

Aus der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vollautomatisierte ECV-Quantifizierung in der kardialen MRT:  
Evaluation der Einflussfaktoren

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Philipp Martin Locherer aus Laupheim

Mainz, 2023

Tag der Promotion:

26.03.2024



# Inhalt

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis .....	IV
<b>1 Einleitung und Zielsetzung.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Literaturdiskussion.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Einführung in die Magnetresonanztomografie .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2 Magnetresonanztomographie des Herzes .....</b>	<b>5</b>
2.2.1 Schnittebenen und Untersuchungssequenzen: .....	5
2.2.2 Spinechosequenzen .....	6
2.2.3 Gradientenechosequenzen .....	7
2.2.4 Late Gadolinium Enhancement .....	7
2.2.5 Erhebung von T1-Relaxationszeiten – „Myokardiales Mapping“ .....	8
2.2.6 Erhebung des Extrazellulärvolumens (ECV): .....	10
2.2.7 ECV Bestimmung anhand des synthetischen Hämatokritwertes:.....	12
2.2.8 Normalwerte für natives T1 Mapping und ECV:.....	14
<b>2.3 Indikationen zur kardialen MRT .....</b>	<b>16</b>
2.3.1 Dilatative Kardiomyopathie (DCM) .....	16
2.3.2 Morbus Fabry-Anderson (AFD).....	18
2.3.3 Myokarditis .....	20
2.3.4 Hypertensive Kardiopathie .....	23
<b>3 Material und Methoden.....</b>	<b>25</b>
<b>3.1 Studiendesign.....</b>	<b>25</b>
3.1.1 Allgemeines, Ein- und Ausschlusskriterien .....	25
Studienkollektiv: .....	25
<b>3.2 MRT-Untersuchung.....</b>	<b>26</b>
3.2.1 Parameter Mapping.....	26
3.2.2 Auswertung der Maps .....	27
3.2.3 Erhebung des Extrazellulärvolumens: .....	28
3.2.4 Laborwerte .....	29
3.2.5 Statistische Auswertung .....	30

	<b>Vergleich der verschiedenen ECV-Berechnungsmethoden .....</b>	<b>32</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>33</b>
4.1	<b>Untersuchungskollektiv .....</b>	<b>33</b>
4.2	<b>Auswertung der Regressionsanalyse .....</b>	<b>34</b>
4.3	<b>Vergleich der verschiedenen ECV-Berechnungsmethoden .....</b>	<b>35</b>
4.3.1	Übersicht .....	35
4.3.2	Betrachtung anhand von Boxplots .....	37
4.3.3	Betrachtung anhand von Bland-Altman-Plots.....	38
4.3.4	Übersicht über die einzelnen Vergleichskollektive .....	39
4.3.5	Boxplots nach einzelnen Diagnosen.....	41
4.3.6	ROC- und DeLong Analyse .....	42
<b>5</b>	<b>Ergebnisdiskussion .....</b>	<b>44</b>
5.1	<b>Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse .....</b>	<b>44</b>
5.2	<b>ECV-Erhebung bei einzelnen Herzmuskelpathologien .....</b>	<b>45</b>
5.2.1	ECV bei dilatativer Kardiomyopathie (DCM) .....	45
5.2.2	ECV bei Morbus Fabry .....	46
5.2.3	ECV bei Myokarditis.....	47
5.2.4	ECV bei hypertensiver Kardiopathie.....	48
5.3	<b>Klinische Applikation und zukünftige Entwicklungen .....</b>	<b>49</b>
5.4	<b>Limitation der Dissertation .....</b>	<b>51</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>52</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>55</b>
<b>8</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>66</b>
8.1	<b>Statistische Signifikanz (Mann-Whitney-U).....</b>	<b>66</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>67</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>68</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AFD	Anderson Fabry Disease
AHA	American Heart Association
AV	Atrio-Ventrikulär
CK-MB	Creatinkinase - Muscle-Brain
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DM2	Diabetes Mellitus Typ2
ECV	Myokardiales Extrazellulärvolumen
ECV(L/F)	ECV (True Labor Hämatokrit / Manuelle Berechnung Formel)
ECV(L/C)	ECV (True Labor Hämatokrit / Automatisierte Berechnung)
ECV(S/F)	ECV (Synthetischer Hämatokrit / Manuelle Berechnung Formel)
ECV(S/C)	ECV (Synthetischer Hämatokrit / Automatisierte Berechnung)
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
FOV	Field-of-View
GL-3	Globotriaosylceramid
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HCT	Hämatokrit
HHD	Hypertensive Herzerkrankung
HNDC	Hypokinetic non-dilated Cardiomyopathy
ICC	Intraklassen-Korrelation

KHK	Koronare Herzerkrankung
KM	Kontrastmittel
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVNC	Linksventrikuläre Non-compaction Kardiomyopathie
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
Max	Maximum
MCV	Mittleres korpuskulares Erythrozytenvolumen
MI	Myokardinfarkt
Min	Minimum
MOLLI	Modified Look-Locker Inversion Recovery
MRT	Magnetresonanztomographie
POC	Point-of-Care
RIS	Radiologie Informations System
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of Interest
RVOT	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
SA	Short Axis
SAPPHIRE	Saturation Pulse Prepared Heart Rate Independent Inversion Recovery
SASHA	Single Shot Acquisition
SD	Standardabweichung
shMOLLI	Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery technique
SNR	Signal-zu-Rausch Verhältnis

T	Tesla
TE	Echozeit
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TLH	True Labor Hämatokrit
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbo Spin Echo
[Gd]	Kontrastmittelkonzentration Gadolinium
(S)	Synthetischer Hämatokrit
(L)	True Labor Hämatokrit

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schnittbildebene Kurzachse.....	6
Abbildung 2: Lateral-inferiores LGE bei Perimyokarditis .....	8
Abbildung 3: Myokardiales Kompartiment adaptiert nach Reiter et al. (34).....	10
Abbildung 4: Gadoliniumverteilung im Myokard, adaptiert nach Reiter et al. (6) .....	11
Abbildung 5: Einteilung Herzsegmente .....	27
Abbildung 6: Beispiel ECV-Map .....	28
Abbildung 7: Registrierung ECV-Map nach Reiter et al. (6) .....	29
Abbildung 8: Regressionsgerade synthetischer Hämatokrit .....	34
Abbildung 9: Boxplots nach Untersuchungsmethode.....	37
Abbildung 10: Bland-Altman-Analyse.....	38
Abbildung 11: Boxplots nach Patientenkollektiv.....	41
Abbildung 12: ROC-Analyse .....	42

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Normalwertbereiche (I) .....	14
Tabelle 2: Normalwertbereiche (II) .....	15
Tabelle 3: Neue Lake-Louise-Kriterien nach Ferreira et al. (80).....	22
Tabelle 4: Auswertungskollektiv ECV Berechnungsmethoden .....	31
Tabelle 5: Auswertungskollektiv nach Krankheitskollektiv .....	32
Tabelle 6: Patientenverteilung nach Diagnose.....	33
Tabelle 7: Auswertung der Regressionsanalyse .....	34
Tabelle 8: Korrelationsuntersuchung .....	35
Tabelle 9: Vergleichskollektive .....	39
Tabelle 10: ECV-Werte der Vergleichskollektive .....	40
Tabelle 11: ROC- und DeLong-Analyse .....	43
Tabelle 12: Vergleichskollektive II .....	66
Tabelle 13: Signifikanzanalyse .....	66

# 1 Einleitung und Zielsetzung

In den letzten Jahren hat die Magnetresonanztomografie einen zunehmenden Stellenwert in der Diagnostik kardialer Erkrankungen erlangt. Bei verschiedenen myokardialen Erkrankungen spielt die MRT vor allem bei der Differenzierung von erworbenen Herz- und Herzmuskel-erkrankungen (wie z.B. der Myokarditis, der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie und der dilatativen Kardiomyopathie) eine zunehmend wichtigere Rolle (1).

Bei vielen kardialen Erkrankungen stellt die myokardiale Biopsie weiterhin den diagnostischen Goldstandard dar (2). Eine histologische Sicherung von Herzmuskelgewebe stellt jedoch stets einen invasiven Eingriff dar, welcher mit Risiken wie iatrogen bedingten Organverletzungen, Blutungen oder Infektionen einhergehen kann. Die zur MRT alternative Computertomographie führt zu einer Strahlenexposition des Patienten. Diese kann in der MRT vermieden werden.

Die kardiale MRT stellt den Referenzstandard für die Beurteilung der ventrikulären Funktion und Volumina-Analyse dar (3). Daneben ermöglicht die MRT eine myokardiale Gewebecharakterisierung durch T1- und T2-gewichtete Sequenzen, die die Erfassung von myokardialen Ödemen und Narben ermöglicht (4).

Neuere Methoden ergänzen jedoch zunehmend konventionelle, kontrastmittelgestützte T1- und T2-gewichtete Sequenzen (4,5).

Die klassische Art der Bildgebung, in der Diagnostik von diffusen Herzerkrankungen, ist in ihrer Objektivier- und Quantifizierbarkeit begrenzt. Die Erhebung der T1-Relaxationszeit, das sogenannte T1-Mapping, bietet eine neuere Methode, um die Zusammensetzung des Myokards zu quantifizieren. Sie ergänzt die klassische Diagnostik mittels Late-Gadolinium-Enhancement, was eine verbesserte Diagnostik von Erkrankungen ermöglicht und eine frühere Erkennung von Herzmuskelpathologien sowie ein Monitoring von Therapieeffekten gewährleistet (4).

Die Methode des parametrischen-T1-Mappings erlaubt eine Bestimmung der Relaxationszeit von Geweben, vor und nach Kontrastmittelgabe. Aus beiden ist das Extrazellulärvolumen (ECV) des Myokards bestimmbar. Dieses gibt Aufschluss über den Fibrosierungsgrad des Herzmuskels sowie über abgelagerte Stoffwechselprodukte wie Eisen oder Amyloid (6).

Das myokardiale Extrazellulärvolumen lässt sich sowohl manuell über eine Formel als auch automatisch über die Registrierung der nativen und KM gestützten T1-Maps mit Hilfe einer dezidierten Software berechnen. Für beide Berechnungen ist die Erhebung des Hämatokrits unerlässlich. Dieser Wert sollte nach den Guidelines der „Society for Cardiovascular Magnetic Resonance“ nicht älter als 24 Stunden sein (6).

Neben der laborchemischen Methode lässt sich der Hämatokrit auch „synthetisch“ aus den Relaxationseigenschaften des Blutes mittels Quantifizierung der T1-Relaxationszeit berechnen (7). Hierdurch kann die Notwendigkeit einer zeitnahen, serologischen Hämatokrit-Bestimmung vermieden werden.

Bislang ist jedoch nicht abschließend evaluiert, inwieweit sich die verschiedenen Berechnungsmöglichkeiten des myokardialen ECV unterscheiden.

Ziel dieser Dissertation ist es, die Unterschiede zwischen manuell und automatisch berechneten ECV-Werten bei herzgesunden und bei Patienten mit diversen Herzerkrankungen aufzuzeigen. Darüber hinaus sollen die Unterschiede der ECV-Kalkulation durch Verwendung von synthetischen gegenüber laborchemischen Hämatokritwerten evaluiert werden.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Einführung in die Magnetresonanztomografie

Zur Bilderzeugung nutzt die Magnetresonanztomografie Wasserstoffatomkerne. Diese enthalten im Kern lediglich ein einziges Proton, um welches sich im Atommodell das Elektron der Hülle bewegt. Aufgrund der positiven Ladung des Protons und der negativen Ladung des Elektrons ist das Wasserstoffatom netto elektrisch ungeladen. Darüber hinaus besitzt das positiv geladene Proton einen sogenannten Kernspin. Diese Drehung um die eigene Achse hat mehrere Folgen (8):

1. Da es sich um eine rotierende Masse mit Drehimpuls handelt, möchte es die räumliche Lage der Rotationsachse stets beibehalten (8).
2. Aufgrund der sich drehenden elektrischen Ladung erhält es ein magnetisches Moment, d.h. es verhält sich also auch selbst wie ein Magnet und kann deshalb von Magnetfeldern und elektromagnetischen Wellen beeinflusst werden (8).

Grundsätzlich ist die Protonenausrichtung willkürlich. Wird jedoch ein starkes äußeres Magnetfeld angelegt, so können sich die Protonen sowohl parallel oder aber antiparallel zum äußeren Magnetfeld anordnen. Von den Protonen wird die energetisch günstigere Ausrichtung minimal häufiger eingenommen. Zudem führen die Protonen eine bestimmte Art der Bewegung aus, welche man Präzession nennt. Die Geschwindigkeit mit der Protonen präzedieren kann durch die Präzessionsfrequenz angegeben werden. Diese ist abhängig von der Magnetfeldstärke und kann durch die Lamorgleichung berechnet werden. Im äußeren Magnetfeld heben sich die Kräfte der parallelen und antiparallelen Protonen auf. Aufgrund dem Vorhandensein von mehreren parallel ausgerichteten Protonen, addieren sich diese entlang des äußeren Magnetfeldes auf. Somit entsteht ein eigenes Magnetfeld, welches sich längs des äußeren Magnetfeldes ausrichtet.

Nun können die Protonen durch einen Hochfrequenzimpuls, welcher die gleiche Frequenz wie die Präzessionsfrequenz besitzt, auf ein höheres Energieniveau angehoben werden. Dies hat zur Folge, dass die Längsmagnetisierung abnimmt. Zudem findet eine Synchronisation der Protonenpräzession statt. Die quer verlaufenden Magnetfeldvektoren, die sich zunächst neutralisierten, addieren sich nun, was zur Transversalmagnetisierung führt (Phasenkohärenz) (9).

Wenn der Hochfrequenzimpuls abgeschaltet wird, wird der Ausgangszustand wieder durch zwei unabhängige Vorgänge herbeigeführt.

### **T1: Longitudinale Relaxation (Spin-Gitter-Wechselwirkung)**

Die Magnetisierung in der Transversalebene richtet sich entlang des Magneten wieder am äußeren Magnetfeld aus. Dies hat zur Folge, dass das MR-Signal abnimmt und sich wieder die Längsmagnetisierung einstellt. Die Zeitkonstante T1, ist abhängig von der Magnetfeldstärke sowie der inneren Bewegung der Moleküle. In der Regel liegt sie für unterschiedliche Gewebearten im Bereich von 500ms (z.B. Fettgewebe) bis mehrere Sekunden (z.B. Wasser).  
(8)

### **T2: Transversale Relaxation (Spin-Spin-Wechselwirkung)**

Hier ist der Begriff der „Phase“ wichtig. Dieser beschreibt einen Winkel. Präzediert ein Spin A in einer Ebene und ein weiterer Spin B in gleicher Ebene mit derselben Geschwindigkeit und Drehbewegung, so sind diese Spins in Phase (Phasenkohärenz). Ist aber ein Spin in der Drehbewegung dem anderen z.B.  $15^\circ$  voraus, so besitzt dieser gegenüber dem anderen eine Phase von  $+15^\circ$ .

Gleich nach Anregung präzedieren die Spins zum Teil synchron (phasenkohärent). Nach und nach geht diese Phasenkohärenz verloren, was dazu führt, dass sich die einzelnen Magnetvektoren beginnen aufzuheben, anstatt zu addieren.

Der Verlust der transversalen Magnetisierung durch Spins, die nicht mehr in Phase sind, beschreibt die transversale Relaxation. Die dazugehörige Zeitkonstante T2 bezeichnet den Energieaustausch zwischen den Spins. T1- und T2-Relaxation sind absolut unabhängig voneinander und laufen gleichzeitig ab (8,10).

Um ein Bild mittels MRT zu erzeugen, wird eine einzelne Schicht mehrmals angeregt und dann gemessen. Die Repetitionszeit (TR) ist die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungen. Da sie den Spins vorgibt, wie lange die Zeit ist um sich von der letzten Anregung zu erholen, hat sie maßgeblich eine Auswirkung auf den T1-Kontrast (8,10).

Die Echozeit (TE) ist die Zeit die zwischen Anregung und Messung des MR-Signals vergeht und somit den T2 Einfluss des Bildkontrastes ausmacht. Bei kurzer Echozeit beginnt die T2-Relaxation zuerst, was zu einer geringen T2-Wichtung des Bildes führt. Bei längerer Echozeit

hingegen, haben Gewebe mit kurzem T2 die meiste Signalintensität wieder verloren und generieren deshalb auch wenig Signal (Bild dunkel). Gewebe, die ein langes T2 aufweisen erzeugen noch relativ viel Signal und erscheinen im Bild somit hell (8,11).

Der Bildkontrast ist abhängig von den gewählten Untersuchungsparametern. Die Protonendichte bestimmt die Signalintensität. Die Menge der anregbaren Spins pro Volumeneinheit stellt das Maximum an Signal dar, welches ein jeweiliges Gewebe abgeben kann. Die T1-Zeit gibt an, in welcher Geschwindigkeit sich die Spins von der Anregung erholen. Die T2-Zeit gibt an, wie schnell das MR-Signal nach Anregung wieder abnimmt (8).

## **2.2 Magnetresonanztomographie des Herzes**

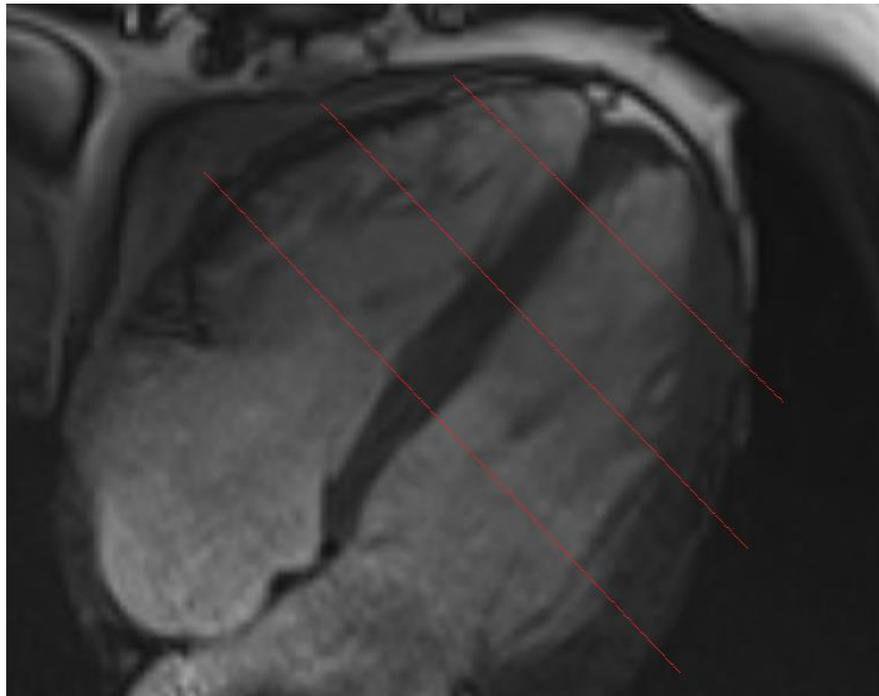
Die kardiale Magnetresonanztomographie ist ein verlässliches Mittel, um verschiedenste Pathologien des Herzens zu diagnostizieren. Diese Technik stellt heute den nicht-invasiven Goldstandard in der Ermittlung von Volumetrie und Ejektionsfraktion dar. Dabei liefert es eine exzellente zeitliche und räumliche Auflösung mit hohem Kontrast. Zusätzlich ist es möglich, den Zustand des Herzmuskelgewebes zu ermitteln und mögliche Myokardschäden zu detektieren (5,12).

Für die kardiovaskuläre Bildgebung werden heute 1,5 und 3 Tesla (T) Geräte verwendet (13). Ein supraleitender Magnet erzeugt dabei ein homogenes Untersuchungsfeld. Aufgrund der ständigen Bewegung des schlagenden Herzens sind schnelle Bildgebungssequenzen notwendig, die eine hohe Magnetfeldstärke benötigen um ein hinlängliches Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) zu gewährleisten. Zur Signaldetektion werden Phased-Array-Spulen verwendet. Diese Empfangsspulen erfassen ein großes Field-of-View (FOV) und verbessern das Signal-Rausch-Verhältnis. Um Bilder mit hoher Qualität zu erzeugen ist eine EKG- und Atem-Triggerung notwendig, was eine gute Patienten-Compliance voraussetzt (14).

### **2.2.1 Schnittebenen und Untersuchungssequenzen:**

Grundsätzlich sind in der Magnetresonanztomografie Bilder in jeder Raumebene erzeugbar, allerdings wurden standardisierte Schnittebenen etabliert. Hierzu gehört analog zur Echokardiografie der 4-Kammer-Blick, der linksventrikuläre Ausflusstrakt (LVOT), die linksventrikuläre lange Achse, die rechtsventrikuläre lange Achse, der rechtsventrikuläre

Ausflusstrakt (RVOT) sowie orthogonal zu den langen Achsen die drei kurzen Achsen basal, mittventrikulär und apikal (14,15).



*Abbildung 1: Schnittbildebenen Kurzachse*

Die Abfolge von Anregung, Phasenkodierung, Echoerzeugung und anschließender Messung wird als Sequenz (Pulssequenz) bezeichnet (8).

### **2.2.2 Spinechosequenzen**

Diese Sequenzgruppe ermöglicht „Dark-Blood-Imaging“. Außerdem sind diese Sequenzen unempfindlich, was Magnetfeldinhomogenitäten betrifft. Ein weiterer Vorteil ist die Durchführbarkeit in Atemstillstand und bei freier Atmung. Nachteilig sind die längere Akquisitionsdauer und eine relativ große Empfindlichkeit gegenüber Bewegungsartefakten. Spinechosequenzen eignen sich besonders für die Bildgebung der Anatomie und Morphologie des Herzen. Die Entwicklung von Turbo-Spinechosequenzen (TSE) gewährleistet eine schnellere Bildakquisition und ermöglicht auch T2-gewichtete Untersuchungen. Dark-Blood-Präparation kann Bewegungsartefakte minimieren (14).

### **2.2.3 Gradientenechosequenzen**

Diese Sequenzgruppe ermöglicht „Bright-Blood-Imaging“. Großer Vorteil ist die hohe Akquisitionsgeschwindigkeit und eine gute zeitliche Auflösung. Nachteilig ist eine hohe Empfindlichkeit für Magnetfeldinhomogenitäten, ein geringerer Gewebekontrast und die hohe Empfindlichkeit für flussbedingte Sättigungseffekte. Gradientenechosequenzen bilden die grundlegende Diagnostik, um die ventrikuläre Funktion und Morphologie zu bestimmen. Darüber hinaus kann die Funktion der Herzklappen und die myokardiale Perfusion gemessen werden. Zudem können Aussagen über das Gewebe (Late Gadolinium Enhancement) und die Koronararterien (MR-Koronarangiographie) getroffen werden. Gradientenechosequenzen machen es möglich, die Herzleistung zu quantifizieren. Durch kurze Repetitionszeiten (TR) wird die dynamische Untersuchung des schlagenden Herzen möglich. Mit zusätzlicher EKG-Triggerung kann der ganze Herzzyklus aufgenommen werden. Für die myokardiale Perfusion werden Turbo-Flash- und SSFP-Sequenzen verwendet. Die Perfusion kann über die Analyse von SI-Zeit-Kurven qualitativ und quantitativ ermittelt werden (14).

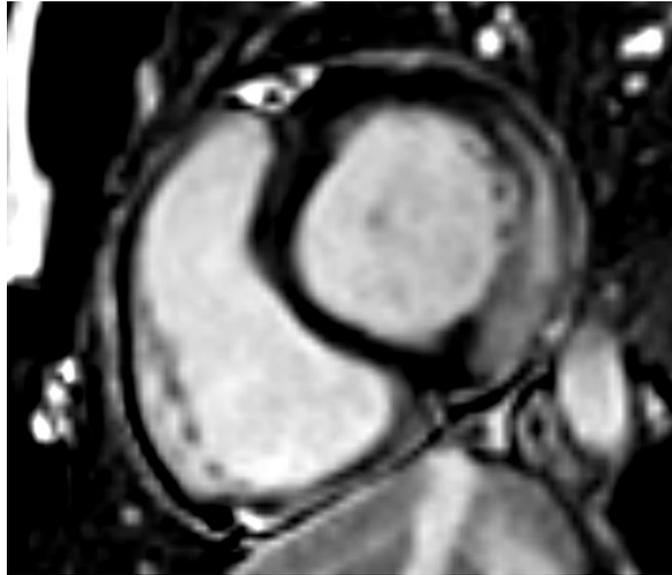
### **2.2.4 Late Gadolinium Enhancement**

Late Gadolinium Enhancement (LGE) ist eine etablierte Technik, um die Integrität des Herzmuskels zu beurteilen. Nachdem ein Bolus gadoliniumhaltiges Kontrastmittel injiziert wird, verteilt sich dieses im myokardialen Extrazellularraum, bis es nach und nach renal ausgeschieden wird. Aufgrund eines Myokardschadens mit Zelluntergang vergrößert sich der interstitielle Raum, was zu einer vermehrten Anreicherung von Gadolinium in diesem Bereich führt (16–18).

Für die Bildakquisition des LGE dient eine Gradienten-Echo-Sequenz mit Inversionspuls zur Messung am Nulldurchgang des normalen Myokards. Die Auswertung des Late Gadolinium Enhancement (LGE) erfolgt meist anhand von Kurzachsenschnitten. Klassischerweise werden die Aufnahmen 8-20 Minuten nach Applikation der doppelten Kontrastmitteldosis (0,2mmol/kg Körpergewicht i.v.) durchgeführt (18–20).

Da die meisten nicht ischämischen Kardiomyopathien, wie z.B. die Myokarditis, ebenfalls mit einem Zelluntergang sowie mit einer Fibrosierung des Myokards einhergehen können, ermöglicht LGE auch eine Aussage über diese Pathologien, was das diagnostische Spektrum erweitert. Das LGE-Muster bei ischämischen Herzerkrankungen lässt sich immer einem koronararteriellen Versorgungsgebiet zuordnen und breitet sich von subendokardial nach

transmural aus. Somit unterscheidet es sich grundlegend von dem der nicht-ischämischen Kardiomyopathien. Da die ischämische Herzerkrankung in Relation zu den Koronargefäßen steht, kann das Gadolinium-Aufnahmemuster auch auf den Ursprung der Herzerkrankung hinweisen (21).



*Abbildung 2: Lateral-inferiores LGE bei Perimyokarditis*

### **2.2.5 Erhebung von T1-Relaxationszeiten – „Myokardiales Mapping“**

In den letzten Jahren hat das myokardiale Mapping eine zunehmende Wichtigkeit in der kardialen Magnetresonanztomografie erlangt. Durch die Bestimmung der myokardialen longitudinalen Relaxationszeit ist eine nicht invasive, quantitative Analyse der T1-Eigenschaften des Myokards möglich (6).

Late Gadolinium Enhancement ist stets von der Anreicherung im Gewebe und lokalen Unterschieden in der KM-Anreicherung abhängig. Häufig sind Herzerkrankungen jedoch diffuser und globaler Natur, welche in der konventionellen LGE-Diagnostik nicht erfasst werden. In diesen Fällen liefert das Mapping wertvolle Zusatzinformationen (4).

Beim nativen T1-Mapping erfolgt eine Messung der T1-Relaxationszeit in jedem Bildvoxel. Hiermit kann eine Parameterkarte erstellt werden. Diese zeigt die T1-Relaxationszeit an jedem Bildpunkt und ermöglicht eine quantitative Bildanalyse (22).

T1-Mapping basiert auf der Erholung der T1-Relaxation, nachdem in einem ersten Schritt ein Sättigungspuls von 90° oder ein Inversionspuls von 180° erfolgt. Die Bildakquisition erfolgt an unterschiedlichen Zeitpunkten während der T1 Relaxation. Anschließend wird eine exponentielle Näherungskurve (curve-fitting) erstellt. Inversionrecovery Sequenzen werden nach dem Look-Locker Prinzip erhoben (4).

Im klinischen Alltag hat sich die „Modified Look-Locker Inversion recovery technique“ (MOLLI) als verlässlich erwiesen (23,24). Trotz aller Vorteile führen eine lange Datenerhebung und lange Atempausen bei vielen kardiologischen Patienten zu Problemen, zudem ist diese Methode anfällig für Bewegungsartefakte. Um die Dauer der Bildakquisition zu verkürzen, wurde ergänzend die „shortened modified Look-Locker-Inversion recovery technique (shMOLLI) entwickelt. Hierbei kann bei einer reduzierten Anzahl an Herzschlägen eine Parameterkarte mit nicht signifikant unterschiedlichen T1-Relaxationszeiten, im Vergleich zur MOLLI erhoben werden(25).

Neben MOLLI-Sequenzen stellen auch SASHA- (single-shot-acquisition) und SAPPHIRE- (saturation pulse prepared heart rate independent inversion recovery) Sequenzen eine alternative Möglichkeit dar, um T1-Relaxationszeiten zu erheben (4,26).

Mittels nativem T1-Mapping kann in frühen Stadien eine diffuse Myokardfibrose reproduzierbar diagnostiziert werden (27). Akute Myokarditiden lassen sich sensitiver bestimmen als mit Late Gadolinium Enhancement oder der konventionellen T2 gewichteten Bildgebung (28). Bei Patienten nach Myokardinfarkt konnten die Grenzen von veränderten Gewebearealen genauer detektiert werden (29).

Natives T1-Mapping eignet sich ebenfalls in der Diagnostik von Kardiomyopathien. Bei der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) zeigte sich eine gute Korrelation zu histologisch gesicherter Fibrose. Zusätzlich waren in betroffenen Bereichen T1-Relaxationszeiten erhöht, die in der Late Gadolinium Enhancement-Bildgebung nicht zu detektieren waren. Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM) zeigten ebenfalls erhöhte T1-Relaxationszeiten verglichen mit Herzgesunden. Dies gilt auch für Patienten mit einer kardialen Beteiligung der Amyloidose.

Von großem Vorteil ist auch der Verzicht auf Kontrastmittel, was vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz die Möglichkeiten der Diagnostik erheblich verbessert (26-27). Dabei korreliert pathologisches Herzmuskelgewebe direkt mit veränderten T1-Relaxationszeiten (4).

T2 gewichtete Sequenzen werden in der kardialen Magnetresonanztomographie ebenfalls für die qualitative und semiquantitative Diagnostik von Ödemen und akuter Inflammation eingesetzt. Mittels T2-Mapping wird eine Abklingkurve der T2-Relaxationszeiten erstellt (32,33).

## 2.2.6 Erhebung des Extrazellulärvolumens (ECV):

Erkrankungen, bei denen Zelluntergänge stattfinden, welche zu Vernarbungen des Myokards führen, resultieren in einer Vergrößerung des ECV und damit in einer Verlängerung der T1-Relaxationszeiten (34).

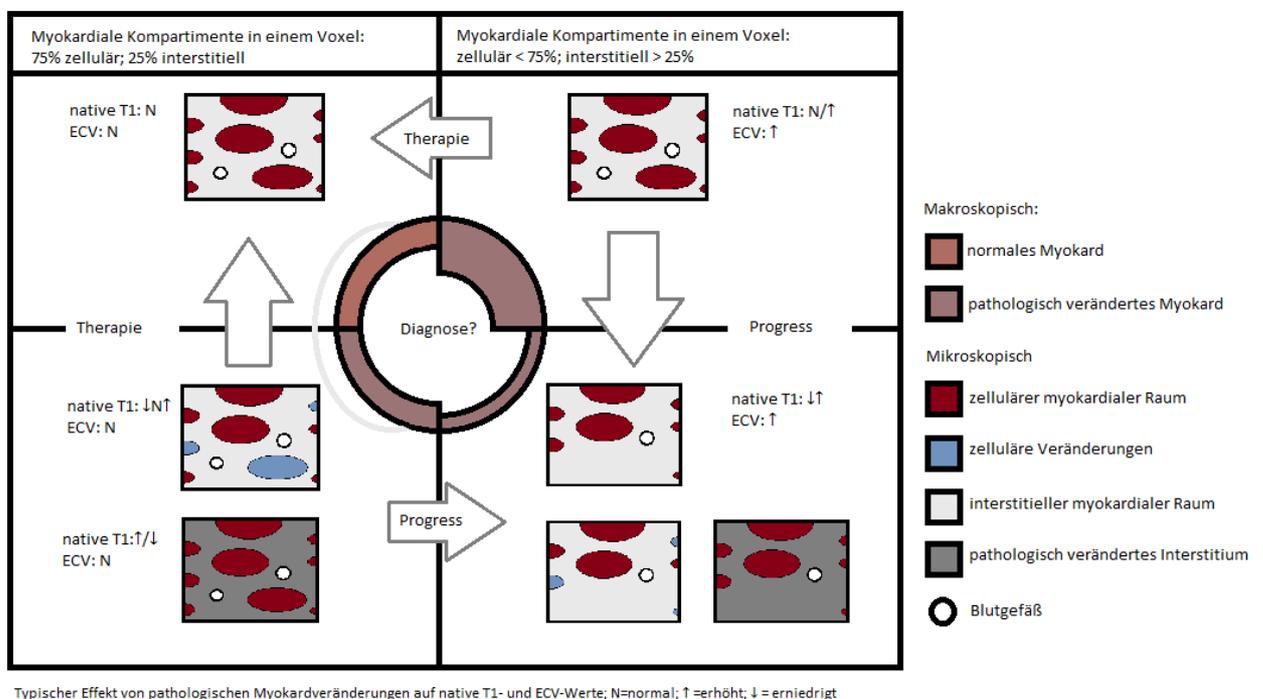


Abbildung 3: Myokardiales Kompartiment adaptiert nach Reiter et al. (34)

T1-Mapping vor und nach intravenöser Kontrastmittelapplikation ermöglicht eine fraktionelle Bestimmung des Extrazellulärvolumens. Gadoliniumhaltiges Kontrastmittel verteilt sich lediglich im Extrazellulärraum und verkürzt dort die T1-Relaxationszeiten umgekehrt proportional zur Gadoliniumkonzentration. Das Verhältnis der Gadoliniumkonzentration im Myokard und der Gadoliniumkonzentration im Blut gleicht dem Verhältnis der Volumenfraktion des myokardialen Extrazellulärraumes und dem des Extrazellulärraumes des Blutes. Dieses Verhältnis wiederum entspricht dem umgekehrt proportionalen Quotienten aus der Differenz der T1-Relaxationszeiten von Myokard und Blut (6).

Da der Hämatokritwert den Anteil an zellulären Blutbestandteilen darstellt, fließt auch er in die Berechnung des myokardialen Extrazellulärvolumens mit ein (6,31).

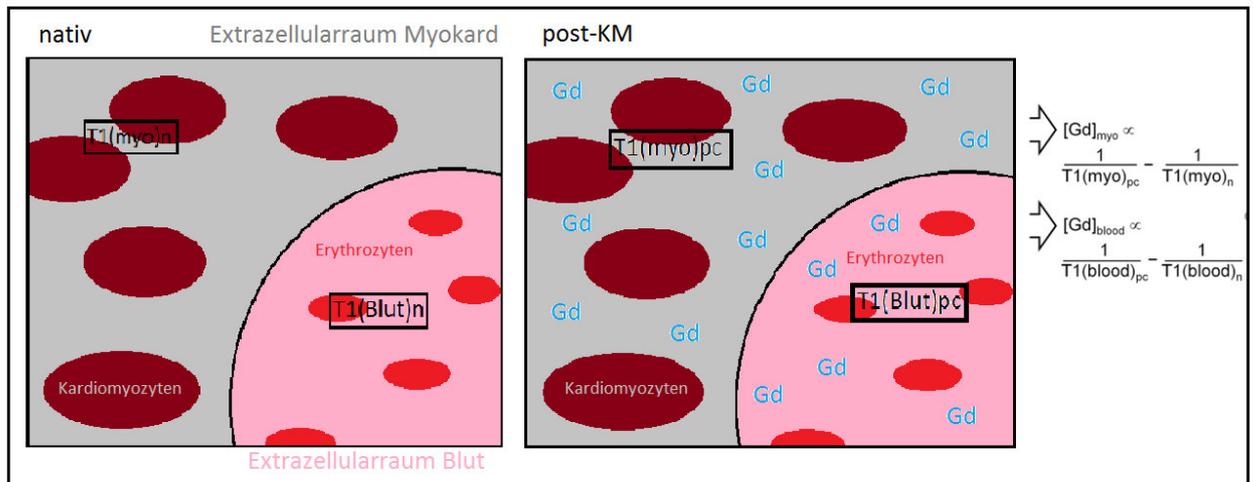


Abbildung 4: Gadoliniumverteilung im Myokard, adaptiert nach Reiter et al. (6)

Somit gilt:

$$\frac{[Gd]_{myo}}{[Gd]_{blood}} = \frac{\text{Volumenfraktion Myokard Extrazellulärraum}}{\text{Volumenfraktion Blut Extrazellulärraum}} = \frac{ECV}{1-Hct} \quad (6)$$

Daraus folgt für das Extrazellulärvolumen folgende Formel:

$$ECV = \frac{1/T1_{myo-KM} - 1/T1_{myo-nativ}}{1/T1_{blood-KM} - 1/T1_{blood-nativ}} \times (100 - HCT) \quad (35)$$

Dies setzt eine homogene Kontrastmittelverteilung im myokardialen Interstitium und im Blut voraus, was z.B. durch eine langsame und fortlaufende Injektion von Kontrastmittel zu gewährleisten ist (6).

Da dieses Verfahren durch den technischen und zeitlichen Aufwand für Patienten zusätzlich belastend sein kann, untersuchte Schelbert et al., ob eine einfache Bolusgabe ebenfalls eine verlässliche Bestimmung der myokardialen extrazellulären Volumenfraktion liefern kann. In einem Studienkollektiv unterschieden sich die zwei unterschiedlichen Methoden der Kontrastmittelapplikation nicht signifikant (36). Laut Ugander et al. ist die Bildakquisition nach Kontrastmittelgabe in einem gewissen Korridor zeitunabhängig, da ein dynamisches Gleichgewicht besteht. (37).

Da T1-Werte von der Feldstärke, der Relaxivität des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels und Dosis sowie von Untersuchungszeit und Nierenfunktion abhängig sind, ist es dennoch schwierig, diese mit Daten von anderen Untersuchungszentren zu vergleichen (38).

Eine Studie von Kehr et al. konnte zeigen, dass ECV-Mapping sowohl eine interstitielle Fibrose als auch eine Vernarbung nach Myokarduntergang quantifizieren kann. Dabei konnte die Korrelation des histologisch erhobenen Kollagenanteils des Myokards und den Messungen des ECVs mittels MRT dargestellt werden ( $r=0,73$ ;  $p=0,017$ ) (39).

Darüber hinaus konnte Messroghli et al. eine Korrelation zwischen dem mittels MRT erhobenen ECV und der histologisch diagnostizierten Kollagenvolumenfraktion an Ratten zeigen. Allerdings war die Anzahl an Versuchstieren ( $n=10$ ) relativ gering und die Korrelation ( $r=0,69$ ,  $P=0,013$ ) nur moderat ausgeprägt (40).

Ugander et al. konnten eine positive Korrelation zwischen dem Lebensalter und steigenden ECV-Werten in Herzgesunden aufzeigen ( $r=0,28$ ;  $P=0,01$ ;  $n=60$ ). (37).

### **2.2.7 ECV Bestimmung anhand des synthetischen Hämatokritwertes:**

Die klassische Methode zur Erhebung des myokardialen Extrazellularvolumens (ECV) benötigt stets den Hämatokritwert aus einer vorausgegangenen Blutabnahme. Nur so kann der Blutextrazellularraum im Labor quantifiziert werden. Da dieses Procedere einen zusätzlichen Aufwand darstellt, abhängig von der blutabnehmenden Person ist und darüber hinaus die Messungen verzögern kann, versuchten Treibel et al. die schon in den achtziger Jahren beschriebene Korrelation der nativen longitudinalen Relaxationszeit des Blutes ( $R1 = 1/T1_{\text{blood}}$ ) und des Hämatokritwertes zu nutzen (41). Hierfür wurden für 1,5 Tesla Geräte folgende lineare Regressionsfunktion für *Mollis* und *shMollis* erstellt:

$$\text{Synthetic HctMolli} = (866 \times [\frac{1}{T1_{\text{Blut}}}] - 0,1232) \quad R^2 = 0,51, p < 0,001 \quad (41)$$

$$\text{Synthetic HctshMolli} = (727,1 \times [\frac{1}{T1_{\text{Blut}}}] - 0,0675) \quad R^2 = 0,45, p < 0,001 \quad (41)$$

Dabei ließ sich feststellen, dass synthetisch und klassisch erhobenes Extrazellularvolumen (ECV) stark korrelieren ( $R^2 = 0,97$ ;  $p < 0,001$ ). Einer weiteren Untersuchungsgruppe wurde, im Rahmen der Implantation eines Aortenklappenersatzes, eine Myokardbiopsie entnommen.

Hier konnte gezeigt werden, dass das synthetische und das klassisch erhobene Extrazellularvolumen (ECV) ebenfalls mit der Kollagenvolumenfraktion des Herzens korrelieren ( $R^2 = 0,61$  und  $0,69$ ;  $p < 0,001$ ) (41).

Rauci et al. untersuchten den Nutzen der synthetischen Hämatokritbestimmung an einer pädiatrischen Kohorte ( $n=163$ ). Das Alter der Probanden lag bei  $16,6 \pm 6,4$  Jahren (42). Der synthetische Hämatokrit wurde nach einer Regressionsformel von Treibel et al. berechnet (Hkt:  $44,0\% \pm 3,7\%$ ). Der gemessene Laborhämatokrit betrug (Hkt:  $41,8\% \pm 3,4$ ). In der Korrelationsuntersuchung zeigte sich eine nur geringe Korrelation der beiden Bestimmungsmethoden. ( $R^2 = 0,16$ ,  $p < 0,001$ ). Trotz allem ergab sich eine gute Korrelation der ECV-Werte im Bereich des Septums ( $R^2 = 0,80$ ,  $p < 0,001$ ) ( $R^2 = 0,72$ ,  $p < 0,001$ ) (42).

Eine von Rauci et al. eigens erstellte Regressionsfunktion ( $\text{HctMOLLI} = (315,1 \times [1/T1\text{Blut}]) - 0,213$ ) zeigte ebenfalls eine gute Korrelation mit septal bestimmten ECV-Werten ( $R^2 = 0,83$ ,  $p < 0,001$ ) (42). Bei den erhobenen synthetischen ECV-Werten von  $30,5\% \pm 4,8\%$ , mittels der Regressionsfunktion von Treibel et al., wurden, bei einem gesetzten cut-off („gesund zu krank“) des Labor ECVs von  $28,5\%$ , 53 Patienten falsch negativ und 5 Patienten falsch positiv eingeschätzt ( $n$  gesamt = 163). Durch das erhobene synthetische ECV nach Rauci et al. von  $29,7\% \pm 4,6\%$ , wurden 20 Personen falsch negativ und 17 Personen falsch positiv eingeschätzt. Dabei waren die Ergebnisse von Herzfrequenz und Blutabnahmezeitpunkt unabhängig (42).

Eine weitere Überlegung zur Erhebung verlässlicher synthetischer ECV-Werte stellten sich Lim et al. In einer Untersuchung wurde evaluiert, inwiefern eine geschlechtsspezifische Regressionsfunktion von Bedeutung ist. Dabei konnte ein Unterschied gezeigt werden. Das synthetisch erhobene Extrazellularvolumen unterschätzte den Labor-ECV bei den Frauen und überschätzte den Labor-ECV bei den untersuchten Männern. Es wurden keine bedeutenden Unterschiede in Abhängigkeit des Alters festgestellt. (43).

Allerdings konnte gezeigt werden, dass geschlechtsspezifische Regressionsmodelle den Unterschied zwischen synthetischen und im Labor erhobenen Werten verringern. Somit können geschlechtsspezifische Regressionsfunktionen die Genauigkeit der Werte erhöhen, indem sie die geschlechtsabhängigen T1-Relaxationszeiten im Blut ausgleichen (43).

Um den Nutzen der synthetischen Hämatokrit-Erhebung für verschiedene Pathologien zu prüfen, führte Shang et al. 2018 eine Studie durch. Dabei verglich er eine Kohorte von Herzgesunden, Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 (DM2) und einer Gruppe mit

hypertropher Kardiomyopathie (HCM). Dabei lieferte die Korrelation zwischen Hämatokrit und 1/T1Blut folgende Regressionsformel (44):

$$\text{Hctsyn} = [561,6 \times (1/\text{T1Blut})] + 0,098 \quad (44)$$

Der Labor-ECV und der synthetische ECV korrelierten dabei sehr gut ( $R^2 = 0,87$ ,  $p < 0,001$ ). In der Gruppe der Herzgesunden konnte Shang et al. zeigen, dass der Labor-ECV bei gesunden Probanden größer war als in der Gruppe der an Diabetes Mellitus Typ 2-Erkrankten ( $29,1 \pm 3,1\%$  vs.  $26,4 \pm 2,4\%$ ,  $p = 0,0002$ ). Trotzdem stellte sich heraus, dass der synthetisch berechnete ECV beider Gruppen statistisch keine Signifikanz aufwies ( $28,3 \pm 2,9\%$  vs.  $26,9 \pm 2,2\%$ ,  $p = 0,064$ ) (44). Im Vergleich der gesunden Patienten mit den an einer hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) erkrankten Probanden, zeigte die HCM-Kohorte erhöhte synthetische- und Labor-ECV-Werte. Bei einem definierten „cut-off“ von gesunden zu erkrankten Probanden von 31,8% liefert die synthetische Methode der ECV-Erhebung in 6-25% der Fälle eine falsche Einschätzung (44).

## 2.2.8 Normalwerte für natives T1 Mapping und ECV:

Um aussagekräftig zwischen gesunden und kranken Patienten zu unterscheiden, müssen sequenzspezifische Normalwerte definiert werden. Jede Untersuchung mit unterschiedlichen Parametern benötigen einen Validierungsprozess. Die Auswirkungen von Alter und Geschlecht sind noch immer nicht abschließend geklärt.

In anderen Studien zeigten Frauen höhere T1-Werte als Männer. Manche Studien fanden keinen geschlechtsspezifischen Unterschied (4).

Normalbereich für natives T1-Mapping verschiedener Studien (4):

Tabelle 1: Normalwertbereiche (I)

Studie	Sequenz	Gadolinium mmol/kg	1,5Tesla		3,0 Tesla	
			Myokard	Blut	Myokard	Blut
Piechnik et al (45)	MOLLI	0,15	962±25	1535±76		
Messroghli et al (46)	MOLLI	0,15	982±46			

Liu et al (47)	MOLLI	0,15	977±42			
Von Knobelsdorff et al (48)	MOLLI				1159±73	
Dabir et al (49)	MOLLI	0,1–0,2	950±21	1551±115	1052±23	1736±139

Die Normalwertbereiche des Extrazellulärvolumens und der T1 Relaxationszeit sind von der Magnetfeldstärke, der Mapping-Sequenz, vom Untersuchungsprotokoll und von der Auswertung abhängig (6).

In der Literatur werden eine Vielzahl an Referenzwerten für das myokardiale Extrazellulärvolumen beschrieben, die allesamt in einem engen Korridor liegen. So sind laut Haaf et al. für 1,5 Tesla Scanner Werte im Bereich von  $25,3\% \pm 3,5\%$  physiologisch (31). Für 3 Tesla Geräte liegt die Referenz laut Roy et al. bei  $26,6\% \pm 3,2\%$  (50).

*Tabelle 2: Normalwertbereiche (II)*

Studie	Sequenz	Gadolinium mmol/kg	1,5 Tesla
			ECV[%]
Dabir et al (49)	MOLLI	0,1-0,2	25 ± 4
aus dem Siepen et al. (51)	MOLLI	0,2	23 ± 3
Rosmini et al. (52)	MOLLI	0,1	27,3 ± 2,7
Rosmini et al. (52)	shMOLLI		28,4 ± 3
Treibl et al. (53)	shMOLLI		26,1 ± 2,4

## 2.3 Indikationen zur kardialen MRT

Durch die gute räumliche und zeitliche Auflösung bietet die kardiale Magnetresonanztomographie eine Vielzahl diagnostischer Möglichkeiten. Viele Erkrankungen führen zu einer myokardialen Insuffizienz und gehen dann mit Atemnot und allgemeiner Schwäche einher. Da sich pathologische Veränderungen des Herzmuskels teils deutlich unterscheiden, sind die gängigen Untersuchungsmethoden wie Volumetrie, Cine-Bildgebung, LGE und myokardiales Mapping in der Diagnostik verschiedener Herzerkrankungen unterschiedlich gut geeignet (55,56).

### 2.3.1 Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

Eine Dilatation des linken Ventrikels, verbunden mit einer systolischen Dysfunktion wird als dilatative Kardiomyopathie (DCM) bezeichnet, sofern andere Ursachen wie z.B. eine arterielle Hypertonie (hypertensive Kardiopathie) oder Klappenvitien (valvuläre Kardiopathie) ausgeschlossen werden können. Zudem sollte eine koronare Herzerkrankung, welche Auswirkungen auf die komplette Pumpfunktion des Herzen haben kann, ausgeschlossen werden. Obwohl eine Dilatation des rechten Ventrikels mit vorliegen kann, ist dies kein Kriterium zur Diagnosestellung (57,58).

Laut Elliott et al. liegt bei mindestens 25% der Patienten, die an einer dilatativen Kardiomyopathie erkrankt sind, eine genetische Genese mit autosomal-dominantem Erbgang zugrunde. Diese autosomal-dominant vererbten Krankheitsformen manifestieren sich in den Kardiomyozyten multifokal. Dabei können neben dem Zellzytoskelett und den Z-Bändern der Sarkomere ebenfalls die Kernmembran und Glanzstreifenproteine betroffen sein (57). Erbgänge die einer X-chromosomalen Vererbung folgen und ebenfalls zu einer dilatativen Kardiomyopathie führen können, sind mit Muskeldystrophien (Becker, Duchenne) vergesellschaftet. Zudem kann die dilatative Kardiomyopathie bei Stoffwechselstörungen

auftreten, welche die Mitochondrien und den Eisenstoffwechsel (Hämochromatose) betreffen (57).

Bei Patienten, die an einer Myokarditis erkrankt sind, kann sich als Spätfolge ebenfalls eine dilatative Kardiomyopathie entwickeln, die sich im Gegensatz zum akuten Entzündungsgeschehen mit einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion durch eine chronische Entzündung äußert. Dies kann zu einer Dilatation und Verringerung der Ejektionsfraktion (EF) des linken Ventrikels führen (57).

In allen Fällen ist im Endstadium der dilatativen Kardiomyopathie (DCM) das Bild einer progressiven Herzinsuffizienz, verbunden mit einer Abnahme der linksventrikulären Kontraktilität, beobachtbar. Zudem werden supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien mit Störungen des Reizleitungssystems beobachtet, was zu Thromboembolien und plötzlichem Herztod führen kann (58).

Zur Diagnostik einer DCM wird neben der Myokardbiopsie die Echokardiographie eingesetzt (59). Sonographisch imponiert der linke Ventrikel des Herzens dilatiert. Die Wandstärke des Myokards ist normwertig oder verringert. Zudem sind Motilitätsstörungen möglich, die zu Thromben in den Herzhöhlen führen können. Darüber hinaus kann es zu Insuffizienzen der Mitral- und Trikuspidalklappe kommen (60).

Eine Studie von Liu et al konnte zeigen, dass das Ausmaß an „late-gadolinium-enhancement“ ein prognostischer Faktor für den weiteren Krankheitsverlauf darstellt (61). Dabei kann sich Gadolinium vermehrt im Septum des Herzens einlagern. Das Verteilungsmuster ist unabhängig vom Koronarstromgebiet und entspricht im Vergleich zu bioptisch gesicherten Bereichen einer fokalen Myokardfibrose. Mit einer Prävalenz im Bereich von 12 - 67% ist auf einen positiven Befund im „late-gadolinium-enhancement“ nicht immer Verlass. Dafür werden von Satoh et al. vor allem die vielfachen Ursachen der DCM verantwortlich gemacht (62).

Im Gegensatz zu „late-gadolinium-enhancement“ ist die Erhebung von nativen T1-Relaxationszeiten von lokalen Kontrastunterschieden unabhängig (63). Eine Vielzahl an Studien konnte zeigen, dass Patienten mit ischämischer und nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie, global erhöhte native T1- und ECV-Werte aufweisen, zudem wurden erhöhte Werte in frühen Stadien der erblich bedingten dilatativen Kardiomyopathie (DCM)

ermittelt. Jedoch wird eine Korrelation dieser Werte mit dem Goldstandard der Myokardbiopsie kontrovers diskutiert (34).

Laut Reiter et al. könnten die ermittelten Unterschiede an einer begrenzten Segmenteinteilung des verschmälerten Myokards liegen. Dies führt möglicherweise zu falsch-negativen Werten, da kleine diffuse Myokardfibrosen nicht mehr ausreichend zu detektieren sind. Zudem könnte die Auswertung durch Gewebeumbauprozesse beeinflusst werden (34).

Eine Studie von Siepen et al. versuchte den Nutzen der ECV-Erhebung bei DCM Patienten zu quantifizieren. Dabei untersuchte er sowohl Patienten, die eine „frühe DCM“ mit leicht eingeschränkter Ejektionsfraktion (EF 45-55%) aufwiesen, als auch Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und einer EF von <45%. Dabei konnte er einen signifikanten Unterschied zwischen „früher DCM“ (ECV:  $25 \pm 4\%$ ;  $p < 0,05$ ), „DCM“ (ECV:  $27 \pm 4\%$ ;  $p < 0,05$ ) und der Kontrollgruppe ( $23 \pm 3\%$ ;  $p < 0,05$ ) belegen. Zudem konnte er eine geringe inverse Korrelation zwischen ECV und Ejektionsfraktion finden ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,01$ ). Das myokardiale Extrazellulärvolumen und die Kollagenvolumenfraktion korrelierten stark ( $r = 0,85$ ;  $P = 0,01$ ). Bei einem „cut-off“ Wert „gesund-krank“, des ECV von 26%, ergab sich eine Spezifität von 91,1% und eine Sensitivität von 62,1% (51).

### **2.3.2 Morbus Fabry-Anderson (AFD)**

Aufgrund eines  $\alpha$ -Galactosidase-Mangels kommt es beim Morbus Fabry zu einer gestörten Anreicherung von Globotriaosylceramiden im Gewebe. Dabei sind vor allem Nieren, zentrales Nervensystem und das Herz betroffen, zudem werden Manifestationen an Haut, Augen sowie am Gefäßendothel beobachtet (64,65).

Die lysosomale Speicherkrankheit wird durch eine Mutation im *Alpha-Galactosidase A-Gen* verursacht und folgt einem X-chromosomalen Erbgang. Mit einer Inzidenz von weltweit 1:40.000 ist die Erkrankung relativ selten. Dennoch wird angenommen, dass aufgrund atypischer Phänotypen die Inzidenz höher liegt (65). Heterozygote Frauen können ebenfalls von der Erkrankung betroffen sein. Hier manifestiert sich die Krankheit jedoch erst in späteren Jahren. In einer Studie konnten MacDermot et al. nachweisen, dass das mittlere Gesamtüberleben um 15 Jahre reduziert ist (65,66). Die kardiale Beteiligung stellt dabei die Haupttodesursache dar (67).

Dabei können eine Vielzahl von Herzstrukturen betroffen sein. An Morbus Fabry erkrankte Patienten können früher von der koronaren Herzkrankheit betroffen sein, was folglich zu Myokardinfarkten bei jungen Patienten führen kann (68). Zudem kann das Reizleitungssystem des Herzens mitbetroffen sein, was zu supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien führen kann. Darüber hinaus werden Störungen der Vorhof-Kammer-Überleitung beobachtet, was bei jüngeren Patienten eine verkürzte PR-Zeit zur Folge haben kann und bei älteren Patienten zu AV-Blöcken verschiedenen Grades führt. Patienten ab dem fünfzigsten Lebensjahr leiden häufig unter Vorhofflimmern, was das Risiko für thromboembolische Ereignisse wie transitorische ischämische Attacken (TIA) oder Schlaganfälle erhöht (64,65,68).

Morbus Fabry geht vor allem mit einer Wandverdickung des linken Ventrikels einher. In myokardialen Biopsien können sogenannte Lamellarkörperchen nachgewiesen werden, die Lysosomen entsprechen, welche vermehrt Globotriaosylceramide (GL-3) einlagern (68,69).

Zudem ist häufig eine begleitende, niedriggradige Mitralinsuffizienz mit Klappenverdickung detektierbar, welche möglicherweise durch eine Fehlfunktion der Papillarmuskeln herrührt. Allerdings ist diese meist hämodynamisch unbedeutend (68).

Die Echokardiographie ist aufgrund der leichten Verfügbarkeit und den geringen Kosten in der Diagnostik weit verbreitet. In frühen Krankheitsstadien fällt dabei der linke Ventrikel durch eine konzentrische Hypertrophie mit fehlender Obstruktion auf. In fortgeschrittenen Stadien zeigt sich eine asymmetrische Wandverdickung, die vor allem das Septum betrifft, begleitet von einer verstärkten Papillarmuskulatur (65). Im Endstadium der Krankheit kann mittels Echokardiographie die Hypertrophie des linken Ventrikels in Kombination mit ausgedünnter Herzmuskulatur und Wandbewegungsstörungen in fibrotisch veränderten Bereichen beobachtet werden. Im EKG äußert sich dies mit einer T-Negativierung der präkordialen Ableitungen und einem positiven Sokolov-Lyon Index (65).

Die kardiale Magnetresonanztomographie eignet sich ebenfalls zur M. Fabry-Diagnostik (70). In einer 2003 durchgeführten Studie konnten Moon et al. late-gadolinium-enhancement in einer Kohorte an M. Fabry erkrankten Patienten nachweisen. Dabei zeigte allerdings nur die Hälfte der Kohorte ein entsprechendes Kontrastmittelverhalten. Im Mittel waren  $6,7\% \pm 5,1\%$  des Myokards betroffen. Die männliche Kohorte war dabei stärker betroffen (7,7% der Männer vs. 4,6% der Frauen). Patienten, die eine vermehrte Gadoliniumaufnahme zeigten,

boten ebenfalls eine verstärkte Herzhypertrophie (188g/m<sup>2</sup> vs. 100g/m<sup>2</sup>). In erster Linie war die basale inferior-laterale Wand betroffen (71).

Roller et al. konnten in einer Studie erniedrigte Werte der nativen T1-Relaxationszeiten feststellen. Dabei war die septale native T1-Zeit (1,5 Tesla) bei Fabry-Patienten mit 889 ms im Vergleich zur Kontrollgruppe (950,6 ms) deutlich erniedrigt. Late-Gadolinium-Enhancement boten lediglich 31,3 der Patienten, 25% boten einen hypertrophen linken Ventrikel. Bei einem definierten „cut-off“ von 900 ms zum Nachweis einer vermehrten Lipideinlagerung boten 56,25% der Patienten pathologische Werte (67).

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten Sado et al.. Morbus Fabry Patienten zeigten in einer 2013 durchgeführten Studie niedrigere native, septale T1-Werte als in der Kohorte Herzgesunder (882 ± 47ms vs 968 ± 32ms). Bei Patienten ohne linksventrikuläre Hypertrophie waren die mittleren nativen T1-Relaxationszeiten im Septum ebenfalls niedriger als in der Kohorte der Herzgesunden (910 ± 43 vs. 968 ± 32). 40% der Patienten ohne eine linksventrikuläre Hypertrophie zeigten T1-Relaxationszeiten unterhalb des „cut-offs“ des Normalbereiches (<904 ms). Von 18 Patienten zeigten dabei lediglich 4 Personen „late-gadolinium-enhancement“ der basalen inferior-lateralen Wand. Die mittlere septale T1-Zeit unterschied sich dabei nicht von anderen Patienten ohne linksventrikuläre Hypertrophie. Zudem zeigten in der kompletten Kohorte die Männer niedrigere septale T1-Werte als Frauen (851 ± 39ms vs. 901 ± 42ms) (70).

In einer 2013 von Thompson et al. erschienen Studie konnten erniedrigte ECV-Werte bei Morbus Fabry Patienten nachgewiesen werden. Hierfür wurden 31 Patienten untersucht. Bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla wurden mittels SASHA-Sequenzen T1-Relaxationszeiten erhoben, welche als Grundlage zur Berechnung des formelbasierten ECVs dienten. Im Mittel konnte Thompson et al. einen ECV(L/F) von 21,7 ± 3 berechnen (72).

### **2.3.3 Myokarditis**

Es sind multiple Ursachen bekannt, die zu dem akuten oder chronischen Krankheitsbild der Herzmuskelentzündung führen können. In den häufigsten Fällen tritt die Myokarditis aufgrund von viralen Erkrankungen auf. Zudem werden auch immunvermittelte Prozesse nach Infektionen verantwortlich gemacht. Dies führt zu einer Einwanderung von Entzündungszellen

mit konsekutivem Myokardödem und Nekrosen, die sich im Verlauf zu Fibrose und Narbengewebe entwickeln können. Dabei reicht das Erscheinungsbild von Patienten, die klinisch nahezu asymptomatisch sind, bis zu Patienten mit Symptomen des akuten Myokardinfarkts oder Herzversagens (73).

In diesem Zusammenhang werden Patienten häufig mit globalen Wandbewegungsstörungen auffällig, welche als prognostisches Zeichen für einen plötzlichen Herztod oder eine Transplantationsbedürftigkeit gelten (73,74).

Eine Endomyokardbiopsie (EMB) gilt nach wie vor als Standard in der Diagnostik der Myokarditis. Mithilfe einer Biopsie kann die exakte Ätiologie der Entzündungsart festgestellt werden. Die biventrikuläre Biopsie ist der univentrikulären Biopsie überlegen (75–77). Das Verfahren ist aufgrund der Invasivität risikoreich. In 6% der Fälle kam es laut Cooper et al. zu Komplikationen, wovon 12% zu einer letalen Myokardperforation führten (51,78).

Die Basisdiagnostik mittels EKG kann Veränderungen der ST-Strecke und der T-Welle, sowie AV- und Schenkel-Blöcke zeigen. Zudem kann eine ventrikuläre Tachykardie bis zum Kammerflimmern führen. Da sich diese Veränderungen in weniger als 50% der Fälle im EKG zeigen, ist eine verlässliche Methode nötig, um eine korrekte Diagnose zu stellen (74,79). Zusätzlich können Laborparameter in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung veränderte Werte zeigen. Dabei können die CK die CK-MB und das Troponin erhöht sein (73).

Obwohl es kein spezifisches Erscheinungsbild gibt, welches den Verdacht der Myokarditis bestätigt, ist die Echokardiographie ein wichtiges Verfahren, um andere Ursachen des Herzversagens auszuschließen. Zusätzlich kann sie eine Aussage zur Krankheitsprognose liefern. Ein fulminanter Verlauf geht dabei häufig mit normal großen Herzkammern, aber einem verdickten Septum einher (2).

Für die Diagnose der Myokarditis wurden besondere Kriterien (Lake-Louise-Kriterien) erstellt. Treffen mindestens zwei Kriterien zu, ist das Vorliegen einer Myokarditis wahrscheinlich.

Aufgrund neuer Erkenntnisse in der Herzdiagnostik, wurden die Lake Louise-Kriterien im Jahr 2018 überarbeitet und um das myokardiale Mapping und ECV erweitert.

Tabelle 3: Neue Lake-Louise-Kriterien nach Ferreira et al. (80)

Ursprüngliche Lake Louise Kriterien I (Any2/3)	Aktualisierte Lake Louise Kriterien II (2/2)	Diagnostisches Ziel
<b>Hauptkriterien:</b>		
T2-Wichtung: Regional erhöhtes T2 SI	T2-Wichtung: Regional erhöhtes T2 SI	Myokardiales Ödem
<b>oder</b> Globale T2 SI Ratio $\geq 2,0$	<b>oder</b> Globale T2 SI Ratio $\geq 2,0$	
	<b>oder</b> Fokale oder globale Erhöhung der T2-Relaxationszeit	
Frühes Gadolinium Enhancement: SI Ratio Myokard/Skelettmuskel $\geq 4,0$ Late Gadolinium Enhancement: Bereiche mit hoher SI in einem nicht Ischämie typischen Muster	T1-Wichtung: Fokale oder globale Erhöhung der T1-Relaxationszeit oder ECV <b>oder</b> Bereiche mit hoher SI in einem nicht Ischämie typischen Muster	T1-Ödem (intra- oder extrazellulär), hyperämie, Kapillarleck, Nekrose, Fibrose EGE – Hyperämie, Kapillarleck LGE – Nekrose, Fibrose (akutes extrazelluläres Ödem) $\uparrow$ ECV – Ödem (extrazellulär), hyperämie/Kapillarleck, Nekrose, Fibrose
<b>Weitere Kriterien</b>		
Perikarderguss in CINE-Bildgebung	Perikarderguss in CINE-Bildgebung	Perikardiale Entzündung
<b>oder</b>	<b>oder</b> Hohe Signalintensität im LGE, T1- und T2-Mapping	
Systolisch Wandbewegungsstörung in CINE-Bildgebung	Systolisch Wandbewegungsstörung in CINE-Bildgebung	Linksventrikuläre Dysfunktion

Im Vergleich zu oben genannten Kriterien und Methoden (late gadolinium enhancement, T2-Mapping), führt das native T1-Mapping zu einer verbesserten und genaueren Diagnostik. Trotz allem gibt es einige Studien, die widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Auswirkung von chronischen Myokarditiden auf native T1-Relaxationszeiten und ECV-Werte liefern (34).

Während des Heilungsprozesses einer akuten Myokarditis können über Veränderungen der myokardialen nativen T1- und ECV-Werte zwischen akuten und chronischen Stadien unterschieden werden. Darüber hinaus kann eine fortschreitende myokardiale Entzündung detektiert werden (34).

Ferreira et al. konnten in einer Studie bei Patienten mit akuter Myokarditis erhöhte native T1-Relaxationszeiten (1,5 Tesla) nachweisen ( $1011 \pm 64\text{ms}$  vs.  $946 \pm 23\text{ms}$ ). Bei einem „cut-off“ von  $> 990\text{ms}$  konnte bei einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 88% pathologische Bereiche detektiert werden, welche mittels normaler T2w und LGE keine Signalver-

änderungen zeigten. Somit ist natives T1-Mapping eine suffiziente Methode in der Diagnostik der Myokarditis, selbst wenn gängige Methoden versagen (80).

Radunski et al. konnten in einer Studie zeigen, dass bei Patienten mit klinisch nachgewiesener Myokarditis die Erhebung des Extrazellulärvolumens eine signifikante Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit gewährleistet. In einem Kollektiv von 104 an Myokarditis erkrankten Patienten konnten in der konventionellen Magnetresonanztomographie eine 70% diagnostische Genauigkeit nachgewiesen werden. Diese konnte in Verbindung mit LGE und ECV-Erhebung auf 90% verbessert werden. Die Erhebung der klassischen Lake Louise-Kriterien erzielte lediglich eine diagnostische Genauigkeit von 79% (81).

In einer 2020 erschienen Studie von Li et al. wurde die Auswirkung der Schwere der akuten Myokarditis auf das Extrazellulärvolumen untersucht. Dabei wurde ein Kollektiv von je 23 Patienten, die an einer fulminanten Myokarditis erkrankt waren, mit Patienten verglichen, die keinen fulminanten Verlauf boten. Hier konnte mit ECV-Werten von  $36 \pm 8$  (fulminant) und  $26 \pm 5$  (nicht fulminant) ein deutlicher Unterschied festgestellt werden, was vermuten lässt, dass die Höhe des ECV-Wertes ebenfalls die Schwere der Erkrankung widerspiegelt.

#### **2.3.4 Hypertensive Kardiopathie**

Weltweit zählt die arterielle Hypertonie zu den am häufigsten auftretenden Erkrankungen. Eine fortbestehende arterielle Hypertonie hat multiple Endorganschäden zufolge, welche am Herzen als hypertensive Herzkrankheit subsumiert werden. Überwiegend sind dies im Einzelnen die linksventrikuläre Hypertrophie, Mikroangiopathien, die diastolische Dysfunktion und Herzrhythmusstörungen (82,83).

Ist bei der arteriellen Hypertonie die kardiale Nachlast erhöht, führt dies zu einer Zunahme der Druckbelastung des linken Ventrikels. Kompensatorisch hat dies im Frühstadium eine Erhöhung der Inotropie, eine Verkürzung der Füllungsphase sowie eine verlängerte isovolumetrische Relaxation zur Folge. Eine anhaltend erhöhte Nachlast führt zu irreversiblen Umbauvorgängen des Herzen, welche zur Fibrosierung und zur Herzinsuffizienz führen (83).

Eine linksventrikuläre Hypertrophie kann zunächst in der Elektrokardiographie durch Hypertrophie-Indizes erkannt werden (z.B. Sokolow-Lyon-Index). Zusätzlich sprechen

Veränderungen der P-Welle für eine Reaktion des linken Vorhofes auf eine diastolische Dysfunktion (82).

In der Echokardiographie kann die linksventrikuläre Hypertrophie mit hoher Sensitivität diagnostiziert werden und eine Einteilung der Ventrikelgeometrie erfolgen. Allerdings ist die kardiale Magnetresonanztomographie bei schlechten Schallverhältnissen der Echokardiographie überlegen (83,84).

Der große Vorteil der kardialen Magnetresonanztomographie ist die Darstellung des Herzes in jeder beliebigen Raumbene. Dies macht sie zum Goldstandard bei der Volumenbestimmung der Herzbinnenräume sowie der Bestimmung der Myokarddicke (84). Auf zellulärer Ebene führt die vermehrte Druckbelastung zu einer Fibrosierung des Herzmuskels. Mittels kardialer Magnetresonanztomographie lassen sich diese Umbauprozesse gut darstellen. Wie oben beschrieben lässt sich eine Fibrose mittels „late-gadolinium-enhancement“ aber auch durch T1-Mapping diagnostizieren (85).

Kuruvilla et al. erhoben in einer Studie bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung sowohl die nativen T1-Relaxationszeiten, als auch das myokardiale ECV. Es zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte ECV- und T1-Relaxationszeiten (86).

In einer weiteren Studie konnten Treibel et al. bei Patienten mit begleitender linksventrikulärer Hypertrophie gering, jedoch signifikant erhöhte T1-Relaxationszeiten und ECV-Werte nachweisen. Patienten die lediglich einen erhöhten Blutdruck aufwiesen und bei denen keine linksventrikuläre Hypertrophie vorlag, zeigten keinen signifikanten Unterschied der ECV-Werte (53) .

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

#### **3.1.1 Allgemeines, Ein- und Ausschlusskriterien**

Diese Dissertation wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie erstellt. Es wurden 128 Patienten eingeschlossen, die über einen Zeitraum von 24 Monaten (2014 bis 2015) untersucht wurden. Nach gegebener Einverständniserklärung wurden bei allen Patienten gemäß Untersuchungsprotokoll MOLLI-Sequenzen erhoben. Es liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz vom 06.09.2013 vor. (Bearbeitungsnummer: 837.196.13 (8881-F)).

#### **Einschlusskriterien:**

- A) MRT von herzgesunden Freiwilligen (n = 50).
- B) MRT aus klinischer Indikation und zur Klärung folgender Erkrankungen: Myokarditis (n=27), dilatative Kardiomyopathie (DCM) (n=23), hypertensive Kardiopathie (HHD) (n=9) und Morbus Fabry (n=19).

#### **Ausschlusskriterien:**

Ausgeschlossen wurden Patienten mit insuffizienter Bildqualität (n=32). Darüber hinaus wurden Probanden, bei denen die Erfassung der post-KM-T1-Relaxationszeiten nicht möglich war (n=23), nicht in die Auswertung miteingeschlossen. Zudem war ein nicht verfügbarer Hämatokritwert ein weiteres Ausschlusskriterium (n=15).

#### **Studienkollektiv:**

Das Studienkollektiv repräsentiert auf der einen Seite herzgesunde Probanden, auf der anderen Seite Patienten mit den Diagnosen akute Myokarditis, dilatative Kardiomyopathie, hypertensive Kardiomyopathie und Morbus Fabry. Die Einteilung der Diagnosen erfolgte auf der Basis sämtlicher Befunde, die aus dem Radiologie Informationssystem (RIS) zur Verfügung standen.

Diese Patienten waren entweder im Zuge von Routineuntersuchungen oder Kontrolluntersuchungen in der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz vorstellig.

## **3.2 MRT-Untersuchung**

Die MRT-Untersuchung wurde mit einem 3-Tesla-Gerät (Magnetom Skyra, Fa Siemens, Erlangen) durchgeführt. Dieser Scanner verfügt über ein leistungsfähiges Gradientensystem:

- maximaler Gradientenfeldstärkeanstieg 45 mT/m
- maximale Feldstärkeanstiegsgeschwindigkeit 200 T/m/s).

Eine Spule (Body 18/ Modelnummer: 10835325) wurde für die Signaldetektion genutzt, indem sie den Patienten ventral über den Thorax aufgelegt wurde. Zudem wurden die Elemente der im Tisch integrierten Wirbelsäulenspule (Spine 32/ Modelnummer:10496545) zur Signaldetektion herangezogen. Für die EKG-Triggerung wurde ein MRT-kompatibles, aktives EKG-System (Modellnummer: 10432917, Siemens Healthineers, Erlangen) verwendet, welches eine einfache Brustwandableitung mittels vier Thoraxelektroden ermöglicht.

### **3.2.1 Parameter Mapping**

Die Mapping-Parameter wurden in der vertikalen und horizontalen langen Achse, entsprechend dem 4- und 2-Kammerblick erstellt, darüber hinaus zusätzlich in den drei Kurzachsen, basisnah, mittventrikulär und apikal. Zur Auswertung wurden lediglich die mittventrikulären Kurzachsen herangezogen. Die T1-Maps wurden vor und etwa 10 – 12 Minuten nach Kontrastmittelgabe erhoben (Dotarem, Fa. Guerbet, Villepinte, Frankreich Dosierung: 0,2 mmol Gd/kg Körpergewicht).

Die T1-Maps wurden mittels EKG-Triggerung als modified Look-Locker Inversion Recovery (MOLLI) mit single shot TrueFISP Auslesemodus erstellt. Das TE aller Untersuchten war 1,12 ms, TR 281,6 ms, TI 180 ms, Field of view 360 mm, Matrix 256 x 170 Bildpunkte, Flipwinkel  $\alpha = 35^\circ$ , Bandbreite 1085 Hz/Pixel, Voxelgröße 1,4 x 1,4 x 6,0 mm. Die Bildakquisition erfolgte mittels Inversionsimpuls gefolgt von fünf Herzschlägen für die Bildaufnahme. Anschließend folgten drei Recovery-Herzschläge und dann weitere drei Akquisitionsherzschläge pro Map (Ausleseschema 5(3)3), also waren insgesamt 11 Herzschläge zur kompletten Datenerhebung pro Untersuchungsschicht notwendig.

### 3.2.2 Auswertung der Maps

Zur Erhebung der Mapping Parameter wurde eine dafür vorgesehene Auswertungssoftware Circle® cardiovascular imaging (cvi42, Version 5.7.2) genutzt. Zunächst wurden in den mittventrikulären Kurzschnitts sowohl die Konturen des Endokards als auch die des Epikards eingezeichnet. Hier wurde zusätzlich eine Region of Interest (ROI) im Septumbereich (rosa) eingezeichnet. Diese dient der Ermittlung der T1-Relaxationszeit in diesem Bereich. Zusätzlich wurde der Bloodpool des linken Ventrikels als Referenz markiert. Um die Einteilung der einzelnen Herzkompimente zu definieren, wurde der ventrale Übergang vom rechten zum linken Ventrikel als Segment 1 definiert, um dann das komplette Myokard in 24 Segmente zu unterteilen.

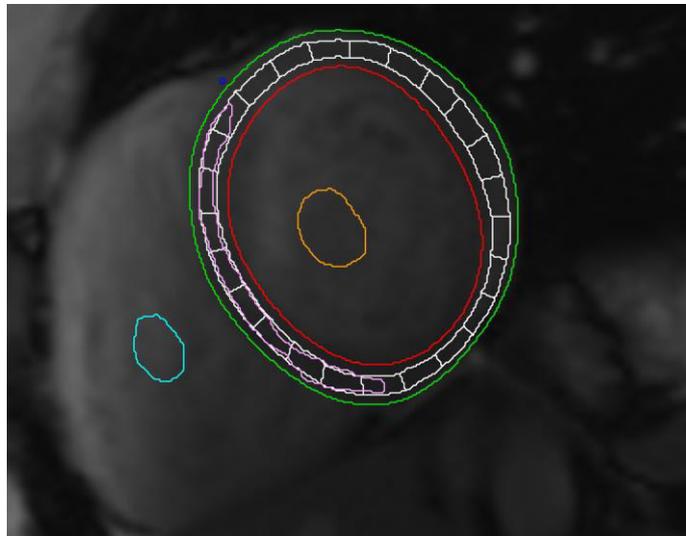


Abbildung 5: Einteilung Herzsegmente

Diese Einteilung erfolgte vor dem Hintergrund, eine reproduzierbare Datenerhebung zu ermöglichen, die darüber hinaus eine Rückrechnung auf die gängige Einteilung der American Heart Association (AHA) und Cerqueira et al. aus dem Jahr 2002 möglich macht (87). Ausgewertet wurde jedoch lediglich der Mittelwert des kompletten mittventrikulären Kurzschnitts.

Um zusätzliche Fehlmessungen und Beeinflussungen durch den Blutpool und epikardiale Flüssigkeit oder Fett zu vermeiden, wurden nur die innersten 50% des Myokards ausgewertet. Hierzu wurden 25% des endokardialen und 25% des epikardialen Myokardanteils mittels Software ausgespart. Die mittlere T1-Relaxationszeit wurde vor und nach KM Gabe durch cvi42® berechnet. Dies gilt ebenfalls für den Bloodpool des rechten und linken Ventrikels und

das gesondert markierte Herzseptum. Darüber hinaus wurden ebenfalls mittels cvi42® die ECV-Maps erstellt.

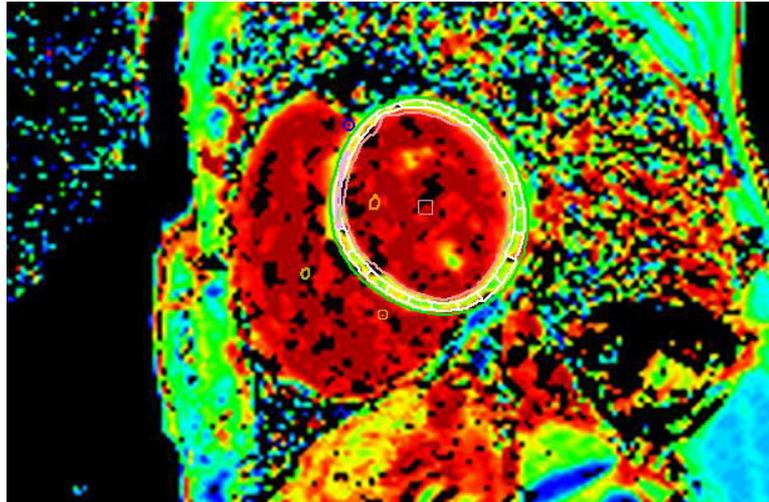


Abbildung 6: Beispiel ECV-Map

### 3.2.3 Erhebung des Extrazellulärvolumens:

Die **manuelle Berechnung mittels Formel (F)**, wurde wie folgt erhoben:

$$ECV = \frac{1/T1_{myo-KM}^{-1}/T1_{myo-nativ}}{1/T1_{blood-KM}^{-1}/T1_{blood-nativ}} \times (100 - HCT) \quad (35)$$

Die **automatisierte Berechnung mittels Circle® (cvi42®) (C)**:

Die Software erstellt nach Eingabe des Hämatokrit automatisch ECV-Maps, welche dann ausgegeben werden können. Dabei wurden die gleichen Segmente zugrunde gelegt, die in den nativen und KM-T1 Maps für die manuelle Berechnung erfasst wurden.

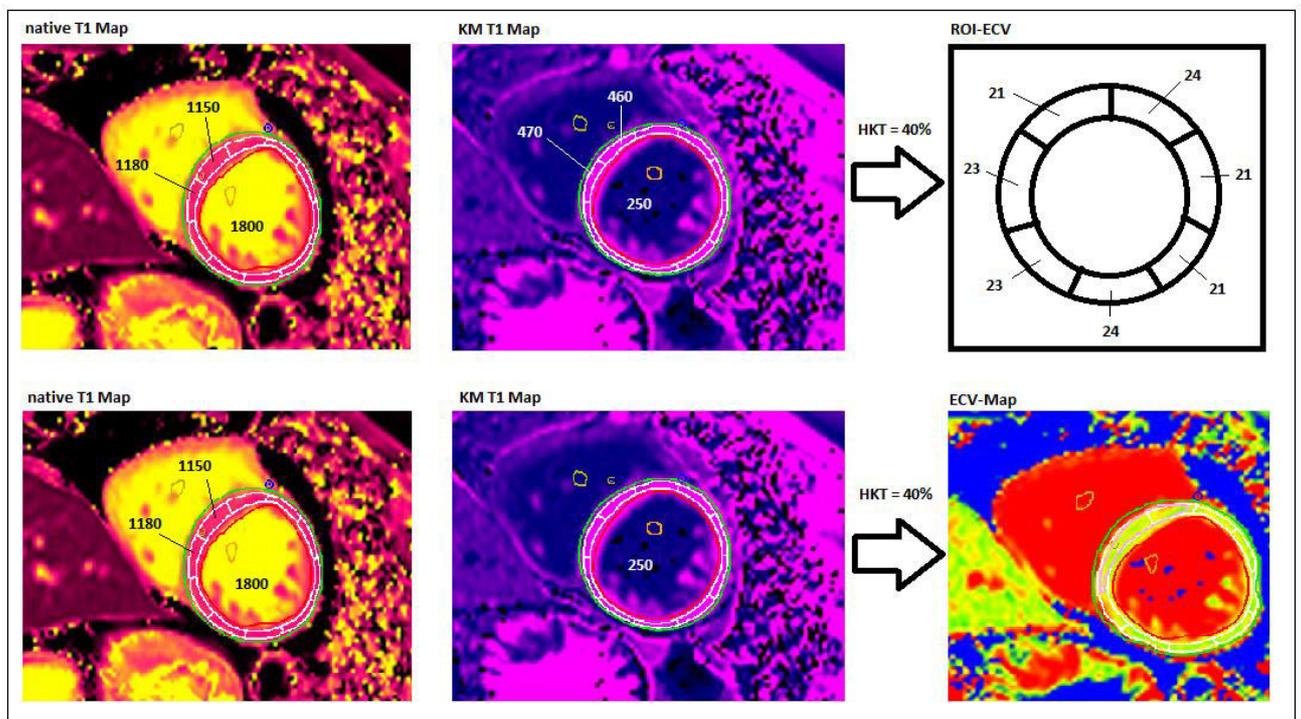


Abbildung 7: Registrierung ECV-Map nach Reiter et al. (6)

Das myokardiale Extrazellulärvolumen wird durch eine ROI mittels der T1-Relaxationszeit des Myokards vor und nach Kontrastmittelgabe sowie durch eine ROI des Blutpools bestimmt (6).

### 3.2.4 Laborwerte

#### Hämatokrit:

Der Hämatokritwert, welcher als zellulärer Volumenanteil des Blutes definiert ist, wurde auf zwei unterschiedliche Weisen erhoben:

#### **True Labor Hämatokrit (L)**

Das abgenommene EDTA-Blut zur Analyse des Hämatokritwertes wurde durch das Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz untersucht.

Der Hämatokrit wurde dort mithilfe des Advia 2120i Hematology System (Siemens Healthcare GmbH, Germany) per Durchflusszytometrie bestimmt. Nach Bestimmung der Zellzahl und des mittleren korpuskulären Volumens (MCV) ist der Hämatokrit durch folgende Formel beschrieben: **Hämatokrit = MCV x Erythrozytenzahl** (88).

Für die Erhebung des Hämatokrits wurden bei den Teilnehmern, deren Daten im Zuge einer Herzgesunden-Studie erhoben wurden, direkt vor der MRT-Untersuchung Blut abgenommen und im Zentrallabor analysiert. Bei den Patienten, deren Daten im Rahmen von klinischen Routineuntersuchungen miteingeflossen waren, wurden die Hämatokritwerte herangezogen, welche am gleichen Tag im Rahmen des Routinelabors erhoben wurden

### **Synthetischer Hämatokrit (S):**

Der synthetische Hämatokrit wurde durch eine eigens erstellte Regressionsformel generiert. Wie in den Publikationen von Robinson et al. (89) oder T. Treibel et al. (41) vorbeschrieben ist, korreliert der Hämatokritwert[%] umgekehrt proportional zur nativen T1-Relaxationszeit des Blutes, sodass sich eine Regressionsformel der Art:

$$f(x) = m \cdot x + b \text{ (siehe Ergebnisteil)}$$

erstellen lässt. Hier beschreibt:

**x** die **1/T1-Blut-Relaxationszeit nativ**,

**f(x)** den **synthetischen Hämatokritwert**

**m** die **Steigung** der Regressionsfunktion

**b** den **Ordinatenabschnitt** der Regressionsfunktion

Somit kann mithilfe der nativen T1-Relaxationszeit der synthetische Hämatokrit bestimmt werden, der dann herangezogen wurde, um das ECV in dessen Abhängigkeit via Formel und via Circle zu berechnen.

### **3.2.5 Statistische Auswertung**

Für die statistische Auswertung wurde SPSS® (Version 27, IBM, Armonk, USA) verwendet. Zunächst erfolgte die Auswertung des Gesamtkollektivs, anschließend die gesonderte Auswertung nach den oben genannten Diagnosen. Die stetigen Größen (T1-Zeiten, ECV) wurden in der Deskription durch den Mittelwert sowie der Standardabweichung beschrieben. Die Verteilung der stetigen Größen wurde mittels der Schiefe auf Standardnormalverteilung geprüft.

Dabei wurden folgende Diagnosegruppen getrennt untersucht:

- Gesunde/ keine Herzmuskelpathologie im MRT nachweisbar
- Dilatative Kardiomyopathie (DCM)
- Morbus Fabry
- Myokarditis
- Hypertensive Kardiomyopathie (HHD)

Für den Vergleich der einzelnen **ECV Gruppen** wurde zunächst folgende Gruppen definiert:

**ECV Gruppen:**

*True Labor Hämatokrit / Manuelle Berechnung Formel (L/F)*

*True Labor Hämatokrit / Automatisierte Berechnung (L/C)*

*Synthetischer Hämatokrit / Manuelle Berechnung Formel (S/F)*

*Synthetischer Hämatokrit / Automatisierte Berechnung (S/C)*

**Signifikanzanalyse der ECV-Berechnungsmethoden**

Die Signifikanzanalyse der Unterschiede wurde mittels SPSS® für gepaarte Stichproben durch den Wilcoxon-Vorzeichen-Test und für ungepaarte Stichproben durch den Mann-Whitney-U-Test realisiert. Hierfür wurden folgende Gruppen gebildet:

*Tabelle 4: Auswertungskollektiv ECV Berechnungsmethoden*

1.	ECV (L/F) vs. ECV (S/F)
2.	ECV (L/C) vs. ECV (S/C)
3.	ECV (L/F) vs. ECV(L/C)
4.	ECV (S/F) vs. ECV (S/C):
5.	ECV (L/F) vs. ECV(S/C)

## Vergleich der verschiedenen ECV-Berechnungsmethoden

Die Überprüfung der verschiedenen ECV-Berechnungsmethoden hinsichtlich Übereinstimmung bzw. signifikanten Abweichungen wurde mit einer Bland-Altman-Analyse sowie mit der Pearson- und Intraklassenkorrelation realisiert.

### Signifikanzanalyse der Patientenkollektive:

Die Signifikanzanalyse der Unterschiede nach ECV Berechnungsmethode wurde mittels SPSS® durch den Mann-Whitney-U-Test realisiert. Hierfür wurden folgende Gruppen gebildet:

*Tabelle 5: Auswertungskollektiv nach Krankheitskollektiv*

1.	Herzgesunde vs. Gesamtes krankes Kollektiv
2.	Herzgesunde vs. Gesamtes krankes Kollektiv ohne M. Fabry
3.	Herzgesunde vs. Dilatative Kardiomyopathie (DCM)
4.	Herzgesunde vs. M. Fabry
5.	Herzgesunde vs. Myokarditis
6.	Herzgesunde vs. Hypertensive Herzerkrankung (HHD)

Aufgrund des explorativen Charakters dieser Studie wurde auf eine Bonferroni-Korrektur verzichtet. Zudem wurden zum Vergleich die einzelnen Krankheitsgruppen eine ROC- und Delong Analyse durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Untersuchungskollektiv

Insgesamt bestand das Gesamtkollektiv aus 128 Patienten. Darunter befanden sich 50 (39,1%) Frauen und 78 (60,9%) Männer. Das durchschnittliche Alter lag bei  $47,45 \pm 16,53$  Jahren mit einer Spannweite von 15 bis 77 Jahren.

**Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über das Patientenkollektiv:**

*Tabelle 6: Patientenverteilung nach Diagnose*

	Gesund		DCM		M. Fabry		Myokarditis		HHD	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
<b>N = 128</b>	27	23	14	9	8	11	21	6	8	1
<b>Alter</b>	$49,34 \pm 15,04$		$45,17 \pm 17,79$		$43,11 \pm 13,95$		$41,07 \pm 17,39$		$63,44 \pm 13,0$	
<b>Labor (L)</b>	<b>Hct</b>	$41,56 \pm 3,17$	$40,94 \pm 4,32$		$41,91 \pm 3,87$		$40,79 \pm 4,48$		$41,09 \pm 2,34$	
<b>Synth (S)</b>	<b>Hct</b>	$41,35 \pm 17,79$	$41,01 \pm 1,61$		$42,13 \pm 5,16$		$41,67 \pm 2,17$		$40,32 \pm 4,69$	

Daten repräsentieren absolute und relative Häufigkeiten und Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung

**Das Gesamtkollektiv teilt sich in:**

- 50 herzgesunde Patienten (39,1%),
- 23 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (18%),
- 19 Patienten mit Morbus Fabry (14,8),
- 27 Patienten mit Myokarditis (27%) und
- 9 Patienten mit hypertensiver Kardiomyopathie (7%).

## 4.2 Auswertung der Regressionsanalyse

Für die Regressionsanalyse wurden lediglich die Kohorte Herzgesunder herangezogen, um mögliche falsche Einflüsse durch die Latenz der Blutabnahmen auszuschließen.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Hämatokrit- und nativen T1-Bloodpool-Werte:

Tabelle 7: Auswertung der Regressionsanalyse

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert
Hämatokrit (L)	50	34,80	49,50	41,56 ± 3,17
Nativ-T1-Bloodpool	50	1053,88	1271,27	1166,91 ± 48,21

Für die lineare Regression ergab sich eine Signifikanz von  $p=0,003$ , sodass bei einem  $r^2$  von 0,172 die Nullhypothese abgelehnt werden und eine statistisch signifikante Korrelation von nativer-T1-Relaxationszeit und Hämatokrit nachgewiesen werden konnte.

**Für die Regressionsgleichung ergeben sich folgende Regressionskoeffizienten:**

Relaxationszeit des nativen-T1-Bloodpools: **309,26**; Std.-Fehler: 97,82, T:3,16,  $p=0,00$

Regressionskonstante: **0,25**; Std.-Fehler 0,05, T:4,86,  $p=0,00$

Hiermit wurde folgende Regressionsfunktion aufgestellt:

$$f(x) = 309,255x + 0,252$$

Folgendes Streudiagramm zeigt die Regressionsfunktion  $f(x)$ :

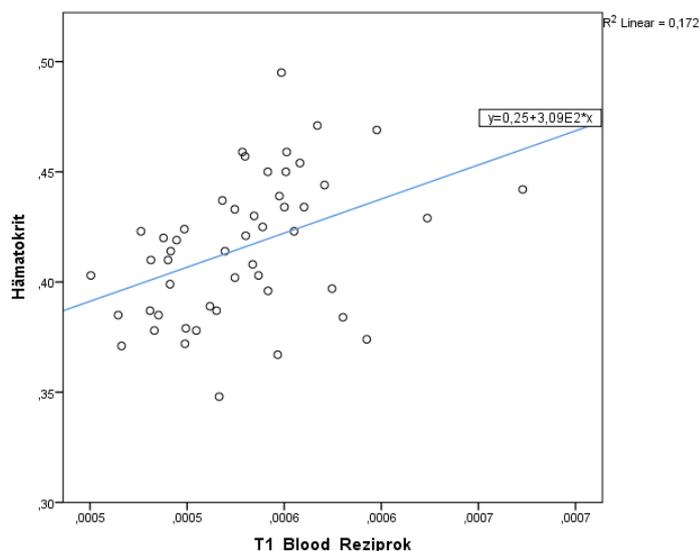


Abbildung 8: Regressionsgerade synthetischer Hämatokrit

## 4.3 Vergleich der verschiedenen ECV-Berechnungsmethoden

### 4.3.1 Übersicht

Folgende Übersicht gibt Aufschluss über die Korrelationsuntersuchung der einzelnen ECV-Berechnungsmethoden. Hierzu wurde sowohl die Pearson-Korrelation als auch die Intraklassenkorrelation (ICC) herangezogen. Visuell werden die Ergebnisse in der Bland-Altman Analyse dargestellt. Dabei konnte für das ECV (L/F) vs. ECV (S/F) und ECV (L/C) vs. ECV (S/C) kein statistisch signifikanter Unterschied im Wilcoxon-Vorzeichen-Test nachgewiesen werden. Die restlichen Gruppenvergleiche zeigten statistisch signifikante Unterschiede ( $p$  jeweils  $< 0,001$ ).

*Tabelle 8: Korrelationsuntersuchung*

Gesamtkollektiv	Vergleich MW $\pm$ SD	p	Bland-Altman		r	ICC
			Diff	LoA		
ECV (L/F) vs. ECV (S/F)	26,73 $\pm$ 4,61 vs. 26,73 $\pm$ 4,75	0,588	0,0055	$\pm$ 3,61	0,923	0,960
ECV (L/C) vs. ECV (S/C)	27,78 $\pm$ 4,79 vs. 27,78 $\pm$ 4,95	0,584	0,0011	$\pm$ 3,69	0,926	0,961
ECV (L/F) vs. ECV(L/C)	26,73 $\pm$ 4,61 vs. 27,78 $\pm$ 4,79	$<0,001$	1,0487	$\pm$ 3,99	0,907	0,939
ECV (S/F) vs. ECV (S/C)	26,73 $\pm$ 4,75 vs. 27,78 $\pm$ 4,95	$<0,001$	1,0532	$\pm$ 3,94	0,915	0,944
ECV (L/F) vs. ECV(S/C)	26,73 $\pm$ 4,61 vs. 27,78 $\pm$ 4,95	$<0,001$	1,0477	$\pm$ 5,47	0,832	0,896

**LoA = Limits of Agreement**

**Diff = Differenz der Mittelwerte**

**r = Pearson Korrelation**

Im Gesamtkollektiv wurden im Mittel die höchsten ECV-Werte mit der automatisierten Methode gemessen. Diese unterschieden sich jedoch von der formelbasierten Methode (27,78 vs. 26,73) unwesentlich, jedoch statistisch signifikant.

In der Korrelationsuntersuchung zeigt sich eine hohe Abhängigkeit der verschiedenen Methoden zur ECV-Bestimmung untereinander. Die niedrigste Pearson-Korrelation von 0,832 weist der Vergleich „(L/F) vs. (S/C)“ auf, welcher trotz allem eine exzellente Korrelation vorweist.

Korrespondierend zur Pearson Korrelation konnte ebenfalls ein hoher Zusammenhang in der Intraklassen-Korrelation nachgewiesen werden. Die höchste Korrelation kann im Vergleich von „(L/C) vs. (S/C)“ verzeichnet werden (Pearson Korrelation von 0,926 und einer Intraklassen-Korrelation von 0,961).

### 4.3.2 Betrachtung anhand von Boxplots

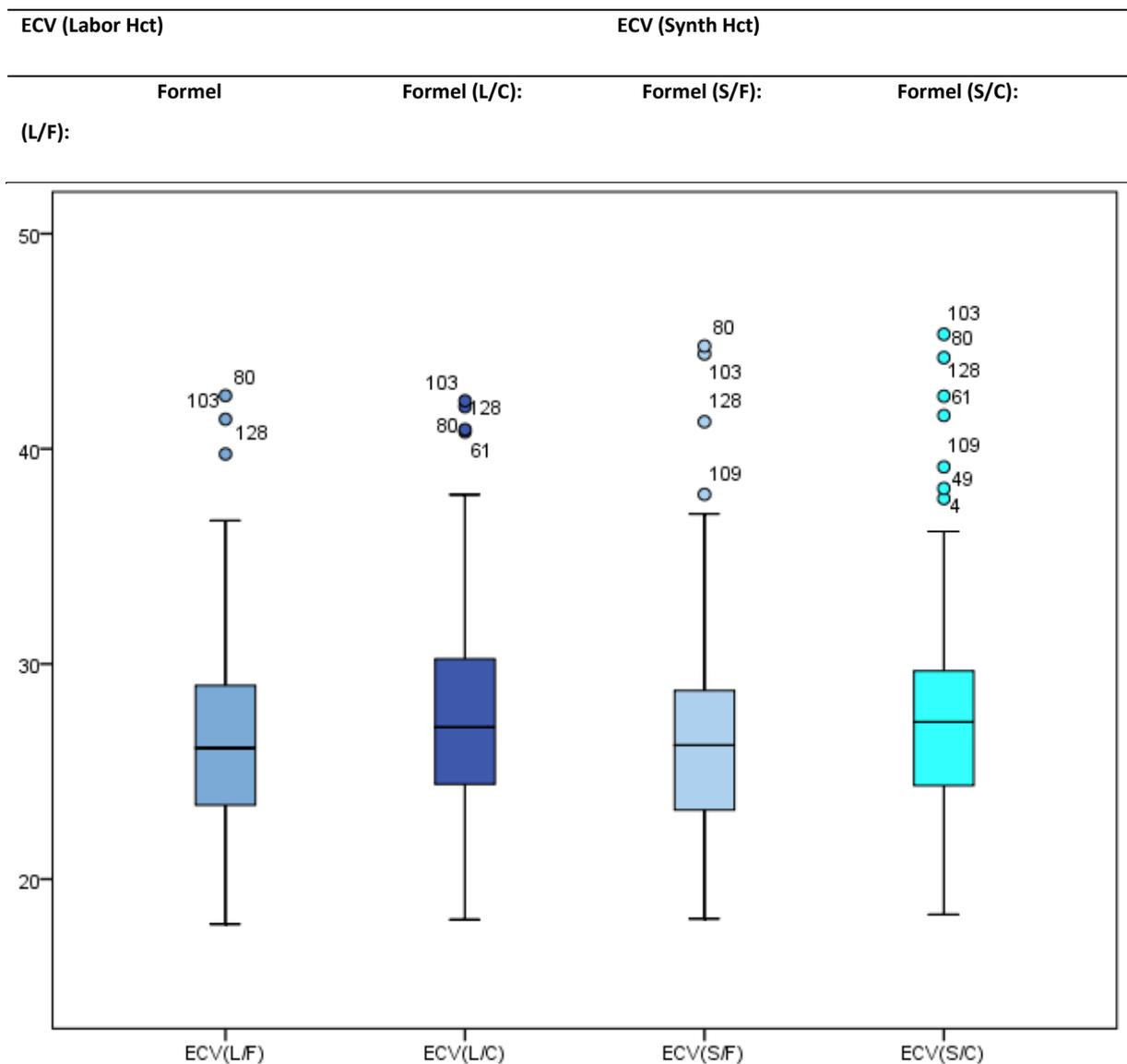


Abbildung 9: Boxplots nach Untersuchungsmethode

Diese Übersicht verdeutlicht, dass unabhängig von der Untersuchungsmethode sehr ähnliche Messergebnisse für das Extrazellulärvolumen bestimmt werden konnten. Es fällt jedoch auf, dass die Anzahl an Ausreißer bei der vollautomatisierten Methode häufiger ist.

Nach der Ermittlung der Differenzen und Mittelwerte der verglichenen Messungen wurde die Verteilung der einzelnen Differenzen geprüft und eine Normalverteilung nachgewiesen, sodass eine Bland-Altman-Analyse durchgeführt werden konnte. Dabei sind auf der Abszisse die Mittelwerte und auf der Ordinate die Differenzen aufgetragen.

### 4.3.3 Betrachtung anhand von Bland-Altman-Plots

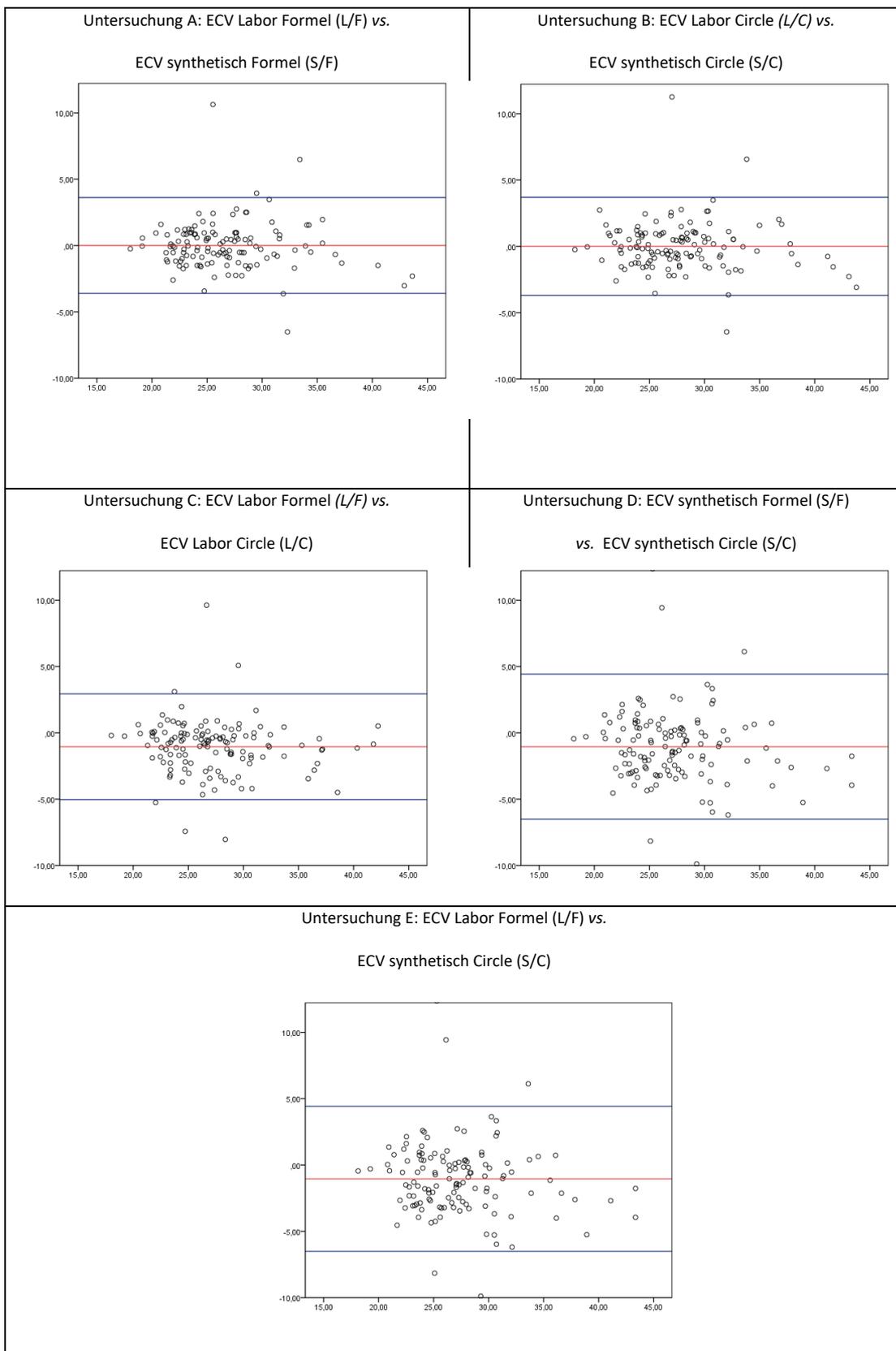


Abbildung 10: Bland-Altman-Analyse

Zusammenfassend zeigt sich in der Bland-Altman-Analyse, dass bis auf wenige Ausreißer sämtliche Mittelwertdifferenzen innerhalb des akzeptablen Bereiches liegen (1,96-fache der Standardabweichung der Mittelwertdifferenz). Somit liegt eine akzeptable Messabweichung der einzelnen Untersuchungsmethoden vor. In der Zuverlässigkeit der einzelnen Messmethoden zeigt sich keine relevante Unterlegenheit

Der höchste Mittelwert der Differenz konnte im Vergleich (S/F) vs. (S/C) ermittelt werden (1,05). Der niedrigste Mittelwert der Differenz konnte im Vergleich (L/C) vs. (S/C) (0,001) nachgewiesen werden. Die höchsten Grenzwerte (LoA) oberhalb und unterhalb des Mittelwertes wurden im Vergleich (L/F) vs. (S/C) (5,47) erhoben. Die geringsten Grenzwerte (LoA) ober- und unterhalb des Mittelwertes wurden im Vergleich (L/F) vs. (S/F) nachgewiesen (3,61).

#### **4.3.4 Übersicht über die einzelnen Vergleichskollektive**

Für einen genauen Vergleich der einzelnen Erkrankungen wurden folgende Vergleichskollektive definiert:

*Tabelle 9: Vergleichskollektive*

1.	<b>Herzgesunde vs. gesamtes krankes Kollektiv</b>
2.	<b>Herzgesunde vs. gesamtes krankes Kollektiv ohne M. Fabry</b>
3.	<b>Herzgesunde vs. dilatative Kardiomyopathie (DCM)</b>
4.	<b>Herzgesunde vs. M. Fabry</b>
5.	<b>Herzgesunde vs. Myokarditis</b>
6.	<b>Herzgesunde vs. hypertensive Herzerkrankung (HHD)</b>

Insgesamt zeigen sich für die ECV-Werte und einzelnen Herzmuskelpathologien sowie Berechnungsmethoden weitgehend ähnliche Ergebnisse.

Tabelle 10: ECV-Werte der Vergleichskollektive

	Herzgesunde	Krankes Kollektiv	Krankes Kollektiv ohne Fabry	DCM	M. Fabry	Myokarditis	HHD
<b>N</b>	50	78	59	23	19	27	9
<b>ECV (Labor Hct)</b>							
<b>Formel (L/F)</b>	24,98 ± 3,43	27,86 ± 4,93*	28,38 ± 4,67*	27,68 ± 3,41*	26,24 ± 5,50	28,86 ± 5,32*	28,72 ± 5,57#
<b>Circle (L/C)</b>	25,95 ± 3,63	28,96 ± 5,08*	29,61 ± 4,80*	28,55 ± 3,96*	26,93 ± 5,54	30,43 ± 5,31*	29,87 ± 5,17#
<b>ECV (synth. Hct)</b>							
<b>Formel (S/F)</b>	25,11 ± 3,49	27,77 ± 5,16*	28,27 ± 4,70*	27,71 ± 3,45*	26,18 ± 6,27	28,47 ± 5,31*	29,13 ± 5,84#
<b>Circle (S/C)</b>	26,09 ± 3,75	28,87 ± 5,32*	29,52 ± 4,93*	28,61 ± 4,13*	26,83 ± 6,09	30,04 ± 5,42*	30,29 ± 5,48#
<b>Hämatokrit Labor (L)</b>							
<b>Hämatokrit</b>	41,56 ± 3,17	41,14 ± 4,05	40,89 ± 4,10	40,94 ± 4,32	41,96 ± 3,87	40,79 ± 4,48	41,09 ± 2,34
<b>Hämatokrit synth. (S)</b>							
<b>Hämatokrit</b>	41,35 ± 1,32	41,43 ± 3,03	41,20 ± 1,93	41,01 ± 1,61	42,13 ± 5,16	41,67 ± 2,17	40,32 ± 1,69
± = Standardabweichung							
Alle Werte gerundet auf 2 Dezimalstellen							
* = p<0.01							
# = P <0.05							

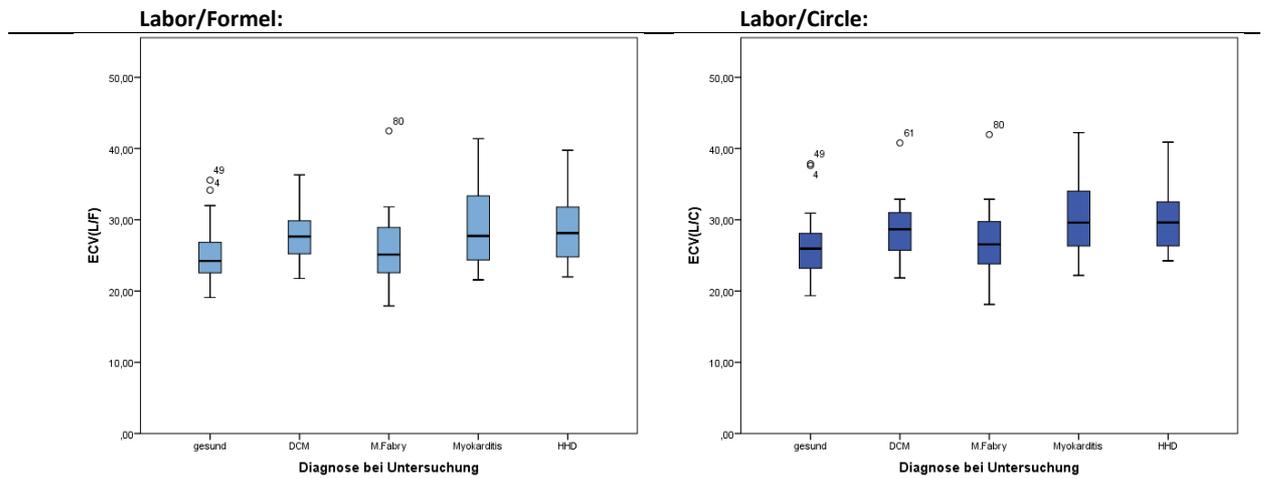
Auch in der gesonderten Auswertung nach einzelnen Pathologien waren die einzelnen ECV-Werte vergleichbar. Bei Betrachtung der höchsten Differenzen DCM: ((S/C) vs. (L/F). 28,61 vs. 27,68)) sowie Myokarditis: ((L/C) vs. (S/F) 30,43 vs. 28,47)) zeigt sich lediglich ein nicht signifikanter Unterschied der verschiedenen ECV-Bestimmungsmethoden. Die höchste Streuung der Werte konnte bei den M. Fabry-Patienten verzeichnet werden ((S/F) ± 6,27), die niedrigste bei Patienten mit DCM ((L/F) ± 3,4). Ebenso liegen die einzelnen Hämatokritwerte sehr eng beieinander und unterscheiden sich unwesentlich.

Im Vergleich der einzelnen Messmethoden konnte im Mann-Whitney-U-Test für alle Patientenkollektive (ausgeschlossen M. Fabry) ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Im Kollektiv der Patienten mit M. Fabry war zu erwarten, dass die gemessenen ECV-Werte im Vergleich zu den gesunden Patienten nicht erhöht sind

### 4.3.5 Boxplots nach einzelnen Diagnosen

Diese Boxplot-Übersicht listet die verschiedenen Methoden zur ECV-Bestimmung nach Diagnosen auf und visualisiert das homogene Verteilungsmuster der einzelnen ECV-Werte, Pathologien und Berechnungsmethoden. Insgesamt zeigen sich wenige Ausreißer nach oben und unten.

#### ECV (Labor Hct)



#### ECV (synth. Hct)

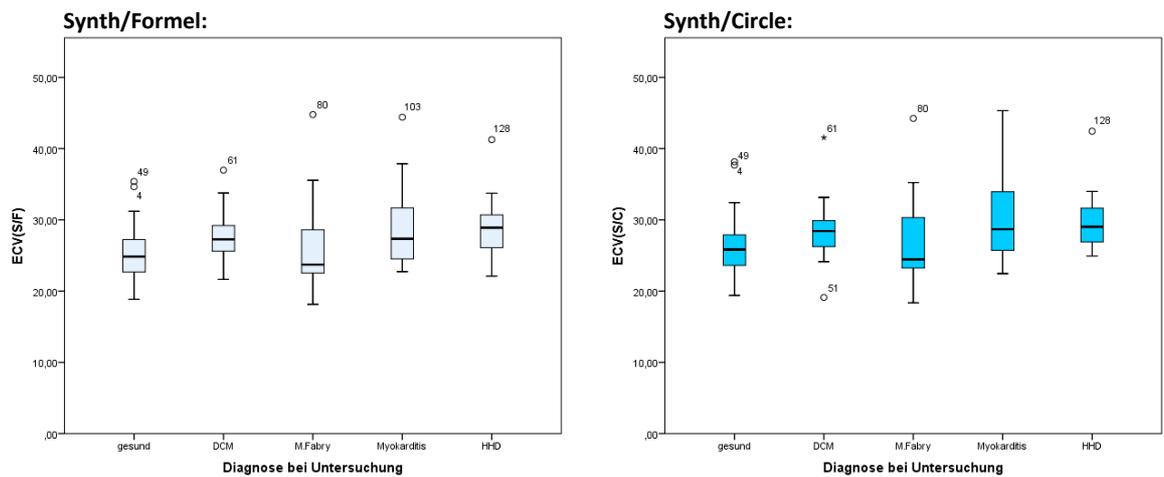


Abbildung 11: Boxplots nach Patientenkollektiv

### 4.3.6 ROC- und DeLong Analyse

Um die diagnostische Aussagekraft der einzelnen Messmethoden für den klinischen Alltag zu evaluieren, wurden die oben genannten Kollektive im Anschluss einer ROC- sowie einer DeLong-Analyse unterzogen.

#### Übersicht ROC-Analyse

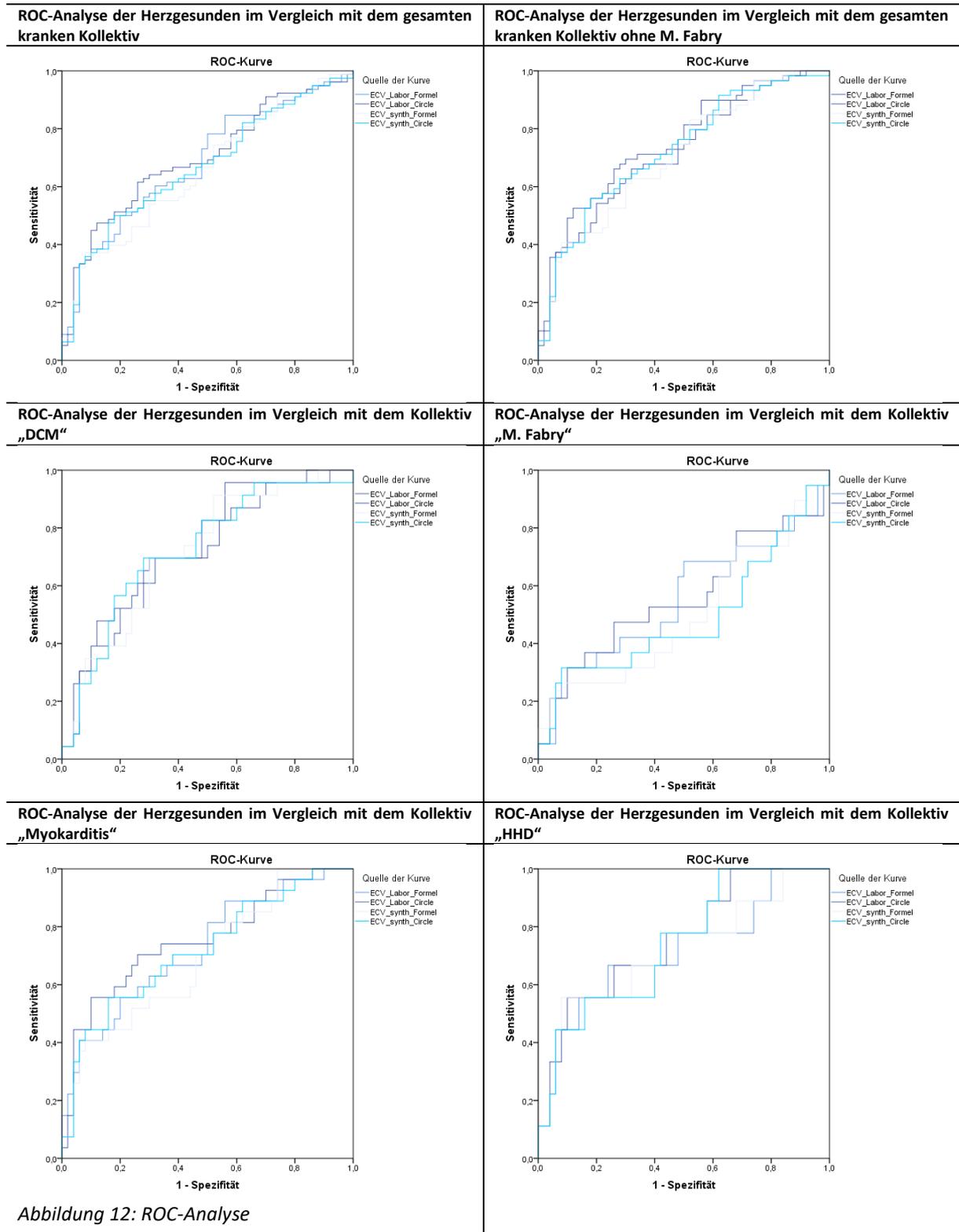


Abbildung 12: ROC-Analyse

Die obige ROC-Übersicht soll grafisch verdeutlichen, dass die einzelnen Bestimmungsmethoden weitgehend die gleichen Ergebnisse liefern. Dies wird durch die Ergebnisse der DeLong-Analyse zusätzlich untermauert. Nach DeLong kann die Nullhypothese („Die einzelnen Kollektive unterscheiden sich nicht signifikant.“) beibehalten werden, und die Alternativhypothese (Die einzelnen Kollektive unterscheiden sich signifikant) muss abgelehnt werden.

Tabelle 11: ROC- und DeLong-Analyse

Auswertung des ROC- und DeLong-Analyse						
ROC	Gesunde vs. Gesamtkollektiv	Gesunde vs. Gesamtkollektiv ohne M. Fabry	Herzgesunde vs. DCM	Gesunde vs. M. Fabry	Gesunde vs. Myokarditis	Herzgesunde vs. HHD
ECV (Labor Hct)	AUC	AUC	AUC	AUC	AUC	AUC
Formel (L/F)	0,68	0,72	0,73	0,55	0,72	0,72
Circle (L/C)	0,70	0,74	0,72	0,56	0,75	0,76
ECV (synth. Hct)						
Formel (S/F)	0,66	0,71	0,72	0,50	0,69	0,72
Circle (S/C)	0,67	0,72	0,72	0,49	0,72	0,74
DeLong						
	<sup>a</sup> p-Wert	<sup>a</sup> p-Wert	<sup>a</sup> p-Wert			
ECV Labor Formel (L/F) vs. ECV synthetisch Formel (S/F)	0,21	0,34	0,68	0,33	0,21	0,78
ECV Labor Circle (L/C) vs. ECV synthetisch Circle (S/C)	0,14	0,34	0,94	0,77	0,14	0,62
ECV Labor Formel (L/F) vs. ECV Labor Circle (L/C)	0,59	0,57	0,91	0,84	0,37	0,44
ECV-synthetisch Formel (S/F) vs. ECV synthetisch Circle (S/C)	0,66	0,53	0,89	0,96	0,36	0,74
ECV Labor Formel (L/F) vs. ECV synthetisch Circle (S/C)	6,54	1,00	0,94	0,79	0,91	0,68
<sup>a</sup> p-Wert für den den Vergleich der AUC der einzelnen Methoden (DeLong-Test)						

## 5 Ergebnisdiskussion

### 5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

In Anbetracht der Korrelation von Bluthämatokrit und der T1-Relaxationszeit des Blutes konnte eine lineare Regressionsfunktion mit der Formel  $f(x) = 309,255x + 0,252$  erstellt werden. Diese liefert den synthetischen Hämatokritwert.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Ergebnisse der einzelnen ECV-Berechnungsmethoden nahezu identisch sind. Hierbei konnte in der Korrelationsuntersuchung ein starker Zusammenhang nachgewiesen werden. Zudem zeigt die Bland-Altman-Analyse vergleichbare Messergebnisse. Es konnte nachgewiesen werden, dass es keine eindeutige Überlegenheit einer einzelnen ECV-Messmethoden gibt.

Im Vergleich der Messmethoden, aufgeschlüsselt nach Patientenkollektiv, konnten bei Patienten stets statistisch signifikant erhöhte ECV-Werte im Vergleich zu den Herzgesunden nachgewiesen werden, mit Ausnahme der Patientengruppe M. Fabry. Betrachtet man den Vergleich der einzelnen Krankheitskollektive untereinander, so konnte zudem in der ROC- und DeLong-Analyse ebenfalls keine Überlegenheit einer bestimmten ECV-Berechnungsmethode festgestellt werden. Hieraus kann schlussgefolgert werden, dass sich unabhängig von der Erhebungsmethode erhöhte ECV-Werte für die Erkrankungen dilatative Kardiomyopathie, Myokarditis und hypertensive Kardiomyopathie im Vergleich zu Herzgesunden nachweisen lassen.

Somit kommt diese Studie zudem eindeutigen Schluss, dass sowohl die verschiedenen Berechnungsmethoden, sei es per Formel oder per Software, als auch die Art der Erhebung des Hämatokritwertes, in der täglichen klinischen Routine, für die Erhebung des ECV-Wertes keine signifikanten Unterschiede liefern. Es konnte gezeigt werden, dass ein fehlender Hämatokritwert kein limitierender Faktor bezüglich der Erhebung des ECV-Wertes ist.

## 5.2 ECV-Erhebung bei einzelnen Herzmuskelpathologien

### 5.2.1 ECV bei dilatativer Kardiomyopathie (DCM)

In einer 2021 erschienenen Studie von Censi et al. wurden 17 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug  $55 \pm 9$  Jahre. Das manuell erhobene ECV(L/F) beträgt  $30 \pm 3$ , das mittels synthetischem Hämatokrit erhobene ECV(S/F) beträgt  $28 \pm 3$ . Diese Werte sind ebenfalls weitgehend identisch mit der Validierungsgruppe von Censi, bei der bei  $n=9$  Patienten sowohl mit eigener Regressionsfunktion und der Regressionsfunktion von Fent et al. folgende Werte erhoben werden: ECV(L/F)  $29 \pm 2$ , ECV(S/F)<sub>Fent</sub>  $27 \pm 3$  und ECV(S/F)<sub>Censi</sub>  $29 \pm 3$  (90).

Die teils im Vergleich zu unserer Studie etwas höher ausfallenden Werte (ECV(L/F)  $27,68 \pm 3,41$  und ECV(S/F)  $27,21 \pm 3,45$ ) lassen sich in erster Linie durch einen variablen Schweregrad sowie einen unterschiedlichen Verlauf der Erkrankung verstehen. Möglicherweise war das Patientenkollektiv bei Censi et al. im Mittel stärker an einer DCM erkrankt als das Krankheitskollektiv unserer Studie.

Leider erfolgte in der von Censi et al. keine automatische Auswertung, sodass hier kein Vergleich gezogen werden kann.

In der 2015 erschienenen Studie von Barison et al. (91) zeigen sich ebenfalls wie in unserer Studie erhöhte ECV-Werte bei DCM-Patienten im Vergleich zu Herzgesunden. Dabei erhebt Barison et al. das ECV(L/F) mit einem Mittelwert von  $31 \pm 5$ . Diese Werte sind höher als bei unserem Kollektiv (ECV(L/F)  $27,68 \pm 3,41$ ).

Hierfür liefert, wie schon oben erwähnt, der variable Schweregrad der Erkrankung eine Erklärung. Darüber hinaus ist nicht außer Acht zu lassen, dass die Studie von Barison mit  $n=89$  Patienten eine deutlich höhere Patientenzahl aufweist. Auch hier ist anzunehmen, dass die Patienten unserer Studie im Mittel weniger stark erkrankt sind als in der Studie von Barison. Eine Auswertung mittels (S) oder (C) wurde leider nicht vorgenommen, sodass hier kein Vergleich möglich ist (91).

Auch in der Studie von Hong et al mit  $n=22$  DCM Patienten wurden höhere ECV Werte als in der eigenen Studie bestimmt ( $30,7 \pm 5,9$  % versus ECV(L/F)  $27,68 \pm 3,41$ ). Bei im Mittel nahezu gleichen Hämatokritwerten (L)= $40,8 \pm 5,3$  (Hong) vs. (L)=  $40,94 \pm 4,32$  verdeutlicht dies

zusätzlich die Annahme, dass die Patienten unserer Studie am ehesten noch nicht so stark an der DCM erkrankt waren, als in der Studie von Hong et al.

Eine Studie von Thongsongsang et al. (92) aus dem Jahr 2021 vergleicht sowohl ECV(L/F) als auch ECV(S/F). Bei einem deutlich größeren Patientenkollektiv von n=116 liefert diese Studie ähnliche Werte im Vergleich zu unserer Studie. Mit einem  $ECV(L/F)_{Thongsongsang} = 28,9 \pm 4,1$  vs.  $ECV(L/F) 27,68 \pm 3,41$  und  $ECV(S/F)_{Thongsongsang} (28,9 \pm 3,6)$  vs.  $ECV(S/F) 27,21 \pm 3,45$  decken sich die Ergebnisse von Thongsongsang et al. sehr gut mit der von uns durchgeführten Studie. Bedauerlicherweise wurde keine automatisierte Auswertung durchgeführt, sodass ein Vergleich nicht möglich ist.

### **5.2.2 ECV bei Morbus Fabry**

In der Studie von Censi et al. (90) wurden lediglich 2 Patienten mit Morbus Fabry eingeschlossen. Der manuell erhobene ECV(L/F) beträgt 19,27. Der mittels synthetischem Hämatokrit erhobene ECV(S/F) beträgt 20,27. In Anbetracht der kleinen Probandenzahl (n=2) vs. n=19 in unserer Studie ist fraglich, ob ein aussagekräftiger Vergleich gezogen werden kann.

Dennoch fällt auf, dass die erhobenen ECV-Werte im Vergleich zu unserer Studie ( $ECV(L/F) 26,24 \pm 5,5$  und  $ECV(S/F) 26,18 \pm 6,27$ ) deutlich niedriger ausfallen. Weniger wahrscheinlich für den Unterschied ist die Tatsache, dass Censi et al. den ECV(S/F) anhand der Regressionsfunktion von Fent et al. (93) bestimmen, da sich hier ECV(L/F) und ECV(S/F) kaum unterscheiden. Leider erheben Censi et al. keine automatisierten ECV-Werte, sodass hier kein Vergleich gezogen werden kann (90).

Vergleicht man unsere Ergebnisse mit denen von Thompson et al (72), stellt man fest, dass auch deren Werte etwas niedriger ausfallen ( $ECV(L/F)$  von  $21,7 \pm 3,0_{Thompson}$  vs.  $ECV(L/F) 26,24 \pm 5,5$ ). Mit 31 eingeschlossenen Personen ist das Patientenkollektiv etwas größer als das unsere. Zudem ist ebenfalls festzustellen, dass sowohl die geringere Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla und die Erhebung der T1-Relaxationszeiten mittels SASHA-Sequenzen einen genauen Vergleich erschweren. Dies könnte eine Erklärung für die niedrigeren ECV-Werte sein, zudem ist es ebenfalls möglich, dass eine unterschiedliche Krankheitsschwere der Patienten von Thompson et al. im Vergleich zu dieser Studie vorlag.

Eine ECV-Bestimmung anhand des synthetischen Hämatokritwertes erfolgte nicht.

### 5.2.3 ECV bei Myokarditis

Im Vergleich zur 2021 von Thongsongsang et al. (92) erschienen Studie mit gleicher Magnetfeldstärke und ebenfalls mittels MOLLI-Sequenzen erhobenen Werten, wurden bei einem etwa halb so großen Patientenkollektiv ähnliche Ergebnisse erzielt. So betrug das  $ECV(L/F)_{Thongsongsang} 30,6 \pm 7,8$  und für  $ECV(S/F)_{Thongsongsang} 31,4 \pm 7,7$ .

Diese Werte fallen im Vergleich zu den Werten unserer Studie  $ECV(L/F) 28,86 \pm 5,32$  und  $ECV(S/F) 28,47 \pm 5,31$  etwas höher aus. Auffällig ist, dass bei beiden Studien die mittlere Streuung sehr hoch ist. Die große Streubreite kann auf das Maß für die unterschiedlichen Schweregrade und den häufig variablen Krankheitsverlauf der Myokarditis zurückzuführen sein. Leider erfolgte von Thongsongsang et al. keine automatisierte Auswertung mittels Circle, sodass hier kein Vergleich gezogen werden kann.

In der von Radunski et al. (81) erschienen Studie aus dem Jahr 2014 mit deutlich größerem Patientenkollektiv ( $n=104$ ) konnten für den  $ECV(L/F)$  im Mittel ein Wert von  $31 \pm 3$  erhoben werden. Dieser Wert ist gegenüber dem Wert unserer Studie ( $ECV(L/F) 28,86 \pm 5,32$ ) etwas höher, bei jedoch etwas geringerer Streuung. Die höhere Patientenzahl dürfte hier weniger ausschlaggebend sein, da bei genauerer Betrachtung im Vergleich von  $ECV(L/F) 31 \pm 3_{Radunski}$  und  $ECV(L/C) 30,43 \pm 5,31$  von unserer Studie, die automatisierte Methode unserer Studie sehr ähnliche Ergebnisse liefert.

Der geringe Unterschied unserer Studie zwischen  $ECV(L/F)$  und  $ECV(L/C)$  lässt sich letztlich nur durch eine softwarebedingte Ursache begründen.

Die Annahme, dass ein unterschiedlicher Schweregrad und der variable Krankheitsverlauf der Myokarditis für die gering unterschiedlichen Werte von  $ECV(L/F)$  der einzelnen Studien verantwortlich ist, untermauert auch die Studie von Li et al. (94) von 2020. Für sein Kollektiv der fulminant verlaufenden Myokarditis erhob er einen Wert von  $ECV(L/F)_{Li} 36 \pm 8$ , welcher im Vergleich zu unserer Studie  $ECV(L/F) 28,86 \pm 5,32$  deutlich höher ist. Schließt man jedoch die Patienten mit nicht fulminant verlaufenden Myokarditis ein ( $ECV(L/F)_{Li} 26 \pm 5$ ), so fällt auf, dass diese Werte im Vergleich der Streuung nahezu identisch sind, und die ECV-Werte sogar geringfügig niedriger ausfallen als in unserer Studie. Leider findet auch in der Studie von Li keine Auswertung hinsichtlich des synthetischen Hämatokritwertes statt.

#### 5.2.4 ECV bei hypertensiver Kardiopathie

Die Studie von Censi et al. (90) untersuchte ebenfalls ein Kollektiv von HHD-Patienten (n=10), Der  $ECV(L/F)_{Censi}$  beträgt  $28 \pm 3$ . Im Vergleich zu unserer Studie mit  $ECV(L/F) 28,72 \pm 5,57$  sind diese Werte weitgehend identisch. Es fällt lediglich eine gering größere Streuung unserer Ergebnisse auf. Vergleicht man das  $ECV(S/F)$ , welches bekanntlich bei Censi et al. mit einer eigenen Regressionsfunktion und der Regression von Fent et al. (93) berechnet wird, lässt sich das  $ECV(S/F)$  von  $27 \pm 3$  für die Regression von Fent und  $ECV(S/F) 28 \pm 3$  für die Regression von Censi berechnen, was im Vergleich zu unserer Studie  $ECV(L/F) 28,72 \pm 5,57$  und  $ECV(S/F) 29,13 \pm 5,84$  sehr ähnlich ist.

In der 2015 von Kuruvilla et al. (86) erschienen Studie konnten, bei einer Patientenzahl von n=23, für das  $ECV(L/F) 27 \pm 2$ , bei Patienten ohne linksventrikulärer Hypertrophie und ein  $ECV(L/F)$  von  $29 \pm 3$  bei n=20 Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie erhoben werden.

Diese Werte sind ebenfalls gut mit unseren Ergebnissen ( $ECV(L/F) 28,71 \pm 5,57$ ) zu vergleichen und lassen auch hier darauf schließen, dass die unterschiedliche Krankheitsschwere und Ausprägung zu höheren ECV-Werten führt.

Die Annahme, dass die unterschiedliche Krankheitsschwere zu den Schwankungen der ECV-Werten führt, wird zusätzlich durch die Studie von Treibel et al. verdeutlicht, welcher lediglich bei Hochdruckpatienten mit linksventrikulärer Hypertrophie signifikant höhere ECV-Werte erheben konnte.

Diese sind im Vergleich zu unserer Studie  $ECV(L/F)_{Treibel} 28,8 \pm 2,8$  vs.  $ECV(L/F) 28,72 \pm 5,57$  weitgehend gleich. Es fällt lediglich eine gering erhöhte Streuung unserer Werte auf. Treibel et al. nutzen in ihrer Bildakquisition shMOLLI (53).

Unklar ist, wie weit dies einen Einfluss auf einen möglichen Unterschied der Ergebnisse hat. Zudem können auch Treibel et al. bei Patienten ohne linksventrikuläre Hypertrophie für  $ECV(L/F)$  keine signifikant erhöhten Werte erheben. Diese entsprechen mit einem  $ECV(L/F)_{Treibel} 26,2 \pm 2,2$  den Werten des gesunden Kollektivs unserer Studie ( $ECV(L/F) 24,98 \pm 3,43$ ).

### 5.3 Klinische Applikation und zukünftige Entwicklungen

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass unabhängig von der Bestimmungsmethode eine verlässliche ECV-Bestimmung möglich ist. Selbst wenn aufgrund einer Verzögerung im Laborablauf keine schnelle Hämatokrit-Erhebung möglich ist, liefert der ECV(S/F) verlässliche Werte, selbst im Vergleich der manuellsten ECV(L/F) mit der automatisiertesten ECV(S/C) Methode.

Die Signifikanzanalyse legt nahe, dass die Auswahl der Berechnungsmethode einen größeren Einfluss auf das gemessene ECV im Vergleich zur Bestimmungsmethode des Hämatokrits hat.

Die größten Abweichungen sind am ehesten durch eine unterschiedliche Bildqualität und Schwankungen des Hämatokritwertes zwischen Labor- und synthetischer Bestimmung zu erklären. Statland et al. konnten zeigen, dass der Hämatokrit als zentrales Element der ECV-Bestimmung selbst von Stunde zu Stunde schwankt, was letztlich zu Abweichungen in der ECV-Bestimmung führen kann (95).

Zurzeit wird der diagnostische Wert des myokardialen Extrazellulärvolumens im klinischen Alltag intensiv diskutiert. Welchen Mehrwert kann uns das ECV im Vergleich zu den nativen T1-Relaxationszeiten bieten, und warum sollte dieser trotz nötiger Kontrastmittelgabe überhaupt erhoben werden?

Einen grundlegenden Beitrag liefert hier eine 2020 erschienene Studie von Schelbert et al. (96). Dabei wurden mehr als 1.700 Patienten eingeschlossen. Erkrankungen, welche mit einer Erniedrigung der T1-Relaxationszeit einhergehen, wurden dabei ausgeschlossen. In einem Zeitraum von über 5 Jahren traten bei 374 Patienten nach dem initialen Herz-MRT ein akutes Herzversagen auf, welches zur Hospitalisierung führte. Dabei konnte analog zu einer histologischen Validierung nachgewiesen werden, dass das erhobene Extrazellulärvolumen die größte prognostische Aussagekraft hinsichtlich des Outcomes der einzelnen Herzerkrankungen, welche mit einer myokardialen Fibrose einhergehen, liefert. Somit konnten Schelbert et al. zeigen, dass das Extrazellulärvolumen den verlässlichsten Surrogat-Parameter hinsichtlich der Risikostratifizierung darstellt (96).

Widersprüchlich hierzu ist eine 2018 erschienene Multicenterstudie von Puntmann et al. Dabei wurden 665 Patienten eingeschlossen, die an einer koronaren Herzkrankheit litten. Als

primären Endpunkt wurde in dieser Studie die Gesamtmortalität festgelegt. Zudem wurden akute kardiovaskuläre Ereignisse ebenfalls miterfasst.

In einem Follow-up von 17 Monaten wurden 34 Todesfälle und 71 kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet. Dabei stellte sich heraus, dass die native T1-Relaxationszeit und das LGE eine größere prognostische Aussagekraft als das myokardiale ECV lieferte. Somit kommen Puntmann et al. zu dem Schluss, dass bei der Beurteilung von nicht infarziertem Myokard die native T1-Relaxationszeit einer der wichtigsten Prädiktoren für das Outcome bei Patienten mit KHK ist (97).

Abschließend ist also nicht vollständig geklärt, welcher diagnostische Wert die ECV-Bestimmung in sich birgt. Diese ist letztlich abhängig von der Erkrankung und den technischen Faktoren. Für den Einsatz im klinischen Alltag muss noch in weiteren prospektiven Studien der Mehrwert im Gegensatz zur reinen nativen T1-Relaxationszeit gezeigt werden. Hierfür ist als Grundlage zusätzlich eine histologische Validierung sinnvoll.

Trotz allem konnte diese Studie anhand eines relativ großen Patientenkollektives zeigen, dass durch die vollständig automatisierte ECV-Berechnungsmethode, abgesehen von geringen Abweichungen, gut korrelierende Ergebnisse erhoben werden können. Zudem erscheinen die erhobenen Werte in der diagnostischen Routine nicht relevant weniger verlässlich.

Somit könnte das ECV-Mapping zukünftig in der klinischen Routine problemlos implementiert werden und einen weiteren wichtigen Parameter zur Diagnostik und Prognose von Herzpathologien darstellen und zudem in der Therapie ein Monitoring von antifibrotischen Medikamenten möglich machen.

Unsere Studie konnte nachweisen, dass die vollautomatisierte Berechnungsmethode mit deutlich weniger Aufwand im Vergleich zur manuellen Methode, gut korrelierende und diagnostisch nicht relevant schlechtere ECV-Werte liefert.

Werden die erhobenen Werte jedoch im Follow-Up unmittelbar verglichen, so ist zu beachten wie diese berechnet worden sind, da durchaus Unterschiede durch die manuelle und die automatisierte Methode bedingt sein können.

Laut Retson et al. wird künstliche Intelligenz in Zukunft eine große Stütze des Radiologen sein. Die Fortschritte auf diesem Gebiet sind immens und werden unverzichtbar in der Diagnostik und Prognoseeinschätzung von Krankheiten (98).

Mit einheitlichen, KI-gestützten Auswertungsmethoden in der CMR könnte eine bessere Vergleichbarkeit und eine standardisierte Befundung zum Alltag werden, die eine noch höhere diagnostische Genauigkeit liefert. Krankheiten könnten so noch präziser diagnostiziert werden um für Patienten möglichst frühzeitig ein ideales Therapiekonzept zu finden.

## 5.4 Limitation der Dissertation

Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie war es nicht möglich, die einzelnen Diagnosen histologisch zu sichern, was in Bezug der einzelnen Herzmuskelpathologien noch immer als Goldstandard anzusehen ist.

Darüber hinaus ist in dieser Studie die teilweise sehr niedrige Fallzahl der oben genannten Krankheitsbilder als Limitation anzusehen, insbesondere die eingeschlossenen Patienten mit hypertensiver Kardiopathie (n=9). Zusätzlich liegt in den Patientenkollektiven eine ungleiche Verteilung der Geschlechter vor.

Ein weiteres Problem stellt die Erhebung der Regressionsfunktion dar. Diese erfolgte mithilfe der Daten der gesunden Probanden, um einen „time delay bias“ des Hämatokrit-Wertes zu vermeiden, denn nur bei diesen erfolgte unmittelbar vor der Untersuchung eine aktuelle Hämatokrit-Untersuchung.

In diesem Zusammenhang ist ebenfalls einschränkend, dass aus der Regressionsfunktion der gesunden Probanden auch später die synthetischen Hämatokrit- und ECV-Werte für diese Probanden berechnet wurden. Zusätzlich wurden Schwankungen des Hämatokrits, mit mehreren Messungen über den Tag, nicht überprüft.

In Anbetracht der Magnetfeldstärke ist die Anzahl an Studien, die rein mit einem 3-Tesla-Gerät durchgeführt worden sind, begrenzt, was die Vergleichbarkeit dieser Studie mit bereits publizierten Studien deutlich erschwert. Nichtsdestoweniger scheint die Magnetfeldstärke nur einen geringen Einfluss auf die ECV-Berechnung zu haben (99).

Des Weiteren sind standardisierte Auswertungsprotokolle nötig, um die unterschiedlichen Studien ideal vergleichen zu können.

## 6 Zusammenfassung

Die kardiale MRT ermöglicht seit vielen Jahren eine verlässliche Gewebecharakterisierung des Herzens. Konventionelle T1- und T2-basierte Sequenzen liefern dabei eine wichtige diagnostische Grundlage, um Ödeme und Narbengewebe nachzuweisen.

Neuere Methoden, wie die Erhebung von T1-Relaxationszeiten des Myokards (myokardiales Mapping), spielen in den letzten Jahren eine zunehmend wichtige Rolle in der ergänzenden Diagnostik von Herzerkrankungen.

Anhand von T1-Relaxationszeiten kann zudem das myokardiale Extrazellulärvolumen bestimmt werden, welches Aufschluss über den Fibrosierungsgrad des Herzens liefert. Der ECV-Wert kann sowohl „manuell“ über eine Formel als auch „automatisiert“ über eine dezidierte Software erfolgen.

Für die Erhebung des ECV-Wertes wird der Hämatokritwert des Blutes benötigt. Dieser kann sowohl „laborchemisch“ als auch „synthetisch“ bestimmt werden. Der synthetische Hämatokritwert korreliert mit der T1-Relaxationszeit des Blutes und lässt sich so über eine lineare Regression rechnerisch erheben.

Somit kann mit einem synthetischen und einem laborbasierten Hämatokritwert das Extrazellulärvolumen des Myokards bestimmt werden. Dies kann wiederum mit einer dezidierten Software oder manuell via Formel erfolgen.

Studienziel war es, die vier verschiedenen Arten der Bestimmung des Extrazellulärvolumens miteinander zu vergleichen. Darüber hinaus erfolgte ein Vergleich der verschiedenen Berechnungsmethoden anhand der Herzpathologien dilatative Kardiomyopathie (DCM), Morbus Fabry, Myokarditis und hypertensive Herzerkrankung. Eine Auswertung in diesem Umfang wurde bis jetzt entweder lediglich mit 1,5 Tesla-Geräten oder bei 3 Tesla-Geräten aber ohne eine Auswertung der vollautomatischen softwaregestützten Methode umgesetzt.

Insgesamt wurden 128 Probanden und Patienten ausgewertet. Dabei waren 78 Patienten an den oben genannten Pathologien erkrankt. 50 Probanden waren herzgesund. Nachdem die T1-Relaxationszeit vor und nach Kontrastmittelgabe erhoben wurde, erfolgte die Berechnung des myokardialen Extrazellulärvolumens mittels Formel und spezieller Software.

Nachdem eine Regressionsgerade zur synthetischen Hämatokritbestimmung erstellt wurde, konnten auf vier verschiedene Methoden der ECV-Wert des Myokards bestimmt werden ((L/F); (L/C); (S/F) und (S/C)).

Im Anschluss konnte in der Korrelationsuntersuchung ein starker Zusammenhang aller Methoden nachgewiesen werden. Untermauert wird dies durch eine Bland-Altman-Analyse bei der, bis auf wenige Ausreißer, sämtliche Mittelwertdifferenzen innerhalb des akzeptablen Bereichs liegen.

Die Signifikanzanalyse legt nahe, dass die Auswahl der Berechnungsmethode einen größeren Einfluss auf das gemessene ECV im Vergleich zur Bestimmungsmethode des Hämatokrits hat.

Im Vergleich der vier Bestimmungsmethoden konnte stets ein signifikanter Unterschied zwischen den Herzgesunden und den einzelnen Patientenkollektiven gefunden werden. Wie erwartet, konnte bei Patienten mit M. Fabry die vorbeschriebene Erniedrigung des ECVs bei allen vier Messmethoden nachgewiesen werden. Zudem konnte im Vergleich der einzelnen Patientenkollektive, bei statistisch signifikanten Ergebnissen in der ROC- und DeLong-Analyse, keine Überlegenheit der einzelnen Berechnungsmethoden nachgewiesen werden.

Der Einsatz von ECV-Mapping kann in Zukunft zu einer Verbesserung in der Diagnostik und Prognoseeinordnung von Herzmuskelerkrankungen führen. Zudem könnte es ein Monitoring von antifibrotischen Medikamenten möglich machen.

Insbesondere die vollautomatisierte Erhebung des myokardialen ECV-Wertes kann mit wenig Aufwand ein schnelles, diagnostisches Ergebnis liefern, welches im Vergleich zur manuellen Methode in der diagnostischen Aussagekraft nicht relevant unterlegen ist. Wichtig dabei sind jedoch genormte Untersuchungsprotokolle und eine gute interne Validierung.

Insgesamt fügen sich die Ergebnisse dieser Studie gut in die zuvor publizierten Studien ein und sind mit Ergebnissen ähnlicher Studien vergleichbar.



## 7 Literaturverzeichnis

1. 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(1):1.
2. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. Vol. 59, *Journal of the American College of Cardiology*. American College of Cardiology Foundation; 2012. p. 779–92.
3. White JA, Patel MR. The Role of Cardiovascular MRI in Heart Failure and the Cardiomyopathies. *Cardiol Clin* [Internet]. 2007;25(1):71–95. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733865107000069>
4. Puntmann VO, Peker E, Chandrashekhar Y, Nagel E. T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease: A Comprehensive Review. Vol. 119, *Circulation Research*. 2016. p. 277–99.
5. Seetharam K, Lerakis S. Cardiac magnetic resonance imaging: The future is bright. *F1000Research*. 2019;8:1–8.
6. Reiter G, Reiter C, Kräuter C, Fuchsjäger M, Reiter U. Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 1: Aspects of acquisition and evaluation. *Eur J Radiol*. 2018;109(July):223–34.
7. Kammerlander AA, Duca F, Binder C, Aschauer S, Zotter-Tufaro C, Koschutnik M, et al. Extracellular volume quantification by cardiac magnetic resonance imaging without hematocrit sampling: Ready for prime time? *Wien Klin Wochenschr*. 2018;130(5–6):190–6.
8. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. 6. Aufl. *Biomedizinische Technik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006. 1–11 p.
9. Prof. Dr. Hans H. Schild. *MRI made easy*. Berlin: Schering AG Berlin; 1990. 6–20 p.

10. Schick F. Grundlagen der Magnetresonanztomographie. Vol. 47, Radiologe. Springer; 2007. p. 7–26.
11. Hendrix A. Magnete, Spins und Resonanzen - Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie. Siemens Medical. Erlangen: Siemens; 2003. 1–24 p.
12. Demirkiran A, Everaars H, Amier RP, Beijinck C, Bom MJ, Götte MJW, et al. Cardiovascular magnetic resonance techniques for tissue characterization after acute myocardial injury. Vol. 20, European Heart Journal Cardiovascular Imaging. 2019. p. 723–34.
13. Ligabue G, Fiocchi F, Ferraresi S, Barbieri A, Rossi R, Modena MG, et al. 3-Tesla MRI for the evaluation of myocardial viability: a comparative study with 1.5-Tesla MRI. Radiol Medica. 2008;113(3):347–62.
14. Schulte B, Boldt A, Beyer D. MRT des Herzens und der Gefäße. MRT des Herzens und der Gefäße. Heidelberg [u.a.]: Springer; 2005. 3–35 p.
15. Maier R, Fürnau G, Wonisch M, Fruhwald FM, Klein W, Watzinger N. Kardiale Magnetresonanztomographie - Anatomie und Planung. J für Kardiologie. 2003 Jan;10(1–2):3–7.
16. Kim RJ, Chen EL, Lima JAC, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. Circulation. 1996 Dec;94(12):3318–26.
17. Klein C, Nekolla SG, Balbach T, Schnackenburg B, Nagel E, Fleck E, et al. The influence of myocardial blood flow and volume of distribution on late Gd-DTPA kinetics in ischemic heart failure. J Magn Reson Imaging. 2004;20(4):588–94.
18. Jimenez Juan L, Crean AM, Wintersperger BJ. Late gadolinium enhancement imaging in assessment of myocardial viability: Techniques and clinical applications. Radiol Clin North Am. 2015;53(2):397–411.
19. Siebermair J, Kholmovski EG, Marrouche N. Assessment of Left Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging: Methodology and Clinical Implications. Vol. 3, JACC: Clinical Electrophysiology. 2017. p. 791–802.

20. Nacif MS, Arai AE, Lima JAC, Bluemke DA. Gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance: Administered dose in relationship to united states food and drug administration (FDA) guidelines. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1).
21. Cummings KW, Bhalla S, Javidan-Nejad C, Bierhals AJ, Gutierrez FR, Woodard PK. A pattern-based approach to assessment of delayed enhancement in nonischemic cardiomyopathy at MR imaging. *Radiographics*. 2009;29(1):89–103.
22. Fernandes JL, Strecker R, Greiser A, Kalaf JM. Myocardial T1-Mapping : Techniques and Clinical Applications. *Magnetom Flash*. 2012;1:96–102.
23. 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(1):141–6.
24. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, 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 Imagin. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):1–24.
25. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall’Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, et al. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12(1):69.
26. Roujol S, Weingärtner S, Foppa M, Chow K, Kawaji K, Ngo LH, et al. Accuracy, precision, and reproducibility of four T1 mapping sequences: A head-to-head comparison of MOLLI, ShMOLLI, SASHA, and SAPPHERE. *Radiology*. 2014;272(3):683–9.
27. Kellman P, Hansen MS. T1-mapping in the heart: Accuracy and precision. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):2.
28. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall’Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, et al. T1 Mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: Comparison to T2-Weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(10):1048–58.
29. Cameron D, Siddiqi N, Neil CJ, Jagpal B, Bruce M, Higgins DM, et al. T1 mapping for

- assessment of myocardial injury and microvascular obstruction at one week post myocardial infarction. *Eur J Radiol.* 2016;85(1):279–85.
30. Roller FC, Harth S, Schneider C, Krombach GA. T1, T2 Mapping and Extracellular Volume Fraction (ECV): Application, Value and Further Perspectives in Myocardial Inflammation and Cardiomyopathies. *RoFo.* 2015;187(9):760–70.
  31. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: A comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016;18(1):89.
  32. Sharma V, Binukrishnan S, Schoepf UJ, Ruzsics B. Myocardial tissue characterization with magnetic resonance imaging. Vol. 29, *Journal of Thoracic Imaging.* 2014. p. 318–30.
  33. Ferreira VM, Piechnik SK, Robson MD, Neubauer S, Karamitsos TD. Myocardial tissue characterization by magnetic resonance imaging: novel applications of T1 and T2 mapping. *J Thorac Imaging.* 2014 May;29(3):147–54.
  34. Reiter U, Reiter C, Kräuter C, Fuchsjäger M, Reiter G. Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 2: Diagnostic potential and applications. *Eur J Radiol.* 2018;109(July):235–47.
  35. Hong YJ, Park CH, Kim YJ, Hur J, Lee HJ, Hong SR, et al. Extracellular volume fraction in dilated cardiomyopathy patients without obvious late gadolinium enhancement: comparison with healthy control subjects. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015;31:115–22.
  36. Schelbert EB, Testa SM, Meier CG, Ceyrolles WJ, Levenson JE, Blair AJ, et al. Myocardial extravascular extracellular volume fraction measurement by gadolinium cardiovascular magnetic resonance in humans: Slow infusion versus bolus. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011;13(1):16.
  37. Ugander M, Oki AJ, Hsu LY, Kellman P, Greiser A, Aletras AH, et al. Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J.* 2012;33(10):1268–78.
  38. Lee JJ, Liu S, Nacif MS, 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):75.

39. Kehr E, Sono M, Chugh SS, Jerosch-Herold M. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for detection and quantification of fibrosis in human myocardium in vitro. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(1):61–8.
40. Messroghli DR, Nordmeyer S, Dietrich T, Dirsch O, Kaschina E, Savvatis K, et al. Assessment of diffuse myocardial fibrosis in rats using small-animal look-locker inversion recovery T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(6):636–40.
41. Treibel TA, Fontana M, Maestrini V, Castelletti S, Rosmini S, Simpson J, et al. Automatic Measurement of the Myocardial Interstitium Synthetic Extracellular Volume Quantification Without Hematocrit Sampling. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(1):54–63.
42. Raucci FJ, Parra DA, Christensen JT, Hernandez LE, Markham LW, Xu M, et al. Synthetic hematocrit derived from the longitudinal relaxation of blood can lead to clinically significant errors in measurement of extracellular volume fraction in pediatric and young adult patients. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):58.
43. Lim EH, Le TT, Bryant J, Chung YC, Su B, Gan J, et al. Importance of Sex-Specific Regression Models to Estimate Synthetic Hematocrit and Extracellular Volume Fraction. Vol. 11, *JACC: Cardiovascular Imaging*. American College of Cardiology Foundation; 2018. p. 1366–7.
44. Shang Y, Zhang X, Zhou X, Wang J. Extracellular volume fraction measurements derived from the longitudinal relaxation of blood-based synthetic hematocrit may lead to clinical errors in 3 T cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):1–10.
45. Piechnik SK, Ferreira VM, Lewandowski AJ, Ntusi NA, Banerjee R, Holloway C, et al. Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5 T using ShMOLLI. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):13.
46. Messroghli DR, Plein S, Higgins DM, Walters K, Jones TR, Ridgway JP, et al. Human myocardium: Single-breath-hold MR T1 mapping with high spatial resolution - Reproducibility study. *Radiology*. 2006 Mar;238(3):1004–12.
47. Liu CY, Liu YC, Wu C, Armstrong A, Volpe GJ, Van Der Geest RJ, et al. Evaluation of age-

- related interstitial myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1280–7.
48. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Prothmann M, Dieringer MA, Wassmuth R, Greiser A, Schwenke C, et al. Myocardial T1 and T2 mapping at 3 T: Reference values, influencing factors and implications. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):53.
  49. Dabir D, Child N, Kalra A, Rogers T, Gebker R, Jabbour A, et al. Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16:69.
  50. Roy C, Slimani A, De Meester C, Amzulescu M, Pasquet A, Vancraeynest D, et al. Age and sex corrected normal reference values of T1, T2 T2\*and ECV in healthy subjects at 3T CMR. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1).
  51. aus dem Siepen F, Buss SJ, 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(2):210–6.
  52. Rosmini S, Bulluck H, Captur G, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bhuva AN, et al. Myocardial native T1 and extracellular volume with healthy ageing and gender. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):615–21.
  53. Treibel TA, Zemrak F, Sado DM, Banypersad SM, White SK, Maestrini V, et al. Extracellular volume quantification in isolated hypertension - changes at the detectable limits? *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015 Jan;17(1):74.
  54. Luetkens JA, Homsy R, Sprinkart AM, Doerner J, Dabir D, Kuetting DL, et al. Incremental value of quantitative CMR including parametric mapping for the diagnosis of acute myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(2):154–61.
  55. Captur G, Manisty C, Moon JC. Cardiac MRI evaluation of myocardial disease. Vol. 102, *Heart*. 2016. p. 1429–35.
  56. Schwab J, Mahrholdt H, Bilger J, I.Bär, Pauschinger M. Stellenwert der kardiovaskulären

Magnetresonanztomografie im Rahmen der Myokarditisdiagnostik. Dtsch Medizinische Wochenschrift. 2009;134(16):E1–13.

57. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: A position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270–6.
58. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functio. *Circulation*. 2006;113(14):1807–16.
59. Dreifuss P. Dilatative Kardiomyopathie und Wachstumshormon. Vol. 91, *Zeitschrift für Kardiologie*. 2002. p. 973–7.
60. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, Pearson TA, Bristow JD, Michels V V., et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop). *Am J Cardiol*. 1992;69(17):1458–66.
61. Liu T, Ma X, Liu W, Ling S, Zhao L, Xu L, et al. Late gadolinium enhancement amount as an independent risk factor for the incidence of adverse cardiovascular events in patients with stage C or D heart failure. *Front Physiol*. 2016;7.
62. Satoh H, Sano M, Suwa K, Saitoh T, Nobuhara M, Saotome M, et al. Distribution of late gadolinium enhancement in various types of cardiomyopathies: Significance in differential diagnosis, clinical features and prognosis. *World J Cardiol*. 2014 Jul;6(7):585–601.
63. Brown PF, Miller C, Di Marco A, Schmitt M. Towards cardiac MRI based risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy. Vol. 105, *Heart*. 2019. p. 270–5.
64. Putko BN, Wen K, Thompson RB, Mullen J, Shanks M, Yogasundaram H, et al. Anderson-Fabry cardiomyopathy: prevalence, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):179–91.
65. Seydelmann N, Wanner C, Störk S, Ertl G, Weidemann F. Fabry disease and the heart. Vol. 29, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015. p.

195–204.

66. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. Vol. 38, *Journal of Medical Genetics*. 2001. p. 769–75.
67. Roller FC, Fuest S, Meyer M, Harth S, Gündüz D, Bauer P, et al. Assessment of Cardiac Involvement in Fabry Disease (FD) with Native T1 Mapping. *RoFo*. 2019;191(1):932–9.
68. Strotmann J, Weidemann F, Breunig F, Knoll A, Wanner C, Ertl G. Morbus Fabry of the heart: Why should cardiologists care? *Z Kardiol*. 2005;94(9):557–63.
69. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2003;107(15):1978–84.
70. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banyersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of anderson-fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(3):392–8.
71. Moon JCC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease: Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J*. 2003;24(23):2151–5.
72. Thompson RB, Chow K, Khan A, Chan A, Shanks M, Paterson I, et al. T<sub>1</sub> mapping with cardiovascular MRI is highly sensitive for Fabry disease independent of hypertrophy and sex. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Sep;6(5):637–45.
73. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-menger J, Alakija P, Cooper LT, White J a, et al. Cardiovascular MRI in myocarditis. *JACC*. 2009;53(17):1475–87.
74. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636–48.
75. Chimenti C, Frustaci A. Contribution and risks of left ventricular endomyocardial biopsy

- in patients with cardiomyopathies: A retrospective study over a 28-year period. *Circulation*. 2013;128(14):1531–41.
76. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: Differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation*. 2010;122(9):900–9.
  77. Besler C, Schuler G, Lurz P. Myokarditis in der Differenzialdiagnose von Kardiomyopathien: Endomyokardiale Biopsie oder MRT? *Herz*. 2015;40(4):607–15.
  78. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of . Vol. 50, *Journal of the American College of Cardiology*. 2007. p. 1914–31.
  79. Morgera T, Di Lenarda A, Dreas L, Pinamonti B, Humar F, Bussani R, et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: Clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart J*. 1992;124(2):455–67.
  80. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, et al. Native T1-mapping detects the location, extent and patterns of acute myocarditis without the need for gadolinium contrast agents. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2014 May;16(1):36.
  81. Radunski UK, Lund GK, Stehning C, Schnackenburg B, Bohnen S, Adam G, et al. CMR in patients with severe myocarditis: diagnostic value of quantitative tissue markers including extracellular volume imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Jul;7(7):667–75.
  82. Hennersdorf MGG, Strauer BEE. Das Herz bei arterieller Hypertonie. *Internist*. 2007;48(3):236–45.
  83. Steinmetz M, Nickenig G. Hypertensive Folgeschäden am Herzen. *Internist*. 2009;50(4):397–409.
  84. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: A consensus statement on the diagnosis of

- heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539–50.
85. Janardhanan R, Kramer CM. Imaging in hypertensive heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(2):199–209.
  86. Kuruvilla S, Janardhanan R, Antkowiak P, Keeley EC, Adenaw N, Brooks J, et al. Increased extracellular volume and altered mechanics are associated with LVH in hypertensive heart disease, not hypertension alone. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Feb;8(2):172–80.
  87. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002 Jan;105(4):539–42.
  88. Klinke R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagel S. *Physiologie*. 6. Auflage. Stuttgart: Stuttgart, Georg Thieme Verlag; 2010. 231 p.
  89. Robison S, Karur GR, Wald RM, Thavendiranathan P, Crean AM, Hanneman K. Noninvasive hematocrit assessment for cardiovascular magnetic resonance extracellular volume quantification using a point-of-care device and synthetic derivation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):1–9.
  90. Censi S, Cimaglia P, Barbieri A, Naldi M, Ruggerini S, Brogneri S, et al. Performance of Synthetic Extracellular Volume Fraction in Different Cardiac Phenotypes From a Prospective Cohort of Patients Referred for Cardiac Magnetic Resonance. *J Magn Reson Imaging*. 2021;
  91. Barison A, Del Torto A, Chiappino S, Aquaro GD, Todiere G, Vergaro G, et al. Prognostic significance of myocardial extracellular volume fraction in nonischaemic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med*. 2015 Oct;16(10):681–8.
  92. Thongsongsang R, Songsangjinda T, Tanapibunpon P, Krittayaphong R. Native T1 mapping and extracellular volume fraction for differentiation of myocardial diseases

- from normal CMR controls in routine clinical practice. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Jun;21(1):270.
93. Fent GJ, Garg P, Foley JRJ, Swoboda PP, Dobson LE, Erhayiem B, et al. Synthetic Myocardial Extracellular Volume Fraction. Vol. 10, *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017. p. 1402–4.
  94. Li H, Zhu H, Yang Z, Tang D, Huang L, Xia L. Tissue Characterization by Mapping and Strain Cardiac MRI to Evaluate Myocardial Inflammation in Fulminant Myocarditis. *J Magn Reson Imaging*. 2020 Sep;52(3):930–8.
  95. Su MY, Huang Y Sen, Niisato E, Chow K, Juang JMJ, Wu CK, et al. Is a timely assessment of the hematocrit necessary for cardiovascular magnetic resonance–derived extracellular volume measurements? *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):1–11.
  96. Treibel TA, Fridman Y, Bering P, Sayeed A, Maanja M, Frojdh F, et al. Extracellular Volume Associates With Outcomes More Strongly Than Native or Post-Contrast Myocardial T1. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Jan;13(1 Pt 1):44–54.
  97. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu C-Y, Gebker R, Kelle S, et al. Native T1 and ECV of Noninfarcted Myocardium and Outcome in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Feb;71(7):766–78.
  98. Retson TA, Masutani EM, Golden D, Hsiao A. Clinical Performance and Role of Expert Supervision of Deep Learning for Cardiac Ventricular Volumetry: A Validation Study. *Radiol Artif Intell*. 2020;2(4).
  99. Kawel-Boehm N, Hetzel SJ, Ambale-Venkatesh B, Captur G, Francois CJ, Jerosch-Herold M, et al. Reference ranges (“normal values”) for cardiovascular magnetic resonance (CMR) in adults and children: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2020 Dec;22(1):87.

## 8 Anhang

### 8.1 Statistische Signifikanz (Mann-Whitney-U)

Für den Vergleich der einzelnen Ränge wurden verschiedenen Gruppen gebildet um die einzelnen Messungen umfassend zu vergleichen.

Tabelle 12: Vergleichskollektive II

1.	Herzgesunde vs. Gesamtes krankes Kollektiv
2.	Herzgesunde vs. Gesamtes krankes Kollektiv ohne M. Fabry
3.	Herzgesunde vs. Dilatative Kardiomyopathie (DCM)
4.	Herzgesunde vs. M. Fabry
5.	Herzgesunde vs. Myokarditis
6.	Herzgesunde vs. Hypertensive Herzerkrankung (HHD)

Tabelle 13: Signifikanzanalyse

Prüfung auf statistische Signifikanz (Mann-Whitney-U)			
	Gesunde vs. Gesamtkollektiv	Gesunde vs. Gesamtkollektiv ohne M. Fabry	Herzgesunde vs. DCM
	<sup>b</sup> p- Wert	<sup>b</sup> p- Wert	<sup>b</sup> p- Wert
<b>ECV (Labor Hct)</b>			
Formel (L/F)	0,001	0,000	0,002
Circle (L/C)	0,000	0,000	0,003
<b>ECV (synth. Hct)</b>			
Formel (S/F)	0,003	0,000	0,003
Circle (S/C)	0,001	0,000	0,002
<sup>b</sup> p- Wert für den den Vergleich der der einzelnen Messmethoden.			

Prüfung auf statistische Signifikanz (Mann-Whitney-U)			
	Gesunde vs. M. Fabry	Gesunde vs. Myokarditis	Herzgesunde vs. HHD
	<sup>b</sup> p- Wert	<sup>b</sup> p- Wert	<sup>b</sup> p- Wert
<b>ECV (Labor Hct)</b>			
Formel (L/F)	0,502	0,001	0,041
Circle (L/C)	0,452	0,000	0,015
<b>ECV (synth. Hct)</b>			
Formel (S/F)	1,000	0,006	0,035
Circle (S/C)	0,904	0,002	0,023
<sup>b</sup> p- Wert für den Vergleich der der einzelnen Messmethoden.			

## Danksagung

Ich möchte mich besonders bei meinem Doktorvater bedanken, der schon sehr früh in meinem Studium meine Begeisterung an der kardialen Magnetresonanztomographie geweckt hat und mich beraterisch und fachlich unterstützt hat.

Zudem möchte ich herzlich meinem Betreuer danken, der zu jederzeit ein offenes Ohr hatte und mir bei allen Problemen mit Rat und Tat zur Seite stand.

Für die statistische Auswertung möchte ich mich herzlich beim Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik für die fachkundige statistische Beratung bedanken.

Ein großer Dank gilt meiner Familie, die mich während der gesamten Zeit meines Studiums unterstützt hat.

# Lebenslauf



Datum\_\_\_\_\_

Unterschrift\_\_\_\_\_