified Regression of Cardiac AL Amyloid After Chemotherapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 11:152–154. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.02.012>
135. Banypersad SM, Sado DM, Flett AS, et al (2013) Quantification of Myocardial Extracellular Volume Fraction in Systemic AL Amyloidosis: An Equilibrium Contrast Cardiovascular Magnetic Resonance Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 6:34–39. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.978627>
136. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, et al (2021) ATTR Amyloidosis: Current and Emerging Management Strategies. *JACC CardioOncology* 3:488–505. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.006>
137. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, et al (2023) 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 81:1076–1126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.022>
138. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, et al (2017) Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 70:466–477. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.053>
139. Fontana M, Martinez-Naharro A, Chacko L, et al (2021) Reduction in CMR Derived Extracellular Volume With Patisiran Indicates Cardiac Amyloid Regression. *JACC Cardiovasc Imaging* 14:189–199. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.07.043>
140. Retzl R, Mann C, Duca F, et al (2022) Tafamidis treatment delays structural and functional changes of the left ventricle in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* 23:767–780. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab226>
141. Tang CX, Petersen SE, Sanghvi MM, et al (2019) Cardiovascular magnetic resonance imaging for amyloidosis: The state-of-the-art. *Trends Cardiovasc Med* 29:83–94. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.06.011>
142. Chamling B, Drakos S, Bietenbeck M, et al (2021) Diagnosis of Cardiac Involvement in Amyloid A Amyloidosis by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. *Front Cardiovasc Med* 8:757642. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.757642>
143. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, et al (2005) Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 111:186–193. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000152819.97857.9D>
144. Di Bella G, Pizzino F, Minutoli F, et al (2014) The mosaic of the cardiac amyloidosis diagnosis: role of imaging in subtypes and stages of the disease.

145. Cipriani A, De Michieli L, Porcari A, et al (2022) Low QRS Voltages in Cardiac Amyloidosis: Clinical Correlates and Prognostic Value. *JACC CardioOncology* 4:458–470. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.007>
146. Kristen AV, aus dem Siepen F, Scherer K, et al (2015) Comparison of different types of cardiac amyloidosis by cardiac magnetic resonance imaging. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis* 22:132–141. <https://doi.org/10.3109/13506129.2015.1020153>
147. Williams LK, Forero JF, Popovic ZB, et al (2017) Patterns of CMR measured longitudinal strain and its association with late gadolinium enhancement in patients with cardiac amyloidosis and its mimics. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 19:61. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0376-0>
148. Wan K, Sun J, Yang D, et al (2018) Left Ventricular Myocardial Deformation on Cine MR Images: Relationship to Severity of Disease and Prognosis in Light-Chain Amyloidosis. *Radiology* 288:73–80. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018172435>
149. Kuetting DLR, Homsy R, Sprinkart AM, et al (2017) Quantitative assessment of systolic and diastolic function in patients with LGE negative systemic amyloidosis using CMR. *Int J Cardiol* 232:336–341. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.054>
150. Bonderman D, Agis H, Kain R, Mascherbauer J (2016) Amyloid in the heart: an under-recognized threat at the interface of cardiology, haematology, and pathology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17:978–980. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew130>
151. Syed IS, Glockner JF, Feng D, et al (2010) Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 3:155–164. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.09.023>
152. Karamitsos TD, Papanastasiou CA (2020) Cardiac Magnetic Resonance T1 Mapping for Cardiac Amyloidosis: The Best Way Forward. *JACC Cardiovasc Imaging* 13:81–82. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.04.011>
153. Tavoosi A, Yu B, Aghel N, et al (2020) Diagnostic Performance of Abnormal Nulling on Cardiac Magnetic Resonance Imaging Look Locker Inversion Time Sequence in Differentiating Cardiac Amyloidosis Types. *J Thorac Imaging* 35:334–339. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000493>
154. Dungu JN, Valencia O, Pinney JH, et al (2014) CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 7:133–142. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.08.015>

155. Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, et al (2020) Noncontrast Magnetic Resonance for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 13:69–80. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.03.026>
156. Kim JY, Hong YJ, Han K, et al (2021) Regional Amyloid Burden Differences Evaluated Using Quantitative Cardiac MRI in Patients with Cardiac Amyloidosis. *Korean J Radiol* 22:880–889. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0579>
157. Kotecha T, Martinez-Naharro A, Treibel TA, et al (2018) Myocardial Edema and Prognosis in Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 71:2919–2931. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.536>
158. Slivnick JA, Tong MS, Nagaraja HN, et al (2021) Novel Cardiovascular Magnetic Resonance Model to Distinguish Immunoglobulin Light Chain From Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 14:302–304. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.07.030>
159. Ridouani F, Damy T, Tacher V, et al (2018) Myocardial native T2 measurement to differentiate light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis and assess prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 20:58. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0478-3>
160. Perry R, Shah R, Saiedi M, et al (2019) The Role of Cardiac Imaging in the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 12:1230–1242. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.039>
161. Roller FC, Fuest S, Meyer M, et al (2019) Assessment of Cardiac Involvement in Fabry Disease (FD) with Native T1 Mapping. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearned* 191:932–939. <https://doi.org/10.1055/a-0836-2723>
162. Tuttolomondo A, Simonetta I, Riolo R, et al (2021) Pathogenesis and Molecular Mechanisms of Anderson-Fabry Disease and Possible New Molecular Addressed Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci* 22:10088. <https://doi.org/10.3390/ijms221810088>
163. Putko BN, Wen K, Thompson RB, et al (2015) Anderson-Fabry cardiomyopathy: prevalence, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev* 20:179–191. <https://doi.org/10.1007/s10741-014-9452-9>
164. Mallett A, Kearey P, Cameron A, et al (2020) The Ckd. Qld fabRy Epidemiology (aCQuiRE) study protocol: identifying the prevalence of Fabry disease amongst patients with kidney disease in Queensland, Australia. *BMC Nephrol* 21:58. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01717-9>
165. Arends M, Wanner C, Hughes D, et al (2017) Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol* 28:1631–1641. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016090964>
166. Serra W, Marziliano N (2019) Role of cardiac imaging in Anderson-Fabry cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound* 17:1. <https://doi.org/10.1186/s12947-019-0151-5>

167. Caredda G, Bassareo PP, Cherchi MV, et al (2021) Anderson-fabry disease: role of traditional and new cardiac MRI techniques. *Br J Radiol* 94:20210020. <https://doi.org/10.1259/bjr.20210020>
168. Kok K, Zwiers KC, Boot RG, et al (2021) Fabry Disease: Molecular Basis, Pathophysiology, Diagnostics and Potential Therapeutic Directions. *Biomolecules* 11:271. <https://doi.org/10.3390/biom11020271>
169. Miller JJ, Kanack AJ, Dahms NM (2020) Progress in the understanding and treatment of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 1864:129437. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.129437>
170. Tower-Rader A, Jaber WA (2019) Multimodality Imaging Assessment of Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 12:e009013. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009013>
171. Umer M, Kalra DK (2022) Cardiac MRI in Fabry disease. *Front Cardiovasc Med* 9:1075639. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1075639>
172. O'Brien C, Britton I, Karur GR, et al (2020) Left Ventricular Mass and Wall Thickness Measurements Using Echocardiography and Cardiac MRI in Patients with Fabry Disease: Clinical Significance of Discrepant Findings. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2:e190149. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020190149>
173. Lanzillo C, Fedele E, Martino A, et al (2023) Cardiac magnetic resonance in Fabry disease. *Eur Heart J Suppl J Eur Soc Cardiol* 25:C200–C204. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad045>
174. Kozor R, Grieve SM, Tchan MC, et al (2016) Cardiac involvement in genotype-positive Fabry disease patients assessed by cardiovascular MR. *Heart Br Card Soc* 102:298–302. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308494>
175. Thompson RB, Chow K, Khan A, et al (2013) T₁ mapping with cardiovascular MRI is highly sensitive for Fabry disease independent of hypertrophy and sex. *Circ Cardiovasc Imaging* 6:637–645. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000482>
176. Kozor R, Callaghan F, Tchan M, et al (2015) A disproportionate contribution of papillary muscles and trabeculations to total left ventricular mass makes choice of cardiovascular magnetic resonance analysis technique critical in Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 17:22. <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0114-4>
177. Niemann M, Breunig F, Beer M, et al (2010) The right ventricle in Fabry disease: natural history and impact of enzyme replacement therapy. *Heart Br Card Soc* 96:1915–1919. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.204586>
178. Roller FC, Brose A, Richter M, et al (2021) Value of Left Ventricular Feature Tracking Strain Analysis for Detection of Early Cardiac Involvement in Fabry Disease (FD). *J Clin Med* 10:3734. <https://doi.org/10.3390/jcm10163734>

179. Vijapurapu R, Nordin S, Baig S, et al (2019) Global longitudinal strain, myocardial storage and hypertrophy in Fabry disease. *Heart Br Card Soc* 105:470–476. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313699>
180. Weidemann F, Beer M, Kralewski M, et al (2019) Early detection of organ involvement in Fabry disease by biomarker assessment in conjunction with LGE cardiac MRI: results from the SOPHIA study. *Mol Genet Metab* 126:169–182. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.11.005>
181. Moonen A, Lal S, Ingles J, et al (2020) Prevalence of Anderson-Fabry disease in a cohort with unexplained late gadolinium enhancement on cardiac MRI. *Int J Cardiol* 304:122–124. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.12.059>
182. Moon JCC, Sachdev B, Elkington AG, et al (2003) Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 24:2151–2155. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.09.017>
183. Perera K, Kashyap N, Wang K, et al (2023) Integrating Cardiac MRI Imaging and Multidisciplinary Clinical Care is Associated With Improved Outcomes in Patients With Fabry Disease. *Curr Probl Cardiol* 48:101476. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101476>
184. Hanneman K, Karur GR, Wasim S, et al (2020) Left Ventricular Hypertrophy and Late Gadolinium Enhancement at Cardiac MRI Are Associated with Adverse Cardiac Events in Fabry Disease. *Radiology* 294:42–49. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019191385>
185. Nordin S, Kozor R, Bulluck H, et al (2016) Cardiac Fabry Disease With Late Gadolinium Enhancement Is a Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 68:1707–1708. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.741>
186. Sado DM, White SK, Piechnik SK, et al (2013) Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 6:392–398. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.000070>
187. Ponsiglione A, Gambardella M, Green R, et al (2022) Cardiovascular magnetic resonance native T1 mapping in Anderson-Fabry disease: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 24:31. <https://doi.org/10.1186/s12968-022-00859-z>
188. Sado DM, Flett AS, Banypersad SM, et al (2012) Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease. *Heart Br Card Soc* 98:1436–1441. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302346>
189. Oder D, Müntze J, Nordbeck P (2021) Contemporary therapeutics and new drug developments for treatment of Fabry disease: a narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther* 11:683–695. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-743>

190. Van Der Veen SJ, Hollak CEM, Van Kuilenburg ABP, Langeveld M (2020) Developments in the treatment of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 43:908–921. <https://doi.org/10.1002/jimd.12228>
191. Feriozzi S, Hughes DA (2021) New drugs for the treatment of Anderson-Fabry disease. *J Nephrol* 34:221–230. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00721-4>
192. Nordin S, Kozor R, Vijapurapu R, et al (2019) Myocardial Storage, Inflammation, and Cardiac Phenotype in Fabry Disease After One Year of Enzyme Replacement Therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 12:e009430. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009430>
193. Brosnan MJ, Rakhit D (2018) Differentiating Athlete's Heart From Cardiomyopathies - The Left Side. *Heart Lung Circ* 27:1052–1062. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.04.297>
194. Weberruß H, Baumgartner L, Mühlbauer F, et al (2022) Training intensity influences left ventricular dimensions in young competitive athletes. *Front Cardiovasc Med* 9:961979. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.961979>
195. D'Andrea A, La Gerche A, Golia E, et al (2015) Physiologic and pathophysiologic changes in the right heart in highly trained athletes. *Herz* 40:369–378. <https://doi.org/10.1007/s00059-015-4220-8>
196. Abulí M, de la Garza MS, Sitges M (2020) Differentiating Athlete's Heart from Left Ventricle Cardiomyopathies. *J Cardiovasc Transl Res* 13:265–273. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10021-8>
197. Sharma S, Merghani A, Mont L (2015) Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. *Eur Heart J* 36:1445–1453. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv090>
198. Khan AA, Safi L, Wood M (2016) Cardiac Imaging In Athletes. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 12:86–92. <https://doi.org/10.14797/mdcj-12-2-86>
199. Nakamura M, Sadoshima J (2018) Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat Rev Cardiol* 15:387–407. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0007-y>
200. Bjerring AW, Sarvari SI, Edvardsen T, Solberg EE (2021) Should athletes be screened for heart disease? *Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke* 141:. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.21.0491>
201. Siebert DM, Drezner JA (2020) Detection and Management of Heart Disease in Athletes. *Prim Care* 47:19–35. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2019.11.001>
202. Mangold S, Kramer U, Franzen E, et al (2013) Detection of cardiovascular disease in elite athletes using cardiac magnetic resonance imaging. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 185:1167–1174. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1350130>

203. Fogante M, Agliata G, Basile MC, et al (2021) Cardiac Imaging in Athlete's Heart: The Role of the Radiologist. *Med Kaunas Lith* 57:455. <https://doi.org/10.3390/medicina57050455>
204. Gati S, Sharma S, Pennell D (2018) The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Highly Trained Athletes. *JACC Cardiovasc Imaging* 11:247–259. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.11.016>
205. Zandrino F, Molinari G, Smeraldi A, et al (2000) Magnetic resonance imaging of athlete's heart: myocardial mass, left ventricular function, and cross-sectional area of the coronary arteries. *Eur Radiol* 10:319–325. <https://doi.org/10.1007/s003300050051>
206. Petersen SE, Hudsmith LE, Robson MD, et al (2006) Sex-specific characteristics of cardiac function, geometry, and mass in young adult elite athletes. *J Magn Reson Imaging JMRI* 24:297–303. <https://doi.org/10.1002/jmri.20633>
207. Domenech-Ximenes B, Sanz-de la Garza M, Sepulveda-Martinez Á, et al (2021) Assessment of myocardial deformation with CMR: a comparison with ultrasound speckle tracking. *Eur Radiol* 31:7242–7250. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-07857-2>
208. Swoboda PP, Erhayiem B, McDiarmid AK, et al (2016) Relationship between cardiac deformation parameters measured by cardiovascular magnetic resonance and aerobic fitness in endurance athletes. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 18:48. <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0266-x>
209. Starekova J, Thottakara T, Lund GK, et al (2020) Increased myocardial mass and attenuation of myocardial strain in professional male soccer players and competitive male triathletes. *Int J Cardiovasc Imaging* 36:2187–2197. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01918-1>
210. Domenech-Ximenes B, Sanz-de la Garza M, Prat-González S, et al (2020) Prevalence and pattern of cardiovascular magnetic resonance late gadolinium enhancement in highly trained endurance athletes. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 22:62. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00660-w>
211. Wilson M, O'Hanlon R, Prasad S, et al (2011) Diverse patterns of myocardial fibrosis in lifelong, veteran endurance athletes. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 110:1622–1626. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01280.2010>
212. Crescenzi C, Zorzi A, Vessella T, et al (2021) Predictors of Left Ventricular Scar Using Cardiac Magnetic Resonance in Athletes With Apparently Idiopathic Ventricular Arrhythmias. *J Am Heart Assoc* 10:e018206. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018206>
213. Małek ŁA, Barczuk-Fałęcka M, Werys K, et al (2019) Cardiovascular magnetic resonance with parametric mapping in long-term ultra-marathon runners. *Eur J Radiol* 117:89–94. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.06.001>

214. Görmeli CA, Görmeli G, Yağmur J, et al (2016) Assessment of myocardial changes in athletes with native T1 mapping and cardiac functional evaluation using 3 T MRI. *Int J Cardiovasc Imaging* 32:975–981. <https://doi.org/10.1007/s10554-016-0866-4>
215. McDiarmid AK, Swoboda PP, Erhayiem B, et al (2016) Athletic Cardiac Adaptation in Males Is a Consequence of Elevated Myocyte Mass. *Circ Cardiovasc Imaging* 9:e003579. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.003579>
216. Grothoff M, Pachowsky M, Hoffmann J, et al (2012) Value of cardiovascular MR in diagnosing left ventricular non-compaction cardiomyopathy and in discriminating between other cardiomyopathies. *Eur Radiol* 22:2699–2709. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2554-7>
217. Alhabshan F, Smallhorn JF, Golding F, et al (2005) Extent of myocardial noncompaction: comparison between MRI and echocardiographic evaluation. *Pediatr Radiol* 35:1147–1151. <https://doi.org/10.1007/s00247-005-1551-2>
218. Bartoli A, Fournel J, Bentatou Z, et al (2021) Deep Learning–based Automated Segmentation of Left Ventricular Trabeculations and Myocardium on Cardiac MR Images: A Feasibility Study. *Radiol Artif Intell* 3:e200021. <https://doi.org/10.1148/ryai.2020200021>
219. Xie L, Song Y, Chen Q (2020) Automatic left ventricle segmentation in short-axis MRI using deep convolutional neural networks and central-line guided level set approach. *Comput Biol Med* 122:103877. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2020.103877>
220. Lu Y-L, Connelly KA, Dick AJ, et al (2013) Automatic functional analysis of left ventricle in cardiac cine MRI. *Quant Imaging Med Surg* 3:200–209. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2013.08.02>
221. Budai A, Suhai FI, Csorba K, et al (2022) Automated Classification of Left Ventricular Hypertrophy on Cardiac MRI. *Appl Sci* 12:4151. <https://doi.org/10.3390/app12094151>
222. Burrage MK, Ferreira VM (2020) Cardiovascular Magnetic Resonance for the Differentiation of Left Ventricular Hypertrophy. *Curr Heart Fail Rep* 17:192–204. <https://doi.org/10.1007/s11897-020-00481-z>
223. Liang L, Wang X, Yu Y, et al (2022) T1 Mapping and Extracellular Volume in Cardiomyopathy Showing Left Ventricular Hypertrophy: Differentiation Between Hypertrophic Cardiomyopathy and Hypertensive Heart Disease. *Int J Gen Med* Volume 15:4163–4173. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S350673>
224. Shi R-Y, Wu R, An D-AL, et al (2021) Texture analysis applied in T1 maps and extracellular volume obtained using cardiac MRI in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart disease compared with normal controls. *Clin Radiol* 76:236.e9-236.e19. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.11.001>

225. Neisius U, El-Rewaify H, Nakamori S, et al (2019) Radiomic Analysis of Myocardial Native T1 Imaging Discriminates Between Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 12:1946–1954. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.024>
226. Marzi C, Marfisi D, Barucci A, et al (2023) Collinearity and Dimensionality Reduction in Radiomics: Effect of Preprocessing Parameters in Hypertrophic Cardiomyopathy Magnetic Resonance T1 and T2 Mapping. *Bioengineering* 10:80. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10010080>
227. Marfisi D, Tessa C, Marzi C, et al (2022) Image resampling and discretization effect on the estimate of myocardial radiomic features from T1 and T2 mapping in hypertrophic cardiomyopathy. *Sci Rep* 12:10186. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13937-0>
228. Huang S, Shi K, Zhang Y, et al (2022) Texture analysis of T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging to discriminate between cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord* 22:235. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02671-0>
229. Rodrigues JCL, Rohan S, Ghosh Dastidar A, et al (2017) Hypertensive heart disease versus hypertrophic cardiomyopathy: multi-parametric cardiovascular magnetic resonance discriminators when end-diastolic wall thickness ≥ 15 mm. *Eur Radiol* 27:1125–1135. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4468-2>
230. Liu S, Li Y, Zhao Y, et al (2022) The Combination of Feature Tracking and Late Gadolinium Enhancement for Identification Between Hypertrophic Cardiomyopathy and Hypertensive Heart Disease. *Front Cardiovasc Med* 9:865615. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.865615>
231. Giusca S, Steen H, Montenbruck M, et al (2021) Multi-parametric assessment of left ventricular hypertrophy using late gadolinium enhancement, T1 mapping and strain-encoded cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 23:92. <https://doi.org/10.1186/s12968-021-00775-8>
232. Satriano A, Afzal Y, Sarim Afzal M, et al (2020) Neural-Network-Based Diagnosis Using 3-Dimensional Myocardial Architecture and Deformation: Demonstration for the Differentiation of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med* 7:584727. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.584727>
233. Naderi H, Ramírez J, Van Duijvenboden S, et al (2023) Predicting left ventricular hypertrophy from the 12-lead electrocardiogram in the UK Biobank imaging study using machine learning. *Eur Heart J - Digit Health* 4:316–324. <https://doi.org/10.1093/ehjdh/ztad037>
234. Khurshid S, Friedman S, Pirruccello JP, et al (2021) Deep Learning to Predict Cardiac Magnetic Resonance–Derived Left Ventricular Mass and Hypertrophy From 12-Lead ECGs. *Circ Cardiovasc Imaging* 14:e012281. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.012281>