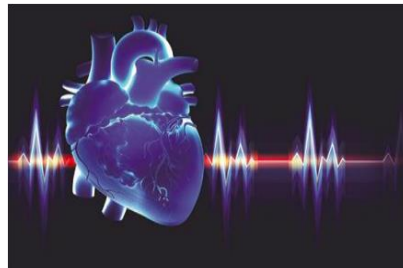




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"Ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς στη διαστρωμάτωση
κινδύνου της μυοκαρδιοπάθειας"**

υπό

Μαρίας Σαββίδη
Ειδικής Καρδιολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

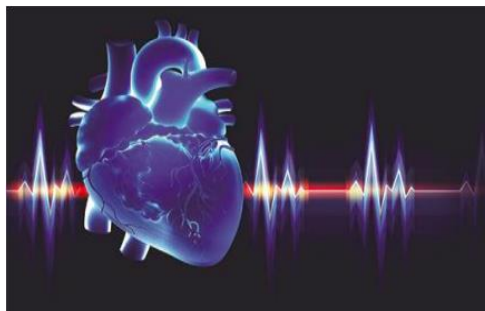
Λάρισα, Φεβρουάριος 2023



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



The role of CMR in risk stratification in various cardiomyopathies

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή:

Μαρία Σαββίδη

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2022

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - (Επιβλέπων)
2. Ξανθόπουλος Ανδρέας, Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας
3. Χαμαϊδής Αικατερίνη, Διευθύντρια ΕΣΥ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος:

Καραμήτσος Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

The role of CMR in risk stratification in various cardiomyopathies

Περίληψη

Ο όρος μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια (NICM) περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα νόσων που χαρακτηρίζονται από δυσλειτουργία του μυοκαρδίου και οφείλονται σε πλήθος αιτιών. Οι περισσότερες από αυτές τις νόσους οδηγούν τελικά σε ίνωση του μυοκαρδίου, δημιουργώντας έτσι ένα υπόστρωμα για την ανάπτυξη κοιλιακών αρρυθμιών (VA) και προδιαθέτουν για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (SCD).

Παρόλο που πολλές μελέτες έχουν δείξει μικρότερο όφελος από τη θεραπεία με εμφυτεύσιμο καρδιομετατροπέα-απινιδωτή (ICD) σε ασθενείς με NICM σε σύγκριση με την ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια (ICM), στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες οι συστάσεις εμφύτευσης ICD είναι ίδιες και για τις δύο υποομάδες ασθενών.

Είναι προφανές πως η σωστή διαστρωμάτωση κινδύνου για SCD σε ασθενείς με NICM είναι καίριας σημασίας προκειμένου να εντοπιστούν οι ασθενείς που θα ωφεληθούν από τη εμφύτευση ICD και να αποτραπεί η εμφύτευση ICD σε ασθενείς που δεν θα λάβουν ποτέ θεραπεία, μειώνοντας τόσο το συνολικό κόστος της θεραπείας όσο και τους κινδύνους από την ίδια την εμφύτευση ICD.

Πέραν των διαφόρων κλασσικών προγνωστικών παραγόντων που έχουν προταθεί, όπως το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF), ο τελικός διαστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας (LVEDD) και η εναλλαγή κυμάτων T (TWA), η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR) έχει λάβει τα τελευταία χρόνια κεντρικό ρόλο στη διαστρωμάτωση κινδύνου για SCD. Η CMR επιτρέπει τόσο την ανάλυση της καρδιακής λειτουργίας όσο και την ιστική ανάλυση του μυοκαρδίου και μια πληθώρα παραμέτρων CMR, όπως η όψιμη ενίσχυση με γαδολίνιο (LGE), οι χρόνοι χαλάρωσης T1 και η παραμόρφωση του μυοκαρδίου (Strain) έχουν μελετηθεί ως προς την ικανότητά τους να εντοπίσουν τους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο SCD που έχουν επομένως ένδειξη εμφύτευσης ICD.

Η παρούσα εργασία αποτελεί μια ανασκόπηση των μελετών που έχουν ερευνήσει όλες τις ανωτέρω CMR-τεχνικές στους διαφόρους υποτύπους NICM καθώς και τη συμβολή των τεχνικών αυτών στη διαστρωμάτωση του κινδύνου για SCD σε ασθενείς NICM.

Λέξεις - κλειδιά:

CMR, μυοκαρδιοπάθεια, διαστρωμάτωση κινδύνου, SCD

Abstract

The term non-ischemic cardiomyopathy (NICM) encompasses a wide range of diseases characterized by myocardial dysfunction, which are due to a variety of causes. Most of these diseases eventually lead to myocardial fibrosis, thus creating a substrate for the development of ventricular arrhythmias (VA) and predisposing to sudden cardiac death (SCD).

Although many studies have shown less benefit from implantable cardioverter-defibrillator (ICD) therapy in patients with NICM compared to ischemic cardiomyopathy (ICM), in current guidelines ICD implantation recommendations are the same for both patient subgroups.

Clearly, proper risk stratification for SCD in patients with NICM is crucial to identify patients who will benefit from ICD implantation and to prevent ICD implantation in patients who will never receive treatment, thus reducing both the overall cost of treatment and the risks of ICD implantation itself.

In addition to the various classical prognostic factors that have been proposed, such as left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic volume (LVEDD) and T wave alternans (TWA), cardiac magnetic resonance (CMR) has in recent years taken a central role in risk stratification for SCD. CMR allows both cardiac function and tissue analysis of the myocardium and a plethora of CMR parameters such as late gadolinium enhancement (LGE), T1 relaxation times and myocardial strain have been studied for their ability to identify patients at high risk of SCD who have therefore an indication for ICD implantation.

This paper is a review of the studies that have investigated all of the above CMR techniques in different subtypes of NICM and the contribution of these techniques to stratifying the risk of SCD in NICM patients.

Key words:

CMR, NICM, Risk stratification, SCD

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη

Abstract

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή	1
Κεφάλαιο 1 - Θεωρητικό μέρος	4
1.1. LGE	4
1.1.1 Βασικές αρχές LGE	5
1.1.2 Παρουσία LGE και συσχέτιση με τη VA	6
1.1.3 Έκταση της LGE και συσχέτιση με τη VA	9
1.1.4 Εντόπιση και μοτίβο της LGE και συσχέτιση με την VA	10
1.1.5 Περιορισμοί της LGE	12
1.2 Αρχές χαρτογράφησης T1	13
1.2.1 Βασικές αρχές χαρτογράφησης T1	13
1.2.2 Χαρτογράφηση T1 χωρίς σκιαγραφικό	14
1.2.3 Χαρτογράφηση T1 με σκιαγραφικό	15
1.2.4 Ρόλος της χαρτογράφησης T1 στη NICM	16
1.2.5 Περιορισμοί της χαρτογράφησης T1 και του ECV	17
1.3 Μυοκαρδιακό Strain	18
1.3.1 Βασικές αρχές μυοκαρδιακού Strain	18
1.3.2 Ρόλος του Strain στη NICM	19
1.3.3 Περιορισμοί του μυοκαρδιακού Strain	20
1.4 Scores κινδύνου με βάση την CMR	20
Κεφάλαιο 2 - Ο ρόλος της CMR στη διαστρωμάτωση κινδύνου σε συγκεκριμένες μυοκαρδιοπάθειες	22
2.1 Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (DCM)	22
2.2 Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (HCM)	22
2.3 Περιοριστική Μυοκαρδιοπάθεια (RCM)	26
2.4 Αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας (ARVC)	29
2.5 Μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo (TCM)	33
2.6 Μυοκαρδιοπάθεια του μη συμπαγούς μυοκαρδίου (LVNC)	34

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 3 - Μεθοδολογία διεξαγωγής της εμπειρικής έρευνας	36
Κεφάλαιο 4 - Αποτελέσματα	36
Κεφάλαιο 5 - Συμπεράσματα-Μελλοντικές προοπτικές	37
Κεφάλαιο 6 - Βιβλιογραφία	41

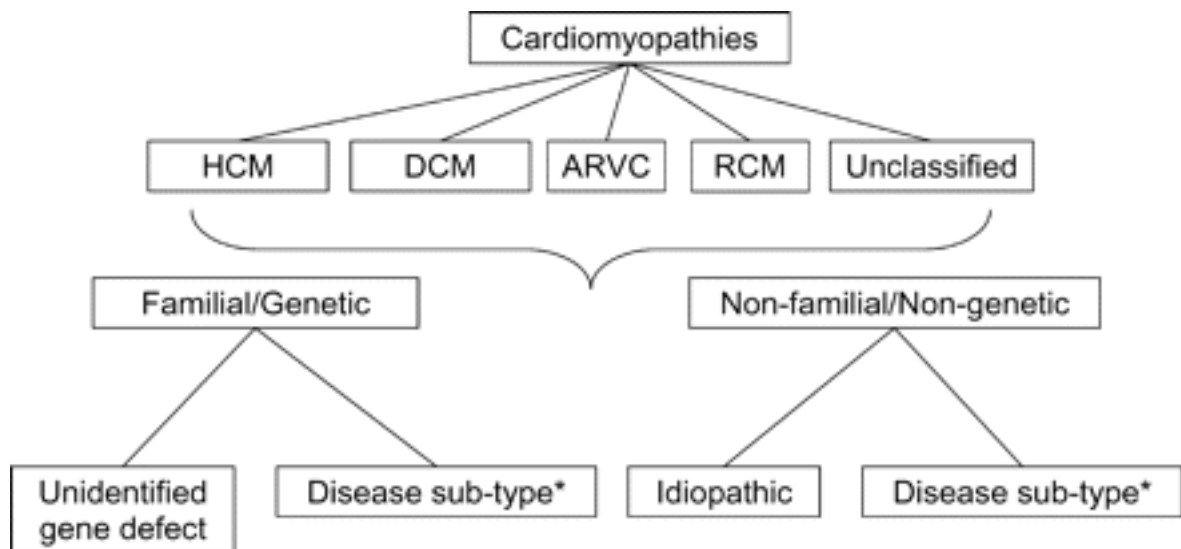
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία ως Μυοκαρδιοπάθεια ορίζεται κάθε διαταραχή του μυοκαρδίου στην οποία ο καρδιακός μυς είναι δομικά και λειτουργικά ανώμαλος, απουσία στεφανιαίας νόσου, υπέρτασης, βαλβιδοπάθειας και συγγενούς καρδιακής νόσου.

Οι μυοκαρδιοπάθειες ομαδοποιούνται σε συγκεκριμένους μορφολογικούς και λειτουργικούς φαινότυπους. Στη συνέχεια, κάθε φαινότυπος υπο-ταξινομείται σε οικογενείς και μη οικογενείς μορφές (Εικόνα 1). Οικογενείς θεωρούνται οι μυοκαρδιοπάθειες που παρουσιάζονται σε περισσότερα από ένα μέλη της ίδιας οικογένειας, και εκδηλώνονται είτε με τον ίδιο φαινότυπο είτε ως διαφορετικοί φαινότυποι που προκαλούνται από την ίδια γενετική μετάλλαξη και δεν οφείλονται σε επίκτητες καρδιακές ή συστηματικές ασθένειες. Οι μη οικογενείς μυοκαρδιοπάθειες ορίζονται από την παρουσία μυοκαρδιοπάθειας στον ασθενή δείκτη και την απουσία ασθένειας σε άλλα μέλη της οικογένειας και διαφοροποιούνται περαιτέρω σε ιδιοπαθείς (χωρίς αναγνωρίσιμο αίτιο) και επίκτητες μυοκαρδιοπάθειες στις οποίες η κοιλιακή δυσλειτουργία είναι επιπλοκή της διαταραχής και όχι εγγενές χαρακτηριστικό της νόσου.

(1)



Εικόνα 1: Ταξινόμηση μυοκαρδιοπαθειών σύμφωνα με την ESC (1)

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (HCM) χαρακτηρίζεται από την παρουσία υπερτροφίας του μυοκαρδίου απουσία αιμοδυναμικού στρες και συστηματικών ασθενειών όπως η αμυλοείδωση. (2–7) Η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (DCM) ορίζεται από την παρουσία διάτασης και συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας απουσία μη φυσιολογικών συνθηκών φόρτισης (όπως υπέρταση, βαλβιδική νόσος) ή στεφανιαίας νόσου. Η περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια (RCM) ορίζεται ως περιοριστική κοιλιακή φυσιολογία παρουσία φυσιολογικών ή μειωμένων συστολικών και διαστολικών όγκων και φυσιολογικού πάχους κοιλιακού τοιχώματος. (1) Η αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας (ARVC) ορίζεται ιστολογικά από την παρουσία προοδευτικής αντικατάστασης του μυοκαρδίου της δεξιάς κοιλίας (RV) με λιπώδη και ινώδη ιστό που συχνά περιορίζεται σε ένα «τρίγωνο δυσπλασίας» που περιλαμβάνει τον χώρο εισόδου και εξόδου καθώς και την κορυφή της RV. Επίκτητες παραλλαγές της μυοκαρδιοπάθειας περιλαμβάνουν την μυοκαρδιοπάθεια της λοχείας καθώς και την μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo (TCM) ενώ στις σπανιότερες μυοκαρδιοπάθειες ανήκει και η μυοκαρδιοπάθεια μη συμπαγούς μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας (LVNC).

Όλες οι ανωτέρω μυοκαρδιοπάθειες αναφέρονται συνολικά ως NICM. Ο επιπολασμός της NICM στους ενήλικες είναι περισσότερο από 1:2500. (8).

Η θεραπεία των μυοκαρδιοπαθειών περιλαμβάνει τη θεραπεία για καρδιακή ανεπάρκεια, τον κατάλληλο περιορισμό δραστηριότητας, την αξιολόγηση για εμφύτευση ICD και για μεταμόσχευση καρδιάς σε ανθεκτικές περιπτώσεις. Ο γενετικός έλεγχος των οικογενειών ενδείκνυται όταν υπάρχει υποψία οικογενούς νόσου.

Αν και η προοδευτική καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια σημαντική αιτία θνησιμότητας, προηγούμενες μελέτες σε Δυτικούς ασθενείς διαπίστωσαν ότι το ένα τρίτο των θανάτων μπορεί να οφείλεται σε SCD. Η ICM είναι το ανατομικό υπόστρωμα στο 80% των περιστατικών SCD. Η DCM, από την άλλη πλευρά, αντιπροσωπεύει το 10% των περιπτώσεων SCD στον ενήλικο πληθυσμό (9) και έως και το 30% των θανάτων σε ασθενείς με DCM είναι αιφνίδιοι και πιθανώς προκαλούμενοι από αρρυθμία (10).

Προκειμένου να αντιμετωπιστεί κατάλληλα ο κίνδυνος για SCD πολλοί από τους ασθενείς που πάσχουν από κάποιο είδος NICM λαμβάνουν ICD. Ωστόσο, η ανάλυση των ερευνών πρωτογενούς πρόληψης υποδηλώνει ότι μόνο το 20-25% των ασθενών με ICD πρωτογενούς πρόληψης λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία (Shock) εντός 5 ετών από την εμφύτευση και ότι πολλοί ασθενείς δεν επωφελούνται από τη θεραπεία με ICD (11,12). Πρόσφατα, η έρευνα DANISH αμφισβήτησε το όφελος των ICD πρωτογενούς πρόληψης σε ασθενείς με NICM. (13)

Το LVEF έχει γίνει το σημαντικότερο κριτήριο στις επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες για την επιλογή των ασθενών που θα πρέπει να λάβουν ICD. Μια μετα-ανάλυση όμως των συνήθως χρησιμοποιούμενων παραμέτρων διαστρωμάτωσης κινδύνου για αρρυθμικά συμβάντα σε ασθενείς με NICM, συμπεριλαμβανομένων λειτουργικών παραμέτρων, ανωμαλιών εκπόλωσης και επαναπόλωσης και αρρυθμιών, διαπίστωσε ότι τα διαθέσιμα τεστ παρέχουν μόνο μια μέτρια προγνωστική αξία (14). Για παράδειγμα, το LVEF βρέθηκε να έχει ευαισθησία μόνο 72% και ειδικότητα 51% για την πρόβλεψη αρρυθμικών συμβάντων.

Η διαστρωμάτωση κινδύνου για VA και SCD στην NICM θέτει σημαντικές προκλήσεις. Η μυοκαρδιακή ίνωση είναι το κύριο υπόστρωμα για VAs (15), αλλά οι ασθενείς με NICM διαφέρουν πολύ ως προς την παρουσία ή απουσία ίνωσης καθώς και ως προς το ποσοστό και την κατανομή της ίνωσης. Η CMR επιτρέπει την ιστική διαφοροποίηση και καθιστά δυνατή την ανίχνευση και ποσοτικοποίηση της μυοκαρδιακής ίνωσης με τη

βοήθεια του γαδολινίου. Ένας μεγάλος όγκος στοιχείων υποστηρίζει τον ρόλο της LGE ως ανεξάρτητου και ισχυρού προγνωστικού παράγοντα για VA και SCD στην NICM και οι αλγόριθμοι διαστρωμάτωσης κινδύνου, που περιλαμβάνουν την LGE, έχουν δείξει ανώτερη προγνωστική ικανότητα από το LVEF $\leq 35\%$. (16,17)

Νεότερες έρευνες υποδεικνύουν ότι το κλάσμα εξωκυτταρικού όγκου (ECV) (18-22) και η διαμήκης παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας (LV-GLS) (23) παρείχαν πρόσθετη (περισσότερη και από την LGE και το LVEF) και ειδικότερη προγνωστική αξία για τη διαστρωμάτωση κινδύνου για SCD σε NICM.

Η παρούσα εργασία είναι μια βιβλιογραφική ανασκόπηση του ρόλου της CMR στη διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με NICM.

Κεφάλαιο 1 - Θεωρητικό μέρος

1.1. LGE

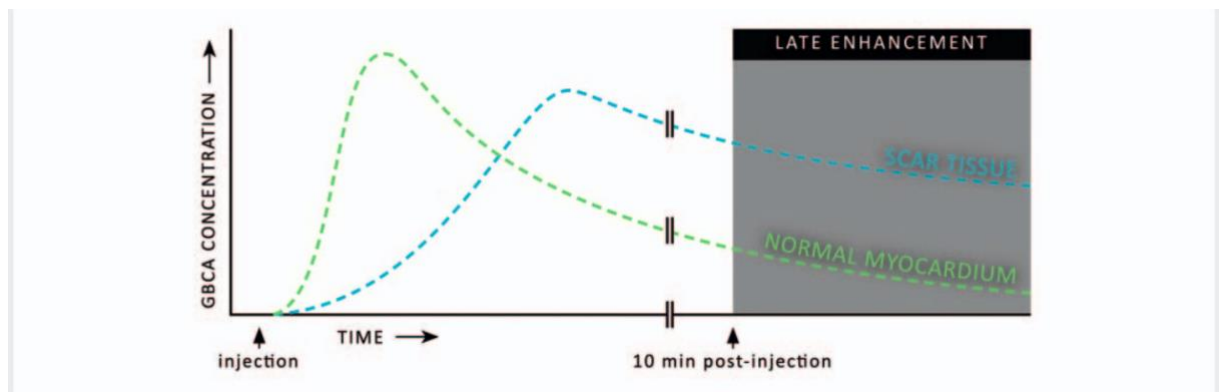
Η LGE είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική της CMR και αποτελεί την εξέταση εκλογής στον μη επεμβατικό έλεγχο της μυοκαρδιακής βιωσιμότητας. (24) Από την αρχική επικύρωσή της έναντι της ιστολογίας πριν από περίπου δύο δεκαετίες (25, 26), η ικανότητά της να διακρίνει περιοχές εμφράγματος του μυοκαρδίου από περιοχές φυσιολογικού μυοκαρδίου έχει γίνει ευρέως αποδεκτή.

Με τα χρόνια, η κλινική χρησιμότητα της LGE έχει διευρυνθεί σημαντικά συμπεριλαμβάνοντας την ανίχνευση μη ισχαιμικών μοτίβων ενίσχυσης του γαδολινίου (27,28), την αξιολόγηση του αρρυθμιογόνου υποστρώματος (29,30) και την οπτικοποίηση αλλοιώσεων μετά από θεραπεία κατάλυσης (31,32). Σήμερα, η LGE χρησιμοποιείται για τη διάγνωση ενός ευρέος φάσματος ισχαιμικών και μη ισχαιμικών μυοκαρδιοπαθειών στην κλινική πράξη.

1.1.1 Βασικές αρχές LGE

Η απεικόνιση LGE απαιτεί την ενδοφλέβια χορήγηση ενός σκιαγραφικού παράγοντα με βάση το γαδολίνιο (GBCA). Ο GBCA χρησιμοποιείται στην μαγνητική τομογραφία λόγω της ισχυρής ενίσχυσης που προκαλεί σε T1-ακολουθίες (T1-shortening) και της ιστο-εξαρτώμενης κατανομής του στο ανθρώπινο σώμα.

Ο χρόνος που απαιτείται για να φθάσει ο GBCA μετά την έγχυση στα διάφορα διαμερίσματα του καρδιακού ιστού παίζει σημαντικό ρόλο στην αντίθεση της εικόνας που λαμβάνεται. Καθώς τα διάφορα διαμερίσματα εντός του μυοκαρδίου έχουν διαφορετική κινητική πλύσης και έκπλυσης, η συγκέντρωση του GBCA σε αυτά τα επιμέρους διαμερίσματα θα μεταβάλλεται συνεχώς μετά την έγχυση σκιαγραφικού. Ενώ ο GBCA φτάνει στο φυσιολογικό μυοκάρδιο σύντομα μετά την έγχυση, στις περιοχές ίνωσης φτάνει με πολύ πιο αργό ρυθμό (Εικόνα 2) (33). Παρόμοιο μοτίβο παρατηρείται και για την κάθαρση της GBCA. Ενώ ο GBCA απομακρύνεται γρήγορα μετά την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο φυσιολογικό μυοκάρδιο, παραμένει σε περιοχές ίνωσης για πολύ μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.



Εικόνα 2: Κατανομή του GBCA σε φυσιολογικό μυοκάρδιο και σε περιοχές ίνωσης (33)

Οι χρησιμοποιημένοι GBCA είναι εξωκυττάριοι και δεν μπορούν να διασχίσουν τις άθικτες κυτταρικές μεμβράνες του φυσιολογικού μυοκαρδίου, περιορίζοντας έτσι τη κατανομή τους στον διάμεσο χώρο. Ωστόσο, σε ασθενείς με οξεία μυοκαρδιακή βλάβη, οι κυτταρικές μεμβράνες των προσβεβλημένων μυοκυττάρων έχουν υποστεί ρήξη και οι

GBCA μπορούν πλέον να έχουν πρόσβαση και στον "ενδοκυτταρικό" χώρο, οδηγώντας σε αυξημένο όγκο κατανομής (33). Με το πέρασμα του χρόνου, σχηματίζεται ουλώδης ιστός και τα προσβεβλημένα μυοκύτταρα αντικαθίστανται από κολλαγόνο. Ως αποτέλεσμα, ο διάμεσος χώρος αυξάνεται και συνεπώς και ο όγκος κατανομής των GBCAs. Τελικά, τόσο σε ασθενείς με οξεία όσο και σε ασθενείς με χρόνια μυοκαρδιακή βλάβη, ο όγκος κατανομής των GBCAs είναι αυξημένος σε σύγκριση με αυτόν των υγιών ατόμων. Ο συνδυασμός της καθυστερημένης κινητικής και του αυξημένου όγκου κατανομής οδηγεί σε καθυστερημένη συσσώρευση των GBCA στις περιοχές μυοκαρδιακής βλάβης περίπου δέκα λεπτά μετά την έγχυση (34). Λόγω της ισχυρής T1-ενίσχυσης των GBCAs, αυτές οι περιοχές οξείας ή χρόνιας μυοκαρδιακής βλάβης επιδεικνύουν μια καθυστερημένη ενίσχυση του σήματος, εξ ου και η ονομασία "καθυστερημένη ενίσχυση".

Η LGE μπορεί να χαρακτηριστεί από τη συνολική της έκταση, την εντόπισή της και το μοτίβο της (35).

1.1.2 Παρουσία LGE και συσχέτιση με τη VA

Η προγνωστική αξία της LGE για καρδιαγγειακά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένου του SCD, σε ασθενείς με NICM αναδείχθηκε σε πολλές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων δύο μετα-αναλύσεων (36,37). Η πρώτη από τις δυο μετα-αναλύσεις έδειξε ότι οι ασθενείς με NICM και LGE είχαν υψηλότερο ετήσιο ποσοστό συμβαμάτων SCD, αποτραπέυτος SCD (aborted SCD) και κατάλληλης θεραπείας ICD σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς LGE (6,0% έναντι 1,2%, $p < 0,001$) (36). Η δεύτερη μετα-ανάλυση κατέδειξε πως η LGE αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για VA σε ασθενείς με κοιλιακή δυσλειτουργία, ανεξαρτήτως εάν αυτή οφειλόταν σε ICM ή NICM. Η προγνωστική αξία της LGE φάνηκε να είναι ιδιαίτερα ισχυρή σε ασθενείς με σοβαρά μειωμένη LVEF, γεγονός που υποδηλώνει τη δυνατότητά της να βελτιώσει την επιλογή ασθενών για εμφύτευση ICD. (37).

Επιπλέον, η LGE αναφέρθηκε ότι αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για VA και SCD μετά από προσαρμογή με άλλες κλινικές ή λειτουργικές προγνωστικές παραμέτρους (16,38,39,40,41,42). Οι Wu et. al ανέλυσαν ασθενείς με NICM που

παραπέμφθηκαν για πρωτογενή εμφύτευση ICD. Μετά από προσαρμογή για τον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας (LV) και τη λειτουργική τάξη NYHA, οι ασθενείς με LGE είχαν οκταπλάσιο κίνδυνο για νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (HF), κατάλληλη θεραπεία ICD ή καρδιακό θάνατο. Ακόμα και μετά την αφαίρεση των νοσηλειών για HF εξακολουθούσαν οι ασθενείς με LGE να έχουν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά κατάλληλων ICD θεραπειών και SCD. (42)

Ειδικότερα για τη μη ισχαιμική διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (NIDCM), ο σχετιζόμενος με την LGE κίνδυνος για VA και SCD μελετήθηκε σε δύο μετα-ανάλυσεις (16,39), αρκετές προοπτικές μελέτες (27,38,40,43,44,45,46,47), καθώς και αρκετές αναδρομικές μελέτες (48,49,50,51,52). Η μετα-ανάλυση των Becker et al. έδειξε ότι οι ασθενείς με LGE είχαν αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα και επανανοσηλεία για HF σε σύγκριση με εκείνους χωρίς LGE. Επιπλέον, η απουσία LGE προέβλεπε ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. (39). Μια ανασκόπηση από τους Aljaroudi et al. (53) ανέλυσε επτά μελέτες (40,42,54,55, 56,57,58) με διαφορετικά καταληκτικά σημεία, συμπεριλαμβανομένων της εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας (VT), της εκλυόμενης VT, του ICD Shock, του SCD ή της νοσηλείας για HF. Όλες οι μελέτες (εκτός από μια, η οποία ήταν ανάλυση υποομάδας) (55) έδειξαν ότι η ίνωση ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας των τελικών σημείων. Παρόλο που η παρουσία LGE είχε προγνωστική αξία, η έκταση της ίνωσης (είτε η διατοιχωματικότητά της (57) είτε η ποσοστιαία μάζα της σε σχέση με την ολική LV-μάζα (περίπου 5%)) (40, 54) ήταν η πιο προγνωστική για τα αποτελέσματα.

Η σοβαρά μειωμένη EF εξακολουθεί να αποτελεί την κεντρική παράμετρο στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαστρωμάτωση κινδύνου για SCD. Ωστόσο, η αξιολόγηση της LGE ως προγνωστικού παράγοντα κινδύνου έχει δώσει ενδιαφέροντα αποτελέσματα και σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια δυσλειτουργία της LV και ακόμη και με διατηρημένο LVEF. Σε ασθενείς με DCM με LVEF > 40 %, η παρουσία LGE προέβλεψε το σύνθετο καταληκτικό σημείο για SCD ή aborted SCD (38). Μια μετα-ανάλυση των Di Marco et al. εξέτασε είκοσι εννέα μελέτες, με ευρύ φάσμα DCM και μέσο EF μεταξύ 20% και 43%. Η συσχέτιση μεταξύ της LGE και ενός αρρυθμικού τελικού σημείου ήταν σημαντική τόσο σε μελέτες με μέσο EF κάτω του 35% όσο και σε εκείνες με EF άνω του 35%. Ωστόσο, η συσχέτιση ήταν ισχυρότερη σε πληθυσμούς με

μέσο EF > 35% (16). Αντιθέτως, άλλοι έδειξαν διπλασιασμό του κινδύνου για αρρυθμικό συμβάν σε περίπτωση παρουσίας LGE και EF < 30% σε σύγκριση με EF > 30% (37).

Σε ορισμένες μελέτες, η LGE προέβλεπε ανεπιθύμητα συμβάματα, αν και το LVEF όχι. Σε μια ομάδα ασθενών με NICM, η προσθήκη του LVEF σε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο πρόβλεψης για ένα συνδυαστικό καταληκτικό σημείο SCD, εμφάνισης χρόνιας HF και aborted SCD δεν βελτίωσε την πρόβλεψη της έκβασης. Ωστόσο, η προσθήκη της παρουσίας ή της έκτασης της LGE στο μοντέλο βελτίωσε σημαντικά την πρόβλεψη της έκβασης (41). Παρομοίως, οι Neilan et al. μπόρεσαν να αποδείξουν ότι, ενώ το LVEF δεν ήταν προγνωστικό, η παρουσία και η έκταση της LGE ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας υποτροπιάζοντος συμβάντος σε επιζώντες από SCD (59). Μια πρόσφατη μελέτη ασθενών με NICM έδειξε επίσης ότι η LGE σχετιζόταν ισχυρά με το SCD, ενώ δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του LVEF \leq 35% και του κινδύνου για SCD (60). Μια άλλη μελέτη σε ασθενείς με NICM με LVEF < 35% ανέφερε ότι η εμφύτευση ICD οδήγησε σε μειωμένη θνητότητα μόνο σε ασθενείς με ανιχνεύσιμη LGE (61).

Οι ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες που χρησιμοποιούν την καθοδηγούμενη με CMR κατάλυση υποστρώματος υποστηρίζουν περαιτέρω την προσθήκη της LGE στη διαστρωμάτωση κινδύνου. Υποδεικνύουν ότι η LGE πλησιάζει σε αυτό που προσδιορίζεται ως αρρυθμικό υπόστρωμα. Η LGE εμφανίζεται με τη μορφή χρωματικά κωδικοποιημένων χαρτών PSI (pixel signal intensity) οι οποίοι λαμβάνονται από εικόνες CMR υψηλής χωρικής ανάλυσης. Μπορούν να προστεθούν στο σύστημα πλοήγησης για την υποβοήθηση της κατάλυσης VT και έχουν αρκετά υψηλή συσχέτιση με τους ηλεκτροανατομικούς χάρτες (EAM). Σε μια μελέτη με μικτή ομάδα ασθενών με NICM και ICM, υπήρξε χαμηλότερη επαγωγιμότητα VT και λιγότερες υποτροπές VT με κατάλυση υποστρώματος με υποστήριξη CMR σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (62). Οι συγγραφείς θεώρησαν ότι η τεχνική είναι ιδιαίτερα υποσχόμενη στη NICM (63).

Συνολικά, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις για τη συσχέτιση της LGE και του κινδύνου για VA στη NICM, η οποία είναι επίσης ανεξάρτητη από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η EF.

1.1.3 Έκταση της LGE και συσχέτιση με τη VA

Στην ICM, η αποκαλούμενη "γκρίζα ζώνη" ορίζει μια περιοχή στην περιφέρεια του εμφράγματος του μυοκαρδίου, όπου το βιώσιμο μυοκάρδιο διαπλέκεται με την ίνωση και επομένως έχει ενδιάμεση ένταση σήματος. Η γκριζα ζώνη πιθανολογείται ότι είναι ιδιαίτερα ευάλωτη για τη δημιουργία VA (64, 65, 66). Στη NICM δεν έχει περιγραφεί μέχρι στιγμής ισοδύναμο της "γκρίζας ζώνης". Η βιβλιογραφία σχετικά με τη σχέση της έκτασης της LGE και της εμφάνισης VA περιέχει αποκλίνοντα αποτελέσματα (16,67). Στη NICM, οι μελέτες που επιβεβαιώνουν μια σχέση έδειξαν ότι η έκταση της LGE σχετίζεται με SCD (44), την εκδήλωση VT (68) και ένα σύνθετο τελικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου και VA (27). Ορισμένες μελέτες έδειξαν επιπλέον ότι η έκταση της LGE είναι πιο προγνωστική από την απλή παρουσία της LGE από μόνη της. Η έκταση της συνολικής ίνωσης ήταν η σημαντικότερη προγνωστική παράμετρος σε μια μικτή ομάδα ασθενών με ICM και NICM σύμφωνα με τους Klem et al. (54) και σε ομάδες ασθενών με NICM μόνο σύμφωνα με τους Assomull et al. και τους Nazarian et al. (40, 57). Μια πρόσφατη μελέτη με τελικό σημείο την ολική θνησιμότητα, διαπίστωσε επίσης ότι η έκταση της LGE αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα σε σύγκριση με την παρουσία LGE μόνο (18).

Μελέτες έχουν επίσης αξιολογήσει τον αρρυθμικό κίνδυνο σε σχέση με συγκεκριμένα ποσοστά έκτασης LGE. Σε έναν πληθυσμό που αξιολογήθηκε για εμφύτευση ICD, με τους μισούς ασθενείς να πάσχουν από ICM, βρέθηκε ότι ένα ποσοστό ίνωσης LV >5% ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας του για το σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου από VT ή της κατάλληλης θεραπείας ICD. Οι ασθενείς με LVEF > 30% και ουλή με >5% της μάζας της LV φάνηκε πως είχαν υψηλότερο κίνδυνο για VA σε σύγκριση με τους ασθενείς με LVEF < 30%. Αντίθετα, οι ασθενείς με LVEF < 30% και ελάχιστη ή καθόλου ουλή είχαν χαμηλό κίνδυνο για VA, παρόμοιο με εκείνους με EF > 30%. Ωστόσο, αν και η LGE άνω του 5% της μάζας της LV συνοδεύτηκε από σημαντικό πρόσθετο κίνδυνο για VA, η συσχέτιση έφτασε σε ένα πλατώ σε υψηλότερα ποσοστά έκτασης της LGE (54).

Μελέτες διερεύνησαν επιπλέον την πιθανή συσχέτιση της διατοιχωματικότητας της ίνωσης με δυσμενείς εκβάσεις. Σε 26 ασθενείς με NICM, φάνηκε πως η ίνωση έκτασης

26% έως 75% του πάχους του τοιχώματος ήταν ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας επαγωγικής VT (58) Σε μια άλλη μελέτη, ο κίνδυνος για μονόμορφη VT ήταν ιδιαίτερα υψηλός όταν η διατοιχωματικότητα της LGE ήταν 51-75% (50).

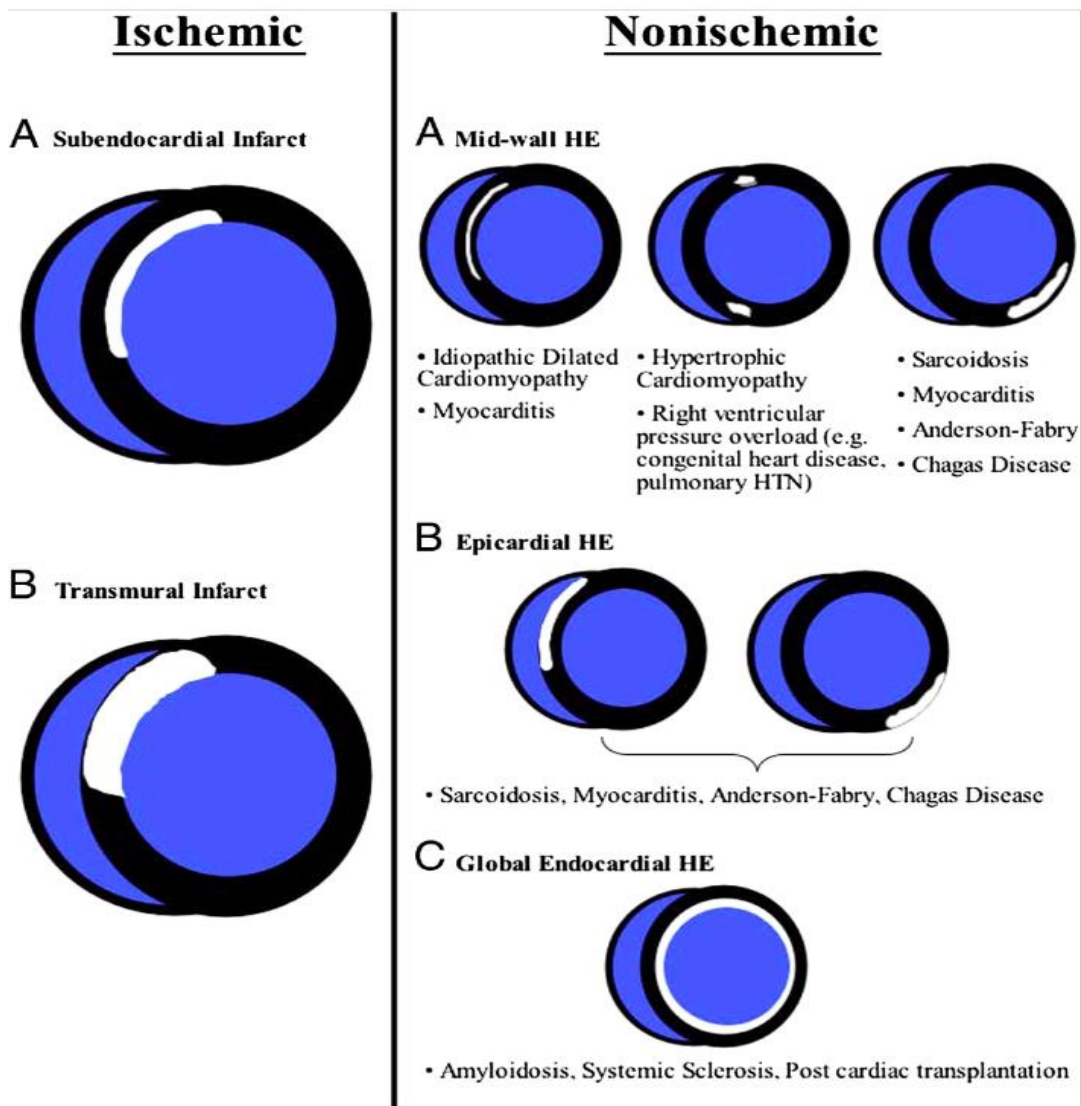
Σε αντίθεση με τις προαναφερθείσες μελέτες, άλλες διαπίστωσαν μόνο περιορισμένη αξία της έκτασης της LGE για την πρόβλεψη της SCD ή της VA (38, 45, 52, 69). Για παράδειγμα, οι Halliday et al. δεν μπόρεσαν να συσχετίσουν την έκταση της LGE με τον κίνδυνο για aborted SCD σε ασθενείς με DCM. Οι ασθενείς με έκταση LGE έως 2,5% εμφάνισαν παρόμοιο Hazard Ratio (HR) με τους ασθενείς με έκταση LGE >5% (38). Αυτό αναφέρθηκε επίσης σε περαιτέρω μελέτες (45,52).

Συνολικά, η συσχέτιση της έκτασης της LGE και του κινδύνου για VA εξακολουθεί να παραμένει ασαφής. Παρόλο που ορισμένες μελέτες αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο για VA σε ασθενείς με μεγαλύτερη έκταση LGE, άλλες μελέτες δεν αποδίδουν πρόσθετη προβλεπτική αξία στην έκταση της LGE πέραν της παρουσίας LGE από μόνη της.

1.1.4 Εντόπιση και μοτίβο της LGE και συσχέτιση με την VA

Πέραν της παρουσίας και της έκτασης της LGE, έχει επίσης διερευνηθεί η προγνωστική αξία της εντόπισης και του μοτίβου της LGE.

Τα συνηθέστερα μοτίβα LGE στη NICM είναι γραμμικά μοτίβα LGE που εντοπίζονται ενδοτοιχωματικά, υποεπικαρδιακά ή κατά τόπους που δεν ακολουθούν κατανομή στεφανιαίας αρτηρίας (42). Άλλοι ασθενείς παρουσιάζουν επίσης ένα μοτίβο παρόμοιο με αυτό του εμφράγματος απουσία στεφανιαίας νόσου (CAD), πιθανώς μετά από σπασμό στεφανιαίου αγγείου ή εμβολικά συμβάντα. Οι μελέτες διαχωρίζουν κυρίως μεταξύ διαφραγματικής και ελεύθερης τοιχωματικής εντόπισης. Παραδείγματα διαφορετικών μοτίβων και εντοπισμών LGE δίνονται στην Εικόνα 3.



Εικόνα 3: Εντόπιση της LGE σε διάφορες μυοκαρδιακές παθήσεις (198)

Σχετικά με τη θέση και το μοτίβο της LGE, διαφορετικές μελέτες κατέληξαν σε ποικίλα συμπεράσματα. Πολλές από αυτές ανέφεραν ότι οι ασθενείς με NICM και LGE στο μέσο του διαφράγματος διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για SCD (40,44,47,48,70). Άλλες μελέτες συσχέτισαν την παρουσία LGE ενδοτοιχωματικά με μεγαλύτερο κίνδυνο για SCD, υπερβαίνοντας τον κίνδυνο άλλων μοτίβων κατανομής. Για παράδειγμα, οι Almejadi et al. διαπίστωσαν ότι σε ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία μικτής αιτιολογίας, η LGE του διαφραγματικού μέσου τοιχώματος ήταν ο αποκλειστικός προγνωστικός παράγοντας SCD ή κατάλληλης θεραπείας ICD μεταξύ διαφορετικών μοτίβων LGE (71). Οι Shin et al. αντιθέτως έδειξαν ότι η υποεπικαρδιακή κατανομή της LGE σε ασθενείς με NICM αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα σύνθετων αρρυθμικών συμβάντων (72). Σε ένα άλλο προγνωστικό μοντέλο που εφαρμόστηκε σε

ασθενείς με NICM, η συνύπαρξη διαφραγματικής LGE και LGE ελεύθερου τοιχώματος υποδήλωνε υψηλότερο κίνδυνο για SCD. Ο συνδυασμός της παρουσίας και της θέσης της LGE ήταν ανώτερος από τον συνδυασμό της έκτασης και του προτύπου της LGE (45). Οι Mikami et al. ανέφεραν επίσης ότι η ίνωση στη θέση του διαφράγματος και/ή της πρόσφυσης της RV αποτελούσε ισχυρό προγνωστικό παράγοντα καρδιακής θνησιμότητας ή κατάλληλης θεραπείας ICD. Επιπλέον, οι συγγραφείς κατέδειξαν πως η παρουσία διαφραγματικής LGE με περίπου 3% ή περισσότερο της μάζας της LV σχετιζόταν με 9 φορές υψηλότερο κίνδυνο καρδιακού θανάτου ή κατάλληλης θεραπείας με ICD (73). Σύμφωνα με τους Piers et al. η LGE με βασική εντόπιση ήταν ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για μονομορφική VT σε σχέση με τη μη-βασική εντόπιση LGE σε ασθενείς με NICM. Μελέτες κατάλυσης VT έχουν επίσης αναφέρει ότι τα υποστρώματα για τη μονομορφική VT στη NICM παρουσιάζουν κυρίως βασική εντόπιση (74).

Άλλες μελέτες αντιθέτως δεν μπόρεσαν να καταδείξουν κάποια συσχέτιση της θέσης της LGE με αυξημένο κίνδυνο SCD σε NICM και NIDCM (27,42,46,48,51,52,51,71). Μια πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι τόσο η διαφραγματική LGE όσο και η LGE ελεύθερου τοιχώματος σχετιζόνταν με αρρυθμίες (48). Οι ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες δεν ανέφεραν επίσης σημαντική σχέση μεταξύ της θέσης της LGE και της εμφάνισης ή της δυνατότητας πρόκλησης VT (57,68).

Συνοψίζοντας, τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με τον ρόλο της εντόπισης και του προτύπου της LGE είναι αντιφατικά και δεν υπάρχει κάποιο μοτίβο κατανομής LGE που να έχει σίγουρα συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο για VA.

1.1.5 Περιορισμοί της LGE

Η LGE ως προγνωστικός παράγοντας κινδύνου για SCD ενέχει περιορισμούς.

Πρώτον, υπάρχουν οι περιορισμοί που αφορούν στην ίδια την τεχνική CMR (75), όπως ο μεγάλος χρόνος απόκτησης των δεδομένων, το κόστος, καθώς και οι περιορισμοί στη

χρήση GBCA σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας, η οποία συχνά συνοδεύει την προχωρημένη NICM.

Δεύτερον, οι διαφορετικές μέθοδοι αξιολόγησης της ίνωσης καθιστούν δύσκολη τη συνολική σύγκριση των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση μπόρεσε να δείξει ότι οι σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ LGE και VA ή SCD διατηρήθηκαν σε μελέτες με οπτική ανάλυση της LGE και σε μελέτες με μεθόδους βασισμένες σε κατώτατα όρια (16). Οι μέθοδοι ποσοτικοποίησης της έκτασης της ίνωσης είναι επίσης ετερογενείς. Η έκταση ορίζεται είτε ως το άθροισμα των τμημάτων LGE (41,76,77), είτε ως ποσοστό (27,44,73), είτε ως απόλυτο βάρος (39,50). Αυτό δυσχεραίνει σαφώς τη συγκρισιμότητα των μελετών.

Σημαντικός περιορισμός της LGE είναι επιπλέον πως η απουσία LGE δεν διασφαλίζει επίσης την απουσία κινδύνου για VA (42).

Τέλος η LGE απεικονίζει μεν την εστιακή μυοκαρδιακή ίνωση, δε μπορεί ωστόσο να αναδείξει τη διάχυτη ίνωση. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητη η εφαρμογή πρόσθετων παραμέτρων CMR για την αντιμετώπιση της διάχυτης μυοκαρδιακής ίνωσης.

1.2 Αρχές χαρτογράφησης T1

1.2.1 Βασικές αρχές χαρτογράφησης T1

Η δεύτερη σημαντική τεχνική CMR για την απεικόνιση της μυοκαρδιακής ίνωσης είναι η χαρτογράφηση T1 και η εκτίμηση του ECV.

Σε αντίθεση με την LGE, η χαρτογράφηση T1 και ο ECV είναι σε θέση να ανιχνεύσουν και να ποσοτικοποιήσουν τη διάχυτη μυοκαρδιακή ίνωση.

Η χαρτογράφηση T1 αξιολογεί τον επιμήκη χρόνο χαλάρωσης του μυοκαρδιακού ιστού, ο οποίος καθορίζεται από το πόσο γρήγορα τα πρωτόνια επανέρχονται στον αρχικό τους προσανατολισμό μετά τη διέγερσή τους από έναν παλμό ραδιοσυχνότητας. Το 1970, οι Look και Locker πρότειναν μεθόδους για τη μέτρηση των χρόνων χαλάρωσης T1 με τη διαδοχική λήψη δεδομένων μετά από αναστροφή μαγνήτισης (78). Στη συνέχεια, οι μέθοδοι αυτές τελειοποιήθηκαν και οι χρόνοι καταγραφής μειώθηκαν. Η ακολουθία παλμών M^Odified Look-Locker Inversion recovery (MOLLI) επιτρέπει τη μέτρηση των χρόνων T1 σε μία μόνο αναπνοή κατά τη διάρκεια 17 διαδοχικών καρδιακών παλμών και έχει γίνει η πιο δημοφιλής μέθοδος χαρτογράφησης T1 (79). Η κύρια διαφορά μεταξύ της συμβατικής Look-Locker και της MOLLI είναι ότι στην τελευταία οι εικόνες λαμβάνονται στην ίδια καρδιακή φάση που επιτρέπει τη χαρτογράφηση. Έχουν προταθεί παραλλαγές της MOLLI που επιτρέπουν μειωμένη διάρκεια αναπνοής και μειωμένη ευαισθησία στον καρδιακό ρυθμό, όπως το σχήμα 5(3)3.

Η χαρτογράφηση T1 αναφέρεται στην απεικόνιση των απόλυτων χρόνων χαλάρωσης T1 ανά pixel σε έναν χάρτη. Η χαρτογράφηση T1 παρακάμπτει την επίδραση των ,windowing‘ και ,nulling‘ που είναι προαπαιτούμενα στην LGE και επιτρέπει την άμεση ποσοτικοποίηση του T1. (80) Ως εκ τούτου, η χαρτογράφηση T1 έχει τη δυνατότητα ανίχνευσης διάχυτων δομικών αλλοιώσεων του μυοκαρδίου που δεν μπορούν να εκτιμηθούν με άλλα μη επεμβατικά μέσα, συμπεριλαμβανομένης της LGE

1.2.2 Χαρτογράφηση T1 χωρίς σκιαγραφικό

Οι εγγενείς τιμές T1 επηρεάζονται κυρίως από την ισχύ του πεδίου που χρησιμοποιείται, με υψηλότερες εγγενείς τιμές T1 στα 3 T από ό,τι στα 1,5 T. Οι μετρούμενες τιμές T1 εξαρτώνται επίσης από τη χρησιμοποιούμενη ακολουθία παλμών (οι MOLLI και ShMOLLI υποτιμούν γενικά την T1), την καρδιακή φάση (διαστολή έναντι συστολής) και την περιοχή μέτρησης (81).

Οι δύο σημαντικότεροι βιολογικοί παράγοντες αύξησης του εγγενούς T1 είναι το οίδημα (αύξηση του ιστικού νερού π.χ. σε οξύ έμφραγμα ή σε φλεγμονή) και η αύξηση του διάμεσου χώρου (π.χ. ίνωση μετά από έμφραγμα ή στα πλαίσια μυοκαρδιοπάθειας καθώς

και σε εναπόθεση αμυλοειδούς). Οι δύο σημαντικότεροι προσδιοριστικοί παράγοντες των χαμηλών τιμών του εγγενούς T1 είναι η υπερφόρτωση με λιπίδια (π.χ. νόσος Anderson-Fabry) και η υπερφόρτωση με σίδηρο. Οι εγγενείς τιμές T1 είναι ένα άθροισμα των σημάτων των μυοκυττάρων και του εξωκυτταρικού όγκου, γεγονός που δίνει τη δυνατότητα ψευδοκανονικοποίησης των μη φυσιολογικών τιμών (π.χ. οι χαμηλές τιμές T1 της νόσου Anderson-Fabry μπορεί να φυσιολογικοποιούνται σε περίπτωση συνύπαρξης εν τω βάθει ίνωσης).

1.2.3 Χαρτογράφηση T1 με σκιαγραφικό

Η χαρτογράφηση T1 με σκιαγραφικό χρησιμοποιείται κυρίως για τον υπολογισμό του κλάσματος ECV σε συνδυασμό με τη φυσική χαρτογράφηση T1. Οι GBCA κατανέμονται σε όλο τον εξωκυττάριο χώρο και συντομεύουν τους χρόνους χαλάρωσης T1 του μυοκαρδίου ανάλογα με την τοπική συγκέντρωση γαδολινίου (82). Συνεπώς, οι περιοχές ίνωσης και ουλής θα παρουσιάζουν συντομότερους χρόνους χαλάρωσης T1, ιδίως μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού. Ο αιματοκρίτης αντιπροσωπεύει το κυτταρικό κλάσμα του αίματος. Για την εκτίμηση του ECV (διάμεσος ιστός και εξωκυττάρια ουσία) απαιτείται η μέτρηση των T1 του μυοκαρδίου και του αίματος πριν και μετά τη χορήγηση σκιαγραφικών ουσιών, καθώς και η τιμή του αιματοκρίτη του ασθενούς σύμφωνα με τον τύπο:

$$ECV = (1 - haematocrit) \frac{\frac{1}{post\ contrast\ T1\ myo} - \frac{1}{native\ T1\ myo}}{\frac{1}{post\ contrast\ T1\ blood} - \frac{1}{native\ T1\ blood}}$$

Η ECV αποτελεί δείκτη της αναδιαμόρφωσης του μυοκαρδιακού ιστού και παρέχει μια φυσιολογικά διαισθητική μονάδα μέτρησης. (80) Σε υγιή άτομα έχουν αναφερθεί φυσιολογικές τιμές ECV 25,9 (95% CI: 25.5%, 26.3%) (83). Εκτός από το αμυλοειδές, η αυξημένη ECV οφείλεται συχνότερα σε υπερβολική εναπόθεση κολλαγόνου και αποτελεί, επομένως, ένα πιο αξιόπιστο μέτρο της μυοκαρδιακής ίνωσης. Χαμηλές τιμές ECV εμφανίζονται σε θρόμβους και λιπώδη/λιποματώδη μεταπλασία. Ο ECV μπορεί είτε

να υπολογιστεί για τις περιοχές ενδιαφέροντος του μυοκαρδίου είτε να απεικονιστεί σε χάρτες ECV. Σε αντίθεση με τους εγγενείς χρόνους χαλάρωσης T1, οι τιμές T1 ενισχυμένου με σκιαγραφικό είναι πιο μεταβλητές και εξαρτώνται από τη δοσολογία του σκιαγραφικού παράγοντα, το χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ της χορήγησης του σκιαγραφικού παράγοντα και της μέτρησης T1 και τη νεφρική κάθαρση. Από την άλλη πλευρά, ο ECV αντιπροσωπεύει μια φυσιολογική παράμετρο και προκύπτει από τον λόγο των τιμών του σήματος T1. Συνεπώς, οι τιμές ECV ενδέχεται να είναι περισσότερο αναπαραγωγίμες μεταξύ διαφορετικών εντάσεων πεδίου και τεχνικών λήψης από ό,τι τόσο η εγγενής όσο και η μετά από σκιαγραφικό T1 (84). Οι μετρήσεις ECV παρουσιάζουν επίσης καλύτερη συμφωνία με τις ιστολογικές μετρήσεις του κλάσματος όγκου κολλαγόνου από ό,τι το απομονωμένο μετά από σκιαγραφικό T1 (85).

1.2.4 Ρόλος της χαρτογράφησης T1 στη NICM

Τα αποτελέσματα από τις αναλύσεις των τιμών ECV και T1 είναι ιδιαίτερα σημαντικά στη NICM, καθώς οι ασθενείς αυτοί έχουν εκτός από εστιακή και σημαντική διάχυτη ίνωση (86), η οποία έχει επιβεβαιωθεί και ιστολογικά (87). Η διάχυτη ίνωση θεωρείται ότι αποτελεί μέρος της διαδικασίας αναδιαμόρφωσης της NICM, οι μηχανισμοί των αρρυθμιών ωστόσο στη διάχυτη ίνωση είναι λιγότερο κατανοητοί (87).

Η χαρτογράφηση T1 και ο ECV μπορούν να αναδείξουν την ίνωση ακόμη και σε απουσία LGE (67,88,89). Μελέτες έδειξαν ότι οι αλλαγές στις τιμές T1 είναι ήδη παρούσες στα πρώιμα στάδια της DCM, όταν το LVEF είναι μόνο ήπια μειωμένο (90). Οι μη φυσιολογικές τιμές T1 ή ECV περιγράφηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για δυσμενή κλινική έκβαση σε διάφορες μυοκαρδιοπάθειες (91), αλλά και σε HF με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (92,93). Στη NICM, η ECV φάνηκε να προβλέπει ανεξάρτητα τον καρδιαγγειακό θάνατο, τη νοσηλεία για HF και την κατάλληλη θεραπεία ICD (94). Σε μια μεγαλύτερη, πολυκεντρική μελέτη με 637 ασθενείς με NICM, οι τιμές της εγγενούς T1 και της ECV συσχετίστηκαν ισχυρά με την ολική θνησιμότητα και την HF (18). Η προγνωστική αξία της χαρτογράφησης T1 ήταν ισχυρότερη από εκείνη της LGE για το τελικό σημείο της ολικής θνησιμότητας.

Μελέτες που διερευνούν αρρυθμικά καταληκτικά σημεία έχουν επίσης καταλήξει σε ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Σε μια μικτή μελέτη 130 ασθενών με ICM και NICM που υποβλήθηκαν σε εμφύτευση ICD, η χαρτογράφηση T1 συσχετίστηκε ανεξάρτητα με το σύνθετο καταληκτικό σημείο κατάλληλης θεραπείας ICD ή παρατεταμένης VT. Κάθε αύξηση κατά 10 ms στους χρόνους εγγενούς T1 αύξησε το HR για VA κατά 1,06 (CI 1,01-1,11, $p = 0,021$). Είναι αξιοσημείωτο ότι η συσχέτιση παρέμεινε ακόμη και μετά τη διόρθωση για το φορτίο LGE. (95). Σε μια άλλη μελέτη με NICM ασθενείς, οι ασθενείς με ιστορικό σύνθετης VA παρουσίασαν υψηλότερες εγγενείς τιμές T1 σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς προηγούμενη σύνθετη VA. Η συσχέτιση υψηλού T1 με τη σύνθετη VA παρέμεινε και ύστερα από τη διόρθωση για το LVEF και την LGE (86).

Με βάση τις προηγούμενες μελέτες, φαίνεται πως η χαρτογράφηση T1 και ο ECV θα μπορούσαν να αποτελέσουν σημαντικές παραμέτρους στη διαστρωμάτωση του κινδύνου VA σε ασθενείς με NICM. Οι τεχνικές αυτές μπορεί να φανούν ιδιαίτερα χρήσιμες σε ασθενείς χωρίς LGE όπως και σε ασθενείς με αντενδείξεις για σκιαγραφικά μέσα καθώς η εγγενής T1 δεν απαιτεί χορήγηση σκιαγραφικού.

1.2.5 Περιορισμοί της χαρτογράφησης T1 και του ECV

Όπως σημειώθηκε παραπάνω τιμές T1 μετά από χορήγηση σκιαγραφικού είναι πιο μεταβλητές και εξαρτώνται από τη δοσολογία του σκιαγραφικού παράγοντα, το χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ της χορήγησης του σκιαγραφικού παράγοντα και της μέτρησης T1 και τη νεφρική κάθαρση. (96,97) Μέχρι σήμερα δεν έχει υπάρξει τυποποίηση των τεχνικών χαρτογράφησης (67).

Η αξιολόγηση μετά την επεξεργασία στερείται επίσης τυποποίησης. Η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η τεχνική μίας τομής στο μέσο της κοιλίας. Ωστόσο, η τεχνική αυτή ενδέχεται να μην ανιχνεύει επαρκώς την ανομοιογενή ίνωση (97).

Ένα εμπόδιο στη σύγκριση των μελετών είναι πως δεν υπάρχουν καθολικά αποδεκτά όρια φυσιολογικών τιμών καθώς αυτά εξακολουθούν να εξαρτώνται από τον προμηθευτή.

Η αλληλοεπικάλυψη των τιμών ECV μεταξύ των ελέγχων και των ασθενών με πρόιμη DCM υποδεικνύει ότι σε αυτό το στάδιο η χαρτογράφηση T1 δεν επιτρέπει την αξιόπιστη διαφοροποίηση μεταξύ υγιούς και πάσχοντος μυοκαρδίου. (90)

Πάραυτα, η χαρτογράφηση T1 αποτελεί πολύτιμο εργαλείο στη διαστρωμάτωση κινδύνου SCD σε ασθενείς με NICM. Οι μελλοντικές κατευθυντήριες οδηγίες θα πρέπει να θέσουν τα όρια για την τυποποίηση της καταγραφής και της εξεργασίας αυτής της μεθόδου ώστε να ξεπεραστούν πολλοί από τους παραπάνω περιορισμούς (98).

1.3 Μυοκαρδιακό Strain

1.3.1 Βασικές αρχές μυοκαρδιακού Strain

Το μυοκαρδιακό Strain περιγράφει την παραμόρφωση του μυοκαρδίου (99) και αποτελεί παράμετρο της μυοκαρδιακής λειτουργίας εκτός από την LVEF. Η GLS ορίζει τη επιμήκη βράχυνση της LV από τη βάση προς την κορυφή. Το ολικό περιφερικό Strain (GCS) αντιπροσωπεύει τη βράχυνση της LV κατά μήκος του κυκλικού περιγράμματος και η ολική ακτινική παραμόρφωση (GRS) απεικονίζει τη λέπτυνση και την πάχυνση του μυός της LV (100).

Οι δύο κύριες τεχνικές για την εκτίμηση της παραμόρφωσης μέσω CMR είναι το MR Tagging και η MR-FT.

Το MR Tagging περιλαμβάνει την προετοιμασία με εφαρμογή ειδικών παλμών για τον διαχωρισμό του μυοκαρδίου με μαύρες γραμμές υπό τη μορφή πλέγματος και στη συνέχεια την καταγραφή της παραμόρφωσης αυτών των γραμμών κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου (101,102).

Η νεότερη τεχνική Feature tracking (CMR-FT) χρησιμοποιεί τις ήδη ληφθείσες SSFP εικόνες και δεν απαιτεί τη λήψη πρόσθετων ειδικών ακολουθιών. (103) Η τεχνική αυτή

αναγνωρίζει κάποια «χαρακτηριστικά» (features) στην επιφάνεια επαφής του μυοκαρδίου με το αίμα, και στη συνέχεια παρακολουθεί τη μετακίνησή τους κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου.

1.3.2 Ρόλος του Strain στη NICM

Πρόσφατες μελέτες έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ της μυοκαρδιακής ίνωσης και των παθολογικών τιμών Strain. Εάν το Strain είναι σε θέση να ανιχνεύσει με ακρίβεια περιοχές ίνωσης και, επομένως, ένα πιθανό υπόστρωμα για αρρυθμίες, θα μπορούσε να είναι πολύτιμο για την πρόβλεψη της VA. Για παράδειγμα, η ενδοτοιχωματική ίνωση σε ασθενείς με NICM συσχετίστηκε με μειωμένο LV-GCS, Strain Rate και στρέψη που προσδιορίστηκε με CMR-FT (104). Στην DCM τελικού σταδίου, η ιστολογικά εκτιμώμενη ίνωση του μυοκαρδίου της LV συσχετίστηκε επίσης ισχυρά με το GLS, το οποίο ωστόσο εκτιμήθηκε ηχοκαρδιογραφικά. (105)

Παρόμοια με την LGE και τη χαρτογράφηση, οι παθολογικές τιμές Strain αποδείχθηκε πως συσχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση σε ασθενείς με DCM. Μια μελέτη που χρησιμοποίησε CMR-FT διαπίστωσε ότι το διαταραγμένο GLS ήταν προγνωστικό χειρότερης έκβασης, ανεξάρτητα από την παρουσία ή την απουσία LGE ή σοβαρά μειωμένου LVEF. (43). Σε μια πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης με 1047 ασθενείς με μη ισχαιμική και ισχαιμική DCM, το GLS που εκτιμήθηκε με CMR-FT φάνηκε να αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας (23).

Οι Riffel et al. αξιολόγησαν την παραμόρφωση του μακρού άξονα (long axis strain-LAS) στη NICM μετρώντας τη μετατόπιση του μιτροειδούς δακτυλίου, χωρίς τη χρήση λογισμικού ανάλυσης παραμόρφωσης (106,107). Η LAS αναφέρθηκε ότι αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για καρδιακό θάνατο, μεταμόσχευση καρδιάς και κατάλληλη θεραπεία ICD ασχέτως της παρουσίας LGE. Οι συγγραφείς εισήγαγαν επιπλέον ένα μοντέλο βαθμολόγησης τριών σημείων για τη διαστρωμάτωση κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου του LVEF < 35%, του LAS > -10% και της παρουσίας LGE. Οι ασθενείς με τρία σημεία είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο (>50% πιθανότητα για καρδιακά συμβλήματα) από εκείνους με δύο ή λιγότερα σημεία (107)].

Οι Cittar et al. (108) έδειξαν πως σε ασθενείς με πρόσφατη εμφάνιση NICM, η μείωση του RV-GLS υπολογισμένου με CMR-FT αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για MACEs και φαίνεται να είναι ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο, ικανό να επαναταξινομήσει περαιτέρω τον κίνδυνο των ασθενών ανεξάρτητα από το LVEF, το RVEF και το LV-GLS.

1.3.3 Περιορισμοί του μυοκαρδιακού Strain

Οι τιμές του Strain ποικίλλουν ανάλογα με τη μέθοδο αξιολόγησης και το λογισμικό που χρησιμοποιείται (109), γεγονός που περιορίζει την ευρεία και ευθεία σύγκριση των αποτελεσμάτων των μελετών.

Επιπλέον, ορισμένες παράμετροι παραμόρφωσης, ιδίως οι τιμές ακτινικής και τμηματικής παραμόρφωσης, εξακολουθούν να στερούνται αξιοπιστίας (99,100).

Συμπερασματικά, όπως και με το LVEF, όπου δεν υπάρχει ξεκάθαρο όριο για τη διάκριση ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο αιφνίδιου ή μη αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (110), δεν υπάρχει έως σήμερα καμία παράμετρος CMR που είναι αναμφίβολα σε θέση να το επιτύχει αυτό.

1.4 Scores κινδύνου με βάση την CMR

Το Risk Score ESTIMATED (111, Εικόνα 4) είναι ο πρώτος αλγόριθμος που συνδυάζει την LGE και τους συμβατικούς παράγοντες κινδύνου για SCD.

Το score αναπτύχθηκε σε 295 ασθενείς με NICM χωρίς προηγούμενη VA, ενώ για την επικύρωση χρησιμοποιήθηκαν 100 ασθενείς με προηγηθείσα VA. Οι ασθενείς είχαν μέσο EF 28,8% και παρακολούθηθηκαν για περίοδο 3 ετών. Ως καταληκτικό σημείο ορίστηκε

ο SCD, ο aborted SCD και η κατάλληλη θεραπεία ICD. Το score περιλαμβάνει την έκταση LGE > 14%, τη συγκοπή, τον κοιλικό πτερυγισμό/την κοιλική μαρμαρυγή, την nsVT, τον κολλοκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή τρίτου βαθμού και την ηλικία < 20 ή >50 ετών και χωρίζει τους ασθενείς σε 3 ομάδες: χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου. Η προγνωστική αξία αξιολογήθηκε με τη σύγκριση των συμβάντων SCD μεταξύ των ασθενών υψηλού κινδύνου όπως αυτοί ορίστηκαν από το score και της ομάδας επικύρωσης. Η έκταση της LGE προέβλεπε σε μεγάλο βαθμό τον κίνδυνο SCD, ενώ μια έκταση LGE > 14% δεν ανιχνεύθηκε στην ομάδα χαμηλού κινδύνου, αλλά ήταν παρούσα σχεδόν στο 100% στην ομάδα υψηλού κινδύνου. Οι κυριότεροι περιορισμοί της μελέτης ήταν το μικρό μέγεθος του δείγματος και το όχι καλά ορισμένο καταληκτικό σημείο που δεν περιοριζόταν στον αιφνίδιο θάνατο λόγω ταχυαρρυθμιών (111).

Score	
Variable	Points
Age > 50 or ≤ 20 years	1
Syncope history	1
Non-sustained ventricular tachycardia	1
Atrial fibrillation or atrial flutter	1
Second-degree or complete AVB	1
LGE/LV mass > 14.0%	1
Maximum	7
Risk Categories	
Category	Points
Low	0-1
Intermediate	2
High	≥3

Εικόνα 4: Risk Score ESTIMATED (111)

2. Ο ρόλος της CMR στη διαστρωμάτωση κινδύνου σε συγκεκριμένες μυοκαρδιοπάθειες:

2.1 Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (DCM)

Οι προαναφερθείσες έρευνες αφορούσαν ως επί το πλείστον ασθενείς με DCM. Η NICM περιλαμβάνει όμως, όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, ένα πλήθος άλλων μυοκαρδιοπαθειών ποικίλης αιτιολογίας με διαφορετικού βαθμού κίνδυνο για SCD:

2.2 Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (HCM)

Η CMR επιτρέπει τον λεπτομερή ιστικό χαρακτηρισμό του μυοκαρδίου συμβάλλοντας σημαντικά στη διαφορική διάγνωση της HCM από άλλες καταστάσεις, όπως η καρδιακή αμυλοείδωση και η καρδιά του αθλητή.

Σε περιπτώσεις HCM της κορυφής, η CMR είναι σε θέση να εντοπίσει με μεγάλη ακρίβεια την παρουσία ανευρυσμάτων, που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο SCD και συχνά διαφεύγουν της ηχοκαρδιογραφίας.

Επιπλέον, χάρη στην καλύτερη απεικόνιση του ενδοκαρδίου, η μέτρηση με CMR των τοιχωματικών παχών της αριστερής κοιλίας είναι ακριβέστερη από την ηχοκαρδιογραφία με αποτέλεσμα τον συχνότερο εντοπισμό με την CMR σε σύγκριση με την ηχοκαρδιογραφία περιοχών του μυοκαρδίου με πάχος >30 mm, που σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο SCD. (6)

Ο SCD είναι η πιο σοβαρή, αν και όχι τόσο συχνή, επιπλοκή στην HCM. Ως εκ τούτου, η διαστρωμάτωση κινδύνου για SCD είναι αναπόσπαστο κομμάτι της κλινικής διαχείρισης αυτών των κυρίως νεαρών έως μεσηλικών ασθενών.

Η εμφύτευση ICD έχει ένδειξη Κατηγορίας I τόσο σύμφωνα με το Αμερικάνικο Κολλέγιο Καρδιολογίας (ACCF) και τη Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (AHA) (112) όσο και σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC) (113) στη δευτερογενή πρόληψη του SCD στην HCM.

Οι ενδείξεις για εμφύτευση ICD για πρωτογενή πρόληψη του SCD στην HCM είναι λιγότερο ξεκάθαρες. Η ESC συστήνει τη χρήση μιας βαθμολογίας κινδύνου (HCM risk-SCD score) για την εκτίμηση του 5ετούς κινδύνου SCD η οποία καθοδηγεί και την απόφαση σχετικά με την εμφύτευση ICD για πρωτογενή πρόληψη. (113) Το HCM Risk-SCD score περιλαμβάνει το μέγιστο πάχος του μυοκαρδιακού τοιχώματος, το οικογενειακό ιστορικό SCD, την nsVT, την ανεξήγητη συγκοπή καθώς και τη διάμετρο του αριστερού κόλπου, τη μέγιστη κλίση πίεσης του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας (LVOT) και την ηλικία (114).

Για χαμηλού κινδύνου ασθενείς (<4%) , ο ICD δεν ενδείκνυται (III). Εάν ο κίνδυνος είναι ενδιάμεσος (4–6%) μπορεί να ληφθεί υπόψη το ICD (IIb) και στη περίπτωση που ο κίνδυνος είναι υψηλός (>6%) θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο εμφύτευσης ICD (IIa).

Ωστόσο, αρκετές μελέτες υποδεικνύουν ότι αυτή η βαθμολογία κινδύνου ενδέχεται να είναι ανεπαρκής για τον εντοπισμό των ασθενών που διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για SCD. (115,116)

Οι κατευθυντήριες οδηγίες ACCF/AHA του 2011 συνιστούσαν την εμφύτευση ICD σε ασθενείς με οποιονδήποτε από τους ακόλουθους μείζονες παράγοντες κινδύνου: οικογενειακό ιστορικό SCD σε συγγενείς πρώτου βαθμού, πάχος τοιχώματος LV \geq 30 mm ή πρόσφατη ανεξήγητη συγκοπή. Δευτερεύοντες παράγοντες κινδύνου αποτελούσαν η nsVT στην παρακολούθηση Holter και η μη φυσιολογική απόκριση της αρτηριακής πίεσης σε δοκιμασία κόπωσης. (117)

Οι Freitas et al. υπέδειξαν ότι η ποσότητα της LGE παρείχε καλύτερη διακριτική ικανότητα στην ταυτοποίηση των HCM-ασθενών σε αυξημένο κίνδυνο για SCD από ό,τι η βαθμολογία HCM Risk-SCD και ο αλγόριθμος ACC/AHA 2011 (118).

Η συνεκτίμηση της έκτασης της LGE επιπλέον των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου εισήχθη και στις κατευθυντήριες οδηγίες των ACC/AHA του 2020 για την απόφαση εμφύτευσης ICD στον ασθενή με HCM σε γκρίζες περιπτώσεις στις οποίες δεν είναι δυνατή η ταξινόμηση του κινδύνου του ασθενούς με βάση μόνο τα κλινικά, ηχοκαρδιογραφικά και ηλεκτροκαρδιογραφικά δεδομένα και αποδείχθηκε ιδιαίτερα ευαίσθητη για την πρόβλεψη των συμβάντων SCD (119).

Το LGE εντοπίζεται στη HCM συνήθως εντός υπερτροφικών τμημάτων και στα σημεία πρόσφυσης της RV (120,121,122) και έχει προταθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας SCD σε HCM-ασθενείς (121,123). Ωστόσο, δεδομένου ότι πάνω από το 50% των ασθενών με HCM εμφανίζουν LGE, (120,121,124) η ποσότητα της LGE μπορεί να αποτελεί ακριβέστερο δείκτη για SCD από την παρουσία της καθαυτή. (120,122)

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση της LGE με αυξημένο κίνδυνο για VA ή SCD (121,125,126,127,128,129), και έχουν διερευνήσει τη σχέση με την έκταση της LGE. Οι Wenig et al. κατέδειξαν σε μια μετα-ανάλυση ότι η εκτεταμένη LGE αποτελούσε ισχυρό παράγοντα κινδύνου για SCD, ακόμη και μετά την προσαρμογή για βασικά χαρακτηριστικά. Μια συνολική έκταση της LGE της τάξης του 20% της μάζας της LV συσχετίστηκε με σχεδόν διπλάσια αύξηση του κινδύνου SCD. (123). Οι O'Hanlon et al. περιέγραψαν αύξηση του κινδύνου κατά 15% για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, της μη προγραμματισμένης νοσηλείας, της VT/κοιλιακής μαρμαρυγής (VF) ή της κατάλληλης θεραπείας ICD για κάθε 5% αύξηση της ίνωσης (126). Συγκεκριμένα ποσοστά έκτασης της LGE εξετάστηκαν σε σχέση με την πρόβλεψη κινδύνου SCD σε άλλες μελέτες (117,130). Οι Chan et al. μπόρεσαν να δείξουν ότι μια έκταση LGE $\geq 15\%$ της μάζας της LV σχετιζόταν με διπλάσια αύξηση του κινδύνου για SCD σε εκείνους τους ασθενείς που κατά τα άλλα θεωρούνταν χαμηλότερου κινδύνου, με εκτιμώμενη πιθανότητα εκδήλωσης SCD 6% στα 5 έτη. (120) Ομοίως, οι Mentias et al. διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με LGE $< 15\%$ της μάζας της LV είχαν εξαιρετική 5ετή επιβίωση, ο κίνδυνος όμως για SCD ή κατάλληλη θεραπεία ICD αυξανόταν για LGE $> 15\%$. Στην υποομάδα ασθενών ωστόσο που υποβλήθηκε σε χειρουργική μυεκτομή, το όριο LGE πέραν του οποίου ο κίνδυνος για το σύνθετο καταληκτικό σημείο αυξήθηκε ήταν 25%, υποδηλώνοντας μια πιθανή θετική επίδραση της μυεκτομής στην αναπροσαρμογή της δυσμενούς επίδρασης της LGE (122). Πιο πρόσφατα οι Greulich et al. έδειξαν στα πλαίσια της πρώτης μελέτης παρακολούθησης > 10 ετών σε ασθενείς με

HCM, πως οι ασθενείς με HCM και LGE >5% (της μάζας της LV) είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για SCD από ό,τι οι ασθενείς με HCM με ποσότητα LGE ≤5%. Επιπλέον, οι ασθενείς με LGE ≤5% φαίνεται να έχουν παρόμοια πρόγνωση όσον αφορά τον SCD με τους ασθενείς με HCM χωρίς LGE. (131)

Εκτός από την LGE, η συσχέτιση της χαρτογράφησης του μυοκαρδίου με τον κίνδυνο για VA έχουν επίσης μελετηθεί στην HCM. Οι Gommans et al. διαπίστωσαν ότι οι αυξημένοι χρόνοι T2 που συνάδουν με οίδημα του μυοκαρδίου αυξάνουν δυνητικά τον κίνδυνο για SCD. Ακόμη και μεταξύ των ασθενών με LGE, αποδείχθηκε ότι οι ασθενείς με αυξημένους χρόνους T2 διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο από ότι οι ασθενείς με LGE και φυσιολογικούς χρόνους T2. (132)

Ο ECV διευκολύνει τη διαφορική διάγνωση της HCM από την καρδιά του αθλητή, καθώς αυξάνεται με την αύξηση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (LVH), ενώ στην καρδιά του αθλητή η ECV μειώνεται με την αύξηση του πάχους του τοιχώματος της LV (133). Επιπλέον, οι Avanesov et al. σε μια μελέτη 73 ασθενών έδειξαν την ανωτερότητα του ECV στη διαστρωμάτωση κινδύνου για SCD σε HCM ασθενείς. Το ECV είχε καλύτερη απόδοση σε σύγκριση με τις μεθόδους LGE και όλες τις άλλες CMR και κλινικές παραμέτρους, ενώ βρέθηκε μια μέτρια συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους της LGE και της ECV, υποδεικνύοντας μια εξάρτηση των δύο παραμέτρων (134).

Μελέτες CMR ανέφεραν επίσης σημαντική μείωση των τιμών Strain στην HCM και επιπλέον συσχέτιση με δυσμενή έκβαση. (135,136) Οι Hinojar et al. έδειξαν πως το GLS, το GCS και το GRS παρουσίασαν εξασθένηση σε ασθενείς με HCM και πως οι μη φυσιολογικές τιμές Strain συσχετίστηκαν με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της συνολικής θνησιμότητας και το δευτερεύον συνδυαστικό καταληκτικό σημείο εισαγωγής στο νοσοκομείο σχετιζόμενης με HF, θανατηφόρο VA ή καρδιαγγειακό θάνατο. (135)

2.3 Περιοριστική Μυοκαρδιοπάθεια (RCM)

Η RCM χαρακτηρίζεται από μειωμένη διαστολική λειτουργία με περιοριστική πλήρωση και μειωμένο διαστολικό όγκο μιας ή και των δύο κοιλιών, διατηρημένη συστολική λειτουργία και φυσιολογικό ή ελαφρώς αυξημένο πάχος τοιχώματος. (137). Η RCM μπορεί να είναι ιδιοπαθής, οικογενής (αυτοσωμική επικρατούσα, αυτοσωμική υπολειπόμενη ή X-συνδεδεμένη κληρονομικότητα) ή δευτεροπαθής σε συστηματικές διαταραχές (1) (Πίνακας 1)

Το πιο συνηθισμένο σύστημα ταξινόμησης διαχωρίζει την RCM με βάση την αιτιολογία:

- Μη διηθητική: ιδιοπαθής RCM, σκληρόδερμα, ελαστικό ψευδοζάνθωμα,
- Διηθητική: αμυλοείδωση, σαρκοείδωση, νόσος Gaucher, νόσος Hurler,
- Ασθένειες αποθήκευσης: Anderson-Fabry, αποθήκευση γλυκογόνου, αιμοχρωμάτωση και υπερφόρτωση σιδήρου.
- Ενδομυοκαρδιακή: ενδομυοκαρδιακή ίνωση, επαγόμενη από ακτινοβολία, φάρμακα, καρκινοειδές, μεταστατικός όγκος. (138)

Πίνακας 1: Αιτίες περιοριστικής μυοκαρδιοπάθειας (139)

- (1) Amyloidosis (AL, ATTR, SSA)
- (2) Sarcoidosis
- (3) Hemochromatosis
- (4) Eosinophilic myocardial disease
- (5) Idiopathic RCM
- (6) Progressive systemic sclerosis (scleroderma)
- (7) Postradiation therapy (Hodgkin's lymphoma, breast cancer etc)
- (8) Anderson Fabry disease
- (9) Danon's disease
- (10) Friedreich's ataxia
- (11) Diabetic cardiomyopathy (restrictive phenotype)
- (12) Drug induced (anthracycline toxicity, methysergide, ergotamine, mercurial agents, etc.)
- (13) Mucopolysaccharidoses (Hurler's cardiomyopathy)
- (14) Myocardial oxalosis
- (15) Wegener's granulomatosis
- (16) Metastatic malignancies

Η CMR με την τεχνική LGE διευκολύνει τη διαφορική διάγνωση μεταξύ των διαφόρων μορφών RCM, καθώς τα μοτίβα ενίσχυσης είναι ενδεικτικά διαφορετικών παθήσεων. (Εικόνα 5, 140)

Main CMR features of restrictive cardiomyopathies										
Disease	Wall thickness	Hypertrophy pattern	RV involvement	EDV	EF	LGE (pattern)	nT1	ECV	T2map	Atrial enlargement
Amyloidosis	↑↑	Asymmetrical (ATTR)	+	↑/~	~↓	+(diffuse subendocardial/transmural)	↑↑	↑↑	↑/~	+
Fabry disease	↑↑ (male) ↑ (female)	Symmetrical	+	↓/~	~↑	+(subendocardial inferolateral wall)	↓↓	↓/~↑	↑/~	+/-
Iron overload	↑/~	Symmetrical	+	↑/~	~↓	Not frequent (diffuse)	↓	↓/~↑	↓	+/-
Radiation heart disease	~	No	+	↓/~	↓	+	↑	↑	~	+
Endomyocardial fibrosis	~	No	++	↓	↓	+(band-like, not specific)	~	~	↑/~	+

RV Right ventricle, EDV end-diastolic volume, EF ejection fraction; LGE late gadolinium enhancement, nT1 native T1, ECV extracellular volume, T2map T2 mapping, ↓/~↑ increase/within normal range/reduced.

Εικόνα 5: Μοτίβα LGE σε διαφορετικές μορφές RCM (140)

Η χαρτογράφηση T1 με καθώς και χωρίς σκιαγραφικό χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του ECV, ως ποσοτικού δείκτη της μυοκαρδιακής ίνωσης (141). Οι T2-ακολουθίες και η χαρτογράφηση T2 επιτρέπουν την ανίχνευση του μυοκαρδιακού οιδήματος. Πρόσφατα οι Stojanovska et al. έδειξαν σε μια μελέτη 98 ασθενών με RCM πως το μειωμένο Strain reservoir του αριστερού κόλπου (LA) σχετίζεται με αυξημένη συνολική θνησιμότητα και υψηλότερη πιθανότητα για καρδιαγγειακές νοσηλείες. (142) Στην αμυλοείδωση, ο SCD προκαλείται συχνά από αρχική βραδυκαρδία με επακόλουθη άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα, ενώ η VA είναι ασυνήθιστη, έτσι ώστε το όφελος από την εμφύτευση ICD είναι αμφίβολο (143,144). Στην αμυλοείδωση, η LGE εντοπίζεται συνήθως υποενδοκαρδιακά τόσο στην κοιλία όσο και στον κόλπο. Η αναλογία της κολπικής συμμετοχής μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροποίηση από την HCM και τη DCM (145,146). Η διατοιχωματική έκταση του LGE και η προσβολή όλων των τοιχωμάτων της LV επιδεινώνουν σημαντικά την πρόγνωση (147,148,149). Περαιτέρω προγνωστική εκτίμηση προσφέρουν η χαρτογράφηση T1 και το Strain της LV. Έχει αποδειχθεί ότι προβλέπουν ανεξάρτητα τη θνησιμότητα στην AL αμυλοείδωση (146,148,150,151).

Στη σαρκοείδωση η παρουσία, η έκταση και η θέση της LGE είναι προγνωστικοί παράγοντες για VA ή SCD και για την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή (152,153,154).

Η CMR με τη χρήση της τεχνικής T2 star (T2*) καθιστά δυνατή την ποσοτικοποίηση της υπερφόρτωσης του μυοκαρδίου με σίδηρο (155). Οι τιμές T2* μικρότερες από 20 msec είναι προγνωστικές για δυσμενή καρδιακά συμβάντα (156).

Οι Hanneman et al. έδειξαν σε μια μελέτη 90 ασθενών με νόσο Fabry πως η υπερτροφία της LV και η LGE ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες πρόβλεψης του σύνθετου καταληκτικού σημείου (VA, βραδυκαρδία που απαιτεί εμφύτευση συσκευής, σοβαρή HF και SCD). Οι ασθενείς με εκτεταμένη LGE ($\geq 15\%$ της μάζας της αριστερής κοιλίας) διέτρεχαν τον υψηλότερο κίνδυνο. (157)

2.4 Αρρυθμιόγνος μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας (ARVC)

Η ARVC είναι μια κληρονομική μυοκαρδιοπάθεια που χαρακτηρίζεται από ινολιπώδη αντικατάσταση κυρίως του μυοκαρδίου της RV, η οποία προδιαθέτει για κοιλιακές αρρυθμίες και δυσλειτουργία της RV (158-161). Η κληρονομικότητα είναι συνήθως αυτοσωμική επικρατούσα με ατελή διεισδυτικότητα και μεταβλητή εκφραστικότητα (162-164). Η ARVC είναι υπεύθυνη για έως και 20% των SCD πριν από την ηλικία των 35 ετών και είναι ακόμη πιο συχνή μεταξύ των αθλητών (159,164).

Μετά τη διάγνωση της ARVC, η σημαντικότερη κλινική απόφαση που πρέπει να ληφθεί είναι εάν ο ασθενής έχει ένδειξη για ICD.

Οι απεικονιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται συνήθως για την αξιολόγηση της ARVC περιλαμβάνουν την ηχοκαρδιογραφία, τη CMR και την αγγειογραφία της RV. Τόσο η ηχοκαρδιογραφία όσο και η αγγειογραφία έχουν σημαντικούς περιορισμούς στην αξιολόγηση της RV λόγω της πολύπλοκης γεωμετρίας της (165).

Η CMR αποτελεί βασικό διαγνωστικό εργαλείο στα αναθεωρημένα κριτήρια της Ομάδας Εργασίας του 2010 (TFC, 166) τόσο για την ποιοτική αξιολόγηση των ανωμαλιών της κίνησης του τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας (RWMA) όσο και για την ποσοτική αξιολόγηση των όγκων της RV και την ποσοτικοποίηση της συνολικής συστολικής λειτουργίας καθώς και για τον χαρακτηρισμό των ιστών σε μία μόνο εξέταση (167-169). Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι παρόλο που τόσο η λιπώδης διήθηση όσο και η LGE μπορούν να ανιχνευθούν με CMR στην ARVC, έχουν αποκλειστεί από τα TFC λόγω κακής αναπαραγωγιμότητας και έλλειψης ευαισθησίας και ειδικότητας.

Το 2020 δημοσιεύτηκαν τα κριτήρια της Πάντοβα για τη διάγνωση της ARVC, τα οποία όπως και τα TFC βασίζονται σε μια πολυπαραμετρική προσέγγιση που περιλαμβάνει λειτουργικές και δομικές κοιλιακές ανωμαλίες, ευρήματα ιστολογικού χαρακτηρισμού, ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές εκπόλωσης και επαναπόλωσης, VA και το οικογενειακό/γενετικό υπόβαθρο. Τα κριτήρια της Πάντοβα περιλαμβάνουν την

αξιολόγηση της LGE στην CMR για τον εντοπισμό της ινοαδενικής διήθησης και στις δύο κοιλίες (Πίνακας 2, 170)

Πίνακας 2: Κριτήρια της Πάντοβα για τη διάγνωση της ARVC (170)

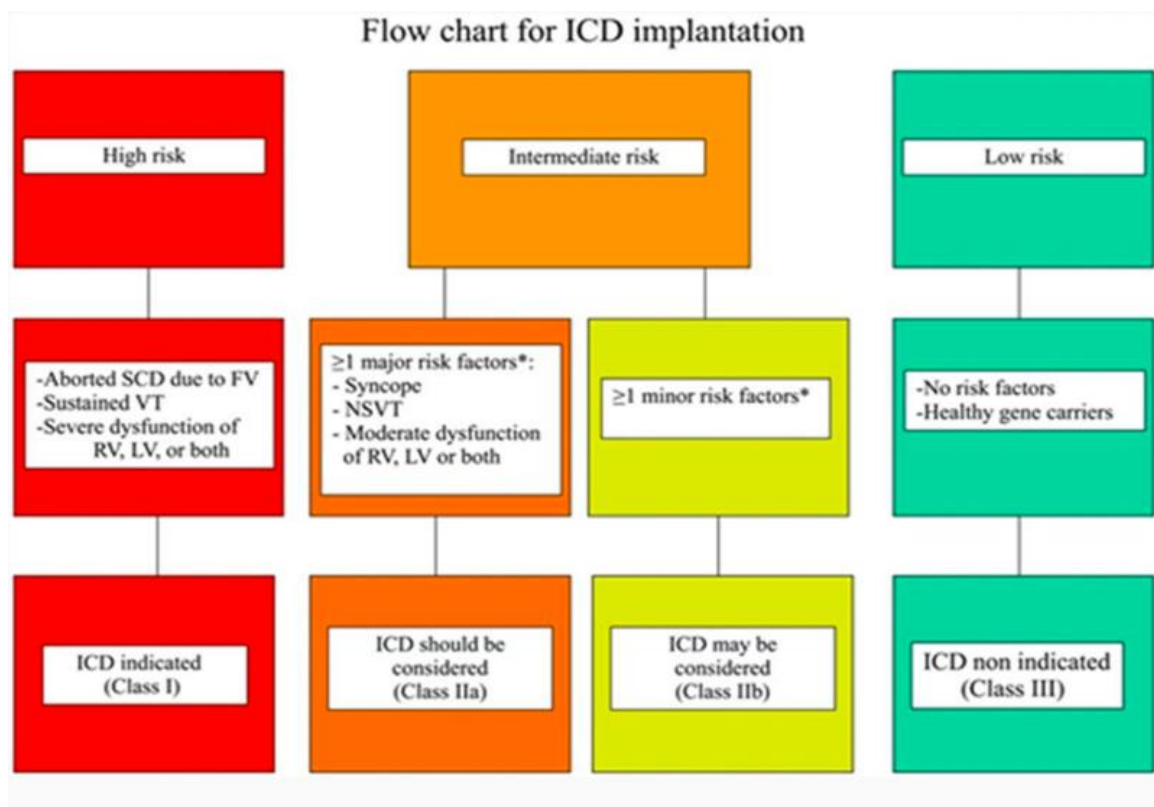
Padua criteria for diagnosis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy.

Category	Right ventricle (upgraded 2010 ITF diagnostic criteria)	Left ventricle (new diagnostic criteria)
I. Morpho-functional ventricular abnormalities	<p>By echocardiography, CMR or angiography:</p> <p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> Regional RV akinesia, dyskinesia, or bulging plus one of the following: <ul style="list-style-type: none"> global RV dilatation (increase of RV EDV according to the imaging test specific nomograms) global RV systolic dysfunction (reduction of RV EF according to the imaging test specific nomograms) <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Regional RV akinesia, dyskinesia or aneurysm of RV free wall 	<p>By echocardiography, CMR or angiography: Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Global LV systolic dysfunction (depression of LV EF or reduction of echocardiographic global longitudinal strain), with or without LV dilatation (increase of LV EDV according to the imaging test specific nomograms for age, sex, and BSA) <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Regional LV hypokinesia or akinesia of LV free wall, septum, or both
II. Structural myocardial abnormalities	<p>By CE-CMR: Major</p> <ul style="list-style-type: none"> Transmural LGE (stria pattern) of ≥ 1 RV region(s) (inlet, outlet, and apex in 2 orthogonal views) <p>By EMB (limited indications): Major</p> <ul style="list-style-type: none"> Fibrous replacement of the myocardium in ≥ 1 sample, with or without fatty tissue 	<p>By CE-CMR: Major</p> <ul style="list-style-type: none"> LV LGE (stria pattern) of ≥ 1 Bull's Eye segment(s) (in 2 orthogonal views) of the free wall (subepicardial or midmyocardial), septum, or both (excluding septal junctional LGE)
III. Repolarization abnormalities	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> Inverted T waves in right precordial leads (V₁, V₂, and V₃) or beyond in individuals with complete pubertal development (in the absence of complete RBBB) <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Inverted T waves in leads V1 and V2 in individuals with completed pubertal development (in the absence of complete RBBB) Inverted T waves in V1, V2, V3 and V4 in individuals with completed pubertal development in the presence of complete RBBB. 	<p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Inverted T waves in left precordial leads (V₄-V₆) (in the absence of complete LBBB)
IV. Depolarization abnormalities	<p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Epsilon wave (reproducible low-amplitude signals between end of QRS complex to onset of the T wave) in the right precordial leads (V1 to V3) Terminal activation duration of QRS ≥ 55 ms measured from the nadir of the S wave to the end of the QRS, including R', in V1, V2, or V3 (in the absence of complete RBBB) 	<p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Low QRS voltages (<0.5 mV peak to peak) in limb leads (in the absence of obesity, emphysema, or pericardial effusion)
V. Ventricular arrhythmias	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> Frequent ventricular extrasystoles (>500 per 24 h), non-sustained or sustained ventricular tachycardia of LBBB morphology <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Frequent ventricular extrasystoles (>500 per 24 h), non-sustained or sustained ventricular tachycardia of LBBB morphology with inferior axis ("RVOT pattern") 	<p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Frequent ventricular extrasystoles (>500 per 24 h), non-sustained or sustained ventricular tachycardia with a RBBB morphology (excluding the "fascicular pattern")
VI. Family history/genetics	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> ACM confirmed in a first-degree relative who meets diagnostic criteria ACM confirmed pathologically at autopsy or surgery in a first degree relative Identification of a pathogenic or likely pathogenic ACM mutation in the patient under evaluation <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> History of ACM in a first-degree relative in whom it is not possible or practical to determine whether the family member meets diagnostic criteria Premature sudden death (<35 years of age) due to suspected ACM in a first-degree relative ACM confirmed pathologically or by diagnostic criteria in a second-degree relative 	

ACM = arrhythmogenic cardiomyopathy; BSA = body surface area; EDV = end diastolic volume; EF = ejection fraction; ITF = International Task Force; LBBB = left bundle-branch block; LGE = late gadolinium enhancement; LV = left ventricle; RBBB = right bundle-branch block; RV = right ventricle; RVOT = right ventricular outflow tract.

Το 2015 δημοσιεύθηκε μια δήλωση συναίνεσης σχετικά με την ένδειξη εμφύτευσης ICD σε ασθενείς με ARVC, η οποία διαχώρισε τους ασθενείς σε τρεις ομάδες:

- i) ασθενείς υψηλού κινδύνου στους οποίους ενδείκνυται η εμφύτευση ICD: ασθενείς με ιστορικό aborted SCD, εμμένουσα VT ή σοβαρή δυσλειτουργία της LV/RV
- ii) ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου στους οποίους η εμφύτευση ICD είναι λογική: ασθενείς που έχουν τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες καταστάσεις: συγκοπή, μη εμμένουσα VT, μέτρια δυσλειτουργία RV/LV
- iii) ασθενείς χαμηλότερου κινδύνου στους οποίους θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εμφύτευσης ICD επί παρουσίας τουλάχιστον ενός από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου: συχνές έκτακτες κοιλιακές συστολές, εκλυόμενη VT σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, ανδρικό φύλο, γενετικές αλλοιώσεις, νεαρή ηλικία, αναστροφή των κυμάτων T. (Εικόνα 6, 171)



Εικόνα 6: Ενδείξεις εμφύτευσης ICD σε ασθενείς με ARVC (171)

Πιο πρόσφατα, οι Cadrin-Tourigny et al. πρότειναν μια βαθμολογία κινδύνου για ασθενείς με ARVC, η οποία καθοδηγεί την απόφαση εμφύτευσης ICD με βάση την ηλικία, το φύλο, την πρόσφατη συγκοπή, το ιστορικό μη εμμένουσας VT, τον αριθμό των

έκτοπων κοιλιακών συστολών σε 24 ώρες, τον αριθμό των απαγωγών με ανεστραμμένα κύματα T και το RVEF. Αυτό το μοντέλο, που βασίζεται σε άμεσα διαθέσιμες κλινικές παραμέτρους, οδήγησε σε μείωση κατά 20,3% της εμφύτευσης ICD σε σύγκριση με τον αλγόριθμο TFC, ενώ προστάτευσε εξίσου πολλούς ασθενείς με VA. (172)

Οι Aquaro et al. έδειξαν ότι οι μορφές ARVC στις οποίες υπάρχει επικρατούσα συμμετοχή της LV στην CMR με συστολική δυσλειτουργία και/ή ινοαδενική διήθηση, είναι εκείνες με χειρότερη πρόγνωση από τις μορφές στις οποίες υπάρχει συμμετοχή και των δυο κοιλιών ή μεμονωμένη συμμετοχή της RV, με αυξημένο κίνδυνο SCD, aborted SCD και κατάλληλης θεραπείας ICD. Σε αυτούς τους ασθενείς ο ARVC Risk Calculator υποτιμά τον κίνδυνο SCD. Με βάση αυτά τα δεδομένα, οι συγγραφείς προτείνουν πάντοτε την εμφύτευση ICD σε περίπτωση συμμετοχής της LV. Η μελέτη επιβεβαίωσε με αυτόν τον τρόπο τον κρίσιμο ρόλο της CMR στον χαρακτηρισμό του φαινοτύπου και επομένως στη διαστρωμάτωση κινδύνου της ARVC. (173) Μια μετα-ανάλυση από τους Liu et al. διαπίστωσε επιπλέον ότι η παρουσία LGE στην CMR αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα με σχετικό κίνδυνο 2,27 σε σύγκριση με τους LGE-αρνητικούς ασθενείς με ARVC. (174)

Οι Bourfiss et al. έδειξαν επίσης πως τόσο το GLS όσο και το GCS της LV είναι μειωμένα σε ασθενείς με ARVC που εκδήλωσαν εμμένουσα VA κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, η προγνωστική αξία του Strain ωστόσο δε φάνηκε να είναι στατιστικά σημαντική μετά από προσαρμογή για το RVEF, LVEF και τον συνυπολογισμό του ARVC Risk Calculator (175).

Οι Georgiopoulos et al. κατέδειξαν πως οι εγγενείς τιμές T1 του μυοκαρδίου ήταν υψηλότερες από τις φυσιολογικές στο 37% των ασθενών με ARVC, συμπεριλαμβανομένου ενός σημαντικού ποσοστού ασθενών που διαφορετικά θα είχαν ταξινομηθεί ως ασθενείς με φυσιολογική LV με τη χρήση συμβατικών τεχνικών CMR. Ανώμαλα αυξημένες τιμές T1 παρατηρήθηκαν επίσης σε περισσότερο από το ένα τρίτο των συγγενών πρώτου βαθμού που δεν παρουσίαζαν φαινότυπο μυοκαρδιοπάθειας μετά από διάγνωση ARVC στα μέλη της οικογένειάς τους. Η σημασία αυτού του ευρήματος απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. (176)

Συνολικά η διαστρωμάτωση κινδύνου στην ARVC με τη χρήση CMR είναι ένας εξελισσόμενος τομέας έρευνας. Πολλαπλές μελέτες έχουν εντοπίσει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία για καρδιακά συμβάματα με φυσιολογική CMR, που αγγίζει το 100% σε ασθενείς με υποψία ή οριστική ARVC. (173,177,178,179)

2.5 Μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo (TCM)

Η TCM είναι μια κλινική οντότητα που χαρακτηρίζεται από παροδικές ανωμαλίες της κίνησης του τοιχώματος της LV που προκαλούν οξεία αναστρέψιμη καρδιακή ανεπάρκεια η οποία δεν συνδέεται με αποφρακτική στεφανιαία νόσο (180).

Λόγω της υποκείμενης φλεγμονώδους βλάβης του μυοκαρδίου, υπάρχει τόσο ενδοκυτταρικό οίδημα όσο και κυτταρική βλάβη που οδηγεί στην απελευθέρωση τροπονίνης στην TCM. Το οίδημα φαίνεται ως αύξηση του σήματος στις ακολουθίες T2W. Το οίδημα του μυοκαρδίου έχει γενικά διάχυτο χαρακτήρα, χαρακτηριστικό που διαφοροποιεί το οίδημα στην TCM από εκείνο στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (AMI) καθώς δεν περιορίζεται σε μια αγγειακή περιοχή και ομαλοποιείται σταδιακά με την πάροδο εβδομάδων. Το οίδημα του μυοκαρδίου στην TCM συνήθως υποχωρεί χωρίς ουλές του μυοκαρδίου, οδηγώντας σε πλήρη λειτουργική αποκατάσταση. Οι πρώτες μελέτες CMR έδειξαν ότι η απουσία LGE είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της TCM και διαφοροποιεί την TCM από το AMI, τη μυοκαρδίτιδα και άλλες μυοκαρδιοπάθειες (181,182).

Ωστόσο, πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η LGE μπορεί να υπάρχει σε ορισμένους ασθενείς με TCM. Η παρουσία LGE σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να σχετίζεται με την καθυστερημένη έκπλυση του σκιαγραφικού λόγω της υπεραιμίας και του αυξημένου διάμεσου χώρου. (183) Μια μελέτη των Rolf et al. κατέληξε στο γεγονός πως η παρουσία LGE δεν μπορεί να αποκλείσει την TCM, αντίθετα, ορίζει μια υποομάδα ασθενών με δυσανάλογη αύξηση του εξωκυτταρίου χώρου, χωρίς αυτό να συσχετίζεται με χειρότερη λειτουργία της LV (184). Η προγνωστική αξία της LGE στην TCM δεν είναι καλά εδραιωμένη και παραμένει υπό διερεύνηση.

Το GLS που προκύπτει από την FT-CMR μπορεί να αποτελέσει δείκτη της έκβασης σε ασθενείς με TCM. Οι Stiermaier et al. έδειξαν πως GLS μεγαλύτερο από -11,28% είναι δυσμενής προγνωστικός δείκτης μακροπρόθεσμης θνησιμότητας (185).

Σε μια μικρή μελέτη των Aikawa et al. (186) οι ασθενείς με οξεία TCM είχαν υψηλότερες εγγενείς τιμές T1, T2 και ECV από τους μάρτυρες, ενώ και οι τρεις παράμετροι παρέμειναν αυξημένες στους 3 μήνες παρακολούθησης. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν στη μελέτη των Dabir et al. (187) Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι τεχνικές χαρτογράφησης T1, T2 και ECV εμφανίζουν υψηλότερες τιμές τόσο στα οπτικά ανώμαλα όσο και στα φαινομενικά φυσιολογικά τμήματα στην TCM, υποδηλώνοντας σφαιρική μυοκαρδιακή βλάβη. Η χαρτογράφηση θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως δυναμικός δείκτης για την αξιολόγηση της εξέλιξης της νόσου, γεγονός που απαιτεί περαιτέρω έρευνα σε μεγαλύτερη ομάδα

2.6 Μυοκαρδιοπάθεια του μη συμπαγούς μυοκαρδίου (LVNC)

Η LVNC είναι μια σπάνια και μη ταξινομημένη μυοκαρδιοπάθεια που μπορεί να προκαλέσει καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες και εμβολικά επεισόδια στους ενήλικες. Η διάγνωση αυτής της μυοκαρδιοπάθειας μπορεί να βασιστεί σε μια ποικιλία κριτηρίων ηχοκαρδιογραφίας, CMR και απεικόνισης με αξονική τομογραφία (CT). (188)

Η CMR θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της LVNC και τον αποκλεισμό οποιασδήποτε άλλης συγγενούς καρδιακής ανωμαλίας. (189)

Οι Peterson et al. διαπίστωσαν ότι ένας λόγος NC/C >2,3 στη διαστολή διέκρινε την παθολογική NC, με τιμές ευαισθησίας, ειδικότητας, θετικής και αρνητικής πρόβλεψης 86%, 99%, 75% και 99% αντίστοιχα. (190) Οι Kawel και συν. ανέλυσαν τον λόγο NC/C σε 1000 συμμετέχοντες και διαπίστωσαν ότι ένας λόγος NC/C > 2,3 υπήρχε στο 43% των ασθενών που δεν είχαν καρδιακή νόσο. Αυτό υποδηλώνει ότι ο λόγος NC/C μόνο για τη διάγνωση της LVNC μπορεί να έχει χαμηλή ειδικότητα. Η μέτρηση του λόγου NC/C

διέφερε χρησιμοποιώντας διαφορετικά απεικονιστικά επίπεδα, υποδεικνύοντας ότι απαιτείται τυποποιημένη μέτρηση, ενώ φάνηκε πως δεν απαιτεί προσαρμογή σε δημογραφικές παραμέτρους. (191)

Μελέτες έχουν επίσης προσπαθήσει να βρουν ποσοτικά κριτήρια για τη διάγνωση της LVNC, αντί του προσδιορισμού μιας αναλογίας μεταξύ των στιβάδων του μυοκαρδίου. Οι Jacquier et al. υπολόγισαν τη συνολική NC-μάζα σε αναλογία προς τη συνολική LV-μάζα ασθενών με LVNC, DCM, HCM και υγιών. Μια NC-μάζα > 20% της συνολικής μάζας της LV βρέθηκε να είναι εξαιρετικά ευαίσθητη (93,7%) και εξαιρετικά ειδική (93,7%) για τη διάγνωση της LVNC. (192) Παρόμοια ποσοτικά κριτήρια περιλαμβάνουν εκείνο που προτάθηκε από τους Grothoff et al. το οποίο έδειξε ότι ένας δείκτης συνολικής NC-μάζας > 15 g/m² της συνολικής LV-μάζας με NC-μάζα > 25% της συνολικής LV-μάζας ήταν εξαιρετικά ειδικός και ευαίσθητος για τη διάγνωση της LVNC. Επιπροσθέτως, διαπιστώθηκε ότι η παρουσία NC-μυοκαρδίου στα τμήματα 4-6 του μυοκαρδίου με λόγο NC/C \geq 2:1 καθώς και ένας λόγος NC/C \geq 3:1 σε τουλάχιστον ένα από τα άλλα τμήματα (1-3, 7-16) ήταν επίσης ενδεικτικοί για LVNC με ευαισθησία και ειδικότητα έως και 100%. (193)

Οι Positano et al. εξέτασαν τις δυο παραπάνω διαγνωστικές μεθόδους και διαπίστωσαν ότι η μέθοδος Grothoff αποδίδει ακριβέστερα την έκταση του NC-μυοκαρδίου συγκριτικά με τη μέθοδο Jacquier - ωστόσο και οι δύο μέθοδοι αποδείχθηκε ότι έχουν επαρκή αναπαραγωγιμότητα. (194) Παρομοίως, οι Ivanov et al. ανέλυσαν τον επιπολασμό της LVNC σε 700 ασθενείς με βάση τα κριτήρια των Peterson, Stacy, Jacquier και Captur. Ο επιπολασμός βρέθηκε να είναι 39%, 23%, 25% και 3%, αντίστοιχα, χωρίς ωστόσο να παρατηρηθούν στατιστικές διαφορές μεταξύ των 4 εφαρμοζόμενων κριτηρίων όσον αφορά τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, το χρόνο μέχρι τον καρδιακό θάνατο, το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, την VT ή την VF ή τη νοσηλεία σε νοσοκομείο για HF σε παρακολούθηση 7 ετών. (195) Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση από τους Grigoratos et al. εξέτασε την προγνωστική αξία της LGE στην πρόβλεψη μείζονων καρδιαγγειακών επεισοδίων σε 574 ασθενείς με LVNC. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με LVNC χωρίς LGE είχαν καλύτερη πρόγνωση από εκείνους που έχουν LVNC με LGE. Όταν η LGE είναι αρνητική και η συνολική συστολική λειτουργία διατηρείται, δεν αναμένονται σκληρά καρδιακά επεισόδια. (196)

Συνολικά και στην LVNC η διαστρωμάτωση κινδύνου στην με τη χρήση CMR είναι ένας εξελισσόμενος τομέας έρευνας, με πολύ θετικά αποτελέσματα από τις μέχρι τώρα έρευνες.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 3 - Μεθοδολογία διεξαγωγής της εμπειρικής έρευνας

Η εργασία αυτή αποτελεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση των πολυάριθμων δημοσιευμένων ερευνών που μελέτησαν το ρόλο της CMR στην διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με NICM.

Έγινε διερεύνηση στη βάση δεδομένων PubMed και οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν περιλάμβαναν: CMR, NICM, DCM, HCM, RCM, ARVC, Takotsubo, non-compaction, Cardiomyopathy, Risk, Stratification.

Το flow chart της ανασκόπησης έχει ως εξής:

Συνολικά άρθρα που ανευρέθησαν (n=1032)

Άρθρα που αποκλείστηκαν λόγω διπλής εγγραφής κτλ. (n=835)

Άρθρα που χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία (n=197)

Κεφάλαιο 4 - Αποτελέσματα

Όπως φάνηκε παραπάνω, η CMR παρέχει πλήθος τεχνικών που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στη διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με NICM. Πολλές μελέτες έδειξαν θετικά αποτελέσματα χρησιμοποιώντας τόσο το LGE όσο και το CMR-Strain ή το ECV.

Σε αυτό το σημείο ωστόσο θα πρέπει να αναφερθεί πως οι παραπάνω μελέτες σχετικά με τη NICM είναι ως επί το πλείστον μονοκεντρικές μελέτες παρατήρησης με μικρό μέγεθος δείγματος και στερούνται ενιαίων καταληκτικών σημείων. Λόγω του συνολικά μικρού αριθμού συμβάντων, χρησιμοποιούνται συχνά σύνθετα καταληκτικά σημεία, τα οποία δεν είναι εύκολα συγκρίσιμα.

Επιπλέον η NICM αντιπροσωπεύει μια ετερογενή οντότητα που συμπεριλαμβάνει παθήσεις με πολύ διαφορετικά χαρακτηριστικά και εξ ορισμού πολύ διαφορετικό κίνδυνο για SCD. Το γεγονός ότι πολλές μελέτες συμπεριλαμβάνουν ασθενείς με διαφορετικούς τύπους NICM ενδεχομένως θολώνει τα αποτελέσματα.

Μια αξιόπιστη διαστρωμάτωση κινδύνου απαιτεί επομένως έρευνες σε μεγαλύτερο δείγμα για κάθε υποκατηγορία NICM ξεχωριστά.

Κεφάλαιο 5 - Συμπεράσματα-Μελλοντικές προοπτικές

Προς το παρόν λείπουν από τις έρευνες που εξετάζουν το ρόλο της CMR στη διαστρωμάτωση του κινδύνου για SCD οι μεγαλύτερες προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες.

Μια τέτοια μελέτη είναι η ακόμη εν εξελίξει μελέτη CMR-Guide (NCT01918215) (197), η οποία περιλαμβάνει ασθενείς τόσο με ICM όσο και με NICM με ήπια έως μέτρια μειωμένο LVEF και παρουσία LGE, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε τοποθέτηση ILR (implantable loop recorder) ή σε πρωτογενή εμφύτευση ICD. Όλοι οι ασθενείς λαμβάνουν βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία HF και παρακολουθούνται για 4 έτη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ορίζεται ως ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση SCD ή αιμοδυναμικά σημαντικής VA (VF ή VT). Τα αποτελέσματα αναμένονται το 2024. Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια μείωση της LVEF, μια στρατηγική καθοδηγούμενη με CMR για εμφύτευση ICD με βάση την παρουσία LGE είναι ανώτερη από την τρέχουσα συνήθη θεραπεία.

Συνολικά, για να καλυφθούν τα σημερινά κενά γνώσης θα πρέπει οι μελλοντικές μελέτες να επικεντρωθούν μόνο σε ασθενείς με NIDCM και να αξιολογήσουν τους ασθενείς ανεξάρτητα από το LVEF. Τέτοιες μελέτες θα πρέπει να αξιολογήσουν αφενός κατά πόσον η LGE καθώς και οι υπόλοιπες CMR-παράμετροι μπορούν να συμβάλλουν στη διάκριση των ασθενών που έχουν μεν ένδειξη ICD για πρωτογενή πρόληψη σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, αλλά ενδέχεται να μην επωφεληθούν από άποψη επιβίωσης. Αφετέρου, οι μελέτες θα πρέπει να εντοπίζουν ασθενείς χωρίς ένδειξη ICD βάσει των τρεχουσών κατευθυντήριων οδηγιών, οι οποίοι όμως διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για SCD και οι οποίοι θα μπορούσαν επομένως να ωφεληθούν από την εμφύτευση ICD.

Συντομεύσεις:

ACCF: Αμερικάνικο Κολλέγιο Καρδιολογίας
aborted SCD: αποτραπής αιφνίδιος καρδιακός θάνατος
AHA: Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία
AMI: οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
ARVC: αρρυθμιογόνος μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας
CAD: στεφανιαία νόσος
CMR: μαγνητική τομογραφία καρδιάς
CMR-FT: CMR- Feature tracking
CT: αξονική τομογραφία
DCM: διατατική μυοκαρδιοπάθεια
EAM : ηλεκτροανατομικοί χάρτες
ECV: κλάσμα εξωκυτταρικού όγκου
ESC: Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία
GBCA: σκιαγραφικός παράγοντας με βάση το γαδολίνιο
GCS: ολική περιφερική παραμόρφωση
GLS: ολική επιμήκης παραμόρφωση
GRS: ολική ακτινική παραμόρφωση
HCM: υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια
HF: καρδιακή ανεπάρκεια
HR: Hazard Ratio
ICD: εμφυτεύσιμος καρδιομετατροπέας-απινιδωτής
ICM: ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια
ILR: implantable loop recorder
LA: αριστερός κόλπος
LAS: παραμόρφωση του μακρού άξονα
LGE: όψιμη ενίσχυση με γαδολίνιο
LV: αριστερή κοιλία
LVEDD: τελικός διαστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας
LVEF: κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας
LV-GLS: διαμήκης παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας

LVH: υπερτροφία της αριστερής κοιλίας
LVNC: μυοκαρδιοπάθεια μη συμπαγούς μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας
LVOT: χώρος εξόδου της αριστερής κοιλίας
MACE: major adverse cardiac event
MOLLI: Modified Look-Locker Inversion recovery
NC: μη συμπαγές μυοκάρδιο
NC/C: λόγος μη συμπαγούς προς συμπαγές μυοκάρδιο
NICM : μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια
NIDCM: μη ισχαιμική διατακτική μυοκαρδιοπάθεια
nsVT: μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία
NYHA: New York Heart Association
PSI: pixel signal intensity
RCM: περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια
RV: δεξιά κοιλία
RVEF: κλάσμα εξώθησης της δεξιάς κοιλίας
RWMA: ανωμαλίες της κίνησης του τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας
SCD: αιφνίδιος καρδιακός θάνατος
TCM: μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo
TFC: κριτήρια της Ομάδας Εργασίας
TWA: εναλλαγή κυμάτων T
VA: κοιλιακή αρρυθμία
VF: κοιλιακή μαρμαρυγή
VT: κοιλιακή ταχυκαρδία

6. Βιβλιογραφία

1. Perry Elliott, Bert Andersson, Eloisa Arbustini, Zofia Bilinska, Franco Cecchi, Philippe Charron, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases, *European Heart Journal*, Volume 29, Issue 2, January 2008, Pages 270–276
2. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O’Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies, *Circulation*, 1996, vol. 93 (pg. 841-842)
3. Goodwin JF. The frontiers of cardiomyopathy, *Br Heart J*, 1982, vol. 48 (pg. 1-18)
4. Abelmann WH. Classification and natural history of primary myocardial disease, *Prog Cardiovasc Dis*, 1984, vol. 27 (pg. 73-94)
5. Report of the WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies, *Br Heart J*, 1980, vol. 44 (pg. 672-673)
6. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines, *Eur Heart J*, 2003, vol. 24 (pg. 1965-1991)
7. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy, *Lancet*, 2004, vol. 363 (pg. 1881-1891)
8. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2010;375:752–762.
9. Zipes DP, Wellens HJ (1998) Sudden cardiac death. *Circulation* 98(21):2334–2351
10. Tamburro P, Wilber D (1992) Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 124(4):1035–1045
11. Ezekowitz JA, Rowe BH, Dryden DM, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, et al. Systematic review: implantable cardioverter defibrillators for adults with left ventricular systolic dysfunction. *Ann Intern Med*. 2007;147:251–262.
12. Levy WC, Lee KL, Hellkamp AS, Poole JE, Mozaffarian D, Linker DT, et al. Maximizing survival benefit with primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy in a heart failure population. *Circulation*. 2009;120:835–842.
13. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, et al. DANISH Investigators. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016 Sep 29;375(13):1221-30
14. Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1879–1889
15. L. Horowitz, M. Josephson, A. Harken Epicardial and endocardial activation during sustained ventricular tachycardia in man *Circulation*, 61 (1980), pp. 1227-1238
16. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, et al. Late Gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2017;5:28–38
17. Di Marco A, Brown PF, Bradley J, Nucifora G, Claver E, de Frutos F, et al. Improved risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:2890–905
18. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Kelle S, et al. T1-mapping and outcome in nonischemic cardiomyopathy: all-cause mortality and heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:40–50

19. Youn J-C, Hong YJ, Lee H-J, Han K, Shim CY, Hong G-R, et al. Contrast-enhanced T1 mapping-based extracellular volume fraction independently predicts clinical outcome in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy: a prospective cohort study. *Eur Radiol* 2017;27:3924–33
20. Kiaos A, Antonakaki D, Bazmpani MA, Karvounis C, Rimoldi O, Karamitsos TD. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance T1 mapping techniques in non-ischemic dilated cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2020;312:110–6
21. Vita T, Gräni C, Abbasi SA, Neilan TG, Rowin E, Kaneko K, et al. Comparing CMR mapping methods and myocardial patterns toward heart failure outcomes in nonischemic dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1659–69
22. Andrea Di Marco, Pamela F Brown, Joshua Bradley, Gaetano Nucifora, Ignasi Anguera, Christopher A Miller, et al. Extracellular volume fraction improves risk-stratification for ventricular arrhythmias and sudden death in non-ischaemic cardiomyopathy, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 2022;, jeac142
23. Romano S, Judd RM, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Heitner JF, et al. Feature-tracking global longitudinal strain predicts death in a multicenter population of patients with ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy incremental to ejection fraction and Late Gadolinium enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1419–29
24. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020; 22: 17
25. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999; 100: 1992–2002
26. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001; 218: 215–223
27. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Danik SB et al. CMR quantification of myocardial scar provides additive prognostic information in nonischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 944–954
28. Bojer AS, Sorensen MH, Vejlstrop N et al. Distinct non-ischemic myocardial late gadolinium enhancement lesions in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 184
29. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2009; 119: 1758–1567
30. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: The decaaf study. *JAMA* 2014; 311: 498–506
31. Dickfeld T, Kato R, Zviman M et al. Characterization of radiofrequency ablation lesions with gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 370–378
32. Akoum N, Wilber D, Hindricks G et al. MRI assessment of ablation-induced scarring in atrial fibrillation: Analysis from the decaaf study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015; 26: 473–480
33. Holtackers RJ, Emrich T, Botnar RM, Kooi ME, Wildberger JE, Kreitner KF. Late Gadolinium Enhancement Cardiac Magnetic Resonance Imaging: From Basic Concepts to Emerging Methods. *Rofo*. 2022 May;194(5):491-504
34. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM et al. Assessment of myocardial viability by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2002; 23:602–619
35. Mahrholdt H., Wagner A., Judd R.M., Sechtem U., Kim R.J. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur. Heart J*. 2005;26:1461–1474
36. Kuruvilla S., Adenaw N., Katwal Arabindra B., Lipinski Michael J., Kramer Christopher M., Salerno M. Late Gadolinium Enhancement on Cardiac Magnetic

- Resonance Predicts Adverse Cardiovascular Outcomes in Nonischemic Cardiomyopathy. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2014;7:250–258
37. Disertori M., Rigoni M., Pace N., Casolo G., Masè M., Gonzini L., et al. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2016;9:1046–1055
 38. Halliday BP, Gulati A, Ali A, Guha K, Newsome S, Arzanauskaite M, et al. Association Between Midwall Late Gadolinium Enhancement and Sudden Cardiac Death in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Mild and Moderate Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circulation*. 2017 May 30;135(22):2106–2115
 39. Becker M.A.J., Cornel J.H., van de Ven P.M., van Rossum A.C., Allaart C.P., Germans T. The Prognostic Value of Late Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: A Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2018;11:1274–1284
 40. Assomull R.G., Prasad S.K., Lyne J., Smith G., Burman E.D., Khan M., Sheppard M.N., et al. Cardiovascular Magnetic Resonance, Fibrosis, and Prognosis in Dilated Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006;48:1977–1985
 41. Masci P.G., Doulaptsis C., Bertella E., Del Torto A., Symons R., Pontone G., et al. Incremental prognostic value of myocardial fibrosis in patients with non-ischemic cardiomyopathy without congestive heart failure. *Circ. Heart Fail*. 2014;7:448–456
 42. Wu K.C., Weiss R.G., Thiemann D.R., Kitagawa K., Schmidt A., Dalal D., et al. Late Gadolinium Enhancement by Cardiovascular Magnetic Resonance Heralds an Adverse Prognosis in Nonischemic Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008;51:2414–2421
 43. Buss S.J., Breuninger K., Lehrke S., Voss A., Galuschky C., Lossnitzer D., et al. Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015;16:307–315
 44. Gulati A., Jabbour A., Ismail T.F., Guha K., Khwaja J., Raza S., et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*. 2013;309:896–908
 45. Halliday B.P., Baksi A.J., Gulati A., Ali A., Newsome S., Izgi C., et al. Outcome in Dilated Cardiomyopathy Related to the Extent, Location, and Pattern of Late Gadolinium Enhancement. *JACC: Cardiovasc. Imaging*. 2019;12:1645–1655
 46. Lehrke S., Lossnitzer D., Schöb M., Steen H., Merten C., Kemmling H., et al. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: Prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2011;97:727
 47. Leyva F., Taylor R.J., Foley P.W.X., Umar F., Mulligan L.J., Patel K., et al. Left Ventricular Midwall Fibrosis as a Predictor of Mortality and Morbidity After Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012;60:1659–1667
 48. Chimura M., Kiuchi K., Okajima K., Shimane A., Sawada T., Onishi T., et al. Distribution of Ventricular Fibrosis Associated With Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2015;26:1239–1246
 49. Nabeta T., Inomata T., Iida Y., Ikeda Y., Iwamoto M., Ishii S., et al. Baseline cardiac magnetic resonance imaging versus baseline endomyocardial biopsy for the prediction of left ventricular reverse remodeling and prognosis in response to therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart Vessel*. 2014;29:784–792
 50. Piers S.R.D., Everaerts K., van der Geest R.J., Hazebroek M.R., Siebelink H.-M., Pison L.A.F.G., et al. Myocardial scar predicts monomorphic ventricular tachycardia but not polymorphic ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2015;12:2106–2114
 51. Yamada T., Hirashiki A., Okumura T., Adachi S., Shimazu S., Shimizu S., et al. Prognostic Impact of Combined Late Gadolinium Enhancement on Cardiovascular

- Magnetic Resonance and Peak Oxygen Consumption in Ambulatory Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J. Card. Fail.* 2014;20:825–832
52. Perazzolo Marra M., De Lazzari M., Zorzi A., Migliore F., Zilio F., Calore C., et al. Impact of the presence and amount of myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance on arrhythmic outcome and sudden cardiac death in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2014;11:856–863
 53. Aljaroudi W.A., Flamm S.D., Saliba W., Wilkoff B.L., Kwon D. Role of CMR imaging in risk stratification for sudden cardiac death. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2013;6:392–406
 54. Klem I., Weinsaft J.W., Bahnson T.D., Hegland D., Kim H.W., Hayes B., et al. Assessment of myocardial scarring improves risk stratification in patients evaluated for cardiac defibrillator implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;60:408–420
 55. Gao P., Yee R., Gula L., Krahn A.D., Skanes A., Leong-Sit P., et al. Prediction of arrhythmic events in ischemic and dilated cardiomyopathy patients referred for implantable cardiac defibrillator: Evaluation of multiple scar quantification measures for late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2012;5:448–456
 56. Wu K.C., Gerstenblith G., Guallar E., Marine J.E., Dalal D., Cheng A., et al. Combined cardiac magnetic resonance imaging and C-reactive protein levels identify a cohort at low risk for defibrillator firings and death. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2012;5:178–186
 57. Nazarian S., Bluemke D.A., Lardo A.C., Zviman M.M., Watkins S.P., Dickfeld T.L., et al. Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. *Circulation.* 2005;112:2821–2825.
 58. Iles L., Pfluger H., Lefkovits L., Butler M.J., Kistler P.M., Kaye D.M., et al. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57:821–828.
 59. Neilan T.G., Farhad H., Mayrhofer T., Shah R.V., Dodson J.A., Abbasi S.A., et al. Late gadolinium enhancement among survivors of sudden cardiac arrest. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2015;8:414–423.
 60. Klem I., Klein M., Khan M., Yang Eric Y., Nabi F., Ivanov A., et al. The Relationship of LVEF and Myocardial Scar to Long-Term Mortality Risk and Mode of Death in Patients with Non-Ischemic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2021;143:1343–1358.
 61. Gutman S.J., Costello B.T., Papapostolou S., Voskoboinik A., Iles L., Ja J., et al. Reduction in mortality from implantable cardioverter-defibrillators in non-ischaemic cardiomyopathy patients is dependent on the presence of left ventricular scar. *Eur. Heart J.* 2019;40:542–550.
 62. Andreu D., Penela D., Acosta J., Fernández-Armenta J., Perea R.J., Soto-Iglesias D., et al. Cardiac magnetic resonance-aided scar dechanneling: Influence on acute and long-term outcomes. *Heart Rhythm.* 2017;14:1121–1128.
 63. Andreu D., Ortiz-Pérez J.T., Boussy T., Fernández-Armenta J., de Caralt T.M., Perea R.J., et al. Usefulness of contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in identifying the ventricular arrhythmia substrate and the approach needed for ablation. *Eur. Heart J.* 2014;35:1316–1326.
 64. Roes S.D., Borleffs C.J.W., van der Geest R.J., Westenbergh J.J.M., Marsan N.A., Kaandorp T.A.M., et al. Infarct Tissue Heterogeneity Assessed With Contrast-Enhanced MRI Predicts Spontaneous Ventricular Arrhythmia in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Implantable Cardioverter-Defibrillator. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2009;2:183–190.
 65. Schmidt A., Azevedo C.F., Cheng A., Gupta S.N., Bluemke D.A., Foo T.K., et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2007;115:2006–2014.
 66. Yan A.T., Shayne A.J., Brown K.A., Gupta S.N., Chan C.W., Luu T.M., et al. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation.* 2006;114:32–39.

67. van der Bijl P., Podlesnikar T., Bax J.J., Delgado V. Sudden Cardiac Death Risk Prediction: The Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)* 2018;71:961–970
68. Yokokawa M., Tada H., Koyama K., Ino T., Hiramatsu S., Kaseno K., et al. The Characteristics and Distribution of the Scar Tissue Predict Ventricular Tachycardia in Patients with Advanced Heart Failure. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2009;32:314–322
69. Dawson D.K., Hawlisch K., Prescott G., Roussin I., Di Pietro E., Deac M., et al. Prognostic role of CMR in patients presenting with ventricular arrhythmias. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2013;6:335–344
70. Müller K.A.L., Müller I., Kramer U., Kandolf R., Gawaz M., Bauer A., et al. Prognostic Value of Contrast-enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Newly Diagnosed Non-Ischemic Cardiomyopathy: Cohort Study. *PLoS ONE.* 2013;8:e57077
71. Almehmadi F., Joncas S.X., Nevis I., Zahrani M., Bokhari M., Stirrat J., et al. Prevalence of myocardial fibrosis patterns in patients with systolic dysfunction: Prognostic significance for the prediction of sudden cardiac arrest or appropriate implantable cardiac defibrillator therapy. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2014;7:593–600
72. Shin D.G., Lee H.-J., Park J., Uhm J.-S., Pak H.-N., Lee M.-H., et al. Pattern of late gadolinium enhancement predicts arrhythmic events in patients with non-ischemic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2016;222:9–15
73. Mikami Y., Cornhill A., Heydari B., Joncas S.X., Almehmadi F., Zahrani M., et al. Objective criteria for septal fibrosis in non-ischemic dilated cardiomyopathy: Validation for the prediction of future cardiovascular events. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2016;18:82
74. Piers S.R., Tao Q., van Huls van Taxis C.F., Schalij M.J., van der Geest R.J., Zeppenfeld K. Contrast-enhanced MRI-derived scar patterns and associated ventricular tachycardias in nonischemic cardiomyopathy: Implications for the ablation strategy. *Circ. Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:875–883
75. Schuleri K.H., Centola M., George R.T., Amado L.C., Evers K.S., Kitagawa K., et al. Characterization of peri-infarct zone heterogeneity by contrast-enhanced multidetector computed tomography: A comparison with magnetic resonance imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53:1699–1707
76. Pöyhönen P., Kivistö S., Holmström M., Hänninen H. Quantifying late gadolinium enhancement on CMR provides additional prognostic information in early risk-stratification of nonischemic cardiomyopathy: A cohort study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2014;14:110
77. Tachi M., Amano Y., Inui K., Takeda M., Yamada F., Asai K., et al. Relationship of postcontrast myocardial T1 value and delayed enhancement to reduced cardiac function and serious arrhythmia in dilated cardiomyopathy with left ventricular ejection fraction less than 35% *Acta Radiol.* 2015;57:430–436
78. Look DC, Locker DR. Time saving in measurement of NMR and EPR relaxation times. *Rev Sci Instrum.* 1970;41:250–1.
79. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med.* 2004;52:141–6
80. Haaf, P., Garg, P., Messroghli, D.R. et al. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson* 18, 89 (2017)
81. Kawel N, Nacif M, Zavodni A, Jones J, Liu S, Sibley CT, et al. T1 mapping of the myocardium: intra-individual assessment of the effect of field strength, cardiac cycle and variation by myocardial region. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:27
82. Parsai C, O'Hanlon R, Prasad SK, Mohiaddin RH. Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic cardiomyopathies. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012 Aug 2;14(1):54. doi: 10.1186/1532-429X-14-54. PMID: 22857649; PMCID: PMC3436728.
83. Gottbrecht M, Kramer CM, Salerno M. Native T1 and Extracellular Volume Measurements by Cardiac MRI in Healthy Adults: A Meta-Analysis. *Radiology.* 2019 Feb;290(2):317-326

84. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, et al. 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.* 2013;15:92
85. Sibley CT, Noureldin RA, Gai N, Nacif MS, Liu S, Turkbey EB, et al. T1 mapping in cardiomyopathy at cardiac MR: comparison with endomyocardial biopsy. *Radiology.* 2012;265:724–32
86. Nakamori S., Bui A.H., Jang J., El-Rewaify H.A., Kato S., Ngo L.H., et al. Increased myocardial native T1 relaxation time in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy with complex ventricular arrhythmia. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2018;47:779–786
87. Brooks A., Schinde V., Bateman A., Gallagher P. Interstitial fibrosis in the dilated non-ischaemic myocardium. *Heart.* 2003;89:1255–1256
88. Dass S., Suttie Joseph J., Piechnik Stefan K., Ferreira Vanessa M., Holloway Cameron J., Banerjee R., et al. Myocardial Tissue Characterization Using Magnetic Resonance Noncontrast T1 Mapping in Hypertrophic and Dilated Cardiomyopathy. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2012;5:726–733
89. Hong Y.J., Park C.H., Kim Y.J., Hur J., Lee H.-J., Hong S.R., et al. Extracellular volume fraction in dilated cardiomyopathy patients without obvious late gadolinium enhancement: Comparison with healthy control subjects. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2015;31:115–122
90. aus dem Siepen F., Buss S.J., Messroghli D., Andre F., Lossnitzer D., Seitz S., et al. T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: Quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015;16:210–216
91. Schelbert E.B., Piehler K.M., Zareba K.M., Moon J.C., Ugander M., Messroghli D.R., et al. Myocardial Fibrosis Quantified by Extracellular Volume Is Associated With Subsequent Hospitalization for Heart Failure, Death, or Both Across the Spectrum of Ejection Fraction and Heart Failure Stage. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4:e002613
92. Mascherbauer J., Marzluft B.A., Tufaro C., Pfaffenberger S., Graf A., Wexberg P., et al. Cardiac magnetic resonance postcontrast T1 time is associated with outcome in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2013;6:1056–1065
93. Duca F., Kammerlander Andreas A., Zotter-Tufaro C., Aschauer S., Schwaiger Marianne L., Marzluft Beatrice A., et al. Interstitial Fibrosis, Functional Status, and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2016;9:e005277
94. Barison A., Del Torto A., Chiappino S., Aquaro G.D., Todiere G., Vergaro G., et al. Prognostic significance of myocardial extracellular volume fraction in nonischemic dilated cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)* 2015;16:681–687
95. Chen Z., Sohal M., Voigt T., Sammut E., Tobon-Gomez C., Child N., et al. Myocardial tissue characterization by cardiac magnetic resonance imaging using T1 mapping predicts ventricular arrhythmia in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm.* 2015;12:792–801
96. Lee J.J., Liu S., Nacif M.S., Ugander M., Han J., Kawel N., et al. Myocardial T1 and extracellular volume fraction mapping at 3 tesla. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2011;13:1–10
97. Mewton N., Liu C.Y., Croisille P., Bluemke D., Lima J.A.C. Assessment of Myocardial Fibrosis With Cardiovascular Magnetic Resonance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57:891–903
98. Messroghli D.R., Moon J.C., Ferreira V.M., Grosse-Wortmann L., He T., Kellman P., et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI) *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2017;19:75
99. Amzulescu M.S., De Craene M., Langet H., Pasquet A., Vancraeynest D., Pouleur A.C., et al. Myocardial strain imaging: Review of general principles, validation, and sources of discrepancies. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2019;20:605–619

100. Scatteia A., Baritussio A., Bucciarelli-Ducci C. Strain imaging using cardiac magnetic resonance. *Heart Fail. Rev.* 2017;22:465–476
101. Ibrahim E-SH. Myocardial tagging by Cardiovascular Magnetic Resonance: evolution of techniques—pulse sequences, analysis algorithms, and applications. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2011;13(1):36
102. Jeung M-Y, Germain P, Croisille P, Ghannudi SE, Roy C, Gangi A. Myocardial Tagging with MR Imaging: Overview of Normal and Pathologic Findings. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2012;32(5):1381-98
103. Keil L, Chevalier C, Kirchhof P, Blankenberg S, Lund G, Müllerleile K, et al. CMR-Based Risk Stratification of Sudden Cardiac Death and Use of Implantable Cardioverter-Defibrillator in Non-Ischemic Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 1;22(13):7115
104. Taylor R.J., Umar F., Lin E.L.S., Ahmed A., Moody W.E., Mazur W., et al. Mechanical effects of left ventricular midwall fibrosis in non-ischemic cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Magn. Reson. Off. J. Soc. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2016;18:1–8
105. Xie M., Xie M., Tian F., Zhang L., Yang Y., Wang J., et al. Biventricular Myocardial Strain Correlates With Myocardial Fibrosis in Patients With End-stage Dilated Cardiomyopathy: A Study Using Three-dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Circulation.* 2019;140:A10671
106. Riffel J.H., Andre F., Maertens M., Rost F., Keller M.G., Giusca S., et al. Fast assessment of long axis strain with standard cardiovascular magnetic resonance: A validation study of a novel parameter with reference values. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2015;17:69
107. Riffel J.H., Keller M.G.P., Rost F., Arenja N., Andre F., aus dem Siepen F., et al. Left ventricular long axis strain: A new prognosticator in non-ischemic dilated cardiomyopathy? *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2016;18:36
108. Cittar M, Cipriani A, Merlo M, Vitrella G, Masè M, Carrer A, et al. Prognostic Significance of Feature-Tracking Right Ventricular Global Longitudinal Strain in Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Nov 30;8:765274
109. Reichel N. Myocardial strain: Still a long way to go. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2017;10:e007145
110. Wellens H.J., Schwartz P.J., Lindemans F.W., Buxton A.E., Goldberger J.J., Hohnloser, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: Current status and challenges for the future. *Eur. Heart J.* 2014;35:1642–1651
111. Li X., Fan X., Li S., Sun W., Shivkumar K., Zhao S., et al. A Novel Risk Stratification Score for Sudden Cardiac Death Prediction in Middle-Aged, Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Patients: The ESTIMATED Score. *Can. J. Cardiol.* 2020;36:1121–1129
112. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2018 Sep 25;138(13):e210-e271
113. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014 Oct 14;35(39):2733-79
114. O'Mahony C., Jichi F., Pavlou M., Monserrat L., Anastakis A., Rapezzi C., et al. A Novel Clinical Risk Prediction Model for Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM Risk-SCD) *Eur. Heart J.* 2014;35:2010–2020
115. Maron BJ, Casey SA, Chan RH, Garberich RF, Rowin EJ, Maron MS. Independent Assessment of the European Society of Cardiology Sudden Death Risk Model for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2015 Sep 1;116(5):757-64
116. Desai MY, Smedira NG, Dhillon A, Masri A, Wazni O, Kanj M, et al. Prediction of sudden death risk in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Potential for refinement of current criteria. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Aug;156(2):750-759.e3

117. Gersh B, Maron B, Bonow R, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Dec, 58 (25) e212–e260
118. Freitas P., Ferreira A.M., Arteaga-Fernández E., de Oliveira Antunes M., Mesquita J., Abecasis J., et al. The Amount of Late Gadolinium Enhancement Outperforms Current Guideline-Recommended Criteria in the Identification of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy at Risk of Sudden Cardiac Death. *J. Cardiovasc. Magn. Reson*. 2019
119. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2020;Nov 20
120. Chan RH, Maron BJ, Olivotto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T. et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2014;130:484–95.
121. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 7;56(11):875-87
122. Mentias A, Raeisi-Giglou P, Smedira NG, Feng K, Sato K, Wazni O. et al. Late gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy and preserved systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:857–70
123. Weng Z, Yao J, Chan RH, He J, Yang X, Zhou Y, et al. Prognostic Value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;9(12):1392-1402.
124. Neubauer S, Kolm P, Ho CY, Kwong RY, Desai MY, Dolman SF. et al. Distinct subgroups in hypertrophic cardiomyopathy in the NHLBI HCM Registry. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2333–45.
125. Tower-Rader A., Kramer C.M., Neubauer S., Nagueh S.F., Desai M.Y. Multimodality Imaging in Hypertrophic Cardiomyopathy for Risk Stratification. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2020;13
126. O’Hanlon R., Grasso A., Roughton M., Moon J.C., Clark S., Wage R., et al. Prognostic Significance of Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010;56:867–874
127. Adabag A.S., Maron B.J., Appelbaum E., Harrigan C.J., Buros J.L., Gibson C.M., et al. Occurrence and Frequency of Arrhythmias in Hypertrophic Cardiomyopathy in Relation to Delayed Enhancement on Cardiovascular Magnetic Resonance. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008;51:1369–1374
128. Prinz C., Schwarz M., Ilic I., Laser K.T., Lehmann R., Prinz E.M., et al. Myocardial Fibrosis Severity on Cardiac Magnetic Resonance Imaging Predicts Sustained Arrhythmic Events in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Can. J. Cardiol*. 2013;29:358–363
129. Rubinshtein R., Glockner J.F., Ommen S.R., Araoz P.A., Ackerman M.J., Sorajja P., et al. Characteristics and Clinical Significance of Late Gadolinium Enhancement by Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ. Heart Fail*. 2010;3:51–58
130. Maron M.S., Rowin E.J., Maron B.J. How to Image Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2017;10
131. Greulich S, Seitz A, Herter D, Günther F, Probst S, Bekerredjian R, et al. Long-term risk of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: a cardiac magnetic resonance outcome study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021 Jun 22;22(7):732-741
132. Gommans D.H.F., Cramer G.E., Bakker J., Dieker H.J., Michels M., Fouraux M.A., et al. High T2-Weighted Signal Intensity for Risk Prediction of Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2018;34:113–120
133. Swoboda PP, McDiarmid AK, Erhayiem B et al (2016) Assessing myocardial extracellular volume by T1 mapping to distinguish hypertrophic cardiomyopathy from athlete’s heart. *J Am Coll Cardiol*

134. Avanesov M., Münch J., Weinrich J., Well L., Säring D., Stehning C., et al. Prediction of the Estimated 5-Year Risk of Sudden Cardiac Death and Syncope or Non-Sustained Ventricular Tachycardia in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy Using Late Gadolinium Enhancement and Extracellular Volume CMR. *Eur. Radiol.* 2017;27:5136–5145
135. Hinojar R., Fernández-Golfín C., González-Gómez A., Rincón L.M., Plaza-Martin M., Casas E., et al. Prognostic Implications of Global Myocardial Mechanics in Hypertrophic Cardiomyopathy by Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking. Relations to Left Ventricular Hypertrophy and Fibrosis. *Int. J. Cardiol.* 2017;249:467–472
136. Cavus E., Muellerleile K., Schellert S., Schneider J., Tahir E., Chevalier C., et al. CMR Feature Tracking Strain Patterns and Their Association with Circulating Cardiac Biomarkers in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Clin. Res. Cardiol.* 2021
137. Ammash N. M., Seward J. B., Bailey K. R., Edwards W. D., Tajik A. J. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation.* 2000;101(21):2490–2496
138. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of restrictive and infiltrative cardiomyopathies: part 1 of a 2-part series. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1130–1148
139. Rammos A, Meladinis V, Vovas G, Patsouras D. Restrictive Cardiomyopathies: The Importance of Noninvasive Cardiac Imaging Modalities in Diagnosis and Treatment-A Systematic Review. *Radiol Res Pract.* 2017;2017:2874902
140. Galea N, Polizzi G, Gatti M, Cundari G, Figuera M, Faletti R. Cardiovascular magnetic resonance (CMR) in restrictive cardiomyopathies. *Radiol Med.* 2020 Nov;125(11):1072-1086
141. Fontana M, White SK, Banypersad SM, et al. Comparison of T1 mapping techniques for ECV quantification. Histological validation and reproducibility of ShMOLLI versus multibreath-hold T1 quantification equilibrium contrast CMR. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:88.
142. Stojanovska J, Topaloglu N, Fujikura K, Khazai B, Ibrahim ES, Tsodikov A, et al. Decreased Left Atrial Reservoir Strain Is Associated with Adverse Outcomes in Restrictive Cardiomyopathy. *J Clin Med.* 2022 Jul 15;11(14):4116
143. Sayed R.H., Rogers D., Khan F., Wechalekar A.D., Lachmann H.J., Fontana M., et al. A Study of Implanted Cardiac Rhythm Recorders in Advanced Cardiac AL Amyloidosis. *Eur. Heart J.* 2015;36:1098–1105
144. Seferović P.M., Polovina M., Bauersachs J., Arad M., Gal T.B., Lund L.H., et al. Heart failure in cardiomyopathies: A position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2019;21:553–576
145. Kwong RY, Heydari B, Abbasi S, Steel K, Al-Mallah M, Wu H, et al. Characterization of Cardiac Amyloidosis by Atrial Late Gadolinium Enhancement Using Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Correlation With Left Atrial Conduit and Contractile Function. *Am J Cardiol.* 2015 Aug 15;116(4):622-9: PMC4769620.
146. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Sep 20;68(12):1323-41
147. Fontana M., Pica S., Reant P., Abdel-Gadir A., Treibel T.A., Banypersad S.M., et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation.* 2015;132:1570–1579
148. Lin L., Li X., Feng J., Shen K.N., Tian Z., Sun J., et al. The Prognostic Value of T1 Mapping and Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients with Light Chain Amyloidosis. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2018;20
149. Boynton S.J., Geske J.B., Dispenzieri A., Syed I.S., Hanson T.J., Grogan M., et al. LGE Provides Incremental Prognostic Information Over Serum Biomarkers in AL Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2016;9:680–686
150. Banypersad S.M., Fontana M., Maestrini V., Sado D.M., Captur G., Petrie A., et al. T1 Mapping and Survival in Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Eur. Heart J.* 2015;36:244–251

151. Wan K., Sun J., Yang D., Liu H., Wang J., Cheng W., et al. Left Ventricular Myocardial Deformation on Cine MR Images: Relationship to Severity of Disease and Prognosis in Light-Chain Amyloidosis. *Radiology*. 2018;288:73–80
152. Greulich S., Deluigi C. C., Gloekler S., et al. CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(4):501–511
153. Crawford T., Mueller G., Sarsam S., et al. Magnetic resonance imaging for identifying patients with cardiac sarcoidosis and preserved or mildly reduced left ventricular function at risk of ventricular arrhythmias. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7(6):1109–1115
154. Ise T., Hasegawa T., Morita Y., et al. Extensive late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance predicts adverse outcomes and lack of improvement in LV function after steroid therapy in cardiac sarcoidosis. *Heart*. 2014;100(15):1165–1172
155. Anderson L. J., Holden S., Davis B., et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *European Heart Journal*. 2001;22(23):2171–2179.
156. Kirk P., Roughton M., Porter J. B., et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in Thalassemia Major. *Circulation*. 2009;120(20):1961–1968
157. Hanneman K, Karur GR, Wasim S, Wald RM, Iwanochko RM, Morel CF. Left Ventricular Hypertrophy and Late Gadolinium Enhancement at Cardiac MRI Are Associated with Adverse Cardiac Events in Fabry Disease. *Radiology*. 2020 Jan;294(1):42-49
158. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65:384–398.
159. Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossi L, Pennelli N. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med*. 1990;89:588–96.
160. Dalal D, Nasir K, Bomma C, Prakasa K, Tandri H, Piccini J, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia a United States experience. *Circulation*. 2005;112:3823–32.
161. Murray B. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): a review of molecular and clinical literature. *J Genet Couns*. 2012;21:494–504.
162. Cox MG, van der Zwaag PA, van der Werf C, van der Smagt JJ, Noorman M, Bhuiyan ZA, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: pathogenic desmosome mutations in index-patients predict outcome of family screening. *Circulation*. 2011;123:2690–700.
163. Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sen-Chowdhry S, Ebrahim HY, Evans A, et al. Clinical expression of plakophilin-2 mutations in familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;113:356–64.
164. Basso C, Corrado D, Thiene G. Cardiovascular causes of sudden death in young individuals including athletes. *Cardiol Rev*. 1999;7:127–35.
165. Boxt LM. Radiology of the right ventricle. *Radiol Clin North Am*. 1999;37:379–400.
166. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010 Apr 6;121(13):1533-41
167. Galea N, Carbone I, Cannata D, Cannavale G, Conti B, Galea R, et al. Right ventricular cardiovascular magnetic resonance imaging: normal anatomy and spectrum of pathological findings. *Insights Imaging*. 2013;4:213–23.
168. Pennell D, Casolo G. Right ventricular arrhythmia: emergence of magnetic resonance imaging as an investigative tool. *Eur Heart J*. 1997;18:1843–5
169. Liu, T., Pursnani, A., Sharma, U.C. et al. Effect of the 2010 task force criteria on reclassification of cardiovascular magnetic resonance criteria for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 16, 47 (2014).
170. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari M, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020 Nov 15;319:106-114.

171. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer RN, Marchlinski FE, Anastasakis A, et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation*. 2015 Aug 4;132(5):441-53
172. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2019;40:1850–1858.
173. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, Raimondi F, Bianco F, Botto N, et al. Prognostic Value of Magnetic Resonance Phenotype in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 9;75(22):2753-2765
174. Liu Y, Yu J, Liu J, Wu B, Cui Q, Shen W, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2021; 76:628.e9–628.e15
175. M Bourfiss, N H J Prakken, C A James, R N Planken, S M Boekholdt, D Ahmetagic, et al. Prognostic value of strain by feature-tracking cardiac magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 24, Issue 1, January 2023, Pages 98–107,
176. Georgiopoulou G, Zampieri M, Molaro S, Chaloupka A, Aimo A, Barra B, et al. Cardiac magnetic resonance in patients with ARVC and family members: the potential role of native T1 mapping. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021 Jun;37(6):2037-2047
177. Aquaro GD, Pingitore A, Di Bella G, Piaggi P, Gaeta R, Grigoratos C, et al. Prognostic role of cardiac magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2018; 122:1745-1753
178. Deac M, Alpendurada F, Fanaie F, Vimal R, Carpenter JP, Dawson A, et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2013; 168:3514-3521
179. Malik N, Mukherjee M, Wu KC, Zimmerman SL, Zhan J, Calkins H, et al. Multimodality Imaging in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2022 Feb;15(2):e013725
180. Ghadri J, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part i): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *European Heart Journal*. 2018; 39: 2032–2046.
181. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2004;141:858–65.
182. Fernández-Pérez GC, Aguilar-Arjona JA, de la Fuente GT, Samartín M, Ghioldi A, Arias JC, et al.. Takotsubo cardiomyopathy: assessment with cardiac MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195: W139–45
183. Nakamori S, Matsuoka K, Onishi K, Kurita T, Ichikawa Y, Nakajima H, et al.. Prevalence and signal characteristics of late gadolinium enhancement on contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2012; 76: 914–21
184. Rolf A, Nef HM, Möllmann H, Troidl C, Voss S, Conradi G, et al.. Immunohistological basis of the late gadolinium enhancement phenomenon in takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009; 30: 1635–42
185. Stiermaier T, Lange T, Chiribiri A, Möller C, Graf T, Villnow C, et al.. Left ventricular myocardial deformation in takotsubo syndrome: a cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking study. *Eur Radiol* 2018; 28: 5160–70
186. Aikawa Y, Noguchi T, Morita Y, Tateishi E, Kono A, Miura H, et al. Clinical impact of native T1 mapping for detecting myocardial impairment in takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Oct 1;20(10):1147-1155
187. Dabir D, Luetkens J, Kuetting DLR, Feisst A, Isaak A, Schild HH, et al. Cardiac magnetic resonance including parametric mapping in acute Takotsubo syndrome: Preliminary findings. *Eur J Radiol*. 2019 Apr;113:217-224
188. Srivastava, S., Yavari, M., Al-abcha, A. et al. Ventricular non-compaction review. *Heart Fail Rev* 27, 1063–1076

189. Finsterer J, Stöllberger C (2012) Apical noncompaction in metabolic myopathy may be missed on echocardiography but visible on cardiac MRI or misinterpreted as apical hypokinesia. *Int J Cardiol* 160(2):e15–e17.
190. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 46(1):101–105.
191. Kawel N, Nacif M, Arai AE, Gomes AS, Hundley WG, Johnson WC, et al. Trabeculated (noncompacted) and compact myocardium in adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 5(3):357–66.
192. Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 9:1098–1104.
193. Grothoff M, Pachowsky M, Hoffmann J, Posch M, Klaassen S, Lehmkuhl L, et al. Value of cardiovascular MR in diagnosing left ventricular non-compaction cardiomyopathy and in discriminating between other cardiomyopathies. *Eur Radiol.* 22(12):2699–709.
194. Positano V, Meloni A, Macaione F, Santarelli MF, Pistoia L, Barison A, et al. Non-compact myocardium assessment by cardiac magnetic resonance: dependence on image analysis method. *Int J Cardiovasc Imaging* 34(8):1227–1238.
195. Ivanov A, Dabiesingh DS, Bhumireddy GP et al (2017) Prevalence and prognostic significance of left ventricular noncompaction in patients referred for cardiac magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 10(9):e006174.
196. Grigoratos C, Barison A, Ivanov A, Andreini D, Amzulescu MS, Mazurkiewicz L, et al. Meta-analysis of the prognostic role of late gadolinium enhancement and global systolic impairment in left ventricular noncompaction. *JACC Cardiovasc Imaging* 12(11 Pt 1):2141–2151.
197. Selvanayagam JB, Hartshorne T, Billot L, Grover S, Hillis GS, Jung W, et al. Cardiovascular magnetic resonance-GUIDEd management of mild to moderate left ventricular systolic dysfunction (CMR GUIDE): Study protocol for a randomized controlled trial. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2017 Jul;22(4):e12420. doi: 10.1111/anec.12420. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28117536; PMCID: PMC6931571.
198. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Oct 6;54(15):1407-24. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.094. PMID: 19796734.

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>