

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und  
Nuklearmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. G. Adam

## **Beurteilung der Chemotherapie-induzierten Myokardschädigung nach anthrazyklinbasierter Chemotherapie bei Frauen mit frühem Mammakarzinom**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Manuella Maria Azar  
aus Hamburg

Hamburg 2021

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 14.09.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Kai Müllerleile**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Gunnar Lund**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Arbeitshypothese</b> .....	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>6</b>
2.1	Mammakarzinom .....	6
2.1.1	Epidemiologie und Ätiologie .....	6
2.1.2	Diagnostik .....	6
2.1.3	Prognose .....	6
2.1.4	Systemische Therapie .....	7
2.2	Relevanz der Kardiounkologie .....	9
2.2.1	Kardiovaskuläre Komplikationen .....	10
2.3	Grundlagen der Magnetresonanztomographie .....	12
2.3.1	Relaxation .....	13
2.3.2	MRT-Pulssequenzen .....	14
2.4	Grundlagen der kardialen Magnetresonanztomographie .....	15
2.4.1	Bewegungskompensation .....	15
2.4.2	Cine-Magnetresonanztomographie .....	16
2.4.3	Spezielle Methoden .....	16
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>19</b>
3.1	Genehmigung der Ethik-Kommission .....	19
3.2	Patientenrekrutierung .....	19
3.3	Ein- und Ausschlusskriterien .....	19
3.4	Studienverlauf .....	19
3.5	CMR-Protokoll .....	21
3.6	Auswertung mit cvi42® .....	22
3.7	Statistische Analyse .....	22
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>24</b>
4.1	Patientenpopulation .....	24
4.2	Änderung der Laborparameter .....	24
4.3	Funktions- und Volumenanalyse des linken Ventrikels .....	24
4.4	Funktions- und Volumenanalyse des rechten Ventrikels .....	25

4.5	Veränderung der T1- und T2-Relaxationszeiten und des extrazellulären Volumens .....	25
4.6	LGE-Bildgebung .....	25
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>30</b>
5.1	Änderung der Laborparameter .....	30
5.2	Funktions- und Volumenanalyse des Herzens .....	31
5.3	Veränderung der T1- und T2-Relaxationszeiten und des extrazellulären Volumens .....	33
5.4	Late-Gadolinium-Enhancement.....	35
5.5	Perspektiven.....	36
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>37</b>
<b>7</b>	<b>Summary.....</b>	<b>38</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>39</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>39</b>
<b>10</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>40</b>
<b>11</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>41</b>
<b>12</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>48</b>
<b>13</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>49</b>
<b>14</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>50</b>

## **1 Arbeitshypothese**

Das krankheitsspezifische Überleben von Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium hat sich über die Jahre erheblich verbessert. Durch die steigende Zahl der Langzeitüberlebenden entwickelt sich das durch die Chemotherapie induzierbare breite Spektrum der Kardiotoxizität zunehmend zum relevanten, die Morbidität und Mortalität beeinflussenden Faktor. Die aktuellen Algorithmen zur Identifizierung chemotherapieinduzierter Kardiotoxizität basieren u.a. auf die moderne Bildgebung des Herzens. Maßgebend ist hier die Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion, welche in der Regel echokardiographisch diagnostiziert wird. In diesem Stadium ist die Schädigung des Myokards häufig irreversibel, sodass die Patienten von protektiven Maßnahmen nur begrenzt profitieren. Umso wichtiger ist die Suche nach Markern, die eine frühe subklinische Kardiotoxizität detektieren, um eine funktionelle Erholung zu ermöglichen.

Die kardiale Magnetresonanztomographie ist der aktuelle, nicht-invasive Referenz-Standard für die anatomische und funktionelle Bewertung des Herzens. Mittels der neuen Mapping-Techniken ist auch eine nicht-invasive quantitative Gewebecharakterisierung des Myokards möglich.

Ziel unserer Studie war es prospektiv das Auftreten von Herzfunktionsstörungen und Myokardveränderungen mittels Mapping-MRT zur Gewebecharakterisierung bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem frühem Mammakarzinom zu erfassen und hinsichtlich ihres Nutzens als frühen Kardiotoxizitätsmarker zu beurteilen. Wir untersuchten dafür 39 Patientinnen mittels serieller kardialer Magnetresonanztomographie vor Beginn der Chemotherapie, unmittelbar nach Abschluss, sowie 8 Monate nach Beenden der Chemotherapie. In diesem Zusammenhang wurden folgende Fragestellungen betrachtet:

- 1) Welche Veränderungen der Funktions- und Volumenparameter können beobachtet werden?
- 2) Welche Veränderungen des Myokards können mittels T1- und T2-Mapping bestimmt werden?
- 3) Wird durch die Chemotherapie eine fokale Myokardfibrose induziert?

## **2 Einleitung**

### **2.1 Mammakarzinom**

#### **2.1.1 Epidemiologie und Ätiologie**

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung der Frau. Im Jahr 2018 erkrankten weltweit etwa 2,1 Millionen Frauen neu an Brustkrebs und rund 630 000 Frauen starben daran (Bray et al., 2018). In Europa erkrankten 2018 rund 523 000 Frauen neu und etwa 138 000 starben an Brustkrebs (Ferlay et al., 2018). Rund 70% der Erkrankten waren älter als 50 Jahre (Cardoso et al., 2019).

Die wichtigsten Risikofaktoren an einem Mammakarzinom zu erkranken umfassen eine genetische Veranlagung, Exposition gegenüber Östrogenen (endogen oder exogen), ionisierende Strahlung, geringe Parität, eine hohe Brustdichte und atypische Hyperplasie in der Vorgeschichte. Auch die westliche Ernährung, Fettleibigkeit und ein hoher Alkoholkonsum stellen Risikofaktoren dar (McTiernan, 2003).

#### **2.1.2 Diagnostik**

Neben der klinischen Inspektion und Palpation der Mammae und Axillae bzw. der Lymphknoten erfolgt zur Diagnose immer eine Bildgebung. Sowohl bei klinisch auffälligen Befunden als auch zum empfohlenen Screening ist in der Regel die Mammographie die erste Wahl. Ergänzend oder alternativ können die Sonographie oder die MRT in Betracht gezogen werden. Zur Diagnosesicherung erfolgt eine Biopsie und eine pathologische Aufarbeitung der Probe. Insbesondere bei Hinweisen auf Invasivität der Erkrankung erfolgt ergänzend ein Staging zur Beurteilung von Fernmetastasen mittels CT und Skelettszintigraphie (Cardoso et al., 2019).

#### **2.1.3 Prognose**

Zu den wichtigsten Prognosefaktoren des Mammakarzinoms gehören die Expression von Östrogen-/Progesteronrezeptoren sowie von Proliferationsmarkern wie Ki67, der HER2-Status, die Anzahl der beteiligten regionalen Lymphknoten, die Tumorphistologie, die Größe, das Grading und das Vorhandensein einer Gefäßinvasion. Darüber hinaus hängt das ipsilaterale Brustrezidivrisiko bei Patienten, die sich einer brusterhaltenden Therapie unterziehen vom Status der

Operationsränder ab (Cardoso et al., 2019). All diese Informationen sind nicht nur für die Prognose von großer Bedeutung, sondern auch für die Therapieentscheidung wesentlich (Dai et al., 2015, Goldhirsch et al., 2013).

Im Folgenden möchte ich den Schwerpunkt auf das frühe Mammakarzinom legen. Laut WHO ist das Mammakarzinom im Frühstadium definiert als eine auf die Mamma beschränkte Erkrankung mit oder ohne Beteiligung der regionalen Lymphknoten und durch das Fehlen von Fernmetastasen charakterisiert (WHO, 2014). Im Gegensatz zum Mammakarzinom mit Fernmetastasen ist es gut behandelbar. In den Industrieländern überleben nach entsprechender Therapie mehr als 80% der Patienten die Erkrankung und bilden damit eine große Kohorte von Langzeitüberlebenden (WHO, 2014).

Die Patienten profitieren in erster Linie von der operativen Entfernung des Tumors und der Lymphknoten, meist in Form einer brusterhaltenden Operation. Eine anschließende Radiotherapie wird dringend empfohlen und je nach Risikoprofil wird die Therapie durch einen systemischen Ansatz unterstützt (Cardoso et al., 2019).

#### **2.1.4 Systemische Therapie**

Die Entscheidung über eine systemische Behandlung und ihren (neo-)adjuvanten Einsatz sollte auf der zuvor geprüften Empfindlichkeit, dem Nutzen ihrer Anwendung und dem individuellen Risikoprofil der Patienten beruhen (Cardoso et al., 2019). Dabei ebenfalls zu berücksichtigen und in dieser Arbeit hervorzuheben ist das Potenzial der Therapien kardiovaskuläre Schäden zu verursachen.

Neben der Chemotherapie können je nach Expression der Östrogen-/Progesteronrezeptoren, sowie dem HER2-Status eine endokrine Therapie oder eine Therapie mittels Antikörper wie Trastuzumab gegen den humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 darstellen. Die Antikörper werden in der Regel für ein Jahr verabreicht. Zu beachten ist hier die potenzielle Kardiotoxizität, die insbesondere bei simultaner Gabe von Anthrazyklinen steigt und daher absolut zu vermeiden ist (Cardoso et al., 2019). Myokardiale Funktionsstörungen zeigen sich in der Regel bereits während der Behandlung und sind zwar durch eine Unterbrechung der Therapie meist reversibel, jedoch geht dies mit einem erhöhten Rückfallrisiko einher und ist daher gut abzuwägen (Zamorano et al., 2016). Im Hinblick auf ihre potenzielle Kardiotoxizität sind insbesondere Zytostatika zu

betrachten.

### **Chemotherapie**

Chemotherapeutika greifen grundsätzlich so in mitotische und metabolische Prozesse ein, dass Normalgewebe ebenfalls geschädigt wird. Dadurch können verschiedene Nebenwirkungen auftreten, die für den Patienten sowie für die Fortführung der Behandlung von relevanter Bedeutung sein können (Angsutararux et al., 2015). Das am häufigsten verwendete Chemotherapieschema beim frühen Mammakarzinom enthält Anthrazykline, Taxane und Cyclophosphamid (Cardoso et al., 2019, Nitz et al., 2014).

Anthrazykline stellen trotz ihrer bekannten kardialen Toxizität aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit immer noch in Kombination mit Taxanen die erste Wahl bei der Behandlung des frühen Mammakarzinoms dar (Zamorano et al., 2016, Cardoso et al., 2019). Die antikanzerogene Wirkung der Anthrazykline wird über die Beeinträchtigung der Topoisomerase Typ II-Funktion vermittelt. Dies ist ein Enzym, welches für die DNA-Replikation von zentraler Bedeutung ist und bei deren Ausfall es zu Doppelstrangbrüchen kommt und damit zum Zelluntergang durch Apoptose (Lyu et al., 2007). Das Enzym liegt in zwei Isoformen vor (Austin and Marsh, 1998). Als Topoisomerase II $\alpha$  wird es insbesondere in Zellen mit einer hohen Proliferationsrate exprimiert (Sandri et al., 1996, Turley et al., 1997). Die Topoisomerase II $\beta$  allerdings kommt ubiquitär und besonders häufig in Kardiomyozyten vor (Turley et al., 1997, Padget et al., 2000, Tewey et al., 1984). Anthrazykline, wie Doxorubicin binden an die Topoisomerase in Kardiomyozyten und führen so über DNA-Schäden zu kardialen Schädigungen (McGowan et al., 2017). Ein weiterer Mechanismus, der zur Schädigung kardialer Zellen führt ist die Erhöhung des oxidativen Stresses durch Erzeugung von reaktiven Sauerstoffspezies (Nebigil and Désaubry, 2018). Durch die zahlreichen Mitochondrien, in denen die größte Menge an reaktiven Sauerstoffradikalen entsteht, sowie durch weniger vorhandenen antioxidativen Enzyme sind die kardialen Zellen besonders anfällig für Schädigungen durch oxidativen Stress (Angsutararux et al., 2015, Doroshov et al., 1980). Außerdem können Anthrazyklinen mitochondriale Funktionen so beeinträchtigen, dass diese Schäden zum Zelltod führen (Nebigil and Désaubry, 2018).



Ebenfalls für die Therapie des frühen Mammakarzinoms relevant ist Cyclophosphamid (CP). Cyclophosphamid gehört zu der Gruppe der Alkylantien. Eine CP-induzierte Kardiotoxizität ist selten und tritt in der Regel nur bei hohen Dosen auf, wie etwa vor Knochenmarkstransplantation (>140mg/kg). Typischerweise macht sich die verursachte myokardiale Dysfunktion nach kurzer Zeit innerhalb von Tagen bzw. weniger Wochen nach Medikamentengabe bemerkbar (Braverman et al., 1991, Iqbal et al., 2019).

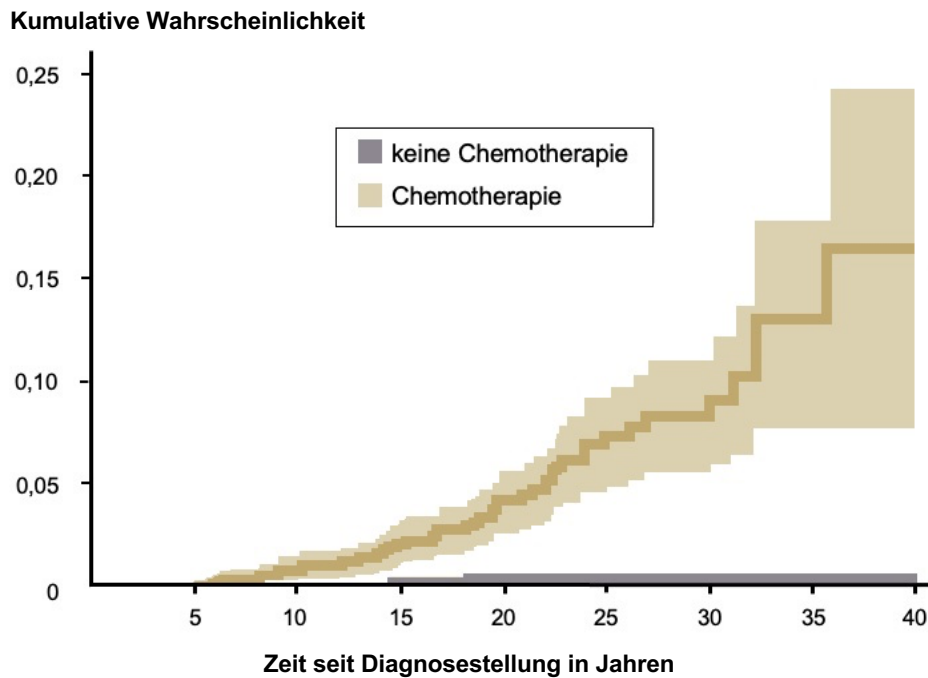
Cisplatin kann ebenfalls bei der Behandlung von frühem Brustkrebs eingesetzt werden. Es vernetzt sich mit Purinbasen der DNA und beeinträchtigt die Reparaturmechanismen so, dass die verursachten Schäden in den Apoptose-Zelltod führen. Um die induzierten Schäden zu mildern, wird es häufig in niedrigerer Dosis, in Kombination mit anderen Zytostatika und mit einem großen Volumen gegeben (Dasari and Tchounwou, 2014). Durch die Volumenbelastung kann es aber insbesondere bei kardialer Vorschädigung eine indirekte und progressive Toxizität verursachen (Zamorano et al., 2016).

Eine weitere Gruppe relevanter Zytostatika sind die Taxane. Sie verhindern über eine Stabilisierung des Spindelapparates weitere Zellteilungen (Ganguly et al., 2013). Das absolute kardiotoxische Risiko von Taxanen ist nicht bekannt, da sie häufig in Kombination mit anderen Chemotherapeutika gegeben werden (Trudeau et al., 2005).

## **2.2 Relevanz der Kardiokologie**

Durch bessere Früherkennungs- und Therapiemöglichkeiten des frühen Mammakarzinoms sinken die Mortalitätsraten und immer mehr Menschen überleben die Erkrankung. So konnte beispielsweise in den USA die 5-Jahresüberlebensrate von 63% in den 60er Jahren auf 89% im Jahre 2009 gesteigert werden (Jemal et al., 2010).

Die Nachsorge dieser wachsenden Kohorte stellt nicht nur Onkologen, sondern auch Kardiologen vor eine große Herausforderung, da onkologische Therapien ein breites Spektrum an kardiovaskulären Schäden induzieren können, die statt der überlebten Krebserkrankung lebenslimitierend sein können (Abdel-Qadir et al., 2017, Schlitt et al., 2014) (s. Abb. 1).



**Abb. 1: Kumulative Inzidenz kardialer Ereignisse bei Langzeitüberlebenden**

Kumulative Inzidenz kardialer Ereignisse (akute Herzinsuffizienz, kardiale Ischämie, Herzklappenerkrankungen, Arrhythmien und/oder Perikarditis) bei Langzeitüberlebenden nach Krebserkrankung in der Kindheit (nach Schlitt et al., 2014).

### 2.2.1 Kardiovaskuläre Komplikationen

Für jeden Patienten sollte zunächst das Risiko im Rahmen der Krebstherapie kardiovaskuläre Schäden zu erleiden individuell und sorgfältig evaluiert werden (s. Abb. 2). Die in Frage kommenden Therapien müssen dabei berücksichtigt werden und ggf. sollten notwendige Alternativen überprüft werden. So ist bei Anthrazyklinen neben Risikofaktoren wie dem weiblichen Geschlecht und Nierenversagen, besonders die kumulative Gesamtdosis von Bedeutung und insbesondere bei Behandlung in der Vergangenheit mit Anthrazyklinen kritisch zu überprüfen (Zamorano et al., 2016).

Trotz ihres hohen kardiotoxischen Potenzials sind sie in der Therapie des frühen Mammakarzinoms durch ihre Wirksamkeit immer noch erste Wahl und senken in Kombination mit Taxanen die Mortalität um etwa ein Drittel (EBCTG, 2005, Peto et al., 2012).

<b>Bestehende myokardiale Erkrankung</b>	<b>Demographie und andere kardiovaskuläre Erkrankungen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Herzinsuffizienz (mit erhaltener oder reduzierter Ejektionsfraktion)</li> <li>- Asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion</li> <li>- Koronare Herzerkrankung</li> <li>- Linksventrikuläre Hypertrophie</li> <li>- Kardiomyopathie</li> <li>- Kardiale Arrhythmien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter (&lt;18 Jahre, &gt;50 Jahre bei Trastuzumabgabe, &gt;65 Jahre bei Anthrazyklingabe)</li> <li>- Positive Familienanamnese (kardiovaskuläre Erkrankung &lt;50 Jahre)</li> <li>- Arterielle Hypertension</li> <li>- Diabetes mellitus</li> <li>- Hypercholesterinämie</li> </ul>
<b>Krebstherapie in der Vergangenheit</b>	<b>Lebensstil - Risikofaktoren</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Frühere Behandlung mit Anthrazyklinen</li> <li>- Frühere Strahlentherapie der Brust oder des Mediastinums</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nikotinabusus</li> <li>- Hoher Alkoholkonsum</li> <li>- Übergewicht</li> <li>- Wenig Bewegung</li> </ul>

**Abb. 2: Risikofaktoren für Kardiotoxizität**

Risikofaktoren für das Kardiotoxizitätspotenzial bei Behandlung mit Zytostatika (nach Zamorano et al., 2016).

Die im Rahmen onkologischer Therapien auftretenden kardiovaskulären Schädigungen sind vielfältig. Durch das individuelle Risikoprofil sowie die unterschiedlichen Toleranzen der Patienten unterscheidet sich nicht nur ob möglicherweise Schäden auftreten, sondern auch wann sie sich manifestieren, persistieren und progressiv fortschreiten (Von Hoff et al., 1979). Allgemein gilt, dass kardiovaskuläre Schädigungen nicht nur neu induziert werden können, sondern bestehende ebenso destabilisiert werden und so weiter zunehmen können. Dies gilt beispielsweise für Arrhythmien, arterielle Hypertension und vorbestehende Klappenläsionen. Thromboembolische Ereignisse können sowohl durch die Krebserkrankung selbst als auch durch die Behandlung mit Anthrazyklinen, Taxanen oder platinhaltiger Chemotherapie auftreten. Eine akute Perikarditis kann insbesondere bei der Behandlung durch Anthrazykline und Cyclophosphamid induziert werden und zu einer Herzbeutelamponade führen (Zamorano et al., 2016).

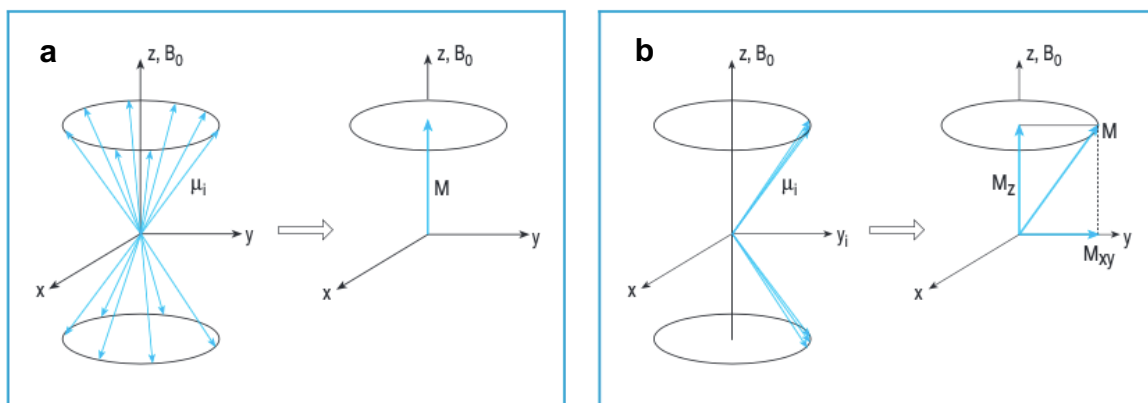
Eine andere aber häufige Chemotherapie-assoziierte Schädigung ist die kardiale Dysfunktion. Es lassen sich hierzu in der Literatur verschiedene Definitionen finden, meist wird sie aber als Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) um  $\geq 10\%$  auf unter  $55\%$  bei asymptomatischen Patienten bzw. als Abnahme um  $\geq 5\%$  auf unter  $55\%$  bei symptomatischen Patienten beschrieben (Seidman et al., 2002). Eine Reduktion der LVEF tritt aber häufig erst so spät auf, dass durch kardioprotektive Maßnahmen kaum eine gute funktionelle Erholung möglich ist (Thavendiranathan et al., 2014).

Von besonderer Bedeutung ist daher die Weiterentwicklung von optimierten Screening- und Früherkennungsstrategien. Bereits heute muss bei allen Patienten, die sich einer Chemotherapie unterziehen vor, während sowie nach der Behandlung eine sorgfältige kardiovaskuläre Bewertung vorgenommen werden, einschließlich kardialer Bildgebung, meist mittels Echokardiographie. Neben der Sensibilisierung der Patienten für erste Symptome kardiovaskulärer Erkrankungen und einer intensiven Nachsorge rückt zunehmend die Suche nach potenziellen Markern in den Fokus, mit denen myokardiale Funktionsstörungen früh detektiert werden können, um präventive Strategien zu etablieren, mit denen eine funktionelle Erholung gelingt und ein Fortschreiten verhindert wird (Chen et al., 2007, Zamorano et al., 2016). Deswegen ist es umso wichtiger, dass einerseits zwischen Kardiologen und Onkologen durch eine enge Zusammenarbeit eine optimale kardiovaskuläre Beurteilung erfolgt, andererseits müssen verschiedene Modalitäten zur Erfassung kardiovaskulärer Schäden auf ihr Potenzial geprüft werden, um bessere Strategien für die Prävention kardiovaskulärer Schädigungen zu entwickeln, um so Mortalität und Morbidität weiter senken zu können. Großes Potenzial hierbei bietet die Bildgebung des Herzens mittels Magnetresonanztomographie.

### **2.3 Grundlagen der Magnetresonanztomographie**

Die Magnetresonanztomographie bietet die Möglichkeit eines Schnittbildverfahrens, mit dem insbesondere Weichteilstrukturen gut darstellbar sind. Dabei arbeitet man mit Hilfe eines starken Magnetfeldes und macht sich die Eigenschaften der Atome, bzw. das Resonanzsignal der Wasserstoffatome zu Nutze. Wasserstoffatome besitzen ein Proton im Kern, welches um seine eigene Achse kreist. Durch diesen Kernspin entsteht ein Magnetfeld, welches von externen Magnetfeldern beeinflusst

werden kann (Nagel et al., 2002). Im MRT, also einem äußeren Magnetfeld, richten sich die Spins so entlang der z-Achse des Magnetfeldes aus, dass ein Nettomagnetisierungsvektor in longitudinaler Richtung entsteht (Hombach, 2009) (s. Abb. 3). Die kardiale MRT erfolgt nun nach dem Prinzip der Anregung der Spins durch beispielsweise Hochfrequenzimpulse (Nagel et al., 2002). Diese führen zu einer Abnahme der longitudinalen Magnetisierung  $M_z$  in Richtung der z-Achse und einer Zunahme der transversalen Magnetisierung  $M_{xy}$  in der xy-Ebene senkrecht zur B-Feld-Achse (s. Abb. 3). Der Nettomagnetisierungsvektor setzt sich nun weniger aus der Longitudinalmagnetisierung und mehr aus der Transversalmagnetisierung zusammen und kann durch diese Abweichung von einer Empfängerspule gemessen werden (Hombach, 2009).



**Abb. 3: Ausrichtung des Spinsystems**

**a:** Spinsystem im Gleichgewichtszustand (links) und resultierendes magnetisches Moment (rechts)

**b:** Spinsystem nach der Anregung (links) und resultierendes magnetisches Moment (rechts)

$B_0$  = Hauptmagnetfeld;  $x, y, z$  = Koordinaten im Raum;  $M$  = magnetisches Moment;  $\mu_i$  = magnetisches Moment eines Spins (nach Hombach, 2009).

### 2.3.1 Relaxation

Nach der Anregung streben die Teilchen wieder an, in ihren Grundzustand zurückzukehren. Die aufgenommene Energie wird wieder an ihre Umgebung (Gitter) abgegeben (Spin-Gitter-Wechselwirkung), wodurch sich die longitudinale Magnetisierung wiederaufbaut (Hombach, 2009). Dabei beschreibt  $T_1$  die Zeit, die benötigt wird, bis 63% der longitudinalen Magnetisierung wiederaufgebaut ist.  $T_1$  ist gewebespezifisch und abhängig von der Feldstärke des Magnetfeldes  $B_0$  (Weishaupt et al., 2014).

Gleichzeitig nimmt die transversale Magnetisierung ab. T2 beschreibt die Zeit, die benötigt wird, bis die transversale Magnetisierung auf 37% gefallen ist. Sie ist ebenfalls gewebespezifisch (Kahl-Scholz and Vockelmann, 2017).

Das MR-Signal ergibt sich aus den unterschiedlichen, gewebespezifischen T1- und T2-Relaxationszeiten. Durch Steuerung der Repetitionszeit und Echozeit können je nach Fragestellung geeignete Bildkontraste nach T1- bzw. T2-Wichtung erzeugt werden.

Die gewonnenen Daten befinden sich als Rohdatenmatrix im sogenannten k-Raum und können mit Hilfe der Fourier Transformation in Graustufen zu einem Bild berechnet werden (Kahl-Scholz and Vockelmann, 2017).

### **2.3.2 MRT-Pulssequenzen**

Jeder Punkt des k-Raumes muss einmal erfasst werden. Je nach Fragestellung ist es möglich hierzu zwischen verschiedenen Sequenzen zu wählen (Hombach, 2009). Grundsätzlich unterscheidet man zwischen Spinechosequenzen (SE) und Gradientechosequenzen (GE).

#### ***Spinechosequenz***

Bei den SE wird ein Echo durch Hochfrequenzimpulse erzeugt. Bei längeren Messzeiten zeigen sie zwar eine größere Empfindlichkeit gegenüber Bewegungsartefakten, insgesamt aber einen guten Gewebekontrast (Hombach, 2009). In der kardialen Diagnostik finden SE bei anatomisch-morphologischen Fragestellungen des Herzens, des Mediastinums, der Gefäße sowie der Gefäßwände Anwendung (Schulte et al., 2005).

#### ***Gradientechosequenz***

Bei den GE wird mittels schnelles Schalten von starken Gradienten ein Echo erzeugt (Kahl-Scholz and Vockelmann, 2017). Durch kürzere Messzeiten zeigen sie eine bessere zeitliche Auflösung, aber einen geringeren Gewebekontrast (Schulte et al., 2005). Zudem sind sie anfälliger für Artefakte und erzeugen weniger Signal (Kahl-Scholz and Vockelmann, 2017). Angewendet werden sie in der kardiovaskulären Bildgebung vor allem zur Quantifizierung der Herzleistung (Schulte et al., 2005).

## **2.4 Grundlagen der kardialen Magnetresonanztomographie**

Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) erlangt bei immer mehr Fragestellungen klinische Bedeutung. Durch eine hohe räumliche Auflösung und einen hohen Gewebekontrast ermöglicht sie genaue Messungen und Bewertungen über die kardiovaskuläre Anatomie, Funktion sowie Gewebezusammensetzung (Hundley et al., 2010). Im Folgenden gehe ich auf die Herausforderungen der CMR ein und stelle spezielle Methoden vor, die der kardialen Funktions- und Morphologiediagnostik dienen.

### **2.4.1 Bewegungskompensation**

Durch ihre langen Messzeiten, die schnelle Kontraktion des Herzens und die thorakale Atemexkursion resultieren für die Untersuchung mittels kardialer Magnetresonanztomographie besondere Herausforderungen (Schulte et al., 2005). Die Datenerfassung muss daher so angepasst werden, dass Artefakte minimiert werden.

#### ***EKG-Synchronisation***

Dafür wird ein EKG mit MR-kompatiblen Elektroden abgeleitet und die Datenakquisition mit der R-Zacke synchronisiert. Dadurch beschränkt sich die Datenerfassung auf die Ruhephase des Herzens (Hombach, 2009, Schulte et al., 2005). Die EKG-Synchronisation kann als prospektive oder retrospektive Triggerung erfolgen, setzt dabei aber einen Sinusrhythmus voraus. Bei der prospektiven Triggerung erfolgt die Datenerfassung nach einem beliebig einstellbarem Zeitintervall hinter der R-Zacke. Das Zeitintervall kann dafür so ausgewählt werden, dass sich das Herz möglichst wenig bewegt, meist ist die Enddiastole dafür geeignet (Nagel et al., 2002). Eine weitere Möglichkeit ist die retrospektive Triggerung bei der erst nach der Datenerfassung mit simultaner EKG-Aufzeichnung eine EKG-orientierte phasenkorrekte Bildzuordnung rekonstruiert wird. Damit ist eine umfassendere Aufnahme des Herzzyklus bzw. der enddiastolischen und frühsystolischen Phase möglich (Schulte et al., 2005).

#### ***Atemanhaltetechnik***

Zur Kompensation der Atemexkursion hat sich die Atemanhaltetechnik bewährt. Dabei ist die Atemlage besonders in Endexpiration besser reproduzierbar,

allerdings kann der Atem in Endinspiration in der Regel länger angehalten werden (Nagel et al., 2002, Schulte et al., 2005).

#### **2.4.2 Cine-Magnetresonanztomographie**

Im Cine-Modus wird jede Schicht durch wiederholte Datenerfassung in mehreren Phasen des Herzzyklus abgebildet, um so eine dynamische Beurteilung des schlagenden Herzens zu ermöglichen. Die Akquisition erfolgt in Atemanhaltetechnik, sodass die Messzeit dadurch limitiert ist (Weishaupt et al., 2014, Hombach, 2009).

#### ***Steady-State-Free-Precession-Cine-Sequenz***

Als GE in der kardialen Diagnostik von klinischer Bedeutung ist insbesondere die Steady-State-Free-Precession-Sequenz (SSFP-Sequenz). Sie zeichnet sich durch noch kürzere Akquisitionszeiten als andere GE aus und ist besonders unempfindlich gegenüber dem Blutfluss. Damit lässt sich ein sehr guter Kontrast zwischen Blut und Myokard erreichen. Meist wird sie im Cine-Modus gefahren, was die Beurteilung von morphologischen und funktionellen Parametern erlaubt. Dazu gehören unter anderem die Beurteilung der Myokardmasse, die Auswurffraktion beider Ventrikel, das Schlagvolumen sowie lokale Wandbewegungsstörungen (Weishaupt et al., 2014). Damit bleibt diese Methode in der Diagnostik und Beurteilung der Ventrikelfunktion die erste Wahl (Grebe et al., 2004, Kramer et al., 2013).

#### **2.4.3 Spezielle Methoden**

Mit der Entwicklung unterschiedlicher und neuer Methoden ist es möglich noch umfassendere Informationen über die kardiale Funktion zu erhalten.

#### ***Late-Gadolinium-Enhancement***

Detailliertere Informationen über dysfunktionales Myokardgewebe liefert die Late-Enhancement-Technik. Als Vitalitätsdiagnostik dient sie der Unterscheidung zwischen nekrotischem, vernarbtem und minderdurchblutetem, vitalem Gewebe, welches von einer Intervention möglicherweise noch profitiert (Hombach, 2009).

Für diese Untersuchung werden T1-gewichtete Sequenzen verwendet, die durch Vorpulse erweitert werden. Diese können der Kontrastbeeinflussung, der Fettsignal- oder Blutsignalunterdrückung dienen. Für die Late-Gadolinium-Enhancement-Untersuchung wird mit Hilfe eines 180° Inversionspulses der Kontrast so verändert,



dass im Myokard nur Signal gesehen wird, wenn sich dort KM anreichert und damit die T1-Relaxationszeit reduziert wurde (Nagel et al., 2002, Hombach, 2009). Im physiologischen Myokardgewebe ist das KM zum Zeitpunkt der Aufnahme ausgewaschen, während es im nekrotischem Myokardgewebe zu einem zeitlich verzögerten Wash-out kommt und sich damit eine Signalerhöhung ergibt („bright is dead“) (Hombach, 2009, Weishaupt et al., 2014).

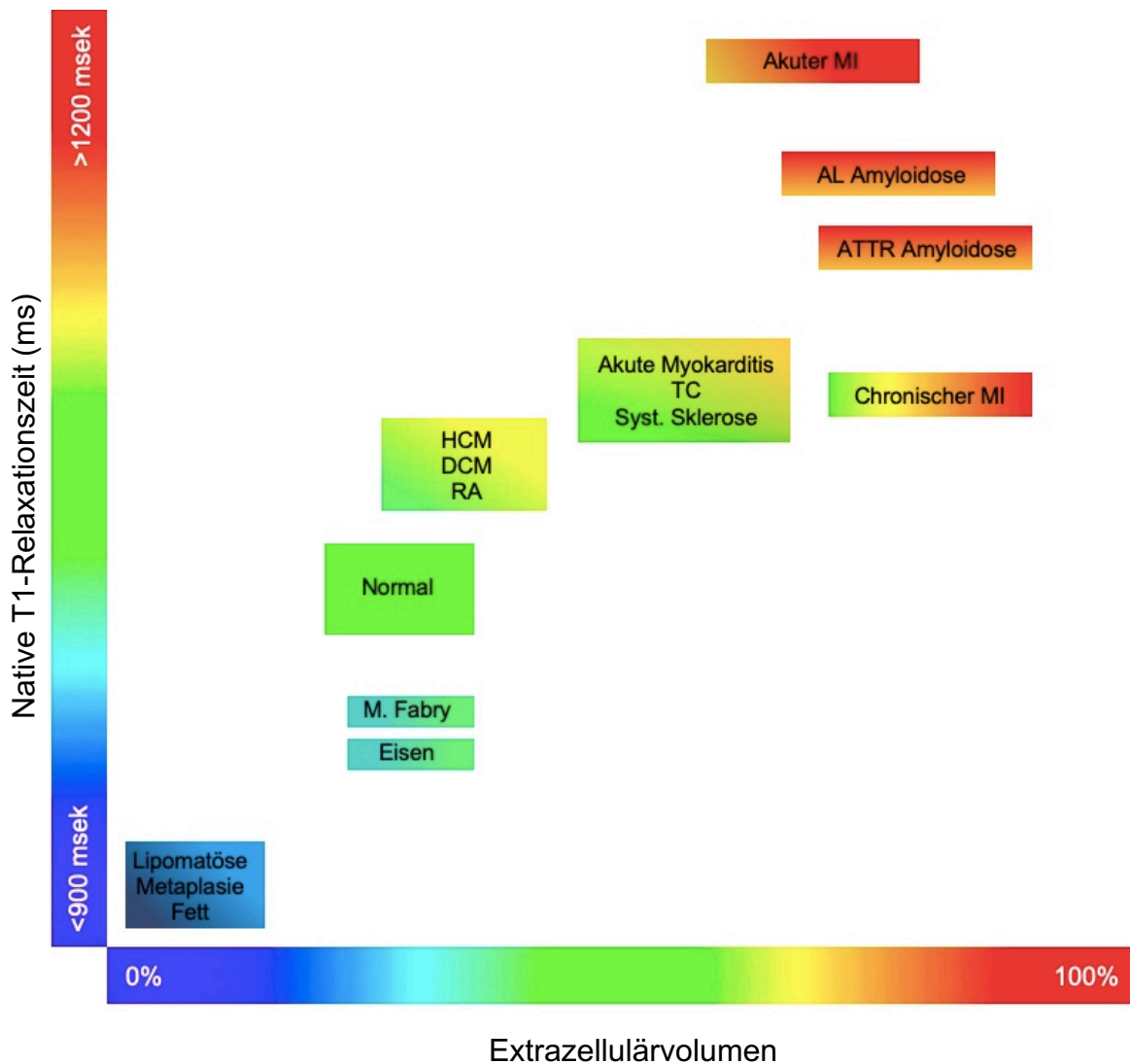
### ***Mapping***

Mit Hilfe der neuen parametrischen Mapping-Methoden wird die direkte Visualisierung und Quantifizierung der Relaxationszeiten der Gewebe möglich. Mittels spezieller Sequenzen werden für jedes Pixel des entsprechenden Myokardvoxels die Relaxationszeiten berechnet und zu einem Bild rekonstruiert. Die wesentlichen Parameter, die quantifiziert werden können, sind die T1-Zeit, T2-Zeit, sowie das myokardiale Extrazellulärvolumen (ECV) (Messroghli et al., 2017, Hombach, 2009, Hamilton-Craig et al., 2016).

### ***T1-Mapping und ECV***

Beim T1-Mapping werden MOLLI-Sequenzen (Modified Look-Locker Inversion Recovery) verwendet. Sie ermöglichen die Messung der T1-Zeit während einer einzigen Atemanhaltephase (Messroghli et al., 2004). Das T1-Mapping kann dabei mit oder ohne Kontrastmittel erfolgen und erlaubt anders als die LGE auch die Quantifizierung einer diffusen Myokardfibrose und einer myokardialen Infiltration ohne einen invasiven Eingriff (Messroghli et al., 2017, Salerno and Kramer, 2013). Mittels T1-Mapping kann ebenfalls das ECV geschätzt werden. Durch Aufnahmen vor und mindestens 10 Minuten nach der Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel wird die Änderung der T1-Relaxationszeiten im Myokard- und Blutpool registriert. Mit Hilfe des kurz vor der Untersuchung entnommenen Hämatokritwertes kann das ECV nun berechnet werden (Messroghli et al., 2017). Alternativ zur Blutentnahme kann der Hämatokritwert mit Hilfe der nativen T1-Aufnahme ermittelt werden („synthetisches ECV“) (Treibel et al., 2016).

Während die Änderungen der mit dem T1-Mapping erfassbaren Daten nicht spezifisch für einzelne Erkrankungen sind, können sie im klinischen Kontext als wertvolle Marker dienen und Veränderungen in der Myokardgewebezusammensetzung widerspiegeln (Messroghli et al., 2017) (s. Abb. 4).



**Abb. 4: T1-Mapping und ECV im klinischen Kontext**

Gewebecharakterisierung unter Verwendung von nativem T1 und dem ECV. Die absoluten Werte für native T1-Zeiten hängen stark von der Feldstärke (hier nur Studien mit 1,5-T-Scannern berücksichtigt), der Impulsfolge, dem Scannerhersteller und den Messregeln ab.

MI = Myokardinfarkt; TC = Takotsubo Kardiomyopathie; Syst. Sklerose = Systemische Sklerose; HCM = Hypertrophe Kardiomyopathie; DCM = Dilatative Kardiomyopathie; RA = Rheumatoide Arthritis; M. Fabry = Morbus Fabry; Eisen = Kardiomyopathie durch Eisenüberladung (nach Haaf et al., 2016).

### **T2-Mapping**

Für das T2-Mapping eignen sich Gradienten- und Spin-Echo-Hybridsequenzen (GraSE) oder Turbo-Spin-Echo-Sequenzen (TSE) (Messroghli et al., 2017). T2-gewichtete Bilder werden zur Beurteilung von Myokardödem und -entzündungen verwendet (Salerno and Kramer, 2013).

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Genehmigung der Ethik-Kommission**

Die Studie „Beurteilung einer Chemo- und Strahlentherapie-induzierten Myokardschädigung durch kardiales MRT“ wurde am 12.07.2016 durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg mit der Bearbeitungsnummer PV5292 genehmigt und entspricht damit den fachrechtlichen und ethischen Anforderungen.

#### **3.2 Patientenrekrutierung**

Die Patientenrekrutierung fand in der Brustkrebssprechstunde im Universitätsklinikum Eppendorf im Zeitraum vom Oktober 2016 bis Oktober 2017 statt. Die Patienten wurden ausführlich über die Studie aufgeklärt und unterschrieben eine schriftliche Einverständniserklärung. Sie wurden darauf hingewiesen, dass sie ihr Einverständnis zu jedem Zeitpunkt widerrufen können. Für die MRT-Untersuchung und die Kontrastmittelgabe erhielten sie separat eine Aufklärung.

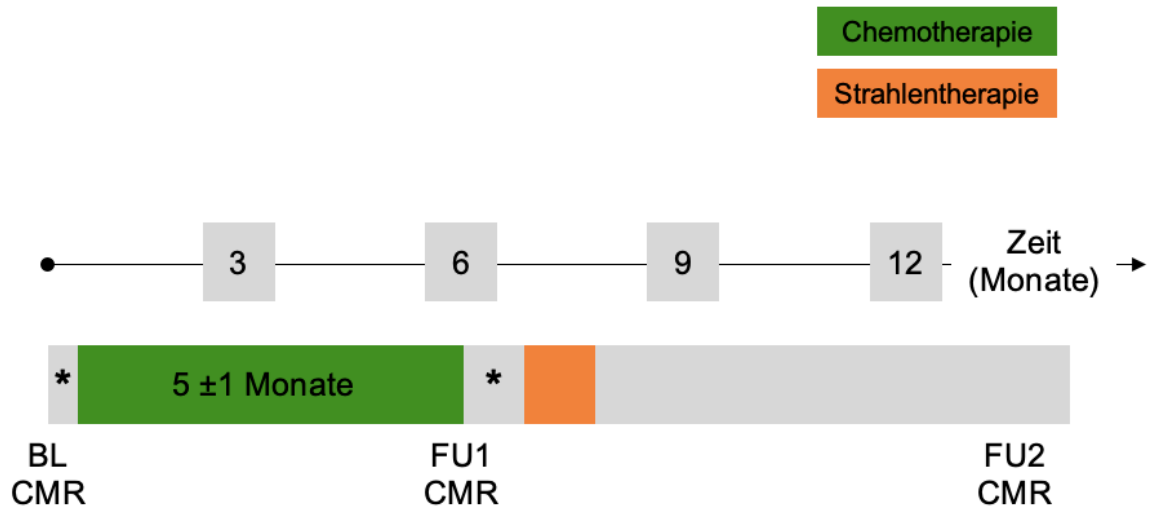
#### **3.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

Zu den Ausschlusskriterien zählten Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung, wie Herzschrittmacher, Defibrillatoren, Neurostimulatoren, Insulinpumpen, hämodynamisch instabile Patienten, Klaustrophobie, Adipositas, Schwangerschaften, sowie eine Niereninsuffizienz mit einem Kreatinin-Wert von  $>1,3$  mg/dl und eine Kontrastmittelallergie.

#### **3.4 Studienverlauf**

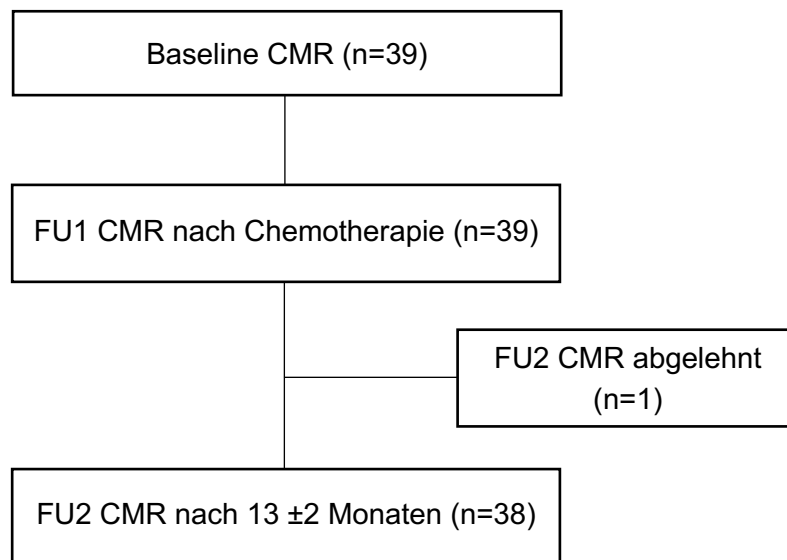
Die Studie erfolgte im prospektiven Studiendesign und umfasste 3 CMR-Untersuchungen. Die Baseline CMR-Untersuchung (BL) beinhaltete eine Kontrastmitteluntersuchung und fand  $9 \pm 9$  Tage vor Beginn der Chemotherapie statt. Die erste native Follow-Up-Untersuchung (FU1) wurde  $2 \pm 2$  Wochen nach Abschluss der Chemotherapie durchgeführt, die zweite Follow-Up-Untersuchung (FU2) beinhaltete eine weitere Kontrastmitteluntersuchung. Zwischen der BL und der FU1 lagen  $6 \pm 1$  Monate, zwischen der BL und der FU2 lagen  $13 \pm 2$  Monate (s. Abb. 5). Entsprechend der Guidelines der European Society for Medical Oncology erfolgte die operative Behandlung des Tumors bei 15 Patientinnen (38%) vor Beginn der Chemotherapie und bei 24 Patientinnen (62%) nach Ende der

Chemotherapie (Cardoso et al., 2019). Von den 39 Patientinnen erhielten alle die BL und FU1, 38 von ihnen nahmen die FU2 wahr (s. Abb. 6).



**Abb. 5: Behandlungsverlauf**

Die operative Entfernung des Tumors (\*) erfolgte vor Start oder nach Beendigung der Chemotherapie. Die Patientinnen erhielten  $5 \pm 1$  Monate lang Chemotherapie. Nach Beenden der Chemotherapie erfolgte nach  $2 \pm 2$  Wochen die FU1. Zwischen Chemotherapieende und FU2 lagen 8 Monate.



**Abb. 6: Studienverlauf**

### 3.5 CMR-Protokoll

Durchgeführt wurden die CMR-Aufnahmen mit einem 3,0 Tesla Scanner (Ingenia, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) mit Hilfe einer Phased-Array-Oberflächenspule. Unmittelbar vor jeder CMR wurden Blutproben aus einer antekubitalen Vene in Rückenlage entnommen.

Das CMR-Protokoll bestand aus einem EKG-getriggerten Cine-CMR-Kurzachsenstapel in Atemanhaltetechnik zur Bewertung von LV-Volumen, -Masse und -Funktion unter der Verwendung einer Standard-SSFP-Sequenz (Steady-State Free-Precession) mit folgenden typischen Parametern: Voxelgröße  $2 \times 2 \times 8 \text{ mm}^3$ , kein Gap, vollständige Abdeckung des linken Ventrikels, Echozeit = 1,45 ms, Repetitionszeit = 2,90 ms, Flipwinkel =  $45^\circ$ .

T1-Mapping wurde mit Hilfe einer 5s (3s) 3s-MOLLI-Sequenz durchgeführt, das heißt, dass Bilder über die Dauer von 5 Sekunden erfasst werden und nach einer Pause von 3 Sekunden erneut über 3 Sekunden akquiriert werden (Bohnen et al., 2019). Damit wird die Herzfrequenzabhängigkeit minimiert (Haaf et al., 2016). Folgende Parameter wurden dafür verwendet: Voxelgröße  $2 \times 2 \times 10 \text{ mm}^3$ , Echozeit = 0,7 ms, Repetitionszeit = 2,3 ms, Flipwinkel =  $35^\circ$ .

Die T2-Mapping-Daten wurden mit einer black-blood Gradienten- und Spin-Echo Hybridsequenz (GraSE) akquiriert und in drei Kurzachsenschnitten (basal, mittventrikulär und apikal) durchgeführt. Die typischen Parameter umfassten: Voxelgröße  $2 \times 2 \times 8 \text{ mm}^3$ , drei Schichten, 9 Echos mit effektiven Echozeiten von 10,7 bis 96,3 ms, Repetitionszeit = 800 ms (1 RR Intervall) (Baessler et al., 2015). Zehn Minuten nach der Injektion einer Gesamtdosis von 0,15 mmol/kg Gadoterat-Meglumin mit einer Flussrate von 2,5 ml/s wurden enddiastolische Late-Gadolinium-Enhancement-Bilder (LGE) unter Verwendung von enddiastolischen phasen-sensitiven Inversion-Recovery-Sequenzen (PSIR-Sequenzen) in kurzachsiger Orientierung aufgenommen, die das gesamte Herz umfassten, sowie in Zwei-, Drei- und Vierkammeransichten abbilden. Die typischen Parameter umfassten: Voxelgröße  $1,6 \times 1,9 \times 8 \text{ mm}^3$ , Gap 2 mm, vollständige Abdeckung des linken Ventrikels, Echozeit = 3 ms, Repetitionszeit = 6,10 ms, Flipwinkel =  $25^\circ$ . Die optimale Inversionsverzögerung wurde mittels eines Look-Locker-Experiments ermittelt.

### **3.6 Auswertung mit cvi42®**

Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Nachbearbeitungssoftware cvi42® (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Alberta, Kanada). Alle akquirierten Datensätze wurden importiert und anonymisiert und von zwei Prüfern unabhängig bearbeitet. Zunächst wurde manuell im Zwei-, und Vierkammerblick die endsystolische und enddiastolische Herzphase sorgfältig und bewegungskorrigiert anhand des visuell erfassten kleinsten bzw. größten Ventrikellumens definiert. In diesen Phasen wurden dann das linke und rechte Endokard und Epikard von der Herzspitze bis zur Herzbasis in allen Kurzachsenschnitten konturiert. Dabei wurde sorgfältig darauf geachtet, das Blutvolumen nicht in die Messungen einzubeziehen. Zusätzlich wurde das Endokard des linken und rechten Vorhofs markiert. Die Papillarmuskeln wurden dem Ventrikellumen zugerechnet.

Die Werte der Volumina wurden anschließend nach der Simpson-Regel errechnet. Hierbei multipliziert man die Einzelschichten mit ihrer Schichtdicke und erhält so das Gesamtvolumen des Ventrikels (Hombach, 2009). Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Parameter auf die Körperoberfläche (BSA) bezogen und sind als Mittelwert der beiden Prüfer angegeben.

$$\text{Körperoberfläche} = 0,20247 * (\text{Größe in cm}^{0,725}) * (\text{Gewicht in kg}^{0,425})$$

Folgende Parameter wurden jeweils für den linken und rechten Ventrikel errechnet: enddiastolisches Volumen (EDV, ml), endsystolisches Volumen (ESV, ml), Schlagvolumen (SV, ml), Ejektionsfraktion (EF, %), sowie linksventrikuläre Masse (LV mass, g).

Ebenfalls wurde sorgfältig und bewegungskorrigiert entsprechendes Epi- und Endokard konturiert, um die T2-Relaxationszeiten und die prä- und post-KM T1-Relaxationszeiten zu errechnen und daraus Karten zu generieren.

Anschließend wurde eine ECV-Karte erstellt. Die LGE-Bildgebung wurde visuell analysiert.

### **3.7 Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der Software GraphPad Prism, Version 6.00 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) und der Software MedCalc, Version 13.3.3.0 (MedCalc Software, Ostende, Belgien) durchgeführt.

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert  $\pm$ Standardabweichung (SD) und kategoriale Daten wurden als absolute und/oder prozentuale Häufigkeit dargestellt. Um kontinuierliche Daten zu vergleichen wurden paarige und unpaarige zweiseitige Student'sche t-Tests verwendet. Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test nach Fisher verglichen.  $P < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angenommen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst 39 weibliche Patientinnen mit neu diagnostiziertem und histologisch gesichertem Brustkrebs im Alter von 30-75 Jahren, das mittlere Alter betrug  $51 \pm 11$  Jahre. Orientierend an den Guidelines der European Society for Medical Oncology erhielten die Patientinnen ihre Chemotherapie bestehend aus 4 Zyklen Epirubicin ( $90 \text{ mg/m}^2$ ) kombiniert mit Cyclophosphamid ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) und 12 Zyklen Paclitaxel ( $80 \text{ mg/m}^2$ ) (Cardoso et al., 2019). Die Therapiedauer betrug  $5 \pm 1$  Monate (s. Abb. 5). 5 Patientinnen erhielten anschließend zusätzlich Trastuzumab. Nach Ende der Chemotherapie erhielten 18 Patientinnen (46%) eine linksseitige und 21 Patientinnen (54%) eine rechtsseitige Strahlentherapie mit einer Gesamtstrahlendosis von  $48 \pm 4$  Gy und einer mittleren Herzdosis von  $2 \pm 2$  Gy. Die demographischen Daten, kardiovaskulären Risikofaktoren und Medikation der Patientinnen sind in Tabelle 1 angegeben.

### 4.2 Änderung der Laborparameter

Hochempfindliches Troponin T (HS TNT) erhöhte sich signifikant nach der Chemotherapie ( $5 \pm 4$  vs.  $8 \pm 4$  pg/ml,  $P < 0,05$ ) und blieb auch bei FU2 erhöht ( $8 \pm 11$  pg/ml,  $P < 0,05$ ). NT-proBNP zeigte keine signifikanten Änderungen. Die Kreatininkinase erhöhte sich bei FU2 signifikant ( $97 \pm 33$  U/l,  $P < 0,0001$ ). Die Hämatokrit- ( $37 \pm 4$  vs.  $35 \pm 4\%$ ,  $P < 0,001$ ) und Hämoglobinwerte ( $12,5 \pm 1,1$  vs.  $11,6 \pm 1,2$  mg/dl,  $P < 0,001$ ) sanken bei FU1 und erreichten bei FU2 wieder ihre Ausgangswerte (Hämatokrit:  $38 \pm 3\%$ ,  $P = 0,489$ ; Hämoglobin:  $12,6 \pm 1\%$ ,  $P = 0,612$ ) (s. Tabelle 2).

### 4.3 Funktions- und Volumenanalyse des linken Ventrikels

Der LV-Massenindex veränderte sich bei FU1 nicht und blieb auch bei FU2 unverändert. Auch die LV-Ejektionsfraktion blieb durchgehend konstant. LVEDVi nahm bei FU1 ab ( $76 \pm 10$  vs.  $72 \pm 13$  ml/m<sup>2</sup>,  $P < 0,01$ ) und normalisierte sich bei FU2 ( $76 \pm 12$  ml/m<sup>2</sup>,  $P = 0,658$ ). LVESVi blieb bei FU1 ( $30 \pm 6$  vs.  $29 \pm 7$  ml/m<sup>2</sup>,  $P = 0,112$ ) und FU2 konstant ( $31 \pm 7$  ml/m<sup>2</sup>,  $P = 0,278$ ). LVSVi nahm bei FU1 ab ( $46 \pm 7$  vs.  $43 \pm 9$  ml/m<sup>2</sup>,  $P < 0,05$ ) und normalisierte sich bei FU2 ( $45 \pm 8$  ml/m<sup>2</sup>,  $P = 0,611$ ). LAESVi sank ebenfalls bei FU1 ( $34 \pm 10$  vs.  $30 \pm 9$  ml/m<sup>2</sup>,  $P < 0,01$ ) und normalisierte sich bei



FU2 wieder ( $34 \pm 10$  ml/m<sup>2</sup>,  $P=0,662$ ). LAEDVi blieb durchgehend konstant (s. Tabelle 2).

#### **4.4 Funktions- und Volumenanalyse des rechten Ventrikels**

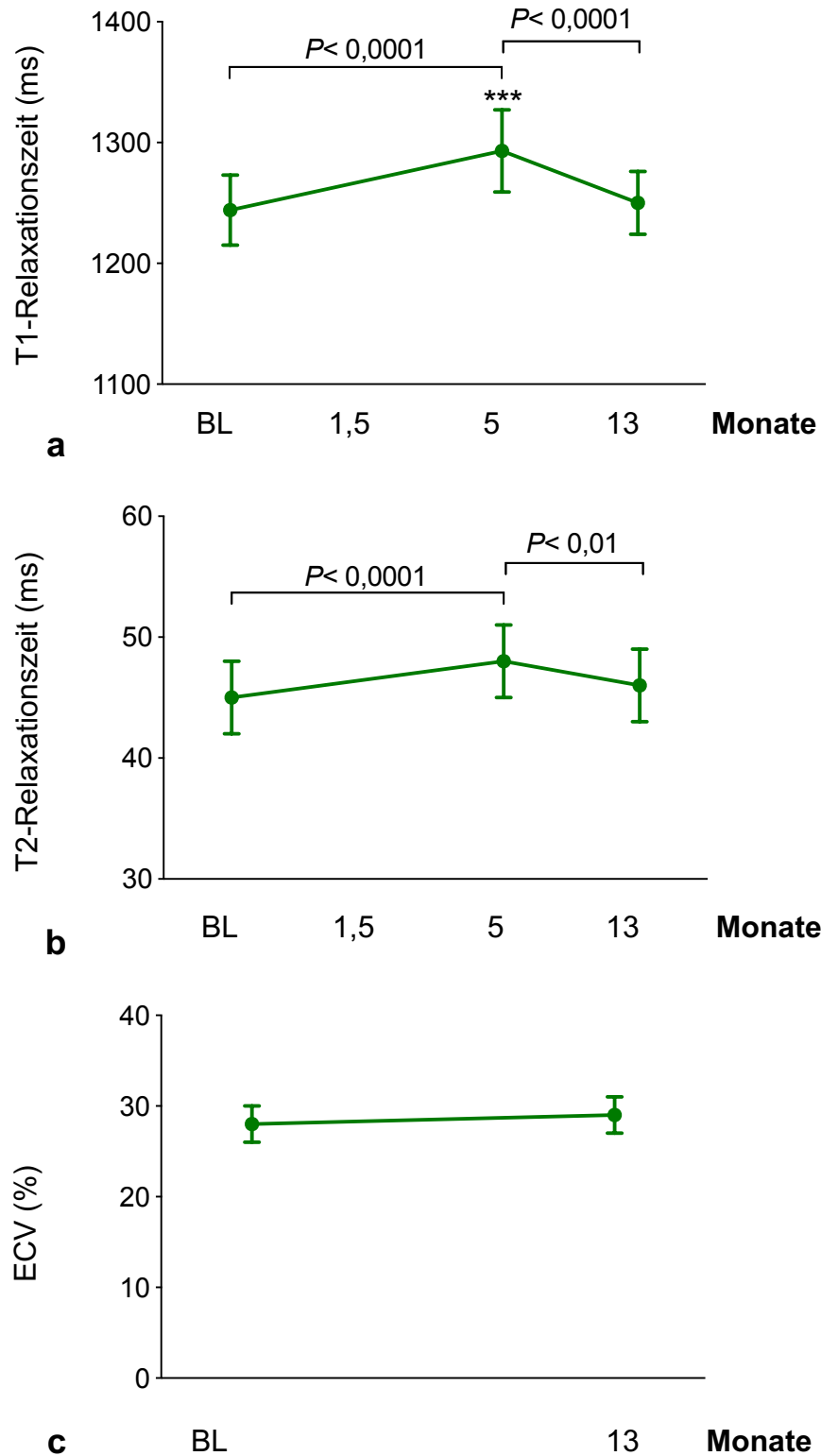
Die RV-Ejektionsfraktion blieb konstant. RVEDVi nahm bei FU1 signifikant ab ( $77 \pm 11$  vs.  $73 \pm 14$  ml/m<sup>2</sup>,  $P<0,01$ ) und blieb bei FU2 tendenziell reduziert im Vergleich zu BL ( $74 \pm 13$  ml/m<sup>2</sup>,  $P=0,061$ ). RVESVi verringerte sich bei FU1 signifikant ( $34 \pm 8$  vs.  $31 \pm 9$  ml/m<sup>2</sup>,  $P<0,01$ ) und blieb auch bei FU2 reduziert ( $P<0,05$ ). RVSVi blieb durchgehend konstant. RAESVi nahm bei FU1 signifikant ab ( $35 \pm 9$  vs.  $30 \pm 8$  ml/m<sup>2</sup>,  $P<0,001$ ) und kehrte bei FU2 wieder auf den Ausgangswert zurück ( $35 \pm 10$  ml/m<sup>2</sup>,  $P=0,811$ ). RAEDVi nahm bei FU1 signifikant ab ( $20 \pm 6$  vs.  $16 \pm 5$  ml/m<sup>2</sup>,  $P<0,0001$ ) und blieb bei FU2 reduziert ( $17 \pm 7$  ml/m<sup>2</sup>,  $P<0,01$ ) (s. Tabelle 2).

#### **4.5 Veränderung der T1- und T2-Relaxationszeiten und des extrazellulären Volumens**

Die globalen T1-Relaxationszeiten stiegen bei FU1 signifikant an ( $1244 \pm 29$  vs.  $1293 \pm 34$  ms,  $P<0,0001$ ) und normalisierten sich bei FU2 wieder ( $1250 \pm 26$  ms,  $P=0,096$ ). Die globalen T2-Relaxationszeiten erhöhten sich bei FU1 signifikant ( $45 \pm 3$  vs.  $48 \pm 3$  ms,  $P<0,0001$ ) und sanken bei FU2 wieder auf den Ausgangswert ( $46 \pm 3$  ms,  $P=0,096$ ). ECV änderte sich zwischen BL und FU2 nicht ( $28 \pm 2$  vs.  $29 \pm 2\%$ ,  $P=0,519$ ) (s. Tabelle 2) (s. Abb. 7).

#### **4.6 LGE-Bildgebung**

Es wurden kein Late-Gadolinium-Enhancement des linksventrikulären Myokards festgestellt (s. Tabelle 2)



**Abb. 7: T1, T2 und ECV nach systemischer Chemotherapie**

Die T1- und T2-Relaxationszeiten verlängerten sich nach systemischer Chemotherapie bei FU1, normalisierten sich bei FU2 wieder. ECV blieb konstant.

**Tabelle 1: Charakteristik der Patientengruppe**

<b>Demographie</b>	
Alter, Jahre	51 ±11
Gewicht, kg	77 ±15
Größe, m	1,68 ±0,07
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27 ±5
BSA, m <sup>2</sup>	1,86 ±0,18
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>	
Arterielle Hypertonie, n (%)	6 (15)
Diabetes, n (%)	0 (0)
Dyslipidämie, n (%)	1 (3)
Rauchen, n (%)	4 (10)
KHK-positive Familienanamnese, n (%)	3 (8)
Koronare Herzerkrankung, n (%)	1 (3)
<b>Kardiovaskuläre Medikation</b>	
Aspirin/Clopidogrel, n (%)	1 (3)
Statine, n (%)	1 (3)
Beta-Blocker, n (%)	4 (10)
ACE-Inhibitoren, n (%)	3 (8)
AT1-Antagonisten, n (%)	3 (8)
<b>Strahlentherapie</b>	
Linksseitig, n (%)	18 (46)
Rechtsseitig, n (%)	21 (54)

ACE = Angiotensin konvertierendes Enzym; AT1 = Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1; BMI = Body-Mass-Index; BSA = Körperoberfläche.

**Tabelle 2: Labor- und CMR-Parameter**

	<b>Baseline (n= 39)</b>	<b>FU1 (n= 39)</b>	<b>FU2 (n= 38)</b>	<b>P für FU1 vs. FU2</b>
<b>Laborparameter</b>				
HS TNT, pg/ml	5 ±4	<b>8 ±4*</b>	<b>8 ±11<sup>  </sup></b>	0,987
NT-proBNP, pg/ml	121 ±118	134 ±274	142 ±177	0,675
CK, U/l	68 ±29	69 ±46	<b>97 ±33**</b>	<b>&lt;0,05</b>
CK-MB, U/l	-	-	15 ±1	
Hämatokrit, %	37 ±4	<b>35 ±4<sup>‡</sup></b>	38 ±3	<b>&lt;0,0001</b>
Hämoglobin, mg/dl	12,5 ±1,1	<b>11,6 ±1,2<sup>‡</sup></b>	12,6 ±1,0	<b>&lt;0,001</b>
Kreatinin, mg/dl	0,82 ±0,2	0,76 ±0,14	0,83 ±0,12	<b>&lt;0,05</b>
<b>Funktions- und Volumenanalyse</b>				
<b>linker Ventrikel</b>				
LVEF, %	60 ±5	60 ±6	60 ±6	0,514
LV Massenindex, g/m <sup>2</sup>	51 ±5	51 ±7	52 ±7	0,488
LVEDVi, ml/m <sup>2</sup>	76 ±10	<b>72 ±13<sup>†</sup></b>	76 ±12	<b>&lt;0,01</b>
LVESVi, ml/m <sup>2</sup>	30 ±6	29 ±7	31 ±7	<b>&lt;0,01</b>
LVSVi, ml/m <sup>2</sup>	46 ±7	<b>43 ±9*</b>	45 ±8	0,091
LAESVi, ml/m <sup>2</sup>	34 ±10	<b>30 ±9<sup>†</sup></b>	34 ±10	<b>&lt;0,01</b>
LAEDVi, ml/m <sup>2</sup>	15 ±6	14 ±4	15 ±6	0,085
<b>rechter Ventrikel</b>				
RVEF, %	56 ±7	58 ±8	58 ±6	0,592
RVEDVi, ml/m <sup>2</sup>	77 ±11	<b>73 ±14<sup>†</sup></b>	74 ±13	0,412
RVESVi, ml/m <sup>2</sup>	34 ±8	<b>31 ±9<sup>†</sup></b>	<b>31 ±6<sup>  </sup></b>	0,570
RVSVi, ml/m <sup>2</sup>	43 ±8	43 ±9	43 ±10	0,701
RAESVi, ml/m <sup>2</sup>	35 ±9	<b>30 ±8<sup>‡</sup></b>	35 ±10	<b>&lt;0,001</b>
RAEDVi, ml/m <sup>2</sup>	20 ±6	<b>16 ±5<sup>§</sup></b>	<b>17 ±7<sup>  </sup></b>	0,144
<b>Mapping</b>				
Global T1, ms	1244 ±29	<b>1293 ±34<sup>§</sup></b>	1250 ±26	<b>&lt;0,0001</b>
Global T2, ms	45 ±3	<b>48 ±3<sup>§</sup></b>	46 ±3	<b>&lt;0,01</b>
ECV (%)	28 ±2		29 ±2	
<b>LGE-Läsionen, %</b>	0	0	0	0

±SD für kontinuierliche Daten und n (%) für kategoriale Daten;

\*P<0,05, †P<0,01, ‡P<0,001 oder §P<0,0001 für Baseline vs. FU1,

<sup>||</sup>P<0,05, <sup>||</sup>P<0,01 oder \*\*P<0,0001 für Baseline vs. FU2

LA = Linksattrial, linker Vorhof; LAEDV = Linksattrales enddiastolisches Volumen; LAESV = Linksattrales endsystolisches Volumen; LV = Linksventrikulär, linker Ventrikel; LVEDV = Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESV = Linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVSV = Linksventrikuläres Schlagvolumen; HS TNT = High sensitive Troponin T; NT-proBNP = N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide; RA = Rechtsattrial, rechter Vorhof; RAEDV = Rechtsattrales enddiastolisches Volumen; RAESV = Rechtsattrales endsystolisches Volumen; RV = Rechtsventrikulär, rechter Ventrikel; RVEDV = Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; RVEF = Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; RVESV = Rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen; RVSV = Rechtsventrikuläres Schlagvolumen.

## **5 Diskussion**

In dieser Studie wurden prospektiv 39 Brustkrebspatientinnen mittels serieller CMR vor und nach Beenden ihrer anthrazyklinbasierten Chemotherapie verfolgt. Dabei wurden kardiale Funktions-/Volumenparameter, T1-/T2-Relaxationszeiten, ECV sowie das Vorkommen einer fokalen Myokardfibrose untersucht. Die wichtigsten Ergebnisse sind: 1) Die systemische Chemotherapie induzierte einen moderaten Anstieg von Troponin T, 2) Hinweisend auf ein Volumendefizit und eine Abnahme der Kontraktilität sanken LVEDV und LVESV bei FU1 und normalisierten sich bei FU2 bei durchgehend konstanter LVEF und 3) Die T1- und T2-Relaxationszeiten nahmen nach der Chemotherapie zunächst zu und kehrten bei FU2 wieder auf die Ausgangswerte zurück.

### **5.1 Änderung der Laborparameter**

Troponin ist der am häufigsten untersuchte Biomarker in der Kardiokologie (Demissei et al., 2020). In mehreren Studien mit Mammakarzinompatientinnen wurde bereits über erhöhte Troponinkonzentrationen nach Beenden einer anthrazyklinbasierten Chemotherapie berichtet und auf einen Zusammenhang mit einem erhöhtem Kardiotoxizitätsrisiko hingewiesen (Cardinale et al., 2002, Kitayama et al., 2017, Ky et al., 2014, Shafi et al., 2017, Sawaya et al., 2012). Cardinale et al. zeigten, dass Patienten mit erhöhtem Troponin I nach einer Hochdosis-Chemotherapie ein höheres Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen aufweisen (Cardinale et al., 2004). 3 Jahre nach stattgehabter Hochdosis-Chemotherapie erlitten 1% der Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis ohne eine zuvor festgestellte Troponin I-Konzentrationserhöhung, aber 84% der Patienten, bei denen eine Erhöhung festgestellt worden war (Cardinale et al., 2004). Zudem stellten Demissei et al. in einer Studie mit 323 Mammakarzinompatientinnen fest, dass Patientinnen mit Troponinwerten >14 pg/ml ein zweifach erhöhtes Risiko besaßen im folgenden Jahr eine chemotherapieassoziierte kardiale Dysfunktion im Sinne einer Abnahme der LVEF um mindestens 10% auf unter 50%, zu entwickeln (Demissei et al., 2020). In unserer Studie konnten wir eine persistierende signifikante Erhöhung des Troponin T feststellen, jedoch ohne, dass der klinische Cutoff-Wert von >14 pg/ml erreicht wurde.

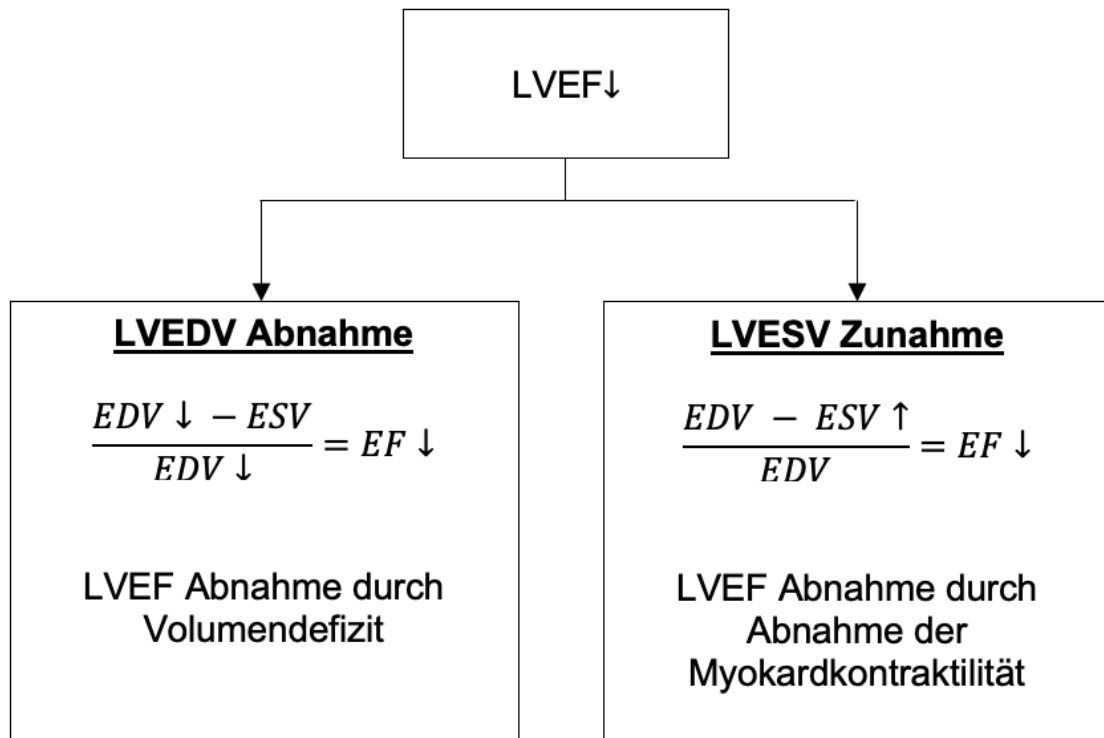
Die vielen Studien unterscheiden sich zwar in der Wahl der Schwellenwerte sowie der Entnahmezeitpunkte, dennoch weisen sie darauf hin, dass Troponin als Biomarker geeignet sein könnte nach Abschluss der Chemotherapie eine Subpopulation an Risikopatienten zu definieren, die von einem engmaschigen Monitoring in der Nachsorge profitieren könnte.

## **5.2 Funktions- und Volumenanalyse des Herzens**

Nach einer systemischen anthrazyklinbasierten Chemotherapie eines Mammakarzinoms kann eine Abnahme der LVEF bereits früh auftreten (Drafts et al., 2013, Grover et al., 2013). Grover et al. beobachteten bei 46 Brustkrebspatientinnen unter Anthrazyklin-, Taxan- und Trastuzumabtherapie eine LVEF-Abnahme sowie eine LVEDV-/LVESV-Zunahme innerhalb von 12 Monaten nach Chemotherapiebeginn (Grover et al., 2013). Die Patientinnen wurden mit einer kumulativen Gesamtdosis von 300-600 mg/m<sup>2</sup> Epirubicin oder 150-300 mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin behandelt (Grover et al., 2013). In einer anderen Studie untersuchten Drafts et al. 53 Patientinnen, die eine Doxorubicinäquivalenzdosis von 50-375 mg/m<sup>2</sup> erhielten und stellten mittels CMR 6 Monate nach Beginn der Chemotherapie eine LVEF-Abnahme und eine LVESV-Zunahme fest (Drafts et al., 2013). Dabei spiegelt die Zunahme der LVESV und die daraus folgende Abnahme der LVEF eine Abnahme der Myokardkontraktilität und eine beginnende systolische Dysfunktion wider, welche als Folge der Chemotherapie gedeutet wurde (Meléndez et al., 2017) (s. Abb. 8). Eine Abnahme der LVEF 3 Monate nach Beginn der Chemotherapie durch eine Abnahme der LVEDV bei erhaltenem LVESV stellten dagegen Meléndez et al. fest (Meléndez et al., 2017). Als Ursache hierfür wurde ein Volumenmangel verantwortlich gemacht, welcher durch typische Begleiterscheinungen der Chemotherapie, wie einer schlechten oralen Aufnahme, Diarrhöen oder Erbrechen induziert wird (Jordan et al., 2018, Meléndez et al., 2017) (s. Abb. 8).

Chemotherapieinduzierte Schäden können sich neben einer Abnahme der Kontraktilität auch in der Abnahme der Myokardmasse widerspiegeln (Jordan et al., 2018, Ferreira de Souza et al., 2018). Ferreira de Souza et al. stellten in ihrer Studie mit 27 Brustkrebspatientinnen in einem Zeitraum von 1-2 Jahren nach einer kumulativen Doxorubicindosis von 240 mg/m<sup>2</sup> eine Abnahme der LV-Myokardmasse mittels CMR fest (Ferreira de Souza et al., 2018). Auch Jordan et al. beobachteten in einer Studie mit 61 Patienten bereits nach 6 Monaten

Chemotherapie (kumulative Doxorubicinäquivalenzdosis von  $232 \pm 103 \text{ mg/m}^2$ ) eine Abnahme der LV-Myokardmasse (Jordan et al., 2018). Sowohl Ferreira de Souza et al. als auch Jordan et al. sahen die Abnahme der Myokardmasse begründet durch eine anthrazyklininduzierte Atrophie der Kardiomyozyten (Ferreira de Souza et al., 2018, Jordan et al., 2018).



**Abb. 8: Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion durch systemische Chemotherapie**

Während der Chemotherapie gibt es zwei Mechanismen, durch die die LVEF abnehmen kann:

- 1) links. LVEDV kann durch eine verminderte orale Aufnahme, Erbrechen oder Durchfall abnehmen (verminderte linksventrikuläre Vorlast)
- 2) rechts. LVESV kann durch eine verminderte linksventrikuläre Kontraktibilität zunehmen (nach Meléndez et al. 2017).

Wir beobachteten in unserer Studie eine Abnahme der LVEDV bei FU1 bei konstanter LVEF. Der dominierende Effekt ist hier durch einen chemotherapieinduzierten Volumenverlust zu erklären, von dem sich die Patientinnen nach Beenden der Chemotherapie wieder erholten. Dies wird auch durch die Abnahme des linksatrialen Volumens (LAESV) bei FU1 unterstützt. Die Hauptaufgabe des linken Vorhofs besteht darin, die linksventrikuläre Füllung und die kardiovaskuläre Leistung zu modulieren (Tops et al., 2007, Abhayaratna et al.,



2006). Eine Abnahme des LAESV bei FU1 und eine Normalisierung bei FU2 spiegelt den Volumenverlust und die nachfolgende Erholung wider.

Da sich sowohl die Parameter des linken Herzens als auch des rechten bei FU2 wieder normalisierten und die LVEF zu beiden Follow-Up-Untersuchungen konstant blieb, scheinen die induzierten Myokardveränderungen im Rahmen unserer Studie keine detektierbaren bleibenden kardialen Funktionsveränderungen verursacht zu haben. Zudem konnten wir keine Veränderungen der LV-Myokardmasse feststellen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass unser Patientenkollektiv mit dem Anthrazyklin Epirubicin behandelt wurde, welches in derselben Dosierung wie Doxorubicin mit einem nur ein halb so großen Kardiotoxizitätspotenzial assoziiert ist (Launchbury and Habboubi, 1993).

Da eine Reduktion der LVEF meist erst spät auftritt und kardioprotektive Maßnahmen keine ausreichend gute funktionelle Erholung ermöglichen, besteht ein umso größeres Interesse nach prädiktiven Markern zu suchen, die eine subklinische Kardiotoxizität rechtzeitig detektieren (Thavendiranathan et al., 2014). Eine anthrazyklinbasierte Chemotherapie kann verschiedene Effekte auf die Volumen- und Funktionsparameter haben, die sich aber im zeitlichen Auftreten und je nach Auswahl der Chemotherapeutika und ihrer Dosis so unterscheiden, dass sie alleine keinen ausreichend guten prädiktiven Wert besitzen.

### **5.3 Veränderung der T1- und T2-Relaxationszeiten und des extrazellulären Volumens**

Die myokardialen T1- und T2-Relaxationszeiten sind neue parametrische Biomarker, die die Entwicklung eines Ödems oder einer Fibrosierung des Myokards detektieren können (Messroghli et al., 2017). Zudem stellt eine ECV-Bestimmung des Myokards die Quantifizierung des extrazellulären Raums dar, welcher sich aufgrund von Myokardfibrose, interstitiellen Ablagerungen, extrazellulärem Ödem oder Myokardatrophie verändern kann (Messroghli et al., 2017).

Galán-Arriola et al. untersuchten im Tierexperiment 20 Schweine, denen intrakoronar eine Doxorubicindosis von 0,45 mg/kg appliziert wurde (Galán-Arriola et al., 2019). Nach drei Zyklen Doxorubicin zeigte die T2-Relaxationszeit als erster CMR-Marker eine signifikante Verlängerung (Galán-Arriola et al., 2019). In der nachfolgenden Histopathologie wurde ein erhöhter Wassergehalt des Myokards sowie eine kardiomyozytäre Vakuolisierung beobachtet (Galán-Arriola et al., 2019).

Die Schweine, die nach drei Zyklen Doxorubicin eine 12-wöchige Therapiepause erhielten, wiesen normale T2-Relaxationszeiten und keine Vakuolisierungen des Myokards auf. Anhand dieser Ergebnisse kann postuliert werden, dass erhöhte T2-Relaxationszeiten ein früher Marker für Kardiotoxizität sind (Galán-Arriola et al., 2019). Isoliert verlängerte T2-Relaxationszeiten ohne Veränderung der T1-Relaxationszeiten und des ECV sprechen für ein intrazelluläres Ödem, welches als präapoptotisches Phänomen bereits in früheren Studien beschrieben wurde (Buja et al., 1973, Friedman et al., 1978, Takemura and Fujiwara, 2007, Mitry and Edwards, 2016). Nach 5 Zyklen Doxorubicin verlängerten sich in der Studie von Galan-Arriola et al. auch die T1-Relaxationszeit und das ECV stieg signifikant (Galán-Arriola et al., 2019). Die Autoren werteten die Ergebnisse als Ausdruck eines diffusen fibrotischen Umbaus, sowie eines intensiven Remodelings der extrazellulären Matrix (Galán-Arriola et al., 2019).

Galán-Arriola et al. liefern wichtige Informationen hinsichtlich der chemotherapieinduzierten Kardiotoxizität, dennoch ist die Studie durch das Schweinmodell und die über einen kurzen Zeitraum von 16 Wochen erfassten Parameter nur bedingt auf Menschen übertragbar. Auch die intrakoronare Applikationsform, sowie Doxorubicin in hoher Dosierung stellen starke Stressoren dar, die mit einem hohen kardiotoxischen Potenzial einhergehen. In unserer Studie erhielten die Patientinnen Epirubicin, welches bereits mit einer niedrigeren Dosis therapeutisch äquivalent zu Doxorubicin wirkt und mit einer geringeren Kardiotoxizität assoziiert ist (Findlay and Walker-Dilks, 1998).

In einer anderen Studie untersuchten Kimball et al. 26 Patienten 5 ±1 Jahre nach Beenden ihrer Anthrazyklin- und Trastuzumab-Therapie, bei der sie 3-6 Zyklen Epirubicin (100 mg/m<sup>2</sup>) oder Doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>) erhielten (Kimball et al., 2018). Die retrospektiv erhobenen T1-Relaxationszeiten zeigten im Vergleich mit gesunden Probanden keine Auffälligkeiten (Kimball et al., 2018). Ferreira de Souza et al. stellten in ihrer Studie in einem Zeitraum von 1-2 Jahren nach stattgehabter Chemotherapie eine Erhöhung des myokardialen T2-Signals fest (Ferreira de Souza et al., 2018). Dafür wurde die konventionelle T2w-STIR-Technik verwendet und die Signalintensität des Myokards durch die Signalintensität des Musculus serratus anterior dividiert und als Ratio festgehalten (Ferreira de Souza et al., 2018). Im Vergleich zum T2-Mapping weist die T2w-STIR-Technik allerdings Limitationen auf, wie eine höhere Variabilität der Signalintensität, eine schlechtere

Differenzierung von Blut und Myokard und eine höhere Anfälligkeit für Bewegungsartefakte (Giri et al., 2009, Ferreira de Souza et al., 2018). In unserer Studie erfassten wir die T2-Relaxationszeiten mittels parametrischem T2-Mapping. Auch wir stellten eine Verlängerung der T2-Zeiten bei FU1 fest, die sich bei FU2 wieder normalisierten, was einen Rückgang des myokardialen Ödems widerspiegelt. Auch die T1-Relaxationszeiten verlängerten sich direkt nach der Chemotherapie und nahmen 8 Monate nach Beenden der Therapie wieder ab. Beim ECV stellten wir keine signifikante Veränderung fest.

Das Erfassen der Relaxationszeiten mittels der Mapping-Technik birgt großes Potenzial. Um aber eine abschließende Beurteilung der T1-/T2-Relaxationszeiten hinsichtlich ihres prädiktiven Werts machen zu können sind weitere Studien nötig, die einerseits den frühesten Zeitpunkt des Auftretens von verlängerten T1/T2-Relaxationszeiten beim Menschen genau erfassen und verfolgen und mit dem späteren Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse in Zusammenhang bringen.

#### **5.4 Late-Gadolinium-Enhancement**

Mittels LGE können fokale Myokardfibrosierungen und Narben visualisiert werden (Neilan et al., 2012). Galán-Arriola et al. stellten in ihrer Studie nach 5 Zyklen Doxorubicin ein positives Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) im LAD-Territorium fest, dort wo die intrakoronare Injektion stattfand (Galán-Arriola et al., 2019). Da die Form der Injektion einen großen Stressor darstellt, ist die Entwicklung einer Myokardfibrose nachvollziehbar. Neilan et al. untersuchten 91 Patienten, die mit einer kumulativen Anthrazyklindosis von  $276 \pm 82 \text{ mg/m}^2$  behandelt wurden und stellten 7 Jahre nach Beenden der Chemotherapie bei 5 Patienten ein positives LGE fest (Neilan et al., 2012). In einer anderen Studie beobachteten Neilan et al. 42 Patienten, die mit einer kumulativen Anthrazyklindosis von  $282 \pm 65 \text{ mg/m}^2$  behandelt wurden. 7 Jahre nach Beenden der Chemotherapie stellten sie bei 3 Patienten ein positives LGE fest (Neilan et al., 2013). Drafts et al. konnten in ihrer Studie mit 53 Patienten und einer Doxorubicinäquivalenzdosis von 50-375  $\text{mg/m}^2$  6 Monate nach Beginn der Therapie kein positives LGE beobachten (Drafts et al., 2013). In unserer Studie konnte auch keine fokale Myokardfibrosierung mittels LGE festgestellt werden. In der Literatur finden sich weder ein großes Kollektiv, bei dem ein positives LGE nach stattgehabter anthrazyklinbasierter Chemotherapie detektiert wurde, noch Hinweise, dass Patienten von einer LGE-Untersuchung profitieren würden.

## 5.5 Perspektiven

Es wird deutlich wie uneinheitlich sich die aktuelle Studienlage darstellt und sich durch unterschiedliche Chemotherapeutika, Messzeiten und Modalitäten stark unterscheidet. Dennoch zeichnet sich ab, dass sich eine akute Kardiotoxizität neben der Abhängigkeit von Dosis und Auswahl des Chemotherapeutikums als ein komplexer und dynamischer sowie als ein möglich reversibler Prozess darstellt. Es ist daher von prognostischer Relevanz Marker zu unterscheiden, die auf eine akute und reversible Kardiotoxizität hinweisen und solche, die einen langfristigen und progressiven Schaden früh widerspiegeln.

Großes Potenzial als Parameter zur Früherkennung bieten hier das T1-/T2-Mapping. So konnten wir eine Erhöhung der T1- und T2-Relaxationszeiten feststellen, ohne dass sich myokardiale Schäden bereits in Form einer Abnahme der LVEF äußerten.

Es fehlen weitere prospektive, humane Studien, die das Potenzial der seriellen CMR-Untersuchungen nutzen und detaillierte Informationen über den Zeitpunkt und die Qualität der Veränderung der Parameter geben, um einen Leitfaden für die Beobachtung und Nachsorge von Krebsüberlebenden zu entwickeln und den protektiven Nutzen verfügbarer Therapien zu optimieren.

## 6 Zusammenfassung

Bei steigendem krankheitsspezifischem Überleben von Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium, gewinnt die chemotherapieassoziierte Kardiotoxizität als Morbidität und Mortalität beeinflussenden Faktor zunehmend an Relevanz. Ziel dieser prospektiven Studie war es, durch die serielle Erhebung von Labor- und Kardio-MRT-Parametern Biomarker für eine frühe subklinische Kardiotoxizität zu identifizieren. Das Patientenkollektiv umfasste 39 Patientinnen (51 ±11 Jahre), die 4 Zyklen Epirubicin (90 mg/m<sup>2</sup>) kombiniert mit Cyclophosphamid (600 mg/m<sup>2</sup>) und 12 Zyklen Paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) erhielten. Die Patientinnen erhielten Labor-, sowie 3T-Kardio-MRT-Untersuchungen 9 ±9 Tage vor Beginn der Chemotherapie, 2 ±2 Wochen nach Abschluss sowie 13 ±2 Monate nach der ersten Untersuchung. Dabei wurden kardiale Funktions-/Volumenparameter, T1-/T2-Relaxationszeiten, extrazelluläres Volumen sowie das Vorkommen einer fokalen Myokardfibrose untersucht.

Troponin T erhöhte sich signifikant nach der Chemotherapie (5 ±4 vs. 8 ±4 pg/ml,  $P<0,05$ ) und blieb auch bei FU2 moderat erhöht (8 ±11 pg/ml,  $P<0,05$ ). Der klinische Cutoff-Wert von >14 pg/ml wurde nicht erreicht. Während die LVEF durchgehend konstant blieb, sanken bei FU1 hinweisend auf ein Volumendefizit und eine Abnahme der linksventrikulären Kontraktilität LVEDVi (76 ±10 vs. 72 ±13 ml/m<sup>2</sup>,  $P<0,01$ ), sowie LVESVi (30 ±6 vs. 29 ±7 ml/m<sup>2</sup>,  $P<0,05$ ) und normalisierten sich bei FU2 (LVEDVi: 76 ±12 ml/m<sup>2</sup>,  $P=0,658$ ; LVESVi: 31 ±7 ml/m<sup>2</sup>,  $P=0,278$ ). T1- und T2-Relaxationszeiten nahmen nach der Chemotherapie zunächst zu (T1: 1244 ±29 vs. 1293 ±34 ms,  $P<0,0001$ ; T2: 45 ±3 vs. 48 ±3 ms,  $P<0,001$ ) und kehrten bei FU2 wieder auf ihre Ausgangswerte zurück (T1: 1250 ±26 ms,  $P=0,397$ ; T2: 46 ±3 ms,  $P=0,096$ ). Es konnte keine fokale Myokardfibrosierung nach Beenden der Chemotherapie festgestellt werden.

Die serielle Erhebung von Labor- und Kardio-MRT-Parametern bietet großes Potenzial bei der Suche nach Biomarkern, die auf eine subklinische Kardiotoxizität hinweisen, bevor sich eine irreversible Abnahme der LVEF manifestiert.

Dabei können in Zukunft insbesondere das T1-/T2-Mapping dafür verwendet werden, Strategien für eine frühzeitige Einleitung kardioprotektiver Therapien zu entwickeln. Weitere Studien sind nötig, um den frühesten Zeitpunkt der Entwicklung einer Kardiotoxizität zu erkennen und die daraus resultierende Prognose und das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen zu untersuchen.

## 7 Summary

Women with early breast cancer have a growing disease-specific survival. Thus chemotherapy-associated cardiotoxicity in this patient population is developing into an increasingly relevant risk factor for morbidity and mortality. This prospective study aimed to identify biomarkers of early subclinical cardiotoxicity using the serial acquisition of laboratory and cardiac magnetic resonance parameters.

The study population included 39 patients ( $51 \pm 11$  years), who received 4 cycles of epirubicin ( $90 \text{ mg/m}^2$ ) combined with cyclophosphamide ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) and 12 cycles of paclitaxel ( $80 \text{ mg/m}^2$ ). The patients underwent laboratory and 3T-CMR scans  $9 \pm 9$  days before initiation of chemotherapy,  $2 \pm 2$  weeks after completion, and  $13 \pm 2$  months after BL. Cardiac function and volume parameters, T1/T2 relaxation times, extracellular volume, and the occurrence of focal myocardial fibrosis were studied. Troponin T increased significantly after chemotherapy ( $5 \pm 4$  vs.  $8 \pm 4$  pg/ml,  $P < 0.0001$ ) and remained moderately increased at FU2 ( $8 \pm 11$  pg/ml,  $P = 0.099$ ) without reaching the clinical cutoff value of  $>14$  pg/ml. While the LVEF remained constant throughout, LVEDVi and LVESVi decreased at FU1 (LVEDVi:  $76 \pm 10$  vs.  $72 \pm 13 \text{ ml/m}^2$ ,  $P < 0.01$ ; LVESVi:  $30 \pm 6$  vs.  $29 \pm 7 \text{ ml/m}^2$ ,  $P < 0.05$ ) indicating a volume deficit and a decrease in left ventricular contractility but normalized at FU2 (LVEDVi:  $76 \pm 12 \text{ ml/m}^2$ ,  $P = 0.658$ ; LVESVi:  $31 \pm 7 \text{ ml/m}^2$ ,  $P = 0.278$ ). T1 and T2 relaxation times initially increased following chemotherapy (T1:  $1244 \pm 29$  vs.  $1293 \pm 34$  ms,  $P < 0.0001$ ; T2:  $45 \pm 3$  vs.  $48 \pm 3$  ms,  $P < 0.001$ ) and returned to their baseline values at FU2 (T1:  $1250 \pm 26$  ms,  $P = 0.397$ ; T2:  $46 \pm 3$  ms,  $P = 0.096$ ). No focal myocardial fibrosis was detected after chemotherapy.

The serial acquisition of laboratory and CMR parameters can potentially indicate subclinical cardiotoxicity before the development of an irreversible decrease in LVEF. Therefore T1-/ T2-mapping in particular could be used to develop strategies for the early initiation of cardioprotective therapies. Further studies are needed to identify the earliest stage of cardiotoxicity and to examine the resulting prognosis and occurrence of cardiovascular events.

## **8 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Charakteristik der Patientengruppe .....	27
Tabelle 2: Labor- und CMR-Parameter .....	28

## **9 Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Kumulative Inzidenz kardialer Ereignisse bei Langzeitüberlebenden .....	10
Abb. 2: Risikofaktoren für Kardiotoxizität .....	11
Abb. 3: Ausrichtung des Spinsystems .....	13
Abb. 4: T1-Mapping und ECV im klinischen Kontext.....	18
Abb. 5: Behandlungsverlauf .....	20
Abb. 6: Studienverlauf .....	20
Abb. 7: T1, T2 und ECV nach systemischer Chemotherapie .....	26
Abb. 8: Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion durch systemische Chemotherapie .....	32

## **10 Abkürzungsverzeichnis**

BL	=	Baseline-Untersuchung
BSA	=	Körperoberfläche
CK	=	Kreatinkinase
CK-MB	=	Herzspezifische Kreatinkinase
CMR	=	Kardiale Magnetresonanztomographie
ECV	=	Myokardiales Extrazellulärvolumen
EDV	=	Enddiastolisches Volumen
EF	=	Ejektionsfraktion
EKG	=	Elektrokardiogramm
ESV	=	Endsystolisches Volumen
FU1	=	Erste Follow-Up-Untersuchung
FU2	=	Zweite Follow-Up-Untersuchung
GE	=	Gradientenechosequenz
GraSE	=	Gradienten- und Spin-Echo-Hybridsequenz
HS TNT	=	High sensitive Troponin T
KM	=	Kontrastmittel
LA	=	Linksatrial, linker Vorhof
LGE	=	Late Gadolinium Enhancement
LV	=	Linksventrikulär, linker Ventrikel
MOLLI	=	Modified Look-Locker Inversion Recovery
MRT	=	Magnetresonanztomographie
NT-proBNP	=	N-terminales pro-BNP
PSIR-Sequenz	=	Phasen-sensitive Inversion-Recovery-Sequenz
RA	=	Rechtsatrial, rechter Vorhof
RV	=	Rechtsventrikulär, rechter Ventrikel
SD	=	Standardabweichung
SE	=	Spinechosequenz
SSFP	=	Steady State Free Precession Sequenz
SV	=	Schlagvolumen
TR	=	Repetitionszeit
TSE	=	Turbo-Spin-Echo-Sequenz



## 11 Literaturverzeichnis

- ABDEL-QADIR, H., AUSTIN, P. C., LEE, D. S., AMIR, E., TU, J. V., THAVENDIRANATHAN, P., FUNG, K. & ANDERSON, G. M. 2017. A Population-Based Study of Cardiovascular Mortality Following Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Cardiol*, 2, 88-93.
- ABHAYARATNA, W. P., SEWARD, J. B., APPLETON, C. P., DOUGLAS, P. S., OH, J. K., TAJIK, A. J. & TSANG, T. S. 2006. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol*, 47, 2357-63.
- ANGSUTARARUX, P., LUANPITPONG, S. & ISSARAGRISIL, S. 2015. Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Overview of the Roles of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 795602.
- AUSTIN, C. A. & MARSH, K. L. 1998. Eukaryotic DNA topoisomerase II beta. *Bioessays*, 20, 215-26.
- BAESSLER, B., SCHAARSCHMIDT, F., STEHNING, C., SCHNACKENBURG, B., MAINTZ, D. & BUNCK, A. C. 2015. A systematic evaluation of three different cardiac T2-mapping sequences at 1.5 and 3T in healthy volunteers. *Eur J Radiol*, 84, 2161-70.
- BOHNEN, S., PRUSSNER, L., VETTORAZZI, E., RADUNSKI, U. K., TAHIR, E., SCHNEIDER, J., CAVUS, E., AVANESOV, M., STEHNING, C., ADAM, G., BLANKENBERG, S., LUND, G. K. & MUELLERLEILE, K. 2019. Stress T1-mapping cardiovascular magnetic resonance imaging and inducible myocardial ischemia. *Clin Res Cardiol*, 108, 909-20.
- BRAVERMAN, A. C., ANTIN, J. H., PLAPPERT, M. T., COOK, E. F. & LEE, R. T. 1991. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol*, 9, 1215-23.
- BRAY, F., FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., SIEGEL, R. L., TORRE, L. A. & JEMAL, A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68, 394-424.
- BUJA, L. M., FERRANS, V. J., MAYER, R. J., ROBERTS, W. C. & HENDERSON, E. S. 1973. Cardiac ultrastructural changes induced by daunorubicin therapy. *Cancer*, 32, 771-88.
- CARDINALE, D., SANDRI, M. T., COLOMBO, A., COLOMBO, N., BOERI, M., LAMANTIA, G., CIVELLI, M., PECCATORI, F., MARTINELLI, G., FIORENTINI, C. & CIPOLLA, C. M. 2004. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*, 109, 2749-54.
- CARDINALE, D., SANDRI, M. T., MARTINONI, A., BORGHINI, E., CIVELLI, M., LAMANTIA, G., CINIERI, S., MARTINELLI, G., FIORENTINI, C. & CIPOLLA, C. M. 2002. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol*, 13, 710-5.
- CARDOSO, F., KYRIAKIDES, S., OHNO, S., PENAULT-LLORCA, F., POORTMANS, P., RUBIO, I. T., ZACKRISSON, S. & SENKUS, E. 2019.

- Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. *Ann Oncol*, 30, 1194-1220.
- CHEN, B., PENG, X., PENTASSUGLIA, L., LIM, C. C. & SAWYER, D. B. 2007. Molecular and cellular mechanisms of anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol*, 7, 114-21.
- DAI, X., LI, T., BAI, Z., YANG, Y., LIU, X., ZHAN, J. & SHI, B. 2015. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *American journal of cancer research*, 5, 2929.
- DASARI, S. & TCHOUNWOU, P. B. 2014. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*, 740, 364-78.
- DEMISSEI, B. G., HUBBARD, R. A., ZHANG, L., SMITH, A. M., SHELINE, K., MCDONALD, C., NARAYAN, V., DOMCHEK, S. M., DEMICHELE, A., SHAH, P., CLARK, A. S., FOX, K., MATRO, J., BRADBURY, A. R., KNOLLMAN, H., GETZ, K. D., ARMENIAN, S. H., JANUZZI, J. L., TANG, W. H. W., LIU, P. & KY, B. 2020. Changes in Cardiovascular Biomarkers With Breast Cancer Therapy and Associations With Cardiac Dysfunction. *Journal of the American Heart Association*, 9, e014708.
- DOROSHOW, J. H., LOCKER, G. Y. & MYERS, C. E. 1980. Enzymatic defenses of the mouse heart against reactive oxygen metabolites: alterations produced by doxorubicin. *J Clin Invest*, 65, 128-35.
- DRAFTS, B. C., TWOMLEY, K. M., D'AGOSTINO, R., JR., LAWRENCE, J., AVIS, N., ELLIS, L. R., THOHAN, V., JORDAN, J., MELIN, S. A., TORTI, F. M., LITTLE, W. C., HAMILTON, C. A. & HUNDLEY, W. G. 2013. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC. Cardiovascular imaging*, 6, 877-85.
- EBCTG, E. B. C. T. C. G. 2005. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 365, 1687-1717.
- FERLAY, J., COLOMBET, M., SOERJOMATARAM, I., DYBA, T., RANDI, G., BETTIO, M., GAVIN, A., VISSER, O. & BRAY, F. 2018. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European Journal of Cancer*, 103, 356-87.
- FERREIRA DE SOUZA, T., QUINAGLIA, A. C. S. T., OSORIO COSTA, F., SHAH, R., NEILAN, T. G., VELLOSO, L., NADRUZ, W., BRENELLI, F., SPOSITO, A. C., MATOS-SOUZA, J. R., CENDES, F., COELHO, O. R., JEROSCH-HEROLD, M. & COELHO-FILHO, O. R. 2018. Anthracycline Therapy Is Associated With Cardiomyocyte Atrophy and Preclinical Manifestations of Heart Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*, 11, 1045-55.
- FINDLAY, B. P. & WALKER-DILKS, C. 1998. Epirubicin, alone or in combination chemotherapy, for metastatic breast cancer. Provincial Breast Cancer Disease Site Group and the Provincial Systemic Treatment Disease Site Group. *Cancer Prev Control*, 2, 140-6.

- FRIEDMAN, M. A., BOZDECH, M. J., BILLINGHAM, M. E. & RIDER, A. K. 1978. Doxorubicin cardiotoxicity: serial endomyocardial biopsies and systolic time intervals. *Jama*, 240, 1603-06.
- GALÁN-ARRIOLA, C., LOBO, M., VÍLCHEZ-TSCHISCHKE, J. P., LÓPEZ, G. J., DE MOLINA-IRACHETA, A., PÉREZ-MARTÍNEZ, C., AGÜERO, J., FERNÁNDEZ-JIMÉNEZ, R., MARTÍN-GARCÍA, A., OLIVER, E., VILLENA-GUTIERREZ, R., PIZARRO, G., SÁNCHEZ, P. L., FUSTER, V., SÁNCHEZ-GONZÁLEZ, J. & IBANEZ, B. 2019. Serial Magnetic Resonance Imaging to Identify Early Stages of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol*, 73, 779-91.
- GANGULY, A., YANG, H., ZHANG, H., CABRAL, F. & PATEL, K. D. 2013. Microtubule dynamics control tail retraction in migrating vascular endothelial cells. *Mol Cancer Ther*, 12, 2837-46.
- GIRI, S., CHUNG, Y.-C., MERCHANT, A., MIHAI, G., RAJAGOPALAN, S., RAMAN, S. V. & SIMONETTI, O. P. 2009. T2 quantification for improved detection of myocardial edema. *Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 11, 56-56.
- GOLDHIRSCH, A., WINER, E. P., COATES, A., GELBER, R., PICCART-GEBHART, M., THÜRLIMANN, B., SENN, H.-J., MEMBERS, P., ALBAIN, K. S. & ANDRÉ, F. 2013. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology*, 24, 2206-23.
- GREBE, O., KESTLER, H. A., MERKLE, N., WÖHRLE, J., KOCHS, M., HÖHER, M. & HOMBACH, V. 2004. Assessment of left ventricular function with steady-state-free-precession magnetic resonance imaging. *Zeitschrift für Kardiologie*, 93, 686-95.
- GROVER, S., LEONG, D. P., CHAKRABARTY, A., JOERG, L., KOTASEK, D., CHEONG, K., JOSHI, R., JOSEPH, M. X., DEPASQUALE, C., KOCZWARA, B. & SELVANAYAGAM, J. B. 2013. Left and right ventricular effects of anthracycline and trastuzumab chemotherapy: a prospective study using novel cardiac imaging and biochemical markers. *Int J Cardiol*, 168, 5465-7.
- HAAF, P., GARG, P., MESSROGHLI, D. R., BROADBENT, D. A., GREENWOOD, J. P. & PLEIN, S. 2016. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson*, 18, 89.
- HAMILTON-CRAIG, C. R., STRUDWICK, M. W. & GALLOWAY, G. J. 2016. T1 Mapping for Myocardial Fibrosis by Cardiac Magnetic Resonance Relaxometry-A Comprehensive Technical Review. *Front Cardiovasc Med*, 3, 49.
- HOMBACH, V. 2009. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Atlas und DVD*. 1. Aufl. ed. Stuttgart: Schattauer.

- HUNDLEY, W. G., BLUEMKE, D. A., FINN, J. P., FLAMM, S. D., FOGEL, M. A., FRIEDRICH, M. G., HO, V. B., JEROSCH-HEROLD, M., KRAMER, C. M., MANNING, W. J., PATEL, M., POHOST, G. M., STILLMAN, A. E., WHITE, R. D. & WOODARD, P. K. 2010. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*, 55, 2614-62.
- IQUBAL, A., IQUBAL, M. K., SHARMA, S., ANSARI, M. A., NAJMI, A. K., ALI, S. M., ALI, J. & HAQUE, S. E. 2019. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. *Life Sci*, 218, 112-31.
- JEMAL, A., SIEGEL, R., XU, J. & WARD, E. 2010. Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*, 60, 277-300.
- JORDAN, J. H., CASTELLINO, S. M., MELENDEZ, G. C., KLEPIN, H. D., ELLIS, L. R., LAMAR, Z., VASU, S., KITZMAN, D. W., NTIM, W. O., BRUBAKER, P. H., REICHEK, N., D'AGOSTINO, R. B., JR. & HUNDLEY, W. G. 2018. Left Ventricular Mass Change After Anthracycline Chemotherapy. *Circ Heart Fail*, 11, e004560.
- KAHL-SCHOLZ, M. & VOCKELMANN, C. (eds.) 2017. *Basiswissen Radiologie. Nuklearmedizin und Strahlentherapie*, Berlin, Heidelberg: Springer.
- KIMBALL, A., PATIL, S., KOCZWARA, B., RAMAN, K. S., PERRY, R., GROVER, S. & SELVANAYAGAM, J. 2018. Late characterisation of cardiac effects following anthracycline and trastuzumab treatment in breast cancer patients. *Int J Cardiol*, 261, 159-61.
- KITAYAMA, H., KONDO, T., SUGIYAMA, J., KURIMOTO, K., NISHINO, Y., KAWADA, M., HIRAYAMA, M. & TSUJI, Y. 2017. High-sensitive troponin T assay can predict anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Breast Cancer*, 24, 774-82.
- KRAMER, C. M., BARKHAUSEN, J., FLAMM, S. D., KIM, R. J., NAGEL, E., SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR MAGNETIC, R. & BOARD OF TRUSTEES TASK FORCE ON STANDARDIZED, P. 2013. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 15, 91.
- KY, B., PUTT, M., SAWAYA, H., FRENCH, B., JANUZZI, J. L., JR., SEBAG, I. A., PLANA, J. C., COHEN, V., BANCHS, J., CARVER, J. R., WIEGERS, S. E., MARTIN, R. P., PICARD, M. H., GERSZTEN, R. E., HALPERN, E. F., PASSERI, J., KUTER, I. & SCHERRER-CROSBIE, M. 2014. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *Journal of the American College of Cardiology*, 63, 809-16.
- LAUNCHBURY, A. P. & HABBOUBI, N. 1993. Epirubicin and doxorubicin: a comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity. *Cancer Treat Rev*, 19, 197-228.
- LYU, Y. L., KERRIGAN, J. E., LIN, C. P., AZAROVA, A. M., TSAI, Y. C., BAN, Y. & LIU, L. F. 2007. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand

- breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res*, 67, 8839-46.
- MCGOWAN, J. V., CHUNG, R., MAULIK, A., PIOTROWSKA, I., WALKER, J. M. & YELLON, D. M. 2017. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*, 31, 63-75.
- MCTIERNAN, A. 2003. Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified? *Oncologist*, 8, 326-34.
- MELÉNDEZ, G. C., SUKPRAPHRUTE, B., D'AGOSTINO, R. B., JR., JORDAN, J. H., KLEPIN, H. D., ELLIS, L., LAMAR, Z., VASU, S., LESSER, G., BURKE, G. L., WEAVER, K. E., NTIM, W. O. & HUNDLEY, W. G. 2017. Frequency of Left Ventricular End-Diastolic Volume-Mediated Declines in Ejection Fraction in Patients Receiving Potentially Cardiotoxic Cancer Treatment. *Am J Cardiol*, 119, 1637-42.
- MESSROGHLI, D. R., MOON, J. C., FERREIRA, V. M., GROSSE-WORTMANN, L., HE, T., KELLMAN, P., MASCHERBAUER, J., NEZAFAT, R., SALERNO, M., SCHELBERT, E. B., TAYLOR, A. J., THOMPSON, R., UGANDER, M., VAN HEESWIJK, R. B. & FRIEDRICH, M. G. 2017. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*, 19, 75.
- MESSROGHLI, D. R., RADJENOVIC, A., KOZERKE, S., HIGGINS, D. M., SIVANANTHAN, M. U. & RIDGWAY, J. P. 2004. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med*, 52, 141-6.
- MITRY, M. A. & EDWARDS, J. G. 2016. Doxorubicin induced heart failure: Phenotype and molecular mechanisms. *IJC heart & vasculature*, 10, 17-24.
- NAGEL, E., ROSSUM, A. C. & FLECK, E. 2002. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie. Methodenverständnis und praktische Anwendung. Springer eBook Collection. Heidelberg: Steinkopff.
- NEBIGIL, C. G. & DÉSAUBRY, L. 2018. Updates in Anthracycline-Mediated Cardiotoxicity. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1262-62.
- NEILAN, T. G., COELHO-FILHO, O. R., PENA-HERRERA, D., SHAH, R. V., JEROSCH-HEROLD, M., FRANCIS, S. A., MOSLEHI, J. & KWONG, R. Y. 2012. Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines. *The American journal of cardiology*, 110, 1679-86.
- NEILAN, T. G., COELHO-FILHO, O. R., SHAH, R. V., FENG, J. H., PENA-HERRERA, D., MANDRY, D., PIERRE-MONGEON, F., HEYDARI, B., FRANCIS, S. A., MOSLEHI, J., KWONG, R. Y. & JEROSCH-HEROLD, M. 2013. Myocardial extracellular volume by cardiac magnetic resonance imaging in patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Am J Cardiol*, 111, 717-22.

- NITZ, U., GLUZ, O., HUOBER, J., KREIPE, H., KATES, R., HARTMANN, A., ERBER, R., SCHOLZ, M., LISBOA, B. & MOHRMANN, S. 2014. Final analysis of the prospective WSG-AGO EC-Doc versus FEC phase III trial in intermediate-risk (pN1) early breast cancer: efficacy and predictive value of Ki67 expression. *Annals of oncology*, 25, 1551-57.
- PADGET, K., PEARSON, A. D. & AUSTIN, C. A. 2000. Quantitation of DNA topoisomerase II $\alpha$  and beta in human leukaemia cells by immunoblotting. *Leukemia*, 14, 1997-2005.
- PETO, R., DAVIES, C., GODWIN, J., GRAY, R., PAN, H. C., CLARKE, M., CUTTER, D., DARBY, S., MCGALE, P., TAYLOR, C., WANG, Y. C., BERGH, J., DI LEO, A., ALBAIN, K., SWAIN, S., PICCART, M. & PRITCHARD, K. 2012. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*, 379, 432-44.
- SALERNO, M. & KRAMER, C. M. 2013. Advances in Parametric Mapping With CMR Imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 6, 806-22.
- SANDRI, M. I., HOCHHAUSER, D., AYTON, P., CAMPLEJOHN, R. C., WHITEHOUSE, R., TURLEY, H., GATTER, K., HICKSON, I. D. & HARRIS, A. L. 1996. Differential expression of the topoisomerase II  $\alpha$  and beta genes in human breast cancers. *Br J Cancer*, 73, 1518-24.
- SAWAYA, H., SEBAG, I. A., PLANA, J. C., JANUZZI, J. L., KY, B., TAN, T. C., COHEN, V., BANCHS, J., CARVER, J. R., WIEGERS, S. E., MARTIN, R. P., PICARD, M. H., GERSZTEN, R. E., HALPERN, E. F., PASSERI, J., KUTER, I. & SCHERRER-CROSBIE, M. 2012. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*, 5, 596-603.
- SCHLITT, A., JORDAN, K., VORDERMARK, D., SCHWAMBORN, J. R., LANGER, T. & THOMSEN, C. 2014. Kardiotoxizität onkologischer Therapien. *Dtsch Arztebl International*, 111, 161-168.
- SCHULTE, B., BEYER, D. & BOLDT, A. 2005. MRT des Herzens und der Gefäße. Indikationen - Strategien - Abläufe - Ergebnisse. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- SEIDMAN, A., HUDIS, C., PIERRI, M. K., SHAK, S., PATON, V., ASHBY, M., MURPHY, M., STEWART, S. J. & KEEFE, D. 2002. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*, 20, 1215-21.
- SHAFI, A., SIDDIQUI, N., IMTIAZ, S. & DIN SAJID, M. U. 2017. Left Ventricular Systolic Dysfunction Predicted By Early Troponin I Release After Anthracycline Based Chemotherapy In Breast Cancer Patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 29, 266-69.
- TAKEMURA, G. & FUJIWARA, H. 2007. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from the cardiotoxic mechanisms to management. *Progress in cardiovascular diseases*, 49, 330-52.

- TEWEY, K. M., ROWE, T. C., YANG, L., HALLIGAN, B. D. & LIU, L. F. 1984. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Science*, 226, 466-8.
- THAVENDIRANATHAN, P., POULIN, F., LIM, K. D., PLANA, J. C., WOO, A. & MARWICK, T. H. 2014. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*, 63, 2751-68.
- TOPS, L. F., VAN DER WALL, E. E., SCHALIJ, M. J. & BAX, J. J. 2007. Multi-modality imaging to assess left atrial size, anatomy and function. *Heart (British Cardiac Society)*, 93, 1461-70.
- TREIBEL, T. A., FONTANA, M., MAESTRINI, V., CASTELLETTI, S., ROSMINI, S., SIMPSON, J., NASIS, A., BHUVA, A. N., BULLUCK, H., ABDEL-GADIR, A., WHITE, S. K., MANISTY, C., SPOTTISWOODE, B. S., WONG, T. C., PIECHNIK, S. K., KELLMAN, P., ROBSON, M. D., SCHELBERT, E. B. & MOON, J. C. 2016. Automatic Measurement of the Myocardial Interstitium: Synthetic Extracellular Volume Quantification Without Hematocrit Sampling. *JACC Cardiovasc Imaging*, 9, 54-63.
- TRUDEAU, M., CHARBONNEAU, F., GELMON, K., LAING, K., LATREILLE, J., MACKAY, J., MCLEOD, D., PRITCHARD, K., PROVENCHER, L. & VERMA, S. 2005. Selection of adjuvant chemotherapy for treatment of node-positive breast cancer. *Lancet Oncol*, 6, 886-98.
- TURLEY, H., COMLEY, M., HOULBROOK, S., NOZAKI, N., KIKUCHI, A., HICKSON, I. D., GATTER, K. & HARRIS, A. L. 1997. The distribution and expression of the two isoforms of DNA topoisomerase II in normal and neoplastic human tissues. *Br J Cancer*, 75, 1340-6.
- VON HOFF, D. D., LAYARD, M. W., BASA, P., DAVIS, H. L., JR., VON HOFF, A. L., ROZENCWEIG, M. & MUGGIA, F. M. 1979. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*, 91, 710-7.
- WEISHAUPT, D., KÖCHLI, V. D., MARINCEK, B. & FRÖHLICH, J. M. 2014. *Wie funktioniert MRI?. Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. 7. Aufl. ed. Berlin: Springer.
- WHO 2014. *Union for International Cancer Control - EARLY STAGE BREAST CANCER. Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines*.
- ZAMORANO, J. L., LANCELLOTTI, P., RODRIGUEZ MUÑOZ, D., ABOYANS, V., ASTEGGIANO, R., GALDERISI, M., HABIB, G., LENIHAN, D. J., LIP, G. Y. H., LYON, A. R., LOPEZ FERNANDEZ, T., MOHTY, D., PIEPOLI, M. F., TAMARGO, J., TORBICKI, A. & SUTER, T. M. 2016. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 37, 2768-801.

## **12 Danksagung**

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Gunnar Lund für die Bereitstellung des interessanten Themas. Vielen Dank für die konstruktiven Ratschläge und die kompetente Unterstützung.

Mein großer Dank gilt PD Dr. med. Enver Tahir, der mir fachlich zu jeder Zeit zur Seite stand und dessen kontinuierliches Engagement und Impulse eine hervorragende Betreuung möglich machten.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern bedanken, die mir in Zeiten der Datenerhebung und -auswertung stets freundlich und hilfreich zur Seite standen.

Ein großer Dank geht auch an meine Kommilitonen und Freunde für die stetige Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit, sei es durch einen motivierenden Austausch oder in Form von ausgedehnten Kaffeepausen.

Mein größter Dank gilt meiner lieben Familie. Erst eure Unterstützung machte es mir möglich die Arbeit in dieser Form anzufertigen. Ihr seid meine größte Motivation und Inspiration. Euch widme ich diese Arbeit.



## **13 Lebenslauf**

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

## **14 Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: Manuella Azar.....