

Aus der Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und  
internistische Intensivmedizin

(Direktor: Prof. Dr. med. Norbert Frey)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Kardiale Mehrschicht Computertomographie:**

**Eignung von „Niedrig-Kontrast-Datensätzen“ zur linksventrikulären Volumetrie bei  
Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie variabler Ausprägung**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Hauke Harders

aus Bremerhaven

Kiel 2015

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med Christoph Langer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Jochen Cremer

Tag der mündlichen Prüfung: 09.03.2017

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 17.01.2017

gez.: Prof. Dr. Johann Roider

(Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

## 1 Einleitung

Die Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) gehört zur heterogenen Gruppe der Kardiomyopathien [19]. Die meist autosomal dominant vererbte Erkrankung betrifft bis zu 0,2% der Bevölkerung und ist damit die häufigste genetisch determinierte kardiale Erkrankung [48, 80]. Sie ist gekennzeichnet durch eine sehr variable, überwiegend linksventrikuläre Hypertrophie, wobei v.a. das anteriore Septum betroffen ist [48, 67]. Bei etwa zwei Drittel der Fälle führt diese Hypertrophie zu einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (LV-OTO) [19]. Der klinische Verlauf ist sehr unterschiedlich. Oft bleiben die Patienten ihr Leben lang beschwerdefrei. Durch die häufig auftretende diastolische Dysfunktion und die weniger häufige Verminderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) kann es allerdings zu Müdigkeit, Dyspnoe, Angina pectoris-Anfällen bis hin zur schweren Herzinsuffizienz kommen. Seltener treten auch höhergradige ventrikuläre Arrhythmien mit konsekutivem Schwindel, Synkopen und Fälle von plötzlichem Herztod (Sudden Cardiac Death, SCD) auf [19]. Die HCM (v.a. bei LV-OTO) ist die häufigste Ursache des SCD bei jungen Sportlern unter Wettkampf- oder Trainingsbedingungen (siehe Abb. 1).

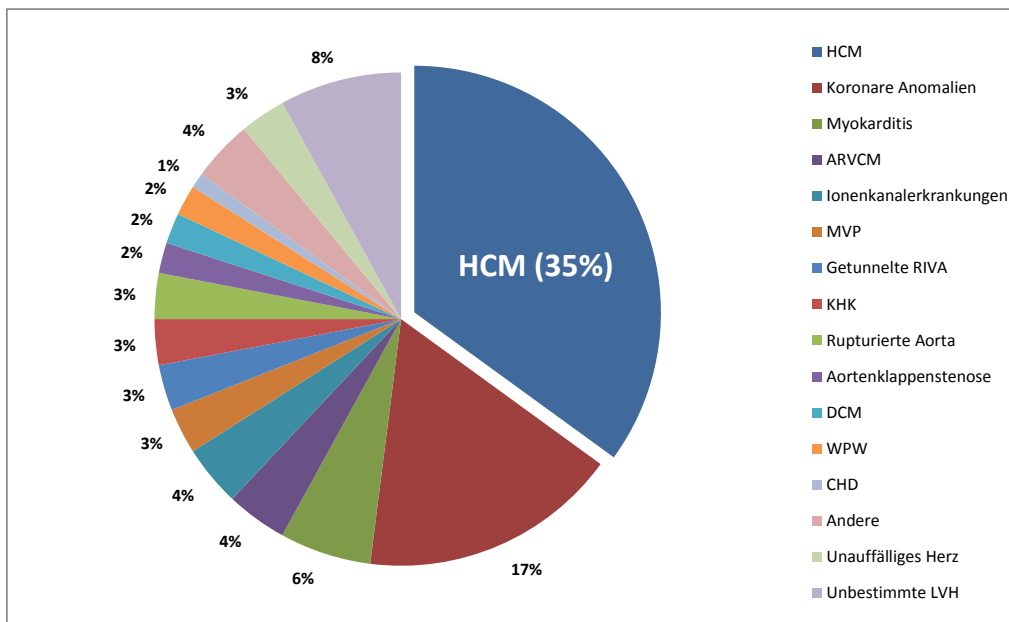


Abb. 1: Ursachen des plötzlichen Herztodes junger Leistungssportler basierend auf der systematischen Analyse 1866 verstorbener Athleten in den USA; ARVCM: Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie; MVP: Mitralklappenprolaps; RIVA: Ramus interventricularis anterior; KHK: Koronare Herzkrankheit; DCM: Dilatative Kardiomyopathie; WPW: Wolff-Parkinson-White-Syndrom; CHD: Kongenitale Herzerkrankung; Unbestimmte LVH: Linksventrikuläre Hypertrophie ohne ausreichende Hinweise auf eine HCM; Modifiziert aus: Maron et al. 2009 [49]

Die HCM ist – abgesehen durch Herztransplantation – nicht heilbar. Die Therapie beschränkt sich daher auf zwei wesentliche Aspekte: Zum einen die Verbesserung oder Erhaltung der kardialen Leistungsfähigkeit und andererseits den primär prophylaktischen Therapieansatz zur Vermeidung des plötzlichen Herztodes. Die Erhaltung der kardialen Leistungsfähigkeit wird sowohl durch konservative Maßnahmen wie körperliche Schonung und negativ inotrope Medikamente als auch operativ-interventionelle Methoden (bei LV-OTO) angestrebt. Zur effektiven Primärprävention lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien kann den Patienten ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) eingesetzt werden [80]. Mit einer jährlichen Mortalität von etwa 1% liegt die Gruppe der Betroffenen allerdings nur geringfügig über der des Gesamtkollektivs [48]. Die prophylaktische Implantation eines ICD sowie eine aggressive konservative Therapie sollten deshalb Hochrisiko-Patienten vorbehalten bleiben. Diese bilden lediglich eine kleine Subgruppe der erkrankten Population von etwa zehn Prozent und weisen v.a. bedingt durch plötzlichen Herztod und fortschreitende Herzinsuffizienz eine deutlich erhöhte (über 5%ige) Morbidität und Mortalität auf [42, 48]. Um HCM-Patienten die optimale Therapie zukommen zu lassen, ist die Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko in den Focus der Forschung gerückt. Zu den Risikofaktoren erster Klasse, die eine prophylaktische ICD-Implantation legitimieren, gehören [29]:

- Familienanamnestisch zwei oder mehr plötzliche Todesfälle
- Extreme linksventrikuläre Hypertrophie ( $\geq 30\text{mm}$ )
- Unerklärte Synkopen junger Patienten
- Nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien bei Patienten  $\leq 30$  Jahren
- Abnormales Blutdruckverhalten unter Stress-Ergometrie

In einer großen Studie von Barry J. Maron et al. zeigten von 383 Patienten mit mindestens einem der genannten Risikofaktoren und primär prophylaktisch implantierten ICD innerhalb von fünf Jahren nur 13% ventrikuläre Rhythmusereignisse mit entsprechender ICD-Auslösung. Dabei traten (neben Aggregat-assoziierten Komplikationen wie postoperativen Infektionen und Thrombosen) bei 25% der Patienten inadäquate Schocks auf, die grundsätzlich die Lebensqualität der Patienten erheblich einschränken können [52]. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer optimierten Risikostratifizierung.

Aktuelle Studien legen nahe, dass das Vorhandensein und die Ausdehnung fibrotischer Areale im Myokard, die im Verlauf der Erkrankung entstehen können, einen relevanten Effekt auf die Prognose der HCM haben [13, 29]. So scheint ein Zusammenhang zwischen der myokardialen Fibrose und dem Auftreten von ventrikulären Tachykardien sowie weiteren Risikofaktoren für SCD zu bestehen [1, 52, 54, 70]. Das Ausmaß der myokardialen Fibrose könnte dabei die Prognose der Herzinsuffizienz maßgeblich beeinflussen [54]. Allerdings wird das Vorhandensein von (intra-) myokardialer Fibrose

bei HCM-Patienten auf etwa 60% geschätzt [29, 70]. Die beobachtete Häufigkeit wird dabei zwischen 55 [69] und 67% [13] angegeben. Eine direkte Zuordnung all dieser Patienten in die Hochrisikogruppe würde mit der folgerichtigen Implantation eines ICD bei einem Großteil der Patienten zur Übertherapie mitsamt ihrer Nebenwirkungen führen (s.o.). Überdies berücksichtigt das bloße Vorhandensein nicht das von Patient zu Patient sehr unterschiedliche Ausmaß der myokardialen Fibrose, das von minimal bis zu einem erheblichen Anteil des Myokards reichen kann. Vielmehr könnte die Bestimmung des Verhältnisses der myokardialen Fibrosemasse zur linksventrikulären Muskelmasse (LV-MM), also der prozentuale Anteil von Fibrose an der LV-Muskelmasse (%LE), die Aussagekraft noch weiter erhöhen [15, 63]. Dies erfordert zudem die volumetrische Bestimmung Letzterer. Goldstandard für den Nachweis bzw. der Bestimmung der myokardialen Fibrosemasse ist die Late-Gadolinium-Enhancement Technik (LGE) basierend auf der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie (CMR). Hierbei zeigt sich einige Minuten nach Injektion des Kontrastmittels (KM) seine im CMR darstellbare Anreicherung innerhalb der fibrotischen Areale, die manuell oder durch computergestützte Programme planimetriert werden können. Zudem gilt die CMR als Goldstandard der LV-Volumetrie, also der Bestimmung der enddiastolischen und endsystolischen LV-Volumina (LV-EDV, -ESV), dem LV-Schlagvolumen (LV-SV) und Ejektionsfraktion (LV-EF), was durch Konturierung der des Endo- und Epikards erfolgt.

Patienten mit Metallimplantaten wie z.B. Schrittmachern oder Patienten mit reduzierter Compliance bei langen Untersuchungszeiten ist die Methode jedoch nicht zugänglich. Nicht zuletzt durch die begrenzte Verfügbarkeit von CMR-Geräten und die relativ hohen Kosten wird die Anwendung dieses Verfahrens limitiert. An der hiesigen Universität entwickelte man in den vergangenen Jahren ein Untersuchungsprotokoll, das es mit der Mehrschicht-Computertomographie (MSCT) ermöglicht, über den Nachweis hinaus die Quantifizierung von myokardialer Fibrose bei HCM durchzuführen. Die Methode wurde i. R. einer Validierungsstudie an konsekutiven Patienten bestätigt [42]. Um die Fibrosemasse prozentual zur LV-Ventrikelmasse darstellen zu können, muss bei diesen Patienten zudem eine LV-Volumetrie erfolgen. Dass volumetrische Bestimmungen prognostisch relevanter Größen auch durch MSCT möglich sind, wurde in der Vergangenheit hinreichend belegt [5, 17, 64, 74, 75, 81]. Allerdings erfolgten diese MSCT-basierten kardialen Angiographien direkt nach KM-Applikation. Eine ausreichende Anreicherung in potentiellen Fibrosearealen ist so nicht möglich. Andererseits ist sieben Minuten post injectionem (zum Zeitpunkt einer potenziellen Fibrosedarstellung) eine LV-Volumetrie durch endo- und epikardiale Konturierung aufgrund der schnellen KM-Umverteilung bzw. -Verdünnung problematisch.

Ziel dieser prospektiven Studie ist, die Möglichkeit der linksventrikulären Volumetrie mittels solcher „low-contrast“ Datensätzen bei HCM-Patienten zu prüfen und mit dem aktuellen Goldstandard, der CMR, zu vergleichen. Primärer Endpunkt soll dabei die Bestimmung der LV-MM sein, da dieser zur erweiterten Risikostratifizierung besondere Relevanz zukommen könnte. Weiter sollen auch LV-EDV, LV-ESV, LV-EF und LV-SV sowohl manuell als auch semiautomatisch gemessen werden. Sekundäre Endpunkte sind die retrospektive Einschätzung der benötigten Menge an Kontrastmittel und der Einfluss klinischer Parameter auf den Bedarf.

## **1.2 Hintergründe**

### **1.2.1 Ätiologie und Genetik der HCM**

Noch neun Jahre vor der ersten modernen Beschreibung der HCM durch Teare stellte Evans 1949 bei Patienten mit einer unerklärlichen myokardialen Hypertrophie eine familiäre Häufung fest [82]. Bis heute wurden über 20 verschiedene Gene mit mehr als 900 individuellen Mutationen identifiziert, die eine HCM auslösen können. Gemein ist fast allen diesen Genen, dass sie für kontraktile Proteine des kardialen Sarkomers codieren. Am häufigsten sind hierbei das  $\beta$ -Myosin Heavy Chain- ( $\beta$ MHC), das Myosin Binding Protein C- (MyBPC) und das kardiale Troponin T-Gen betroffen [22, 48, 50].

### **1.2.2 Pathophysiologie der HCM**

Die molekularen Mechanismen, die zur Pathologie der HCM führen, sind bis dato nicht hinreichend geklärt [22]. Als histologisches Korrelat der Mutationen zeigt sich allerdings vor allem im linken Ventrikel eine veränderte Architektur des Herzmuskelgewebes. Die Myozyten sind überwiegend hypertrophiert, bizarr geformt und weisen entgegen der gesunden Architektur zum Teil chaotisch angeordnete interzelluläre Verbindungen auf (Abb. 2B). Dieser „myocardial disarray“ betrifft im Mittel 33% des Myokards bei HCM-Patienten [48].

Ein weiteres histologisches Merkmal der HCM ist die sogenannte „Small-Vessel-Disease“. Diese ist charakterisiert durch verdickte Gefäßwände, verengte Lumina und einen erhöhten Kollagenanteil der intramyokardialen Gefäße (Abb. 2C). Durch die gleichzeitige Hypertrophie des Myokards ergibt sich hieraus eine deutlich verringerte Koronarreserve. Darin sehen einige Autoren die Ursache für rezidivierende Myokardischämien, die zum Untergang von Myozyten führen [40, 59]. Das frühzeitige Sterben der Myozyten führt zu einer Proliferation der kardialen Fibroblasten und der damit assoziierten extrazellulären Matrix [20, 77]. Diese Reparaturmechanismen verursachen so eine vermehrte Fibrose im Sinne einer Narbenbildung, die auch als „replacement fibrosis“ bezeichnet wird.

Pathologische Studien konnten retrospektiv zeigen, dass besonders junge Patienten mit SCD ein hohes Ausmaß an myocardial disarray aufweisen. Andererseits scheint die myokardiale Fibrose das Substrat für den frühzeitigen Tod durch Herzinsuffizienz und die Assoziation zu ventrikulären Tachykardien zu sein [7, 16, 70, 83].

Abb. 2: **Histopathologie der HCM**; **A** Architektur gesunden Myokards mit paralleler Anordnung der Myozyten und geringem Anteil interstitieller Fibrose; **B** Hypertrophie und „Disarray“ der Myozyten (rot) sowie deutliche interstitielle Fibrose (blau) bei HCM; **C** LV-Myokard bei HCM mit mehreren abnormalen intramuralen Koronararterien (\*) – durch „Replacement“ Fibrose verbreiterte Wände und verengte Lumina; Modifiziert aus: Seidmann et al. 2001 (A, B) sowie Maron et al. 2002 (C) [48, 77]

### **1.2.3 Late-Enhancement**

Eine histologische Aufarbeitung des gesamten Myokards ist allerdings nur anhand pathologischer Präparate post mortem möglich und ist daher für die Risikostratifizierung der HCM-Patienten ungeeignet. In vivo können fibrotische Areale durch die Late-Enhancement-Technik dargestellt werden. Late-Enhancement beschreibt in der kardialen Bildgebung die im Vergleich zum gesunden Myokard verspätete KM-Anreicherung bzw. verzögerte -Auswaschung in myokardialen Narben oder Fibrosen.

#### **1.2.3.1 Historischer Hintergrund des Late-Enhancement**

Das Grundprinzip des LE wurde 1976 erstmals durch Adams et. al beschrieben. Im Tierversuch konnte bei induzierten Myokardinfarkten das Infarktareal nach KM-Gabe post mortem im CT nicht-invasiv dargestellt werden [2]. Dieses Prinzip übertrugen Goldmann et al. 1982 auf die NMR-Bildgebung, dem Vorgänger der modernen CMR [28].

Bei beiden Studien wurden die Herzen allerdings post mortem beurteilt. Aufgrund technischer Limitationen war eine in vivo Darstellung des Herzens bedingt durch die Eigenbewegung und die Atemverschieblichkeit noch nicht möglich. Während sich in der CMR-Bildgebung die ersten Erfolge am schlagenden Herzen mit dem neuen KM Gadolinium schon 1986 im Tierexperiment zeigten [65], dauerte es bis zur Wiederentdeckung der CT zur in vivo Infarktdarstellung noch fast zwei Jahrzehnte. Dies ist v.a. auf den späten Fortschritt in der zeitlichen Auflösung durch die Einführung der Mehrzeilen-CT zurückzuführen (siehe 1.2.4).

Aufgrund der ähnlichen pathophysiologischen Grundlagen der Narben- und Fibrosebildung verschiedener Erkrankungen konnte die LGE-Technologie über die Bestimmung von Infarktnarben hinaus bald auch bei nicht-ischämischen Kardiomyopathien und anderen Krankheitsentitäten mit kardialer Beteiligung eingesetzt werden. Beispielsweise seien hier die Myokarditis und die kardialen



Manifestationen bei Sarkoidose sowie die HCM-Phänotypen, der Morbus Fabry und die kardiale Amyloidose, genannt [23, 45, 55, 79]. Unter den Kardiomyopathien wird die Bedeutung des LGE sowohl bei der dilatativen als auch bei der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie diskutiert [4, 9, 68]. Während die Fibrosedarstellung bei der HCM via MRT schon im vorvergangenen Jahrzehnt beschrieben wurde, stellt die CT-Darstellung ein sehr junges Verfahren dar [42].

### **1.2.3.2 Entstehung des Late-Enhancement**

Gadolinium-haltige KM entfalten ihre Wirkung über die Verkürzung der T1-Zeit (siehe 1.2.5) [66]. Im T1-gewichteten Bild erscheinen Areale mit erhöhter Gd-Konzentration daher heller als ihre Umgebung. Das in der CT-Diagnostik verwendete niedrig osmolare KM Iopromide (Ultravist®) weist durch das enthaltene Iod eine erhöhte Röntgendichte auf. Auch hier zeigen sich Areale mit erhöhter Konzentration hell [66]. Beiden KM ist gemein, dass sie sich post applicationem zunächst intravasal und dann im Extrazellulärraum (EZR) ausbreiten. Intakte Zellwände können beide Substanzen nicht überwinden [55].

Zwei Mechanismen werden diskutiert, die zu der veränderten KM-Kinetik in irreversibel geschädigtem Myokard führen können. Zum einen ist der EZR in den fibrotischen Arealen durch den Untergang von Myozyten und den Ersatz durch extrazelluläre Matrix erhöht (siehe 1.2.2). Dadurch steigt das Verteilungsvolumen und es kann sich mehr KM anlagern [55]. Andererseits zeigt sich durch die verringerte Koronarreserve und die damit einhergehende Ischämie sowohl ein verspätetes An- als auch Abfluten des KM [39, 54, 70]. Dies wird als veränderte „wash in – wash out“-Kinetik bezeichnet und erklärt die nötigen Wartezeiten von mehreren Minuten nach KM-Gabe [70].

### **1.2.4 Entwicklungsstand der CT**

Durch die wiederholte Aufnahme derselben Schicht aus verschiedenen Winkeln kann der Computer in der CT über einen Algorithmus für jeden Bildpunkt des Querschnitts eine bestimmte Dichte errechnen. Diese wird in Hounsfield Units (HU) gemessen und kann durch verschiedene Graustufen visuell dargestellt werden. Die Hounsfield-Skala reicht von -1024 bis 3071, während das menschliche Auge nur ca. 70 Graustufen differenzieren kann. Daher ist es möglich bei der Beurteilung von CT-Bildern nur einen bestimmten Ausschnitt der Hounsfield-Skala anzuzeigen. Bei dieser sogenannten „Fensterung“ kann je nach zu beurteilendem Gewebe über die Werte Zentrum (Englisch c=center) und Breite (Englisch w=width) das Fenster individuell eingestellt werden. Durch die Aufnahme mehrerer konsekutiver Schnittbilder können letztendlich dreidimensionale Bildpunkte, sogenannte Voxel, erzeugt werden, die schließlich eine Rekonstruktion von Schnittbildern in jeder erdenklichen Ebene erlauben (MPR, Multiplanare Rekonstruktion).

Seit Einführung der Mehrzeilen-CT (MSCT) 1992 und der deutlichen Verkürzung der Rotationszeit konnte die zeitliche Auflösung der CT-Aufnahmen so weit verbessert werden, dass eine kardiale Bildgebung mittels CT trotz der ständigen Eigenbewegung des Organs möglich wurde. Bei der MSCT sind statt nur einer bis zu 320 Detektorzeilen parallel nebeneinander angeordnet. Bei einer Detektorzahl von 64 können daher bei nur einer einzigen Rotation der Gantry um den Patienten 64 Schnittbilder erzeugt werden (Abb. 3A). Überdies wurde die Aufnahmegeschwindigkeit durch die Spiral-CT erheblich beschleunigt. Hierbei beschreibt die Röntgenröhre bei sich kontinuierlich vorwärtsbewegendem Patiententisch eine spiralförmige Bahn um den Körper (Abb. 3B). So konnte die Zeit des Tischvorschubes, der sonst zwischen den einzelnen Aufnahmen nötig war, eliminiert werden. Durch diese beträchtliche Reduktion der Gesamt-Scanzeit wurde es möglich, das Herz in einer einzigen Atemanhalteperiode zu erfassen [34], was besonders bei schwerkranken Patienten als ein großer Vorteil gegenüber der CMR zu werten ist, die deutlich längere Scanzeiten benötigt.

Abb. 3: **Schema der MSCT (A) und Spiral-CT (B)**; modifiziert aus: Duale Reihe Radiologie [66]

Durch das „retrospektive EKG-Gating“, einer EKG-synchronen Bilddatenakquirierung und ihrer retrospektiven Korrelation zu verschiedenen Zeitpunkten des Herzzyklus, kann darüber hinaus im Rahmen der Bildnachverarbeitung jeder beliebige Zeitpunkt innerhalb des Herzzyklus für die Bildrekonstruktion gewählt werden. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit, verschiedene Phasen der Systole und Diastole getrennt zu betrachten.

#### **1.2.4.1 Bildqualität**

Die quantitative Beurteilung der Bildqualität erfolgt durch Parameter, die sich aus den physikalischen Konzepten „Rauschen“ (Englisch noise) und „Kontrast“ (Englisch contrast) ergeben.

Schwankungen der Signalintensität zwischen den Bildpunkten eines als homogen zu erwartenden Objektes bezeichnen das Rauschen. Bemessen werden diese Schwankungen über die Standardabweichung der Mittelwerte. Die Standardabweichung der Signalintensität eines luftgefüllten Raumes wird als Hintergrundrauschen bezeichnet. Wird die durchschnittliche Signalintensität eines Areals ins Verhältnis zum Hintergrundrauschen gesetzt, erhält man das

Gütemaß der Signal-zu-Rausch-Ratio (Signal-to-Noise-Ratio; SNR). Die Höhe der SNR wird dabei v.a. durch die Strahlungsdosis beeinflusst.

$$\text{SNR} = \frac{\text{Signalintensität Areal 1}}{\text{Standardabweichung Luft}}$$

Der Kontrast zweier benachbarter Bildareale ist definiert als die Differenz der Signalintensität (in HU) zwischen den Arealen. Die Kontrast-zu-Rausch-Ratio (Contrast-to-Noise-Ratio; CNR) setzt dabei die Differenz der Signalintensitäten zweier Bildareale ins Verhältnis zum Hintergrundrauschen und ist damit ein Gütemaß der Diskriminierbarkeit von Gewebeunterschieden. Sie wird maßgeblich durch das Hintergrundrauschen beeinflusst.

$$\text{CNR} = \frac{\text{Signalintensität Areal 1} - \text{Signalintensität Areal 2}}{\text{Standardabweichung Luft}}$$

#### 1.2.4.2 Strahlenbelastung unter MSCT

Wie bei jeder Art der auf Röntgenstrahlen basierenden Untersuchungen besteht auch bei der kardialen MSCT eine bedeutsame Patientenexposition durch ionisierende Strahlen. In einer 2007 veröffentlichten Studie mahnen Brent et al., dass die derzeit durchgeführten CT in einigen Jahrzehnten für bis zu 1,5-2% der Krebsfälle verantwortlich sein könnten [12].

Die Strahlenexposition durch eine CT-Aufnahme wird durch die Größen Computed-Tomography-Dose-Index (CTDI) und das Dosis-Längen-Produkt (DLP), welches sich aus der Multiplikation des CTDI mit der Länge des bestrahlten Gebietes ergibt, quantitativ beschrieben. Bei Kenntnis der bestrahlten Region kann hieraus die Effektive Dosis berechnet werden, welche die Empfindlichkeit des jeweiligen Organs miteinbezieht [66].

#### 1.2.5 MRT

Die seit 1973 klinisch genutzte Magnetresonanztomographie (MRT) ist wie die CT in der Lage, Schnittbilder in einer frei wählbaren Raumebene zu erzeugen. Die MRT basiert auf dem physikalischen Phänomen der Kernspinresonanz. Durch starke Magnetfelder werden bestimmte Atomkerne resonant ausgerichtet. Unmittelbar kehren diese in ihren Grundzustand zurück (Relaxation) [66]. Die Relaxation findet in Längs- und Querebene statt, die sich durch die verschiedenen Zeitkonstanten T1 und T2 auszeichnen und getrennt ausgewertet werden können. Ein großer Vorteil der MRT ist das Fehlen potenziell schadhafter Röntgenstrahlung. Andererseits zieht das starke statische Magnetfeld magnetisierte Metalle mit großer Kraft an, weshalb sie für Patienten

mit bestimmten Implantaten aufgrund der Dislokationsgefahr kontraindiziert ist. Hierzu zählen neben Herzschrittmachern z.B. Cochleaimplantate, Granatsplitter oder z.T. auch frische Gefäßclips.

#### **1.2.5.1 Bildqualität**

Die Signalintensität (SI) wird wie bei der CT durch verschiedene Graustufen abgebildet. Allerdings gibt es keine Normwerte bestimmter Signalintensitäten für einzelne Gewebe, wie die Hounsfield Units der CT [8]. Eine Vergleichbarkeit der Bildqualität kann jedoch durch die Parameter SNR und CNR geschaffen werden (s. 1.2.4.1), die analog zur CT über die Signalintensitäten und ihre Standardabweichungen berechnet werden können.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign/Patienten**

In dieser prospektiv angelegten Studie wurde bei konsekutiven Patienten mit neu diagnostizierter HCM sowohl eine MSCT als auch eine CMR zwecks Korrelation durchgeführt. Beide Verfahren dienten dazu, myokardiale Fibrose zu detektieren bzw. auszuschließen und bei Nachweis zu quantifizieren und darüber hinaus die linksventrikuläre Muskelmasse zu bestimmen.

Die Studienpatienten wurden zwischen Juni 2011 und Juli 2013 im Universitätsklinikum Kiel eingeschlossen. Vor Beginn der Studie war für das Forschungsvorhaben ein Votum der Ethikkommission des Universitätsklinikums Kiel ergangen. Alle Patienten erhielten vor Studienbeginn eine umfassende Aufklärung und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie ab.

#### **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Das primäre Einschlusskriterium war eine echokardiographisch diagnostizierte HCM. Dabei war eine Mindestwanddicke von septal  $\geq 15$ mm gefordert. Die diastolische Funktion musste eingeschränkt oder pseudonormal sein. Die abschließende Diagnose der HCM erfolgte anhand klinischer Parameter, EKG und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Echokardiographie. Gemäß aktueller Leitlinien [27] wurden darüber hinaus andere kardiale oder systemische Erkrankungen, die ursächlich für die ventrikuläre Hypertrophie sein können, ausgeschlossen. Hierzu zählen neben der systemischen arteriellen Hypertonie und der signifikanten Aortenstenose weiterhin die Phänokopien der HCM wie der Morbus Fabry und die kardiale Amyloidose.

Ausschlusskriterien waren: Alter unter 18 Jahren, bekannte Koronare Herzkrankheit (KHK) bzw. stattgehabter Myokardinfarkt. Überdies erfolgte die Exklusion aller Patienten mit relativen oder absoluten Kontraindikationen für die Bildgebung in der CMR und MSCT bzw. die dabei verwendeten KM:

KM-MSCT:

- Gebärfähige Frauen
- Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin  $>1,6$ mg/dL)
- Hyperthyreose
- Bekannte Überempfindlichkeit bzw. allergische Reaktion auf iodhaltige KM

KM-CMR:

- Klaustrophobie
- ferromagnetische Implantate
- Bekannte Überempfindlichkeit bzw. allergische Reaktion auf gadoliniumhaltige KM

## 2.2 MSCT

Sämtliche CT-Untersuchungen erfolgten mit dem Mehrzeilen CT Sensation 64 (Siemens, Medical Solutions, Forchheim, Deutschland). Es handelt sich hierbei um ein 64 Zeilengerät (siehe 1.2.4). Die Kollimation beträgt 64×0.6mm, die Rotationszeit 375ms und die rekonstruierte Schichtdicke 1mm. Nach der Injektion von 150ml Kontrastmittel als Bolus (Iodine; 350mg/ml; Iopromid™, Bayer Healthcare, Deutschland) erfolgte die Untersuchung während eines Atemanhaltenmanövers. Bei einem Pitchfaktor von 0,2 (Tischvorschub pro Rotation zur Schichtkollimation), war die Schichtüberlappung (Inkrement) mit 0,5mm eingestellt worden. Die Größe der Matrix betrug 512×512 Bildpunkte. Bei einer konstanten Röhrenspannung von 80kV resultierte ein maximales Röhrenstrom-Zeit-Produkt von 792mAs.

MSCT-Protokoll	
<b>Röhrenstrom-Zeit-Produkt</b>	Max. 792mAs
<b>Röhrenspannung</b>	80kV
<b>Kollimation</b>	64×0.6mm
<b>Rotationszeit</b>	375ms
<b>Pitchfaktor</b>	0,2
<b>Inkrement</b>	0,5mm
<b>KM-Volumen</b>	150mL

Tab. 1: Standardisiertes MSCT-Studienprotokoll

Voll automatisierte Dosis-Management Systeme (CARE Dose4DTM und Adaptive ECG-Pulsing™; Siemens, Medical Solutions, Forchheim, Deutschland) wurden zur Dosisreduktion, wie in aktuellen Leitlinien beschrieben [32], eingesetzt. Die effektive Dosis wurde durch die Multiplikation des DLP mit dem spezifischen Wichtungsfaktor k für den Oberkörper ( $k=0,014$ ) errechnet [32].

Die Bildrekonstruktion erfolgte mittels retrospektivem EKG-Gating (siehe 1.2.4). Hierdurch konnten innerhalb eines Herzzyklus (RR-Intervalls) jeweils 11 Volumendatensätze generiert werden, die retrospektiv in 10%-Schritten dem RR-Intervall zugeordnet wurden. Innerhalb dieser 10%-Schritte wurden Endsystole (min. 20%, max. 50%, median 30%) und Enddiastole (min. 70%, max. 100%, median 90%) festgelegt. Hierzu wurden basierend auf dem Vierkammerblick (s. Abb. 6A) in jeder

Phase des Herzzyklus (je 11 mal zwischen 0-100%) die kurzen Achsen, wie näher in 2.2.1 beschrieben, rekonstruiert. Abbildung 4 zeigt schematisch am Beispiel eines Studienpatienten das retrospektive Gating (zur einfacheren Übersicht im Vierkammerblick). Die Enddiastole (ED) wurde als diejenige Phase definiert, die innerhalb der endokardialen Konturen die maximale Gesamtfläche zeigte (bei 80% in Abb. 4). Die Endsystole (ES) wurde als diejenige Phase definiert, die innerhalb der endokardialen Konturen die minimale Gesamtfläche aufwies (bei 30% in Abb. 4)[74].

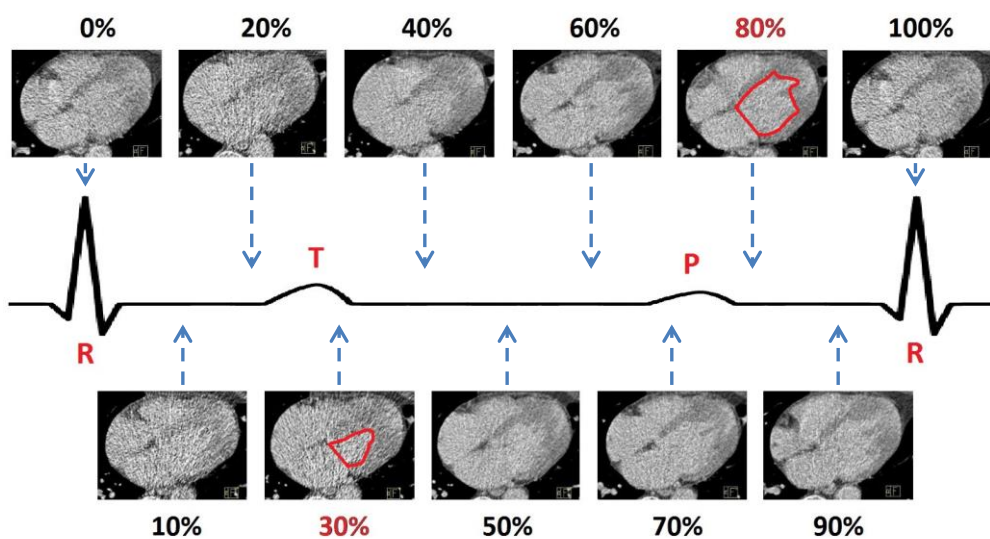


Abb. 4: **Schematische Darstellung des retrospektiven Gatings;** Die Endsystole findet sich für gewöhnlich, wie auch in diesem Fall, am Ende der T-Welle (30%; rot markiert) und ist gekennzeichnet durch das kleinste LV-Volumen (rot konturiert); Die Enddiastole befindet sich auf Höhe der R-Zacke (hier relativ früh, direkt nach der P-Welle bei 80%, rot markiert) und weist das maximale LV-Volumen auf (rot konturiert); R: R-Zacke; T: T-Welle; P: P-Welle

### 2.2.1 MSCT-Bildanalyse

Während des Analyseprozesses waren alle Parteien bezüglich der Ergebnisse aus der Auswertung der MSCT- bzw. CMR-Daten verblindet. Erst nach Abschluss der kompletten Datenaufnahme wurde die Verblindung zur Beurteilung der Ergebnisse aufgehoben.

Initial wurde die cavitäre Kontrastintensität der MSCT-Bilder in Enddiastole bewertet. Um die Auswirkung des subjektiv unterschiedlichen Kontrastes auf die quantitative Analyse retrospektiv einschätzen zu können, wurden die Bilder der Enddiastole vor Beginn der quantitativen Messung in drei Gruppen unterteilt: guter (2; endokardiale Konturierung ohne Einschränkung möglich), ausreichender (1; hinreichender Kontrast zur Konturierung) und ungenügender (0; keine Konturierung des Endokards möglich) Kontrast (Abb. 5).

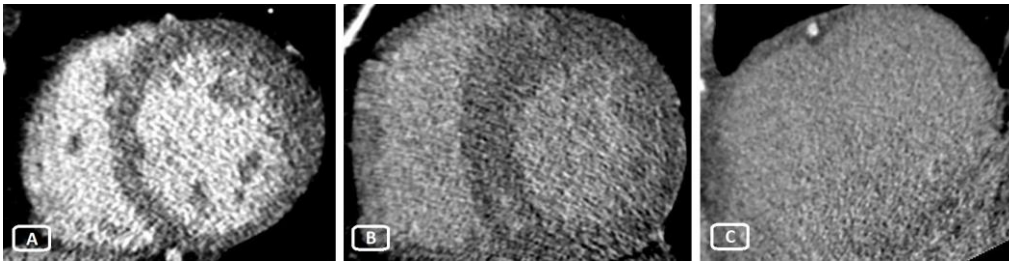


Abb. 5: **Beispielbilder der drei Gruppen unterschiedlicher Kontrastintensität; A** guter Kontrast; **B** ausreichender Kontrast; **C** ungenügender Kontrast

Die Datensätze mit ungenügendem Kontrast (0) wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. In den Gruppen mit gutem (2) und ausreichendem Kontrast (1) wurden weiterhin die Signalintensität (in HU; siehe 1.2.4) des Cavums und des normalen (nicht von Fibrose betroffenen) Myokards gemessen, um sowohl die Contrast-to-Noise Ratio (CNR) als auch die Signal-to-Noise Ratio (SNR) berechnen zu können (siehe 1.2.4.1):

$$\text{CNR} = \frac{\text{Signalintensität Cavum} - \text{Signalintensität normales Myokard}}{\text{Standardabweichung Luft}}$$

### 2.2.2 MSCT-Volumetrie

Die linksventrikuläre kardiale Volumetrie bezeichnet die Messung der Volumina sowohl des Cavums als auch der linksventrikulären Muskelmasse in verschiedenen Phasen des Herzzyklus, woraus sich direkt bestimmte Parameter ablesen (LV-MM, LV-EDV, LV-ESV) bzw. berechnen (LV-SV, LV-EF) lassen. Die Volumetrie der MSCT-Daten wurde sowohl manuell als auch semiautomatisch durchgeführt. Planimetriert wurde jeweils in der Phase mit dem größten diastolischen Volumen (EDV) und in der Phase mit dem kleinsten systolischen Volumen (ESV). Papillarmuskeln und Trabekel wurden bei den Messungen konsequent dem LV-Cavum zugeschrieben. Zur Ermittlung der Reproduzierbarkeit i. S. von Intra- und Interbeobachter-Variabilität wurde jede Planimetrie manuell und semiautomatisch je dreimal durchgeführt (je zweimal durch Beobachter 1, einmal durch Beobachter 2).

Die Bildnachverarbeitung („Postprocessing“) zwecks manueller Planimetrie wurde an einer Bilddatennachverarbeitungskonsole durchgeführt (Leonardo™; Siemens, Medical Solutions, Forchheim, Deutschland). Initial wurden Endsystole und -Diastole identifiziert (s. 2.2). Sowohl in Endsystole als auch -Diastole wurden Kurzachsschnitte mit einer Schichtdicke von 5mm senkrecht zur anatomischen Längsachse des Herzens und parallel zu AV-Klappenebene des linken Ventrikels rekonstruiert (Abb. 6A). Im Median von 17 Schichten in Enddiastole (max. 22; min. 13) und 13 Schichten in Endsystole (max. 19; min. 8) konnte der gesamte linke Ventrikel vom Apex bis zur Basis lückenlos und ohne Überlappung abgedeckt werden. Die LV-Herzbasis befindet sich auf Höhe der Insertion der Mitralklappe in das Herzskelett (Anulus mitralis) und wurde definiert als die erste kurze



Achse mit min. 50% Muskelmasse der LV-Zirkumferenz [36, 37]. Innerhalb aller akzeptierten kurzen Achsen konnten daraufhin Epi- und Endokard in jeder Schicht manuell konturiert werden (Abb. 6a-g).

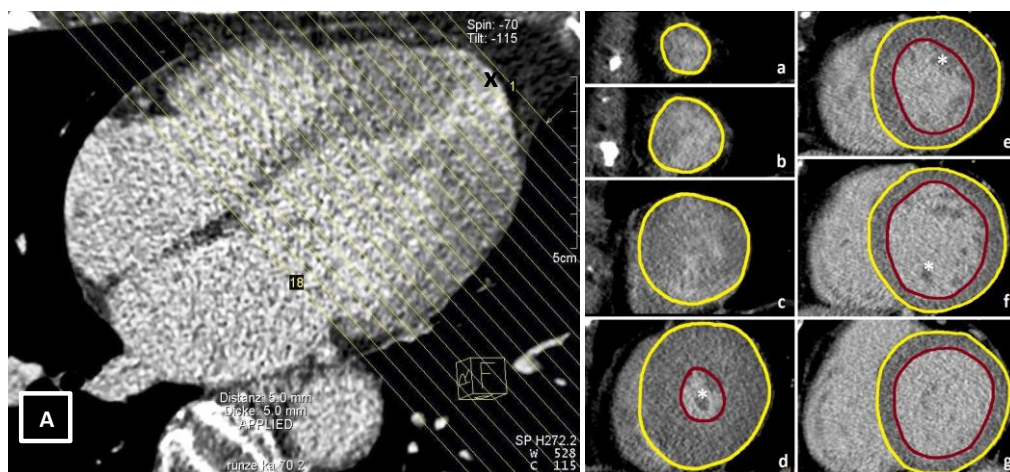


Abb. 6: **Rekonstruierter Vierkammerblick und kurze Achsen, LE-MSCT**; **A** Rekonstruierter Vierkammerblick mit Schichtkennzeichnung von Basis bis Apex mit 5mm Breite, das x markiert ein fibrotisches Areal; **a-g** Darstellung der manuellen Konturierung von Epi- (gelb Linie) und Endokard (rote Linie) in ausgewählten kurzen Achsen, die \* markieren beispielhaft nicht einbezogene Papillarmuskel-anteile

Die modifizierte Scheibchen-Summationsmethode nach Simpson [17] erlaubt durch Addition der einzelnen Flächen und Multiplikation mit der Schichtdicke näherungsweise die Bestimmung der linksventrikulären Volumina. Das LV-EDV und LV-ESV lassen sich so direkt berechnen. Das Schlagvolumen ergibt sich aus der Subtraktion LV-EDV – LV-ESV. Die Ejektionsfraktion errechnet sich wie folgt:

$$\text{LVEF} = \frac{(\text{LVEDV} - \text{LVESV})}{\text{LVEDV}} * 100$$

Zur Ermittlung der LV-MM (in g) wird das ermittelte Muskelvolumen mit dem Faktor 1,05 (in g/ml) multipliziert [74].

Die semiautomatische Volumetrie erfolgte mit einer neuartigen Software (Syngo.Via™ Siemens, Medical Solutions, Forchheim, Deutschland). Das Programm erkennt in Autodetektion die linksventrikuläre Endo- und Epikardlinie auf dem Boden einer Dichtewertanalyse. Bei ausreichenden Kontrastunterschieden zwischen Cavum und Myokard kann das Programm auf diese Weise mit hoher Genauigkeit das Endo- und Epikard erkennen und markieren (Abb. 8). Die Konturierung kann dabei durch den Beobachter in jeder Ebene überprüft und gegebenenfalls korrigiert werden. Überdies kann sowohl die durch das Programm vorgeschlagene AV-Klappenebene als auch die apikale Schicht manuell verändert werden. Dies ist insofern von entscheidender Bedeutung, als dass die In- bzw. Exklusion einer Schicht (v.a. basal) die gemessenen Volumina deutlich beeinflusst (s. 4.2.5). Abbildung 7

zeigt jeweils die basalste Schicht eines Datensatzes in der MSCT (A) und der CMR (B), die bei der Berechnung der LV-Volumina eines Studienpatienten inkludiert wurde.

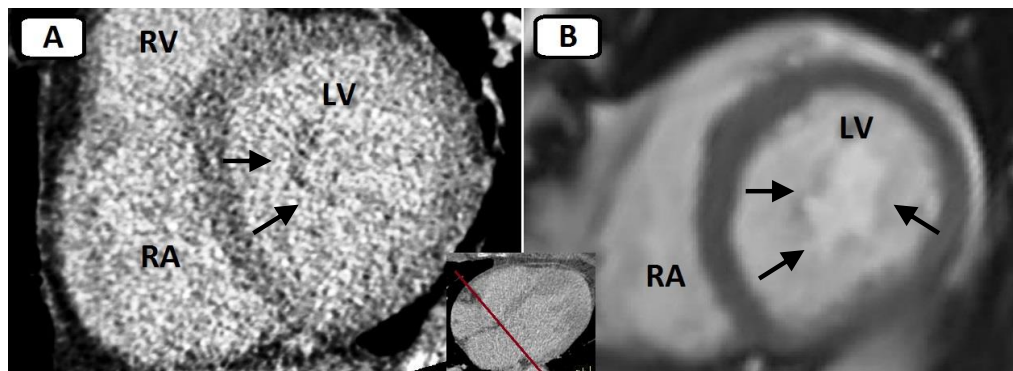


Abb. 7: Am weitesten basal gelegene Schicht eines MSCT- bzw. CMR-Datensatzes, die  $\geq 50\%$  von Myokard umgeben ist; A: MSCT-Datensatz, das zentrale Bild zeigt die zugehörige Schnittebene im Vierkammerblick; B: Datensatz desselben Patienten aus der CMR-Bildgebung; Die Pfeile deuten jeweils auf Mitralklappenanteile; Aufnahmen in ED; RA: rechter Vorhof; RV: rechter Ventrikel; LV: linker Ventrikel

Im zweiten Schritt berechnet das Programm Syngo.Via nach denselben Prinzipien wie in der oben beschriebenen manuellen Auswertung eigenständig die Volumina sowie die LV-Muskelmasse.

Abbildung 8 zeigt beispielhaft zwei Schnitte in kurzer Achse zweier Datenreihen mit unterschiedlichem Kontrast je nativ, in manueller und semiautomatischer Planimetrierung durch das Programm Syngo.Via.

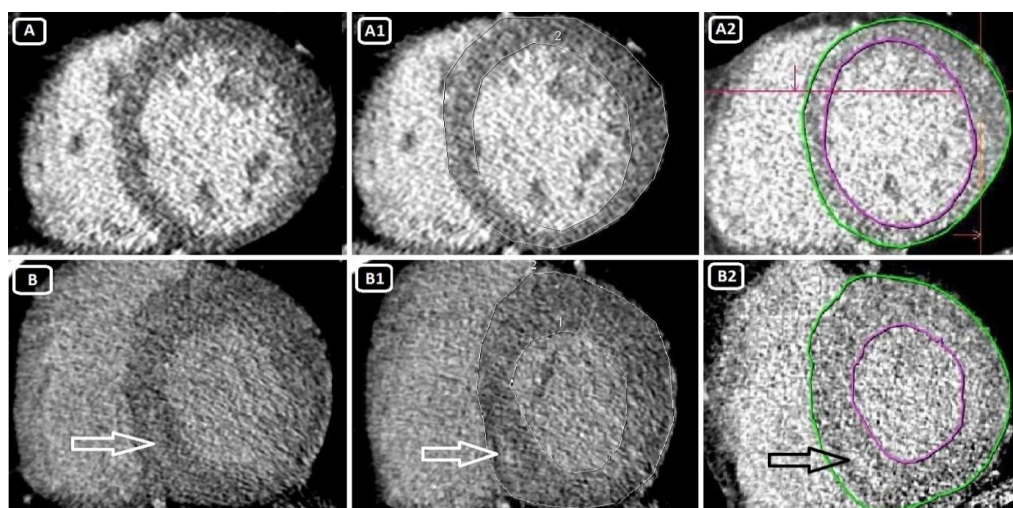


Abb. 8: Kurze Achsen je eines Datensatzes mit gutem (A-A2) und ausreichendem (B-B2) Kontrast; in A1 und B1 sind Epi- und Endokard manuell, in A2 und B2 semiautomatisch konturiert; Pfeile: Intramyokardiale Fibrose

### 2.3 CMR

Alle CMR-Untersuchungen wurden mit dem 1,5 Tesla Avanto (Siemens, Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) und einer 32-Kanalspule vorgenommen. Die standardisierte LGE-CMR-Bildgebung wurde konform aktueller Leitlinien durchgeführt [76]. Im Gegensatz zum Vorgehen in der MSCT wurden sowohl direkt nach KM-Aufnahme als auch 7 Minuten danach Aufnahmen generiert. Auf diese Weise stand ein Datensatz mit gutem cavitären Kontrast (nach 0 Minuten) zur Volumetrie der LV-Funktion sowie ein Datensatz zur Detektion und Ausmessung potentieller Fibrose (nach sieben Minuten) zur Verfügung.

Die Lokalisation des Herzens und die korrekte Einstellung des darzustellenden Bereiches erfolgten anhand von Scout-Sequenzen. Die weitere Beurteilung wurde in allen drei Körperebenen anhand der kurzen Herzachsen (Schichtdicke 4-6mm) sowie im 2-, 3- und 4-Kammerblick vorgenommen (True Fisp; Fast Imaging with Steady-state Precession).

Das Programm Argus (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) diente für die CMR-Datensätze zur Auswertung der LV-Volumetrie. Die Messungen erfolgten ausschließlich semiautomatisch und wurden analog dem Vorgehen bei den MSCT-Datensätzen durchgeführt (s. 2.2.1). Abbildung 9 zeigt CMR-Rekonstruktionen des bereits in Abbildung 6 vorgestellten Herzens. Dargestellt sind ein Vierkammerblick (9A) und ausgewählte kurze Achsen in ähnlicher Schnitfführung wie in Abbildung 6 (9a-g). Im Vierkammerblick wird die schon in Abbildung 6 sichtbare apikale Fibrose bestätigt.

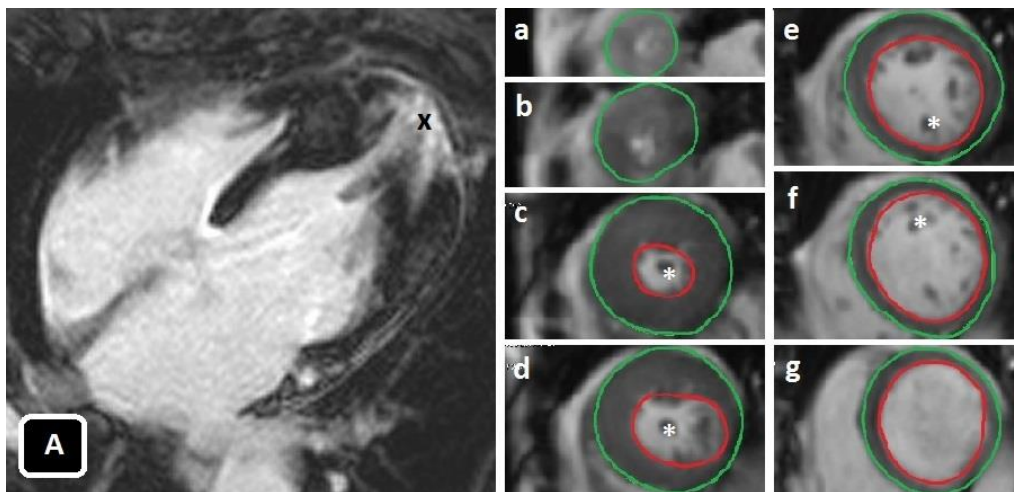


Abb. 9: **Rekonstruierter Vierkammerblick und kurze Achsen, CMR**; **A** Rekonstruierter Vierkammerblick, das **x** markiert fibrotisches Areal; **a-g** Darstellung der manuell-korrigierten automatischen Konturierung von Epi- (grüne Linie) und Endokard (rote Linie) in ausgewählten kurzen Achsen, die \* markieren beispielhaft nicht einbezogene Papillarmuskelanteile

Wie bei der MSCT wurden bei der Auswertung der CMR-Datensätze die Papillarmuskulatur und die Trabekel konsequent als Teil des LV-Cavum bewertet.

## 2.4 Statistik

Alle Studiendaten wurden in eine Excel 2010-Datenbank (Microsoft, Redmond, USA) aufgenommen. Die statistischen Berechnungen wurden mit den Programmen SPSS (IBM, Armonk, USA) und Excel 2010 durchgeführt.

Tabellen, Graphen sowie die graphische Aufarbeitung dieser Arbeit wurden mit Excel und Word 2010 vorgenommen.

Die Daten wurden initial mittels Kolmogorov-Smirnov-Test (SPSS) daraufhin geprüft, ob eine Normalverteilung vorlag. Kontinuierliche Daten aller Patienten oder der jeweils untersuchten Subgruppe wurden als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD) mit jeweils einer Nachkommastelle angegeben.

## Methodenvergleich

Zum Vergleich der Methoden untereinander (manuell vs. semiautomatisch und MSCT vs. CMR) wurde die Methode nach Bland und Altman angewandt [11]. Hierbei werden die Differenzen einzelner Messwertpaare gegen den Mittelwert selbiger aufgetragen. Der Mittelwert aller Differenzen (Bias) ist als Parallele zur Abszisse eingezeichnet. Zwei weitere im Diagramm eingezogene Linien stellen die Grenzen der Übereinstimmung (Limits-of-Agreement) dar. Sie sind definiert als das 1,96fache der Standardabweichung und kennzeichnen das Intervall um das Bias herum, in dem 95% der Differenzen zwischen den Messungen beider Methoden erwartet werden ( $\text{Bias} \pm 1,96 \times \text{SD}$ ). Diese einfache graphische Darstellung erlaubt eine schnelle Einschätzung der Vergleichbarkeit zweier Methoden und lässt überdies systematische Fehler visuell erkennen.

Das 95%-Konfidenzintervall des Bias errechnet sich jeweils aus:

$$\text{KI}_{\text{Bias}} = \bar{d} \pm t_{n-1} \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

Zusätzlich wurde bei kontinuierlichen Messreihen der Pearson-Korrelationskoeffizient ( $r$ ) via Excel 2010 bestimmt.

## Reproduzierbarkeit

Die Intra- und Interbeobachter-Variabilität wurden initial als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt.

Als geeigneter Parameter zur genaueren Quantifizierung der Intra- und Interbeobachter-Variabilität (i. S. der Übereinstimmung zwischen verschiedenen Untersuchern bzw. demselben Untersucher zu verschiedenen Zeitpunkten) wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC; R) herangezogen. Dieser ist definiert als das Verhältnis der Varianz zwischen verschiedenen Messungen in Bezug auf denselben Datensatz verglichen mit der über alle Messungen und Datensätze entstandenen Varianz [78]. Der ICC kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Exzellente Übereinstimmung wurde ab einem ICC von 0,9, gute ab 0,8 und ausreichende ab einem Wert von 0,7 angenommen. Angegebene Konfidenzintervalle sind 95%-KI. Im Scatterplot für die beiden Messwerte gibt der ICC die Abweichung der Werte von der Winkelhalbierenden, der Line-of-Equality, an. In der vorliegenden Studie wurde das Modell der zweifaktoriellen, justierten Intraklassen-Korrelation angewandt. Konstante Abweichungen zwischen den Untersuchern bleiben somit Teil der Fehlervarianz.

## Subgruppen-Vergleiche

Bei Vergleichen von Gruppen verschiedener Bildqualität wurden hinsichtlich mehrerer Variablen mittels zweiseitigem, ungepaartem t-Test untersucht. Getestet wurde jeweils mit einem vorgegebenen Signifikanzniveau von 5% ( $p < 0,05$ ).

## Normalisierung der Werte

Die Berechnung normalisierter Werte ergibt sich aus der Division des jeweiligen Parameters durch die Körperoberfläche des Patienten in  $[m^2]$ . Die Körperoberfläche (KOF) wurde nach der vereinfachten Methode nach Mosteller ermittelt [57]:

$$KOF = \sqrt{\frac{Größe [cm] \times Gewicht [kg]}{3600}}$$

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine Daten der Studienpopulation

26 Patienten erfüllten die unter 2.1.1 beschriebenen Einschlusskriterien. Die biometrischen Daten dieses Patientenkollektivs finden sich in Tabelle 2.

Patienten	n = 26
Frauen	n = 13
Männer	n = 13
Alter (Jahre)	64.2 ± 14
Körperlänge (cm)	170.5 ± 12.5
Gewicht (kg)	75.8 ± 114.4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26 ± 3.8
Septale Wanddicke (mm; in der Echokardiographie)	18.2 ± 2
LVEDDi (mm/m <sup>2</sup> )	22.5 ± 2.4

Tab. 2: **Biometrische Daten der Studienpopulation**; BMI: Body Mass Index; LVEDDi: linksventrikulärer, enddiastolischer Durchmesser-Index

Die MSCT- und CMR-Untersuchungen wurden im Median innerhalb von 9 Tagen durchgeführt (frühestens an demselben Tag, spätestens nach 350 Tagen). Bei zwei Patienten diente dieses Zeitintervall dazu, einen ICD zu implantieren.

15 Patienten zeigten ein myokardiales LE. Nach Bestimmung der LV-MM (s.u.) konnte hieraus ein durchschnittliches %LE von 5±4,6g berechnet werden.

#### 3.2 Strahlenexposition

Die durchschnittliche Röhrenspannung unter MSCT betrug 589,1±114,5 mAs bei einem DLP von 191±38,3 mGy\*cm. Hieraus resultierte eine mittlere Effektive Dosis von 2,7±0,5 mSv (2,6±0,6 mSv bei den Frauen; 2,7±0,4 mSv bei den Männern; ungepaarter t-Test, p=0,64).

#### 3.3 Bildqualität

##### 3.3.1 Bildqualität der MSCT-Datensätze

Subjektiv wurde die cavitäre Kontrastintensität der MSCT-Bilder in der Enddiastole bei 13 Datensätzen als gut (Gruppe 2), bei 11 als ausreichend (Gruppe 1) und 2 als ungenügend (Gruppe 0) bewertet (Tab.3). Die Datensätze mit ungenügendem Kontrast wurden von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen. Die Patienten der Gruppen 1 und 2 zeigten untereinander keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Herzfrequenz oder Körperlänge (ungepaarter t-Test ; je p>0,05). Signifikante Unterschiede zeigten sich im Gegensatz dazu bzgl. Körpergewicht und BMI (ungepaarter t-Test; p=0,01; p=0,02).

Überdies resultierte in den nach Kontrastgüte geordneten Gruppen 1 und 2 der standardmäßig applizierte Bolus von 150ml Kontrastmittel dabei in signifikant unterschiedlichen KM-Volumina pro kg Körpergewicht (ungepaarter t-Test;  $p=0,01$ ).

LV-Kontrast	Ungenügender Kontrast (0)	Ausreichender Kontrast (1)	Guter Kontrast (2)
Anzahl der Patienten	2	11	13
Herzfrequenz (unter MDCT)	$60 \pm 8,49$	$72,6 \pm 33,2$	$65,2 \pm 9,6$
Körperlänge (cm)	$169 \pm 12,7$	$174 \pm 14,6$	$167,5 \pm 10$
* Körpergewicht (kg)	$90 \pm 28,3$	$84,1 \pm 12,4$	$68,8 \pm 12,4$
* BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$31 \pm 5,2$	$27,9 \pm 3,8$	$24,4 \pm 3,2$
* KM/Körpergewicht (ml/kgKG)	$1,75 \pm 0,5$	$1,82 \pm 0,3$	$2,24 \pm 0,4$

Tab. 3: **Subgruppen unterschiedlicher cavitärer Kontrastintensität**; \* markiert die Parameter signifikanter Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2

Die Fensterung zur optimalen Beurteilung der MSCT-Bilder lag im Mittel bei  $C=154 \pm 75,3$  und  $W=280 \pm 141,1$  für alle Patienten,  $C=153,5 \pm 95,3$  und  $W=309,5 \pm 165,5$  für Subgruppe 2 und  $C=155,1 \pm 46,4$  und  $W=244,3 \pm 103,1$  für Subgruppe 1. Innerhalb der Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (ungepaarter t-Test; jeweils  $p > 0,05$ ).

Durchschnittlich betrug die Signalintensität unter MSCT bei den auswertbaren Datensätzen  $99,6 \pm 18,2$  HU für das normale Myokard,  $138,2 \pm 24$  HU für die myokardiale Fibrose und  $168,4 \pm 36,1$  HU für das LV-Cavum (ungepaarter t-Test; jeweils  $p < 0,001$ ). Die Abbildung 10 illustriert die Kontrastunterschiede in einem Box-Whisker-Plot. SNR und CNR lagen bei  $4,9 \pm 1,8$  und  $1,8 \pm 0,8$ .

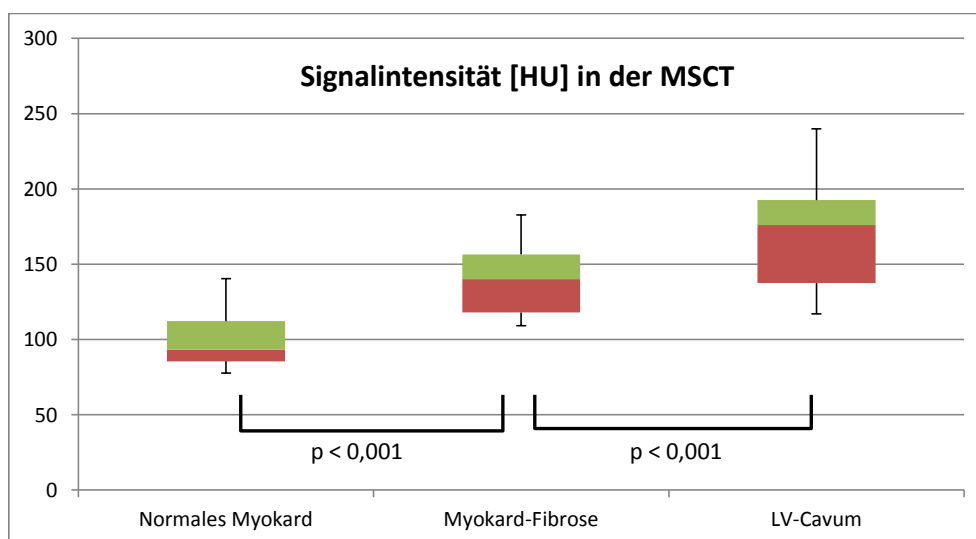


Abb. 10: **Box-Whisker-Plot der Signalintensität [HU] der Gesamtpopulation bei MSCT von normalem Myokard, myokardialer Fibrose und dem LV-Cavum**; jeweils  $p < 0,001$  zwischen den Modalitäten (ungepaarter t-Test)

Tabelle 4 zeigt die Signalintensitäten, die CNR und SNR unterteilt in die Gruppen subjektiv unterschiedlicher Kontrastqualität (1, 2). Zusätzlich zu den Werten der Enddiastole sind weiter die Signalintensitäten in Endsystole angegeben. Der ungepaarte t-Test ergab zwischen Enddiastole und Endsystole keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Signalintensitäten gleicher Gewebemessungen (jeweils  $p > 0,05$ ).

Enddiastole	Normales Myokard	Cavum	CNR	SNR
Guter Kontrast (Gr.2)	109,2 ± 16,7	180,4 ± 26,8	2,3 ± 0,7	6 ± 1,7
Ausreichender Kontrast (Gr.1)	97 ± 15,6	139,1 ± 26,4	1,1 ± 0,5	3,6 ± 0,9
Endsystole				
Guter Kontrast (Gr.2)	108,3 ± 14,1	178,1 ± 22,3	1,8 ± 0,8	4,6 ± 1,4
Ausreichender Kontrast (Gr.1)	97,7 ± 24,3	147,9 ± 34,3	1,1 ± 0,64	3,1 ± 1,1

Tab. 4: Signalintensitäten [HU], CNR und SNR der Subgruppen mit gutem (2) und ausreichendem (1) Kontrast in Enddiastole und Endsystole; Zwischen normalem Myokard und Cavum jeweils  $p < 0,05$  (ungepaarter t-Test)

### 3.3.2 Bildqualität der CMR-Datensätze

Alle 26 Datensätze der CMR zeigten eine gute Bildqualität, die eine komplette Auswertung erlaubte. Im Folgenden sind zur besseren Vergleichbarkeit nur diejenigen 24 Patienten berücksichtigt, die hinreichende Qualität unter MSCT aufwiesen.

Die CMR-Datensätze boten eine mittlere Signalintensität für normales Myokard von  $36,8 \pm 34,1$  SI, für die myokardiale Fibrose von  $111,4 \pm 67,3$  SI und im LV-Cavum von  $198 \pm 125,6$  SI (ungepaarter t-Test; jeweils  $p < 0,02$ ). Die Abbildung 11 zeigt den zugehörigen Box-Whisker-Plot. Hieraus ergeben sich für die SNR und CNR Werte von  $64,3 \pm 36,4$  bzw.  $53 \pm 33$ .



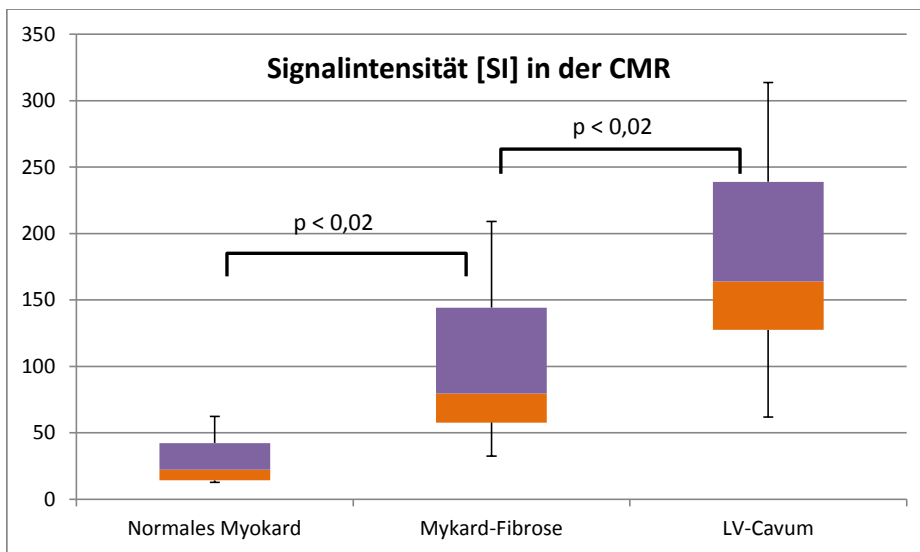


Abb. 11: Box-Whisker-Plot der Signalintensität [SI] der Gesamtpopulation unter CMR von normalem Myokard, myokardialer Fibrose und dem LV-Cavum; jeweils  $p < 0,02$  zwischen den Modalitäten (ungepaarter t-Test)

### 3.4 Volumetrie

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Volumetrie aus MSCT- und CMR-Datensätzen zur besseren Vergleichbarkeit nebeneinander dargestellt. Überdies werden konsequent nur diejenigen 24 Patienten berücksichtigt, deren MSCT-Daten auswertbar waren.

Vor der weiteren statistischen Analyse zeigten sich sowohl alle volumetrischen Daten als auch die Mittelwerte der Differenzen zwischen den verschiedenen Messmethoden und den Intra- und Interbeobachter-Variabilitäten normalverteilt.

#### 3.4.1 Korrekturen der semiautomatischen Volumetrie

Bei jedem der 24 semiautomatisch ausgewerteten Datensätzen musste in Enddiastole die Mitralklappenebene manuell korrigiert werden. Der linksventrikuläre Apex wurde lediglich bei einem Datensatz der Gruppe 1 (ausreichender Kontrast) nicht adäquat erfasst. In Endsystole wurde die Klappenebene in 15 Fällen initial korrekt durch das Programm erkannt.

#### 3.4.2 Zeitaufwand

Trotz erforderlicher Korrekturen dauerte die semiautomatische Beurteilung eines MSCT-Datensatzes durchschnittlich nur 5 Minuten gegenüber 17 Minuten bei manueller Bearbeitung. Somit war die semiautomatische Volumetrie, unter Vernachlässigung der Rechenzeit des Computers, über 70% schneller.

Die semiautomatische Nachbearbeitung der CMR-Datensätze dauerte im Mittel 7 Minuten.

### 3.4.3 LV-MM

Die semiautomatische Messung der LV-MM durch das Programm Syngo.Via in der MSCT und dem Referenzstandard der CMR ergaben  $158,7 \pm 52,5\text{g}$  vs.  $155,7 \pm 54,6\text{g}$  ( $p=0,28$ ; gepaarter t-Test), woraus sich normalisierte Werte von  $84 \pm 26,4\text{g/m}^2$  und  $82,8 \pm 28,9\text{g/m}^2$  errechnen. Das Bias zwischen den Messungen war  $2,9 \pm 13\text{g}$ , entsprechend  $1,9 \pm 8,3\%$  der durchschnittlichen LV-MM, bei einem Konfidenzintervall von  $-8,4$  bis  $2,6\text{g}$  für den Mittelwert der Differenzen. Die Limits-of-Agreement waren  $-23$  und  $28,9\text{g}$  (Abb. 12).

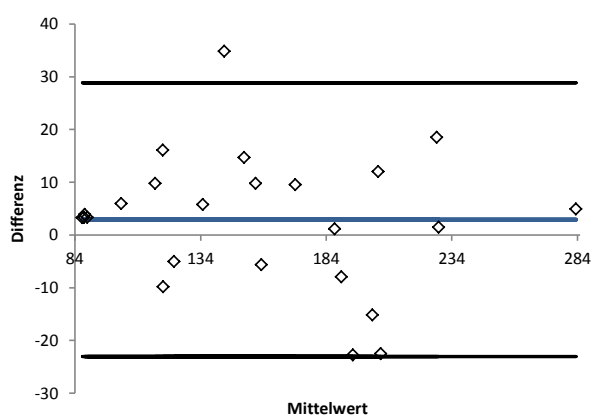


Abb. 12: Bland-Altman-Diagramm der semiautomatischen MSCT vs. CMR für die LV-MM

Es zeigte sich eine hohe Korrelation nach Pearson zwischen der semiautomatischen Planimetrie in der MSCT und der CMR ( $r=0,97$ ).

Die Reproduzierbarkeit i. S. der Intraobserver-Variabilität zeigte mit Hinblick auf die semiautomatische Analyse der MSCT einen Bias von  $0,9 \pm 8,6\text{g}$  (KI:  $-2,8$ ;  $4,6\text{g}$ , Limits-of-Agreement:  $-16,7$ ;  $18,4\text{g}$ ), entsprechend  $0,5 \pm 5,5\%$  der durchschnittlichen Masse, bei einer Intraklassen-Korrelation von  $R=0,99$  (KI:  $0,99$ ;  $0,98$ , Abb. 13A). Die Interobserver-Variabilität der semiautomatischen MSCT ergab einen Bias von  $0,8 \pm 9,2\text{g}$  (KI:  $-3,1$ ;  $4,7\text{g}$ , Limits-of-Agreement:  $-17,6$ ;  $19,3\text{g}$ ), entsprechend  $0,5 \pm 5,9\%$ , bei einer Intraklassen-Korrelation von  $R=0,99$  (KI:  $1$ ;  $0,98$ , Abb. 13B).

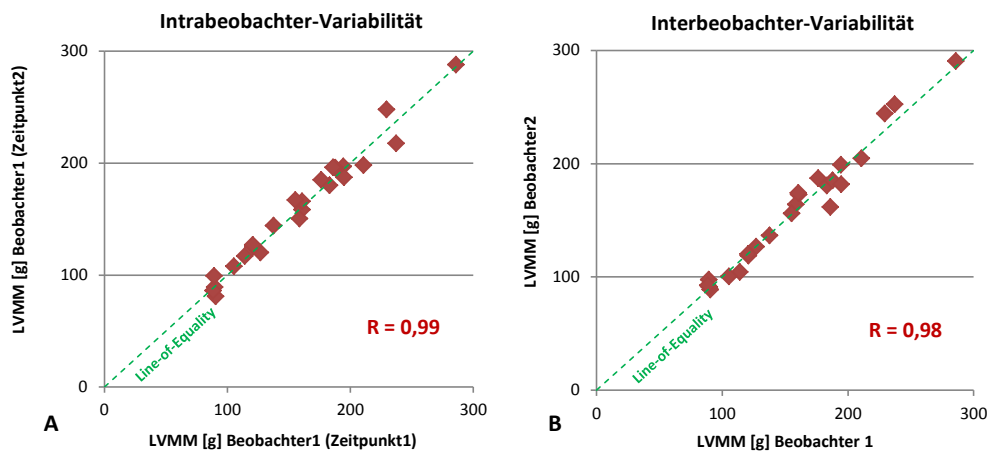


Abb. 13: Intra- (A) und Interbeobachter-Variabilität (B) der semiautomatischen Messung der LV-MM in [g]

Die zwei Subgruppen, die eine Messung erlaubten (guter und ausreichender Kontrast) zeigten für den Vergleich der semiautomatischen MSCT und CMR ein Bias von  $0,2 \pm 9,4$ g (KI: -5,4; 5,9g, Limits-of-Agreement: -18,5, 19g) für guten und  $6,1 \pm 16,2$ g (KI: -4,7; 17g, Limits-of-Agreement: -26,2; 38,4g) für ausreichenden Kontrast (Abb. 14).

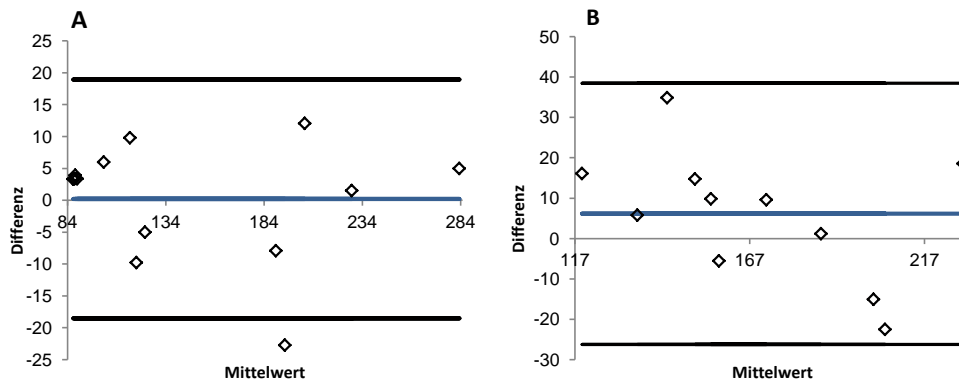


Abb. 14: Bland-Altman-Diagramme der semiautomatischen MSCT vs. CMR für die LV-MM mit A gutem und B ausreichendem Kontrast

Die manuell erhobenen Daten der LV-MM in der MSCT ergaben  $162,7 \pm 49$ g vs.  $155,7 \pm 54,6$ g in der CMR ( $p=0,02$ ; gepaarter t-Test), woraus sich normalisierte Werte von  $86,4 \pm 25,8$ g/m<sup>2</sup> in der MSCT vs.  $82,4 \pm 28,4$ g/m<sup>2</sup> in der CMR errechnen. Es zeigte sich eine hohe Korrelation nach Pearson ( $r=0,98$ ) und eine gute Übereinstimmung bei einem Bias von  $7,0 \pm 12,9$ g (KI: 1,6; 12,5g, Limits-of-Agreement: -18,8; 32,7g) entsprechend  $4,4 \pm 8,1\%$  der durchschnittlichen LV-MM (Abb. 15).

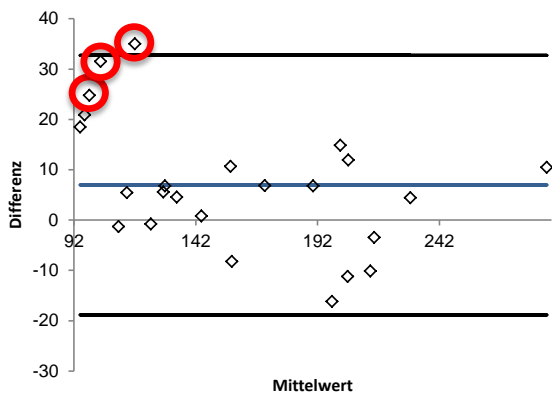


Abb. 15: **Bland-Altman-Diagramm der manuellen MSCT vs. CMR für die LV-MM**; Rote Markierungen: Drei Datenreihen verursachen den systematischen Fehler ( $p=0,02$ ) zwischen den Modalitäten

Der Ausschluss der drei Datenreihen mit der geringen LV-MM (in Abb. 15 rot markiert) führte retrospektiv zur Elimination des systematischen Fehlers ( $p=0,1$ ) und zu einer deutlich vermindertem Bias von  $3,6 \pm 9,7g$  (ursprünglich  $7,0 \pm 12,9g$ ;  $p=0,02$ , gepaarter t-Test).

Die Intraobserver-Variabilität in der manuellen Auswertung der MSCT-Daten zeigte ein Bias von  $-2,2 \pm 7,3g$  (KI:  $-1$ ;  $5,2g$ , Limits-of-Agreement:  $-16,8$ ;  $12,5g$ ), entsprechend  $1,3 \pm 4,5\%$  der durchschnittlichen Masse, bei einer Intraklassen-Korrelation von  $R=0,99$  (KI:  $1$ ;  $0,99$ , Abb. 16A). Die Interobserver-Variabilität der semiautomatischen MSCT ergab ein Bias von  $-0,97 \pm 12,4g$  (KI:  $-4,3$ ;  $6,2g$ , Limits-of-Agreement:  $-25,8$ ;  $23,9g$ ), entsprechend  $0,6 \pm 7,7\%$ , bei einer Intraklassen-Korrelation von  $R=0,99$  (KI:  $0,99$ ;  $0,97$ , Abb. 16B).

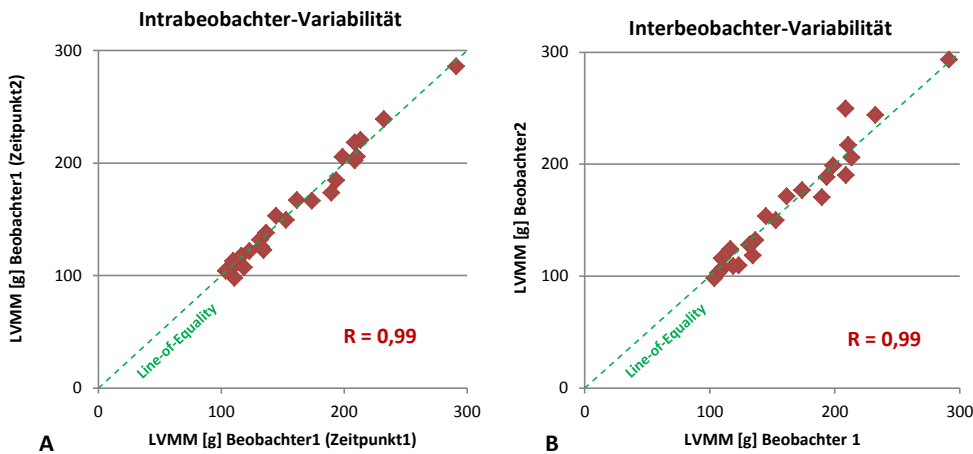


Abb. 16: Intra- (A) und Interobserver-Variabilität (B) der manuellen Messung der LV-MM in [g]

Die zwei Subgruppen mit gutem und ausreichendem Kontrast zeigten für den Vergleich der manuellen MSCT und CMR ein Bias von  $12,3 \pm 14,2g$  (KI: 3,7; 20,9g, Limits-of-Agreement: -16,1; 40,7g) für guten und  $0,6 \pm 7,7g$  (KI: -4,6; 5,8g, Limits-of-Agreement: -14,7; 16g) für ausreichenden Kontrast (Abb. 17).

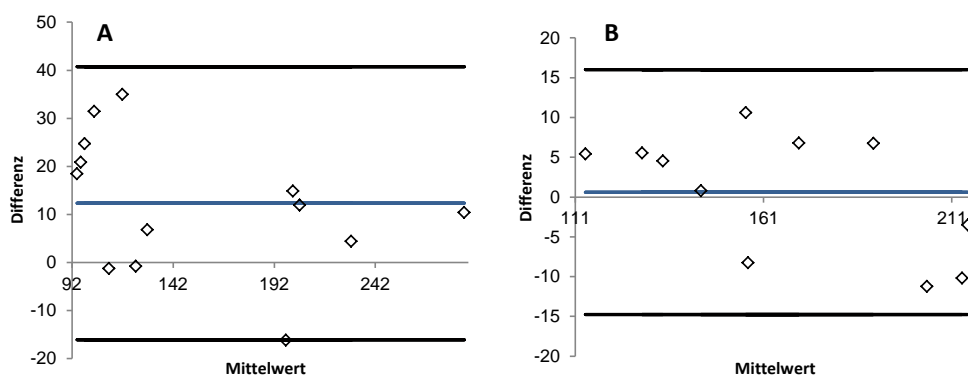


Abb. 17: Bland-Altman-Diagramme der manuellen MSCT vs. CMR für die LV-MM mit A gutem und B ausreichendem Kontrast

#### 3.4.4 LV-EDV

Die semiautomatische Messung des LV-EDV durch das Programm Syngo.Via in der MSCT und der CMR ergaben  $117,4 \pm 32,3mL$  vs.  $127,1 \pm 41,3mL$  ( $p=0,37$ ; gepaarter t-Test) entsprechend normalisierter Werte von  $62,1 \pm 14,5mL/m^2$  und  $66,9 \pm 18mL/m^2$ . Das Bias zwischen den Messungen war  $-9,7 \pm 19,5mL$ , entsprechend  $7,9 \pm 15,9\%$  des durchschnittlichen LV-EDV, bei einem Konfidenzintervall von -17,9 bis -1,5mL für den Mittelwert der Differenzen. Die Limits-of-Agreement betragen -48,7 und 29,3mL (Abb. 18 A).

Die manuell erhobenen Daten des LV-EDV in der MSCT ergaben  $131 \pm 37,9mL$  vs.  $127,1 \pm 41,3mL$  in der CMR ( $p=0,73$ ; gepaarter t-Test), woraus sich normalisierte Werte von  $69,1 \pm 16,7 mL/m^2$  in der MSCT vs.  $66,9 \pm 18mL/m^2$  in der CMR errechnen. Es zeigte sich ein Bias von  $3,9 \pm 18,1mL$  (KI: -3,7; 11,6mL, Limits-of-Agreement: -32,2; 40,1mL, Abb. 18 B) entsprechend  $3 \pm 14\%$  des durchschnittlichen LV-EDV.

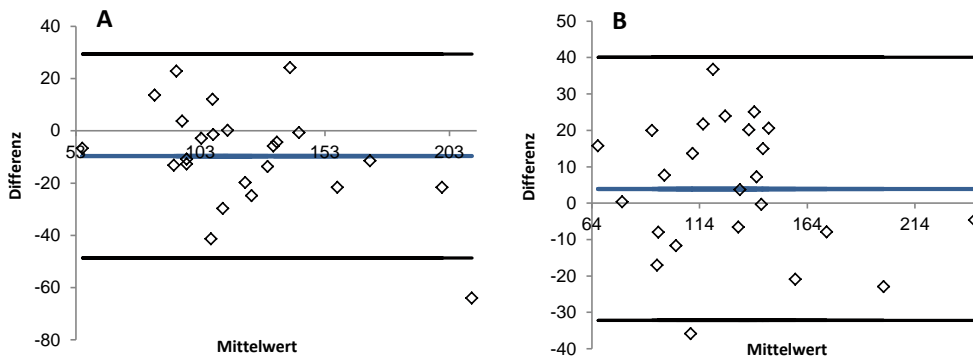


Abb. 18: Bland-Altman-Diagramme der semiautomatischen (A) und manuellen (B) MSCT vs. CMR für das LV-EDV

Die Intra- und Interbeobachter-Variabilität sind jeweils in Tabelle 5 dargestellt. Überdies zeigt Abbildung 19 die Intra- und Interbeobachter-Variabilität der semiautomatischen Messungen.

LV-EDV	Intra-beobachter-Variabilität	ICC	KI	Interbeobachter-variabilität	ICC	KI
Semiaut. MSCT	0 ± 6,2	0,99	1; 0,98	0,4 ± 11,2	0,98	0,99; 0,94
Manuelle MSCT	1,1 ± 6,9	0,99	0,99; 0,97	5,1 ± 6,2	0,99	1; 0,94

Tab. 5: Intra- und Interbeobachter-Variabilität der Messung des LV-EDV via MSCT; ICC: Intraklassen-Korrelationskoeffizient; KI: Konfidenzintervall des ICC; alle Daten in [ml]

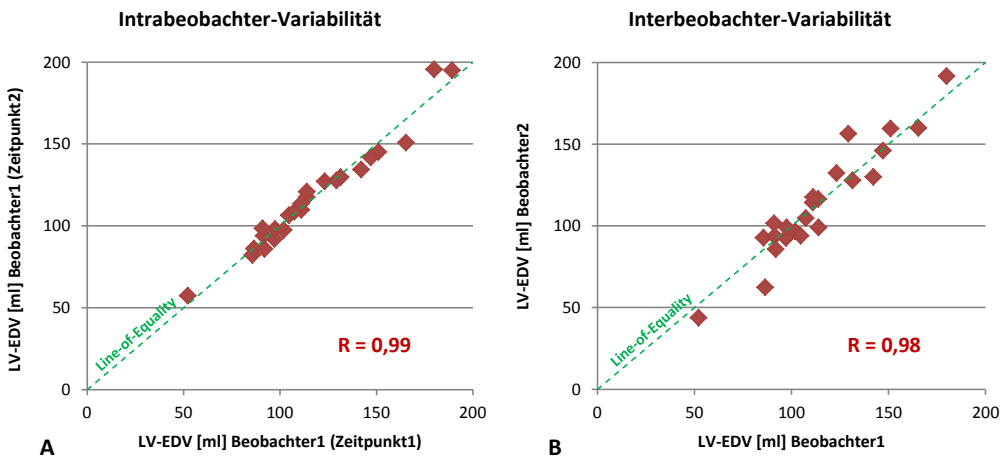


Abb. 19: Intra- (A) und Interbeobachter-Variabilität (B) der semiautomatischen Messung der LV-EDV in [ml]

### 3.4.5 LV-ESV

Die semiautomatische Messung des LV-ESV durch das Programm SyngoVia in der MSCT und der CMR ergaben  $41,3 \pm 18,6 \text{ mL}$  vs.  $43,5 \pm 19,8 \text{ mL}$  ( $p=0,35$ ; gepaarter t-Test) entsprechend normalisierter Werte von  $21,1 \pm 7,7 \text{ mL/m}^2$  und  $22,9 \pm 9,6 \text{ mL/m}^2$ . Das Bias zwischen den Messungen war  $-2,2 \pm 11 \text{ mL}$ , entsprechend  $-5,2 \pm 25,9\%$  des durchschnittlichen LV-ESV, bei einem Konfidenzintervall von  $-6,9$  bis  $2,5 \text{ mL}$  für den Mittelwert der Differenzen. Die Limits-of-Agreement betragen  $-24,6$  und  $20,3 \text{ mL}$  (Abb. 20 A).

Die manuell erhobenen Daten des LV-ESV in der MSCT ergaben  $40,1 \pm 15,7 \text{ mL}$  vs.  $43,5 \pm 19,8 \text{ mL}$  in der CMR ( $p=0,07$ ; gepaarter t-Test), woraus sich normalisierte Werte von  $21,1 \pm 7,7 \text{ mL/m}^2$  in der MSCT vs.  $22,9 \pm 9,6 \text{ mL/m}^2$  in der CMR errechnen. Es zeigte sich ein Bias von  $-3,4 \pm 8,6 \text{ mL}$  (KI:  $-7$ ;  $0,3 \text{ mL}$ , Limits-of-Agreement:  $-20,6$ ;  $13,9 \text{ mL}$ , Abb. 20 B) entsprechend  $-8,1 \pm 20,6\%$  des durchschnittlichen LV-ESV.

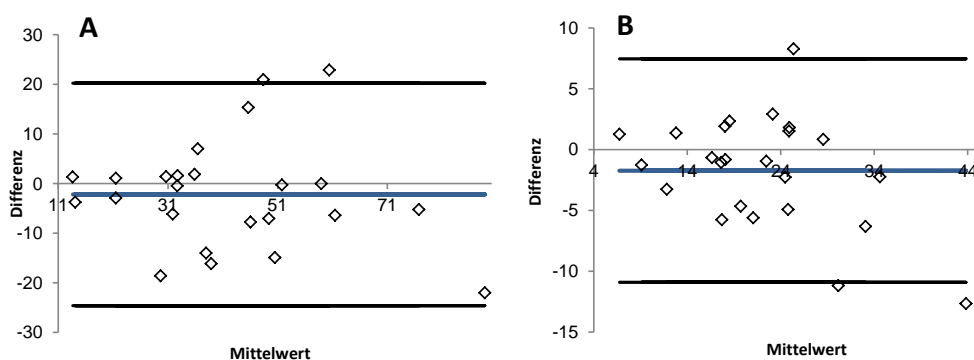


Abb. 20: Bland-Altman-Diagramme der semiautomatischen (A) und manuellen (B) MSCT vs. CMR für die LV-ESV

Die Intra- und Interbeobachter-Variabilität sind jeweils in Tabelle 6 dargestellt. Überdies zeigt Abbildung 21 die Intra- und Interbeobachter-Variabilität der semiautomatischen Messungen.

LV-ESV	Intraobserver-Variabilität	ICC	KI	Interobserver-Variabilität	ICC	KI
Semiaut. MSCT	$-0,9 \pm 5,8$	0,97	0,99; 0,94	$-1 \pm 8,4$	0,95	0,98; 0,89
Manuelle MSCT	$-1,7 \pm 3,9$	0,98	0,99; 0,96	$-1,5 \pm 3,5$	0,98	0,99; 0,96

Tab. 6: Intra- und Interbeobachter-Variabilität der Messung des LV-ESV via MSCT; ICC: Intraklassen-Korrelationskoeffizient; KI: Konfidenzintervall des ICC; alle Daten in [ml]

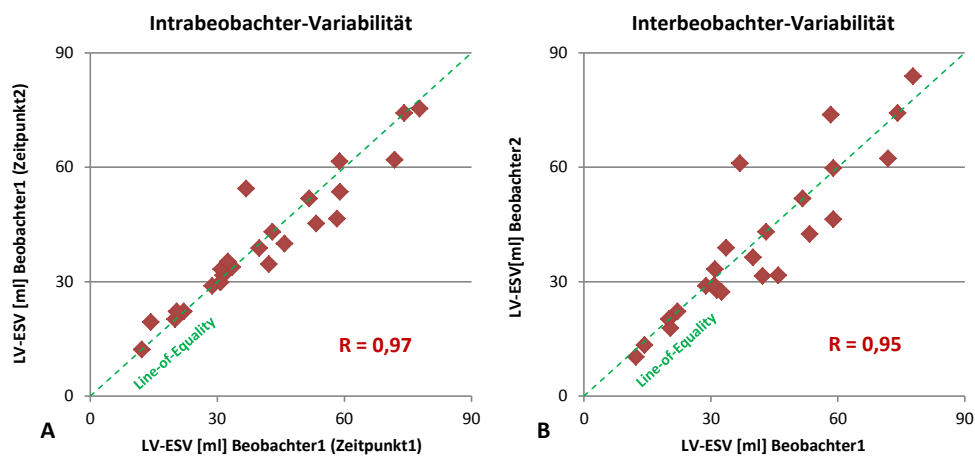


Abb. 21: Intra- (A) und Interbeobachter-Variabilität (B) der semiautomatischen Messung der LV-ESV in [ml]

### 3.4.6 LV-SV

Die semiautomatische Messung des LV-SV durch das Programm SyngoVia in der MSCT und der CMR ergaben  $76,2 \pm 23,8 \text{ mL}$  vs.  $83,7 \pm 28,9 \text{ mL}$  ( $p=0,33$ ; gepaarter t-Test) entsprechend normalisierter Werte von  $40,1 \pm 10,9 \text{ mL/m}^2$  und  $44 \pm 12,9 \text{ mL/m}^2$ . Das Bias zwischen den Messungen war  $-7,5 \pm 19,6 \text{ mL}$ , entsprechend  $-9,4 \pm 24,5\%$  des durchschnittlichen LV-SV, bei einem Konfidenzintervall von  $-15,8$  bis  $0,8 \text{ mL}$  für den Mittelwert der Differenzen. Die Limits-of-Agreement betragen  $-46,8$  und  $31,8 \text{ mL}$  (Abb. 22A).

Die manuell erhobenen Daten des LV-SV in der MSCT ergaben  $91 \pm 33,1 \text{ mL}$  vs.  $83,7 \pm 28,9 \text{ mL}$  in der CMR ( $p=0,42$ ; gepaarter t-Test), woraus sich normalisierte Werte von  $47,9 \pm 15,7 \text{ mL/m}^2$  in der MSCT vs.  $44 \pm 12,9 \text{ mL/m}^2$  in der CMR errechnen. Es zeigte sich ein Bias von  $7,3 \pm 18,3 \text{ mL}$  (KI:  $-0,4$ ;  $15 \text{ mL}$ , Limits-of-Agreement:  $-29,3$ ;  $43,9 \text{ mL}$ , Abb. 22B) entsprechend  $8,3 \pm 21\%$  des durchschnittlichen LV-SV.

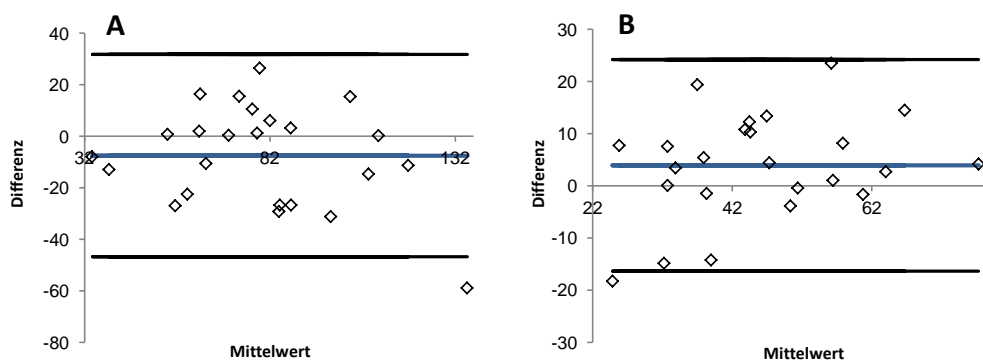


Abb. 22: Bland-Altman-Diagramme der semiautomatischen (A) und manuellen (B) MSCT vs. CMR für die LV-SV



Die Intra- und Interbeobachter-Variabilität sind jeweils in Tabelle 7 dargestellt. Überdies zeigt Abbildung 23 die Intra- und Interbeobachter-Variabilität der semiautomatischen Messungen.

LV-SV	Intrabeobachter-Variabilität	ICC	KI	Interbeobachter-Variabilität	ICC	KI
Semiaut. MSCT	0,9 ± 8,3	0,97	0,99; 0,93	1,4 ± 12,2	0,94	0,98; 0,87
Manuelle MSCT	2,8 ± 9,1	0,98	1; 0,97	6,6 ± 6,7	0,98	1; 0,85

Tab. 7: Intra- und Interbeobachter-Variabilität der Messung des LV-SV via MSCT; ICC: Intraklassen-Korrelationskoeffizient; KI: Konfidenzintervall des ICC; alle Daten in [ml]

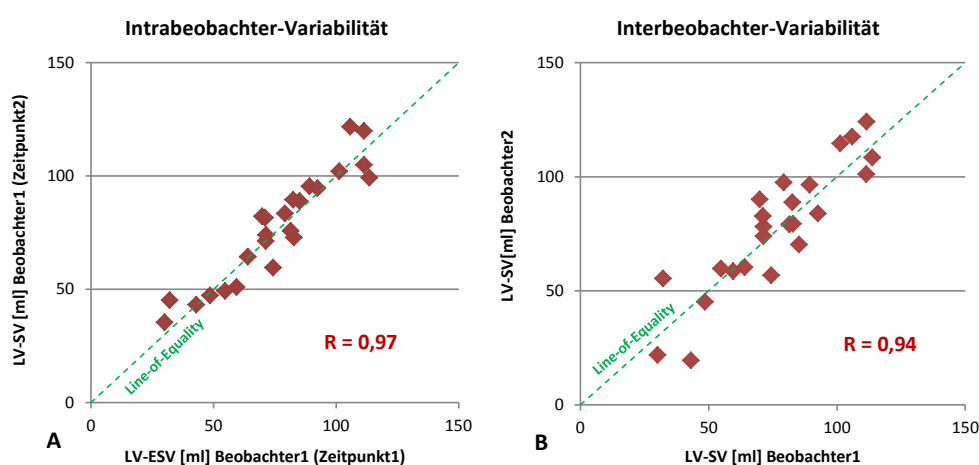


Abb. 23: Intra- (A) und Interbeobachter-Variabilität (B) der semiautomatischen Messung der LV-SV in [ml]

### 3.4.7 LV-EF

Die semiautomatische Messung der LV-EF durch das Programm SyngoVia in der MSCT und der CMR ergaben  $64,9 \pm 12,6\%$  vs.  $66 \pm 9,9\%$  ( $p=0,74$ ; gepaarter t-Test) entsprechend normalisierter Werte von  $34,7 \pm 7,6\%/m^2$  und  $35,4 \pm 6,9\%/m^2$ . Das Bias zwischen den Messungen war  $-1,1 \pm 8,9\%$ , entsprechend  $1,7 \pm 13,6\%$  der durchschnittlichen LV-EF, bei einem Konfidenzintervall von  $-4,9$  bis  $2,7\%$  für den Mittelwert der Differenzen. Die Limits-of-Agreement betragen  $-18,9$  und  $16,7\%$  (Abb. 24A).

Die manuell erhobenen Daten der LV-EF in der MSCT ergaben  $68,5 \pm 12,4\%$  vs.  $66 \pm 9,9\%$  in der CMR ( $p=0,45$ ; gepaarter t-Test), woraus sich normalisierte Werte von  $36,8 \pm 8,1\%/m^2$  in der MSCT vs.  $35,4 \pm 6,9\%/m^2$  in der CMR errechnen. Es zeigte sich ein Bias von  $2,4 \pm 8,9\%$  (KI:  $-1,3$ ;  $6,2\%$ , Limits-of-Agreement:  $-15,3$ ;  $20,2\%$ , Abb. 24B) entsprechend  $3,6 \pm 13,2\%$  der durchschnittlichen LV-EF.

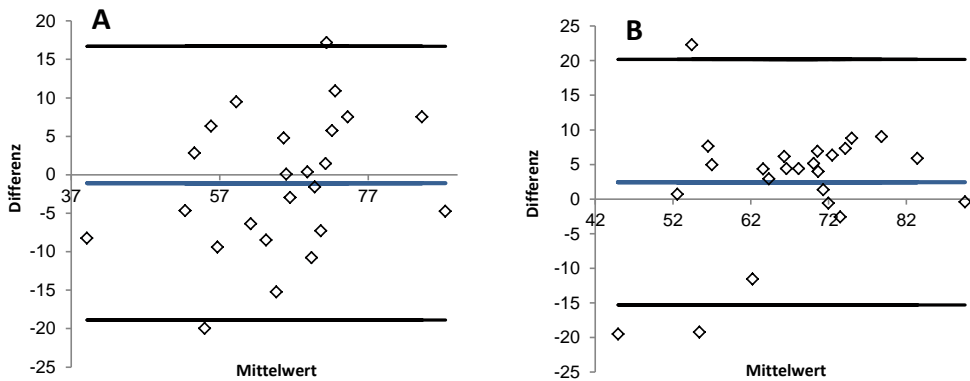


Abb. 24: Bland-Altman-Diagramme der semiautomatischen (A) und manuellen (B) MSCT vs. CMR für die LV-EF

Die Intra- und Interbeobachter-Variabilität sind jeweils in Tabelle 8 dargestellt. Überdies zeigt Abbildung 25 die Intra- und Interbeobachter-Variabilität der semiautomatischen Messungen.

LV-EF	Intra-beobachter-Variabilität	ICC	KI	Interbeobachter-Variabilität	ICC	KI
Semiaut. MSCT	$-0,1 \pm 7,3$	0,91	0,96; 0,79	$0,7 \pm 8,3$	0,9	0,96; 0,77
Manuelle MSCT	$1,7 \pm 4,4$	0,96	0,98; 0,9	$1,8 \pm 3,2$	0,98	0,99; 0,94

Tab. 8: Intra- und Interbeobachter-Variabilität der Messung der LV-EF via MSCT; ICC: Intraklassen-Korrelationskoeffizient; KI: Konfidenzintervall des ICC; alle Daten in %

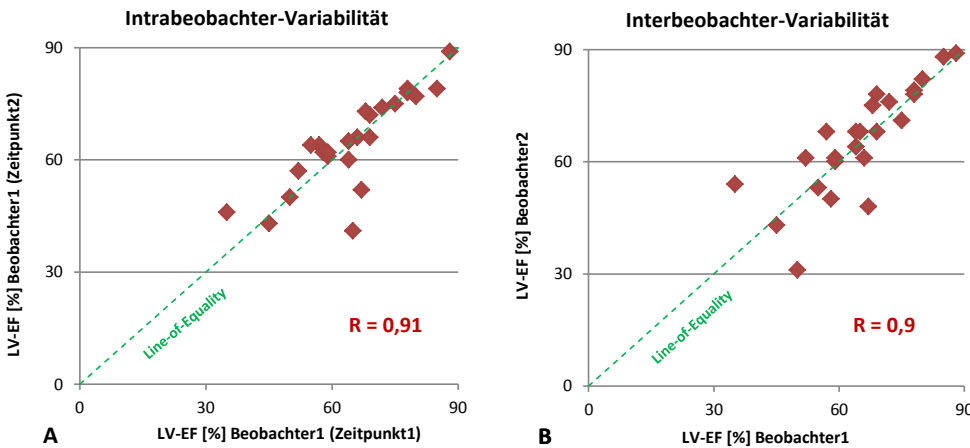


Abb. 25: Intra- (A) und Interbeobachter-Variabilität (B) der semiautomatischen Messung der LV-EF in %

## 4 Diskussion

Die Risikostratifizierung bei HCM-Patienten durch die Risikomarker erster Klasse hat sich als problematisch erwiesen (s. 1.1). So herrscht Unklarheit über das therapeutische Vorgehen bei Vorliegen nur eines der klassischen Risikofaktoren [60]. Überdies existiert eine nicht zu vernachlässigende Subgruppe an Patienten ohne Risikofaktor erster Klasse, aber deutlich erhöhtem Mortalitätsrisiko [15]. Die häufig bei HCM-Patienten auftretende myokardiale Fibrose könnte hier eine Verbesserung der Risikoabschätzung ermöglichen. Aktuelle Studie zeigen, dass die myokardiale Fibrose eine Vorhersage über das Risiko des SCD und den häufig zugrunde liegenden ventrikulären Rhythmusstörungen erlaubt [70]. Darüber hinaus könnte die myokardiale Fibrose das Risiko einer progressiven Herzinsuffizienz, die bis zu 10% der HCM-Patienten betrifft und durch die klassischen Risikofaktoren nicht oder kaum abgebildet wird, beeinflussen [60]. Allerdings scheint der reine Nachweis myokardialer Fibrose bei einer Prävalenz von etwa 60% der HCM-Patienten und dem deutlich variablen Ausmaß unzureichend. Der Anteil der myokardialen Fibrose an der Gesamtmasse der LV-MM (%LE) könnte die Aussagekraft erhöhen.

Hierzu veröffentlichten Chan et al. [15] 2014 eine wegweisende, groß angelegte Multi-Center Studie. Unter 1293 HCM-Patienten identifizierten sie eine Subgruppe, die gemäß aktueller Leitlinien auf Basis klassischer Risikofaktoren der Niedrigrisikogruppe zuzuordnen gewesen wäre. Unter Einbeziehung des Anteils myokardialer Fibrose an der LV-MM konnte dieser retrospektiv ein 5-Jahres-Risiko für SCD von ca. 6% zugeordnet werden. Damit wären diese Patienten Teil der Hochrisikogruppe und die Implantation eines ICD indiziert gewesen. Bezogen auf ihre gesamte Studienpopulation gaben Chan et al. eine Erhöhung des relativen Risikos eines SCD von 40% pro 10% Fibrosemasse an. Dabei war der Anteil myokardialer Fibrose an der LV-MM ein stärkerer Prädiktor als jeder individuelle Risikomarker erster Klasse. Darüber hinaus zeigte sich eine direkte Abhängigkeit des Risikos für die Entwicklung einer systolischen Herzinsuffizienz von dem Ausmaß der %LE. Diese eindrucksvollen Zusammenhänge sind in dem vom Original modifizierten Graphen 26 (s. Anhang) dargestellt. Die Arbeit von Chan et al. unterstreicht das Potential, das sich aus der Bestimmung des %LE für die Risikostratifizierung von HCM-Patienten ergibt.

Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die LV-MM außer zur Berechnung der %LE auch per se zur Optimierung der Risikostratifizierung genutzt werden könnte. Palazzuoli et al. wiesen nach, dass sich die LV-MM hinsichtlich der durch die HCM bedingte Mortalität sensitiver darstellt als die in der Routine übliche Vermessung der Septaldicke via Echokardiographie [61]. Überdies gelten auch weitere volumetrische Parameter der LV-Funktion, wie die LV-EF, als relevant für den kardialen Status und die Prognose des einzelnen Patienten [53].

Das optimale Diagnosticum sollte daher sowohl das myokardiale Fibroseausmaß als auch alle relevanten volumetrischen Parameter bestimmen können.

Der akzeptierte Referenzstandard sowohl zur Bestimmung des LE als auch der kardialen (linksventrikulären) Volumetrie ist die CMR. Einige Arbeitsgruppen konnten in den vergangenen Jahren nachweisen, dass die MSCT ebenfalls in der Lage ist, myokardiale Fibrose darzustellen. Sie kann daher - wenn auch durch eine unterlegene Bildqualität erschwert - bei den variablen Kontraindikationen der CMR teilweise eingesetzt werden. Dies belegen mehrere Studien sowohl selektionierter [25, 86] als auch konsekutiver [42] Patientengruppen. Zudem sind volumetrische Bestimmungen mittels moderner MSCT-Geräte mit denen der CMR in hohem Maße übereinstimmend [3, 24, 31, 62, 71].

Bisher wurden Messungen des LE bzw. der LV-Parameter mittels MSCT lediglich unabhängig voneinander durchgeführt, da die entsprechenden Protokolle Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten fordern (7-15 Minuten nach KM-Applikation bzw. Minute 0) [15, 24, 25, 31, 62]. Ein Protokoll, das eine doppelte Aufnahme zu beiden Zeitpunkten vorsieht, wurde von Zhao et al. vorgestellt [87]. Die Addition zweier CT-Untersuchungen führte allerdings zu einer hohen Strahlenbelastung von bis zu 16,1 mSv, was aufgrund der nicht unerheblichen potentiellen Nebenwirkungen (s. 5) für die klinische Routine-Anwendung bei HCM-Patienten als problematisch gesehen werden muss.

Die vorliegende Studie ist die erste Analyse einer einzeitigen Bestimmung von myokardialer Fibrose (markiert durch visuell detektierbares LE) und LV-Volumetrie aus den Datensätzen einer LE-MSCT. Sie prüft, ob eine valide Einschätzung der LV-Volumina trotz des relativen niedrigen linksventrikulär-cavitären Kontrastes 7 Minuten nach KM-Applikation möglich ist und vergleicht die Ergebnisse mit der CMR als Goldstandard. Die Auswertung wurde sowohl manuell als auch computergestützt (semiautomatisch) durchgeführt. Darüber hinaus soll die Studie Aufschluss über die für ein derartiges Studienprotokoll geeignetes KM-Volumen geben.

#### **4.1 Bildqualität und Kontrastmittelvolumen**

##### **Bildqualität**

Vierundzwanzig der 26 MSCT-Datensätze konnten sowohl hinsichtlich Fibrosemasse und %LE als auch aller relevanten volumetrischen linksventrikulären Parameter (LV-MM, LV-EDV, LV-ESV, LV-SV, LV-EF) sowohl manuell als auch semiautomatisch ausgewertet werden. Entsprechend zeigte sich der cavitäre Kontrast bei nur zwei der Datensätze als unzureichend für eine Volumetrie. Dies entspricht weniger als 8 Prozent der Grundgesamtheit. Eine Bestimmung der Fibroseausmasse war hingegen auch bei diesen Datensätzen möglich.

Die 24 voll auswertbaren Datensätze zeigten zwischen LV-Cavum und normalem Myokard einen hochsignifikanten Unterschied der Signalintensität (68,8HU; ungepaarter t-Test,  $p < 0,001$ ), der die Konturierung des LV-Endokards erlaubte. Allerdings war die CMR der MSCT hinsichtlich CNR und SNR weit überlegen ( $53 \pm 33$  und  $64,3 \pm 36,4$  vs.  $1,8 \pm 0,8$  und  $4,9 \pm 1,8$ ). Die Begründung hierfür liegt weniger in der geringfügig höheren SI des LV-Cavums ( $198 \pm 125,6$  SI vs.  $168,4 \pm 36,1$  HU in der MSCT) denn mehr in der Fähigkeit der CMR, das normale (nicht-fibrotische) Myokard als sehr signalarm darzustellen (vgl. Abb. 10 und 11), was sich auch in einer subjektiv einfacheren Delineation des Endokards widerspiegelt (s.u.). Diese Beobachtung bestätigt frühere Vergleichsarbeiten der beiden Modalitäten [26, 58].

Gegenüber Studienprotokollen, die mit vollem cavitären Kontrast 0 Minuten nach KM-Applikation arbeiteten („first pass“; im Folgenden „Vollkontrast-Studien“ genannt) zeigte sich die Bildqualität erwartungsgemäß unterlegen. Fuchs et al. [24] konstatierten etwa eine CNR von  $14,9 \pm 7$  zwischen Cavum und normalem Myokard vs.  $1,8 \pm 0,8$  in der vorliegenden Studie, was den drastischen Unterschied in der Bildqualität zwischen den verschiedenen Protokollen verdeutlicht.

13 der 24 komplett auswertbaren Datensätze wurden als gut kontrastiert bewertet, 11 als ausreichend. Die Bewertung erfolgte dabei rein subjektiv. Objektiv konnte dieser Eindruck durch die signifikant höheren Unterschiede der Signalintensität zwischen LV-Cavum und normalem Myokard bestätigt werden ( $71,2$  HU bei gutem vs.  $42,1$  HU bei ausreichendem Kontrast).

### **KM-Volumen**

Alle Patienten erhielten den gleichen Kontrastmittelbolus von 150ml Iopromid™ (350mg/ml). Verglichen mit Untersuchungsprotokollen, bei denen zu rein volumetrischen Zwecken die MSCT-Untersuchungen direkt nach KM-Applikation indiziert wurden, ist dies ein relativ großes Volumen. In den meisten vergleichbaren Studien wurde Patienten zwischen 45 und 100ml KM ähnlichen Iodgehaltes (320 bis 350 mg I/ml) verabreicht [3, 24, 71, 85]. Nur in wenigen Studienprotokollen wurden ähnlich hohe Mengen KM wie in der vorliegenden Studie appliziert (150ml) [31, 75]. Der relativ hoch angesetzte KM-Bolus von 150ml wurde vor Studienbeginn festgesetzt, da der cavitäre Kontrast in der Latenzzeit von 7 Minuten durch die KM-Umverteilung in andere Kompartimente stetig abnimmt. Bei Patienten nach Reperfusion von Myokardinfarkten bestimmten Nieman et al. den Kontrastunterschied zwischen LV-Cavum und normalem Myokard sowohl direkt nach Applikation von max. 75ml KM (Iodixanol; 320mg I/ml) als auch nach 7 Minuten. Der Kontrastunterschied verringerte sich in der Latenzzeit von 211 HU auf 23 HU nach 7 Minuten, was einer Abnahme von fast 90% entspricht. Dies verdeutlicht die hohe Kinetik der iodierten KM und spricht für die Notwendigkeit des vergleichsweise großen KM-Bolus im vorliegenden Studienprotokoll.

Wie oben beschrieben, resultierte der standardisiert verabreichte KM-Bolus von 150ml nicht in allen Datensätzen in einer gleich guten Kontrastqualität zwischen Cavum und gesundem Myokard. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied (ungepaarter t-Test; je  $p < 0,05$ ) hinsichtlich der Subgruppen mit guter (2) und ausreichender (1) Kontrastqualität sowohl bezüglich Körpergewicht als auch BMI und damit der applizierten Kontrastmittelmenge pro kg Körpergewicht. So wurde der Subgruppe mit gutem Kontrast durchschnittlich 23,1% mehr KM pro kg Körpergewicht verabreicht als der Subgruppe mit ausreichendem Kontrast. Dies ist erwartungsgemäß, da das Verteilungsvolumen des Kontrastmittels bei zunehmendem Gewicht des Patienten steigt. Pro Zeiteinheit wird dem zirkulierenden Blutvolumen mehr KM entzogen und steht nicht mehr zur Kontrastierung des Cavums zur Verfügung.

In Folgestudien könnte daher ein gewichtsadaptierter Bolus verabreicht werden, um dieses Problem zu umgehen. Dieses Vorgehen wurde auch bei mehreren Vollkontrast-Studien angewandt [31, 75]. Bei Niedrigkontrast-Datensätzen könnte der präzisen Einstellung des Bolus aufgrund des limitierten cavitären Kontrastes allerdings besondere Bedeutung zukommen. Da der Subgruppe mit gutem Kontrast in der vorliegenden Studie durchschnittlich 2,2ml/kgKG verabreicht wurde, wären 2ml/kgKG ein sinnvoll angesetztes Volumen pro kg, das möglicherweise einen ausreichenden Kontrast bei nahezu allen Patienten gewährleisten könnte. Dies gilt es prospektiv zu **evaluieren**.

## 4.2 Volumetrie

### 4.2.1 Semiautomatische Volumetrie

Bei jedem der 24 semiautomatisch ausgewerteten Datensätze war eine Korrektur der Mitralklappenebene in End-Diastole notwendig. Überdies musste in allen Fällen die automatische Erkennung der Endo- und Epikardlinie, wenn auch zum Teil in geringem Ausmaß, korrigiert werden. Dies steht im extremen Gegensatz zu den Erfahrungen von Fuchs et al., die im Rahmen einer Vollkontrast-Studie und entsprechend besserem linksventrikulären Kontrast u. a. die LV-Volumina bei 53 Patienten nach Myokardinfarkt semiautomatisch aus MSCT-Datensätzen ermittelten [24]. Diese Arbeitsgruppe konstatierte eine optimale Planimetrie von Endo- und Epikard bei 90% der MSCT-Datensätze. Hier schienen keine weiteren Korrekturen notwendig. Dies verdeutlicht den Mehraufwand, der aus den reduzierten Kontrastverhältnissen resultiert. Dass sich die notwendigen Anpassungen in der semiautomatischen Planimetrie wenig auf die Befundungszeit auswirken (s.o.), ergibt sich aus der einfachen Handhabung des Programms Syngo.Via bei Korrekturmaßnahmen, das die Beseitigung von Fehlern in mehreren Ebenen durch nur einen einzigen Mausklick erlaubt (s. Abb. 7).

**Kommentar [co1]:** Hier musst Du aufpassen und Dich vorbereiten auf das Rigorosum: Du schreibst oben „prospektive“ Studie und dann geben wir allen den gleichen Bolus. Können wir am Telefon besprechen.

#### 4.2.2 LV-MM

Unabhängig von der Art der MSCT-basierten Volumetrie, manuell oder semiautomatisch, zeigten die Ergebnisse eine hohe Übereinstimmung mit dem Referenzstandard. Die semiautomatische Messung ergab ein, wenn auch nicht signifikant, kleineres Bias als die manuelle Auswertung (2,9 vs. 7g). Beide Auswertungen zeigten zudem ein sehr enges Konfidenzintervall für das Bias, wobei sich wiederum die semiautomatische Auswertung leicht überlegen darstellte (-8,4 bis 2,6g vs. 1,6; 12,5g). Verglichen mit Vollkontrast-Studien ist das Bias der manuellen Auswertung als gleichwertig, das Bias der semiautomatischen Auswertung sogar als überdurchschnittlich gut zu bewerten (-6g; 35,6g; 6g; 11,9g) [3, 24, 62, 71]. Lediglich Guo et al. [31] ermittelten bei 51 präoperativen Patienten mit Mitralinsuffizienz ein noch kleineres Bias zwischen den Modalitäten von -0,8g. Alle genannten Vollkontrast-Studien verwendeten dabei ein MSCT-Gerät mit 64 Zeilen und werteten die LV-Parameter ausschließlich semiautomatisch aus.

Unsere Bland-Altman-Analyse zeigte neben dem geringen Bias sowohl bei der semiautomatischen als auch der manuellen Auswertung akzeptable Limits-of-Agreement (-23; 28,9g und -18,8; 32,7g), die vergleichbar mit den Ergebnissen obengenannter Vollkontrast-Studien sind (-45; 33g [24], -2,7; 74g [3], -15; 27g [71], -17,2; 41,1 [62]). Dennoch erscheinen 95%-Limits-of-Agreement von ca. 15% um das Bias herum relativ hoch. Bleibt das Ziel der Untersuchung allerdings das %LE muss bedacht werden, dass die linksventrikuläre Muskelmasse als Divisor in der Berechnung des %LE bei einem Fehler von 10% das Endergebnis nur um 1% verfälscht, geht man beispielsweise von einem Fibroseanteil von 10% der LV-MM aus (in der Studienpopulation im Mittel  $5 \pm 4,6$  %LE). Sollten die unter 4.1. erwähnten, von Chan et al. vorgeschlagenen 10%-Schritte (des %LE) zur Risikostratifizierung klinische Akzeptanz finden und folglich in künftigen Leitlinien berücksichtigt werden, wären solche Fehler nur in Grenzfällen oder in Fällen mit sehr großem Fibroseanteil relevant bzw. die Ausnahme.

Trotz guter Übereinstimmung der manuellen Volumetrie mit den Daten der CMR wies der gepaarte t-Test einen signifikanten Unterschied zwischen den Modalitäten hinsichtlich der LV-MM nach ( $p=0,02$ ), während bei der semiautomatischen Auswertung kein systematischer Fehler festgestellt wurde ( $p=0,28$ ). Retrospektiv konnten drei Messreihen besonders kleiner Patientenherzen (i.S. der LV-MM) identifiziert werden, die hierfür ursächlich sind (Abb. 15). Nach Ausschluss dieser drei Datenreihen zeigte der gepaarte t-Test keinen systematischen Fehler mehr an ( $p=0,1$ ) und das Bias halbierte sich auf  $3,6 \pm 9,7$ g. Eine mögliche Begründung hierfür liegt darin, dass sich die Konturierung besonders der Herzen mit vergleichsweise geringer Muskelmasse bei gleicher räumlicher Auflösung der MSCT schwieriger darstellt. Fehler bei der Planimetrie wirken sich bei diesen Herzen auf die gemessene Muskelmasse prozentual deutlicher aus. Dass dieses Problem bei der semiautomatischen

Messung nicht auftrat, könnte andererseits an der gegenüber dem menschlichen Auge überlegenen Genauigkeit der Software-basierten Konturierung liegen [41]. Angesichts der eher kleinen Studienpopulation müssten diese Annahmen allerdings in größer angelegten Studien validiert werden.

### **Subgruppen**

Bei der semiautomatischen Auswertung zeigte die Subgruppe mit gutem Kontrast eine erwartungsgemäß bessere Übereinstimmung mit der CMR als die Subgruppe mit ausreichendem Kontrast. Die Subgruppe mit gutem Kontrast zeigte ein minimales Bias (0,2g) und sehr enge Limits-of-Agreement (-18,5, 19g). Diese exzellenten Werte unterstreichen den Stellenwert einer optimalen cavitären Kontrastierung, wie sie über den oben genannten Ansatz erreicht werden könnte (KM-Bolus-Optimierung).

Die Subgruppen der manuellen Auswertung lieferten ein zunächst paradoxes Bild: Die Subgruppe mit gutem Kontrast ergab sowohl ein deutlich höheres Bias (12,3 vs. 0,6g) als auch extrem Breite Limits-of-Agreement (-16,1; 40,7g vs. -14,7; 16g bei ausreichendem Kontrast). Bei näherer Betrachtung des Bland-Altman-Diagrammes (Abb. 17A) fällt allerdings auf, dass diejenigen drei Messreihen, die für den systematischen Fehler in der Gesamtbetrachtung der manuellen Auswertung verantwortlich sind (Abb. 15), Teil der Subgruppe mit gutem Kontrast sind. Die oben diskutierte Ursache könnte sich zufällig auf die Subgruppe mit gutem Kontrast konzentriert haben. Das Paradox wäre folglich der eher kleinen Studienpopulation zuzuschreiben, die solche Fehler begünstigt. Dennoch ist festzustellen, dass die semiautomatische Auswertung auch in diesem Fall besser und berechenbarer war als die manuelle.

### **Reproduzierbarkeit**

Neben der guten Übereinstimmung mit der CMR zeigten sowohl die manuelle als auch die semiautomatische Auswertung eine exzellente Reproduzierbarkeit i. S. der Intra- und Interbeobachter-Variabilität bei einem Bias von jeweils unter 1g und einer Intraklassen-Korrelation von  $R=0,99$ . Die Variationskoeffizienten der Interbeobachter-Variabilität (semiautomatisch: 5,8%; manuell: 7,6%) zeigten sich gegenüber der Vollkontrast-Studie von Guo et al. [31] sogar als überlegen (10,9%). Selbst im Vergleich mit der Interbeobachtervariabilität der CMR als Referenzstandard zeigt sich die semiautomatische Auswertung als gleichwertig (5,8%) [38]. Es kann also konstatiert werden, dass die Reproduzierbarkeit der gemessenen LV-MM nicht durch den niedrigen cavitären Kontrast beeinträchtigt wird.



#### **4.2.3 LV-EDV, LV-ESV, LV-SV, LV-EF**

Die hinsichtlich der linksventrikulären volumetrischen Parameter LV-EDV, LV-ESV, LV-SV und LV-EF vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass die Niedrig-Kontrast-Datensätze über die LV-MM hinaus zur reliablen Bestimmung der kompletten linksventrikulären Funktion genutzt werden können.

Der gepaarte t-Test ergab für keinen der Parameter einen systematischen Fehler im Vergleich zur CMR (jeweils  $p > 0,05$ ) - weder für die semiautomatische noch die manuelle Auswertung. Überdies zeigten die zugehörigen Bland-Altman-Diagramme auch visuell keine Auffälligkeiten in dieser Hinsicht (vgl. Abb. 13, 15, 17, 19). Beide Arten der Auswertung zeigten im Vergleich zur CMR jeweils niedrige Bias und akzeptable Limits-of-Agreement, die sich in ihrer Größenordnung jeweils als vergleichbar mit Vollkontrast-Studien erwiesen [3, 24, 31, 62, 71, 85].

Das Bias der LV-ESV zeigte im Mittel sowohl für die semiautomatische als auch die manuelle Auswertung eine - wenn auch nicht signifikante - Unterschätzung des Parameters an. Diese systematische Unterschätzung der LV-ESV ist dahingegen bemerkenswert, als dass Studien, die MSCT-Geräte früherer Generation (4- bzw. 16-Zeiler) verwendeten, die LV-ESV nahezu immer signifikant überschätzten [17, 21, 33, 47, 64, 72]. Dies wird vornehmlich der begrenzten zeitlichen Auflösung der jeweils im Einsatz befindlichen MSCT-Geräte zugeschrieben (bis 250ms bei 4-Zeilen-MSCT), die deutlich unter derjenigen der CMR liegt (ca. 50ms). Diese führte häufig zu einer Fehleinschätzung des optimalen Messzeitpunktes der LV-ESV, da die Endsystole auf ein besonders enges Zeitfenster begrenzt ist (ca. 20-50ms) [17]. Eine Messung des LV-ESV leicht abseits des Zeitfensters führt dabei zu deutlich größeren Messergebnissen. Die sogar leichte Unterschätzung der LV-ESV in der vorliegenden Studie zeigt, dass dieses Problem durch die neuere Generation der 64-Zeilen-MSCT mit ihrer deutlich höheren zeitlichen Auflösung (ca. 150ms) besser beherrscht wird [6]. Diese Annahme sieht sich durch Beobachtungen einiger Vollkontrast-Studien bestätigt, die mittels 64-Zeilen-MSCT durchgeführt wurden [3, 62, 71].

Neben der LV-MM zeigten die Parameter LV-EDV, LV-ESV, LV-SV und LV-EF ebenfalls eine exzellente Reproduzierbarkeit i. S. der Intra- und Interbeobachter-Variabilität. Diese zeigten kleine Bias und eine sehr gute Intra-Klassen-Korrelation von jeweils  $\geq 0,9$ . Damit sind die Ergebnisse als vergleichbar mit denjenigen aus vorangegangenen Vollkontrast-Studien zu werten [24, 31].

#### **4.2.4 Fehlerquellen der Volumetrie**

##### **Basale und apikale Schicht**

Eine mögliche Fehlerquelle sowohl hinsichtlich der semiautomatischen als auch der manuellen Auswertung findet sich in der Wahl der „basalsten“ und ferner auch der „apikalsten“ Schicht, die zur Messung der linksventrikulären Volumina einbezogen werden (vgl. Abb. 7). Zwar waren beide

Schichten vor Studienbeginn klar definiert (s. 2.2.1), dennoch erwies sich besonders die Bestimmung der „basalsten“ Schicht zum Teil als schwierig. Hinzu kommt, dass ein Fehler von wenigen Millimetern in diesem Bereich deutliche Auswirkung auf die zu messenden Volumina hat. Karamitsos et al. [38] konstatierten in einer Studie an CMR-Datensätzen gesunder Probanden, dass die In- bzw. Exklusion einer einzelnen Schicht in der Endsystole das gemessene LV-ESV um bis zu  $10.2 \pm 5.1$  ml verändern kann. Dieses Beispiel verdeutlicht die Tragweite der richtigen Auswahl insbesondere der basalen linksventrikulären Schicht. Insbesondere da auch in der vorliegenden Studie die „basalste“ Schicht in der semiautomatischen Auswertung regelhaft korrigiert werden musste (in neun von 24 Fällen der Endsystole; zu 100% in der Enddiastole).

#### **Papillarmuskulatur**

Die Papillarmuskulatur wurde konsequent dem LV-Cavum zugerechnet [14, 24, 30, 31, 62]. Dies verfälscht in gewissem Maße sowohl die Messung der LV-EDV als auch LV-ESV, da diese per definitionem nur den mit Blut gefüllten Raum bezeichnen. Überdies wird die LV-MM unterschätzt. Akram et al. [3] konnten allerdings nachweisen, dass der Unterschied bei In- bzw. Exklusion der Papillarmuskulatur vom Cavum nur minimal ist. Darüber hinaus erhöht die Exklusion sowohl die Intra- als auch Interbeobachter-Variabilität, weshalb die Inklusion zur Zeit dem klinischen Standard entspricht [3].

#### **Atemmanöver**

Während bei der CMR die Bildacquisition in maximaler Expiration stattfindet, wird die kardiale MSCT unter Inspiration durchgeführt. Dies vermindert den intrathorakalen Druck und erhöht dadurch den venösen Rückstrom zum Herzen. Hierdurch werden sowohl die LV-ESV als auch die LV-EDV und in der Folge auch das LV-SV und die LV-EF verändert [62].

### **4.3 Bildartefakte**

#### **Cavum vs. Late-Enhancement**

Neben den unter 4.1 beschriebenen signifikanten SI-Unterschieden zwischen LV-Cavum und normalem Myokard sowie zwischen normalem und fibrotisch verändertem Myokard ergab sich ein signifikanter Unterschied der Signalintensität zwischen LV-Cavum und myokardialer Fibrose (durchschnittlich 30,2HU; gepaarter t-Test:  $p < 0,001$ ). Zunächst scheint dies unbedeutend, da Cavum und myokardiale Fibrose für gewöhnlich durch das Endokard räumlich voneinander getrennt sind. Zudem ist die myokardiale Fibrose bei der HCM eher mittständig als subendokardial (häufig bei

Myokardinfarkten) ausgeprägt [10, 44]. Trotzdem erwies sich die Diskriminierung zwischen LV-Cavum und myokardialer Fibrose während der Bildauswertung z.T. als schwierig.

Abbildung 27 zeigt das Beispiel eines besonders großen apikal gelegenen fibrotischen Areals, das durch seine Ausdehnung sehr nahe an die Endokardlinie herantritt. Diese ist darüber hinaus durch die inserierende Papillarmuskulatur schwer zu identifizieren. Die kurze Achse allein betrachtet (Abb. 27A) lässt zentral ein von Papillarmuskulatur umgebenes Lumen vermuten. Erst bei gleichzeitiger Betrachtung des Zweikammerblicks (Abb. 27B) lässt sich diese Vermutung entkräften. Es besteht keine Verbindung zwischen dem LV-Cavum und dem apikalen, hyperintensiven Areal. Dies wird zudem durch den nur bei optimaler Fensterung sichtbaren Kontrastunterschied zwischen LV-Cavum und der myokardialen Fibrose bestätigt. Retrospektiv konnte diese Einschätzung durch Abgleich mit der korrelierenden Schicht des entsprechenden MRT-Datensatz validiert werden (Abb. 27C). Dieses Beispiel unterstreicht die Notwendigkeit der simultanen Betrachtung der Datensätze in mehreren Ebenen und die Wichtigkeit selbst geringer Signalintensitätsunterschiede bei der Bewertung von Niedrig-Kontrast-Datensätzen.

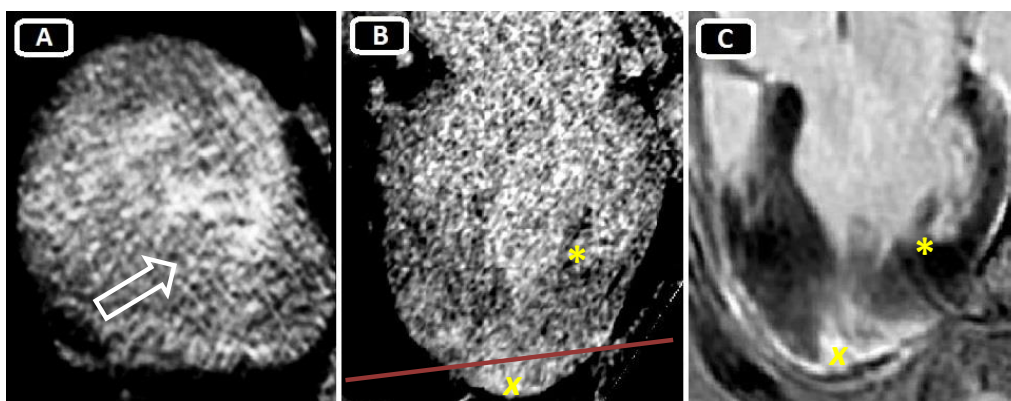


Abb. 27: **Diskriminierung zwischen LV-Cavum und apikaler Fibrose**; A: Kurze Achse einer im apikalen Drittel gelegenen Schicht, der Pfeil deutet auf ein fibrotisches Areal; B: Zugehöriger Zweikammerblick, die rote Linie kennzeichnet die Schnittebene der kurzen Achse A; C: Darstellung des gleichen Zweikammerblickes in der CMR; \* markiert jeweils einen inserierenden Papillarmuskel, x jeweils die apikale Fibrose

#### **Myokardiales Late-Enhancement anderer Ursache**

Darüber hinaus können weitere Phänomene ein HCM-assoziiertes LE vortäuschen. Hierzu gehören myokardiale Narben anderer Ursache (s. 1.2.3.1). Am häufigsten sind hierbei postischämische Narben nach Myokardinfarkt [44]. Diese sind allerdings meist direkt subendokardial (nicht transmural) gelegen und nicht mittständig, wie oben beschrieben. Im vorliegenden Studienprotokoll war ein Auftreten von postischämischen Narben allerdings unwahrscheinlich, da Patienten mit bekannter KHK oder stattgehabtem Myokardinfarkt vor Studienbeginn ausgeschlossen wurden.

### Recessus und Krypten

Überdies können auch Recessus in dem myokardialen Trabekelgeflecht z.T. schwer vom LE zu differenzieren sein. Die Abbildungen 28A und B zeigen solche Recessus in einer kurzen Achse eines MSCT-Datensatzes und dem zugehörigen Schnitt aus der CMR-Aufnahme, die durch ihre eher subendokardiale Lage bei schlechten Kontrastverhältnissen leicht zu Fehlinterpretationen führen können. Ein ähnliches Phänomen stellen die möglicherweise für die HCM spezifischen myokardialen Krypten dar [51]. Diese zeigen sich als schmale, häufig sehr tief ins Myokard reichende Invaginationen (Abb. 28C), die blutgefüllt sind und sich folglich als isodens zum LV-Cavum darstellen. In beiden Fällen muss die Kommunikation der Hyperdensität mit dem LV-Cavum nachgewiesen werden, bevor ein LE ausgeschlossen werden kann. Andererseits weist eine fehlende Kommunikation auf ein LE hin.

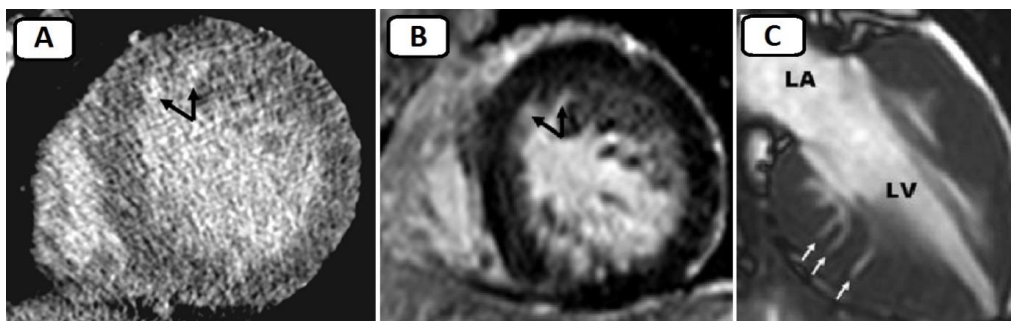


Abb. 28: **Subendokardiale Recessus und Krypten in der MSCT und CMR**; A: Kurze Achse eines HCM-Datensatzes, die Pfeile deuten auf zwei subendokardiale Recessus, die mit dem Cavum zu kommunizieren; B: Die zugehörige kurze Achse aus dem CMR-Datensatz bestätigt diese Annahme; C: Die Pfeile deuten auf drei Krypten, die sich durch tiefe, enge Invaginationen in das Myokard darstellen, modifiziert aus: Maron et al. 2012 [51]

### Metallimplantate

Ferromagnetische Implantate wie ICDs stellen zwar keine Kontraindikation der CT dar, dennoch können diese zu nicht unerheblichen Bildartefakten führen. Nach Rekonstruktion der Schnittbilder treten häufig sternförmige Artefakte um die Metallobjekte herum auf. Abbildung 29 zeigt die ausgewählte kurze Achse eines Patienten, der einen Herzstillstand überlebte („Aborted-Sudden-Cardiac-Death“) und mit einem implantierbaren Defibrillator (ICD) versorgt wurde. Das Artefakt betrifft nahezu die Hälfte des linken Ventrikels. Der zugehörige Datensatz ist wegen des fehlenden cavitären Kontrastes von den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen worden. Allerdings hätten die durch den ICD hervorgerufenen Artefakte eine reliable Volumetrie deutlich erschwert oder unmöglich gemacht. Die Annahme, dass die MSCT bei Patienten mit Metallimplantaten immer eine sichere Alternative zur CMR darstellt, muss in dieser Hinsicht teilweise relativiert werden, wenn auch

bei dem zweiten Patienten mit zwischenzeitlich implantierten ICD (s. 3.1) keine derartigen Artefakte auftraten und eine Volumetrie bei diesem problemlos möglich war.

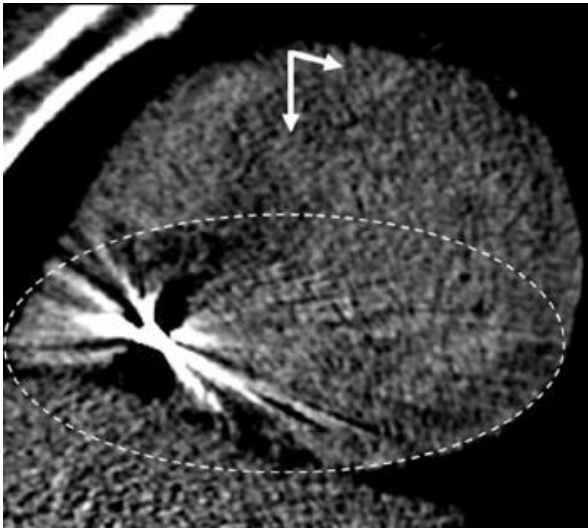


Abb. 29: **Metallartefakt durch ICD**; Das Artefakt breitet sich radiär über die kurze Achse aus; Der Doppelpfeil deutet auf jeweils mittständige Fibroseareale; Die kurze Achse ist ein Beispiel für fehlenden cavitären Kontrast, der keine Planimetrie ermöglicht

#### **4.4 Zeitaufwand**

##### **Niedrig-Kontrast vs. Vollkontrast**

Die manuelle Rekonstruktion und Volumetrie der MSCT-Datensätze inklusive der notwendigen kurzen Herzachsen (vgl. Abb. 6), der Planimetrie in den verschiedenen Schichten und Berechnung der Volumina dauerte durchschnittlich 17 Minuten. Erfahrungsberichte vorangegangener Studien bei vollem Kontrast gaben eine geringere Bearbeitungszeit an (10 bis 15 Minuten) [31, 75]. Die geringfügig kürzere Bearbeitungszeit in den sog. Vollkontrast-Studien ist vermutlich auf die einfachere Konturierung des Endokards bei höherem cavitären Kontrast zurückzuführen.

##### **Manuell vs. Semiautomatisch**

Bedingt durch die häufig notwendige manuelle Korrektur der Mitralklappenebene (v.a. in End-Diastole) und den Korrekturen der Endokardkonturierung wurden durchschnittlich 5 Minuten für die semiautomatische Auswertung der MSCT-Datensätze benötigt. Die manuelle Auswertung war hingegen mit 17 Minuten deutlich zeitaufwendiger. Die Zeitersparnis durch die semiautomatische Messung lag folglich (trotz der nötigen Korrekturen) bei 12 Minuten. Dies wird durch die automatisierte Planimetrie des Computerprogrammes ermöglicht, die den größten Teil des Zeitaufwandes der manuellen Auswertung fordert. Darüber hinaus entfällt die Zeit, die bei der manuellen Auswertung auf die Berechnung der Volumina aus den einzelnen Schichten entfällt, da alle LV-Parameter in der Syngo.Via automatisch bereitgestellt werden. Die semiautomatische Volumetrie ist daher - in der Annahme gleichwertiger Ergebnisse - im klinischen Alltag zu favorisieren.

##### **LE-CMR vs. LE-MSCT**

Die Untersuchungszeit per se wurde weder bei der MSCT noch bei der CMR regelhaft gemessen. Erfahrungsgemäß wird ein MSCT-Gerät inklusive der Patientenvorbereitung und Durchführung des LE-Protokolls ca. 20 Minuten belegt. Ein CMR-Gerät wird dagegen mehr als die doppelte Zeit, bedingt durch deutlich längere Scanzeiten, beansprucht. Bei Bindung des gleichen Personals und Belegung der Räumlichkeiten zeigt die MSCT also durchaus auch wirtschaftliche Vorteile. Überdies ist die kürzere Untersuchungszeit bei der MSCT als weniger belastend für den einzelnen Patienten anzusehen.

## 5 Limitationen

Die wichtigste Limitation der vorliegenden Studie ist ihre eher kleine Studienpopulation von 26 Patienten. Zwar erlaubt sie generelle Aussagen über die Durchführbarkeit einer LV-Volumetrie mittels Niedrig-Kontrast-MSCT-Datensätzen. Dennoch müssen die vorliegenden Ergebnisse durch größer angelegte Folgestudien erst validiert werden.

Darüber hinaus war die Zeitspanne zwischen den Untersuchungen mit maximal 350 Tagen zum Teil sehr lang. HCM-Patienten können in einer solchen Zeitspanne eine messbare Progredienz ihrer Erkrankung erfahren, die eine Vergleichbarkeit der zu messenden Volumina erschwert.

Aufgrund einer gänzlich fehlenden linksventrikulären Kontrastierung war die MSCT-basierte Bestimmung der LV-MM und damit der %LE bei 8% der Patientenpopulation nicht möglich. In größeren prospektiven Studien und unter Anwendung des hier untersuchten Scan-Protokolls würde folglich fast jeder zehnte Patient den Risiken (s.u.) der Untersuchung unnötig ausgesetzt werden. Das Ziel aufbauender Untersuchungen muss sein, die Misserfolgsrate durch Verbesserung des Untersuchungsprotokolls zu erreichen. Gemäß den vorliegenden Daten müsste die Anpassung des KM-Volumens an den Patientenhabitus sowohl die durchschnittliche Bildqualität als auch die Misserfolgsrate reduzieren.

### Nebenwirkungen der KM-verstärkten MSCT

Die KM-verstärkte MSCT erfordert neben der assoziierten Röntgenstrahlenexposition die Applikation von iodiertem KM, was mit der Gefahr von zum Teil schweren Nebenwirkungen einhergeht.

Durch die hohe Menge an Iod, die den Patienten über das KM verabreicht wird, kann eine Schilddrüsenüberfunktion bis hin zur thyreotoxischen Krise ausgelöst werden. Trotz guter Beherrschbarkeit mit Perchlorat (Irenat®) muss ihr Einsatz auch bei Patienten mit latenter Hyperthyreose gut abgewogen werden [43].

Darüber hinaus ist die KM-induzierte Nephropathie (CIN) eine wichtige Nebenwirkung der iodierten KM, die mit einer Inzidenz von bis zu 6,4% relativ häufig ist [56]. Bei Patienten mit bereits bestehender Niereninsuffizienz, hohem Alter und Diabetes ist das CIN-Risiko allerdings ungleich höher. Daher sollte bei diesen Patienten möglichst von der Untersuchung abgesehen werden.

Allergische Reaktionen auf iodierte KM können bis zum anaphylaktischen Schock beim Patienten ausweiten [73]. Diese Nebenwirkung ist sehr selten ( $\leq 0,01\%$ ) [35, 84], kann allerdings bis zum Tod des Patienten führen. Bei bekannten allergischen Reaktionen gegen iodhaltige KM ist eine Anwendung sehr genau zu überdenken bzw. sind präventive Maßnahmen zur Risikoreduzierung zu ergreifen.

## Röntgenexposition

Als klassisches Röntgendiagnosticum zeigt auch die MSCT die Gefahr von Strahlenschäden. Die mittlere effektive Dosis unter MSCT lag bei  $2,7 \pm 0,5$  mSv und zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern ( $p=0,64$ ). Damit lag die effektive Dosis deutlich unter dem Wert vergleichbarer Studien (bis zu 20mSv) [6, 24, 61], die ebenfalls 64-Zeilen MSCT-Geräte anwendeten. Dies konnte durch den Einsatz der voll automatisierten Dosis-Management Systeme (s. 2.2) und die genaue Einstellung des Aufnahmebereiches erreicht werden. Allerdings entsprechen 2,7mSv in etwa der 27-fachen Dosis eines Röntgen-Thorax in 2 Ebenen (ca. 0,1mSv) und sind folglich keine zu vernachlässigende Größenordnung. Einstein et al. schätzen das attributable Lebenszeitrisiko einer MSCT-basierten nichtinvasiven Koronarangiographie für eine Krebserkrankung auf  $\frac{1}{143}$  für eine 20jährige Frau und auf  $\frac{1}{3261}$  für einen 80jährigen Mann [18].

Die Abhängigkeit des attributablen Risikos von Alter und Geschlecht der Patienten zeigt, dass der Einsatz der MSCT möglichst auf Patienten beschränkt werden sollte, die die Konsequenzen der Strahlung aufgrund ihres Alters (und Berücksichtigung des Geschlechts) wahrscheinlich nicht mehr erleben werden. Die ständig weiterentwickelten Dosis-Management-Systeme sind überdies ein geeignetes Mittel das Risiko noch weiter zu begrenzen. Trotzdem sollte bei fehlender Kontraindikation stets die als unbedenklich geltende CMR angewandt werden.



## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Der Anteil myokardialer Fibrose an der linksventrikulären Muskelmasse (%LE) stellt bei HCM-Patienten eine mögliche Verbesserung der Risikostratifizierung hinsichtlich der variablen Komplikationen der Erkrankung dar und übersteigt den Vorhersagewert einer reinen Bestimmung der Fibrosemasse über das kardiale Late-Enhancement (LE). Die zur Bestimmung des %LE nötige Durchführung einer Volumetrie des linken Ventrikels kann bei bestehenden Kontraindikationen für die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) teilweise auch mittels Mehrschicht-Computertomographie (MSCT) vorgenommen werden, wenn auch mit deutlichen Einschränkungen hinsichtlich der Bildqualität. Auch die Darstellung myokardialer Fibrose mittels LE-MSCT, als Alternative zum Referenzstandard der CMR in Late-Gadolinium-Enhancement Technik (LGE-CMR), ist in den vergangenen Jahren uns und anderen Arbeitsgruppen gelungen. Das Protokoll einer LE-MSCT fordert allerdings eine Latenzzeit von mindestens 7 Minuten, um die Darstellung von Fibrosearealen zu ermöglichen. Nach 7 Minuten ist der cavitäre Kontrast, der für die kardiale Volumetrie notwendig ist, stark eingeschränkt. Die vorliegende Studie beschäftigt sich erstmals mit der Fragestellung, ob aus den Datensätzen einer LE-MSCT (7 Minuten nach KM-Applikation) die gleichzeitige Bestimmung der linksventrikulär-volumetrischen Parameter trotz niedrigen cavitären Kontrastes möglich ist. Hierzu wurde zwischen 2011 und 2013 bei 26 Patienten mit neu diagnostizierter HCM sowohl eine LE-MSCT als auch eine LGE-CMR als Referenzstandard durchgeführt. In der anschließenden Auswertung wurde bei den MSCT-Datensätzen zwischen manueller und computergestützter (semiautomatischer) Auswertung unterschieden.

Die wichtigste Erkenntnis der vorliegenden Studie liegt darin, dass linksventrikulär-volumetrische Bestimmungen in über 90% der Fälle auf dem Boden von Niedrig-Kontrast-Datensätzen möglich sind. Zwar ist die Bildqualität sowohl subjektiv als auch objektiv (i. S. der Kontrastunterschiede in HU, der CNR und SNR) im Vergleich zu CT-Datensätzen mit Vollkontrast (klassische CT-Angiographien) und der CMR deutlich schwächer. Dennoch zeigt die vorliegende Studie, dass die Ergebnisse der Volumetrie hinsichtlich aller relevanten Parameter sehr wohl mit denen letzterer verglichen werden können. Insbesondere weist die gemessene linksventrikuläre Muskelmasse (LV-MM) als primäres Ziel der hier analysierten kardialen Volumetrie eine sehr hohe Übereinstimmung mit der CMR als Referenzstandard auf. Überdies offenbaren die Ergebnisse eine sehr gute Reproduzierbarkeit bei exzellenter Intra- und Interbeobachter-Variabilität.

Obwohl die Ergebnisse der manuellen gegenüber der semiautomatischen Auswertung von vergleichbarer Güte waren, zeigte sich die semiautomatische Software-basierte Auswertung als insgesamt verlässlicher und hinsichtlich der LV-MM auch genauer. Darüber hinaus konnte die semiautomatische Auswertung mit einer deutlichen Zeitersparnis von über 50% im Vergleich zur

manuellen Auswertung überzeugen. In der Summe ist die semiautomatische Auswertung auch im Falle von Niedrig-Kontrast-Datensätzen zu favorisieren.

Eine weitere Verbesserung des Untersuchungsprotokolls ist dennoch wünschenswert. Eine Optimierung der durchschnittlichen Bildqualität könnte die Güte der Ergebnisse noch weiter erhöhen. Dazu sollte die applizierte Menge des KM konsequent auf das jeweilige Patientengewicht abgestimmt werden. Überdies unterliegt auch die Röntgendiagnostik dem ständigen Fortschritt. MSCT-Geräte mit bis zu 320-Zeilen sowie Dual-Source-Geräte versprechen eine noch höhere zeitliche Auflösung (bis 75ms) [46], die nahe an die Leistung der CMR reicht. Der Einsatz dieser Geräte könnte unter Berücksichtigung des jetzt vorgeschlagenen Studienprotokolls die Rate von Datensätzen mit gänzlich fehlendem Kontrast weiter senken. Die Qualität der Ergebnisse würde dabei durch die weiterreichende Verhinderung von Artefakten erhöht.

Trotz der guten Ergebnisse kann die LV-Volumetrie aus LE-MSCT-Datensätzen aufgrund der im Vergleich zur CMR deutlich unterlegenen Bildqualität, CNR und SNR nur als zweite Wahl gehandelt werden. Darüber hinaus sind die mit der MSCT assoziierten Risiken v.a. durch die Strahlenbelastung und das iodierter KM nicht zu vernachlässigende Nebenwirkungen, die bei der CMR entfallen. Bei sorgfältigem Umgang und Weiterentwicklung des Studienprotokolls zur maximalen Reduktion der Strahlenbelastung und des KM-Verbrauches könnte die neue Methode besonders bei älteren HCM-Patienten eine sinnvolle Alternative darstellen, falls Kontraindikationen für die CMR bestehen. Diese stellt allerdings nach wie vor den Goldstandard dar.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

%LE	Fibroseanteil in Prozent der linksventrikulären Muskelmasse
Abb.	Abbildung
AV-Klappe	Atrioventrikular-Klappe
CMR	Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie
CNR	Contrast-to-Noise-Ratio
CT	Computer Tomographie
CTDI	Computed-Tomography-Dose-Index
DLP	Dosis-Längen-Produkt
EZR	Extrazellulärraum
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HU	Hounsfield Units
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
KOF	Körperoberfläche
LE	Late-Enhancement
LE-MSCT	Late-Enhancement Mehrschicht-Computertomographie
LGE	Late-Gadolinium-Enhancement
LGE-CMR	Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie in Late-Gadolinium-Enhancement Technik
LOA	Grenzen der Übereinstimmung (Limits-of-Agreement)
LV-EDV	Enddiastolisches linksventrikuläres Volumen
LV-EF	Linksventrikulären Ejektionsfraktion
LV-ESV	Endsystolisches linksventrikuläres Volumen
LV-MM	Linksventrikuläre Muskelmasse
LV-OT	Linksventrikulären Ausflusstrakt

LV-OTO	Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (Left-Ventricular-Outflow-Tract-Obstruction)
LV-SV	Linksventrikuläres Schlagvolumen
MPR	Multiplanare Rekonstruktion
MSCT	Mehrschicht-Computertomographie
MW	Mittelwert
s.	Siehe
s.o.	Siehe oben
s.u.	Siehe unten
SCD	Plötzlicher Herztod (Sudden Cardiac Death)
SD	Standardabweichung
SI	Signalintensität
SNR	Signal-to-Noise-Ratio
Tab.	Tabelle
vgl.	Vergleiche

## 8 Literaturverzeichnis

1. Adabag, A. S., Maron, B. J., Appelbaum, E., Harrigan, C. J., Buross, J. L., Gibson, C. M., et al. (2008): Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*, 51(14), 1369–1374.
2. Adams, D. F., Hessel, S. J., Judy, P. F., Stein, J. A., & Abrams, H. L. (1976): Computed tomography of the normal and infarcted myocardium. *AJR Am J Roentgenol*, 126(4), 786–791.
3. Akram, K., Anderson, H. D., & Voros, S. (2009): Quantification of left ventricular parameters obtained by automated software for 64-slice multidetector computed tomography and comparison with magnetic resonance imaging. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 32(6), 1154–1160.
4. Alpendurada, F., & Pennell, D. J. (2008): Late gadolinium enhancement in cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*, 24(6), 613–615.
5. Annuar, B. R., Liew, C. K., Chin, S. P., Ong, T. K., Seyfarth, M. T., Chan, W. L., et al. (2008): Assessment of global and regional left ventricular function using 64-slice multislice computed tomography and 2D echocardiography: a comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur J Radiol*, 65(1), 112–119.
6. Asferg, C., Usinger, L., Kristensen, T. S., & Abdulla, J. (2012): Accuracy of multi-slice computed tomography for measurement of left ventricular ejection fraction compared with cardiac magnetic resonance imaging and two-dimensional transthoracic echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*, 81(5), e757-62.
7. Basso, C., Thiene, G., Corrado, D., Buja, G., Melacini, P., & Nava, A. (2000): Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: pathologic evidence of myocardial ischemia. *Hum Pathol*, 31(8), 988–998.
8. Becht, S., & Zimmer-Brossy, M. (2008): *Lehrbuch der röntgendiagnostischen Einstelltechnik*. Springer Medizin, Heidelberg.
9. Belloni, E., Cobelli, F. de, Esposito, A., Mellone, R., Perseghin, G., Canu, T., et al. (2008): MRI of cardiomyopathy. *AJR Am J Roentgenol*, 191(6), 1702–1710.
10. Bettencourt, N., Ferreira, N. D., Leite, D., Carvalho, M., Ferreira, Wilson da Silva, Schuster, A., et al. (2013): CAD detection in patients with intermediate-high pre-test probability: low-dose CT delayed enhancement detects ischemic myocardial scar with moderate accuracy but does not improve performance of a stress-rest CT perfusion protocol. *JACC Cardiovasc Imaging*, 6(10), 1062–1071.
11. Bland, J. M., & Altman, D. G. (1999): Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*, 8(2), 135–160.
12. Brenner, D. J., & Hall, E. J. (2007): Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*, 357(22), 2277–2284.
13. Bruder, O., Wagner, A., Jensen, C. J., Schneider, S., Ong, P., Kispert, E.-M., et al. (2010): Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 56(11), 875–887.
14. Busch, S., Johnson, T R C, Wintersperger, B. J., Minaifar, N., Bhargava, A., Rist, C., et al. (2008): Quantitative assessment of left ventricular function with dual-source CT in comparison to cardiac magnetic resonance imaging: initial findings. *Eur Radiol*, 18(3), 570–575.

15. Chan, R. H., Maron, B. J., Olivotto, I., Pencina, M. J., Assenza, G. E., Haas, T., et al. (2014): Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 130(6), 484–495.
16. de Bakker, J M, van Capelle, F J, Janse, M. J., Tasseron, S., Vermeulen, J. T., Jonge, N. de, et al. (1993): Slow conduction in the infarcted human heart. 'Zigzag' course of activation. *Circulation*, 88(3), 915–926.
17. Dewey, M., Muller, M., Eddicks, S., Schnapauff, D., Teige, F., Rutsch, W., et al. (2006): Evaluation of global and regional left ventricular function with 16-slice computed tomography, biplane cineventriculography, and two-dimensional transthoracic echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 48(10), 2034–2044.
18. Einstein, A. J., Henzlova, M. J., & Rajagopalan, S. (2007): Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA*, 298(3), 317–323.
19. Elliott, P. M., Anastasakis, A., Borger, M. A., Borggrefe, M., Cecchi, F., Charron, P., et al. (2014): 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 35(39), 2733–2779.
20. Factor, S. M., Butany, J., Sole, M. J., Wigle, E. D., Williams, W. C., & Rojkind, M. (1991): Pathologic fibrosis and matrix connective tissue in the subaortic myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 17(6), 1343–1351.
21. Fischbach, R., Juergens, K. U., Ozgun, M., Maintz, D., Grude, M., Seifarth, H., et al. (2007): Assessment of regional left ventricular function with multidetector-row computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*, 17(4), 1009–1017.
22. Frey, N., Luedde, M., & Katus, H. A. (2012): Mechanisms of disease: hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*, 9(2), 91–100.
23. Friedrich, M. G., Strohm, O., Schulz-Menger, J., Marciniak, H., Luft, F. C., & Dietz, R. (1998): Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation*, 97(18), 1802–1809.
24. Fuchs, A., Kuhl, J. T., Lonborg, J., Engstrom, T., Vejlstrop, N., Kober, L., et al. (2012): Automated assessment of heart chamber volumes and function in patients with previous myocardial infarction using multidetector computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 6(5), 325–334.
25. Funabashi, N., Kataoka, A., Horie, S., Ozawa, K., Takaoka, H., Takahashi, M., et al. (2013): Distinguishing 320 slice CT-detected focal fibrotic lesions and non-fibrotic lesions in hypertrophic cardiomyopathy by assessment of regional myocardial strain using two dimensional speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiol*, 169(6), e109-13.
26. Gerber, B. L., Belge, B., Legros, G. J., Lim, P., Poncelet, A., Pasquet, A., et al. (2006): Characterization of acute and chronic myocardial infarcts by multidetector computed tomography: comparison with contrast-enhanced magnetic resonance. *Circulation*, 113(6), 823–833.
27. Gersh, B. J., Maron, B. J., Bonow, R. O., Dearani, J. A., Fifer, M. A., Link, M. S., et al. (2011): 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 142(6), e153-203.

28. Goldman, M. R., Brady, T. J., Pykett, I. L., Burt, C. T., Buonanno, F. S., Kistler, J. P., et al. (1982): Quantification of experimental myocardial infarction using nuclear magnetic resonance imaging and paramagnetic ion contrast enhancement in excised canine hearts. *Circulation*, 66(5), 1012–1016.
29. Green, J. J., Berger, J. S., Kramer, C. M., & Salerno, M. (2012): Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement in Clinical Outcomes for Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 5(4), 370–377.
30. Greupner, J., Zimmermann, E., Hamm, B., & Dewey, M. (2012): Automatic vs semi-automatic global cardiac function assessment using 64-row CT. *Br J Radiol*, 85(1015), e243-53.
31. Guo, Y.-k., Yang, Z.-g., Ning, G., Rao, L., Dong, L., Pen, Y., et al. (2009): Sixty-four-slice multidetector computed tomography for preoperative evaluation of left ventricular function and mass in patients with mitral regurgitation: comparison with magnetic resonance imaging and echocardiography. *Eur Radiol*, 19(9), 2107–2116.
32. Halliburton, S. S., Abbara, S., Chen, M. Y., Gentry, R., Mahesh, M., Raff, G. L., et al. (2011): SCCT guidelines on radiation dose and dose-optimization strategies in cardiovascular CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 5(4), 198–224.
33. Heuschmid, M., Rothfuss, J., Schroder, S., Kuttner, A., Fenchel, M., Stauder, N., et al. (2005): Left ventricular functional parameters: comparison of 16-slice spiral CT with MRI. *Rofo*, 177(1), 60–66.
34. Hu, H., He, H. D., Foley, W. D., & Fox, S. H. (2000): Four multidetector-row helical CT: image quality and volume coverage speed. *Radiology*, 215(1), 55–62.
35. Hunt, C. H., Hartman, R. P., & Hesley, G. K. (2009): Frequency and severity of adverse effects of iodinated and gadolinium contrast materials: retrospective review of 456,930 doses. *AJR Am J Roentgenol*, 193(4), 1124–1127.
36. Juergens, K. U., Grude, M., Maintz, D., Fallenberg, E. M., Wichter, T., Heindel, W., et al. (2004): Multi-detector row CT of left ventricular function with dedicated analysis software versus MR imaging: initial experience. *Radiology*, 230(2), 403–410.
37. Juergens, K. U., Seifarth, H., Maintz, D., Grude, M., Ozgun, M., Wichter, T., et al. (2006): MDCT determination of volume and function of the left ventricle: are short-axis image reformations necessary? *AJR Am J Roentgenol*, 186(6 Suppl 2), S371-8.
38. Karamitsos, T. D., Hudsmith, L. E., Selvanayagam, J. B., Neubauer, S., & Francis, J. M. (2007): Operator induced variability in left ventricular measurements with cardiovascular magnetic resonance is improved after training. *J Cardiovasc Magn Reson*, 9(5), 777–783.
39. Kim, R. J., Chen, E.-L., Lima, J. A., & Judd, R. M. (1996): Myocardial Gd-DTPA Kinetics Determine MRI Contrast Enhancement and Reflect the Extent and Severity of Myocardial Injury After Acute Reperfused Infarction. *Circulation*, 94(12), 3318–3326.
40. Krams, R., Kofflard, M. J., Duncker, D. J., Birgelen, C. von, Carlier, S., Kliffen, M., et al. (1998): Decreased coronary flow reserve in hypertrophic cardiomyopathy is related to remodeling of the coronary microcirculation. *Circulation*, 97(3), 230–233.
41. Langer, C., Both, M., Harders, H., Lutz, M., Eden, M., Kuhl, C., et al. (2015): Late enhanced computed tomography in Hypertrophic Cardiomyopathy enables accurate left-ventricular volumetry. *Eur Radiol*, 25(2), 575–584.
42. Langer, C., Lutz, M., Eden, M., Ludde, M., Hohnhorst, M., Gierloff, C., et al. (2014): Hypertrophic cardiomyopathy in cardiac CT: a validation study on the detection of intramyocardial fibrosis in consecutive patients. *Int J Cardiovasc Imaging*, 30(3), 659–667.

43. Lee, S. Y., Rhee, C. M., Leung, A. M., Braverman, L. E., Brent, G. A., & Pearce, E. N. (2014): A Review: Radiographic Iodinated Contrast Media-Induced Thyroid Dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(2), 376–383.
44. Lessick, J., Abadi, S., Agmon, Y., Keidar, Z., Carasso, S., Aronson, D., et al. (2012): Multidetector computed tomography predictors of late ventricular remodeling and function after acute myocardial infarction. *Eur J Radiol*, 81(10), 2648–2657.
45. Maceira, A. M., Joshi, J., Prasad, S. K., Moon, J. C., Perugini, E., Harding, I., et al. (2005): Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*, 111(2), 186–193.
46. Machida, H., Tanaka, I., Fukui, R., Shen, Y., Ishikawa, T., Tate, E., et al. (2015): Current and Novel Imaging Techniques in Coronary CT. *Radiographics*, Epub ahead of print.
47. Mahnken, A. H., Koos, R., Katoh, M., Spuentrup, E., Busch, P., Wildberger, J. E., et al. (2005): Sixteen-slice spiral CT versus MR imaging for the assessment of left ventricular function in acute myocardial infarction. *Eur Radiol*, 15(4), 714–720.
48. Maron, B. J. (2002): Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*, 287(10), 1308–1320.
49. Maron, B. J., Doerer, J. J., Haas, T. S., Tierney, D. M., & Mueller, F. O. (2009): Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*, 119(8), 1085–1092.
50. Maron, B. J., Towbin, J. A., Thiene, G., Antzelevitch, C., Corrado, D., Arnett, D., et al. (2006): Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 113(14), 1807–1816.
51. Maron, M. S., Rowin, E. J., Lin, D., Appelbaum, E., Chan, R. H., Gibson, C. M., et al. (2012): Prevalence and clinical profile of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*, 5(4), 441–447.
52. Maron BJ (2007): Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*, 298(4), 405–412.
53. McMurray, John J V, Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Bohm, M., Dickstein, K., et al. (2012): ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 14(8), 803–869.
54. Moon, James C C, McKenna, W. J., McCrohon, J. A., Elliott, P. M., Smith, G. C., & Pennell, D. J. (2003): Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*, 41(9), 1561–1567.
55. Moon, James C C, Sachdev, B., Elkington, A. G., McKenna, W. J., Mehta, A., Pennell, D. J., et al. (2003): Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J*, 24(23), 2151–2155.
56. Moos, S. I., van Vemde, David N H, Stoker, J., & Bipat, S. (2013): Contrast induced nephropathy in patients undergoing intravenous (IV) contrast enhanced computed tomography (CECT) and the relationship with risk factors: a meta-analysis. *Eur J Radiol*, 82(9), e387-99.
57. Mosteller, R. D. (1987): Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*, 317(17), 1098.



58. Nieman, K., Shapiro, M. D., Ferencik, M., Nomura, C. H., Abbara, S., Hoffmann, U., et al. (2008): Reperfused myocardial infarction: contrast-enhanced 64-Slice CT in comparison to MR imaging. *Radiology*, 247(1), 49–56.
59. Nienaber, C. A., Gambhir, S. S., Mody, F. V., Ratib, O., Huang, S. C., Phelps, M. E., et al. (1993): Regional myocardial blood flow and glucose utilization in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 87(5), 1580–1590.
60. O'Hanlon, R., Grasso, A., Roughton, M., Moon, J. C., Clark, S., Wage, R., et al. (2010): Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 56(11), 867–874.
61. Palazzuoli, A., Cademartiri, F., Geleijnse, M. L., Meijboom, B., Pugliese, F., Soliman, O., et al. (2010): Left ventricular remodelling and systolic function measurement with 64 multi-slice computed tomography versus second harmonic echocardiography in patients with coronary artery disease: a double blind study. *Eur J Radiol*, 73(1), 82–88.
62. Palumbo, A., Maffei, E., Martini, C., Messalli, G., Seitun, S., Malago, R., et al. (2010): Functional parameters of the left ventricle: comparison of cardiac MRI and cardiac CT in a large population. *Radiol Med*, 115(5), 702–713.
63. Prinz, C., Schwarz, M., Ilic, I., Laser, K. T., Lehmann, R., Prinz, E.-M., et al. (2013): Myocardial fibrosis severity on cardiac magnetic resonance imaging predicts sustained arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy. *Can J Cardiol*, 29(3), 358–363.
64. Raman, S. V., Shah, M., McCarthy, B., Garcia, A., & Ferketich, A. K. (2006): Multi-detector row cardiac computed tomography accurately quantifies right and left ventricular size and function compared with cardiac magnetic resonance. *Am Heart J*, 151(3), 736–744.
65. Rehr, R. B., Peshock, R. M., Malloy, C. R., Keller, A. M., Parkey, R. W., Buja, L. M., et al. (1986): Improved in vivo magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction after intravenous paramagnetic contrast agent administration. *Am J Cardiol*, 57(10), 864–868.
66. Reiser, M., Kuhn, F.-P., & Debus, J. (2011): *Radiologie*, Duale Reihe. Thieme, Stuttgart.
67. Richardson, P., McKenna, W., Bristow, M., Maisch, B., Mautner, B., O'Connell, J., et al. (1996): Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*, 93(5), 841–842.
68. Rolf, A., Nef, H. M., Mollmann, H., Troidl, C., Voss, S., Conradi, G., et al. (2009): Immunohistological basis of the late gadolinium enhancement phenomenon in tako-tsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 30(13), 1635–1642.
69. Rubinshtein, R., Glockner, J. F., Ommen, S. R., Araoz, P. A., Ackerman, M. J., Sorajja, P., et al. (2010): Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*, 3(1), 51–58.
70. Sakuma, H. (2014): Late gadolinium enhancement and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*, 78(4), 832–834.
71. Sarwar, A., Shapiro, M. D., Nasir, K., Nieman, K., Nomura, C. H., Brady, T. J., et al. (2009): Evaluating global and regional left ventricular function in patients with reperfused acute myocardial infarction by 64-slice multidetector CT: a comparison to magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 3(3), 170–177.

72. Schlosser, T., Pagonidis, K., Herborn, C. U., Hunold, P., Waltering, K.-U., Lauenstein, T. C., et al. (2005): Assessment of left ventricular parameters using 16-MDCT and new software for endocardial and epicardial border delineation. *AJR Am J Roentgenol*, 184(3), 765–773.
73. Schopp, J. G., Iyer, R. S., Wang, C. L., Petscavage, J. M., Paladin, A. M., Bush, W. H., et al. (2013): Allergic reactions to iodinated contrast media: premedication considerations for patients at risk. *Emerg Radiol*, 20(4), 299–306.
74. Schroeder, J., Peterschroeder, A., Vaske, B., Butz, T., Barth, P., Oldenburg, O., et al. (2009): Cardiac volumetry in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a comparative study correlating multi-slice computed tomography and magnetic resonance tomography. Reasons for intermodal disagreement. *Clin Res Cardiol*, 98(11), 739–747.
75. Schuijff, J. D., Bax, J. J., Jukema, J. W., Lamb, H. J., Salm, L. P., Roos, A. de, et al. (2007): Assessment of left ventricular volumes and ejection fraction with 16-slice multi-slice computed tomography; comparison with 2D-echocardiography. *Int J Cardiol*, 116(2), 201–205.
76. Schulz-Menger, J., Bluemke, D. A., Bremerich, J., Flamm, S. D., Fogel, M. A., Friedrich, M. G., et al. (2013): Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson*, 15, 35.
77. Seidman, J. G., & Seidman, C. (2001): The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell*, 104(4), 557–567.
78. Shrout, P. E., & Fleiss, J. L. (1979): Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*, 86(2), 420–428.
79. Smedema, J.-P., Snoep, G., van Kroonenburgh, Marinus P G, van Geuns, R.-J., Dassen, Willem R M, Gorgels, Anton P M, et al. (2005): Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*, 45(10), 1683–1690.
80. Spirito P (2006): Management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ*, 332, 1251–1255.
81. Sugeng, L., Mor-Avi, V., Weinert, L., Niel, J., Ebner, C., Steringer-Mascherbauer, R., et al. (2006): Quantitative assessment of left ventricular size and function: side-by-side comparison of real-time three-dimensional echocardiography and computed tomography with magnetic resonance reference. *Circulation*, 114(7), 654–661.
82. TEARE, D. (1958): Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*, 20(1), 1–8.
83. Varnava, A. M., Elliott, P. M., Mahon, N., Davies, M. J., & McKenna, W. J. (2001): Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 88(3), 275–279.
84. Wang, C. L., Cohan, R. H., Ellis, J. H., Caoili, E. M., Wang, G., & Francis, I. R. (2008): Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions. *AJR Am J Roentgenol*, 191(2), 409–415.
85. Wu, Y.-W., Tadamura, E., Yamamuro, M., Kanao, S., Okayama, S., Ozasa, N., et al. (2008): Estimation of global and regional cardiac function using 64-slice computed tomography: a comparison study with echocardiography, gated-SPECT and cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol*, 128(1), 69–76.
86. Zhao, L., Ma, X., Delano, M. C., Jiang, T., Zhang, C., Liu, Y., et al. (2013): Assessment of myocardial fibrosis and coronary arteries in hypertrophic cardiomyopathy using combined arterial and delayed enhanced CT: comparison with MR and coronary angiography. *Eur Radiol*, 23(4), 1034–1043.

87. Zhao, L., Ma, X., Feuchtner, G. M., Zhang, C., & Fan, Z. (2014): Quantification of myocardial delayed enhancement and wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy: multidetector computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol*, 83(10), 1778–1785.1

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ursachen des plötzlichen Herztodes junger Leistungssportler basierend auf der systematischen Analyse 1866 verstorbener Athleten in den USA .....	Seite 1
Abb. 2: Histopathologie der HCM .....	Seite 6
Abb. 3: Schema der MSCT (A) und Spiral-CT (B) .....	Seite 8
Abb. 4: Schematische Darstellung des retrospektiven Gatings .....	Seite 13
Abb. 5: Beispielbilder der drei Gruppen unterschiedlicher Kontrastintensität .....	Seite 14
Abb. 6: Rekonstruierter Vierkammerblick und kurze Achsen, LE-MSCT .....	Seite 15
Abb. 7: Am weitesten basal gelegene Schicht eines MSCT- bzw. CMR-Datensatzes, die $\geq 50\%$ von Myokard umgeben ist .....	Seite 16
Abb. 8: Kurze Achsen je eines Datensatzes mit gutem (A-A2) und ausreichendem (B-B2) Kontrast Seite 16 .....	Seite 16
Abb. 9: Rekonstruierter Vierkammerblick und kurze Achsen, CMR .....	Seite 17
Abb. 10: Box-Whisker-Plot der Signalintensität [HU] der Gesamtpopulation bei MSCT von normalem Myokard, myokardialer Fibrose und dem LV-Cavum .....	Seite 21
Abb. 11: Box-Whisker-Plot der Sinalintensität [SI] der Gesamtpopulation unter CMR von normalem Myokard, myokardialer Fibrose und dem LV-Cavum .....	Seite 23
Abb. 12: Bland-Altman-Diagramm der semiautomatischen MSCT vs. CMR für die LV-MM .....	Seite 24
Abb. 13: Intra- (A) und Interbeobachter-Variabilität (B) der semiautomatischen Messung der LV-MM in [g] .....	Seite 25
Abb. 14: Bland-Altman-Diagramme der semiautomatischen MSCT vs. CMR für die LV-MM mit A gutem und B ausreichendem Kontrast .....	Seite 25
Abb. 15: Bland-Altman-Diagramm der manuellen MSCT vs. CMR für die LV-MM .....	Seite 26
Abb. 16: Intra- (A) und Interbeobachter-Variabilität (B) der manuellen Messung der LV-MM in [g] .....	Seite 26
Abb. 17: Bland-Altman-Diagramme der manuellen MSCT vs. CMR für die LV-MM mit A gutem und B ausreichendem Kontrast .....	Seite 27
Abb. 18: Bland-Altman-Diagramme der semiautomatischen (A) und manuellen (B) MSCT vs. CMR für das LV- EDV .....	Seite 28
Abb. 19: Intra- (A) und Interbeobachter-Variabilität (B) der semiautomatischen Messung der LV-EDV in [ml] .....	Seite 28
Abb. 20: Bland-Altman-Diagramme der semiautomatischen (A) und manuellen (B) MSCT vs. CMR für die LV- ESV .....	Seite 29
Abb. 21: Intra- (A) und Interbeobachter-Variabilität (B) der semiautomatischen	

Messung der LV-ESV in [ml] .....	Seite 30
Abb. 22: Bland-Altman-Diagramme der semiautomatischen (A) und manuellen (B)	
MSCT vs. CMR für die LV- SV .....	Seite 30
Abb. 23: Intra- (A) und Interbeobachter-Variabilität (B) der semiautomatischen	
Messung der LV-SV in [ml] .....	Seite 31
Abb. 24: Bland-Altman-Diagramme der semiautomatischen (A) und manuellen (B)	
MSCT vs. CMR für die LV- EF .....	Seite 32
Abb. 25: Intra- (A) und Interbeobachter-Variabilität (B) der semiautomatischen	
Messung der LV-EF in % .....	Seite 32
Abb. 26: Erwartete Ereignisrate innerhalb von 5 Jahren in Abhängigkeit vom Ausmaß	
der %LE für eine HCM im Endstadium (bei systolischer Dysfunktion), einen SCD und die	
Gesamtmortalität .....	Seite 49
Abb. 27: Diskriminierung zwischen LV-Cavum und apikaler Fibrose .....	Seite 42
Abb. 28: Subendokardiale Recessus und Krypten in der MSCT und CMR .....	Seite 42
Abb. 29: Metallartefakt durch ICD .....	Seite 43

## 10 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Standardisiertes MSCT-Studienprotokoll .....	Seite 12
Tab. 2: Biometrische Daten der Studienpopulation .....	Seite 20
Tab. 3: Subgruppen unterschiedlicher cavitärer Kontrastintensität .....	Seite 21
Tab. 4: Signalintensitäten [HU], CNR und SNR der Subgruppen mit gutem (2) und ausreichendem (1) Kontrast in Enddiastole und Endsystole .....	Seite 22
Tab. 5: Intra- und Interbeobachter-Variabilität der Messung des LV-EDV via MSCT .....	Seite 28
Tab. 6: Intra- und Interbeobachter-Variabilität der Messung des LV-ESV via MSCT .....	Seite 29
Tab. 7: Intra- und Interbeobachter-Variabilität der Messung des LV-SV via MSCT .....	Seite 31
Tab. 8: Intra- und Interbeobachter-Variabilität der Messung der LV-EF via MSCT .....	Seite 32

## 11 Anhang

### 11.1 Abbildungsanhang

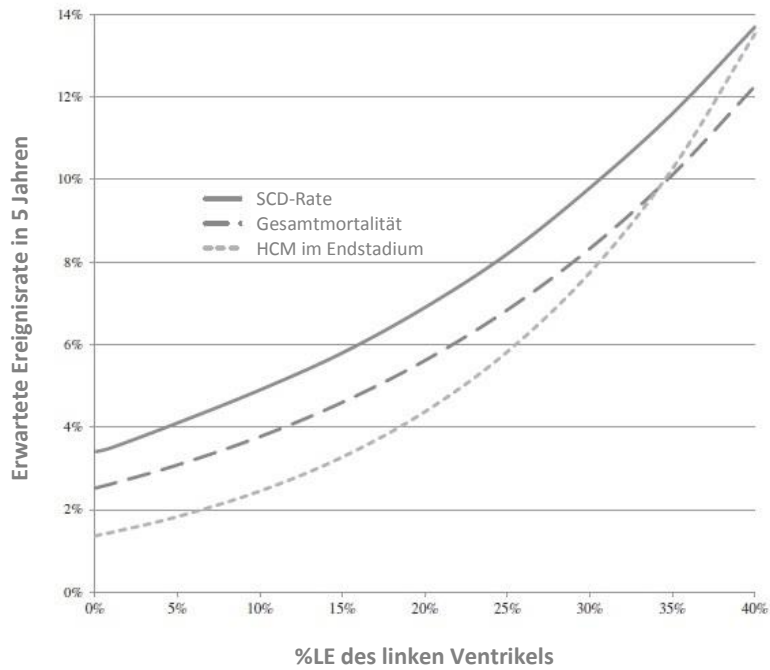


Abb. 26: Erwartete Ereignisrate innerhalb von 5 Jahren in Abhängigkeit vom Ausmaß der %LE für eine HCM im Endstadium (bei systolischer Dysfunktion), einen SCD und die Gesamt mortalität; SCD: Plötzlicher Herztod (Sudden Cardiac Death); Modifiziert aus: Chan et al. 2014 [15]

## **11.2 Danksagung**

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. C. Langer sowohl für die freundliche Überlassung meines Dissertations-Themas als auch seine wertvollen Ratschläge und unermüdliche Unterstützung auch außerhalb der Promotion.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. N. Frey für die Einbindung in die kardiologische Abteilung und die Möglichkeit, meine Doktorarbeit in der Kardiologie des UKSH Kiel schreiben zu dürfen.

Weiter danke ich Herrn Arne Jochens für die Beratung bei der statistischen Auswertung sowie den Mitarbeitern der kardiologischen und der radiologischen Abteilung für die gute Kooperation und Unterstützung.

Meinen Eltern, denen ich diese Arbeit widmen möchte, danke ich für ihre grenzenlose Liebe und Fürsorge in allen Lebenslagen.



### 11.3 Akademischer Lebenslauf

#### Persönliche Daten

Name Hauke Harders  
Geboren Bremerhaven, 06.10.1986

#### Hochschulausbildung

10/2007 – 05/2014 Studium der Humanmedizin an der CAU zu Kiel (Abschlussnote: 1,7)  
05/2014: 2. Staatsexamen (Note: 1,5)  
08/2009: Physikum (Note: 2,0)  
Seit 09/2010 Promotion in der Kardiologie, I. Medizin UKSH Kiel  
Doktorvater: Prof. Dr. Frey, betreut durch: PD Dr. Langer

#### Schulbildung und Zivildienst

1993 – 2006 Grundschule Spaden, Gymnasium Wesermünde (Abiturnote: 1,6)  
2006 – 2007 Zivildienst: OP-Hilfe Krankenhaus Bremerhaven Reinkenheide

#### Praktisches Jahr und Famulaturen

02/2013 – 02/2014 Praktisches Jahr  
1. Tertial: UKSH Kiel, Anästhesie  
2. Tertial: Imland Klinik Rendsburg, Innere Medizin  
3. Tertial: Städtisches Krankenhaus Kiel, Chirurgie  
02/2012 – 03/2012 Famulatur: Kardiologie, UKSH Kiel  
08/2011 Famulatur: Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Althainz , Baltrum  
02/2011 – 03/2012 Famulatur: Innere Medizin, Sykehuset Tønsberg, Norwegen  
08/2010 Famulatur: Internistische Notaufnahme, UKSH Kiel

#### Nebentätigkeiten

07/2014 – 02/2015 Teamarzt DRK-Blutspendedienst Nord-Ost  
09/2009 – 02/2013 3. Assistenz Orthopädie/Unfallchirurgie Lubinus Clinicum Kiel

Kiel, 23.05.2015