

DISSERTATION

Myokardiale Funktions- und Gewebeanalyse zur Detektion einer kardialen Beteiligung bei Post-COVID-19 Syndrom mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie

-

Myocardial function and tissue differentiation for the analysis of cardiac involvement in post-COVID syndrome by cardiovascular magnetic resonance

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jan Wolfgang Gröschel aus Hagen

Erstbetreuerin: Professor Dr. med. Jeanette Schulz-Menger

Datum der Promotion: 30.06.2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	iii
Abbildungsverzeichnis.....	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
Zusammenfassung	1
1 Einleitung.....	4
1.1 Detektion einer kardialen Beteiligung nach COVID-19 Infektion mittels Kardio-MRT	6
1.1.1 Bildmorphologische Detektion der akuten und post-akuten kardialen Manifestation nach COVID-19 Infektion mittels Kardio-MRT.....	8
1.1.2 Bildmorphologische Detektion der kardiovaskulären Manifestation bei Post-COVID-19 Syndrom mittels Kardio-MRT	8
1.2 Kardiale Funktionsbestimmung mittels Kardio-MRT.....	10
1.3 Zielsetzung der Studien.....	11
2 Methodik.....	12
2.1 PosCov-Studie	12
2.1.1 Untersuchtes Kollektiv	12
2.1.2 Kardio-MRT Protokoll.....	12
2.1.3 Auswertung der Kardio-MRT Daten	15
2.1.4 Statistische Auswertung.....	15
2.2 ECSPRESS-Studie.....	16
2.2.1 Untersuchte Kohorte.....	16
2.2.2 Kardio-MRT Protokoll	16
2.2.3 Auswertung der Kardio-MRT Daten.....	16
2.2.4 Statistische Auswertung	17
3. Ergebnisse	18
3.1 PosCov-Studie.....	18

3.1.1 Untersuchte Kohorte.....	18
Tabelle 1. Patientencharakteristika der PosCov-Studie.....	19
3.1.2 Kardio-MRT Analyse	20
3.2 ECSPRESS-Studie	22
3.2.1 Untersuchte Kohorte.....	22
3.2.2 Kardio-MRT Analyse	22
4. Diskussion	25
4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse.....	25
4.2 Interpretation der Ergebnisse und Einbettung in den aktuellen Forschungsstand	25
4.3 Stärken und Schwächen der Studien	28
4.4 Ausblick auf künftige Forschungsvorhaben.....	29
Literaturverzeichnis	31
Eidesstattliche Versicherung	42
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	43
Druckexemplar(e) der Publikation(en)	45
Lebenslauf	69
Komplette Publikationsliste.....	71
Danksagung	74

Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird im Text das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind jedoch immer alle Geschlechter.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Patientencharakteristika der PosCov-Studie.....	19
Tabelle 2: Patientencharakteristika der ECSPRESS-Studie.....	22

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Scanprotokoll der PosCov-Studie im Vergleich zu einem Standardprotokoll	14
Abbildung 2. Übersicht der fokalen myokardialen Narben und Fibrosen der Subgruppe aus der PosCov-Studie.....	21
Abbildung 3. Kurzachsenaufnahmen des linken und rechten Ventrikels mittels CS-Sequenz und bSSFP-Sequenz.....	24

Abkürzungsverzeichnis

AI	„Artificial Intelligence“, dt. künstliche Intelligenz
bSSFP	„balanced steady-state free precession“, dt. balanced Steady-State Free Precession Sequenz
CFS	„Chronic Fatigue Syndrome“, dt. chronisches Erschöpfungssyndrom
COVID-19	Coronaviruserkrankung-19
CS	„Compressed Sensing“, dt. komprimierte Erfassung
CV	COVID-19 Schutzimpfung
ECSPRESS	“Evaluation of Compressed Sensing Techniques in MRI for the Determination of Cardiac Function Parameters Compared to Established Segmentation Sequences“-Studie
ECV	„Extracellular Volume“, dt. Extrazellulärvolumen
ESC	„European Society of Cardiology“, dt. Europäische Gesellschaft für Kardiologie
Kardio-MRT	Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie
LGE	„Late Gadolinium Enhancement“, dt. späte Gadolinium-Anreicherung
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MOLLI	„Modified Look-Locker Inversion Recovery“, dt. Modifizierte Look-Locker Inversion-Recovery-Sequenz
PCS	Post-COVID-19 Syndrom
PosCov	“Post-COVID-19“-Studie
PSIR	„Phase Sensitive Inversion Recovery“, dt. Phasen-sensitive-Inversion-Recovery-Sequenz
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2
SCMR	„Society for Cardiovascular Magnetic Resonance“, dt. Gesellschaft für kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie
SCS	Subakutes COVID-19 Syndrom

SOP	“Standard Operating Procedures”, dt. Standardvorgehensweise
STIR	„Short-Tau Inversion Recovery“, dt. Short-Tau-Inversion-Recovery-Sequenz

Zusammenfassung

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) ermöglicht als bildgebendes Verfahren, eine nicht-invasive Funktions- und Gewebeanalyse des Myokards. Durch eine Vielzahl an Sequenzen hat die Kardio-MRT einen hohen Stellenwert in der kardialen Diagnostik, so auch bei inflammatorischen Kardiomyopathien.

Bei der Coronaviruserkrankung 2019 (COVID-19) liegt in der akuten Erkrankungsphase als kardiale Beteiligung häufig eine Myokarditis vor. Dabei gibt es ein großes Kollektiv mit persistierenden Symptomen [1]. Häufig stehen dabei Dyspnoe, pektanginöse Beschwerden, Fatigue als auch Palpitationen im Vordergrund [1]. Hierfür wurden die Definitionen des subakuten COVID-19 Syndroms (SCS) mit einer Symptombdauer von mehr als 4 Wochen nach Infektion und das Post-COVID-19 Syndrom (PCS) mit einer Dauer über 12 Wochen nach Infektion etabliert. Ähnliche Symptomkonstellationen wurden bei Patienten nach dem Erhalt einer COVID-19 Schutzimpfung (CV) berichtet [1].

Ziel dieser Arbeit ist es mithilfe der Kardio-MRT mögliche Veränderungen im Myokard bei Patientinnen und Patienten mit SCS, PCS und CV zu analysieren [1]. Darüber hinaus sollen schnelle Sequenzen basierend auf Compressed Sensing (CS) zur Evaluation der myokardialen Funktion angewendet um bei Patienten mit kardiopulmonalen Pathologien eine verkürzte Untersuchungszeit zu ermöglichen [2].

Alle Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla Scanner ausgeführt [1, 2]. 141 Patienten konnten rekrutiert werden, von denen sich 34 mit SCS, 63 mit PCS, 44 nach CV präsentierten. Als Vergleichsgruppe dienten 44 gesunde Probanden [1]. Alle Untersuchungen enthielten Cine Sequenzen zur Funktions- und Deformationsanalyse, parametrische Techniken mittels T2-Mapping für myokardiale Ödeme, T1-Mapping vor und nach Kontrastmittelapplikation zur Analyse diffuser Fibrosen und kontrastmittelverstärkte Sequenzen zur Detektion von fokalen Fibrosen [1]. Anhand einer zweiten Gruppe, bestehend aus 155 klinischen Routineuntersuchungen, wurde eine CS-Sequenz zur Funktionsbildgebung evaluiert [2].

Alle eingeschlossenen Patienten des COVID-19 Kollektivs zeigten eine erhaltene links- und rechtsventrikuläre Funktion, daneben konnten keine myokardialen Ödeme nachgewiesen werden [1]. Patienten mit SCS und PCS zeigten signifikant mehr fokale subepikardiale Fibrosen im Vergleich zur CV-Kohorte. Dazu lagen erhöhte T1-Zeiten in der PCS-Kohorte im Vergleich zu Gesunden vor. Damit stehen vor allem fibrotische Myokardveränderungen im Vordergrund [1]. Follow-Up-Studien zur Verlaufsevaluierung sind wünschenswert. Diese könnten bereits auf CS-basierte Sequenzen zurückgreifen, da mittels CS-Sequenzen eine äquivalente Analyse der myokardialen Funktion und Masse im Vergleich zu konventioneller Bildgebung in signifikant kürzerer Zeit möglich ist [2].

Die Kardio-MRT kann bei Patienten nach COVID-19 Infektion auch bei erhaltener Funktion myokardiale Gewebeveränderungen nachweisen. In Zukunft können CS-Sequenzen die Untersuchungszeit zudem verkürzen.

Abstract

Cardiovascular magnetic resonance (CMR) is an imaging technique that allows non-invasive functional and tissue analysis of the myocardium. Due to a large number of sequences, CMR is now highly valued in cardiac diagnostics, including inflammatory cardiomyopathies.

In the acute phase in a coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection, myocarditis is often present as cardiac involvement, but there is a large patient population with persistent symptoms [1]. Dyspnea, anginal symptoms, fatigue and palpitations are often the main complaints [1]. For this purpose, the definitions of subacute COVID-19 syndrome (SCS), with a symptom duration of more than 4 weeks after infection, and post-COVID-19 syndrome (PCS), with a duration of more than 12 weeks after infection, were established. Similar symptom constellations have been reported in patients after receiving COVID-19 vaccination (CV) [1].

The aim of this work is to apply CMR in patients with SCS, PCS and CV in order to assess whether myocardial changes in these patients are detectable [1]. In addition, fast sequences based on compressed sensing (CS) will be used to evaluate myocardial function, with the aim of shortening the examination time in patients with cardiopulmonary pathologies [2].

All examinations were performed on a 1.5 Tesla scanner [1, 2]. A total of 141 patients were recruited, 34 with SCS, 63 with PCS, 44 CV and 44 healthy volunteers as a comparison group [1]. All examinations included cine sequences for functional and deformation analysis, parametric techniques using T2 mapping for myocardial oedema, T1 mapping before and after contrast application for diffuse fibrosis and contrast-enhanced sequences for the detection of focal fibrosis [1]. In a second group consisting of 155 patients a CS-based sequence was evaluated for functional imaging [2].

All included patients of the COVID-19 collective showed preserved left and right ventricular function, and no myocardial oedema was detected [1]. SCS and PCS showed significantly more focal subepicardial fibrosis compared to CV. In addition, there were increased T1 times in patients with PCS compared to healthy individuals. Thus, fibrotic myocardial changes are in the foreground [1]. Follow-Up studies to evaluate the course are desirable. These could already make use of CS-based sequences, as CS sequences allow an equivalent analysis of myocardial function and mass in significantly less time compared to conventional imaging [2].

CMR can detect myocardial tissue changes in patients after COVID-19 infection, even with preserved function. In the future, CS sequences can shorten the examination time.

1 Einleitung

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren im Bereich der kardiovaskulären Diagnostik. Dabei beruht das physikalische Prinzip auf Ausnutzung der Magneteigenschaften des Myokards [3]. Somit ermöglicht es als röntgenstrahlenfreie Bildgebungsmethode eine Alternative oder Erweiterung zur Echokardiographie und Computertomographie. Neben einer hochauflösenden Funktionsbildgebung stellt die präzise Myokarddifferenzierung ein Alleinstellungsmerkmal dar. Durch Anwendung verschiedener Sequenzen können Fibrosen als auch Ödeme und somit inflammatorische Prozesse im Myokard nachgewiesen werden [4]. Hierauf beruhend hat eine Vielzahl von Leitlinien der Kardio-MRT eine Klasse I und II Empfehlung zugeschrieben [5–7]. Im Rahmen dieser Arbeit soll die obligatorische Empfehlung zur Durchführung einer Kardio-MRT bei Verdacht auf eine akute Myokarditis hervorgehoben werden [8].

Mit Einsetzen der pandemischen Coronaviruserkrankung 2019 (COVID-19) sind weltweite Gesundheitssysteme und mit ihnen mehr als 700 Millionen Patienten betroffen [9]. Die durch den pathogenen Coronavirus SARS-CoV-2 (englisch: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2*) verursachte Erkrankung äußert sich in einer primär respiratorischen Natur, kann allerdings häufig mit einer Involvierung multipler Organe einhergehen [10, 11]. Hierbei sind insbesondere das zentrale Nervensystem, das gastrointestinale System, die Nieren, das hämatopoetische System als auch das kardiovaskuläre System betroffen [10]. Durch die Vielfalt der involvierten Organe kann es daher häufig zu polysymptomatischen Verläufen kommen [12]. Selbst in einem definiertem Organsystem, wie zum Beispiel dem kardiovaskulären, gibt es eine Bandbreite an möglichen Symptomen und Folgemanifestationen. Patienten berichten häufig über Dyspnoe, pektanginöse Beschwerden, Palpitationen als auch eine reduzierte Belastbarkeit und Fatigue [1]. Die zugrundeliegende Pathologie kann dabei vielfache Ursachen haben. So wurden im Rahmen einer akuten COVID-19 Infektion sowohl Myokarditiden aber auch Myokardinfarkte, Kardiomyopathien, wie zum Beispiel die Takotsubo Kardiomyopathie, aber auch Arrhythmien und thromboembolische Ereignisse beschrieben [13–16]. Insbesondere bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen sind dabei die Inzidenz, als auch der Schweregrad der Krankheitsausprägung sowie die Hospitalisierungsrate erhöht [17,

18]. Pathophysiologisch ist am ehesten eine direkte virale Schädigung des Myokards anzunehmen, sowie in einigen Fällen auch eine indirekte Schädigung durch ein hyperreges Immunsystem im Rahmen eines Zytokinsturms, als auch einer endothelialen Dysfunktion [18–21].

In einigen Fällen persistieren die Beschwerden über einen längeren Zeitraum nach akuter Infektion. Sollten diese mehr als 4 Wochen andauern werden sie nach aktuellem Konsensus als „Long-COVID-19 Syndrom“ oder subakutes COVID-19 Syndrom (SCS) bezeichnet, wohingegen bei Symptompersistenz über 12 Wochen der Begriff Post-COVID-19 Syndrom (PCS) eingeführt wurde [22]. Analog zu den akuten Beschwerden berichten Patienten häufig über Abgeschlagenheit, Dyspnoe, pektanginöse Beschwerden, Fatigue, Belastungsintoleranz und Palpitationen [1]. Die genauen pathophysiologischen Ursachen sind Teil des aktuellen Wissenschaftsdiskurses. Möglicherweise kommt es infolge einer myokardialen Schädigung in der akuten Phase, und damit einhergehender Disruption des normalen Zellgefüges und des Immunsystems, zu einer persistierenden Inflammation und/oder Reaktivierung der Virusinfektion [21, 23, 24]. Als weitere potenzielle Ursache für die Symptomatik wird auch ein Chronisches Fatigue Syndrom (CFS) in Betracht gezogen [25]. Dieses wird bei Patienten mit PCS häufig beschrieben [26]. Die Ursachen eines CFS sind mit möglichen Assoziation zu einer autonomen Dysfunktion, autoimmunen Faktoren oder auch einer endothelialen Dysfunktion ebenfalls noch weitestgehend unerforscht [25].

Als maßgebende Präventionsmaßnahme wurden gezielt Impfstoffe gegen den SARS-CoV-2 Virus entwickelt. Darunter einige mit einer Vektor- oder Boten-Ribonukleinsäuren (englisch: *messenger ribonucleic acid/mRNA*)-basierten Funktion [27, 28]. Kurz nach Einführung der Vakzine kam es zu Berichten über Impfstoff-assoziierte Myokarditiden [29]. Auch nach Impfung zeigten sich oben beschriebene Symptome wie Dyspnoe und pektanginöse Beschwerden mit langanhaltender Persistenz [1]. Dies wirft die Frage auf, ob es bei Patienten mit Symptomen infolge einer COVID-19 Impfung (CV) auch zu einer kardialen Beteiligung kommen kann.

Der Goldstandard zur Diagnose einer viralen Myokarditis, beziehungsweise des Erregernachweises im Myokard, ist die invasive endomyokardiale Herzmuskelbiopsie [8]. Aller-

dings besteht hierbei das Risiko von Komplikation, zum Beispiel einer Perikardtamponade. [30, 31]. Immer häufiger werden nicht-invasive bildgebende Methoden verwendet. Hierbei steht vor allem die Kardio-MRT als Referenzmethode der Wahl zur Verfügung [4, 8]. Die Kardio-MRT wird in der aktuellen Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (englisch *European Society of Cardiology (ESC)*) zur Herzinsuffizienz bei Verdacht auf Myokarditis als obligatorisches Diagnostikum bewertet [8]. Durch die Vielfalt an vorhandenen Sequenzen besticht die Kardio-MRT neben Analyse der myokardialen Funktion und Masse insbesondere in der nicht-invasiven Myokarddifferenzierung [32]. Letztere beruht auf der Detektion von fokalen Narben und Fibrosen nach Kontrastmittelgabe (englisch *Late Gadolinium Enhancement (LGE)*) und mittels parametrischer Methoden wie dem T2- und T1-Mapping sowie einer Bestimmung des extrazellulären Volumens (englisch *Extracellular Volume (ECV)*) [33–35]. Der parametrische Ansatz erlaubt dabei eine quantitative Beurteilung des Myokards, da jedem Pixel ein numerischer Relaxationswert zugeordnet wird [35]. Durch die Verwendung von immer mehr Sequenzen werden die absoluten Scanzeiten länger [2]. In Leitlinien wird dies immer als Nachteil gewertet, stellt allerdings auch für den kardiovaskulär vorerkrankten Patienten eine Beeinträchtigung dar: Der Verwendung von zahlreichen Atemkommandos, zum Ziel einer untersuchungsnotwendigen Atemruhelage, können insbesondere kardiopulmonal beeinträchtigte Patienten physisch nicht immer Folgen leisten. So kommt es nicht selten zu einem Verlust der Bildqualität durch vermehrte respiratorische Artefakte [36]. Schnelle Sequenzen wären demnach von Vorteil, insbesondere bei Routineaufnahmen, wie zum Beispiel der Funktionsbildgebung. Die Einführung von beschleunigten Cine Sequenzen basierend auf der Compressed Sensing (CS) Technik soll hier Abhilfe schaffen [2].

Mit der Kardio-MRT im Mittelpunkt dieser Arbeit sollen zwei Hauptfragen erörtert werden. Zu einem soll überprüft werden, inwiefern bei Patienten mit SCS, PCS und CV eine kardiale Beteiligung bildgebend objektivierbar ist und inwieweit diese die Symptomatik erklären könnte. Zum zweiten soll analysiert werden, inwiefern mittels neuartiger CS-beschleunigter Sequenzen ein Zeitvorteil bei der Bestimmung der kardialen Funktion ermöglicht werden kann.

1.1 Detektion einer kardialen Beteiligung nach COVID-19 Infektion mittels Kardio-MRT

In der gegenwärtigen Literatur gibt es zur kardialen Beteiligung nach COVID-19 Infektion ein heterogenes Spektrum an Publikationen und Ergebnissen. Dies hat mehrere zugrunde liegende Faktoren. Einerseits ist der Verlauf sowie der Schweregrad der Erkrankung zu erwähnen. Hier unterscheiden sich Patientenkohorten nach Hospitalisierungsgrad. So wurden in einigen Publikationen ambulant genesene Patient mit hospitalisierten verglichen [37, 38]. Dabei ist allerdings zu beachten, dass Patienten die stationär im Krankenhaus mit COVID-19 waren, auch öfters einen schwergradigen Verlauf haben [37]. Ein weiterer Faktor der beachtet werden muss, sind die Vorerkrankungen der untersuchten Kohorte. Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil neigen, insbesondere in der akuten Phase, zu schwerwiegenderen Verläufen und haben damit eine höhere Inzidenz einer kardialen Beteiligung [17, 18]. Dies kann sich durch Myokardinfarkte oder auch einer Takotsubo Kardiomyopathie manifestieren. Neben kardiovaskulär vorbelasteten Patienten sind auch Athleten eine häufig untersuchte Gruppe, da diese, insbesondere bei einer aktiven Myokarditis, ein hohes Risiko für einen plötzlichen Herztod oder höhergradige Herzrhythmusstörungen unter Belastung haben [16, 39, 40]. Als weiterer Faktor ist auch das Zeitintervall zwischen Untersuchung und akuter Infektion zu nennen. Insbesondere im Bereich einer akuten COVID-19 Infektion gibt es wenige Berichte, da hierbei das untersuchende Personal einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt wird [41]. Die meisten Publikationen erfassen den Zeitraum zwischen 30 und 60 Tagen nach Infektion [37, 42, 43]. Somit beziehen sich diese Arbeiten nach aktueller Definition auf die Subpopulation mit SCS [22], da die eingeschlossenen Kohorten symptomatisch waren.

Als letzter wichtiger Faktor hinsichtlich der heterogenen Studienlage bei Zustand nach COVID-19 Infektion, ist das gewählte Kardio-MRT Protokoll zu nennen. Durch die Annahme, dass es sich um eine virale Myokarditis handelt, sollten Sequenzen verwendet werden, die sowohl ein myokardiales Ödem nachweisen können als auch eine nicht-ischämische Schädigung des Myokards anhand diffuser und fokaler Fibrosen, entsprechend den aktualisierten Lake-Louise Kriterien [4]. Dabei sollte die Detektion ischämischer Narben, wie bei einem Myokardinfarkt, nicht vernachlässigt werden und die gewählten Sequenzen erlauben meistens auch diese Analyse [44]. Hierbei können zur Detektion von myokardialen Ödemen entweder T2-gewichtete Sequenzen wie STIR (englisch *Short-Tau Inversion Recovery*) oder parametrischen T2-Mapping Sequenzen verwendet werden [4]. Myokardiale Schädigungen können in Form von fokalen Fibrosen und/oder Narben vorliegen. Die Detektion kann dabei mittels parametrischen T1-Mappings sowie durch das ECV als auch mittels sogenannter PSIR (englisch *Phase Sensitive*

Inversion Recovery) Sequenzen, die ein LGE nachweisen, erfolgen. Bei einer Myokarditis lassen sich mittels LGE häufig fokale Narben im subepikardialen Myokard darstellen [45, 46]. Diese sprechen für eine Störung der Zellintegrität, können allerdings keine Auskunft über die Akuität machen. Sollten beide Lake-Louise Kriterien, ein T2- und ein T1-Kriterium, in einem zu einer Myokarditis passenden klinischen Kontext erfüllt sein, kann mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von einer aktiven Myokarditis ausgegangen werden [4].

1.1.1 Bildmorphologische Detektion der akuten und post-akuten kardialen Manifestation nach COVID-19 Infektion mittels Kardio-MRT

In der akuten Phase der Infektion zeigen sich als Nachweis einer kardialen Beteiligung vor allem (Peri-)Myokarditiden [44]. In der Kardio-MRT dominiert hier häufig ein myokardiales Ödem sowie eine subepikardiale Fibrose des Myokards [41]. Dazu lassen sich bei einer Perimyokarditis nach COVID-19 ebenfalls eine Hyperintensität des Perikards nach Kontrastmittelgabe sowie ein Perikarderguss nachweisen [47]. Bezüglich der links- und rechtsventrikulären Funktion gibt es in der Literatur diskrepante Angaben. So berichten einige Studien über eine deutliche Funktionseinschränkung beider Ventrikel im Vergleich zu Kohorten Gesunder, andere Publikationen beschreiben hingegen eine normale biventrikuläre Funktion [37, 42, 48]. Besonders bei älteren Patienten oder solchen mit laborchemischem Nachweis einer myokardialen Schädigung, anhand von N terminal pro brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) oder Troponin, zeigten sich Funktions- als auch Deformationseinschränkungen [43, 49]. T1- und T2-Zeiten wie auch das ECV werden häufig als erhöht angegeben, entsprechend einer akuten Entzündungsreaktion des Myokards [37, 49]. Die angegebene Prävalenz hinsichtlich fokaler Narben variiert in der Literatur zwischen 3 und 30 % [37, 39, 50]. Das Vorhandensein eines LGE ist insofern von Bedeutung, als dass es sich meist persistierend im Vergleich zu einem myokardialen Ödem zeigt. Durch Meta-Analysen hinsichtlich der prognostischen Relevanz fokaler Narben nach stattgehabter Myokarditis ist gezeigt worden, dass das Vorhandensein von Narben eine deutlich schlechtere Prognose für den Patienten birgt [51].

1.1.2 Bildmorphologische Detektion der kardiovaskulären Manifestation bei Post-COVID-19 Syndrom mittels Kardio-MRT

Für die Diagnose eines PCS bedarf es einer Persistenz von Symptomen von mehr als 12 Wochen nach akuter Infektion [22]. Durch diese Definition gibt es hierzu wenige dedizierte Studien, in denen eine Kardio-MRT durchgeführt wurde. In einer der größten Kohorten

mit 346 Patienten wurde eine Kardio-MRT Untersuchung im Median nach 12 Monaten wiederholt [52]. Hier zeigte sich, dass insbesondere Patienten mit persistierenden Beschwerden im Vergleich zu asymptomatischen Patienten erhöhte T2-Zeiten präsentierten [52]. Zusammenfassend interpretierten die Autoren der Studie die Ergebnisse als Hinweise auf eine chronische myokardiale Inflammationsreaktion [52]. Widersprechend dazu zeigte eine andere Studie mit einer kleineren Kohorte (n=41), dass Patienten mit PCS keine Hinweise auf eine myokardiale Inflammation hatten, zu dem unterschieden sich die ventrikulären Funktionsparameter im Vergleich mit Gesunden nicht [53]. In Arbeiten zu Myokarditiden vor der COVID-19 Pandemie zeigen sich insbesondere Marker von fibrotischen Veränderungen, wie T1-Zeiten und ECV, persistierend erhöht [45]. Dies bestätigte sich auch in ersten Studien in Bezug auf eine stattgehabte COVID-19 Infektion bei einem erhöhten ECV, 6 Monate nach akuter Infektion [54]. Wie bereits eingangs erwähnt, sind fokale Myokardfibrosen, nachgewiesen mittels LGE, häufig ein Anzeichen für stattgehabte Myokardschädigung, die auf eine zugrunde liegende Ursache weisen können. So sind subendokardiale Narben häufig im Rahmen eines stattgehabten Myokardinfarktes zusehen, wohingegen subepikardiale Narben eher für eine nicht-ischämische Schädigung, wie zum Beispiel eine Myokarditis, sprechen. Diese Narben dienen nicht nur der Diagnostik, sondern sind auch mit einer schlechteren Prognose verbunden und können darüber hinaus auch mögliches Substrat von Herzrhythmusstörungen sein [55]. Durch die fokale Unterbrechung der Zell-zu-Zell Kontakte im Myokard kann es zu sogenannten Wiedereintrittstachykardien (englisch *Reentry Tachycardia*) kommen. Diese können vom Patienten als Palpitationen wahrgenommen werden. Subtilere Myokardschädigungen wie erhöhte T1-Zeiten und/oder ECV-Erhöhungen können zwar zu Funktionseinschränkungen führen, sind allerdings häufiger als subklinische Befunde zu werten [56]. Unter den am häufigsten geklagten Beschwerden bei PCS sind Dyspnoe und Belastungsintoleranz, teilweise mit Fatigue zu nennen [12, 57]. Um diese auf eine kardiologische Ursache zurückzuführen, können sowohl laborchemische Untersuchungen wie der Nachweis eines erhöhten NT-pro-BNPs, als auch mittels Bildgebung der Nachweis einer eingeschränkten systolischen Funktion und/oder diastolischen Dysfunktion erfolgen. Neben Bestimmung der Funktion kann auch die kardiale Deformation (englisch *Strain*) quantitativ bestimmt werden [58]. Bisher durchgeführte Studien konnten allerdings keine reduzierte links- oder rechtsventrikuläre Funktion bei PCS nachweisen [52, 59]. Andere Studien konnten jedoch 6 Monate nach Infektion bei Patienten eine reduzierte kardiale Deformation detektieren [54].

1.2 Kardiale Funktionsbestimmung mittels Kardio-MRT

Die Kardio-MRT gilt im Bereich der kardiologischen Bildgebung als Referenzstandard hinsichtlich der Funktionsanalyse der Ventrikel und Atrien [60, 61]. Diese beruht auf der hohen zeitlichen und räumlichen Auflösung der verwendeten Sequenzen. Als aktueller Standard gelten sogenannte bSSFP (englisch *balanced steady-state precession*)-Sequenzen mittels denen ein durchgehend bewegtes Bild (englisch *Cine*) erzeugt wird [62]. Hierbei wird für jede Schicht der Herzzyklus über mehrere Schläge aufgenommen. Die Aufnahmen erfolgen entweder mit retrospektivem oder mit prospektivem EKG-Gating [63]. Jeder Phase werden dabei mehrere Aufnahmen zugeordnet. Dieser Vorgang wird dann pro Schicht wiederholt [3, 64]. Im Durchschnitt werden zur gesamten Herzabdeckung 12-14 Schichten benötigt. Da sich nicht nur das Herz durchgehend bewegt, sondern auch das umliegende Lungengewebe, ist es erforderlich, dass die Aufnahmen immer in derselben Position gemacht werden [65]. Hierfür erhält der Patient entsprechende Atemkommandos über die Gegensprechanlage, während er im Scanner liegend positioniert wird. Trotz der Atemanhalten kommt es häufig zu sogenannten Bewegungsartefakten, die eine genaue Interpretation des Bildmaterials nicht zulassen [36]. Dies hat meistens zwei Ursachen. Zum einen sind die Patienten durch ihre kardialen oder respiratorischen Erkrankungen physisch kapazitiver nicht in der Lage die Luft entsprechend lange anzuhalten. Zum anderen erfolgen die Funktionsaufnahmen aufgrund ihrer langen Dauer meist am Ende des Scan-protokolls –ein nicht unerheblicher Patientenanteil zeigt dann bereits physische und daraus resultierend kooperative Defizite zur Berücksichtigung der Atemkommandos. Neuartige, akzelerierte und damit einhergehend kürzere *Compressed Sensing* (CS) Sequenzen sollen helfen, dieses Problem zu bewältigen [2]. Die CS-Technik wurde erstmal 2007 von Lustig et al. Beschrieben [66]. Grundlage der CS-Technik sind dabei die folgenden drei Prinzipien [66]:

1. Inkohärente Unterabtastung des K-Raumes (englisch *Incoherent Sub-sampling*)
2. Verringerung der Aufnahme von Hintergrundrauschen (englisch *Transform Sparsity*)
3. Nicht-lineare iterative Bildrekonstruktion (englisch *non-linear Iterative Reconstruction*)

Jede Bildaufnahme mittels Magnetresonanz Tomographie wird in einem sogenannten K-Raum (englisch *k-Space*) gespeichert [3, 64]. Dieser Datenraum beinhaltet alle nötigen Datenpunkte, um nach Fourier Transformation ein pixelbasiertes Bild wiederzugeben. Die

CS-Technik liest den K-Raum inkohärent und damit in reduzierter Form aus [66]. Danach wird mittels Algorithmen das Hintergrundrauschen verringert, so dass die Bildqualität und der Bildkontrast erhöht werden [66]. Die abschließende iterative Rekonstruktion dient dazu, eine Balance zwischen Datenerhalt beziehungsweise Datenkonsistenz und der Verringerung des Hintergrundrauschens zu schaffen [66]. Somit ist es möglich, entweder eine höhere Auflösung oder eine kürzere Aufnahmezeit zu erhalten. Damit einhergehend sollten die Atemruhelage-Abschnitte kürzer für die Patienten andauern. Wie oben bereits erwähnt, zählt die Aufnahme von Kurzachsenpaketen zu jedem Standardprotokoll, sowohl in der Routine als auch in Studien [67]. Sollten sich auf CS-basierende Sequenzen nicht unterlegen in der Quantifizierung der kardialen Funktion erweisen, könnten diese eingesetzt werden um die Untersuchungszeit in Follow-Up-Studien entsprechend zu verkürzen. Andererseits könnte die gewonnene Zeit für eine genauere Abdeckung des Myokards, zum Beispiel mittels Mapping Sequenzen, genutzt werden [68].

1.3 Zielsetzung der Studien

Insgesamt sollen zwei ineinandergreifende Fragestellungen beantwortet werden. Die erste betrifft Patienten mit persistierenden Symptomen nach COVID-19 Infektion und Impfung und ob diese Kohorten eine myokardiale Schädigung aufweisen [1]. Darüber hinaus soll herausgearbeitet werden, ob es einen Zusammenhang zwischen Symptomen und zugrundeliegender Myokardpathologien gibt [1]. Um eine präzise Myokardcharakterisierung zu erreichen, sollen alle angewandten Techniken im Kardio-MRT mittels durchgeschichteter Kurzachsenpakete das rechts- und linksventrikuläre Myokard komplett abdecken (Post-COVID-19 Studie; „PosCov-Studie“) [1]. Um das in Zukunft bei allen Untersuchungen zu ermöglichen, ist das Ziel der zweiten Fragestellung dieser Arbeit, ob mittels CS-akzelerierter Sequenzen eine schnellere Bildgebung zur kardialen Funktionsbestimmung, welche äquivalent zum derzeitigen Referenzstandard ist, möglich ist (Evaluation of Compressed Sensing Techniques in MRI for the Determination of Cardiac Function Parameters Compared to Established Segmentation Sequences: „ECSPRESS-Studie“) [2].

Zusammenfassend sollen in dieser Dissertation zwei Publikationen dargestellt werden. Daher werden die folgenden Abschnitte Methodik und Ergebnisse jeweils in zwei Unterkapitel gegliedert. In diesen werden die Patientenkohorten und Ergebnisse separat dargestellt.

2 Methodik

2.1 PosCov-Studie

2.1.1 Untersuchtes Kollektiv

In dieser retrospektiv angelegten Studie wurden alle Patienten mit persistierenden Beschwerden nach COVID-19 Infektion oder COVID-19 Impfung, die aufgrund dessen eine Kardio-MRT Untersuchung zwischen August 2020 und November 2021 im Helios Klinikum Berlin-Buch erhalten haben, eingeschlossen. Die Gruppenzuteilung sowie die Charakterisierung des Kollektivs erfolgten dabei aufgrund der vorhandenen Daten in der elektronischen Datenbank sowie zusätzlich anhand der beigelegten Informationen der ambulanten Zuweiser. Insgesamt konnten 162 Patienten identifiziert werden, von denen 111 an COVID-19 erkrankt waren und 51 Patienten mit Zustand nach Impfung (CV). Die Subgruppe nach Infektion wurde zudem anhand der Dauer der Beschwerden entsprechend in SCS (4-12 Wochen) und PCS (>12 Wochen) eingeteilt. Vor der finalen Auswertung wurden insgesamt 14 Patienten in der Gruppe nach COVID-19 Infektion sowie 7 Patienten aus der COVID-19 Impfgruppe ausgeschlossen [1]. Ausschlusskriterien waren schwerere Systemerkrankungen wie Autoimmunerkrankungen mit kardialer Beteiligung, vorbekannte Kardiomyopathien, Tumorerkrankungen mit und ohne Chemotherapie sowie vorbekannte Myokarditiden. Dazu wurden Patienten mit Herzrhythmusstörungen während der Untersuchung sowie bei nicht vollständiger Untersuchung, z.B. aufgrund fehlender Mapping Sequenzen, ausgeschlossen. Um für eine weitere Störvariable zu adjustieren, wurden Patienten, die nach der COVID-19 Infektion geimpft wurden sowie Patienten mit COVID-19 Infektion nach Impfung, ausgeschlossen. Zum Gruppenvergleich wurden zudem 44 gesunde Probanden aus vorherigen Studien miteinbezogen [1, 45, 69].

2.1.2 Kardio-MRT Protokoll

Die Untersuchungen erfolgten im Helios Klinikum Berlin-Buch mit einem 1.5 Tesla Gerät (AvantoFit, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). Nach Lokalisierungs- und Übersichtssequenzen wurden Cine Sequenzen in den langen Achsen im 2-, 3- und 4-Kammerblick sowie ein Langachsenschnitt durch den rechten Ventrikel aufgenommen. Neben T2-gewichteten STIR-Sequenzen in zwei kurzen Achsen erfolgte eine komplette Abdeckung des Myokards in der kurzen Achse ohne Lücke zwischen den einzelnen Schichten mittels T2-Mappings zur Detektion von myokardialen Ödemen. Analog dazu

erfolgte ein T1-Mapping mit Abdeckung des gesamten Myokards in der kurzen Achse zur Detektion von diffusen Fibrosen (Abbildung 1). Für das T1-Mapping wurde eine Aufnahme mit Inlinebewegungskorrektur und modifizierter Look-Locker Inversion Recovery (MOLLI) Sequenz im 5-3-3 Schema angewandt. Das T2-Mapping basierte auf einer Aufnahme mit Inlinebewegungskorrektur und bSSFP-Sequenz. Zusätzlich wurden eine basale und eine mitventrikuläre Schicht mittels eines Prototyps für synthetisches ECV vor und nach Kontrastmittelgabe aufgenommen. Hierbei wird der Hämatokrit, der für die ECV-Bestimmung benötigt wird, aus den Bilddaten ermittelt. Für die Detektion von fokalen Fibrosen wurden 10-15 Minuten nach Kontrastmittelgabe (0,2 mmol/kg Körpergewicht Gadoteridol, Prohance, Bracco Imaging, Konstanz, Deutschland) PSIR-Sequenzen in den langen Achsen sowie einem durchgeschichtetem Kurzachsenpaket, korrespondierend zu den Mappings, aufgenommen. Da alle Aufnahmen während der klinischen Routine erfolgten, wurden Cine Sequenzen in der kurzen Achse zwischen Kontrastmittelgabe und PSIR Aufnahmen durchgeführt [1].

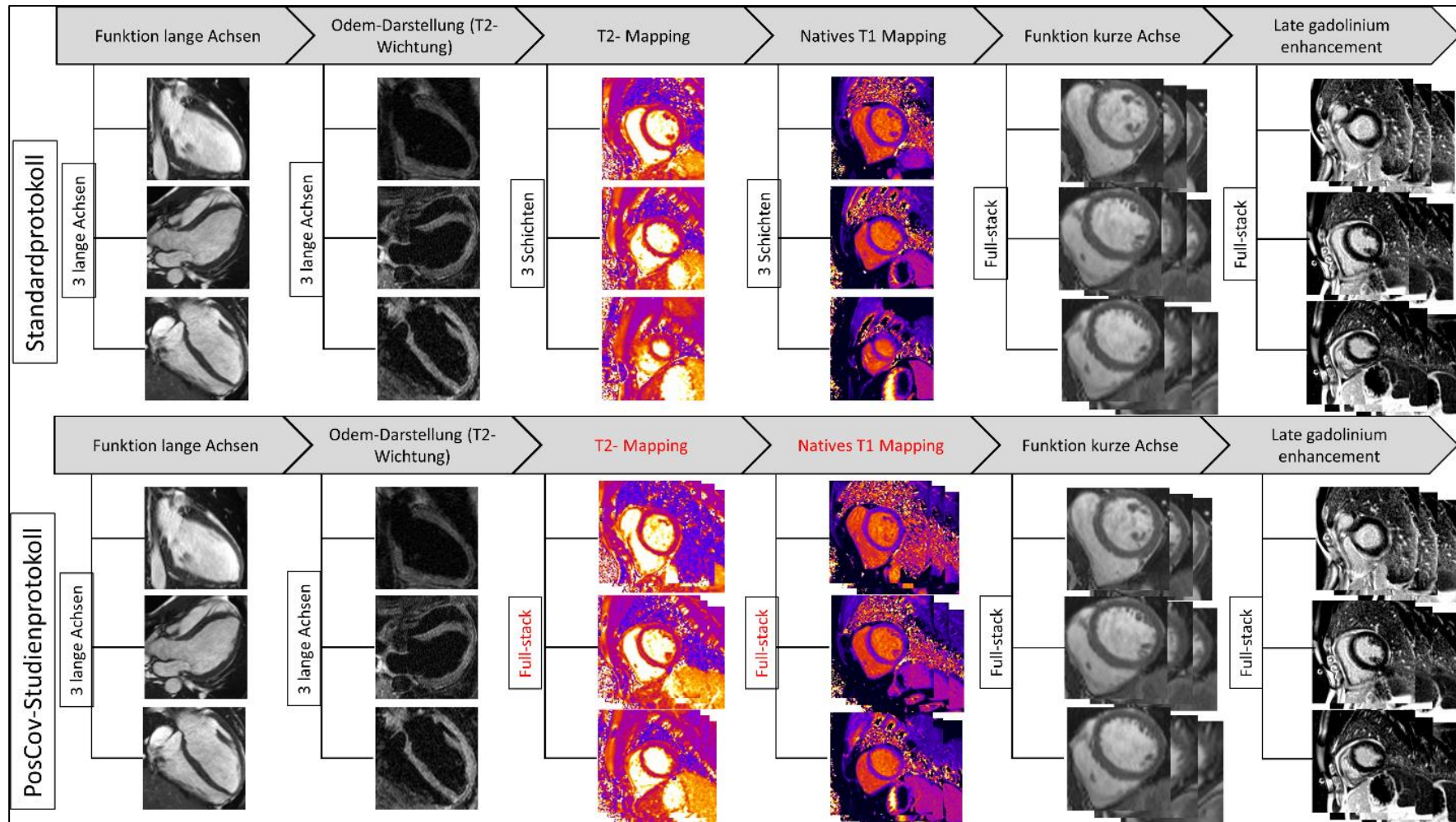


Abbildung 1. Scanprotokoll der PosCov-Studie im Vergleich zu einem Standardprotokoll

Vergleich eines Standardprotokolls bei Myokarditis (obere Reihe) im Vergleich zu dem verwendeten Protokoll in der PosCov-Studie (untere Reihe). Im Gegensatz zu der Aufnahme von drei Schichten im Standardprotokoll, erfolgte eine komplette Abdeckung des linken Ventrikels (englisch *Full-Stack*) mittels T2- und T1-Mappingsequenzen (rot markiert). Eigene Darstellu

2.1.3 Auswertung der Kardio-MRT Daten

Alle Bilddatenanalysen erfolgten mittels dezidiierter Software (CVI⁴² Version 5.13.0, Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Kanada). Die links- und rechtsventrikuläre Funktionsanalyse erfolgte dabei in den kurzen Achsen in der Enddiastole und Endsystole basierend auf aktuellen Empfehlungen [70]. Die beiden Atrien wurden in 2- und 4-Kammerblicken ausgewertet, jeweils mit Konturierung der Vorhofdiastole und -systole [71]. Eine Deformationsanalyse erfolgte mittels Feature Tracking auf Basis der kurzen sowie der langen Achsen. Die T2-gewichteten STIR-Sequenzen wurden sowohl visuell als auch semiquantitativ, mittels Signal-Ratio, analysiert. Um eine Vergleichbarkeit mit der gesunden Kohorte, in der das Mapping in drei dezidierten Schichten aufgenommen wurde, zu ermöglichen, wurden die Kurzachsen Mapping Pakete schichtweise ausgewertet und anschließend auf Basis der Ausstreckung des linken Ventrikels in basale, mittventrikuläre und apikale Schichten unterteilt. Somit konnte ein 16-Segmentmodell, entsprechend dem AHA-Modell, erzeugt werden. Die LGE-Aufnahmen wurden visuell ausgewertet hinsichtlich Vorhandenseins einer Fibrose und/oder Narbe sowie deren Lokalisation. Bei positivem Befund erfolgte eine Quantifizierung. Diese erfolgte dabei mittels 5-Standardabweichungen-Methode (englisch *5-Standarddeviations*) aufgrund der hohen Anzahl nicht-ischämischer Narben [1].

2.1.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Statistics (Version 27.0.0, IBM, Armonk, Vereinigte Staaten) und SAS (Version 9.4, SAS Institute, Cary, Vereinigte Staaten). Kontinuierliche Variablen wurden mittels Medians und Interquartilsabstand angegeben, kategoriale Variablen mittels Häufigkeit und Prozentanteil. Die statistische Analyse erfolgte bei kontinuierlichen Variablen abhängig von der Verteilung mittels ANOVA oder Kruskal-Wallis Test über alle Gruppen. Da die gesamte Analyse exploratorischer Natur war, wurde bei statistisch signifikanten Befunden, definiert als $p < 0,05$, ein paarweiser Vergleich ohne Korrektur durchgeführt. Analog dazu wurden kategoriale Variablen mittels globalen Tests, Chi-Quadrat oder Fischers exaktem Test, untersucht. Bei Signifikanz erfolgte ein paarweiser Vergleich mit entsprechendem Test. Korrelationsanalysen erfolgten

mittels Spearmans Koeffizienten. Um zu analysieren, inwiefern sich die Gruppen bezüglich der globalen und segmentalen Mappingwerte unterscheiden, wurde ein Mixed Modell angewandt [1].

2.2 ECSPRESS-Studie

2.2.1 Untersuchte Kohorte

In dieser Studie wurden 155 Patienten aus der klinischen Routine des Helios Klinikums Berlin-Buch, die sowohl ein Cine Kurzachsenpaket mittels bSSFP-Sequenz als auch mittels CS-Sequenz erhalten hatten, eingeschlossen. Einziges Ausschlusskriterium waren dabei Herzrhythmusstörungen während der Untersuchung [2].

2.2.2 Kardio-MRT Protokoll

Die Untersuchungen erfolgten im Helios Klinikum Berlin-Buch mit einem 1.5 Tesla Gerät (AvantoFit, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). Bei jedem Probanden wurden ein Kurzachsenpaket mittels Referenzsequenz aufgenommen, in diesem Fall eine segmentierte bSSFP-basierte 2D cine Sequenz mit einem Beschleunigungsfaktor von 2, sowie ein Kurzachsenpaket mittels segmentierter 2-shot CS-Sequenz. Beide Sequenzen wurden hintereinander aufgenommen, jeweils mit einer Atemanhalte pro Schicht. Dabei war die Schichtplanung bei beiden Sequenzen idem. Im Vergleich zur Referenzsequenz, welche 11 Herzzyklen pro Schicht benötigt, erfolgte die Bildaufnahme der CS-Sequenz über 3 Herzzyklen. 128 Aufnahmen (82.6%) erfolgten dabei nach Kontrastmittelgabe, entsprechend der klinischen Routine [2].

2.2.3 Auswertung der Kardio-MRT Daten

Alle Bilddatenanalysen erfolgten mittels dezidiert Software (CVI⁴² Version 5.6.2, Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Kanada) durch einen Auswerter. Dabei wurden sowohl links- und rechtsventrikuläre Funktion wie auch die linksventrikuläre Masse bestimmt. Entsprechend den aktuellen Empfehlungen wurden dabei endokardiale und epikardiale Konturen in Enddiastole und Endsystole eingezeichnet [70]. Die Papillarmuskeln wurden in jeder Schicht manuell eingezeichnet und der linksventrikulären Masse zugeordnet. Zur Klassifizierung der Bildqualität wurde eine subjektive, vierstufige Likert Skala verwendet. Zur Objektivierung dieser Ergebnisse erfolgte zudem die Bildbewertung anhand eines standardisierten Bewertungskatalogs [72]. Die Dauer der einzelnen Aufnahmen wurde

dokumentiert, so dass Aussagen bezüglich der Zeitersparnis getroffen werden konnten [2].

2.2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Statistics (Version 27.0.0, IBM, Armonk, Vereinigte Staaten). Alle kontinuierlichen Daten wurden als Mittelwert +/- Standardabweichung sowie 95-% Konfidenzintervall dargestellt. Bei Normalverteilung erfolgte der Vergleich mittels verbundenem T-Test. Ein p Wert $<0,05$ wurde als signifikant angesehen. Eine Korrelationsanalyse erfolgte mit Pearsons Koeffizienten. Zur Äquivalenztestung wurden vordefinierte 95-%-Toleranzbereiche verwendet [73]. Da diese bisher nur für den linken Ventrikel publiziert wurden, erfolgte in dieser Arbeit erstmals eine Erhebung des Toleranzbereichs für den rechten Ventrikel. Kategorische Daten wurden mittels Häufigkeit und Prozentanteil angegeben. Eine Testung auf oben angegebenem Signifikanzniveau erfolgte mittels Wilcoxon Test [2].

3. Ergebnisse

3.1 PosCov-Studie

3.1.1 Untersuchte Kohorte

Insgesamt konnten 141 Patienten in die finale Auswertung einbezogen werden und mit den 44 gesunden Probanden verglichen werden. Die Mehrheit bildeten dabei Frauen 86/141 (61%), allerdings zeigten sich die Geschlechterverhältnisse innerhalb der verschiedenen Gruppen ausgeglichen (SCS 19/34 (56%); PCS 43/63 (68%); CV 21/44 (48%); gesunde Probanden 24/44 (55%); $p=0,18$). Insgesamt waren die SCS (43 Jahre (37-52)) und PCS (52 Jahre (39-58)) Patienten im Schnitt älter als die gesunden Probanden (41 Jahre (28-52)) ($p=0,02$). Die Patienten nach COVID-19 Infektion zeigten mehr Symptome im Vergleich zur CV-Kohorte, insbesondere bezüglich einer Fatigue (SCS 19/34 (56%); PCS 38/63 (60%); CV 14/44 (32%); $p=0,01$), Dyspnoe (SCS 17/34 (50%); PCS 43/63 (68%); CV 16/36 (36%); $p=0,004$) und Palpitationen (SCS 13/34 (38%); PCS 26/63 (41%); CV 8/44 (18%); $p=0,04$). Ein Unterschied hinsichtlich Vorerkrankungen zeigte sich nicht (siehe Tabelle 1) [1].

Tabelle 1. Patientencharakteristika der PosCov-Studie

Parameter	Alle Patienten nach COVID-19 Infektion (n=97)	Subakute COVID-19 (n=34)	Post-COVID-19 (n=63)	COVID-19 Impfung (n=44)	Gesunde Probanden (n=44)	p Wert*
Allgemeine Charakteristika						
Geschlecht (weiblich/männlich)	62/35	19/15	43/20	21/23	24/20	0,18
Alter (Jahre)	48 (38-56)	43 (37-52)	52 (39-58)	43 (32-56)	41 (28-52)	0,02
Größe (cm)	171 (164-180)	173 (166-181)	170 (163-180)	175 (167-182)	173 (168-180)	0,34
Gewicht (kg)	77 (65-86)	75 (67-85)	77 (64-86)	82 (65-97)	70 (63-78)	0,02
Body mass index (kg/m ²)	25.3 (22.9-28.7)	24.9 (22.8-27.5)	25.5 (23.5-29.3)	25.8 (22.7-30.2)	22.9 (21-25.2)	0,001
Zeitintervall zum MRT (Tage)	141 (80-231)	61 (50-76)	180 (124-253)	88 (60-107)	n.v.	<0,001
Symptome						
Fatigue	57 (58%)	19 (56%)	38 (60%)	14 (32%)	n.v.	0,01
Dyspnoe	59 (60%)	17 (50%)	43 (68%)	16 (36%)	n.v.	0,004
Brustschmerz	33 (34%)	13 (38%)	24 (38%)	21 (48%)	n.v.	0,43
Palpitationen	36 (37%)	13 (38%)	26 (41%)	8 (18%)	n.v.	0,04
Komorbiditäten						
Arterielle Hypertonie	27 (28%)	7 (21 %)	20 (32%)	15 (34%)	n.v.	0,34
Diabetes Mellitus	4 (4%)	1 (3%)	3 (5%)	3 (7%)	n.v.	0,79
Hyperlipidämie	8 (8%)	3 (9%)	5 (8%)	4 (9%)	n.v.	0,99
Herzinsuffizienz	1 (1%)	1 (3%)	0 (0%)	2 (5%)	n.v.	0,17
Koronare Herzerkrankung	3 (3%)	2 (6%)	1 (2%)	0 (0%)	n.v.	0,24
Systemerkrankung (mild/moderat)	5 (5%)	1 (3%)	4 (6%)	1 (2%)	n.v.	0,66
Chronische Lungenerkrankung	4 (4%)	2 (6%)	2 (3%)	1 (2%)	n.v.	0,72
Klappenvitien	2 (2%)	1 (3%)	1 (2%)	3 (7%)	n.v.	0,44
Chronische Nierenerkrankung	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	n.v.	0,55

Daten als Median und Interquartilsabstand für kontinuierliche Variablen und als Häufigkeit und Prozent für kategoriale Daten. n.v.=nicht verfügbar. Modifiziert nach Gröschel et al. 2022 (1).

3.1.2 Kardio-MRT Analyse

Hinsichtlich der atrialen und ventrikulären Funktion konnten keine Unterschiede über alle Gruppen hinweg detektiert werden. In der Deformationsanalyse konnte für den globalen radialen sowie den globalen zirkumferentiellen Strain ein Unterschied zwischen den gesunden und den drei Patientenkohorten festgestellt werden ($p=0,004$ und $p=0,005$). In der Differenzierung des Myokardgewebes konnten Unterschiede bei nativen T1- sowie T2-Zeiten detektiert werden. Global zeigten nur die PCS-Patienten erhöhte T1- und erniedrigte T2-Zeiten im Vergleich zu den gesunden Probanden (nativ T1 in ms: 1002 (981-1023) vs. 987 (963-1009); $p=0,046$; T2 in ms 48,8 (47,9-49,8) vs. 50,4 (48,5-51,2); $p=0,03$). Auf Schichtebene zeigte sich diese Unterschiede für basale T1-Schichten ($p=0,04$) sowie basale ($p=0,03$) und mitventrikuläre ($p=0,04$) T2-Schichten zwischen der PCS-Kohorte und den gesunden Probanden. Die CV-Kohorte zeigte zudem ebenfalls basal erhöhte T1-Zeiten im Vergleich zu gesunden Probanden ($p=0,04$). Die ECV-Analyse erbrachte weder global noch schichtweise Unterschiede zwischen den drei Patientenkohorten. Fokale Fibrosen wurden bei 49/141 (34,6%) der Patienten detektiert. Davon waren die meisten nicht-ischämisch (43/49 (88%)). Die häufigsten Lokalisationen waren dabei inferolateral, anterolateral und inferior. Insgesamt zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich aller fokaler Fibrosen (SCS 10/34 (29%); PCS 26/63 (41%); CV 13/44 (30%); $p=0,34$). Allerdings konnten in den Subgruppen nach Infektion signifikant mehr subepikardiale Fibrosen im Vergleich zu der CV-Kohorte detektiert werden (SCS 7/34 (21%); PCS 13/63 (21%) CV 2/44 (5%); $p = < 0,001$). Alle anderen Lokalisationen, darunter intramyokardial ($p=0,104$), im Bereich des RV-Insertionspunktes ($p=0,185$) sowie ischämische, subendokardiale Narben ($p=0,536$), zeigten keinen Unterschied (Abbildung 2). In der LGE-Quantifizierung konnten ebenfalls keine Unterschiede nachgewiesen werden. Ein Korrelationsanalyse zwischen Symptomen und Myokardschäden zeigte keinen Zusammenhang [1].

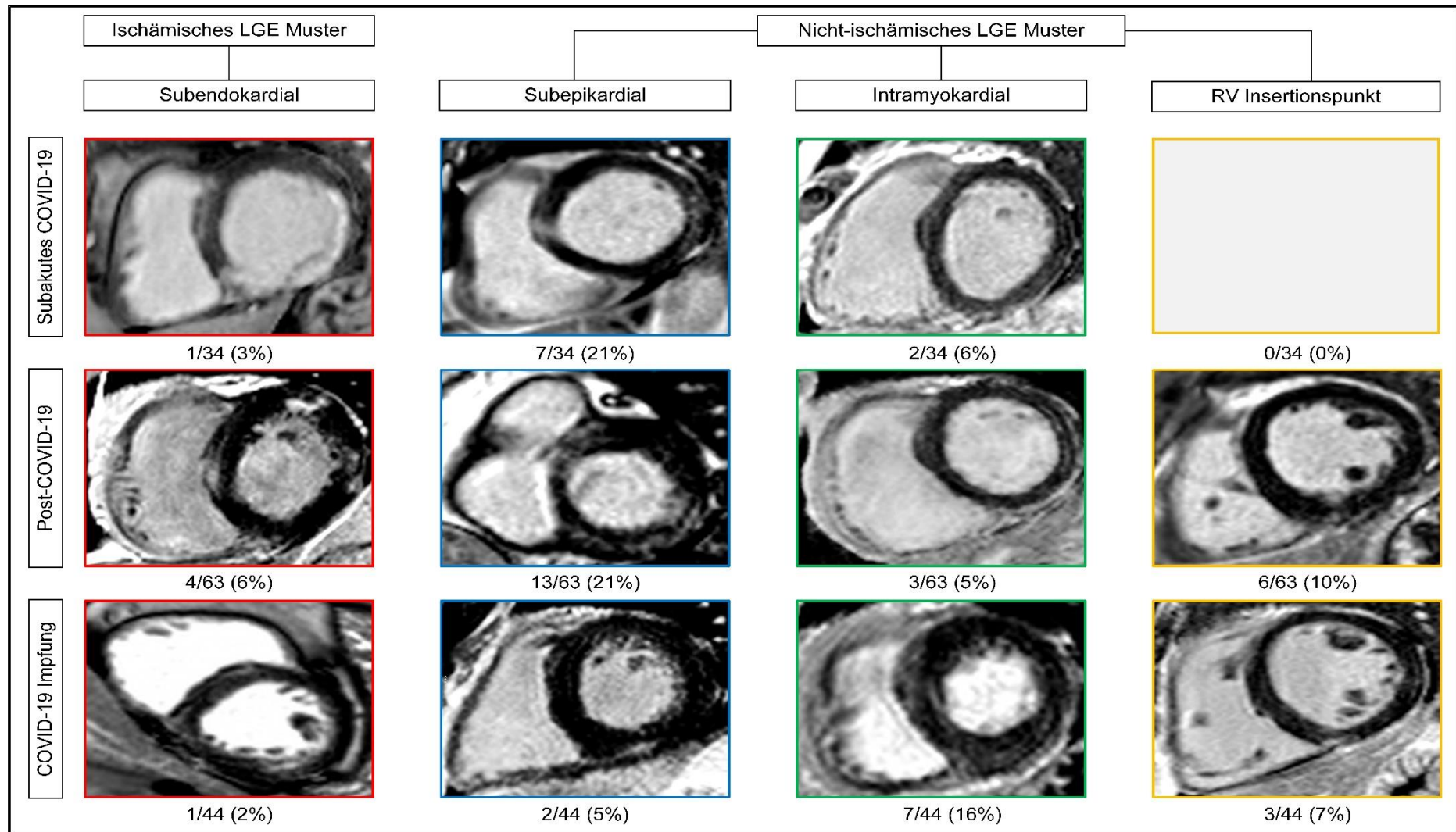


Abbildung 2. Übersicht der fokalen myokardialen Narben und Fibrosen der Subgruppe aus der PosCov-Studie

Angabe der absoluten Häufigkeiten der gefundenen Narben/Fibrosen in den Patientenkohorten der PosCov-Studie. Kurzachsenaufnahmen mittels PSIR-Sequenz. Rote Umrandung = subendokardiale Narben; blaue Umrandung = subepikardiale Narben; grüne Umrandung = intramyokardiale Fibrosen; gelbe Umrandung = RV Insertionspunktfibrosen. Eigene Darstellung.

3.2 ECSPRESS-Studie

3.2.1 Untersuchte Kohorte

Die 155 eingeschlossenen Probanden zeigten ein heterogenes Bild hinsichtlich Indikation zur Kardio-MRT, am häufigsten im Rahmen der Abklärung einer koronaren Herzerkrankung (101/155 (65%)), sowie auch der Komorbiditäten (siehe Tabelle 2). Insgesamt bestand die Kohorte überwiegend aus Männern (94/155 (61%) mit einem Alter 59,9 +/- 14,9 Jahren. Mehr als die Hälfte der Probanden hatte eine gute linksventrikuläre Funktion gemessen an der Ejektionsfraktion (LVEF) (LVEF >50%: 91/155 (59%)). 20 der 155 Patienten (20/155 (13%)) präsentierte eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (LVEF <30%) [2].

Tabelle 2: Patientencharakteristika der ECSPRESS-Studie

Parameter	ECSPRESS-Kohorte (n=155)
Alter (Jahre)	59.9 ± 14.9
Geschlecht (weiblich/männlich)	61/94 (39% / 61%)
Größe (cm)	172.9 ± 9.4
Gewicht (kg)	80.4 ± 16.8
Body mass index (kg/m ²)	26.8 ± 4.8
Körperoberfläche (m ²)	1.9 ± 0.2
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion in %	
>50	91 (59%)
40-50	24 (15%)
30-40	20 (13%)
<30	20 (13%)
Komorbiditäten	
Arterielle Hypertonie	75 (48.4%)
Koronare Herzerkrankung	62 (40%)
Herzinsuffizienz	54 (34.8%)
Diabetes Mellitus	27 (1.4%)
Klappenvitien	31 (20%)
Chronische Nierenerkrankung	20 (12.9%)
Hyperlipidämie	53 (34.2%)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	12 (7.7%)
Kardiomyopathie	16 (10.3%)
Chronische Lungenerkrankung	25 (16.1%)

Daten als Mittelwert und Standardabweichung für kontinuierliche Variablen und als Häufigkeit und Prozent für kategoriale Daten. Modifiziert nach Gröschel et al 2022 (2).

3.2.2 Kardio-MRT Analyse

Im Vergleich der Referenzsequenz und der CS-Sequenz zeigte sich eine gute Übereinstimmung für alle Parameter der kardialen Funktion sowie der linksventrikulären Masse. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich hinsichtlich des links- und rechtsventrikulären Schlagvolumens ($p < 0,001$ und $p = 0,017$), des links- und rechtsventrikulären enddiastolischen Volumens ($p < 0,001$ und $p = 0,001$), sowie der linksventrikulären Masse in der Diastole ($p < 0,001$). Dabei wurde die linksventrikuläre Masse mittels der CS-Sequenz überschätzt, alle anderen Volumina sowie die Ejektionsfraktionen zeigten einen Trend zur Unterschätzung mittels CS-Sequenz. Eine Analyse mittels vordefinierter 95%-Toleranzbereiche zeigte jedoch eine sehr gute Übereinstimmung beider Sequenzen. Das 95%-Konfidenzintervall der Differenz lag bei allen Parametern innerhalb des vordefinierten Toleranzbereiches. Die Korrelationsanalyse zeigte ebenfalls eine sehr gute Übereinstimmung mit einem Pearsons Koeffizienten $r > 0,978$. Diese Ergebnisse zeigten sich auch nach Aufteilung in Aufnahmen vor und nach Kontrastmittelgabe. Die objektive Bewertung der Bildqualität anhand des modifizierten Bewertungskatalogs zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Sequenzen ($p = 0,174$) (Abbildung 3). Die subjektive Analyse der Bildqualität anhand der Likert Skala zeigte hingegen einen signifikanten Unterschied mit einem schlechteren Abschneiden der CS-Sequenz (median Likert Skala für subjektive Bildqualität bSSFP 4 vs. CS 3; $p < 0,001$). Insgesamt kam es jedoch zu keinem Verlust von Aufnahmen, da insgesamt nur zwei Untersuchungen mit nicht-diagnostischer Qualität vorlagen: eine mit der Referenzsequenz und sowie eine mit der CS-Sequenz. Die Dauer der Bildakquise mittels CS-Sequenz war deutlich kürzer mit einer mittleren Dauer von 178 Sekunden (± 36 Sekunden) im Vergleich zu der Referenzsequenz (313 Sekunden (± 65 Sekunden) ($p < 0,001$).

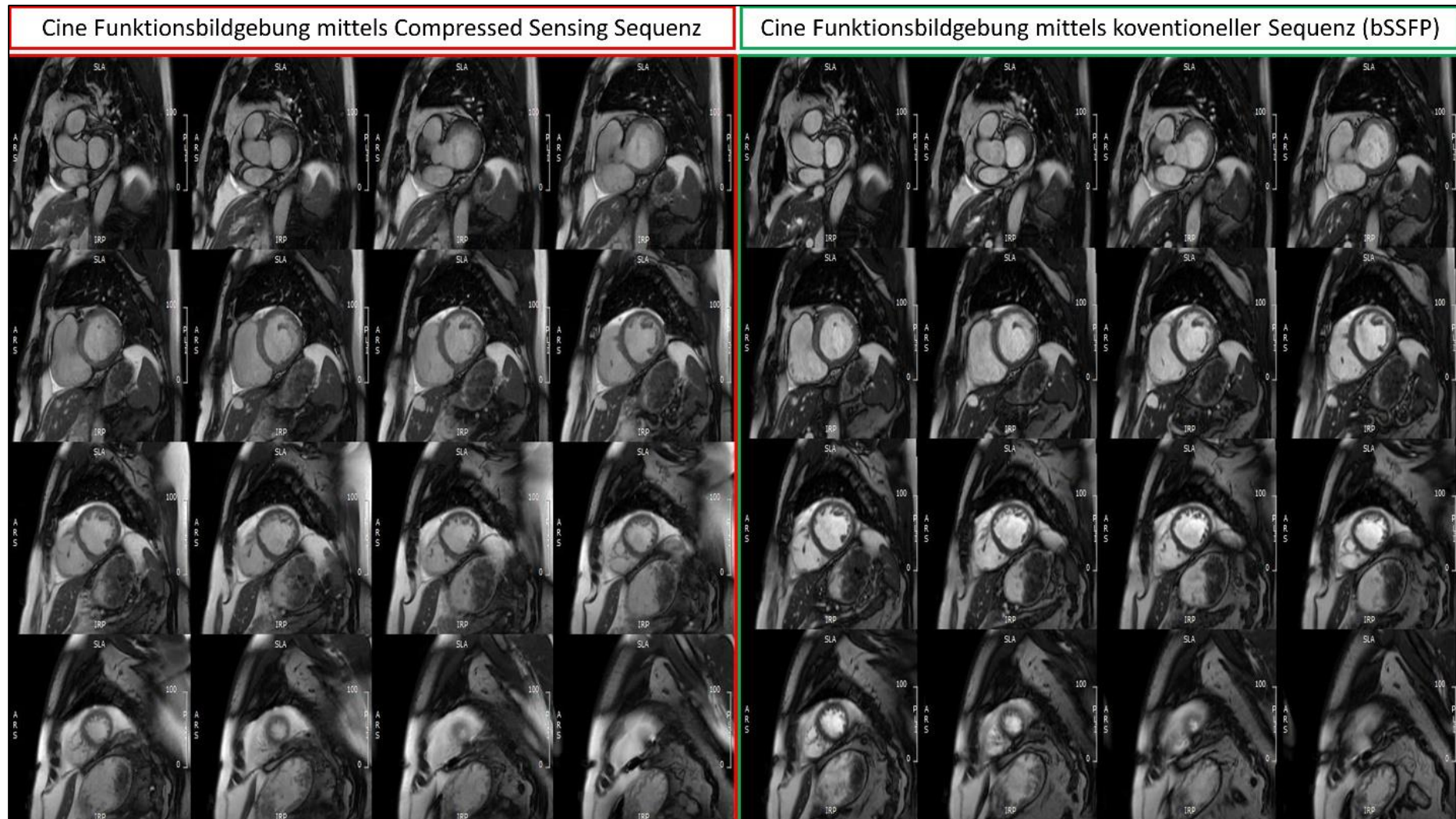


Abbildung 3. Kurzachsenaufnahmen des linken und rechten Ventrikels mittels CS-Sequenz und bSSFP-Sequenz

Dargestellt sind die Kurzachsenaufnahmen eines Patienten mittels Compressed Sensing (CS) Sequenz (linke Bildseite, rot markiert) und der Referenzmethode basierend auf einer balanced steady-state free precession (bSSFP)-Sequenz. Eigene Darstellung.

4. Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Mit der Kardio-MRT als bildgebendes Verfahren im Vordergrund dieser Arbeit konnten beide Fragestellungen beantwortet werden. In den untersuchten Kohorten der PosCov-Studie zeigten sich keine Hinweise auf eine eingeschränkte Funktion und keine Hinweise auf eine myokardiale Inflammation, ermittelt anhand von qualitativen wie auch quantitativen Methoden zur Bestimmung der T2-Zeit im Myokard. Signifikante Unterschiede zeigten sich jedoch hinsichtlich diffuser und fokaler Fibrosen. Patienten mit PCS zeigten als einzige Gruppe im Vergleich zu gesunden Probanden vermehrte diffuse Fibrose anhand der erhöhten nativen T1-Zeiten, sowie im Vergleich zu der CV-Kohorte vermehrte fokale subepikardiale Fibrosen. Für die SCS-Kohorte waren allein vermehrte fokale subepikardiale Fibrosen, im Vergleich zur CV-Kohorte, nachweisbar. Damit lassen sich nach COVID-19 Infektion im Vergleich zu einer Impfung vermehrt Hinweise auf fokale myokardiale Schädigungen nachweisen, jedoch sind die persistierenden Beschwerden dadurch allein nicht erklärbar. Die detektierten diffusen fibrotischen Prozesse in der PCS-Gruppe können als Hinweis auf einen chronischen Umbauprozess gewertet werden, jedoch sind größere multizentrische Studien mit Follow-Up erforderlich, um dies präzise nachweisen zu können [1].

Für mögliche Follow-Up Studien wäre der Einsatz von CS-Sequenzen zur Funktionsbestimmung ideal, da diese eine schnellere Bildgebung ermöglichen, dabei äquivalente Ergebnisse im Vergleich zu Referenzsequenzen liefern und zu keinem Verlust durch nicht-diagnostische Untersuchungen führen [2].

4.2 Interpretation der Ergebnisse und Einbettung in den aktuellen Forschungsstand

In Folge der COVID-19 Pandemie konnte eine exponentielle Zunahme an thematisch assoziierten Publikationen zu diesem Thema beobachtet werden, diese waren jedoch häufig mit kleinen Endzahlen vergesellschaftet. So ist eine hohe Dichte an Publikationen zum Thema COVID-19 und assoziierten myokardialen Schädigungen mit heterogenen Ergebnissen, wie eingangs beschrieben, vorhanden. Als wahrscheinlichstes pathologisches Korrelat wird eine akute Myokarditis angenommen [44]. Bei der „klassischen“ viralen Myokarditis basiert die Diagnose auf den revidierten Lake-Louise Kriterien anhand

von T1- und T2-gewichteten Kategorien [4]. In Studien mit Follow-Up von Patienten mit viraler Myokarditis zeigt sich, dass nach 6 Monaten T2-Zeiten deutlich reduziert sind. Dies kann als Hinweis auf eine Abnahme des Ödems im Rahmen der akuten Inflammation gewertet werden [45]. Ähnliche Zusammenhänge wurden auch für das ECV beschrieben [45]. Interessanterweise bleiben T1-Zeiten, als Hinweis auf einen chronischen Umbauprozess mit ausgeprägter interstitieller Fibrose langfristig erhöht [45]. Dies zeigt sich auch in der PCS-Kohorte mit normwertigen T2- und, im Vergleich zu Gesunden, erhöhten T1-Zeiten [1]. Kravchenko et al. berichten ähnliche Ergebnisse in einer Kohorte von nicht hospitalisierten Patienten 103 Tage nach COVID-19 Infektion mit persistierenden Beschwerden [53]. Weder T1- noch T2-Zeiten zeigten sich erhöht [53]. Die Ergebnisse des Hamburg City Health Study COVID Programme mit 443 eingeschlossenen Patienten nach akuter COVID-19 Infektion und Untersuchung mittels Kardio-MRT nach 9,6 Monaten, zeigten ebenfalls keinen Unterschied zwischen der Patientenkohorte und gesunden Probanden [59]. Allerdings wurde nicht angegeben, ob die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung beschwerdefrei waren [59]. Im Gegensatz dazu konnten Puntmann et al. bei 346 Patienten mit persistierenden Beschwerden nach COVID-19 Infektion Hinweise auf eine chronische myokardiale Inflammation finden [52]. Dies beruht auf dem Vergleich von T2- und T1-Zeiten zwischen Erkrankten und gesunden Probanden [52]. Insgesamt zeigt sich eine Differenz von 2,1 ms für T2-Zeiten und 26 ms für T1-Zeiten [52]. Im Vergleich dazu lagen die Unterschiede zwischen PCS und Gesunden in der hier vorliegenden Studie bei 15 ms für T1 und 2,2 ms für T2 (mit höheren Werten bei den Gesunden, siehe folgende Diskussion) [1]. Bei lokalen Referenzwerten von 54 ms für T2 und 1037 ms Sekunden für T1, lässt sich daran ablesen, dass die Unterschiede trotz statistischer Signifikanz sehr klein sind [1]. Diese Unterschiede fallen dazu in einen prä-definierten Toleranzbereich eines erfahrenen Auswerters [73]. Zusammengefasst müssen die Ergebnisse in multizentrischen Arbeiten verifiziert und validiert werden, bevor eine abschließende Bewertung und Klassifizierung der pathophysiologischen Prozesse vorgenommen werden kann.

Die in unserer Studie ermittelten Ergebnisse sollten auch in Anbetracht weiterer Störfaktoren diskutiert werden. So sind sowohl der Altersunterschied zwischen PCS und Gesunden als mögliche Ursache in Betracht zu ziehen, wie auch Gewicht und Komorbiditäten [1, 74, 75]. Diese Störfaktoren können zum Beispiel zu erhöhten T1-Zeiten führen. Die beschriebenen Unterschiede für T2-Zeiten mit erhöhten Werten bei Gesunden lässt sich

ebenfalls als Intraobserver-Unterschied einordnen [73]. Eine pathologische Herleitung der Ergebnisse könnte durch eine niedrigere myokardiale Oxygenierung bei Patienten nach COVID-19 gegeben sein [76]. Hier wären größere Studien wünschenswert die sich innovativer Techniken, wie BOLD (englisch *Blood Oxygen Delivery*), bedienen [77]. Mittels BOLD-Technik können quantitative Aussagen zu Versorgung des Myokards mit Sauerstoff getroffen werden, ohne Hinzunahme von Kontrastmitteln oder Stressmedikamenten. Somit können Missverhältnisse zwischen Sauerstoffbedarf- und -verbrauch detektiert werden. Neben den erhöhten T1-Zeiten bei der PCS-Kohorte konnten wir im Vergleich zu der CV-Kohorte vermehrt fokale Narben mittels LGE finden [1]. Dabei deckt sich die Häufigkeit von fokalen subepikardialen Narben in unseren SCS- (21%) und PCS-Kohorten (21%), mit denen in der Literatur angegebenen Inzidenzen [1, 37, 50]. Beim Vergleich der Kohorten nach COVID-19 Infektion und Impfung hinsichtlich myokardialer Veränderungen sollte allerdings auch berücksichtigt werden, dass das Risiko einer Myokarditis nach Impfung laut aktueller Zahlen um das 6-fache niedriger als nach Infektion ist [78]. Interessanterweise gab es jedoch hinsichtlich der Gesamtanzahl fokaler Narben keinen Unterschied zwischen den einzelnen Subgruppen [1]. An dieser Stelle sollten ebenfalls die Komorbiditäten als mögliche Störfaktoren angefügt werden. Der globale radiale und zirkumferentielle Strain zeigten sich bei allen Patientenkohorten im Vergleich zu Gesunden reduziert [1]. Wang et al. konnten bei Patienten drei Monate nach COVID-19 Infektion ebenfalls einen reduzierten linksventrikulären globalen zirkumferentiellen Strain nachweisen [79]. In derselben Studie zeigte sich zudem ein reduzierter rechtsventrikulärer Strain, dies könnte als Anhalt für eine vermehrte Belastung des rechten Ventrikels durch pulmonale Umbauprozesse gewertet werden [79]. Die Ergebnisse suggerieren, dass trotz erhaltener globaler biventrikulärer Funktion eine Störung der myokardialen Funktion vorliegt [1]. Hieraus ergeben sich mögliche quantitative Funktionsparameter für Follow-Up-Studien. Allerdings sollte erwähnt werden, dass in der hier vorliegenden Studie nach Ausschluss von Patienten mit fokalen Narben kein Unterschied zwischen gesunden Probanden und den Patientenkohorten hinsichtlich der kardialen Deformation bestand [1]. Somit ist nicht eindeutig nachzuweisen, ob der reduzierte globale radiale und zirkumferentielle Strain allein durch die fokale chronische Ersatzfibrose (englisch *Replacement Fibrosis*) verursacht wird oder ob auch diffuse Prozesse im Myokard eine Rolle spielen. Die PosCov-Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen Symptomen und Myokardschädigungen nachweisen [1]. Dies gilt für quantitative Marker wie auch qualitative. Damit

bleibt die Frage offen, inwiefern die geschilderten Beschwerden, wie Dyspnoe, pektanginöse Beschwerden oder Palpitationen, eine kardiale pathophysiologische Ursache haben. Um dies weiter zu evaluieren, braucht es Follow-Up-Studien, insbesondere bei Patienten mit pathologischen Auffälligkeiten in der Ausgangsuntersuchung.

Durch die ECSPRESS-Studie konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von CS-Sequenzen eine schnellere Bildgebung zur Funktionsanalyse ermöglicht [2]. Hierbei wäre ein möglicher Einsatz jener bei Follow-Up Untersuchungen oder in längeren Untersuchungsprotokollen, entsprechend dem in der PosCov-Studie verwendeten [1]. Zudem lassen sich mittels CS-Sequenzen auch Strukturen mit dünnen Wänden, wie z.B. den rechten Ventrikel, adäquat auswerten [2]. Dies ist insbesondere von Bedeutung bei Pathologien mit Einbeziehung der Lungen, wie zum Beispiel bei COVID-19, oder auch bei kongenitalen Vitien, hier besonders bei Kindern [80–82]. Neben Kindern könnten ebenfalls Patienten mit eingeschränkter Möglichkeit des Atemanhaltens von der verkürzten Untersuchungszeit profitieren [83]. Häufig sind dies Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion und dilatierten Herzen. Bei dilatierten Ventrikeln ist die CS-Sequenz besonders von Vorteil, da mehr Schichten zur Abdeckung notwendig sind und somit die Zeitersparnis ausgeprägter ist [2]. In der Kohorte von Patienten mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (LVEF <30%) konnten keine Unterschiede hinsichtlich Funktionsbestimmung mittels Referenzsequenzen und CS-Sequenz festgestellt werden [2]. Diese Ergebnisse stehen im Einklang zu vorherigen Studien. So konnten Longère et al. bei Vergleich von Referenzsequenzen und CS-Sequenzen keinen Unterschied zwischen links- und rechtsventrikulärer Funktion detektieren [84]. In dieser Arbeit erfolgte zudem ein Vergleich der Kantenschärfe mittels Intensitätsprofil [84]. Hier fielen keine Unterschiede zwischen den beiden Sequenzen ins Gewicht [84]. Dazu passend konnten keine Unterschiede zwischen subjektiver Bildqualität detektiert werden [84]. Dies steht im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, bei denen die Referenzsequenz subjektiv besser bewertet wurde [2]. Allerdings ließen sich diese Ergebnisse nicht objektivieren [2]. Zur weiteren Reduktion von Aufnahmezeiten könnten mehrere Schichten in einer Atemanhaltephase aufgenommen werden. Dies sollte in zukünftigen Studien ermittelt werden.

4.3 Stärken und Schwächen der Studien

Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung konnten viele Störfaktoren nur teilweise in Betracht gezogen werden. So ließen sich in der PosCov-Studie keine vollständigen Medikamentenanamnesen sowie komplementäre Laboruntersuchungen erheben [1]. Zudem ist die Selektion durch das Studiendesign zu erwähnen. Es wurden nur symptomatische Patienten eingeschlossen [1]. Damit müssen die Ergebnisse im Kontext dieser relevanten Schwächen diskutiert werden. Insbesondere eine Übertragung auf asymptomatische Patienten nach COVID-19 Infektion kann damit nicht vorgenommen werden. Allerdings sollten auch die Stärken der Studie erwähnt werden, insbesondere das detaillierte Studienprotokoll mit einer kompletten Abdeckung des Ventrikels durch parametrische Mappingsequenzen sowie die Auswertung [1]. Durch etablierte und standardisierte Nachbearbeitungsverfahren (englisch *post-processing Standard Operating Procedures (SOP)*) in der Arbeitsgruppe erfolgte die Auswertung der Kardio-MRT Untersuchungen einheitlich mit vordefinierten Qualitätsanalysen basierend auf aktuellen Empfehlungen der Gesellschaft für kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (englisch *Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR)*) [70]. Durch den Ausschluss von fokalen Fibrosen und Artefakten in den Mappingaufnahmen spiegeln die Ergebnisse die zugrunde liegende Myokardkomponenten wider [1]. Als weiteres Qualitätskriterium der Auswertung sollen die niedrigen Interobserverdifferenzen angegeben werden [1]. Zuletzt sollte auch erwähnt werden, dass akut schwererkrankte Patienten ausgeschlossen wurden. Dies erleichtert die Vergleichbarkeit zwischen den Kohorten in dieser Studie und anderen Publikationen.

Die Limitationen des retrospektiven Studiendesigns kamen auch bei der ECSPRESS-Studie zum Tragen, wenn auch zu einem geringeren Anteil, da es sich um einen Sequenzvergleich handelt [2].

4.4 Ausblick auf künftige Forschungsvorhaben

Wie in der hier vorliegenden Arbeit beschrieben, ist die Datenlage hinsichtlich langfristiger myokardialer Schädigungen gegenwärtig in wenigen Studien beschrieben und dort wurden teils sehr heterogene Ergebnisse veröffentlicht. Aktuell dauert eine Follow-Up-Studie in unserer Arbeitsgruppe zu Patienten mit PCS und Auffälligkeiten in der Ausgangsuntersuchung an. Erste Ergebnisse, die auf dem *SCMR 2023* Kongress (San Diego) präsentiert wurden, weisen darauf hin, dass insbesondere fibrotische Veränderungen, detektiert

anhand von T1 und LGE, persistieren. Alleinige Deformationsparameter wie radialer und zirkumferentieller Strain zeigten eine signifikante Besserung. Hier bleibt abzuwarten, ob sich diese Parameter auch in längerfristigen Verlaufskontrollen als stabile Indikatoren einer Besserung erweisen.

Durch die ständig voranschreitende Entwicklung der Kardio-MRT und der verwendeten Sequenzen bleibt ein Dilemma hinsichtlich Aufnahmezeit und damit auch Kosten bestehen. Somit ist die Inklusion von schnellen Sequenzen in aktuelle Protokolle umso wünschenswerter [85]. Nicht nur die Bildaquirierung stellt sich als zeitintensiv dar, auch die Auswertung benötigt ihrerseits Zeit. Hier bieten sich automatische Segmentierungen von Bilddaten mittels künstlicher Intelligenz (englisch *Artificial Intelligence (AI)*) an. Erste Ergebnisse einer solchen U-Net basierten AI konnten auf dem SCMR 2022 Kongress (London) vorgestellt werden. Neben selbsterstellten Segmentierungsalgorithmen sollen auch kommerziell verfügbare AI-basierte Produkte vermehrt Anwendung finden. Dies könnten insbesondere bei Deformationsanalysen von Nutzen sein, da eben jene im Gegensatz zu der normalen Funktionsanalyse, spezielle Anforderungen, zum Beispiel bezüglich dem Ausschluss von Schichten, vorweist [58].

Literaturverzeichnis

1. Gröschel J, Bhojroo Y, Blaszczyk E, Trauzeddel RF, Viezzer D, Saad H, Fenski M, Schulz-Menger J (2022) Different Impacts on the Heart After COVID-19 Infection and Vaccination: Insights From Cardiovascular Magnetic Resonance. *Front Cardiovasc Med* 9:916922. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.916922>
2. Gröschel J, Ammann C, Zange L, Viezzer D, Forman C, Schmidt M, Blaszczyk E, Schulz-Menger J (2022) Fast acquisition of left and right ventricular function parameters applying cardiovascular magnetic resonance in clinical routine - validation of a 2-shot compressed sensing cine sequence. *Scand Cardiovasc J SCJ* 56:266–275. <https://doi.org/10.1080/14017431.2022.2099010>
3. Ridgway JP (2010) Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *J Cardiovasc Magn Reson* 12:71. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-71>
4. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG (2018) Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol* 72:3158–3176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>
5. von Knobelsdorff F (2021) Entwicklung kardiovaskuläre Medizin 2020: Kardiale Magnetresonanztomographie. *Kardiologie* 15:147–152. <https://doi.org/10.1007/s12181-021-00465-w>
6. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, Cardinale D, Cordoba R, Cosyns B, Cutter DJ, de Azambuja E, de Boer RA, Dent SF, Farmakis D, Gevaert SA, Gorog DA, Herrmann J, Lenihan D, Moslehi J, Moura B, Salinger SS, Stephens R, Suter TM, Szmit S, Tamargo J, Thavendiranathan P, Tocchetti CG, van der Meer P, van der Pal HJH, ESC Scientific Document Group, Lancellotti P, Thuny F, Abdelhamid M, Aboyans V, Aleman B, Alexandre J, Barac A, Borger MA, Casado-Arroyo R, Cautela J, Čelutkienė J, Cikes M, Cohen-Solal A, Dhiman K, Ederhy S, Edvardsen T, Fauchier L, Fradley M, Grapsa J, Halvorsen S, Heuser M, Humbert M, Jaarsma T, Kahan T, Konradi A, Koskinas KC, Kotecha D, Ky B, Landmesser U, Lewis BS, Linhart A, Lip GYH, Løchen M-L, Malaczynska-Rajpold K, Metra M, Mindham R, Moonen M, Neilan TG, Nielsen JC, Petronio A-S, Prescott E, Rakisheva A, Salem J-E, Savarese G, Sitges M, Ten Berg J, Touyz RM, Tycinska A, Wilhelm M, Zamorano JL (2022) 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 43:4229–4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
7. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagres N, de Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstrael A, Volterrani M, ESC Scientific Document Group, Cikes M, Kirchhof P, Abdelhamid M, Aboyans V, Arbelo E, Arribas F, Asteggiano R, Basso C, Bauer A, Bertaglia E, Biering-Sørensen T, Blomström-Lundqvist C, Borger MA, Čelutkienė J, Cosyns B, Falk V, Fauchier L, Gorenek B, Halvorsen S, Hatala R,

- Heidbuchel H, Kaab S, Konradi A, Koskinas KC, Kotecha D, Landmesser U, Lewis BS, Linhart A, Løchen M-L, Lund LH, Metzner A, Mindham R, Nielsen JC, Norekvål TM, Patten M, Prescott E, Rakisheva A, Remme CA, Roca-Luque I, Sarkozy A, Scherr D, Sitges M, Touyz RM, Van Mieghem N, Velagic V, Viskin S, Volders PGA (2022) 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 43:3997–4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach 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) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42:3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
 9. Sachs JD, Karim SSA, Akinin L, Allen J, Brosbøl K, Colombo F, Barron GC, Espinosa MF, Gaspar V, Gaviria A, Haines A, Hotez PJ, Koundouri P, Bascuñán FL, Lee J-K, Pate MA, Ramos G, Reddy KS, Serageldin I, Thwaites J, Vike-Freiberga V, Wang C, Were MK, Xue L, Bahadur C, Bottazzi ME, Bullen C, Laryea-Adjei G, Amor YB, Karadag O, Lafortune G, Torres E, Barredo L, Bartels JGE, Joshi N, Hellard M, Huynh UK, Khandelwal S, Lazarus JV, Michie S (2022) The Lancet Commission on lessons for the future from the COVID-19 pandemic. *Lancet Lond Engl* 400:1224–1280. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01585-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01585-9)
 10. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, Bikdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer MS, Nordvig AS, Accili D, Bathon JM, Mohan S, Bauer KA, Leon MB, Krumholz HM, Uriel N, Mehra MR, Elkind MSV, Stone GW, Schwartz A, Ho DD, Bilezikian JP, Landry DW (2020) Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 26:1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
 11. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si H-R, Zhu Y, Li B, Huang C-L, Chen H-D, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang R-D, Liu M-Q, Chen Y, Shen X-R, Wang X, Zheng X-S, Zhao K, Chen Q-J, Deng F, Liu L-L, Yan B, Zhan F-X, Wang Y-Y, Xiao G-F, Shi Z-L (2020) A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579:270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
 12. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, Luo J, Huang Z, Tu S, Zhao Y, Chen L, Xu D, Li Y, Li C, Peng L, Li Y, Xie W, Cui D, Shang L, Fan G, Xu J, Wang G, Wang Y, Zhong J, Wang C, Wang J, Zhang D, Cao B (2021) 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet Lond Engl* 397:220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
 13. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D, Andreini D, Ferrante G, Ancona M, Metra M, Curello S, Maffeo D, Pero G, Cacucci M, Assanelli E, Bellini B, Russo F, Ielasi A, Tespili M, Danzi GB, Vandoni P, Bollati M, Barbieri L, Oreglia J, Lettieri C, Cremonesi A, Carugo S, Reimers B, Condorelli G, Chieffo A (2020) ST-Elevation Myocardial

- Infarction in Patients With COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes. *Circulation* 141:2113–2116. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525>
14. Moady G, Atar S (2021) Takotsubo Syndrome During the COVID-19 Pandemic: State-of-the-Art Review. *CJC Open* 3:1249–1256. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.05.011>
 15. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, Cooper LT, Chahal CAA (2020) Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* 17:1463–1471. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>
 16. Daniels CJ, Rajpal S, Greenshields JT, Rosenthal GL, Chung EH, Terrin M, Jeudy J, Mattson SE, Law IH, Borchers J, Kovacs R, Kovan J, Rifat SF, Albrecht J, Bento AI, Albers L, Bernhardt D, Day C, Hecht S, Hipskind A, Mjaanes J, Olson D, Rooks YL, Somers EC, Tong MS, Wisinski J, Womack J, Esopenko C, Kratochvil CJ, Rink LD, Big Ten COVID-19 Cardiac Registry Investigators (2021) Prevalence of Clinical and Subclinical Myocarditis in Competitive Athletes With Recent SARS-CoV-2 Infection: Results From the Big Ten COVID-19 Cardiac Registry. *JAMA Cardiol* 6:1078–1087. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.2065>
 17. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y (2020) Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 8:475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
 18. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC (2020) COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol* 17:543–558. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9>
 19. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, Neil D, Hofer IE, Fragiadaki M, Waltenberger J, Weber C, Bochaton-Piallat M-L, Bäck M (2020) Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res* 116:2177–2184. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>
 20. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, Hare JM, Heidecker B, Heymans S, Hübner N, Kelle S, Klingel K, Maatz H, Parwani AS, Spillmann F, Starling RC, Tsutsui H, Seferovic P, Van Linthout S (2021) Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol* 18:169–193. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435-x>
 21. Petrovic V, Radenkovic D, Radenkovic G, Djordjevic V, Banach M (2020) Pathophysiology of Cardiovascular Complications in COVID-19. *Front Physiol* 11:575600. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.575600>
 22. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehrawat TS, Ahluwalia N, Bikdeli B, Dietz D, Der-Nigoghossian C, Liyanage-Don N, Rosner GF, Bernstein EJ, Mohan S, Beckley AA, Seres DS, Choueiri TK, Uriel N, Ausiello JC, Accilli D, Freedberg DE, Baldwin M,

- Schwartz A, Brodie D, Garcia CK, Elkind MSV, Connors JM, Bilezikian JP, Landry DW, Wan EY (2021) Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 27:601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
23. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, Cho A, Jankovic M, Schaefer-Babajew D, Oliveira TY, Cipolla M, Viant C, Barnes CO, Bram Y, Breton G, Hägglöf T, Mendoza P, Hurley A, Turroja M, Gordon K, Millard KG, Ramos V, Schmidt F, Weisblum Y, Jha D, Tankelevich M, Martinez-Delgado G, Yee J, Patel R, Dizon J, Unson-O'Brien C, Shmeliovich I, Robbiani DF, Zhao Z, Gazumyan A, Schwartz RE, Hatziioannou T, Bjorkman PJ, Mehandru S, Bieniasz PD, Caskey M, Nussenzweig MC (2021) Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* 591:639–644. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03207-w>
24. Yong SJ (2021) Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis Lond Engl* 53:737–754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
25. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Hanitsch LG, Zoller T, Steinbeis F, Haffke M, Rudolf G, Heidecker B, Bobbert T, Spranger J, Volk HD, Skurk C, Konietschke F, Paul F, Behrends U, Bellmann-Strobl J, Scheibenbogen C (2022) A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nat Commun* 13:5104. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32507-6>
26. Haffke M, Freitag H, Rudolf G, Seifert M, Doehner W, Scherbakov N, Hanitsch L, Wittke K, Bauer S, Konietschke F, Paul F, Bellmann-Strobl J, Kedor C, Scheibenbogen C, Sotzny F (2022) Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med* 20:138. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03346-2>
27. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC, C4591001 Clinical Trial Group (2020) Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 383:2603–2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
28. Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, Sproule S, Robb ML, Corey L, Neuzil KM, Hahn W, Hunt J, Mulligan MJ, McEvoy C, DeJesus E, Hassman M, Little SJ, Pahud BA, Durbin A, Pickrell P, Daar ES, Bush L, Solis J, Carr QO, Oyedele T, Buchbinder S, Cowden J, Vargas SL, Guerreros Benavides A, Call R, Keefer MC, Kirkpatrick BD, Pullman J, Tong T, Brewinski Isaacs M, Benkeser D, Janes HE, Nason MC, Green JA, Kelly EJ, Maaske J, Mueller N, Shoemaker K, Takas T, Marshall RP, Pangalos MN, Villafana T, Gonzalez-Lopez A, AstraZeneca AZD1222 Clinical Study Group (2021) Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 385:2348–2360. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105290>
29. Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, Aviv Y, Grinberg T, Auster O, Dagan N, Balicer RD, Kornowski R (2021) Myocarditis after Covid-19 Vaccination in

- a Large Health Care Organization. *N Engl J Med* 385:2132–2139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110737>
30. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Böhm M (2012) Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 59:779–792. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.074>
 31. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, Hill S, Mahrholdt H, Voehringer M, Schieber M, Klingel K, Kandolf R, Böhm M, Sechtem U (2010) Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation* 122:900–909. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924167>
 32. Leiner T, Bogaert J, Friedrich MG, Mohiaddin R, Muthurangu V, Myerson S, Powell AJ, Raman SV, Pennell DJ (2020) SCMR Position Paper (2020) on clinical indications for cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 22:76. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00682-4>
 33. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM (2000) The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 343:1445–1453. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011163432003>
 34. 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 (2017) Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 19:75. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0389-8>
 35. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S (2016) Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 18:89. <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0308-4>
 36. Ferreira PF, Gatehouse PD, Mohiaddin RH, Firmin DN (2013) Cardiovascular magnetic resonance artefacts. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 15:41. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-41>
 37. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, Shchendrygina A, Escher F, Vasa-Nicotera M, Zeiher AM, Vehreschild M, Nagel E (2020) Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 5:1265–1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
 38. Joy G, Artico J, Kurdi H, Seraphim A, Lau C, Thornton GD, Oliveira MF, Adam RD, Aziminia N, Menacho K, Chacko L, Brown JT, Patel RK, Shiwani H, Bhuvu A, Augusto JB, Andiapen M, McKnight A, Noursadeghi M, Pierce I, Evain T, Captur G,

- Davies RH, Greenwood JP, Fontana M, Kellman P, Schelbert EB, Treibel TA, Manisty C, Moon JC, COVIDsortium Investigators (2021) Prospective Case-Control Study of Cardiovascular Abnormalities 6 Months Following Mild COVID-19 in Healthcare Workers. *JACC Cardiovasc Imaging* 14:2155–2166. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.04.011>
39. Clark DE, Parikh A, Dendy JM, Diamond AB, George-Durrett K, Fish FA, Slaughter JC, Fitch W, Hughes SG, Soslow JH (2021) COVID-19 Myocardial Pathology Evaluation in Athletes With Cardiac Magnetic Resonance (COMPETE CMR). *Circulation* 143:609–612. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052573>
40. Małek ŁA, Marczak M, Miłosz-Wieczorek B, Konopka M, Braksator W, Drygas W, Krzywański J (2021) Cardiac involvement in consecutive elite athletes recovered from Covid-19: A magnetic resonance study. *J Magn Reson Imaging JMRI* 53:1723–1729. <https://doi.org/10.1002/jmri.27513>
41. Chen B-H, Shi N-N, Wu C-W, An D-A, Shi Y-X, Wesemann LD, Hu J, Xu J-R, Shan F, Wu L-M (2021) Early cardiac involvement in patients with acute COVID-19 infection identified by multiparametric cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 22:844–851. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab042>
42. Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C, Liu W, Zeng H, Tao Q, Xia L (2020) Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 13:2330–2339. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.004>
43. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimallesvaran K, Thornton G, Patel R, Chacko L, Brown JT, Coyle C, Leith D, Shetye A, Ariff B, Bell R, Captur G, Coleman M, Goldring J, Gopalan D, Heightman M, Hillman T, Howard L, Jacobs M, Jeetley PS, Kanagaratnam P, Kon OM, Lamb LE, Manisty CH, Mathurdas P, Mayet J, Negus R, Patel N, Pierce I, Russell G, Wolff A, Xue H, Kellman P, Moon JC, Treibel TA, Cole GD, Fontana M (2021) Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 42:1866–1878. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab075>
44. Petersen SE, Friedrich MG, Leiner T, Elias MD, Ferreira VM, Fenski M, Flamm SD, Fogel M, Garg R, Halushka MK, Hays AG, Kawel-Boehm N, Kramer CM, Nagel E, Ntusi NAB, Ostendorf E, Pennell DJ, Raisi-Estabragh Z, Reeder SB, Rochitte CE, Starekova J, Suchá D, Tao Q, Schulz-Menger J, Bluemke DA (2021) Cardiovascular Magnetic Resonance for Patients With COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging* S1936-878X(21)00688–4. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.08.021>
45. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, J S, S D, Ma D, A R, A G, P K, J S-M (2017) Detection and Monitoring of Acute Myocarditis Applying Quantitative Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 10:. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005242>
46. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, Vogelsberg H, Fritz P, Dippon J, Bock C-T, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U (2006) Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 114:1581–1590. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606509>

47. Luetkens JA, Isaak A, Öztürk C, Mesropyan N, Monin M, Schlabe S, Reinert M, Faron A, Heine A, Velten M, Dabir D, Boesecke C, Strassburg CP, Attenberger U, Zimmer S, Duerr GD, Nattermann J (2021) Cardiac MRI in Suspected Acute COVID-19 Myocarditis. *Radiol Cardiothorac Imaging* 3:e200628. <https://doi.org/10.1148/ryct.2021200628>
48. Knight DS, Kotecha T, Razvi Y, Chacko L, Brown JT, Jeetley PS, Goldring J, Jacobs M, Lamb LE, Negus R, Wolff A, Moon JC, Xue H, Kellman P, Patel N, Fontana M (2020) COVID-19: Myocardial Injury in Survivors. *Circulation* 142:1120–1122. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049252>
49. Galea N, Marchitelli L, Pambianchi G, Catapano F, Cundari G, Birtolo LI, Maestrini V, Mancone M, Fedele F, Catalano C, Francone M (2021) T2-mapping increase is the prevalent imaging biomarker of myocardial involvement in active COVID-19: a Cardiovascular Magnetic Resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 23:68. <https://doi.org/10.1186/s12968-021-00764-x>
50. Kato S, Azuma M, Fukui K, Kodama S, Nakayama N, Kitamura H, Hagiwara E, Ogura T, Horita N, Namkoong H, Kimura K, Tamura K, Utsunomiya D (2022) Cardiac involvement in coronavirus disease 2019 assessed by cardiac magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Heart Vessels* 37:1570–1582. <https://doi.org/10.1007/s00380-022-02055-6>
51. Georgiopoulou G, Figliozzi S, Sanguineti F, Aquaro GD, di Bella G, Stamatelopoulou K, Chiribiri A, Garot J, Masci PG, Ismail TF (2021) Prognostic Impact of Late Gadolinium Enhancement by Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 14:e011492. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.011492>
52. Puntmann VO, Martin S, Shchendrygina A, Hoffmann J, Ka MM, Giokoglu E, Vanchin B, Holm N, Karyou A, Laux GS, Arendt C, De Leuw P, Zacharowski K, Khodamoradi Y, Vehreschild MJGT, Rohde G, Zeiher AM, Vogl TJ, Schwenke C, Nagel E (2022) Long-term cardiac pathology in individuals with mild initial COVID-19 illness. *Nat Med*. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02000-0>
53. Kravchenko D, Isaak A, Zimmer S, Mesropyan N, Reinert M, Faron A, Pieper CC, Heine A, Velten M, Nattermann J, Kuetting D, Duerr GD, Attenberger UI, Luetkens JA (2021) Cardiac MRI in Patients with Prolonged Cardiorespiratory Symptoms after Mild to Moderate COVID-19. *Radiology* 301:E419–E425. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021211162>
54. Li X, Wang H, Zhao R, Wang T, Zhu Y, Qian Y, Liu B, Yu Y, Han Y (2021) Elevated Extracellular Volume Fraction and Reduced Global Longitudinal Strains in Participants Recovered from COVID-19 without Clinical Cardiac Findings. *Radiology* 299:E230–E240. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203998>
55. Giustino G, Sp P, A L, Vy R, Ha J-C, Ji M, Ji H, V F (2020) Coronavirus and Cardiovascular Disease, Myocardial Injury, and Arrhythmia: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol* 76:. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.059>

56. Blaszczyk E, Grieben U, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kellman P, Schmacht L, Funk S, Spuler S, Schulz-Menger J (2019) Subclinical myocardial injury in patients with Facioscapulohumeral muscular dystrophy 1 and preserved ejection fraction - assessment by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 21:25. <https://doi.org/10.1186/s12968-019-0537-4>
57. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, McDonald D, Magedson A, Wolf CR, Chu HY (2021) Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open* 4:e210830. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0830>
58. Lim C, Blaszczyk E, Riazzy L, Wiesemann S, Schüler J, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J (2020) Quantification of myocardial strain assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking in healthy subjects-influence of segmentation and analysis software. *Eur Radiol*. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07539-5>
59. Petersen EL, Goßling A, Adam G, Aepfelbacher M, Behrendt C-A, Cavus E, Cheng B, Fischer N, Gallinat J, Kühn S, Gerloff C, Koch-Gromus U, Härter M, Hanning U, Huber TB, Kluge S, Knobloch JK, Kuta P, Schmidt-Lauber C, Lütgehetmann M, Magnussen C, Mayer C, Muellerleile K, Münch J, Nägele FL, Petersen M, Renné T, Riedl KA, Rimmel DL, Schäfer I, Schulz H, Tahir E, Waschki B, Wenzel J-P, Zeller T, Ziegler A, Thomalla G, Twerenbold R, Blankenberg S (2022) Multi-organ assessment in mainly non-hospitalized individuals after SARS-CoV-2 infection: The Hamburg City Health Study COVID programme. *Eur Heart J* 43:1124–1137. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab914>
60. Petersen SE, Aung N, Sanghvi MM, Zemrak F, Fung K, Paiva JM, Francis JM, Khanji MY, Lukaschuk E, Lee AM, Carapella V, Kim YJ, Leeson P, Piechnik SK, Neubauer S (2017) Reference ranges for cardiac structure and function using cardiovascular magnetic resonance (CMR) in Caucasians from the UK Biobank population cohort. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 19:18. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0327-9>
61. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, Plein S, Tee M, Eng J, Bluemke DA (2015) Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson* 17:29. <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0111-7>
62. Scheffler K, Lehnhardt S (2003) Principles and applications of balanced SSFP techniques. *Eur Radiol* 13:2409–2418. <https://doi.org/10.1007/s00330-003-1957-x>
63. Lenz GW, Haacke EM, White RD (1989) Retrospective cardiac gating: a review of technical aspects and future directions. *Magn Reson Imaging* 7:445–455. [https://doi.org/10.1016/0730-725x\(89\)90399-8](https://doi.org/10.1016/0730-725x(89)90399-8)
64. Biglands JD, Radjenovic A, Ridgway JP (2012) Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part II. *J Cardiovasc Magn Reson* 14:66. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-14-66>

65. Atkinson DJ, Edelman RR (1991) Cineangiography of the heart in a single breath hold with a segmented turboFLASH sequence. *Radiology* 178:357–360. <https://doi.org/10.1148/radiology.178.2.1987592>
66. Lustig M, Donoho D, Pauly JM (2007) Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging. *Magn Reson Med* 58:1182–1195. <https://doi.org/10.1002/mrm.21391>
67. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E (2020) Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 22:17. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00607-1>
68. Puntmann VO, Valbuena S, Hinojar R, Petersen SE, Greenwood JP, Kramer CM, Kwong RY, McCann GP, Berry C, Nagel E, SCMR Clinical Trial Writing Group (2018) Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) expert consensus for CMR imaging endpoints in clinical research: part I - analytical validation and clinical qualification. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 20:67. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0484-5>
69. Schmachl L, Traber J, Grieben U, Utz W, Dieringer MA, Kellman P, Blaszczyk E, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Spuler S, Schulz-Menger J (2016) Cardiac Involvement in Myotonic Dystrophy Type 2 Patients With Preserved Ejection Fraction: Detection by Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 9:e004615. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004615>
70. 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 (2020) Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson* 22:19. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00610-6>
71. Funk S, Kermer J, Doganguez S, Schwenke C, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J (2018) Quantification of the left atrium applying cardiovascular magnetic resonance in clinical routine. *Scand Cardiovasc J SCJ* 52:85–92. <https://doi.org/10.1080/14017431.2017.1423107>
72. Klinker V, Muzzarelli S, Lauriers N, Locca D, Vincenti G, Monney P, Lu C, Nothnagel D, Pilz G, Lombardi M, van Rossum AC, Wagner A, Bruder O, Mahrholdt H, Schwitler J (2013) Quality assessment of cardiovascular magnetic resonance in the setting of the European CMR registry: description and validation of standardized criteria. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 15:55. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-55>
73. Zange L, Muehlberg F, Blaszczyk E, Schwenke S, Traber J, Funk S, Schulz-Menger J (2019) Quantification in cardiovascular magnetic resonance: agreement of software from three different vendors on assessment of left ventricular function, 2D flow and parametric mapping. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 21:12. <https://doi.org/10.1186/s12968-019-0522-y>

74. Roy C, Slimani A, de Meester C, Amzulescu M, Pasquet A, Vancraeynest D, Vanoverschelde J-L, Pouleur A-C, Gerber BL (2017) Age and sex corrected normal reference values of T1, T2 T2* and ECV in healthy subjects at 3T CMR. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 19:72. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0371-5>
75. Homsy R, Yuecel S, Schlesinger-Irsch U, Meier-Schroers M, Kuetting D, Luetkens J, Sprinkart A, Schild HH, Thomas DK (2019) Epicardial fat, left ventricular strain, and T1-relaxation times in obese individuals with a normal ejection fraction. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987 60:1251–1257. <https://doi.org/10.1177/0284185119826549>
76. Wu Z, McGoogan JM (2020) Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 323:1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
77. Ando K, Nagao M, Watanabe E, Sakai A, Suzuki A, Nakao R, Ishizaki U, Sakai S, Hagiwara N (2020) Association between myocardial hypoxia and fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: analysis by T2* BOLD and T1 mapping MRI. *Eur Radiol* 30:4327–4336. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06779-9>
78. Heidecker B, Dagan N, Balicer R, Eriksson U, Rosano G, Coats A, Tschöpe C, Kelle S, Poland GA, Frustaci A, Klingel K, Martin P, Hare JM, Cooper LT, Pantazis A, Imazio M, Prasad S, Lüscher TF (2022) Myocarditis following COVID-19 vaccine: incidence, presentation, diagnosis, pathophysiology, therapy, and outcomes put into perspective. A clinical consensus document supported by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (ESC) and the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail.* <https://doi.org/10.1002/ejhf.2669>
79. Wang H, Li R, Zhou Z, Jiang H, Yan Z, Tao X, Li H, Xu L (2021) Cardiac involvement in COVID-19 patients: mid-term follow up by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 23:14. <https://doi.org/10.1186/s12968-021-00710-x>
80. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller G-P, Lung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K, ESC Scientific Document Group (2021) 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 42:563–645. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
81. Kelle S, Bucciarelli-Ducci C, Judd RM, Kwong RY, Simonetti O, Plein S, Raimondi F, Weinsaft JW, Wong TC, Carr J (2020) Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) recommended CMR protocols for scanning patients with active or convalescent phase COVID-19 infection. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 22:61. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00656-6>
82. Blalock SE, Banka P, Geva T, Powell AJ, Zhou J, Prakash A (2013) Interstudy variability in cardiac magnetic resonance imaging measurements of ventricular volume, mass, and ejection fraction in repaired tetralogy of Fallot: a prospective observational study. *J Magn Reson Imaging JMRI* 38:829–835. <https://doi.org/10.1002/jmri.24050>

83. Zaitsev M, J M, M H (2015) Motion artifacts in MRI: A complex problem with many partial solutions. *J Magn Reson Imaging JMRI* 42:.. <https://doi.org/10.1002/jmri.24850>
84. Longère B, Gkizas CV, Coisne A, Grenier L, Silvestri V, Pagniez J, Simeone A, Hennicaux J, Schmidt M, Forman C, Toupin S, Montaigne D, Pontana F (2021) 60-S Retrogated Compressed Sensing 2D Cine of the Heart: Sharper Borders and Accurate Quantification. *J Clin Med* 10:2417. <https://doi.org/10.3390/jcm10112417>
85. Raman SV, Markl M, Patel AR, Bryant J, Allen BD, Plein S, Seiberlich N (2022) 30-minute CMR for common clinical indications: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance white paper. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 24:13. <https://doi.org/10.1186/s12968-022-00844-6>

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jan Wolfgang Gröschel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Myokardiale Funktions- und Gewebeanalyse zur Detektion einer kardialen Beteiligung bei Post-COVID-19 Syndrom mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie - Myocardial function and tissue differentiation for the analysis of cardiac involvement in post-COVID syndrome by cardiovascular magnetic resonance,“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Jan Wolfgang Gröschel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: **Gröschel, J.**, Bhoyroo, Y., Blaszczyk, E., Trauzeddel, R. F., Viezzer, D., Saad, H., Fenski, M., & Schulz-Menger, J. (2022). Different Impacts on the Heart After COVID-19 Infection and Vaccination: Insights From Cardiovascular Magnetic Resonance. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 916922.

Journal Impact Factor 2020: 6,054

Beitrag im Einzelnen:

- Idee der Studie/Fragestellung
- Literaturrecherche
- Konzeption und Planung des Studiendesigns
- Erstellung des Ethikantrages
- Datenzusammenfassung
- Erstellung des Auswerteprozesses (d.h. anhand von Literatur und klinischpathophysiologischer Überlegungen Festlegung der Art der Bildauswertung, Ermitteln und Sicherstellen der technischen Auswertemöglichkeiten)
- Auswertung
- statistische Auswertung in Kommunikation mit dem Statistiker Dr. Carsten Schwenke und Interpretation der Daten
- Entwurf des Manuskripts, aller Tabellen und Abbildungen
- Diskussion mit den Koautoren
- Revision des Manuskripts, der Tabellen und Abbildungen

Publikation 2: **Gröschel, J.**, Ammann, C., Zange, L., Viezzer, D., Forman, C., Schmidt, M., Blaszczyk, E., & Schulz-Menger, J. (2022). Fast acquisition of left and right ventricular function parameters applying cardiovascular magnetic resonance in clinical routine - validation of a 2-shot compressed sensing cine sequence. *Scandinavian cardiovascular journal: SCJ*, 56(1), 266–275.

Journal Impact Factor 2020: 1,589

Beitrag im Einzelnen:

- Idee der Studie/Fragestellung
- Literaturrecherche
- Konzeption und Planung des Studiendesigns
- Erstellung des Ethikantrages
- Datenzusammenfassung
- Erstellung des Auswerteprozesses (d.h. anhand von Literatur und klinischpathophysiologischer Überlegungen Festlegung der Art der Bildauswertung, Ermitteln und Sicherstellen der technischen Auswertemöglichkeiten)
- Auswertung

- statistische Auswertung in Kommunikation mit dem Statistiker Dr. Carsten Schwenke und Interpretation der Daten
- Entwurf des Manuskripts, aller Tabellen und Abbildungen
- Diskussion mit den Koautoren
- Revision des Manuskripts, der Tabellen und Abbildungen
- Ergebnispräsentation auf Kongressen

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktora

Druckexemplar(e) der Publikation(en)



Different Impacts on the Heart After COVID-19 Infection and Vaccination: Insights From Cardiovascular Magnetic Resonance

Jan Gröschel^{1,2,3}, Yashraj Bhoyroo^{1,2}, Edyta Blaszczyk^{1,2,3}, Ralf Felix Trauzeddel^{1,2,4,5}, Darian Viezzer^{1,2,3}, Hadil Saad^{1,2}, Maximilian Fenski^{1,2,3} and Jeanette Schulz-Menger^{1,2,3*}

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Working Group on Cardiovascular Magnetic Resonance, Experimental and Clinical Research Center, Berlin, Germany, ²Department of Cardiology and Nephrology, HELIOS Hospital Berlin-Buch, Berlin, Germany, ³German Centre for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Berlin, Berlin, Germany, ⁴Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin und Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany

OPEN ACCESS

Edited by:

Girgoris Korosoglou,
GRV Klinik Weinhelm, Germany

Reviewed by:

Marco Ochs,
Therapiekrankenhaus, Abteilung für
Kardiologie, Angiologie und
Intensivmedizin,
Germany
Florian Andra,
Heldberg University Hospital,
Germany

*Correspondence:

Jeanette Schulz-Menger
jeanette.schulz-menger@charite.de

Specialty section:

This article was submitted to
Cardiovascular Imaging,
a section of the journal
Frontiers in Cardiovascular Medicine

Received: 10 April 2022

Accepted: 09 June 2022

Published: 14 July 2022

Citation:

Gröschel J, Bhoyroo Y,
Blaszczyk E, Trauzeddel RF, Viezzer D,
Saad H, Fenski M and
Schulz-Menger J (2022) Different
Impacts on the Heart After COVID-19
Infection and Vaccination: Insights
From Cardiovascular Magnetic
Resonance.
Front. Cardiovasc. Med. 9:916922.
doi: 10.3389/fcvm.2022.916922

Introduction: Myocarditis-like findings after COVID-19 (coronavirus disease 2019) infection and vaccination were reported by applying cardiovascular magnetic resonance (CMR). These results are very heterogenous and dependent on several factors such as hospital admission or outpatient treatment, timing of CMR, and symptomatic load. This retrospective study aimed to identify differences in myocardial damage in patients with persistent symptoms both after COVID-19 infection and vaccine by applying CMR.

Materials and Methods: This study entails a retrospective analysis of consecutive patients referred for CMR between August 2020 and November 2021 with persistent symptoms after COVID-19 infection or vaccination. Patients were compared to healthy controls (HC). All patients underwent a CMR examination in a 1.5-T scanner with a scan protocol including: cine imaging for biventricular function and strain assessment using feature tracking, T2 mapping for the quantification of edema, and T1 mapping for diffuse fibrosis and late gadolinium enhancement (LGE) for the detection and quantification of focal fibrosis. Patients were divided into a subacute COVID-19 (sCov) group with symptoms lasting < 12 weeks, post-COVID-19 (pCov) group with symptoms > 12 weeks, and patients after COVID-19 vaccination (CovVac).

Results: A total of 162 patients were recruited of whom 141 were included for analysis. The median age in years (interquartile range (IQR)) of the entire cohort was 45 (37–56) which included 83 women and 58 men. Subgroups were as follows (total patients per subgroup, median age in years (IQR), main gender): 34 sCov, 43 (37–52), 19 women; 63 pCov, 52 (39–58), 43 women; 44 CovVac, 43 (32–56), 23 men; 44 HC (41 (28–52), 24 women). The biventricular function was preserved and revealed no differences between the groups. No active inflammation was detected by T2 mapping. Global T1 values were higher in pCov in comparison with HC (median (IQR) in ms: pCov 1002ms (981–1023) vs. HC 987ms (963–1009; $p = 0.005$) with other pairings revealing no differences. In 49/141 (34.6%) of patients, focal fibrosis was detectable with the majority having a non-ischemic pattern (43/141; 30.4%; patients) with the subgroups after infection having

more often a subepicardial pattern compared with CovVac (total (% of group): sCov: 7/34(21%); pCov 13/63(21%); CovVac 2/44(5%); $p = 0.04$).

Conclusion: Patients after COVID-19 infection showed more focal fibrosis in comparison with patients after COVID-19 vaccination without alterations in the biventricular function.

Keywords: cardiovascular magnetic resonance, mapping, late gadolinium enhancement, COVID-19, vaccination, fibrosis

INTRODUCTION

COVID-19 (coronavirus disease 2019) can virtually impact any organ ranging from the respiratory tract to the kidneys, the central nervous system, and the cardiovascular system (1). Similar to the broad range of organ involvement, the specific organ-related pathophysiologic changes can also show a wide array of patterns. Acute and mid-term myocardial tissue changes after COVID-19 infection have been described with varying degrees and frequencies, depending on various co-factors, such as hospitalization (2) or ambulatory recovery (3), timing between event and cardiovascular magnetic resonance (CMR) (3–5), and each individual's risk factor profile (6–8). Taking the time between the acute event and CMR into consideration, patients can have reduced left (LV) and right ventricular (RV) function if examined within 2–3 months (2) or no biventricular impairment if CMR is performed 5 months after the initial event (9). Figure 1 visually integrates and compares this study with other published work regarding the time interval between CMR and acute infection or vaccination. Another factor to consider is the presence of symptoms, as evidence is expanding that they can have a high longevity even after the acute phase of the infection has subsided (10). Based on these findings, the terms subacute COVID-19 or long-COVID-19 for symptom persistency after 4 weeks of the infection and post-COVID-19 with ongoing symptoms for more than 12 weeks have been introduced by Nalbandian et al. in 2021 (10). From a cardiologic perspective, this is relevant as symptoms warranting further dedicated cardiologic work-up, such as fatigue, palpitations, and chest pain, are fairly common in these patients (11). One study recently reported findings in a patient cohort with ongoing symptoms, such as exertional dyspnea, fatigue, and palpitations, for more than 30 days after initial COVID-19 diagnosis (4). The studied population underwent a CMR examination at a median of 103 days revealing no signs of active myocardial inflammation in comparison with a healthy cohort. This raises the question how responsible structural myocardial impairment could actually be in terms of the symptom load or whether the etiology is more centered around a chronic fatigue syndrome with a complex neurological background. The first reports describe diagnostic

criteria fulfillment for chronic fatigue syndrome in about half of the patients with ongoing symptoms after COVID-19 infection (12). CMR has been characterized as the non-invasive modality of choice for the detection of acute myocarditis (13) and is listed as a mandatory test in patients with heart failure and suspected myocarditis by the European Society of Cardiology (14). Even beyond the acute stages dominated by myocardial inflammation and edema, CMR can further deduce whether there is a complete recovery or whether changes might be persistent as marked by chronic replacement fibrosis detected on late gadolinium enhancement imaging (LGE) (15). Parametric techniques, such as T1 mapping and extracellular volume (ECV), might further identify potential diffuse fibrotic processes (13). Therefore, CMR might be useful in the assessment of patients after COVID-19 infection at different phases (16).

Along with the development of messenger RNA-based vaccines targeting the COVID-19 virus, reports on post-vaccination myocarditis followed (17, 18). A recent study of 15 patients undergoing CMR for clinically diagnosed post-vaccination myocarditis revealed findings similar to viral myocarditis. The patient cohort had a good clinical outcome (19). This was supported by another recent study demonstrating that patients with COVID-19 vaccination-associated myocarditis had no adverse outcomes and good clinical recovery (20). In comparison with patients with COVID-19 myocarditis and other viral myocarditis cases, the patients after COVID-19 vaccination showed less extensive LGE.

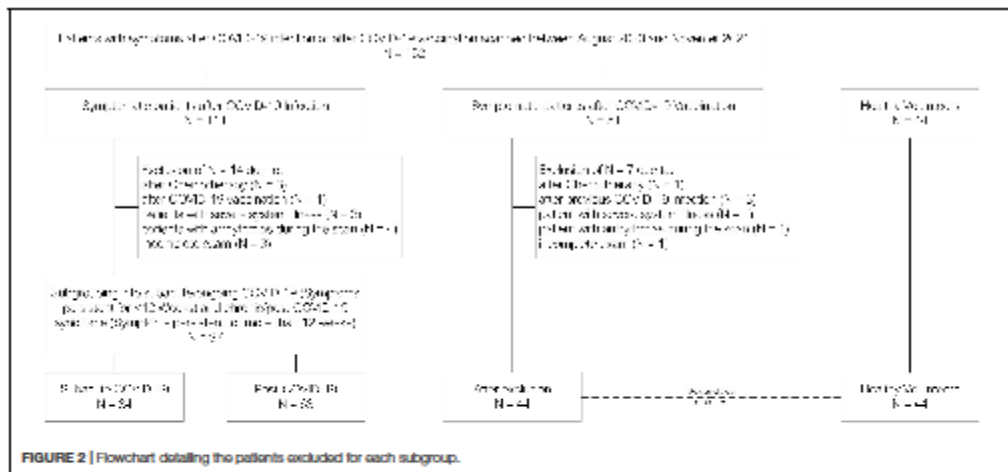
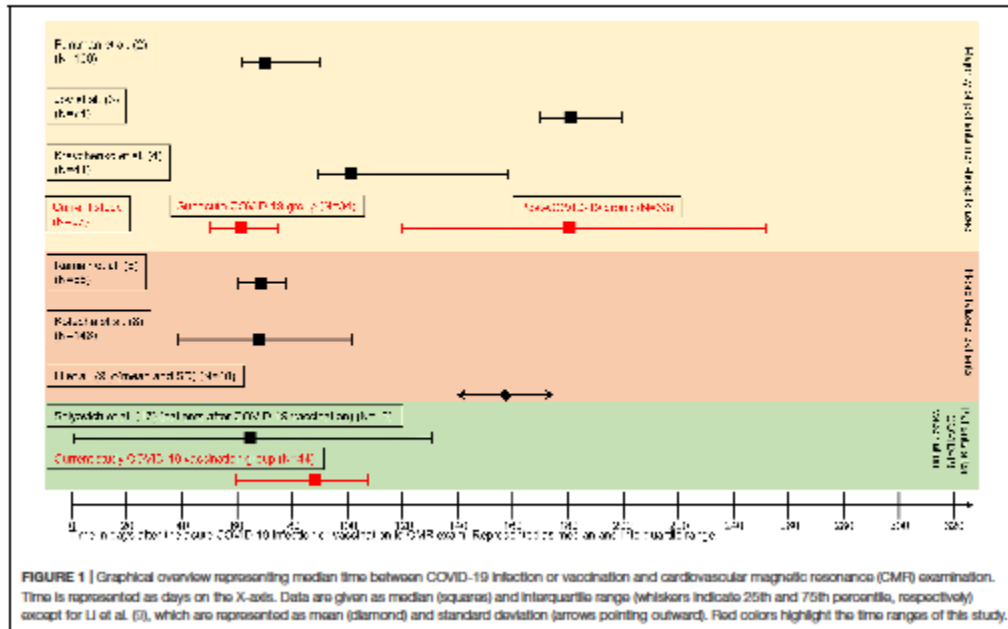
The focus of the study was on continuously symptomatic patients after COVID-19 infection or vaccination who were referred in an ambulatory setting for CMR. The aim of the investigation was to detect alterations in myocardial function and tissue structure with an intergroup comparison of patients with subacute COVID-19, post-COVID-19, and after COVID-19 vaccination.

MATERIALS AND METHODS

Study Patients

For this exploratory, retrospective study, all patients undergoing CMR examinations between August 2020 and November 2021 with persistent symptoms after either COVID-19 infection or vaccination were included. Patients were referred by primary care physicians or cardiologists. For the purposes of cohort characterization, the electronic health records were searched. Symptoms were systematically recorded before every scan by

Abbreviations: COVID-19, Coronavirus disease 2019; CMR, cardiovascular magnetic resonance; HC, healthy controls; LV, left ventricle; RV, right ventricle; LGE, late gadolinium enhancement; ECV, extracellular volume; sCov, subacute COVID-19; pCov, post-COVID-19; CovVac, COVID-19 vaccination; SAX, short axis; STIR, short T1 inversion recovery; FT, feature tracking; IQR, interquartile range; hs, high sensitive; EF, ejection fraction; SENC, strain-encoded magnetic resonance.



the attending physician on a standardized patient information sheet. After the inclusion, patients were subdivided into a cohort after COVID-19 infection with symptoms lasting between 4 and 12 weeks after infection (subacute COVID-19; sCov), with symptoms lasting > 12 weeks (post-COVID-19; pCov), and symptomatic patients after COVID-19 vaccination (CovVac).

The time of the acute event was defined by the first positive polymerase chain reaction test or the time of the last dose of vaccination before symptom onset. Patients were excluded from the final analysis if severe systemic illnesses including systemic autoimmune disease, malignancies, cardiomyopathies, previous myocarditis, or previous chemotherapy were known. Similarly,

patients who were vaccinated after COVID-19 infection were excluded and vice versa. Finally, if arrhythmias during the scan impaired image acquisition or the examination was incomplete, patients were excluded. A flowchart is shown in Figure 2. A healthy cohort (HC), recruited in previous studies before the outbreak of COVID-19, was age- and gender-matched to the CovVac patients and gender-matched to the sCov and pCov groups (15, 21). As only in a minority of HC contrast medium was applied, post-contrast image analysis was not carried out in the HC.

Ethics Statement

This study complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the institutional ethics committee. Parts of the study were carried out under the PA-COVID study approval (clinicaltrials.gov: NCT04747366). The remaining patients were examined with the requirement for written informed consent being waived due to the retrospective study design (EA1/042/22).

Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Protocol

All patients underwent a CMR examination on a 1.5-T scanner (AvantoFit[®], Siemens, Erlangen, Germany) with ECG gating and a 32-channel surface phased-array coil. For the biventricular function assessment, balanced steady-state free precession cine images were acquired in four long-axis views including a four-, two-, three-chamber view as well as a RV view and one short-axis (SAX) stack, covering the entire ventricle without a gap. Parametric T2 and T1 mapping was acquired in multiple SAX slices covering the entire ventricle. T2-mapping acquisition was based on a motion-corrected balanced steady-state free precession sequence. In addition, T2-weighted imaging with a STIR (short T1 inversion recovery) sequence was carried out. Native T1 mapping was based on a motion-corrected modified Look-Locker inversion recovery technique using a 5–3–3 scheme. Synthetic ECV was calculated from T1-mapping pre- and post-contrast media application based on a prototype sequence in basal and midventricular slices. LGE imaging was acquired by a phase-sensitive inversion recovery sequence, 10–15 min after the application of 0.2mmol/kg of contrast media (gadoteridol, Prohance[®], Bracco Imaging, Konstanz, Germany). LGE images were acquired in four-, two-, and three-chamber views as well as one SAX stack. **Supplementary Material E1** shows a graphical representation of the full coverage approach for mapping and LGE acquisitions. Details about the sequence parameters are given in **Supplementary Material E2**.

Cardiovascular Magnetic Resonance Image Analysis

Two readers [one with 6 years of experience in CMR (YB) and one with 2 years of experience (JG)] performed image analysis by using CVI42[®] (version 5.13.0, Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Canada). The biventricular function assessment was executed on cine SAX images according to current recommendations (22). For the LV function assessment, papillary muscles were attributed to the total myocardial mass in diastole and systole. Left atrial function was assessed in

cine four- and two-chamber views with a biplanar approach. Myocardial deformation assessment by feature tracking (FT) was carried out as published recently (23). STIR images were visually analyzed for myocardial edema. Quantitative mapping analysis was carried out with endo- and epicardial border delineation in each slice to obtain both global and segmental values, according to the 17-segment American Heart Association model, omitting the apical cap. Slice locations were allocated in the respective segment and level by delineating the extent of the LV. Slices with visible LV-outflow tract were excluded. Similarly, apical slices with no blood pool or thin myocardial walls were excluded. Institutional reference values for parametric mapping are as follows: native T1 (in ms) > 1018 (range 1018–1051), T2 (in ms) 52 (range 52–54), and ECV (in %) > 24 (24–30). Based on these cutoffs, the mean values and segmental values were categorized as normal or abnormal to assess differences in rates of abnormal mean and affected segments. A qualitative survey ensured to exclude segments with artifacts as well as focal fibrosis detected by LGE in order to properly assess diffuse fibrosis without confounding by focal replacement fibrosis. Focal scars were assessed visually by LGE analysis by both readers independently regarding the presence and location of scars. In case of uncertainties, a consensus read was performed. For LGE quantification, a semi-automated signal threshold versus reference mean method was chosen as previously described (24). Given the high frequency of non-ischemic scar burden, a 5-standard-deviation approach was applied (9, 25).

Statistical Analysis

Continuous variables are expressed as mean and interquartile range. Categorical variables are given as absolute frequencies and percentages. Normal distribution was assessed by the Shapiro–Wilk test. Continuous variables were compared using either the Kruskal–Wallis method or one-way ANOVA. The correlation was based on the Spearman's correlation coefficient given non-normal distribution. Categorical variables were compared using chi-square or Fisher's exact test. A mixed model was used to assess differences regarding the rates of affected segments between the groups. In case of a significant global test, pairwise comparisons were performed. As all analyses were regarded exploratory, a significance level of 5% was regarded as a strong trend and was followed up by pairwise comparison with appropriate tests depending adjustments for multiple comparisons. Intra- and interobserver agreement was assessed by Bland–Altman analysis based on 10 randomly chosen cases by JG and a third reader (MF; 4 years of experience in CMR), respectively. A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical calculations were performed using SPSS Statistics (version 27.0.0, IBM, Armonk, NY, United States) and SAS (version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, United States).

RESULTS

Patient Characteristics

A total of 162 patients were recruited of whom 141 could be included for analysis (median age [interquartile range (IQR)],

45 (37–56); 83 women; 34/141 sCov, 43 (37–52); 19 women; 63/141 pCov, 52 (39–58); 43 women; 44/141 CovVac, 43 (32–56), 23 men; and 44 HC, 41 (28–52); 24 women; Table 1). Based on the group allocation on symptom duration, the time between infection and CMR was longer in the pCov group in comparison with the sCov group (median and interquartile range: pCov 180 (124–253) days vs. sCov 61 (50–76) days ($p = < 0.001$). This was similarly observable for the pCov and CovVac groups (pCov vs. CovVac 88 (60–107) days ($p = < 0.001$)). There was a difference regarding age between sCov and HC ($p = 0.03$) as well as pCov and HC ($p = 0.01$). In comparison with the HC, the three patient cohorts showed higher weight (sCov vs HC $p = 0.047$; pCov vs HC $p = 0.03$; CovVac vs HC $p = 0.003$) and body mass index (sCov vs HC $p = 0.02$; pCov vs HC $p = < 0.001$; CovVac vs HC $p = 0.001$). Comorbidities were equally distributed among the patient groups showing no differences, with arterial hypertension being the most common. In comparison with the CovVac group, patients after COVID-19 infection presented more often with ongoing fatigue (sCov 19/34 patients (56%) vs. CovVac 14/44 patients (32%; $p = 0.03$); pCov 38/63 patients (60%) vs. CovVac ($p = 0.003$); sCov vs. pCov ($p = 0.07$)) and palpitations (sCov 13/34 patients (38%) vs. CovVac 8/44 patients (18%; $p = 0.047$); pCov 26/63 patients (41%) vs. CovVac ($p = 0.02$); sCov vs. pCov ($p = 0.77$)). Systolic and diastolic blood pressure measurements during the scan revealed no differences. Higher heart rates were detected for pCov and CovVac patients in comparison with HC (pCov 74 (67–80) vs. HC 69 (61–75); $p = 0.001$); CovVac 74 (66–83) vs. HC ($p = 0.02$)). Dyspnea was observed more often in the pCov group compared with the CovVac patients (pCov 43/63 patients (68%) vs. CovVac 16/44 patients (36%; $p = 0.001$); sCov 17/34 patients (50%) vs. CovVac ($p = 0.23$); pCov vs. sCov ($p = 0.77$)). In total, 25 laboratory results for NT-pro-BNP and high-sensitive (hs) troponin-T were available: 8 in the sCov group (mean NT-pro-BNP in ng/L (IQR) 91 (32–103), mean hs troponin-T in ng/L (IQR) 6 (3–10)); 11 in the pCov group (NT-pro-BNP 66 (37–90), hs troponin-T 6 (3–6)); and 6 in the CovVac group (NT-pro-BNP 15 (4–22), hs troponin-T 4 (3–5)). There were no differences between hs troponin-T values but significant differences between sCov and CovVac ($p = 0.01$) as well as pCov and CovVac ($p = < 0.001$) regarding NT-pro-BNP levels. Patient characteristics are given in Table 1. In total, 14 patients were excluded from the COVID-19 infection group and seven from the CovVac group (see flowchart in Figure 2). No patient required hospitalization for ongoing symptoms. In the infection groups, 3/97 (3%) required hospitalization and one patient had to be admitted to the intensive care unit during the acute phase. None of the patients from the CovVac group required hospitalization. In the CovVac group, 40/44 patients (91%) received a messenger RNA-based vaccine and 4/44 (9%) received a vector-based vaccine. Of the 40 patients receiving an mRNA vaccine, 37/44 (84%) received BNT162b2 mRNA vaccine (Pfizer-BioNTech) and 3/44 (7%) received mRNA-1273 vaccine (Moderna). The majority of patients (37/44; 84%) presented after the first vaccination dose and 7/44 patients (16%) after the second dose.

Cardiovascular Magnetic Resonance Results

The biventricular function was within normal ranges for the entire studied population with no differences in LV ejection fraction (EF; sCov 61.6% (56.8–65.6); pCov 62.6% (59.2–65.7); CovVac 61.7% (56.7–63.9); HC 62.3% (58–66.2; $p = 0.46$)) and RV-EF (sCov 53.8% (50.6–56.7); pCov 53.6% (48.3–57.6); CovVac 52.1% (47.3–55.7); HC 52.9% (50.1–58.9; $p = 0.43$)). Global radial and circumferential strains were lower in the patient cohorts in comparison with the HC (see Table 2), but after exclusion of patients with focal scars on LGE, no differences between the groups were detectable for global radial strain (sCov 25.9% (24.1–30.7); pCov 26.1% (23.7–29.3); CovVac 26.2% (22.3–28.7); HC 29.1% (26–30.3; $p = 0.07$)) and global circumferential strain (sCov –16.7% (–18.7 – (–16)); pCov –16.8% (–18.1 – (–15.8)); CovVac –16.8% (–17.7 – (–15)); HC –18% (–18.5 – (–16.7); $p = 0.07$)). Global longitudinal strain values did not show significant differences between the groups (sCov –18.6 (–20.4 – (–16.4)); pCov –18 (–19.3 – (–16.4)); CovVac –17.5 (–19.5 – (–15.4)); HC –18 (–19.1 – (–16.9); $p = 0.52$)). T2-weighted imaging revealed no myocardial edema. Pericardial effusions were detected in 50 patients (sCov 15/34 (44%); pCov 25/63 (40%); CovVac 10/44 (23%; $p = 0.09$)). None of them were hemodynamically relevant.

Global native T1 mapping did not differ between HC, sCov, and CovVac, whereas pCov patients showed higher global values in comparison with HC (pCov 1002 ms (981–1023) vs. HC 987 ms (963–1009; $p = 0.005$); Table 3). Basal native T1 values were higher in the pCov and CovVac groups in comparison with HC (pCov 1008 ms (990–1022) vs. HC 993 ms (972–1014; $p = 0.005$); CovVac 1006 ms (975–1032) vs. HC ($p = 0.02$)). Admittedly, no patients presented with signs of active inflammation, but differences were found between pCov patients and the HC for global T2 times (pCov 48.8 ms (47.9–49.8) vs. HC 50.4 ms (48.5–51.2; $p = 0.001$)), basal (pCov 48.2 ms (47.1–49.3) vs. HC 50.1 ms (47.6–50.8; $p = 0.01$)), and midventricular T2 slices (pCov 48.7 ms (47.8–49.6) vs. HC 50.2 ms (48.3–51.2; $p = 0.001$)). ECV showed no differences between the patient groups. Figure 3 visually represents the mapping findings. Based on the reference values given in methods section, we did not find a statistical difference for the rates of T1 involvement between the groups (patients with T1 above cutoff/total patients in the group (%): sCov 10/34 (29%); pCov 18/63 (29%); CovVac 15/44 (34%); and HC 5/44 (11%); $p = 0.07$). No statistically significant differences were found between the patient groups regarding ECV (patients with ECV above cutoff/total patients in the group (%): sCov 10/34 (29%); pCov 18/63 (29%); and CovVac 13/44 (30%) $p = 0.99$). Regarding rates of affected segments for T1, we found statistically significant differences between the groups for all segments ($p = 0.02$), basal ($p = 0.04$), and midventricular segments ($p = 0.03$). In a pairwise comparison, the differences were between sCov and HC for midventricular segments (rate difference of affected segments 0.105; $p = 0.04$), between pCov and HC for basal segments (rate difference of affected segments 0.09; $p = 0.045$), and between CovVac and HC for

TABLE 1 | Summary of patient characteristics.

Parameter	All patients after COVID-19 infection (N = 97)	Subacute COVID-19 (N = 34)	Post-COVID-19 (N = 63)	COVID-19 vaccination (N = 44)	Healthy controls (N = 44)	p value*	Pairings with significant differences
Gender (F/M)	62/35	19/15	43/20	21/23	24/20	0.18	n.a.
Age (years)	48 (38–56)	43 (37–52)	52 (39–58)	43 (32–56)	41 (28–52)	0.02	sCov vs. HC; pCov vs. HC
Height (cm)	171 (164–180)	173 (166–181)	170 (163–180)	175 (167–182)	173 (168–180)	0.34	n.a.
Weight (kg)	77 (66–88)	75 (67–85)	77 (64–86)	82 (66–97)	70 (63–78)	0.02	sCov vs. HC; pCov vs. HC; CovVac vs. HC
Body mass Index (kg/m ²)	25.3 (22.9–28.7)	24.9 (22.8–27.5)	25.5 (23.5–29.3)	25.8 (22.7–30.2)	22.9 (21–25.2)	0.001	sCov vs. HC; pCov vs. HC; CovVac vs. HC
Event to CMR (days)	141 (80–231)	61 (50–76)	180 (124–253)	88 (60–107)	n.a.	<0.001	sCov vs. pCov; pCov vs. CovVac
Heart rate (beats per minute)	74 (66–80)	72 (64–81)	74 (67–80)	74 (66–83)	69 (61–75)	0.035	pCov vs. HC; CovVac vs. HC
Systolic blood pressure (mmHg)	126 (115–132)	125 (118–130)	126 (115–134)	129 (117–137)	119 (113–135)	0.38	n.a.
Diastolic blood pressure (mmHg)	75 (70–84)	81 (72–89)	72 (70–83)	73 (68–80)	72 (67–77)	0.13	n.a.
Symptoms							
Fatigue	57 (58%)	19 (56%)	38 (60%)	14 (32%)	n.a.	0.01	sCov vs. CovVac; pCov vs. CovVac
Dyspnea	59 (60%)	17 (50%)	43 (68%)	16 (36%)	n.a.	0.004	pCov vs. HC
Chest pain	33 (34%)	13 (38%)	24 (38%)	21 (48%)	n.a.	0.43	n.a.
Palpitations	36 (37%)	13 (38%)	26 (41%)	8 (18%)	n.a.	0.04	sCov vs. CovVac; pCov vs. CovVac
Comorbidities							
Arterial hypertension	27 (28%)	7 (21%)	20 (32%)	15 (34%)	n.a.	0.34	n.a.
Diabetes mellitus	4 (4%)	1 (3%)	3 (5%)	3 (7%)	n.a.	0.79	n.a.
Hypertrophic cardiomyopathy	8 (8%)	3 (9%)	5 (8%)	4 (9%)	n.a.	0.99	n.a.
Congestive heart failure	1 (1%)	1 (3%)	0 (0%)	2 (5%)	n.a.	0.17	n.a.
Coronary artery disease	3 (3%)	2 (6%)	1 (2%)	0 (0%)	n.a.	0.24	n.a.
Mild/moderate systemic disease	5 (5%)	1 (3%)	4 (6%)	1 (2%)	n.a.	0.66	n.a.
Chronic lung disease	4 (4%)	2 (6%)	2 (3%)	1 (2%)	n.a.	0.72	n.a.
Valvular heart disease	2 (2%)	1 (3%)	1 (2%)	3 (7%)	n.a.	0.44	n.a.
Chronic kidney disease	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	n.a.	0.55	n.a.

Data are median and interquartile ranges for continuous and number with percentages in brackets for categorical variables. $p < 0.05$ is considered to indicate a statistically significant difference.

COVID-19, coronavirus disease 2019; sCov, subacute COVID-19; pCov, post-COVID-19; CovVac, COVID-19 vaccination; HC, healthy controls.

*p-values given for tests between subacute COVID-19, post-COVID-19, COVID-19 vaccination, and healthy controls.

Bold text represents statistically significant differences.

n.a., not applicable.

all T1 segments (rate difference of affected segments 0.142; $p = 0.002$), basal (rate difference of affected segments 0.144; $p = 0.004$), and midventricular segments (rate difference of affected segments 0.136; $p = 0.005$). We separately compared 14 older HC controls (age 54 years (49–63) to 14 age-, gender-, weight-, and height-matched pCov patients (age 56 years (49–64)). No statistically significant differences were found for T1 times (pCov median 1014ms (982–1037); older HC median 994ms (977–1010); $p = 0.09$) and T2 times (pCov median 48.8 ms (48.1–50.7); and older HC median 50.8ms (50.1–51.2); $p = 0.1$). Details about the number of slices analyzed and segments excluded for parametric assessment are given in

Supplementary Material (E3). Visual Bland-Altman revealed good intra- and interobserver agreement for functional and parametric assessment (Supplementary Material E4).

Visual LGE analysis revealed focal scars in 49/141 patients (34.6%). There was no statistically significant difference between the groups regarding the rate of patients with LGE findings (sCov 10/34 (29%); pCov 26/63 (41%); CovVac 13/44 (30%; $p = 0.34$)). A non-ischemic pattern dominated in the entire study with 43/49 (88%) being either subepicardial, intramyocardial, or RV insertion point fibrosis (non-ischemic scars/total scars: sCov 9/10 (90%); pCov 22/26 (85%); CovVac 12/13 (92%)). For sCov (7/10 (70%)) and pCov (13/26 (50%)), a subepicardial

TABLE 2 | Cardiac function parameters derived from cardiovascular magnetic resonance (CMR).

Parameter	All patients after COVID-19 infection (N = 97)	Subacute COVID-19 (N = 34)	Post-COVID-19 (N = 63)	COVID-19 vaccination (N = 44)	Healthy controls (N = 44)	p value*	Pairings with significant differences
LV-EDV (ml)	141.8 (121.6–168.2)	143.6 (124.9–172.8)	137.6 (118.8–167.2)	162.1 (126.6–193.2)	138.6 (119.7–162.8)	0.16	n.a.
LV-ESV (ml)	53.6 (43.4–66.8)	54 (45–75.1)	51.9 (42.3–62.5)	59 (47.8–74.1)	52.2 (43.7–64.8)	0.15	n.a.
LV-SV (ml)	87.7 (75.1–103.1)	89.2 (73.9–103.9)	86.6 (75.1–104.3)	97.5 (79.3–110.6)	84.6 (74.4–100.8)	0.64	n.a.
LV-EF (%)	62.3 (58.5–66.6)	61.6 (56.8–66.6)	62.6 (59.2–66.7)	61.7 (56.7–63.9)	62.3 (58–66.2)	0.46	n.a.
LVM (g)	80.8 (66.5–103.5)	81.1 (68.5–108)	80.8 (65.7–102.8)	97.7 (74.6–115.6)	82.3 (69.4–99.8)	0.09	n.a.
RV-EDV (ml)	151.5 (132.4–183.5)	154.6 (134.4–193.6)	151.3 (129.8–178.9)	174.4 (132–204.7)	160.4 (138.9–182.9)	0.58	n.a.
RV-SV (ml)	82.3 (71.4–96.5)	83.2 (72–103.4)	78.8 (71.3–96.1)	92.1 (72.2–102.4)	83.4 (73.4–99.2)	0.53	n.a.
RV-EF (%)	53.6 (49.6–57.1)	53.8 (50.6–56.7)	53.6 (48.3–57.6)	52.1 (47.3–56.7)	52.9 (50.1–58.9)	0.43	n.a.
LA (cm ²)	20 (17.4–22.3)	20 (16.7–22.4)	20 (17.5–22.6)	20.7 (18.6–23.2)	20.9 (18.7–22)	0.71	n.a.
LA-EF (%)	65.1 (59–70.4)	66.6 (58.1–72.9)	63.6 (59.1–67.8)	63.9 (60.4–71.6)	61.7 (58.3–69.2)	0.06	n.a.
LA-EDV (ml)	60 (49.5–72.7)	58.8 (48.9–71.8)	60.1 (49–73.7)	64.8 (53.4–75.1)	61.9 (51.6–68.9)	0.53	n.a.
LA-SV (ml)	38.3 (31.2–47.9)	38.7 (31–50.4)	37.5 (30.9–47.8)	42.9 (33.5–50)	39.4 (31.6–43)	0.32	n.a.
GLS (%)	-18.3 (-19.8–(-16.4))	-18.6 (-20.4–(-16.4))	-18 (-19.3–(-16.4))	-17.5 (-19.5–(-15.4))	-18 (-19.1–(-16.9))	0.52	n.a.
GRS (%)	25.7 (23–28.7)	25.9 (22.5–29.4)	25.7 (23.1–28.5)	25.7 (22–28.8)	29.1 (26–30.3)	0.004	sCov vs. HC; pCov vs. HC; CovVac vs. HC
GCS (%)	-16.7 (-17.9–(-15.4))	-16.7 (-18–(-15.2))	-16.7 (-17.8–(-15.5))	-16.7 (-17.6–(-15))	-18 (-18.5–(-16.7))	0.005	sCov vs. HC; pCov vs. HC; CovVac vs. HC
GRS (%) without LGE + patients	26.1 (24–29.4) (N = 50)	25.9 (24.1–30.7) (N = 23)	26.1 (23.7–29.3) (N = 37)	26.2 (22.3–28.7) (N = 28)	29.1 (26–30.3) (N = 44)	0.07	n.a.
GCS (%) without LGE + patients	-16.8 (-18.1–(-16)) (N = 50)	-16.7 (-18.7–(-16)) (N = 23)	-16.8 (-18.1–(-15.8)) (N = 37)	-16.8 (-17.7–(-15)) (N = 28)	-18 (-18.5–(-16.7)) (N = 44)	0.07	n.a.

Data are median and interquartile ranges. $p < 0.05$ is considered to indicate a statistically significant difference.

COVID-19, coronavirus disease 2019; LV-EDV, left ventricular end-diastolic volume; LV-ESV, left ventricular end-systolic volume; LV-SV, left ventricular stroke volume; LV-EF, left ventricular ejection fraction; LVM, left ventricular mass; RV-EDV, right ventricular end-diastolic volume; RV-ESV, right ventricular end-systolic volume; RV-SV, right ventricular stroke volume; RV-EF, right ventricular ejection fraction; LA, left atrium; LA-EF, left atrial ejection fraction; LA-EDV, left atrial end-diastolic volume; LA-SV, left atrial stroke volume; GLS, global longitudinal strain; GRS, global radial strain; GCS, global circumferential strain; sCov, subacute COVID-19; pCov, post-COVID-19; CovVac, COVID-19 vaccination; HC, healthy controls.

*p-values given for tests between subacute COVID-19, post-COVID-19, COVID-19 vaccination, and healthy controls.

Bold text represents statistically significant differences.

n.a., not applicable.

pattern was most commonly encountered, whereas CovVac patients most often displayed an intramyocardial pattern (7/13 (54%)). In comparison with the CovVac group, patients after COVID-19 infection had more focal subepicardial findings (subepicardial fibrosis/patients per group: sCov 7/34 (21%) vs. CovVac 2/44 (5%; $p = 0.04$); pCov 13/63 (21%) vs. CovVac ($p = < 0.001$); however, no differences were found between the subgroups after an infection ($p = 0.99$; Figure 4; details in Supplementary Material E5). In the sCov group, 6/7 (86%)

of subepicardial scars were located in the basal segments with one in the anterolateral wall (1/7; 14%), four in the inferolateral wall (4/7; 57%), and one in the lateral wall (1/7; 14%). One subepicardial scar was found in the medial-lateral wall (1/7; 14%). The intramyocardial scars were in the middle ventricular section with one being in the septal and one in the lateral wall. For the pCov groups, all LGE findings were located in the basal part. Of the 13 subepicardial scars, six were found in the lateral segments (6/13; 46%), five in the

TABLE 3 | Parametric mapping quantification derived by CMR.

Parameter	Subacute COVID-19 (N = 34)	Post-COVID-19 (N = 63)	COVID-19 vaccination (N = 44)	Healthy controls (N = 44)	p value*	Pairings with significant differences
T1 global (ms)	1001 (977–1029)	1002 (981–1023)	999 (968–1030)	987 (963–1009)	0.046	pCov vs. HC
T1 basal (ms)	1003 (980–1030)	1008 (990–1022)	1006 (975–1032)	993 (972–1014)	0.04	pCov vs. HC; CovVac vs. HC
T1 mid (ms)	1001 (976–1025)	999 (982–1027)	995 (973–1025)	987 (966–1010)	0.10	n.a.
T1 apical (ms)	987 (967–1034)	996 (969–1027)	992 (961–1038)	986 (962–1009)	0.66	n.a.
T2 global (ms)	48.7 (47.5–51.2)	48.8 (47.9–49.8)	49.2 (47.8–50.3)	50.4 (48.5–51.2)	0.03	pCov vs. HC
T2 basal (ms)	48.5 (46.6–50.3)	48.2 (47.1–49.3)	49.1 (47.5–50.3)	50.1 (47.6–50.8)	0.03	pCov vs. HC
T2 mid (ms)	48.8 (47.5–51)	48.7 (47.8–49.6)	49 (47.6–51)	50.2 (48.3–51.2)	0.04	pCov vs. HC
T2 apical (ms)	49.7 (47.2–52.2)	50 (48.4–51.1)	50.3 (48.3–52.7)	51.1 (48.5–52.1)	0.33	n.a.
ECV global (%)	23.2 (20.8–24.4)	23.1 (21.8–24.7)	22.5 (20.9–24.9)	n.a.	0.54	n.a.
ECV basal (%)	22.6 (20.8–24.4)	23 (21.5–24.3)	22.6 (20.6–24.3)	n.a.	0.47	n.a.
ECV mid (%)	22.9 (20.6–24.4)	23.4 (21.9–24.8)	22.8 (20.9–24.8)	n.a.	0.39	n.a.

Data are median and interquartile ranges. $p < 0.05$ is considered to indicate a statistically significant difference.

COVID-19, coronavirus disease 2019; ECV, extracellular volume; sCov, subacute COVID-19; pCov, post-COVID-19; CovVac, COVID-19 vaccination; HC, healthy controls.

*p-values given for tests between subacute COVID-19, post-COVID-19, COVID-19 vaccination, and healthy controls.

Bold text represents statistically significant differences.

n.a., not applicable.

inferolateral segments (5/13; 39%), and two in the inferior segments (2/13; 15%). Similarly, the intramyocardial scars were in a majority of cases in the lateral wall (2/3; 66%) with one in the inferolateral wall (1/3; 33%). The CovVac group had in total more intramyocardial scars with three in the inferior basal segment (3/7; 43%), three in the inferolateral basal segment (3/7; 43%), and one in the lateral basal segment (1/7; 14%). The two subepicardial findings were equally distributed in the basal part with one each in the lateral (1/2; 50%) and inferolateral segments (1/2; 50%). Statistically, there were no differences regarding the lateral ($p = 0.34$), inferolateral ($p = 0.81$), and inferior ($p = 0.16$) segments regarding the expected frequency of distribution between sCov, pCov, and CovVac groups. Of the six patients with ischemic scars, only one had a previous medical history of coronary artery disease. The majority of ischemic LGE lesions were found in the pCov group (4/6; 67%). In the sCov group, one patient (1/34; 3%) had a lateral subendocardial scar covering the basal to early apical segments. Of the four patients with ischemic scar burden in the pCov group (4/63; 6%), two had an anterior basal location, one had an inferior lateral pattern in the basal part, and the remaining patient had a small but visible scar in the apical region. One patient from the CovVac group had a lateral subendocardial scar in the basal segments (1/44; 2%). LGE quantification showed no difference between the groups, neither for total enhanced mass ($p = 0.95$) nor for enhanced percentage ($p = 0.52$; Table 4).

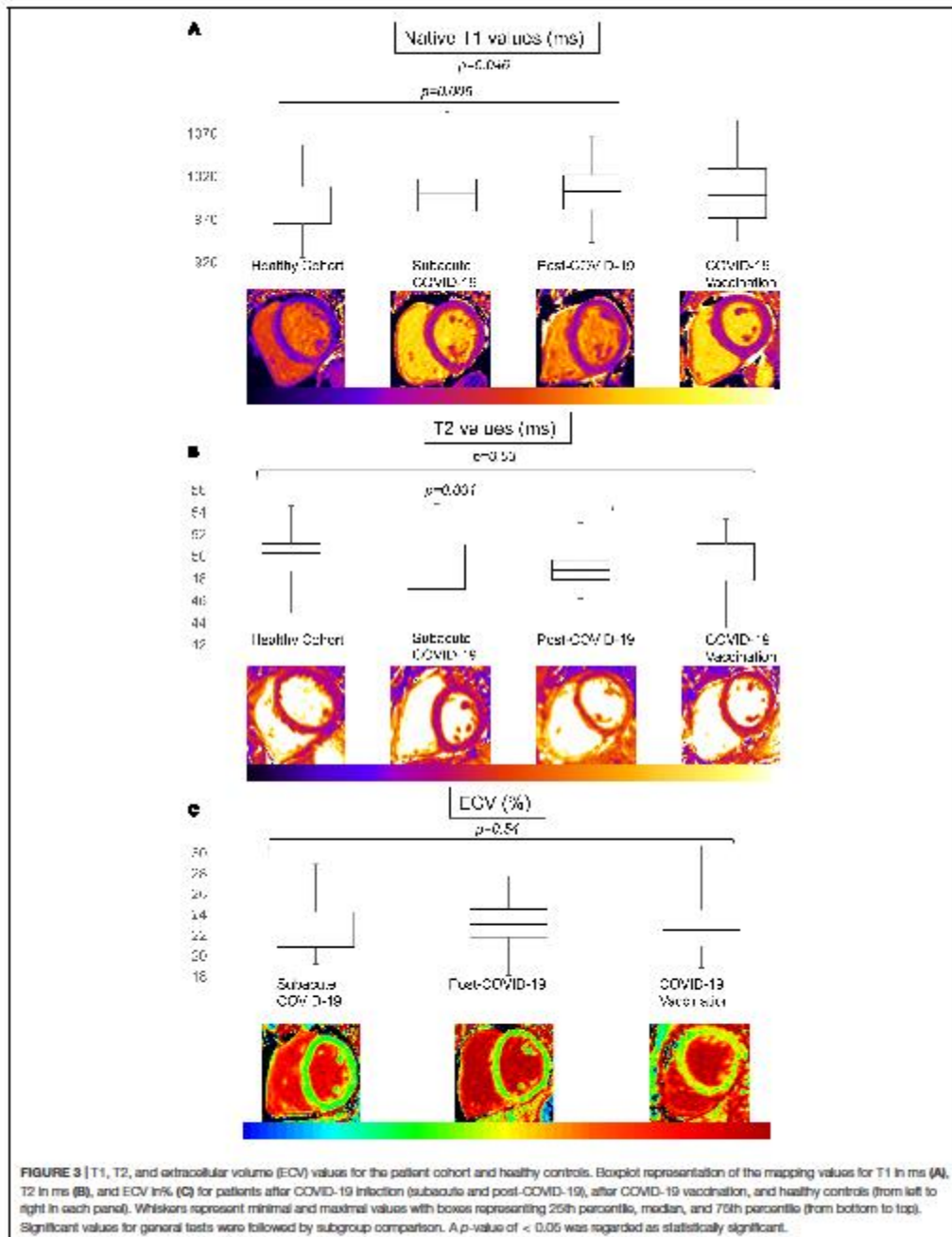
No correlation between overall symptom load, defined as the sum of the symptoms (fatigue, dyspnea, chest pain, and palpitations), and markers of myocardial involvement, especially the presence of LGE (r (Spearman's correlation coefficient) = 0.07), mean native T1 ($r = 0.03$), mean T2 ($r = -0.17$), and mean ECV ($r = 0.13$), was found. Similarly, no statistical differences were found between patients with no symptoms and patients with at least one symptom considering

the entire patient cohort (mean native T1 $p = 0.56$; mean T2 $p = 0.11$; mean ECV $p = 0.27$).

DISCUSSION

The ongoing COVID-19 pandemic remains to be a burden for healthcare systems around the globe with symptoms persisting for more than half a year after an acute infection in some patients (11). In this retrospective analysis, we identified a higher focal fibrotic burden in patients with persistent symptoms after COVID-19 infection in comparison with patients after COVID-19 vaccination.

CMR analysis revealed normal biventricular function and no active myocardial inflammation. Global T2 times were lower in the pCov group compared with the HC. Regarding this finding, we can only speculate about its implication. Potential discrepancies in oxygen delivery to the myocardial tissue or a complex interaction between fibrosis and myocardial inflammation might be involved (26). Another explanation for the lower T2 times together with the higher native T1 times in pCov in comparison with HC could be the higher age in the pCov cohort. Previous studies on T1 values have reported an increase of around 12–15 ms per decade (27). In our subgroup comparison between the pCov and the older HC, we found no differences for T1 and T2 underlining these results. However, the subgroup only entails 14 cases of both groups limiting the generalizability of this non-significant finding. In addition, comparing the absolute values of T1 in the older subgroup (994 ms (range 977–1010)) to the entire HC (987 ms (963–1009)), the absolute differences are marginal. Next to age, other potential confounders could include the difference in weight and BMI between the groups as recent studies found significant associations between T1 times and weight (28). The overall small differences for T1 and T2 times are well within the limits of the intra- and interobserver



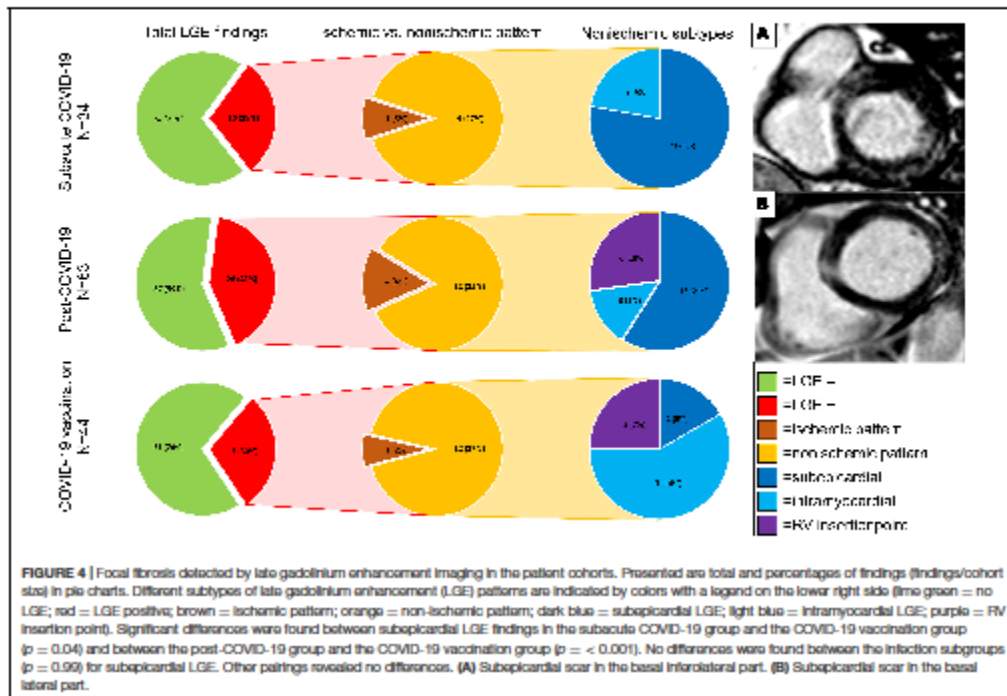


TABLE 4 | Quantitative late gadolinium enhancement (LGE) findings.

Parameter	Total (N = 48)	All patients after COVID-19 infection (N = 35)	Subacute COVID-19 (N = 10)	Post-COVID-19 (N = 25)	COVID-19 vaccination (N = 13)	p value*	Pairings with significant differences
Total enhanced volume (ml)	1.4 (0.5–2.4)	1.4 (0.5–2.1)	0.9 (0.5–2.7)	1.7 (0.6–2)	1 (0.3–2.6)	0.94	n.a.
Total enhanced mass (g)	1.5 (0.5–2.5)	1.5 (0.6–2.2)	1 (0.5–2.8)	1.6 (0.6–2.1)	1.1 (0.3–2.7)	0.95	n.a.
Enhanced volume (R)	2 (0.9–4.1)	2.1 (1–4.1)	1.7 (0.9–5.9)	2.3 (1.3–4.1)	1.2 (0.4–4.5)	0.52	n.a.

Data are given as median and interquartile range. $p < 0.05$ is considered to indicate a statistically significant difference.

COVID-19, coronavirus disease 2019; sCov, subacute COVID-19; pCov, post-COVID-19; CovVac, COVID-19 vaccination; HC, healthy controls.

*p-values given for tests between subacute COVID-19, post-COVID-19, and COVID-19 vaccination.

n.a., not applicable.

limits of agreement (Supplementary Material E4). Therefore, these findings require further investigation in follow-up studies as well as multicenter studies to understand their full clinical impact. One other potential explanation might be that segments without chronic replacement fibrosis are undergoing long-lasting more subtle and diffuse changes that evolve over months. Several studies reported dynamics of T1 relaxation times over a time course of 6 months after an acute viral myocarditis (15, 29). It was shown that for viral myocarditis, T2 times might be elevated even up to 5 weeks after the acute event, but return to normal within 6 months, with T1 times behaving similarly with the exception that they might be elevated beyond the 6-month time frame (15). It is not clear yet whether the

pathophysiologic and myocardial injury pattern after a COVID-19 infection differs from a classic viral myocarditis or whether the course is comparable. The current evidence is conflicting with one study reporting reduced T1 and elevated T2 times at follow-up examinations 68 days after the baseline scan (29). This contrasts with others, who reported no signs of active myocardial inflammation in patients with persistent symptoms (4). The latter findings are in line with ours as we also did not find evidence for an acute inflammatory process at the time of the CMR examination. The large Hamburg City Health Study COVID program reported findings in patients 9 months after the first positive test, comparing this group to healthy matched controls (30). They did not find any differences between

patients and the healthy controls for T1 and T2 times. LGE findings were more predominant in the group after an infection but did not reach statistical significance (30). Similar to the conflicting evidence regarding T1 and T2, ECV findings also differ substantially. One group described persistently elevated ECV values (9), whereas Filipetti et al. showed that during follow-up, ECV as well as T1 times significantly decreased (31). Both studies analyzed patients after hospital admissions. We observed no difference in the sCov and pCov groups. Depending on the severity of the initial symptoms and the requirement for hospitalization, there might be either an improper immune response with persistent inflammation (2, 29) or a more subtle and diffuse process (9) that drives the changes after COVID-19. We did not, however, find a correlation between symptom load and myocardial tissue changes visualized by CMR for any patient group. This finding is supported by other studies which also did not find any correlation between reported symptoms and tissue changes (32, 33).

For the basal part, we found higher native T1 values for pCov and CovVac in comparison with the HC. These findings could potentially indicate a diffuse focal interstitial process. This is underlined by finding a higher rate of segmental involvement in all groups in comparison with healthy volunteers. Interestingly, in the CovVac cohort not only basal and midventricular slices were more often focally affected, but also the overall segmental affection rate was higher. In studies including patients after COVID-19 vaccination, findings were similar to a viral myocarditis but less pronounced (19, 20). One group reported a normal LV-EF, elevated T1 times in 46%, and LGE findings in 87% (19). The majority of LGE findings were found in the basal inferolateral region (19). The population in this study was clinically diagnosed and scanned at a median of 65 days (range 3–130) after the second dose. Fronza et al. presented findings for patients after COVID-19 vaccination myocarditis and COVID-19 infection with a mixed patient profile of hospitalized and non-hospitalized patients (20). Patients after the vaccination had higher LV-EF and lower native T1 values. In a short-term follow-up, LV-EF was further improving and no clinical adverse events were observed (20). In contrast to the above-mentioned studies, our population was scanned at a median of 88 days (IQR 60–107) after receiving a vaccination, likely reflecting a different stage. This is also shown by normal T2 times and the prevalence of LGE findings in our CovVac cohort with non-ischemic scars in 12/44 patients (27%). In comparison with the groups after COVID-19 infection, CovVac presented with less focal subepicardial scars. The frequency of subepicardial involvement in our study is higher than that of Kravchenko et al. (5%; all patients non-hospitalized) (4) but similar to Puntmann et al. (20%, 67% patients recovered at home) (2) and Kotecha et al. (22%, hospitalized patients) (8). The main segments involved were the inferior and inferolateral ones. This is in accordance with Wang et al. who, despite a more scattered pattern, found in 10 out of 12 patients subepicardial or intramyocardial LGE in these segments (34). It should be noted that these patterns are commonly described in cases with viral myocarditis (15, 35). As mentioned in the editorial by Lim and Bluemke (36), it has yet to be shown how the

presence of LGE findings in symptomatic patients after acute COVID-19 infection might influence prognosis or relate to symptom load. Similarly, this holds true for symptomatic patients after COVID-19 vaccination. Strain analysis might potentially help to better understand myocardial dynamics after COVID-19 infection. One study with follow-up CMR performed at 3 months also detected reduced global circumferential strain in patients with LGE findings (34). It has been shown that strain assessment by FT correlates significantly with the ECV burden in patients with non-ischemic cardiomyopathies (37), potentially being a non-contrast dependent tissue marker for myocardial fibrosis. Strain values can also aid in risk stratification with decreased strain values being associated with worse outcomes (38, 39). Similar results have been observed by the application of strain-encoded magnetic resonance (SENC) tagging acquisitions (40). In contrast to strain analysis by FT, SENC relies on the additional acquisition of images. However, recent advances have reduced the necessary time to a single heartbeat with the possibility of free-breathing acquisitions in a technique called fast-SENC (41). Bucius et al. showed that despite a significant difference between FT and fast-SENC for the assessment of global strain values, there is an excellent agreement between these techniques (41). It should be noted that in the same study, FT had the lowest segmental inter-study agreement. Therefore, only global strain values are reported as regional strain values vary depending on number of slices, contouring, and post-processing software as described recently (23). Studies presenting follow-up data are required to further cohesively understand the pathophysiologic changes in the myocardium after acute COVID-19 infection and its sequelae and should base the results on the same standardized image analysis conditions.

Although there are significant differences regarding the NT-pro-BNP levels between the groups after infection in the CovVac group, we want to underline that first, the sample size is small compared with the entire cohort and second, all values are below the laboratory cutoff values/thresholds (NT-pro-BNP < 500 ng/dl and hs troponin-T < 15 ng/dl).

LIMITATIONS

Our study has some limitations. First, there was a selection bias as only patients with symptoms were referred for CMR, omitting asymptomatic patients after COVID-19 infection or vaccination. Second, given the retrospective nature of our study, laboratory tests were available for only a minority of patients. Hence, the analysis of the laboratory tests only covers a subgroup. Similarly, no information was available regarding the medication at the time of the scan. Third, no intraindividual follow-up data can be presented at this time point. Fourth, the age difference between the healthy cohort and the two patient groups after COVID-19 infection could have potentially influenced the mapping results, as shown by the subgroup comparison. Finally, ECV and LGE cannot be provided in the healthy cohort as the application of contrast media was limited due to concerns from the ethical board.

CONCLUSION

In summary, we conclude that all patients had a normal biventricular function, but more diffuse fibrosis was detectable in symptomatic patients after COVID-19 infection with symptom persistence for more than 12 weeks. This mandates further research into pathophysiologic and histopathological changes connected with COVID-19. In comparison with symptomatic patients after COVID-19 vaccination, more focal subepicardial scars were detected in patients after an infection with the COVID-19 virus.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets presented in this article are not readily available because of German data privacy laws. Requests to access the datasets should be directed to the corresponding author.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Charité's Ethics Committee (EA1/042/22). Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JG and JS-M were the guarantors of integrity of entire study. JG, MF, and JS-M were involved in the literature research and were involved in the statistical analysis. All authors were involved in the study concepts/study design or data acquisition or data analysis/interpretation, manuscript drafting or manuscript

revision for important intellectual content, approval of the final version of submitted manuscript, and manuscript editing and agreed to ensure any questions related to the work are appropriately resolved.

FUNDING

JG has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation program (18HLT05 QUIERO, 2020). RT has received funding from Deutsche Herzstiftung (German Heart Foundation) and DZHK (German Centre for Cardiovascular Research). JS-M holds institutional grants of the Charité Medical University. The group holds research grants from Siemens Healthineers. None of the funding interfered with the research or was influenced by them.

ACKNOWLEDGMENTS

We gratefully thank our CMR technicians Kerstin Kretschel, Denise Kleindienst, and Martina Kohla for technical assistance as well as our study nurses Annette Köhler and Elke Nickel-Szczec. The whole Working Group CMR was involved, and we are thankful for the input on different levels. The prototype sequence was provided by Kelvin Chow, Ph.D. (Siemens Healthineers). We thank Carsten Schwenke, Ph.D., for his support in matters of study statistics. We also thank Natalie Kaban and Leonhard Grassow for proofreading the final manuscript.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.916922/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* (2020) 26:1017–32. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3
- Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* (2020) 5:1265–73. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557
- Joy G, Artico J, Kurdi H, Seraphim A, Lau C, Thornton GD, et al. Prospective case-control study of cardiovascular abnormalities 6 months following mild COVID-19 in healthcare workers. *JACC Cardiovasc Imaging.* (2021) 14:2155–66. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.04.011
- Kravchenko D, Isaak A, Zimmer S, Mesrobian N, Betneri M, Faron A, et al. Cardiac MRI in patients with prolonged cardiorespiratory symptoms after mild to moderate COVID-19. *Radiology.* (2021) 301:E419–25. doi: 10.1148/radiol.2021211162
- Raman B, Cassar MP, Tummler EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine.* (2021) 31:100683. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100683
- Starekova J, Blaeske DA, Bradham WS, Eckhardt LL, Grist TM, Kusmirek JE, et al. Evaluation for myocarditis in competitive student athletes recovering from coronavirus Disease 2019 with cardiac magnetic resonance imaging. *JAMA Cardiol.* (2021) 6:945–50. doi: 10.1001/jamacardio.2020.7444
- Clark DE, Dendy JM, Li DL, Crum K, Dixon D, George-Durrett K, et al. Cardiovascular magnetic resonance evaluation of soldiers after recovery from symptomatic SARS-CoV-2 infection: a case-control study of cardiovascular post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (CV PASC). *J Cardiovasc Magn Reson.* (2021) 23:106. doi: 10.1186/s12968-021-00798-1
- Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimalasvaran K, Thornton G, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* (2021) 42:1866–78. doi: 10.1093/eurheartj/ehab075
- Li X, Wang H, Zhao R, Wang T, Zhu Y, Qian Y, et al. Elevated extracellular volume fraction and reduced global longitudinal strains in participants recovered from COVID-19 without clinical cardiac findings. *Radiology.* (2021) 299:E230–40. doi: 10.1148/radiol.2021203998
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* (2021) 27:601–15. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
- Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet Lond Engl.* (2021) 397:220–32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8

12. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Zoller T, Steinbets J, et al. Chronic COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS) following the first pandemic wave in Germany – a first analysis of a prospective observational study. *medRxiv*. [Preprint]. (2021). doi: 10.1101/2021.02.06.21249256
13. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonschemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*. (2018) 72:3158–76. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.072
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner BS, Baumhach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. (2021) 42:3599–726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
15. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schüller J, Dogangülzel S, Dieringer MA, Rudolph A, Greiser A, et al. Detection and monitoring of acute myocarditis applying quantitative cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging*. (2017) 10:e005242. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005242
16. Petersen SE, Friedrich MG, Letner T, Elias MD, Ferreira VM, Fenaki M, et al. Cardiovascular magnetic resonance for patients with COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. (2021) 15:685–99. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.08.021
17. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med*. (2020) 383:2603–15. doi: 10.1056/NEJMoa2034577
18. Witberg G, Barza N, Hoss S, Richter I, Wessman M, Aviv Y, et al. Myocarditis after COVID-19 vaccination in a large health care organization. *N Engl J Med*. (2021) 385:2132–9. doi: 10.1056/NEJMoa2110737
19. Shaydovitch A, Witberg G, Aviv Y, Eisen A, Orvin K, Wessman M, et al. Myocarditis following COVID-19 vaccination: magnetic resonance imaging study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. (2021) [Epub ahead of print]. doi: 10.1093/ehjci/ehab230
20. Froma M, Thavendranathan P, Chan V, Karur GR, Udell JA, Wald RM, et al. Myocardial Injury Pattern at MRI in COVID-19 Vaccine-associated Myocarditis. *Radiology*. (2022). [Epub ahead of print]. doi: 10.1148/radiol.212559
21. Schmachl L, Traher J, Grieben U, Utz W, Dieringer MA, Kellman P, et al. Cardiac involvement in myotonic dystrophy type 2 patients with preserved ejection fraction: detection by cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging*. (2016) 9:e004615. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004615
22. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance – 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. (2020) 22:19. doi: 10.1186/s12968-020-00610-6
23. Lim C, Blaszczak E, Ritzly L, Wiesemann S, Schüller J, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, et al. Quantification of myocardial strain assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking in healthy subjects: influence of segmentation and analysis software. *Eur Radiol*. (2020) 31:3962–72. doi: 10.1007/s00330-020-07539-5
24. Muehlberg P, Arnold K, Fritsch S, Funk S, Prothmann M, Kermer J, et al. Comparison of fast multi-slice and standard segmented techniques for detection of late gadolinium enhancement in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy – a prospective clinical cardiovascular magnetic resonance trial. *J Cardiovasc Magn Reson*. (2018) 20:13. doi: 10.1186/s12968-018-0434-2
25. Fine NM, Tandon S, Kim HW, Shah DJ, Thompson T, Drangova M, et al. Validation of sub-segmental visual scoring for the quantification of ischemic and nonschemic myocardial fibrosis using late gadolinium enhancement MRI. *J Magn Reson Imaging JMRI*. (2013) 38:1369–76. doi: 10.1002/jmri.24116
26. Ando K, Nagao M, Watanabe E, Sakai A, Suzuki A, Nakao R, et al. Association between myocardial hypoxia and fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: analysis by T2* BOLD and T1 mapping MRI. *Eur Radiol*. (2020) 30:4327–36. doi: 10.1007/s00330-020-06779-9
27. Roy C, Sliami A, de Meester C, Amzulescu M, Pasquet A, Vancaeynest D, et al. Age and sex corrected normal reference values of T1, T2 T2* and ECV in healthy subjects at 3T CMR. *J Cardiovasc Magn Reson*. (2017) 19:72. doi: 10.1186/s12968-017-0371-5
28. Homsi R, Yuceel S, Schlinginger-Irsch U, Meter-Schroers M, Kuetting D, Luetkens J, et al. Epicardial fat, left ventricular strain, and T1-relaxation times in obese individuals with a normal ejection fraction. *Acta Radiol*. (2019) 60:1251–7. doi: 10.1177/0284185119826549
29. Tanacht R, Doehlin F, Götz C, Zieschang V, Faraghi A, Stehning C, et al. COVID-19 vs. classical myocarditis associated myocardial injury evaluated by cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy. *Front Cardiovasc Med*. (2021) 8:1825. doi: 10.3389/fcvm.2021.737257
30. Petersen EL, Gößling A, Adam G, Aepfelbacher M, Behrendt C-A, Cavus E, et al. Multi-organ assessment in mainly non-hospitalized individuals after SARS-CoV-2 infection: the Hamburg City health study COVID programme. *Eur Heart J*. (2022) 43:1124–37. doi: 10.1093/eurheartj/ehab914
31. Filippetti I, Pace N, Louis J-S, Mandy D, Goehring F, Rocher M-S, et al. Long-lasting myocardial and skeletal muscle damage evidenced by serial CMR during the first year in COVID-19 patients from the first wave. *Front Cardiovasc Med*. (2022) 9:831580. doi: 10.3389/fcvm.2022.831580
32. Clark DE, Parikh A, Dendy JM, Diamond AB, George-Durrett K, Fish FA, et al. COVID-19 myocardial pathology evaluation in athletes with cardiac magnetic resonance (COMPETE CMR). *Circulation*. (2021) 143:609–12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052573
33. Malek LA, Marczak M, Miłosz-Włoczek B, Konopka M, Braksator W, Drygas W, et al. Cardiac involvement in consecutive elite athletes recovered from COVID-19: a magnetic resonance study. *J Magn Reson Imaging JMRI*. (2021) 53:1723–9. doi: 10.1002/jmri.27513
34. Wang H, Li B, Zhou Z, Jiang H, Yan Z, Tao X, et al. Cardiac involvement in COVID-19 patients: mid-term follow up by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. (2021) 23:14. doi: 10.1186/s12968-021-00710-x
35. Mahrholdt H, Wagner A, Delugli CC, Klasper E, Hager S, Meinhardt G, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*. (2006) 114:1581–90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606509
36. Lima JAC, Bluemke DA. Myocardial Scar in COVID-19: Innocent marker versus harbinger of clinical disease. *Radiology*. (2021) 301:E434–5. doi: 10.1148/radiol.2021211710
37. Azuma M, Kato S, Kodama S, Hayakawa K, Kagimoto M, Iguchi K, et al. Relationship between the cardiac magnetic resonance derived extracellular volume fraction and feature tracking myocardial strain in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Magn Reson Imaging*. (2020) 74:14–20. doi: 10.1016/j.mri.2020.09.004
38. Jin C, Weber J, Singh H, Gliganic K, Cao JJ. The association of reduced left ventricular strains with increased extracellular volume and their collective impact on clinical outcomes. *J Cardiovasc Magn Reson*. (2021) 23:93. doi: 10.1186/s12968-021-00776-7
39. Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, Voss A, Galuschky C, Losmitzer D, et al. Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. (2015) 16:307–15. doi: 10.1093/ehjci/ehu181
40. Korosoglou G, Glusca S, Montenbruck M, Patel AR, Lapinikas T, Götz C, et al. Fast strain-encoded cardiac magnetic resonance for diagnostic classification and risk stratification of heart failure patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. (2021) 14:1177–88. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.10.024
41. Bucius P, Erley J, Tanacht R, Zieschang V, Glusca S, Korosoglou G, et al. Comparison of feature tracking, fast-SENC, and myocardial tagging for global and segmental left ventricular strain. *ESC Heart Fail*. (2020) 7:523–32. doi: 10.1002/ehf2.12576

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Gröschel, Bhoyroo, Blaszczak, Trauseidel, Vessler, Saad, Fenski and Schulz-Menger. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



Fast acquisition of left and right ventricular function parameters applying cardiovascular magnetic resonance in clinical routine – validation of a 2-shot compressed sensing cine sequence

Jan Gröschel, Clemens Ammann, Leonora Zange, Darian Viezzer, Christoph Forman, Michaela Schmidt, Edyta Blaszczyk & Jeanette Schulz-Menger

To cite this article: Jan Gröschel, Clemens Ammann, Leonora Zange, Darian Viezzer, Christoph Forman, Michaela Schmidt, Edyta Blaszczyk & Jeanette Schulz-Menger (2022) Fast acquisition of left and right ventricular function parameters applying cardiovascular magnetic resonance in clinical routine – validation of a 2-shot compressed sensing cine sequence, *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 56:1, 266-275, DOI: [10.1080/14017431.2022.2099010](https://doi.org/10.1080/14017431.2022.2099010)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/14017431.2022.2099010>



© 2022 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group.



[View supplementary material](#)



Published online: 14 Jul 2022.



[Submit your article to this journal](#)



Article views: 644



[View related articles](#)



[View Crossmark data](#)

Fast acquisition of left and right ventricular function parameters applying cardiovascular magnetic resonance in clinical routine – validation of a 2-shot compressed sensing cine sequence

Jan Gröschel^{a,b}, Clemens Ammann^{a,b}, Leonora Zange^{a,c}, Darian Viezzer^{a,b}, Christoph Forman^d, Michaela Schmidt^d, Edyta Blaszczyk^{a,b} and Jeanette Schulz-Menger^{a,b,c}

^aCharité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Working Group on Cardiovascular Magnetic Resonance, Experimental and Clinical Research Center, a Joint Cooperation Between the Charité Medical Faculty and the Max-Delbrück Center for Molecular Medicine Charité Campus Buch, Berlin, Germany; ^bDZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Berlin, Berlin, Germany; ^cDepartment of Cardiology and Nephrology, HELIOS Hospital Berlin-Buch, Berlin, Germany; ^dSiemens Healthineers, Erlangen, Germany

ABSTRACT

Objectives. To evaluate if cine sequences accelerated by compressed sensing (CS) are feasible in clinical routine and yield equivalent cardiac morphology in less time. **Design.** We evaluated 155 consecutive patients with various cardiac diseases scanned during our clinical routine. LV and RV short axis (SAX) cine images were acquired by conventional and prototype 2-shot CS sequences on a 1.5T CMR. The 2-shot prototype captures the entire heart over a period of 3 beats making the acquisition potentially even faster. Both scans were performed with identical slice parameters and positions. We compared LV and RV morphology with Bland-Altman plots and weighted the results in relation to pre-defined tolerance intervals. Subjective and objective image quality was evaluated using a 4-point score and adapted standardized criteria. Scan times were evaluated for each sequence. **Results.** In total, no acquisitions were lost due to non-diagnostic image quality in the subjective image score. Objective image quality analysis showed no statistically significant differences. The scan time of the CS cines was significantly shorter ($p < .001$) with mean scan times of 178 ± 36 s compared to 313 ± 65 s for the conventional cine. All cardiac function parameters showed excellent correlation (r 0.978–0.996). Both sequences were considered equivalent for the assessment of LV and RV morphology. **Conclusions.** The 2-shot CS SAX cines can be used in clinical routine to acquire cardiac morphology in less time compared to the conventional method, with no total loss of acquisitions due to nondiagnostic quality.

Trial registration: ISRCTN12344380. Registered 20 November 2020, retrospectively registered.

ARTICLE HISTORY

Received 19 July 2021
Revised 11 June 2022
Accepted 3 July 2022

KEYWORDS


Magnetic resonance imaging; cardiovascular magnetic resonance; compressed sensing; left ventricle; right ventricle; fast imaging

1. Introduction

Cardiovascular magnetic resonance (CMR) has been established as the gold standard for the quantification of the left and right ventricular morphology [1–4]. Quantification of left and right cardiac chambers via short-axis (SAX) acquisitions has been shown to be both reliable and accurate [5]. One major drawback is the time-consuming multiple breath-holds needed to acquire a SAX stack using conventional balanced steady-state free precession (bSSFP) sequences [6]. This not only prolongs and impairs the workflow but also puts an increased burden on patients. That becomes even more important as the patient groups having an indication for CMR have an increased likelihood to suffer from cardiac and respiratory insufficiency. Reduced breath-hold capacity can impair the SAX acquisition due to respiratory

or motion artifacts [7–9]. Currently, there are various approaches to increase image acquisition efficiencies. Real-time, single breath-hold or free-breathing sequences and multi-slice acquisition are examples focused on patients with arrhythmias or decreased breath-hold capacities [10–13]. Another approach is based on cine acquisitions accelerated by compressed sensing (CS). CS techniques use incoherent sub-sampling, transform sparsity and iterative reconstruction [14]. They can be either applied to increase spatial resolution or to shorten the acquisition time. We focused on reducing acquisition time by evaluating a prototype 2-shot 2D CS sequence. The 2-shot technique reduces the acceleration factor to 5.6 by capturing 2 heart cycles for the acquisition. A third heart cycle is needed for the preparation. The aim of this study was to evaluate whether quantification of LV and RV function parameters and mass using

CONTACT Jeanette Schulz-Menger  jeanette.schulz-menger@charite.de  DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Berlin, Berlin, Germany

 Supplemental data for this article can be accessed online at <https://doi.org/10.1080/14017431.2022.2099010>.

© 2022 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

CS in clinical routine yields equivalent results compared to the reference standard. For this purpose, we applied pre-defined tolerance intervals for the LV Quantification by Zange et al. [15] and, for the first time, established such tolerance intervals for RV Quantification.

2. Material and methods

2.1. Study population

In this study, we included 155 consecutive patients from our clinical routine with an indication for CMR and no general contraindications [16]. All patients were in sinus rhythm during the exam. The patients had the following indications for CMR: coronary artery disease ($N=101$; 65%), myocarditis ($N=39$; 25%), structural heart disease ($N=13$; 8%), valvular heart disease ($N=1$; 1%), cardiac tumor ($N=1$; 1%). Wall-motion abnormalities were assessed for each patient in both sequences according to current guidelines [17]. We compared the conventional and the CS sequences in terms of: 1) clinical left and right ventricular function parameters and mass, 2) subjective and objective image quality (SIQ and OIQ, respectively) criteria and 3) scan time. Ethical approval was obtained from the local ethics committee of Charité Medical University Berlin (approval number EA1/367/20).

2.2. Imaging protocol

All scans were acquired on a 1.5 Tesla scanner (MAGNETOM Avanto^{FP}, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). All patients underwent a state-of-the-art segmented 2D bSSFP cine sequence accelerated by an acceleration factor of 2 with multiple breath-holds which served as the reference method. In addition, a prototype 2-shot segmented 2D bSSFP CS cine sequence was used to acquire a second SAX stack [18]. The reconstruction framework of the CS cine sequence was based on a previously published article [19]. All reconstruction work was in-line, with the images being directly sent to the workstation for post-processing. The acceleration factor for the CS cine sequence was chosen to result in the best compromise between scan time and image quality. The conventional cine sequence was performed first, followed directly by the CS cine sequence. 128 (82.6%) of the acquisitions were performed after contrast agent application and 27 (17.4%) before. For both sequences, slice planning and position as well as gap and thickness were identical and according to institutional standards. One slice was acquired per breath-hold. The number of slices was adjusted for ventricular size and clinical indication, ranging from 12 to 22. Imaging parameters are listed in Table 1.

2.3. Assessment of cardiac morphology

Both acquisitions were analysed using dedicated software (circle CVI⁴² version 5.6.2, Calgary, Canada). Manual contouring in SAX cine images was used to assess left

Table 1. Imaging parameters of the reference bSSFP cine sequence and the CS cine sequence.

Parameter	Conventional bSSFP cine	CS bSSFP 2-shot cine
TR (ms)	3.31	2.81
TE (ms)	1.44	1.19
Flip angle (°)	80	55
Spatial resolution (mm ²)	2.0 × 2.0	1.6 × 1.6
Temporal resolution (ms)	46.34	44.96
FOV (mm ²)	380.00 × 308.75	380.00 × 304.00
Matrix (pixels ²)	192 × 156	240 × 192
Bandwidth (Hz/pixel)	930	980
Slice thickness/gap (mm)	7/0	7/0
Cardiac phases (n)	30	25
Breath-hold	11 heart beats/slice	3 heart beats/slice*
ECG gating	retrograde	retrograde

bSSFP: balanced steady state free precession; CS: compressed sensing; TR: time of repetition; TE: echo time; FOV: field of view; ECG: electrocardiogram. *1 heartbeat is used for the preparation and 2 (therefore called 2-shot) for the acquisition.

ventricular ejection fraction (LVEF), stroke volume (LVSV), end-diastolic volume (LVEDV), end-systolic volume (LVESV), ventricular mass (LVM) as well as right ventricular ejection fraction (RVEF), stroke volume (RVSV), end-diastolic volume (RVEDV) and end-systolic volume (RVESV). All contours were drawn in accordance with the latest consensus statement for postprocessing [17]. In the LV, papillary muscles were manually contoured in end-diastolic and end-systolic phases and were included in the myocardium. LVM was assessed in end-diastole (LVMd) and end-systole (LVMs) using epicardial contours. RV end-diastolic and end-systolic contours were drawn in the corresponding LV phases. The basal slice of the RV was determined by checking for the presence of the pulmonary valve or the enlargement of the right ventricular cavity during diastole to avoid contouring the right atrium (RA) [20]. RV trabeculae and papillary muscles were included in the RV blood pool volume in diastole and systole. To assess whether contrast-media application influenced function and volume assessment, the absolute differences between conventional cines and CS cines for pre- and post-contrast media scans were compared.

2.4. Image quality assessment

Image quality was assessed visually. For SIQ analysis an established 4-point scale was used (4= excellent, no artifacts; 3= good, minor artifacts; 2= moderate, some artifacts; 1= poor, nondiagnostic due to artifacts), as described previously [21]. For the OIQ assessment, a standardized item catalogue as described by Klinke et al. was used [22] and our adapted approach is outlined here shortly: image quality was rated based on an 8 quality criteria including LV coverage (max 5 points), wrap-around, respiratory ghost, cardiac ghost, metal artifacts, shimming artifacts (total sum max. 3 points), signal loss and orientation of stack (each max. 2 points). The subpoint "image blurring/mis-triggering" [22] was excluded. Items 10–12 of the standardized image criteria were not assessed as they have been the same for both acquisitions and so an overall maximum score of 12 could

be achieved [22]. A higher score indicated worse image quality.

2.5. Scan time assessment

Scan time was assessed by calculating total scan time defined as the sequence time duration from the first to the last slice. For both sequences, breath-holds and breath-hold commands were included, with a single slice-single breath hold approach.

2.6. Statistical analysis

All continuous variables (LVEF, LVSV, LVEDV, LVESV, LVMd, LVMs, RVEF, RVSV, RVEDV, RVESV and scan time) and their differences are represented as mean and \pm standard deviation (SD) with 95%-confidence intervals. Normal distribution was visually assessed by means of histograms and QQ-plots. No major deviations from normal distribution were detected so the paired Students *t*-test was used to test for statistical significance. A *p* value $< .05$ was considered to indicate a statistically significant difference for the assessed parameters. The Pearson's correlation coefficient (*r*) was used to assess the correlation between the values obtained from both sequences for each individual parameter. Bland-Altman plots were generated to assess the mean difference and the 95%-limits of agreement between the two sequences. Equivalence testing, as previously described by Zange et al. [15], was carried out for all quantified LV parameters using the published 95%-tolerance intervals. In a similar approach, we established such limits of equivalence for the RV as follows: RV quantification, using SAX cine sequences from a heterogeneous patient group consisting of 77 patients was carried out twice by the same reader with an interval of more than two months. Mean and standard deviations were computed for the intra-observer deviations of each quantified parameter (RVEF, RVSV, RVEDV and RVESV). Given a sufficiently normal distribution of these differences, RV tolerance intervals have been calculated as ± 1.96 times the standard deviation. The reference and CS sequences were considered equivalent for an examined parameter if the 95%-confidence interval of its difference was entirely within the limits of the 95%-tolerance intervals. SIQ and OIQ are given as classes. Image quality variables were tested using the Wilcoxon signed-rank test. Statistical analysis was performed using dedicated software (SPSS version 26, International Business Machines, Armonk, New York, USA). Bland-Altman plots and tolerance intervals were constructed using Graph Pad Prism 9, version 9.0.0 (GraphPad Software, La Jolla, California, USA).

3. Results

3.1. Study population

155 bSSFP and CS SAX acquisitions were analysed. After an interim analysis of 111 patients (111/155, 71.6%), 44 additional patients with an LVEF $< 30\%$ were scanned

Table 2. Patient characteristics and comorbidities.

	Mean \pm SD
Age (years)	59.9 \pm 14.9
Sex (male/female)	94/61 (61% / 39%)
Height (cm)	172.9 \pm 9.4
Weight (kg)	80.4 \pm 16.8
BMI (kg/m ²)	26.8 \pm 4.8
BSA (m ²)	1.9 \pm 0.2
EF (%)	N (%)
> 50	91 (59%)
40–50	24 (15%)
30–40	20 (13%)
< 30	20 (13%)
Comorbidities	N (%)
Arterial hypertension (HTN)	75 (48.4%)
Coronary artery disease (CAD)	62 (40%)
Congestive heart failure (CHF)	54 (34.8%)
Diabetes Mellitus (DM)	27 (1.4%)
Valvular heart disease (VHD)	31 (20%)
Chronic kidney disease (CKD)	20 (12.9%)
Hyperlipidaemia (HLD)	53 (34.2%)
Peripheral artery disease (PAD)	12 (7.7%)
Cardiomyopathy (CM)	16 (10.3%)
Lung disease (LD)	25 (16.1%)

SD: standard deviation; BMI: body mass index; BSA: body surface area; EF: Ejection Fraction.

prospectively to ensure coverage of the entire range of LV function. Patient characteristics and comorbidities are given in Table 2. Regional wall motion abnormalities were observed in 15%.

3.2. Left and right ventricular function parameters and mass

Comparing the cardiac function parameters and mass of the CS SAX acquisition with the conventional method by applying modified Bland-Altman plots, we found a good correlation as well as no systematic biases between the two (Figure 1 for left ventricular and Figure 2 for right ventricular function and mass parameters). Both sequences can be considered equivalent for the quantification of biventricular function in the SAX (Table 3) (Figure 3). Our definition of tolerance intervals for the RV is outlined in the methodology part with the corresponding margins given in Table 4. The equivalence testing was performed as described by Zange et al. [15]. The 95%-confidence intervals for all LV and RV function parameters and mass (black lines in Figure 3) were completely contained within their corresponding 95%-tolerance intervals (grey shaded areas in Figure 3) showing no clinically relevant differences. Larger volumes were observed using the conventional cine sequence for all functional variables while myocardial mass was overestimated in diastole by 5.42 ± 8.41 (g) and systole by 0.82 ± 6.45 (g) applying the prototype CS cine sequence. Comparing the differences in function and mass assessment between pre- and post-contrast media acquisitions for conventional and CS cines the following results can be reported: (mean \pm SD [95% CI]) for differences in: LVEF: pre-contrast 0.54 ± 2.54 [−0.47 to 1.55]; post-contrast 0.25 ± 2.19 [−0.13 to 0.64] *p* = .590; LVSV: pre-contrast $0.97 \text{ ml} \pm 4.93$ [−0.98 to 2.92]; post-contrast $1.62 \text{ ml} \pm$

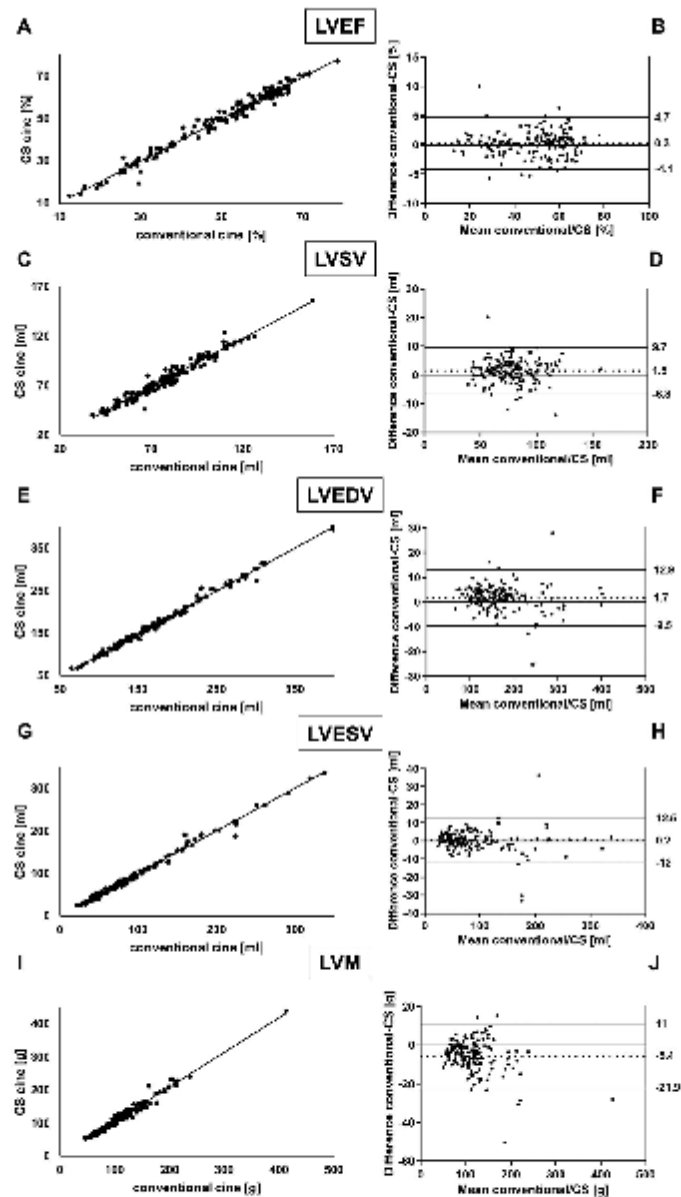


Figure 1. Scatter plots and modified Bland-Altman plots for left ventricular function. Scatter plots displaying a good correlation for left ventricular function and volume parameters for the conventional and the CS (compressed sensing) cine (LVEF (1A), LVSV (1C), LVEDV (1E), LVESV (1G), LVM (1I)). Modified Bland-Altman plots of difference between LV functional parameters for agreement between conventional and CS cine images for LVEF (1B), LVSV (1D), LVEDV (1F), LVESV (1H), LVM (1J). Dashed lines indicate mean difference, dotted lines indicate 95%-limits of agreement.

4.02 [0.92 to 2.32] $p = .52$; LVEDV: pre-contrast $-1.1 \text{ ml} \pm 6.77$ [-3.77 to 1.59]; post-contrast $2.32 \text{ ml} \pm 5.33$ [1.4 to 3.26] $p = .019$; LVESV: pre-contrast $-2.1 \text{ ml} \pm 9.2$ [-5.7 to 1.58]; post-contrast $0.71 \text{ ml} \pm 5.36$ [-0.23 to 1.64] $p = .141$; LVMd: pre-contrast $-6.15 \text{ g} \pm 7.95$ [-9.3 to 3.01]; post-contrast $-5.27 \text{ g} \pm 8.54$ [-6.76 to -3.77] $p = .606$; RVEF: pre-contrast $0.8\% \pm 1.93$ [-0.69 to 0.84]; post-contrast $-0.01\% \pm 2.04$ [-0.36 to 0.35] $p = .846$; RVSV: pre-

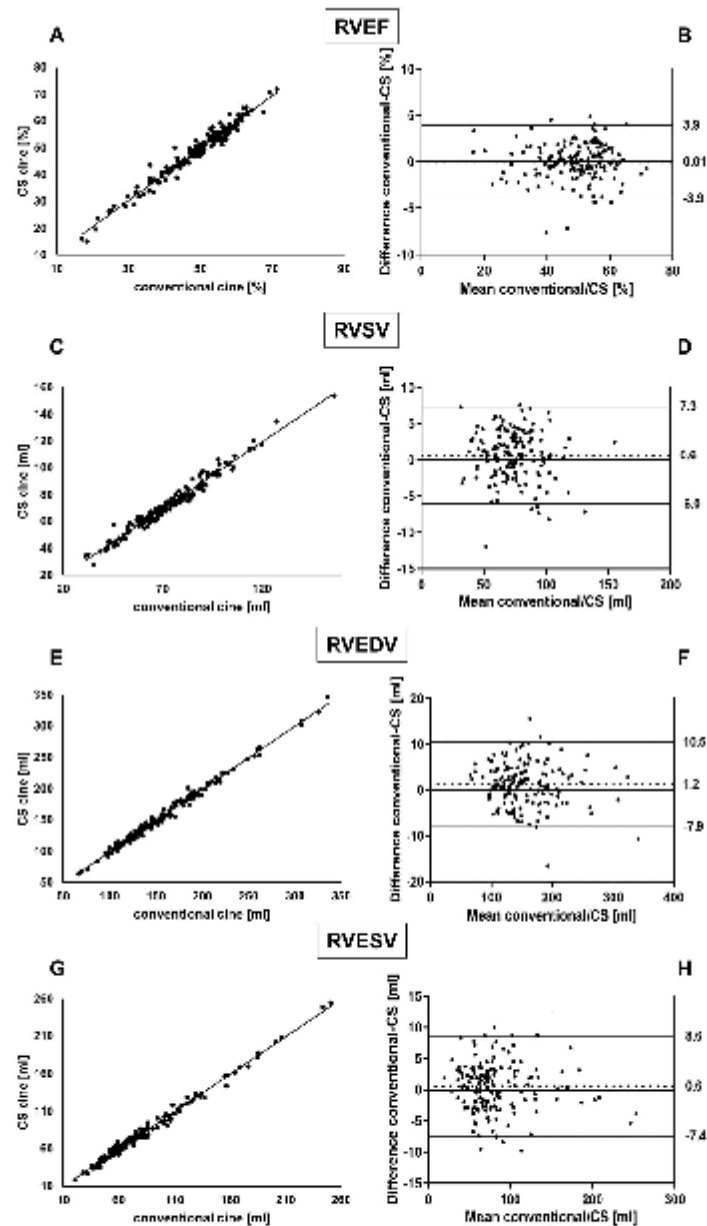


Figure 2. Scatter plots and modified Bland-Altman plots for right ventricular function. Scatter plots displaying a good correlation for right ventricular function and volume parameters for the conventional and the CS (compressed sensing) cine (RVEF (2A), RVSV (2C), RVEDV (2E), RVESV (2G)). Modified Bland-Altman plots of difference between RV functional parameters for agreement between conventional and CS cine images for RVEF (2B), RVSV (2D), RVEDV (2F), RVESV (2H). Dashed lines indicate mean difference, dotted lines indicate 95% limits of agreement.

contrast $0.59 \text{ ml} \pm 3.79$ [−0.91 to 2.1]; post-contrast $0.59 \text{ to } 2.21$ $p=0.437$; RVESV: pre-contrast $-0.3 \text{ ml} \pm 0.68 \text{ ml} \pm 3.36$ [0.09 to 1.27] $p=.907$; RVEDV: pre-contrast 3.8 [−1.5 to 1.48]; post-contrast $0.72 \text{ ml} \pm 4.15$ [−0.01 to 0.56 ml ± 5.12 [−1.47 to 2.58]; post-contrast $1.4 \text{ ml} \pm 4.63$ [−0.01 to 1.44] $p=.368$.

Table 3. Left and right ventricular function parameters and mass.

Parameter	conventional cine (mean ± SD; [95% CI])	CS cine (mean ± SD; [95% CI])	Differences (mean ± SD; [95% CI])	95%-Tolerance intervals (s)*	Confidence interval of the difference contained within the 95%-tolerance intervals (yes/no)	Pearson's correlation coefficient (r)	P
LVEF (%)	50.01 ± 14.69 [47.68 to 52.34]	49.71 ± 14.64 [47.38 to 52.03]	0.30 ± 2.25; [-0.05 to 0.66]	5.3	Yes	0.988	.096
LVSF (%)	78.39 ± 19.99 [75.22 to 81.57]	76.89 ± 19.98 [73.71 to 80.06]	1.50 ± 4.18; [0.84 to 2.17]	4.5	Yes	0.978	<.001
LVEDV (ml)	171.05 ± 64.53 [160.81 to 181.29]	169.32 ± 65.41 [158.94 to 179.70]	1.73 ± 5.73; [0.82 to 2.64]	10.8	Yes	0.996	<.001
LVSF (ml)	92.65 ± 62.06 [82.8 to 102.5]	92.43 ± 62.56 [82.50 to 102.35]	0.22 ± 6.24; [-0.75 to 1.21]	7.3	Yes	0.995	.654
LVMd (g)	114.98 ± 44.09 [107.98 to 121.97]	120.04 ± 46.9 [112.96 to 127.84]	-5.02 ± 8.41; [-6.25 to -4.08]	13.3	Yes	0.985	<.001
LVMs (g)	121.99 ± 48.37 [114.18 to 129.79]	122.81 ± 47.68 [115.11 to 130.5]	-0.82 ± 6.46; [-1.86 to 0.22]	13.3	Yes	0.991	.119
RVEF (%)	48.74 ± 10.36 [47.09 to 50.38]	48.73 ± 10.33 [47.09 to 50.37]	0.01 ± 2.01; [-0.31 to 0.32]	3.53	Yes	0.981	.956
RVSF (%)	73.47 ± 19.7 [70.34 to 76.59]	72.8 ± 19.94 [69.84 to 75.97]	0.66 ± 3.14; [0.12 to 1.2]	13.22	Yes	0.985	.017
RVEDV (ml)	156.01 ± 47.9 [148.41 to 163.6]	154.76 ± 48.49 [147.07 to 162.46]	1.25 ± 4.71; [0.5 to 1.99]	14.56	Yes	0.995	.001
RVMd (ml)	82.54 ± 39.71 [76.24 to 88.84]	81.95 ± 39.84 [75.63 to 88.27]	0.58 ± 4.09; [-0.06 to 1.23]	9.69	Yes	0.995	.075

BSFP: balanced steady-state free precession; CS: compressed sensing; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVSF: left ventricular stroke volume; LVEDV: left ventricular end-diastolic volume; LVMd: diastolic left ventricular myocardial mass; LVMs: systolic left ventricular myocardial mass; RVEF: right ventricular ejection fraction; RVSF: right ventricular stroke volume; RVEDV: right ventricular end-diastolic volume; RVMd: right ventricular end-systolic volume. *Tolerance intervals for the LV based on Zange et al. [15], for the RV based on 1.96*SD.

3.3. Image quality

Comparing the conventional and the CS cines using the adapted standardized OIQ criteria [22], no statistically significant differences were detected (median 0 and 0 respectively, $p = .174$) (Supplementary Table 1). The majority of the conventional acquisitions were rated with zero total points (140/155; 90.3%) compared to 136/155 (87.7%) for the CS cines. 9 scans with the conventional cine were rated with one point (9/155; 5.8%) and 6 with two points (6/155; 3.9%). No scan with the conventional cine was rated with more than two points. The images acquired with the CS sequence showed a more heterogenic distribution with 10 scans being rated with one point (10/155; 6.5%), one scan with two points (1/155; 0.6%), 7 with three points (7/155; 4.5%) and one with four points (1/155; 0.6%). Neither a conventional nor a CS cine scored more than four points in total. Supplementary Table 2 summarizes the findings for non-zero scores. There was neither a difference in OIQ for the conventional cines regarding pre- and post-contrast media acquisitions ($p = .396$) nor for the CS acquisitions pre- and post-contrast ($p = .844$).

SIQ analysis revealed a statistically significant difference between conventional and CS cine images (median 4 and 3 respectively, $p < .001$) (Supplementary Table 3). The majority of the conventional cine acquisitions were rated excellent (116/155; 74.8%). The most common rating for CS acquisitions was excellent (65/155; 41.9%). CS cine scans were rated moderate 32 times (20.6%) compared to nine acquisitions by the conventional approach rated moderate (5.8%). Only two acquisitions were rated nondiagnostic, these were different ones for the conventional and CS sequences (Supplementary Figure 1). On average, there was no total loss in image acquisitions. Examples are given for excellent, good and moderate image quality (Figure 4). Examples with an increased blurry aspect are shown in supplementary Figure 2. SIQ did not differ for conventional cines ($p = .846$) or CS cines ($p = .203$) pre- and post-contrast media application.

3.5 Scan time.

Mean cine scan times (\pm SD) [95% CI] for the conventional and CS sequences were 313 (\pm 65 s) [303–324] (range 172–542) and 178 (\pm 36 s) [172–184] (range 106–304) respectively ($p < .0001$) (Figure 5). This results in an average scan time of 19 ± 3 s per slice for conventional images in comparison to 11 ± 2 s per slice for CS images.

4. Discussion

Our main results are: Firstly, the conventional sequence and the new 2-shot CS sequence are equivalent for LV and RV function and LV mass assessment. Secondly, all image acquisitions, except one, obtained by the conventional sequence and the CS sequence had diagnostic image quality leading to no total loss due to nondiagnostic quality.

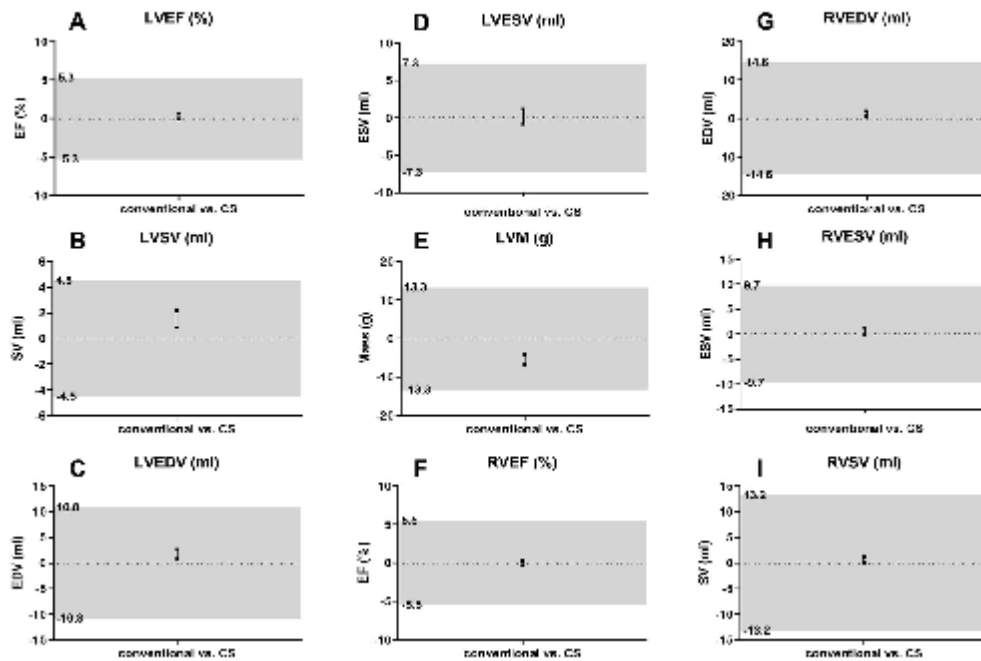


Figure 3. Equivalence testing for the left and right ventricle. Equivalence testing for LVEF (A), LVSF (B), LVEDV (C), LVESV (D), LVM (E), RVEF (F), RVSV (G), RVEDV (H), RVESV (I). Equivalence of measurements between the two sequences is shown if the 95%-confidence interval for the difference between sequences (indicated as black lines, squares marked upper and lower limits) as contained within the 95%-tolerance limits (tolerance intervals marked grey).

Table 4. Right ventricular tolerance intervals.

Parameter	Tolerance intervals (\pm)*
RVEF (%)	5.53
RVSV (ml)	13.22
RVEDV (ml)	14.56
RVESV (ml)	9.69

RVEF: right ventricular ejection fraction; RVSV: right ventricular stroke volume; RVEDV: right ventricular end-diastolic volume; RVESV: right ventricular end-systolic volume, *calculated as $1.96 \times$ standard deviation.

Finally, using the prototype CS sequence in clinical routine is significantly faster than the reference sequence.

In the past most publications concerning approaches to increase scan efficiency have focused on Real Time (RT) sequences or acquisitions accelerated by CS with single breath holds or free breathing [10,11,23–27]. Recently there has been an increase in published literature covering the implication of 2D segmented CS cine sequences with retro-gate gating for the analysis of biventricular function (e.g. LVEF, RVEF) and volumetric parameters (e.g. EDV, ESV, SV and cardiac output) [28,29]. In addition to these standardized parameters, there has been also research carried out regarding atrial functional parameters (e.g. left and right atrial size and emptying fractions) [30]. The overall results show a good correlation between conventional and CS cines with the advantage of a significant time reduction. We could confirm these findings in a larger patient cohort. As the

acquisitions were embedded in the clinical routine our population covers the entire clinical EF range (12–78%) as well as a variety of cardiac diseases. Independent of the underlying pathology or the level of functional impairment (based on the LVEF) both sequences showed a good correlation between cardiac function and mass assessment (Figures 1 and 2). Equivalence testing showed the complete equivalence of all parameters quantified using the conventional method and the CS cine (Figure 3). Accordingly, we attribute the measured differences to the intraobserver variability. We, therefore, conclude that the differences in measurements in the two sequences are not relevant to clinical routine. The larger values for LVM using CS are most likely due to the difficulty of identifying the epicardial border being caused by the blurring of the images. Proper mass assessment is especially important for the differential diagnosis of left ventricular hypertrophies, which are a common indication for CMR referral. To resolve this issue the additional time gained by the 2-shot CS sequence in comparison to the conventional cine could be spent on acquiring a higher spatial resolution potentially improving the blurry aspect with sharper myocardial edges.

In total, there was no loss of acquisitions as both sequences had one scan rated as nondiagnostic. The lower SIQ scores could be attributed to the relatively blurry appearance of the CS images. Image sharpness was measured in previous studies [18,29]. Overall, the findings suggest a clear

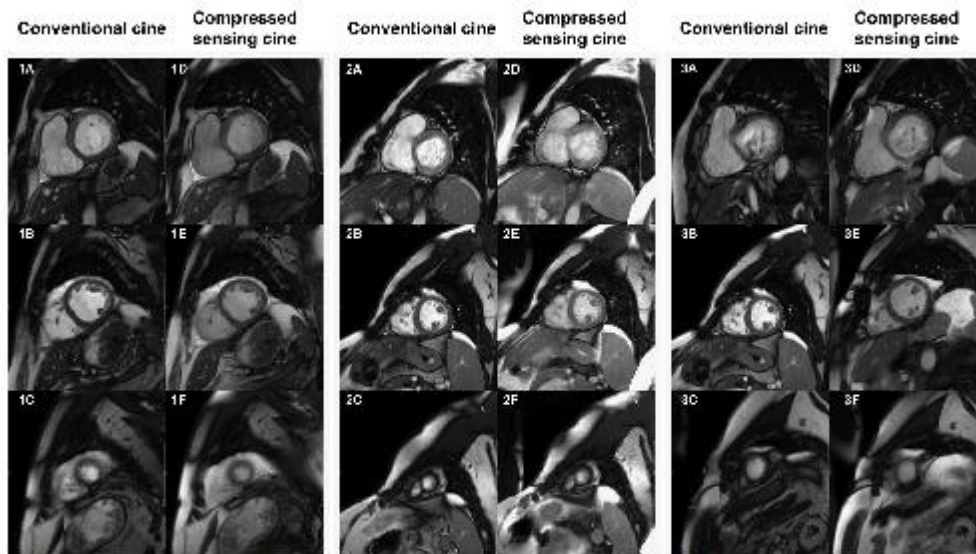


Figure 4. Examples of conventional and CS cine acquisitions are rated as excellent (–4), good (–3) and moderate (–2). Examples of conventional and CS cine acquisitions rated as excellent (–4) (1A–1C), (1D–1F), respectively), as good (–3) (2A–2C), (2D–2F) and as moderate (–2) (3A–3C), (3D–3F). Shown are basal, mid-ventricular and apical slices, respectively. Basal slices in both acquisitions rated as moderate (3A,3D) had artefacts impairing the detection of the left-ventricular outflow tract.

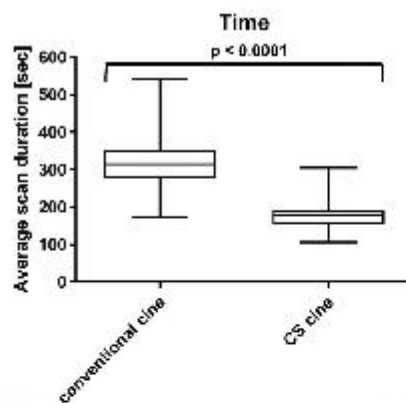


Figure 5. Boxplots comparing average time per scan for conventional and CS cine images. Boxplots showing the average scan duration in seconds for conventional and CS cine images, respectively. Whiskers indicate the minimum and maximum values. Lines represent the 25th percentile, median and 75th percentile in ascending order.

improvement in image sharpness between RT and segmented 2D CS cines with retrograde gating [24] whereas a small to no improvement between conventional and CS cines [29,30]. By adapting the objective image criteria, we could show that the CS image quality in fact is not worse than the conventional approach. Even despite the lower SIQ, we were able to adequately quantify the RV with very small differences in the absolute values. Therefore, we are

positive about future directions regarding artificial intelligence and the ability for a detailed and precise assessment of RV ventricular appendages and trabeculae. As a non-ionizing method with good interstudy reliability for the RV assessment [31] and comparable tolerance intervals for the left and right ventricles, as shown in this study, CS sequences could be a fast tool for regular follow-up examinations in a diverse group of patients. Further studies with a focus on certain subgroups are needed to establish this approach for the specific indications. In the light of rapid advances in CMR with new sequences and techniques such as mapping, exam time increases, thereby reducing the patient's comfort and cooperation [32,33]. To shorten the exam time we routinely perform the acquisition of SAX directly after the application of contrast agents to effectively use the time before late gadolinium enhancement (LGE) images. This procedure [34] is increasingly used and has been recommended in the setup of rapid protocols [16]. The results of the comparison between pre- and post-contrast media application show that this has no effect on the image quality and does not impair reliable function and mass assessment despite a lower myocardium-to-blood-contrast. The statistically significant differences regarding the LVEDV could most likely be attributed to the increased difficulty of a proper delineation of papillary muscles and trabecular appendages in the left ventricle after contrast media application due to the increased intensity/brightness. However, no such differences were observed in regard to LVESV or RV assessment and the absolute differences were small and well within the tolerance margins.

We demonstrated that the time needed for cine acquisitions with 2-shot CS cine is significantly shorter and was reduced by approximately 50% in comparison to the conventional cine sequence. There is a possibility to decrease scan time even further by either scanning more than one slice in a single-breath hold or applying a single-shot technique to CS sequences [18]. This however leads to a trade-off between image quality and acquisition time. Current work suggests that the CS single-shot technique is marginally faster than the 2-shot sequence but provides a lower image quality than conventional cines [18] and lower edge sharpness [35]. Picking up on the aspect of reduced breath hold capacity mentioned in the introduction we want to underline that any decrease in scan time has a beneficial value for the patients undergoing CMR exams. This benefit is especially evident in larger and longer ventricles where more slices are needed to cover the entire heart. Reducing breath holds therefore might be another approach to decrease scan time. Kido et al. demonstrated this by capturing 8 slices in one breath hold [11]. The results are very promising however we want to point out that 8 slices might not be enough to capture the entire ventricle in patients with dilated heart chambers if scanned with zero gap.

4.1. Limitations

The main limitation of this study is that it was conducted as a single-center study. Another limitation is that the tolerance intervals for the RV were defined by a single observer. Additionally, attention should be drawn to the fact that the standardized objective criteria have been only assessed for the LV without taking the RV into consideration.

5. Conclusion

Using CS sequences to acquire SAX cine stacks can improve the workflow by shortening the individual scan time per patient. The use of the CS technique should be considered particularly in routine cases when a detailed assessment of ventricular structure is not required as well as in patients who have difficulty holding their breath for longer periods of time. Further studies with larger patient cohorts are needed to validate the CS-derived parameters in clinical routine and to assess how precisely CS sequences detect more subtle aetiologies. This is especially of importance regarding left ventricular hypertrophies as we noticed an overestimation of the LVM by the CS sequence.

Acknowledgements

We gratefully thank our CMR technicians Kerstin Kretschel, Denise Kleindienst and Martina Kohla for technical assistance as well as our study nurses Annette Köhler and Elke Nickel-Szczec. The whole Working Group CMR was involved and we are thankful for the input on different levels. We thank Carsten Schwenke Ph.D. for his support in matters of study statistics.


Disclosure statements


The authors report no declarations of interest.

Funding

The work of Jan Gröschel has received funding from the EMPIR program co-financed by the Participating States and from the European Union's Horizon 2020 research and innovation program (18HLT05 QUIERO, 2020). Prof. Schulz-Menger holds institutional grants from the Charité Medical University.

ORCID

Jan Gröschel  <http://orcid.org/0000-0002-7268-9041>

Clemens Ammann  <http://orcid.org/0000-0002-5962-4008>

References

- [1] Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:29.
- [2] Petersen SE, Aung N, Sanghvi MM, et al. Reference ranges for cardiac structure and function using cardiovascular magnetic resonance (CMR) in Caucasians from the UK biobank population cohort. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):18.
- [3] Couto M, Souto M, Martinez A, et al. Accuracy of right ventricular volume and function assessed with cardiovascular magnetic resonance: comparison with echocardiographic parameters. *Clin Imaging*. 2020;59(1):61–67.
- [4] Gardner BI, Bingham SE, Allen MR, et al. Cardiac magnetic resonance versus transthoracic echocardiography for the assessment of cardiac volumes and regional function after myocardial infarction: an intrasubject comparison using simultaneous intrasubject recordings. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7(1):38.
- [5] Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, et al. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J*. 2004;147(2):218–223.
- [6] Lin ACW, Strugnell W, Riley R, et al. Higher resolution cine imaging with compressed sensing for accelerated clinical left ventricular evaluation. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45(6):1693–1699.
- [7] Alfidhili K, Masci PG, Delacoste J, et al. Current artefacts in cardiac and chest magnetic resonance imaging: tips and tricks. *Br J Radiol*. 2016;89(1062):20150987.
- [8] Ferreira PF, Gatehouse PD, Mohiaddin RH, et al. Cardiovascular magnetic resonance artefacts. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:41.
- [9] van der Graaf AW, Bhagirath P, Ghoerbiën S, et al. Cardiac magnetic resonance imaging: artefacts for clinicians. *Neth Heart J*. 2014;22(12):542–549.
- [10] Cui C, Yin G, Lu M, et al. Retrospective electrocardiography-gated real-time cardiac cine MRI at 3T: comparison with conventional segmented cine MRI. *Korean J Radiol*. 2019;20(1):114–125.
- [11] Kido T, Kido T, Nakamura M, et al. Compressed sensing real-time cine cardiovascular magnetic resonance: accurate assessment of left ventricular function in a single-breath-hold. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):50.
- [12] Stub D, Ritter CO, Breuer FA, et al. CAIPIRINHA accelerated SSFP imaging. *Magn Reson Med*. 2011;65(1):157–164.
- [13] Usman M, Atkinson D, Heathfield E, et al. Whole left ventricular functional assessment from two minutes free breathing multi-slice CINE acquisition. *Phys Med Biol*. 2015;60(7):N93–107.

- [14] Lustig M, Donoho D, Pauly JM. Sparse MRI: the application of compressed sensing for rapid MR imaging. *Magn Reson Med*. 2007;58(6):1182-1195.
- [15] Zange I, Muehlberg F, Blaszczyk E, et al. Quantification in cardiovascular magnetic resonance: agreement of software from three different vendors on assessment of left ventricular function, 2D flow and parametric mapping. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2019;21(1):12.
- [16] Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):17.
- [17] Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update: society for cardiovascular magnetic resonance (SCMR): board of trustees task force on standardized post-processing. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):19.
- [18] Wang J, Li X, Lin L, et al. Diagnostic efficacy of 2-shot compressed sensing cine sequence cardiovascular magnetic resonance imaging for left ventricular function. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(3):431-441.
- [19] Liu J, Lefebvre A, Zenge MO, et al. 2D bSSFP real-time cardiac CINE-MRI: compressed sensing featuring weighted redundant haar wavelet regularization in space and time. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(S1):P49-P.
- [20] Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, et al. Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005;7(5):775-782.
- [21] Morita K, Utsunomiya D, Oda S, et al. Comparison of 3D phase-sensitive inversion-recovery and 2D inversion-recovery MRI at 3.0 T for the assessment of late gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Acad Radiol*. 2013;20(6):752-757.
- [22] Klinke V, Muzzarelli S, Lauriers N, et al. Quality assessment of cardiovascular magnetic resonance in the setting of the European CMR registry: description and validation of standardized criteria. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):55.
- [23] Kido T, Kido T, Nakamura M, et al. Assessment of left ventricular function and mass on free-breathing compressed sensing real-time cine imaging. *Circ J*. 2017;81(10):1463-1468.
- [24] Vermersch M, Longere B, Coisne A, et al. Compressed sensing real-time cine imaging for assessment of ventricular function, volumes and mass in clinical practice. *Eur Radiol*. 2020;30(1):609-619.
- [25] Vincenti G, Monney P, Chaptand J, et al. Compressed sensing single-breath-hold CMR for fast quantification of LV function, volumes, and mass. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):882-892.
- [26] Hong S, Hong K, Cuiver AE, et al. Highly accelerated real-time free-breathing cine CMR for patients with a cardiac implantable electronic device. *Acad Radiol*. 2021;28(12):1779-1786.
- [27] Allen BD, Carr MI, Marid M, et al. Accelerated real-time cardiac MRI using iterative sparse SENSE reconstruction: comparing performance in patients with sinus rhythm and atrial fibrillation. *Eur Radiol*. 2018;28(7):3088-3096.
- [28] Naresh NK, Malone I, Fujiwara T, et al. Use of compressed sensing to reduce scan time and breath-holding for cardiac cine balanced steady-state free precession magnetic resonance imaging in children and young adults. *Pediatr Radiol*. 2021;51(7):1192-1201.
- [29] Longere B, Gkikas CV, Coisne A, et al. 60-S retrogated compressed sensing 2D cine of the heart: sharper borders and accurate quantification. *J Clin Med*. 2021;10(11):2417.
- [30] Altmann S, Halfmann MC, Abidoje I, et al. Compressed sensing acceleration of cardiac cine imaging allows reliable and reproducible assessment of volumetric and functional parameters of the left and right atrium. *Eur Radiol*. 2021;31(10):7219-7230.
- [31] Blalock SE, Banka P, Geva T, et al. Interstudy variability in cardiac magnetic resonance imaging measurements of ventricular volume, mass, and ejection fraction in repaired tetralogy of fallot: a prospective observational study. *J Magn Reson Imaging*. 2013;38(4):829-835.
- [32] Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the society for cardiovascular magnetic resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):9.
- [33] Saeed M, Van TA, Krug R, et al. Cardiac MR imaging: current status and future direction. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015;5(4):290-310.
- [34] Sorensson P, Heiberg E, Saleh N, et al. Assessment of myocardium at risk with contrast enhanced steady-state free precession cine cardiovascular magnetic resonance compared to single-photon emission computed tomography. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12(1):25.
- [35] Zou Q, Xu HY, Fu C, et al. Utility of single-shot compressed sensing cardiac magnetic resonance cine imaging for assessment of biventricular function in free-breathing and arrhythmic pediatric patients. *Int J Cardiol*. 2021;338:258-264.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Originalarbeiten

1. **Gröschel, J.**, Bhoyroo, Y., Blaszczyk, E., Trauzeddel, R. F., Viezzer, D., Saad, H., Fenski, M., & Schulz-Menger, J. (2022). Different Impacts on the Heart After COVID-19 Infection and Vaccination: Insights From Cardiovascular Magnetic Resonance. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 916922. IF 5,848
2. **Gröschel, J.**, Ammann, C., Zange, L., Viezzer, D., Forman, C., Schmidt, M., Blaszczyk, E., & Schulz-Menger, J. (2022). Fast acquisition of left and right ventricular function parameters applying cardiovascular magnetic resonance in clinical routine - validation of a 2-shot compressed sensing cine sequence. *Scandinavian cardiovascular journal: SCJ*, 56(1), 266–275. IF 1,992
3. Hadler T, Ammann C, Wetzl J, Viezzer D, **Gröschel J**, Fenski M, Abazi E, Lange S, Hennemuth A, Schulz-Menger J. Lazy Luna: Extendible software for multilevel reader comparison in cardiovascular magnetic resonance imaging. *Comput Methods Programs Biomed.* 2023 May 18;238:107615. IF 7,027
4. Ammann C, Hadler T, **Gröschel J**, Kolbitsch C, Schulz-Menger J. Multilevel comparison of deep learning models for function quantification in cardiovascular magnetic resonance: On the redundancy of architectural variations. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Apr 18;10:1118499. IF 5,848
5. Hadler, T., Wetzl, J., Lange, S., Geppert, C., Fenski, M., Abazi, E., **Gröschel, J.**, Ammann, C., Wenson, F., Töpfer, A., Däuber, S., & Schulz-Menger, J. (2022). Introduction of Lazy Luna an automatic software-driven multilevel comparison of ventricular function quantification in cardiovascular magnetic resonance imaging. *Scientific reports*, 12(1), 6629. IF 4,997
6. Blaszczyk, E., Lim, C., Kellman, P., Schmacht, L., **Gröschel, J.**, Spuler, S., & Schulz-Menger, J. (2021). Progressive myocardial injury in myotonic dystrophy type II and facioscapulohumeral muscular dystrophy 1: a cardiovascular magnetic resonance follow-up study. *Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 23(1), 130. IF 6,903

Reviews

1. **Gröschel, J.**, Trauzeddel, R. F., Blaszczyk, E., & Schulz-Menger, J. (2022). Stellenwert der kardiovaskulären Magnetresonanz in der kardiovaskulären Diagnostik [Role of cardiovascular magnetic resonance in cardiovascular diagnostics]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 147(9), 528–537. IF 0,653
2. Blaszczyk, E., **Gröschel, J.**, & Schulz-Menger, J. (2021). Role of CMR Imaging in Diagnostics and Evaluation of Cardiac Involvement in Muscle Dystrophies. *Current heart failure reports*, 18(4), 211–224.

Vorträge und Poster (wissenschaftliche Kongresse)

1. **Gröschel J**, van Dijck P, Bhoyroo Y, Blaszczyk E, Schulz-Menger J. Follow-up of symptomatic patients with post-COVID-19 syndrome and pathologic findings on baseline exams by CMR reveals continuing mild myocardial alterations. SCMR 26th Annual Scientific Sessions; 2023 Jan 25-28; USA
2. Grassow L, **Gröschel J**, Blaszczyk E, Lommel K, Kokolakis G, Sabat R, Schulz-Menger J. Deep cardiac phenotyping by Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) in patients with psoriasis (PSOR-COR study) reveals subclinical focal and diffuse myocardial involvement. SCMR 26th Annual Scientific Sessions; 2023 Jan 25-28; USA
3. Hadler T, **Gröschel J**, Lange S, Schulz-Menger J. Evaluation of a Dropnet for Segmentation Error Estimation of Quantification in Short-Axis Cine Images. SCMR 26th Annual Scientific Sessions; 2023 Jan 25-28; USA
4. Fenski M, Abazi E, **Gröschel J**, Kappelmayer J, Kolligs F, Prieto C, Botnar R, Kunze K, Schulz-Menger J. Detection of subclinical cardiac involvement in inflammatory bowel disease – a CMR case control study. SCMR 26th Annual Scientific Sessions; 2023 Jan 25-28; USA
5. Blaszczyk E, **Gröschel J**, Viezzer D, Saad H, Trauzeddel R, Endres M, Landmesser U, Pieske B, Spranger J, Weber J, Scheitz J, Schulz-Menger J. Deep cardiac phenotyping by CMR after different acute cardiovascular events – assessment of

- unknown myocardial injury - insights from the BeLOVE (Berlin Longterm Observation of Vascular Events) study. SCMR 26th Annual Scientific Sessions; 2023 Jan 25-28; USA
6. Viezzer D, Hadler T, Blaszczyk E, Fenski M, **Gröschel J**, Lange S, Schulz-Menger J. Improving U-Net based segmentation in cardiac parametrical T1 mapping by incorporating bounding box information. ISMRS-ESMRMB ISMRT 31st Annual Meeting; 2022 May 07-12; London, Great Britain
 7. Hadler T, Ammann C, **Gröschel J**, Schulz-Menger J. Multilevel Comparison of Neural Networks for Ventricular Function Quantification in CMR accelerated by Compressed Sensing. ISMRS-ESMRMB ISMRT 31st Annual Meeting; 2022 May 07-12; London, Great Britain
 8. Ammann C, Hadler T, **Gröschel J**, Schulz-Menger J. Multilevel Evaluation of Four Convolutional Neural Network Architectures for Ventricular Function Quantification from Short-Axis Cine Images. SCMR 25th Annual Scientific Sessions; 2022 Feb 02-05; USA
 9. Blaszczyk E, Hellwig, S, Saad H, Ganeshan R, Stengl H, Nolte CH, Fiebach JB, Endres M, Kuhnt J, **Gröschel J**, Schulz-Menger J, Scheitz JF. Cardiovascular magnetic resonance detects subclinical myocardial injury in patients with acute ischemic stroke: insights from the CORONA-IS pilot study. SCMR 25th Annual Scientific Sessions; 2022 Feb 02-05; USA
 10. **Gröschel J**, Zange L, Viezzer D, Forman C, Schmidt M, Blaszczyk E, Schulz-Menger J. Fast acquisition of left and right ventricular function parameters applying Cardiovascular Magnetic Resonance in clinical routine - validation of cine compressed sensing sequences (ECSPRESS Study). SCMR 24th Annual Scientific Sessions; 2021 Feb 18-22; USA
 11. Blaszczyk E, Lim C, Kellman P, Schmacht L, **Gröschel J**, Spuler S, Schulz-Menger J. Progressive Myocardial Injury in Myotonic Dystrophy Type II (DM2) and Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy 1 (FSHD1) – a Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) Follow-up Study. SCMR 24th Annual Scientific Sessions; 2021 Feb 18-22; USA

Danksagung

Insbesondere im Bereich der Medizin sind Menschen und Persönlichkeiten von großer Bedeutung, die einen fordern und fördern, sowohl in der klinischen Praxis als auch in der Forschung. Wenn dies auf Arbeitsebene sowie auf persönlicher Ebene erfolgreich umgesetzt wird, spricht man zurecht von Mentor*innen. An erster Stelle möchte ich hier Frau Prof. Dr. med. Schulz-Menger erwähnen, die mich von Anfang an begleitet und mir die Chance zur Weiterentwicklung gegeben hat. Ohne ihre Ideen, Kritik, Motivation und Hilfsbereitschaft wäre keines der Projekte möglich oder realisierbar gewesen. Ich hoffe, auch in Zukunft dem Anspruch hinsichtlich Forschung gerecht zu werden und freue mich auf weitere Projekte.

Als weitere Mentorin möchte ich Frau Dr. med. Blaszczyk danken, die mir sowohl alles bezüglich klinischer Auswertungen beigebracht hat als auch die Leidenschaft für bestmögliche Patientenversorgung aufrechterhält. Umso mehr bin ich dankbar, dass wir auch auf persönlicher Ebene gut harmonieren. Als letzten Mentor möchte ich gerne Herrn PD Dr. med. Spethmann danken, der mir in kurzer Zeit eine pragmatische und klinische Herangehensweise an Probleme gezeigt hat.

Darüber hinaus möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe für kardiovaskuläre MRT für jeglichen Input und entstandene Freundschaften bedanken. Gleiches gilt für meine Kolleg*innen am Campus Mitte, insbesondere der M111. Wir haben zusammen so manche Träne aus Frustration vergossen, aber auch positive Momente erlebt.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei den wichtigsten Personen in meinem Leben bedanken, angefangen bei meinen Eltern. Ihr seid Vorbilder in allen Belangen und ich danke euch für all die Unterstützung an guten wie auch schlechten Tagen. Diese Arbeit ist für euch. Mein größter und unbeschreiblicher Dank geht an Natalie. Ich glaube, dass all die Mühe und Arbeit ohne dich nicht möglich gewesen wären. Du bist meine Stütze und mein Rückhalt. Ich danke dir.

„Facit omnia voluntas“