

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und
Nuklearmedizin

Betreuer: Prof. Dr. med. Gunnar Lund
Direktor: Prof. Dr. med. G. Adam

Beurteilung Strahlentherapie-induzierter Myokardschädigung nach linksseitiger Strahlentherapie bei Frauen mit frühem Mammakarzinom

Dissertation

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

vorgelegt von:

Sahar Shihada
aus Papenburg

Hamburg 2021

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 29.10.2021**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt

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

Inhaltsverzeichnis

1	ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG	6
2	EINLEITUNG.....	7
2.1	DAS MAMMAKARZINOM	7
2.1.1	<i>Definition und Epidemiologie.....</i>	<i>7</i>
2.1.2	<i>Therapie des Mammakarzinoms</i>	<i>7</i>
2.2	STRAHLENTHERAPIE DES MAMMAKARZINOMS	8
2.2.1	<i>Behandlungsplanung, Bestrahlungsfeld und Dosisverteilung</i>	<i>8</i>
2.2.2	<i>Kardiovaskuläres Risiko</i>	<i>9</i>
2.3	CMR-BILDGEBUNG	10
2.3.1	<i>Magnetresonanztomographische Grundlagen</i>	<i>10</i>
2.3.2	<i>CMR - Messtechniken</i>	<i>14</i>
2.3.3	<i>CMR - Messequenzen</i>	<i>16</i>
3	MATERIAL UND METHODEN.....	22
3.1	GENEHMIGUNG DER ETHIK-KOMMISSION	22
3.2	PATIENTENREKRUTIERUNG	22
3.3	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	22
3.4	CMR-PROTOKOLL	23
3.5	AUSWERTUNG MIT CVI42®	24
3.6	STATISTISCHE AUSWERTUNG	25
4	ERGEBNISSE.....	26
4.1	PATIENTENPOPULATION UND STRAHLENTHERAPIE.....	26
4.2	DEMOGRAPHIE.....	27
4.3	ÄNDERUNG DER LABORPARAMETER	28
4.4	FUNKTIONS- UND VOLUMENANALYSE DES HERZENS	28
4.5	VERÄNDERUNG DER T1- UND T2-RELAXATIONSZEITEN UND DES EXTRAZELLULÄREN VOLUMENS.....	29
4.6	LGE UND STRESSPERFUSION.....	29
5	DISKUSSION	33
5.1	ÄNDERUNG DER LABORPARAMETER	33
5.2	FUNKTIONS- UND VOLUMENANALYSE DES HERZENS	34
5.3	VERÄNDERUNGEN DER T1- UND T2-RELAXATIONSZEITEN UND DES EXTRAZELLULÄREN VOLUMENS	36
5.4	LGE UND STRESSPERFUSION.....	37
5.5	PERSPEKTIVEN.....	38
6	ZUSAMMENFASSUNG	40
7	SUMMARY.....	41
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	42
9	DANKSAGUNG	45
10	CURRICULUM VITAE.....	46
11	EIDESSTAATLICHE ERKLÄRUNG.....	47

Abbildungsverzeichnis:

ABB. 1: BEHANDLUNGSPLANUNG EINES MAMMAKARZINOMS DER LINKEN BRUST.	9
ABB. 2: DAS MAGNETISCHE MOMENT.	12
ABB. 3: T1- UND T2-RELAXATION.	14
ABB. 4: MOLLI MIT 5(3)3-PROTOKOLL.	18
ABB. 5: DIE ECV-FORMEL.	20
ABB. 6: KURZACHSEN-LGE-AUFNAHMEN.	21
ABB. 7: STUDIENVERLAUF.	26
ABB. 8: ZEITLICHER STUDIENVERLAUF.	27
ABB. 9: MYOKARDIALE T1-UND T2-RELAXATIONSZEITEN UND ECV-WERTE NACH DER STRAHLENTHERAPIE.	32

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: KARDIALE STRAHLENDOSIS.	27
TABELLE 2: BASELINE CHARAKTERISTIKA DER STUDIENPOPULATION.	28
TABELLE 3: LABOR- UND CMR-PARAMETER.	30

Abkürzungsverzeichnis

BMI: Body-Mass-Index

BSA: Körperoberfläche

CK: Kreatinkinase

CK-MB: Herzspezifische Kreatinkinase

CMR: Kardiale Magnetresonanztomographie

CTV: klinisches Zielvolumen

ECV: Extrazellulärvolumen

EDV: Enddiastolisches Volumen

EF: Ejektionsfraktion

ESV: Endsystolisches Volumen

GE: Gradientenechosequenz

GraSE: Gradienten-Spin-Echo-Hybridsequenz

HF: Herzfrequenz

HS-TNT: hochsensitives Troponin T

KHK: Koronare Herzkrankheit

KM: Kontrastmittel

LA: Linker Vorhof

LGE: Late-Gadolinium-Enhancement

LV: Linksventrikulär, Linker Ventrikel

MHD: Mean Heart Dose

MOLLI: Modified-Look-Locker-Inversion-Recovery

NT-pro-BNP: N-Terminales Natriuretisches Peptid Typ B

PSIR: Phasensensitive-Inversion-Recovery

PTV: Planungszielvolumen

RA: Rechter Vorhof

RV: Rechtsventrikulär, Rechter Ventrikel

SE: Spinechosequenz

SNR: Signal-to-Noise-Ratio

SSFP: Steady-State-Free-Precession

SV: Schlagvolumen

TE: Echozeit

TR: Repetitionszeit

TSE: Turbo-Spin-Echo-Sequenz

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Patienten mit Mammakarzinom haben in den letzten Jahrzehnten stark von dem Fortschritt in der frühen Diagnostik und dem vielfältigen, therapeutischen Instrumentarium profitiert. Entsprechend haben sich die Morbidität und Mortalität mit deutlicher Zunahme der 5- und 10-Jahres-Überlebensrate verbessert. Damit liegt heute der Fokus auch auf den möglichen langfristigen Folgen einer Brustkrebstherapie. Neben der Operation und der systemischen Chemotherapie ist die Strahlentherapie eine wichtige Therapiesäule in der Behandlung des Mammakarzinoms. In dieser Arbeit wurden die möglichen kardiovaskulären Folgen der alleinigen linksseitigen Strahlentherapie bei Erstdiagnose eines frühen Mammakarzinoms untersucht. Dazu wurde in einem prospektiven Studiendesign die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) vor, unmittelbar nach und 13 Monate nach Strahlentherapieabschluss durchgeführt. Folgende Fragestellungen wurden bearbeitet:

- 1) Geht eine linksseitige Strahlentherapie mit einer signifikanten Veränderung volumetrischer Parameter des Herzens einher?
- 2) Kann ein Myokardödem mittels der neuen CMR-Techniken T1- und T2-Mapping nach erfolgter linksseitiger Strahlentherapie detektiert werden?
- 3) Entstehen eine fokale Myokardfibrose und Perfusionsdefekte als Zeichen der klinisch signifikanten Arteriosklerose nach linksseitiger Strahlentherapie?

2 Einleitung

2.1 Das Mammakarzinom

2.1.1 Definition und Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist eine bösartige Veränderung, die vom Epithel der Drüsenlobuli oder der Milchgänge der Brust ausgeht. Nach dem Ursprungsgewebe wird das Mammakarzinom in verschiedene histologische Subtypen klassifiziert und das invasiv-duktales Karzinom stellt den häufigsten Subtyp dar (Weyerstahl and Stauber, 2013). Die Ätiologie des Mammakarzinoms ist nicht vollständig geklärt, jedoch besteht neben einer erblichen Disposition ein erhöhtes Risiko bei langjähriger Einnahme von Ovulationshemmern, einer Mastopathie, einer fleisch- und fettreichen Ernährung sowie ein Mammakarzinom der kontralateralen Seite (Weyerstahl and Stauber, 2013). Ein Mammakarzinom kann sich mit folgenden Auffälligkeiten manifestieren: Hauteinziehungen, knotige Veränderung der Brust, Asymmetrie der Mammae und Mamillenretraktion. Der Malignitätsgrad des Mammakarzinoms wird anhand der Tumorgroße, Differenzierungseinstufung (Grading) und histologischem Subtyp bestimmt (Weyerstahl and Stauber, 2016, Beckmann et al., 2013, Leitlinienprogramm Onkologie, 02/2020). Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebstodesursache bei Frauen und die zweithäufigste Krebsursache allgemein mit weltweit 2,1 Millionen Neuerkrankungen und ca. 627.000 Todesfällen im Jahr 2018 (Bray et al., 2018). Das Erkrankungsrisiko steigt mit dem Alter und insbesondere ab dem 50. Lebensjahr, um ab dem 70. Lebensjahr wieder abzusinken (Deutsche Krebsgesellschaft, 12/2017). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren und jede 8. Frau in Deutschland erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (Deutsche Krebsgesellschaft, 12/2017). Die 5-Jahres-Überlebensrate des Mammakarzinoms liegt bei 87% und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 82% (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2016). Mit der hohen Überlebensrate des Mammakarzinoms muss die Prävention und frühzeitige Diagnostik von therapieassoziierten Erkrankungen einhergehen.

2.1.2 Therapie des Mammakarzinoms

Die Therapieansätze des Mammakarzinoms sind vielfältig. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen einem kurativen oder palliativen Ansatz. Der Primarius kann operativ und/ oder systemisch (Chemo-, Antikörper-, und Hormontherapie) sowie

strahlentherapeutisch behandelt werden (Sauer, 2010). Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der Strahlentherapie.

Die Strahlentherapie kann nach der operativen Entfernung des Malignoms den einzigen nachfolgenden Therapieansatz darstellen oder mit einer systemischen Chemotherapie kombiniert werden. Ausschlaggebend bei der Entscheidung sind das Risikoprofil und der Hormonstatus der Patienten (Sauer, 2010). Die Radiatio reduziert die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs und ist bei einer brusterhaltenden Therapie obligat (Sauer, 2010). Die Mastektomie kann ebenfalls mit einer Indikation zur postoperativen Bestrahlung einhergehen wie z.B. beim inflammatorischen Mammakarzinom, pT3/pT4 Tumoren, einem Befall der Pektoralisfaszie oder einer R1/R2-Resektion (Sauer, 2010).

2.2 Strahlentherapie des Mammakarzinoms

2.2.1 Behandlungsplanung, Bestrahlungsfeld und Dosisverteilung

Die Strahlentherapie kann präoperativ zur Größenreduktion von inoperablen Tumoren eingesetzt werden. Viel häufiger wird jedoch die postoperative Bestrahlung als therapeutischer Standard verwendet. 2-6 Wochen nach der Operation werden die betroffene Brust und befallenen Lymphabflusswege in einem Zeitraum von 2-8 Wochen bestrahlt (Sauer, 2010). Mittels Computertomographie (CT) erfolgt zunächst eine individuelle Strahlentherapieplanung. Die Mamma bzw. die Thoraxwand wird tangential mit Photonen niedriger Energie (4-6 MV) aus einem Linearbeschleuniger bestrahlt (Sauer, 2010). Dabei wird eine Zieldosis von 50 Gy angestrebt, welche in Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy fraktioniert wird. Zusätzlich erfolgt zur Risikominimierung eines Rezidivs eine lokale Dosiserhöhung im Tumorbett mit einer Gesamtdosis von 10-16 Gy (perkutane Boostbestrahlung) (Kirova et al., 2008). Auf physikalischer Ebene wird ein klinisches Zielvolumen (CTV) berechnet, das den primären Tumor mit einem Sicherheitssaum, das typische Tumorausbreitungsgebiet sowie ein potentielles Tumorausbreitungsgebiet beinhaltet. Aus diesem CTV wird wiederum ein Planungszielvolumen (PTV) generiert, um neben der CTV möglich auftretende Veränderungen (z.B.: Lageänderung des Patienten oder Gewichtsabnahme) zu berücksichtigen (s. **Abbildung 1**) (Sauer, 2010).

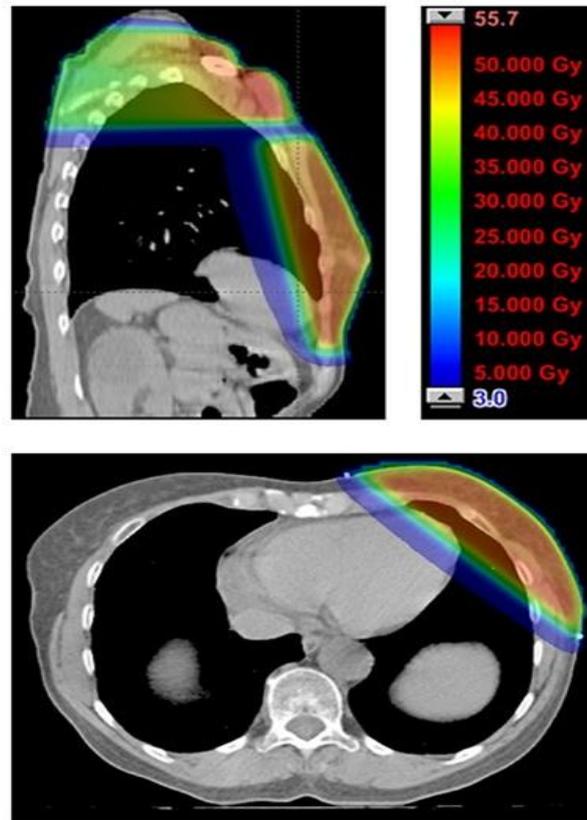


Abb. 1: Behandlungsplanung eines Mammakarzinoms der linken Brust.

CT Behandlungsplanung mit Strahlendosis. Quelle: In Anlehnung an Erven et al., 2011

2.2.2 Kardiovaskuläres Risiko

In einer neuen Studie untersuchten Upshaw et al. die Prävalenz von kardialen Erkrankungen nach stattgehabter Strahlentherapie bei Brustkrebspatienten im Vergleich zu einer altersentsprechenden Kontrollgruppe (Upshaw, 2018). Die Autoren untersuchten das Vorkommen von Kapillarverlust, Myokardinflammation/-fibrose, mikrovaskuläre Endothelschäden, koronare Herzerkrankung, konstriktive Perikarditis und Klappenstenosen (Upshaw, 2018). Es zeigte sich ein erhöhtes kardiales Risiko in Abhängigkeit von der mittleren Herzdosis (Mean Heart Dose (MHD)) (Upshaw, 2018). In der Literatur wird ebenfalls über eine subklinische kardiale Schädigung berichtet. Niska et al. haben eine Erhöhung von Troponin I und N-terminalem natriuretischen Peptid Typ B (NT-proBNP) nach einer linksseitigen Brustbestrahlung im Vergleich zu einer rechtsseitigen Brustbestrahlung beobachtet (Niska et al., 2018). Zudem zeigten sich in der Echokardiographie eine reversible diastolische Dysfunktion und eine Abnahme der Myokardperfusion im Zusammenhang mit einer höheren Bestrahlungsdosis (Niska et al., 2018).

Die Studien von Darby et al. und Van den Bogaard et al. untersuchten den

Zusammenhang zwischen kardialen Ereignissen und der MHD. Eine höhere Strahlendosis war mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse assoziiert (Darby et al., 2005, van den Bogaard et al., 2017). Hierbei zeigte sich eine lineare Korrelation zwischen der Strahlendosis und koronaren Ereignissen, ohne dass eine Schwellendosis überschritten werden muss (Darby et al., 2005, van den Bogaard et al., 2017). Dieser Effekt wurde insbesondere bei Patienten im hohen Lebensalter und mit einem kardialen Risikoprofil beobachtet (Darby et al., 2005, van den Bogaard et al., 2017).

2.3 CMR-Bildgebung

2.3.1 Magnetresonanztomographische Grundlagen

Das Grundprinzip der klinischen Magnetresonanztomographie (MRT) unterliegt dem magnetischen Moment μ der Atomkerne der im Gewebe enthaltenen Wasserstoffatome H. Jedes Wasserstoffatom besitzt im Kern ein positiv geladenes Proton, welches von einem negativ geladenen Elektron umkreist wird. Das Proton zeichnet sich durch einen Spin aus, also einer Rotation um seine eigene Achse, eine Grundeigenschaft eines jeden Elementarteilchens. Dieses rotierende Proton bewirkt einen Drehimpuls und die damit entstandene rotierende elektrische Ladung resultiert in dem magnetischen Moment μ . Ein Magnet oder ein elektromagnetisches Feld B können auf dieses magnetische Moment einwirken und die Lage seiner Achse beeinflussen. Der Spin rotiert somit z.B. um die Achse des Magnetfeldes B. Das magnetische Moment ist die relevant genutzte Größe im MRT und entspricht der Bewegung des Spins und der Atomkerne. Bei der Wechselwirkung des magnetischen Moments im Magnetfeld kann es sich sowohl parallel als auch anti-parallel ausrichten, wobei sich die parallele Ausrichtung als energetisch günstigere Variante auszeichnet. Das Magnetfeld B befindet sich im Raum mit einer x-, y- und z-Achse und die Summe aller im Magnetfeld vorhandenen magnetischen Momente μ resultiert in der vektoriellen Größe des gesamten magnetischen Moments M. Dieser magnetische Moment M rotiert um das Magnetfeld B mit der sogenannten Richtungsänderungsfrequenz bzw. Larmorfrequenz ω_0 :

$$\omega_0 = \gamma_0 \cdot B_0$$

ω_0 : Larmorfrequenz in Megahertz [MHz]

γ_0 : gyromagnetisches Moment = 42,58 [MHz/T], spezifisch für jedes Element

B_0 : Stärke des B-Feldes in Tesla [T]

Die Larmorfrequenz, die als Hochfrequenzimpuls genutzt wird, resultiert aus der Stärke des Magnetfeldes, die sich bei der klinischen MRT in einem Bereich von ca. 21 MHz (0,5 T) bis ca. 127 MHz (3 T) bewegt. Durch die Einstrahlung des Hochfrequenzimpulses (Larmorfrequenz) in das Spinsystem erfolgt eine Anregung der Wasserstoffatome H, die aus ihrer feldparallelen Richtung gekippt werden. Die vektorielle Größe M rotiert um das Magnetfeld B mit der Larmorfrequenz ω_0 und unterteilt sich dabei in M_z und M_{xy} . Während M_z der longitudinalen Komponente entspricht, stellt M_{xy} die transversale dar. Bei Anregung dieses Spinsystems, wird es um den Winkel α aus der Gleichgewichtslage ausgelenkt und damit von der z-Ebene in die xy-Ebene verlagert (s. **Abbildung 2**). Eben dieses MR-Signal wird unter Zuhilfenahme von Verstärkern zu einem Bild verarbeitet. Die multiplen Signalmessungen, die ein MR-Bild erzeugen, werden im Datenraum, dem sogenannten k-Raum, gespeichert (Hombach, 2009, Yang, 2018).

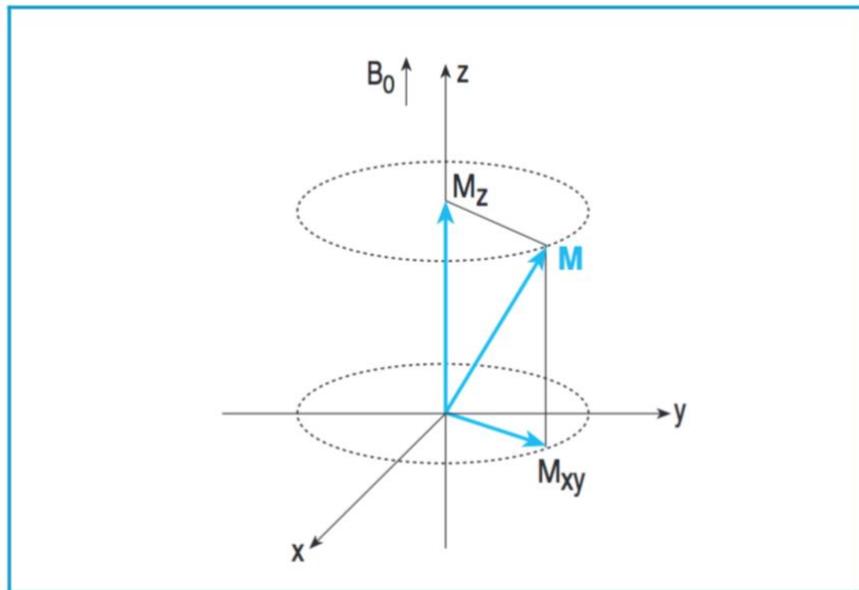


Abb. 2: Das Magnetische Moment.

B_0 : Hauptmagnetfeld; x,y,z : Koordinaten im Raum; M : Magnetisches Moment; M_{xy} : transversale Komponente von M ; M_z : longitudinale Komponente von M ; Quelle: Hombach, 2009

Signal-Rausch-Verhältnis

Bei der Bilddatenaufnahme wird nicht nur das Signal aufgenommen, sondern auch ein Rauschsignal bzw. ein erzeugtes, störendes elektromagnetisches Feld hervorgerufen durch bewegte Ladungsträger im menschlichen Körper. Die Signal-to-Noise-Ratio (SNR) ist das Größenverhältnis von Signal und Rauschen.

Voxelgröße

Das Messfeld und die Matrix bestimmen die geometrische Auflösung eines MR-Bildes: $\text{Auflösung} = \text{Messfeld} / \text{Matrix}$. Die Einheit der Matrix wird in 2D als Pixel, in 3D als Voxel bezeichnet. Die SNR ist direkt proportional zur Voxelgröße. Eine Vergrößerung des Messfelds bewirkt folglich eine Verbesserung des SNR.

Messzeit/ Echozeit

Die SNR wird auch durch die Datenaufnahmezeit pro Voxel beeinflusst. Während das gewünschte Signal linear mit der Messzeit steigt, verstärkt sich das ungewünschte Rauschen hingegen nur mit der Wurzel der Messzeit. Eine verlängerte Messzeit resultiert demnach in einer verbesserten SNR. Diese gemessene Zeit zwischen Anregungspuls und der Datenerfassung wird auch als Echozeit (TE) bezeichnet.

Repetitionszeit

Das Zeitintervall zwischen zwei Anregungspulsen wird als Repetitionszeit (TR) bezeichnet. Durch eine längere TR können vollständige longitudinale Magnetisierungen und damit bessere Signalintensitäten ermöglicht werden.

Relaxation

Nach Anregung des Spinsystems strebt dieses wieder dem Gleichgewichtszustand an und diese Signalabnahme ergibt sich aus zwei in Konkurrenz stehenden Prozessen: Die Spin-Gitter-Wechselwirkung (T1-Relaxation) und die Spin-Spin-Wechselwirkung (T2-Relaxation). Die T1-Relaxation entspricht der longitudinalen Magnetisierung M_z und die T1-Relaxationszeit ist beim Erlangen des Grundzustandes erreicht, dies ist der Fall, wenn die transversale Komponente abnimmt und der Wiederaufbau der longitudinalen Magnetisierung (in die z-Ebene) erfolgt ist. Die T2-Relaxation als transversale Komponente M_{xy} misst die Relaxationszeit abhängig von der gegenseitigen Beeinflussung der Magnetfelder der einzelnen Atomkerne. Diese Spin-Spin-Relaxation misst die Abnahme der transversalen Magnetisierung und ist dabei wesentlich von der Phase der Spins abhängig, also dem Winkel zwischen der x-Achse und dem Spin (α). Idealerweise besteht eine Phasenkohärenz zwischen allen Spins, da alle mit der Larmorfrequenz um die x-Achse rotieren. In der Realität hingegen liegen lokale Inhomogenitäten im Magnetfeld B und Wechselwirkungen unter den Spins selbst vor, was wiederum zu einem Verlust der Phasenkohärenz der Spins, einem Abbau der transversalen Magnetisierung und einem vorzeitigen Wiederaufbau der longitudinalen Magnetisierung in die z-Ebene führt (Hombach, 2009, Weishaupt et al., 2013).

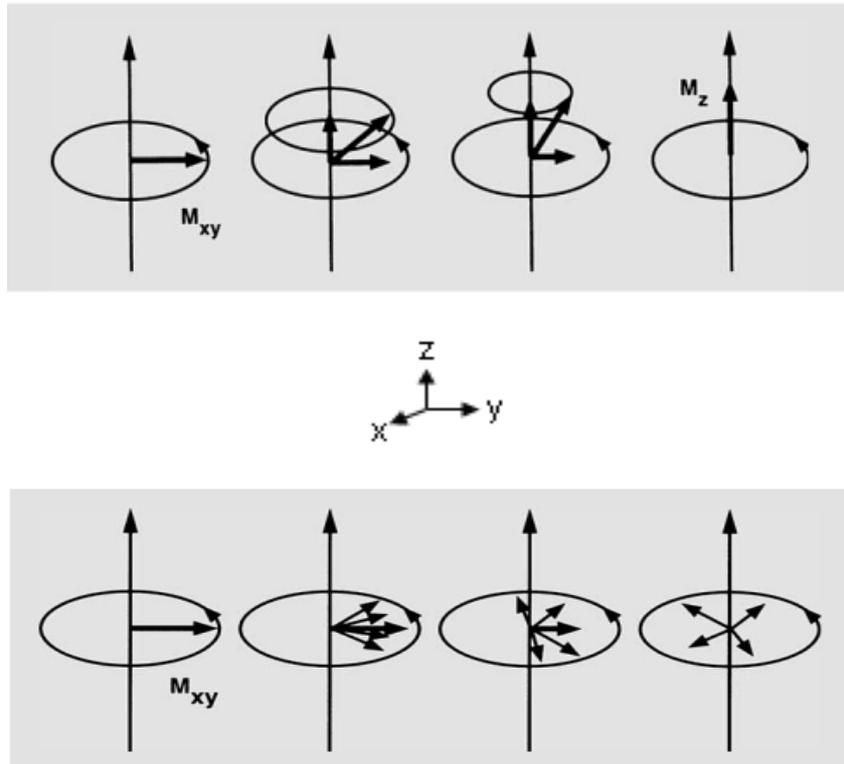


Abb. 3: T1- und T2-Relaxation.

Bildliche Darstellung der longitudinalen T1- Relaxation (oben) und transversalen T2-Relaxation (unten) im Magnetfeld.; Quelle: In Anlehnung an Weishaupt et al., 2013

MRT-Pulssequenzen

Prinzipiell unterscheidet man im MRT zwischen zwei grundlegenden Pulssequenzen: der Spinechosequenz (SE) und der Gradientenechosequenz (GE). Die SE macht von einem 90°-Anregungsimpuls und einem 180°-Refokussierungsimpuls Gebrauch und ist insensitive gegenüber Inhomogenitäten und zeichnet sich so durch eine sehr gute Bildqualität aus. Sie weist jedoch nachteilig lange Messzeiten vor. Die GE erzeugt ihr Echo nicht durch einen Hochfrequenzimpuls, sondern durch Gradienten, die zu einer Auffächerung der Transversalmagnetisierung führen. Der lange 180°-Inversionsimpuls wird gemieden und kürzere Messzeiten ermöglicht (Hombach, 2009).

2.3.2 CMR - Messtechniken

Die kardiale MRT (CMR) ermöglicht eine nicht-invasive, strahlenfreie Darstellung des schlagenden Herzens. In einem kurzen Untersuchungsgang kann das Herz räumlich hoch aufgelöst, morphologisch exakt dargestellt und Aussagen über die Herzfunktion und mögliche pathologische Vorgänge getroffen werden. Um den Herausforderungen der Messung am schlagenden Herzen und der Atemexkursion des Thorax und der

damit einhergehenden langen Messzeiten gerecht zu werden, setzt man bei der CMR verschiedene Messesequenzen ein, die verschiedene Präparationen und spezielle Methoden beinhalten, die im Folgenden erläutert werden.

EKG-Triggerung

Um eine artefaktfreie Bildgebung der Herzmorphologie und -funktion zu ermöglichen, ist eine physiologische Steuerung der Bildgebung nötig. Ein erster Ansatz ist die Eliminierung von Bewegungseffekten, ausgelöst durch die Eigenbewegung des Herzens, anhand einer EKG-Triggerung. Der Startpunkt der Datenerfassung wird mit der R-Zacke des EKGs synchronisiert und eine k-Raum-Zeile wird pro RR-Intervall gefüllt. Damit wird sichergestellt, dass sich die MR-Aufnahme auf die Ruhephase des Herzens beschränkt, sich das Herz in einem reproduzierbaren Bewegungszustand befindet und Bewegungsartefakte gemieden werden. Daraus ergibt sich die Möglichkeit aus mehreren Herzzyklen Daten zu sammeln und diese miteinander zu kombinieren. Eine präzise Bildgebung ist zum einen gegeben durch eine EKG-Triggerung bei einer hohen R-Zacke und einer niedrigen T-Welle. Zum anderen wird sie durch ein Aufnahmezeitfenster gewährleistet, das in die späte Diastole fällt, da dort das Herz die geringste Eigenbewegung hat (Barnwell et al., 2012, Hombach, 2009).

Atemanhalte-Technik

Überdies ist die Atembewegung zu kompensieren, um Bildartefakte zu vermeiden. Liegt eine gute Patienten-Compliance vor und sind schnelle MR-Messesequenzen möglich, stellt die Atemanhalte-Technik einen guten Lösungsansatz dar. Sollte dies als Kompensation der Atemexkursion nicht einsetzbar sein, wird die Navigator-Technik angewendet, eine von der Patientenkooperation weitgehend unabhängige Alternative. Hierbei hilft ein Zwerchfellnavigator beim Monitoring der Atemposition, welcher Bezug zur Bilddatenaufnahme nimmt. Durch kurze wiederholte Messungen des Intensitätsverlaufs des Lungen-Zwerchfell-Übergangs im Verhältnis zur Zeit t wird ein Navigatorsignal generiert, dessen periodischer Verlauf die Atembewegung darstellt. Die Navigator-Technik geht jedoch mit einer langen Untersuchungszeit und einer Anfälligkeit gegenüber Patientenbewegungen einher (Ehman and Felmlee, 1989, Taylor et al., 1997).

2.3.3 CMR - Messsequenzen

CINE

Die CINE-Bildgebung erzeugt eine bewegte Abfolge aller Herzphasen von einer einzelnen Schnittebene/Schicht des Herzens. Um mehrere Herzphasen darzustellen, wird der Datenerfassungsblock wiederholt, wofür von einer prospektiven und retrospektiven Triggerung Gebrauch gemacht wird. Die Aufnahme der prospektiven Triggerung erfolgt analog zur R-Zacke des EKGs; die retrospektive hingegen kontinuierlich simultan zum EKG mit einer durchschnittlich errechneten Herzrate, die anschließend gemäß des aufgezeichneten EKGs sortiert wird. Da die Herzraten variieren können, kann die prospektive Triggerung im Gegensatz zur retrospektiven nicht den gesamten Herzzyklus abdecken. Große Variationen der RR-Intervalle hingegen machen die retrospektive Messung unzureichend. Die CINE-Aufnahme hat durch eine Atemhalte-Technik eine eingeschränkte Messzeit von wenigen Sekunden und ein Atemnavigator kann nicht eingesetzt werden, da so nicht der vollständige Herzzyklus erfasst werden kann. Diese erforderliche kurze TE ist nur mit einer Gradienten-Echo-Sequenz durchführbar. Eine hohe zeitliche Auflösung von ca. 25 ms ist von großer Bedeutung, da nur so eine Unterscheidung zwischen der enddiastolischen und endsystolischen Phase garantiert werden kann. Die visuelle Analyse von CINE-Bildern kann die Identifikation von kardialen Wandbewegungsstörungen, turbulentem Fluss oder ventrikulären Volumina und Auswurffractionen ermöglichen (Hombach, 2009).

Steady-State-Free-Precession Technik

Eine spezielle Art der GE macht sich die Steady-State-Free-Precession (SSFP) Technik zunutze. Bei dieser Technik werden alle Spins innerhalb der MRT-Sequenz phasensynchron behandelt. Es entsteht somit eine Mischung aus frisch und in vorherigen Anregungen erzeugten Signalen. Infolgedessen wird ein Kontrast erzeugt, der proportional zum Quotienten aus T2 und T1 ist und sich vor allem dazu eignet, den Kontrast zwischen oxygeniertem Blut und umliegendem Gewebe darzustellen (Hombach, 2009).

T1- und T2-Mapping

Weitere spezielle CMR-Methoden ermöglichen eine umfassendere Informationsgewinnung. Mittels der neuen Mapping-Techniken kann die Relaxationszeit des Gewebes quantitativ erfasst werden. Dabei wird die Signalintensität des Myokards zu verschiedenen Zeitpunkten wiederholt gemessen.

T1-Mapping

Beim T1-Mapping wird die Längs- oder Spin-Gitter-Relaxation und somit der Energieverlust durch Wechselwirkung der Spins mit der Umgebung gemessen. Die Spin-Gitter-Relaxationszeit gibt an, wie schnell Protonen nach einem Hochfrequenzimpuls ihre Spins wieder ins ursprüngliche Kernspin-Gleichgewicht bringen. Diese Relaxationszeit unterscheidet sich von Gewebe zu Gewebe. Das T1-Mapping nutzt dabei zur Quantifizierung der Relaxationszeit eine Inversionstechnik. Nach jeder Inversion stellt das Bild die longitudinale Magnetisierung zum Zeitpunkt T1 dar (Messroghli et al., 2007, Salerno and Kramer, 2013).

Bei der T1-Messung stellt die Wiederherstellung der Längsmagnetisierung eine große Verzögerung dar bis der nächste Inversionsimpuls abgespielt werden kann. Aus diesem Grund wird Gebrauch von der Modified-Look-Locker-Inversion-Recovery (MOLLI) Sequenz gemacht. Das Protokoll der **Abbildung 4** beinhaltet zwei Inversionen, acht Bilder und 11 Herzschläge, die mit einem 5(3)3 MOLLI-Schema aufgenommen wurden. Dieser Protokollcode gibt die Anzahl der Inversionspulse und Proben und die Erholungsperiode an – die Zahlen ohne Klammer geben die Anzahl der nach dem Inversionspuls aufgenommenen Bilder an, und die geklammerte Zahl ist die Anzahl der RR-Intervalle für die T1-Wiederherstellung. Es werden nach dem ersten Inversionspuls 5 Bilder, gefolgt von einer Lücke von 3 Herzschlägen und abschließend 3 Bilder über aufeinanderfolgende Herzzyklen aufgenommen (Kim et al., 2017).

Durch eine native T1-Messung kann der nicht-invasive Nachweis von biologisch wichtigen Prozessen oder auch der Schweregrad gemessen und eine Prognose getroffen werden. Bei den Messungen kann das T1-Mapping Eisen, Lipide, Überschusswasser und Proteinablagerungen detektieren und findet seinen Einsatz

unter anderem bei Untersuchungen auf Siderose, einem akuten Koronarsyndrom oder einer Myokarditis (Messroghli et al., 2007).

Normale myokardiale native T1-Relaxationszeiten, aufgenommen nach dem MOLLI-Protokoll, liegen bei ca. 930 ± 21 ms bei 1,5 T und 1052 ± 23 ms bei 3 T (Kim et al., 2017, Salerno and Kramer, 2013).

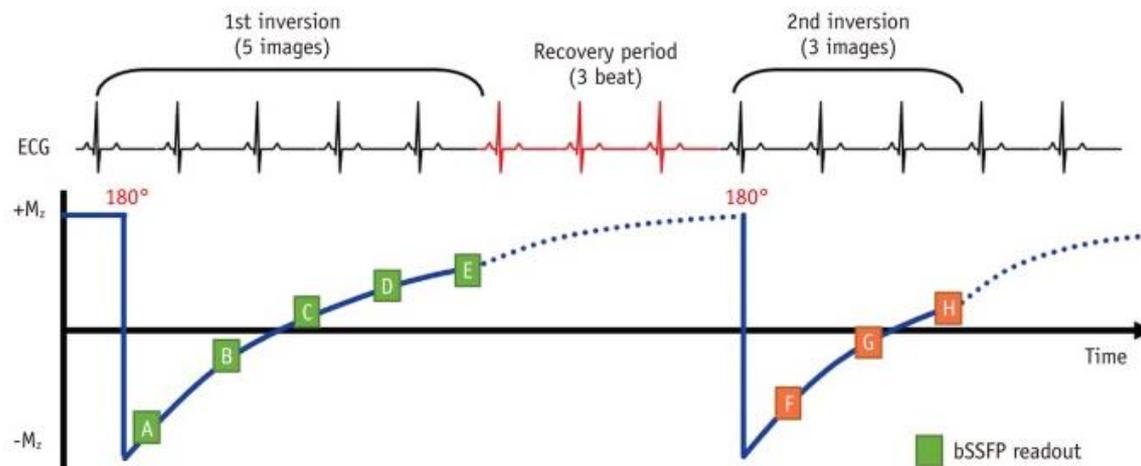


Abb. 4: MOLLI mit 5(3)3-Protokoll.

bSSFP= balanced Steady-State-Free-Precession; ECG: Elektrokardiogramm; image: Bild, readout: Ablesung; recovery: Wiederherstellung, time: Zeit, beat: Schlag; A,B,C,D,E,F,G,H: Ablesungszeitpunkte; Dieses Protokoll verwendet zwei Inversionen und nimmt drei oder fünf Bilder auf.; Quelle: In Anlehnung an Kim et al., 2017

T2-Mapping

Analog zur T1-Messung kann die T2-Messung mithilfe einer wiederholten Erfassung der Bilddaten zu unterschiedlichen TEs erfolgen. Beim T2-Mapping wird die Quer- oder Spin-Spin-Relaxationszeit gemessen, die wie beim T1-Mapping ebenfalls gewebespezifisch ist. Ursächlich für diese Spin-Spin-Wechselwirkung ist die permanente Veränderung des Magnetfelds durch die Spins selbst, wodurch die Spins lokal mal etwas langsamer, mal etwas schneller rotieren. Um die T2-Messung zu optimieren, wird Gebrauch von der Gradienten-Spin-Echo-Hybridsequenz (GraSE) gemacht, einer Kombination aus der Turbo-Spin-Echo-Sequenz und der Echo-Planar-Imaging-Sequenz, folglich einer Kombination aus einer Abfolge von 180° -Pulsen und einer Anzahl von Gradienten-Echos. Damit wird eine Unterdrückung der Phasenkodierinkremente zwischen den aufeinanderfolgenden Echos ermöglicht und die Berechnung der T2-Konstante optimiert (Kim et al., 2017).

Detaillierter ausformuliert, wird für die T2-Messung eine T2-Zerfallskurve durch eine

Spin-Spin-Relaxation erstellt, um die T2-Präparationszeit anzupassen. Diese Methode umfasst zwei Schritte: Eine schnelle Bildgebungssequenz (z.B. die GraSE) und ein T2-Präparationsmodul, welches nicht-selektive 90°- und 180°-Pulse umfasst, damit eine Spin-Spin-Relaxation zwischen zwei 90°-Pulsen erzeugt werden kann. In diesem Präparationsmodul werden zuerst alle Magnetisierungen mit einem 90°-Puls in der xy-Achse ausgelenkt, daraufhin mit einem 180°-Puls in der xy-Achse umgekehrt, um dann mit dem letzten 90°-Puls in die z-Achse zurückzukehren. Im Laufe dieser Inversionen wurde die T2-Relaxation bereits durchlaufen. Die resultierende Magnetisierung in der z-Achse hängt vom Grad des T2-Zerfalls, des Gewebes und der Zeit ab (Kim et al., 2017).

Die Hauptursache des Anstiegs der T2-Relaxationszeit ist der Anstieg des Wassergehalts im Gewebe, was die T2-Mapping-Sequenzen vor allem für die Diagnose von Myokardödemen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, einer Myokarditis, einer Sarkoidose oder einer Stresskardiomyopathie auszeichnet (Kim et al., 2017).

In der Literatur werden Normwerte von myokardialen T2-Relaxationszeiten als 52 ± 3 ms bei 1,5 T und 45 ms bei 3 T berichtet (Kim et al., 2017).

Extrazellulärvolumen

Das Myokard lässt sich in seine zellulären und extrazellulären/ interstitiellen Komponenten unterteilen. Der zelluläre Anteil wird von den Myozyten dominiert. Die extrazelluläre Komponente, das Extrazellulärvolumen (ECV), umfasst unter anderem Flüssigkeit, Kollagen, Glykoproteine, Fibrillen und Elastin. Das Interstitium ist ein komplexes, dynamisches Umfeld, welches für die normale Herzfunktion entscheidend ist und Pathologien bei einer Myokardfibrose, Ödemen und Entzündungen aufweist. Die ECV-Quantifizierung mittels T1-Mapping findet hier ihre Anwendung. Mithilfe der Ermittlung des ECV-Wertes kann das myokardiale interstitielle Remodeling und die extrazelluläre Raumausdehnung quantitativ abgeschätzt werden.

Aus den Prä- und Postkontrast-T1-Relaxationszeiten des Blutes und des Myokards und dem Hämatokritwert kann der ECV-Wert gemäß folgender Formel errechnet werden:

$$ECV = (1 - \text{hematocrit}) \times \frac{\left(\frac{1}{\text{postcontrast T1 in myocardium}} - \frac{1}{\text{precontrast T1 in myocardium}} \right)}{\left(\frac{1}{\text{postcontrast T1 in blood}} - \frac{1}{\text{postcontrast T1 in blood}} \right)}$$

Abb. 5: Die ECV-Formel.

ECV: Extrazellulärvolumen; myocardium: Myokard; hematocrit: Hämatokrit; blood: Blut; Quelle: Riesenkampff et al., 2015

Als ECV-Referenzwerte wurden Werte von $25 \pm 3 \%$ bei 1,5 T definiert (Kim et al., 2017, Moon et al., 2013).

Stressperfusions-Bildgebung

Die Perfusions-Bildgebung ermöglicht eine frühzeitige Detektion einer möglichen Blutunterversorgung des Myokards, die zu einer Ischämie führen kann. Hierbei wird eine EKG-getriggerte T1-Messesequenz mit einer First-Pass-Kontrastmitteltechnik verwendet, welche die Kontrastmittelanflutung im Myokard in Echtzeit darstellt. Einmal pro Herzschlag wird die Anflutung des Kontrastmittels (KM) in verschiedenen Myokardschichten erfasst (Hombach, 2009).

Late-Gadolinium-Enhancement

Das Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) ist Teil der nicht-invasiven Vitalitätsdiagnostik und dient der Unterscheidung zwischen vernarbtem und vitalem Gewebe. Das KM wird extrazellulär angereichert und die T1-Signalerhöhung im Myokard 10 Minuten im Anschluss an die intravenöse Gabe registriert. Die Technik basiert auf dem zeitlich verzögerten „Wash-Out“ im vernarbten Gewebe. Während sich durch die Anreicherung von Gadolinium in der Narbe oder Fibrose die Erholungszeit T1 verkürzt, verlängert sich T1 im gesunden Myokard durch die raschere Ausschwemmung (Wash-Out) vom KM. Dabei können spezifische LGE-Muster entstehen, die z.B. eine Differentialdiagnose der nicht-ischämischen Kardiomyopathien ermöglichen (s. **Abb. 6**) (Haaf et al., 2016).

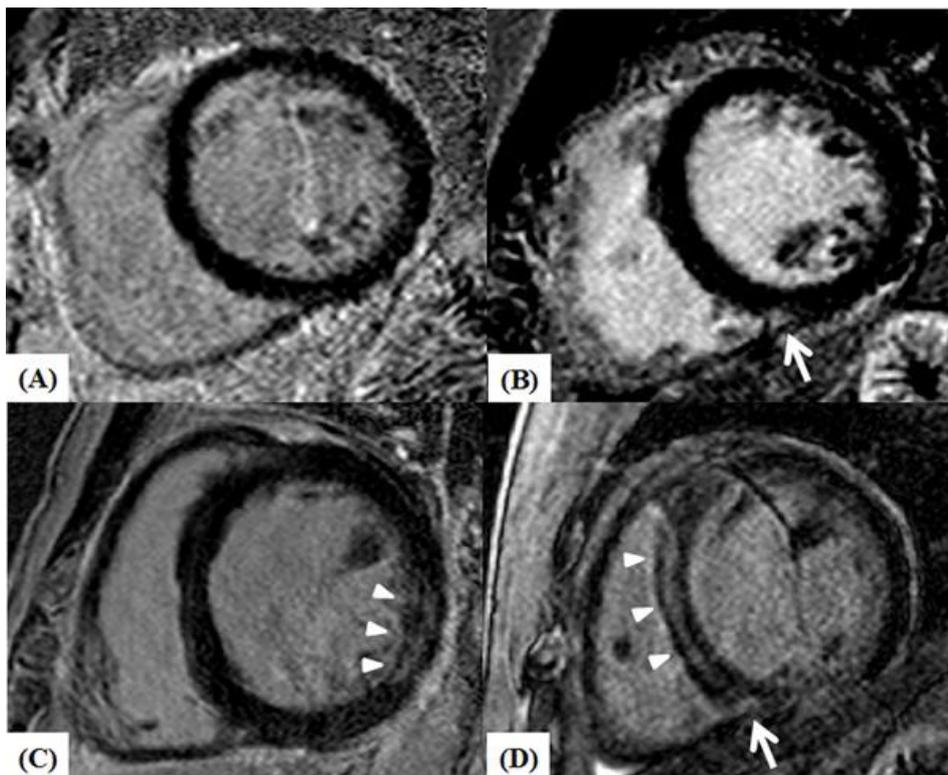


Abb. 6: Kurzachsen-LGE-Aufnahmen.

A: Kein LGE; B: LGE am Insertionspunkt des rechten Ventrikels (Pfeil); C: LGE an der inferolateralen basalen Wand des linken Ventrikels; D: LGE des interventrikulären Septums; Quelle: Yi et al., 2018

3 Material und Methoden

3.1 Genehmigung der Ethik-Kommission

Die Studie mit der Bearbeitungsnummer PV5282 wurde am 12.07.2016 durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt. Damit erfüllt das Vorhaben ethische und fachrechtliche Anforderungen.

3.2 Patientenrekrutierung

Die Patientenrekrutierung fand mithilfe des ambulanten Brustkrebszentrums am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf innerhalb des Zeitraums von Oktober 2016 bis Oktober 2017 statt. Mithilfe einer Liste der Neuaufnahmen wurden die Patienten mit der Erstdiagnose eines linksseitigen Mammakarzinoms hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft und daraufhin kontaktiert. Bei vorliegendem Interesse wurden die Patienten über die Studie informiert und mit erfolgtem Einverständnis wurde der erste CMR-Termin vereinbart.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterium galt ein neu aufgetretenes linksseitiges Mammakarzinom. Ferner sollten die Patientinnen mit einer alleinigen linksseitigen Bestrahlung ohne Chemotherapie behandelt werden. Zu den absoluten Ausschlusskriterien zählten Defibrillatoren, Neurostimulatoren, Herzschrittmacher, Insulinpumpen sowie hämodynamisch instabile Patienten. Auch Patienten mit einer Kontrastmittelallergie, Klaustrophobie oder einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz mit einem Kreatinin-Wert, der 1,3 mg/dl überschreitet, wurden ausgeschlossen. Überdies wurden weitere relative Kontraindikationen definiert: Künstliche Herzklappen, Metall-Gefäßclips, Adipositas (>150kg) und eine Schwangerschaft. Die Studie erfolgte im prospektiven Design. Alle Patienten wurden vorab über den Rahmen der Studie und die CMR mündlich aufgeklärt und unterschrieben eine schriftliche Einverständniserklärung. Es erfolgte ergänzend eine spezifische Aufklärung über die Anwendung von KM mit schriftlicher Einverständniserklärung. Nach der Rekrutierung wurden die Patienten mittels CMR vor Anfang der Strahlentherapie untersucht (Baseline, BL). Im Anschluss daran erfolgten zwei Folgeuntersuchungen. Zum einen eine Follow-Up 1 (FU1) unmittelbar nach der Strahlentherapie und zum anderen eine Follow-Up 2 (FU2) nach ca. 13 Monaten.

3.4 CMR-Protokoll

Die CMR-Aufnahmen wurden mit einem 3,0 Tesla Scanner (Ingenia, Philipps Medical Systems, Best, Niederlande) im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Die verwendeten CMR-Techniken werden im Folgenden beschrieben.

CINE

Die CINE-Bildgebung erfolgte mittels einer SSFP-Sequenz mit folgenden Charakteristika: Voxelgröße = $2 \times 2 \times 8 \text{ mm}^3$, kein Gap, vollständige LV-Abdeckung, Echozeit = 1,45 ms, Repetitionszeit = 2,90 ms, Flipwinkel = 45° .

T2-Mapping

Für das T2-Mapping wurde eine navigatorgesteuerte, Black-Blood präparierte Gradienten- und Spin-Echo-Hybridsequenz (GraSE) verwendet. Drei Kurzachsenaufnahmen (apikal, midventrikulär und basal) des LV wurden akquiriert (Fehrmann et al., 2018). Die GraSE-Sequenz hatte folgende festgelegte Parameter: Voxelgröße = $2 \times 2 \times 8 \text{ mm}^3$, 3 Schnitte, 9 Echos mit effektiven Echozeiten zwischen 10,7 und 96,3 ms, Repetitionszeit = 800 ms (1 RR-Intervall).

T1-Mapping und ECV

Das T1-Mapping wurde mit einer 5s (3s) 3s MOLLI-Sequenz durchgeführt. Es wurden drei LV-Kurzachsen (apikal, midventrikulär und basal) aufgenommen. Standardisierte bildgebende Parameter waren wie folgt: Voxelgröße = $2 \times 2 \times 10 \text{ mm}^3$, Echozeit = 0,7 ms, Repetitionszeit = 2,3 ms, Flipwinkel = 35° . Aus den prä- und post-KM T1-Relaxationszeiten des Blutes und des Myokards und dem Hämatokritwert wurde anschließend der ECV-Wert generiert.

LGE

10 Minuten nach Verabreichung einer Gesamtdosis von 0,15 mmol/kg Gadoterat-Meglumin (Dotarem®, Guerbet, Aulnay, Frankreich) erfolgten enddiastolische LGE-Aufnahmen unter Verwendung einer Phasensensitive-Inversion-Recovery (PSIR) Sequenz. Akquiriert wurden Längsachsen-Aufnahmen des Herzens im 2-, 3- und 4-Kammerblick sowie Kurzachsen-Aufnahmen des gesamten LV (Bohnen et al., 2019). Die typischen Sequenzparameter waren: Voxelgröße = $1,6 \times 1,9 \times 8 \text{ mm}^3$, Gap = 2 mm, Echozeit = 3 ms, Repetitionszeit = 6,10 ms, Flipwinkel = 25° .

Stressperfusions-Bildgebung

Im Anschluss an das post-KM T1-Mapping folgten die Stressperfusionsaufnahmen mit einer ultraschnellen Gradientenechosequenz (T1-gewichtete Turbo-Field-Echo-Sequenz). Es erfolgte zunächst eine intravenöse Bolusgabe von 400 µg Regadenoson. Im Anschluss folgten die i.v. Applikation von 0,05 mmol/kg Gadoterat-Meglumin (Dotarem®, Guerbet, Aulnay, Frankreich) und drei Kurzachsenaufnahmen des LV (apikal, midventrikulär und basal). Die typischen Sequenzparameter waren: Voxelgröße = $2,9 \times 2,9 \times 8 \text{ mm}^3$, Echozeit = 0,9 ms, Repetitionszeit = 2,0 ms, Flipwinkel = 15° .

CMR-Datenanalyse

Zwei Auswerter analysierten unabhängig und verblindet jedes CMR mit der CVi42® Software (Circle Cardiovascular Imaging Inc, Calgary, Alberta, Kanada). Die generierten CMR-Parameter wurden daraufhin auf die Körperoberfläche (BSA) indiziert und als Mittelwert der beiden Auswerter angegeben. Die LGE- und Stressperfusions-Aufnahmen wurden visuell analysiert.

3.5 Auswertung mit CVi42®

Vor der Auswertung wurden alle Datensätze anonymisiert. Die Analyse erfolgte unter Verwendung von nicht komprimierten bzw. verlustfrei komprimierten DICOM-Bildern (Digital Imaging and Communications in Medicine).

Volumetrie

Zunächst wurden die Enddiastole und die Endsystole anhand der Kurzachsen-SSFP-Aufnahmen definiert. Die Endsystole stellt sich mit dem kleinsten Ventrikeldurchmesser/ kleinstem LV-Blutvolumen dar, während die Enddiastole den größten Ventrikeldurchmesser zeigt. Im Anschluss daran wurden die Schichten des Myokards von der Herzspitze bis zur Herzbasis markiert. Daraufhin wurde ein automatischer Tracking-Algorithmus verwendet, um in der Enddiastole und der Endsystole die epi- und endokardialen Konturen zu definieren. Diese wurden anschließend visuell auf ihre Angemessenheit überprüft und gegebenenfalls von dem Auswerter manuell korrigiert. Die Trabekel und die Papillarmuskeln wurden den ventrikulären Volumina zugeordnet und aus der Myokardmasse ausgeschlossen (Schulz-Menger et al., 2013).

Mit Hilfe der Simpson-Regel wurden die Volumina berechnet. Der Ventrikel wurde der Simpson-Regel folgend in gleich dicke Schichten unterteilt, denen jeweils ein eigenes Volumen zugeteilt wurde. Diese Querschnittsflächen wurden mit der Summe der Schichtdicke und der Interslice-Lücken multipliziert und dann mit der spezifischen Dichte des Myokards (= 1,05 g/ml) multipliziert (Hombach, 2009).

Beim rechten Ventrikel (RV) wurde analog zum LV vorgegangen. Das RV-Gesamtvolumen wurde als die Summe der Volumina der 2D-Schichten unter Berücksichtigung der Schichtdicke ermittelt und sollte physiologisch ca. dem LV-Volumen entsprechen.

Mapping

Die generierten T1- und T2-Karten wurden zur Bestimmung der myokardialen T1- und T2-Relaxationszeiten unter konservativer Verfolgung von epi- und endokardialen Konturen genutzt. Es wurden globale (= apikal+midventrikulär+basal) und apikale T1- und T2-Relaxationszeiten bestimmt. Diese wurden im Weiteren gründlich auf die Konturen in den jeweiligen Komponentbildern ausgerichtet und Bewegungsartefakte wurden mittels Bewegungskorrektur kompensiert (Heck et al., 2018).

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit GraphPad Prism Version 6.00 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) und MedCalc, Version 13.3.3.3.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgien). Innerhalb der statistischen Auswertung wurden kontinuierliche Daten als Mittelwert \pm SD und kategoriale Zahlen als absolute Zahlen in Prozentsatz dargestellt. Um die kontinuierlichen Daten zu vergleichen wurden sowohl ungepaarte als auch gepaarte Student'sche t-Tests verwendet. Die kategorischen Variablen hingegen wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests oder gegebenenfalls des exakten Fisher-Tests verglichen. Die statistische Signifikanz wurde mit $P < 0,05$ definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenpopulation und Strahlentherapie

Die Patientenpopulation umfasste 27 weibliche Patientinnen, die mit einem neu aufgetretenen linksseitigen Mammakarzinom diagnostiziert und mit einer alleinigen Strahlentherapie behandelt wurden. Alle 27 Patientinnen bekamen drei CMR-Untersuchungen. Eine BL-CMR erfolgte vor Beginn der Strahlentherapie. Die Bestrahlungsdauer war $1,2 \pm 0,4$ Monate. Die FU1-CMR erfolgte 7 ± 12 Tage nach Ende der linksseitigen Strahlentherapie. Der Zeitraum zwischen BL- und FU2-CMR war 13 ± 1 Monate (**Abbildung 7** und **Abbildung 8**).

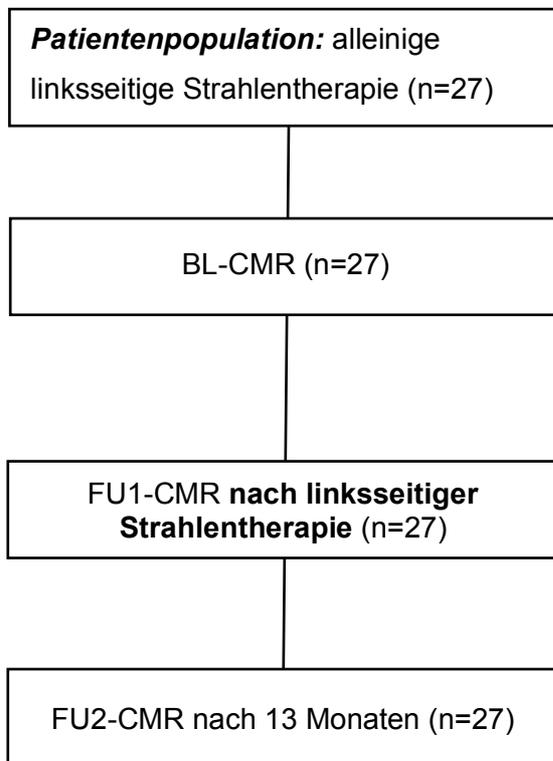


Abb. 7: Studienverlauf.

Quelle: eigene Darstellung

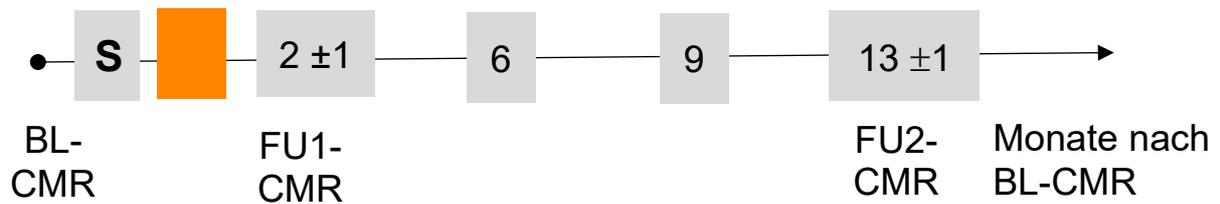


Abb. 8: Zeitlicher Studienverlauf.

Quelle: eigene Darstellung

Jede Patientin wurde mittels einer Radiatio der gesamten linken Brust therapiert. Die kumulative Gesamtstrahlendosis betrug 48 ± 4 Gy und die jeweiligen Einzeldosen waren $2 \pm 0,4$ Gy. Das Herz wurde mit einer mittleren Einzeldosis von 2 ± 2 Gy und einer maximalen Dosis von $15,1 \pm 13,1$ Gy bestrahlt (**Tabelle 1**).

Tabelle 1: Kardiale Strahlendosis.

	Mittelwert Herz	Median Herz
Mittelwert \pmSD, Gy	2,0 \pm 2,0	0,81 (0,60-3,86)

4.2 Demographie

In **Tabelle 2** sind die demographischen Daten und kardiovaskulären Risikofaktoren der Studienpopulation angegeben.

Tabelle 2: Baseline Charakteristika der Studienpopulation.

	Linksseitige Strahlentherapie (n=27)
Alter, Jahre	56 ±14
Gewicht, kg	69 ±9
Größe, m	1,68 ±0,07
BMI, kg/m ²	25 ±3
BSA, m ²	1,78 ±0,13
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Arterielle Hypertonie, %	10 (37)
Diabetes, %	1 (4)
Dyslipidämie, %	2 (7)
Zur Zeit Raucher, %	1 (4)
KHK-positive Familienanamnese, %	2 (7)
Bekannte KHK, %	1 (4)
Kardiale Medikation	
Beta-Blocker, %	3 (11)
ACE-Hemmer, %	4 (15)
AT1-Antagonist, %	0 (0)

ACE = Angiotensin konvertierendes Enzym; AT1 = Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1

BMI = Body-Mass-Index; BSA = Körperoberfläche, KHK = Koronare Herzkrankheit

4.3 Änderung der Laborparameter

Zu jeder CMR-Untersuchung wurden auch Laborparameter abgenommen (**Tabelle 3**). Das hochsensitive Troponin T (HS-TNT) stieg nach der linksseitigen Bestrahlung bei FU1 signifikant an (5 ± 2 vs. 6 ± 3 pg/ml, $P < 0,05$), ohne jedoch die klinisch verwendete Grenze von 14 pg/ml zu erreichen. Das angestiegene HS-TNT normalisierte sich bei FU2 (5 ± 2 pg/ml, $P = 0,762$). Alle andere Laborparameter einschließlich NT-proBNP blieben unverändert.

4.4 Funktions- und Volumenanalyse des Herzens

Tabelle 3 stellt die erhobenen CMR-Parameter dar. Die LV-Masse und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) veränderten sich bei FU1 und FU2 nicht. Das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV) nahm bei FU1 im Vergleich zu BL (78 ± 10 vs. 75 ± 11 ml/m², $P < 0,05$) und bei FU2 signifikant ab (72 ± 11 ml/m²,

$P < 0,01$). Das linksventrikuläre endsystolische Volumen (LVESV) war bei FU1 konstant (30 ± 6 vs. 29 ± 11 ml/m², $P = 0,733$) und nahm bei FU2 signifikant ab (27 ± 6 ml/m², $P < 0,05$). Das linksventrikuläre Schlagvolumen (LVSV) war konstant von BL zu FU1 und nahm bei FU2 ab (48 ± 6 vs. 45 ± 7 ml/m², $P < 0,01$). Die Volumina des linken Vorhofs (LA) blieben durchgehend unverändert.

Die RV-Volumenparameter sind ebenfalls in **Tabelle 3** angegeben. Die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) wies keine Veränderungen auf. Auch das rechtsventrikuläre Schlagvolumen blieb unverändert. Das rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen (RVEDV) nahm von BL zu FU1 ab (81 ± 11 vs. 75 ± 14 ml/m², $P < 0,01$). Das rechtsventrikuläre endsystolische Volumen (RVESV) nahm bei FU1 ab (36 ± 7 vs. 32 ± 7 ml/m², $P < 0,05$) und blieb bei FU2 im Vergleich zu BL reduziert (30 ± 8 ml/m², $P < 0,01$). Die Volumina des rechten Vorhofs (RA) veränderten sich nicht.

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

Sowohl die globale T1-Relaxationszeit (1237 ± 29 vs. 1237 ± 42 ms, $P = 0,171$) als auch die apikale T1-Relaxationszeit (1249 ± 40 vs. 1251 ± 43 ms, $P = 0,765$) waren bei FU1 im Vergleich zu BL konstant (**Tabelle 3** und **Abbildung 9**). Auch bei FU2 waren die globale T1-Relaxationszeit (1239 ± 39 ms, $P = 0,758$) und die apikale T1-Relaxationszeit (1254 ± 40 ms, $P = 0,310$) im Vergleich zu BL konstant.

Die globalen T2-Relaxationszeiten (46 ± 3 vs. 47 ± 2 ms, $P = 0,986$) und die apikalen T2-Relaxationszeiten (47 ± 4 vs. 48 ± 4 ms, $P = 0,258$) blieben bei FU1 unverändert (**Tabelle 3** und **Abbildung 9**). Bei FU2 wiesen die globale T2-Relaxationszeit (47 ± 2 vs. 46 ± 3 ms, $P = 0,252$) und die apikale T2-Relaxationszeit (48 ± 4 vs. 48 ± 2 ms, $P = 0,464$) ebenfalls keine Veränderungen im Vergleich zu BL auf.

Das globale ECV (30 ± 3 vs. 30 ± 3 %, $P = 0,931$) und das apikale ECV (30 ± 3 vs. 30 ± 5 %, $P = 0,769$) blieben bei FU2 nach linksseitiger Strahlentherapie konstant.

4.6 LGE und Stressperfusion

Es konnten in der LGE- und Stressperfusions-Bildgebung keine fokalen Myokardfibroseareale oder Perfusionsdefekte des Myokards festgestellt werden.

Tabelle 3: Labor- und CMR-Parameter.

	BL (n= 27)	FU1 (n= 27)	FU2 (n= 27)	P für FU1 vs. FU2
Laborparameter				
HS TNT, pg/ml	5 ±2	6 ±3*	5 ±2	<0,05
NT-proBNP, pg/ml	98 ±85	91 ±73	107 ±118	0,295
CK, U/l	132 ±152	122±67	129 ±63	0,429
CK-MB, U/l	20 ±5	24 ±1	21 ±5	0,215
Hämotokrit, %	37 ±3	38 ±2	38 ±2	0,661
Hb, mg/dl	12,7 ±1,0	12,9 ±0,8	12,7 ±0,8	0,647
Kreatinin, mg/dl	0,77 ±0,12	0,77±0,09	0,78 ±0,11	0,553
Linkes Herz - CMR				
LV Massenindex, g/m ²	51 ±5	52 ±6	52 ±6	0,604
LVEF, %	62 ±5	64 ±6	62 ±5	0,171
LVEDVi, ml/m ²	78 ±10	75 ±11*	72 ±11[§]	<0,05
LVESVi, ml/m ²	30 ±6	29 ±11	27 ±6[‡]	0,375
LVSVi, ml/m ²	48 ±6	48 ±10	45 ±7[§]	0,056
LAESVi, ml/m ²	36 ±10	34 ±10	33 ±10	0,288
LAEDVi, ml/m ²	16 ±7	15 ±7	15 ±6	0,205
Rechtes Herz - CMR				
RVEF, %	56 ±6	58 ±7	60 ±7	0,604
RVEDVi, ml/m ²	81 ±11	75 ±14[†]	75 ±15[‡]	0,161
RVESVi, ml/m ²	36 ±7	32 ±7*	30 ±8[‡]	0,634
RVSVi, ml/m ²	45 ±7	44 ±10	45 ±11	0,458
RAESVi, ml/m ²	38 ±12	37 ±13	38 ±15	0,092
RAEDVi, ml/m ²	21 ±7	19 ±8	19 ±11	0,942
Mapping				
Globale T1-Zeiten, ms	1237 ±29	1237 ±42	1239 ±39	0,834
Globale T2-Zeiten, ms	46 ±3	47 ±2	46 ±3	0,252
Apikale T1-Zeiten, ms	1249 ±40	1251 ±43	1254 ±40	0,748
Apikale T2-Zeiten, ms	47 ±4	48 ±4	48 ±2	0,573
Globales ECV, %	30 ±3		30 ±3	
Apikales ECV, %	30 ±3		30 ±5	
LGE-Läsionen, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Perfusionsdefekte, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

*P<0,05 oder †P<0,01 für BL vs. FU1

‡P<0,05 oder §P<0,01 für BL vs. FU2

LV = Linksventrikulär, linker Ventrikel; LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESV = linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVSV = linksventrikuläres Schlagvolumen; LAESV = linksatriales endsystolisches Volumen; LAEDV = linksatriales enddiastolisches Volumen; HS-TNT = hochsensitives Troponin T; NT-proBNP = N-Terminales Natriuretisches Peptid B ; RV = rechtsventrikulär, rechter Ventrikel; RVEDV =

rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; RVEF = rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; RVESV = rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen; RSV = rechtsventrikuläres Schlagvolumen; RAESV = rechtsatriales endsystolisches Volumen; RAEDV = rechtsatriales enddiastolisches Volumen.

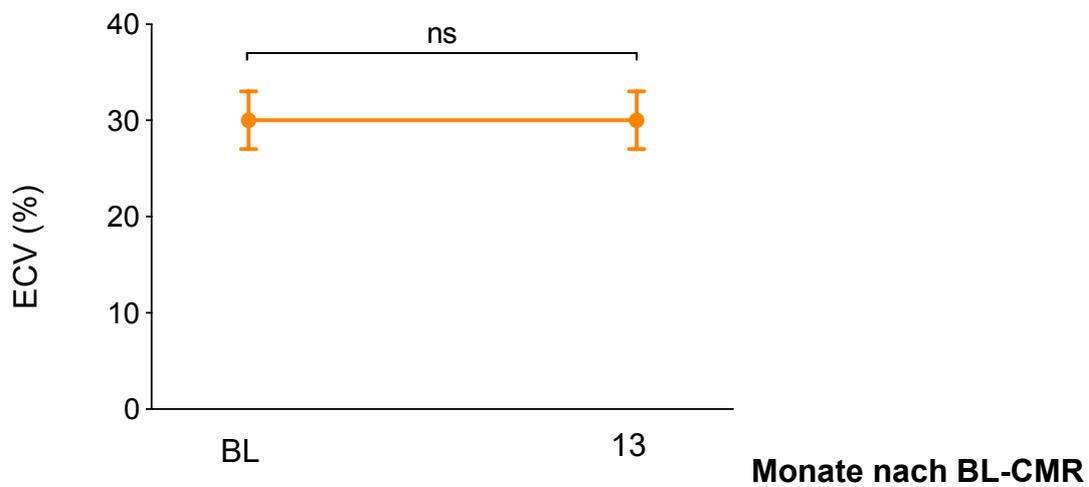
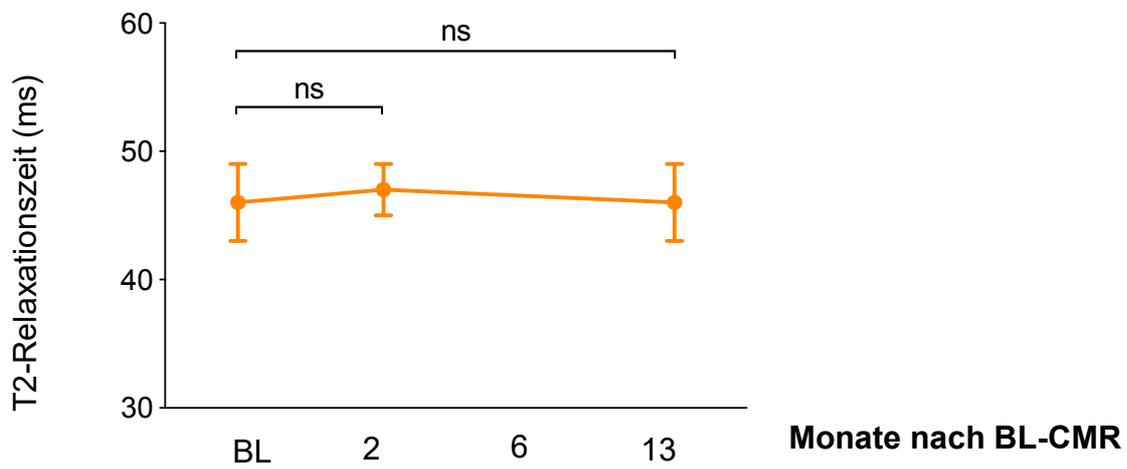
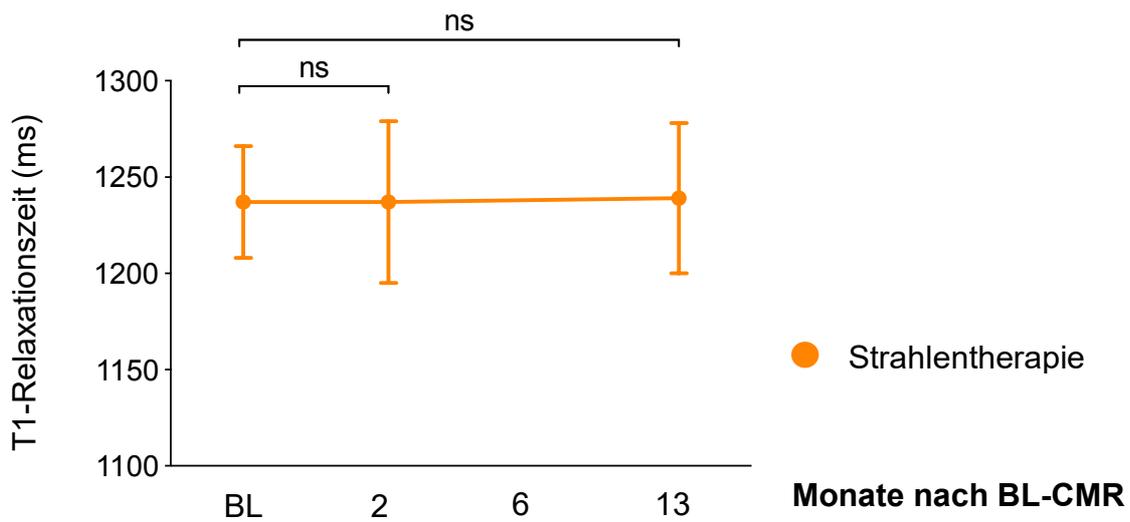


Abb. 9: Myokardiale T1- und T2-Relaxationszeiten und ECV-Werte nach der Strahlentherapie.

Quelle: eigene Darstellung

5 Diskussion

Mit einem prospektiven Studiendesign wurden Patientinnen mit der Erstdiagnose eines linksseitigen Mammakarzinoms und alleiniger strahlentherapeutischer Behandlung mittels multiparametrischer CMR zu drei verschiedenen Zeitpunkten untersucht. Eine BL-CMR erfolgte vor Beginn der Strahlentherapie, die FU1-CMR erfolgte 7 ± 12 Tage nach Ende der linksseitigen Strahlentherapie. Der Zeitraum zwischen BL- und FU2-CMR betrug 13 ± 1 Monate. Zum Zeitpunkt FU2 war ca. ein Jahr nach abgeschlossener Therapie vergangen.

Die relevantesten Ergebnisse sind: 1) Die linksseitige Strahlentherapie induzierte einen Anstieg innerhalb des klinisch verwendeten Normbereiches von HS-TNT bei FU1 mit darauffolgender Normalisierung bei FU2, 2) Die Volumen- und Funktionsanalyse des Ventrikels zeigte eine Abnahme von LVEDV, LVESV und LVSV bei FU2 bei konstanter LVEF, 3) Die globalen und apikalen T1- und T2-Relaxationszeiten sowie der berechnete ECV-Wert wiesen keine signifikanten Veränderungen auf und 4) Mittels LGE- und Stressperfusions-Aufnahmen konnten keine fokale Myokardfibrose und keine Perfusionsdefekte detektiert werden.

5.1 Änderung der Laborparameter

Veränderungen von HS-TNT und NT-proBNP nach linksseitiger Brustbestrahlung wurden in früheren Studien als möglicher Indikator für Kardiotoxizität verwendet. Skyttä et al. beobachteten HS-TNT- und NT-proBNP-Veränderungen bei Patientinnen (n=58) mit linksseitigem Mammakarzinom, die mittels einer alleinigen Strahlentherapie behandelt wurden (Skyttä et al., 2015). Die Blutentnahmen wurden vor, während (nach 2-3 Wochen) und unmittelbar nach Ende der Strahlentherapie durchgeführt (Skyttä et al., 2015). Ein Anstieg von $>30\%$ gegenüber dem Ausgangswert wurde laut Studienprotokoll als klinisch signifikant definiert (Skyttä et al., 2015). Die Veränderung von HS-TNT während und nach Ende der Strahlentherapie war für die gesamte Studienpopulation nicht signifikant (Skyttä et al., 2015). 12 von 58 Patienten waren mit einem Anstieg von $>30\%$ im klinisch signifikanten Bereich (Skyttä et al., 2015). Bei jeder fünften Patientin wurde eine HS-TNT-Erhöhung während der gesamten adjuvanten Radiatio beobachtet und dies korrelierte positiv mit der kardialen Strahlendosis (Skyttä et al., 2015). Skyttä et al. konnten allerdings keine endgültigen absoluten kardialen Strahlendosen angeben (Skyttä et al., 2015). Der NT-proBNP-Ausgangswert war 58 (37-124) mmol/l und veränderte sich nicht (Skyttä et al., 2015).

Tuohinen et al. machten ähnliche Beobachtungen bei Chemotherapie-naiven Brustkrebspatientinnen (n=60), die eine linksseitige Strahlentherapie erhielten (Tuohinen et al., 2017). 6 ±8 Tage vor und 1 ±1 Tage nach der Strahlentherapie wurden die Serum-Biomarker abgenommen (Tuohinen et al., 2017). Die Ausgangswerte und die höchsten HS-TNT-Werte waren 4 pg/ml (4-15 pg/ml) und 5 pg/ml (4-15 pg/ml) (Tuohinen et al., 2017). Der NT-proBNP-Ausgangswert war 59 pg/ml (14-824 pg/ml) mit einem signifikanten Anstieg auf 88 pg/ml (15-1101 pg/ml; $P < 0,001$) bei der Folgeuntersuchung.

In unserer Studie haben wir einen Anstieg von HS-TNT innerhalb des klinisch verwendeten Normbereichs beobachtet, jedoch keinen relevanten Anstieg von >30%. Die HS-TNT-Werte nach Abschluss der Behandlung lagen sowohl in unserer als auch in den anderen aufgeführten Studien unter der klinisch verwendeten Schwelle von 14 pg/ml. Ob diese messbare HS-TNT-Veränderung mit einer strahleninduzierten Myokardschädigung assoziiert ist, lässt sich im Rahmen dieser Studie nicht endgültig nachweisen. Allerdings postulieren andere Autoren, dass eine strahleninduzierte Thrombosierung auf Ebene der myokardialen Mikrogefäße zu einer Myokardhypoxie führen kann (Skyttä et al., 2015). In unserer Studie war das NT-proBNP konkordant zu früheren Arbeiten zu allen drei Messzeitpunkten konstant.

5.2 Funktions- und Volumenanalyse des Herzens

Wenige Studien mit onkologischen Patienten nutzen CMR-Messmethoden zur Erfassung der Funktions- und Volumenanalyse des Herzens. Die Echokardiographie ist hingegen eine verfügbare und häufig verwendete Modalität zur Beurteilung der kardialen Folgen einer Strahlentherapie.

Erven et al. untersuchten insgesamt 74 Brustkrebspatientinnen (51 linksseitig) mittels konventioneller Echokardiographie und Gewebedoppler-Echokardiographie (Strain Rate Imaging (SRI)) vor, unmittelbar nach der Radiatio sowie 8 und 14 Monate nach Bestrahlungsende (Erven et al., 2013). Alle Patientinnen erhielten ebenfalls eine adjuvante Anthrazyklin- und Taxan-basierte Chemotherapie (Erven et al., 2013).

Während die konventionelle Echokardiographie keine signifikante Abnahme der LVEF ergab, zeigte die SRI eine LV-Funktionsabnahme auf Segmentebene (Erven et al., 2013). Die stärkste Abnahme wurde 8 Monate nach der Radiatio bei linksseitigen Brustkrebspatientinnen mit einem signifikanten Unterschied zwischen der links- und

rechtsseitigen Brustkrebs-Kohorte festgestellt (Erven et al., 2013). Bei 1007 von 1134 (89%) LV-Segmenten war nach 8 Monaten eine Funktionsabnahme detektierbar (Erven et al., 2013).

Lo et al. untersuchten Chemotherapie-naive Brustkrebspatientinnen, die linksseitig bestrahlt wurden, vor und 6 Wochen nach der Radiatio mittels konventioneller Echokardiographie und Speckle Tracking Strain Imaging (Lo et al., 2017). Lo et al. konnten keinen signifikanten Unterschied der LVEF nach der Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert feststellen (Lo et al., 2017). Bei der Messung der Strain in allen 18 LV-Segmenten konnte die größte Reduktion der systolischen Dehnungsparameter mit >10% zum Ausgangswert in den apikalen Segmenten festgestellt werden, also der Region mit der höchsten applizierten Strahlendosis (Lo et al., 2017).

Tagaki et al. untersuchten 24 Patienten (14 Männer, 10 Frauen) mit einem Ösophaguskarzinom vor Beginn der kombinierten Chemo- und Bestrahlungstherapie sowie 0,5 und 1,5 Jahre nach der Therapie (Takagi et al., 2018). Mittels CMR konnte 1,5 Jahre nach der Therapie eine LVSV-Abnahme (41 ± 11 vs. 36 ± 9 ml/m², $P=0,042$) beobachtet werden, während alle anderen LV-Funktionsparameter unverändert blieben (Takagi et al., 2018).

In unserer Studie beobachteten wir eine Abnahme des LV- und RV-Volumens mittels CMR, aber eine konstante LVEF. Während Tagaki et al. ein ähnliches Studienprotokoll mit CMR-Messtechniken wie unsere Studie verwendete, nutzte Erven et al. die echobasierte SRI und Lo et al. die Speckle-Tracking-Bildgebung, um frühzeitig eine Kardiotoxizität nach onkologischer Therapie zu detektieren (Takagi et al., 2018, Erven et al., 2013, Lo et al., 2017). Unsere Studienpopulation und die Studienpopulation von Lo et al. bestand ausschließlich aus linksseitig bestrahlten Brustkrebspatientinnen. Die Patienten von Erven et al. durchliefen zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie, während die Studienpopulation von Tagaki et al. mittels Chemo- und Strahlentherapie behandelt wurden (Erven et al., 2013, Takagi et al., 2018).

Die beobachteten Abnahmen der LV-Funktion bei Tagaki et al. und Erven et al. könnten dementsprechend in erster Linie durch die Chemotherapie induziert worden sein. Bei diesen beiden Studienpopulationen wurden Chemotherapeutika eingesetzt, die bereits als kardiotoxisch bekannt sind. Wir postulieren, dass die Abnahme der LV- und RV-Volumina unserer Patienten, die keine Chemotherapie erhielten, auf eine natürliche Fluktuation des Hydrationsstatus innerhalb des Untersuchungszeitraums hinweisen könnte. Man kann spekulieren, dass der Wasserhaushalt im Körper der

Patientinnen zu den verschiedenen Mess-Zeitpunkten variiert und die Veränderungen der Volumenparameter dadurch begründet werden könnte. Wir gehen dementsprechend von keiner Reduktion der Funktionsparameter aus und finden in unserer Studie eine normwertige LV-Funktion vor. Dies konnte durch zusätzliche Messmethoden, wie dem Mapping-MRT und dem LGE-MRT, bestätigt werden. Bei einer Reduktion der Funktionsparameter hätten wir korrelierende negative Auswirkungen anhand der zusätzlich verwendeten Messmethoden (Mapping und LGE) erwartet.

5.3 Veränderungen der T1- und T2-Relaxationszeiten und des extrazellulären Volumens

Neuere nicht-invasive CMR-Messmethoden, wie das T1- und T2-Mapping, finden aktuell in wenigen Studien ihren Einsatz.

In der Studie von Tagaki et al. wurden bei 24 chemo- und strahlentherapeutisch behandelten Ösophaguskarzinom-Patienten prospektiv die T1-Relaxationszeiten und das ECV bestimmt (Takagi et al., 2018). Die T1-Werte wurden zum einen im basalen LV-Septum gemessen, welches repräsentativ für das bestrahlte Myokard war, und zum anderen in der apikalen LV-Seitenwand, welche repräsentativ für nicht bestrahltes Myokard war (Takagi et al., 2018). Die native T1-Zeit im basalen LV-Septum war sowohl nach 6 Monaten (1257 ± 35 ms, $P=0,01$) als auch nach 1,5 Jahren (1238 ± 56 ms, $P=0,024$) signifikant höher als vor Beginn der Behandlung (Takagi et al., 2018). Auch das ECV war nach 6 Monaten ($32 \pm 3\%$, $P=0,01$) signifikant höher als zu Beginn der Chemo- und Strahlentherapie (Takagi et al., 2018). Zu Beginn der Studie waren die T1-Zeiten im basalen LV-Septum höher als in der apikalen LV-Seitenwand (natives T1: 1184 ± 46 vs. 1128 ± 37 ms, $P=0,01$) und es lagen keine ECV-Differenzen vor ($26 \pm 3\%$ vs. $26 \pm 3\%$, $P=0,96$) (Takagi et al., 2018).

Die globalen und apikalen T1-Relaxationszeiten in unserer Studie blieben durchgehend unverändert. Der LV-Apex war in diesem Rahmen repräsentativ für das bestrahlte Myokard. Als zusätzlichen quantitativen Parameter im Gegensatz zur Tagaki et al. haben wir globale und apikale T2-Relaxationszeiten des Myokards bestimmt und diese blieben ebenfalls konstant. Auch das globale und apikale ECV waren bei FU2 in unserer Studie konstant.

Tagaki et al. untersuchte chemo- und strahlentherapeutisch behandelte

Ösophaguskarzinom-Patienten (Takagi et al., 2018). Die signifikante Zunahme der T1-Relaxationszeit kann von den bereits als kardiotoxisch bekannten Chemotherapeutika induziert sein. Bei unseren Chemotherapie-naiven Brustkrebspatientinnen konnte mittels T1- und T2-Mapping und ECV-Bestimmung keine strahlentherapeutisch-induzierte Veränderung der T1- und T2-Relaxationszeiten detektiert werden.

5.4 LGE und Stressperfusion

Mit der Untersuchung auf eine fokale Myokardfibrose und Perfusionsdefekte kann frühzeitig eine klinisch signifikante Arteriosklerose demaskiert werden.

Bei Tagaki et al. war die Prävalenz von fokaler Myokardfibrose (LGE) im basalen Septum 1,5 Jahre nach der Chemo- und Bestrahlungstherapie insgesamt höher als zu Beginn (7% [einer von 14] vs. 78% [11 von 14], $P=0,01$).

Melichar et al. untersuchten 181 Patientinnen mit einem gesicherten Mammakarzinom und ohne kardiale Vorerkrankungen mittels der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT-CT) auf die Prävalenz von Perfusionsdefekten (Melichar et al., 2014). 92 der Patientinnen erhielten im Rahmen ihrer Behandlung eine Chemotherapie und 58 Patientinnen wurden linksseitig bestrahlt (Melichar et al., 2014). Die Untersuchung mittels SPECT-CT fand einmalig innerhalb eines medianen Zeitraumes von 18 Monaten (Bereich: 0-96 Monate) nach Diagnosestellung statt (Melichar et al., 2014). Perfusionsdefekte wurden bei 12 Patienten (7%) festgestellt, darunter fand sich eine reversible Ischämie in 11 Fällen und eine Narbe bei einem Patienten (Melichar et al., 2014). Die Autoren konnten eine Assoziation des Vorhandenseins von Perfusionsdefekten mit einer linksseitigen Strahlentherapie schlussfolgern, jedoch konnte bei der geringen Anzahl nur begrenzte Informationen zur Ableitung von Risikofaktoren von kardiovaskulären Faktoren beurteilt werden (Melichar et al., 2014).

Żyromska et al. untersuchte 15 rechts (6) - und linksseitig (9) bestrahlte Brustkrebspatientinnen vor Radiatio sowie 2 und 8 Monate nach Abschluss der Behandlung mittels ^{15}O - H_2O -PET-CT (Żyromska et al., 2018). Das ^{15}O - H_2O -PET-CT wurde in diesem Zusammenhang als etablierter Referenzstandard für die quantifizierte myokardiale Blutfluss-Bildgebung (MBF) in vivo beschrieben, die sich durch eine höhere diagnostische Genauigkeit als das SPECT-CT auszeichnet (Żyromska et al., 2018). 8 von 15 (53%) Frauen erhielten vor der Radiatio eine Chemotherapie auf Cyclophosphamid-, Doxorubicin- und Paclitaxel-Basis (Żyromska et al., 2018). Nach 8

Monaten wurden Abnahmen in der MBF bei 10/15 (66%) der Frauen (77% davon linksseitig) beobachtet. Eine Erhöhung in der MBF wurden bei 5/15 (33%) der Frauen (33% davon linksseitig) festgestellt (Żyromska et al., 2018). Żyromska et al. bezeichnet die Untersuchung mittels ^{15}O -H₂O-PET-CT als sicher und effektiv hinsichtlich der frühzeitigen subklinischen Detektion von post-strahlentherapeutischen Veränderungen der Herzperfusion (Żyromska et al., 2018). Die Veränderungen waren statistisch signifikant, erreichten jedoch keinen klinisch relevanten Wert, der als prädiktiv für eine hämodynamisch signifikante koronare Herzkrankheit angesehen werden könnte (Żyromska et al., 2018).

In unserer Studie konnten keine LGE-Veränderungen oder Perfusionsdefekte beobachtet werden. Dies korreliert mit den Ergebnissen des T1- und T2-Mappings. Die erhöhte Inzidenz von fokaler Myokardfibrose (LGE) bei Tagaki et al. könnte im Kontext der zusätzlich erfolgten Chemotherapie (Cisplatin und 5-Fluoruracil) interpretiert werden (Takagi et al., 2018). Melichar et al. und Żyromska et al. haben ähnlich wie in unserer Studie keinen klaren klinisch relevanten Hinweis auf strahlentherapeutisch ausgelöste Perfusionsdefekte finden können (Melichar et al., 2014, Żyromska et al., 2018). Melichar et al. stellt fest, dass Perfusionsdefekte die auf eine Myokardischämie hindeuten könnten, bei asymptomatischen Brustkrebspatientinnen in den ersten 10 Jahren selten sind und im kurzen Untersuchungszeitraum von 18 Monaten ihrer Studie nicht detektierbar waren (Melichar et al., 2014). Żyromska et al. konnte mit einer sehr kleinen Studienpopulation (n=15) und einem kurzen Untersuchungszeitraum (8 Monate) keine Veränderungen aufweisen, die den klinischen Schwellenwert für eine mögliche koronare Herzkrankheit überschritten (Żyromska et al., 2018). Die Studien konnten keine Daten, aus denen eine manifeste KHK gemessen werden könnte, vorlegen. Ob dies eine mögliche Spätkomplikation einer Strahlentherapie sein könnte, muss in weiteren zukünftigen Studien evaluiert werden.

5.5 Perspektiven

Es wird deutlich, dass die aktuelle Studienlage zur Untersuchung der kardiovaskulären Folgen einer alleinigen Strahlentherapie bei Mammakarzinom - aber auch bei onkologischen Patienten allgemein - nicht ausreichend ist. Verbesserte Überlebensraten fordern eine intensive Untersuchung und Früherkennung der

möglichen kardialen Morbidität und Mortalität einer Strahlentherapie. In diesem Rahmen sollte das Potential der neuen nicht-invasiven CMR-Messtechniken, wie das T1- und T2-Mapping, genutzt werden, um eine frühe Detektion von kardialen Folgen zu ermöglichen. Ebenfalls sollten weitere prospektive Studien mit langer Nachbeobachtungszeit im Kontext der verschiedenen, neu entwickelten Strahlentherapiestrategien durchgeführt werden

6 Zusammenfassung

Verbesserte Behandlungskonzepte des Mammakarzinoms führen zu einem erhöhten Überleben von betroffenen Patienten, welches die Relevanz der therapieassoziierten, Kardiotoxizität als Morbiditäts- und Mortalitätsfaktor in den Fokus setzt. Diese prospektive Studie untersuchte longitudinal Labor- und Kardio-MRT-Parameter zur Erkennung einer frühen Kardiotoxizität.

Die Patientenpopulation bestand aus 27 Patientinnen (56 ± 14 Jahre), die eine Radiatio der linken Brust mit einer kumulativen Gesamtstrahlendosis von 48 ± 4 Gy und einer jeweiligen Einzeldosis von $2 \pm 0,4$ Gy erhielten. Die mittlere kardiale Einzeldosis war 2 ± 2 Gy. Das Patientenkollektiv erhielt Labor-, sowie Kardio-MRT-Untersuchungen (3 Tesla Scanner, Ingenia, Philipps Medical Systems, Best, Niederlande) vor Beginn der linksseitigen Strahlentherapie (BL), 7 ± 12 Tage nach Ende der linksseitigen Strahlentherapie (FU1) und 13 ± 1 Monate nach der ersten Untersuchung (FU2). Es wurden kardiale Funktions- bzw. Volumenparameter, T1- und T2-Relaxationszeiten, das extrazelluläre Volumen (ECV) sowie das Vorkommen einer fokalen Myokardfibrose (LGE) untersucht.

Bei FU1 wurde eine leichte Erhöhung des Troponin T Wertes detektiert (5 ± 2 vs. 6 ± 3 pg/ml, $P < 0,05$), ohne dass jedoch der klinisch verwendete Grenzwert von 14 pg/ml bei einem Patienten überschritten wurde. Während die LV-Masse und die LVEF von FU1 zu FU2 konstant blieben, wurde eine leichte Abnahme von LVEDV von FU1 zu FU2 (75 ± 11 vs. 72 ± 11 ml/m², $P < 0,01$) und LVESV bei FU2 (27 ± 6 ml/m², $P < 0,05$) beobachtet. Die globalen und apikalen T1- und T2-Relaxationszeiten sowie das ECV blieben dagegen konstant. Es konnte keine fokale Myokardfibrosierung nach abgeschlossener Radiatio beobachtet werden.

Im Gegensatz zu anderen Studien haben wir ausschließlich einen leichten Troponin-Anstieg und eine leichte LV-Volumenänderung beobachten können. Die Troponin-Veränderung überschritt in keinem Fall den klinisch akzeptierten Grenzwert. Passend hierzu konnten keine T1- und T2-Veränderungen gefunden werden, als sensitiver Marker für einen Myokardschaden. Zusätzlich ergab sich kein Hinweis für eine Myokardnekrose im LGE-MRT und kein Hinweis für eine myokardiale Perfusionsstörung im Stress-MRT, sodass die alleinige linksseitige Brustbestrahlung anhand der vorliegenden Daten als sicher eingestuft werden kann. In Zukunft sollte insbesondere das Potential des T1- und T2-Mappings in weiteren prospektiven

Studien mit langer Nachbeobachtungszeit und verschiedenen Strahlentherapiestrategien ausgeschöpft werden, um eine frühe Detektion von kardialen Folgen und eine Anpassung der Therapie zu ermöglichen.

7 Summary

Improved treatment concepts of breast carcinoma lead to increased survival of affected patients, which brings into focus the relevance of therapy-associated, cardiotoxicity as a morbidity and mortality factor. This prospective study longitudinally investigated laboratory and cardio-MRI parameters for the detection of early cardiotoxicity.

The patient population consisted of 27 female patients (56 ± 14 years) who received left-sided radiotherapy with a cumulative total radiation dose of 48 ± 4 Gy and a single dose of 2 ± 0.4 Gy. The heart was irradiated with a mean single dose of 2 ± 2 Gy and a maximum dose of 15 ± 13 Gy. The patient population received laboratory and cardiac MRI scans (3 Tesla Scanner, Ingenia, Philipps Medical Systems, Best, Netherlands) prior to initiation of left-sided radiotherapy (BL), 7 ± 12 days after therapy completion (FU1) and at 13 ± 1 months after the first scan (FU2). Cardiac function and volume parameters, T1 and T2 relaxation times, extracellular volume (ECV) and the incidence of focal myocardial fibrosis (LGE) were examined.

A slight increase in troponin T was detected in FU1 (5 ± 2 vs. 6 ± 3 pg/mL, $P < 0.05$), but without exceeding the clinically used threshold of 14 pg/mL in any patient. While LV mass and LVEF remained constant from FU1 to FU2, a slight decrease in LVEDV from FU1 to FU2 (75 ± 11 vs 72 ± 11 ml/m², $P < 0.01$) and LVESV at FU2 (27 ± 6 ml/m², $P < 0.05$) was observed. In contrast, global and apical T1 and T2 relaxation times and ECV remained constant. No focal myocardial fibrosis was observed after completed radiotherapy.

In contrast to other studies, we observed only a slight troponin increase and a slight LV volume change. In no case did the troponin change exceed the clinically accepted threshold. Fittingly, no T1 and T2 changes were found, as a sensitive marker for myocardial damage. In addition, there was no evidence of myocardial necrosis on LGE MRI and no evidence of myocardial perfusion disturbance on stress MRI, so left-sided chest irradiation alone can be considered safe on the basis of the present data. In the future, the potential of T1 and T2 mapping in particular should be exploited in further prospective studies with long follow-up and different radiotherapy strategies to allow early detection of cardiac sequelae and adaptation of therapy.

8 Literaturverzeichnis

- BARNWELL, J. D., KLEIN, J. L., STALLINGS, C., STURM, A., GILLESPIE, M., FINE, J. & HYSLOP, W. B. 2012. Image-guided optimization of the ECG trace in cardiac MRI. *Int J Cardiovasc Imaging*, 28, 587-93.
- BECKMANN, M. W., DALL, P., FASCHING, P., KRÜSSEL, J. S., NIEDERACHER, D. & TUTSCHEK, B. 2013. *Molekulare Medizin in der Frauenheilkunde: Diagnostik und Therapie*, Steinkopff.
- 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, 909-920.
- 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.
- DARBY, S. C., MCGALE, P., TAYLOR, C. W. & PETO, R. 2005. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol*, 6, 557-65.
- DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT. 12/2017. *Wie häufig ist Brustkrebs?* [Online]. Available: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs-definition-und-haeufigkeit.html> [Accessed].
- EHMAN, R. L. & FELMLEE, J. P. 1989. Adaptive technique for high-definition MR imaging of moving structures. *Radiology*, 173, 255-63.
- ERVEN, K., FLORIAN, A., SLAGMOLEN, P., SWELDENS, C., JURCUT, R., WILDIERS, H., VOIGT, J. U. & WELTENS, C. 2013. Subclinical cardiotoxicity detected by strain rate imaging up to 14 months after breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 85, 1172-8.
- FEHRMANN, A., TREUTLEIN, M., RUDOLPH, T., RUDOLPH, V., WEISS, K., GIESE, D., BUNCK, A. C., MAINTZ, D. & BAESSLER, B. 2018. Myocardial T1 and T2 mapping in severe aortic stenosis: Potential novel insights into the pathophysiology of myocardial remodelling. *Eur J Radiol*, 107, 76-83.
- 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.
- HECK, S. L., GULATI, G., HOFFMANN, P., VON KNOBELSDORFF-BRENKENHOFF, F., STORAS, T. H., REE, A. H., GRAVDEHAUG, B., ROSJO, H., STEINE, K., GEISLER, J., SCHULZ-MENGER, J. & OMLAND, T. 2018. Effect of candesartan and metoprolol on myocardial tissue composition during anthracycline treatment: the PRADA trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 19, 544-552.
- HOMBACH, V. 2009. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Atlas und DVD ; mit 28 Tabellen*, Schattauer.
- KIM, P. K., HONG, Y. J., IM, D. J., SUH, Y. J., PARK, C. H., KIM, J. Y., CHANG, S., LEE, H. J., HUR, J., KIM, Y. J. & CHOI, B. W. 2017. Myocardial T1 and T2 Mapping: Techniques and Clinical Applications. *Korean J Radiol*, 18, 113-131.

- KIROVA, Y. M., FOURNIER-BIDOZ, N., SERVOIS, V., LAKI, F., POLLET, G. A., SALMON, R., THOMAS, A., DENDALE, R., BOLLET, M. A., CAMPANA, F. & FOURQUET, A. 2008. How to boost the breast tumor bed? A multidisciplinary approach in eight steps. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 72, 494-500.
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE. 02/2020. *S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms* [Online]. Available: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf [Accessed].
- LO, Q., HEE, L., BATUMALAI, V., ALLMAN, C., MACDONALD, P., LONERGAN, D., DELANEY, G. P. & THOMAS, L. 2017. Strain Imaging Detects Dose-Dependent Segmental Cardiac Dysfunction in the Acute Phase After Breast Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 99, 182-190.
- MELICHAR, B., DOLEŽAL, J., SRÁMEK, V., KALÁBOVÁ, H., KRČMOVÁ, L. K., HYŠPLER, R., STUDENTOVÁ, H., VOŠMIK, M., PECKA, M., SVOBODNÍK, A., PECEN, L., DOLEŽEL, M. & SOLICHOVÁ, D. 2014. Prevalence of perfusion defects detected by stress ^{99m}Tc sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with breast cancer. *Anticancer Res*, 34, 3689-94.
- MESSROGHLI, D. R., WALTERS, K., PLEIN, S., SPARROW, P., FRIEDRICH, M. G., RIDGWAY, J. P. & SIVANANTHAN, M. U. 2007. Myocardial T1 mapping: application to patients with acute and chronic myocardial infarction. *Magn Reson Med*, 58, 34-40.
- MOON, J. C., MESSROGHLI, D. R., KELLMAN, P., PIECHNIK, S. K., ROBSON, M. D., UGANDER, M., GATEHOUSE, P. D., ARAI, A. E., FRIEDRICH, M. G., NEUBAUER, S., SCHULZ-MENGER, J. & SCHELBERT, E. B. 2013. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson*, 15, 92.
- NISKA, J. R., THORPE, C. S., ALLEN, S. M., DANIELS, T. B., RULE, W. G., SCHILD, S. E., VARGAS, C. E. & MOOKADAM, F. 2018. Radiation and the heart: systematic review of dosimetry and cardiac endpoints. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 16, 931-950.
- SALERNO, M. & KRAMER, C. M. 2013. Advances in parametric mapping with CMR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*, 6, 806-22.
- SAUER, R. 2010. *Strahlentherapie und Onkologie*, Elsevier, Urban & Fischer.
- SCHULZ-MENGER, J., BLUEMKE, D. A., BREMERICH, J., FLAMM, S. D., FOGEL, M. A., FRIEDRICH, M. G., KIM, R. J., VON KNOBELSDORFF-BRENKENHOFF, F., KRAMER, C. M., PENNELL, D. J., PLEIN, S. & NAGEL, E. 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.
- SKYTTÄ, T., TUOHINEN, S., BOMAN, E., VIRTANEN, V., RAATIKAINEN, P. & KELLOKUMPU-LEHTINEN, P. L. 2015. Troponin T-release associates with cardiac radiation doses during adjuvant left-sided breast cancer radiotherapy. *Radiat Oncol*, 10, 141.
- TAKAGI, H., OTA, H., UMEZAWA, R., KIMURA, T., KADOYA, N., HIGUCHI, S., SUN, W., NAKAJIMA, Y., SAITO, M., KOMORI, Y., JINGU, K. & TAKASE, K. 2018. Left Ventricular T1 Mapping during Chemotherapy-Radiation Therapy: Serial Assessment of Participants with Esophageal Cancer. *Radiology*, 289, 347-354.

- TAYLOR, A. M., JHOOTI, P., WIESMANN, F., KEEGAN, J., FIRMIN, D. N. & PENNELL, D. J. 1997. MR navigator-echo monitoring of temporal changes in diaphragm position: implications for MR coronary angiography. *J Magn Reson Imaging*, 7, 629-36.
- TUOHINEN, S. S., SKYTÄ, T., POUTANEN, T., HUHTALA, H., VIRTANEN, V., KELLOKUMPU-LEHTINEN, P. L. & RAATIKAINEN, P. 2017. Radiotherapy-induced global and regional differences in early-stage left-sided versus right-sided breast cancer patients: speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*, 33, 463-472.
- UPSHAW, J. N. 2018. Cardio-oncology: protecting the heart from curative breast cancer treatment. *Gland Surg*, 7, 350-365.
- VAN DEN BOGAARD, V. A., TA, B. D., VAN DER SCHAAF, A., BOUMA, A. B., MIDDAG, A. M., BANTEMA-JOPPE, E. J., VAN DIJK, L. V., VAN DIJK-PETERS, F. B., MARTEIJN, L. A., DE BOCK, G. H., BURGERHOF, J. G., GIETEMA, J. A., LANGENDIJK, J. A., MADURO, J. H. & CRIJNS, A. P. 2017. Validation and Modification of a Prediction Model for Acute Cardiac Events in Patients With Breast Cancer Treated With Radiotherapy Based on Three-Dimensional Dose Distributions to Cardiac Substructures. *J Clin Oncol*, 35, 1171-1178.
- WEISHAUPT, D., KÖCHLI, V. D. & MARINCEK, B. 2013. *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, Springer Berlin Heidelberg.
- WEYERSTAHL, T. & STAUBER, M. 2013. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*, Thieme.
- WEYERSTAHL, T. & STAUBER, M. 2016. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*, Thieme.
- YANG, P. C. 2018. *T1-Mapping in Myocardial Disease*, Springer.
- YI, J. E., PARK, J., LEE, H. J., SHIN, D. G., KIM, Y., KIM, M., KWON, K., PYUN, W. B., KIM, Y. J. & JOUNG, B. 2018. Prognostic implications of late gadolinium enhancement at the right ventricular insertion point in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy: A multicenter retrospective cohort study. *PLoS One*, 13, e0208100.
- ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN. 2016. *Brustkrebs (Mammakarzinom)* [Online]. Available: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html [Accessed].
- ŻYROMSKA, A., MAŁKOWSKI, B., WIŚNIEWSKI, T., MAJEWSKA, K., RESZKE, J. & MAKAREWICZ, R. 2018. (15)O-H(2)O PET/CT as a tool for the quantitative assessment of early post-radiotherapy changes of heart perfusion in breast carcinoma patients. *Br J Radiol*, 91, 20170653.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, ohne deren Unterstützung die Anfertigung meiner Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Gunnar Lund, der mir die Möglichkeit gab, an diesem sehr interessanten Thema zu arbeiten. Die konstruktive Kritik und die hilfreichen Gedankenanstöße waren mir dabei eine große Hilfe.

Einen besonderen Dank möchte ich meinem Betreuer PD Dr. med. Enver Tahir aussprechen. Die stetige Motivation und unermüdliche Unterstützung zu jeder Tages- und Nachtzeit haben mir dazu verholfen an diesem Punkt zu stehen. Diese Betreuung war in jeder Hinsicht hervorragend, vielen herzlichen Dank.

Im Rahmen der Datenerhebung- und auswertung möchte ich mich herzlichst bei allen Mitarbeitern der Abteilung bedanken, die einem stets kollegial und freundlich zur Seite standen.

Einen herzlichen Dank möchte ich meinen Kommilitonen und Freunden aussprechen, die mich auf jeglicher Weise unterstützt haben. Insbesondere danke ich Dir, Manuella Azar, ohne Dich hätte es nur halb so viel Spaß gemacht.

Meinen größten Dank möchte ich meiner wundervollen Familie aussprechen. Ihr seid meine Inspiration und Motivation. Merci Maman, shukran Baba. Euch widme ich diese Arbeit.

10 Curriculum Vitae

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

11 Eidesstaatliche 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: 