

Diplomarbeit

# Die Bedeutung des Late Gadolinium Enhancement (LGE) in der kardialen Bildgebung

eingereicht von

**Isabell Groß**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Radiologie**

Klinischen Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Helmut Schöllnast, MBA

Univ. FÄ. Dr. Emina Talakić

Graz, 08.08.2023

## **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 08.08.2023

Isabell Groß eh.

## **Danksagungen**

Hiermit möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Betreuern Frau Univ. FÄ. Dr. Emina Talakić und Herrn Univ.-Prof. Dr. Helmut Schöllnast bedanken, die mich, während dem Schreiben meiner Diplomarbeit, beratend unterstützt haben und dabei gute und konstruktive Rückmeldungen gegeben haben.

Außerdem möchte ich mich für die, in dieser Diplomarbeit verwendeten Abbildungen bedanken, die mir zur Veranschaulichung dieser Literaturrecherche zur Verfügung gestellt wurden.

Ein großer Dank geht auch an meine Familie, vor allem an meine Eltern, und an meine Freunde, die mich während des gesamten Studiums begleitet haben und in schwierigen wie auch guten Zeiten immer für mich da waren.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	3
Inhaltsverzeichnis .....	4
Abkürzungen und deren Erklärung .....	6
Glossar .....	11
Abbildungsverzeichnis .....	13
Tabellenverzeichnis .....	14
Zusammenfassung .....	15
Abstract .....	16
1 Einleitung .....	17
2 Kardiale Magnetresonanztomographie – Grundlagen und Definitionen .....	18
2.1 Funktionsweise MRT .....	18
2.2 Besonderheiten cMRT .....	36
3 Material und Methoden .....	39
4 Ergebnisse .....	40
4.1 LGE: Anwendung und Limitationen .....	40
4.1.1 Diagnostische Bedeutung .....	42
4.1.2 Prognostische Bedeutung .....	44
4.1.3 Limitationen und Vergleich mit quantitativen Mapping-Verfahren .....	45
4.2 Die Bedeutung des LGE im Rahmen einer Myokarditis .....	47
4.2.1 Grundlagen Myokarditis .....	47
4.2.2 Diagnostische Bedeutung .....	52
4.2.3 Prognostische Bedeutung .....	56
4.2.4 Limitationen und Vergleich mit quantitativen Mapping-Verfahren .....	58
4.3 Kardiomyopathien und das Vorkommen von LGE .....	61
4.3.1 Grundlagen Kardiomyopathien .....	61
4.3.2 Diagnostische Bedeutung .....	65
4.3.3 Prognostische Bedeutung .....	70
4.3.4 Limitationen und Vergleich mit quantitativen Mapping-Verfahren .....	78
4.4 Auftreten von LGE bei der Koronaren Herzkrankheit (KHK) .....	80
4.4.1 Grundlagen KHK und ACS .....	80
4.4.2 Diagnostische Bedeutung .....	83
4.4.3 Prognostische Bedeutung .....	88
4.4.4 Limitationen und Vergleich mit quantitativen Mapping-Verfahren .....	91

5	Diskussion.....	94
	Literaturverzeichnis .....	106

# Abkürzungen und deren Erklärung

## Allgemeine Abkürzungen

Abkürzung	Erklärung
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
d.h.	das heißt
et al.	und andere
etc.	et cetera
ggf.	gegebenenfalls
inkl.	inklusive
sog.	sogenannte
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel

## Mathematische Abkürzungen und Einheiten

Abkürzung	Erklärung
C	Celsius
cm	Zentimeter
dB	Dezibel
min	Minuten
ml/min	Milliliter pro Minute
mmol/kg	Millimol pro Kilogramm
T	Tesla
2D	Zweidimensional
3D	Dreidimensional
°	Grad
%	Prozent
>	größer
≥	größer gleich
<	kleiner
≤	kleiner gleich

## Fachspezifische Abkürzungen

Abkürzung	Erklärung
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
AP	Angina Pectoris
ARVC	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
ARVCM	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
AV	Atrioventrikulär
B <sub>0</sub>	Hauptmagnetfeld
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bSSFP	Balanced steady state free precision
CABG	Koronararterien-Bypass-Operation
CAD	Coronary artery disease
CCS	Chronic Coronary Syndromes (chronisches Koronarsyndrom)
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase MB ("Muscle-Brain type")
CMR	Cardiac Magnetic Resonance
cMRT	Kardiale Magnetresonanztomografie
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECV	extracellular volume; extrazelluläres Volumen
EGE	Early Gadolinium Enhancement
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Endomyokardbiopsie
ESC	European Society of Cardiology
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery – „Wassersättigung“

FLASH	Fast Low Angle Shot – spoiled Gradient-Echo
FWHM	full width half maximum
GBCA	Gadolinium-based contrast agents
Gd;	Gadolinium
Gd <sup>3+</sup>	Gadolinium-Ion
GE	Gradienten-Echo
G <sub>FE</sub>	Frequenzkodiergradient
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
G <sub>PE</sub>	Phasenkodiergradient
GraSE	Gradient and Spin-Echo
GRE	Gradient echo sequence
G <sub>SS</sub>	Gradient für die Schichtselektion
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
Hct	Hämatokrit
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	High-Density-Lipoprotein
HF	Hochfrequenz
HHV-6	Humanes Herpesvirus 6
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HNDC	hypokinetischen nicht-dilatierten Kardiomyopathie
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IR	Inversion-Recovery
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LL	Look-Locker
LLC	Lake Louise Kriterien
LV	linker Ventrikel
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVNC	LV-non-compaction Kardiomyopathie
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt

LVOTO	linksventrikuläre Ausflusstrakts-Obstruktion
M	Gesamt-/Nettomagnetisierung
m	Mann
MACE	Major adverse cardiovascular events
MINOCA	Myocardial infarction with non-obstructed arteries
MOGE(S)	M = morphofunctional; O = organ involvement; G = genetic or familial inheritance; E = etiological annotation; (S) = Heart Failure Stage
MOLLI	MODified Look-Locker Inversion-Recovery
MRT	Magnetresonanztomografie
MT	Magnetisierungseffekte
MVO	Mikrovaskuläre Obstruktion
M <sub>xy</sub>	Querkomponente der Nettomagnetisierung in der xy-Ebene
MYBPC3	Myosin Binding Protein C3
MYH7	Myosin Heavy Chain 7
M <sub>z</sub>	Längskomponente der Nettomagnetisierung in z-Richtung
n-SD	n-te Standardabweichung (standard deviation)
NKCM	nicht-klassifizierbare Kardiomyopathien
NSF	Nephrogen systemische Fibrose
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt
NSVT	nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie
NYHA	New York Heart Association
PCI	Perkutane Koronarintervention
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PD	Protonendichte
PDw	Protonendichte-Gewichtung
PET	Positronen-Emissionstomografie
PMI	Postinterventioneller Myokardinfarkt
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster
PSIR	Phase-sensitive Inversion-Recovery
PVB19	Parvovirus B19
R1	1/T1
RCM	Restriktive Kardiomyopathie

RNA	Ribonukleinsäure
R-R-Intervall	Zeit zwischen zwei R-Zacken im EKG
RV	rechter Ventrikel
RVEF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
SAPPHIRE	Saturation Pulse Prepared Heart-rate-independent Inversion-Recovery
SASHA	Saturation recovery single-shot acquisition
SCD	Sudden cardiac death; plötzlicher Herztod
SCMR	Society of Cardiovascular Magnetic Resonance
SD	Standard Deviation; Standardabweichung
SE	Spin-Echo
ShMOLLI	Shortened MOdified Look-Locker Inversion-Recovery
SNR	signal to noise ratio; Signal-Rausch-Verhältnis
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomografie
ST	Strecke zwischen der S-Zacke und T-Welle im EKG
STEMI	ST-Hebungs-Myokardinfarkt
STIR	Short-Tau-Inversion-Recovery – MRT-Sequenz zur Fettunterdrückung
T1	Zeitkonstante der longitudinalen Relaxation
T1w	T1-Gewichtung
T2	Zeitkonstante der transversalen Relaxation
T2*	T2 mit Berücksichtigung von Magnetfeldinhomogenitäten
T2w	T2-Gewichtung
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TR	Repetitionszeit
TS	Sättigungszeit
TSE	Turbo-Spin-Echo
TTN	Titin
UMI	Unrecognized myocardial infarction; "stiller" Myokardinfarkt
w	Frau
$\alpha$	Flipwinkel
$\lambda$	Blut-Gewebe-Verteilungskoeffizient

## Glossar

**T1-Relaxation** = longitudinale Relaxation = Spin-Gitter-Relaxation – Wiederherstellung der Nettomagnetisierung  $M_z$  in z-Richtung als exponentieller Prozess mit der Zeitkonstante T1 (63% der Protonen sind wieder in ihrer ursprünglichen Gleichgewichtsposition)

**T2-Relaxation** = transversale Relaxation = Spin-Spin-Relaxation – Abschwächung der Nettomagnetisierung  $M_{xy}$  in der xy-Ebene als exponentieller Prozess mit der Zeitkonstante T2 (63% des Gewebes ist bereits dephasiert)

**Echozeit (TE)** – Zeit zwischen dem ausgesendetem HF-Puls und der Messung des MRT-Signals

**Repetitionszeit (TR)** – Zeit zwischen den einzelnen HF-Pulsen

**T1-Gewichtung (T1w)** – Durch die Wahl einer kurzen TR und kurzen TE wird der Signalkontrast der MRT-Bilder durch die unterschiedlichen T1-Werte des jeweiligen Gewebes bestimmt. Gewebe mit Kontrastmittel hat eine sehr kurze T1 und erscheint deswegen auf T1w Bildern hell.

**T2-Gewichtung (T2w)** – Wird der Signalkontrast aufgrund einer langen TE und langen TR durch die T2-Unterschiede der Gewebe bestimmt, spricht man von T2w Bildern. Ödeme mit langen T2-Zeiten werden somit hell dargestellt.

**Inversionszeit (TI)** – Zeit zwischen dem  $180^\circ$ -Inversionspuls und der Auslesesequenz

**Inversion-Recovery (IR)** – MRT-Sequenz mit einem  $180^\circ$ -Präparationspuls. Wählt man die Inversionszeit (TI) entsprechend des Nulldurchgangs der longitudinalen Relaxationskurve eines bestimmten Gewebes, kann dieses Signal unterdrückt werden und der Signalkontrast zu anderen Geweben verstärkt werden.

**Late Gadolinium Enhancement (LGE)** – Werden die MRT-Bilder mit einer T1-gewichtete Inversion-Recovery Sequenz 10-20 Minuten nach Kontrastmittelgabe

aufgenommen, kann die späte Kontrastmittelanreicherung durch einen vergrößerten extrazellulären Raum oder einem verzögerten „Wash-In“ und „Wash-Out“ des KMs aufgrund von myokardialen Pathologien sichtbar gemacht werden. Die TI wird dabei so gewählt, dass das Signal des gesunden Myokards unterdrückt wird und Pathologien, wie z.B. myokardiale Narben, hell dargestellt werden.

**T1-Mapping** – Berechnung der T1-Zeit in einem Pixel durch Aufnahme mehrerer Bilder mit unterschiedlichen Erholungszeiten nach einem initialen Präparationspuls und anschließender visueller Darstellung in „Maps“. Am häufigsten wird die MOLLI-Sequenz nach dem 3(3)3(3)5-Schema verwendet. Durch Vergleich mit Referenzwerten des gesunden Myokards können Pathologien identifiziert werden.

**T2-Mapping** – Berechnung der T2-Zeit in einem Pixel durch Aufnahme mehrerer T2-gewichteter MRT-Bilder mit unterschiedlichen Echozeiten und anschließender visueller Darstellung in sog. „Maps“.

**ECV-Mapping** – Durch Aufnahme von MRT-Bildern und Bestimmung der Differenz der T1-Zeiten vor (natives T1) und nach Kontrastmittelgabe (postcontrast T1) kann das extrazelluläre Volumen (ECV) berechnet werden.

**MACE** = major adverse cardiovascular events = schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse – In Studien umfasst dieser Begriff meist den kombinierten Endpunkt aus kardialen Todesursachen inklusive plötzlichem Herztod und abgebrochenem plötzlichem Herztod, der Notwendigkeit einer Herztransplantation oder eines Krankenhausaufenthaltes aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz oder anderen kardialen Ursachen, das Auftreten von anhaltenden ventrikulären Tachykardien oder von wiederkehrenden akuten Myokarditiden

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Akute Myokarditis. ....	51
Abbildung 2: Dilatative Kardiomyopathie. ....	66
Abbildung 3: Hypertrophe Kardiomyopathie vom septalen Typ. ....	67
Abbildung 4: Kardiale Amyloidose. ....	69
Abbildung 5: Chronischer Myokardinfarkt. ....	85
Abbildung 6: Akuter Myokardinfarkt mit mikrovaskulärer Obstruktion. ....	87

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Limitationen der MRT .....	36
Tabelle 2: Typische LGE-Verteilungsmuster der einzelnen myokardialen Erkrankungen .....	44
Tabelle 3: Ursachen der Myokarditis .....	47
Tabelle 4: CCS-Einteilung der Angina pectoris .....	81

## Zusammenfassung

Mithilfe des Late Gadolinium Enhancements (LGE) können sehr gut Pathologien mit Vergrößerung des extrazellulären Raums bzw. einem verzögerten „Wash-In“ und „Wash-Out“ des Kontrastmittels sichtbar gemacht werden. Es können somit Myokardnarben bzw. -fibrosen und akut untergegangenes Myokardgewebe vom „gesunden“ Myokard unterschieden werden. Der Nachweis, die Lokalisation bzw. das Muster und das Ausmaß des LGEs liefern wichtige Informationen für die Diagnostik und Prognose verschiedener kardialer Erkrankungen.

LGE hat eine wichtige diagnostische Bedeutung bei der nicht-invasiven Diagnose von Myokarditis als Teil der Lake Louise Kriterien. Weiters können durch unterschiedliche Verteilungsmuster bei Patient\*innen mit einer unklaren Herzinsuffizienz, eines akuten Myokardinfarkts ohne akute Obstruktion in der Koronarangiografie und im Rahmen der Abklärung von Kardiomyopathien wichtige differenzialdiagnostische Hinweise bzgl. der zugrundeliegenden Ätiologie gewonnen werden. Außerdem können aufgrund fehlender bzw. atypischer Symptomatik nicht erkannte Myokardinfarkte oder auch sehr kleine Myokardinfarkte, die in anderen bildgebenden Verfahren (z.B. SPECT) übersehen worden wären, sicher nachgewiesen werden. Die Beurteilung der Vitalität des Myokards anhand des transmuralen LGE-Ausmaßes kann Einfluss auf die weitere Therapie bei Patient\*innen mit einer koronaren Herzkrankheit haben.

Das Auftreten von LGE ist meist mit einer irreversiblen Myokardschädigung und dementsprechend mit einem schlechten klinischen Ergebnis verbunden. Insbesondere ist das Risiko für das Auftreten schwerer Herzrhythmusstörungen, einschließlich des plötzlichen Herztods, erhöht, wenn eine LGE festgestellt wird. So ist es möglich, Hochrisikopatient\*innen zu identifizieren, die von einem Schrittmacher profitieren würden, um einen plötzlichen Herztod zu verhindern, oder die über einen längeren Zeitraum nachverfolgt werden sollten.

Durch die Verwendung von quantitativen Mapping-Verfahren können manche der Limitationen des LGEs umgangen werden. So können sehr gut diffuse Prozesse dargestellt werden, wodurch eine bessere Sensitivität in der Diagnostik erreicht werden kann. Darüber hinaus können mit nativem T1-Mapping kardiale Pathologien ohne Kontrastmittel (KM) erkannt werden. Insbesondere die Kombination von Mapping und LGE kann bei Bedarf wichtige prognostische und diagnostische Informationen liefern.

## **Abstract**

With the aid of late gadolinium enhancement (LGE), pathologies with enlargement of the extracellular space or delayed “wash-in” and “wash-out” of the contrast medium can be visualised very well. Thus, myocardial scars or fibrosis and acutely submerged myocardial tissue can be distinguished from “healthy” myocardium. The detection, localisation, pattern and extent of LGE provide important information for the diagnosis and prognosis of various cardiac diseases.

LGE has an important diagnostic role in the non-invasive diagnosis of myocarditis as part of the Lake Louise Criteria (LLC). Furthermore, important differential diagnostic information regarding the underlying aetiology can be obtained through different distribution patterns in patients with unclear heart failure, acute myocardial infarction without acute obstruction in coronary angiography and in the context of the clarification of cardiomyopathies. In addition, undetected myocardial infarctions due to missing or atypical symptoms or very small myocardial infarctions that would have been missed in other imaging procedures (e.g. SPECT) can be reliably detected. Assessing the vitality of the myocardium based on the transmural extent of LGE can influence further therapy of patients with coronary artery disease.

The occurrence of LGE is usually associated with irreversible myocardial damage and, accordingly, with a poor clinical outcome. In particular, the risk of severe cardiac arrhythmias, including sudden cardiac death (SCD), is increased when LGE is detected. Thus, it is possible to identify high-risk patients who would benefit from an ICD to prevent sudden cardiac death or who should be followed up over a longer period of time.

By using quantitative mapping, some limitations of LGE can be circumvented. For example, diffuse processes can be visualised very well, resulting in better diagnostic sensitivity. In addition, native T1 mapping can detect cardiac pathologies without the use of contrast agents. In particular, the combination of mapping and LGE can provide important prognostic and diagnostic information if required.

# 1 Einleitung

Die kardiale Magnetresonanztomografie (cMRT) ist ein nicht-invasives, nicht-ionisierendes bildgebendes Verfahren, mit dem eine genaue morphologische und funktionelle Darstellung des Herzens, wie auch eine Gewebecharakterisierung möglich ist [9]. Sie ist dadurch ein etabliertes Verfahren in der Abklärung myokardialer Erkrankungen.

Mithilfe des Nachweises einer späten KM-Anreicherung im Myokard, ca. 10-20 Minuten nach der KM-Gabe, können myokardiale Fibrosen bzw. Narben oder akute Myokardschädigungen nachgewiesen werden [9]. Das sog. Late Gadolinium Enhancements (LGE) beruht dabei auf der Kinetik des Gadoliniums [10]. Das Gadolinium-haltige KM verteilt sich nach Injektion intravasal und extrazellulär. Es hat außerdem paramagnetische Eigenschaften, die zu einer Verkürzung der Relaxationszeiten im umliegenden Gewebe führen [6]. Pathologien mit vermehrter KM-Anreicherung im extrazellulären Raum des Myokards werden somit in T1-gewichteten Sequenzen hell dargestellt. Durch die Verwendung von Inversion-Recovery-Sequenzen kann das Signal des „gesunden“ Myokards unterdrückt und der Signalkontrast zum pathologischen Gewebe verstärkt werden [3]. Die Art der KM-Anreicherung gibt dabei Informationen für die Diagnostik und Prognose unterschiedlicher myokardialer Erkrankungen. So werden durch die Lokalisation, das Verteilungsmuster und das Ausmaß des LGEs entscheidende Hinweise einerseits hinsichtlich der zugrundeliegenden Ätiologie der Myokarderkrankung, wie z.B. einer Myokarditis, bei Kardiomyopathien oder der koronaren Herzkrankheit gewonnen. Andererseits kann eine prognostische Einschätzung dieser jeweiligen Erkrankungen erfolgen.

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, im Rahmen einer Literaturrecherche eine systematische Analyse der diagnostischen wie auch prognostischen Bedeutung des LGEs in der cMRT im Rahmen unterschiedlicher myokardialer Erkrankungen. In weiterer Folge soll das LGE mit den quantitativen Mapping-Verfahren in Bezug auf diese Verwendungszwecke verglichen werden. Da diese myokardialen Erkrankungen bei beiden Geschlechtern, auch wenn teils mit unterschiedlicher Prävalenz, auftreten können, ist diese Arbeit für Männer wie auch für Frauen relevant.

## **2 Kardiale Magnetresonanztomographie – Grundlagen und Definitionen**

In der kardialen Bildgebung gewinnt die Magnetresonanztomografie (MRT) aufgrund der Entwicklung schnellerer Aufnahmetechniken zunehmend an Bedeutung. Ihr Hauptvorteil gegenüber anderen diagnostischen Verfahren in der Kardiologie ist die Möglichkeit der nicht-invasiven Darstellung der Herzstruktur und Beurteilung ihrer Funktion ohne Einsatz ionisierender Strahlen. Außerdem ist eine Gewebecharakterisierung durch die Verwendung verschieden gewichteter Sequenzen möglich. Mithilfe von frei wählbaren Raumebenen können Schnittbilder entlang der Herzachsen erzeugt werden, ähnlich wie bei der Echokardiografie [1]. Dadurch ist eine reproduzierbare Erfassung der Ventrikelvolumina und der systolischen Funktion möglich. Vor allem apikale und rechtsventrikuläre Strukturen können im Vergleich zur Echokardiografie besser dargestellt werden [2]. Wenn Bilder mit hohem Weichteilkontrast erforderlich sind, ist die MRT das Mittel der Wahl. Bei der Darstellung von Knochen und Verkalkungen, die in der MRT ein geringes Signal aufweisen, sind andere Bildgebungsverfahren eindeutig überlegen. Außerdem ist die MRT aufgrund der langen Untersuchungsdauer und der hohen Anforderung an die Patient\*innen nur bedingt für die Akutdiagnostik geeignet [1].

### **2.1 Funktionsweise MRT**

Die MRT beruht auf dem Prinzip der Kernmagnetisierung. Das Proton des Wasserstoffs besitzt einen Eigendrehimpuls, den sog. Spin, durch den ein kleines magnetisches Moment erzeugt wird, welches sich in einem starken äußeren Magnetfeld ausrichtet [3]. Durch einen kurzen Hochfrequenzpuls werden die Protonen angeregt und erzeugen beim Rückgang in ihren Gleichgewichtszustand ein Signal, welches zur Bildgebung verwendet wird [4].

Für die Bildgebung ist entscheidend, dass Wasserstoff zum einen häufig in gebundener Form im Körper vorkommt und zum anderen eine hohe Empfindlichkeit in der MRT aufweist [5].

## Aufbau

Ein Magnetresonanztomograf besteht aus einem supraleitenden Magneten, der das Hauptmagnetfeld  $B_0$  erzeugt, Gradientenspulen für die Ortskodierung, Hochfrequenzspulen zur Erzeugung bzw. zum Empfang des Hochfrequenzsignals und dem Rechnersystem zur Bildverarbeitung.

Damit sich die Wasserstoffprotonen im Körper für die Bildgebung ausrichten können, ist ein starkes statisches Magnetfeld  $B_0$  notwendig, in dessen Mitte die\*r Patient\*in positioniert wird. Üblicherweise werden Magnetfeldstärken von 1,5-3 Tesla (T) verwendet [4]. Die für diesen Zweck am besten geeigneten Magnete sind supraleitende Magnete, die ihren elektrischen Widerstand bei Temperaturen nahe dem absoluten Nullpunkt (-273,15 °C) verlieren, sodass das Magnetfeld auch nach einer einzigen Energiezufuhr erhalten bleibt [1]. Um diese Temperatur zu erreichen, werden die Spulen mit flüssigem Helium abgekühlt [5].

Die Gradientenspulen erzeugen ein schnell ein- und ausschaltbares Gradientenfeld, welches sich, je nachdem welche Spule verwendet wird, entlang einer festgelegten Richtung (z.B. x-, y-, z-Richtung) in seiner Stärke (linear) verändert [4]. Aufgrund der Resonanzbedingung können, die dadurch entstehenden unterschiedlichen ortsabhängigen Präzessionsfrequenzen zur Ortskodierung verwendet werden [5].

Die Hochfrequenzspulen erzeugen ein Magnetfeld mit einer bestimmten Frequenz im Megahertz-Bereich, die mit der magnetfeldabhängigen Larmor-Frequenz der Spins übereinstimmt [4]. Die im Magnetresonanztomograf fest eingebaute Körperspule dient als Sende- wie auch Empfangsspule des ausgesendeten Hochfrequenzsignals. Mobile Oberflächenspulen sind meist Empfangsspulen, die direkt auf die passende Körperregion angebracht werden, um eine bessere Auflösung des Empfangssignals zu erreichen [5].

## Grundlagen

Ohne äußeres Magnetfeld richten sich die Spin-Achsen der (Wasserstoff-) Protonen ungeordnet bzw. zufällig im Körper aus. In Anwesenheit eines starken äußeren Magnetfelds richten sie sich parallel oder antiparallel entlang des Feldes aus, wobei der energieärmere parallele Zustand minimal häufiger eingenommen wird als der energiereichere antiparallele Zustand [5]. Dieser Überschuss führt zu einer Netto- bzw. Gesamtmagnetisierung  $M$  in Richtung von  $B_0$  parallel zur z-Achse [4]. Die

Spins sind dabei nie vollständig parallel ausgerichtet. Stattdessen rotieren sie ungeordnet um die Achse des Hauptmagnetfelds mit der Larmor- oder auch Präzessionsfrequenz (Präzessionsbewegung). Diese Frequenz ist proportional zur Magnetfeldstärke des Hauptmagnetfelds [5].

Wird nun ein Hochfrequenz (HF) - Puls mit derselben Frequenz wie der Larmor-Frequenz der Protonen dazu geschaltet (Resonanzbedingung), kommt es zur Resonanz und eine Energieübertragung ist möglich, sodass die Protonen "angeregt" werden [1]. Dabei sind zwei Phänomene zu beobachten: Einerseits wird die Nettomagnetisierung  $M$  der Protonen um den Flipwinkel  $\alpha$  ausgelenkt und andererseits rotieren die Spins synchron bzw. in Phase um die Achse des Hauptmagnetfelds [5]. Wie weit  $M$  ausgelenkt wird, sprich wie groß der Flipwinkel ist, hängt von der Amplitude und Dauer des HF-Pulses ab [4]. Durch Veränderung von  $\alpha$  können Bildcharakteristika beeinflusst werden [6]. Die ausgelenkte Gesamtmagnetisierung  $M$  kann dabei in zwei Komponenten aufgeteilt werden, in die Längskomponente  $M_z$  in z-Richtung und in die Querkomponente  $M_{xy}$  in der xy-Ebene.  $M_{xy}$  rotiert dabei mit der Larmorfrequenz um  $B_0$  [4].

Nach dem Abschalten des HF-Pulses kehren die Spins wieder in ihren ursprünglichen Gleichgewichtszustand zurück. Dieser Vorgang wird als Relaxation bezeichnet [4]. Durch die präzedierende transversale Komponente wird eine Spannung in der HF-Empfängerspule, das gemessene MRT-Signal, induziert [3]. Wie schnell der Gleichgewichtszustand erreicht wird, hängt von den Gewebeeigenschaften ab [6].

Die longitudinale Relaxation, T1-Relaxation, ist die Wiederherstellung der Nettomagnetisierung  $M_z$  (in z-Richtung) auf ihren ursprünglichen Wert [4]. Durch Dephasierung der anfangs synchronen Spins kommt es außerdem zur Abschwächung der Nettomagnetisierung  $M_{xy}$  in der xy-Ebene [3]. Dieser Vorgang wird als transversale oder T2-Relaxation bezeichnet. Diese beiden Relaxationsvorgänge treten gleichzeitig auf, sind aber voneinander unabhängig. Der T2-Relaxationsprozess verläuft um ein Vielfaches schneller ab als der T1-Relaxationsprozess [5].

Zudem unterscheiden sich die T1- und T2-Relaxationszeiten je nach Gewebe, sodass die daraus resultierenden unterschiedlichen Signalintensitäten zur Bilderzeugung verwendet werden können [5].

### **T1-Relaxationszeit**

Die longitudinale Relaxation ist ein exponentieller Prozess mit der Zeitkonstante T1, bei der 63 % der Protonen wieder ihre ursprüngliche Gleichgewichtsposition erreicht haben. Je kürzer also T1 ist, desto schneller läuft die Relaxation ab [3]. Die Geschwindigkeit von T1 hängt von der Umgebung der Protonen ab und ist somit gewebespezifisch. Schwingen die umgebenden Moleküle mit einer ähnlichen Frequenz wie der Larmor-Frequenz, läuft die Relaxation schneller ab. Fett hat eine sehr kurze T1, während Wasser eine lange T1-Relaxationszeit hat [4]. Da die Larmor-Frequenz von der Magnetfeldstärke abhängt, hängt auch T1 vom Magnetfeld ab [6]. Die T1-Relaxation wird auch Spin-Gitter-Relaxation genannt.

### **T2-Relaxationszeit**

Die Abschwächung der transversalen Magnetisierung ist ebenfalls ein exponentieller Prozess und wird durch die Zeitkonstante T2 beschrieben, bei der bereits 63 % des Gewebes dephasiert sind [5]. Das magnetische Moment eines Spins beeinflusst die Spins in seiner Umgebung, sodass sich die Larmor-Frequenzen dieser Spins minimal verändern. Diese Frequenzunterschiede führen zu einer irreversiblen Dephasierung. Somit hängt auch die T2-Zeit von ihrer Umgebung ab und stellt Gewebeeigenschaften dar. Dieser Prozess wird deswegen auch als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet [6]. Wasser hat aufgrund des großen Abstandes der Moleküle lange T2-Zeiten [4]. Die transversale Relaxation wird außerdem von Magnetfeldinhomogenitäten, die zeitlich konstant sind, beeinflusst. Dies ist ein potenziell reversibler Prozess [4]. Die Kombination aus beiden Effekten wird durch die T2\*-Relaxation mit der Zeitkonstante T2\* beschrieben. Da durch die Magnetfeldinhomogenitäten die Relaxation schneller abläuft, ist T2\* immer kürzer als T2 [3].

Der Bildkontrast wird jedoch nicht nur durch die T1- und T2-Zeiten bestimmt, sondern auch durch die Scanparameter Echozeit und Repetitionszeit.

**Echozeit (TE):** Die Zeit zwischen dem ausgesendeten Hochfrequenzpuls und der eigentlichen Messung des Signals wird als TE bezeichnet. Je länger die TE ist, desto weiter vorangeschritten ist die Dephasierung und desto schwächer ist somit das Signal [5]. Bei Geweben mit kurzen T2- bzw. T2\*-Zeiten ist dieser Effekt viel deutlicher [3].

**Repetitionszeit (TR):** Die TR ist die Zeit, die zwischen den einzelnen Hochfrequenzimpulsen vergeht. Je kürzer die TR gewählt wird, desto weniger Zeit hat das Gewebe sich vollständig zu relaxieren [3]. Somit ist der Bildkontrast, wie auch die Scanzeit von ihr abhängig [4].

Durch die Wahl verschiedener Scan-Parameter können unterschiedliche Bildkontraste und damit bestimmte Gewebemerkmale hervorgehoben werden.

**T1-Gewichtung (T1w) mit kurzer TR und kurzer TE:** Wählt man die TR kurz, ist der Signalkontrast aufgrund unterschiedlicher T1 des jeweiligen Gewebes hoch. Gewebe mit langem T1 im Vergleich zur TR haben somit nicht genügend Zeit wieder in ihren Gleichgewichtszustand entlang der longitudinalen Achse zu gelangen, bevor der nächste HF-Puls ausgesendet wird [4]. Durch die Wahl einer kurzen TE ist der Signalunterschied aufgrund unterschiedlicher T2-Zeiten noch sehr gering, sodass die Bilder eine T1-Gewichtung erfahren [3]. Fettgewebe mit kurzen T1-Zeiten wird auf diesen Bildern hell dargestellt, während Wasser mit langen T1 dunkel erscheint. Dies ist sinnvoll, wenn ein hoher Kontrast zwischen Fett, Muskeln und Flüssigkeiten wichtig ist [4]. Die T1-Gewichtung wird bei Gradienten-Echo-Sequenzen nicht nur von der TR, sondern auch von der Wahl des Flipwinkels beeinflusst. Große Winkel verstärken den T1-Kontrast [3].

**T2-Gewichtung (T2w) mit langer TR und langer TE:** Durch die Wahl einer langen TE werden die Signalkontraste, die durch die unterschiedlich schnelle Dephasierung und somit durch die Unterschiede der T2- bzw. T2\*-Zeiten in den Geweben entsteht, hervorgehoben. Das Signal und dadurch auch das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) werden jedoch kleiner [3]. Durch die lange TR haben wiederum auch die Gewebe mit langen T1 genügend Zeit ihren Gleichgewichtszustand zu erreichen [3]. Flüssigkeiten bzw. Ödeme mit langen T2-Zeiten werden hell dargestellt [4].

Abhängig vom Sequenztyp (Spin-Echo oder Gradienten-Echo) entstehen T2- oder T2\*-gewichtete Bilder.

**Protonendichte-Gewichtung (PDw):** Wählt man lange TR und kurze TE ist jeweils der Effekt, der T1- und der T2-Relaxation nur sehr gering und der Kontrast wird

durch die Protonendichte (Maß für die maximale Gleichgewichtsmagnetisierung eines Gewebes) bestimmt [5]. Dies ist sinnvoll, wenn eine anatomische Darstellung ohne spezifischen Weichteilkontrast erfolgen soll [4].

### Bildlokalisierung

Damit bei der Bildverarbeitung die MRT-Signale auch einer bestimmten Position im Körper zugeordnet werden können, werden mehrere Gradientenfelder in verschiedene Richtungen für eine bestimmte Zeit dazu geschaltet. Durch ein Gradientenfeld ändert sich die Stärke, des auf die Patient\*innen einwirkenden Magnetfeldes entlang seiner Richtung und somit auch die Larmor-Frequenz der Protonen [4]. Dadurch werden zusätzliche raumabhängige Informationen gewonnen, die eine Ortskodierung ermöglichen [6]. Je nachdem in welche Richtung diese Gradienten angelegt werden, ist eine beliebige Schichtausrichtung möglich [4]. Dies ist ein großer Vorteil, vor allem in der cMRT, da so die Standardschnitte durch die Herzachsen erzeugt werden können.

**Schichtselektion:** Wird während des Hochfrequenzpulses zusätzlich ein Gradientenfeld ( $G_{SS}$ ) angelegt, werden innerhalb einer definierten Schicht nur die Protonen angeregt, die die Resonanzbedingung erfüllen. Das heißt, dass nur die Schicht ein Signal ausstrahlt, in der die Larmor-Frequenz der Frequenz des HF-Pulses entspricht [3]. Die angeregte Schicht ist dabei rechtwinklig zur Richtung des angelegten Gradienten. Da der HF-Puls aber nicht nur aus einer einzigen Frequenz, sondern aus einem kleinen Bereich von Frequenzen besteht, ist eine gewisse Schichtdicke möglich. Die Schichtdicke wird einerseits von der Bandbreite des HF-Pulses sowie von der Steilheit des Gradienten bestimmt [4].

**Phasenkodierung:** Zur Phasenkodierung wird über einen bestimmten Zeitraum ein Phasenkodiergradient ( $G_{PE}$ ) parallel zur angeregten Schicht angelegt, in dessen Richtung sich die Resonanzfrequenzen und somit auch ihre Phasen zueinander verändern. Nach Abschalten des Gradienten haben die Protonen somit entlang dieser Phasenkodierrichtung eine positionsabhängige Phasenverschiebung erfahren [4].

**Frequenzkodierung:** Als Nächstes wird rechtwinklig zu den beiden vorherigen Gradienten ein Frequenzkodiergradient ( $G_{FE}$ ) dazu geschaltet, in dessen Richtung sich wiederum die Resonanzfrequenzen der Protonen verändern. Die Messung des MRT-Signals erfolgt zum Zeitpunkt, wenn der Frequenzkodiergradient eingeschaltet ist. Die Position eines Protons innerhalb der gemessenen Schicht kann im Signal somit einer bestimmten Frequenz in Frequenzkodierrichtung und einer bestimmten Phase in Phasenkodierrichtung zugeordnet werden [3].

**k-Raum:** Diese gewonnenen Informationen werden im k-Raum gespeichert und mithilfe einer 2D-Fouriertransformation zu einem Bild verarbeitet [3]. Die Frequenzinformationen werden dabei in einer Zeile gespeichert. Um genügend räumliche Daten zu erhalten, wird diese Abfolge der Gradientenfelder mit ansteigenden Phasenkodiergradienten mehrfach wiederholt und jeweils in einer neuen Zeile des k-Raums gespeichert [4]. Diese vielen Messungen für die Ortskodierung machen die MRT-Untersuchung sehr zeitaufwendig [3]. Außerdem ist für eine hohe räumliche Auflösung eine große Anzahl an Pixeln entscheidend, wodurch viele Wiederholungen und damit auch eine längere Untersuchungsdauer notwendig werden [4].

Die **Akquisitionszeit (Scanzeit)**, also die Zeit, die für die Aufnahme einer Sequenz benötigt wird, setzt sich somit aus der TR und der Anzahl der benötigten Phasenkodierschritte zusammen [3].

### Bilderzeugung

Um genügend Zeit für die räumliche Kodierung zu haben, und wegen des Einflusses der dafür erforderlichen Gradientenfelder, wird aus dem eigentlichen Signal für die Bildgebung ein Echo erzeugt, das dann als MRT-Signal gemessen wird. Die beiden Techniken, auf denen die meisten MRT-Sequenzen aufbauen, sind die Gradienten-Echo (GE) und Spin-Echo (SE) Methode [4].

**Gradienten-Echo (GE):** Bei der GE-Methode wird die Gesamtmagnetisierung  $M$  durch einen HF-Puls um den Winkel  $\alpha$ , meist  $<90^\circ$ , ausgelenkt. Zum Erzeugen des Echosignals werden Gradientenfelder dazu geschaltet. Durch das Gradientenfeld

dephasieren die Spins schneller. Legt man nun ein Gradientenfeld entlang der gleichen Achse und mit derselben Amplitude, aber in entgegengesetzte Richtung an, rephasieren die Spins zunächst, um dann bei länger anhaltendem Gradientenfeld wieder zu dephasieren. Das stärkste Signal wird zum Zeitpunkt TE gemessen, wenn die Spins wieder in Phase sind [4]. Der Signalabfall nach dem HF-Puls folgt dabei der T2\*-Relaxation und ist somit sehr anfällig gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten [4]. Im Rahmen dessen kann es zu Suszeptibilitätsartefakten kommen [5]. Durch die kleinen Flipwinkel bleibt immer eine z-Komponente der Gesamtmagnetisierung erhalten, sodass die Protonen schneller wieder ihren Gleichgewichtszustand entlang der longitudinalen Achse erreichen. Die TR kann somit verringert und die Akquisitionszeit verkürzt werden. Dies ermöglicht die Bildaufnahme in Atemhalte-Technik [5]. Insgesamt ist das erzeugte Signal durch die geringere Auslenkung aber schwächer und somit auch das SNR schlechter [3]. Diese Methode wird vor allem dann verwendet, wenn die Bildgebungsgeschwindigkeit eine wichtigere Rolle als die Bildqualität spielt [4].

**Spin-Echo (SE):** Initial werden die Protonen bei der SE-Methode durch einen 90°-(Sättigungs-) HF-Puls angeregt, sodass die Gesamtmagnetisierung M in die Transversalebene ausgelenkt wird ( $M_z=0$ ). Daraufhin dephasieren die Spins aufgrund der T2-Relaxation und durch lokale zeitlich konstante Magnetfeldinhomogenitäten mit T2\*. Um den Einfluss der Magnetfeldinhomogenitäten aufzuheben, folgt nach TE/2 ein 180°-Refokussierungspuls [3]. Dadurch wird das Vorzeichen der Phasenverschiebung geändert und die Spins rephasieren wieder [4]. Die Signalabschwächung durch die Spin-Spin-Interaktionen ist dabei irreversibel. Zum Zeitpunkt der Signalmessung (bei TE) sind die Spins wieder in Phase und das Signal ist nur mehr von T2 abhängig [3].

Durch den 90°-Anregungspuls und den 180°-Refokussierungspuls ist die SE-Methode zeitaufwendiger und dadurch einerseits anfälliger für Bewegungsartefakte aufgrund der längeren Scandauer [5]. Andererseits ist sie weniger anfällig für Artefakte aufgrund lokaler Feldinhomogenitäten [6]. Die Amplitude des erzeugten Echosignals beim Spin-Echo ist größer im Vergleich zum Gradienten-Echo-Signal, wodurch das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert wird [3]. Für die Ortskodierung werden auch bei dieser Methode Gradientenfelder dazu geschaltet [4].

Um die zeitliche Auflösung eines MRT-Signals zu verbessern, wurden mit der Zeit immer schnellere Verfahren entwickelt. Gerade für die cMRT-Bildgebung sind schnelle Sequenzen notwendig, um die erzeugten Bilder einzelnen Herzphasen zuordnen zu können und Artefakte aufgrund der Herzbewegung zu minimieren. Während bei den konventionellen GE- und SE-Methoden pro R-R-Intervall eine k-Raumzeile beschrieben wird, ermöglichen Fast- bzw. Turbo-Techniken das Füllen mehrerer k-Raumzeilen pro R-R-Intervall. Dadurch kann die Akquisitionszeit deutlich verkürzt werden [3].

Die Signalintensität und dadurch auch der Bildkontrast einzelner Gewebe wird durch die Gewebeparameter ( $T_1$ ,  $T_2$ , PD), durch die Sequenzparameter (TR, TE,  $\alpha$ ) und durch die Sequenztypen (GE, SE) bestimmt [1,5].

**Artefakte:** Die Signalerzeugung wie auch die Bildberechnung sind sehr störanfällige Prozesse, bei denen Artefakte entstehen können, die den Bildkontrast und damit auch die Aussagekraft der MRT-Bilder reduzieren. Ein Teil davon kann durch die richtige Wahl der Bildparameter verhindert werden [1]. Die häufigsten Artefakte in der cMRT sind Bewegungsartefakte durch Organbewegungen von Herz und Lunge.

### **Präparationspulse**

Um gewisse Signalkontraste trotz kurzer Scanzeiten zu verstärken, können Präparationspulse zur Vorbereitung ausgesendet werden. Meist werden  $90^\circ$ -Sättigungspulse oder  $180^\circ$ -Inversionspulse verwendet. Die Wartezeit bis zum Einleiten der auslesenden Echosequenz wird je nach Präparationspuls Sättigungszeit (TS) oder Inversionszeit (TI) genannt. Durch den Präparationspuls entsteht so bereits vor der Auslesesequenz eine Differenz in der longitudinalen Magnetisierung von Geweben mit unterschiedlichen  $T_1$ -Relaxationszeiten, die beibehalten wird und den Bildkontrast verstärkt [3].

**Inversion-Recovery (IR) Sequenz:** Durch einen  $180^\circ$ -Präparationspuls wird die Gesamtmagnetisierung  $M$  der Spins zunächst entlang der z-Achse umgekehrt und beginnt daraufhin sich zu relaxieren [4]. Wählt man die TI so, dass die longitudinale Relaxation eines bestimmten Gewebes zum Zeitpunkt des Anregungspulses den

Nulldurchgang erreicht, kann das Signal dieses Gewebes unterdrückt werden. Dies kommt z.B. bei STIR-Sequenzen zur Fettunterdrückung oder bei FLAIR-Sequenzen zur Wasserunterdrückung zum Einsatz [5]. Auch beim LGE wird ein 180°-Inversionspuls zur Signalunterdrückung des gesunden Myokards vorgeschaltet. Die IR-Sequenz ist zeitintensiver als andere Sequenzen aufgrund der zusätzlichen Präparationsimpulse.

### Kontrastmittel (KM)

Durch die Verwendung von MRT-KMn können die Relaxationszeiten des dem KM umliegenden Gewebes beeinflusst und dadurch Gewebekontraste verstärkt werden [1]. Am häufigsten sind KM auf Gadoliniumbasis (GBCA) in Gebrauch.

Gadolinium (Gd) gehört zu der Gruppe der Lanthanoide (seltenen Erden) und besitzt starke paramagnetische Eigenschaften. Dadurch kommt es zur konzentrationsabhängigen Verkürzung der T1- (Signalverstärkung) wie auch T2-Relaxation (Signalabschwächung) [6]. Wobei der Effekt für T2/T2\* deutlich geringer ausgeprägt ist, sodass T1-gewichtete Sequenzen für die Darstellung der KM-Verteilung verwendet werden [3]. Hier zeigt sich in Bereichen mit vermehrter KM-Anreicherung ein Hyperenhancement (hell = signalreich). Das kontrastierte Gewebe erscheint dabei aufgrund der T1-Zeiten ähnlich hell wie Fettgewebe [5].

Aufgrund der toxischen Wirkung des freien Gadolinium-Ions (Gd<sup>3+</sup>) kommt es nur gebunden an ein Chelatmolekül zur Anwendung. In dieser Form ist es für den Menschen sehr gut verträglich [5]. Schwerwiegende allergische Reaktionen sind selten [2].

Die benötigten Dosen variieren je nach verwendetem KM und MRT-Sequenz, wobei sie so niedrig wie möglich gewählt werden sollten, um dennoch eine ausreichende Bildqualität zu erreichen [7]. Beim LGE wird meist eine Dosis von 0,1-0,2 mmol/kg Körpergewicht appliziert [8].

Nach der intravenösen Injektion verteilt sich das KM rasch intravasal im ganzen Körper und diffundiert in den interstitiellen Raum. Im gesunden Gewebe wird es aus diesem nach ca. 10-20 Minuten vollständig ausgewaschen [9]. Unter physiologischen Bedingungen kann das KM nicht in die Zellen eindringen oder die Blut-Hirn-Schranke passieren [5]. Durch Veränderungen im Verteilungsmuster können Pathologien sichtbar gemacht werden.

Gadolinium wird nahezu unverändert über die Niere ausgeschieden [5]. Bei Patient\*innen mit einer schweren Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) kann es in seltenen Fällen zur nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) als schwere Komplikation kommen [5]. Dies ist bei den heutzutage verwendeten makrozyklischen Wirkstoffen aber weniger wahrscheinlich [2]. Trotz dessen sollte bei diesen Patient\*innen eine genaue Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen und wenn möglich auf die Gabe von Kontrastmittel verzichtet werden.

### Sequenztypen (LGE, T1-, T2-, ECV-Mapping)

Aufgrund der unterschiedlichen T1- wie auch T2-Relaxationszeiten verschiedener Gewebe können durch die Wahl der Sequenztypen sowie der Parameter-einstellungen bestimmte Gewebekontraste hervorgehoben werden. Pathologien präsentieren sich dadurch je nach verwendetem Sequenztyp unterschiedlich. Zum Beispiel sind Ödeme als Zeichen einer Inflammation in T2-gewichteten Sequenzen hell dargestellt, während Eisenablagerungen in T2\*-gewichteten Sequenzen sichtbar und Unterschiede in der KM-Anreicherung besonders in T1-gewichteten Sequenzen hervorgehoben werden. In der MRT-Untersuchung kommen deswegen für eine bessere differenzialdiagnostische Aussagekraft mehrere Sequenztypen zum Einsatz. Die Grundlagen für die, in dieser Diplomarbeit wichtigen MRT-Sequenzen (LGE, T1-, T2-, ECV-Mapping) werden im Folgenden genauer erläutert.

### **Late Gadolinium Enhancement (LGE)**

LGE wird in der MRT-Bildgebung zur Beurteilung der Vitalität des Myokards bzw. zum Erkennen von Narben und akut untergegangenen Gewebe verwendet.

Der Signalkontrast beim LGE entsteht dabei durch unterschiedliche Kontrastmittel-Konzentrationen innerhalb eines Gewebes. Diese Konzentrationsunterschiede beruhen unter anderem auf der Wash-In und Wash-Out Kinetik des Gadoliniums [10]. Gadolinium verteilt sich intravasal, wie auch extrazellulär im ganzen Körper. Durch den T1 verkürzenden Effekt des Kontrastmittels werden Bereiche mit einer hohen Anreicherung des Gadoliniums mittels T1-gewichteten Sequenzen hell dargestellt. Nach ca. 10-20 Minuten nach der KM-Gabe ist unter physiologischen Bedingungen das KM aus dem Myokard wieder ausgewaschen. Im narbigen Gewebe ist die Extravasation (Wash-In) wie auch die Reabsorption (Wash-Out) des

KMs verzögert [8]. Außerdem vergrößert sich durch den Zelluntergang mit Zerstörung der Zellmembranen der extrazelluläre Raum und dadurch auch das KM-Verteilungsvolumen [3]. Dieser kombinierte Effekt führt nach dieser Zeit zu einer erhöhten KM-Konzentration im Vergleich zum gesunden Myokard und somit auch zu einem hyperintenssem Signal.

Für die Bildgebung wird der Patient\*in ca. 0,1-0,2 mmol/kg Körpergewicht des Gadolinium-haltigen KMs intravenös verabreicht [8]. Nach mindestens 10 min Wartezeit [7] werden die Bilder mit T1-gewichteten Gradienten-Echo IR-Sequenzen erzeugt. Die Aufnahmen erfolgen EKG-getriggert in der Mid-Diastole, um Artefakte aufgrund von Herzbewegungen zu minimieren [10]. Zunächst wird ein nicht-selektiver 180°-Inversions-Präparationspuls eingestrahlt, der den Signalkontrast zwischen "normalen" und KM-reichen Myokard verstärken soll. Erfolgt die Aufnahmesequenz beim Nulldurchgang des Signals des gesunden Myokards, kommt es zu dessen Signalunterdrückung und es erscheint dunkel, während das KM-reiche Gewebe hell aufleuchtet [3]. Da für die Bilderzeugung Magnitudenbilder zum Einsatz kommen (Signale mit negativem, wie auch mit positivem Vorzeichen werden hell dargestellt) ist die Wahl der richtigen TI zum "Nullen" des Myokards für die Optimierung bzw. Maximierung des Signalkontrasts entscheidend [8]. Die T1-Zeit des gesunden Myokards und damit auch die passende TI hängt von verschiedenen Faktoren ab. Um die Veränderungen der T1-Zeiten durch das allmähliche Auswaschen des KMs zu berücksichtigen, muss die TI mit der Zeit angepasst werden [3]. Zur Bestimmung der richtigen TI wird eine Look-Locker-Sequenz vorgeschaltet, die auch als TI-Scout bezeichnet wird. Bei der Look-Locker-Sequenz werden nach einem initialem Inversionspuls mehrere Bilder zu unterschiedlichen Inversionszeiten aufgenommen und so die optimale TI bestimmt [10]. Durch den Einfluss unterschiedlicher Ausleseparameter kann die korrekte TI von der TI der Look-Locker-Sequenz minimal abweichen [7]. Alternativ können die Bilder mit einer Phase-Sensitive Inversion-Recovery (PSIR) -Methode aufgenommen werden. Bei dieser Methode erfolgt die IR-Sequenz nur in jedem zweiten R-R-Intervall, während in dem darauffolgenden R-R-Intervall ein PDw-Bild ohne vorherigen Präparationspuls und mit einem kleinen Flipwinkel  $\alpha$  ( $5^\circ$ ) als Referenz aufgenommen wird [11]. Dadurch wird die Polarität des Signals wieder hergestellt, sodass der Einfluss der TI auf den Bildkontrast reduziert wird und so eine präzise Schätzung nicht mehr notwendig ist [8].

Die Auslese-Sequenz beim LGE beruht auf der Gradienten-Echo-Technik. Durch die Verwendung kleiner Flipwinkel kann die TR deutlich verkürzt werden. So kann es dazu kommen, dass nach Ablauf der TR die transversale Relaxation ( $M_{xy}$ ) noch nicht vollständig erholt ist. Wird am Ende deswegen ein zusätzlicher Gradient dazu geschaltet, um die überschüssige Magnetisierung aufzuheben, spricht man von der „Spoiled Gradienten-Echo-Sequenz“ („GRE“, „FLASH“) [3]. Alternativ kann auch „balanced steady state free precision“ (bSSFP) zum Einsatz kommen [7]. Hierbei wird durch Zuschalten von Gradienten die verbliebene Magnetisierung aufrechterhalten, wodurch das SNR verbessert wird, die Sequenz dafür aber viel anfälliger auf Magnetfeldveränderungen ist [3]. Bei den bSSFP-Bildern entspricht außerdem  $TE = TR/2$ , wodurch der Bildkontrast vom T1/T2-Verhältnis abhängig wird [3].

Durch die Identifizierung der Lokalisation und des Ausmaßes des verarbeiteten Gewebes können diagnostische wie auch prognostische Aussagen getroffen werden [8]. Aufgrund des Vergleichs mit einem Referenzgewebe ist beim LGE für das Erkennen von myokardialen Erkrankungen ein guter Kontrast zwischen den gesunden und pathologischen Bereichen entscheidend. Deswegen lassen sich fokale Veränderungen sehr gut darstellen, während diffuse Prozesse schlecht oder gar nicht mit dieser Methode erkannt werden können [9].

Um das gesamte Herz darstellen zu können, müssen mehrere Schichten hintereinander aufgenommen werden, wobei für jede Schicht ein neues Atemhaltemanöver erfolgt. Die räumliche Auflösung ist dabei abhängig von der Dauer des Atemhaltens [3]. Zur Gewährleistung einer ausreichenden Erholung der Gesamtmagnetisierung  $M_z$  werden außerdem die aufeinanderfolgenden  $180^\circ$ -Inversionspulse meist durch zwei R-R-Intervalle voneinander getrennt, wobei je nach Herzfrequenz die Anzahl der dazwischen liegenden R-R-Intervalle angepasst werden sollte [7].

Mithilfe neuerer Mapping-Verfahren können Myokarderkrankungen durch pixelweise Bestimmung der T1- und T2-Relaxationszeiten quantifiziert und in "Maps" visuell dargestellt werden [9]. Vergleicht man die gewonnenen Werte mit Referenzwerten des gesunden Myokards, können pathologische Veränderungen des Herzmuskels erkannt werden. Somit ist keine Signaldifferenz für die

Unterscheidung dieser Gewebe notwendig und es können auch diffuse Prozesse nachgewiesen werden [12].

Bei diesen Verfahren werden mehrere Bilder zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Relaxationsprozesses aufgenommen. Durch Weiterverarbeitung bzw. Fitten der gewonnenen Signalintensitäten können je nach Gewichtung die jeweiligen Relaxationszeiten Pixel für Pixel berechnet werden [3].

### **T1 Mapping**

Beim T1 Mapping erfolgt die Kurvenanpassung der longitudinalen Relaxation zur Gewinnung der T1-Zeit in einem Pixel mithilfe eines vorgeschalteten Präparationspulses (90°-Sättigungs- oder 180°-Inversionspuls) und Erzeugung mehrerer Bilder mit unterschiedlichen Erholungszeiten (TS bzw. TI) [12]. Die gängigsten Methoden zur Bestimmung der T1-Zeit sind MOLLI (MODified Look-Locker Inversion-recovery) bzw. ShMOLLI (Shortened MOLLI) mit Verwendung eines 180°-Inversionspuls, SASHA (Saturation recovery single-shot acquisition) mit Verwendung eines 90°-Sättigungspulses oder SAPHIRE (SATuration Pulse Prepared Heart-rate-independent Inversion-REcovery), eine Kombination aus MOLLI und SASHA. Die Bilder werden dabei innerhalb einer Herzphase aufgenommen, meist Mitte bis Ende der Diastole [13]. Um die Ergebnisse quantitativ beurteilen zu können, sind normale Referenzbereiche zum Vergleich notwendig [12]. Das native T1-Mapping ist klinisch vor allem deswegen interessant, da kein KM benötigt wird und so auch bei Patient\*innen mit z.B. einer schweren Niereninsuffizienz angewendet werden kann [12].

Die in der Klinik am häufigsten angewandte Methode ist die MOLLI-Sequenz. Diese beruht auf der Look-Locker Methode, die auch für den TI-Scout beim LGE verwendet wird und berücksichtigt dabei zusätzlich die Bewegungen des Herzens. Es werden dabei nach einem 180°-Inversionspuls mehrere bSSFP-Bilder aufgenommen, wobei die einzelnen TIs ein Vielfaches der R-R-Intervalle sind. Mehrere Sets mit jeweils einem neuen Inversionspuls und den darauffolgenden Bildaufnahmen mit unterschiedlichen TI werden durch eine bestimmte Anzahl an Herzschlägen, zur Gewährleistung einer vollständigen Erholung der longitudinalen Magnetisierung, voneinander getrennt [12]. Das Original MOLLI-Schema ist 3(3)3(3)5. Die Zahlen in den Klammern entsprechen dabei den Herzschlägen zwischen den Inversionspulsen, bei denen keine Bilder aufgenommen werden,

während die anderen Zahlen die Anzahl der Bilder pro Inversionspuls sind [13]. Für manche Patient\*innen kann ein Atemhalten über 17 Herzschläge jedoch erschwert sein [12]. Außerdem sind v.a. bei sehr hohen Herzfrequenzen 6 Herzschläge für eine ausreichende Erholung zu wenig, sodass die Qualität dieser Methode sehr von der Herzfrequenz abhängig ist [13]. Um die Atemhaltezeit und Herzfrequenzabhängigkeit zu minimieren, können je nach Fragestellung verkürzte Schemata verwendet werden. So ist das 5(3)3-Schema weniger Herzfrequenz anfällig, während das 4(1)3(1)2-Schema bei KM-Gabe und der dadurch deutlich kürzeren T1 sinnvoll ist [13]. Eine weitere Alternative mit einer kürzeren Scanzeit und geringerer Empfindlichkeit bzgl. der Herzfrequenz ist das ShMOLLI-Schema mit 5(1)1(1)1. Hier erfolgen die Bildaufnahmen in nur 9 Herzschlägen, wobei je nach Länge der T1 nur die Bilddaten des ersten Inversionspuls für lange T1, die der ersten beiden Inversionspulse für kurze T1 und alle Bilddaten für sehr kurze T1 für die Berechnung verwendet werden [14].

Die Bilder werden anschließend nach der TI sortiert, sodass anhand der gewonnenen Signalintensitäten und Verwendung eines 3-Parameter-Modells unter Berücksichtigung eines LL-Korrekturfaktors die T1 geschätzt werden kann [14]. Die T1-Berechnung reagiert dabei sehr empfindlich auf Magnetisierungstransfer-Effekte (MT), die T2, den Flipwinkel, die Effizienz des Inversionspulses, Off-Resonanz-Effekte und die Herzfrequenz [130]. Der wahre T1-Wert wird daher meist unterschätzt [13].

Bei der SASHA-Sequenz werden 10 EKG-getriggerte single-shot bSSFP Bilder aufgenommen [12]. Pro Herzschlag wird jeweils ein Bild mit vorgeschaltetem Sättigungspuls und unterschiedlichen TS aufgenommen, wobei für das erste Bild kein Präparationspuls erfolgt, um die Gleichgewichtsmagnetisierung für die Kurvenanpassung zu bestimmen [14]. Da jeder Sättigungspuls die Magnetisierung auf „Null“ setzt, sind die Bilder jeweils unabhängig voneinander und dadurch unempfindlicher auf Effekte, wie des MT oder der T2 sind [14]. Die bessere Genauigkeit in der Berechnung der T1 im Vergleich zur wahren T1 geht dafür auf Kosten einer geringeren Präzision [130].

Die berechnete T1 ist also abhängig vom Gerätetyp des MRT-Scanners bzw. von dessen Magnetfeldstärke, von den eingestellten Sequenz-Parametern, wie z.B. der Schichtdicke oder des Flipwinkels und von der verwendeten T1-Mapping Sequenz. Aus diesem Grund sollten die Referenzbereiche für das gesunde Myokard lokal

bestimmt werden und danach die Sequenzeinstellungen nicht mehr verändert werden [130]. Der Vergleich der lokalen Referenzbereiche mit publizierten Normwerten, die unter ähnlichen Bedingungen aufgenommen wurden, ist dennoch zu empfehlen [130].

### **ECV Mapping**

Anhand der Differenz der T1-Zeiten vor (natives T1) und nach KM-Gabe (postcontrast T1) im Blut und Myokard kann die KM-Konzentration und dadurch der Anteil des extrazellulären Volumens (ECV) abgeschätzt werden [3].

Der Blut-Gewebe-Verteilungskoeffizient  $\lambda$  ergibt sich dabei aus dem Verhältnis der Änderungen von  $R1 = 1/T1$  im Gewebe und im Blut. Das ECV kann anschließend aus  $\lambda$  unter Berücksichtigung des Hämatokrits (Hct) bestimmt werden [3].

$$ECV = (1 - Hct) \cdot \lambda \text{ mit}$$
$$\lambda = \frac{\text{postcontrast } R1(\text{Myokard}) - \text{natives } R1(\text{Myokard})}{\text{postcontrast } R1(\text{Blut}) - \text{natives } R1(\text{Blut})}$$

Liegt zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung kein aktueller Hämatokrit-Wert vor, kann dieser anhand der nativen T1-Werte im Blut geschätzt werden („synthetischer“ Hämatokrit) [130].

Für das ECV-Mapping erfolgt also jeweils eine T1-Mapping-Sequenz vor und nach KM-Gabe. Um ein dynamisches Gleichgewicht zwischen dem Blut und Myokard zu erreichen, sollten die T1-Mapping-Bilder zur Bestimmung der postcontrast T1 >10 Minuten nach KM-Gabe aufgenommen werden [12]. Durch die lange Zeitspanne zwischen der Bildaufnahme vor und nach KM-Gabe kann es ohne Korrektur zu Unterschieden aufgrund von (Atem-) Bewegungen mit Einschränkungen in der Qualität der ECV-Karten kommen [3].

### **T2 Mapping**

Die T2 wird sehr stark durch das Vorhandensein myokardialer Ödeme beeinflusst [14]. Dadurch können diese beim T2-Mapping besonders gut dargestellt werden, wobei v.a. diffuse Prozesse sehr gut erkannt werden können. Zur Berechnung der T2-Werte werden mehrere T2-gewichtete Bilder mit unterschiedlichen Echozeiten aufgenommen. Hierfür werden entweder Turbo-Spin-Echo- (TSE-) Sequenzen, bSSFP- bzw. GRE-Sequenzen mit einem vorherigen T2-Präparationsmodul oder

eine Kombination aus Spin-Echo-Anregung und Gradienten-Echo-Auslesung (GraSE) verwendet [130].

Für der Erzeugung von T2\*-Karten werden mehrere Bilder mit Gradienten-Echo-Sequenzen zu unterschiedlichen TE aufgenommen. Hierdurch können z.B. myokardiale Eisenablagerungen sichtbar gemacht werden [3].

### Limitationen und Kontraindikationen

Im Allgemeinen ist die MRT-Untersuchung sehr sicher. Ein großer Vorteil ist das Fehlen der ionisierenden Strahlung, sodass die MRT vor allem bei jüngeren Patient\*innen gerne zum Einsatz kommt [1]. Bei der Verwendung der verschiedenen Magnetfelder sind aber gewisse Sicherheitsaspekte zu beachten.

Durch das starke statische Hauptmagnetfeld werden unbefestigte ferromagnetische Objekte zu Projektilen und können so eine Gefahr für die Patient\*innen und das medizinische Personal darstellen oder zu Schäden am MRT-Gerät führen [2]. Daher dürfen nur MRT-taugliche medizinische Geräte, die z.B. zur Überwachung der\*s Patient\*in benötigt werden, mit in den Untersuchungsraum genommen werden. Auch metallische Implantate oder Granatsplitter im Körper der\*s Patient\*in können dislozieren und stellen somit eine Kontraindikation für die Untersuchung dar [1]. Alle Implantate sollten immer vor der Untersuchung erfragt und auf MRT-Tauglichkeit geprüft werden [2]. Heutzutage werden meist sichere Materialien für z.B. Herzklappenprothesen oder Stents verwendet.

Das An- und Ausschalten der Gradientenfelder erzeugt einen starken Lärm (>130 dB), sodass ein Gehörschutz unbedingt erforderlich ist [6]. Außerdem können schnell wechselnde Magnetfelder mit hoher Amplitude Ströme in leitenden Materialien induzieren, wodurch es ggf. bei Verwendung dieser zu Parästhesien oder Muskelzuckungen kommen kann [6]. Die, durch die Hochfrequenzpulse erzeugte Wärme führt zu einem geringen Anstieg der Körpertemperatur [1]. Bei Tattoos oder Permanent-Make-up mit metallischen Farbanteilen sind deswegen durch die Hitzeentwicklung selten auch Verbrennungen möglich [6].

Zudem kann es durch die Magnetfelder zu Fehlfunktionen von elektrischen Implantaten wie Herzschrittmachern führen [1]. Bei diesen Patient\*innen sollte deswegen vor und nach der MRT-Untersuchung immer eine Kontrolle des Herzschrittmachers über eine\*n Kardiolog\*in erfolgen. Während der Untersuchung

sollte die Geräteprogrammierung des Herzschrittmachers (Dauer-/Non-Pacing), je nach Abhängigkeit von seiner Indikation bzw. nach Empfehlung der\*s Spezialist\*in erfolgen [7].

Doch nicht nur die Magnetfelder, sondern auch der Aufbau der Röhre mit ihrem engen Innenkern (60-70 cm Durchmesser) stellt für Patient\*innen mit Klaustrophobie ein Hindernis dar, sodass die Untersuchung manchmal nicht oder nur mithilfe einer Sedierung möglich ist [2]. Die Verwendung von KM während einer MRT-Untersuchung ist im Allgemeinen gut verträglich. Es kommt nur sehr selten zu schwerwiegenden allergischen Reaktionen im Vergleich zum jodhaltigem Röntgen-KM [5]. Aufgrund möglicher schwerer Nebenwirkungen, wie die nephrogene systemische Fibrose, sollte bei Patient\*innen mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR <30 ml/min) die Indikation bei KM-Gabe genauestens geprüft und wenn möglich nur MRT-Sequenzen ohne KM verwendet werden [7]. Heutzutage sind deswegen meist nur makrozyklische GBCA in Gebrauch. Während einer Schwangerschaft ist die MRT-Untersuchung zwar prinzipiell möglich, aber auch hier sollte vorher eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen [6].

Um möglichst artefaktfreie Bilder zu erhalten, ist während der gesamten Untersuchung eine gute Mitarbeit der Patient\*innen notwendig [5]. Atmungsbedingte Bewegungsartefakte versucht man durch zeitweises Luftanhalten der\*s Patient\*in zu vermeiden. Gerade bei Patient\*innen mit kardiorespiratorischen Erkrankungen kann dies erschwert sein [9]. Auch die lange Untersuchungsdauer, je nach Untersuchungsprotokoll ca. 30-60 min [2], und das damit verbundene lange Liegen stellt für manche eine Herausforderung dar. Aus diesen Gründen wird die MRT in der Akutdiagnostik nur selten eingesetzt [1].

Wegen all dieser Aspekte ist eine gute Vorbereitung und sorgfältige vorherige Aufklärung der Patient\*innen über die Sicherheitsmaßnahmen und den Untersuchungsablauf entscheidend [2].

Bei der MRT ist durch die unterschiedlichen Signalintensitäten der Gewebe ein guter Weichteilkontrast möglich. So können zum Beispiel Entzündungen in T2-gewichteten Bildern gut beurteilt werden [1]. Knochen und Verkalkungen präsentieren sich signalarm, sodass diese nur schlecht dargestellt werden können. Hier sind andere Verfahren wie die Computertomografie geeigneter.

Absolute Kontraindikationen der MRT	Relative Kontraindikationen der MRT
Nicht MRT-taugliche elektr. Implantate	MRT-taugliche Herzschrittmacher
Metallische Implantate	Klaustrophobie
Granatsplitter	Schwangerschaft
	KM bei schwerer Niereninsuffizienz

**Tabelle 1: Limitationen der MRT [1,2,6,7]**

## **2.2 Besonderheiten cMRT**

Die cMRT hat sich bereits bei verschiedenen Herzerkrankungen als Standardverfahren in der Diagnostik etabliert [1]. In der Klinik werden dafür meist Geräte mit einer Feldstärke von 1,5 T, seltener 3 T verwendet [7]. Zusätzlich werden häufig separate HF-Empfängerspulen nahe an den Körper der Patient\*innen im Bereich des Herzens angebracht, um das Rauschen zu reduzieren und so das empfangene Signal zu maximieren [4]. Außerdem können durch Wahl der Gradientenfelder in bestimmte Raumrichtungen, nicht nur Bilder in den orthogonalen Standardebenen (koronar, axial, sagittal), sondern zusätzlich auch in Schnittebenen passend zur Herzachse (kurze Achse wie auch 2-, 3- und 4-Kammerblick) erstellt werden [1]. Somit ist eine genaue morphologische Darstellung der Ventrikel, Vorhöfe und Gefäße, wie auch eine quantitative und qualitative Funktionsdiagnostik des Herzens möglich [1]. Durch Änderungen der Gewichtung der MRT-Bilder können zusätzlich bestimmte Gewebekontraste hervorgehoben werden, sodass eine Gewebecharakterisierung möglich ist [9].

Die größte Herausforderung in der kardialen Bildgebung ergibt sich aus den Bewegungen der Atmung und des Herzens. Während eines Herzzyklus kommt es zur Kontraktion, Verdrehung und Verkürzung des Herzens [3]. Diese Bewegungen führen zu Artefakten im MRT-Bild. Deswegen ist zur genauen morphologischen und funktionellen Darstellung des Herzens eine hohe zeitliche und räumliche Auflösung wichtig [1].

Dies ist mit der Einführung von schnelleren Aufnahmetechniken und den damit verbundenen kürzeren Aufnahmezeiten möglich geworden [9]. Um die aufgenommenen Bilder einer bestimmten Herzphase zuordnen zu können, erfolgen die Aufnahmen EKG-getriggert. Außerdem wird zur Reduktion von respiratorisch

bedingten Bewegungsartefakten der Patient gebeten, während einer Aufnahme-sequenz die Luft anzuhalten [4].

### **Synchronisierung des Herzzyklus**

Durch die gleichzeitige Verwendung eines EKG-Signals können die MRT-Bilder des Herzens einer bestimmten Phase im Herzzyklus zugeordnet werden. Dadurch ist es möglich, entweder ein Standbild zu einem bestimmten Zeitpunkt zu erstellen oder eine Bildfolge des gesamten Herzzyklus (Cine-Bildgebung) [9]. Die Bewegungen des Herzens können so "eingefroren" werden [3]. Die Bilder werden dabei meist über mehrere Herzschläge erfasst und dann gemittelt, um das Rauschen zu reduzieren und die Bildqualität zu verbessern [4].

Zwei verschiedene Techniken können für die EKG-Synchronisierung zum Einsatz kommen. Bei der „Prospektiven Triggerung“ wird nach jeder R-Zacke eine anhand des mittleren R-R-Intervalls definierten Anzahl an Bildern aufgenommen und der jeweiligen kardialen Phase zugeordnet [3]. Erfolgt eine kontinuierliche Bildaufnahme während des kardialen Zyklus und die Zuordnung zur jeweiligen Phase erst bei der Bildrekonstruktion, spricht man vom „Retrospektiven Gating“ [3]. Letztere Methode hat den Vorteil, dass kein „blindes“ Intervall beim Übergang zur nächsten R-Zacken-Triggerung entsteht. Da aber die Festlegung der Anzahl der Bilder für eine Herzphase anhand eines gemittelten R-R-Intervalls erfolgt, ist diese Methode bei Arrhythmien mit großen Unterschieden in der Länge der R-R-Intervalle nicht geeignet [3].

### **Umgang mit Atembewegungen**

Um das gesamte Herz mit einer hohen räumlichen Auflösung darstellen zu können, dauert die Aufnahme eines Abschnitts teils mehrere Minuten, sodass es zu "Ghosting"-Artefakten aufgrund von Atembewegungen kommen kann [3]. Die Bildqualität wird dadurch deutlich eingeschränkt. Zur Reduktion dieser Artefakte können verschiedene Methoden angewendet werden. Die häufigste davon ist die Atemhalte-Technik, bei der der\*ie Patient\*in während eine Sequenz aufgenommen wird, die Luft anhält [4]. Dies erlaubt eine artefaktfreie Aufnahme der MRT-Bilder in einem Zeitfenster von ca. 10-15 Sekunden [3]. Bei längeren Aufnahmezeiten oder wenn die Patient\*innen Schwierigkeiten haben, lange genug die Luft anhalten zu können, können Artefakte entweder durch die Verwendung sehr schneller

Bildgebungstechniken („Single-Shot“-Techniken) oder durch das „respiratorische Gating“ minimiert werden. Bei letzterem wird die Atembewegung mitverfolgt und die Bilder nur in zuvor definierten Bereichen der Atembewegung aufgenommen [3].

### c-MRT-Protokoll

Die MRT-Untersuchung setzt sich meist aus folgenden Sequenzen zusammen: Zunächst erfolgt eine „Localizer“-Aufnahme zur Orientierung und für die Planung der weiteren Schichten [9]. Zur anatomischen Beurteilung des Herzens und dessen Umgebung wird als Nächstes ein axialer Schnitt aufgenommen. Die genaue morphologische und funktionelle Darstellung des Herzens erfolgt anschließend mithilfe der Cine-Bildgebung in Schnitten entsprechend der kurzen und langen Herzachse [7]. Für die Gewebecharakterisierung kommen T1-Mapping Sequenzen und speziell zur Darstellung von myokardialen Ödemen T2-gewichtete bzw. T2-Mapping Sequenzen zum Einsatz. Früh nach KM-Gabe können Perfusionsstörungen sichtbar gemacht werden, während Fibrosen am besten 10-20 Minuten nach KM-Gabe durch LGE oder ECV-Mapping erkannt werden.

Je mehr MRT-Sequenzen für die komplette Darstellung des Herzens verwendet werden, desto länger dauert die Untersuchung. Dies bedeutet wiederum eine größere Belastung für die Patient\*innen, wodurch es v.a. am Ende der Untersuchung zu Einschränkungen in der Bildqualität kommen kann. Deswegen sollte abhängig von der jeweiligen Fragestellung die Auswahl der Sequenzen sinnvoll angepasst werden.

Zum Nachweis einer Ischämie kann zusätzlich die Funktion bzw. Perfusion unter Stress (Dobutamin bzw. Adenosin) beurteilt werden [109]. Die Quantifizierung des Blutflusses erfolgt meist in einer separaten Untersuchung mittels MR-Angiografie [7].

### 3 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine Literaturrecherche zur Erörterung der Möglichkeiten und Limitationen des LGE in Bezug auf seine diagnostische und prognostische Bedeutung bei myokardialen Erkrankungen durchgeführt. Dabei erfolgte nicht nur eine systematische Analyse der Bedeutung des LGEs hinsichtlich der ätiologischen Zuordnung bzw. der prognostischen Einschätzung, sondern diesbezüglich auch ein Vergleich mit den quantitativen Mapping-Verfahren, wie dem T1- und T2-Mapping.

Die myokardialen Erkrankungen, auf die in dieser Arbeit eingegangen wurde, sind die Myokarditis, primäre und sekundäre Kardiomyopathien unterschiedlicher Genese und die koronare Herzkrankheit inklusive des akuten Myokardinfarkts.

Hierzu erfolgte die systematische Suche nach passenden Artikeln und Studien über die Datenbank PubMed. Als Suchbegriffe wurden unter anderem „Late Gadolinium Enhancement“, „LGE“, „Delayed Enhancement“, „Cardiovascular Magnetic Resonance“, „CMR“, „T1-Mapping“, „T2-Mapping“ und „ECV“ verwendet. Diese Schlagworte wurden einerseits mit Suchbegriffen für die jeweiligen, in der Diplomarbeit aufgeführten, myokardialen Erkrankungen („Myocarditis“, „Cardiomyopathy“, „Non-ischemic Cardiomyopathy“, „DCM“, „HCM“, „ARVCM“, „Sarcoidosis“, „Amyloidosis“, „Coronary Artery Disease“, „CAD“, „Acute Myocardial Infarction“) und andererseits mit Suchbegriffen hinsichtlich der klinischen Bedeutung („Prognosis“, „Diagnosis“) kombiniert. Unter Einbeziehung der PubMed Funktion „related articles“ konnten weitere Artikel gefunden werden. Zusätzlich wurden entscheidende Studien, die in den bereits gefundenen Artikeln zitiert wurden, verwendet. Neben retrospektiven und prospektiven Studien wurden auch Meta-Analysen und „Review“-Artikel in die Literaturrecherche aus den Jahren 2000 bis 2023 miteinbezogen.

Für das bessere Verständnis über die einzelnen myokardialen Erkrankungen und deren Management wurden die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) bzw. die Versionen der deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) wie auch Fachbücher der Inneren Medizin (Herold [17] und Harrisons Innere Medizin [20]) zu Hilfe genommen.

Abschließend erfolgte eine Bewertung der Verwendung des LGEs im Rahmen einer cMRT-Untersuchung hinsichtlich dessen Aussagekraft und im Vergleich zu anderen MRT-Sequenzen, wie den quantitativen Mapping-Verfahren.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 LGE: Anwendung und Limitationen

Das LGE wird in der kardialen Bildgebung zur Darstellung von Fibrosen und um die Vitalität des Myokards zu beurteilen, verwendet. Es beruht dabei auf der Kinetik von Gadolinium-haltigen KMn [10]. Gadolinium hat paramagnetische Eigenschaften und verkürzt dadurch konzentrationsabhängig die T1- und T2-Zeiten, wobei der Effekt bezüglich der T1-Zeit deutlich stärker ausgeprägt ist [6]. So werden kontrastmittelreiche Bereiche in T1-gewichteten Sequenzen hell dargestellt [5]. Es reichen meist schon geringe Mengen von 0,1-0,2 mmol/kg Körpergewicht aus [8]. Das Gadolinium-haltige KM wird intravenös verabreicht und verteilt sich im ganzen Körper, tritt ins Interstitium über und wird anschließend wieder resorbiert. Aufgrund seiner Eigenschaften kann es nicht in die Zellen gelangen und kann sich also nur im extrazellulären Raum verteilen [5]. Kommt es aufgrund von Pathologien zu einer Vergrößerung des extrazellulären Raums, kann sich dort vermehrt KM anreichern. Die Aufnahme zur Darstellung des LGE erfolgt 10-20 Minuten nach KM-Gabe, da zu diesem Zeitpunkt der Unterschied in der Anreicherung des KMs im Interstitium zwischen pathologischem und gesundem Myokard am größten ist [9].

Das MRT-Bild wird mit einer IR T1-gewichteten Gradienten-Echo Sequenz aufgenommen. Die TI wird so gewählt, dass das normale Myokard ohne KM genullt und somit schwarz abgebildet wird. Durch die Wahl der richtigen TI wird dadurch der Kontrast noch stärker hervorgehoben. Hierfür werden TI-Scout Look-Locker-Sequenzen verwendet [10]. Die TI muss dabei immer an die vergangene Zeit angepasst werden. Da bei dieser Methode Magnituden-Bilder verwendet werden, ist sie sehr abhängig von der Wahl der richtigen TI [8]. Als Alternative können Phase-sensitive IR-Sequenzen verwendet werden. Bei diesen Sequenzen wurde die Polarität wieder hergestellt, sodass die Abhängigkeit der richtigen Wahl der TI geringer ist [11]. Zum Auslesen der Bilder werden Gradienten-Echo-Sequenzen verwendet. Hierfür kommen meist GRE- oder bSSFP-Sequenzen zum Einsatz [7]. Damit man die LGE-Bilder auch beurteilen kann, muss immer auch ein gesundes Myokard als Referenz vorliegen. Somit können fokale Prozesse sehr gut dargestellt werden, während diffuse oder sehr kleine Prozesse nur schwer oder gar nicht mit dieser Methode erkannt werden können [9].

Eine Vergrößerung des extrazellulären Raums kann im Rahmen verschiedener kardialen Erkrankungen auftreten und wird meist durch einen akuten Zellschaden verursacht, der sich in weiterer Folge durch einen fibrotischen Umbau zu einer Narbe entwickelt. So hat sich bei DCM-Patient\*innen, bei denen das Herz post mortem bzw. nach einer Herztransplantation untersucht wurde, eine sehr gute Korrelation zwischen dem LGE-Muster und der histologisch nachgewiesenen Fibrose gezeigt [75]. Bei der Amyloidose kommt es aufgrund der Amyloid-Protein-Ablagerungen im Interstitium ebenfalls zu einer veränderten KM-Kinetik und somit zu einem charakteristischen LGE-Muster [66]. Liegt zusätzlich noch ein extrazelluläres Ödem vor, kann dieses ebenfalls zu einer Vergrößerung des ECVs führen. Dieses Ödem kann zusätzlich in T2-gewichteten Sequenzen hell dargestellt werden. Kommt es zu einer Rückbildung des Ödems, sichtbar in den T2-gewichteten Sequenzen, verringert sich meist auch das Ausmaß des LGEs und kann ggf. sogar komplett verschwinden [33]. Wichtig dabei zu bedenken ist, dass man nur durch den Nachweis von LGE nicht zwischen dem Vorliegen eines akuten Prozesses oder einer seit längerem bestehenden Narbe unterscheiden kann [28]. Da es bei vielen unterschiedlichen kardialen Erkrankungen zur Zellschädigung mit Narbenbildung und somit zum Auftreten von LGE kommen kann, ist LGE nicht spezifisch für eine bestimmte Erkrankung. Je nachdem, wie sich das KM im Gewebe verteilt, kann man aber Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Pathologie ziehen [37]. Lokalisation und Verteilungsmuster des LGE geben somit Hinweise auf die Ätiologie und haben dadurch eine diagnostische Bedeutung.

Eine irreversible Zellschädigung ist meist auch mit einem Funktionsverlust verbunden, wodurch es zum Auftreten von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen kommen kann. Z.B. kann der Nachweis einer Fibrose mit dem vermehrten Auftreten von Rhythmusstörungen assoziiert sein [73]. Deswegen hat der Nachweis von LGE auch eine prognostische Bedeutung. Die Lokalisation und das LGE-Ausmaß waren dabei ebenfalls Prädiktoren für ein schlechtes Outcome. Für die Quantifizierung des LGE-Ausmaßes kommen neben manuellen auch semiquantitative Verfahren, wie der n-SD oder der FWHM („full width half maximum“) Technik, zum Einsatz [131]. Wichtig für eine gute Aussagekraft ist die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der verwendeten Methode. Vor allem die manuellen Verfahren sind sehr untersucherabhängig und dadurch schlecht in der Reproduzierbarkeit [132]. Bei der n-SD Methode wird manuell ein Bereich im

„gesunden“/dunklen Myokard als Referenz definiert und eine Grenze (meist zwischen 2 und 6 Standardabweichungen (SD) [132]) festgelegt, über dieser das Gewebe als pathologisch zählt [131]. Im Gegensatz dazu, wird bei der FWHM-Methode der Bereich mit dem stärksten Hyperenhancement als Referenz genommen, wobei die festgelegte Grenze der Hälfte des maximalen Signals entspricht [131]. Letztere Methode konnte in Studien zwar eine sehr gute Reproduzierbarkeit zeigen, hat aber bei weniger stark ausgeprägten oder vielen kleinen Läsionen potenzielle Limitationen in der Genauigkeit [132]. In den 2020 Empfehlungen der Society of Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) zur Bildinterpretation und Nachbearbeitung wird zu diesem Zeitpunkt keine Aussage zur optimalen Methode für die Quantifizierung getroffen [131]. Bei Vorliegen eines Infarkts wird eine Grenze von 5 SD über dem normalen Myokard empfohlen, während bei nicht-ischämischen Erkrankungen noch nicht genug Beweise für das Festlegen eines Grenzwertes vorliegen [131].

Um die Genauigkeit des LGEs und somit dessen Aussagekraft noch weiter zu verbessern, kam es im Laufe der Jahre zur Weiterentwicklung dieser Methode (z.B. durch 3D-Techniken). So können schnellere Bildaufnahmetechniken, wie die „Single-Shot“-Technik, bei Patient\*innen mit Arrhythmien oder die Schwierigkeiten haben, lange genug die Luft anhalten zu können, sinnvoll sein [7]. Durch die Verwendung von Fat-Suppression- oder Dark-Blood-Sequenzen kann der Kontrast zum subepikardialen Fettgewebe bzw. dem Blut in der LV-Kammer verstärkt werden und somit subepikardiale bzw. subendokardiale Läsionen besser sichtbar gemacht werden. Auf diese Methoden wurde in weiterer Folge aber nicht weiter eingegangen, da dies den Rahmen dieser Diplomarbeit sprengen würde.

#### **4.1.1 Diagnostische Bedeutung**

Patient\*innen mit dem Verdacht auf eine myokardiale Erkrankung können sich mit einer sehr unspezifischen und variablen Klinik präsentieren. So kann ein plötzlich einsetzender Thoraxschmerz oder Dyspnoe bis hin zum Ausbilden einer Herzinsuffizienz vorkommen. Mittel der Wahl in der Diagnostik dieser Krankheiten ist die Echokardiografie oder bei Verdacht auf einen Myokardinfarkt die invasive

Koronarangiografie. Ergeben diese Untersuchungen aber keine eindeutigen Befunde, ist die cMRT eine sehr gute Alternative. So kann bei Patient\*innen, die sich primär mit einer Herzinsuffizienz präsentieren, das Verteilungsmuster der späten KM-Anreicherung wichtige differenzialdiagnostische Hinweise liefern. Vor allem bei Patient\*innen mit dem Verdacht auf eine infiltrative Kardiomyopathie oder bei Patient\*innen, die sich morphologisch mit einer DCM präsentieren – zur Unterscheidung zwischen ischämischen und nicht-ischämischen Ursachen – sollte eine cMRT mit LGE durchgeführt werden [38].

Bei ischämischen Erkrankungen kommt es meist zum Auftreten von subendokardialen LGE, welches von der Lokalisation dem Ausbreitungsgebiet der betroffenen Arterie zugeordnet werden kann. In schwerwiegenden Fällen kann die ganze Wand betroffen sein. Bei nicht-ischämischen Erkrankungen tritt das LGE meist subepikardial und midmyokardial auf [37].

In bis zu 15 % kann bei Patient\*innen mit dem klinischen Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt in der Herzkatheteruntersuchung kein Hinweis auf eine Obstruktion gefunden werden, sog. MINOCA-Patient\*innen (myocardial infarction with non-obstructed coronary arteries) [113]. Wird bei diesen Patient\*innen innerhalb von 7 Tagen eine MRT-Untersuchung durchgeführt, kann in über 80 % der Fälle eine Diagnose gestellt werden [129]. Am häufigsten kommt dabei die Myokarditis als Ursache für die Beschwerden vor. Alternativ ist eine ischämische Ursache oder eine Takotsubo-Kardiomyopathie zugrundeliegend [113]. Letztere zeigt meist kein Vorhandensein von LGE [67].

Typische LGE-Verteilungsmuster für die in dieser Diplomarbeit erwähnten myokardialen Erkrankungen, sind in Tabelle 2 aufgelistet.

In seltenen Fällen kann es aber auch bei anderen kardialen Krankheitsbildern, wie einer linksventrikulären Hypertrophie aufgrund eines chronischen arteriellen Hypertonus oder einer Aortenklappenstenose zum Auftreten von LGE kommen. Das Muster der KM-Anreicherung ist hierbei meist aber unspezifisch.

<b>Myokardiale Erkrankung</b>	<b>LGE-Verteilungsmuster</b>
Myokarditis [34; 32]	Subepikardial in der (infero-)lateralen Wand des LV oder Wandmitte des interventrikulären Septums, meist anteroseptal
DCM [67]	Wandmitte des interventrikulären Septums
HCM [65]	Fleckig, wandmittig, in den am stärksten hypertrophierten Myokardanteilen und/oder in den RV-Insertionspunkten
ARVCM [78, 79]	Anterobasale Region des RV und im RV-Ausflusstrakt; LV-Beteiligung: subepikardial in den inferolateralen Segmenten mit/ohne Beteiligung des Septums
Sarkoidose [66]	Fleckig, in den basalen und lateralen LV-Wänden mit Aussparung des Endokards; kein LGE-Muster weist eindeutig auf eine kardiale Sarkoidose hin
Amyloidose [66, 71]	Global/segmental, diffus subendokardial oder "Zebromuster" (bilateral septal subendokardial mit dunkler Wandmitte)
Ischämisch [37]	Subendokardial bis transmural, folgt dem Verlauf der betroffenen Koronararterie

**Tabelle 2: Typische LGE-Verteilungsmuster der einzelnen myokardialen Erkrankungen**

#### 4.1.2 Prognostische Bedeutung

Kommt es im Rahmen von myokardialen Erkrankungen zu einem Myokardschaden, vergrößert sich der extrazelluläre Raum und es kommt zu einer verspäteten KM-Anreicherung. In weiterer Folge kann es durch diesen Schaden zu einem ungünstigem LV-Remodeling bis hin zur ventrikulären Dysfunktion kommen [65]. Dadurch lässt sich der Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von LGE in der cMRT und dem Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen erklären. In Studien versteht man unter schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen, MACE (major adverse cardiovascular events) genannt, den kombinierten Endpunkt aus kardialen Todesursachen inklusive plötzlichem Herztod und abgebrochenem plötzlichem

Herztod, der Notwendigkeit einer Herztransplantation oder eines Krankenhausaufenthaltes aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz oder anderen kardialen Ursachen, das Auftreten von anhaltenden ventrikulären Tachykardien oder von wiederkehrenden akuten Myokarditiden [54]. Die genaue Definition von MACE kann je nach Studie variieren.

Es hat sich jedoch gezeigt, dass nicht nur das Vorhandensein, sondern auch die Lokalisation und das Ausmaß von LGE je nach Grunderkrankung negative prognostische Marker darstellen. So liefert z.B. die septale Lokalisation bei DCM-Patient\*innen [83] oder ein LGE-Ausmaß  $\geq 15\%$  der LV-Masse bei HCM-Patient\*innen [94] wichtige prognostische Informationen in der Risikobeurteilung und kann so Auswirkungen auf weiterführende therapeutische Maßnahmen haben. Gerade bei Erkrankungen mit einem meist guten Verlauf kann der Nachweis von LGE mit einem erhöhten Risiko für MACE assoziiert sein, sodass ein längerer Nachbeobachtungszeitraum sinnvoll sein kann.

Da Fibrosen auch ein Substrat für ventrikuläre Arrhythmien bilden können, ist das Vorhandensein von LGE meist auch mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes verbunden [73]. Die Implantation eines ICDs ist für die Prävention eines SCDs die effektivste Methode. Um mögliche Komplikationen zu minimieren, sollte zuvor eine genaue Risikoeinschätzung der Patient\*innen erfolgen. Durch Miteinbezug von LGE in der Risikobeurteilung können ggf. Patient\*innen, die von einem ICD profitieren würden, noch besser identifiziert werden [75].

#### **4.1.3 Limitationen und Vergleich mit quantitativen Mapping-Verfahren**

LGE hat sich als nicht-invasives Verfahren der Wahl in der Darstellung von Fibrosen im Rahmen der kardialen Bildgebung etabliert. Es hat dabei aber auch seine Grenzen. Wichtige Limitationen in der Anwendung des LGEs sind die Schwierigkeiten im Erkennen von diffusen Prozessen, die Notwendigkeit der KM-Gabe und die fehlende Standardisierung in der Quantifizierung. So kann es bei diffusen Prozessen durch Fehlen eines eindeutigen Kontrasts zu falsch negativen Befunden kommen [9]. Außerdem sollte bei Patient\*innen mit einer Niereninsuffizienz

(GFR<30) zur Vermeidung von Komplikationen vor Gabe des Gadolinium-haltigen KMs immer eine Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen, auch wenn die derzeit verwendeten KM nur ein sehr geringes Risiko für das Ausbilden einer NSF aufweisen [2]. Die meisten dieser Limitationen können durch die Verwendung quantitativer Mapping-Verfahren umgangen werden. Hierbei wird eine Bildserie mit variablen Auslesezeiten, abhängig von der verwendeten Sequenz, aufgenommen und die jeweilige Relaxationszeit durch Fitten der gewonnenen Signalintensitäten bestimmt [130]. Für die Interpretation dieser Verfahren sind normale Referenzbereiche zum Vergleich notwendig [12]. Dadurch können einerseits diffuse Prozesse besser erkannt werden und andererseits ist eine direkte Quantifizierung des Ausmaßes der Läsion möglich.

Beim T1-Mapping kommen verschiedene Sequenzen, wie MOLLI, shMOLLI oder SASHA zum Einsatz, die sich je nach Genauigkeit und Präzision unterscheiden [13]. Für eine bessere Vergleichbarkeit wird eine Standardisierung der Methoden empfohlen. Da die berechneten T1-Werte zusätzlich von der Magnetfeldstärke und den Sequenzparametereinstellungen abhängen, sollten die Normwerte klinikintern festgelegt werden [130]. Der Vorteil beim nativen T1-Mapping ist, dass myokardiale Pathologien auch ohne die Verwendung eines KMs erkannt werden können [12]. Der native T1-Wert setzt sich dabei aus intra- und extrazellulären Komponenten zusammen, sodass Änderungen in der T1-Zeit nicht spezifisch für extrazelluläre Pathologien sind [12].

Zur Erkennung von diffusen Prozessen, die nur den extrazellulären Raum betreffen, kann das ECV-Mapping verwendet werden. Hierfür werden jeweils T1-Karten vor und nach KM-Gabe erstellt und das extrazelluläre Volumen unter Berücksichtigung des Hämatokrits geschätzt [3]. Der Hämatokrit wird dabei benötigt, um das Volumen des KMs im Blut abzuschätzen [12].

Mithilfe des T2-Mappings können diffuse Ödeme sehr gut dargestellt werden [3]. Dadurch lässt sich dessen Vorteil beim Erkennen von aktiven Entzündungsprozessen erklären.

Die Schwierigkeiten der cMRT ergeben sich v.a. aus den Herz- und Lungenbewegungen. Deswegen kann es unabhängig von der verwendeten MRT-Sequenz (LGE oder Mapping-Verfahren) bei Patient\*innen mit Herzrhythmusstörungen oder mit Dyspnoe zu Einschränkungen in der Bildqualität aufgrund von Bewegungsartefakten kommen.

## 4.2 Die Bedeutung des LGE im Rahmen einer Myokarditis

### 4.2.1 Grundlagen Myokarditis

Die Myokarditis ist eine Entzündung des Herzmuskelgewebes aufgrund unterschiedlicher infektiöser oder nicht-infektiöser Ursachen, welche in Tabelle 1 aufgelistet sind. Am häufigsten ist die virale Genese, seltener wird sie durch infektiöse Ursachen anderer Genese, Autoimmunerkrankungen oder durch toxische Substanzen hervorgerufen [25].

Infektiöse Ursachen	
Viren	Parvovirus B19, HHV-6, Enteroviren (Coxsackievirus A und B), Echo-, Adeno-, Influenzaviren, EBV, HIV, CMV, HCV, ...
Bakterien	Betahämolysierende Streptokokken der Gruppe A, Borrelia burgdorferi, Staphylokokken, Enterokokken
Pilze	Aspergillus, Candida
Protozoen	Trypanosoma cruzi, Toxoplasmose
Parasiten	Echinokokken
Nichtinfektiöse Ursachen	
Autoimmunerkrankungen	Rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, Zöliakie, CED, Vaskulitiden
Systemerkrankungen	Churg-Strauss-Syndrom, Sarkoidose
Medikamente	Amphetamine, Anthrazyklin, ...
Physikalisch	Nach Bestrahlung

**Tabelle 3: Ursachen der Myokarditis [25]**

Je nach zugrunde liegender Ätiologie kommt es zu einem direkten oder indirekten ausgelöstem Zellschaden, welcher durch Aktivierung von Entzündungsmediatoren (über Freisetzung von Zytokinen, die wiederum die Aktivierung von spezifischen T- und B-Lymphozyten triggern [20]) und der folgenden Entwicklung eines Ödems hervorgerufen wird. Im Rahmen der Abheilung kommt es zum Rückgang der akuten Entzündungsreaktion mit einerseits Rückbildung des Ödems und andererseits, je nach Schwere der initialen Zellschädigung, fibrotischem Umbau des Herzmuskelgewebes mit Entstehung einer Narbe [21]. In den meisten Fällen verläuft die Myokarditis selbstlimitierend und komplikationslos ab. In bis zu 30 % der Fälle kann

es zum Persistieren der Entzündung kommen oder sich als Spätfolge eine Herzinsuffizienz oder DCM entwickeln [16]. Nicht-infektiöse Ursachen der Myokarditis sind deutlich seltener, aber meist mit einem schwereren Verlauf assoziiert. Männer erkranken meist häufiger an einer Myokarditis und der Altersdurchschnitt der Patient\*innen liegt bei ca. 30-45 Jahren [35]. Genetische Prädispositionen können entscheidend bei der Entstehung einer Myokarditis bzw. ihrer Progression in eine DCM sein [16].

Das klinische Erscheinungsbild der Myokarditis zeigt sich sehr variabel von asymptomatisch über einen milden Verlauf bis hin zu einem fulminanten Verlauf mit Herzversagen [26]. Es können Palpitationen, Dyspnoe und Schwächegefühl bis hin zur Synkope und Herzinsuffizienzzeichen auftreten. Auch infarktähnliche Symptome mit Brustschmerzen bis hin zu Herzrhythmusstörungen und kardiogenem Schock sind möglich [25].

Den kardialen Symptomen können Zeichen einer Grippe mit Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien und Schwäche oder eines gastrointestinalen Infekts mit Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe vorausgehen [18].

Myokarditiden mit einer milden Symptomatik laufen meist akut ohne weitere Folgen ab [16]. Es kann aber auch zu chronischen Verläufen mit Ausbildung einer DCM kommen. Bei Verdacht auf eine Myokarditis, insbesondere bei einer infarktähnlichen Präsentation sollte immer als Erstes eine ischämische Ursache oder andere kardiovaskuläre Erkrankungen ausgeschlossen werden [16].

Die Anamnese kann durch Beschreiben der oben genannten Symptome die ersten Hinweise auf eine Myokarditis geben. Zusätzliche Kriterien, wie Fieber  $> 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , Vorhandensein respiratorischer oder gastrointestinaler Infekte, eine durchgemachte Myokarditis oder Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte, bekannte Kardiomyopathien in der Familie, Einnahme von bestimmten Medikamenten oder toxischen Substanzen können ebenfalls diese Diagnose bestärken [16]. In der klinischen Untersuchung können sich unspezifische Symptome der Herzinsuffizienz zeigen. Meist sind keine Auffälligkeiten zu finden [26].

Initial sollte jede\*r Patient\*in mit dem Verdacht einer Myokarditis ein 12-Kanal-EKG bekommen [16]. Man kann ST/T-Streckenveränderungen, wie z.B. ST-Hebungen, die sich im Vergleich zu ischämischen eher konkav zeigen und diffus verteilt sind, finden [23]. Außerdem können sich Arrhythmien, wie Sinustachykardien,

Extrasystolen oder ein AV-Block zeigen [17]. Diese sind zwar weder spezifisch noch sensitiv, können aber zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen beitragen. Dasselbe gilt auch für Veränderungen in der transthorakalen Echokardiografie. Herzklappenerkrankungen, die eine mögliche Erklärung der Symptomatik darstellen, können so ausgeschlossen werden [16]. In der Echokardiografie zeigen sich meist normale Befunde. Regionale Wandbewegungsstörungen, vergrößerte Ventrikel, eine verminderte LVEF oder ein Perikarderguss können aber mögliche Veränderungen bei einer Myokarditis sein [17]. Wichtige Laborparameter, die bei einer Erhöhung ein Hinweis auf eine Myokarditis sein können, sind Troponin T/I und CK/CK-MB, wobei Troponin sensitiver bei einer Zerstörung der Myozyten ist. Die Sensitivität hängt dabei vom Abnahmezeitpunkt und Auftreten der Symptome ab. Entzündungsparameter im Blut, wie zum Beispiel BSG, Leukozyten und CRP können ebenfalls verändert sein, sind meist aber wenig spezifisch oder sensitiv [24]. Der Goldstandard zur sicheren Diagnose einer Myokarditis ist die Endomyokardbiopsie (EMB) zur histologischen Beurteilung nach den Dallas Kriterien. Diese besagen, dass eine Myokarditis vorliegt, wenn sich in der Histologie lymphozytäre Infiltrate, Myozytolyse und ein Ödem finden [17]. Für eine bessere Beurteilung kann man die Probe außerdem immunhistochemisch untersuchen bzw. die Virus-DNA/RNA mithilfe einer PCR nachweisen [16].

Aber auch die EMB weist eine geringe Sensitivität auf, da gerade bei fokalen Prozessen es zu falsch negativen Ergebnissen kommen kann, wenn die Stelle mit den entzündlichen Prozessen in der Biopsie nicht getroffen wird. Zudem ist sie aufgrund der Invasivität und der damit verbundenen Komplikationsrate nicht an allen Kliniken verfügbar bzw. sollte nur von geübtem Personal durchgeführt werden [29]. Bei schweren Verläufen sollte die EMB zügig durchgeführt werden, da einerseits die Sensitivität im cMRT nur gering ist und andererseits eine Ätiologie-Bestimmung für das weitere Management entscheidend sein kann [16].

Viele Befunde sind zwar hinweisgebend für eine Myokarditis, aber nicht spezifisch, da sie bei vielen anderen Herzerkrankungen auftreten können [16]. Durch die sehr variable Klinik und die unspezifischen Untersuchungsbefunde ist die Diagnosestellung einer Myokarditis meist erschwert.

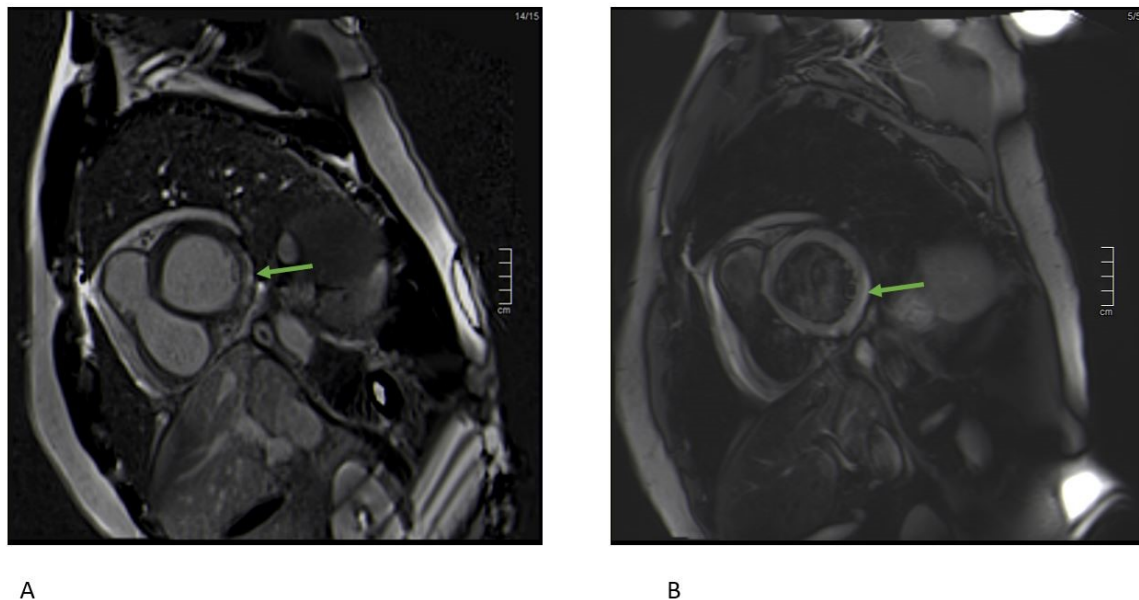
Eine gute nicht-invasive Alternative zur indirekten Darstellung der Entzündung stellt die cMRT dar. Mithilfe der Cine-Sequenzen werden Bilder der Ventrikel zu

unterschiedlichen Zeitpunkten des Herzzyklus erstellt, sodass einerseits strukturelle Veränderungen, wie eine verdickte LV-Wand und Wandbewegungsstörungen und andererseits durch Bestimmung der systolischen und diastolischen Ventrikel-Volumina funktionelle Parameter berechnet werden können. Der große Vorteil der MRT gegenüber anderen Bildgebungsverfahren ist die Möglichkeit der Gewebecharakterisierung. So können durch die Verwendung von T2-gewichteten Sequenzen oder T2-Mapping Myokardödeme sichtbar gemacht werden [28]. Intrazelluläre, wie auch extrazelluläre Pathologien können Auswirkungen auf die T1-Zeit haben, die mithilfe von T1-Mapping in der cMRT abgebildet werden [27]. Durch die Verwendung von Gadolinium-haltigem KM können bestimmte Pathologien weiter hervorgehoben werden. Bereits früh nach KM-Gabe (ca. 3min) können gut durchblutete Bereiche durch vermehrte KM-Aufnahme, Early Gadolinium Enhancement (EGE), hell dargestellt werden [26]. Werden die Bilder erst nach 10-20 Minuten aufgenommen, hat sich KM im pathologisch vergrößerten extrazellulären Raum vermehrt angereichert, welches in LGE-Sequenzen wie auch im ECV-Mapping sichtbar wird [28].

Um Patient\*innen mit dem erhöhten Risiko eines schweren Verlaufs und der Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen erkennen und falls möglich, eine Therapie einleiten zu können, ist neben der Diagnosestellung auch die Identifikation von Risikofaktoren wichtig. Bei beiden spielt das LGE in der cMRT eine wichtige Rolle. Durch den Zelluntergang und das extrazelluläre Ödem kommt es zur Vergrößerung des extrazellulären Raums, indem sich vermehrt Gadolinium-haltiges KM anreichern kann. Durch das erhöhte Verteilungsvolumen kommt es zu einer verzögerten Auswaschphase, die in der MRT als LGE 10-20 Minuten nach der KM-Gabe hell dargestellt wird [28]. Kommt es in weiterer Folge zur Fibrose, kann das Ausmaß des LGEs zwar zurückgehen, es bleibt meist aber als Zeichen eines irreversiblen Schadens bestehen [33].

Die Prävalenz des LGEs in der cMRT im Rahmen einer Myokarditis variierte innerhalb der Studien sehr stark [36], mit z.B. einem LGE-Vorkommen von 60 % in der Studie von Francone et al. [30]. Dabei ist zu bedenken, dass in der cMRT nicht die Entzündung selbst, sondern nur ihre Folgen dargestellt werden. Fibrosen bzw. akuter Zelluntergang und somit auch LGE können bei anderen kardialen Erkrankungen ebenfalls auftreten und sind dadurch nicht spezifisch für die

Myokarditis [27]. Aber nicht nur das Vorhandensein, sondern auch das Verteilungsmuster von LGE geben Hinweise auf das Vorliegen einer Myokarditis. So kommt es am häufigsten zu subepikardialen LGE in der (infero-)lateralen Wand des linken Ventrikels, gefolgt vom Hyperenhancement in der Wandmitte des interventrikulären Septums, meist anteroseptal [34; 32]. Diese Muster unterscheiden sich von den ischämischen Verteilungsmustern nach einem Herzinfarkt, die in der Regel subendokardial lokalisiert sind [37]. In schweren Fällen mit Auftreten von transmuralen LGE kann es zu Überschneidungen kommen. Beispielhaft verdeutlicht Abb. 1 das typische Muster von subepikardialen LGE (siehe A) und LGE in der (infero-)lateralen Wand (siehe B).



**Abbildung 1: Akute Myokarditis. Subepikardiales und mittmyokardiales LGE (Pfeil in A) inferolateral mit Myokardödem (Pfeil in B).**  
*Quelle: Universitätsklinik für Radiologie, LKH-Universitätsklinikum Graz*

Die Studie von Mahrholdt et al. aus dem Jahr 2006 [34] hat bei der Untersuchung von viralen Myokarditiden einen Zusammenhang zwischen diesen zwei typischen LGE-Verteilungsmustern, der zugrundeliegenden viralen Genese, der klinischen Präsentation und dem weiteren klinischen Verlauf der Erkrankung erkannt. Hier zeigte sich, dass das Auftreten von subendokardialen LGE in der inferolateralen Wand vor allem bei Patient\*innen mit einer PVB19 Infektion vorkommt und mit einer infarktähnlichen Symptomatik und einem benignen Verlauf der Erkrankung assoziiert ist. Septales LGE wiederum zeigte sich bei Patient\*innen mit einer HHV6-

oder einer kombinierten PVB19/HHV6-Infektion und präsentierte sich mit einer subakuten neu aufgetretenen Herzinsuffizienz. Außerdem war die Lokalisation der Myokardnarbe im Ventrikel-Septum der stärkste Prädiktor für das Fortschreiten der Erkrankung mit Ausbilden einer chronisch ventrikulären Dysfunktion und einer Erweiterung des linken Ventrikels [34].

#### **4.2.2 Diagnostische Bedeutung**

In der Stellungnahme der European Society of Cardiology (ESC) von 2013 [16] wurde definiert, dass eine Myokarditis wahrscheinlich ist, wenn mindestens ein klinisches Symptom, welches auf eine Myokarditis hinweist, zusammen mit mindestens einem positiven diagnostischen Kriterium vorliegt. Vor der Diagnosestellung müssen koronare, klappenbezogene oder andere Herzerkrankungen, die diese Symptome erklären könnten, ausgeschlossen oder als unwahrscheinlich erachtet werden. Bei asymptomatischen Patient\*innen müssen mindestens zwei Kriterien aus unterschiedlichen diagnostischen Kategorien positiv sein. Diese Kategorien umfassen EKG, Biomarker für den Zelluntergang des Myokards in der Labordiagnostik, funktionelle und strukturelle Veränderungen in der kardialen Bildgebung (z.B. Echokardiografie, MRT) sowie die Gewebecharakterisierung mittels cMRT [16]. Je mehr Kriterien erfüllt sind, desto wahrscheinlicher ist die Diagnose.

Die cMRT ermöglicht nicht nur die Darstellung von strukturellen und funktionellen Veränderungen des Herzens, sondern auch die Gewebecharakterisierung. Dadurch können in der MRT zwei der vier diagnostischen Kategorien erfüllt werden, und die nicht-invasive Diagnose kann allein durch die MRT gestellt werden. Die MRT spielt daher eine entscheidende Rolle in der nicht-invasiven Diagnostik der Myokarditis. Bei kreislaufstabilen Patient\*innen mit klinischem Verdacht auf eine Myokarditis, auffälligem EKG, pathologischer Echokardiografie oder erhöhten Troponinwerten und nach Ausschluss einer ischämischen Ursache sollte daher immer auch eine cMRT-Untersuchung durchgeführt werden [38]. Da die MRT jedoch keine definitive Bestimmung der Ätiologie ermöglicht, sollte bei schwerwiegenden Verläufen umgehend eine EMB durchgeführt und bei Bedarf eine spezifische Therapie

eingeleitet werden. Die EMB mit Erregerbestimmung bleibt in solchen Fällen die Methode der Wahl zur Diagnosestellung einer Myokarditis [16].

Die Besonderheit der MRT und ihr großer Vorteil gegenüber anderen bildgebenden Verfahren in der Diagnostik der Myokarditis ist die Gewebecharakterisierung. Pathophysiologische Veränderungen des Herzmuskels, die durch die Entzündung auftreten, können nämlich mithilfe verschieden gewichteter Sequenzen in der MRT gut sichtbar gemacht werden. So werden Myokardödeme in T2-gewichteten Sequenzen, Hyperämie durch EGE und Nekrosen bzw. Fibrosen mittels LGE dargestellt [26].

LGE, als einer der Gewebecharakterisierungs-Parameter, hat sich schon früh in der Diagnostik der Myokarditis als sehr wichtiger Parameter etabliert. Als alleiniges MRT-Diagnose-Kriterium hat LGE im Vergleich zu den anderen beiden Gewebeparametern (T2w, EGE) die beste diagnostische Aussagekraft [39]. In Studien hat sich hier eine sehr gute Spezifität von ca. 90 % gezeigt. Durch eine geringe Sensitivität von nur 60-70 % schließt ein negatives LGE in der MRT eine Myokarditis aber nicht aus [40].

Durch die Kombination der drei Gewebeparameter konnte die Sensitivität verbessert werden. So wurden 2009 die Lake Louis Kriterien (LLC) [26] für die Diagnose einer Myokarditis definiert. Diese besagen, dass eine Myokarditis vorliegt, wenn zwei dieser drei Parameter positiv sind. Zusätzliche Befunde, wie regionale Wandbewegungsstörungen, eine reduzierte LVEF oder das gleichzeitige Vorliegen eines Perikardergusses können ebenfalls auf eine Myokarditis hinweisen, sind aber für die Diagnose nicht zwingend erforderlich [26]. Mit Einführung der LLC konnte die Sensitivität auf ca. 80 % gesteigert werden [40]. Durch die Verwendung der LLC konnte also die diagnostische Genauigkeit im Vergleich zu LGE allein erhöht werden [31].

Aber auch die Kombination aller drei Gewebeparameter hat ihre Limitationen.

Es hat sich gezeigt, dass die diagnostische Performance von der klinischen Präsentation, vom Krankheitsverlauf und vom Zeitpunkt der Bildaufnahme abhängig sind. So konnten die pathologischen Veränderungen, die im Rahmen einer Myokarditis in der cMRT sichtbar werden, bei Patient\*innen mit infarktähnlicher Symptomatik, plötzlichem Symptombeginn und früh im Krankheitsverlauf durchgeführten MRT-Untersuchung mit hoher Sensitivität erkannt und eine Myokarditis diagnostiziert werden [31].

Da die Myokarditis ein dynamischer Prozess ist [41], hängt die diagnostische Aussagekraft der cMRT vom Untersuchungszeitpunkt ab [42]. Wenn man die Untersuchung zu früh durchführt, können z.B. noch keine Veränderungen im MRT sichtbar sein. LGE tritt nämlich erst dann auf, wenn es zu einem akuten Zellschaden mit Vergrößerung des extrazellulären Raums gekommen ist. Findet der Krankheitsprozess in der Anfangsphase nur intrazellulär statt oder ist der Schaden noch zu klein, kann LGE noch falsch negativ sein [31]. Wird die MRT-Untersuchung wiederum erst spät im Krankheitsverlauf durchgeführt, können die pathologischen Veränderungen nicht mehr so deutlich erkennbar sein, da sie sich diffuser ausgebreitet haben oder bereits rückläufig bzw. in Abheilung sind. So können die Veränderungen bereits deutlich subtiler ausgeprägt sein und sind ggf. für den Untersucher nicht mehr erkennbar [31]. In Studien hat sich gezeigt, dass der perfekte Untersuchungszeitpunkt innerhalb der ersten 14 Tage ab Symptombeginn ist [31, 41, 42, 43], denn die in der Anfangsphase noch deutlich erkennbaren Veränderungen zeigten sich bereits nach 2-3 Wochen in ihrer Ausdehnung stark rückläufig. Die Studie von Luetkens et al. [42] aus dem Jahr 2016 zeigte, dass in der akuten Phase alle MRT-Parameter signifikant erhöht waren, während schon bei der zweiten Nachuntersuchung, 4-8 Wochen nach Symptombeginn eigentlich nur mehr native T1- und T2-Werte Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe erkennen lassen. T2-Mapping war der einzige Parameter, der auch noch nach 8 Wochen Unterschiede zu Kontrollpersonen feststellen konnte. In der Akutphase sind die MRT-Veränderung in erster Linie aufgrund von intra- und extrazellulären Ödemen erklärbar [27]. Das Ausmaß von LGE reduzierte sich ebenfalls mit der Zeit bei den meisten Myokarditis-Patient\*innen (67 %), LGE blieb aber, hinweisend auf einen fibrotischen Umbau, weiterhin sichtbar [42]. In manchen Fällen kann es auch zum vollständigen Rückgang von LGE kommen [33].

Neben dem Zeitpunkt der MRT-Untersuchung hat auch der Verlauf der Erkrankung selbst Einfluss auf die diagnostische Aussagekraft. Akute Verläufe werden aufgrund ihrer deutlichen Veränderungen meist sehr gut erkannt. Bei subakuten bzw. chronischen Verläufe hingegen kommt es zu diffuseren und weniger ausgeprägten Prozessen, die schwieriger erkannt werden können und somit die Sensitivität senken [31]. Außerdem werden diese Patient\*innen meist erst später im Krankheitsprozess vorstellig, sodass auch die MRT-Untersuchung erst später im Krankheitsverlauf stattfinden kann. Bei subakuten bzw. chronischen Verläufen ist

das Gewebeödem meist bereits weniger stark ausgeprägt und die MRT-Veränderungen sind vor allem durch das Vorhandensein von Myokardnarben beeinflusst [41]. LGE kann dabei nicht zwischen einer akuten Zellschädigung aufgrund einer aktiven Entzündung und einer Narbe im bereits abgeheilten Stadium der Myokarditis unterscheiden [28]. In diesen Fällen spricht nur das gleichzeitige Vorhandensein eines Myokardödems für einen aktiven Prozess der Erkrankung [27]. LGE, wie auch die anderen Gewebeparameter, sind nicht spezifisch für eine Myokarditis und können bei vielen kardialen Erkrankungen auftreten [27]. Deswegen sollten die Befunde immer auch im klinischen Zusammenhang beurteilt werden.

Aber auch die klinischen Symptome sind ein Faktor, der die Beurteilbarkeit der cMRT beeinflusst. Es zeigte sich eine gute Sensitivität bei einer infarktähnlichen Symptomatik [30, 31], während bei Zeichen einer Herzinsuffizienz und bei Vorhandensein von Arrhythmien die Sensitivität deutlich eingeschränkt sein kann [30]. Gerade bei Arrhythmien oder bei Patient\*innen mit Herzinsuffizienzzeichen, die unter Dyspnoe leiden, kann es zu Bewegungsartefakten im MRT kommen, die die Bildqualität und damit die diagnostische Aussagefähigkeit beeinträchtigen. Durch die Arrhythmien ist z.B. die EKG-Synchronisierung erschwert und es kann zu Bewegungsartefakten aufgrund der Herzkontraktion kommen [30]. Außerdem können Patient\*innen mit Dyspnoe meist nicht lange genug die Luft anhalten und haben Schwierigkeiten lange flach zu liegen, sodass die notwendige, aber teils "lange" Dauer der MRT-Untersuchung ein Hindernis darstellt. Patient\*innen mit infarktähnlicher Symptomatik haben die beste Sensitivität mit 80 % in der Diagnostik gezeigt [30]. Dies sind in der Regel Patient\*innen mit sehr akuten Verläufen, sodass sie früh im Erkrankungsstadium vorstellig werden und die Veränderungen im MRT deutlich erkennbar sind [31]. Patient\*innen mit Herzinsuffizienzzeichen wiederum stellen sich meist mit subakuten Verläufen und schon länger zurückliegendem Symptombeginn vor, da hier meist ein schleichender Prozess mit nicht so eindeutiger Klinik vorliegt [44].

Durch das Erkennen von diffusen Prozessen konnte mit der Verwendung der quantitativen Mapping-Verfahren die Sensitivität weiter gesteigert werden. Hier zeigte sich vor allem das T1-Mapping als ein sehr guter Parameter in der Erkennung einer akuten Myokarditis, während das T2-Mapping bei chronischen Prozessen den anderen Verfahren deutlich überlegen war [27]. Um die diagnostische Leistung

weiter zu verbessern, wurden 2018 die LLC erweitert [28]. Diese empfehlen einen „2-aus-2“-Ansatz mit einem positiven T1-abhängigen Parameter (Verlängerung der T1-Zeiten im Mapping oder Erhöhung des ECV oder nichtischämisches LGE) und einem positiven T2-abhängigen Parameter (Signalerhöhung in T2-Wichtung, Verlängerung der T2-Zeiten im Mapping), für die Diagnosestellung einer Myokarditis. Wenn nur einer dieser Parameter positiv ist, kann in einem passenden klinischen Zusammenhang eine Myokarditis dennoch wahrscheinlich sein. Durch die Einführung der erweiterten LLC konnte die Sensitivität in der nicht-invasiven Diagnostik der akuten Myokarditis signifikant gesteigert werden (Sensitivität 2010 LLC: 72,5 %; Sensitivität 2018 LLC: 87,5 %). In der Spezifität hingegen zeigte sich zwischen den beiden Methoden kein Unterschied (Spezifität mit jeweils 96,2 %) [45].

### **4.2.3 Prognostische Bedeutung**

Auch wenn die Myokarditis in den meisten Fällen selbstlimitierend und ohne weitere Folgeschäden verläuft, kann es zu schwerwiegenden Verläufen mit Ausbildung einer DCM oder zum Auftreten eines SCDs kommen [16]. Dies macht eine gute nicht-invasive Risiko-Stratifizierung erforderlich, um die Patient\*innen mit dem größten Risiko für ein schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE, major adverse cardiovascular events) zu identifizieren und ggf. eine präventive Therapie einzuleiten oder diese Patient\*innen über einen längeren Zeitraum in regelmäßigen Abständen weiter zu beobachten.

Das Vorhandensein von LGE weist entweder auf eine akute Zellschädigung oder das Vorliegen einer Narbe hin und ist deswegen mit dem Vorliegen von irreversiblen Prozessen assoziiert [28]. Aber gerade im Zusammenhang mit dem gleichzeitigen Vorliegen von Ödemen kann es zu einer Vergrößerung des extrazellulären Volumens durch das Ödem selbst kommen, welches sich nach Abklingen der Entzündung wieder zurückbildet und das LGE verschwindet. Das heißt, dass in der akuten Phase einer Myokarditis beim Vorhandensein von LGE im Zusammenhang mit einem Ödem noch nicht zwingend ein irreversibler Prozess vorliegt, während LGE ohne Ödem meist für einen irreversiblen Schaden spricht [33]. Dieser Myokardschaden führt zu einem Funktionsverlust, der je nach Ausmaß oder Lokalisation der Narbe mit einem schlechten Outcome verbunden sein kann. In der Studie von Aquaro et al. war zum Beispiel das Vorhandensein von LGE ohne

gleichzeitiges Vorliegen eines kardialen Ödems, im Vergleich zu Patient\*innen mit Vorliegen eines Ödems, mit einer schlechteren Prognose verbunden [33].

Aus diesem Grund vermutet man, dass das Vorhandensein von LGE auch eine prognostische Bedeutung für das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen hat. So war bei Patient\*innen mit einer durch Biopsie nachgewiesenen viralen Myokarditis das Vorhandensein von LGE der stärkste unabhängige Prädiktor für die Gesamtmortalität und die kardiale Mortalität [46]. Das Vorhandensein von LGE ist dabei mit einem 3-fach erhöhtem Risiko für das Auftreten von MACE verbunden [47]. Neben bzw. unabhängig von der LVEF kann also das Vorhandensein von LGE in der cMRT wichtige prognostische Informationen liefern [48, 49]. Weiters lässt sich sagen, dass vor allem bei Patient\*innen mit einer akuten Myokarditis ein fehlender Nachweis von LGE mit einer guten Prognose assoziiert ist [48].

Nicht nur das alleinige Vorhandensein von LGE stellte sich als ein negativer Prädiktor für das Auftreten von MACE heraus, sondern vor allem auch die wandmittige septale Lokalisation [32, 33, 47, 50, 51]. Dies zeigte sich vor allem auch bei Patient\*innen mit einer erhaltenen systolischen Funktion bei der Erstvorstellung [32]. Bereits in der Studie von Mahrholdt et al. [34] zeigte die anteroseptale Lokalisation von LGE bereits einen Zusammenhang mit dem Auftreten einer chronisch ventrikulären Dysfunktion. Auch in der Folgestudie von Grün et al. mit einer Nachbeobachtungszeit von ca. 10 Jahren war die anteroseptale Lokalisation von LGE der stärkste Prädiktor für die Mortalität [51]. In der Studie von Imazio et al. konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden. Hier war das Vorhandensein von septalem LGE bei Patient\*innen mit einer akuten Myokarditis und reduzierter LVEF zwar häufig, stellte aber im Vergleich zur LVEF keinen unabhängigen Prädiktor dar [52]. Bei dieser Studie ist aber zu bedenken, dass diese nur eine kleine Patient\*innenkohorte untersuchte, in der nur wenige kardiale Ereignisse auftraten. Des Weiteren könnte auch das Ausmaß der Myokardnarbe ein potenzieller Prädiktor für ein schlechtes Outcome sein, wobei diesbezüglich sich die Studien in ihren Aussagen stark unterscheiden. Chopra et al. fand eine signifikante Assoziation mit dem Vorhandensein von ausgedehntem LGE (LGE >17 g) und dem Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zu einem geringergradigen LGE [53]. In der Studie von Sanguineti et al. wiederum konnte kein Zusammenhang zwischen Lokalisation, Muster und Ausmaß von LGE

und dem Auftreten von MACE festgestellt werden. Hier zeigte sich bei Myokarditis-Patient\*innen ohne schwere Herzinsuffizienz nur die LVEF bei der Erstuntersuchung als unabhängiger Prädiktor [54]. Da bei dieser Studie das Vorhandensein von LGE zu den Einschluss-Kriterien der Studie gehörte, konnte das alleinige Vorhandensein von LGE als Prädiktor nicht beurteilt werden [54]. Für die genaue Beurteilung des Ausmaßes von LGE als prognostischer Marker für das klinische Outcome sind in Studien und für den Vergleich in Meta-Analysen standardisierte Methoden in dessen Bestimmung notwendig [27].

Da die Myokarditis ein dynamischer Prozess ist, kann man auch im Auftreten von LGE eine Dynamik erkennen. In Studien, bei denen im Rahmen einer Nachuntersuchung eine erneute MRT durchgeführt wurde, zeigte sich das LGE meist rückläufig, verschwand aber nur selten vollständig [33]. In manchen Fällen blieb das Ausmaß des LGEs gleich oder nahm sogar zu. Vor allem die Zunahme von LGE war mit einem schlechteren Outcome verbunden. Ursächlich hierfür könnte das Fortschreiten der Erkrankung aufgrund mehrerer Myokarditis-Rezidive sein [33].

#### **4.2.4 Limitationen und Vergleich mit quantitativen Mapping-Verfahren**

LGE ist die Methode der Wahl bei der nicht-invasiven Bildgebung zur Darstellung von Fibrosen und Nekrosen. LGE wird in der Evaluierung der Fibrosen bei einer Myokarditis meist nur visuell bestimmt, d.h. ob LGE vorhanden oder nicht vorhanden ist und wo es jeweils lokalisiert ist. Die quantitative Bestimmung bezüglich des Ausmaßes des LGEs im Rahmen einer Myokarditis ist derzeit aufgrund einer fehlenden Standardisierung erschwert [47].

Die konventionellen Gewebeparameter T2w, EGE und auch LGE brauchen ein gesundes Myokard als Referenzgewebe, um den Kontrast zwischen gesundem und pathologischem Myokard darstellen zu können. Deswegen sind diese Sequenzen sehr gut für fokale Prozesse geeignet, während diffuse oder sehr kleine Prozesse nur schwer bis gar nicht zu erkennen sind [27, 31]. Quantitative Mapping-Verfahren hingegen brauchen kein Referenzgewebe, da der T1- oder T2-Wert jeweils Pixel für Pixel bestimmt und mit alters- und ortsabhängigen Normalwerten verglichen wird. Damit ist auch die Abbildung von Pathologien mit diffusen Prozessen möglich [28].

So haben Studien gezeigt, dass die Empfindlichkeit durch den Einsatz dieser Techniken erhöht werden kann [39]. Es wurde gezeigt, dass T1-Mapping als alleiniger Parameter oder in Kombination mit den anderen MRT-Sequenzen den übrigen Parametern überlegen ist [40]. Der Grund hierfür ist, dass die intrazellulären, wie auch extrazellulären Veränderung, die im Rahmen einer Myokarditis auftreten, die T1-Zeiten verändern. Dies erlaubt zwar eine gute Unterscheidung zwischen einem kranken und einem gesunden Herz, diese nicht-spezifischen Veränderungen der T1-Zeiten können aber bei mehreren kardialen Erkrankungen auftreten [55]. So stellt vor allem die Unterscheidung zwischen inflammatorischen und nicht-inflammatorischen kardialen Erkrankungen eine Herausforderung für das T1-Mapping dar [56]. Gerade bei chronischen Prozessen ist deswegen auch beim T1-Mapping die Aussagekraft eingeschränkt [27]. In der Studie von Hinojar et al. [57] konnten mithilfe des T1-Mappings die Myokarditis-Patient\*innen (natives T1 >5 SD) nicht nur von gesunden Personen unterschieden werden, sondern auch von Patient\*innen, bei denen sich die Myokarditis in Abheilung befand (natives T1 > 2 SD oder Vorhandensein von LGE). Die Unterscheidung, ob ein akuter Prozess mit Nekrosen oder eine Fibrose bzw. Narbe vorliegt, ist in der LGE-Evaluierung ebenfalls nicht möglich. Das heißt, dass man durch das alleinige Vorhandensein von LGE keine Rückschlüsse auf das Krankheitsstadium der Myokarditis (akut, chronisch oder verheilt) treffen kann [28]. Der aktive Prozess einer Entzündung zeigt sich durch das Vorliegen eines Ödems, welches sehr gut durch T2-Mapping Sequenzen dargestellt werden kann. T2-Mapping spielt somit als einziger Marker für einen aktiven Erkrankungsprozess bei einer chronischen Myokarditis eine entscheidende Rolle [58,59].

Beim ECV-Mapping können Pathologien, die zu einer Veränderung des extrazellulären Volumens führen, ähnlich wie beim LGE, dargestellt werden. Der Vorteil vom ECV gegenüber dem LGE ist die Darstellung von diffusen Prozessen [56]. In der Studie von Radunski et al. [44] hat die Quantifizierung mittels ECV in Kombination mit LGE bei Patient\*innen mit einem subakuten Verlauf (Erstvorstellung ca. 2 Wochen nach Symptombeginn) und Zeichen einer Herzinsuffizienz, als häufigste klinische Präsentation, die diagnostische Leistung im Vergleich zu den LLC 2010 signifikant verbessert.

Die Kombination aus den Mapping-Verfahren mit LGE hat in Studien ebenfalls gute Ergebnisse in der Diagnostik der Myokarditis erzielt [39].

Prognostisch gibt es bezüglich der Mapping-Verfahren derzeit nur wenige Studien. Hier haben aber bereits erste Studien gezeigt, dass ECV-Mapping, ähnlich wie LGE, eine prognostische Bedeutung haben könnte [60].

## **4.3 Kardiomyopathien und das Vorkommen von LGE**

### **4.3.1 Grundlagen Kardiomyopathien**

Unter Kardiomyopathien versteht man eine heterogene Gruppe von Erkrankungen des Myokards, die mit einer Störung der Herzfunktion einhergehen und zum Herzversagen führen können [15].

Morphologisch bzw. funktionell lassen sich die Kardiomyopathien unabhängig von der Ursache in dilatative (DCM), hypertrophische (HCM), restriktive (RCM), arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathien (ARVCM) und nicht-klassifizierbare Kardiomyopathien (NKCM) einteilen [20]. Die Klassifikation der American Heart Association [62] teilt die Kardiomyopathien nach der Ursache in primäre und sekundäre Kardiomyopathien ein. Die Klassifikation der European Society of Cardiology [61] teilt die Kardiomyopathien primär nach ihrem Phänotyp ein und betrachtet die Ursachen erst danach. Seit 2013 gibt es die MOGE(S)-Klassifikation [128], die diese beiden Ansätze versucht zu vereinen.

Klinisch äußern sich die Kardiomyopathien meist mit Symptomen einer Herzinsuffizienz. Typische Frühsymptome sind dabei Belastungseinschränkungen mit Atemnot [20].

#### **Dilatative Kardiomyopathie (DCM)**

Die DCM ist mit einer Prävalenz von 1:2500 eine der häufigsten Kardiomyopathien [62]. Hierbei kommt es zu einer strukturellen und funktionellen Veränderung des Herzmuskels mit einer Vergrößerung des linken Ventrikels und einer Beeinträchtigung der systolischen linksventrikulären Funktion ohne das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit oder abnormalen Belastungsbedingung, z.B. aufgrund von einem Bluthochdruck oder von Herzklappenerkrankungen, die diese Veränderungen erklären können [61]. Sie kann genetisch/familiär bedingt oder erworben sein. Zu den erworbenen Ursachen zählen unter anderem eine entzündliche Genese, kardiotoxische Medikamente oder die Peripartum-Kardiomyopathie [63]. In über 30 % liegt eine familiäre DCM vor, wobei es häufig zu Mutationen im TTN (Titin) kommt [20]. Von einer hypokinetischen nicht-dilatierten Kardiomyopathie (HNDC) spricht man bei einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion mit einer LVEF <45 % ohne Vorliegen einer LV-Dilatation und ohne Nachweis anderer Ursachen, die zu einer Beeinträchtigung führen können [63]. Die

DCM-Patient\*innen präsentieren sich meist mit Belastungsdyspnoe im Rahmen einer progressiven Herzinsuffizienz. Außerdem kann es zum Auftreten von Rhythmusstörungen kommen [17].

### Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)

Die HCM ist die häufigste genetische bedingte Kardiomyopathie und kommt mit einer Prävalenz von ca. 0,2 % in der Bevölkerung vor [64]. Sie ist durch das Vorhandensein einer erhöhten Wanddicke oder Masse des linken Ventrikels definiert [61]. Die linksventrikuläre Hypertrophie kann dabei nicht durch andere Faktoren, wie das Vorhandensein von hämodynamischen Ursachen, wie Hypertension, Klappenerkrankungen oder infiltrativen Erkrankungen erklärt werden [20]. Sie ist eine sehr heterogene Erkrankung mit ursächlich >1400 bekannten Mutationen in über 9 Genen, die meist für kardiale Sarkomer-Proteine codieren. Am häufigsten liegen Mutationen in den MYH7 ( $\beta$ -Myosin) und MYBPC3 (Myosin-bindendes Protein C) Genen vor [20]. Der Verlauf der Erkrankung ist meist gut, mit keinen oder nur mäßig ausgeprägten Symptomen und einer normalen Lebenserwartung, sodass die Erkrankung teils nur als Zufallsbefund oder im Rahmen von Familien-Screenings erkannt wird [65]. Typische Symptome, die bei einer HCM auftreten, sind Dyspnoe, Angina-pectoris Anfälle oder das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien bis hin zum plötzlichen Herztod [17]. Man unterscheidet beim Phänotyp eine HCM mit oder ohne linksventrikuläre Ausflusstrakt-Obstruktion [20].

### Restriktive Kardiomyopathie (RCM)

Die RCM ist die seltenste Kardiomyopathie und beruht nur auf funktionellen Parametern [66]. Es kommt bei dieser heterogenen Gruppe von kardialen Erkrankungen aufgrund einer erhöhten Steifigkeit des Herzmuskelgewebes zu einem starken Anstieg des ventrikulären Drucks bei nur geringem Volumenanstieg [61]. Das diastolische Volumen ist dabei meist normal oder reduziert und die systolische Funktion des linken Ventrikels, wie auch die Wanddicke ist ebenfalls normal oder nahezu normal [66]. Ursächlich unterscheidet man bei der RCM eine idiopathische, eine familiär oder sekundär, aufgrund verschiedener systemischer Erkrankungen, wie z.B. aufgrund von infiltrativen (Amyloidose), entzündlichen (Sarkoidose) oder Speichererkrankungen (Anderson-Fabry), bedingte Form [61,

67]. Außerdem können bestimmte Medikamente oder eine Strahlentherapie die Erkrankung auslösen [67]. Bei einer RCM kann eine vermehrte interstitielle Fibrose vorliegen [66].

#### Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVCM)

Die ARVCM ist eine seltene (Prävalenz von 1:2000 bis 1:5000 [67]) genetisch bedingte Myokarderkrankung, bei der das rechtsventrikulären Myokard durch Fett- und Bindegewebe fortschreitend ersetzt wird [61]. Sie wird häufig autosomal-dominant, aber mit einer unvollständigen Penetranz vererbt [62]. Die Mutationen betreffen dabei meist die desmosomalen Gene, die für die Zellverbindungen verantwortlich sind [67]. Durch die funktionellen und morphologischen Veränderungen des rechten Ventrikels kann es zu einer globalen oder regionalen rechtsventrikulären Dysfunktion und ventrikulären Herzrhythmusstörungen bis zum plötzlichen Herztod kommen [61]. Mögliche Symptome, die auf eine ARVCM hinweisen können, sind Palpitationen, Synkopen und das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien mit einer Linksschenkelblock-Morphologie [67]. Vor allem bei jungen Patient\*innen ist die ARVCM eine häufige Ursache für einen plötzlichen Herztod [61]. Die strukturellen Veränderungen finden sich zu Beginn meist in der Region des Apex, des Einfluss- und des Ausflusstraktes des rechten Ventrikels, dem sog. "Dysplasiedreieck" [68]. Die fibrös-fettigen Veränderungen treten dabei häufig auch in der Wand des linken Ventrikels auf [67]. Aus diesem Grund wurde die "Arrhythmogene Kardiomyopathie" neu definiert, bei der der rechte, der linke oder beide Ventrikel betroffen sein können [69].

#### nicht-klassifizierbare Kardiomyopathien

Zu den nicht-klassifizierbaren Kardiomyopathien zählen die Takotsubo- und die LV-non-compaction Kardiomyopathie (LVNC) [61]. Bei der Takotsubo Kardiomyopathie kommt es zu einer vorübergehenden regionalen systolischen Funktionsstörung des linken Ventrikels, ohne dass eine obstruktive Koronarerkrankung vorliegt [61]. Meist ist der distale Teil des linken Ventrikels betroffen, während sich der basale Abschnitt hyperkontraktile präsentiert [62]. Häufig sind postmenopausale Frauen betroffen, die einem erhöhten psychischen oder physischen Stress ausgesetzt sind [61].

Die LVNC ist eine Erkrankung, die durch das Vorhandensein ausgeprägter linksventrikulärer Trabekel mit tiefen intertrabekulären Vertiefungen charakterisiert

ist [61]. Sie geht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz, einer Thrombose und einer erhöhten Mortalität einher [70]. Die LVNC kann dabei isoliert oder zusammen mit kongenitalen Herzerkrankungen auftreten [62].

Bei den meisten dieser Erkrankungen kommt es im Rahmen der pathologischen Veränderungen zu fibrotischen Umbauprozessen mit Vergrößerung des extrazellulären Raumes. Man unterscheidet dabei häufig zwei Arten von Fibrosen; einerseits kommt es zu einer vermehrten Kollagenanreicherung aufgrund vom Untergang der Myozyten andererseits kommt es bei der interstitiellen Fibrose zu einer vermehrten Kollagenanreicherung ohne Myozytenverlust [71]. Die fokalen Fibroseareale können in der cMRT aufgrund der späten KM-Anreicherung im vergrößerten extrazellulären Raum sehr gut dargestellt werden, während die diffuse interstitielle Fibrose meist besser mithilfe des T1- und ECV-Mappings erkannt wird [70].

Die einzelnen Typen der Kardiomyopathien haben dabei unterschiedliche, für den jeweiligen Typ teils sehr spezifische Verteilungsmuster des LGEs, die sich von den LGE-Mustern aufgrund von ischämischen Ursachen unterscheiden [37]. Hierdurch können differenzialdiagnostische Informationen bezüglich der zugrundeliegenden Ätiologie gewonnen werden, sodass dem LGE eine diagnostische Bedeutung in der Evaluierung von Kardiomyopathien zukommt.

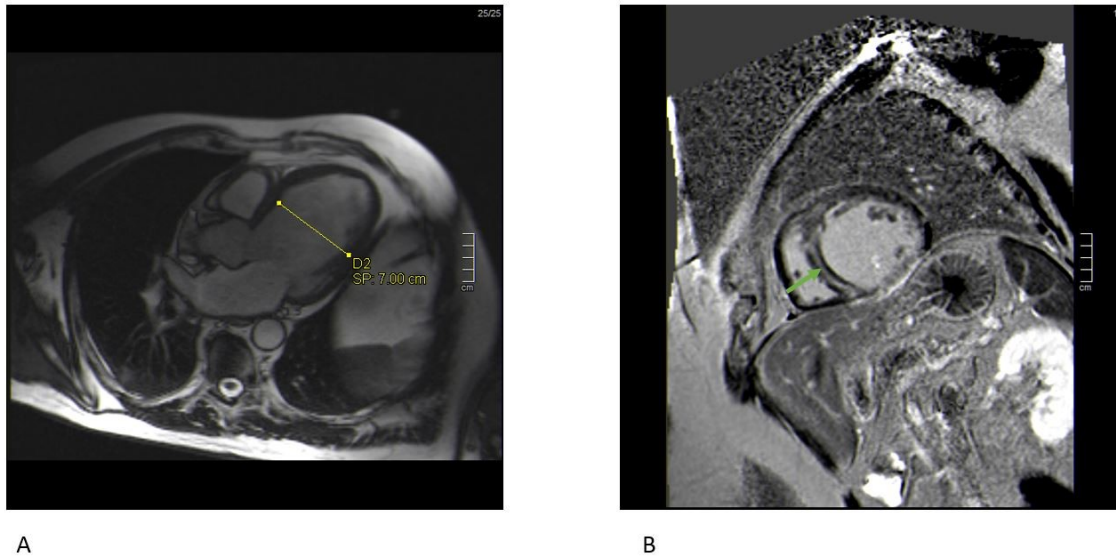
Das Auftreten von kardialen Fibrosen ist mit einer erhöhten myokardialen Steifigkeit, einem ungünstigen LV-Remodeling und regionalen Wandbewegungsstörungen assoziiert [65]. Dadurch kann es zu einer Verschlechterung der diastolischen Dysfunktion kommen, die zur Progression der Herzinsuffizienz führt [72]. Außerdem fungiert das Vorhandensein von Fibrosen als Substrat für das Auftreten von schwerwiegenden ventrikulären Arrhythmien [73]. Aufgrund dieser pathophysiologischen Mechanismen lässt sich der Zusammenhang von LGE im cMRT und der kardialen Mortalität erklären [74]. Zudem zeigte sich eine gute Übereinstimmung im Auftreten und der Lokalisation beim Vergleich der späten KM-Anreicherung im cMRT und der histopathologischen Beurteilung der Fibrose im explantierten Herzen von DCM-Patient\*innen [75]. So können also das Erkennen von Narben bzw. Fibrose-Arealen mithilfe des LGEs und die Quantifizierung des LGE-Ausmaßes zusätzliche Hinweise in der Risiko-Stratifizierung liefern.

### 4.3.2 Diagnostische Bedeutung

In der Regel ist die erste bildgebende Methode der Wahl in der Diagnostik der Kardiomyopathien die transthorakale Echokardiografie [67]. Der Nachteil ist aber, dass sie sehr vom Untersucher und den Untersuchungsbedingungen abhängig ist [72]. Die morphologischen, wie auch funktionellen Parameter können dabei gut dargestellt werden, eine Gewebecharakterisierung oder eine ätiologische Zuordnung ist dabei aber nicht möglich. Deswegen sollten Patient\*innen mit Unsicherheiten in der Diagnostik, einem schlechten akustischen Fenster oder bei Verdacht auf eine infiltrative Kardiomyopathie (z.B. Amyloidose) immer auch eine cMRT-Untersuchung bekommen [76]. Wichtig in der differenzialdiagnostischen Beurteilung ist, dass alle Befunde immer im klinischen Kontext betrachtet werden müssen, vor allem, da es auch zu Überschneidungen in den jeweiligen Erkrankungen kommen kann [77]. Die wichtigsten diagnostischen Elemente der einzelnen Kardiomyopathien bezüglich ihrer differenzialdiagnostischen Überlegungen und wichtigsten LGE-typischen Muster werden im Folgenden aufgeführt.

#### *Dilatative Kardiomyopathie (DCM)*

Die Diagnosekriterien für das Vorliegen einer DCM sind eine systolisch linksventrikuläre oder biventrikuläre Dysfunktion, gemessen anhand einer abnormalen LV-Ejektionsfraktion ( $<45\%$ ) mit einer Dilatation des linken Ventrikels, definiert durch ein enddiastolisches LV-Volumen  $>2$  SD vom Normalwert und auf Alter, Geschlecht und Körperoberfläche korrigiert [63]. Typische Befunde im Rahmen einer DCM sind eine diffuse Verdünnung der LV-Wand (enddiastolisch  $<6$  mm), eine Dilatation des linken Ventrikels (siehe Abb. 2 A) und eine globale systolische LV-Dysfunktion [67]. Bei Progression der Erkrankung kann es in weiterer Folge zu einer Mitralinsuffizienz kommen [20]. In ca. 30 % der Fälle kommt es bei DCM-Patient\*innen zum Auftreten von LGE, am häufigsten in der Wandmitte des interventrikulären Septums [67]. In Abb. 2 B ist dieses typische septale LGE Muster sichtbar. Andere nicht-ischämische LGE-Muster können ebenfalls auf eine DCM hindeuten.

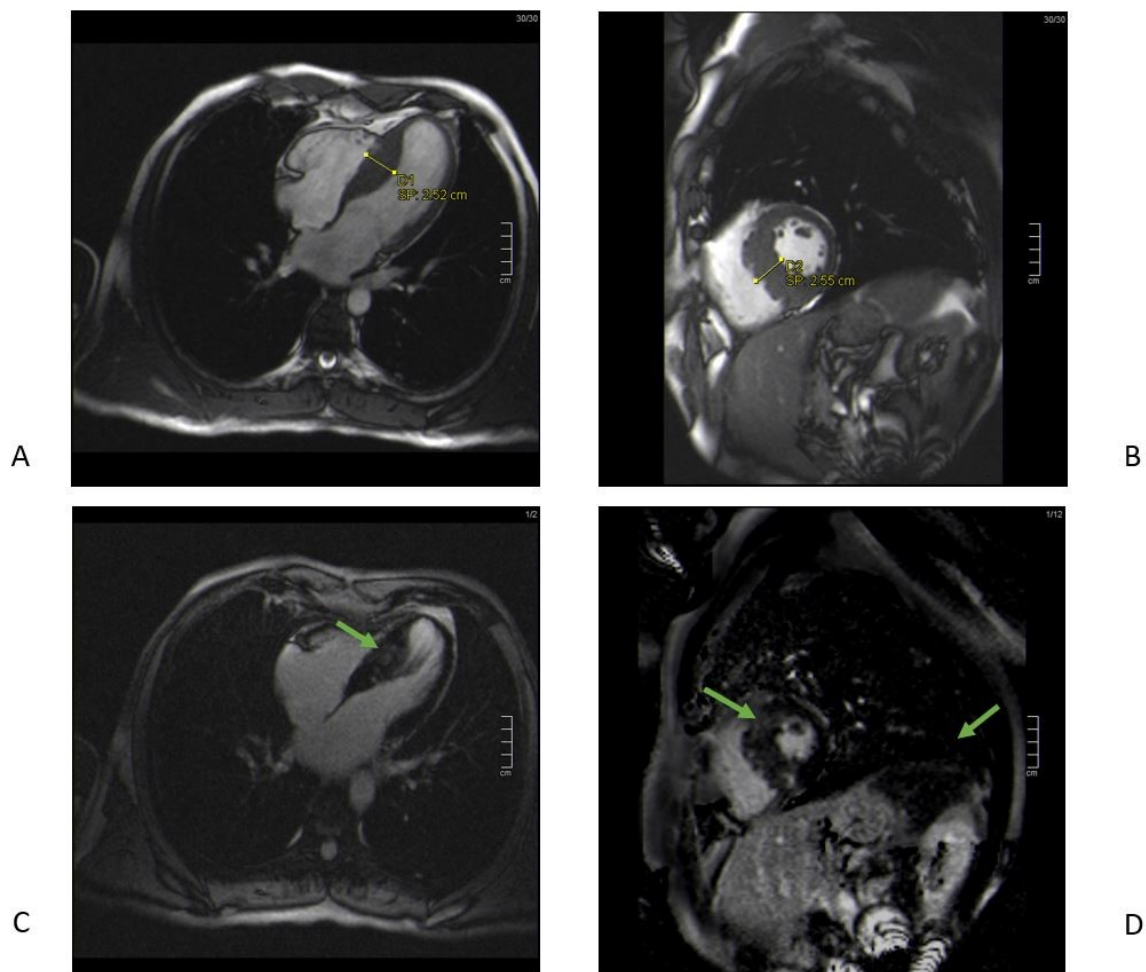


**Abbildung 2: Dilatative Kardiomyopathie. Erweiterter linker Ventrikel (A). Mittmyokardiales LGE von anteroseptal bis inferoseptal (Pfeil in B).**  
 Quelle: Institut für Radiologie, LKH Graz II

### Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)

Die HCM ist charakterisiert durch eine unverhältnismäßige myokardiale end-diastolische Wanddicke  $\geq 15$  mm in einem oder mehreren Segmenten des linken Ventrikels [71]. Meist liegt eine asymmetrische Hypertrophie vor, wobei am häufigsten die antero- und inferoseptalen Segmente betroffen sind, seltener ist die Hypertrophie konzentrisch oder nur das apikale Myokard betreffend [64]. Zusätzlich kann es zum Vorliegen von ventrikulären Tachykardien und Vorhofflimmern im Langzeit-EKG, einer diastolischen Funktionsstörung, erweiterten Vorhöfen, apikalen Aneurysmen, Mikrozirkulationsstörungen und Narben kommen [65]. In 2/3 der Fälle liegt zusätzlich eine linksventrikuläre Ausflusstrakt Obstruktion (LVOTO), oft mit einer Mitralinsuffizienz vor [17]. Durch die sehr gute Darstellung der linksventrikulären Morphologie und Funktion ist gerade bei atypischer Lokalisation der Hypertrophie, wenn z.B. die anterolaterale Wand, der LV-Apex oder der rechte Ventrikel betroffen sind, wie auch im Erkennen von Aneurysmen und Thromben das cMRT, eine gute Alternative [65]. Vorteile der cMRT sind die präzise Bestimmung der maximalen Wanddicke auch in Bereichen von kleineren fokal hypertrophierten Segmenten, die genauere Beurteilung der LV-Masse und der LVEF und die Gewebecharakterisierung mit Bestimmung des LGEs zur Evaluierung des Fibrose-Anteils [72].

LGE kommt mit einer sehr hohen Prävalenz von ca. 65 % in Patient\*innen mit einer HCM vor. Meist findet sich eine fleckige, wandmittige KM-Anreicherung in den am stärksten hypertrophierten Myokardanteilen und in den rechtsventrikulären Insertionspunkten [65]. In den Segmenten mit der stärksten Hypertrophie kommt es häufig zu einer narbigen Veränderung, wahrscheinlich aufgrund von mikrovaskulären Ischämien mit dem Untergang von Myozyten, während in den Insertionspunkten vorwiegend eine diffuse interstitielle Fibrose ursächlich ist [71].



**Abbildung 3: Hypertrophe Kardiomyopathie vom septalen Typ. Exzentrische linksventrikuläre Hypertrophie mit Septumverdickung (A und B). Mittmyokardiales LGE entlang des hypertrophierten interventrikulären Septums (Pfeile in C und D).**

*Quelle: Universitätsklinik für Radiologie, LKH-Universitätsklinikum Graz*

Durch dieses typische Verteilungsmuster kann LGE vor allem bei einer unklaren linksventrikulären Hypertrophie (siehe Abb. 3 A und B) wichtige differenzialdiagnostische Informationen liefern. Kommt es zu einer linksventrikulären Hypertrophie aufgrund eines chronischen systemischen arteriellen Hypertonus, liegt

überwiegend eine konzentrische Hypertrophie mit einem selteneren Auftreten von LGE und ohne ein spezifisches Verteilungsmuster im Vergleich zur HCM vor [71]. Beim Sportlerherzen ist in der Regel ebenfalls eine symmetrische Hypertrophie vorhanden, ohne Auftreten einer späten KM-Anreicherung [65]. So spricht das Vorhandensein von fokalem LGE in einem HCM-typischen Muster für das Vorliegen einer HCM. Bei Nicht-Vorhandensein kann eine HCM aber nicht ausgeschlossen werden [77]. Der Rückgang der Hypertrophie aufgrund einer gut eingestellten antihypertensiven Therapie oder nach Beendigung des extensiven sportlichen Trainings kann Hinweise auf das Vorliegen der jeweiligen Ätiologie geben, wobei keine Veränderung für eine HCM spricht [77].

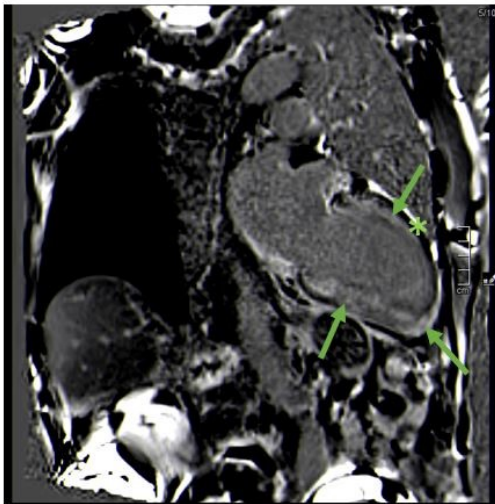
#### *Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVCM)*

Aufgrund der histologischen Veränderungen im Rahmen der ARVCM kommt es zu strukturellen, funktionellen und elektrophysiologischen Veränderungen [68]. Da die klinischen und diagnostischen Befunde, die mit einer ARVCM einhergehen, aber sehr unspezifisch sind, beruht die Diagnostik auf einem multiparametrischen Modell [69]. Für die Diagnose der ARVCM werden verschiedene Haupt- und Nebenkriterien aus 6 Kategorien definiert. Zu diesen Kategorien zählen strukturelle und funktionelle ventrikuläre Pathologien, Befunde in der Gewebecharakterisierung, elektrokardiografische Depolarisations- und Repolarisationsveränderungen, ventrikuläre Arrhythmien und eine positive Familienanamnese [78]. Aufgrund der Genauigkeit in der Beurteilung der RV-Dilatation und Dysfunktion spielt die cMRT in der Diagnose der ARVCM eine entscheidende Rolle [70]. Vor allem in den neuen Padua-Diagnosekriterien erfolgt die Gewebecharakterisierung in der cMRT mit dem Nachweis einer Fibrose im RV-Myokard mittels LGE [78]. Diese Diagnosekriterien müssen durch klinische Studien noch validiert werden [78]. LGE findet sich bei einer ARVCM meist in der anterobasalen Region des rechten Ventrikels und im RV-Ausflusstrakt [79]. Die sichere Bestimmung der späten KM-Anreicherung kann aber aufgrund der dünnen Wand des rechten Ventrikels und einer möglichen Verwechslung mit dem epikardialen Fettgewebe erschwert sein [68]. Bei zusätzlicher linksventrikulärer Beteiligung findet sich LGE meist subepikardial in den inferolateralen Segmenten mit oder ohne Beteiligung des Septums [78].

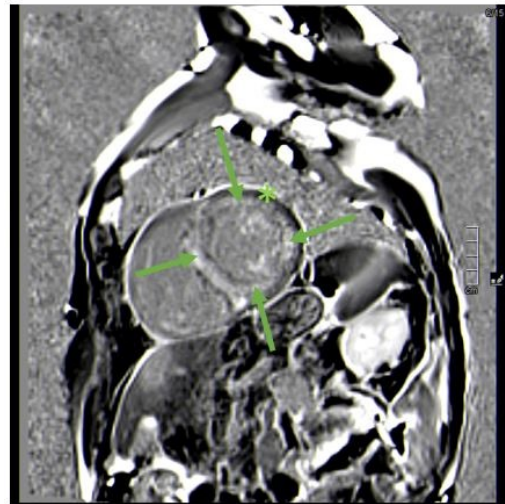
### Sonstige Kardiomyopathien

Vor allem die (systemischen) infiltrativen, inflammatorischen und Stoffwechselerkrankungen mit kardialer Beteiligung sind wichtige Differenzialdiagnosen der anderen Kardiomyopathien, v.a. der HCM, da sie sich phänotypisch wie diese präsentieren können.

Erste Hinweise auf das Vorliegen einer kardialen Amyloidose kann die Diskrepanz im Vorhandensein einer meist konzentrischen LV-Hypertrophie, häufig mit Beteiligung des rechten Ventrikels, in der Echokardiografie und dem Fehlen eines LVH-Nachweises im EKG geben [66]. Beim Verdacht auf eine Amyloidose sollte im Rahmen der Diagnostik immer auch eine MRT-Untersuchung mit Gewebecharakterisierung erfolgen [65]. Als Amyloidose typisches LGE-Verteilungsmuster (siehe Abb. 4) findet sich eine globale oder segmentale diffuse subendokardiale KM-Anreicherung [71] oder ein bilaterales septales subendokardiales Muster mit einer dunklen Wandmitte ("Zebrawuster") [66]. Die Anderson-Fabry Erkrankung kann sich ebenfalls ähnlich einer HCM präsentieren. Zu einer späten KM-Anreicherung kommt es hierbei vorwiegend in der inferolateralen Wand des linken Ventrikels [66].



A



B

**Abbildung 4: Kardiale Amyloidose. Diffuses, fleckförmiges LGE des gesamten linken Ventrikels (Pfeile in A und B). Perikarderguß (\* in A und B).  
Quelle: Universitätsklinik für Radiologie, LKH-Universitätsklinikum Graz**

Beim Verdacht auf eine kardiale Sarkoidose ist die Magnetresonanztomografie das bildgebende Verfahren der Wahl [70]. Hier lässt sich die Entzündung mithilfe von T2-gewichteten Sequenzen und LGE nachweisen. LGE findet sich überwiegend mit

einer fleckigen Anreicherung in den basalen und lateralen LV-Wänden mit Aussparung des Endokards, wobei aber kein LGE-Muster eindeutig auf eine kardiale Sarkoidose hinweist [66]. Durch das Erkennen bereits kleiner Areale kann LGE erste Hinweise auf das Vorliegen einer kardialen Beteiligung bei einer Sarkoidose liefern [70].

Die Takotsubo Kardiomyopathie ist durch eine typische akute Wandbewegungsstörung mit apikaler Ballonierung, normalerweise ohne das Vorhandensein von LGE, charakterisiert [67]. Bei einer LVNC kann es zwar zum Vorhandensein von LGE kommen, dies ist aber selten und somit wenig spezifisch für die Diagnose [70].

### **4.3.3 Prognostische Bedeutung**

Bei fast allen Kardiomyopathien kann es zu einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod aufgrund von ventrikulären Tachyarrhythmien kommen. Vor allem die HCM wie auch die ARVCM sind häufige Ursachen eines SCDs bei jungen Patient\*innen [80]. Die einzig effektive Therapie für die Prävention eines SCDs ist die Implantation eines ICD. Da aber auch die Implantation eines ICD selbst Risiken birgt, sollte man die Wahl der Hochrisikopatient\*innen nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Analyse anhand der klinischen, wie auch familiären Anamnese und den apparativen Untersuchungsergebnissen (EKG, Echokardiografie, MRT, etc.) treffen [65]. Es sollten dabei mögliche Komplikationen, z.B. die Abgabe von nicht-angemessenen ICD-Schocks, eine Sonden-Dislokation oder das Auftreten von Infektionen wie auch die lebenslangen Auswirkungen auf den Lebensstil und die psychische Gesundheit mitberücksichtigt werden [65].

Als ein möglicher Risikofaktor in der Evaluierung des SCD-Risikos zeigte sich der Nachweis von LGE in der cMRT. Die Studie von Iles et al. [73] konnte zum Beispiel einen starken Zusammenhang zwischen dem Auftreten von myokardialem LGE und einer geeigneten ICD-Therapie nachweisen. Studien haben vielversprechende Ergebnisse bei der Risikostratifizierung für die ICD-Evaluierung gezeigt, insbesondere bei der HCM und der DCM.

### Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

Patient\*innen mit einer DCM haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko aufgrund einer progressiven Herzinsuffizienz oder eines SCDs, meist wegen ventrikulärer Arrhythmien [80]. Deswegen ist eine optimale medikamentöse Herzinsuffizienz-Therapie entscheidend, um das Risiko einer Progression der Erkrankung zu reduzieren. Außerdem sollten laut den aktuellen Leitlinien der AHA [81] und der ESC [80] für das Vorgehen bei Patient\*innen mit ventrikulären Arrhythmien und der Prävention eines SCDs alle DCM-Patient\*innen mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II-III) und einer LVEF  $\leq 35\%$  einen ICD zur primären Prävention implantiert bekommen.

In Studien zeigte sich für die LVEF aber eine schlechte Sensitivität und Spezifität im Erkennen der Hochrisikopatient\*innen für SCD [75]. Eine signifikante Anzahl an DCM-Patient\*innen mit einem SCD hatten nämlich eine LVEF  $>35\%$  [82]. Die Risikobeurteilung in der Evaluierung der DCM wird deswegen immer weiterentwickelt [83].

LGE als Fibrose Marker in der cMRT hat sich in Studien als ein vielversprechender zusätzlicher Risikofaktor in der Evaluierung von Hochrisikopatient\*innen für einen SCD gezeigt [84]. LGE war in Studien ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von kardialen Ereignissen, einerseits in Bezug auf die kardiale Mortalität und Gesamtmortalität, andererseits für das Auftreten eines SCDs oder eines Äquivalents [74, 75, 85]. Außerdem ist der Nachweis einer Fibrose im cMRT mit einem erhöhten Risiko für eine erneute Re-Hospitalisierung [86] und einem schlechten Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie [87] assoziiert.

Neben dem Vorhandensein von LGE hat sich auch dessen Lokalisation und dessen Ausmaß als entscheidende prognostische Marker für ein schlechtes Outcome herausgestellt [75]. So war vor allem ein septales, wandmittiges LGE in Studien prognostisch signifikant [83, 88], wobei beim gleichzeitigen Vorliegen von mehreren LGE-Mustern (z.B. septales LGE und LGE in der freien LV-Wand) die prognostische Aussagekraft für ein erhöhtes SCD-Risiko noch weiter gesteigert werden konnte [74, 88]. In der Studie von Di Marco et al. [82] kam ein wandmittiges septales LGE-Muster am häufigsten vor. Die Verteilungsmuster, die mit einem deutlich erhöhten Risiko für arrhythmische Ereignisse verbunden waren (Hochrisiko-LGE-Verteilungsmuster), waren aber vor allem subepicardiale Muster, transmurale

Muster oder das gleichzeitige Vorhandensein von septalen und die freie linksventrikuläre Wand betreffendem LGE [82].

Bezüglich der prognostischen Bedeutung des Ausmaßes von LGE gibt es teils unterschiedliche Meinungen. Das Risiko für ein schweres kardiales Ereignis stand dabei aber in einem nicht-linearen Zusammenhang mit dem Ausmaß des LGEs. Das Risiko stieg bereits bei wenigen Prozentanteilen von LGE stark an, sodass jegliches LGE  $>0$  % der LV-Masse mit einem erhöhten Risiko verbunden war [88]. In der Studie von Behera et al. [83] wiederum war ein LGE-Ausmaß  $>14$  % mit einem deutlich erhöhten Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) verbunden. In einer Subgruppenanalyse dieser Studie konnte der Zusammenhang von MACE mit dem LGE Ausmaß von  $>14$  % der LV-Masse vor allem bei Patient\*innen mit einer schweren linksventrikulären Dysfunktion (LVEF  $<35$  %) identifiziert werden, während bei Patient\*innen mit einer milden bis moderaten systolischen Funktion (LVEF 35-50 %) jegliches LGE ( $>0$  % der LV-Masse) mit einem erhöhtem Risiko verbunden war [83]. LGE hat also vor allem bei Patient\*innen mit einer LVEF  $>35$  % die beste Aussagekraft ein kardiales Ereignis vorherzusagen [82].

Im Vergleich zwischen LVEF und LGE in der Risiko-Stratifizierung hat sich gezeigt, dass das zusätzliche Vorhandensein von wandmittigem LGE zu einer Verbesserung der Risiko-Einschätzung geführt hat [75, 82, 89]. So war bei Patient\*innen mit einer LVEF  $<35$  % ohne Nachweis einer Fibrose das Risiko niedriger, während bei Patient\*innen mit Fibrose das Risiko deutlich angestiegen ist. Dies galt ebenfalls für Patient\*innen mit einer LVEF  $>35$  % [75]. In einer Studie, in der DCM-Patient\*innen mit einer leichten bis moderaten systolischen LV-Dysfunktion (LVEF  $\geq 40$  %) untersucht wurden, zeigte sich wandmittiges LGE mit einem 9-fach erhöhtem Risiko für das Auftreten eines SCDs oder eines abgebrochenen plötzlichen Herztodes [89]. Daraus ergibt sich, dass gerade Patient\*innen, die von einem ICD profitieren würden, aber die bisherigen Kriterien dafür nicht erfüllen, mithilfe von LGE identifiziert werden können. In der Studie von Klem et al. [90] hatten die Patient\*innen mit einer LVEF  $>35$  % und einer Narbe  $>5$  % eine ähnliche Ereignisrate wie die Patient\*innen mit einer LVEF  $\leq 35$  %, während die Patient\*innen mit einer LVEF  $\leq 35$  % und einer Narbe  $\leq 5$  % ähnliche Ergebnisse wie die Patient\*innen mit einer LVEF  $>35$  % zeigten.

Aufgrund der neuen Erkenntnisse bzgl. der Risiko-Stratifizierung wurde ein neues Risiko-Modell vorgeschlagen, bei dem Patient\*innen anhand der LVEF und dem Vorhandensein einer Fibrose, nachgewiesen durch LGE, klassifiziert werden. Zu den "Low-Risk" Patient\*innen (mit einer jährlichen Eventrate von 0,2 %) zählen alle Patient\*innen mit einem negativem LGE und einer LVEF >20 %. Patient\*innen mit einem positiven LGE ohne ein Hochrisiko-LGE-Verteilungsmuster und einer LVEF >35 % wurden als "Intermediate-Low-Risk" Patient\*innen (jährliche Eventrate von 1,6 %) klassifiziert. "Intermediate-High-Risk" (jährliche Eventrate von 2,8 %) waren alle Patient\*innen mit einem positiven Hochrisiko-LGE-Verteilungsmuster und einer LVEF >35 % oder Patient\*innen mit einem negativem LGE und einer LVEF ≤20 %. LGE positive Patient\*innen, egal mit welchem Muster und einer LVEF ≤35 %, zählten zu den "High-Risk" Patient\*innen (jährliche Eventrate von 7,2 %) [82]. Nach diesem Modell sollten alle Patient\*innen ab der "Intermediate-High-Risk" Stufe für eine ICD-Implantation in Betracht gezogen werden, da diese wahrscheinlich am meisten von einem ICD profitieren werden [82].

### *Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)*

In der Regel hat die HCM eine gute Prognose mit einer normalen Lebenserwartung [71]. In seltenen Fällen kann es zu schwerwiegenden Komplikationen, wie dem Ausbilden einer Herzinsuffizienz bis ins Endstadium mit der Notwendigkeit einer Herztransplantation, das Auftreten von Vorhofflimmern mit der Gefahr von thromboembolischen Ereignissen oder dem Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien bis hin zum SCD kommen [64]. Bei jungen Sportlern stellt die HCM die häufigste Ursache für einen SCD dar [17]. Das Risiko an einem SCD zu versterben kann durch die Implantation eines ICDs deutlich reduziert werden. Aus diesem Grund ist eine genaue Risikostratifizierung mit dem frühzeitigen Erkennen der gefährdeten Personen und Einleiten einer präventiven ICD-Therapie entscheidend [65].

Um diese kleine, aber doch wichtige Anzahl an Patient\*innen, die von einem ICD profitieren würden, herauszufiltern, haben sich über die Jahre die Risiko-Scores immer weiterentwickelt [76].

Patient\*innen mit einer bereits stattgefundenen lebensbedrohlichen ventrikulären Tachykardie sollten zur Sekundärprophylaxe immer einen ICD erhalten, da diese Patienten\*innen ein sehr hohes Risiko für das Auftreten eines erneuten

arrhythmischen Ereignisses haben [65]. Die Auswahl der Patient\*innen für eine ICD-Implantation zur primären Prävention ist dabei schwieriger. Zu den 5 wichtigsten Risikofaktoren, die sich über die Zeit etabliert haben, zählen eine positive Familienanamnese eines SCD bei Verwandten 1. Grades im Alter <40 Jahren, eine maximale linksventrikuläre Wanddicke >30 mm, das Auftreten von nicht-erklärbaren Synkopen, nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardien im EKG und eine abnormale Blutdruckreaktion auf Belastung [91]. 2014 hat die European Society of Cardiology in ihren Guidelines [65] eine Erweiterung der Risiko-Stratifizierung durch Verwendung des HCM-SCD-Risk Scores empfohlen. Hier wird das 5-Jahres Risiko für das Auftreten eines SCDs anhand verschiedener Parameter berechnet. Neben der maximalen linksventrikulären Wanddicke, der positiven Familiengeschichte eines SCDs, dem Auftreten von Synkopen und nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien spielen der linke Vorhof-Durchmesser, der maximale LVOT-Gradient und das Alter eine entscheidende Rolle. Patient\*innen mit einem HCM-SCD-Risk Scores <4 % haben ein geringes, zwischen 4 und 6 % ein mittleres und  $\geq 6$  % ein hohes Risiko für das Auftreten eines SCDs [65]. Patient\*innen mit einem SCD-5-Jahres-Risiko  $\geq 6$  % und einer Lebenserwartung >1 Jahr sollten ein ICD zur primären Prophylaxe implantiert bekommen, während die Implantation bei Patient\*innen mit einem mittleren Risiko (4 bis 6 %) erwogen werden kann [65]. Aufgrund der zum damaligen Zeitpunkt teils widersprüchlichen Ergebnisse in Studien bezüglich der prognostischen Bedeutung des LGE-Ausmaßes wurde das LGE noch nicht in die Risikobeurteilung der ESC-Guidelines mit einbezogen [65]. Durch die Verwendung des HCM-SCD-Risk Scores konnte die Risikoeinschätzung im Vergleich zu vorher deutlich verbessert werden [91]. In Studien hat sich aber dennoch gezeigt, dass eine signifikante Anzahl an Patient\*innen, die einen SCD/abgebrochenen SCD erlitten oder eine angemessene ICD-Therapie erhalten haben, zuvor mit einem geringen Risiko eingestuft wurden [92, 93]. Außerdem haben in der Studie von Freitas et al. weniger als 10 % der Patient\*innen, die als Hochrisikopatient\*innen eingestuft wurden, ein Event gehabt [92]. Weitere begünstigende Faktoren für das Auftreten eines SCDs sind der Nachweis von ausgedehnten Fibrose Arealen mit einem LGE  $\geq 15$  % der LV-Masse, das Vorliegen eines linksventrikulären apikalen Aneurysmas, eine verminderte systolische LVEF <50 % und das Vorhandensein bestimmter genetischer Mutationen [91]. In den 2020 HCM-Guidelines der American Heart Association [76] wurden deswegen die Risikofaktoren erweitert.

Hier zählen neben der Familienanamnese eines SCDs, einer massiven LVH und einer nicht-erklärbaren Synkope das Vorliegen eines apikalen Aneurysmas und eine systolische Ejektionsfraktion  $<50\%$  zu den Hauptrisikofaktoren. Bei Patient\*innen, bei denen eine ICD-Implantation noch unsicher ist, kann ein ausgedehntes Ausmaß an LGE ( $>15\%$  der LV-Masse) oder das Vorhandensein von nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardien im Langzeit-EKG bei der Entscheidung hilfreich sein [76]. Durch die zusätzliche Verwendung der neuen Risikofaktoren konnte die Identifikation von Hochrisikopatient\*innen für einen SCD nochmals verbessert werden [93]. Die Schwierigkeiten der Studien in der Beurteilung des Risikos eines plötzlichen Herztodes ergeben sich aus der geringen Anzahl an kardialen Events bei den HCM-Patient\*innen [94]. Dadurch ist auch der Vergleich der einzelnen Risiko-Scores erschwert [92].

Fibrosen und somit auch das Vorhandensein von LGE in der cMRT sind mit einem schlechteren Outcome und dem Auftreten von ventrikulären Tachykardien bis hin zum SCD assoziiert [72]. Im Laufe der Jahre hat es diesbezüglich viele Studien gegeben. Hier konnte eine Assoziation zwischen dem Vorhandensein von LGE und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität bzw. Gesamtmortalität festgestellt werden [94, 95, 96, 97]. Durch die Quantifizierung des LGEs zeigte neben dem Vorhandensein von LGE auch das Ausmaß der KM-Anreicherung einen Zusammenhang mit einem schlechten Outcome [94, 98, 99]. Je höher der Prozentanteil des LGEs im Vergleich zur LV-Masse war, desto höher war auch das Risiko ein kardiales Ereignis zu erleiden. In der Studie von O'Hanlon et al. aus dem Jahr 2010 [98] war eine Erhöhung des Fibrose Anteils um  $5\%$  mit einer Erhöhung des Risikos für den primären Endpunkt um  $15\%$  verbunden. Der primäre Endpunkt war hierbei eine Zusammensetzung aus kardiovaskulären Todesfällen, nicht-geplanten kardiovaskulären Krankenhausaufenthalten, ventrikulären Tachyarrhythmien oder angemessenen ICD-Schocks [98]. LGE konnte in den meisten Studien auch als ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von SCDs bzw. abgebrochenen SCDs identifiziert werden [94, 96, 97, 100]. In der Meta-Analyse von Green et al. aus dem Jahr 2012 [95] wurde hingegen nur ein Trend für eine Assoziation zwischen LGE und dem Auftreten eines SCDs festgestellt. Trotz einer eindeutigen Assoziation zwischen dem Vorhandensein von LGE und dem Auftreten eines SCDs zeigt sich in Studien nur eine bescheidene Sensitivität und Spezifität in den prognostischen Vorhersagen [100]. LGE kommt mit einer sehr hohen Prävalenz

in HCM-Patient\*innen vor und somit ist das alleinige Vorhandensein von LGE als Entscheidungshilfe für eine ICD-Implantation nicht praktikabel [99]. In der Studie von Ismail et al. konnte zwar ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß von LGE und dem SCD-Risiko festgestellt werden, der LGE-Anteil brachte aber keine zusätzliche unabhängige prognostische Information im Vergleich zur LVEF [101]. In anderen Studien wiederum zeigte sich das Ausmaß von LGE in multivariaten Analysen als starker unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines plötzlichen Herztods oder das Auslösen eines angemessenen ICD-Schocks [92, 94, 99]. Das Ausmaß von LGE könnte somit eine entscheidende Rolle in der Risiko-Stratifizierung spielen. Ein LGE mit  $\geq 15\%$  der LV-Masse war mit einem 2-fach erhöhtem Risiko für ein SCD verbunden [94]. Dies galt vor allem auch für die Patient\*innengruppe mit erhaltener LVEF ( $>55\%$ ), die anhand des HCM-SCD-Risk Scores mit einem „Low-Intermediate“ 5-Jahres-SCD Risikos ( $<6\%$ ) eingestuft wurden [102]. Außerdem war bei HCM-Patient\*innen ein minimaler LGE-Anteil bzw. das Fehlen von LGE mit einem geringen Risiko für das Auftreten von SCDs verbunden [94]. Die zusätzliche Verwendung von LGE in der Risikobeurteilung der HCM-Patient\*innen führte also zu einer Re-Klassifizierung des Risikos für einen SCD [92, 102]. Dadurch kamen Patient\*innen mit zuvor niedrig eingestuftem SCD-Risiko zusätzlich für eine ICD-Implantation infrage. In der Studie von Mentias et al. [102], die HCM-Patient\*innen mit einer erhaltenen LVEF und einem geringen bis mittlerem 5-Jahres-SCD Risiko untersuchte, konnten 22 % der Patient\*innen aufgrund eines LGE-Ausmaßes  $\geq 15\%$  der LV-Masse in eine höhere Risikogruppe gestuft werden, während 61 % der Patient\*innen mit einem mittleren Risiko und LGE  $<15\%$  der LV-Masse in die „Low-Risk“-Gruppe heruntergestuft werden konnten. Neben dem Ausmaß des LGEs wurde auch die Bedeutung der Lokalisation der Fibrosen untersucht. Die zwei typischen Auftretungsmuster von LGE bei HCM-Patient\*innen sind einerseits in den Arealen mit der größten Hypertrophie und andererseits in den rechtsventrikulären Insertionspunkten [65]. So konnte in der Studie von Klopotoski et al. aus dem Jahr 2016 [103] gezeigt werden, dass das Auftreten von LGE in den rechtsventrikulären Insertionspunkten mit keinem erhöhten Risiko für einen SCD verbunden war, während LGE jenseits der RV-Insertionspunkten ein deutlich erhöhtes Risiko ergab.

Das Vorhandensein wie auch das Ausmaß von LGE ist aber nicht nur ein Prognosefaktor für das Auftreten eines SCDs, sondern zählt auch als Prädiktor für

das Fortschreiten einer HCM ins Endstadium mit Ausbilden einer Herzinsuffizienz. So wurde LGE in HCM-Patient\*innen ebenfalls mit einer erhöhten Anzahl an Todesfällen und ungeplanten Krankenhausaufenthalten aufgrund einer Herzinsuffizienz assoziiert [94, 95, 98].

Um die für einen SCD oder die Entwicklung einer Herzinsuffizienz gefährdeten HCM-Patient\*innen rechtzeitig zu identifizieren, sollten nach der Diagnosestellung der HCM regelmäßige Kontrolluntersuchungen mit erneuter Risiko-Stratifizierung erfolgen. Alle 3-5 Jahre, je nach Progression der Erkrankung, sollten diese Patient\*innen eine cMRT-Untersuchung mit Bestimmung des Fibrose Anteils anhand von LGE erhalten [76].

### Sonstige Kardiomyopathien

Wie auch bei der HCM haben vor allem junge Patient\*innen mit einer ARVCM ein erhöhtes Risiko ventrikuläre Tachykardien oder einen SCD zu erleiden [61]. Daher ist eine genaue Risikostratifizierung für die ICD-Implantation von entscheidender Bedeutung für die Prävention des SCDs. Zu diesem Zweck sind im Laufe der Jahre verschiedene Risikomodelle entwickelt worden [69, 133]. Durch Einführen des ARVC-Risikorechners [133] aus dem Jahr 2019 konnte die Risikobewertung noch weiter verbessert werden [134]. Zu den Risikofaktoren des ARVC-Risikorechners zählen Alter, Geschlecht, Auftreten kardialer Synkopen innerhalb der letzten 6 Monate, NSVTs in der Anamnese, die Anzahl an Ableitungen mit invertierten T-Wellen im 12-Kanal-EKG, die maximale Anzahl an ventrikulären Extrasystolen innerhalb von 24 Stunden im Langzeit-EKG und die RVEF [133]. Wie auch schon bei den anderen Kardiomyopathien, zeigte sich in Studien das LGE ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für die Gesamtmortalität bzw. das Auftreten von MACE [135]. Vor allem eine linksventrikuläre Beteiligung, häufig in den anteroseptalen Segmenten des LV, welche am sensitivsten durch ein positives LGE erkannt werden kann, war mit einem erhöhten Risiko assoziiert [136]. Da gerade diese Patient\*innen durch den ARVC-Risikorechner meist nicht erkannt werden, hat hier die Verwendung von LGE einen zusätzlichen Vorteil [137].

Eine kardiale Beteiligung bei systemischen Erkrankungen, wie der Amyloidose oder der Sarkoidose, ist häufig mit einem schlechten klinischen Verlauf verbunden. Durch das Auftreten von LGE kann bei diesen Patient\*innen häufig eine kardiale Beteiligung nachgewiesen werden. Somit ist LGE bei der Amyloidose [138] wie auch

bei der Sarkoidose [139] ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von MACE assoziiert.

#### **4.3.4 Limitationen und Vergleich mit quantitativen Mapping-Verfahren**

Bei der Beurteilung von Kardiomyopathien spielt nicht nur die visuelle Beurteilung über das Vorhandensein von LGE in der cMRT eine Rolle, sondern auch die semiquantitative Beurteilung des Ausmaßes von LGE. Hierfür werden in den Studien aber unterschiedliche Methoden angewandt, wodurch der Vergleich der einzelnen Studien in der Beurteilung des LGEs erschwert ist. So wird das Ausmaß z.B. in % der LV-Masse, in Gramm oder in der Anzahl der betroffenen Segmente anhand des AHA-17-Segmente-Modells angegeben [85]. Am häufigsten erfolgt die Quantifizierung bei HCM-Patient\*innen mit 5-6 SD über dem des gesunden Myokards [72]. Bevor es zur regelmäßigen Anwendung im klinischen Alltag kommt, sollte vorher deswegen eine Standardisierung der Methode für die Quantifizierung des LGE-Ausmaßes erfolgen [83].

Wie auch bei den anderen kardialen Erkrankungen ist LGE für die Beurteilung von fokalen Fibrosen sehr gut, während diffuse Prozesse meist nicht erkannt werden. Gerade aber bei den Kardiomyopathien kommt es häufig zum gleichzeitigen Vorliegen von fokalen Narben und der diffusen interstitiellen Fibrose. Letztere wird überwiegend nur durch die Verwendung der T1-Mapping-Sequenzen erkannt [70]. Das native T1-Mapping, wie auch das ECV-Mapping haben deswegen ähnlich wie das LGE eine wichtige Rolle in der differenzialdiagnostischen Beurteilung der Kardiomyopathien [77]. So sind z.B. beim Vorhandensein einer kardialen Amyloidose die T1-Relaxationszeiten verlängert, während im Vergleich zu anderen kardialen Erkrankungen mit einer linksventrikulären Hypertrophie die T1-Werte bei der Anderson-Fabry Erkrankung erniedrigt sind [70]. Im Vergleich zum LGE haben die Mapping-Verfahren v.a. beim Erkennen von bereits vorhandenen subklinischen Prozessen den Vorteil, dass frühzeitig eine kardiale Beteiligung nachgewiesen und ggf. eine entsprechende Therapie eingeleitet werden kann [66].

Bezüglich der prognostischen Bedeutung gibt es derzeit erst wenige Studien. In diesen wurde das native T1-Mapping, wie auch das ECV-Mapping als ein möglicher

zusätzlicher prognostischer Parameter in der Risikobeurteilung der Kardiomyopathie erkannt. Vor allem das ECV-Mapping zeigte sich über das LGE hinaus als ein wichtiger Prognosefaktor in der Identifizierung von Hochrisikopatient\*innen bei einer DCM [140], HCM [141] oder einer kardialen Amyloidose [142]. Das native T1-Mapping hingegen zeigte in Studien teils widersprüchliche Ergebnisse für die Prognose dieser Erkrankungen. So waren erhöhte native T1-Werte bei DCM-Patient\*innen ein negativer Prädiktor für die Gesamtmortalität [143], während bei Patient\*innen mit einer kardialen Amyloidose das native T1 keinen unabhängigen prognostischen Wert besaß [142].

## **4.4 Auftreten von LGE bei der Koronaren Herzkrankheit (KHK)**

### **4.4.1 Grundlagen KHK und ACS**

#### Koronare Herzkrankheit (KHK)

Die KHK ist eine kardiale Erkrankung, bei der es zu atherosklerotischen Veränderungen der Koronararterien kommt. Sie stellt die häufigste (kardiovaskuläre) Todesursache weltweit dar [20]. Je nach Schweregrad der arteriosklerotischen Einengung der Gefäße unterscheidet man die „nicht-stenosierende KHK“ (asymptomatische KHK) und die „stenosierende KHK“. Kommt es aufgrund der Verengungen zu einer Minderperfusion der nachfolgenden Myokardabschnitte, entsteht ein Missverhältnis zwischen dem Sauerstoffangebot und dem Sauerstoffbedarf der Myozyten [20]. Seltener kann eine Ischämie auch durch Koronarspasmen, Koronarembolien, Aneurysmen, Dissektionen und Vaskulitiden, wie z.B. bei einem systemischem Lupus erythematodes, ausgelöst werden [104]. Die KHK kann man je nach Verlauf in ein chronisches und akutes Koronarsyndrom unterteilen.

Die Stenosen entstehen in der Regel durch subintimale Ablagerungen und Bildung von Plaques [20]. Neben dem Grad der Stenosen des Gefäßes (Grad 1: 25–49 %, Grad 2: 50–74 % – signifikante Stenose und Grad 3: 75–99 % Lumeneinengung des Gefäßes – kritische Stenose) ist das Risiko einer ischämischen Minderperfusion auch vom Perfusionsdruck während der Diastole, der Dauer der Diastole und dem Koronarwiderstand abhängig [17]. Je nach Anzahl der betroffenen Koronargefäße spricht man von einer 1-Gefäß-, 2-Gefäß- oder 3-Gefäß-erkrankung. Prädilektionsstellen für die Entstehung einer Stenose sind vor allem Verzweigungsstellen mit einem turbulenten Fluss [20].

Besteht zudem ein erhöhter Sauerstoffbedarf des Herzmuskels, z.B. aufgrund einer linksventrikulären Hypertrophie, kann das Auftreten einer Ischämie weiter begünstigt werden. Hält die Ischämie über einen längeren Zeitraum an, kommt es zu einer Myokardschädigung mit Einschränkungen der ventrikulären Kontraktilität (Wandbewegungsanomalien) und einer daraus resultierenden Beeinträchtigung der kardialen Pumpfunktion [20]. Die Ausbildung von kompensatorischen Kollateralgefäßen kann einer regionalen Perfusionsstörungen und Ischämie entgegenwirken. Ab einer Gefäßstenose von >75 % (kritische Stenose) kann es zu belastungsabhängigen Beschwerden mit dem typischen Leitsymptom der Angina pectoris,

einem meist sternal lokalisierten Schmerz, zum Teil mit Ausstrahlung in Hals und Schulter und den linken Arm kommen. Aber auch niedrige Temperaturen oder Mahlzeiten können Auslöser für eine Angina pectoris Symptomatik sein [17]. Neben der typischen Symptomatik kann die Klinik sich auch sehr variabel präsentieren, z.B. mit Dyspnoe als Zeichen einer beginnenden Herzinsuffizienz oder sogar asymptomatisch, trotz Vorliegen einer Myokardischämie.

Laut den ESC-Leitlinien spricht man von einer typischen Angina pectoris, wenn eine retrosternale Schmerzsymptomatik vorliegt, die von kurzer Dauer ist, durch körperliche oder psychische Belastung ausgelöst wird und sich in Ruhe und/oder innerhalb von wenigen Minuten nach Nitroapplikation zurückbildet. Sofern nur zwei dieser drei Charakteristika erfüllt sind, spricht man von einer „atypischen Angina pectoris“ [105]. Nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) wird die Angina pectoris aufgrund ihrer Symptomatik in 4 Schweregrade eingeteilt (siehe Tabelle 4) [105].

<b>CCS 1</b>	Keine Angina pectoris bei Alltagsbelastung (Laufen, Treppensteigen), jedoch bei plötzlicher oder längerer physischer Belastung
<b>CCS 2</b>	Angina pectoris bei stärkerer Anstrengung (schnelles Laufen, Bergaufgehen, Treppensteigen nach dem Essen, bei Kälte, Wind und psychischer Belastung)
<b>CCS 3</b>	Angina pectoris bei leichter körperlicher Belastung (normales Gehen, Ankleiden)
<b>CCS 4</b>	Ruhebeschwerden oder Beschwerden bei geringster körperlicher Belastung

**Tabelle 4: CCS-Einteilung der Angina pectoris [105]**

Zu den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren, die die Entstehung einer KHK begünstigen, zählen ein arterieller Hypertonus, eine LDL-Cholesterin-Erhöhung oder HDL-Cholesterin-Erniedrigung, Diabetes mellitus, Rauchen, ein erhöhtes Lebensalter (m>55 Jahre, w>65 Jahre), das männliche Geschlecht, eine KHK/ACS-Vorgeschichte bei erstgradigen Familienangehörigen, Adipositas, körperliche Inaktivität, obstruktive Schlafapnoe und eine genetische Prädisposition [17].

Ein wichtiger Aspekt in der Therapie der KHK ist die Risikofaktormodifikation mit optimaler Einstellung der Cholesterinspiegel, des Blutdrucks und des Diabetes

mellitus sowie einer Nikotinkarenz und regelmäßige körperliche Aktivität [17]. Medikamentös wird eine antianginöse Therapie zur Symptomkontrolle und Verhinderung einer Progredienz bzw. Auftreten von Myokardinfarkten eingeleitet. Zusätzlich zur medikamentösen Therapie kann eine Reperfusionstherapie (PCI, CABG) mit dem Ziel einer Verbesserung der Symptomatik wie auch der Prognose erfolgen [105]. Bei einer schweren Herzinsuffizienz kann eine Herztransplantation notwendig sein.

### Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Kommt es zu einer akuten Obstruktion eines Koronargefäßes in Folge z.B. eines rupturierten Plaques mit Bildung eines Gefäßthrombus, führt dies zum ACS und stellt einen lebensbedrohlichen Zustand dar. Dieses kann sich durch eine instabile Angina pectoris, einen akuten Myokardinfarkt oder einen SCD präsentieren [17]. Von einer instabilen Angina pectoris spricht man primär bei jeder erstmalig auftretenden Angina pectoris Symptomatik oder sekundär, wenn die Schwere, Dauer und Häufigkeit zunehmen, Beschwerden bereits in Ruhe auftreten oder ein zunehmender Bedarf an einer medikamentösen Therapie besteht [17]. Ein akuter Myokardinfarkt liegt vor, wenn eine akute Myokardschädigung mit Anstieg des Troponins und eine akute Myokardischämie (typische Symptome, neu aufgetretene EKG-Veränderungen und/oder regionale Wandbewegungsstörungen, Nachweis eines Thrombus in der Koronarangiografie) klinisch nachgewiesen werden können [106]. Die Lokalisation der Stenose/n ist entscheidend für Ausmaß der Ischämie und der nachfolgenden Myokardschädigung (Zellnekrose). Die nekrotische Schädigung kann dabei nur einzelne Wandschichten (meist Endokard) betreffen oder sich über das komplette Myokard (vom Endokard bis zum Epikard) ausbreiten und entspricht dabei dem Versorgungsgebiet des betroffenen Koronargefäßes [20].

In Folge eines akuten Myokardinfarkts kann sich eine Herzinsuffizienz bis hin zum kardiogenen Schock entwickeln. Je nach Ausmaß und Lokalisation der Schädigung kann es zur Ruptur des Myokards, zum Papillarmuskelabriss mit folgender Mitralklappeninsuffizienz, Ausbildung eines ventrikulären Aneurysmas oder Auftreten von Herzrhythmusstörungen kommen. Durch die entstehenden dysfunktionalen Wandbewegungen besteht außerdem die Gefahr einer intrakardialen Thrombenbildung [112].

Das Leitsymptom eines ACS ist der anhaltende Brustschmerz bis hin zu einer vernichtenden Schmerzsymptomatik mit der typischen Ausstrahlungssymptomatik ähnlich wie bei der KHK [17]. Das Ausmaß der Symptome hängt entscheidend von der Lage der Obstruktion ab. Bei manchen Patient\*innengruppen, wie z.B. Patient\*innen mit Diabetes mellitus, älteren Patient\*innen oder Frauen kann es zum Fehlen der charakteristischen retrosternalen Schmerzen und stattdessen dem Auftreten einer atypischen Symptomatik mit Übelkeit, Schwindel und Schmerzausstrahlung ins Epigastrium kommen [20].

Die Therapie des ACS richtet sich nach den erhobenen EKG-Befunden. Sind in den Ableitungen des Ruhe-EKGs, dem Versorgungsgebiet der betroffenen Koronararterie entsprechend, ST-Streckenhebungen feststellbar, spricht man von einem STEMI und eine schnellstmögliche Koronarangiografie mit PCI ist indiziert. Kann innerhalb von zwei Stunden kein PCI-fähiges Krankenhaus erreicht werden, sollte eine Lysetherapie und Verlegung in ein PCI-fähiges Krankenhaus erfolgen [107]. Findet sich nur eine Troponin-Erhöhung im Labor ohne typische EKG-Veränderungen, richtet sich das weitere Vorgehen nach den Symptomen und dem weiteren klinischen Verlauf [108].

Entscheidend für die Prognose und Letalität ist die schnellstmögliche Reperfusion des betroffenen Myokardabschnittes. Dies machen eine schnelle und gezielte Diagnostik und weiterführende Therapie notwendig.

#### **4.4.2 Diagnostische Bedeutung**

Aufgrund der Schwere der Symptomatik, der damit einhergehenden Komplikationen und unter der Berücksichtigung eines sofortigen Handlungsbedarfes unterscheiden sich die Diagnostik wie auch die weiterführenden therapeutischen Maßnahmen zwischen dem akuten und dem chronischen Koronarsyndrom.

##### *Chronisches Koronarsyndrom (CCS)*

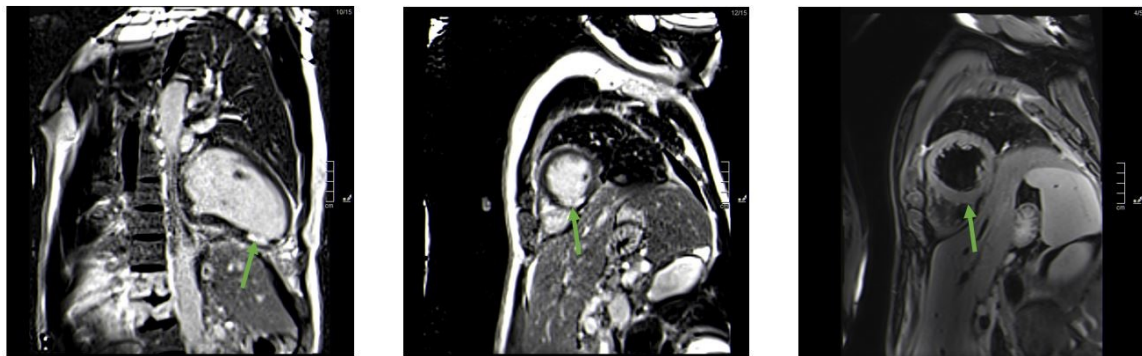
Zur Abklärung einer Angina pectoris Symptomatik oder bei Verdacht auf eine KHK sind zunächst die Erhebung der Symptome und eine klinische Untersuchung

notwendig. Weist die Symptomatik und Anamnese auf das Vorliegen eines ACSs hin, sind diesbezüglich sofort die weiteren diagnostischen und therapeutischen Schritte einzuleiten. Ansonsten sollte eine ausführliche Anamnese mit Berücksichtigung der kardiovaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen, der Familiengeschichte bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen und der Lebensqualität erfolgen. Die Basis-Diagnostik, die primär erfolgen sollte, umfasst ein Ruhe-EKG (ggf. Langzeit-EKG), laborchemische Untersuchungen, eine Ruhe-Echokardiografie und ggf. die Durchführung einer Röntgen-Thorax Untersuchung [105]. Anhand dieser Befunde und der Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK (PROCAM- oder ESC-Scores) richtet sich das weitere diagnostische Vorgehen. Außerdem ist für die Auswahl der geeigneten Testverfahren die Berücksichtigung der Patient\*innencharakteristika und der krankenhausspezifischen Expertise und Verfügbarkeit für die jeweiligen Verfahren wichtig. Bei Patient\*innen, bei denen aufgrund verschiedener Faktoren eine Revaskularisation nicht sinnvoll erscheint, kann die Diagnose einer KHK klinisch erfolgen und eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden [105].

Je nach der klinischen Wahrscheinlichkeit können ein Koronar-CT zur anatomischen Darstellung der Koronargefäße oder funktionelle nicht-invasive Verfahren zum Nachweis einer Ischämie zur Bestätigung einer stenosierenden KHK verwendet werden [105]. Eine Ischämie kann mittels bildgebender Verfahren wie der Stress-Echokardiografie bzw. dem Stress-MRT, der Single-Photonen-Emmissionscomputertomografie (SPECT) und der Positronen-Emmissionstomografie (PET) nachgewiesen werden. Ein pathologisches Belastungs-EKG kann ebenfalls für das Vorliegen einer Ischämie sprechen [17]. Sind die nicht-invasiven Testergebnisse nicht eindeutig oder besteht eine pharmakotherapierefraktäre bzw. schon bei geringer Belastung auftretende AP-Symptomatik, kann die invasive Koronarangiografie, ggf. mit funktioneller Testung zur Diagnostik der KHK erwogen werden [105].

Im Rahmen einer cMRT-Untersuchung kann man verschiedene Sequenzen verwenden, die auf das Vorliegen einer KHK hinweisen. Beim Stress-MRT mittels Dobutamin können, ähnlich wie bei der Stress-Echokardiografie, belastungsbedingte Wandbewegungsstörungen, als Zeichen einer Ischämie, identifiziert werden. Perfusionsstörungen während der Gabe eines Vasodilatators, wie z.B.

Adenosin, können mittels Stress-Perfusion-MRT nachgewiesen werden [109]. Der Nachweis einer Myokardschädigung und der daraus entstehenden Narbe erfolgt mittels LGE. Das typische LGE-Muster, welches für das Vorliegen einer ischämischen Herzerkrankung spricht, ist eine subendokardial auftretende späte Kontrastmittelanreicherung (siehe Abb. 5 A und B), die sich je nach Ausmaß des Myokarddefektes bis transmural ausbreiten kann und dem Verlauf der betroffenen Koronararterie folgt.



**Abbildung 5: Chronischer Myokardinfarkt. Subendokardiales LGE der inferioren Wand (Pfeile in A und B) ohne Nachweis eines Ödems an entsprechender Stelle (Pfeil in C).**

*Quelle: Universitätsklinik für Radiologie, LKH-Universitätsklinikum Graz*

Wichtig dabei zu unterscheiden ist, dass ein positives LGE nicht für eine Ischämie selbst spricht, sondern nur dessen Folge darstellt, d.h. wenn es aufgrund einer anhaltenden Ischämie bereits zu einem Untergang der Myozyten gekommen ist [110]. Durch die Kombination der Stress-Perfusion-MRT mit dem LGE kann die Genauigkeit der Diagnose eines CCS gesteigert werden [109].

Neben der Identifikation einer Myokardnarbe spielt auch die Beurteilung ihrer Ausdehnung eine wichtige Rolle, vor allem für die Bestimmung der myokardialen Vitalität. Von einem vitalen Myokard spricht man, wenn bereits geschädigtes Myokard mit einer kontraktile Dysfunktion mithilfe einer gezielten Therapie (Revaskularisation und medikamentöse Therapie) das Potenzial zur Erholung besitzt [111]. Je größer das LGE-Ausmaß in Bezug zur Transmuralität, desto unwahrscheinlich ist eine Verbesserung der kontraktile Funktion nach einer Revaskularisationstherapie [112]. Sind >50 % der Wandschicht betroffen, spricht

man von einem „nicht-vitalem Myokard“ [111]. Dies kann somit wichtige Informationen für das weitere therapeutische Vorgehen liefern.

### Akutes Koronarsyndrom (ACS)

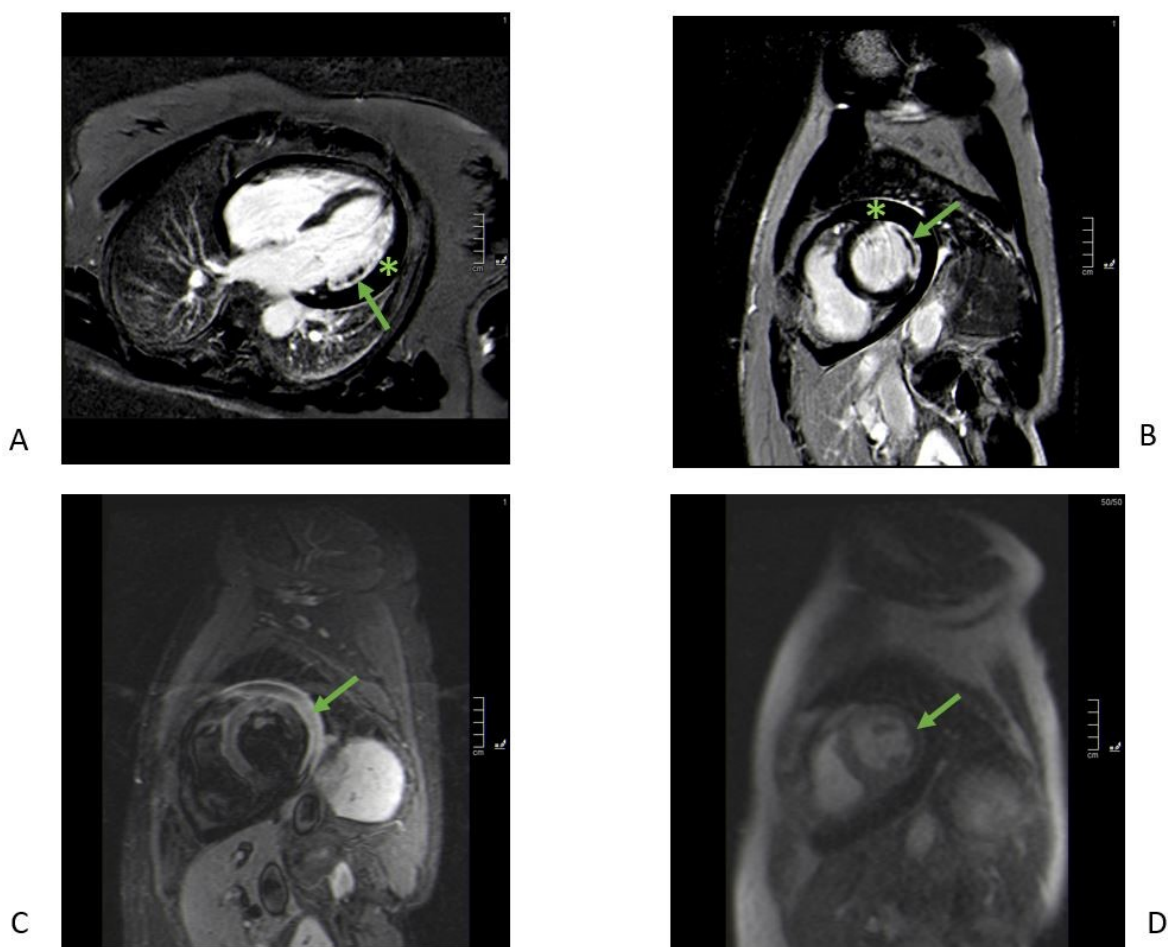
Im Rahmen der Diagnostik eines ACS ist die Zeit bis zur Diagnose und weiterführenden Therapie ein entscheidender Faktor. Aus diesem Grund sollten die diagnostischen Mittel sehr gezielt eingesetzt werden. Die wichtigsten Schritte sind die Durchführung eines Ruhe-EKGs und die Bestimmung des Troponins. Beim Nachweis erhöhter Troponinwerte und/oder charakteristischer EKG-Veränderungen (ST-Streckenhebung, T-Negativierung) ist die Koronarangiografie der Goldstandard mit gleichzeitiger Möglichkeit zur Intervention.

Bei einer unklaren Diagnose oder bei Patient\*innen, die in der Koronarangiografie keine Obstruktion der Koronararterien zeigten (MINOCA-Patient\*innen) kann die cMRT sehr hilfreich sein [109]. Durch die unterschiedlichen LGE-Verteilungsmuster ist bei MINOCA-Patient\*innen eine Ätiologie-Zuordnung in den meisten Fällen möglich, wobei am häufigsten die Myokarditis als Ursache identifiziert wird (siehe Kapitel 4.2.2). Aber auch die Identifikation einer ischämischen Ursache ohne Nachweis einer Obstruktion ist durch das typische subendokardiale LGE möglich. Mögliche Ursachen hierfür sind Koronarspasmen, eine mikrovaskuläre Dysfunktion, eine Koronararteriendissektion oder ein bereits aufgelöster Thrombus [113].

Der Nachweis infarkttypischer LGE-Muster mit gleichzeitigem Vorhandensein eines Myokardödems, welches durch T2-gewichtete Sequenzen oder T2-Mapping dargestellt werden kann, spricht für einen akuten Myokardinfarkt. Da sich dieses Ödem nach Wochen bis Monaten wieder vollständig zurückbildet, kann so ein akuter (siehe Abb. 6 C) von einem chronischen, bereits abgelaufenen, Infarkt (siehe Abb. 5 C) differenziert werden [109]. Durch die Darstellung des Myokardödems kann außerdem der Bereich identifiziert werden, der sich durch die Revaskularisation potenziell wieder erholen kann, die sog. „Area at risk“, während das LGE einen irreversiblen Schaden identifiziert [109].

Durch eine sehr gute räumliche Auflösung der MRT können bereits sehr kleine Infarkte erkannt werden, die durch andere bildgebende Verfahren, wie z.B. der SPECT übersehen werden könnten [109].

Neben der Darstellung des Infarktareals können in der Akutphase auch mikrovaskuläre Obstruktionen (MVO) nachgewiesen werden. Diese Obstruktion kann man sehr gut in Abb. 6 A und B erkennen. Eine MVO kann dabei früh nach KM-Gabe als hypointenser Bereich und/oder im weiteren Verlauf durch LGE als dunklen Bereich innerhalb des hell dargestellten Infarktgebietes sichtbar gemacht werden. Die Größe der im MRT sichtbaren Obstruktion nimmt in der Regel während der Untersuchung ab, sodass die eigentliche MVO-Größe in der LGE-Sequenz meist unterschätzt wird [109].



**Abbildung 6: Akuter Myokardinfarkt mit mikrovaskulärer Obstruktion. Transmurales LGE in der Lateralkammerwand mit bandförmiger mittmyokardialer Signalauslöschung (Pfeile in A und B). Nachweis eines Ödems an identer Lokalisation (Pfeil in C) mit korrespondierendem Ruheperfusionsdefizit (Pfeil in D). Perikarderguß (\* in A und B).**

*Quelle: Institut für Radiologie, LKH Graz II*

Sind die Symptome eines ACS nur gering ausgeprägt, oder präsentieren sich atypisch, kann der Infarkt zum Zeitpunkt des Auftretens unentdeckt bleiben, hierbei

spricht man von einem „stillen“-Myokardinfarkt (UMI) [114]. Das Auftreten von Q-Wellen im EKG ohne zuvor stattgefundenene Myokardinfarkte und ohne die typischen klinischen Zeichen eines Infarkts in der Anamnese weisen auf einen UMI [109]. Die cMRT mittels LGE kann ebenfalls nicht bemerkte „stille“-Myokardinfarkte identifizieren und ist dabei sogar die genaueste nicht-invasive Methode zur Lokalisierung und Quantifizierung eines UMI [114]. Die Identifizierung eines UMI hat wichtige Auswirkungen auf das weitere therapeutische Vorgehen und die Prognose. So hat sich gezeigt hat, dass diese Patient\*innen ebenfalls ein erhöhtes Risiko bezüglich der Gesamtmortalität und dem Auftreten von MACE besitzen [114].

#### **4.4.3 Prognostische Bedeutung**

Sowohl die Diagnosestellung einer KHK als auch die Risikobeurteilung ist für das weitere therapeutische Vorgehen und die Einschätzung der Schwere der Erkrankung entscheidend. Neben dem Vorhandensein der kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Alter, erhöhte Cholesterinwerte, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und Adipositas sind die linksventrikuläre Funktion, die Lokalisation und der Schweregrad der Koronarstenosen sowie die Anzahl der betroffenen Koronargefäße und vorausgegangene myokardiale Ischämien wichtige Prognosemarker [17].

Für die Evaluierung dieser Marker spielt einerseits die Echokardiografie mit dem Nachweis von Wandbewegungsstörungen und Bestimmung der LVEF, wie auch der Nachweis einer Ischämie, durch die bereits oben beschriebenen diagnostischen Verfahren eine wichtige Rolle. Im Rahmen einer cMRT-Untersuchung können durch die Verwendung verschiedener Sequenzen nicht nur die LVEF, Wandbewegungs-, Perfusionsstörungen und Ischämieareale nachgewiesen werden, sondern auch mithilfe des LGEs Infarktareale identifiziert werden. All diese Parameter können wichtige Informationen für die Risikoeinschätzung liefern.

Insbesondere der Nachweis wie auch das Ausmaß der späten KM-Anreicherung (LGE) als Zeichen eines Myokardschadens hat sich bei Patient\*innen mit einer KHK für die Vorhersage von MACE als hilfreich erwiesen [115]. Dieser Zusammenhang konnte in Meta-Analysen bestätigt werden [116]. Durch die Analyse von LGE konnte die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen im Vergleich zur LVEF besser vorausgesagt werden, dies galt einerseits für das bloße

Vorhandensein, aber vor allem für das Ausmaß der späten KM-Anreicherung [117]. Vor allem beim Vorhandensein einer LVEF <30 % und/oder eines LGE-Ausmaßes >45 % konnten Hochrisikopatient\*innen für einen schlechten klinischen Verlauf identifiziert werden, wobei ca. 30 % dieser Patient\*innen bei alleiniger Verwendung der LVEF nicht erkannt worden wären [118]. In der Studie von Catalano et al. konnte sogar bei Auftreten einer Myokardnarbe >40 % der LV-Masse nach Korrektur anderer möglicher Risikofaktoren inkl. LVEF ein 3,4-facher Anstieg des Sterberisikos erkannt werden [119]. Beim Fehlen beider Prognosemarker (LVEF und LGE) zeigte sich wiederum ein signifikant niedrigeres Risiko für das Auftreten eines unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses mit einer Überlebensrate von 95 % im 1. Jahr und 86 % nach 5 Jahren [118].

Dieser Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von LGE und dem Auftreten von MACE gilt vor allem für Patient\*innen mit bereits bekannter KHK als auch für Patient\*innen mit Verdacht auf eine KHK, die in der Bildgebung noch keine Wandbewegungsstörungen zeigen [120] oder für Patient\*innen mit einer bekannten KHK, die sich asymptomatisch präsentieren [121]. Dadurch konnten zusätzliche prognostische Informationen gewonnen werden [121]. Selbst wenn mittels Stress-MRT kein Perfusionsdefekt erkannt werden konnte, war das Auftreten von LGE dennoch mit einem erhöhten Anstieg des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert [109].

Kommt LGE zusätzlich zu den bereits etablierten Prognosemodellen zur Anwendung, konnte die Vorhersage von MACE signifikant verbessert werden [122]. Das Auftreten einer späten KM-Anreicherung in der cMRT kann somit eine Gruppe von Patient\*innen mit einer KHK identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für einen ungünstigen klinischen Verlauf besitzen. Durch Bestimmung des LGE-Ausmaßes kann diese Patient\*innengruppe noch weiter spezifiziert werden [117].

### Akuter Myokardinfarkt

LGE hat sich in der cMRT-Untersuchung als eine sehr gute Methode für die Darstellung eines akuten Myokardinfarktes und dessen Evaluierung bezüglich seines Ausmaßes und der Lokalisation gezeigt. Man sollte dabei aber bedenken, dass früh nach dem akuten Ereignis die Infarktgröße ein dynamischer Prozess ist und sich innerhalb der ersten Wochen signifikant reduzieren kann [123]. So kann es vor allem in der Akutphase durch das gleichzeitige Vorhandensein eines

extrazellulären Ödems zur Überschätzung der Infarktgröße kommen. Mit der Zeit geht das Ödem immer weiter zurück und das nekrotische Infarktgewebe wird durch fibröses Narbengewebe ersetzt. Aufgrund dieser Veränderungen spielt der Zeitpunkt der Bildgebung für die Risiko-Stratifizierung eine wichtige Rolle. Für die Einschätzung des Ausmaßes der Myokardschädigung und dem weiteren Verlauf ist deswegen eine Standardisierung der Zeitfenster für die Bestimmung der MRT-Parameter sinnvoll. Ein möglicher Zeitraum für eine gute prognostische Aussagekraft könnte zwischen dem vierten und siebten Tag nach dem akuten Infarkt liegen [123].

In der allgemeinen Risikobeurteilung nach einem ACS konnte man durch die cMRT mit Bestimmung des LGEs zusätzlich signifikante prognostische Informationen zu den Risiko-Scores gewinnen [124]. So zeigte sich vor allem die Infarktgröße als ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen [123]. Bei einem semiquantitativen Ansatz in der Bestimmung des Ausmaßes konnte der beste Zusammenhang der Infarktgröße mit dem klinischen Endergebnis bei 6-SD über dem normalen Myokard erzielt werden [124].

Der Nachweis einer mikrovaskulären Obstruktion während der späten KM-Anreicherung zeigt sich ebenfalls als ein prognostischer Marker für einen ungünstigen klinischen Verlauf nach einem akuten Myokardinfarkt. Auch wenn der diagnostische Nachweis der MVO früh nach KM-Gabe genauer ist, ist die prognostische Aussagekraft des späten MVO-Nachweises (während der LGE-Sequenz) präziser [109]. Es zeigte sich dabei sogar als bester Marker in der Vorhersage eines schlechteren Outcomes im Vergleich zu anderen cMRT-Parameter, wie z.B. der Infarktgröße [124].

Eine der Komplikationen nach einem akuten Myokardinfarkt ist das Auftreten von schwerwiegenden Rhythmusstörungen, wodurch eine ICD-Implantation zur Prävention eines SCDs sinnvoll sein kann. Wie auch schon bei anderen kardialen Erkrankungen ist das Vorhandensein einer Narbe (LGE positiv) mit dem vermehrten Auftreten von Rhythmusstörungen assoziiert.

Die Indikation für eine ICD-Implantation ist laut den aktuellen Guidelines bei Patient\*innen mit einer LVEF <35 % oder Patient\*innen mit einem bereits stattgefundenen arrhythmischen Ereignis ohne Behebung der Ursache

(unvollständige Revaskularisation) gegeben [81]. In der Studie von van der Lingen et al. [125] hat sich gezeigt, dass Patient\*innen, die einen plötzlichen Herztod mit KHK als Ursache überlebten, trotz vollständiger Revaskularisation und unabhängig von der LVEF ein erhöhtes Risiko für eine angemessene ICD-Therapie zeigten, wenn das LGE-Ausmaß >50 % der Transmuralität besaß. Mithilfe der cMRT und der Evaluierung des LGE-Ausmaßes können somit Patient\*innen, die von einem ICD profitieren würden, besser identifiziert werden.

Um die Prognose bei Patient\*innen mit einer KHK, wie auch nach einem akuten Myokardinfarkt, zu verbessern ist eine gezielte Therapie entscheidend. Neben einer pharmakologischen Therapie und der Risikofaktormodifikation kann eine Revaskularisationstherapie indiziert sein. In seltenen Fällen kann es dabei zu einem Postinterventionellen-Myokardinfarkt (PMI) kommen. Zur Evaluierung kann hierfür ebenfalls die cMRT eingesetzt werden [126].

Insgesamt kann man sagen, dass die cMRT mit dem LGE sich gut zur Verlaufskontrolle eignet, um frühzeitige Verschlechterungen mit der Notwendigkeit zur Therapieanpassung erkennen zu können.

#### **4.4.4 Limitationen und Vergleich mit quantitativen Mapping-Verfahren**

Die Verwendung des LGE in der Erkennung und Risikobeurteilung von Myokardinfarkten ist eine robuste und gut reproduzierbare Technik.

Um eine gute Aussagekraft bei der cMRT treffen zu können, ist eine Mitarbeit der Patient\*innen wichtig. Um eine gute Bildqualität erzielen zu können, ist für die meisten cMRT-Sequenzen ein Atemhalten notwendig. Für die ausführlichen Evaluierung des Herzens, wie es bei einer KHK vorwiegend der Fall ist, sind viele Sequenzen notwendig, wodurch die MRT-Untersuchung teils sehr lange dauert (bis zu 45min [123]). Vor allem die Analyse des Infarkts durch das LGE erfolgt am Ende des Untersuchungszeitraumes [123]. So kann vor allem bei Patient\*innen, die über Dyspnoe klagen oder nicht lange flach liegen können, die Bildqualität aufgrund von Artefakten eingeschränkt sein. In manchen Fällen muss die Untersuchung sogar vorzeitig abgebrochen werden.

Wie auch bei den anderen kardialen Erkrankungen ist die Quantifizierung des LGE-Ausmaßes noch nicht standardisiert. Es werden neben der visuellen Bestimmung häufig auch semiquantitative Verfahren eingesetzt. Je nach verwendeter Methode kann es gegebenenfalls zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen, wodurch der Vergleich der Studien hinsichtlich ihrer Aussagekraft erschwert sein kann [109]. Außerdem sind diese Methoden durch ihren semiquantitativen Ansatz teilweise Untersucherabhängig und dadurch von eingeschränkter Reproduzierbarkeit zwischen unterschiedlichen Untersuchern [123]. Weiters kann die Genauigkeit des Ausmaßes vom Zeitpunkt der Bildgebung nach der Gadolinium-KM-Gabe und dessen Typ abhängig sein [109]. Gerade bei der Bestimmung der Vitalität des Myokards spielt die Quantifizierung des LGE-Ausmaßes aber eine entscheidende Rolle.

Durch die Verwendung der quantitativen Mapping-Verfahren ist eine genauere Quantifizierung der pathologischen Myokardveränderungen aufgrund einer Ischämie möglich.

So kann zum Beispiel das Ausmaß einer Myokardnarbe bei einem Infarkt, der bereits >1 Jahr zurückliegt, mithilfe des nativen T1-Mappings sehr gut bestimmt werden [127]. Da das Vorhandensein eines Myokardödems die T1-Zeit ebenfalls beeinflusst, kann es in der Akutphase nach einem akuten Myokardinfarkt zur Überschätzung der Infarktgröße kommen. Da die T1-Zeit viel mehr durch das Ödem beeinflusst wird als das LGE, ist dieser Effekt beim T1-Mapping viel deutlicher ausgeprägt [127]. Kombiniert man wiederum das T1-Mapping mit dem LGE ist die Darstellung der Perinfarktzone mit Bestimmung der „Area at Risk“ möglich [123]. Wie auch schon bei der Myokarditis ist das T2-Mapping für die Evaluierung des Myokardödems eine sehr solide Methode.

Ähnlich wie beim LGE werden durch das ECV-Mapping Pathologien des extrazellulären Raumes analysiert. Dadurch kann es sicher Myokardinfarkte erkennen und ist dabei weniger anfällig auf das gleichzeitige Vorhandensein eines Ödems im Vergleich zum nativen T1-Mapping. Durch die Wahl der richtigen Grenzwerte ist eine sichere Quantifizierung der Infarktgröße möglich [123].

Liegt bei einem akuten Myokardinfarkt zusätzlich eine mikrovaskuläre Obstruktion vor, ist zu beachten, dass es in diesem Bereich zu einer Pseudonormalisierung der

T1-Werte kommen kann (kein KM). Dadurch kann ggf. bei der Quantifizierung der Infarktgröße das Ausmaß unterschätzt werden [123].

Neben der diagnostischen Bedeutung haben die quantitativen Mapping-Verfahren auch eine prognostische Relevanz. Durch Bestimmung eines abnormalen T1 im nicht-infarzierten Myokard (Zeichen für Umbauprozesse – „Remodeling“) ist eine breitere Identifikation von Hochrisikopatient\*innen möglich im Vergleich zu LVEF und LGE. Natives T1 im nicht-infarzierten Myokard zeigte sich sogar als stärkster unabhängiger Prädiktor in der Vorhersage der Gesamtmortalität und von MACE [117]. Das ECV-Mapping zeigte sich ebenfalls als unabhängiger Prädiktor [117]. Während das LGE meist Zeichen für eine unveränderliche Myokardschädigung ist, verhält sich das T1-Mapping abhängig von den vorliegenden Umbauprozessen des Myokards dynamischer, dadurch ist ggf. eine Überwachung der Wirkung der Behandlung möglich [117].

## 5 Diskussion

Die MRT gewinnt in der Herzdiagnostik zunehmend an Bedeutung, um die Struktur des Herzens darzustellen und funktionelle Parameter zu bestimmen. Durch die Entwicklung schnellerer Aufnahmesequenzen, die Verwendung einer EKG-Synchronisierung und unter Berücksichtigung der Atembewegungen ist es möglich geworden, Schnittbilder des Herzens mit einer guten Bildqualität und hoher zeitlicher wie auch räumlicher Auflösung zu generieren. Dadurch ist cMRT eine robuste und gut reproduzierbare nicht-invasive Methode, die ohne die Verwendung von ionisierenden Strahlen auskommt [1]. Im Vergleich zu den jodhaltigen KMn, die in der Computertomografie zum Einsatz kommen, ist das MRT-KM auf Gadolinium-Basis meist gut verträglich [5]. Neben der Verwendung standardisierter anatomischer bzw. orthogonaler Schnittebenen kann das Herz zusätzlich mit charakteristischen Schnittebenen entlang der Herzachsen beurteilt werden. Dadurch ist eine sehr gute morphologische Darstellung des Herzens, v.a. der Ventrikel (Ventrikelvolumina, Wanddicke, apikale Strukturen) möglich. Außerdem können funktionelle Parameter, wie die LVEF präzise berechnet werden [1]. Das Herausstellungsmerkmal der MRT ist durch Verwendung unterschiedlich gewichteter Sequenzen die Gewebecharakterisierung [9]. Hierdurch können bestimmte Pathologien im Gewebe hervorgehoben werden und so wichtige Informationen für die Diagnostik und Prognose gewonnen werden.

Mithilfe des LGE können Pathologien, die mit einer Vergrößerung des extrazellulären Raumes wie z.B. Myokardnarben einhergehen, hell hervorgehoben werden. Nach Verabreichung des Gadolinium-haltigen KMs, welches die Relaxationszeiten des umliegenden Gewebes beeinflusst, verteilt sich dieses zunächst intravasal und dann extrazellulär im Gewebe. Nach ca. 10-20 Minuten ist das KM aus dem gesunden Myokard wieder ausgewaschen [9]. Bereiche, in denen es zu einer vermehrten Anreicherung bzw. zur verzögerten Elimination des KMs gekommen ist, können durch T1-gewichtete IR-Sequenzen sichtbar gemacht werden. Der Kontrast wird dabei durch die Verwendung von 180°-Inversionspulsen mit Signalunterdrückung des „gesunden“ Myokards verstärkt. Für eine genaue Darstellung der Pathologien ist die richtige Wahl der Inversionszeiten (TI) entscheidend [8]. Alternativ können PSIR-Sequenzen zum Einsatz kommen. Kommt es aufgrund einer Entzündung, einer Ischämie oder anderer Ursachen zu

einer Myokardschädigung mit Untergang von Myozyten und in weiterer Folge zur Entstehung einer Myokardnarbe, werden diese Veränderungen in der späten KM-Anreicherung hell dargestellt. Dadurch spielt das LGE eine wichtige Rolle in der Erkennung und Risikobeurteilung von kardialen Erkrankungen.

In der Diagnostik von kardialen Erkrankungen kommt das LGE im Rahmen einer cMRT-Untersuchung bei verschiedenen Krankheitsbildern bzw. kardialen Symptomen zum Einsatz. Bei Patient\*innen mit Verdacht auf eine Myokarditis ist das LGE, als Teil der LLC [26], sogar die nicht-invasive Methode der Wahl für die Diagnosestellung.

Neben dem Nachweis eines akuten oder chronischen Myokardinfarkts kann bei Patient\*innen mit vermuteter oder bekannter KHK anhand des LGE-Ausmaßes auch eine Vitalitätsbeurteilung des betroffenen Myokards erfolgen. Beträgt die transmurale Ausdehnung des LGEs >50 % ist die Wahrscheinlichkeit für eine Erholung der kontraktile Dysfunktion nach einer Revaskularisationstherapie sehr gering und man spricht von einem „nicht-vitalem“ Myokard [111]. Dadurch können wichtige Informationen für das weitere therapeutische Vorgehen gewonnen werden. Mithilfe des LGEs können sogar sehr kleine Infarktareale identifiziert werden, die bei anderen bildgebenden Verfahren, wie der SPECT unerkannt geblieben wären [109]. Auch wenn das LGE nicht die Ischämie selbst erkennt, sondern nur dessen Folge, kann in Kombination mit der Stress-Perfusion-MRT die Diagnosestellung einer KHK signifikant verbessert werden [109]. Der Nachweis eines unerkannten Infarkts aufgrund keiner oder nur geringer/atypischer Symptome kann ebenfalls Auswirkungen auf das weitere therapeutische Vorgehen haben. Insbesondere Patient\*innen mit Diabetes mellitus, aber auch ältere Patient\*innen zeigen nicht immer infarkttypische Symptome.

Das gleichzeitige Vorhandensein eines Myokardödems in T2-gewichteten Sequenzen bzw. T2-Mapping kann zusätzlich auf ein akutes Geschehen hinweisen [109].

Durch verschiedene Verteilungsmuster der späten KM-Anreicherung können außerdem wichtige differenzialdiagnostische Informationen gewonnen werden. Eine entscheidende Rolle spielt das cMRT vor allem bei Patient\*innen, die sich mit klinischen Zeichen eines Herzinfarktes präsentieren, in der invasiven Koronarangiografie aber keine Obstruktionen darstellbar sind. Wird bei diesen

Patient\*innen zeitnah (z.B. innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn) eine MRT durchgeführt, kann in den meisten Fällen eine definitive Diagnose als Auslöser für die Symptome gestellt werden [129].

Bei Patient\*innen, die primär mit einer Herzinsuffizienz unklarer Genese vorstellig werden, kann ggf. durch die Bestimmung des LGE die zugrundeliegende Ursache herausgefunden werden. So kann z.B. bei Patient\*innen mit einer DCM eine ischämische von einer nicht-ischämischen Ursache unterschieden werden [38].

Im Rahmen der Abklärung der einzelnen Kardiomyopathien ist die transthorakale Echokardiografie meist die primär eingesetzte bildgebende Methode der Wahl. Vor allem bei erschwerten Untersuchungsbedingungen, einem schlechten akustischen Fenster oder seltenen Erscheinungsformen, wie auch bei apikaler oder rechtsventrikulärer Beteiligung, kann eine cMRT sinnvoll sein [76]. Außerdem kann durch das Auftreten von einem charakteristischem LGE eine HCM z.B. von einem hypertrophierten Herzen aufgrund eines arteriellen Hypertonus oder eines physiologischen Sportlerherzens unterschieden werden [77].

Bei Patient\*innen mit Verdacht auf eine infiltrative kardiale Erkrankung sollte zur genaueren Ätiologie-Bestimmung immer auch eine cMRT durchgeführt werden. So kann durch das Vorhandensein von LGE eine kardiale Beteiligung bei systemischen Erkrankungen, wie bei der Amyloidose oder der Sarkoidose nachgewiesen werden [76]. Aufgrund des Vorhandenseins sehr unspezifischer Symptome bei einer ARVC, ist die Diagnostik auf einem multiparametrischen Modell mit verschiedenen Haupt- und Nebenkriterien aus 6 Kategorien aufgebaut. Eine dieser Kategorien ist die Gewebecharakterisierung, die in den neuen Padua-Kriterien durch den Nachweis einer rechtsventrikulären Fibrose erfüllt werden kann. Dies ist hierfür mittels LGE im cMRT darstellbar [78]. Eine zusätzliche linksventrikuläre Beteiligung kann ebenfalls durch das Vorhandensein von LGE, überwiegend subepikardial in den inferolateralen Segmenten des linken Ventrikels, mit oder ohne Beteiligung des Septums, nachgewiesen werden [78].

Die häufigsten LGE-Verteilungsmuster für die hier erwähnten kardialen Erkrankungen sind der Tabelle 2 aus dem Kapitel 4.1.2 zu entnehmen.

Die anhand des LGEs gewonnenen Informationen sollten aufgrund möglicher Überschneidungen der einzelnen Erkrankungen immer im klinischen Kontext betrachtet werden. Außerdem kann die Kombination mit anderen MRT-Sequenzen

bzw. anderen diagnostischen Verfahren die diagnostische Aussagekraft weiter verbessern.

Zum Auftreten von LGE kommt es bei sehr vielen kardialen Erkrankungen. Insgesamt kann man sehr gut zwischen einem „gesunden“ und einem „kranken“ Myokard unterscheiden. Es ist dabei aber nicht möglich, zwischen einem akuten Zelluntergang oder mit einer schon seit Langem bestehenden Narbe zu unterscheiden. D.h., nur mit LGE alleine ist es nicht möglich zu sagen, ob der Myokardinfarkt akut neu aufgetreten ist oder ob die Narbe zu einem bereits in der Vergangenheit gelegenen Ereignis zählt [28].

Bei einer Myokarditis wiederum wird nicht die Entzündung selbst dargestellt, sondern nur dessen Folge, also die Zellschädigung. So kann es, selbst wenn die Entzündung bereits abgeheilt ist, auch nach Monaten aufgrund der Myokardschädigung zum Auftreten einer späten KM-Anreicherung kommen. Da das LGE nicht spezifisch für die jeweiligen Erkrankungen ist, kann vor allem bei chronischen Verläufen und bei ähnlichen Verteilungsmustern die Unterscheidung zwischen den einzelnen Erkrankungen bzw. den Krankheitsstadien erschwert sein [27]. Als Beispiel hierfür ist die chronisch verlaufende Myokarditis im Vergleich zu einer bestehenden DCM zu nennen. Dadurch lässt sich die teils eingeschränkte Genauigkeit in der Diagnostik der Myokarditis bei chronischen Verläufen erklären. Liegt zusätzlich ein Myokardödem (dargestellt mithilfe von T2w-Sequenzen) vor, kann dies auf einen akuten Prozess hinweisen und die Diagnose erleichtern. Da aber gerade bei extrazellulären Prozessen das Ödem ebenfalls zu einer vermehrten KM-Anreicherung führen kann, auch wenn deutlich weniger dominant wie in T2w-Sequenzen, kann es, z.B. in der Evaluierung eines akuten Myokardinfarkts, zu einer Überschätzung der eigentlichen Infarktgröße kommen. Aus diesem Grund kann sich die im Rahmen der cMRT bestimmte Infarktgröße in den ersten Wochen nach dem akuten Ereignis signifikant verändern, wodurch der Zeitpunkt der Bildgebung für die Bestimmung der Infarktgröße und der daraus folgenden Risiko-Stratifizierung entscheidend ist [123]. Neben dem Verlauf der Erkrankung bzw. dem Krankheitsstadium spielt in der Interpretation der Befunde somit auch der Zeitpunkt der Untersuchung eine wichtige Rolle. So zeigen sich vor allem zu Beginn einer Erkrankung die MRT-Befunde oft sehr dynamisch und sind im späteren Verlauf ggf. nur noch subtil vorhanden. Dies kann die Diagnose erschweren. Bei der akuten

Myokarditis zum Beispiel ist der beste Untersuchungszeitpunkt für eine sichere Diagnose innerhalb der ersten 14 Tage nach Symptombeginn gegeben [31].

Aber auch die vorherrschenden Symptome sind ein entscheidender Faktor in der Beurteilung der MRT-Bilder. Grundsätzlich erfolgt das cMRT unter EKG-Synchronisierung und innerhalb von angeleiteten Atempausen. So ist es möglich Bewegungsartefakte aufgrund von Herz- und Lungenbewegungen, die die Bildqualität beeinträchtigen und somit die Aussagekraft einschränken, zu reduzieren [4]. Aus diesem Grund kann die Beurteilbarkeit von MRT-Bildern bei Patient\*innen, welche unter massiven Symptomen leiden und dadurch z.B. nicht lange ruhig liegen können bzw. eingeschränkt ihre Atmung für den Untersuchungsverlauf kontrollieren können, deutlich eingeschränkt sein. Oft leiden gerade Patient\*innen mit kardialen Erkrankungen unter einer Dyspnoe und ein kontrolliertes Atmen ist nicht möglich. Auch beim Auftreten von Rhythmusstörungen, vor allem ventrikulären Tachykardien oder unregelmäßigen Rhythmen kann die Beurteilbarkeit eingeschränkt sein [30].

Für das Hervorheben eines guten Signalkontrastes zwischen dem normalen und pathologischen Myokard werden 180°-Inversionspulse verwendet. Werden nun die Bilder zum Zeitpunkt des Nulldurchgangs der longitudinalen Relaxation eines bestimmten Gewebes aufgenommen, kann dieses Signal unterdrückt werden. Durch die Verwendung des „gesunden“ Myokards als Referenz können fokale Prozesse sehr gut dargestellt werden, während diffuse Prozesse nur schwer erkannt werden können [9]. Dies kann einer der Gründe sein, warum sich die Prävalenz des LGEs im Rahmen einer Myokarditis zwischen den Studien stark unterscheidet. Außerdem kann gerade bei dünnen Wänden, wie beim rechten Ventrikel, das LGE ebenfalls nur schwer erkannt werden. Dies spielt vor allem in der Diagnostik der ARVCM eine wichtige Rolle. So kann es ggf. aufgrund der Fehlinterpretation des subepikardialen Fettgewebes zu falsch-positiven Befunden kommen [68].

Aber nicht nur in der Diagnostik, sondern auch in der Prognose eines unerwünschten Outcomes spielt die LGE-Evaluierung eine wichtige Rolle. Durch das Vorhandensein von LGE können Myokardschäden gut nachgewiesen werden. Diese Schäden können zu einer ventrikulären Dysfunktion und einem ungünstigem LV-Remodeling führen oder das Substrat für Rhythmusstörungen bilden [65, 73].

So hat sich eigentlich bei allen der oben genannten kardialen Erkrankungen das Vorhandensein von LGE als ein negativer Prognosemarker in der Vorhersage von schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen gezeigt. Neben dem bloßen Vorhandensein kann auch eine bestimmte Lokalisation oder das Ausmaß der späten KM-Anreicherung, abhängig von der Erkrankung, wichtige Informationen bezüglich der Prognose liefern. So war bei einer Myokarditis die septale, wandmittige Lokalisation des LGE signifikant mit dem Auftreten von MACE verbunden [32, 47]. Bzgl. der prognostischen Bedeutung des Ausmaßes unterscheiden sich die Studien, wobei bei Chopra et al. das Vorhandensein eines ausgedehnten LGEs (>17 g) mit einem vermehrten Auftreten von MACE verbunden war [53]. Die Zunahme des LGEs im Verlauf der Myokarditis war ebenfalls mit einem schlechten Outcome verbunden [33].

Für Patient\*innen mit Kardiomyopathien (DCM, HCM, ARVCM) ist eine gefürchtete Komplikation der SCD aufgrund von ventrikulären Rhythmusstörungen. Vor allem bei HCM- und ARVCM-Patient\*innen kann dieser schon im jungen Alter auftreten [80]. So war bei Vorliegen einer DCM ebenfalls ein septales LGE hinweisend für einen schlechten Verlauf, wobei vor allem das gleichzeitige Vorliegen mehrerer LGE-Muster (z.B. septales LGE und LGE in der freien LV-Wand) das Risiko einen SCD zu erleiden weiter erhöht hat [88]. Vor allem bei DCM-Patient\*innen mit einer LVEF >35 %, die meist mit einem geringen Risiko für einen SCD eingestuft wurden, hat die Berücksichtigung des LGEs die Risikoeinstufung deutlich verbessert [82]. Während in einer Subgruppenanalyse bei Patient\*innen mit einer moderaten LVEF (LVEF 35-50 %) bereits das alleinige Vorhandensein von LGE für ein erhöhtes Risiko ausreichte, hat bei Patient\*innen mit einer LVEF <35 % vor allem ein LGE-Ausmaß >14 % zusätzliche Informationen in der Vorhersage von MACE erbracht [83].

LGE kommt bei HCM-Patient\*innen mit einer hohen Prävalenz (ca. 65 %) vor. Hieraus ergibt sich, dass das Vorhandensein als alleiniger Prädiktor in der Risikobeurteilung nicht praktikabel ist [99]. Ein LGE-Ausmaß  $\geq 15$  % der LV-Masse hat in Studien ein 2-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines SCDs ergeben [94]. Außerdem war das Fehlen von LGE bzw. nur ein minimaler LGE-Anteil mit einem geringeren Risiko verbunden. Die Verwendung des LGE-Ausmaßes als zusätzlicher Faktor in der Risikobeurteilung führte dadurch sogar zu einer Re-Klassifizierung des SCD-Risikos [92, 102]. Während in den HCM-Guidelines der ESC [65] aus dem

Jahr 2014 ein ausgedehntes LGE-Ausmaß ( $LGE \geq 15\%$  der LV-Masse) noch nicht in den Risiko-Score integriert wurde, ist es in den 2020 HCM-Guidelines der AHA [76] als zusätzlicher Faktor bei zunächst unsicherer ICD-Indikation in die Entscheidungsfindung mit aufgenommen worden.

Bei Patient\*innen mit einer KHK konnte ebenfalls durch die zusätzliche Verwendung des LGEs in der Risikobeurteilung Patient\*innen mit einem erhöhten Risiko für einen schlechten Verlauf erkannt werden. Bei der Verwendung einer LVEF  $<30\%$  und/oder eines LGE-Ausmaßes  $>45\%$  der LV-Masse konnten diese Hochrisikopatient\*innen sicher ermittelt werden. Das Fehlen dieser Prognosemarker war wiederum mit einem geringen Risiko für MACE verbunden [118].

All diese Befunde können entscheidende Auswirkungen in der Risikobeurteilung und für die weiterführenden Therapien haben. So zeigte sich in Studien, dass das Vorhandensein einer späten KM-Anreicherung in der cMRT stark mit dem Auftreten einer gerechtfertigten ICD-Auslösung assoziiert war [73]. In der Prävention eines SCDs ist die Implantation eines ICDs die effektivste Methode der Wahl. Da aber auch die ICD-Implantation mit Risiken behaftet ist, sollte zuvor eine genaue Evaluierung mit einer genauen Risikoeinschätzung erfolgen. Laut aktuellen Leitlinien [81] ist ein ICD zur Sekundärprävention bei Patient\*innen mit einem bereits stattgefundenen arrhythmischen Ereignis indiziert, bei denen die auslösende Ursache nicht behoben werden konnte. Patient\*innen mit einer LVEF  $<35\%$  sollten aufgrund eines erhöhten SCD-Risikos bereits zur primären Prävention einen ICD bekommen.

In Studien hat sich aber gezeigt, dass gerade bei DCM- und HCM-Patient\*innen ein SCD häufig auch bei Patient\*innen mit einer erhaltenen LVEF ( $>35\%$ ) aufgetreten ist. Hier können durch die Verwendung von LGE in der Risiko-Evaluierung Patient\*innen identifiziert werden, die von einem ICD profitieren könnten, aber durch die bisherigen Risiko-Scores nicht erkannt worden wären [75, 102].

Durch das LGE können bei Erkrankungen, mit einem meist guten Verlauf, die Patient\*innen identifiziert werden, die ein erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen haben und deswegen länger nach beobachtet werden sollten. Durch die Kontrolluntersuchungen können diese Komplikationen (Progression in eine Herzinsuffizienz) frühzeitig erkannt und entsprechende Maßnahmen rechtzeitig eingeleitet werden. Die cMRT eignet sich sehr gut zur nicht-invasiven Verlaufskontrolle.

Trotz der teils sehr vielversprechenden Ergebnisse in den Studien kommt LGE in der Risiko-Stratifizierung der Leitlinien der jeweiligen kardialen Erkrankungen nur selten vor. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die Studien meist nur aus kleinen Patient\*innenkohorten mit nur wenigen schweren Krankheitsverläufen bestehen, wodurch das Festlegen einer allgemeingültigen Prognose erschwert ist. Die Myokarditis zum Beispiel verläuft in den meisten Fällen ohne schwerwiegende Komplikationen selbstlimitierend ab und auch die HCM ist meist mit einem komplikationslosen Verlauf assoziiert. Hieraus ergibt sich in den Studien eine geringe Anzahl an kardialen Events. Außerdem kommen die meisten Kardiomyopathien nur mit einer geringen Prävalenz in der Bevölkerung vor. Die Verwendung von Meta-Analysen gestaltet sich aufgrund einer hohen Heterogenität im Studienaufbau wie auch des Patient\*innenkollektivs schwierig.

Vor allem bei der Quantifizierung des LGE-Ausmaßes kommen unterschiedliche Verfahren in den Studien zum Einsatz, wodurch die Vergleichbarkeit der jeweiligen prognostischen Aussagekraft eingeschränkt sein kann. Da sich aber gerade aus der Beurteilung des Ausmaßes von LGE wichtige prognostische Informationen ergeben, wird hier eine Standardisierung der Methoden empfohlen [83]. Für die Quantifizierung wird das Herz meist anhand des AHA-17-Segmente-Modells eingeteilt und das LGE-Ausmaß in den jeweiligen Segmenten bestimmt. Zur Bestimmung des Ausmaßes kommen entweder visuelle oder semiquantitative Verfahren zum Einsatz. Je nach verwendeter Methode kann das Ausmaß des LGEs in % der LV-Masse, in Gramm oder anhand der Anzahl der betroffenen Segmente angegeben werden [85]. Bei der Bestimmung der Vitalität des Myokards im Rahmen der Evaluierung von KHK-Patient\*innen spielt die Quantifizierung des Ausmaßes in Bezug auf die Transmuralität eine entscheidende Rolle [111].

Auch der Typ des verwendeten KMs und die Zeit der Bildaufnahme nach der KM-Gabe können Einfluss auf das jeweilige LGE-Ausmaß und der daraus folgenden Prognosevorhersage haben [109].

In den 2020 HCM-Guidelines der AHA ist die Verwendung des LGE-Ausmaßes in der Evaluierung einer ICD-Implantation bereits integriert. Auch wenn bei DCM-Patient\*innen in den Studien und Meta-Analysen eine starke Empfehlung für eine Integration des LGEs in die Leitlinien ausgesprochen wurde, ist dies bisher noch nicht erfolgt.

Durch die Verwendung von quantitativen Mapping-Verfahren können manche der Limitationen des LGEs umgangen werden. So ist durch die pixelweise Bestimmung der jeweiligen T1- bzw. T2-Relaxationszeiten und dem Vergleich mit den jeweiligen Referenzwerten auch das Erkennen von diffusen Prozessen möglich [12]. So konnte vor allem die Sensitivität in der Diagnostik der Myokarditis deutlich gesteigert werden. Bei akuten Verläufen erzielte vor allem das T1-Mapping eine sehr gute diagnostische Genauigkeit, während das T2-Mapping bei chronischen Verläufen ausschlaggebend war [27]. Aus diesem Grund wurden die LLC unter Einbeziehung der quantitativen Mapping-Verfahren erweitert [28]. Ein weiterer Vorteil ergibt sich für Patient\*innen mit einer eingeschränkten Nierenfunktion, da bei der Bestimmung der nativen T1 im Rahmen des T1-Mappings kein KM für das Erkennen pathologischer Myokardveränderungen mehr notwendig ist.

Für die Bestimmung der T1-Zeit kommen verschiedene Verfahren, wie z.B. MOLLI, shMOLLI oder SASHA, mit jeweils unterschiedlichen Vor- und Nachteilen zum Einsatz, wobei MOLLI derzeit am häufigsten verwendet wird [130]. Wie auch schon beim LGE sind die Veränderungen in den T1-Zeiten aber nicht spezifisch für eine kardiale Erkrankung [55]. Die T1-Relaxationszeit wird durch viele verschiedene intra- und extrazelluläre Veränderungen beeinflusst. Eine Unterscheidung, ob ein intrazellulärer oder extrazellulärer Prozess ausschlaggebend für die Veränderung in der T1-Zeit ist, ist dabei nicht möglich. Vor allem die Unterscheidung zwischen inflammatorischen und nicht-inflammatorischen kardialen Erkrankungen ist dadurch erschwert [56]. Auch das Bestimmen des Ausmaßes eines akuten Myokardinfarktes ist durch das gleichzeitige Vorliegen eines Myokardödems schwierig. Es kommt in der Akutphase meist zu einer Überschätzung der eigentlichen Infarktgröße, da auch das Vorhandensein eines Ödems die T1-Zeit stark beeinflusst wird [127].

Mithilfe des ECV-Mappings können Pathologien mit Veränderungen des extrazellulären Volumens, ähnlich wie mit dem LGE dargestellt werden, wobei auch diffuse Prozesse erkannt werden können. Beim ECV-Mapping wird das extrazelluläre Volumen (ECV) anhand der Differenz der nativen T1- und der Post-Kontrast-T1-Zeit abgeschätzt [3]. Bei diesem Verfahren ist also ebenfalls die Verwendung von KM notwendig. Außerdem ist für die Berechnung des ECV der Hämatokritwert notwendig.

Das T2-Mapping wird für den Nachweis eines Myokardödems eingesetzt, es ist dadurch sehr hilfreich in der Erkennung von akuten Entzündungsprozessen [58]. Im

Rahmen einer Myokarditis kann so vor allem bei einer chronischen Myokarditis die Diagnose gestellt werden. Durch das gleichzeitige Vorhandensein eines Myokardödems kann ebenso ein akuter Myokardinfarkt von einem bereits in der Vergangenheit liegendem Ereignis unterschieden werden.

Neben dem Einsatz der Mapping-Verfahren in der Diagnostik der Myokarditis können gerade bei dem Verdacht auf das Vorliegen einer Kardiomyopathie wichtige differenzialdiagnostische Hinweise gewonnen werden [77]. Bei bereits diagnostizierten systemischen Erkrankungen, wie der Amyloidose kann ggf. durch verlängerte T1-Relaxationszeiten sogar schon eine subklinische kardiale Beteiligung nachgewiesen werden [66]. Während es bei den meisten kardialen Erkrankungen zu einer Verlängerung der T1-Zeit kommt, sind die T1-Werte bei der Anderson-Fabry Erkrankung hingegen erniedrigt [70].

Durch die Kombination der Mapping-Verfahren mit dem LGE kann die diagnostische Genauigkeit in der Abklärung kardialer Erkrankungen wahrscheinlich noch weiter gesteigert werden.

Bzgl. der Prognose gibt es bisher erst wenige Studien, die die prognostische Aussagekraft der Mapping-Verfahren untersucht haben. Im Rahmen einer Myokarditis konnte vor allem durch das ECV-Mapping erste positive Ergebnisse in der Vorhersage unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse gewonnen werden [60]. Auch in der Risikobeurteilung von Kardiomyopathien wurde das native T1-Mapping, wie auch das ECV-Mapping als ein möglicher zusätzlicher prognostischer Parameter erkannt. Bei einem akuten Myokardinfarkt kann mithilfe des nativen T1-Mappings nicht nur der Infarkt selbst, sondern auch Veränderungen im nicht-infarzierten Myokard („Remodeling“-Prozesse) identifiziert werden. Dabei war ein pathologisches T1 im nicht-infarzierten Myokard einer der stärksten Prädiktoren für die Gesamtmortalität und das Auftreten von MACE, sodass eine breitere Identifikation an Hochrisikopatient\*innen im Vergleich zur Verwendung von LVEF und LGE möglich war [117]. Durch die Dynamik des T1-Mappings, abhängig von den Umbauprozessen, kann dieses auch gut zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden und ggf. die Wirkung der Behandlung überwachen [117].

Aber auch die Mapping-Verfahren haben ihre Limitationen. So ist vor allem die T1-Relaxationszeit stark von den verwendeten Magnetfeldstärken der MRT-Geräte

(1,5T, 3T), von den verwendeten Methoden für die Bestimmung der T1-Zeit und der Einstellung der MRT-Parameter abhängig. Deswegen wird empfohlen, die Referenzwerte/Normwerte krankenhausintern festzulegen [130]. Beim ECV-Mapping ist dieser Effekt durch die Differenz aus prä- und post-Kontrast-Bildern nicht so ausgeprägt. Durch die Zeitdifferenz in der Aufnahme der Bilder kann es aber zu Artefakten, die die Bildqualität beeinflussen, kommen [12]. Für die bessere Vergleichbarkeit der Studienergebnisse sollte eine Standardisierung der verwendeten Mapping-Verfahren erfolgen.

Allgemeine Limitationen einer cMRT-Untersuchung sind vor allem die lange Untersuchungsdauer, die Verfügbarkeit und die hohen Kosten. Außerdem ist für die Beurteilung der MRT-Bilder Personal mit der notwendigen Expertise entscheidend, da gerade bei der Bestimmung von Funktionsparametern es zu Über- und Unterschätzungen kommen kann [72]. Für eine gute Bildqualität ist während der gesamten Untersuchung eine gute Mitarbeit der Patient\*innen entscheidend [5]. Bei einer ausführlichen Evaluierung ist aber der Einsatz unterschiedlicher MRT-Sequenzen notwendig, sodass die Untersuchungszeit sehr lange (bis zu 45min [123]) dauert. Dabei ist das LGE meist eine der letzten Untersuchungen. In der Akutdiagnostik wird die Magnetresonanztomografie deswegen nur selten eingesetzt. Gerade bei Patient\*innen mit kardiorespiratorischen Erkrankungen kann es aufgrund von Rhythmusstörungen und/oder Dyspnoe und der Notwendigkeit lange flachliegen zu müssen, zu Bewegungsartefakten mit Einschränkung in der Bildqualität kommen.

Zudem sollten im Rahmen einer MRT-Untersuchung gewisse Sicherheitsaspekte beachtet werden. So sollte deswegen vor jeder Untersuchung eine ausführliche Aufklärung über die Untersuchung erfolgen und mögliche Limitationen wie Herzschrittmacher oder andere Implantate erfragt werden [2]. Die wichtigsten absoluten und relativen Kontraindikationen der MRT-Untersuchung sind der Tabelle 1 im Kapitel 2.1 zu entnehmen. Bei der Verwendung eines Gadolinium-haltigen KMs sollte vor allem bei Patient\*innen mit einer schweren Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) eine genaue Risiko-Nutzen-Analyse erfolgen. Als seltene Komplikation kann es bei diesen Patient\*innen zu einer nephrogenen systemischen Fibrose kommen, auch wenn dies bei den heutzutage verwendeten makrozyklischen Wirkstoffen weniger wahrscheinlich ist [2].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Verwendung der späten Gadoliniumanreicherung während einer MRT-Untersuchung des Herzens bei der Beurteilung von Herzerkrankungen wie Myokarditis, Kardiomyopathien, koronarer Herzkrankheit oder Myokardinfarkt wichtige diagnostische und prognostische Informationen liefert, die für die weitere therapeutische Behandlung hilfreich sind. Durch Weiterentwicklung der LGE-Sequenzen kann die Aussagekraft in Zukunft wahrscheinlich noch gesteigert werden. Insbesondere die Kombination mit Mapping-Techniken kann wichtige neue Aspekte liefern.

## Literaturverzeichnis

- 1 Reiser M, Kuhn F, Debus J & Bartenstein P. Radiologie (4., vollständig überarbeitete Auflage.). Stuttgart: Thieme 2017. Seiten 92-96, 104, 251-254
- 2 Arnold JR, McCann GP. Cardiovascular magnetic resonance: applications and practical considerations for the general cardiologist. Heart. 2020 Feb;106(3):174-181. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314856. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31826937.
- 3 Reiter T, Bauer W R. Pocket Guide: Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie, Physik für Kliniker (2018) Abrufbar unter: [https://leitlinien.dgk.org/files/38\\_2018\\_pocket\\_leitlinien\\_physik\\_fuer\\_kliniker.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/38_2018_pocket_leitlinien_physik_fuer_kliniker.pdf) [zuletzt eingesehen am: 07.08.2023]
- 4 Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. J Cardiovasc Magn Reson. 2010 Nov 30;12(1):71. doi: 10.1186/1532-429X-12-71. PMID: 21118531; PMCID: PMC3016368.
- 5 Kauffmann G W, Sauer R, Weber W, & Béhé M. Radiologie: Bildgebende Verfahren, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Strahlenschutz (4., völlig überarbeitete Auflage.). München: Elsevier, Urban & Fischer, 2011. Seiten 79-97, 102
- 6 Breitensteiner M, Pokieser P, Lechner G, & Ba-Ssalamah A. Lehrbuch der radiologisch-klinischen Diagnostik. Horn: University Publisher 3.0, 2012. Seiten 57-67, 89, 317
- 7 Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. J Cardiovasc Magn Reson. 2020 Feb 24;22(1):17. doi: 10.1186/s12968-020-00607-1. PMID: 32089132; PMCID: PMC7038611.
- 8 Biglands JD, Radjenovic A, Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: Part II. J Cardiovasc Magn Reson. 2012 Sep 20;14(1):66. doi: 10.1186/1532-429X-14-66. PMID: 22995744; PMCID: PMC3533879.
- 9 Russo V, Lovato L, Ligabue G. Cardiac MRI: technical basis. Radiol Med. 2020 Nov;125(11):1040-1055. doi: 10.1007/s11547-020-01282-z. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32939626.
- 10 Kellman P, Arai AE. Cardiac imaging techniques for physicians: late enhancement. J Magn Reson Imaging. 2012 Sep;36(3):529-42. doi: 10.1002/jmri.23605. PMID: 22903654; PMCID: PMC3428749.
- 11 Kellman P, Arai AE, McVeigh ER, Aletras AH. Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement. Magn Reson Med. 2002 Feb;47(2):372-83. doi: 10.1002/mrm.10051. PMID: 11810682; PMCID: PMC2041905.

- 12 Aherne E, Chow K, Carr J. Cardiac T1 mapping: Techniques and applications. *J Magn Reson Imaging*. 2020 May;51(5):1336-1356. doi: 10.1002/jmri.26866. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31334899.
- 13 Reiter G, Reiter C, Kräuter C, Fuchsjäger M, Reiter U. Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 1: Aspects of acquisition and evaluation. *Eur J Radiol*. 2018 Dec;109:223-234. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.10.011. Epub 2018 Oct 13. PMID: 30539758.
- 14 Kim PK, Hong YJ, Im DJ, Suh YJ, Park CH, Kim JY, Chang S, Lee HJ, Hur J, Kim YJ, Choi BW. Myocardial T1 and T2 Mapping: Techniques and Clinical Applications. *Korean J Radiol*. 2017 Jan-Feb;18(1):113-131. doi: 10.3348/kjr.2017.18.1.113. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28096723; PMCID: PMC5240500.
- 15 Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):841-2. doi: 10.1161/01.cir.93.5.841. PMID: 8598070.
- 16 Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Heliö T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(33):2636-48, 2648a-2648d. doi: 10.1093/eurheartj/eh210. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23824828.
- 17 Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2018
- 18 JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009): digest version. *Circ J*. 2011;75(3):734-43. doi: 10.1253/circj.cj-88-0008. Epub 2011 Feb 4. PMID: 21304213.
- 19 Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 9;360(15):1526-38. doi: 10.1056/NEJMra0800028. PMID: 19357408; PMCID: PMC5814110.
- 20 Königliches Charité-Krankenhaus, Kasper D L, Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, & Dietel M. *Harrisons Innere Medizin Band 3 (20. Auflage.)*. [New York] Berlin [Stuttgart]: Mc Graw Hill Education ABW Wissenschaftsverlag Thieme, 2020. Seiten 2211-2231, 2296-2345
- 21 Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. Myocarditis. *Lancet*. 2012 Feb 25;379(9817):738-47. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60648-X. Epub 2011 Dec 18. PMID: 22185868; PMCID: PMC5814111.
- 22 Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. Viral myocarditis-- diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat Rev Cardiol*.

- 2015 Nov;12(11):670-80. doi: 10.1038/nrcardio.2015.108. Epub 2015 Jul 21. PMID: 26194549.
- 23 Caforio AL, Marcolongo R, Basso C, Iliceto S. Clinical presentation and diagnosis of myocarditis. *Heart*. 2015 Aug;101(16):1332-44. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306363. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26109587.
- 24 Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J*. 2011 Nov;32(21):2616-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehr165. Epub 2011 Jun 23. PMID: 21705357.
- 25 Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Böhm M. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Feb 28;59(9):779-92. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.074. PMID: 22361396.
- 26 Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy JP, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P; International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 28;53(17):1475-87. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007. PMID: 19389557; PMCID: PMC2743893.
- 27 Lurz P, Luecke C, Eitel I, Föhrenbach F, Frank C, Grothoff M, de Waha S, Rommel KP, Lurz JA, Klingel K, Kandolf R, Schuler G, Thiele H, Gutberlet M. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 19;67(15):1800-1811. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.013. PMID: 27081020.
- 28 Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Dec 18;72(24):3158-3176. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.072. PMID: 30545455.
- 29 Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, Merher R, Voehringer M, Hill S, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Yilmaz A. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009 Dec;30(23):2869-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehp328. Epub 2009 Aug 20. PMID: 19696191.
- 30 Franccone M, Chimenti C, Galea N, Scopelliti F, Verardo R, Galea R, Carbone I, Catalano C, Fedele F, Frustaci A. CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy-proven acute myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Mar;7(3):254-63. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.10.011. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24560214.
- 31 Lurz P, Eitel I, Adam J, Steiner J, Grothoff M, Desch S, Fuernau G, de Waha S, Sareban M, Luecke C, Klingel K, Kandolf R, Schuler G, Gutberlet M, Thiele H. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB

- in patients with suspected myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 May;5(5):513-24. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.11.022. PMID: 22595159.
- 32 Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, Monti L, Dellegrottaglie S, Moro C, Pepe A, Todiere G, Lanzillo C, Scatteia A, Di Roma M, Pontone G, Perazzolo Marra M, Barison A, Di Bella G; Cardiac Magnetic Resonance Working Group of the Italian Society of Cardiology. Cardiac MR With Late Gadolinium Enhancement in Acute Myocarditis With Preserved Systolic Function: ITAMY Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Oct 17;70(16):1977-1987. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.044. PMID: 29025554.
- 33 Aquaro GD, Ghebru Habtemicael Y, Camastra G, Monti L, Dellegrottaglie S, Moro C, Lanzillo C, Scatteia A, Di Roma M, Pontone G, Perazzolo Marra M, Barison A, Di Bella G; "Cardiac Magnetic Resonance" Working Group of the Italian Society of Cardiology. Prognostic Value of Repeating Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Acute Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Nov 19;74(20):2439-2448. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1061. PMID: 31727281.
- 34 Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, Vogelsberg H, Fritz P, Dippon J, Bock CT, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*. 2006 Oct 10;114(15):1581-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606509. Epub 2006 Oct 2. PMID: 17015795.
- 35 Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, Friedrich MG, Klingel K, Lehtonen J, Moslehi JJ, Pedrotti P, Rimoldi OE, Schultheiss HP, Tschöpe C, Cooper LT Jr, Camici PG. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail*. 2020 Nov;13(11):e007405. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33176455; PMCID: PMC7673642.
- 36 Lagan J, Schmitt M, Miller CA. Clinical applications of multi-parametric CMR in myocarditis and systemic inflammatory diseases. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018 Jan;34(1):35-54. doi: 10.1007/s10554-017-1063-9. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28130644; PMCID: PMC5797564.
- 37 Satoh H, Sano M, Suwa K, Saitoh T, Nobuhara M, Saotome M, Urushida T, Katoh H, Hayashi H. Distribution of late gadolinium enhancement in various types of cardiomyopathies: Significance in differential diagnosis, clinical features and prognosis. *World J Cardiol*. 2014 Jul 26;6(7):585-601. doi: 10.4330/wjc.v6.i7.585. PMID: 25068019; PMCID: PMC4110607.
- 38 Authors/Task Force Members; McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 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.* 2022 Jan;24(1):4-131. doi: 10.1002/ejhf.2333. PMID: 35083827.

- 39 Luetkens JA, Homsí R, Sprinkart AM, Doerner J, Dabir D, Kuetting DL, Block W, Andrié R, Stehning C, Fimmers R, Gieseke J, Thomas DK, Schild HH, Naehle CP. Incremental value of quantitative CMR including parametric mapping for the diagnosis of acute myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016 Feb;17(2):154-61. doi: 10.1093/ehjci/jev246. Epub 2015 Oct 16. PMID: 26476398; PMCID: PMC4882886.
- 40 Kotanidis CP, Bazmpani MA, Haidich AB, Karvounis C, Antoniadis C, Karamitsos TD. Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018 Nov;11(11):1583-1590. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.12.008. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29454761.
- 41 Ammirati E, Moroni F, Sormani P, Peritore A, Milazzo A, Quattrocchi G, Cipriani M, Oliva F, Giannattasio C, Frigerio M, Roghi A, Camici PG, Pedrotti P. Quantitative changes in late gadolinium enhancement at cardiac magnetic resonance in the early phase of acute myocarditis. *Int J Cardiol.* 2017 Mar 15;231:216-221. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.282. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27913009.
- 42 Luetkens JA, Homsí R, Dabir D, Kuetting DL, Marx C, Doerner J, Schlesinger-Irsch U, Andrié R, Sprinkart AM, Schmeel FC, Stehning C, Fimmers R, Gieseke J, Naehle CP, Schild HH, Thomas DK. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance for Short-Term Follow-Up in Acute Myocarditis. *J Am Heart Assoc.* 2016 Jul 19;5(7):e003603. doi: 10.1161/JAHA.116.003603. PMID: 27436306; PMCID: PMC5015395.
- 43 Monney PA, Sekhri N, Burchell T, Knight C, Davies C, Deane A, Sheaf M, Baithun S, Petersen S, Wragg A, Jain A, Westwood M, Mills P, Mathur A, Mohiddin SA. Acute myocarditis presenting as acute coronary syndrome: role of early cardiac magnetic resonance in its diagnosis. *Heart.* 2011 Aug;97(16):1312-8. doi: 10.1136/hrt.2010.204818. Epub 2010 Nov 23. PMID: 21106555.
- 44 Radunski UK, Lund GK, Stehning C, Schnackenburg B, Bohnen S, Adam G, Blankenberg S, Muellerleile K. CMR in patients with severe myocarditis: diagnostic value of quantitative tissue markers including extracellular volume imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014 Jul;7(7):667-75. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.02.005. Epub 2014 Jun 18. PMID: 24954462.
- 45 Luetkens JA, Faron A, Isaak A, Dabir D, Kuetting D, Feisst A, Schmeel FC, Sprinkart AM, Thomas D. Comparison of Original and 2018 Lake Louise Criteria for Diagnosis of Acute Myocarditis: Results of a Validation Cohort. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2019 Jul 25;1(3):e190010. doi: 10.1148/ryct.2019190010. PMID: 33778510; PMCID: PMC7978026.
- 46 Grün S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, Kispert EM, Hill S, Ong P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Mahrholdt H. Long-

- term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 1;59(18):1604-15. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.007. Epub 2012 Feb 22. PMID: 22365425.
- 47 Georgiopoulou G, Figliozzi S, Sanguineti F, Aquaro GD, di Bella G, Stamatelopoulou K, Chiribiri A, Garot J, Masci PG, Ismail TF. Prognostic Impact of Late Gadolinium Enhancement by Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021 Jan;14(1):e011492. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.120.011492. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33441003.
- 48 Blissett S, Chocron Y, Kovacina B, Afilalo J. Diagnostic and prognostic value of cardiac magnetic resonance in acute myocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 Dec;35(12):2221-2229. doi: 10.1007/s10554-019-01674-x. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31388815.
- 49 Yang F, Wang J, Li W, Xu Y, Wan K, Zeng R, Chen Y. The prognostic value of late gadolinium enhancement in myocarditis and clinically suspected myocarditis: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020 May;30(5):2616-2626. doi: 10.1007/s00330-019-06643-5. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32040731.
- 50 Gräni C, Eichhorn C, Bière L, Murthy VL, Agarwal V, Kaneko K, Cuddy S, Aghayev A, Steigner M, Blankstein R, Jerosch-Herold M, Kwong RY. Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Tissue Characterization in Risk Stratifying Patients With Suspected Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Oct 17;70(16):1964-1976. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.050. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 28;70(21):2736. PMID: 29025553; PMCID: PMC6506846.
- 51 Greulich S, Seitz A, Müller KAL, Grün S, Ong P, Ebadi N, Kreisselmeier KP, Seizer P, Bekeredjian R, Zwadlo C, Gräni C, Klingel K, Gawaz M, Sechtem U, Mahrholdt H. Predictors of Mortality in Patients With Biopsy-Proven Viral Myocarditis: 10-Year Outcome Data. *J Am Heart Assoc*. 2020 Aug 18;9(16):e015351. doi: 10.1161/JAHA.119.015351. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32787653; PMCID: PMC7660832.
- 52 Imazio M, Angelico G, Andriani M, Lobetti-Bodoni L, Davini O, Giustetto C, Rinaldi M. Prevalence and Prognostic Impact of Septal Late Gadolinium Enhancement in Acute Myocarditis With or Without Preserved Left Ventricular Function. *Am J Cardiol*. 2018 Dec 1;122(11):1955-1958. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.08.038. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30266253.
- 53 Chopra H, Arangalage D, Bouleti C, Zarka S, Fayard F, Chillon S, Laissy JP, Henry-Feugeas MC, Steg PG, Vahanian A, Ou P. Prognostic value of the infarct- and non-infarct like patterns and cardiovascular magnetic resonance parameters on long-term outcome of patients after acute myocarditis. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 1;212:63-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.004. Epub 2016 Mar 14. PMID: 27035605.
- 54 Sanguineti F, Garot P, Mana M, O'h-Ici D, Hovasse T, Untersee T, Louvard Y, Troussier X, Morice MC, Garot J. Cardiovascular magnetic

- resonance predictors of clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015 Aug 29;17(1):78. doi: 10.1186/s12968-015-0185-2. PMID: 26318624; PMCID: PMC4553007.
- 55 Jia Z, Wang L, Jia Y, Liu J, Zhao H, Huo L, Zheng B. Detection of acute myocarditis using T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance: A systematic review and meta-analysis. *J Appl Clin Med Phys*. 2021 Oct;22(10):239-248. doi: 10.1002/acm2.13365. Epub 2021 Sep 4. PMID: 34480832; PMCID: PMC8504590.
- 56 Pan JA, Lee YJ, Salerno M. Diagnostic Performance of Extracellular Volume, Native T1, and T2 Mapping Versus Lake Louise Criteria by Cardiac Magnetic Resonance for Detection of Acute Myocarditis: A Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018 Jul;11(7):e007598. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.118.007598. PMID: 30012826; PMCID: PMC6192699.
- 57 Hinojar R, Foote L, Arroyo Ucar E, Jackson T, Jabbour A, Yu CY, McCrohon J, Higgins DM, Carr-White G, Mayr M, Nagel E, Puntmann VO. Native T1 in discrimination of acute and convalescent stages in patients with clinical diagnosis of myocarditis: a proposed diagnostic algorithm using CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;8(1):37-46. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.07.016. Epub 2014 Dec 10. PMID: 25499131.
- 58 Bohnen S, Radunski UK, Lund GK, Kandolf R, Stehning C, Schnackenburg B, Adam G, Blankenberg S, Muellerleile K. Performance of t1 and t2 mapping cardiovascular magnetic resonance to detect active myocarditis in patients with recent-onset heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Jun;8(6):e003073. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.003073. PMID: 26015267.
- 59 von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schüler J, Dogangüzel S, Dieringer MA, Rudolph A, Greiser A, Kellman P, Schulz-Menger J. Detection and Monitoring of Acute Myocarditis Applying Quantitative Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017 Feb;10(2):e005242. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005242. PMID: 28213448.
- 60 Gräni C, Bière L, Eichhorn C, Kaneko K, Agarwal V, Aghayev A, Steigner M, Blankstein R, Jerosch-Herold M, Kwong RY. Incremental value of extracellular volume assessment by cardiovascular magnetic resonance imaging in risk stratifying patients with suspected myocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 Jun;35(6):1067-1078. doi: 10.1007/s10554-019-01552-6. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30756221.
- 61 Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(2):270-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342. Epub 2007 Oct 4. PMID: 17916581.

- 62 Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006 Apr 11;113(14):1807-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287. Epub 2006 Mar 27. PMID: 16567565.
- 63 Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, Duboc D, Gimeno J, de Groote P, Imazio M, Heymans S, Klingel K, Komajda M, Limongelli G, Linhart A, Mogensen J, Moon J, Pieper PG, Seferovic PM, Schueler S, Zamorano JL, Caforio AL, Charron P. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016 Jun 14;37(23):1850-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv727. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26792875.
- 64 Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013 Jan 19;381(9862):242-55. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60397-3. Epub 2012 Aug 6. PMID: 22874472.
- 65 Authors/Task Force members; Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 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*. 2014 Oct 14;35(39):2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25173338.
- 66 Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio ALP, Cardim N, Charron P, Cosyns B, Dehaene A, Derumeaux G, Donal E, Dweck MR, Edvardsen T, Erba PA, Ernande L, Gaemperli O, Galderisi M, Grapsa J, Jacquier A, Klingel K, Lancellotti P, Neglia D, Pepe A, Perrone-Filardi P, Petersen SE, Plein S, Popescu BA, Reant P, Sade LE, Salaun E, Slart RHJA, Tribouilloy C, Zamorano J; EACVI Scientific Documents Committee; Indian Academy of Echocardiography. Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document In collaboration with the "Working Group on myocardial and pericardial diseases" of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Oct 1;18(10):1090-1121. doi: 10.1093/ehjci/jex034. PMID: 28510718.
- 67 Ederhy S, Mansencal N, Réant P, Piriou N, Barone-Rochette G. Role of multimodality imaging in the diagnosis and management of

- cardiomyopathies. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019 Oct;112(10):615-629. doi: 10.1016/j.acvd.2019.07.004. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31607558.
- 68 Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(7):806-14. doi: 10.1093/eurheartj/ehq025. Epub 2010 Feb 19. PMID: 20172912; PMCID: PMC2848326.
- 69 Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, Daubert JP, de Chillou C, DePasquale EC, Desai MY, Estes NAM 3rd, Hua W, Indik JH, Ingles J, James CA, John RM, Judge DP, Keegan R, Krahn AD, Link MS, Marcus FI, McLeod CJ, Mestroni L, Priori SG, Saffitz JE, Sanatani S, Shimizu W, van Tintelen JP, Wilde AAM, Zareba W. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019 Nov;16(11):e301-e372. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007. Epub 2019 May 9. PMID: 31078652.
- 70 Patel AR, Kramer CM. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Oct;10(10 Pt A):1180-1193. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.08.005. PMID: 28982571; PMCID: PMC5708889.
- 71 Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, Plein S, Popescu BA, D'Andrea A, Bruder O, Cosyns B, Davin L, Donal E, Freitas A, Habib G, Kitsiou A, Petersen SE, Schroeder S, Lancellotti P, Camici P, Dulgheru R, Hagendorff A, Lombardi M, Muraru D, Sicari R. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):280. doi: 10.1093/ehjci/jeu291. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25650407.
- 72 Sivalokanathan S. The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jan 26;12(2):314. doi: 10.3390/diagnostics12020314. PMID: 35204405; PMCID: PMC8871211.
- 73 Iles L, Pfluger H, Lefkovits L, Butler MJ, Kistler PM, Kaye DM, Taylor AJ. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 15;57(7):821-8. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.062. PMID: 21310318.
- 74 Alba AC, Gaztañaga J, Foroutan F, Thavendiranathan P, Merlo M, Alonso-Rodriguez D, Vallejo-García V, Vidal-Perez R, Corros-Vicente C, Barreiro-Pérez M, Pazos-López P, Perez-David E, Dykstra S, Flewitt J, Pérez-Rivera JÁ, Vazquez-Caamaño M, Katz SD, Sinagra G, Køber L, Poole J, Ross H, Farkouh ME, White JA. Prognostic Value of Late Gadolinium

- Enhancement for the Prediction of Cardiovascular Outcomes in Dilated Cardiomyopathy: An International, Multi-Institutional Study of the MINICOR Group. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020 Apr;13(4):e010105. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.010105. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32312112.
- 75 Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, Morarji K, Brown TD, Ismail NA, Dweck MR, Di Pietro E, Roughton M, Wage R, Daryani Y, O'Hanlon R, Sheppard MN, Alpendurada F, Lyon AR, Cook SA, Cowie MR, Assomull RG, Pennell DJ, Prasad SK. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*. 2013 Mar 6;309(9):896-908. doi: 10.1001/jama.2013.1363. Erratum in: *JAMA*. 2013 Jul 3;310(1):99. PMID: 23462786.
- 76 Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, Evanovich LL, Hung J, Joglar JA, Kantor P, Kimmelstiel C, Kittleson M, Link MS, Maron MS, Martinez MW, Miyake CY, Schaff HV, Semsarian C, Sorajja P. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020 Dec 22;142(25):e533-e557. doi: 10.1161/CIR.0000000000000938. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33215938.
- 77 Rowin EJ, Maron MS. The Role of Cardiac MRI in the Diagnosis and Risk Stratification of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2016;5(3):197-202. doi: 10.15420/aer.2016:13:3. PMID: 28116085; PMCID: PMC5248669.
- 78 Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari M, Migliore F, Pilichou K, Rampazzo A, Rigato I, Rizzo S, Thiene G, Anastasakis A, Asimaki A, Bucciarelli-Ducci C, Haugaa KH, Marchlinski FE, Mazzanti A, McKenna WJ, Pantazis A, Pelliccia A, Schmied C, Sharma S, Wichter T, Bauce B, Basso C. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020 Nov 15;319:106-114. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.005. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32561223.
- 79 Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, Martinez C, Bomma C, Nasir K, Rosen B, Lima JA, Calkins H, Bluemke DA. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jan 4;45(1):98-103. doi: 10.1016/j.jacc.2004.09.053. PMID: 15629382.
- 80 Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of

- Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015 Nov 1;36(41):2793-2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26320108.
- 81 Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 2;72(14):e91-e220. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.054. Epub 2018 Aug 16. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 2;72(14):1760. PMID: 29097296.
- 82 Di Marco A, Brown PF, Bradley J, Nucifora G, Claver E, de Frutos F, Dallaglio PD, Comin-Colet J, Anguera I, Miller CA, Schmitt M. Improved Risk Stratification for Ventricular Arrhythmias and Sudden Death in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jun 15;77(23):2890-2905. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.030. PMID: 34112317.
- 83 Behera DR, V K AK, K K NN, S S, Nair KKM, G S, T R K, Gopalakrishnan A, S H. Prognostic value of late gadolinium enhancement in cardiac MRI of non-ischemic dilated cardiomyopathy patients. *Indian Heart J*. 2020 Sep-Oct;72(5):362-368. doi: 10.1016/j.ihj.2020.06.011. Epub 2020 Jul 2. PMID: 33189195; PMCID: PMC7670245.
- 84 Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, Sramko M, Masci PG, Barison A, Mckenna P, Mordi I, Haugaa KH, Leyva F, Rodriguez Capitán J, Satoh H, Nabeta T, Dallaglio PD, Campbell NG, Sabaté X, Cequier Á. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2017 Jan;5(1):28-38. doi: 10.1016/j.jchf.2016.09.017. Epub 2016 Dec 21. Erratum in: *JACC Heart Fail*. 2017 Apr;5(4):316. PMID: 28017348.
- 85 Becker MAJ, Cornel JH, van de Ven PM, van Rossum AC, Allaart CP, Germans T. The Prognostic Value of Late Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: A Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Sep;11(9):1274-1284. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.03.006. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29680351.
- 86 Sree Raman K, Nucifora G, Leong DP, Marx C, Shah R, Woodman RJ, Molae P, Shirazi MG, McGavigan AD, De Pasquale CG, Selvanayagam JB. Long term prognostic importance of late gadolinium enhancement in first-presentation non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2019 Apr 1;280:124-129. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.018. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30679073.
- 87 Leong DP, Chakraborty A, Shipp N, Molae P, Madsen PL, Joerg L, Sullivan T, Worthley SG, De Pasquale CG, Sanders P, Selvanayagam JB.

- Effects of myocardial fibrosis and ventricular dyssynchrony on response to therapy in new-presentation idiopathic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance and echocardiography. *Eur Heart J*. 2012 Mar;33(5):640-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehr391. Epub 2011 Nov 1. PMID: 22048681.
- 88 Halliday BP, Baksi AJ, Gulati A, Ali A, Newsome S, Izgi C, Arzanauskaite M, Lota A, Tayal U, Vassiliou VS, Gregson J, Alpendurada F, Frenneaux MP, Cook SA, Cleland JGF, Pennell DJ, Prasad SK. Outcome in Dilated Cardiomyopathy Related to the Extent, Location, and Pattern of Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Aug;12(8 Pt 2):1645-1655. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.07.015. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30219397; PMCID: PMC6682609.
- 89 Halliday BP, Cleland JGF, Goldberger JJ, Prasad SK. Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future. *Circulation*. 2017 Jul 11;136(2):215-231. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027134. PMID: 28696268; PMCID: PMC5516909.
- 90 Klem I, Weinsaft JW, Bahnson TD, Hegland D, Kim HW, Hayes B, Parker MA, Judd RM, Kim RJ. Assessment of myocardial scarring improves risk stratification in patients evaluated for cardiac defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jul 31;60(5):408-20. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.070. PMID: 22835669; PMCID: PMC3424733.
- 91 Marrakchi S, Kammoun I, Bennour E, Laroussi L, Kachboura S. Risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy. *Herz*. 2020 Feb;45(1):50-64. English. doi: 10.1007/s00059-018-4700-8. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29696341.
- 92 Freitas P, Ferreira AM, Arteaga-Fernández E, de Oliveira Antunes M, Mesquita J, Abecasis J, Marques H, Saraiva C, Matos DN, Rodrigues R, Cardim N, Mady C, Rochitte CE. The amount of late gadolinium enhancement outperforms current guideline-recommended criteria in the identification of patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2019 Aug 15;21(1):50. doi: 10.1186/s12968-019-0561-4. PMID: 31412875; PMCID: PMC6694533.
- 93 Rowin EJ, Maron MS, Adler A, Albano AJ, Varnava AM, Spears D, Marsy D, Heitner SB, Cohen E, Leong KMW, Winters SL, Martinez MW, Koethe BC, Rakowski H, Maron BJ. Importance of newer cardiac magnetic resonance-based risk markers for sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy: An international multicenter study. *Heart Rhythm*. 2022 May;19(5):782-789. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.12.017. Epub 2021 Dec 18. PMID: 34933112.
- 94 Chan RH, Maron BJ, Olivotto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, Lesser JR, Gruner C, Crean AM, Rakowski H, Udelson JE, Rowin E, Lombardi M, Cecchi F, Tomberli B, Spirito P, Formisano F, Biagini E, Rapezzi C, De Cecco CN, Autore C, Cook EF, Hong SN, Gibson CM, Manning WJ, Appelbaum E, Maron MS. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden

- death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2014 Aug 5;130(6):484-95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094. PMID: 25092278.
- 95 Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Apr;5(4):370-7. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.11.021. PMID: 22498326.
- 96 He D, Ye M, Zhang L, Jiang B. Prognostic significance of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Lung*. 2018 Mar-Apr;47(2):122-126. doi: 10.1016/j.hrtlng.2017.10.008. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29174363.
- 97 Fortuni F, Angelini F, Abete R, Raineri C, Sclesi L, Turco A, Crimi G, Leonardi S, Ghio S, Oltrona Visconti L, De Ferrari GM. The prognostic value of late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy: An updated meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Nov;27(17):1902-1905. doi: 10.1177/2047487319874352. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31500462.
- 98 O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, Webb J, Kulkarni M, Dawson D, Sulaiibekh L, Chandrasekaran B, Bucciarelli-Ducci C, Pasquale F, Cowie MR, McKenna WJ, Sheppard MN, Elliott PM, Pennell DJ, Prasad SK. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 7;56(11):867-74. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.010. Epub 2010 Jun 25. PMID: 20688032.
- 99 Weng Z, Yao J, Chan RH, He J, Yang X, Zhou Y, He Y. Prognostic Value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;9(12):1392-1402. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.02.031. Epub 2016 Jul 20. PMID: 27450876.
- 100 Kamp NJ, Chery G, Kosinski AS, Desai MY, Wazni O, Schmidler GS, Patel M, Lopes RD, Morin DP, Al-Khatib SM. Risk stratification using late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021 May-Jun;66:10-16. doi: 10.1016/j.pcad.2020.11.001. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33171204.
- 101 Ismail TF, Jabbour A, Gulati A, Mallorie A, Raza S, Cowling TE, Das B, Khwaja J, Alpendurada FD, Wage R, Roughton M, McKenna WJ, Moon JC, Varnava A, Shakespeare C, Cowie MR, Cook SA, Elliott P, O'Hanlon R, Pennell DJ, Prasad SK. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2014 Dec;100(23):1851-8. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305471. Epub 2014 Jun 24. PMID: 24966307.
- 102 Mentias A, Raeisi-Giglou P, Smedira NG, Feng K, Sato K, Wazni O, Kanj M, Flamm SD, Thamilarasan M, Popovic ZB, Lever HM, Desai MY. Late Gadolinium Enhancement in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Preserved Systolic Function. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug 21;72(8):857-870. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.060. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 2;72(14):1761. PMID: 30115224.

- 103 Klopotoski M, Kukula K, Malek LA, Spiewak M, Polanska-Skrzypczyk M, Jamiolkowski J, Dabrowski M, Baranowski R, Klisiewicz A, Kusmierczyk M, Jasinska A, Jarmus E, Kruk M, Ruzyllo W, Witkowski A, Chojnowska L. The value of cardiac magnetic resonance and distribution of late gadolinium enhancement for risk stratification of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2016 Jul;68(1):49-56. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.07.020. Epub 2015 Sep 9. PMID: 26363820.
- 104 Sweis R N, Jivan A. Übersicht zur koronaren Herzkrankheit. MSD Manual. Jul 2020. Abrufbar unter: <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/herz-kreislauf-krankheiten/koronare-herzkrankheit/%C3%BCbersicht-zur-koronaren-herzkrankheit> [zuletzt eingesehen am: 07.08.2023]
- 105 Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4242. PMID: 31504439.
- 106 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 30;72(18):2231-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038. Epub 2018 Aug 25. PMID: 30153967.
- 107 Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. PMID: 28886621.
- 108 Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1908. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1925. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 13;: PMID: 32860058.

- 109 von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J. Cardiovascular magnetic resonance imaging in ischemic heart disease. *J Magn Reson Imaging*. 2012 Jul;36(1):20-38. doi: 10.1002/jmri.23580. PMID: 22696124.
- 110 Bazoukis G, Papadatos SS, Michelongona A, Lampropoulos K, Farmakis D, Vassiliou V. Contemporary Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Management of Patients with Suspected or Known Coronary Artery Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jun 24;57(7):649. doi: 10.3390/medicina57070649. PMID: 34202588; PMCID: PMC8303732.
- 111 Katikireddy CK, Samim A. Myocardial viability assessment and utility in contemporary management of ischemic cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2022 Feb;45(2):152-161. doi: 10.1002/clc.23779. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35077580; PMCID: PMC8860488.
- 112 Baritussio A, Scatteia A, Bucciarelli-Ducci C. Role of cardiovascular magnetic resonance in acute and chronic ischemic heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018 Jan;34(1):67-80. doi: 10.1007/s10554-017-1116-0. Epub 2017 Mar 18. PMID: 28315985; PMCID: PMC5797568.
- 113 Yildiz M, Ashokprabhu N, Shewale A, Pico M, Henry TD, Quesada O. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA). *Front Cardiovasc Med*. 2022 Nov 15;9:1032436. doi: 10.3389/fcvm.2022.1032436. PMID: 36457805; PMCID: PMC9705379.
- 114 Yang Z, Fu H, Li H, Wang JR, Xu HY, Xie LJ, Yang MX, Zhang L, Yang ZG, Guo YK. Late gadolinium enhancement is a risk factor for major adverse cardiac events in unrecognised myocardial infarction without apparent symptoms: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2021 Jan;76(1):79.e1-79.e11. doi: 10.1016/j.crad.2020.07.038. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33012499.
- 115 El Aidi H, Adams A, Moons KG, Den Ruijter HM, Mali WP, Doevendans PA, Nagel E, Schalla S, Bots ML, Leiner T. Cardiac magnetic resonance imaging findings and the risk of cardiovascular events in patients with recent myocardial infarction or suspected or known coronary artery disease: a systematic review of prognostic studies. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 25;63(11):1031-45. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.048. Epub 2014 Jan 30. PMID: 24486280.
- 116 Zemrak F, Petersen SE. Late gadolinium enhancement CMR predicts adverse cardiovascular outcomes and mortality in patients with coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011 Nov-Dec;54(3):215-29. doi: 10.1016/j.pcad.2011.07.003. PMID: 22014489.
- 117 Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Kelle S, Rolf A, Zitzmann S, Peker E, D'Angelo T, Pathan F, Elen, Valbuena S, Hinojar R, Arendt C, Narula J, Herrmann E, Zeiher AM, Nagel E; International T1 Multicentre CMR Outcome Study. Native T1 and ECV of Noninfarcted Myocardium and Outcome in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Feb 20;71(7):766-778. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.020. PMID: 29447739.

- 118 Catalano O, Moro G, Perotti M, Frascaroli M, Ceresa M, Antonaci S, Baiardi P, Napolitano C, Baldi M, Priori SG. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance is complementary to left ventricle ejection fraction in predicting prognosis of patients with stable coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012 May 19;14(1):29. doi: 10.1186/1532-429X-14-29. PMID: 22607320; PMCID: PMC3405456.
- 119 Catalano O, Moro G, Mori A, Perotti M, Gualco A, Frascaroli M, Pesarin C, Napolitano C, Ntusi NAB, Priori SG. Cardiac Magnetic Resonance in Stable Coronary Artery Disease: Added Prognostic Value to Conventional Risk Profiling. *Biomed Res Int*. 2018 Jun 21;2018:2806148. doi: 10.1155/2018/2806148. PMID: 30035118; PMCID: PMC6032669.
- 120 Krittayaphong R, Saiviroonporn P, Boonyasirinant T, Udompunturak S. Prevalence and prognosis of myocardial scar in patients with known or suspected coronary artery disease and normal wall motion. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011 Jan 6;13(1):2. doi: 10.1186/1532-429X-13-2. PMID: 21211011; PMCID: PMC3022594.
- 121 Pezel T, Hovasse T, Kinnel M, Untersee T, Champagne S, Toupin S, Garot P, Sanguineti F, Garot J. Prognostic value of stress cardiovascular magnetic resonance in asymptomatic patients with known coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2021 Mar 8;23(1):19. doi: 10.1186/s12968-021-00721-8. PMID: 33678173; PMCID: PMC7938489.
- 122 Buckert D, Kelle S, Buss S, Korosoglou G, Gebker R, Birkemeyer R, Rottbauer W, Katus H, Pieske B, Bernhardt P. Left ventricular ejection fraction and presence of myocardial necrosis assessed by cardiac magnetic resonance imaging correctly risk stratify patients with stable coronary artery disease: a multi-center all-comers trial. *Clin Res Cardiol*. 2017 Mar;106(3):219-229. doi: 10.1007/s00392-016-1042-5. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27738810.
- 123 Garg P, Saunders LC, Swift AJ, Wild JM, Plein S. Role of cardiac T1 mapping and extracellular volume in the assessment of myocardial infarction. *Anatol J Cardiol*. 2018 Jun;19(6):404-411. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.39586. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29638222; PMCID: PMC5998858.
- 124 Hadamitzky M, Langhans B, Hausleiter J, Sonne C, Byrne RA, Mehilli J, Kastrati A, Schömig A, Martinoff S, Ibrahim T. Prognostic value of late gadolinium enhancement in cardiovascular magnetic resonance imaging after acute ST-elevation myocardial infarction in comparison with single-photon emission tomography using Tc99m-Sestamibi. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014 Feb;15(2):216-25. doi: 10.1093/ehjci/jet176. Epub 2013 Nov 14. PMID: 24243144.
- 125 van der Lingen ACJ, Becker MAJ, Kemme MJB, Rijnierse MT, Spoormans EM, Timmer SAJ, van Rossum AC, van Halm VP, Germans T, Allaart CP. Reversible Cause of Cardiac Arrest and Secondary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillators in Patients With Coronary Artery Disease: Value of Complete Revascularization and LGE-CMR. *J Am Heart Assoc*. 2021

Apr 20;10(8):e019101. doi: 10.1161/JAHA.120.019101. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33821672; PMCID: PMC8174172.

- 126 Linhares-Filho J, Hueb W, Lima E, Rezende P, Azevedo D, Rochitte C, Nomura C, Serrano-Junior C, Ramires J, Kalil-Filho R. Long-term prognostic value of late gadolinium enhancement and periprocedural myocardial infarction after uncomplicated revascularization: MASS-V follow-up. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022 Jan 24;23(2):255-265. doi: 10.1093/ehjci/jeaa328. PMID: 33280019.
- 127 Dastidar AG, Harries I, Pontecorboli G, Bruno VD, De Garate E, Moret C, Baritussio A, Johnson TW, McAlindon E, Bucciarelli-Ducci C. Native T1 mapping to detect extent of acute and chronic myocardial infarction: comparison with late gadolinium enhancement technique. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 Mar;35(3):517-527. doi: 10.1007/s10554-018-1467-1. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30357547.
- 128 Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, Marwick T, Pinney S, Bellazzi R, Favalli V, Kramer C, Roberts R, Zoghbi WA, Bonow R, Tavazzi L, Fuster V, Narula J. The MOGE(S) Classification for a Phenotype-Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy: Endorsed by the World Heart Federation. *Glob Heart*. 2013 Dec;8(4):355-82. doi: 10.1016/j.ghheart.2013.11.001. PMID: 25690638.
- 129 Vágó H, Szabó L, Dohy Z, Czimbalmos C, Tóth A, Suhai FI, Bárczi G, Gyarmathy VA, Becker D, Merkely B. Early cardiac magnetic resonance imaging in troponin-positive acute chest pain and non-obstructed coronary arteries. *Heart*. 2020 Jul;106(13):992-1000. doi: 10.1136/heartjnl-2019-316295. Epub 2020 May 23. PMID: 32447308; PMCID: PMC7306881.
- 130 Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert EB, Taylor AJ, Thompson R, Ugander M, van Heeswijk RB, Friedrich MG. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017 Oct 9;19(1):75. doi: 10.1186/s12968-017-0389-8. Erratum in: *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018 Feb 7;20(1):9. PMID: 28992817; PMCID: PMC5633041.
- 131 Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kramer CM, Pennell DJ, Plein S, Nagel E. 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*. 2020 Mar 12;22(1):19. doi: 10.1186/s12968-020-00610-6. PMID: 32160925; PMCID: PMC7066763.
- 132 Flett AS, Hasleton J, Cook C, Hausenloy D, Quarta G, Ariti C, Muthurangu V, Moon JC. Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance. *JACC*

Cardiovasc Imaging. 2011 Feb;4(2):150-6. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.11.015. PMID: 21329899.

- 133 Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Fortier A, Lie ØH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K, van den Berg MP, Asselbergs FW, Wilde AAM, Krahn AD, Talajic M, Rivard L, Chelko S, Zimmerman SL, Kamel IR, Crosson JE, Judge DP, Yap SC, van der Heijden JF, Tandri H, Jongbloed JDH, Guertin MC, van Tintelen JP, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, Te Riele ASJM, James CA. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2022 Aug 21;43(32):e1-e9. doi: 10.1093/eurheartj/ehac180. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Jul 21;43(28):2712. PMID: 35441664; PMCID: PMC9392651.
- 134 Jordà P, Bosman LP, Gasperetti A, Mazzanti A, Gourraud JB, Davies B, Frederiksen TC, Weidmann ZM, Di Marco A, Roberts JD, MacIntyre C, Seifer C, Delinière A, Alqarawi W, Kukavica D, Minois D, Trancuccio A, Arnaud M, Targetti M, Martino A, Oliviero G, Pipilas DC, Carbucicchio C, Compagnucci P, Dello Russo A, Olivotto I, Calò L, Lubitz SA, Cutler MJ, Chevalier P, Arbelo E, Priori SG, Healey JS, Calkins H, Casella M, Jensen HK, Tondo C, Tadros R, James CA, Krahn AD, Cadrin-Tourigny J. Arrhythmic risk prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: external validation of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy risk calculator. *Eur Heart J*. 2022 Aug 21;43(32):3041-3052. doi: 10.1093/eurheartj/ehac289. PMID: 35766180; PMCID: PMC9392650.
- 135 Liu Y, Yu J, Liu J, Wu B, Cui Q, Shen W, Xia S. Prognostic value of late gadolinium enhancement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2021 Aug;76(8):628.e9-628.e15. doi: 10.1016/j.crad.2021.04.002. Epub 2021 May 20. PMID: 34024635.
- 136 Chen X, Li L, Cheng H, Song Y, Ji K, Chen L, Han T, Lu M, Zhao S. Early Left Ventricular Involvement Detected by Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: The Effects of Left Ventricular Late Gadolinium Enhancement and Right Ventricular Dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2019 Sep 3;8(17):e012989. doi: 10.1161/JAHA.119.012989. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31441357; PMCID: PMC6755833.
- 137 Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, Raimondi F, Bianco F, Botto N, Lesizza P, Grigoratos C, Minati M, Dell'Omodarme M, Pingitore A, Stolfo D, Ferro MD, Merlo M, Di Bella G, Sinagra G. Prognostic Value of Magnetic Resonance Phenotype in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 9;75(22):2753-2765. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.023. PMID: 32498802.
- 138 Raina S, Lensing SY, Nairooz RS, Pothineni NV, Hakeem A, Bhatti S, Pandey T. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement CMR in Systemic Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Nov;9(11):1267-

1277. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.01.036. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27568115.

- 139 Hulten E, Agarwal V, Cahill M, Cole G, Vita T, Parrish S, Bittencourt MS, Murthy VL, Kwong R, Di Carli MF, Blankstein R. Presence of Late Gadolinium Enhancement by Cardiac Magnetic Resonance Among Patients With Suspected Cardiac Sarcoidosis Is Associated With Adverse Cardiovascular Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016 Sep;9(9):e005001. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005001. PMID: 27621357; PMCID: PMC5449111.
- 140 Li S, Zhou D, Sirajuddin A, He J, Xu J, Zhuang B, Huang J, Yin G, Fan X, Wu W, Sun X, Zhao S, Arai AE, Lu M. T1 Mapping and Extracellular Volume Fraction in Dilated Cardiomyopathy: A Prognosis Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022 Apr;15(4):578-590. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.07.023. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34538631.
- 141 Li Y, Liu X, Yang F, Wang J, Xu Y, Fang T, Pu L, Zhou X, Han Y, Chen Y. 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*. 2021 Jul;31(7):4557-4567. doi: 10.1007/s00330-020-07650-7. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33449190.
- 142 Pan JA, Kerwin MJ, Salerno M. Native T1 Mapping, Extracellular Volume Mapping, and Late Gadolinium Enhancement in Cardiac Amyloidosis: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Jun;13(6):1299-1310. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.03.010. PMID: 32498919; PMCID: PMC7340140.
- 143 Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Kelle S, Hinojar R, Doltra A, Varma N, Child N, Rogers T, Suna G, Arroyo Ucar E, Goodman B, Khan S, Dabir D, Herrmann E, Zeiher AM, Nagel E; International T1 Multicentre CMR Outcome Study. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy: All-Cause Mortality and Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Jan;9(1):40-50. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.12.001. Erratum in: *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Mar;10(3):384. PMID: 26762873.