

Aus dem CharitéCentrum 06 für Radiologie und Nuklearmedizin
Institut für Radiologie
(Direktor: Professor Dr. med. B. Hamm)

Habilitationsschrift

Kernspintomographische Techniken zur myokardialen Gewebecharakterisierung
inklusive Entwicklung und Erprobung der Magnetresonanz-Elastographie am
Herzen

zur Erlangung der venia legendi
für das Fach
Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Thomas Elgeti
geboren am 08.11.1974 in Marburg an der Lahn

Eingereicht: Juli 2011

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grütters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. J. Bernarding / Magdeburg
2. Gutachter: Prof. Dr. med. J. Lotz / Göttingen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen.....	3
1. Einleitung und Fragestellungen	4
2. Eigene Arbeiten.....	
2. 1. myokardiale Gewebecharakterisierung mittels Magnetresonanztomographie..	
2. 1. 1. Kontrastmittelspätanreicherung bei nichtischämischer Kardiomyopathie (Originalarbeit (1))	8
2. 1. 2. Myokardiale Inflammation bei dilatativer Kardiomyopathie (Originalarbeit (2))	15
2. 1. 3. Verlaufsuntersuchungen bei peripartaler Kardiomyopathie (Originalarbeit (3))	28
2. 2. Entwicklung und Erprobung der kardialen Magnetresonanz-Elastographie	
2. 2. 1. Methodik: Technische Grundlagen.....	37
2. 2. 2. Validierung im Tiermodell (Originalarbeit (4))	40
2. 2. 3. Anwendung an gesunden Probanden (Originalarbeit (5))	51
2. 2. 4. Untersuchungen an Patienten mit diastolischer Dysfunktion (Originalarbeit (6))	63
2. 2. 5. Elastizitätsbasierte Bestimmung kardialer Zeitintervalle (Originalarbeit (7))	70
3. Diskussion	79
4. Zusammenfassung	89
5. Eigene Originalarbeiten, die Bestandteil dieser Schrift sind	91
6. Literatur.....	92
Danksagung.....	103
Erklärung	104

Abkürzungen

KHK	koronare Herzerkrankung
EMB	Endomyokardbiopsie
MRT	Magnetresonanztomographie, synonym: Kernspintomographie
MR	Magnetresonanz
LGE	Kontrastmittelspätanreicherung, late gadolinium enhancement
PSIR	phasensensitive Inversions- Rekonstruktionstechnik
DCMP	dilatative Kardiomyopathie
PPCM	peripartale Kardiomyopathie
MRE	Magnetresonanz-Elastographie
GRE	Gradientenecho
IR	Inversionspräparation
RE	frühe globale relative Kontrastmittelanreicherung
Gd	Gadolinium
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
U	Scherwellenamplitude
μ	Schermodul
TR	Repetitionszeit
MEG	Bewegungskodiergradient
LV	linker Ventrikel
REF	Referenzregion
τ_A	Zeit der isovolumetrischen Kontraktion
τ_B	Zeit der isovolumetrischen Relaxation
BMI	Körpermasseindex, body mass index

1. Einleitung und Fragestellungen

In der Diagnostik und im Therapieverlauf kardialer Erkrankungen kommt heute der Gewebecharakterisierung neben der Beurteilung der Herzfunktion eine zentrale Rolle zu. Durch die Gewebecharakterisierung wird eine Unterscheidung von normalem Myokard und pathologischen Veränderungen ermöglicht (8-10). Für die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Anwendung von nichtinvasiven Techniken zur Abgrenzung von normalem, minderdurchblutetem und vernarbtem Gewebe seit langem weit verbreitet (11). Anders bei nichtischämischen Kardiomyopathien: Hier spielt die Endomyokardbiopsie (EMB) und die mikroskopische und immunhistochemische Aufarbeitung der Proben eine wichtige Rolle für Diagnose, Prognose und Therapie (12; 13). Bei der Katheteruntersuchung der Herzkammern und Biopsieentnahme kommt es in 0.64% - 0.82% zu schweren Komplikationen, d.h. interventionspflichtigen Blutungen in den Herzbeutel oder Hirninfarkten (14). So wird die Rolle der EMB zunehmend kritischer diskutiert (13) und es besteht ein großer Bedarf, sie nichtinvasiv zu ersetzen. Verschiedene Methoden werden angewandt, um aus der Darstellung des Myokards, seiner Funktion oder biochemischen Kenngrößen eine Aussage über die Gewebeszusammensetzung abzuleiten (8; 13; 15-17). Das größte Potential zur nichtinvasiven bildgestützten Gewebecharakterisierung wird dabei der Magnetresonanztomographie (MRT) eingeräumt (18). Die die MRT beeinflussenden Gewebeeigenschaften bieten - bei geeigneter Wahl der Messparameter - eine deutlich größere Informationsmenge als andere Techniken (19; 20). Demzufolge ist nicht nur die Darstellung von Myokardinfarkten (9; 10; 21) und die Unterscheidung von belastungsinduzierter Ischämie (22), akutem Myokardinfarkt und chronischen Veränderungen (23) möglich: Es kann z.B. auch die Darstellung des myokardialen Eisengehaltes bei Hämochromatose (24), myokardialer Veränderungen durch Proteinablagerungen bei Amyloidose (25; 26) oder die Abbildung einer akuten Myokarditis (27) erfolgen. Von besonderem klinischen Interesse ist die Möglichkeit, MR-tomographisch reversible und transiente Veränderungen (28-31) von irreversiblen Veränderungen (32-34) zu differenzieren.

Im ersten Teil dieser Habilitationsarbeit wurden deshalb Möglichkeiten der myokardialen Gewebecharakterisierung bei nichtischämischen Kardiomyopathien mittels MRT näher untersucht. Die mit der MRT als Kontrastmittelspätanreicherung (LGE) nachweisbaren irreversiblen Veränderungen sind mit der Prognose der Patienten assoziiert. Dies ist zuerst bei ischämischer Erkrankungsursache nachgewiesen worden (35; 36). In aktuellen Untersuchungen wurde ähnliches auch in kleinen Gruppen nichtischämischer Kardiomyopathien gefunden (37-39). Bei nichtischämischen Kardiomyopathien wird die Abbildung der LGE durch die diffuse Verteilung sowie die intramurale oder subepikardiale Lokalisation erschwert (40). Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, die Inversionszeit der Aufnahmetechnik dahingehend anzupassen, dass die individuelle zeitabhängige Kontrastmitteldilution berücksichtigt und der Kontrast zwischen gesundem und pathologisch verändertem Myokard maximiert wird (41; 42). Mit einer technischen Weiterentwicklung, der phasensensitiven Rekonstruktionstechnik mit Oberflächenspulennormalisierung (PSIR(43)), wird dieser Kontrast über einen großen Wertebereich maximal dargestellt. Da in akuten Stadien einer Herzerkrankung die kontrollierte Respiration der Patienten eingeschränkt ist, kann die Erhebung dieser LGE-Aufnahmen beeinträchtigt sein. In diesen Fällen könnte die Anwendung einer schnellen PSIR-Technik vorteilhaft sein. Deshalb wurde folgende Hypothese überprüft:

- Eine myokardiale Narbe oder Nekrose bei nichtischämischen Kardiomyopathien kann auch mit einer schnellen PSIR-Technik nachgewiesen werden. Dadurch können Atempausen verkürzt werden.

Neben irreversiblen myokardialen Veränderungen vermag die MRT auch transiente und potentiell reversible Veränderungen wie z.B. die Darstellung akuter Ischämien (22; 28), akuter Myokardinfarkte (23), aber auch akuter Herzmuskelentzündungen (31; 44) abzubilden. Eine zuverlässige Darstellung akuter entzündlicher myokardialer Veränderungen bei dilatativer Kardiomyopathie (DCMP) kann Hinweise auf die Erkrankungsform und Ursache liefern sowie spezifische Therapien ermöglichen (45; 46). Um die Genauigkeit der nichtinvasiven Gewebecharakterisierung mittels MRT hinsichtlich reversibler myokardialer Veränderungen bei DCMP weiter

zu erforschen, wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Es wurde untersucht, welche Kenngrößen einer umfassenden MR-Untersuchung bei DCMP eine myokardiale Entzündung anzeigen.
- Es wurde überprüft, ob bei einer Unterform der DCMP, der peripartalen Kardiomyopathie (PPCM), im akuten Stadium entzündliche Veränderungen des Myokards nachgewiesen werden können. Ferner wurde evaluiert, welche Veränderungen die erhobenen Befunde im Krankheitsverlauf zeigen.

In den letzten Jahren wurde ein neuer Ansatz, die Magnetresonanz-Elastographie (MRE), zur Ableitung von konstitutiven Kenngrößen statischer Organe - wie z.B. der Leber und des Gehirns - intensiv erforscht (47-49). Die Methode basiert auf der Beobachtung von extern induzierten Scherwellen mit bewegungsempfindlichen MR-Techniken und der Ableitung von gewebespezifischen Kenngrößen wie dem Elastizitäts- und Schermodul. Veränderungen des Schermoduls können sehr sensitiv Gewebealterationen anzeigen (47). Die MRE liefert vielversprechende Ergebnisse insbesondere in der Diagnostik bildgebend bislang schwierig erfassbarer struktureller Parenchymveränderungen, wie z.B. bei Leberfibrose oder bei Multipler Sklerose (48-50). Auch die Herzfunktion basiert auf einer Änderung des myokardialen Schermoduls (51). Deshalb können möglicherweise Erkrankungen, die mit Elastizitätsveränderungen des Herzmuskels einhergehen, mit der MRE diagnostiziert werden. Eine Veränderung von myokardialer Ultrastruktur, mechanischen Kenngrößen und konsekutiv der zeitabhängigen Elastizität des Herzmuskels wurde bei DCMP und bei diastolischer Herzinsuffizienz nachgewiesen (52; 53).

Aus diesem Grund wurde im zweiten Teil dieser Arbeit die MRE zur Anwendung am Herzen entwickelt und dahingehend erprobt, ob sie eine Charakterisierung des Herzens mittels Scherwellen ermöglicht. Besondere methodische Herausforderungen bestanden in der intrinsischen periodischen Herzbewegung sowie in der guten mechanischen Abschirmung des Herzens im Brustkorb, sodass traditionelle Techniken hier nur eingeschränkt anwendbar waren. In Tierversuchen sowie an gesunden Probanden und Patienten mit milder diastolischer Dysfunktion wurden Untersu-

chungen zur Überprüfung folgender Hypothesen durchgeführt:

- Die kardiale MRE weist eine Sensitivität für Elastizitäts- und damit Druckänderungen im Verlauf des Herzzyklus auf.
- Elastizitätsbasierte Kenngrößen können zur Diagnose myokardialer Relaxationsstörungen herangezogen werden.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Myokardiale Gewebecharakterisierung mittels MRT

2.1.1. Kontrastmittelspätanreicherung bei nichtischämischer Kardiomyopathie

Die schnelle Mehrschicht-PSIR-Technik wurde gegenüber der konventionellen segmentierten inversionspräparierten Gradientenecho-Technik (GRE-IR (41)) in der Darstellung von Kontrastmittelspätanreicherung (LGE) verglichen. Hierfür wurde die LGE bei 20 Patienten mit nichtischämischen Kardiomyopathien untersucht.

Die PSIR-Technik kombiniert zur Bildberechnung die Phaseninformation mit einem normalisierten Spulenprofil aus einem Referenzbild, das abwechselnd zu den Bilddaten akquiriert wird (43; 54). Das Ergebnis wird in zwei Datensätzen abgebildet: Zum einen wird ein der konventionellen Technik vergleichbares Magnitudenbild, PSIR_{MAG}, dargestellt. Zum anderen wird - größtenteils unabhängig von der genau eingestellten Inversionszeit - ein phasensensitiv rekonstruiertes Bild, PSIR_{IR}, berechnet. Die schnelle PSIR-Technik vermag, ähnlich der sog. Einzelschuss-Technik, die komplette Bildinformation in zwei aufeinanderfolgenden Herzschlägen aufzunehmen. Diese Technik kann auch als Mehrschichtaufnahme durchgeführt werden, d.h. die Aufnahme mehrerer Bilder erfolgt in einer Atempause direkt hintereinander.

Beide Techniken, PSIR und GRE-IR, wurden in Bezug auf das Kontrast- zu- Rausch-Verhältnis, die Fläche der LGE, die Bildqualität und die diagnostische Sicherheit von zwei erfahrenen Ärzten ausgewertet und verglichen. LGE wurde auf 53 Kurzachsenschnitten des Herzens mittels GRE-IR-Technik nachgewiesen. Das Kontrast- zu- Rausch- Verhältnis war in den PSIR_{MAG} - Bilddaten signifikant geringer als in den konventionellen GRE-IR-Bildern (8.29 vs. 12.07, $p < 0.001$). Die Auswertung der LGE-Fläche zwischen PSIR_{IR}- und GRE-IR-Sequenz zeigte keine signifikanten Unterschiede ($1.01 \pm 0.62 \text{ cm}^2$ vs. $1.10 \pm 0.62 \text{ cm}^2$, p-Wert nicht signifikant). Die an zehn Patienten

bestimmte Variabilität der Ergebnisse war sehr gering. Bildqualität und diagnostische Sicherheit der beiden Sequenzen wurden vergleichbar beurteilt. Die Untersuchungszeit verkürzte sich bei Verwendung der PSIR-Technik von 6.4 ± 2.1 Minuten auf 20 ± 3 Sekunden ($p < 0.001$).

Elgeti T, Abdel-Aty H, Wagner M, Busjahn A, Schulz-Menger J, Kivelitz D, Dietz R, Hamm B.

Assessment of late gadolinium enhancement in nonischemic cardiomyopathy: comparison of a fast Phase-Sensitive Inversion Recovery Sequence (PSIR) and a conventional segmented 2D gradient echo recall (GRE) sequence--preliminary findings.

Investigative radiology 2007 Oct.;42(10):671–675.

doi: 10.1097/RLI.0b013e3180661a95

2.1.2. Myokardiale Inflammation bei dilatativer Kardiomyopathie

Die Darstellung transienter und potentiell reversibler entzündlicher myokardialer Veränderungen bei nichtischämischen Kardiomyopathien ist nicht ausschließlich mittels LGE möglich. Allerdings ist hierfür die Anwendung zusätzlicher Techniken notwendig. Es wurde dafür in dieser Arbeit folgendes Standardprotokoll (34) angewandt:

- Cine-Sequenzen zur Größen- und Funktionsdiagnostik (55).
- T2-Turbospinecho-Sequenzen mit Fettsättigung, mit Berechnung eines T2-Quotienten zur Bestimmung des myokardialen Wassergehalts im Vergleich zum Skelettmuskel (44; 56; 57).
- T1-Spinecho-Sequenzen *vor* und *nach* intravenöser Applikation von 0.1 mmol/kg Körpergewicht Gadolinium-Diethylen-triamin-pentaessigsäure (Gd-DTPA) zur Berechnung der frühen globalen relativen myokardialen Kontrastmittelanreicherung (RE). Die RE wurde als Maß für eine vermehrte myokardiale Durchblutung im Vergleich zum Skelettmuskel verwendet (30; 31). Zur homogenen Signalintensitätsverteilung wurde für die T2- und T1-gewichteten Aufnahmen der Ganzkörperresonator eingesetzt.
- inversionspräparierte LGE-Aufnahmen nach insgesamt 0.2 mmol/kg Gd-DTPA zur Darstellung myokardialer Narbe oder Nekrose (34; 58).

In Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass eine besonders hohe diagnostische Genauigkeit im Nachweis einer Myokarditis dann gegeben ist, wenn zwei der drei o.a. gewebecharakterisierenden Bildgebungstechniken pathologisch erhöht sind (sog. „Lake-Louise-Kriterien“ (27)). Wird bei Verdacht auf eine akute Herzmuskelentzündung eine Gewebecharakterisierung nur anhand von LGE-Aufnahmen unternommen (59; 60), ist die diagnostische Aussagekraft mit 68% deutlich niedriger (27). Die DCMP ist die häufigste Kardiomyopathie weltweit. Eine myokardiale Entzündung ist eine wichtige Ursache der DCMP. Wird bei DCMP eine myokardiale Entzündung nachgewiesen (61; 62), können spezifische immunmodulatorische Therapien begonnen werden (45) und so das Management der betroffenen Patienten grundsätzlich ändern. Deshalb wurde an 26 Patienten die diagnostische Genauig-

keit des Untersuchungsprotokolls hinsichtlich des Nachweises myokardialer Entzündung bei DCMP überprüft. Referenzstandard war die Endomyokardbiopsie, EMB, mit histologischer und immunhistochemischer Aufarbeitung (63). Aufgrund von Bewegungsartefakten in den gewebecharakterisierenden Sequenzen wurden drei Patienten von der Evaluation ausgeschlossen, sodass der Vergleich an 23 Patienten durchgeführt wurde.

Mittels EMB konnte eine myokardiale Inflammation bei 12 Patienten (52.2%) nachgewiesen werden. Die Sensitivität der „Lake-Lousie-Kriterien“ betrug 75%, die Spezifität 72.2% und die diagnostische Genauigkeit 73.9%. Für die Einzelparameter belief sich die Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit bei dem T2-Quotienten auf 91.7%, 81.8% und 87.0%, für das RE auf 58.3%, 63.3% und 60.9% sowie für LGE auf 58.3%, 45.4% und 52.2%. Demzufolge zeigte der T2-Quotient eine deutlich höhere diagnostische Genauigkeit für den Nachweis myokardialer Inflammation als eine Kombination anderer Kenngrößen.

Voigt A, Elgeti T, Durmus T, Idiz ME, Butler C, Beling M, Schilling R, Klingel K, Kandolf R, Stangl K, Taupitz M, Kivelitz D, Wagner M.

Cardiac magnetic resonance imaging in dilated cardiomyopathy in adults-towards identification of myocardial inflammation.

European radiology 2011 May;21(5):925–935.

doi: 10.1008/s00330-010-1985-2

2.1.3. Verlaufsuntersuchungen bei peripartaler Kardiomyopathie

Die Pathogenese der peripartalen Kardiomyopathie (PPCM) ist in großen Teilen unklar (64). Wenn bei bislang gesunden Frauen, in den letzten Monaten der Schwangerschaft oder in den ersten fünf Monaten nach Entbindung, eine Herzinsuffizienz auftritt, kann eine PPCM vermutet werden. Allerdings ist die PPCM bislang eine Ausschlussdiagnose, sodass neben dem vergrößerten und funktionseingeschränkten linken Ventrikel kein erkennbarer Grund für die Herzinsuffizienz vorliegen darf (65). Es wurde deshalb überprüft, ob im akuten Krankheitsstadium nichtinvasiv mittels MRT eine myokardiale Entzündung nachgewiesen werden kann. Zusätzlich fand eine Auswertung der in der MRT nachweisbaren Veränderungen im weiteren Krankheitsverlauf statt. Es konnten insgesamt zwölf MR-Untersuchungen von sechs Patientinnen mit klinischer Diagnose einer PPCM evaluiert werden (s. 2.1.2): Fünf Untersuchungen wurden im akuten Krankheitsstadium, in der ersten Woche nach Symptombeginn, durchgeführt. Sieben Untersuchungen erfolgten im weiteren Krankheitsverlauf. Eine Patientin wurde erst knapp acht Monate nach Symptombeginn in der Kardiologie vorgestellt. Die daraus resultierende singuläre MR-Untersuchung wurde als Untersuchungen im Krankheitsverlauf ausgewertet.

Alle Patientinnen wiesen in der Erstuntersuchung pathologisch erhöhte Werte für T2-Quotient und RE auf. Dabei war die Auswertung eines T2-Quotienten bei Vorhofflimmern nicht möglich. In den Erstuntersuchungen wurde keine LGE nachgewiesen. Die Verlaufsuntersuchungen wurden im Durchschnitt 89 ± 31 Tage nach den Erstuntersuchungen durchgeführt. Der T2-Quotient und das RE zeigten bei fünf der sechs Patientinnen Normalwerte. Bei vier dieser Patientinnen waren klinisch keine Symptome mehr vorhanden und linksventrikuläre Größe und Funktion waren normal. Bei zwei Patientinnen wurde in den Untersuchungen im Krankheitsverlauf LGE dargestellt. Diese Personen waren weiterhin symptomatisch und zeigten einen ungünstigen klinischen Verlauf: die eine Patientin benötigte bei symptomatischer DCMP eine Herztransplantation, die andere Patientin litt an wiederkehrenden Arrhythmien.

Renz DM, Röttgen R, Habedank D, Wagner M, Böttcher J, Pfeil A, Dietz R, Kivelitz D, Elgeti T.

New insights into peripartum cardiomyopathy using cardiac magnetic resonance imaging.

Fortschr Röntgenstr 2011 Sep;183(9):834-41.

doi: 10.1055s/-0031-1281600.

2.2. Entwicklung und Erprobung der kardialen Magnetresonanz-Elastographie

2.2.1. Methodik: Technische Grundlagen

Der myokardiale Schermodul zeigt über den Herzzyklus eine periodische Elastizitätsänderung (51). Dadurch ist, anders als in Organen wie Leber oder Hirn, eine Darstellung der sich zeitlich ändernden Elastizität notwendig. Traditionell werden Scher- und Elastizitätsmodul aus Scherwellenmessungen mit einer bewegungssensitiven MR-Technik aufgezeichnet und per Welleninversion abgeleitet. Diese Technik ist für das Herz jedoch nur eingeschränkt anwendbar. Einerseits verhindern Dämpfungseffekte sowie die gute mechanische Abschirmung des Herzens die Verwendung hoher Frequenzen. Andererseits lassen große Wellenlängen die Auflösung anatomischer Details nach Welleninversion nicht zu (66). Neben der Scherwellenlänge kann zur Berechnung von Elastizitätsunterschieden auch die Wellenamplitude analysiert werden. Unter Annahme einer unveränderten Messposition, einer unveränderten Anregungsstärke und linear elastischem Weichgewebe zeigt die Amplitude der Scherwelle (U) zu zwei unterschiedlichen Zeiten (t_1 und t_2) eine umgekehrte Proportionalität zur vierten Wurzel der Schermodule (μ) an den Zeitpunkten t_1 und t_2 :

$$U(t_1) / U(t_2) = (\mu(t_2) / \mu(t_1))^{1/4}$$

Gleichung I nach (67)

Die Gültigkeit dieser Beziehung wurde in Phantomexperimenten bei Wellendämpfung und Wellenreflexion überprüft und bestätigt (67): Aus der Variation von Scherwellenamplituden kann demzufolge auf Änderungen im Schermodul weicher Gewebe geschlossen werden.

Bewegungswandler (Aktor)

Für die Anregung von Scherwellen in der kardialen MRE war die Entwicklung eines geeigneten Bewegungswandlers notwendig. Es wurde ein modifiziertes Lautspre-

chersystem verwendet (50). Für die MRE des Herzens wurde folgende Funktionsweise implementiert: Ein physiologischer Triggerpuls, z.B. die R-Zacke des EKGs, startete die Bildaufnahme. Zu Beginn der Bildaufnahme wiederum wurde vom MRT-Gerät ein Triggersignal an den Wellengenerator geführt, womit die zeitharmonische Oszillation des Lautsprechers aktiviert wurde. Die Lautsprechermembran war über eine verbiegungssteife Übertragungsstange mit der Körperoberfläche der untersuchten Person verbunden. Hauptvibrationsrichtung war entlang der Sagittalachse des Brustkorbes. Die Anregungsfrequenz für die humane kardiale MRE betrug etwa 25 Hz. In Tierexperimenten lag sie im Bereich von 50 Hz.

Aufnahmetechnik

Aufbauend auf der Erfindung der fraktionierten MRE (68) wurde die extern induzierte harmonische Vibration durch eine bewegungssensitive, steady-state GRE-MRE-Sequenz aufgezeichnet. Die Experimente wurden an einem klinischen MR-Gerät mit 1.5 T Feldstärke (Siemens Magnetom Sonata oder Avanto) durchgeführt.

Die Anregungsfrequenz wurde so gewählt, dass eine Schwingungsperiode einem ganzzahligen Vielfachen der Repetitionszeit (TR) entsprach. In der humanen kardialen MRE entsprach die Anregungsfrequenz 24.13 Hz (= 8 TR), während für die Tierexperimente mit 48.3 Hz (= 4 TR) die doppelte Anregungsfrequenz gewählt wurde. Für die Untersuchung von mindestens einem kompletten Herzzyklus wurde eine Folge von 45 (humane MRE) bzw. 70 (Tier-MRE) Vibrationsperioden direkt aufeinanderfolgenden Vibrationen appliziert, die in 360 bzw. 280 MRE-Bildern kodiert wurden. Die Polarisation der Scherwelle wurde in einer Bildschicht durch die kurze Herzachse entlang aller drei Raumrichtungen erfasst. Dazu wurde der Bewegungskodiergradient (MEG) in aufeinanderfolgenden Experimenten entlang der drei Hauptachsen des MR-Tomographen orientiert. Die Scherwelleninformation beruht auf der mittels MEG detektierten Phasenverschiebung der Protonensignale. Im Phasensignal werden dabei zeitgleich sowohl die extern induzierten Bewegungen als auch die Herzeigenbewegung aufgezeichnet. Abbildung 1 verdeutlicht die Zeitfolge von physiologischem Trigger (hier: R-Zacke des EKG), extern induzierter Vibration und Aufnahmetechnik:

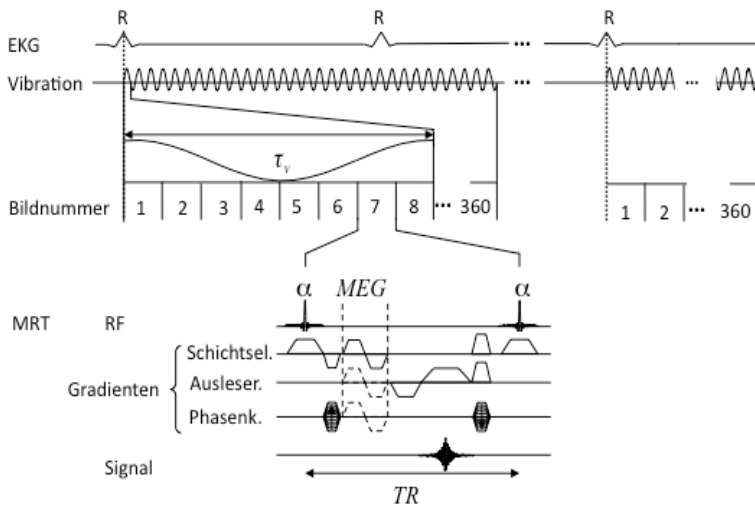


Abbildung 1: Darstellung von physiologischem Trigger, Vibration und Bildfolge der MRE-GRE-Sequenz: Die R-Zacke des EKG startet die Vibrationserzeugung. Durch Abstimmung der Anregungsfrequenz (τ_v) auf TR wird Information über die Wellenamplitude in 8 TR kodiert. In jedem Phasenkodierschritt wird in 360 aufeinanderfolgenden Bildern die Ausbreitung der Scherwellen über 360 x TR erfasst (modifiziert nach (67)).

Bildanalyse

Die Berechnung der Veränderung der Scherwellenamplitude aus den aufgenommenen Roh-Phasenbildern wurde in drei Schritten durchgeführt:

1. Die Rohphasenbilder wurden zeitlich abgeleitet und phasentfaltet, um die Herzeigenbewegung zu unterdrücken. Die resultierenden Phasengeschwindigkeitsbilder wurden mit der extern induzierten Frequenz korreliert und daraus Wellenamplitudenbilder berechnet.
2. Der maximale Wellenamplitudeneffekt wurde mit einer komplexen Cross-Korrelation, abhängig von der Länge der untersuchten Herzphasen, durch eine systolisch-diastolische Gating-Funktion berechnet.
3. Die Wellenamplitude wurde im linken Ventrikel (d.h. Myokard und Blutpool) ausgewertet. Die Segmentation des linken Ventrikels erfolgte manuell anhand der Magnitudenbilder.

2.2.2. Validierung im Tiermodell

Die Abschätzung der Sensitivität der MRE am Herzen gegenüber linksventrikulärem Druck erfolgte im Tierversuch. Die mit der MRE zeitabhängig gemessene Wellenamplitude wurde mit invasiven Kathetermessungen des Druckverlaufes im linken Ventrikel von drei Minischweinen verglichen. Dafür wurden die Tiere nach üblichem Vorgehen anästhesiert und beatmet. Die kontinuierliche intravenöse Applikation von Metoprololtartrat (Beloc ®) mit 50 mg/h sorgte für eine konstante Herzfrequenz. Die Aufnahme entlang einer Bewegungskomponente in der MRE dauerte ca. eine Minute und wurde unter Atemstopp durchgeführt. Aus dem Phasensignal wurde, wie in Abschnitt 2.2.1 ausgeführt, die Wellenamplitude der induzierten Scherwelle mit einer zeitlichen Auflösung von 5.18 ms aus 280 Phasenbildern bestimmt. Die Magnitudenrekonstruktionen der MRE dienten dazu, den linksventrikulären Durchmesser als Maß für morphologische Veränderungen, d.h. Kontraktion und Relaxation, zu bestimmen. Druckmessungen wurden mittels Tip-Manometer im linken Ventrikel durchgeführt. Die resultierenden Druck-Zeit-Funktionen wurden mit den MRE-Experimenten mittels der R-Zacken der gleichzeitig aufgezeichneten EKGs zusammengeführt.

In allen drei Tieren wurde eine zeitabhängige Veränderung der Wellenamplitude im linken Ventrikel festgestellt: Während der Systole wurde eine niedrige Wellenamplitude beobachtet, in der Diastole hingegen eine höhere Wellenamplitude bestimmt. Zwischen den im linken Ventrikel gemessenen Wellenamplituden und dem invasiv gemessenen linksventrikulären Druckverlauf zeigte sich eine gute reziproke Korrelation ($R^2 = 0.76, 0.90$ und 0.96). Demgegenüber zeigte sich zwischen dem linksventrikulären Durchmesser und dem gemessenen Druckverlauf keine Korrelation ($R^2 \leq 0.15$). Die Veränderung der Scherwellenamplitude fand zeitlich vor der Veränderung des linksventrikulären Durchmessers statt: Die Amplituden im linken Ventrikel verkleinerten sich 102 ± 58 ms vor der Kontraktion und vergrößerten sich 175 ± 40 ms vor der Relaxation des linken Ventrikels. Das gemessene Amplitudenverhältnis von Systole und Diastole betrug zwischen 2.0 und 2.8, die korrespondierenden Druckdifferenzen im linken Ventrikel 60 - 73 mm Hg.

Elgeti T, Laule M, Kaufels N, Schnorr J, Hamm B, Samani A, Braun J, Sack I.
Cardiac MR elastography: comparison with left ventricular pressure measurement.
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2009;11:44.
doi: 10.1186/1532-429X-11-44

2.2.3. Anwendung an gesunden Probanden

In dieser Studie wurde die kardiale MRE an acht gesunden Freiwilligen getestet. Hierfür wurden Scherwellen einer Frequenz von 24.3 Hz im Herzen induziert und mittels MRE mit einer zeitlichen Auflösung von 5.16 ms aufgezeichnet. Neben den im Phantom und Tierexperiment eingeführten technischen Voraussetzungen der mechanischen Anregung, der Aufnahme und Auswertung von Wellenbildern wurde die Synchronisation der Atmung mit der Bildaufnahme eingeführt und getestet. In Expiration wurde für die Dauer eines Phasenkodierschrittes (hier: 360 TR+20 zusätzliche TR = 1.96 s) die Luft angehalten. Vor dem nächsten Phasenkodierschritt wurde ein ca. 2.5 s langes Intervall als respiratorisches Fenster für Ein- und Ausatmung eingerichtet, welches es ermöglichte, den Atem für den nächsten Phasenkodierschritt erneut anzuhalten. Je nach Länge der Atempause betrug die Aufnahmezeit drei bis vier Minuten pro Raumrichtung des MEG.

Als relatives Maß für die linksventrikuläre Druckänderung wurden die Veränderungen der induzierten Scherwellenamplitude über den Herzzyklus gemessen. Wie im Tierversuch zeigte sich eine Abnahme der Wellenamplitude in der Systole und eine Zunahme der Wellenamplitude in der Diastole. Um diese Veränderungen inter- und intraindividuell zu vergleichen, wurden die systolischen Wellenamplituden mit dem gleichzeitig nichtinvasiv am linken Arm gemessenen systolischen Blutdruck korreliert. Die so aus der MRE berechnete Druckänderung (s. Gleichung 1, 2.2.1) wurde gegen die linksventrikuläre Volumenänderung aufgetragen. Die Veränderung der Wellenamplitude wurde zeitlich vor der Veränderung des linksventrikulären Volumens gemessen. Die von den resultierenden Graphen eingeschlossene Fläche zeigte eine gemittelte Druck-Volumen-Schlagarbeit der acht Probanden von 0.85 ± 0.11 Joule/ Herzschlag.

Elgeti T, Rump J, Hamhaber U, Papazoglou S, Hamm B, Braun J, Sack I.

Cardiac magnetic resonance elastography. Initial results.

Investigative radiology 2008 Nov.;43(11):762–772.

doi: 10.1097/RLI.0b013e3181822085

2.2.4. Untersuchungen an Patienten mit diastolischer Dysfunktion

Eine erhöhte myokardiale Steifigkeit kann bei verschiedenen Herzerkrankungen nachgewiesen werden und verändert besonders früh die diastolische Funktion (8; 53). Allerdings sind auch normale altersabhängige Veränderungen der elastischen Eigenschaften des Myokards zu berücksichtigen (69). Deshalb wurde die MRE nach der erfolgreichen Machbarkeitsstudie bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion und weiteren Freiwilligen angewandt. Die Gruppe der Freiwilligen umfasste deshalb neben elf jüngeren Probanden (Altersdurchschnitt 31.7 Jahre) auch ältere gesunde Personen (n=5; Altersdurchschnitt 54.8 Jahre). Alle Patienten (n=11; Altersdurchschnitt 58 Jahre) zeigten echokardiographisch eine milde diastolische Funktionsstörung. Die Datenaufnahme entsprach den Probandenversuchen.

Die Datenauswertung erfolgte anhand gemittelter Amplitudenkarten, wofür die Datenauswertung wie folgt verändert werden musste: Alle Phasenbilder wurden unter Anwendung des Zeit-Gradienten-Operators mit linearem Hochpass-Filter und Phasen-Entfaltung gemittelt. Die extern induzierte Vibration wurde durch eine zeitliche Fourier-Transformation von Herzeigenbewegung und Blutfluss separiert. Anhand der Amplitudenkarten wurde eine zeitlich gemittelte Wellenamplitude im linken Ventrikel (U_{LV}) bestimmt. Da die Amplitude der Scherwellen von individuellen Faktoren und experimentellen Bedingungen wie Körpergewicht und -größe, Position der Verbindungsplatte sowie deren Auslenkung beeinflusst wird, wurde U_{LV} mit U_{REF} normalisiert. U_{REF} wurde als gemittelte Wellenamplitude einer Referenzregion direkt vor dem Herzen bestimmt. Aufgrund von Bewegungsartefakten wurden ein Proband und ein Patient von der endgültigen Analyse ausgeschlossen.

Es konnte gezeigt werden, dass die kardiale MRE mit synchronisierter Atmung auch an Patienten mit diastolischer Dysfunktion anwendbar ist. Die normierten gemittelten Scherwellenamplituden (U_{LV}/U_{REF}) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen jungen und älteren Gesunden (0.62 ± 0.15 vs. 0.50 ± 0.09 , $p=0.1$, n.s.). Die Patienten mit milder diastolischer Funktionsstörung wiesen eine signifikant niedrigere normierte gemittelte Scherwellenamplitude (0.33 ± 0.08 , $p<0.01$) auf.

Elgeti T, Beling M, Hamm B, Braun J, Sack I.

Cardiac magnetic resonance elastography: Toward the diagnosis of abnormal myocardial relaxation.

Investigative radiology 2010 Sep.;45(12):782–787.

doi: 10.1097/RLI.0b013e3181ec4b63

2.2.5 Elastizitätsbasierte Bestimmung kardialer Zeitintervalle

Ziel dieser Studie war die Bestimmung kardialer Zeitintervalle auf der Grundlage der myokardialen Elastizitätsänderung als mögliche diagnostische Kenngröße. Unter „kardialen Zeitintervallen“ werden die isovolumetrischen Kontraktions- und Relaxationszeiten zusammengefasst. In diesen Zeiten ändert sich die Anspannung des linksventrikulären Myokards, ohne dass eine Änderung des linksventrikulären Volumens detektiert wird. Diese Zeiten werden echokardiographisch auch diagnostisch eingesetzt (70; 71). 35 gesunde Probanden ohne kardiale Vorgeschichte und elf Patienten mit diagnostizierter Relaxationsstörung (milde diastolische Dysfunktion) wurden in diese Studie eingeschlossen. 360 MRE Bilder wurden in der kurzen Herzachse aufgenommen (s. 2.2.3). Um eine ausreichende Zeitauflösung für die Berechnung der isovolumetrischen Zeiten zu erhalten, wurde die Datenauswertung der Phasenbilder modifiziert. Es wurde die komplexe Hilbert-Transformation mit einer Zeitauflösung gleich dem TR verwendet, um den Verlauf der Wellenamplitude aus den Phasenbildern zu berechnen. Aus jeweils vier Magnitudenbildern wurde die linksventrikuläre Querschnittsfläche bestimmt. Der zeitliche Versatz zwischen der 50%igen Amplitudenänderung der linksventrikulären Querschnittsfläche und der Wellenamplitude wurde als isovolumetrische Zeit definiert. Die Verzögerung zwischen der Abnahme der Wellenamplitude und der Kontraktion des linken Ventrikels wurde der Zeit der isovolumetrischen Kontraktion (τ_A) zugeordnet. Das Intervall zwischen Zunahme der Wellenamplitude und Verkleinerung der linksventrikulären Querschnittsfläche wurde als die Zeit der isovolumetrischen Relaxation (τ_B) festgesetzt. τ_B betrug bei gesunden Freiwilligen 75 ± 31 ms und war damit signifikant kürzer als τ_A (136 ± 36 ms, $p < 0.01$). Bei Patienten mit milder diastolischer Dysfunktion zeigte sich eine Verlängerung von τ_B auf 133 ± 57 ms ($p < 0.01$), wobei τ_A im Bereich gesunder Probanden lag (161 ± 45 ms, $p = 0.053$). Die aus der Änderung der Querschnittsfläche bestimmte Verkürzungsfraction war in der Patientengruppe gering eingeschränkt ($44.8 \pm 12.6\%$ vs. $56.0 \pm 5.5\%$, $p = 0.008$).

Elgeti T, Beling M, Hamm B, Braun J, Sack I.

Elasticity-based determination of isovolumetric phases in the human heart.

Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2010;12:60.

doi:10.1186/1532-429X-12-60

3. Diskussion

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die Ursache für etwa 30% der weltweiten Todesfälle und stellen somit die häufigste aller Todesursachen dar (72). Als Gründe hierfür werden Industrialisierung, Verstädterung und die damit verbundenen Änderungen der Lebensgewohnheiten, insbesondere Bewegungsmangel und Überernährung, angesehen. In westlichen Ländern werden zwischen 8% (Großbritannien) und 15% (USA) des Bruttosozialproduktes zur Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen (73) aufgewendet. Für die richtige Diagnose und die nachfolgende spezifische Therapie kommt - neben der Funktionsdiagnostik des Herzens - der Gewebecharakterisierung des Myokards eine wachsende Bedeutung zu (8; 12; 20; 74).

Myokardiale Gewebecharakterisierung mittels MRT

Die MRT konnte sich zum bevorzugten nichtinvasiven Verfahren der myokardialen Gewebecharakterisierung entwickeln (19; 20). Gründe hierfür liegen in der Vielseitigkeit der Anwendungen sowie in der stabilen und zuverlässigen Technik der Kontrastmittelspätanreicherung (LGE). Jahrzehntelange Erfahrungen in der Untersuchung des ischämischen Erkrankungsspektrums der KHK zeigen, dass auch kleinste Myokardnarben nichtinvasiv und in-vivo erfasst werden können, wodurch Therapieentscheidungen erleichtert werden (21; 35; 36).

Aufgrund der diffusen subepikardialen oder intramuralen Ausdehnung kann der Nachweis von LGE bei nichtischämischen Kardiomyopathien im klinischen Alltag schwierig und technisch anspruchsvoll sein (8; 40). Deshalb wurde eine schnelle phasensensitive Sequenztechnik für LGE-Aufnahmen (PSIR-Technik (43; 75)) mit dem akzeptierten Referenzstandard der segmentierten, inversionspräparierten GRE-Sequenz verglichen. Bei nichtischämischen Kardiomyopathien wies die schnelle PSIR-Technik LGE-Befunde in hoher Übereinstimmung mit der konventionellen GRE-IR-Technik nach. Nur ein sehr schmales, strichförmiges septales LGE-Areal wurde mit der schnellen PSIR-Technik nicht nachgewiesen. Möglicherweise war hierfür eine geringere Ortsauflösung der schnellen PSIR-Technik mit einer Voxelgröße von 2.5 x 1.7 x 10 mm gegenüber 1.7 x 1.3 x 10 mm in der GRE-IR-Technik ursäch-

lich. Die Verkürzung der Messzeit von 6.4 ± 2.1 Minuten (GRE-IR-Technik) auf unter 30 Sekunden (PSIR-Technik) stellt einen wesentlichen Vorteil für die Untersuchung von schwer kranken Patienten mit Atemnot dar. Der zweite Vorteil der PSIR-Technik liegt in der sehr zuverlässigen und gut reproduzierbaren Detektion von LGE aufgrund des konstant maximalen Kontrastunterschiedes zwischen gesundem und pathologisch verändertem Myokard. Eine Anpassung der Inversionszeit im Untersuchungsverlauf ist hierfür nicht erforderlich. Artefakte aufgrund von Atembewegung werden stark vermindert. Sie sind aber immer noch induzierbar, da für eine Bildaufnahme – wie oben ausgeführt - zwei Herzschläge notwendig sind. Eine weitere Verbesserung im Nachweis von LGE kann durch die Anwendung einer segmentierten PSIR-Technik bzw. der Aufnahme von navigatorbasierten dreidimensionalen PSIR-Volumendatensätzen erwartet werden (76). Beide Ansätze verlängern allerdings die Untersuchungszeit im Vergleich zur schnellen PSIR-Technik.

Der Nachweis vorübergehender und potentiell reversibler entzündlicher myokardialer Veränderungen spielt insbesondere bei der Diagnose der akuten Myokarditis eine große Rolle (31; 34; 44). Bei diesem Krankheitsbild sind bleibende Veränderungen, die mit der LGE-Technik nachweisbar sind, nicht immer zu erheben (77) und können auch in klinisch schweren Fällen fehlen (78). Für eine sichere Diagnose ist demzufolge der Nachweis transienter entzündlicher Veränderungen notwendig. Mittlerweile ist die Evaluation mehrerer MR-Kenngrößen (57) zur Steigerung der diagnostischen Aussagekraft hinsichtlich des Vorliegens einer Myokarditis akzeptiert und empfohlen (27). Deshalb wurde überprüft, ob die für akute Myokarditis definierten „Lake-Louise-Kriterien“ der MRT auch bei dilatativer Kardiomyopathie (DCMP) myokardiale Entzündung identifizieren können. Die in der MRT erhobenen Kenngrößen wurden dafür mit der Endomyokardbiopsie (EMB) und histologischer sowie immunhistochemischer Aufarbeitung verglichen. Die Immunhistochemie ist weniger anfällig für Stichprobenfehler als eine reine histologische Untersuchung (79; 80). Die diagnostische Genauigkeit der „Lake-Louise-Kriterien“ für myokardiale Inflammation bei DCMP war mit 73,9% ähnlich hoch wie für die akute Myokarditis mit 78% (27). Demgegenüber erreichte der T2-Quotient eine sehr hohe diagnostische Genauigkeit von 87%. Da die Akquisition der T2-gewichteten Aufnahmen mit längeren Atempausen verbunden ist (81), kann bei Patienten mit symptomatischer

Dyspnoe eine eingeschränkte oder sogar nicht diagnostisch auswertbare Bildqualität die Folge sein. In dem untersuchten Kollektiv war dies zweimal der Fall. Demzufolge liefert die T2-gewichtete Technik noch nicht bei allen Patienten sicher eine Diagnose. Eine entscheidende Fortentwicklung des Untersuchungsprotokolls könnte deshalb durch eine Verkürzung der Messzeit für die T2-gewichteten Aufnahmen erreicht werden. Mögliche Ansätze wurden für den akuten Myokardinfarkt demonstriert: eine Einzelschuss-T2-präparierte SSFP-Sequenz (82; 83) und die direkte myokardiale T2-Zeit-Bestimmung (84). Für die Akquisition dieser Sequenzen wurden allerdings Körperoberflächenspulen verwendet. Aufgrund der heterogenen Signalintensität, abhängig von der Entfernung zur Oberflächenspule, wurde dadurch bislang eine relative Quantifizierung des myokardialen Wassergehaltes im Vergleich zum Skelettmuskel verhindert (85; 86). Die direkte T2-Zeit-Bestimmung könnte möglicherweise auch bei freier Atmung diagnostische Bilddaten liefern (84), was den Untersuchungsablauf vereinfacht. Welche Bedeutung diese Techniken in der Diagnostik globaler myokardialer Veränderungen bei nichtischämischen Kardiomyopathien erreichen können, muss allerdings noch untersucht werden.

Neben dem T2-Quotienten wurde die frühe globale relative myokardiale Kontrastmittelanreicherung (RE) berechnet. Hierfür wird die Aufnahme in freier Atmung über vier Minuten durchgeführt, wodurch typische Atemanhalteartefakte verhindert werden. Bei akuter Inflammation ist der relative Signalintensitätsanstieg zwischen Myokard und autochthoner Rückenmuskulatur als Zeichen einer vermehrten Durchblutung erhöht. Es gibt widersprüchliche Aussagen über die Zuverlässigkeit dieser Methode (27): Insbesondere wenn Systemerkrankungen auch die Skelettmuskulatur involvieren, werden mit diesem Parameter falsch negative Werte erhoben. Obwohl das untersuchte Kollektiv der DCMP keine Patienten mit Systemerkrankungen umfasste, war die diagnostische Genauigkeit der RE bei DCMP mit 58.3% niedriger als erwartet (57; 87). Möglicherweise wurde die Berechnung der RE durch eine diffuse myokardiale Fibrose verfälscht. Bioptisch wurde in nahezu allen Patienten Fibrose nachgewiesen. Der MR-tomographische Nachweis von LGE, optimiert auf die Darstellung fokaler Veränderungen gegenüber „gesundem“ Myokard, korrelierte aber damit nicht. Es muss noch untersucht werden, inwieweit mit der direkten Messung der gewebespezifischen T1-Relaxationszeit (8; 88) genauer

zwischen unspezifisch erhöhter Diffusion des Gd-haltigen Kontrastmittels im Rahmen einer myokardialen Inflammation und diffuser myokardialer Fibrose unterschieden werden kann. Die Ergebnisse der Auswertung der LGE-Technik stimmen mit den Erwartungen aus der Literatur für chronische Myokarditis überein (87). Die diagnostische Genauigkeit der LGE für den Nachweis myokardialer Inflammation bei DCMP beträgt nur 52.2%. Demzufolge ist diese Methode bei DCMP weniger geeignet, eine akute Inflammation zu diagnostizieren. Die LGE ermöglicht in diesem Zusammenhang vielmehr eine Prognoseabschätzung (38).

Nach Evaluation des umfassenden MR-Untersuchungsprotokolls gegenüber der Endomyokardbiopsie wurde eine Analyse zur Aussagekraft dieses Protokolls im Verlauf einer Erkrankung durchgeführt. Dafür wurde eine Unterform der DCMP (89), die peripartale Kardiomyopathie (PPCM) ausgewählt. Dieses Kollektiv ist besonders interessant, weil die Ätiologie des in Europa seltenen Krankheitsbildes noch unklar ist (64). Diskutiert werden neben einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber kardiotropen Viren eine Autoimmunreaktion oder auch vermehrter oxidativer Stress durch das Hormon Prolaktin (90). In der Folge tritt um die Geburt eine akute Herzinsuffizienz auf. In der Analyse von zwölf MR-Untersuchungen bei sechs Patientinnen mit PPCM konnte erstmals nichtinvasiv mittels MRT gezeigt werden, dass im akuten Krankheitsstadium entzündliche Veränderungen des Herzmuskels nachweisbar sind. Dieses Ergebnis bestätigt die Hypothese einer der Erkrankung zugrunde liegenden Inflammation. Dennoch kann das ursächliche Agens mittels MRT nicht diagnostiziert werden.

Alle Patientinnen erhielten eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie. Vier der Betroffenen erhielten zusätzlich Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten zur Hemmung der Prolaktinsekretion. In den Untersuchungen im Krankheitsverlauf waren Herzgröße, systolische Herzfunktion, T2-Quotient und RE in fünf Patientinnen unauffällig. Die MRT vermag demzufolge, übereinstimmend mit Studien der akuten infektiösen Myokarditis (34), bei PPCM transiente myokardiale Inflammation abzubilden. Bei zwei Patientinnen zeigten die Untersuchungen im Krankheitsverlauf LGE. Beide Patientinnen litten weiterhin an symptomatischer Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen und unterschieden sich somit auch klinisch von den Patientinnen mit unauffälligem MRT. Aufgrund der kleinen Patientengruppe konnten die aus aktuellen Stu-

dien erwarteten positiven therapeutischen Effekte von D2-Antagonisten (91; 92) nicht ermittelt werden. Das umfassende MR-Untersuchungsprotokoll könnte in zukünftigen, größeren Studien dazu dienen, die Pathophysiologie der Erkrankung sowie Therapieeffekte der eingesetzten Medikamente genauer zu untersuchen.

MR-Elastographie des Herzens

In den letzten Jahren wurden mehrere Studien zur technischen Machbarkeit der Elastographie des Herzens mittels Ultraschall veröffentlicht (93-96). Dies verdeutlicht die großen Anstrengungen, die weltweit unternommen werden, um konstitutive myokardiale Kenngrößen zu messen. Es wird erwartet, dass mittels elastischer Kenngrößen insbesondere frühe Formen diffuser struktureller Veränderungen besser diagnostiziert und graduiert werden können (53; 97). Aus der verbesserten Identifikation und Graduierung der Funktionsstörungen wird ein verbessertes mechanistisches Verständnis bis hin zur Entwicklung therapeutischer Strategien erwartet (98). Bislang ist die Diagnose diffuser struktureller Veränderungen schwierig, da diese nur selten mit typischen makroskopisch erkennbaren morphologischen Veränderungen einhergehen. Die Messung des Druckverlaufs im Ventrikel gilt als Referenzstandard für die intravitale Bestimmung konstitutiver Kenngrößen des Herzmuskels (99; 100). Die Druckänderung in der zugehörigen Herzkammer erfolgt aufgrund der myokardialen Anspannung und Entspannung. Demzufolge ist die Druck-Zeit-Funktion Ausdruck der mechanischen Kraftentwicklung im Herzen und mit der Messung des Herzkammerdruckes wird implizit der Gegendruck zur myokardialen Sche-relastizität bestimmt („actio = reactio“). Die zur Druckmessung notwendige Katheteruntersuchung ist aufgrund der Aortenklappenpassage des vorwiegend älteren Patientenkollektives risikobehaftet. Auch stellt die Unterscheidung zwischen intrinsischen myokardialen Veränderungen und extrinsischen auf den linken Ventrikel einwirkenden Faktoren, wie z.B. Perikard und rechter Ventrikel, anhand der Druckfunktion eine große Herausforderung dar (100). Es wird versucht, eine ähnlich hohe Genauigkeit der invasiven Messung mittels echokardiographischer Kenngrößen der diastolischen Funktion wie dem transmitralen Flussprofil oder Gewebedopp-lerverfahren zu erreichen. Diese Verfahren werden heute weithin unter Verwendung mehrerer Surrogatmarker eingesetzt (101-103). Die konventionelle MR-

Untersuchungstechnik bietet bislang drei Ansätze, um gewebestrukturelle Kenngrößen zu evaluieren: Tagging (104), Volumenzeitkurven (105) und transmitrale Flusskurven (106). Die Auswertung der Tagging-Technik ist aufwendig, sodass die Methode in der klinischen Routine nicht angewandt wird. Die Auswertung von Volumenzeitverläufen und der transmitralen Flussmessungen liefert globale Kenngrößen der linksventrikulären Funktion oder des Flusses, die aufgrund intrinsischer myokardialer Faktoren (107-109) verändert werden. Alle drei Ansätze erlauben keine Aussage über den myokardialen Schermodul, der in vivo nur mittels Palpation oder Elastographie erfasst werden kann. Bislang standen dem Einsatz der kardialen Elastographie mittels MRT die langsame Bildaufnahme im Vergleich zu schnellen Ultraschalltechniken entgegen.

Aus diesem Grund wurde im zweiten Teil dieser Habilitationsarbeit, aufbauend auf der Erfindung der fraktionierten MRE (68), die kardiale MRE entwickelt und erstmals in im Tierversuch, an gesunden Freiwilligen und an Patienten getestet. Anhand von Phantomexperimenten wurde gezeigt, dass sich relative Steifigkeitsänderungen anhand von unterschiedlichen Wellenamplituden bestimmen lassen (67). In Tierversuchen wurden mittels invasiver Kathetertechnik bestimmte Druck-Zeit-Funktionen des linken Ventrikels mit der MRE verglichen. Diese Tierexperimente erlaubten erstmals, die postulierte reziproke Korrelation des linksventrikulären Druckes mit der Wellenamplitude im linken Ventrikel zu bestimmen (s. Gleichung I (67), 2.2.1). Ein hoher linksventrikulärer Druck geht auf die systolische Anspannung des Herzmuskels zurück und korreliert deshalb mit einer niedrigen Wellenamplitude. In der Diastole korreliert die myokardiale Entspannung mit einem niedrigen linksventrikulären Druck und einer hohen Wellenamplitude. Das hohe Bestimmtheitsmass ($R^2 \geq 0.76$) zwischen invasiver Druckänderung und Wellenamplitudenänderung der MRE bestätigt die gute Korrelation beider Messgrößen. Besonders beachtenswert ist, dass die Veränderung der Wellenamplitude bereits vor einer Änderung des linksventrikulären Durchmessers nachgewiesen werden kann. Hierdurch wird deutlich, dass die MRE direkt myokardiale Anspannung und Entspannung darstellt. Die gemessene Veränderung der Wellenamplitude kann demzufolge nicht auf geometrische Effekte der Ein- bzw. Auswärtsbewegung der Herzwand zurückgeführt werden. In allen drei Tieren wurden charakteristische Phasen isovolumetrischer Anspannung und

Entspannung beobachtet, in denen eine Änderung der Elastizität ohne relevante Änderungen des linksventrikulären Durchmessers zu beobachten war. Diese zeitversetzte Änderung von Wellenamplitude und Herzmorphologie zeigte sich im niedrigen Bestimmtheitsmass ($R^2 \leq 0.15$). Unterschiedlichen Herzraten und unterschiedlicher Kontraktilität des Herzmuskels wurde durch die kontinuierliche intravenöse Infusion eines α -Adrenorezeptorantagonisten sowie durch identischen Hydrationszustand während der Versuche vorgebeugt. Es konnte gezeigt werden, dass die im Herzen gemessenen Wellenamplituden eine geeignete Kenngröße zur Bestimmung der relativen Veränderungen des kardialen Schermoduls darstellen. Absolute Elastizitätswerte sind bislang aufgrund unbekannter Brechung, Streuung und Dämpfung der Scherwellen vor Eintritt in das Herzen, sowie der Abschwächung der Wellen im Herz nicht bestimmbar (110).

Die ersten Probandenuntersuchungen der kardialen MRE wurden mittels synchronisierter Atmung in ca. drei bis vier Minuten pro Bewegungskomponente durchgeführt. Als Messgröße wurde die Wellenamplitude der extrinsisch induzierten harmonischen Stimulation im Herzen bestimmt. Wie in den Tierversuchen war eine hohe Elastizität während der Systole mit einer niedrigen Wellenamplitude korreliert. Eine niedrige Elastizität in der Diastole zeigte hingegen eine erhöhte Wellenamplitude. Um eine Aussage über das Verhältnis von Wellenamplitude und linksventrikulärem Volumen treffen zu können, wurden diese mit der Volumenzeitkurve des linken Ventrikels korreliert. Die systolischen Wellenamplituden wurden normiert, um sie inter- und intraindividuell vergleichen zu können. Hierzu diente der peripher nichtinvasiv gemessene systolische Blutdruck. Aufgrund der Skalierung der Wellenamplituden mit dem peripheren Druck konnte aus dem MRE-Volumengraphen nichtinvasiv die Schlagarbeit des Herzens berechnet werden. Die Ergebnisse, 0.85 ± 0.11 J/Herzschlag, stimmen gut mit Literaturwerten, die zwischen 0.62 ± 0.138 J/Herzschlag bei Normalen und bis zu 1.0 ± 0.21 J/Herzschlag bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion angegeben werden, überein (111; 112).

Die in der MRE bestimmte diastolische Wandspannung der Probanden von 21.4 ± 8.1 mm Hg könnte durch die myokardiale Vorspannung des Herzmuskels bedingt sein, was von ex-vivo-Daten aus der Literatur gestützt wird (113). Es wurde deutlich, dass in-vivo-Vergleiche aufgrund von konfundierenden Faktoren wie un-

terschiedlicher Herzrate, unterschiedlicher Hydratationszustände der untersuchten Personen und der damit einhergehenden unterschiedlichen Vorspannungen des Herzmuskels erschwert werden (114). Dennoch wurde die Sensitivität der MRE zur Detektion von Störungen der linksventrikulären Druckentwicklung in den Experimenten durch die zufällig bei einem Freiwilligen festgestellte leichte Mitralklappeninsuffizienz aufgezeigt. Hier wies die MRE, anders als bei den übrigen untersuchten Personen, einen weniger steilen Abfall der systolischen Wellenamplituden unter Volumenreduktion auf. Durch die Regurgitation nach linksatrial ist ein ineffektiverer systolischer Druckanstieg nachweisbar.

Um diagnostische Kenngrößen aus den MRE-Daten zu extrahieren, wurden zwei verschiedene Ansätze untersucht. Einerseits wurden Wellenamplitudenkarten erstellt, andererseits die Bestimmung von kardialen Zeitintervallen anhand der Magnituden- und Phaseninformation des MRE – Signals durchgeführt.

Ein Vergleich der untersuchten Gruppen zeigte, dass die Patienten bei vergleichbarer Körpergröße wesentlich schwerer (Körpermasseindex (BMI)= 28.9 ± 2.8) als die Probanden (BMI= 22 ± 6.4) waren. Um verstärkter Brechung, Dämpfung und Streuung der induzierten Scherwellen bei höherem BMI Rechnung zu tragen, wurde eine Normalisierung der gemittelten Wellenamplituden im linken Ventrikel durchgeführt. In der kurzen Herzachse wurde die Region anterior des rechten Ventrikels als Referenzregion selektiert. Die kardiale MRE zeigt an gesunden älteren Freiwilligen eine gegenüber dem jungen Normalkollektiv gering verminderte und im Patientenkollektiv stark verminderte normalisierte Wellenamplitude. Ein solches Ergebnis weist auf ein weniger dehnbares, steiferes Herzmuskelgewebe hin. Diese Interpretation wird von klinischen und experimentellen Studien in der Literatur bestätigt, wobei mit zunehmendem Alter und auch bei diastolischer Dysfunktion die Dehnbarkeit des Herzmuskels vermindert ist (53; 69; 115).

Die Echokardiographie erlaubt mit Fluss- und Gewebedoppler-basierten Verfahren die Bestimmung isovolumetrischer Zeiten zur Diagnostik kardialer Erkrankungen (70; 71). Diese sind nur in geringem Maße altersabhängig (101; 116). Die in der Machbarkeitsstudie an Freiwilligen erreichte zeitliche Auflösung von 40 ms für die Berechnung der Wellenamplituden war für eine zuverlässige Bestimmung von kardialen Zeitintervallen zu gering. Deshalb wurde die Auswertung der Phasenbilder da-

hingehend modifiziert, dass einer Zeitauflösung gleich dem TR erreicht werden konnte. Durch Mittelung von vier Magnitudenbildern ($4 \times TR \approx 20$ ms) konnte bei ausreichender Zeitauflösung ein gutes Signal-zu-Rausch-Verhältnis erzielt werden, um aus einem MRE-Datensatz zwei sich ergänzende Informationen für den gleichen Untersuchungszeitpunkt abzuleiten: die Wellenamplitude der induzierten Scherwelle als Maß für relative Elastizität sowie die linksventrikuläre Querschnittsfläche als Maß für die Morphologie. Die Querschnittsfläche des linken Ventrikels lieferte eine bessere Darstellung der lokalen linksventrikulären Kinetik als der Durchmesser. Die elastizitätsbasierten kardialen Zeitintervalle zeigten für die Diastole (τ_B) eine der echokardiographisch bestimmten isovolumetrischen Relaxationszeit (116) vergleichbare Größenordnung. Übereinstimmend mit Literaturangaben (117) zeigten die Patienten mit milder diastolischer Funktionsstörung eine signifikante Verlängerung von τ_B . In schwereren Stadien einer Dysfunktion wurde einer Verkürzung dieser Zeit gefunden (117), sodass mit dieser Kenngröße alleine eine schwere Dysfunktion nicht diagnostiziert werden kann. Die mittels MRE bestimmten isovolumetrischen Zeiten der Systole (τ_A) sind deutlich länger als die echokardiographischen isovolumetrischen Kontraktionszeiten (116). Ursächlich könnten die morphologischen oder flussbasierten Ableitungen dieses Wertes in der Echokardiographie sein. Die Wellenamplituden der MRE werden nicht nur durch die myokardiale Scherelastizität, sondern auch durch Viskosität und Nichtlinearität beeinflusst. Aufgrund der nichtlinearen dehnungsabhängigen Eigenschaften des Herzmuskels resultiert ein Elastizitätsanstieg trotz relaxiertem Muskel (118) in einer deutlich verlängerten systolischen isovolumetrischen Zeit, τ_A . Übereinstimmend mit Befunden aus der Echokardiographie wurde in der Patientengruppe mit gering verringerter Verkürzungsfraction sowohl eine verlängerte τ_A -Zeit, als auch ein erhöhter Kontraktilitätsquotient (τ_A / Dauer der Systole) gefunden (119; 120).

Ein weiterer Ansatz zur kardialen MRE wurde an der Mayo-Clinic in Minnesota von Kolipaka et al. mit Phantom- und Tierexperimenten publiziert (121; 122). Darin werden Wellenbilder mittels Inversionstechniken analysiert und zu Modulkarten umgerechnet. Der Vorteil dieser Methode besteht in der theoretischen Möglichkeit, absolute Elastizitätswerte berechnen zu können. Entscheidende Nachteile dieses Ansatzes liegen in der Physik begrenzter Medien begründet: Demzufolge lassen sich

Elastizitätskarten nicht konsistent ohne Einbeziehung der geometrischen Randbedingungen im Herzen berechnen. In dem aus diesem Grund vorgeschlagenen sphärischen Schalenmodell zur Approximation der Herzgeometrie bleiben Änderungen der Wandstärke und des ventrikulären Durchmessers während des Herzzyklus unberücksichtigt. Darüber hinaus können im vorgeschlagenen Modell nur Vibrationskomponenten innerhalb der Bildschicht zur Rekonstruktion der Elastizität verwendet werden. So werden trotz theoretisch postulierter Elastizitätswerte nur relative Veränderungen mit einer wesentlich geringeren Zeitauflösung als mit der im Rahmen dieser Habilitationsarbeit evaluierten Methode angegeben.

Die relativ lange Gesamtmesszeit der Wellenamplituden-basierten MRE ist eine Limitation, welche durch den derzeitigen Stand der Technik bedingt ist. Während der Messzeit können sich Herzrate und Kontraktilität verändern. Die Möglichkeiten, die Herzfunktion in-vivo unbeeinflusst zu untersuchen ist durch autonome Adaptations- und Regelmechanismen, wodurch die Herzleistung pro Herzschlag adaptiv angepasst wird, bekanntermaßen erschwert (114). Aus diesem Grund stellen die in der MRE gemessenen Wellenamplituden gemittelte Werte der kardialen Physiologie in der Messzeit dar. Aktuelle technische Weiterentwicklungen zielen deshalb auf eine Verkürzung der Messzeit der MRE. Außerdem bietet die Integration eines Bewegungswandlers in das Untersuchungsgerät die Möglichkeit, den Untersuchungsablauf zu erleichtern und zu beschleunigen.

4. Zusammenfassung

Im ersten Teil dieser Habilitationsarbeit wurden Möglichkeiten der MR-tomographischen Gewebecharakterisierung bei nichtischämischen Kardiomyopathien untersucht. Es wurde an 20 Patienten gezeigt, dass irreversible Kontrastmittelspätanreicherungen (LGE) bei nichtischämischen Kardiomyopathien mit einer schnellen phasensensitiven Inversions-Rekonstruktionstechnik (PSIR) zuverlässig nachweisbar sind. Die PSIR-Technik zeigte eine sehr hohe Übereinstimmung und geringe Variabilität der Größenbestimmung des LGE. Darüber hinaus wurde die Messzeit im Vergleich zu segmentierten Standardsequenzen deutlich verkürzt.

Die MRT ist außerdem in der Lage, potentiell reversible myokardiale Veränderungen zu erfassen. Dafür wurden die Signaleigenschaften von Herz- und Skelettmuskel mittels zweier zusätzlicher Techniken verglichen: Anhand von T2-gewichteten Aufnahmen wurde der relative myokardiale Wassergehalt bestimmt (T2-Quotient). T1-gewichtete Aufnahmen vor und nach Applikation Gd-haltigem Kontrastmittel dienen zur Bestimmung der frühen globalen Anreicherung. An 26 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie wurde gezeigt, dass hier der T2-Quotient die höchste diagnostische Genauigkeit im Nachweis myokardialer Inflammation gegenüber der Endomyokardbiopsie als Referenzstandard aufweist.

An sechs Patientinnen mit der in Europa seltenen peripartalen Kardiomyopathie (PPCM) wurden Verlaufsuntersuchungen mittels MRT durchgeführt. Im akuten Stadium einer PPCM wurden erstmals nichtinvasiv entzündliche Veränderungen des Herzmuskels nachgewiesen. In vier Fällen zeigten die MR-Kenngrößen im Verlauf, übereinstimmend mit dem klinischen Befund, eine vollständige Normalisierung. Zwei Patientinnen waren weiterhin symptomatisch, in ihren Untersuchungen im Krankheitsverlauf wurde LGE nachgewiesen.

Die MR-Elastographie (MRE) ermöglicht die Bestimmung viskoser und elastischer Eigenschaften von Weichgeweben im menschlichen Körper. Dafür wird die Deformation von Gewebe aufgrund externer akustischer Stimulation gemessen.

Die kardiale Anwendung der MRE zielt auf die Beurteilung von myokardialen Elastizitätsveränderungen im Verlauf eines Herzzyklus. Die Bestimmung derartiger konstitutiver Kenngrößen verspricht eine hohe diagnostische Sensitivität insbesondere bei diffusen Erkrankungen mit diastolischen Funktionsstörungen.

Aufbauend auf der Erfindung der fraktionierten MRE wurde deshalb im zweiten Teil dieser Habilitationsarbeit die MRE für die Anwendung am Herzen weiterentwickelt und erprobt. In Phantomversuchen wurde erstmals die Wellenamplitude als sensitive Kenngröße zur Bestimmung von Elastizitätsverhältnissen eingesetzt. Dieses neuartige Prinzip wurde im Tierversuch validiert. Dabei wurde eine reziproke Korrelation mit dem invasiv bestimmten linksventrikulären Druck gefunden. In einer Machbarkeitsstudie wurde an acht gesunden Probanden erstmalig die Atmung zur Bildaufnahme synchronisiert. Die im linken Ventrikel gemessenen Wellenamplituden wurden mit dem peripher bestimmten systolischen Blutdruckwert normiert und mit Volumen-Zeit-Funktionen korreliert. So konnte die im Herzzyklus verrichtete Druck-Volumen-Arbeit erstmalig nichtinvasiv gemessen werden. Erste Untersuchungen zur Ableitung diagnostischer Kenngrößen wurden an elf Patienten im Vergleich zu 16 bzw. 35 Freiwilligen durchgeführt. Die Sensitivität der Wellenamplitude bezüglich Relaxationsstörungen wurde in zwei verschiedenen Ansätzen bestätigt: Einerseits sind die zeitlich gemittelten normierten Wellenamplituden im linken Ventrikel bei Relaxationsstörungen verringert. Zum anderen zeigen die mittels MRE bestimmten isovolumetrischen Zeiten eine hohe Sensitivität gegenüber Relaxationsstörungen.

Die in dieser Habilitationsarbeit durchgeführten Untersuchungen unterstreichen die gute Anwendbarkeit und hohe diagnostische Güte der MRT zur Gewebecharakterisierung bei nichtischämischen Kardiomyopathien. Die Entwicklung und Erprobung der MRE am Herzen zeigt das große Potential dieser nichtinvasiven und bildgestützten Methode zur Bestimmung gewebemechanischer Kenngrößen.

5. Eigene Originalarbeiten, die Bestandteil dieser Schrift sind

1. Elgeti T, Abdel-Aty H, Wagner M, Busjahn A, Schulz-Menger J, Kivelitz D, Dietz R, Hamm B. Assessment of late gadolinium enhancement in nonischemic cardiomyopathy: comparison of a fast Phase-Sensitive Inversion Recovery Sequence (PSIR) and a conventional segmented 2D gradient echo recall (GRE) sequence--preliminary findings. *Investigative radiology* 2007 Oct.;42(10):671-675.
2. Voigt A, Elgeti T, Durmus T, Idiz ME, Butler C, Beling M, Schilling R, Klingel K, Kandolf R, Stangl K, Taupitz M, Kivelitz D, Wagner M. Cardiac magnetic resonance imaging in dilated cardiomyopathy in adults-towards identification of myocardial inflammation. *European radiology* 2011 May;21(5):925-935.
3. Renz DM, Röttgen R, Habedank D, Wagner M, Böttcher J, Pfeil A, Dietz R, Kivelitz D, Elgeti T. New insights into peripartum cardiomyopathy using cardiac magnetic resonance imaging. *Fortschr Röntgenstr* 2011; 183(9):834-41.
4. Elgeti T, Laule M, Kaufels N, Schnorr J, Hamm B, Samani A, Braun J, Sack I. Cardiac MR elastography: comparison with left ventricular pressure measurement. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2009;11:44.
5. Elgeti T, Rump J, Hamhaber U, Papazoglou S, Hamm B, Braun J, Sack I. Cardiac magnetic resonance elastography. Initial results. *Investigative radiology* 2008 Nov.;43(11):762-772.
6. Elgeti T, Beling M, Hamm B, Braun J, Sack I. Cardiac magnetic resonance elastography: Toward the diagnosis of abnormal myocardial relaxation. *Investigative radiology* 2010 Sep.;45(12):782-787.
7. Elgeti T, Beling M, Hamm B, Braun J, Sack I. Elasticity-based determination of isovolumetric phases in the human heart. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2010;12:60.

6. Literatur

8. Jellis C, Martin J, Narula J, Marwick TH. Assessment of nonischemic myocardial fibrosis. *J Am Coll Cardiol* 2010 Jul.;56(2):89–97.
9. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *The Lancet* 2003 Feb.;361(9355):374–379.
10. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000 Nov.;343(20):1445–1453.
11. Mammen L, White RD, Woodard PK, Carr JJ, Earls JP, Hendel RC, Ho VB, Hoffman U, Ryan T, Schoepf UJ, White CS. ACR Appropriateness criteria® on chest pain, suggestive of acute coronary syndrome. *J Am Coll Radiol* 2011;8(1):12–18.
12. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000 Apr.;342(15):1077–1084.
13. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007 Nov.;50(19):1914–1931.
14. 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. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation* 2010 Aug.;122(9):900–909.
15. Salerno M. Multi-modality imaging of diastolic function. *J. Nucl. Cardiol.* 2010 Feb.;17(2): 317-326.
16. Wang J, Nagueh SF. Current perspectives on cardiac function in patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2009 Mar.;119(8):1146–1157.
17. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O'Loughlin C, Murphy NF, Conlon C, Patle A, Donnelly SC, McDonald K. Diagnosis of heart failure with preserved ejec-

tion fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover. *Eur J Heart Fail* 2009 Feb.;11(2):191–197.

18. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009 Oct.;54(15):1407–1424.
19. Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2010 Feb.;121(5):692–705.
20. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Ho VB, Jerosch-Herold M, Kramer CM, Manning WJ, Patel M, Pohost GM, Stillman AE, White RD, Woodard PK. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2010 Jun.;55(23):2614–2662.
21. Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, Choi KM, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM, Kim RJ. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation* 2001 Jun.;103(23):2780–2783.
22. Schwitter J, Wacker CM, van Rossum AC, Lombardi M, Al-Saadi N, Ahlstrom H, Dill T, Larsson HBW, Flamm SD, Marquardt M, Johansson L. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *European Heart Journal* 2008 Feb.;29(4):480–489.
23. Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, Taylor AJ, Messroghli D, Kumar A, Gross M, Dietz R, Friedrich MG. Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation* 2004 May;109(20):2411–2416.
24. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, Firmin DN, Wonke B, Porter J, Walker JM, Pennell DJ. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *European Heart Journal* 2001 Dec.;22(23):2171–2179.
25. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, Greulich S, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2008 Mar.;51(10):1022–1030.
26. vanden Driesen RI. MR Findings in Cardiac Amyloidosis. *AJR American journal of roentgenology* 2006 Jun.;186(6):1682–1685.
27. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy J-P, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P. Cardiovascular magnetic

resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009 Apr.;53(17):1475–1487.

28. Abdel-Aty H, Cocker M, Meek C, Tyberg JV, Friedrich MG. Edema as a very early marker for acute myocardial ischemia: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Am Coll Cardiol* 2009 Apr.;53(14):1194–1201.
29. Abdel-Aty H, Cocker M, Friedrich MG. Myocardial edema is a feature of Tako-Tsubo cardiomyopathy and is related to the severity of systolic dysfunction: Insights from T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol* 2009 Feb.;132(2):291–293.
30. Wagner A, Schulz-Menger J, Dietz R, Friedrich MG. Long-term follow-up of patients with acute myocarditis by magnetic resonance imaging. *MAGMA* 2003 Feb.;16(1):17–20.
31. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation* 1998 May;97(18):1802–1809.
32. Klem I, Heitner JF, Shah DJ, Sketch MH, Behar V, Weinsaft J, Cawley P, Parker M, Elliott M, Judd RM, Kim RJ. Improved detection of coronary artery disease by stress perfusion cardiovascular magnetic resonance with the use of delayed enhancement infarction imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006 Apr.;47(8):1630–1638.
33. Cury RC, Cattani CAM, Gabure LAG, Racy DJ, de Gois JM, Siebert U, Lima SS, Brady TJ. Diagnostic performance of stress perfusion and delayed-enhancement MR imaging in patients with coronary artery disease. *Radio-logy* 2006 Jul.;240(1):39–45.
34. Zagrosek A, Abdel-Aty H, Boyé P, Wassmuth R, Messroghli D, Utz W, Rudolph A, Bohl S, Dietz R, Schulz-Menger J. Cardiac magnetic resonance monitors reversible and irreversible myocardial injury in myocarditis. *J Am Coll Cardiol Img* 2009 Feb.;2(2):131–138.
35. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, Chan CW, Reynolds HG, Tsang S, Davis RB. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation* 2006 Jun.;113(23):2733–2743.
36. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999 Nov.;100(19):1992–2002.
37. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, Webb J,

- Kulkarni M, Dawson D, Sulaiibekkh L, Chandrasekaran B, Bucciarelli-Ducci C, Pasquale F, Cowie MR, McKenna WJ, Sheppard MN, Elliott PM, Pennell DJ, Prasad SK. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010 Sep.;56(11):867–874.
38. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, Sheppard MN, Poole-Wilson PA, Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006 Nov.;48(10):1977–1985.
39. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, Kitagawa K, Schmidt A, Dalal D, Lai S, Bluemke DA, Gerstenblith G, Marbán E, Tomaselli GF, Lima JAC. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008 Jun.;51(25):2414–2421.
40. Bohl S, Wassmuth R, Abdel-Aty H, Rudolph A, Messroghli D, Dietz R, Schulz-Menger J. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging reveals typical patterns of myocardial injury in patients with various forms of non-ischemic heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008 Aug.;24(6):597–607.
41. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, Finn JP, Judd RM. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001;218(1):215–223.
42. Kim RJ, Shah DJ, Judd RM. How we perform delayed enhancement imaging. *Journal of cardiovascular magnetic resonance* 2003 Jul.;5(3):505–514.
43. Kellman P, Arai AE, McVeigh ER, Aletras AH. Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement. *Magn. Reson. Med.* 2002 Feb.;47(2):372–383.
44. Laissy J-P, Messin B, Varenne O, Iung B, Karila-Cohen D, Schouman-Claeys E, Steg PG. MRI of acute myocarditis: a comprehensive approach based on various imaging sequences. *Chest* 2002 Nov.;122(5):1638–1648.
45. Frustaci A. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation* 2003 Jan.;107(6):857–863.
46. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *European Heart Journal* 2009 Aug.;30(16):1995–2002.
47. Mariappan YK, Glaser KJ, Ehman RL. Magnetic resonance elastography: a review. *Clin Anat* 2010 Jul.;23(5):497–511.

48. Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology* 2011 May;259(3):749–756.
49. Wuerfel J, Paul F, Beierbach B, Hamhaber U, Klatt D, Papazoglou S, Zipp F, Martus P, Braun J, Sack I. MR elastography reveals degradation of tissue integrity in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2010 Feb.;49(3):2520–2525.
50. Klatt D, Asbach P, Rump J, Papazoglou S, Somasundaram R, Modrow J, Braun J, Sack I. In vivo determination of hepatic stiffness using steady-state free precession magnetic resonance elastography. *Investigative radiology* 2006 Dec.;41(12):841–848.
51. Shroff SG, Janicki JS, Weber KT. Left ventricular systolic dynamics in terms of its chamber mechanical properties. *Am J Physiol* 1983 Jul.;245(1):H110–24.
52. Luk A, Ahn E, Soor GS, Butany J. Dilated cardiomyopathy: a review. *Journal of Clinical Pathology* 2009 Feb.;62(3):219–225.
53. van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HWM, Bronzwaer JGF, van der Velden J, Stienen GJM, Linke WA, Laarman GJ, Paulus WJ. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006 Apr.;113(16):1966–1973.
54. Setser RM, Chung YC, Weaver JA, Stillman AE, Simonetti OP, White RD. Effect of inversion time on delayed-enhancement magnetic resonance imaging with and without phase-sensitive reconstruction. *JMRI* 2005;21(5):650–655.
55. Alfakih K, Plein S, Thiele H, Jones T, Ridgway JP, Sivananthan MU. Normal human left and right ventricular dimensions for MRI as assessed by turbo gradient echo and steady-state free precession imaging sequences. *JMRI* 2003 Mar.;17(3):323–329.
56. Boxt LM, Hsu D, Katz J, Detweiler P, Mclaughlin S, Kolb TJ, Spotnitz HM. Estimation of myocardial water content using transverse relaxation time from dual spin-echo magnetic resonance imaging. *Magnetic resonance imaging* 1993;11(3):375–383.
57. Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D, Bock P, Dietz R, Friedrich MG, Schulz-Menger J. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol* 2005 Jun.;45(11):1815–1822.
58. McCrohon JA, Moon JCC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJS, Pennell DJ. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003 Jul.;108(1):54–59.

59. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Fritz P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004 Mar.;109(10):1250–1258.
60. 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. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006 Oct.;114(15):1581–1590.
61. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, Poller W, Kandolf R, Schultheiss H-P. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with “idiopathic” left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005 Feb.;111(7):887–893.
62. Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, Poller W, Schultheiss H-P. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003 Jun.;107(22):2793–2798.
63. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bültmann B, Müller T, Lindinger A, Böhm M. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008 Aug.;118(6):639–648.
64. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006 Aug.;368(9536):687–693.
65. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD, Ansari A, Baughman KL. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000 Mar.;283(9):1183–1188.
66. Kanai H. Propagation of spontaneously actuated pulsive vibration in human heart wall and in vivo viscoelasticity estimation. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2005 Nov.;52(11):1931–1942.
67. Sack I, Rump J, Elgeti T, Samani A, Braun J. MR elastography of the human heart: noninvasive assessment of myocardial elasticity changes by shear wave amplitude variations. *Magn. Reson. Med.* 2009 Mar.;61(3):668–677.
68. Rump J, Klatt D, Braun J, Warmuth C, Sack I. Fractional encoding of harmonic motions in MR elastography. *Magn. Reson. Med.* 2007;57(2):388–395.
69. Gazoti Debessa CR, Mesiano Maifrino LB, Rodrigues de Souza R. Age related changes of the collagen network of the human heart. *Mech Ageing Dev* 2001 Jul.;122(10):1049–1058.

70. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995 Dec.;26(6):357–366.
71. Cui W, Roberson DA, Chen Z, Madronero LF, Cuneo BF. Systolic and diastolic time intervals measured from Doppler tissue imaging: normal values and Z-score tables, and effects of age, heart rate, and body surface area. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2008 Apr.;21(4):361–370.
72. Libby P. Braunwald's heart disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
73. Poole-Wilson PA. Cardiovascular health in europe: a global problem. *J Am Coll Cardiol* 2007 Jan.;49(1):117–119.
74. Coelho-Filho OR, Nallamshetty L, Kwong RY. Risk stratification for therapeutic management and prognosis. *Heart failure clinics* 2009 Jul.;5(3):437–55, vii.
75. Kellman P, Larson AC, Hsu L-Y, Chung Y-C, Simonetti OP, McVeigh ER, Arai AE. Motion-corrected free-breathing delayed enhancement imaging of myocardial infarction. *Magn. Reson. Med.* 2005;53(1):194–200.
76. Kino A, Keeling AN, Farrelly CT, Sheehan JJ, Davarpanah AH, Weele PJ, Zuehldorff S, Carr JC. Assessment of left ventricular myocardial scar in infiltrative and non-ischemic cardiac diseases by free breathing three dimensional phase sensitive inversion recovery (PSIR) TurboFLASH. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010 May;
77. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ, Olsen EG, Schoen FJ. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987 Jan.;1(1):3–14.
78. Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, Rose NR, Baughman KL. Clinico-pathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991 Dec.;18(7):1617–1626.
79. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *European Heart Journal* 2008; 29(17); 2073-2082
80. Noutsias M, Pauschinger M, Schultheiss H, Kühl U. Phenotypic characterization of infiltrates in dilated cardiomyopathy - diagnostic significance of T-lymphocytes and macrophages in inflammatory cardiomyopathy. *Med Sci Monit* 2002; 8(7): 478-487
81. Abdel-Aty H, Simonetti O, Friedrich MG. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging. *JMRI* 2007;26(3):452–459.

82. Kellman P, Aletras AH, Mancini C, McVeigh ER, Arai AE. T2-prepared SSFP improves diagnostic confidence in edema imaging in acute myocardial infarction compared to turbo spin echo. *Magn. Reson. Med.* 2007;57(5):891–897.
83. Aletras AH, Kellman P, Derbyshire JA, Arai AE. ACUT2E TSE-SSFP: a hybrid method for T2-weighted imaging of edema in the heart. *Magn. Reson. Med.* 2008 Feb.;59(2):229–235.
84. Verhaert D, Thavendiranathan P, Giri S, Mihai G, Rajagopalan S, Simonetti OP, Raman SV. Direct T2 quantification of myocardial edema in acute ischemic injury. *J Am Coll Cardiol Img* 2011 Mar.;4(3):269–278.
85. Bottomley PA, Lugo Olivieri CH, Giaquinto R. What is the optimum phased array coil design for cardiac and torso magnetic resonance? *Magn. Reson. Med.* 1997 Apr.;37(4):591–599.
86. Wright SM, Wald LL. Theory and application of array coils in MR spectroscopy. *NMR Biomed* 1997 Dec.;10(8):394–410.
87. Gutberlet M, Spors B, Thoma T, Bertram H, Denecke T, Felix R, Noutsias M, Schultheiss H-P, Kühl U. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology* 2008 Feb.;246(2):401–409.
88. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, Kaye DM, Taylor AJ. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol* 2008 Nov.;52(19):1574–1580.
89. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kuhl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies. *European Heart Journal* 2008 Jan.;29(2):270–276.
90. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K, Drexler H. Peripartum cardiomyopathy: recent insights in its pathophysiology. *Trends Cardiovasc Med* 2008 Jul.;18(5):173–179.
91. Elkayam U, Goland S. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2010 Apr.;121(13):1463–1464.
92. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, McMurray J, Yamac H, Labidi S, Struman I, Hilfiker-Kleiner D. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: A proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010 Apr.;121(13):1465–1473.
93. Konofagou EE, D'hooge J, Ophir J. Myocardial elastography—a feasibility study in vivo. *Ultrasound in medicine & biology* 2002 Apr.;28(4):475–482.

94. Kanai H, Koiwa Y. Myocardial rapid velocity distribution. *Ultrasound in medicine & biology* 2001 Apr.;27(4):481–498.
95. Chen H, Varghese T, Rahko PS, Zagzebski JA. Ultrasound frame rate requirements for cardiac elastography: experimental and in vivo results. *Ultrasonics* 2009;49(1):98–111.
96. Nenadic IZ, Urban MW, Mitchell SA, Greenleaf JF. Lamb wave dispersion ultrasound vibrometry (LDUV) method for quantifying mechanical properties of viscoelastic solids. *Phys. Med. Biol.* 2011 Apr.;56(7):2245–2264.
97. Dokos S, Smaill B, Young A. Shear properties of passive ventricular myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;(283):2650–2659.
98. Daneshvar D, Wei J, Tolstrup K, Thomson LEJ, Shufelt C, Merz CNB. Diastolic dysfunction: Improved understanding using emerging imaging techniques. *Am Heart J* 2010 Aug.;160(3):394–404.
99. Kass DA. Assessment of diastolic dysfunction. Invasive modalities. *Cardiology clinics* 2000 Aug.;18(3):571–586.
100. Borlaug BA, Kass DA. Invasive hemodynamic assessment in heart failure. *Cardiology clinics* 2011 May;29(2):269–280.
101. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009 Feb.;22(2):107–133.
102. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2007 Oct.;28(20):2539–2550.
103. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W, Schultheiss H-P, Pauschinger M, Tschöpe C. Utility of doppler echocardiography and tissue doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: A comparative doppler-conductance catheterization study. *Circulation* 2007 Aug.;116(6):637–647.
104. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* 2000 Mar.;45(4):813–825.
105. Corsi C, Veronesi F, Lamberti C, Bardo DME, Jamison EB, Lang RM, Mor-Avi V. Automated frame-by-frame endocardial border detection from cardiac

- magnetic resonance images for quantitative assessment of left ventricular function: validation and clinical feasibility. *JMRI* 2009 Mar.;29(3):560–568.
106. Caudron J, Fares J, Bauer F, Dacher J-N. Evaluation of left ventricular diastolic function with cardiac MR imaging. *Radiographics* 2011;31(1):239–259.
 107. Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y, Nishikawa N, Mano T, Yoshida J, Miwa T, Sugawara M, Yamaguchi Y, Ookawara T, Suzuki K, Hori M. Myocardial stiffness is determined by ventricular fibrosis, but not by compensatory or excessive hypertrophy in hypertensive heart. *Cardiovasc Res* 2002 Jul.;55(1):76–82.
 108. Borlaug BA, Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009 Jul.;54(5):410–418.
 109. Fomovsky GM, Thomopoulos S, Holmes JW. Contribution of extracellular matrix to the mechanical properties of the heart. *J Mol Cell Cardiol* 2010 Mar.;48(3):490–496.
 110. Kolipaka A, Araoz PA, Mcgee KP, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography as a method for the assessment of effective myocardial stiffness throughout the cardiac cycle. *Magn. Reson. Med.* 2010 Sep.;64(3):862–870.
 111. Alter P, Rupp H, Rominger MB, Klose KJ, Maisch B. A new methodological approach to assess cardiac work by pressure–volume and stress–length relations in patients with aortic valve stenosis and dilated cardiomyopathy. *Pflugers Arch* 2007 Aug.;455(4):627–636.
 112. Asanoi H, Kameyama T, Ishizaka S, Nozawa T, Inoue H. Energetically optimal left ventricular pressure for the failing human heart. *Circulation* 1996;93(1):67–73.
 113. Borbély A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JGF, Edes I, Stienen GJM, Paulus WJ. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation* 2005 Feb.;111(6):774–781.
 114. Brutsaert DL, Sonnenblick EH. Cardiac muscle mechanics in the evaluation of myocardial contractility and pump function: problems, concepts, and directions. *Progress in cardiovascular diseases* 1973;16(3):337–361.
 115. Rossi MA. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. *J Hypertens* 1998 Jul.;16(7):1031–1041.
 116. Spencer K. Age dependency of the Tei index of myocardial performance. *J Am Soc Echocardiog* 2004 Apr.;17(4):350–352.

117. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998 Oct.;32(4):865–875.
118. Fung Y-C. *Biomechanics*. Springer; 1993.
119. Weissler AM, Harris WS, Schoenfeld CD. Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation* 1968 Feb.;37(2):149–159.
120. Reant P, Dijos M, Donal E, Mignot A, Ritter P, Bordachar P, Santos Dos P, Leclercq C, Roudaut R, Habib G. Systolic time intervals as simple echocardiographic parameters of left ventricular systolic performance: correlation with ejection fraction and longitudinal two-dimensional strain. *Eur J Echocardiogr* 2011 Mar.;;1–11.
121. Kolipaka A, Mcgee KP, Araoz PA, Glaser KJ, Manduca A, Romano AJ, Ehman RL. MR elastography as a method for the assessment of myocardial stiffness: comparison with an established pressure-volume model in a left ventricular model of the heart. *Magn. Reson. Med.* 2009 Jul.;62(1):135–140.
122. Kolipaka A, Mcgee KP, Araoz PA, Glaser KJ, Manduca A, Ehman RL. Evaluation of a rapid, multiphase MRE sequence in a heart-simulating phantom. *Magn. Reson. Med.* 2009 Sep.;62(3):691–698.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mir auf meinem akademischen Weg mit Rat und Tat hilfreich zur Seite gestanden sind und damit direkt und indirekt zum Gelingen dieser Habilitation beigetragen haben.

Dabei gilt mein besonderer Dank Herrn Professor Dr. med. Bernd Hamm, der mir an der Charité eine ausgezeichnete breite klinische und wissenschaftliche Ausbildung ermöglicht hat. Sein Vertrauen und seine großzügige Förderung haben diese Arbeit von Anfang an ermöglicht.

Darüber hinaus bin ich Professor Dr. rer. nat. Ingolf Sack und PD Dr. rer. nat. Jürgen Braun zu großem Dank verpflichtet. Durch den Aufbau der MR Elastographie an der Charité haben sie diese Arbeit maßgeblich beeinflusst. Ihre Unterstützung fand weit über den Tag hinaus statt.

Mein Dank schließt meine ärztlichen Lehrer, insbesondere PD Dr. med. Dietmar Kivelitz, Prof. Dr. med. Jeanette Schulz-Menger, Prof. med. Dipl. Phys. Matthias Taupitz, mit ein, die mich für die MRT begeistert haben und für Fragen und Probleme jederzeit weit über das übliche Maß hinaus ansprechbar waren.

Die Arbeit wäre ohne die fröhliche Teamarbeit mit meinen Kollegen und Kooperationspartnern der Charité Berlin nicht möglich gewesen.

Zuletzt möchte ich meiner Familie, insbesondere meiner Frau, für ihre verständnisvolle Geduld, Zeit und Ermutigung danken.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorliegende Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen / Wissenschaftlern und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

22. Juli 2011