

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

Evaluation verschiedener Post-Processing-Methoden des myokardialen T2-Mappings
bei akuten und chronischen Kardiomyopathien

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

Vorgelegt von

Anna Janowitz
aus Speyer

Mainz, 2022

Tag der Promotion: 23. März 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
1. Einleitung	1
2. Literaturdiskussion	3
2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie	3
2.2 Aufbau eines MRT-Gerätes	7
2.3 Besonderheiten und Schwierigkeiten der kardialen Bildgebung	7
2.4 Mapping	9
2.5 T2-Mapping	10
2.6 T2-Mapping-Aufnahmetechniken	10
2.7 Bildartefakte	11
2.8 Post-Processing-Methoden für Parameter-Mapping	12
2.8.1 17-AHA-Modell	13
2.8.2 Post-Processing-Ansätze.....	15
2.9 Indikationen für (kardiales) T2- Mapping	17
2.9.1 Myokarditis – Pathophysiologie und T2-Mapping	18
2.9.2 Dilatative Kardiomyopathie und T2-Mapping	22
2.9.3 Hypertensive Herzerkrankung – Pathophysiologie und T2-Mapping	24
2.9.4 Morbus Fabry – Pathophysiologie und T2-Mapping	26
3. Material und Methoden	29
3.1 Allgemeines	29
3.1.1 Rekrutierung, Ein- und Ausschlusskriterien.....	29
3.1.2 Patientenkollektiv.....	29
3.2 MR-Untersuchung	32
3.2.1 Technische Spezifikationen der MR-Untersuchung.....	32
3.2.2 MR-Aufnahmen	33
3.3 Prozessierung	33
3.3.1 Bildanalyse.....	33
3.3.2 Erstellung der Parametermaps	35
3.3.3 Datenanalyse unter Anwendung verschiedener Post-Processing-Methoden.....	36
3.4 Statistische Auswertung	40
4. Ergebnisse	42
4.1 Patientenkollektiv	42
4.2 Parametermaps	45
4.2.1 Zusammensetzung der Parametermaps.....	45
4.2.2 Bildartefakte und Auswertbarkeit der T2-Parametermaps	45
4.3 Evaluation der Post-Processing-Ansätze	47
4.3.1 Allgemeine Testgüte	47
4.3.2 T2 Mapping zur Unterscheidung von gesunden und erkrankten Patienten.....	47

4.3.3	Myokarditis.....	50
4.3.4	DCM.....	52
4.3.5	Hypertensive Herzkrankheit.....	54
4.3.6	Morbus Fabry.....	56
5.	Diskussion.....	58
5.1	Diskussion der Methoden.....	58
5.1.1	Allgemeine Limitationen des Parameter-Mappings.....	58
5.1.2	Vergleich der Patientencharakteristika bei vergleichbaren Studien.....	61
5.1.3	Anfälligkeit für Bildartefakte.....	63
5.1.4	Vollständigkeit der Darstellung der Herzwand.....	63
5.1.5	Untersuchung der Bildprozessierung bei vergleichbaren Studien.....	64
5.1.6	Post-Processing.....	68
5.1.7	Untersuchung der Praktikabilität der Methoden für die Klinik.....	69
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	70
5.2.1	T2 - Mapping der Kontrollgruppe.....	70
5.2.2	T2 - Mapping kardial erkrankter Patienten.....	71
5.2.3	T2 - Mapping der Patienten mit Myokarditis.....	73
5.2.4	T2 - Mapping der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie.....	79
5.2.5	T2 - Mapping der Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung.....	83
5.2.6	T2 - Mapping der Patienten mit Morbus Fabry.....	86
5.3	Limitationen der Studie.....	89
5.4	Zukünftige Entwicklungen.....	90
6.	Zusammenfassung.....	91
7.	Literaturverzeichnis.....	93
8.	Anhang.....	104
9.	Danksagung.....	107

Abkürzungsverzeichnis

A

AHA	American Heart Association
aHT	Arterielle Hypertonie
AS	Aortenstenose
AUC	Area under the Curve

B

BILW	basale inferolaterale Wand
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
Bspw.	Beispielsweise
bSSFP	balanced Steady State Free Precession
Bzw.	Beziehungsweise

C

C	Celsius
Ca.	Circa
CKD	<i>chronic kidney disease</i> , chronische Niereninsuffizienz
CMI	Chronischer Myokardinfarkt
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie

D

DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DTC	Distance to corner

E

EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
ECV	Extrazelluläres Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EGE	<i>early gadolinium enhancement</i> , frühe Gadolinium-Kontrastmittel-anreicherung
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Endomyokardiale Biopsie
ERT	<i>enzyme replacement therapy</i> , Enzymersatztherapie

F

FLASH	Fast Low-Angle Shot
FSE	Fast Spin Echo

G

g	Gramm
GraSE	Gradient and Spin Echo
GRE	Gradient Echo
H	
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HHD	<i>hypertensive heart disease</i> , Hypertensive Herzkrankheit
I	
ICD	Implantierbarer Cardioverter Defibrillator
IFN- γ	Interferon- γ
IQA	Interquartilsabstand
J	
JCMR	<i>Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance</i> , Fachzeitschrift für Kardiale Magnetresonanztomographie
K	
kg	Kilogramm
KIS	Krankenhausinternes-Informationssystem
KMP	Kardiomyopathie
L	
LGE	<i>late gadolinium enhancement</i> , späte Gadolinium-Kontrastmittelanreicherung
\log_e	natürlicher Logarithmus
LVEDVI	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen pro Körperoberfläche
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVMassl	Linksventrikuläre Myokardmasse pro Körperoberfläche
M	
m	Meter
m ²	Quadratmeter
M0	Ausgangsmagnetisierung des Gewebes
mad	<i>mean absolute deviation</i> , mittlere absolute Abweichung
Max	Maximale
M _e	vollständige Gewebemagnetisierung
MESE	Multi-Echo-Spin-Echo
Min	Minimale
mm	Millimeter
mm ³	Kubikmillimeter
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie

ms	Millisekunden
mT	Millitesla
N	
NPW	Negativer Prädiktiver Wert
O	
o.g.	oben genannten
P	
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PPW	Positiver Prädiktiver Wert
R	
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RF	Radiofrequenz
ROC	<i>receiver operating characteristics</i> , Operationscharakteristik eines Beobachters
ROI	<i>region of interest</i> , Bereich von Interesse
RR-Zeit	Abstand zwischen zwei R-Zacken auf dem EKG
S	
SD	Standardabweichung
SSFP	Steady State Free Precession
STIR	Short Tau Inversion Recovery
T	
T	Tesla
T1	Spin-Gitter-Relaxation, T1-Zeit
T2	Spin-Spin-Relaxation, T2-Zeit
Tab.	Tabelle/Tabellen
TE	<i>time to echo</i> , Echozeit
TR	<i>time to repetition</i> , Repetitionszeit
TrueFISP	True Fast Imaging with Steady state Precession
TSE	Turbo Spin Echo
T2prep	T2-präpariert
U	
u.a.	unter anderem
Z	
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Zunahme der Gewebemagnetisierung
- Abb. 2: Abnahme der Gewebemagnetisierung
- Abb. 3: Darstellung der drei Achsen des 17-AHA-Modells
- Abb. 4: Einteilung der Segmente nach dem 17-AHA-Modell
- Abb. 5: Mittventrikulärer Kurzachsenschnitt mit Darstellung der verschiedenen ROI
- Abb. 6: Übersicht über die aktualisierten Lake Louise Kriterien
- Abb. 7: Flussdiagramm der Gruppeneinteilung
- Abb. 8: Native Aufnahmen zweier mittventrikulärer Kurzachsenschnitte
- Abb. 9: T2-Map eines mittventrikulären Kurzachsenschnitts und farbcodierte Segmentdarstellung
- Abb. 10: Vergleich der T2-Mapping-Parameter $\text{MadSD}^*(A)$ und $\text{MeanT}(B)$ der kardial erkrankten Patienten mit der Kontrollgruppe
- Abb. 11: ROC-Analyse zum Vergleich der AUC der verschiedenen T2-Relaxationsparameter zur Differenzierung der kardial erkrankten Patienten und der gesunden Personen
- Abb. 12: Vergleich der T2-Mapping-Parameter $\text{MadSD}^*(A)$ und der $\text{MeanT}(B)$ der Patienten mit Myokarditis mit der Kontrollgruppe
- Abb. 13: ROC-Analyse zum Vergleich der AUC der verschiedenen T2-Relaxationsparameter zur Differenzierung der Patienten mit Myokarditis von den gesunden Personen der Kontrollgruppe
- Abb. 14: Vergleich der T2-Mapping-Parameter $\text{MeanT}(A)$ und $\text{MeanVP}(B)$ der DCM-Patienten mit der Kontrollgruppe
- Abb. 15: ROC-Analyse zum Vergleich der AUC der verschiedenen T2-Relaxationsparameter zur Differenzierung der Patienten mit DCM von den gesunden Personen der Kontrollgruppe
- Abb. 16: Vergleich der T2-Mapping-Parameter $\text{madSD}(A)$ und $\text{MeanM}(B)$ der Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung mit der Kontrollgruppe
- Abb. 17: ROC-Analyse zum Vergleich der AUC der verschiedenen T2-Relaxationsparameter zur Differenzierung der Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung von den gesunden Personen der Kontrollgruppe
- Abb. 18: Vergleich der T2-Mapping-Parameter $\text{madSD}^*(A)$ und $\text{MeanS}(B)$ der Patienten mit Morbus Fabry mit der Kontrollgruppe
- Abb. 19: ROC-Analyse zum Vergleich der AUC der verschiedenen T2-Relaxationsparameter zur Differenzierung der Patienten mit Morbus Fabry von den gesunden Personen der Kontrollgruppe
- Abb. 20: Pearson-Korrelationen und Bland-Altman-Diagramme

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Deskription des Gesamtkollektivs und getrennt nach Diagnosegruppen
Tabelle 2:	Anzahl der verfügbaren Schnittbilder pro Achsenebene
Tabelle 3:	Häufigkeit der von Artefakten betroffenen Segmente mit Aufteilung in nutzbare und nicht nutzbare Segmente
Tabelle 4:	Übersicht über die Nummern der Segmente, die trotz Artefakten nutzbar waren oder nicht nutzbar waren
Tabelle 5:	Durchschnittliche Relaxationszeiten der Patienten mit kardialen Erkrankungen und der KG mit Standardabweichungen und p-Werten
Tabelle 6:	AUC- und Cut-Off-Werte aus der ROC-Analyse und darauf basierende Testgütekriterien für die Differenzierung zwischen Patienten mit kardialen Erkrankungen und den Personen der Kontrollgruppe
Tabelle 7:	Durchschnittliche Relaxationszeiten der Patienten mit Myokarditis und der Kontrollgruppe mit Standardabweichungen und p-Werten
Tabelle 8:	AUC- und Cut-Off-Werte aus der ROC-Analyse und darauf basierende Testgütekriterien für die Differenzierung zwischen Patienten mit Myokarditis und den Personen der Kontrollgruppe
Tabelle 9:	Durchschnittliche Relaxationszeiten der Patienten mit DCM und der Kontrollgruppe mit Standardabweichungen und p-Werten
Tabelle 10:	AUC- und Cut-Off-Werte aus der ROC-Analyse und darauf basierende Testgütekriterien für die Differenzierung zwischen Patienten mit DCM und den Personen der Kontrollgruppe
Tabelle 11:	Durchschnittliche Relaxationszeiten der Patienten mit HHD und der Kontrollgruppe mit Standardabweichungen und p-Werten
Tabelle 12:	AUC- und Cut-Off-Werte aus der ROC-Analyse und darauf basierende Testgütekriterien für die Differenzierung zwischen Patienten mit HHD und den Personen der Kontrollgruppe
Tabelle 13:	Durchschnittliche Relaxationszeiten der Patienten mit Morbus Fabry und der Kontrollgruppe mit Standardabweichungen und p-Werten
Tabelle 14:	AUC- und Cut-Off-Werte aus der ROC-Analyse und darauf basierende Testgütekriterien für die Differenzierung zwischen Patienten mit Morbus Fabry und den Personen der Kontrollgruppe
Tabelle 15:	Teilnehmerzahlen ähnlicher Studien
Tabelle 16:	Studiendesigns ähnlicher Studien
Tabelle 17:	Sequenzprotokoll der T2-Aufnahmen
Tabelle 18:	Pearson-Korrelation der Mapping-Parameter

1. Einleitung

Ärzte und Patienten¹ stehen bei der Diagnostik myokardialer Erkrankungen vor dem Problem, dass sich etablierte Methoden als invasiv oder als wenig sensitiv oder spezifisch erweisen. Es gibt zum Beispiel viele laborchemische Marker, die kardiale Erkrankungen anzeigen, jedoch steht deren Erhöhung nur bedingt mit einer bestimmten Pathologie in Zusammenhang oder ein spezifischer Zusammenhang wurde noch nicht bewiesen. So sind Laborparameter wie BNP (b-type natriuretic peptide, B-Typ Natriuretisches Peptid) oder Troponin generelle Zeichen für den Zelluntergang von Herzmuskelzellen, jedoch nicht spezifisch für die eigentliche Art der Schädigung. Auch durch bildgebende Verfahren wie beispielsweise die Echokardiographie lassen sich manche Herzkrankheiten (unter anderem Amyloidose oder entzündliche Herzmuskelerkrankungen) nicht sicher nachweisen (1).

Die MRT (Magnetresonanztomographie) bildet zunehmend eine nicht-invasive und relativ schnell durchführbare Möglichkeit, die Beschaffenheit und Funktion verschiedener Herzstrukturen festzustellen sowie eine Gewebecharakterisierung hinsichtlich der Zusammensetzung durchzuführen (2). So lassen sich Aussagen über die Integrität der Herzklappen oder des Herzmuskels treffen und es kann durch Vergleich mit gesundem Gewebe eingeschätzt werden, ob es morphologische Veränderungen gibt, welche auf eine Pathologie hinweisen. In der MRT-Untersuchung können dabei verschiedene Schwerpunkte gesetzt werden: Durch die Auswahl verschiedener Aufnahmeparameter lassen sich unterschiedliche Gewebe wie zum Beispiel Fett, Herzmuskel oder Blut besonders differenziert darstellen (3,4).

Die CMR („cardiac magnetic resonance“, kardiale Magnetresonanztomographie) stellt eine Untersuchungsmethode dar, welche nur begrenzt standardisiert ist. Vor allem die Befundung semiquantitativer Parameter (wie beispielsweise die Ödem-Ratio) ist von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Da sie zusätzlich auch für Störungen und Artefakte anfällig ist, unterliegt die Anwendung dieser semiquantitativen Methode eini-

¹In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich eingeschlossen, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

gen Einschränkungen (5,6). Eine quantitative und robustere Technik bildet das parametrische Mapping: Ein Kartierungsverfahren bei dem in jedem Schichtpunkt der CMR-Aufnahme des Herzens die spezifischen T1- oder T2-Relaxationszeiten der Gewebe dargestellt und gemessen werden können (7,8).

In den letzten Jahren konzentrierte sich ein Teil der CMR-Forschung zunehmend auf die Etablierung dieses T1- und T2-Mappings. Mit dieser Methode kann das Herzmuskelgewebe hinsichtlich der Relaxationszeiten quantifiziert werden und bildet somit eine nicht-invasive und praktikable Diagnostik auch früher Krankheitsstadien (9). Bezüglich der Auswertung der Mapping-Daten herrscht jedoch Uneinigkeit. Verschiedene Aufnahmetechniken und Verarbeitungs- sowie Auswertungsmethoden erschweren es, einen Konsens bezüglich Standardeinstellungen und Normwerten zu finden (10,11).

Um die Standardisierung und Erstellung von Normwerten zu verbessern, untersucht die vorliegende Arbeit explorativ verschiedene Post-Processing-Methoden, welche bei der Verwendung von T2-Relaxationszeiten genutzt werden können. Es werden Patienten mit akuten und chronischen, sowie regionalen und diffusen Herzmuskelerkrankungen analysiert und mit den Daten gesunder Probanden verglichen.

Die Ziele dieser Dissertation sind:

1. Drei verschiedene Post-Processing-Methoden zu vergleichen, welche den Herzmuskel aus globaler, regionaler Sicht und auf Inhomogenitäten hin untersuchen.
2. Kardiale T2-Relaxationszeiten von Patienten mit ausgewählten akuten und chronischen Herzerkrankungen hinsichtlich der diagnostischen Performance mit den oben genannten Ansätzen zu untersuchen.

2. Literaturdiskussion

2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Bevor die genauen Funktionsweisen des T2-Mappings erläutert werden, wird im Folgenden eine Übersicht über die allgemeinen Prinzipien der MRT gegeben.

Im Bereich der bildgebenden Verfahren ist die MRT besonders dafür geeignet, ein Gewebe hinsichtlich seiner molekularen Beschaffenheit zu differenzieren. Dazu nutzt man Wasserstoffprotonen, welche im menschlichen Körper ubiquitär vorkommen. Als Bestandteil von Fett- oder Wassermolekülen haben sie das Potential, in jedem Bereich des Körpers ein Signal zu erzeugen. Wasserstoffprotonen haben ein Proton und kein Neutron, dementsprechend eine ungerade Anzahl an Nukleonen, wodurch sie einen Gesamt-Dreh-Impuls – auch „Spin“ oder auch „Eigendrehimpuls“ genannt – in einem Magnetfeld erhalten. Die Wasserstoffprotonen bewegen sich unablässig und liegen ungeordnet vor. Stellt man sich die Atome in einem Koordinatensystem vor, in dem die Drehrichtung mittels Vektorpfeilen beschrieben ist, so erkennt man, dass sich die Achsen-Ausrichtungen der Wasserstoffatome in X- und Y-Achse ausgleichen. Summiert man die Kraftvektoren, bleibt ein Vektor auf der Z-Achse übrig.

Da es sich bei jedem Wasserstoffproton um bewegte Ladung handelt, besitzt jedes Wasserstoffproton ein eigenes magnetisches Dipolmoment und es entsteht ein messbares magnetisches Feld. Jedes Elementarteilchen hat eine Eigendrehung mit einer typischen Frequenz, die nicht abgebremst oder beschleunigt werden kann und konstant ist (12).

Wird ein starkes äußeres Magnetfeld angelegt, wie es bei einer MRT-Untersuchung der Fall ist, richten sich alle Wasserstoffprotonen entlang der Hauptmagnetfeldachse Z aus. Nun sind alle Kraftvektoren entweder mit oder gegen die Z-Achse ausgerichtet. Man nennt diese Zustände parallel (in Richtung der Z-Achse, energieärmerer Zustand) oder antiparallel (entgegen der Z-Achse, energiereicherer Zustand). Die antiparallelen und die parallelen Zustände gleichen sich niemals komplett aus, beziehungsweise gibt es niemals genauso viele Protonen im antiparallelen wie im parallelen Zustand, sodass ein Gesamt-Spin-Vektor entsteht. Dieser ist in Hauptfeldrichtung des Magnetfeldes ausgerichtet und bestimmt direkt die Magnetisierung des zu messenden Elements. Die entstehende Magnetisierung wird als Längsmagnetisierung bezeichnet (13).

Dies ist ein vereinfachtes Modell, indem die Z-Komponente des Spins zwei Werte annehmen kann (parallel und antiparallel). Dabei steht der Spinvektor in X- und Y-Richtung nicht still, sondern dreht sich um die Richtung des äußeren Magnetfeldes. Dies nennt man Präzession. Bildlich kann man sich ein Proton wie einen Kinderkreisel vorstellen, der um seine eigene Achse kreist. Dabei wird die Frequenz der Präzessionsbewegung als Larmorfrequenz bezeichnet. Sie ist proportional zur angelegten Magnetfeldstärke, welche im klinischen Setting momentan 1.5 bis 3T (Tesla) beträgt (13,14).

Um ein messbares Signal zu erfassen, wird ein Hochfrequenzimpuls (oder auch Radiofrequenz-Impuls, RF-Impuls) erzeugt, der die gleiche Frequenz wie die Protonen aufweist, also in Resonanz mit den Protonen ist. Diese Frequenz entspricht der Larmorfrequenz. Durch Aufnahme von Energie können die Protonen vom häufiger vorliegenden, energiearmen, parallelen Zustand in den seltener vorliegenden, energiereichen, antiparallelen Zustand gelangen. Die Menge der Protonen im antiparallelen Zustand nähert sich der Menge der Protonen im parallelen Zustand an und die Längsmagnetisierung des bestrahlten Gewebes nimmt ab.

Der RF-Impuls ändert aber nicht nur die Längsmagnetisierung, sondern synchronisiert auch die Protonen hinsichtlich der Präzession. Sie präzidieren nun in Phase, also konform. Nutzt man hier wieder das Darstellungsformat der Vektorpfeile, ergibt sich eine einzige Kraft, die um die eigene Achse kreist. So erhält man eine weitere messbare Magnetisierung, welche als Quermagnetisierung bezeichnet wird. Durch die Bewegung der geladenen Protonen, die nicht konform zum Hauptmagnetisierungsfeld ist, entsteht ein elektrischer Strom, der als MR-Signal gemessen werden kann.

Da die Längsmagnetisierung in Richtung der Z-Achse verschwindet und stattdessen eine Quermagnetisierung gemessen werden kann, der Gesamtmagnetisierungsvektor also um 90° gekippt wurde, bezeichnet man den entsprechend starken RF-Impuls auch als 90° -Impuls. Der Winkel, um den der Vektor gekippt wird, heißt Flip-Winkel.

Wird der RF-Impuls nun wieder abgeschaltet, werden die Änderungen an den Protonen im Gewebe ebenfalls rückgängig gemacht, da sie energetisch ungünstig sind. Einige der Protonen im antiparallelen Zustand wechseln wieder in den energieärmeren, parallelen Zustand. Das bedeutet, dass sich die Längsmagnetisierung wieder aufbaut

und sich dem Gesamtmagnetisierungsvektor wieder annähert. Diesen Vorgang bezeichnet man als T1-Relaxation oder Longitudinalrelaxation. Trägt man den zeitlichen Verlauf gegen die Längsmagnetisierung auf, erhält man einen Graphen wie in Abb. 1. T1 stellt eine Konstante dar, nämlich die T1-Zeit oder auch Spin-Gitter-Relaxation. Sie beschreibt, nach welcher Zeit sich 63% der Protonen eines Gewebes wieder in ihrem Ausgangszustand befinden.

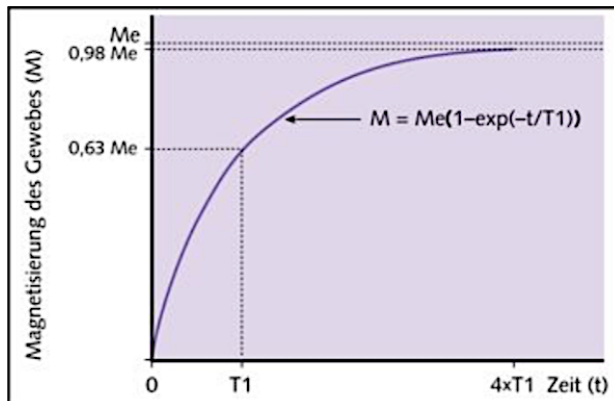


Abb. 1: Zunahme der Gewebemagnetisierung

0,63 M_e : das Gewebe ist zu 63% magnetisiert. T_1 : longitudinale Relaxationszeit, M_e : vollständige Gewebemagnetisierung. Die Gewebe-Demagnetisierung beginnt vom jeweils erreichten Level der Magnetisierung aus.

Quelle: G. Kauffmann, R. Sauer, W. Weber, *Radiologie: Bildgebende Verfahren, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Strahlenschutz*, 2011, S. 84

Die Quermagnetisierung wird mit Beendigung des RF-Impulses wieder kleiner, da die Protonen aufhören in Phase zu präzidieren und stattdessen wieder verschiedene Rotationsgeschwindigkeiten und damit Vektorpositionen einnehmen. Bezeichnungen für diesen Vorgang sind T2-Relaxation oder auch Transversalrelaxation. Trägt man hier den zeitlichen Verlauf gegen die Quermagnetisierung auf, erhält man eine Exponentialfunktion wie in Abb. 2 aufgeführt. T2 beschreibt auch hier eine Konstante, die sogenannte T2-Zeit bzw. die Spin-Spin-Relaxation. Sie beschreibt, nach welcher Zeit 63% der Protonen eines Gewebes nichtmehr in Phase präzidieren.

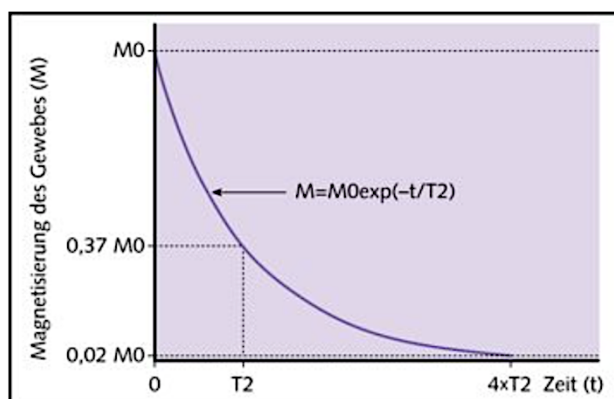


Abb. 2: Abnahme der Gewebemagnetisierung

M_0 : Ausgangsmagnetisierung des Gewebes, Zum Zeitpunkt T2 sind 37% des Gewebes magnetisiert und 63% demagnetisiert.

Quelle: G. Kauffmann, R. Sauer, W. Weber, *Radiologie: Bildgebende Verfahren, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Strahlenschutz*, 2011, S. 84

Jedes Gewebe hat je nach molekularer Beschaffenheit verschieden viele Protonen, die unter verschiedenen Umständen molekular gebunden sind. Daher hat auch jedes

Gewebe spezifische T1- und T2- Relaxationszeiten. Die T1-Zeit ist ungefähr um den Faktor 10 höher als die T2-Zeit eines Gewebes. Um ein T1-gewichtetes Bild zu erhalten geht man folgendermaßen vor: Sendet man einen 90°-Impuls, verlieren zunächst alle Protonen ihre Längsmagnetisierung und erreichen eine komplette Quermagnetisierung. Die Längsmagnetisierung des wasserarmen Gewebes baut sich schneller wieder auf als die des wasserreichen Gewebes, da die T1-Relaxationszeiten gewebespezifisch sind. Die Zeit zwischen Beendigung des letzten RF-Impulses und Beginn eines neuen RF-Impulses nennt man Repetitionszeit („time to repetition“, TR). Wird die TR so gewählt, dass ein wasserarmes Gewebe bereits wieder vollständige Längsmagnetisierung erreicht hat und ein wasserreiches Gewebe noch nicht, so werden die Protonen der jeweiligen Gewebe durch den nächsten Impuls unterschiedlich stark beeinflusst. Das wasserarme Gewebe besitzt prozentual mehr Protonen, die erregt werden können und erzeugt daher ein stärkeres Signal als das wasserreiche Gewebe. Wasserarme Gewebe erscheinen auf T1-gewichteten Bildern dementsprechend hell, während wasserreiche Gewebe eher dunkel erscheinen.

Um Bilder beispielsweise besonders schnell, artefaktfrei, mit besonderen Kontrasten oder mit hoher Qualität zu erhalten, kann man sich unterschiedlicher MR-Sequenzen bedienen. Nachdem beispielsweise ein RF-Impuls von 90° eingestrahlt wird, baut sich die Längsmagnetisierung eines Gewebes ab und die Quermagnetisierung auf. Danach beginnt die Relaxation und nach einer gewissen Zeit, die Echozeit („time to echo“, TE) genannt wird, wird durch den MR-Tomographen ein 180°-Impuls erzeugt. Er bewirkt, dass die Protonen ihre Drehrichtung ändern und somit nach einer gewissen Zeit wieder synchron sind. Dieser Vorgang wird als Rephasierung bezeichnet. Das dadurch entstehende Signal wird Spin-Echo genannt. Eine Spin-Echo-Sequenz beschreibt die Abfolge aus einem 90°-Impuls, einem 180°-Impuls und einem Spin-Echo. Betrachtet man beispielsweise zwei Gewebe mit verschiedenen T2-Zeiten, dann ist der Grad der Dephasierung nach Einstrahlen eines 90°-Impulses nach kurzer Zeit noch relativ ähnlich. Bei der Wahl einer langen TE kann generell wenig Signal empfangen werden. Mit passender, relativ langer TE erzeugt ein wasserreiches Gewebe – durch die längere T2-Zeit – ein stärkeres Signal und erscheint auf dem T2-gewichteten Bild heller als wasserarmes Gewebe (13–16).

Bei konventionellen MR-Aufnahmen handelt es sich um zweidimensionale Schnittbildverfahren mit geringen Schichtdicken von meistens ca. 5 mm. Um die MR-Messung für die Computerverarbeitung nutzbar zu machen, muss diese plastische Schicht auf einer zweidimensionalen Fläche abbildbar sein. Die Information über das entsprechende Volumen des Schnittbildes wird in einem Pixel dargestellt und „Voxel“ genannt (16). Kurz gesagt entspricht ein Voxel einem drei-dimensionalen Pixel multipliziert mit der Tiefe der jeweiligen Schichtdicke.

2.2 Aufbau eines MRT-Gerätes

Um ein basales Magnetfeld (B_0) zu erzeugen, wird ein starker Magnet benötigt. Heutzutage werden hauptsächlich supraleitende Magnete aus einer Niobium-Titan-Legierung eingesetzt. Diese werden bei -269°C gekühlt, sodass sie nahezu keinen elektrischen Widerstand haben. Im Vergleich zu anderen Magnetarten (resistive Magnete oder Permanentmagnete) produzieren supraleitende Magnete eine sehr gute Feldhomogenität. Supraleitende Magnete erreichen Feldstärken bis 18T. Im klinischen Alltag finden jedoch meistens Feldstärken von 0,1 bis 3T Anwendung. Zur Erzeugung der Magnetfelder in der jeweiligen X-, Y- oder Z-Achse werden sogenannte Gradientenspulen verwendet. Durch den 3-dimensionalen Aufbau kann eine Ortskodierung stattfinden. Es entstehen Wechselfelder durch das Ein- und Ausschalten der Gradientenspulen, welche das typische „MRT-Geräusch“ erzeugen. Die RF-Impulse werden mit einem Hochfrequenzsender über die Sendespule eingestrahlt und durch die Empfangsspule erfasst. Auf einem entsprechenden Computer erfolgt die Verarbeitung der Daten und die Generierung eines MRT-Bildes (16).

2.3 Besonderheiten und Schwierigkeiten der kardialen Bildgebung

Die CMR-Bildgebung ist eine MRT-Technik, die seit einigen Jahren zunehmend im klinischen Alltag Einzug findet. Sie dient als Referenzmethode zur Bestimmung der kardialen Funktion und der Herzvolumina und ermöglicht zudem eine Gewebecharakterisierung. Somit dient sie auch der Erkennung von lokal auftretenden myokardialen Veränderungen. In T1-gewichteten Sequenzen werden Gewebefibrosen (z.B. Narbengewebe), in T2-gewichteten Sequenzen dagegen Ödeme besonders gut abgebildet.

Außerdem gibt es (anders als bei der Computertomographie) keine Strahlenbelastung und man kann mit geringem Aufwand eine präzise Visualisierung von kardialen Krankheiten erreichen (8,17,18).

Die CMR unterliegt jedoch auch besonderen Herausforderungen: Einerseits entstehen durch die Atembewegungen der Patienten während der MR-Aufnahme Störungen, andererseits erschweren die autonomen Bewegungen des Herzens die Erzeugung eines verwertbaren Bildes. Um letzteres Hindernis zu umgehen, können die Mess- und Sendintervalle Elektrokardiogramm-getriggert (EKG-getriggert) gewählt werden. MR-Daten werden dann immer zur gleichen Herzphase (z.B. enddiastolisch) erzeugt (19). Die Bewegungsartefakte, die durch die Atmung des Patienten entstehen, versucht man zu umgehen, indem man die Patienten die Luft anhalten lässt (sogenannte „Breathhold-Technik“). Hierbei eröffnen sich wiederum neue Probleme: Patienten mit Dyspnoe bzw. Erkrankungen mit pulmonaler Beteiligung können oftmals nur eine begrenzte Zeit lang den Atem anhalten. Dabei kommt es zu einer Belastung der Patienten (6).

Durch unbewegtes Blut im Ventrikel entstehen Signale mit hoher Intensität, die eine Differenzierung zwischen Ödemen in der subendokardialen Wand und dem ventrikulären Blut einschränken. Gleichzeitig stellt auch das fließende Blut eine bildbeeinflussende Variable dar, die es zu beachten gilt und die eine Anpassung der Parameter erfordert (19). Weiterhin spielt die gewebliche Veränderung, die eine Erkrankung hervorrufen kann, eine Rolle. Es können bspw. nach einem Myokardinfarkt mit definierter Gewebedestruktion fokale Änderungen des Myokards dargestellt werden. Diffuse Herzerkrankungen sind im Vergleich dazu schwieriger zu erfassen, da sich keine deutliche Abhebung der Myokardkontur zeigt (20,21). Die Auswertung des Bildmaterials unterliegt somit diversen Einflüssen, welche es bei der Befundung zu beachten gilt. Eine genaue Diagnose erfordert den Vergleich mit umliegenden Strukturen (zum Beispiel Skelettmuskel oder unbeschädigtem myokardialem Gewebe) und kann daher wiederum von patientenspezifischen Faktoren beeinflusst werden (22). Klinische Erfahrung im Umgang mit der CMR und die Standardisierung der Befunde sind für eine zuverlässige Bildinterpretation daher von wesentlicher Bedeutung.

Zusammengefasst handelt es sich bei der CMR um eine Technik, die leicht durchführbar ist, bei der es keine Strahlenbelastung gibt und die mit wenig Aufwand eine präzise Visualisierung der Krankheiten ohne den Einsatz ionisierender Strahlung erreichen

kann (8,17,18). Jedoch trifft sie auch auf verschiedenste Hindernisse, wodurch die Qualität der Befundung von der Erfahrung des Untersuchers und von den körperlichen Gegebenheiten des Patienten abhängt (6,23,24).

2.4 Mapping

Mit dem kardialen Mapping wurde eine Methode entwickelt, welche unabhängig vom Vergleich mit gesundem Referenzgewebe eine quantitative Beurteilung des Herzgewebes erlaubt. Es handelt sich hierbei um die Kartierung des Herzmuskelgewebes beziehungsweise eine topographische Auftragung von Messdaten.

Bei einer T1- oder T2-gewichteten MR-Untersuchung wird ein relativ unspezifisches Gesamtsignal (MR-Signal) erfasst, welches sich aus der Summe der Vektoren der Protonen zusammensetzt (Longitudinal- bzw. Transversalrelaxation). Hieraus lassen sich verschiedene Kontraste berechnen und es entsteht ein MRT-Bild aus verschiedenen Graustufen (12). Während die T1- oder T2-Gewichtungen bei klassischen MRT-Aufnahmen durch die Wahl der Bildparameter beeinflusst werden kann, sind die Signalintensitäten gleichzeitig auch von allen anderen Relaxationskonstanten bzw. von der Protonendichte abhängig. Bei der Befundung einer Aufnahme bedarf es daher einem Vergleich mit umgebenden Gewebestrukturen, anhand dessen der Zustand des Gewebes eingeschätzt werden muss (22).

Das MR-Mapping hingegen bedient sich einer quantitativen Technik, bei der die Relaxationszeiten in Form absoluter Werte erfasst werden und direkt die Voxelintensitäten abgebildet wird (17,25). Man kann so durch die Definition von Standardwerten eine objektive Aussage über die molekulare Zusammensetzung des Myokards wie z.B. über die Höhe des Wassergehaltes oder die Vergrößerung des Extrazellularraumes treffen (19). Hierdurch erhält man Daten, die zwar nicht unbedingt krankheitsspezifisch sind, jedoch in Kombination mit der klinischen Präsentation des Patienten mit höherer Sicherheit zur Diagnose führen könnten (26).

2.5 T2-Mapping

Diverse kardiale Erkrankungen gehen je nach pathologischem Mechanismus z.B. mit einer Wasseransammlung im extravasalen Zellzwischenraum (Ödem) oder einer vermehrten Fibrosierung einher. Die T2-Gewichtung stellt, wie bereits oben erwähnt, Wasser besonders deutlich dar und ist daher eine vielversprechende Methode um Wasseransammlungen im Herzmuskelgewebe zu detektieren (27).

Technisch gesehen gliedert sich das T2-Mapping in folgende Schritte: Zuerst werden Bilder mit unterschiedlicher T2-Gewichtung während der Relaxation aufgenommen. Dies lässt sich dadurch erreichen, dass Spin-Echo-Aufnahmen mit variierender TE-Zeit erstellt werden. Danach werden für jedes Voxel die gemessenen TE-Zeiten gegen die Signalintensitäten aufgetragen. Man benötigt eine ausreichende Anzahl an Aufnahmen mit variierenden TE-Werten, um den exponentiellen Magnetisierungszerfall näherungsweise darzustellen. Mithilfe der sogenannten Ausgleichsrechnung werden dann die Funktionswerte der T2-Relaxation optimiert. Dies geschieht, indem anhand der gemessenen Signalintensitäten die restlichen Werte approximiert werden und auf diese Art und Weise eine exponentielle T2-Zerfallskurve für jedes Voxel entsteht. Zum Erstellen der Parametermap extrahiert man nun die Relaxationszeiten jedes Voxels aus dem Anpassungsmodell (19,28).

Um die Aufnahmedauer und -belastung für die Patienten zu minimieren, werden wie von Giri et al. 2009 beschrieben, mindestens drei Aufnahmen vom gewünschten Schnittbereich gemacht, was die Mindestmenge für die daraufhin folgende Ausgleichsrechnung mit der Methode der kleinsten Quadrate ist (27).

2.6 T2-Mapping-Aufnahmetechniken

Für das T2-Mapping gibt es verschiedene Verfahren der Bildakquisition, welche bei speziellen Fragestellungen unterschiedlich gut geeignet sind. Eine erste Sequenzklassifizierung kann nach der Art der Sequenz in eine SE- (Spin-Echo-) und eine GRE- (Gradienten-Echo-) Gruppe vorgenommen werden. Hauptunterschied zwischen SE und GRE ist der Einfluss der Suszeptibilitätsgradienten auf den Bildkontrast (3). Grundsätzlich unterscheiden sich die verschiedenen Sequenzen unter anderem in der

möglichen Geschwindigkeit der Bildaufnahme, der Bildqualität oder der Anfälligkeit für Artefakte (3,29,30).

Für das T2-Mapping häufig verwendete Sequenzen sind unter anderem SSFP-Sequenzen („steady state free precession“-Sequenzen; GRE-Sequenz), und die GraSE-Sequenz („Gradient and Spin echo“-Sequenz; Hybridtechnik aus GRE- und SE-Sequenz). Auch in dieser Dissertation wurde eine SSFP-Sequenz genutzt (TruFISP der Firma Siemens). Doch auch Sequenzen wie FLASH („Fast Low-Angle Shot“), TSE-STIR („Turbo-Spin echo-Short Tau Inversion Recovery“) oder FSE („Fast-Spin-Echo“) können je nach Anforderung an die Bildgebung eine präzise Darstellung bestimmter Krankheiten ermöglichen (31–35).

Baeßler et al. untersuchten, ob verschiedene MR-Sequenzen unterschiedliche T2-Relaxationszeiten hervorbringen. Hierzu testeten sie Gelphantome und 30 gesunde Probanden per „T2-prepared balanced SSFP“-Sequenz, MESE-Sequenz (Multi Echo Spin Echo-Sequenz) und GraSE-Sequenz jeweils bei 1.5T und bei 3T. Die Messungen ergaben, dass die GraSE-Sequenz durchschnittlich die höchste T2-Relaxationszeit erzeugte, während die „T2-prepared balanced SSFP“-Sequenz die niedrigsten Werte produzierte. Weiterhin stellten sie fest, dass Messungen bei 3T generell niedrigere Werte ergaben als bei 1,5T (36).

Eine Vergleichbarkeit verschiedener Studien und die Generierung universell gültiger Grenzwerte wird aufgrund der verschiedenen technischen Kapazitäten erschwert und hat zur Folge, dass für jeden MR-Tomographen spezifische Referenzwerte erstellt werden müssen (30).

2.7 Bildartefakte

Die MRT ist für manche Artefakte besonders anfällig: Das MR-Signal wird von verschiedenen Gewebeeigenschaften, wie z.B. der Relaxationszeit, der Protonendichte, der Temperatur oder der Durchblutung beeinflusst. Neben patientenspezifischen Faktoren hängt das MR-Signal aber auch von den verwendeten Sequenzen und der genutzten Hardware ab. Häufig erfasste Artefakte sind die folgenden:

- Bewegungs- und Flussartefakte: Hierbei unterscheidet man zwischen Artefakten durch unwillkürliche (Herzbewegung, Atembewegung, Darmperistaltik) und durch

willkürliche Bewegungen des Körpers. Unwillkürliche Bewegungen wie die Herzbewegung oder die Atembewegung können umgangen werden, indem man die MR-Aufnahme z.B. EKG-getriggert erfasst oder die Lungenbewegung durch Atemkommandos kontrolliert. Willkürliche Körperbewegungen können durch eine stabile Lagerung des Körpers zum Großteil verhindert werden (37). Zusätzlich gibt es Flussartefakte, die durch die pulsatile Strömung von Blut oder Liquor entstehen (16).

- Off-Resonance-Artefakte: Sie treten an der Grenzfläche von Geweben mit hohen Suszeptibilitätsunterschieden wie z.B. der Lungen-Myokardgrenzfläche auf und werden bei Frequenzen, bei denen es einen Übergang von positiver zu negativer Signalphase gibt, beobachtet. Die Beschaffenheit und die Lokalisation der Artefakte ist von der Feldstärke sowie von der Höhe der Suszeptibilitätsunterschiede abhängig (38).

- „Chemical Shift“: Hierbei werden Protonen mit unterschiedlichen Präzessionsfrequenzen (Wasser, Silikon oder Fett) verschoben abgebildet. An Flächen, an denen Fett an Wasser grenzt, entsteht auf einer Seite durch diese scheinbare Überlappung eine dunkle, signallose Zone und auf der gegenüberliegenden Seite ein signalreicher, weißer Bereich (16).

- Suszeptibilitätsartefakte: Jedes Gewebe kann durch ein Magnetfeld selbst magnetisiert werden und verursacht dadurch Veränderungen des Magnetfeldes und somit Inhomogenitäten. Je höher dabei die Feldstärke des Magneten ist, desto stärker sind die Artefakte ausgeprägt. Besonders bei metallischen Fremdmaterialien, aber auch an physiologischen Phasengrenzen kommt es dadurch an Grenzflächen zu Bildverzerrungen und Signalausfällen (16).

- Partialvolumeneffekte: Durch eine Begrenzung der Ortsauflösung kann es vorkommen, dass eine Phasengrenze durch ein Voxel verläuft. Die verschiedenen Grenzflächen werden deshalb im entsprechenden Voxel gemittelt und es entsteht ein intermediäres Signal, welches die Kontur ungenau darstellt (16,37).

2.8 Post-Processing-Methoden für Parameter-Mapping

Nachdem die Relaxationszeiten gemessen wurden, erfolgt die Auf- und Nachbearbeitung der Daten – das sogenannte Post-Processing. Das Ziel dieses Verarbeitungsschrittes ist es, die Ergebnisse zu analysieren und für den Untersucher verständlich

aufzubereiten. Durch den Mangel an multizentrischen Studien und die vielen uneinheitlichen Processing-Ansätze, gibt es keinen allgemeingültigen Mapping-Ansatz und somit keine klare Processing-Empfehlung für die Klinik, was den Ansatzpunkt dieser Arbeit darstellt (5,39,40).

2.8.1 17-AHA-Modell

In vielen Studien, die sich mit Mapping-Aufnahmen von Herzmuskelgewebe beschäftigen, wurde eine einfache Post-Processing-Methode gewählt, bei der, nach Aufteilung des linksventrikulären Herzmuskels in Segmente, für jedes die durchschnittlichen Relaxationszeiten bestimmt wurden (4,26). Die AHA (*American Heart Association*) entwickelte das sog. 17-AHA-Modell, das Eigenschaften der verschiedenen Modelle kombiniert (41). Die zentralen Anforderungen an das Modell waren der Einklang mit anerkannten anatomischen Kenntnissen sowie eine möglichst hohe Einbindung bislang genutzter Modelle. Zudem sollte eine präzise Lokalisation anhand anatomischer Orientierungspunkte und eine adäquate Aufteilung des linken Ventrikels möglich sein, ohne die technischen Gegebenheiten im klinischen Alltag zu übersteigen. Zuletzt sollte das Modell die Übereinstimmung der Segmente mit der Anatomie der koronaren Perfusion gewährleisten. Hierzu schlug die AHA vor, drei Schnittebenen zu nutzen, die entlang der Achse des linken Ventrikels ausgerichtet sind und im 90°-Winkel zueinander stehen: die kurze, die vertikale lange und die horizontale lange Achse (Abb. 3).

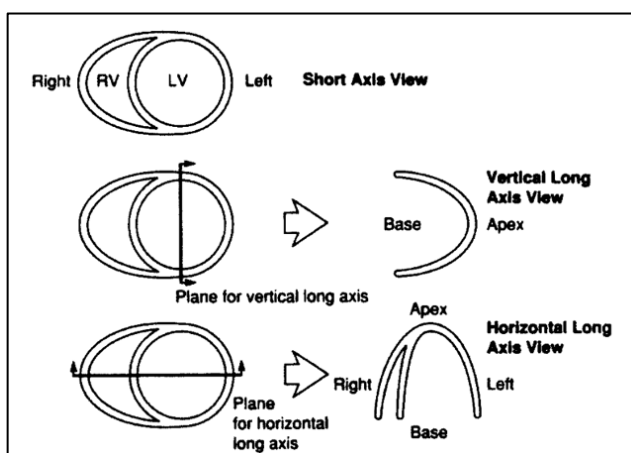
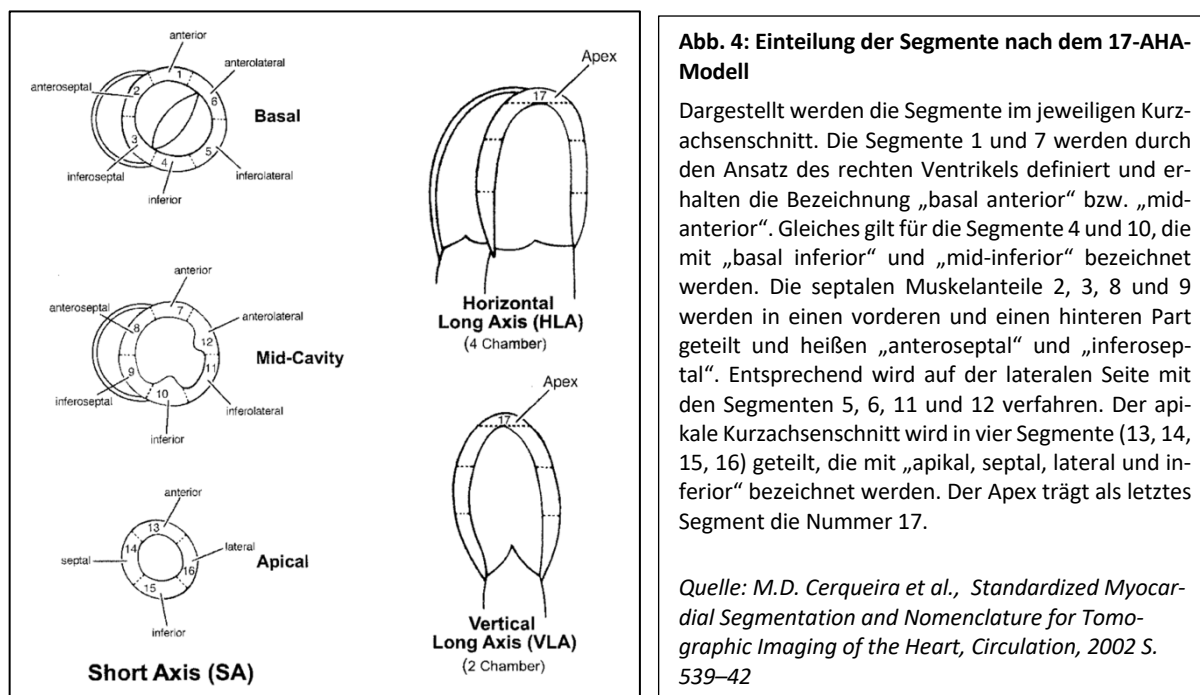


Abb. 3: Darstellung der drei Achsen des 17-AHA-Modells

Oben ist exemplarisch die kurze Achse gezeigt, in der Mitte die vertikale lange Achse und unten die horizontale lange Achse.

Quelle: M.D. Cerqueira et al., *Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart*, *Circulation*, 2002 S. 539–42

Angelehnt an Autopsie-Studien, in denen eine gleichmäßige Einteilung des linken Ventrikels in Drittel favorisiert wurde, teilte auch die AHA den linksventrikulären Herzmuskel in drei kurze Ebenen ein: die basale, die mittventrikuläre und die apikale Ebene. Um die Gliederung des Herzmuskels weiter zu standardisieren, orientierte sich die AHA an der Ansatzfläche des rechten am linken Ventrikel. Somit entstanden je 6 Segmente auf der basalen und auf der mittventrikulären Ebene. Da sich der Herzmuskel nach apikal hin verjüngt, wurde er dort in 4 Segmente geteilt. Die Herzspitze kann in der Bildgebung durch die Erfassung der kurzen Achsen nicht dargestellt werden, sodass hierzu die vertikale lange und die horizontale lange Achse genutzt werden müssen. Insgesamt setzt sich der linke Ventrikel also aus 17 Segmenten zusammen: Sechs auf der basalen Ebene, sechs auf der mittventrikulären Ebene, vier auf der apikalen Ebene und das 17. Segment bildet der Apex. Eine graphische Darstellung des 17-AHA-Modells findet sich in den Abb. 3 und 4.



Das 17-AHA-Modell stellt letztendlich ein reproduzierbares Verfahren dar, das neben einer guten Vergleichbarkeit in verschiedenen bildgebenden Untersuchungen auch die Beurteilung der Wandbewegungen und der koronaren Perfusion gewährleistet (41).

2.8.2 Post-Processing-Ansätze

Globaler Ansatz

Ein häufig angewandter Post-Processing-Ansatz für das parametrische Mapping ist der globale Ansatz, bei dem von vorher definierten Segmenten (z.B. den oben erwähnten AHA-Segmenten) durchschnittliche Relaxationszeiten berechnet werden (31,32). Einige Studien wandeln diesen Ansatz geringfügig ab und fokussieren sich auf die Untersuchung fokaler Krankheiten, indem das Relaxationsverhalten zwischen gesundem und erkranktem Gewebe innerhalb eines Patienten analysiert wird (27,42).

Der globale Post-Processing-Ansatz erlaubt die Analyse von Veränderungen über das gesamte Myokard hinweg. So können die Relaxationswerte einzelner Segmente betrachtet werden und fokale Myokardveränderungen detektiert werden. Gleichzeitig können diffuse myokardiale Erkrankungen durch Abweichungen der Werte von denen gesunder Probanden auffallen.

Septaler Ansatz

Ein weiterer Post-Processing-Ansatz ist der septale Ansatz von Puntman et al. Er beschreibt die Berechnung der durchschnittlichen Relaxationszeiten aus einem septalen Myokardbereich (11). Er wird in der „ConSept“-Studie 2013 unter Analyse der T1-Zeiten auf die Relaxationszeiten der Kontrollgruppe und der Probanden angewandt, die eine linksventrikuläre Hypertrophie oder eine dilatative Kardiomyopathie entwickelt hatten. Es wurde ein ventrikuläres Schnittbild der kurzen Achse des Herzens auf mitt-ventrikulärer Ebene gemacht und analysiert. Innerhalb dieses Schnittbildes der kurzen Achse wurden jeweils ROI (*regions of interest*, Bereiche von Interesse) eingezeichnet – sowohl im septalen Herzmuskelbereich als auch im gesamten Myokard des Schnittes. Dieses Einteilungsschema wurde gewählt, weil Puntmann et al. postulieren, dass die laterale Herzmuskelwand anfälliger für Artefakte sei und man zu einem besseren Ergebnis komme, wenn man diese nicht in die Prozessierung miteinbeziehe.

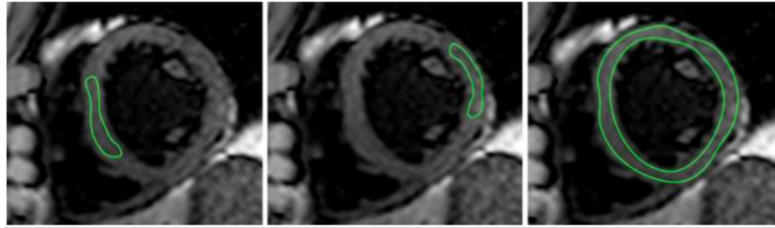


Abb. 5: Mittventrikulärer Kurzachsenschnitt mit Darstellung der verschiedenen ROI

Bild 1: septale ROI, Bild 2: laterale ROI, Bild 3: gesamten Myokard als ROI

Quelle: T. Rogers, V.O. Puntman, D. Dabir, I. Mahmoud, T. Voigt, T. Schaeffter, E. Nagel, *Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease – the ConSept study*, JCMR, 2013, S. 1-9

Im Vergleich mit den gemittelten Werten aus dem gesamten Myokardschnitt erwiesen sich die durchschnittlichen Werte, die im septalen Bereich gemessen und prozessiert wurden, als reliabler und robuster als die Werte, die aus dem gesamten Schnitt errechnet wurden. Durch dieses Vorgehen konnten kranke von gesunden Patienten in der Studie relativ zuverlässig unterschieden werden (11). Eine Darstellung des in der „ConSept“-Studie angewandten ROI-Vergleichs findet sich in Abb. 5.

Inhomogenitätsansatz

Eine modifizierte Post-Processing-Methode bieten Baeßler et al. 2015 mit ihrem Inhomogenitätsansatz: Da sich bei verschiedenen Patienten intra- und interindividuelle Unterschiede der Relaxationszeiten zeigen, wollten sie einen robusten Parameter finden, der bei allen Probanden gleichermaßen verändert sein kann. Dazu wurde eine Kontrollgruppe sowie Patienten mit - nach damals gültigen Lake Louise Kriterien - diagnostizierten, akuten Myokarditiden retrospektiv via T2-Mapping untersucht. Baeßler et al. nutzten das sogenannte 16-AHA-Modell, das einen Vorgänger des oben beschriebenen 17-AHA-Modells darstellt und bei dem das apikale Segment nicht einbezogen wird. Nachdem die T2-Map aus sechs Querschnitten durch den linken Ventrikel generiert wurde, wurde das linksventrikuläre Myokard in 16 Segmente eingeteilt und die durchschnittliche T2-Relaxationszeit sowie die Standardabweichung dieser Segmente wurde ermittelt. Da es sich bei der Myokarditis um eine eher fokal auftretende Krankheit handelt, konnten diese Werte keine zuverlässige Unterscheidung zwischen kran-

ken und gesunden Personen liefern. Aufgrund ebendieser fokalen Charakters vermuteten die Untersucher eine inhomogene Verteilung der T2-Zeiten in den myokardialen Segmenten, woraufhin die maximalen T2-Werte und die Standardabweichungen für jedes Segment bestimmt wurden. Außerdem wurden die MAD (*mean absolute deviation*, mittlere absolute Abweichung) der T2-Werte und der \log_e -transformierten (nach natürlichem Logarithmus transformierten) Standardabweichung bestimmt. Das Ergebnis dieser Post-Processing-Methode war, dass durch die Kombination des segmentalen maximalen T2-Grenzwertes mit der mittleren absoluten Abweichung der \log_e -transformierten Standardabweichung akute Myokarditiden mit einer hohen Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden konnten (5). Mit dem Inhomogenitätsansatz von Baeßler et al. können sowohl regionale Unterschiede im Myokard festgestellt werden, sowie diffuse Wasseransammlungen im Gewebe oder wenn mehrere benachbarte oder nicht benachbarte Segmente nur teilweise von einem fokalen Myokardödem betroffen sind (5).

Während sich der Post-Processing-Ansatz von Puntmann et al. also auf die Analyse der weniger störungsanfälligen Herzscheidewand bei eher diffuseren Krankheiten bezieht, ermitteln Baeßler et al. in ihrer Studie ein Maß für die Inhomogenität der Relaxationswerte bei fokalen Krankheiten am Beispiel der Myokarditis. Bislang stellte sich im Bereich des kardialen Mappings das Problem dar, dass es einen großen Überschneidungsbereich zwischen kranken und gesunden Personen gibt, weshalb die Grenzwertbestimmung für gesundes Gewebe einen zentralen Aspekt darstellt (25). Das grundsätzliche Ziel der beiden genannten Ansätze ist es daher, eine robuste Methode zu finden, die gesunde Probanden von kranken Patienten sicher unterscheidet.

2.9 Indikationen für (kardiales) T2- Mapping

Es gibt viele verschiedene Ursachen für Herzerkrankungen, die alle eine gestörte Gewebearchitektur hervorrufen, welche sekundär mit einer Funktionsstörung des Herzmuskels einhergehen können. Sie unterscheiden sich in mehreren Punkten: Die Akuität (akut – chronisch), der Ausbreitungsmodus (lokale Ausbreitung – diffuse Ausbreitung) und der Pathomechanismus (Einbau von Fett – Fibrosierung – Gewebeödem) stellen nur drei dieser vielen Unterschiede dar. Durch die schnelle Datengewinnung, die hohe räumliche Auflösung und die differenzierte Gewebecharakterisierung, die das

T2-Mapping ermöglicht, könnten diese Krankheiten besser diagnostiziert und charakterisiert werden um in Folge Patienten präziser und individuell abgestimmt therapieren zu können (43,44). Im Folgenden werden exemplarisch vier myokardiale Pathologien umschrieben, welche verschiedene Gewebestörungen hervorrufen, unterschiedlichen Pathomechanismen zugrunde liegen und deren Ausbreitungsmuster variieren. Durch kardiales T2-Mapping können bei diesen Erkrankungen differentialdiagnostische Erkenntnisse gewonnen werden und explorativ krankheitsspezifische Veränderungen nachgewiesen werden.

2.9.1 Myokarditis – Pathophysiologie und T2-Mapping

Bei einer Myokarditis handelt es sich um eine Entzündung des Herzmuskels, die vielfältige infektiöse sowie nichtinfektiöse Ursachen haben kann und variable Verläufe aufweist. So kann sich eine Myokarditis klinisch akut oder chronisch äußern oder sogar eine Zeit lang subklinisch verlaufen und verspätet auftreten. Zudem zeigen sich sowohl diffuse als auch lokal begrenzte Ausbreitungsmuster. Neben der infektiösen Genese der Myokarditis kann eine akute oder eine chronische Herzmuskelentzündung auch auf dem Boden einer zellulären oder einer humoralen Begleitentzündung bei Systemerkrankungen entstehen (45). Da sich die Mehrzahl der Patienten mit Myokarditiden klinisch asymptomatisch oder lediglich mit milder Allgemeinsymptomatik (Abgeschlagenheit, Unwohlsein, Palpitationen) präsentiert, fällt es oft schwer diese Diagnose klinisch zu stellen (46). Allerdings gibt es auch schwerwiegendere Verläufe, die sich mit massiven Symptomen eines akuten Koronarsyndroms, einer Arrhythmie oder einer (sub-)akuten Herzinsuffizienz äußern können, sodass es regelmäßig vorkommt, dass sich Patienten einer invasiven Koronarangiographie unterziehen müssen (45,47,48).

Trotz der geringen Anzahl symptomatischer Verläufe kann man davon ausgehen, dass Myokarditiden als Todesursache eine ernstzunehmende Rolle spielen. Denn obwohl ca. 80% der Erkrankungen entweder folgenlos ausheilen oder nur harmlose Herzrhythmusstörungen persistieren, entwickeln im Verlauf bzw. nach Abklingen einer Myokarditis ca. 15% aller Patienten eine dilatative Kardiomyopathie. Diese ist durch eine Veränderung der Struktur der Herzmuskelzellen mit Kardiomegalie und daraus resultie-

render eingeschränkter Pumpfunktion gekennzeichnet. Bei Autopsien junger Erwachsener mit ungeklärten Todesfällen konnte in ca. 20% eine Myokarditis nachgewiesen werden (49).

Obwohl sich Myokarditiden in ihrer Pathogenese unterscheiden, gibt es einige morphologische Korrelate, die meistens in entzündetem Myokard zu finden sind: zelluläre Infiltration, Ödeme, Nekrosen und später auch fibrosiertes Muskelgewebe (Gewebe-narben) sind übliche Befunde (50,51). Laborchemisch kann man u.a. erhöhte Kreatin-kinase-, BNP- oder BSG-(Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeits-) Werte messen oder eine Erhöhung des Troponins I oder T finden. Letzteres ist dann nur in ca. 35-45% der durch eine Biopsie gesicherten Myokarditiden auch wesentlich erhöht (52). Es gibt einige solcher unspezifischen Laborveränderungen, deren prädiktiver Wert sehr gering ist. Prinzipiell gibt es keine zuverlässigen Laborwertkonstellationen, die eine sichere Diagnose einer Myokarditis erlauben (53).

Auch das Elektrokardiogramm kann den Verdacht auf eine Myokarditis höchstens er-härten. Zeichen für eine Herzmuskelentzündung sind EKG-Veränderungen in Form diffuser ST-Hebungen sowohl in inferioren als auch anterioren oder lateralen Brust-wandableitungen (frühe Stadien) oder als T-Negativierungen (späte Stadien). Solche EKG-Zeichen leisten mit einer Sensitivität von 60% einen ungenügenden Beitrag zur Diagnostik (47). Schlussendlich erhält man bei all den genannten Untersuchungen un-spezifische Veränderungen, die nur eine ungenaue Diagnosefindung ermöglichen.

Einen spezifischeren und sensitiveren, allerdings auch invasiven Nachweis bildet die dreimalige Myokardbiopsie. Sie gilt als Referenzstandard in der Diagnostik von Myo-karditiden (54). Vorteil der Myokardbiopsie ist, dass Proben sowohl nativ als auch im-munohistochemisch analysiert werden können und die Pathogenese der Myokarditis sehr genau bestimmt werden kann. Ein Nachteil ist unter anderem, dass es in 0,1 - 0,5% der Fälle zu schwerwiegenden Komplikationen (u.a. Perforation, Tamponade) kommt und die Gesamtkomplikationsrate ca. 6% beträgt (1). Nach aktuellen Diagno-sekriterien lag in Obduktionsstudien bei je vier bis fünf Biopsien die Spezifität der Un-tersuchung lediglich bei 50% (5). Ein weiterer Nachteil der Myokardbiopsie ist außer-dem, dass durch die Gewebeproben keine Aussage über den räumlichen Umfang der Herzmuskelschädigung getroffen werden kann. Da nur wenige Proben entnommen werden, kann die Biopsie lediglich einen kleinen Teil des Myokards darstellen (55). Es

kann also keine sichere Unterscheidung zwischen globalen oder lokalen Veränderungen des Gewebes gemacht werden. Findet sich bei einem Patienten eine lokale Gewebeveränderung, kann es vorkommen, dass durch Biopsien die erkrankten Myokardanteile nicht erfasst werden. Für Patienten mit einer weniger starken Krankheitsausprägung stehen Komplikationen und Nutzen letztendlich in einem ungünstigen Verhältnis (9).

In den letzten Jahren etablierte sich die Magnetresonanztomographie zunehmend im klinischen Alltag bei der Diagnostik der Myokarditis. Die gute Gewebedifferenzierung sowie die unkomplizierte Handhabung und Nicht-Invasivität der CMR qualifizieren sie als eine potente Möglichkeit der Herzdiagnostik. Außerdem bildet sie den aktuellen Goldstandard zur Bestimmung der Herz-Volumina und Funktion (9). Mittlerweile können - durch die Lokalisation der tomographisch auffälligsten Stellen, an denen die späte Kontrastmittelanreicherung auftritt - gezielt Myokardbiopsien genommen werden, was technisch jedoch schwierig und für die breite Anwendung im klinischen Alltag weniger gut geeignet ist.

2006 wurde die *International Consensus Group on CMR Diagnosis of Myocarditis* gegründet, um mit verschiedenen Spezialisten aus beteiligten Fachrichtungen Empfehlungen für den Nutzen der CMR unter dem Aspekt aktueller Forschungsergebnisse zusammenzufassen. Sowohl Indikationen und Befundterminologie wurden formuliert als auch Standardprotokolle und Diagnosekriterien für Myokarditiden erstellt und in den *Lake Louise Criteria* (Lake Louise Kriterien) zusammengefasst. Im *Journal of the American College of Cardiology* wurde 2018 nach der ursprünglichen Version von 2009 eine Aktualisierung der Kriterien veröffentlicht. Das T2-Mapping wurde hier als zentraler Aspekt integriert, während die frühe Kontrastmittelanreicherung (*early gadolinium enhancement*, EGE) keine Berücksichtigung mehr fand (Abb. 6) (1,56). Zudem gewannen die Bestimmung des Extrazellulären Volumens (*extracellular Volume*, ECV) und des *Late Gadolinium Enhancements* (LGE) zur zusätzlichen Darstellung von Narbengewebe an Bedeutung.

Die aktualisierten Lake Louise Kriterien beinhalten zwei Hauptkriterien, von denen je nach Vortest-Wahrscheinlichkeit mindestens ein Kriterium erfüllt sein muss:

1. Ein Myokardödem, das qualitativ per T2-Wichtung oder quantitativ per T2-Mapping dargestellt werden kann.

2. Verminderung der strukturellen Myokardintegrität, diagnostizierbar durch eine in der T1-Gewichtung erkennbare Läsion nicht-ischämischer Genese, einen pathologisch erhöhten Anteil des extrazellulären Volumens oder einer späten Kontrastmittelanreicherung (LGE)

Die Nebenkriterien sind:

1. Eine nachweisbare Perikarditis
2. Eine diagnostizierte linksventrikuläre Dysfunktion

Zusätzlich gibt es zwei Nebenkriterien, welche das Vorhandensein einer Perikarditis in Form eines Perikardergusses (nachgewiesen durch LGE, T2- oder T1-Mapping) oder eine systolische linksventrikuläre Dysfunktion (regionale oder globale Wandbewegungsstörungen) beschreiben. Ferreira et al. spezifizierten nicht genau, durch welche Messmethode diese dargestellt werden müssen, weshalb der genaueren Untersuchung dieser Pathologien eine umso größere Bedeutung zukommt. Aus diesem Grund kann diese Dissertationsarbeit einen wichtigen Beitrag zur aktuellen Forschung leisten.

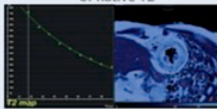
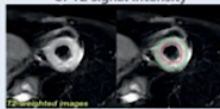
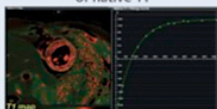
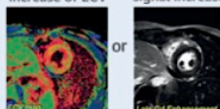
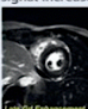
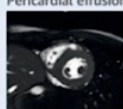
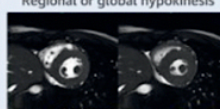
	2018 Lake Louise Criteria	CMR Image Examples	
Main Criteria	Myocardial Edema (T2-mapping or T2W images)	<p>Regional or global increase of native T2</p> 	<p>Regional or global increase of T2 signal intensity</p> 
	Non-ischemic Myocardial Injury (Abnormal T1, ECV, or LGE)	<p>Regional or global increase of native T1</p> 	<p>Regional or global increase of ECV</p>  <p>Regional LGE signal increase</p> 
Supportive Criteria	Pericarditis (Effusion in cine images or abnormal LGE, T2, or T1)	<p>Pericardial effusion</p> 	<p>Regional or global hypokinesis</p> 
	Systolic LV Dysfunction (Regional or global wall motion abnormality)		

Abb. 6: Übersicht über die aktualisierten Lake Louise Kriterien

Quelle: Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Dec;72(24):3158–76.

T2-gewichtete CMR-Aufnahmen bilden heutzutage eine weitestgehend anerkannte Basisdiagnostik bei Verdacht auf myokardiale Entzündungen, die in der Klinikroutine die räumliche Visualisierung myokardialer Schäden ermöglicht. Sie ist allerdings durch

die Subjektivität der Auswertung, die teilweise schlechte Bildqualität und Reproduzierbarkeit limitiert. Durch Mapping wird es ermöglicht, diese Hürden zu umgehen und myokardiale Inflammation und Ödeme direkt und quantitativ zu erfassen (26). Die Aufnahme als Hauptkriterium in die aktuellen Lake Louise Kriterien verdeutlicht den diagnostischen Mehrwert dieser Methode (56). In mehreren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass T2-Mapping eine potente Möglichkeit ist, Myokarditiden über eine erhöhte Relaxationszeit nachzuweisen. Thavendiranathan et al. führten hierzu eine Studie durch, in der bei 30 Patienten mit Verdacht auf Myokarditis oder Tako-Tsubo-Kardiomyopathie ein kardiales T2-Mapping durchgeführt wurde. Hierzu wurde eine durchschnittliche T2-Relaxationszeit jeweils aus den Werten des pathologischen Gewebes mit den Werten des weiter entfernt gelegenen Myokards verglichen. Bei den Patienten, die die geforderten Myokarditis-Kriterien erfüllten, zeigten sich im geschädigten Myokard signifikant höhere Relaxationswerte als im gesunden Myokard (42).

Auch eine Studie von Lurz et al. gibt Hinweise darauf, dass Mappingtechniken myokardiale Entzündungen mit einer sowohl hohen Sensitivität als auch Spezifität nachweisen können. Demnach konnte bei einer Feldstärke von 1.5 T für natives T1-Mapping eine Sensitivität von 88% und für das T2-Mapping eine Sensitivität von 85% für die Diagnostik myokardialer Entzündungen nachgewiesen werden. Auch bei chronischen myokardialen Inflammationen konnte das T2-Mapping im Gegensatz zu T1-Mapping, der Bestimmung des extrazellulären Volumens (ECV) und den Lake Louise Kriterien mit einer Sensitivität von 71% eine Krankheit nachweisen. Bestätigt wurden die Befunde vorher durch eine endomyokardiale Biopsie (57).

2.9.2 Dilatative Kardiomyopathie und T2-Mapping

Die dilatativen Kardiomyopathien (DCM) stellen eine heterogene Gruppe myokardialer Erkrankungen dar, die durch das Bestehen einer linksventrikulären Dilatation und durch eine kontraktile Dysfunktion definiert werden und mit einer mechanischen oder elektrischen Dysfunktion assoziiert sind. Eine rechtsventrikuläre Beteiligung kann vorliegen, ist jedoch kein zwingendes Diagnosekriterium. Außerdem muss ausgeschlossen sein, dass die Erkrankung auf der Grundlage einer koronaren Herzerkrankung, Klappenfunktionsstörung, erblichen Herzerkrankung oder perikardialen Krankheit entstanden ist (58–60).

Mit einer Prävalenz von 40/100.000 Einwohnern gilt die DCM als einer der häufigsten Gründe für Herzinsuffizienzen und Herztransplantationen bei Patienten unter 55 Jahren (59,61,62). Meistens sind DCM mit genetischen Varianten oder mit Myokarditiden, Alkohol- oder Drogenabusus, neuromuskulären Erkrankungen oder Schwangerschaften assoziiert. Bei genetisch bedingten Formen finden sich die Mutationen u.a. in Genen für die Sarkomerstruktur, das Zytoskelett, Desmosomen oder Transkriptionsfaktoren (63). Klinisch präsentieren sich ca. 80% der Patienten mit den klassischen Symptomen einer Herzinsuffizienz: Knöchelödeme, Luftnot, starkes Schwitzen, leichte Ermüdbarkeit, Bauchschmerz oder Gewichtsverlust (61,64). Initial finden sich bei den meisten Patienten Herzrhythmusstörungen oder eine Linksherzinsuffizienz, die in eine Globalherzinsuffizienz münden kann. Pulmonale oder arterielle Thromben, ventrikuläre Tachykardien oder Kachexie sowie der plötzliche Herztod sind nur einige der schwerwiegendsten Komplikationen (46). Um diesen Komplikationen vorzubeugen ist es wichtig, die Diagnose der DCM frühzeitig zu stellen.

Sehr unspezifische Diagnosemöglichkeiten bietet das EKG, das u.a. Hinweise auf eine linksventrikuläre Hypertrophie geben kann oder auf eine Veränderung in der Reizleitung. Letzteres weist auf Mutationen in den Genen für die myokardialen Strukturproteine Lamin oder Emerin oder in dem für die Reizleitung wichtigen SCN5A-Gen hin, welche ebenfalls mit der Entwicklung einer DCM in Verbindung gebracht werden (61,65–67). Die Echokardiographie kann kardiale Thromben, die als morphologisches Korrelat einer gestörten Pumpfunktion dienen, oder Wandbewegungsstörungen nachweisen und auch durch die Bestimmung der Blutparameter kann beispielsweise nur eine allgemeine Belastung der Herzzellen oder eine virale Infektion nachgewiesen werden. Alles in allem bleibt das Ergebnis der Untersuchungen meistens ein unspezifischer Nachweis einer Herzbelastung, ohne dass die Diagnose DCM eindeutig bestätigt werden kann (46,61,68).

Pathomechanistisch findet sich bei Patienten mit DCM neben kardiozytärem Zellverlust, Remodeling der extrazellulären Matrix und einer interstitiellen Fibrose bei einem relevanten Anteil eine zugrundeliegende entzündliche Genese. Um eine myokardiale Entzündung oder eine interstitielle Fibrose zu diagnostizieren, bildet die endomyokardiale Biopsie momentan den Goldstandard (32). Nicht-invasiv und schnell ermöglicht hingegen die CMR, dass Myokardveränderungen und -funktion gleichzeitig bewertet

werden können und sie erbringt einen sensitiveren Nachweis für segmentale Wandbewegungsstörungen als die Echokardiographie (69). Mit der Quantifizierung der Relaxationszeiten durch das T2-Mapping kann die Genauigkeit, mit der myokardiale Ödeme erkannt werden, noch gesteigert werden. In einer Studie von Nishii et al. konnte 2014 außerdem festgestellt werden, dass die T2-Relaxationszeiten in Patienten mit idiopathischer DCM erhöht waren (31,32). Weiterhin berichtet Imanaka-Yoshida, dass bei bis zu 50 % der DCM-Fälle Hinweise auf eine myokardiale Entzündung gefunden werden (70). Somit stellt das T2-Mapping einen Ansatz dar, Diagnostik, Therapie und Prognose der Patienten mit DCM zu verbessern.

2.9.3 Hypertensive Herzerkrankung – Pathophysiologie und T2-Mapping

Nach der *Global Burden of Disease Study* von 2017 gilt die arterielle Hypertonie (aHT) als bedeutendster Risikofaktor in Bezug auf Lebenserwartung und -qualität: Sie war mitverantwortlich für den größten Anteil der Gesamttodesfälle im Jahr 2017 (71). Mit einer Prävalenz von über 60 Prozent bei Patienten jenseits des 60. Lebensjahres ist die aHT zudem eine Erkrankung, die einen Großteil der Bevölkerung betrifft. Laut den *Guidelines for the management of arterial hypertension* (Richtlinien für das Management der arteriellen Hypertension) der *European Society for Cardiology* und der *European Society of Hypertension* von 2018 werden bis 2025 die Zahl der Menschen mit aHT weltweit einen Rekord von 1,5 Milliarden erreichen (72).

Was die aHT für viele Patienten so gefährlich macht ist, dass viele nichts von ihrer Erkrankung wissen, da sie oft erst symptomatisch wird, wenn bereits Komplikationen eingetreten sind (46). Zu diesen Komplikationen zählen beispielsweise Endorganschädigungen von Niere, Gehirn oder Herz. Eine Langzeitveränderung, die man im Zuge einer langjährigen Hypertonie feststellen kann ist u.a. die hypertensive Herzerkrankung (*Hypertensive Heart Disease*, HHD), unter der man die Mikroangiopathie, die entstehende myokardiale Hypertrophie, die Herzinsuffizienz und kardiale Arrhythmien zusammenfasst (72,73).

Pathophysiologisch ergeben sich folgende Zusammenhänge: Durch verschiedene beeinflussbare (z.B. Rauchen, hohe Kochsalzzufuhr, Adipositas, psychische Stressbelastung) und nicht oder nur bedingt beeinflussbare (z.B. Alter, positive Familienanam-

nese, Nierenpathologien, endokrine Dysfunktionen) entwickelt sich im Verlauf eine primäre oder sekundäre arterielle Hypertonie. In der Frühphase der Erkrankung kann durch eine Steigerung der Sympathikusaktivität die Inotropie verbessert und die Druckbelastung kompensiert werden. Infolgedessen wird durch die Sympathikuswirkung auch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) vermehrt aktiviert, was dann in einer weiteren Steigerung des Blutdrucks resultiert. Der linke Ventrikel muss konstant gegen den hohen Systemdruck anpumpen und es beginnt ein konzentrisches Remodeling mit Verminderung des enddiastolischen Volumens ohne relevante Myokardzunahme, aber mit einer Wandverdickung durch Einbau von Bindegewebsfasern. Zudem kommt es zu Mikronekrosen, da die Perfusionskapazität der Kapillaren mit zunehmender Myokardverdickung überschritten wird. Angiotensin II verstärkt – unterstützt von Aldosteron – die Produktion von Bindegewebe im Herzen und führt gemeinsam mit Mikronekrosen zu interstitieller Inflammation, Hypertrophie und gesteigerter Apoptose (74–76).

Im weiteren Verlauf entwickelt sich zunächst eine konzentrische und bei bleibender Belastung eine exzentrische Muskelhypertrophie, mit der der Systemdruck initial ausreichend kompensiert werden kann. Bleibt der Blutdruck weiter erhöht, unterliegt das Myokardgewebe ständig diesem Reiz, der es zu weiterem Wachstum anregt. Da mit steigender myokardialer Masse auch die intrakardialen koronaren Gefäßäste einem höheren Druck ausgesetzt sind und somit die Perfusion vermindert ist, ist das Wachstum begrenzt. Der erforderliche kardiale systolische oder diastolische Druck kann nicht mehr erzeugt werden. Dies führt zur Herzinsuffizienz in Form einer schlechteren Auswurfleistung und zu kardialen Ischämien, die wiederum eine Fibrosierung des Herzmuskelgewebes induzieren (73,77).

Während die arterielle Hypertonie in den meisten Fällen asymptomatisch ist, präsentieren sich Patienten mit einer HHD mit den Symptomen einer diastolischen und/oder systolischen Herzinsuffizienz. Durch die zusätzlichen myokardialen Mikroischämien kann es zu Angina pectoris oder Arrhythmien kommen und aufgrund der zerebralen Beteiligung steigt auch das Risiko eines Apoplexes (77,78).

Um die Auswirkungen des langjährigen hohen Blutdruckes auf das Herz zu erfassen, werden bisher das EKG und die transthorakale Echokardiographie eingesetzt. Mit Hilfe des 12-Kanal-EKG kann man zwar den Sokolow-Lyon-Index oder die Konformation

der R-Zacke in der aVL-Ableitung bestimmen, die einen Hinweis auf eine mögliche Wandverdickung geben können, aufgrund der niedrigen Sensitivität für die Linksherzhypertrophie bleibt es allerdings ein Verfahren der Basisdiagnostik. Dahingegen ist das transthorakale Echo mit der Möglichkeit der Darstellung der Wanddicke, des LV-Volumens, der Ejektionsfraktion bzw. der Kammerfunktion zwar genau so wenig invasiv wie das EKG, allerdings stellt es ein subjektives und weniger robustes diagnostisches Verfahren dar. Weil das Ergebnis der Befundung stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist und somit nur eine geringe Reproduzierbarkeit aufweist und weil deshalb auch eine Kontrolle des Krankheitsverlaufs oder des Therapieerfolges nur in limitierten Umfang gegeben ist, ist die Echokardiographie nicht als bestes diagnostisches Verfahren zu empfehlen (72,79,80). Den Goldstandard für die Beurteilung der kardialen Funktion bildet die CMR: Mit einem hohen räumlichen Auflösungsvermögen und Gewebekontrast ist sie für die Bewertung der Herzfunktion besser geeignet als die Echokardiographie (79).

Das Parametermapping könnte bei der Diagnostik der HHD relevante Beiträge leisten: Durch die Myokardbelastung, die bereits in der Frühphase beginnt, kommt es u.a. durch Myokardnekrosen, Apoptose und einem verstärkt aktiven RAAS-System zu vermehrter perivaskulärer Inflammation und Einwanderung von Makrophagen und anderen Entzündungszellen (74,75). Da das T2-Mapping besonders für Wasseransammlungen gut angewandt werden kann, könnte es für die Diagnostik der HHD bei Patienten mit einer florierenden Herzmuskelerkrankung geeignet sein.

2.9.4 Morbus Fabry – Pathophysiologie und T2-Mapping

Morbus Fabry (oder auch Angiokeratoma corporis diffusum) ist die zweithäufigste Speicherkrankheit nach dem Morbus Gaucher und ist eine x-chromosomal rezessiv vererbte Stoffwechselkrankheit. Bei Patienten, die unter Morbus Fabry leiden, besteht ein Mangel am Enzym α -Galaktosidase A, wodurch es zur diffusen endothelialen und lysosomalen Speicherung von Glykosphingolipiden in Organen wie dem Herz, den Nieren, der Haut und dem Nervensystem kommt (81,82). Die Prävalenz der Krankheit ist nicht genau festzulegen, da sie sich in einer umfangreichen Menge an Symptomen und in diversen Ausprägungsgraden äußern kann. Viele Patienten zeigen zudem unspezifische Symptome, sodass nicht jeder Morbus Fabry als solcher diagnostiziert wird

(83). Aus diesem Grund treten stark variierende Werte auf: In Australien erfasste eine Studie von Meikle et al. im Jahr 1999 eine Prävalenz von 1:117.000, während in Taiwan und Italien Studien durchgeführt wurden, in denen eine Inzidenz von 1:1400 bis 1:4600 männlichen Neugeborenen pro Jahr berechnet wurde weshalb sich auf eine weitaus höhere Prävalenz schließen ließe (84–86).

Klinisch äußert sich der Morbus Fabry vielfältig in mehreren Organsystemen. Um nur einige Beispiel zu nennen treten folgende Symptome auf: Dyshidrose oder Angiokeratome an der Haut, abdominaler Schmerz, eine progrediente Niereninsuffizienz, Vortexkeratopathie am Auge oder Schwerhörigkeit. Außerdem gibt es eine typische small-fiber Neuropathie, die in Form von Schmerzattacken auftritt und welche die Patienten als brennende oder stechende Schmerzen, die durch die Ablagerung von Glykosphingolipiden in dermalen Axonen zu erklären sind, empfinden (81,83,87).

Vor allem bei Patienten, die keine Therapie erhalten, äußert sich die Erkrankung am Herzen in einer Hypertrophie des linken Ventrikels, in atrialen oder ventrikulären Arrhythmien oder Funktionsstörungen des Klappenapparates (83,88). Außerdem ließ sich in einer Studie von Kampmann et al. von 2007 feststellen, dass Fabry-Patienten eine verringerte Herzfrequenzvariabilität aufweisen, was durch eine Beteiligung des autonomen Nervensystems hervorgerufen sein könnte (88). Die Komplikationen, die durch die kardiale Beteiligung entstehen, bilden für an Morbus Fabry erkrankte Patienten die häufigste Todesursache (89).

Die Patienten durchlaufen meist drei Phasen: In der ersten Phase sind nur wenige Sphingolipide akkumuliert und die Herzfunktion ist lediglich leicht vermindert. Rozenfeld und Feriozzi beschreiben in einem Review die zweite Phase folgendermaßen: Durch die lysosomalen Ablagerungen wird eine inflammatorische Kaskade in Gang gesetzt, die in einer myokardialen Entzündung und einer Schädigung der Herzmuskelzellen resultiert. Die Sphingolipide können durch die eingewanderten Zellen nicht abgebaut werden, sodass die Entzündung chronifiziert. Weiterhin vermuten sie, dass sich der inflammatorische Prozess vom pathologischen Auslöser abkoppeln kann (85). Diese Theorie stellt einen Erklärungsansatz für die Krankheitsprogression dar, die bei manchen Patienten trotz adäquater Therapie zu beobachten ist (26,90). Infolge der chronischen Entzündung kommt es zum strukturellen Umbau (Remodeling) und zur Fibrosierung des myokardialen Gewebes, wodurch die dritte und letzte Phase erreicht

wird (89). In dieser Endphase ist der Herzmuskel zum Großteil von Ablagerungen durchsetzt und die myokardiale Funktion nimmt drastisch ab, infolgedessen es bei einigen Patienten zum Herzversagen kommt.

Die Diagnose wird bei Männern meist durch die Ermittlung der Enzymaktivität der Galaktosidase A und bei Frauen durch eine Mutationsanalyse des GLA-Gens gestellt. Sind diese Parameter jedoch negativ, kann – unter streng gestellter Indikation – bei Verdacht auf einen Morbus Fabry eine Koronarangiographie bzw. eine Myokardbiopsie durchgeführt werden (91). Therapeutisch substituiert man das Enzym α -Galaktosidase A per Enzymersatztherapie (*Enzyme Replacement Therapy*, ERT) lebenslang alle zwei Wochen intravenös. Hierfür steht die Agalsidase α (in humanen Zellen hergestellt) und die Agalsidase β (in Hamsterzellen hergestellt) zur Verfügung. Die Effektivität der ERT ist jedoch umstritten, da diverse Studien bezüglich des Nutzens in verschiedenen Organsystemen zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen (91–95).

Diese beiden diagnostischen Verfahren sind recht aufwendig und kostspielig. Eine weitere Diagnosemöglichkeit bietet die CMR. In mehreren Studien hat sich bereits gezeigt, dass bei Patienten mit Morbus Fabry bereits in frühen Phasen eine reduzierte T1-Relaxationszeit sowie eine linksventrikuläre Hypertrophie magnetresonanztomographisch nachgewiesen werden konnte. Außerdem war nachweisbar vermehrtes LGE bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie vorzufinden (33,96–99).

Da Gewebeentzündungen mit einer Vermehrung des myokardialen Wassergehalts einhergehen, kann mit T2-gewichteten MR-Aufnahmen die myokardiale Entzündung erfasst und Veränderungen des Herzmuskels registriert werden. Mit dem T2-Mapping als objektive und untersucherunabhängige Methode der Gewebecharakterisierung können diese Grenzen überwunden und myokardiale Entzündungen quantifiziert werden (26). Insgesamt ist die Studienlage bezüglich T2-Mapping bei Patienten mit Morbus Fabry allerdings noch dünn. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass sich bei Erkrankten im späteren Verlauf der Erkrankung ein myokardiales Ödem in quantitativen T2-Maps nachweisen lässt (99). Insofern stellt sich die Frage, ob das T2-Mapping möglicherweise zur Bestimmung der Krankheitsphasen eingesetzt werden kann.

3. Material und Methoden

3.1 Allgemeines

3.1.1 Rekrutierung, Ein- und Ausschlusskriterien

Nach Abgabe eines positiven Votums der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz am 06.09.2013 (Bearbeitungsnummern 837.196.13 und 837.477.14) wurden retrospektiv MR-Aufnahmen von 315 Patienten untersucht. Diese waren im Zeitraum von September 2014 bis Mai 2018 in Mainz durchgeführt worden, Die CMR-Untersuchung war bei den Patienten aufgrund des Verdachts auf eine dilatative Kardiomyopathie, Morbus Fabry, eine hypertensive Herzerkrankung oder eine Myokarditis indiziert gewesen und die Patienten wurden aus dem Katholischen Klinikum Mainz, einer kardiologischen Praxis in Ingelheim, dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsklinik Mainz und der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz überwiesen. Die Kontrollgruppe generierte sich aus 62 freiwilligen Personen, die Im Rahmen einer prospektiven Studie zur Etablierung von Referenzwerten untersucht wurden und bei denen eine ausgewogene Alters- und Geschlechtsverteilung bestand. Als gesund galten Personen, die

1. keine (kardialen) Erkrankungen in der Vorgeschichte aufwiesen und bei denen keine kardiovaskulären Risikofaktoren vorlagen,
2. sich zum Zeitpunkt der MR-Untersuchung gesund fühlten und
3. sich mit normaler Herzfunktion und -anatomie in der MRT präsentierten.

3.1.2 Patientenkollektiv

Zu Beginn der Studie waren 315 Patienten und 62 gesunde Probanden mit dem Verdacht auf eine der oben genannten Krankheiten via MRT untersucht worden. Folgende Diagnosegruppen konnten anhand der für diese Dissertationsarbeit verwendeten Daten und Befunde gebildet und analysiert werden:

- Dilatative Kardiomyopathie (DCM)
- Myokarditis
- Hypertensive Herzerkrankung (HHD)
- Morbus Fabry
- Kontrollgruppe

Alle Patienten einer Diagnosegruppe wurden mit den im folgenden dargestellten Kriterien auf Basis des klinischen Befundes diagnostiziert:

Die Gruppe der Patienten mit DCM umfasste Patienten, die sich mit systolischem Pumpfehler mit Kardiomegalie präsentieren, woraus eine reduzierte Ejektionsfraktion resultiert, und die gegebenenfalls eine Störung der diastolischen Funktion aufweisen (46).

Bei Patienten mit Myokarditis wurden nach den bis zum Dezember 2018 gültigen Lake Louise Kriterien MRT-Aufnahmen bewertet. Es handelte sich daher um Patienten, die mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllten:

- Eine regionale oder globale myokardiale Signalintensitätsanhebung in T2-gewichteten Bildern.
- Eine erhöhte globale Early-gadolinium-Enhancement (EGE-)Ratio zwischen Myokard und Skelettmuskel in T1-gewichteten Bildern.
- Mindestens eine fokale Läsion mit nicht-ischämischer regionaler Verteilung in Aufnahmen mit Inversion-Recovery-aufbereiteten Sequenzen mit durch Gadolinium kontrastierten T1-gewichteten Bildern (LGE) (1).

Zur Diagnose der hypertensiven Herzerkrankung führten die Befunde, die auf eine Druckbelastung des linken Ventrikels hinwiesen: Eine Hypertrophie des linken Ventrikels mit diastolischer Dysfunktion (Frühsymptom) und später auch systolischer Dysfunktion, einer echokardiographisch festgestellten, enddiastolischen Septumwanddicke $>11\text{mm}$ (als Nachweis einer Linksherzhypertrophie), sowie einem positiven Sokolow-Lyon-Index im EKG. Im Verlauf der Diagnostik wurde dann eine MRT-Untersuchung veranlasst, welche die Diagnose bei den eingeschlossenen Patienten sicherte (46).

Die Diagnose „Morbus Fabry“ wurde durch die genetische Testung des Genlocus GALA, Xq22.11 gesichert. Fand man bei einem Patienten das pathogene Gen für die α -Galaktosidase, so wurde mitunter eine MRT-Untersuchung veranlasst, welche den Umfang der kardialen Mitbeteiligung nachweisen und dokumentieren sollte (100).

Bei allen Patienten wurden im stationären Aufenthalt verschiedene diagnostische Untersuchungen durchgeführt und letztlich zeigte sich bei je fünf Patienten der DCM- und der Myokarditis-Gruppe, dass der Verdacht revidiert werden musste. Dabei hatten zwei Patienten eine Amyloidose und zwei eine konstriktive Perikarditis. Eine ischämische Kardiomyopathie hatten ebenfalls zwei Patienten und unauffällige oder unklare Befunde zeigten vier Patienten.

Bei insgesamt 92 Patienten wurden im klinisch-diagnostischen Vorgang nicht die benötigten T2-Kurzachsenschnitte angefertigt und bei insgesamt vier Personen konnten durch unvollständige Datensätze keine Maps erstellt werden, weshalb in diesen Fällen auch keine volumetrischen Daten erhoben wurden. Die Daten eines Patienten waren in den KIS-Daten nicht hinterlegt. Zuletzt waren die T2-Aufnahmen von vier Personen in allen drei Kurzachsenschnitten so stark von Artefakten beeinflusst, dass die Bilder unbrauchbar waren. Von ursprünglich 315 untersuchten Patienten konnten letztlich die T2-Zeiten von 207 Patienten in der Studie ausgewertet werden. Eine Übersicht über die verschiedenen Gruppen sowie Ausschlussgründe findet sich in Abb. 7.

Die Patienten wurden hinsichtlich des enddiastolischen Volumens und der Myokardmasse pro Körperoberfläche als kardiovaskuläre Funktionsparameter und dem Body-Mass-Index (BMI) als Risikofaktor u.a. für Herz-Kreislaufkrankungen untersucht. Die Normwerte wurden aus der Leitlinie der *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI) übernommen (101).

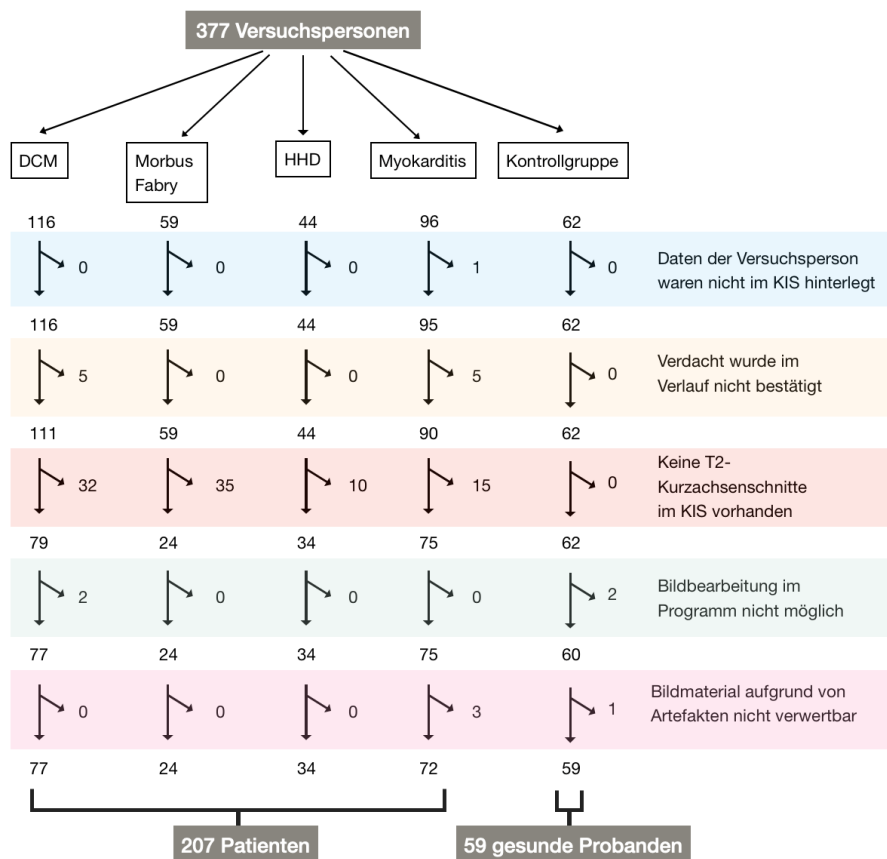


Abb. 7: Flussdiagramm der Gruppeneinteilung
 KIS = Krankenhausinternes Informationssystem

3.2 MR-Untersuchung

3.2.1 Technische Spezifikationen der MR-Untersuchung

Genutzt wurde ein 3-Tesla-MR-Tomograph (Magnetom „Skyra®“, Siemens Healthineering, Erlangen), ausgestattet mit einem Gradientensystem mit maximalem Gradientenfeldstärkeanstieg von 45 mT/m und einer maximalen Felstärkeanstiegsgeschwindigkeit von 200 mT/m/ms.

Zur Aufnahme der Signale wurde eine 18-Kanal-Body-array-Spule und Teile der Spinearray-Spule auf Herzhöhe verwendet. Um die Herzphasen zu synchronisieren, wurde ein EKG-System genutzt, das mit dem MR kompatibel ist (Model Nr.: 10432917, Siemens Healthineering, Erlangen).

3.2.2 MR-Aufnahmen

Im Rahmen der Diagnostik wurden bei allen Patienten MR-Aufnahmen erzeugt, sowohl mit verschiedenen MRT-Wichtungen und Bildparametern als auch mit verschiedenen räumlichen Einstellungen (vertikale und horizontale lange Herzachsen, verschiedene Kurzachsenschnitte, verschiedene TE). Nach dem Einzeichnen der Konturen, Insertionspunkte und der ROI wurden die T2-Maps ebenfalls durch das Programm CVI (Circle, Calgary, Canada) erstellt. Hierfür wurde eine kommerziell erhältliche T2-prepared (T2prep) Sequenz mit TrueFISP readout genutzt. Im Rahmen dieser Dissertation wurden retrospektiv die T2-gewichteten basisnahen, mittventrikulären und apikalen Kurzachsenschnitte analysiert, von denen je drei Aufnahmen mit verschiedenen TE-Zeiten angefertigt wurden. Zwischen den drei Akquisitionen wurde je eine RR-Zeit von drei Herzschlägen gewählt. Im optimalen Falle wurden neun verschiedene Aufnahmen pro Patient erstellt. In manchen Fällen kam es vor, dass je nach klinischer Indikation nicht alle drei Kurzachsenschnitte MR-tomographisch untersucht wurden. In dem Fall, dass pro Patient mehrere Aufnahmen derselben Kurzschnittachse zur Verfügung standen, wurde der Achsenschnitt mit der subjektiv besseren Bildqualität und mit weniger Verzerrung durch Artefakte gewählt. Eine tabellarische Übersicht des Sequenzprotokolls findet sich im Anhang (Tab. 17).

3.3 Prozessierung

3.3.1 Bildanalyse

Die Prozessierung der MR-Aufnahmen wurde mit dem Programm CVI (Circle, Calgary, Canada) durchgeführt. Dazu wurden in der nativen T2-Aufnahme die epi- und endokardialen Konturen der linken Herzkammer nachgezeichnet, sodass der Herzmuskel im Querschnitt komplett umschlossen wurde. Papillarmuskeln wurden nicht in die myokardiale Konturierung einbezogen und somit als Teil des linksventrikulären Volumens behandelt. Zusätzlich wurde eine ROI in die septale Herzmuskelwand eingezeichnet und der ventrale Insertionspunkt des rechten Ventrikels am Herzmuskel des linken Ventrikels bestimmt (siehe Abb. 8, links).

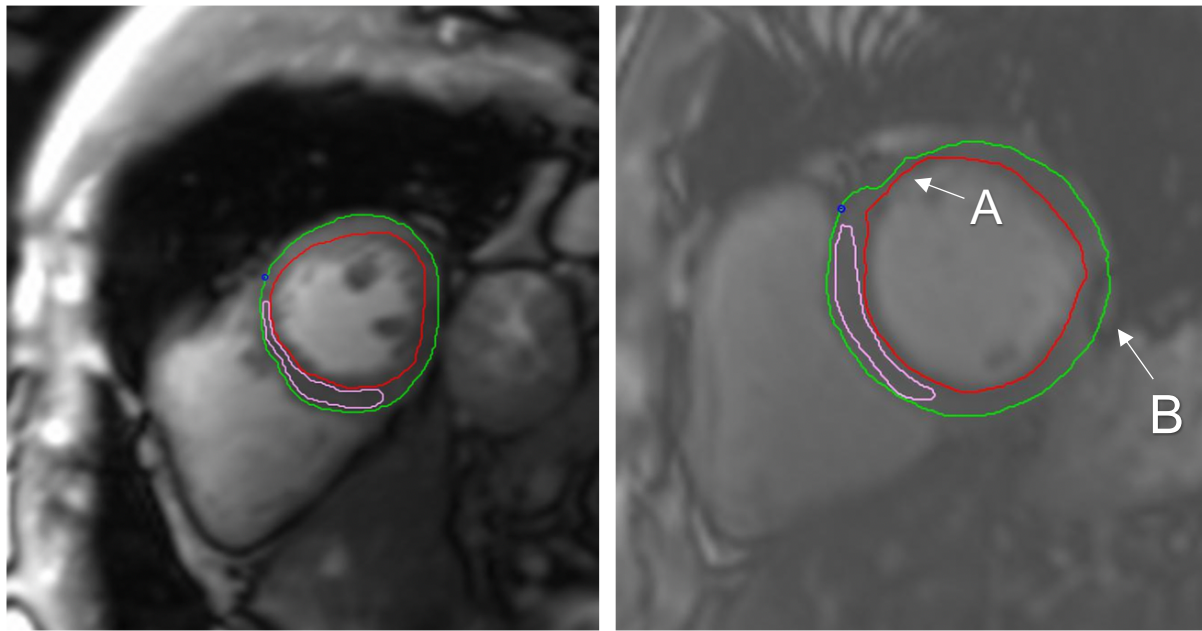


Abb. 8: Native Aufnahmen zweier mittventrikulärer Kurzachsenschnitte

Linkes Bild: Mittventrikulärer Kurzachsenschnitt eines Probanden der Kontrollgruppe. Eingezeichnet wurden die epikardiale Kontur (grün), die endokardiale Kontur (rot) sowie die septale ROI (rosa) und der ventrale Insertionspunkt des rechten Ventrikels an das linksventrikuläre Myokard (blau). Rechtes Bild: Mittventrikulärer Kurzachsenschnitt eines Probanden. Es sind zwei Artefakte erkennbar (A und B). Artefakt A kann korrigiert werden, während die Ausprägung des Segments B zu groß für eine Korrektur ist. In diesem Fall wurde die epikardiale Kontur wie erwartet fortgeführt.

Die erzeugten Umrisse wurden danach in die anderen Kurzachsenschnittbilder eingefügt und die Konturen angepasst, sofern zwischen den verschiedenen TE-Akquisitionen wesentliche Abweichungen aufgetreten waren. Enthielten die MR-Aufnahmen Artefakte, so wurde an den Stellen, an denen ein Artefakt die Herzmuskelkontur überlagerte, anstatt der Herzmuskel- die Artefakt-Kontur nachgefahren. Es flossen also nur Relaxationszeiten von einwandfrei darstellbarem Herzmuskelgewebe in den Analyseprozess ein, auch wenn die Artefakt-Korrektur mit einem geringeren Volumen an messbarem Herzmuskelgewebe einherging. War ein Artefakt derart ausgeprägt, dass der Herzmuskel in einem Bereich nicht durchgängig dargestellt werden konnte, wurde die Kontur dem erwartungsgemäßen Herzmuskelverlauf angepasst und entsprechende Bereiche im Verlauf aus der Berechnung der Parameter ausgeschlossen (Vgl. Abb. 8, rechts).

3.3.2 Erstellung der Parametermaps

Nach dem Erstellen der Herzkonturen wurden diese in die Map eingefügt und sowohl die epi- als auch die endokardialen Konturen wurden um je 25% zum Herzmuskel hin angepasst. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass möglichst wenig umliegendes Gewebe sowie Blut aus dem Herzmuskelinneren die Berechnung der Relaxationszeiten verzerrten (Abb. 4, links). In der Parameter-Map wurde zudem kontrolliert, ob die Artefakte zur Genüge ausgeschnitten wurden und es erfolgte falls nötig eine Anpassung der Konturen.

Die Artefakte wurden je nach ihrer Ausprägung erfasst: tabellarisch wurde vermerkt, welche Artefakte eine Teilbeeinträchtigung darstellten, jedoch ausgeschnitten werden konnten (gültige Artefakte) und welche Artefakte derart ausgeprägt waren, dass sie eine Auswertung bestimmter Subsegmente unmöglich machten (ungültige Artefakte). Zudem wurden die Relaxationszeiten zur visuellen Beurteilung farblich kodiert, sodass eine Abweichung der Zeiten vom übrigen Gewebe oder von der Norm auch optisch leicht differenziert werden konnte.

Das Herzmuskelgewebe wurde in je 24 Subsegmente pro Map eingeteilt, um neben globalen myokardialen Werten auch die Relaxationszeiten fokaler Herde berechnen zu können. Weiterhin konnten die Werte der septalen Subsegmente mit denen der lateralen Wand verglichen bzw. regionale Unterschiede kalkuliert werden. In Kombination mit dem bereits eingezeichneten ventralen Insertionspunkt befand sich das erste Subsegment definitionsgemäß in der Vorderwand (Abb. 9).

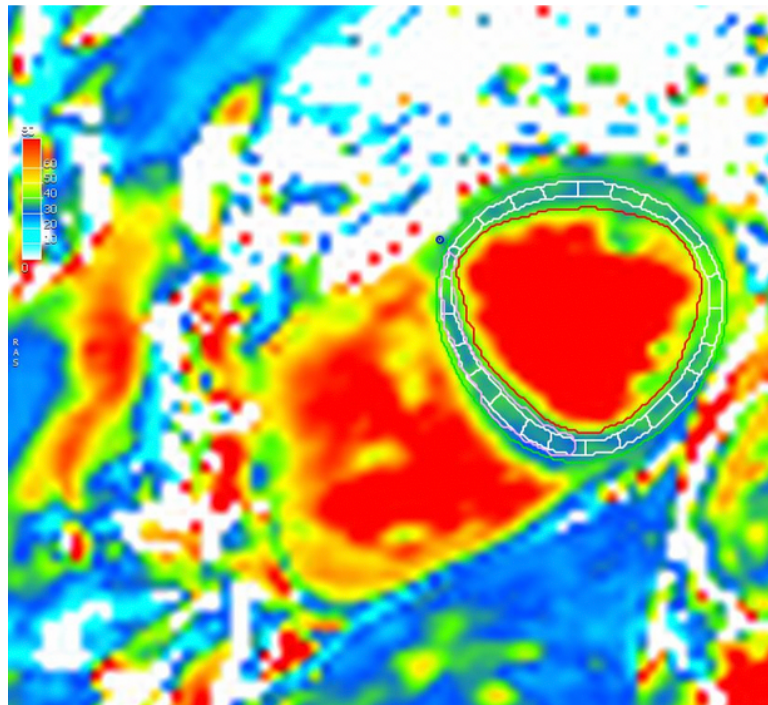


Abb. 9: T2-Map eines mittventrikulären Kurzachsenschnitts und farbcodierte Segmentdarstellung

Die Konturen des Herzmuskels, der ventrale Insertionspunkt und die septale ROI wurden in die Parametermap übernommen. Sowohl epi- als auch endokardial wurde ein Toleranzbereich von je 25% abgezogen. Zudem wurde die Map zur optischen Beurteilung farbcodiert. Hohe Relaxationszeiten (80 ms) wurden rot dargestellt, während niedrige Relaxationszeiten (10 ms) blau dargestellt wurden. Grüne (40 ms) und gelbe (50 ms) Bereiche bildeten hingegen erhöhte Relaxationszeiten ab. (siehe Legende am linken Bildrand). Zur Verrechnung verschiedener Post-Processing-Methoden wurde das Myokard in 24 Subsegmente unterteilt.

3.3.3 Datenanalyse unter Anwendung verschiedener Post-Processing-Methoden

Drei verschiedene Post-Processing-Methoden sollten hinsichtlich der Nachbereitung der erhobenen Relaxationswerte für die unterschiedlichen Diagnosegruppen bewertet werden. Hierzu wurden die gültigen Segmente zur Vergleichbarkeit mit anderen Studien in das AHA-Modell konvertiert. Grundsätzlich flossen alle ungültigen Segmente nicht in die Berechnung mit ein. In dieser Dissertation werden die ursprünglich eingezeichneten 24 Segmente, die pro Kurzachsenschnittbild manuell eingezeichnet wurden, als „Subsegmente“ und die nach AHA-Modell zusammengefassten Segmente als „Segmente“ bezeichnet.

Zur Konversion der erfassten Subsegmente in das AHA-Modell wurden sie zusammengefügt: Basal und mittventrikulär wurden die Subsegmente 1-4, 5-8, 9-12, 13-16,

17-20 und 21-24 zu insgesamt 6 Segmenten zusammengefasst, apikal bildeten die Subsegmente 1-6, 7-12, 13-18 und 19-24 insgesamt 4 Segmente. Wie bereits in der Literaturdiskussion erwähnt, wird im 17-AHA-Modell das Apex-Segment durch die beiden langen Herzachsen erfasst (41). Da es sich bei den untersuchten Aufnahmen um Schnittbilder der kurzen Achse handelte, wurde das apikale Segment nicht in die Berechnung der Relaxationszeiten einbezogen. Die folgenden Berechnungen wurden also mit einer Segmentanzahl von 16 Segmenten (6 basale, 6 mittventrikuläre und 4 apikale Segmente) durchgeführt.

Konnte ein Subsegment aufgrund von Artefakten nicht berechnet werden, generierten sich die Werte aus den restlichen nutzbaren Subsegmenten. Waren alle vier (basal und mittventrikulär) bzw. sechs (apikal) Subsegmente betroffen, wurde das gesamte Segment nicht in die Berechnung mit aufgenommen.

Drei verschiedene (bereits in der Literaturdiskussion beschriebene) Post-Processing-Verfahren wurden auf die ermittelten Relaxationszeiten angewandt:

Globaler Ansatz:

Die Parameter, die für die Anwendung des globalen Post-Processing-Ansatzes genutzt wurden, stellten einen durchschnittlichen Segmentwert dar, der sich aus den Subsegmenten berechnete. Es wurden einerseits ein durchschnittlicher Wert aller Segmente ermittelt, andererseits auch ein Durchschnittswert aller mittventrikulären Segmente (30–32).

MeanT2:

Zur Berechnung von MeanT2 wurde der Mittelwert jedes Segments berechnet und mit der Fläche des jeweiligen Segments multipliziert. Die Summe dieser 16 Produkte wurde durch die Gesamtfläche aller 16 Segmente geteilt.

$$\text{MeanT} = \frac{((\text{Mittelwert Segment 1} * \text{Fläche Segment 1}) + \dots + (\text{Mittelwert Segment 16} * \text{Fläche Segment 16}))}{\text{Gesamtfläche aller 16 Segmente}}$$

MeanM:

Zur Berechnung von MeanM wurde der Mittelwert jedes Segments der mittventrikulären Kurzachsebene berechnet und mit der Fläche des jeweiligen Segments multipliziert. Die Summe dieser 6 Produkte wurde durch die Gesamtfläche aller 6 medialen Segmente geteilt.

$$\text{MeanM} = \frac{((\text{Mittelwert Segment 7} * \text{Fläche Segment 7}) + \dots + (\text{Mittelwert Segment 12} * \text{Fläche Segment 12}))}{\text{Gesamtfläche der 6 mittventrikulären Segmente}}$$

Septaler Ansatz:

Puntmann et al. beschränkten sich in diesem Ansatz auf die Auswertung der septalen Myokardbereiche, da die laterale Wand häufiger von Artefakten betroffen ist, als die Myokardwand (11).

MeanS:

Hierbei bildete nicht das 16-AHA-Modell die Basis der Berechnung, sondern die ursprüngliche 24-Subsegment-Aufteilung. Genutzt wurden hierbei die Subsegmente 18 bis 21 der mittventrikulären Kurzachsenschnittes, welche das anteriore Septumdrittel repräsentieren. Von diesen vier Subsegmenten wurden die durchschnittlichen Relaxationszeiten gewichtet nach Segmentfläche, wie bereits bei MeanT2 und MeanM beschrieben, erfasst und berechnet.

Inhomogenitätsansatz:

Nach Baeßler et al. wurden durch diesen Ansatz Parameter bestimmt, die eine bessere Unterscheidung fokaler Pathologien ermöglichen. Es wurde jeweils das Segment ermittelt, das die höchste/niedrigste T2-Zeit und die höchste MAD der Relaxationszeit vom Durchschnittswert sowie der Standardabweichung vom Durchschnittswert aufwies (5).

MaxT2:

Zur Bestimmung von MaxT2 wurde von allen 16 Segmenten das Segment ausgewählt, welches die höchste durchschnittliche Relaxationszeit aufwies.

MinT2:

Zur Bestimmung von MinT2 wurde von allen 16 Segmenten das Segment mit der niedrigsten Relaxationszeit ausgewählt.

madT2 (Mittlere absolute Abweichung der T2-Zeit):

Um diesen Parameter zu berechnen, wurden die durchschnittlichen Relaxationszeiten einzelner Segmente von MeanT2 des Patienten subtrahiert. Die Summe der einzelnen Abweichungen wurde durch die Anzahl der Segmente geteilt, sodass es den Mittelwert aller Einzelabweichungen ergab.

madSD (Mittlere absolute Abweichung der Standardabweichung):

Zur Berechnung dieses Parameters wurde die, nach natürlichem Logarithmus transformierte, Standardabweichung der durchschnittlichen Relaxationswerte jedes Segments bestimmt. Diese wurden jeweils von der gemittelten Standardabweichung aller Segmente subtrahiert und letztlich alle segmentalen Differenzen der Standardabweichungen addiert und durch die Anzahl der Segmente dividiert. Somit entstand der Mittelwert aller Einzelabweichungen der logarithmierten Standardabweichung.

Zur Bildung von madSD wurde folgende Formel genutzt:

$$madSD = \frac{\sum_{j=1}^k |y_j - \bar{y}|}{k}$$

Wobei folgende Voraussetzungen galten:

$$y_j = \log_e(x_j), \bar{y} = \frac{\sum_{j=1}^k y_j}{k}$$

y_i = nach natürlichem Logarithmus transformierte Standardabweichung eines Segments i

x_j = Standardabweichungen der Durchschnittswerte eines Segments i

\bar{y} = Mittelwert der logarithmierten Standardabweichungen aller Segmente

k = Anzahl aller betrachteter Segmente

MeanM, MeanT2, MeanS, MaxT2 und MinT2 stellen Parameter dar, die absolute T2-Relaxationszeiten beschreiben, während madT2 und madSD bei Abweichungen von der durchschnittlichen T2-Relaxationszeit bzw. von der durchschnittlichen Standardabweichung erhöht waren.

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 23 V5 („Statistical Package for the Social Science, IBM“). Es wurden verschiedene Berechnungen sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die einzelnen Diagnosegruppen und die Kontrollgruppe durchgeführt. Kontinuierliche Variablen wie der Altersdurchschnitt, der BMI, Größe und Gewicht, sowie die absoluten T2-Relaxationszeiten wurden, sofern sie normalverteilt waren, in Form von Mittelwert und Standardabweichung zur Charakterisierung der Diagnosegruppen und der Kontrollgruppe ermittelt. Bei nicht normalverteilten Größen ($p < 0,05$ im Kolmogorov-Smirnov-Test) wurden der Median sowie jeweils das erste und das dritte Quartil angegeben.

Zur Analyse der kardialen Volumetrie-Parameter wurden die Daten mit den von Maceira et al. gemittelten Normwerten für die CMR verglichen (102). Die einzelnen T2-Mapping-Parameter wurden nach Pearson auf Korrelation miteinander getestet und es wurden für alle Kombinationen Bland-Altman-Diagramme erstellt. Mithilfe von Boxplots konnte eine direkte graphische Vergleichbarkeit der T2-Mapping-Parameter zwischen verschiedenen Gruppen erfolgen. Die exaktesten Post-Processing-Methoden bzw. die besten Cut-Off-Werte konnten durch die Analyse der Testgüte (Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPW) und negativer prädiktiver Wert (NPW)) identifiziert werden. Zur Bestimmung des besten Cut-Off-Wertes wurde die Distance-to-corner (DTC) verwendet. Diese entsprach dem Punkt der ROC-Kurve ((*Receiver-Operating-Characteristics*-Kurve), der am nächsten zu den Koordinaten (0,1) des Koordinatensystems lag. Sie berechnete sich nach folgender Formel:

$$DTC = \sqrt{(1 - \text{Sensitivität})^2 + (1 - \text{Spezifität})^2}$$

Zudem konnte mittels ROC-Analyse die *Area under the curve* (AUC) - und somit die Methode mit dem höchsten diagnostischen Wert - bestimmt werden. Hierbei bezog SPSS die Probanden mit ein, bei denen alle Parameter vorhanden waren. Die Daten der Patienten, von denen keine mittventrikulären Kurzachsenschnitte angefertigt wurden, flossen demnach auch nicht in die ROC-Analyse mit ein.

Zum Parameter madSD wurde zusätzlich der negative madSD (madSD*) erfasst. Hierzu konnten konträr formulierte Suchkriterien genutzt werden: Eine hohe AUC für madSD bedeutete, dass ein hoher madSD-Wert mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für die Erkrankung der untersuchten Person einherging. Bei madSD* stand ein hoher AUC-Wert für eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die untersuchte Person gesund war. Folglich konnte auch mit madSD* das Kollektiv der Studienteilnehmer getrennt werden. In den ROC Analysen wurde nur madSD oder madSD* angegeben.

Die Angabe kategorialer Variablen erfolgte in absoluten Zahlen oder in Prozent. Um die statistische Signifikanz zu testen, erfolgte die Signifikanzanalyse in SPSS mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Dabei wurde für alle Tests ein p-Wert $<0,05$ als lokales Signifikanzniveau definiert. Da es sich bei dieser Studie um eine explorative Studie handelte, war ihr Zweck die Hypothesengenerierung anstelle des Hypothesenbeweises. Demzufolge wurde keine Bonferroni-Korrektur vorgenommen, obwohl mehrere Hypothesen aufgestellt wurden, für die dieselben Daten verwendet wurden.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum zwischen September 2014 und Mai 2018 fand eine MRT-Untersuchung mit Aufnahme von T2-Maps in Kurzachsenorientierung bei 207 Patienten und 59 gesunden Probanden statt. Zwei Drittel der untersuchten Personen waren Männer und der Altersmedian lag bei 50 Jahren (35 Jahre/62 Jahre). Der jüngste Patient war 13 Jahre alt, der älteste Patient war 87 Jahre alt.

Zusätzlich wurden Größe und Gewicht der Teilnehmer aus dem krankenhausinternen Informations-System (KIS) entnommen und daraus der BMI bestimmt. Es litten insgesamt 60 Patienten an Adipositas, welche definitionsgemäß einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ entsprach. Der Median lag hier bei 25 kg/m^2 ($22,5 \text{ kg/m}^2/29,4 \text{ kg/m}^2$) und folglich im hochnormalen Bereich zwischen Normalgewicht und Präadipositas.

Zur Charakterisierung der kardialen Funktion konnten folgende volumetrischen Werte in der kardialen MRT erhoben werden: die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), das linksventrikuläre, enddiastolische Volumen pro Körperoberfläche (LVEDVI) sowie die linksventrikuläre, diastolische Myokardmasse pro Körperoberfläche (LVMassI). Bei Betrachtung aller Studienteilnehmer ließ sich eine leicht verminderte LVEF (Median: 50%, (28%/61%)), sowie ein leicht erhöhtes LVEDVI mit einem Median von 89 ml/m^2 ($77 \text{ ml/m}^2/117 \text{ ml/m}^2$) feststellen. Mit einem Mittelwert von 68 g/m^2 ($57 \text{ g/m}^2/82 \text{ g/m}^2$) wiesen die Patienten körperoberflächenadaptiert eine Myokardmasse im oberen Normbereich auf.

Nach Aufteilung der Studienteilnehmer in Diagnosegruppen konnten deutliche Unterschiede bezüglich der Patientencharakteristika festgestellt werden: Während die Gruppe der Patienten mit Morbus Fabry die einzige Gruppe war, in der mehr Frauen als Männer vorhanden waren, stellte die Gruppe der Patienten mit hypertensiver Herzkrankung die Gruppe mit dem höchsten Männeranteil dar. Die Gruppe mit den jüngsten Patienten war die Diagnosegruppe „Myokarditis“ (Median: 34,5 Jahre (22,0 Jahre /48,8 Jahre)), während der Altersdurchschnitt in der Gruppe „hypertensive Herzkrankung“ der höchste war ($56,6 \pm 12,6$ Jahre). Letztere zeigte auch in der Kategorie „BMI“ mit $29,0 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ den höchsten Mittelwert, wohingegen die Patienten mit Morbus Fabry mit $23,9 \pm 3,7 \text{ kg/m}^2$ und die Probanden der Kontrollgruppe mit einem Median

von $23,3 \text{ kg/m}^2$ ($22,2 \text{ kg/m}^2$ / $25,4 \text{ kg/m}^2$) die niedrigsten Werte aufzeigten und damit im Normbereich lagen.

Mit einem Median von 22% (17%/28%) präsentierten sich die Patienten mit DCM mit der geringsten LVEF, zumal 79% der Gruppe eine LVEF <30% aufwiesen. Außerdem fanden sich dort mit $142 \pm 31 \text{ ml/m}^2$ stark erhöhte LVEDVI. Eine normwertige durchschnittliche LVEF fand sich bei den Patienten mit Morbus Fabry sowie bei der Kontrollgruppe. Insgesamt wurden bei den Patientengruppen „hypertensive Herzerkrankung“ ($79 \pm 22 \text{ g/m}^2$) und „Morbus Fabry“ (67 g/m^2 (56 g/m^2 / 97 g/m^2)) die höchsten LVMassl erfasst.

Eine Übersicht über die Patientencharakteristika der gesamten Probandengruppe sowie getrennt nach kardialer Diagnose legt Tabelle (Tab.) 1 dar.

Tabelle 1: Deskription des Gesamtkollektivs und getrennt nach Diagnosegruppen

	Gesamt	Kontrollgruppe	Dilatative Kardiomyopathie	Myokarditis	Hypertensive Herzerkrankung	Morbus Fabry
Studienteilnehmer	266 (100%)	59 (22,2%)	77 (28,9%)	72 (27,1%)	34 (12,8%)	24 (9,0%)
Männer	179 (67,3%)	32 (54,2%)	49 (63,6%)	60 (83,3%)	27 (79,4%)	11 (45,8%)
Alter	50,0 (35,0/62,0)	56,0 (33,0/61,0)	54,0 (43,5/65,0)	34,5 (22,0/48,8)	56,6 ± 12,6	44,1 ± 15,6
BMI	25,0 (22,5/29,4)	23,3 (22,2/25,4)	26,4 (23,1/32,0)	25,5 (22,5/29,3)	29,0 ± 4,3	23,9 ± 3,7
Adipositas	60 (100%)	2 (3,3%)	25 (41,7%)	15 (25%)	16 (26,7%)	2 (3,3%)
<u>Volumetrie</u>						
LVEF	50 (28/61)	61 ± 6	22 (17/28)	50 ± 13	46 ± 18	64 ± 11
>50%	132	58	2	37	14	21
41%-50%	36	1	3	24	6	2
31%-40%	27	0	11	7	8	1
<30%	71	0	61	4	6	0
LVEDVI	89 (77/117)	79 ± 14	142 ± 31	83 ± 16	89 ± 19	81 ± 24
LVMassl	68 (57/82)	59 ± 10	79 ± 16	65 ± 13	79 ± 22	67 (56/97)

Studienteilnehmer, Männer, Studienteilnehmer mit Adipositas und LVEF-Kategorien werden in absoluten Zahlen, Alter in Jahren, BMI in kg/m², LVEF in Prozent, LVEDVI im ml/m², LVMassl in g/m² angegeben. Bei nicht normalverteilten Größen wurden der Median sowie des jeweilige erste und dritte Quartil erfasst, bei normalverteilten Größen der Mittelwert mit Standardabweichung.

4.2 Parametermaps

4.2.1 Zusammensetzung der Parametermaps

Durch die nachträgliche Auswertung des Bildmaterials in dieser retrospektiven Studie waren bei einigen Patienten nicht alle Kurzachsenschnitte für die Analyse verfügbar. Es gab insgesamt 212 Studienteilnehmer, bei denen alle drei Schnittbilder der kurzen Herzachsen (basal, mittventrikulär, apikal) vorhanden waren, allerdings auch 54 Teilnehmer, bei denen nur zwei bzw. nur eine Aufnahme vorlagen. Insgesamt konnten 705 Schnittbilder ausgewertet werden. Eine konkrete Übersicht über die Anzahl der vorhandenen Achsenschnitte findet sich geordnet nach Diagnosegruppen in Tab. 2.

Tab. 2: Anzahl der verfügbaren Schnittbilder pro Achsenebene

	Basales Schnittbild	Mediales Schnittbild	Apikales Schnittbild	Alle drei Schnittbilder
Gesamt	225	256	224	212
Kontrollgruppe	58	59	58	58
DCM	65	73	62	60
Myokarditis	51	69	53	46
HHD	27	31	27	24
Morbus Fabry	24	24	24	24
Insgesamt: 705 Schnittbilder				

4.2.2 Bildartefakte und Auswertbarkeit der T2-Parametermaps

Durch die generelle Anfälligkeit der MR-Bildgebung und spezieller der T2-Maps für Artefakte kam es in einigen Fällen zu einer Einschränkung der Auswertbarkeit der segmentalen Relaxationswerte. Bei den aufgenommenen Artefakten handelte es sich in erster Linie um Off-Resonance-Artefakte, Suszeptibilitätsartefakte und Chemical-Shift-Artefakte. Hierbei wurde unterschieden, ob ein Artefakt ein Segment derart beeinflusste, dass durch Ausschneiden des betroffenen Bereiches die Messung der Relaxationszeiten dieses Bereiches immer noch möglich war, oder ob das ganze Segment durch ein Artefakt unbrauchbar wurde und somit auch nicht ausgewertet werden konnte. Eine Auflistung der Häufigkeiten dieser beiden Fälle aufgeteilt nach Diagnosegruppe findet sich in Tab. 3.

Tab. 3: Häufigkeit der von Artefakten betroffenen Segmente mit Aufteilung in nutzbare und nicht nutzbare Segmente

	Gesamtanzahl Segmente	Komplett nutzbar	Artefakt-behaftet	Nicht nutzbar
Gesamt	3785	2400	1385	147
Kontrollgruppe	937	662	275	55
DCM	1076	645	431	45
Myokarditis	932	596	336	29
HHD	456	274	182	15
Morbus Fabry	384	223	161	3

Am häufigsten waren die Segmente 5, 7 und 11 der inferolateralen Wand durch Artefakte unbrauchbar, am ehesten nutzbar waren die septalen Segmente 8, 9 und 14 (siehe Tab. 4). Eine Darstellung aller Segmente, die von Artefakten betroffen waren oder nicht nutzbar waren findet sich in Tab. 4.

Tab. 4: Übersicht über die genutzten Segmente

	Am häufigsten von Artefakten betroffen	Am häufigsten nicht nutzbar	Am häufigsten nutzbar
Gesamt	11 (177), 16 (136), 15 (127)	11 (28), 5 (16), 7 (13)	9 (242), 14 (195), 8 (226)
Kontrollgruppe	11 (41), 5 (34), 16 (29)	11 (13), 5 (7), 1/7 (15)	9 (50), 3 (55), 2/14 (56/56)
DCM	11 (46), 5 (41), 16 (40)	11 (7), 10 (5), 5/6/8 (4)	9 (67), 8 (63), 14 (51)
Myokarditis	11 (48), 16 (35), 7 (33)	11 (7), 2/10 (4)	9 (67), 14 (50), 3/8 (43/61)
HHD	11 (22), 15 (21), 16 (19)	2 (3), 4/7/15 (2)	9 (29), 3/8 (23/27)
Morbus Fabry	11 (20), 15 (17), 1 (17)	2/5/15 (1)	9 (24), 8 (22), 3 (21)
Segmente, die am häufigsten von Artefakten betroffen waren, die am häufigsten nutzbar waren und die nicht nutzbar waren. Segmentanzahl in Klammern dahinter aufgeführt.			

4.3 Evaluation der Post-Processing-Ansätze

4.3.1 Allgemeine Testgüte

Im Rahmen dieser Dissertation wurden Patienten mit kardialen Erkrankungen mittels Parameter-Mapping untersucht. Es wurde analysiert, welche Post-Processing-Methode am besten dazu geeignet ist, erkrankte von gesunden Personen zu differenzieren und im weiteren Sinne verschiedene spezifische Krankheiten zu identifizieren.

Um die Korrelationen der Parameter untereinander zu testen wurden Pearson-Korrelationen sowie Bland-Altman-Diagramme angefertigt. Die Ergebnisse hierzu sind im Anhang in Tab. 18 und in Abb. 20 aufgeführt.

Im Folgenden wurden die verschiedenen Parameter zusätzlich auf ihre Testgüte hin untersucht, wozu jeweils ROC-Analysen angefertigt wurden. Hieraus wurde der Cut-Off-Wert bestimmt, unter dem das Verhältnis aus Sensitivität und Spezifität für die klinische Verwendung optimal war (DTC). Sensitivität, Spezifität, der Negative Prädiktive Wert (NPW) sowie der Positive Prädiktive Wert (PPW) beziehen sich somit auf den ebenfalls in der Tab. aufgeführten Cut-Off-Wert.

Es zeigte sich, dass madSD ein Parameter war, bei dem öfter eine AUC $< 0,5$ auftrat. Daher fand eine Überprüfung der Gegenhypothese statt und es wurde ebenfalls madSD* getestet, wobei eine niedrige AUC für madSD mit einer hohen AUC von madSD* gleichzusetzen war und mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit einherging.

4.3.2 T2 Mapping zur Unterscheidung von gesunden und erkrankten Patienten

Bei einem Vergleich der Werte der 207 kardial erkrankten Patienten und der 59 gesunden Probanden der Kontrollgruppe (KG) konnten sowohl bei madSD*, als auch bei MeanT2 statistisch relevante Unterschiede erzielt werden. Es zeigte sich, dass der Messparameter madSD* mit einer AUC von 0,634 vergleichsweise die höchste Trennschärfe besaß (siehe ROC-Analyse in Abb. 11). Es konnte ein kleinster Wert von 0,529 für die DTC bei einem Cut-Off-Wert von -0,26 ms ermittelt werden. Schließlich ergab sich eine Sensitivität von 62,4% und eine Spezifität von 37,3%, sowie ein PPW von 84,8% und ein NPW von 33,3%.

Die zweithöchste AUC ergab die Analyse von MeanT2 (AUC= 0,599, siehe Abb. 10). Bei einem Cut-Off-Wert von 38,34 ms und einem Wert von 0,562 für die DTC konnte eine Sensitivität von 52,8%, eine Spezifität von 30,5%, ein PPW von 85,2%, und ein NPW von 30,6% erzielt werden. Ein Vergleich der Parameter madSD* und MeanT2 der Patienten mit denen der Kontrollgruppe findet sich in Abb. 10 und Abb. 11 und eine Auflistung aller Ergebnisse findet sich in den Tab. 5 und 6.

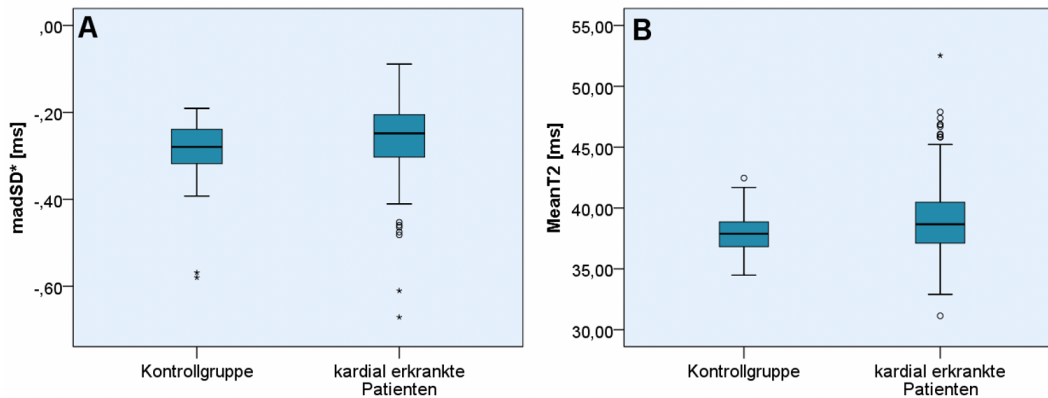


Abb. 10: Vergleich der T2-Mapping-Parameter madSD* (A) und MeanT2 (B) der kardial erkrankten Patienten mit der Kontrollgruppe

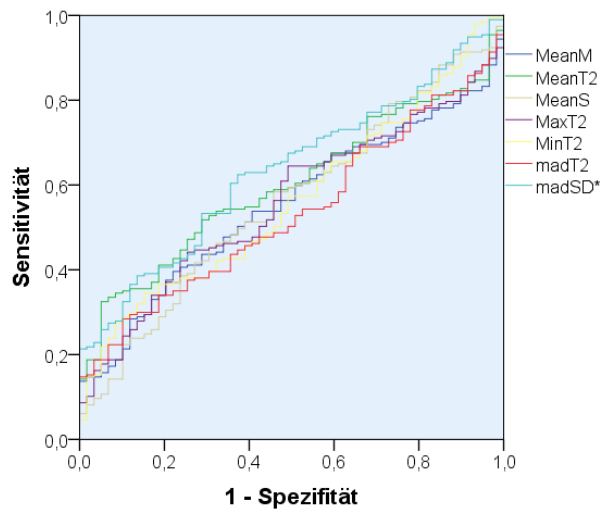


Abb. 11: ROC-Analyse zum Vergleich der AUC der verschiedenen T2-Relaxationsparameter zur Differenzierung der kardial erkrankten Patienten und der gesunden Personen.
Die Analyse wurde mit den Daten von 197 Patienten angefertigt, bei denen ein medialer MRT-Kurzachsenschnitt aufgenommen wurde.

Nach der Analyse zur Trennung gesunder Probanden von kardial erkrankten Patienten werden im Folgenden die Einzelanalysen getrennt für die einzelnen kardialen Erkrankungen aufgeführt.

Tab. 5: Durchschnittliche Relaxationszeiten der Patienten mit kardialen Erkrankungen und der KG mit Standardabweichungen und p-Werten

	Durchschnittliche Werte (kardial erkrankt) \pm SD	Durchschnittliche Werte (KG) \pm SD	p-Wert
MeanM	38,45 \pm 3,02	37,84 \pm 1,74	0,223
MeanT2	38,85 \pm 2,98	37,95 \pm 1,61	0,012
MaxT2	45,03 \pm 6,65	43,52 \pm 3,72	0,153
MinT2	35,07 \pm 2,68	34,46 \pm 2,02	0,082
MeanS	38,26 \pm 3,52	37,66 \pm 2,67	0,164
madT2	2,19 \pm 1,13	1,93 \pm 0,56	0,375
madSD	0,27 \pm 0,08	0,29 \pm 0,07	0,004

Werte der Parameter MeanM, MeanT2, MaxT2, MinT2, MeanS: durchschnittliche Relaxationszeiten in Millisekunden, Werte der Parameter madT und madSD: durchschnittliche Abweichung der Relaxationszeiten vom Mittelwert in Millisekunden

Tab. 6: AUC- und Cut-Off-Werte aus der ROC-Analyse und darauf basierende Testgütekriterien für die Differenzierung zwischen Patienten mit kardialen Erkrankungen und den Personen der Kontrollgruppe

	AUC	Cut-Off-Wert	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	DTC
MeanM	0,552	38,01	53,8	40,7	81,5	27,8	0,616
MeanT2	0,599	38,34	52,8	30,5	85,2	30,6	0,562
MaxT2	0,558	42,15	64,5	49,2	81,4	30	0,607
MinT2	0,564	34,63	57,4	49,2	79,6	26,3	0,651
MeanS	0,560	37,26	58,4	45,8	81	28,1	0,619
madT2	0,534	2,01	43,7	35,6	80,4	25,5	0,666
madSD	0,366	0,29	26,9	33,9	72,6	21,3	0,806

Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW: Angaben in Prozent, Cut-Off-Zeit: Angabe in Millisekunden

4.3.3 Myokarditis

Zur Analyse der aussagekräftigsten T2-Post-Processing-Methoden wurden 72 Patienten mit Myokarditis in die Auswertung eingeschlossen und mit den 59 gesunden Personen der Kontrollgruppe verglichen. Wie die ROC-Analyse in Abb. 13 veranschaulicht, zeigte der Parameter madSD* die höchste AUC mit 0,625. Durch Analyse dieses Parameters ließen sich zudem bei einem Cut-Off-Wert von -0,26ms folgende Werte zur Bestimmung der Testgüte erheben: Eine Sensitivität von 59,4% und eine Spezifität von 37,3%, eine DTC von 0,551, ein PPW von 65,1% und ein NPW von 56,9%. Statistisch signifikante Ergebnisse brachte die Trennung durch madSD sowie durch MeanT2, wobei MeanT2 in der ROC-Analyse eine niedrigere AUC von 0,623 erreichte, bei einem Cut-Off-Wert von 38,01ms jedoch eine DTC von 0,507, welche unter der von madSD* lag. Eine Übersicht über die verschiedenen Ergebnisse geben Tab. 7 und 8 und die Abb. 12 und 13.

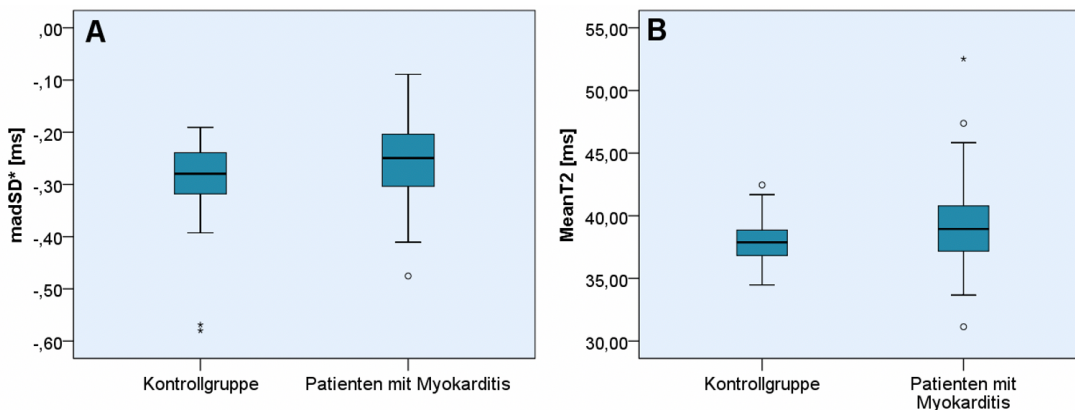


Abb. 12 (oben): Vergleich der T2-Mapping-Parameter madSD* (A) und der MeanT2 (B) der Patienten mit Myokarditis mit der Kontrollgruppe

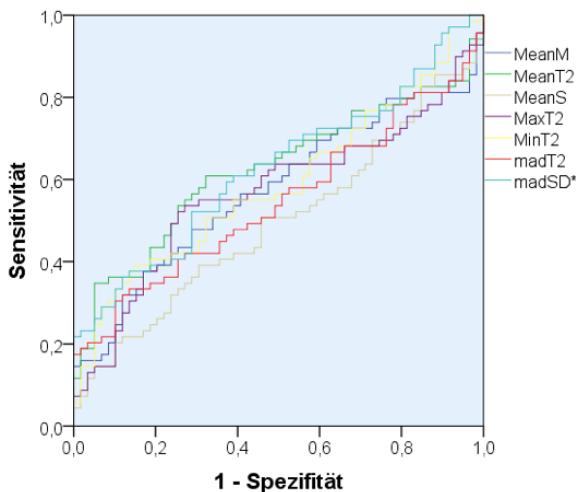


Abb. 13 (links): ROC-Analyse zum Vergleich der AUC der verschiedenen T2-Relaxationsparameter zur Differenzierung der Patienten mit Myokarditis von den gesunden Personen der Kontrollgruppe.
 Die Analyse wurde mit den Daten von 69 Patienten angefertigt, bei denen ein medialer MRT-Kurzachsenschnitt aufgenommen wurde.

Tab. 7: Durchschnittliche Relaxationszeiten der Patienten mit Myokarditis und der KG mit Standardabweichungen und p-Werten

	Durchschnittliche Werte (Myokarditis) \pm SD	Durchschnittliche Werte (KG) \pm SD	p-Wert
MeanM	38,81 \pm 1,74	37,84 \pm 1,74	0,147
MeanT2	39,22 \pm 1,61	37,95 \pm 1,61	0,009
MaxT2	45,23 \pm 3,72	43,52 \pm 3,72	0,117
MinT2	35,34 \pm 3,07	34,46 \pm 2,02	0,051
MeanS	38,02 \pm 2,67	37,66 \pm 2,67	0,926
madT2	2,31 \pm 1,22	1,93 \pm 0,56	0,273
madSD	-0,25 \pm 0,08	0,29 \pm 0,07	0,015

Werte der Parameter MeanM, MeanT2, MaxT2, MinT2, MeanS: durchschnittliche Relaxationszeiten in Millisekunden, Werte der Parameter madT und madSD: durchschnittliche Abweichung der Relaxationszeiten vom Mittelwert in Millisekunden

Tab. 8: AUC- und Cut-Off-Werte aus der ROC-Analyse und darauf basierende Testgütekriterien für die Differenzierung zwischen Patienten mit Myokarditis und den Personen der Kontrollgruppe

	AUC	Cut-Off-Wert [ms]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	PPW [%]	NPW [%]	DTC
MeanM	0,575	38,01	56,5	40,7	61,9	53,8	0,595
MeanT	0,623	38,31	60,9	32,2	68,9	59,7	0,507
MaxT2	0,568	44,52	53,6	27,1	69,8	57,3	0,537
MinT2	0,589	35,36	50,7	32,2	64,8	54,1	0,589
MeanS	0,495	37,26	50,7	45,8	56,5	48,5	0,672
madT2	0,546	2,18	42,0	27,1	64,4	51,8	0,640
madSD	0,375	0,30	27,5	32,2	50,0	44,4	0,793

Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW: Angaben in Prozent, Cut-Off-Zeit: Angabe in Millisekunden

4.3.4 DCM

Zur Analyse der aussagekräftigsten T2-Post-Processing-Methoden bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie wurden 77 erkrankte Patienten eingeschlossen und mit 59 gesunden Probanden verglichen. Statistisch signifikante Ergebnisse zeigten alle Parameter außer madSD. Die höchste Trennschärfe wurde durch MeanT2 mit einer AUC von 0,690 erreicht (siehe Abb. 15). Bei einem Cut-Off-Wert von 38,34 ms ergab sich ein DTC-Wert von 0,490: Die Sensitivität lag bei 61,6% und die Spezifität bei 30,5%, während der PPW 71,4% und der NPW 59,4% betrug. In der ROC-Analyse konnte MeanS mit 0,648 die zweithöchste AUC erreichen. Ein Vergleich der Relaxationszeiten (MeanT2 und MeanS) zwischen Patienten und Kontrollgruppe findet sich in den Abb. 14 und 15 und eine Auflistung aller Ergebnisse in den Tab. 9 und 10.

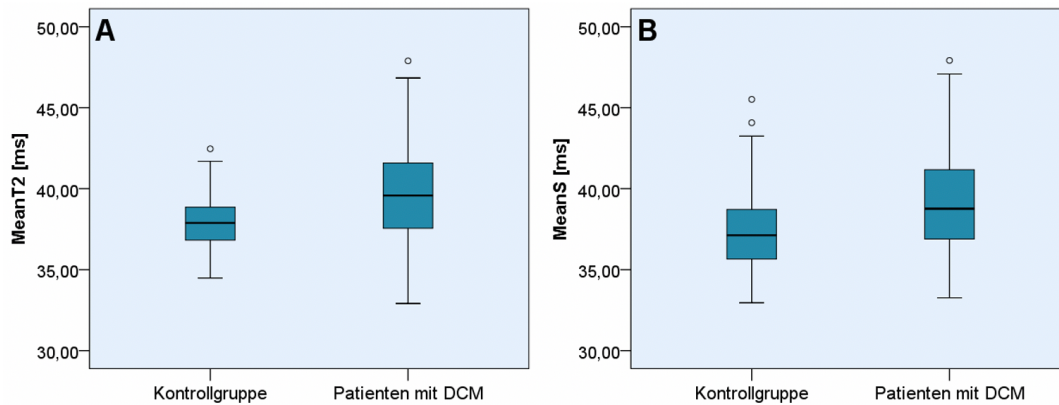


Abb. 14 (oben): Vergleich der T2-Mapping-Parameter MeanT2 (A) und MeanS (B) der DCM-Patienten mit der Kontrollgruppe

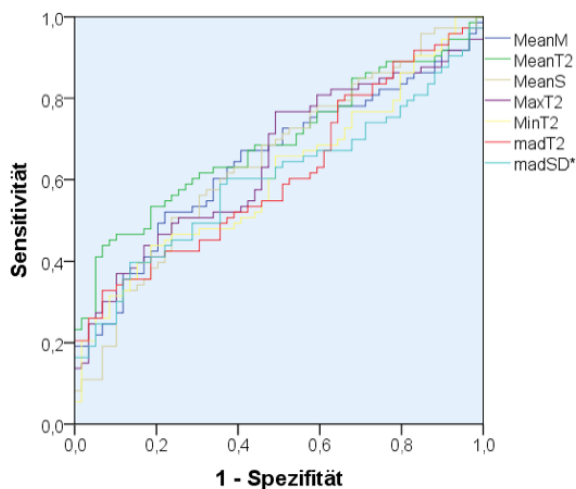


Abb. 15 (links): ROC-Analyse zum Vergleich der AUC der verschiedenen T2-Relaxationsparameter zur Differenzierung der Patienten mit DCM von den gesunden Personen der Kontrollgruppe.

Die Analyse wurde mit den Daten von 73 Patienten angefertigt, bei denen ein medialer MRT-Kurzachsenschnitt aufgenommen wurde.

Tab. 9: Durchschnittliche Relaxationszeiten der Patienten mit DCM und der KG mit Standardabweichungen und p-Werten

	Durchschnittliche Werte (DCM) \pm SD	Durchschnittliche Werte (KG) \pm SD	p-Wert
MeanM	39,41 \pm 3,13	37,84 \pm 1,74	0,004
MeanT2	39,87 \pm 3,20	37,95 \pm 1,61	0,000
MaxT2	47,55 \pm 9,04	43,52 \pm 3,72	0,006
MinT2	35,53 \pm 2,81	34,46 \pm 2,02	0,024
MeanS	39,28 \pm 3,42	37,66 \pm 2,67	0,004
madT2	2,56 \pm 1,42	1,93 \pm 0,56	0,023
madSD	0,28 \pm 0,10	0,29 \pm 0,07	0,130

Werte der Parameter MeanM, MeanT2, MaxT2, MinT2, MeanS: durchschnittliche Relaxationszeiten in Millisekunden, Werte der Parameter madT und madSD: durchschnittliche Abweichung der Relaxationszeiten vom Mittelwert in Millisekunden

Tab. 10: AUC- und Cut-Off-Werte aus der ROC-Analyse und darauf basierende Testgütekriterien für die Differenzierung zwischen Patienten mit DCM und den Personen der Kontrollgruppe

	AUC	Cut-Off-Wert	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	DTC
MeanM	0,647	38,33	60,3	33,9	68,8	57,4	0,522
MeanT2	0,690	38,34	61,6	30,5	71,4	59,4	0,490
MaxT2	0,647	42,15	76,7	49,2	65,9	63,8	0,544
MinT2	0,610	35,59	46,6	23,7	70,8	53,6	0,585
MeanS	0,648	37,85	60,3	35,6	67,7	56,7	0,533
madT2	0,612	2,32	42,5	22,0	70,5	52,3	0,616
madSD	0,402	0,30	32,9	32,2	55,8	44,9	0,744

Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW: Angaben in Prozent, Cut-Off-Zeit: Angabe in Millisekunden

4.3.5 Hypertensive Herzkrankheit

Um die Methode mit der besten Trenngenauigkeit für Patienten mit hypertensiver Herzkrankung zu ermitteln, wurden 34 Patienten mit 59 gesunden Personen der Kontrollgruppe verglichen. Statistisch relevante Ergebnisse konnten bei der Analyse von MeanM, als Parameter des globalen Post-Processing-Ansatzes und madSD, als Parameter für die Inhomogenität des Herzmuskelgewebes, beobachtet werden. Dabei konnte mithilfe von madSD* gesunde von kranken Patienten am besten unterschieden werden. Die statistische Auswertung ergab für madSD* eine AUC von 0,693 (siehe ROC-Analyse in Abb. 17) und bei einem Cut-Off-Wert von -0,26ms fand sich eine DTC von 0,480, eine Sensitivität von 67,7%, eine Spezifität von 35,6%, ein PPW von 50% und ein NPW von 79,2 %. Eine genaue Übersicht über die Ergebnisse der verschiedenen Parameter und der statistischen Auswertung liefern Tab. 11 und 12 und in den Abb. 16 und 17 findet sich ein Vergleich der Parameter madSD* und MeanM.

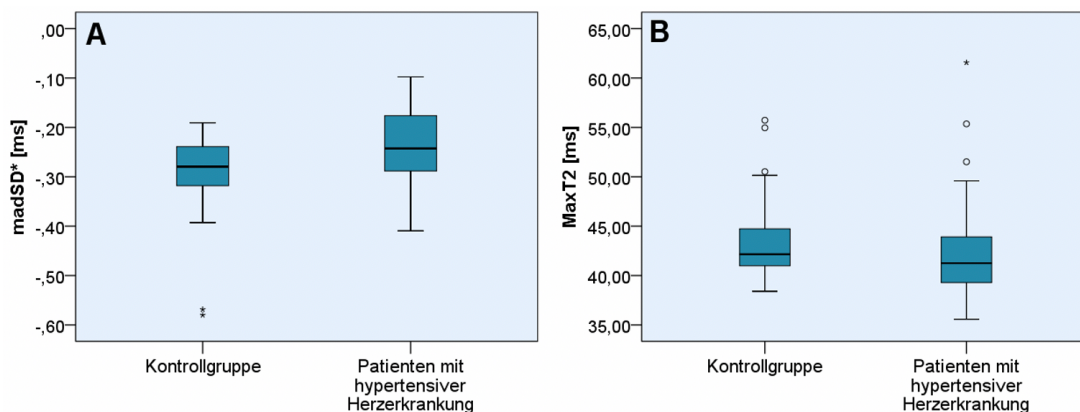


Abb. 16 (oben): Vergleich der T2-Mapping-Parameter madSD (A) und MeanM (B) der Patienten mit hypertensiver Herzkrankung mit der Kontrollgruppe.

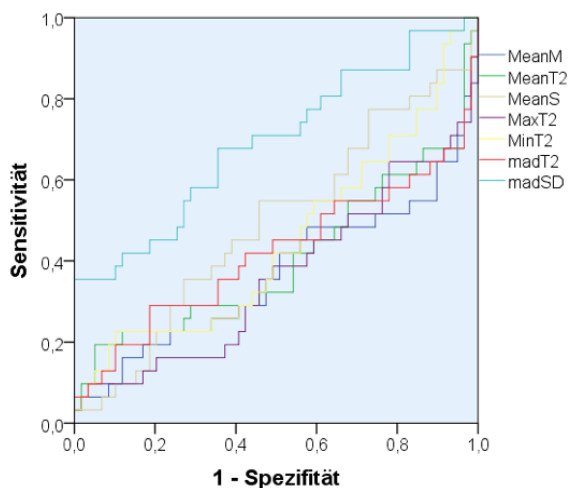


Abb. 17 (links): ROC-Analyse zum Vergleich der AUC der verschiedenen T2-Relaxationsparameter zur Differenzierung der Patienten mit hypertensiver Herzkrankung von den gesunden Personen der Kontrollgruppe.

Die Analyse wurde mit den Daten von 31 Patienten angefertigt, bei denen ein medialer MRT-Kurzachsenschnitt aufgenommen wurde.

Tab. 11: Durchschnittliche Relaxationszeiten der Patienten mit HHD und der KG mit Standardabweichungen und p-Werten

	Durchschnittliche Werte (HHD) \pm SD	Durchschnittliche Werte (KG) \pm SD	p-Wert
MeanM	37,25 \pm 2,73	37,84 \pm 1,74	0,039
MeanT2	37,87 \pm 2,71	37,95 \pm 1,61	0,281
MaxT2	42,63 \pm 5,33	43,52 \pm 3,72	0,068
MinT2	34,74 \pm 2,67	34,46 \pm 2,02	0,829
MeanS	37,46 \pm 2,92	37,66 \pm 2,67	0,889
madT2	1,85 \pm 0,94	1,93 \pm 0,56	0,202
madSD	0,24 \pm 0,07	0,29 \pm 0,07	0,005

Werte der Parameter MeanM, MeanT2, MaxT2, MinT2, MeanS: durchschnittliche Relaxationszeiten in Millisekunden, Werte der Parameter madT und madSD: durchschnittliche Abweichung der Relaxationszeiten vom Mittelwert in Millisekunden

Tab. 12: AUC- und Cut-Off-Werte aus der ROC-Analyse und darauf basierende Testgütekriterien für die Differenzierung zwischen Patienten mit HHD und den Personen der Kontrollgruppe

	AUC	Cut-Off-Wert	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	DTC
MeanM	0,367	37,47	41,9	50,8	30,2	61,7	0,772
MeanT2	0,404	38,48	29,0	28,8	34,6	65,6	0,766
MaxT2	0,361	42,25	38,7	49,2	29,3	61,2	0,786
MinT2	0,449	34,14	54,8	59,3	32,7	63,2	0,746
MeanS	0,491	37,30	54,8	45,8	38,6	69,6	0,643
madT2	0,419	1,93	41,9	42,4	34,2	65,4	0,719
madSD	0,307	0,28	29,0	45,8	25,0	59,3	0,844

Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW: Angaben in Prozent, Cut-Off-Zeit: Angabe in Millisekunden

4.3.6 Morbus Fabry

Bei der Untersuchung der Patienten mit Morbus Fabry gingen die Ergebnisse von 24 Patienten und 59 gesunden Kontrollpersonen in die Untersuchung mit ein. Ein statistisch relevantes Ergebnis konnte sich nur durch madSD und folglich auch madSD* erzeugen lassen. Den Processingparameter mit der höchsten Trennschärfe stellte madSD* dar: Er erreichte eine AUC von 0,691 (Siehe ROC-Analyse in Abb. 19) und bei einem Cut-Off-Wert von -0,26 ms wurde eine DTC von 0,473, eine Sensitivität von 70,8%, eine Spezifität von 37,3%, ein PPW von 43,6% und ein NPW von 84,1% erreicht. Die zweithöchste AUC ergab sich bei Analyse von MeanS mit 0,566, welche jedoch statistisch nicht relevant war. Die Mapping-Ergebnisse sowie die Testgütparameter können aus den Tab.13 und 14 entnommen werden. In Abb. 18 sind die Ergebnisse der Patienten mit Morbus Fabry im Vergleich mit denen der Kontrollgruppe dargestellt.

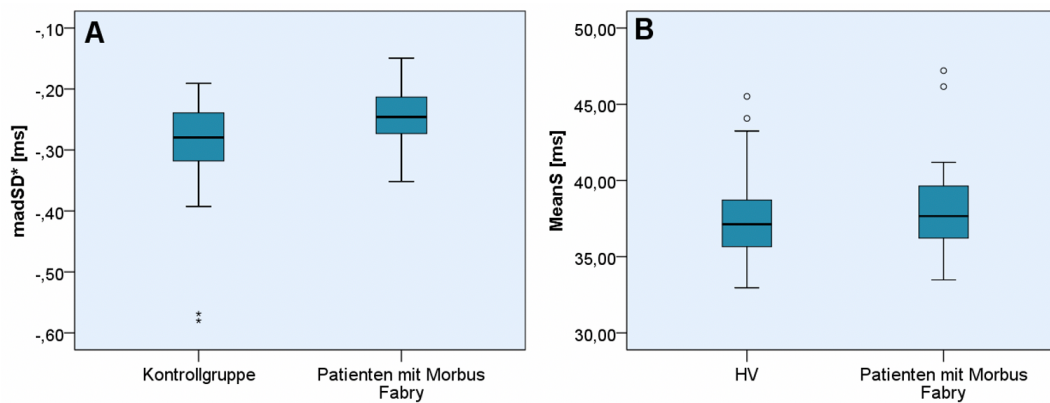


Abb. 18 (oben): Vergleich der T2-Mapping-Parameter madSD* (A) und MeanS (B) der Patienten mit Morbus Fabry mit der Kontrollgruppe

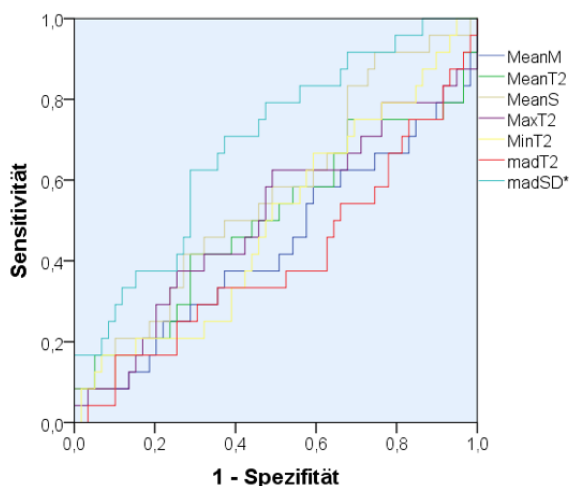


Abb. 19 (links): ROC-Analyse zum Vergleich der AUC der verschiedenen T2-Relaxationsparameter zur Differenzierung der Patienten mit hypertensiver Herzkrankung von den gesunden Personen der Kontrollgruppe.

Die Analyse wurde mit den Daten von 31 Patienten angefertigt, bei denen ein medieller MRT-Kurzachsenschnitt aufgenommen wurde.

Tab. 13: Durchschnittliche Relaxationszeiten der Patienten mit Morbus Fabry und der KG mit Standardabweichungen und p-Werten

	Durchschnittliche Werte (Morbus Fabry) \pm SD	Durchschnittliche Werte (KG) \pm SD	p-Wert
MeanM	37,56 \pm 2,64	37,84 \pm 1,74	0,382
MeanT2	38,05 \pm 2,66	37,95 \pm 1,61	0,984
MaxT2	43,52 \pm 4,66	43,52 \pm 3,72	0,912
MinT2	34,72 \pm 2,15	34,46 \pm 2,02	0,976
MeanS	38,36 \pm 3,25	37,66 \pm 2,67	0,35
madT2	1,76 \pm 0,62	1,93 \pm 0,56	0,182
madSD	0,24 \pm 0,05	0,29 \pm 0,07	0,007

Werte der Parameter MeanM, MeanT2, MaxT2, MinT2, MeanS: durchschnittliche Relaxationszeiten in Millisekunden, Werte der Parameter madT und madSD: durchschnittliche Abweichung der Relaxationszeiten vom Mittelwert in Millisekunden

Tab. 14: AUC- und Cut-Off-Werte aus der ROC-Analyse und darauf basierende Testgütekriterien für die Differenzierung zwischen Patienten mit Morbus Fabry und den Personen der Kontrollgruppe

	AUC	Cut-Off-Wert	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	DTC
MeanM	0,439	36,97	58,3	59,3	28,6	70,6	0,725
MeanT2	0,501	38,39	41,7	28,8	37	75	0,651
MaxT2	0,508	42,19	62,5	49,2	34,1	76,9	0,618
MinT2	0,498	34,63	54,2	49,2	31	73,2	0,672
MeanS	0,566	37,81	50	37,3	35,3	75,5	0,624
madT2	0,406	2,01	33,3	35,6	27,6	70,4	0,756
madSD	0,309	0,24	62,5	74,6	25,4	62,5	0,835

Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW: Angaben in Prozent, Cut-Off-Zeit: Angabe in Millisekunden

5. Diskussion

In dieser Dissertation wurden etablierte T2-Mapping-Post-Processing-Ansätze auf verschiedene Krankheiten angewandt, die stellvertretend für verschiedene Pathomechanismen kardialer Erkrankungen stehen. Die essenziellen Ergebnisse sind:

1. Das T2-Mapping zeigte insgesamt eine moderate diagnostische Performance.
2. Unterschiedliche kardiale Krankheiten können wahrscheinlich mit verschiedenen Post-Processing-Methoden am besten dargestellt werden.

Es folgt eine systematische Diskussion der Methodik, Vergleiche mit anderen Studien und eine Einzelanalyse der Krankheitsbilder.

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Allgemeine Limitationen des Parameter-Mappings

Das CMR-Mapping ist ein Verfahren, welches in den letzten Jahren zunehmend Aufmerksamkeit erhalten hat und seitdem als diagnostisches Verfahren für kardiale Erkrankungen Einzug in den Klinikalltag gehalten hat. Da es nichtinvasiv und leicht durchführbar ist und Gewebestrukturen detailliert dargestellt werden können, ist es ein nützliches Instrument für die Feststellung morphologischer Veränderungen des Myokards.

Mit wachsender Expertise in der Klinik treten jedoch auch Hindernisse zutage. Messroghli et al. analysierten alle Elemente des Akquisitions- und Mappingprozesses und verfassten 2017 ein Konsensus-Statement, in dem sie Empfehlungen zum CMR-Mapping basierend auf diversen Studienergebnissen formulierten (18). Generell unterschieden sie methodische sowie physikalische/biologische Störfaktoren.

Im Bereich der vielfältigen methodischen Störfaktoren soll hier auf die Besonderheiten der Pathologien und die Auswahl von Post-Processing-Methoden und MRT-Sequenzen eingegangen werden. Als problematisch zeigte sich, dass je nach untersuchter Krankheit verschiedene Anforderungen an die Untersuchung gestellt werden müssen: Erkrankungen mit fokalen myokardialen Veränderungen erfordern beispielsweise präziser angelegte Studien mit höheren Patientenzahlen, als Krankheiten mit diffusen,

großflächigen und global stark ausgeprägten myokardialen Veränderungen. Grund dafür ist, dass die Gewebeunterschiede bei fokalen Krankheiten oft kleiner und schwieriger zu quantifizieren sind. Ebenso muss die Auswahl der Schnittbilder angepasst werden. Für diffuse Krankheiten genügt prinzipiell die Aufnahme zweier Kurzachsenschnitte, während bei fokaler Myokarderkrankung mindestens eine Langachsenaufnahme sowie weitere Kurzachsenschnittbilder anzufertigen sind, da kleinere pathologische Bereiche sonst übersehen werden könnten. Ebenfalls sollte bei akuten Krankheiten die Visualisierung der Bereiche durch LGE-Mapping erfolgen, woraufhin man die entsprechenden Areale gesondert per Mapping untersuchen kann. Beim Mapping von Eisenüberladung per T2*-Mapping soll laut Messroghli et al. die Nutzung einer septalen ROI nach Puntman et al. angestrebt werden, da andere Bereiche durch Lunge, Leber und Venen artefaktbehaftet sein können. Weiterhin führen sie an, dass diese Post-Processing-Methode deshalb ein hohes Maß an Robustheit bietet und Kontaminationen durch epikardiales Fett leicht auszuschließen sind (11,18). Sie vermuten außerdem, dass dieser Ansatz auch für andere Mapping-Arten, wie z.B. das T2-Mapping vorzuziehen sei. Weiterhin führten die Untersucher an, dass die Verwendung verschiedener MRT-Sequenzen ebenfalls zu unterschiedlichen Relaxationszeiten führen kann (18,103).

Physikalische, bzw. biologische Störfaktoren stellen beispielsweise das Alter, das Geschlecht und die Magnetfeldstärke dar. So zeigte sich, dass Frauen und ältere Menschen im Mittel höhere T2-Relaxationszeiten aufwiesen als Männer bzw. jüngere Probanden (103–105). Zwar ist die Abweichung nur geringfügig, fällt aber insofern bei Krankheiten, die nur subtile Änderungen verursachen, stärker ins Gewicht. Unterschiedlich starke Magnetfeldstärken können ebenfalls eine Auswirkung auf Relaxationszeiten haben: Aufnahmen bei 1.5T ergeben kürzere Relaxationszeiten sowohl bei T1- als auch bei T2-Mapping. Zudem ist eine hohe Feldstärke zwar mit einer höheren räumlichen und zeitlichen Auflösung, allerdings auch mit einer höheren Rate an Artefakten verbunden (106,107).

Letztendlich muss man bedenken, dass auch Unterschiede der CMR-Software und -Scanner die Mappingparameter beeinflussen können, weshalb Messroghli et al.

zu dem Schluss kommen, dass jedwede Generierung von Referenzwerten unter exakter Beschreibung aller Einflussfaktoren geschehen muss, da nur so eine Reproduzierbarkeit gewährleistet werden kann (18).

In dieser Dissertationsarbeit konnten die physikalischen Störfaktoren minimiert werden: Durch die gleichmäßige Verteilung der gesunden Probanden bezüglich Alter und Geschlecht wurde eine sehr ausgewogene Kontrollgruppe gebildet. Zudem wurden alle Probanden und Patienten bei derselben Feldstärke bzw. am gleichen Scanner untersucht.

Bei Prüfung auf methodischen Störfaktoren zeigt sich, dass zwar bei allen Untersuchungen die gleiche MRT-Sequenz genutzt wurde, jedoch die Anzahl der Schnittbilder nicht an das Ausbreitungsmuster der verschiedenen Krankheiten angepasst wurde. Es wurden bei allen Untersuchten im besten Fall drei Kurzachsenschnitte betrachtet, was vor allem bei fokalem Auftreten einer Läsion wie z.B. bei der Myokarditis zu verfälschten Ergebnissen führen kann. Befindet sich das Maximum der myokardialen Veränderung im nicht erfassten Bereich zwischen zwei Schnittbildern, so könnte die Erkrankung fehlerhaft oder überhaupt nicht erfasst werden. Nach den Empfehlungen zum CMR-Mapping von Messroghli et al. soll bei Myokarditiden mindestens eine Langachsenaufnahme erfolgen, worauf in dieser Studie aufgrund der Vergleichbarkeit der Post-Processing-Ansätze verzichtet wurde (18). Eine explizite Anpassung der Patientenzahl an die untersuchte Krankheit konnte – bedingt durch das retrospektive Studiendesign – nur teilweise eingehalten werden: die Gruppe mit Myokarditis bildeten einen großen Anteil mit 72 Patienten. Hierbei handelt es sich um eine häufig fokal auftretende Krankheit, bei welcher aufgrund der schwierigen Quantifizierung eine hohe Patientenzahl empfohlen wird. Die HHD, die DCM und der Morbus Fabry sind Krankheiten, welche hauptsächlich eine diffuse myokardiale Veränderung verursachen. In dieser Arbeit sollen Veränderungen der T2-Relaxationszeit – welche am ehesten durch ödematöse Wasseransammlungen im Herzmuskel ausgelöst werden – nachgewiesen werden. Dies steht nicht prinzipiell im direkten Zusammenhang mit dem diffusen Charakter der genannten Erkrankungen: So könnte es sein, dass trotz der diffusen Gewebeveränderung fokale Wasseransammlungen auftreten. Um solche zu erkennen wäre es demzufolge ebenfalls notwendig größere Patientengruppen zu untersuchen. In dieser Dissertationsarbeit bildeten die Patienten mit DCM die größte Gruppe, während lediglich 34

Patienten mit HHD und 24 Patienten mit Morbus Fabry untersucht wurden. Vor allem bei Morbus Fabry liegt der Grund für die kleine Patientengruppe in der geringen Prävalenz der Erkrankung. Es ist denkbar, dass eine größere Patientengruppe zu signifikanten Ergebnissen hätte führen können.

5.1.2 Vergleich der Patientencharakteristika bei vergleichbaren Studien

In der nachfolgenden Übersicht sind Studien zusammengestellt, die ähnlich wie diese Arbeit zum Ziel hatten, eine Unterscheidung von krankem und gesundem Myokard zu ermöglichen, die Technik des T2-Mappings auf verschiedene Krankheitsbilder anzuwenden und hierbei zum Teil dieselben, zum Teil ähnliche Post-Processing-Methoden zu nutzen (Tab. 15).

Die meisten der aufgeführten Studien konzentrierten sich auf die Erforschung einer Erkrankung, wohingegen in dieser Arbeit vier verschiedene Herzmuskelpathologien untersucht wurden. In vielen Studien wurde die Gruppe der erkrankten Patienten nochmals aufgeteilt. So trennten z.B. Nishii et al. und Spieker et al. die Gruppe der DCM-Patienten in dilatative Kardiomyopathien mit schweren und mit leichten Verlaufsformen (31,32). Am häufigsten wurden Patienten mit Myokarditis per T2-Mapping untersucht, was ebenfalls einen Bestandteil dieser Promotionsarbeit bildet.

Insgesamt zeigte sich die Anzahl der Untersuchungen in den meisten Studien kleiner als die Untersuchungen in dieser Arbeit. Nur Arcari et al. führten eine größere Studie durch, welche mit 608 Untersuchungen an drei verschiedenen Patientengruppen mit Abstand den größten Umfang hatte (35).

Es gab wenige ähnliche Untersuchungen an Patienten mit Morbus Fabry wie in dieser Dissertationsarbeit, da in dieser retrospektiven Studie nur bestehendes Bildmaterial der Patienten genutzt wurde. Da bei Morbus Fabry im Rekrutierungszeitraum das T1-Mapping im klinischen Kontext die deutlich größere Rolle spielte, wurde oftmals keine T2-Mapping-Aufnahme durchgeführt.

Tab. 15: Teilnehmerzahlen ähnlicher Studien

Studie	Jahr	Probanden	Krankheiten	Patienten	Gesamtzahl Untersuchungen
Dissertationsarbeit	2022	59	Myokarditis DCM HHD Morbus Fabry	72 77 34 24	266
Thavendiranathan et al. (42)	2012	30	Myokarditis Tako-Tsubo- KMP	20 10	60
Nishii et al. (31)	2014	15	DCM	26	41
Kono et al. (108)	2014	15	DCM	15	30
Bohnen et al. (109)	2015	11	Myokarditis	31	42
Beaßler et al. (5)	2015	30	Myokarditis	31	61
Lurz et al. (57)	2016	10	Myokarditis	129	139
Beaßler et al. (25)	2017	17	Myokarditis	67	84
Spieker et al. (32)	2017	60	DCM	57	117
Wang et Zhao et al. (110)	2018	5	PAH AS	18 19	42
Dabir et al. (111)	2019	30	Myokarditis	50	80
Arcari et al. (35)	2019	133	CKD HHD HCM	154 163 158	608
Augusto et Nordin et al. (112)	2020	59	Morbus Fabry HCM CMI	59 28 30	176
Augusto et Johner et al. (33)	2020	76	Morbus Fabry	72	148

KMP = Kardiomyopathie; CKD = chronic kidney disease, chronische Niereninsuffizienz; HCM = hypertrophe Kardiomyopathie; CMI = chronischer Myokardinfarkt; PAH= pulmonalerterielle Hypertonie; AS= Aortenklappenstenose

5.1.3 Anfälligkeit für Bildartefakte

Insgesamt zeigten sich die in dieser Studie verwendeten Mappingsequenzen als mittelgradig artefaktbehaftet. Hierzu beschrieben bereits Rajiah und Bolen 2014, dass sich diese Art von Artefakten besonders bei der Verwendung von 3-Tesla-Feldstärken bildete und dass diese für die CMR-Bildgebung eine besondere Herausforderung darstellten (38).

Ungefähr 4% aller Segmente waren nicht nutzbar, wohingegen ca. 37% artefaktbehaftet waren. Insofern konnten 1238 von 3785 Segmenten durch Anpassung der Herzkonturlinien trotz Artefakten genutzt werden. In dieser Dissertationsarbeit zeigte sich, dass die septalen Segmente 8, 9 und 14 am häufigsten verwendet werden konnten, da sie generell am wenigsten Artefakte aufwiesen. Zu selbem Ergebnis kommen auch Puntmann et al. welche feststellten, dass die septale Herzwand das Gewebe darstellt, das am seltensten durch Artefakte verfälscht wird (11).

Von Kobelsdorff-Brenkenhoff et al. folgerten 2013, dass die inferolaterale Herzwand bei T2-Aufnahmen bei 3T häufiger von Artefakten betroffen war als andere (113). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Meloni et al. ebenfalls: In ihrer Studie stellen sich allerdings die Segmente 4, 5 und 10 (welche die basale inferolaterale, basale inferiore und die mediale inferiore Wand repräsentierten) als artefaktanfällig heraus, was sie auf den Einfluss der umliegenden großen Herzvenen zurückführten (114). Selbige Ursache sowie Suszeptibilitätsunterschiede zwischen epikardialem Fettgewebe und dem Herzen beschrieben Triadyaksa et al., mit dem Ergebnis, dass sie zusätzlich Störungen in den anterioren Herzwandbereichen bestätigten (115). Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen dieser Promotionsarbeit: Hier konnten die Segmente 5, 7 und 11, welche die basale inferolaterale, anteriore und mediale inferolaterale Herzwand abbilden, auch nach Korrektur der Artefakte oft nicht genutzt werden.

5.1.4 Vollständigkeit der Darstellung der Herzwand

Der Apex wurde in dieser Arbeit nicht in die Auswertung der T2-Relaxationszeiten einbezogen. Die AHA vereinigte mit ihrem 17-Segment-Modell verschiedene Eigenschaften häufig angewandter Modelle und schaffte hierdurch ein konsensfähiges Schema,

welches in vielen darauffolgende Studien verwendet wurde. Das Segment 17 wird durch den Apex gebildet und kann durch die lange horizontale und vertikale Achse abgebildet werden (41). Da in dieser Dissertationsarbeit sowie in vielen anderen Studien T2-gewichtete Kurzachsenschnittbilder in 3 Herzebenen aufgenommen wurden, konnte hierbei der Apex nicht miterfasst werden. Dieser Teil des Herzmuskels floss nicht in die Auswertung der T2-Mapping Ergebnisse mit ein. Oftmals zeigte sich die apikale Herzwand von Natur aus dünn, sodass sich ein Einzeichnen der Herzkonturen als impraktikabel herausstellte, andererseits konnten von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. nachweisen, dass sich die kardialen T2-Werte zum Apex hin signifikant stetig steigerten (42). Sie vermuteten als Ursache den Partialvolumeneffekt, der entsteht, wenn die gewählte Schichtdicke größer ist als das Objekt und es somit nur zum Teil in die Schicht hineinragt (113).

In dieser Promotionsarbeit wurde die Relaxationszeit des Apex ebenfalls nicht gemessen, da sich aus oben genannten Gründen eine Analyse der basalen, medialen und apikalen Kurzachsen empfiehlt. Trotz allem wird auf diese Weise nicht die komplette Herzmuskelwand abgebildet und es fehlt somit ein potenziell pathologisch veränderter Muskelabschnitt. Vor allem bei lokal auftretenden Herzmuskelpathologien könnte die Vernachlässigung dieses Herzwandabschnittes eine Fehlerquelle darstellen.

5.1.5 Untersuchung der Bildprozessierung bei vergleichbaren Studien

Betrachtet man die im Methodenteil beschriebene Vorgehensweise der Bildgewinnung und -verarbeitung, lässt sich im Vergleich zu den bereits genannten Studien eine deutliche Variation im Studiendesign bezüglich Feldstärke, verwendeten Bearbeitungsprogrammen, Krankheiten und untersuchten Mappingparametern erkennen (siehe Tab. 16). Im Vergleich zu dieser Arbeit ließen sich einige Unterschiede herausstellen: Die oben aufgeführten Studien konzentrierten sich auf eine maximale Anzahl von 3 Krankheiten und testeten weniger Post-Processing-Parameter, sodass sie eine engere Fragestellung verfolgten. Breite Studienansätze verfolgten nur Arcari et al. sowie Augusto und Johner et al., die drei Krankheiten verglichen, sowie Baeßler et al., die in ihrer Studie nach dem effektivsten aus insgesamt sechs Trennparametern für Myokarditispatienten suchten (5,33,35). In dieser Promotionsarbeit hingegen wurde ein umfangreicher explorativer Ansatz verfolgt, der mit keiner der o.g. Studien vergleichbar ist.

Besonders die hypertensive Herzerkrankung (HHD) und Morbus Fabry wurden hinsichtlich T2-Mapping nur in einem geringem Ausmaß erforscht (33,35,112).

Die meisten Studien nutzten den globalen Mapping-Ansatz, bei dem ein Durchschnittswert aller segmentalen T2-Relaxationzeiten gebildet wurde (31,32,57,108,109). Die Vorteile waren hierbei, dass einzelne Artefakte oder ausfallende Segmente weniger ins Gewicht fielen und dass es technisch leichter möglich war, durch entsprechende Software die Erkennung aller epi- und endokardialen Grenzen automatisch bestimmen zu lassen. Der Nachteil dieser Methode lag darin, dass sie dem fokalen Charakter mancher Erkrankungen nicht gerecht wurde und somit segmental deutlich erhöhte Relaxationswerte bei sonstigen normalen Werten übersehen werden konnten. In dieser Dissertationsarbeit konnte aufgrund des Studienaufbaus für die erhobenen Daten weder bestätigt noch widerlegt werden, dass einzelne Artefakte weniger stark gewichtet werden oder dass fokale Läsionen übersehen wurden. Bei der Bearbeitung und beim Einzeichnen der Konturen der Herzwand erfolgte weder eine Spezifizierung der Läsionen, noch war es Ziel der Studie, fokale Erkrankungen von diffusen Erkrankungen zu trennen. Daher bedarf es weiterer Studien um diese Fragen weiter zu untersuchen.

Besonders interessant war, dass bisher nur Dabir et al., sowie Arcari et al. den Mapping-Ansatz von Puntman et al. aus der ConSept-Studie auf T2-Mapping angewandt haben (11,35,111). Augusto und Nordin et al. verfolgten einen angelehnten Ansatz, indem sie eine ROI in LGE-positive Bereiche der basalen inferolateralen Wand einzeichneten (112). Sofern keine LGE-positiven Bereiche vorlagen, wählten sie als ROI die gesamte basale inferolaterale Wand. Diese ROI verglichen sie mit einer ROI im LGE-negativen Bereichen im Septum bzw. mit dem gesamten Septum, falls es dort keine positiven Bereiche gab. Ziel der Studie war es zu zeigen, dass Fabry-Patienten erhöhte globale T2-Werte aufwiesen, welche mit Zerstörung von Herzmuskelzellen, Herzbelastung sowie EKG-Veränderungen einhergingen und dass diese Veränderungen chronisch waren und mit der Krankheitsprogression verbunden waren. Morbus Fabry als Erkrankung mit lokalem morphologischem Korrelat präsentiert sich meistens mit vermehrtem LGE in den basalen inferolateralen Bereichen, worauf auch der Mapping-Ansatz der Studie fußte (116).

Die Post-Processing-Methode von Baeßler et al. fand lediglich in ihren eigenen Studien Verwendung. In diesen wurden Patienten mit Myokarditis auf Inhomogenitäten

innerhalb des Herzmuskels untersucht, da die Untersucher davon ausgingen, dass diese Erkrankung sowohl diffus auftreten könne als auch fokal verstärkt, während andere Bereiche unauffällig erschienen. Sie stellten die Hypothese auf, dass segmentale Referenzwerte nötig seien, um dem teilweise fokalen Charakter der Myokarditis gerecht zu werden (5).

Auffällig war, dass in den Studien, auf die sich die Auswahl der Post-Processing-Parameter stützte, 1,5T-Tomographen genutzt wurden (5,11). Lediglich Kono et al. und Arcari et al. wendeten ein Magnetfeld mit 3T Feldstärke an, wobei Kono et al. nur die Gesunden mit 3T untersuchte und die DCM-Patienten in einem 1.5T Magnetfeld (35,108). Arcari et al. waren somit die einzigen, die HCM- und CKD-Patienten sowie Patienten mit arterieller Hypertonie und die Kontrollgruppe bei 3T per T2-Mapping untersuchten (35).

Der Unterschied zwischen diesen beiden Magnetfeldstärken liegt darin, dass bei 3T bessere Gewebekontraste bei höherer Signalintensität mit höherer räumlicher und zeitlicher Auflösung erreicht werden können (19,113). Ein Nachteil der höheren Feldstärke von 3T stellte die höhere Anfälligkeit für dielektrische Effekte (wodurch sich auf dem Bild sog. „stehende Wellen“ bilden) und andere Artefakte dar. Durch die Anwendung spezieller Pulssequenzen kann man diese Inhomogenitäten minimieren (37,114). Generell fanden sich bei 3T niedrigere T2-Relaxationswerte als bei 1,5T, wie Baeßler et al. verdeutlichten, wobei es auch deutlich davon abhängig war, welche Mapping-Sequenzen genutzt wurden (36).

Bezüglich des verwendeten MRT-Scanners fällt auf, dass die meisten T2 Mapping Untersuchungen mit einem Gerät der Firma Philips durchgeführt wurden. In lediglich 4 von 12 der oben aufgeführten Studien wurden die Aufnahmen mit einem Siemens-Gerät angefertigt. Eine deutliche Unterscheidung der Relaxationszeiten ließ sich für die jeweils durchgeführten Untersuchungen bei 1,5T nicht erkennen, jedoch zeigen sich bei den mittels 1,5T durchgeführten Datenerhebungen für alle untersuchten Gruppen höhere Relaxationszeiten als in der Studie von Arcari et al., die einen MR-Scanner der Firma Siemens bei 3T nutzten (35).

Tab. 16: Studiendesigns ähnlicher Studien

Studie	Feldstärke in Tesla	Krankheitsbilder	Mappingparameter	Verwendete MR-Scanner
Dissertationsarbeit	3	Myokarditis, DCM, HHD, Morbus Fabry	MeanT2, MeanM, MaxT2, MinT2, MeanS, madT2, madSD	Siemens Skyra®
Thavendiranathan et al. (42)	1,5	Tako-Tsubo-Kardiomyopathie	Segmentale Werte, Durchschnittswert der pathologischen Segmente und der visuell gesunden Segmente	Siemens Avanto®
Nishii et al. (31)	1,5	DCM	MeanT	Philips, Achieva®
Kono et al.* (108)	1.5/3	DCM	MeanM	Philips, Achieva®
Bohnen et al.* (109)	1,5	Myokarditis	MeanT	Philips Achieva®
Beaßler et al. (5)	1,5	Myokarditis	MeanT, MeanSD, MaxT2, MaxSD, MadT, MadSD	Philips Achieva®
Lurz et al.* (57)	1,5	Myokarditis	MeanT	Philips Intera CV®
Beaßler et al. (25)	1,5	Myokarditis	MeanT, MeanSD, MaxT2, MadSD	Philips Achieva®
Spieker et al. (32)	1,5	DCM	MeanT	Philips Achieva®
Wang und Zhao et al. (110)	1,5	PAH AS	ROI in Septum und lateraler Wand	Siemens Avanto®
Dabir et al. (111)	1,5	Myokarditis	MeanT, MeanM, MeanS, MeanH	Philips Ingenia®
Arcari et al. (35)	3	aHT, HCM, CKD	MeanS	Siemens Skyra®
Augusto et Nordin et al. (112)	1,5	Morbus Fabry, HOCM, chronischer Myokardinfarkt	MeanT, durchschnittlicher Wert in der ROI (in der BILW-Wand und im Septum, je nach verändertem Gewebe im LGE)	Siemens, Avanto®, Siemens Aera®
Augusto et Johner et al. (33)	1,5	Morbus Fabry	durchschnittlicher Wert in der ROI in der BILW-Wand	Siemens Avanto®, Siemens Aera®

Abkürzungen: HCM = Hypertrophe Kardiomyopathie, HOCM = Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, CKD = chronic kidney disease (chronische Niereninsuffizienz), PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, AS = Aortenklappenstenose, MaxSD = Von allen 16 Segmenten jenes, welches die höchste Standardabweichung aufweist, MeanSD = durchschnittliche Standardabweichung aller 16 Segmente, MeanH = Durchschnittswert aller nach LGE (Late Gadolinium Enhancement) unveränderten Segmente, BILW = basale inferolaterale Wand, nb= nicht bekannt.
* keine Kontrollgruppe

5.1.6 Post-Processing

Im Post-Processing-Ansatz von Puntmann et al. wird postuliert, dass die Bereiche des Septums weniger häufig von Artefakten betroffen sind als die äußere Wand des Myokards (11). Nach dem AHA-Modell entsprechen die septalen Anteile den Segmenten 2, 3, 8, 9 und 14. In dieser Dissertationsarbeit wurden für den Mapping-Parameter MeanS die Subsegmente 18 -21 jedes Kursachsenschnittes ausgewählt, um den septalen Anteil des Myokards abzubilden. Konform mit den Beobachtungen von Puntmann et al. zeigte sich auch hier, dass die Subsegmente 18-21 nur selten von Artefakten verzerrt wurden und ebenfalls am häufigsten nutzbar waren (11).

Die Subsegmente 22 und 23 wiesen jedoch ebenfalls niedrige Korrektur- und Anpassungsraten auf, sodass der Einschluss dieser Subsegmente ebenfalls erfolgen könnte. Durch die Nutzung eines größeren Bereichs des Septums würde die Annäherung an den wahren Wert präzisiert werden.

Der globale Mapping-Ansatz wurde dadurch, dass der Durchschnitt aus allen segmentalen Werten gebildet wurde, zu einem robusten Wert, der Verzerrungen durch Artefakte ausgleichen konnte. Gleichzeitig wurde er dem fokalen Charakter vieler Krankheiten nicht gerecht, da segmentale Schwankungen der Relaxationswerte übersehen werden konnten. Insofern stellte der globale Mapping-Ansatz eine gute Processing-Analyse für diffuse Krankheiten dar, die sich auf die gesamte Herzwand ausbreiteten, bleibt jedoch im Rahmen der Diagnostik fokaler Krankheiten zurück (11).

Baeßler et al. konnten in ihrer Studie mit dem Inhomogenitätsansatz eine Methode aufzeigen, mit der fokale Krankheiten gut erfasst werden können: Durch die Nutzung der mittleren absoluten Abweichung konnte die Divergenz der segmentalen T2-Relaxationszeiten erfasst werden und durch den Vergleich mit den restlichen Parametern verdeutlichten sie den absoluten Unterschied zwischen dem Durchschnitt der Werte und den fokalen veränderten Relaxationszeiten der von Myokarditis betroffenen Segmente (5).

Bei Betrachtung der Ergebnisse dieser Dissertationsarbeit können diese Annahmen nicht bestätigt werden. Bei den eher diffus auftretenden Krankheiten (Morbus Fabry, HHD, DCM) zeigte sich, dass der globale Post-Processing-Ansatz entgegen der genannten Hypothesen keine signifikant besseren Ergebnisse zeigte. Lediglich bei den Patienten mit DCM konnten die globalen sowie der septale Parameter signifikante und

geringfügig bessere AUC zeigen als die Inhomogenitätsparameter. Eine generelle Tendenz ließ sich insofern nicht erkennen. Die Parameter des Inhomogenitätsansatzes zeigten zwar bei den Patienten mit Myokarditiden signifikante Werte, ermöglichten jedoch bei allenfalls mittelhoher Testgüte keine sichere Trennung der Patienten von den gesunden Testpersonen.

5.1.7 Untersuchung der Praktikabilität der Methoden für die Klinik

Das T2-Mapping bietet als diagnostische Methode zur Bildgebung verschiedene Vor- und Nachteile: Als Verfahren, das auf der Basis von Magnetresonanztomographie funktioniert, stellt es eine Untersuchungsmöglichkeit dar, die nichtinvasiv, kostengünstig in der Durchführung und mit wenigen Unannehmlichkeiten für den Patienten verbunden ist. Beispielsweise werden bei der Aufnahme eines MRT-Bildes – anders als z.B. bei der Computertomographie – keine ionisierenden elektromagnetischen Wellen verwendet und manche Strukturen können deutlich genauer dargestellt werden.

Generell ist die Anschaffung eines MRT-Gerätes mit hohen Kosten verbunden, jedoch gibt es viele Indikationen, die die Anfertigung von MRT-Aufnahmen rechtfertigen. Außerdem können MRT-Geräte auch regional genutzt werden, sodass Patienten zur konsiliarischen Untersuchung in ein größeres Krankenhaus mit MRT-Möglichkeit gebracht werden können.

Die Durchführung einer MRT-Aufnahme ist im Allgemeinen eine längere Prozedur von durchschnittlich 20-40 Minuten, die für viele Patienten belastend, für manche unzumutbar ist: Das Liegen in einer engen Röhre kombiniert mit den lauten Geräuschen durch die Magnetspulen stellt für viele Menschen einen beängstigenden oder beklemmenden Zustand dar. Die Anzahl der MRT-Aufnahmen bestimmt die Dauer der Untersuchung. Eine T2-Mapping-Aufnahme mit 3 Kurzachsenschnitten dauert ca. 1,5 Minuten, weshalb die meisten Patienten, bei denen bereits Routineaufnahmen durchgeführt worden sind, vermutlich auch diese geringe Mehrbelastung tolerieren können. Für Patienten, die diese Zeitspanne aufgrund somatischer oder psychischer Faktoren nicht aushalten können, müssen die MRT-Aufnahmen dann je nach Indikation individuell angepasst werden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 T2 - Mapping der Kontrollgruppe

In dieser Dissertationsarbeit dienten 59 herzgesunde Personen als Kontrollgruppe. Durch MR-Volumetrie konnte eine normale Herzfunktion festgestellt und anamnestisch die Beschwerdefreiheit festgestellt werden. Die durchschnittliche globale T2-Relaxationszeit lag bei 37,95 ms. Diese Werte liegen zum Teil deutlich unter den Werten, welche in den oben bereits genannten Studien erzielt wurden. Arcari et al. waren von den oben genannten Untersuchern die einzigen, die ebenfalls einen MRT-Scanner Skyra® der Firma Siemens benutzten und Aufnahmen mit 3T durchführten. Im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit wurden etwas kürzere durchschnittliche globale T2-Zeit (35,8 ms) verzeichnet (35). Soweit beurteilbar ähnelten sich die beiden Kontrollgruppen in Alter, Geschlechtsverteilung, BMI, LVEF und LVMassl. Im Unterschied zur Kontrollgruppe dieser Studie untersuchten Arcari et al. eine mehr als doppelt so große Gruppe mit 133 Teilnehmern (35). Im Gegensatz zu den o.g. Studien zeigte sich die Kontrollgruppe dieser Dissertationsstudie ebenfalls groß, sodass die Gruppengröße die Abweichung der T2-Relaxationszeiten wahrscheinlich nicht begründet. Weiterhin nutzten Arcari et al. eine FLASH-Sequenz, während in dieser Studie eine SSFP-Sequenz genutzt wurde (35). Möglicherweise liegt der Grund für die Differenz von über 2 ms darin, dass mit FLASH-Sequenzen niedrigere T2-Relaxationszeiten gemessen werden als mit SSFP-Sequenzen.

Thavendiranathan et al. und Wang et al. verwendeten ebenfalls einen Scanner der Firma Siemens, jedoch das Modell „Avanto®“ und eine Feldstärke von 1,5T (42,110). Während Wang et al. lediglich 5 Personen in die Kontrollgruppe aufnahmen, testeten Thavendiranathan et al. 30 Personen (42,110). Die von Augusto et al. und Johner et al. und Augusto et al. und Nordin et al. untersuchten Kontrollgruppen hatten ähnliche Größen wie in der vorliegenden Dissertationsstudie und die Untersucher verwendeten ebenfalls Scanner der Firma Siemens bei 1,5T, benutzten allerdings zwei verschiedene Modelle (Avanto® und Aera®) (33,112). In allen vier Studien wurden SSFP-Sequenzen genutzt und deutlich höhere T2-Relaxationszeiten festgestellt – zwischen 44,6 ms und 54,5 ms – als in der vorliegenden Dissertationsarbeit. Möglicherweise liegt der Grund für die höheren T2-Relaxationszeiten darin, dass 1,5T - Feldstärken höhere Relaxationswerte erzeugen. Die niedrigste T2-Zeit erreichte von den vier genannten Studien

jene von Wang et al. Sie untersuchten ein Kollektiv, dessen Durchschnittsalter bei 37 Jahren lag, inkludierten allerdings in ihre Kontrollgruppe lediglich 5 Teilnehmer, sodass das Ergebnis der T2-Relaxationszeitmessung nicht signifikant war.

Die meisten der oben beschriebenen Studien verwendeten Feldstärken von 1,5T und nutzten die Scanner „Achieva®“ oder „Ingenia®“ der Firma Philips. Baeßler et al. sowie Dabir et al. verwendeten GraSE-Sequenzen und erhielten Durchschnittswerte von 58 ms und 51 ms (5,25,111). Nishii et al. nutzten eine multi-TE fast-spin-echo (FSE) Sequenz und maßen T2-Zeiten von durchschnittlich 51 ms (31). Insgesamt zeigte sich in den Studien mit 1,5T und Scannern der Firma Philips die höchsten T2-Relaxationszeiten.

Betrachtet man diese Ergebnisse lässt sich bestätigen, dass höhere Feldstärken von 3T mit kürzeren T2-Zeiten einhergehen. Zudem kommen verschiedene Sequenzen bei dieser Art von Untersuchung ebenfalls zu unterschiedlichen Ergebnissen.

5.2.2 T2 - Mapping kardial erkrankter Patienten

Eine kardiale Erkrankung, welche durch Leistungsminderung oder Dyspnoe symptomatisch wird, geht in vielen Fällen mit einer systolischen oder diastolischen Herzinsuffizienz und letztlich auf histologischer Ebene mit einer Myokardfibrose einher. Im klinischen Alltag wird in der Regel u.a. die LVEF zunächst per Echokardiographie bestimmt und regionale Wandbewegungsstörungen werden subjektiv bewertet. In den wenigen Fällen, in denen die Echokardiographie keinen ausreichend genauen Befund liefert, wird je nach Indikation empfohlen, eine Magnetresonanztuntersuchung anzufertigen. Eine Bestimmung der generellen Herzfunktion ist in vielen Fällen notwendig um die aktuelle Ejektionsfraktion zu bestimmen, eine Reduktion dieser nachzuweisen, Hinweise auf eine diastolische Störung zu sammeln oder in der Bildgebung die Art der Störung darzustellen (diffuse vs. regionale Wandbewegungsstörung). Ist die Ejektionsfraktion deutlich reduziert (<35%), wird oftmals die Indikation zur Reevaluation der LVEF gestellt, da sich gegebenenfalls die Implantation eines ICD (*Implantable Cardioverter Defibrillator*, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator) empfiehlt.

Zur weitergehenden Untersuchung kardialer Erkrankungen, welche sich in einer eingeschränkten LVEF äußern wird aktuell unter anderem die *Feature Tracking*-Technik,

auch Strain genannt, genutzt. Hierbei unterscheidet man den longitudinalen, den radialen und den circumferentialen Strain. Es handelt sich um eine Methode, bei der die drei Hauptbewegungsrichtungen (longitudinal, radial und circumferential) des Herzmuskels während des Pumpvorgangs detektiert und quantifiziert werden. Je nach Pathologie (diffus oder regional) zeigt sich ein unterschiedliches Deformationsmuster. So kann der komplexe Pumpvorgang des Herzens abgebildet werden und regionale wie globale pathologische Muster können detektiert werden (117). In einer Studie von Jin et al. wurden verschiedene Patienten mit ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathie rekrutiert und es wurden MR-Aufnahmen angefertigt. Es zeigte sich, dass eine Verminderung des longitudinalen und ebenso des circumferentialen und radialen Strain mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Hospitalisierung aufgrund kardialer Insuffizienz und mit einem kardiovaskulär bedingten Tod einherging. Zudem wies vor allem der longitudinale Strain eine hohe Reproduzierbarkeit auf (118). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Fröjdh et al., Park et al. und Romano et al., welche ebenfalls eine Assoziation zwischen reduziertem longitudinalem Strain und Ereignissen wie Mortalität bei Patienten mit kardialen Erkrankungen bzw. Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz beschrieben (119–121).

Ein weiterer Parameter, welcher mit einer reduzierten Herzfunktion assoziiert ist, ist die T1-Relaxationszeit. Hierzu führten Marques et al. eine Studie mit 134 Patienten mit Herzinsuffizienz unterschiedlicher Ätiologien und Ausprägungsgrade durch und unterteilten die Gruppe in Patienten mit ischämischer und nicht-ischämischer Herzinsuffizienz (NYHA I-II) und verglichen die T1-Werte mit denen einer Kontrollgruppe mit gleichen Untersuchungsbedingungen. Sie wiesen hierbei einen direkten Zusammenhang zwischen höheren nativen T1-Werten und einer niedrigeren Ejektionsfraktion sowie größeren LV-Durchmessern und -Volumina, unabhängig von der Ätiologie der HF nach. Zudem zeigten sich ebenfalls – wenn auch in geringerem Ausmaß – erhöhte T1-Werte bei Patienten mit HFpEF (122). Durch die Bestimmung von T1-Werten vor und nach Kontrastmittelgabe können diese in Verbindung mit dem Hämatokrit zur Quantifizierung des extrazellulären Volumens (ECV) verwendet werden, das eine Schätzung des extrazellulären Raums des Myokards (d.h. der Gefäße und des Interstitiums) darstellt (123). Eine positive Korrelation zwischen der Erhöhung des ECV und dem Ausmaß der Herzinsuffizienz konnte ebenfalls in mehreren Studien nachgewiesen werden (124–126). Die T1-Relaxationszeit sowie die ECV sind erprobte Methoden, um auf

Herzerkrankungen, welche mit einer reduzierten Herzleistung einhergehen, hinzuweisen.

Zusätzlich zur spezifischen Untersuchung der verschiedenen Krankheitsbilder wurden in dieser Dissertationsarbeit die T2-Zeiten der gesunden Probanden mit denen aller kardial erkrankten Patienten verglichen. In der Gruppe der kardial erkrankten Probanden befanden sich alle Patienten der Diagnosegruppen DCM, Myokarditis, HHD und Morbus Fabry. Letztendlich war keiner der untersuchten Parameter eine gute Option, um gesunde Probanden von erkrankten Patienten zu trennen und das T2-Mapping scheint in diesen Belangen anderen quantitativen Parametern des T1-Mapping, des ECV oder des Strain unterlegen zu sein. T2-Mapping stellt eine Möglichkeit dar, verschiedene Erkrankungen wie z.B. Myokarditiden, Ödeme nach akutem Herzinfarkt oder in Fällen von nicht-ischämischen Kardiomyopathien nachzuweisen (127). Eine generelle Anwendungsempfehlung bei Patienten mit unspezifischen Herzerkrankungen für das T2-Mapping gibt es allerdings nicht.

5.2.3 T2 - Mapping der Patienten mit Myokarditis

Die Myokarditis stellt eine Krankheit mit heterogener Ausprägung dar: Es gibt sowohl akute Verläufe mit massiver körperlicher Symptomatik als auch chronische Verläufe mit schleichendem Einsetzen von Luftnot, Brustenge und begleitenden Komplikationen wie zum Beispiel Arrhythmien oder Ischämien. Als häufigste Ursache für eine Entzündung des Myokards finden sich Infektionen (beispielsweise Coxsackie B oder β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A), gefolgt von nicht infektiösen Ursachen wie Vaskulitiden oder toxischen Belastungen durch Chemotherapeutika o.Ä. Im akuten Stadium der Erkrankung kann man als pathophysiologisches Korrelat der Entzündung eine Wasseransammlung im Myokard nachweisen. Ein solches Ödem stellt sich je nach Verteilung in verschiedenen Ausprägungen dar: Bei manchen Patienten zeigt es sich fokal begrenzt, während bei anderen nahezu der gesamte Herzmuskel ödematös verändert ist.

In den letzten Jahren stellte sich die CMR und insbesondere das kardiale T2-Mapping für die Diagnostik von Myokarditiden äußerst nützlich heraus, da es für Wasseransammlungen eine besonders hohe Sensitivität aufweist. Aus diesem Grund wurde es

2018 als zentraler Bestandteil in die Lake Louise Kriterien aufgenommen: Der Nachweis eines myokardialen Ödems durch T2-Mapping oder T2-gewichtete Bilder stellt eins von zwei Hauptkriterien dar. Seitdem können typische, vor allem aber auch atypische Formen zuverlässiger nachgewiesen werden (128).

Durch Zusammenschau dreier Metaanalysen von Blisset et al., Pan et al. und Snel et al. zeigte sich, dass von 22 Studien, welche ein ähnliches Studiendesign wie diese Dissertationsarbeit hatten, in 15 Studien ein 1,5T-Scanner der Firma Philips, in 4 Studien ein 3T-Scanner der Firma Philips und in lediglich 3 Studien ein 3T-Scanner der Firma Siemens verwendet wurde (129–131). Die Vergleichbarkeit dieser Studien ist nur bedingt möglich: Sowohl die verwendete Feldstärke als auch die genutzte Sequenz beeinflussen die T2-Relaxationszeit. Um zu testen, ob verschiedene Sequenzen unterschiedliche Relaxationszeiten hervorbringen, prüften Baeßler et al. im Jahr 2016 30 Probanden per 1,5T-Scanner „Achieva®“ der Firma Philips. Sie fertigten Aufnahmen mit multi-echo-spin-echo- (MESE)-Sequenzen, T2-prepared balanced steady-state free precession- (T2prep SSFP-) und gradient-spin-echo- (GraSE-) Sequenzen an. Das Ergebnis ihrer Messungen war, dass GraSE-Messungen mit einer ungefähr 5 ms längeren T2-Relaxationszeit deutlich höhere Werte erzielten als MESE- oder T2-prep SSFP-Messungen (105). Bezüglich der verwendeten Feldstärke verglichen Granitz et al. 2016 myokardiale T2-Mapping-Aufnahmen bei gesunden Probanden bei 1,5T und bei 3T mit dem Ergebnis, dass eine Messung bei 1,5T ca. 4 ms höhere Werte erzielte, als mit 3T (106). Zu einem ähnlichen Schluss kamen auch Baeßler et al., sodass sich schlussfolgern lässt, dass sich Mappingaufnahmen verschiedener Feldstärken nur schwer bis gar nicht vergleichen lassen (36). Diese Resultate müssen bei der Diskussion der Ergebnisse dieser Dissertationsarbeit berücksichtigt werden und erschweren einen Vergleich verschiedener Studien erheblich.

Betrachtet man Studien, bei denen ein 3T-Scanner der Firma Siemens verwendet wurde, zeigt sich, dass in zwei der drei Studien ein Siemens „Verio®“-Scanner genutzt wurde. Die Untersucher erhielten darin höhere Zeiten als die, die in dieser Dissertationsarbeit ermittelt wurden (Stirrat et al.: 48,9 ms, Li et al.: 47 ms) (132,133). Stirrat et al. fanden in ihrer Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede globaler T2-Relaxationszeiten zwischen Gesunden und unselektierten Myokarditispatienten, während Li et al. ein Patientenkollektiv, das fulminante Myokarditiden aufwies, untersuchten

(132,133). Die Kriterien hierfür waren: 1) rasches Einsetzen eines akuten Herzversagens innerhalb von 2 Tagen, 2) hämodynamische Komplikationen, die eine Vasopressingabe induzierten und 3) früher Bedarf der mechanischen Zirkulationsunterstützung.

Die Studie von Li et al. ist die einzige, die in den Messbereich kommt, welcher in dieser Dissertationsarbeit erreicht wurde (133). Im Follow-up nach drei Monaten zeigte sich bei ihnen eine globale T2-Relaxationszeit von 39 ms, in der Kontrollgruppe ließ sich eine Zeit von 37 ms messen. Lediglich Gang et al. dokumentierten mit dem 3T-Scanner verlängerte T2-Relaxationszeiten und zudem signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und an akuter Myokarditis erkrankten Patienten (55,2 ms vs. 65,5 ms, $p < 0,05$) und erreichte eine gute Sensitivität (80%) und Spezifität (93%) (134).

Eine Studie von Wang et al., welche die T2-Relaxationszeit bei Kindern mit Myokarditis mithilfe eines „Skyra®“ 3T-Gerätes der Firma Siemens erfasste, reihte sich in Bezug auf die Höhe der Relaxationszeiten ebenfalls bei Li et al. und Stirrat et al. ein: Kinder, welche im Mittel 9 Jahre alt waren und Zeichen einer akuten Myokarditis aufwiesen, zeigten T2-Relaxationszeiten von 37,4 ms, während sich die Kontrollgruppe mit einer Zeit von 37,2 ms präsentierte (132,133,135). Somit kamen auch Wang et al. mit ihrem Studienaufbau nicht zu einem aussagekräftigen Ergebnis für das T2-Mapping (135). Da die Datenlage zur radiologischen Erfassung von Myokarditiden bei Kindern dünn ist und da in dieser Dissertationsarbeit der Altersdurchschnitt für Myokarditispatienten bei 36,2 Jahren liegt, kann hier nur ein begrenzter Vergleich stattfinden.

Bei der Recherche nach Studien mit ähnlichem Aufbau oder Forschungsziel wurde keine Studie gefunde, in welcher eine 3T-Scanner der Firma Philips verwendet wurde. Ein entsprechender Vergleich der beiden Hersteller konnte daher an dieser Stelle nicht durchgeführt werden.

Betrachtet man die Studien, bei denen eine Feldstärke von 1,5 T und ein Scanner der Firma Siemens genutzt wurde, zeigt sich, dass hier durchschnittlich längere Relaxationszeiten erreicht wurden: Insgesamt wiesen die 4 Studien Kollektive mit ähnlichen LVEF wie das Kollektiv dieser Dissertationsstudie auf (53-60%). Bei 2 von 4 Studien wurden LGE-positive Bereiche mit LGE-negativen Bereichen verglichen. Die ermittelten Relaxationszeiten sind daher nicht direkt vergleichbar. Bei Thavendiranathan et al.

wurde für LGE-positive Bereiche eine mittlere Relaxationszeit von 65,2 ms (LGE-negatives Myokard: 53,5 ms), bei Mayr et al. eine durchschnittliche Zeit von 65,3 ms (LGE negatives Myokard: 60 ms) ermittelt (42,136). Die gemessenen Differenzen zwischen LGE-negativem und LGE-positivem Myokard unterscheiden sich erheblich. In beiden Studien konnten jedoch deutlich längere Relaxationszeiten als in der vorliegenden Studie gemessen werden. Die beiden Studien, die einen globalen Mappingansatz verfolgten, wiesen kürzere Zeiten auf (Huber et al.: 53 ms, Knobelsdorff-Brenkenhoff et al.: 55 ms) (137,138). Da die Myokarditis eine dynamische Erkrankung mit verschiedenen Stadien und Ausprägungen darstellt, ist die Untersuchung von LGE-negativen und -positiven Segmenten legitim, geht jedoch mit einem deutlich höheren diagnostischen Aufwand sowie der Nutzung von Kontrastmittel einher. Zudem beeinflussen regionale Artefakte die Untersuchungsergebnisse hier stärker als beispielsweise beim globalen Post-Processingverfahren.

Bei der Suche nach Studien, welche 1,5T-Scanner der Firma Philips genutzt hatten, konnten 15 Studien in die Analyse eingeschlossen werden. Es zeigte sich, dass in diesen Studien deutlich längere Relaxationszeiten gemessen wurden als in dieser Dissertationsarbeit und den bereits untersuchten: von 55,7 ms bei Gatti et al. bis zu 68,1 ms bei Spieker et al. (139,140). Diese Tatsache lässt sich dadurch begründen, dass sich bei 1,5T unter gleichen Bedingungen stets längere T2-Werte messen lassen als bei 3T (36,106).

Darüber hinaus konnte eine weitere Auffälligkeit beobachtet werden: Die Studien, welche die längsten Relaxationswerte aufwiesen, hatten größtenteils auch die Patienten mit stark eingeschränkter LVEF untersucht. Von den 14 analysierten Studien berechneten Spieker et al., Bohnen et al. und Baeßler et al. die längsten globalen T2-Relaxationszeiten (109,139,141,142). In diesen Studien wurden zudem die Patienten mit der am deutlichsten eingeschränkten LVEF untersucht (Spieker et al.: T2: 68.1 ms, LVEF: 42%, Bohnen et al.: T2: 65 ms, LVEF: 31%, Baeßler et al.: T2: 64,3 ms, LVEF: 32%) (109,139,141). Lediglich in einer zweiten Studie von Baeßler et al. finden sich lange T2-Werte bei normwertiger LVEF (T2: 64ms, 58%) (142). Lediglich bei Radunski et al. zeigen sich trotz eingeschränkter LVEF (42%) nur mittelgradig verlängerte T2-Werte von 61 ms (143). Kongruent dazu bestanden tendenziell bei Patienten mit normaler

LVEF auch kürzere T2-Werte (Dabir et al.: T2: 58 ms, LVEF: 55,3%, Gatti et al.: 55,7 ms, LVEF: 60%)(111,140).

Diese Feststellungen sind kompatibel mit den Ergebnissen dieser Arbeit: Auch hier fanden sich im Mittel deutlich kürzere T2-Zeiten (39,22 ms) bei einer gering eingeschränkten mittleren LVEF (50,2%). Da eine verringerte LVEF mit einer verminderten Funktion der Kardiomyozyten einhergeht, könnten sich aufgrund der entzündlichen Schädigung der Herzzellen auch vermehrt ödematöse Wassereinlagerungen an den entsprechenden Muskelbereichen finden. Dementsprechend wären bei einer reduzierten LVEF auch längere T2-Relaxationszeiten messbar. Letztendlich ist die Ursache für dieses Phänomen nicht abschließend erforscht und bedarf weiterer Untersuchungen.

Somit bestätigten die Untersuchungen die Vermutung, dass Feldstärke und Mapping-Sequenz die Relaxationszeiten stark beeinflussen. Da die beste Trennung von Gesunden und Kranken in den Studien mit einer Feldstärke von 1,5T und Scannern sowie Sequenzen der Firma Philips gelungen ist, liegt die Vermutung nah, dass diese Aufnahmetechnik die effektivste Trennung ermöglicht.

Bezüglich des verwendeten Mapping-Ansatzes verwendeten nur Dabir et al. den septalen Ansatz (111). Mit einer Patientenzahl von 50 hatten sie im Vergleich zu den anderen untersuchten Studien ein relativ großes Patientenkollektiv. Bei einer LVEF von 55,3 % ermittelten sie mit einer Relaxationszeit von 58,2 ms im Septum einen kürzeren Wert als in den restlichen Studien ermittelt wurde. Mit einem signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe (51,2 ms, $p < 0,001$) bietet dieser Ansatz hier durchaus Potential zur Unterscheidung von gesundem und krankem Gewebe. Die diagnostische Genauigkeit dieses Mappingparameters ist jedoch diskordant zu den Ergebnissen dieser Disserationsarbeit (siehe „4.3.3 Myokarditis“). Aufgrund der unterschiedlichen Versuchsbedingungen (Feldstärke, Scanner-Varianten, unterschiedliches Kollektiv, u.a.) fällt ein direkter Vergleich schwer.

Der Inhomogenitätsansatz wurde lediglich von Baeßler et al. angewandt und in einer späteren Re-Evaluation nochmals an einer größeren und weniger vorselektierten Kohorte untersucht (5,142). Ihre Studie ergab, dass für die Vielgestaltigkeit der Myokarditis (fokale vs. diffuse Ausbreitung, manche Segmente nur zum Teil betroffen) die

Bestimmung des Segments mit der höchsten Relaxationszeit und der mittleren absoluten Abweichung der Standardabweichung signifikante Unterschiede in Bezug auf die diagnostische Genauigkeit erzeugen konnten. Ersteres zeigte in dieser Arbeit keine statistisch relevanten Ergebnisse und bei niedriger Testgüte konnten die Ergebnisse von Baeßler et al. nicht reproduziert werden (5,142). Bei der mittleren absoluten Abweichung der Standardabweichung ergab sich sogar ein inverser Effekt: Die Patienten mit Myokarditiden zeigten niedrigere Werte als die gesunden Probanden der Kontrollgruppe. Da sich die Kollektive stark ähneln, liegt der Unterschied wahrscheinlich in der Bildakquisition. Baeßler et al. nutzten in ihrer Studie 1,5T-Scanner der Firma Philips sowie eine GraSE-Sequenz. Wie oben bereits beschrieben, könnte dies ein Grund für die unterschiedliche Qualität der Messparameter sein.

In 14 von 22 Studien wurde der globale Mappingansatz verwendet und die Untersucher erzielten heterogene Ergebnisse, von denen die meisten signifikante Unterschiede aufzeigten und die eine effektive Trennung zwischen der Erkranktengruppe und der Kontrollgruppe ermöglichten. Auch in der vorliegenden Studie zeigte die Bestimmung des Mittelwerts aller Segmente u.a. die relevantesten Ergebnisse und zeigte eine höhere diagnostische Trennschärfe im Vergleich mit den übrigen Parametern, wenn auch in Bezug auf die anderen Studien allenfalls mittelmäßig.

Bei Zusammenschau der bereits diskutierten Einzelheiten fällt auf, dass von allen 14 Studien die Studien, welche die niedrigsten T2-Relaxationswerte erzielten, einen 3T „Skyra®“- Scanner der Firma Siemens nutzten, ähnlich wie in dieser Dissertationsstudie. Aufgrund der Analyse dieser Arbeit kann vermutet werden, dass die mangelnde Reproduzierbarkeit der T2-Relaxationszeiten hauptsächlich in der unterschiedlichen Aufnahmemethode begründet ist und der Einfluss der Post-Processingmethode vergleichsweise als gering einzuschätzen ist.

Betrachtet man die Datenlage, scheint es außerdem so, als würden foudroyant verlaufende Myokarditiden mit einer längeren T2-Relaxationszeit einhergehen. Unser Kollektiv war mit einer LVEF von 50,2% nur wenig eingeschränkt. Zudem war keiner unserer Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung intensivpflichtig. Mit großer Wahrscheinlichkeit befand sich die Mehrzahl unserer Patienten in einem relativ guten Allgemeinzustand, in welchem keine deutliche Abgrenzung des erkrankten Gewebes von dem gesunden Gewebe der Kontrollgruppe zu treffen war.

In Bezug auf die Mappingansätze lässt sich bei einer nur kleinen Datenmenge kein fundierter Vergleich anstellen. Die Studien, die den septalen Ansatz bzw. den Inhomogenitätsansatz untersuchten, gelangten durchaus zu vielversprechenden Ergebnissen. In dieser Dissertationsarbeit konnten diese Ergebnisse nicht reproduzieren werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das T2-Mapping gut geeignet ist, um Myokarditiden MR-tomographisch nachzuweisen, jedoch ist die Reproduzierbarkeit stark davon abhängig, welche Aufnahmetechniken verwendet werden. Offenbar können mit 1,5T-Geräten der Firma Philips und durch Verwendung einer GraSE-Sequenz gute bis sehr gute Ergebnisse erzielt werden, während dies mit 3T-Scannern der Firma Siemens mit SSFP- bzw. FLASH-, oder TrueFISP-Sequenzen erschwert ist. Ein Vergleich der Post-Processing-Ansätze ist daher in unserer Studie nur begrenzt möglich gewesen, während in anderen Studien, unabhängig von den Post-Processing-Methoden, gute Resultate erzielt werden konnten.

5.2.4 T2 - Mapping der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie

Eine dilatative Kardiomyopathie kann aufgrund verschiedener Ursachen entstehen. Virusinfektionen des Myokards, Autoimmunerkrankungen, chemische Noxen und Klappenvitien stellen nur einige der vielfältigen Auslöser dar. Es kommt zu einem Missverhältnis zwischen den Druckbedingungen in den Ventrikeln und der Kontraktilität des Herzmuskels, was eine reduzierte LVEF und Dilatation des linken Ventrikels zur Folge hat. Die Belastung des Herzmuskels geht mit Rekrutierung und Aktivierung von Immunzellen einher und kann zu Gewebeschädigung und strukturellen Veränderungen in Form von diffusen Gewebefibrosierungen führen (144). Begleitend findet sich ein unspezifischer Inflammationsprozess, der in Studien durch eine Veränderung des Wassergehaltes des Herzmuskels im Sinne eines Ödems bei DCM-Patienten nachgewiesen werden konnte (31,34). Anders als bei Patienten mit akuter Myokarditis verteilt sich die Belastung gleichmäßig über den gesamten Ventrikel: Es liegt also eine diffuse Beteiligung des Myokards vor. Besonders für diese Art von Erkrankungen könnte das Mapping besonders hilfreich sein: Da durch die gleichmäßige pathologische Veränderung des Herzmuskels ein intramyokardialer Unterschied durch die konventionelle

MRT-Bildgebung (z.B. T2 STIR oder LGE) schwer zu erkennen ist, könnte eine Änderung der absoluten Relaxationszeiten die Erkennung dieser diffusen Herzerkrankung deutlich erleichtert (31,32,34).

Insgesamt konnten 3 ähnliche Studien gefunden werden, in welchen DCM-Patienten per T2-Mapping untersucht wurden und einen Unterschied zu gesunden Probanden aufgezeigt werden konnte. In keiner dieser Studien wurde eine Untersuchung bei 3T durchgeführt, sodass ein direkter Vergleich hinsichtlich der Auswirkungen der Aufnahmetechnik auf die Relaxationszeit nicht möglich ist. Es fand sich eine Studie von Mordi et al., welche bei 1,5T DCM-Patienten und Gesunde mit einem Scanner der Reihe „Avanto®“ der Firma Siemens mittels einer identischen T2-Mapping-Sequenz untersuchte (34). Sie verglichen DCM-Patienten mit einer Kontrollgruppe und mit gesunden Probanden, die eine physiologische Adaptation des Herzmuskels auf sportliche Tätigkeit aufwiesen. Hierzu nutzten sie einen abgewandelten septalen Post-Processing-Ansatz. Es zeigte sich, dass die DCM-Patienten sowohl gegenüber der Kontrollgruppe als auch gegenüber der Gruppe der trainierten Probanden signifikant verlängerte T2-Relaxationszeiten aufwiesen. Die DCM-Patienten lagen mit ihrer durchschnittlichen T2-Relaxationszeit über dem mittleren T2-Wert der Kontrollgruppe (DCM-Patienten: 55,9 ms; Kontrollpersonen: 52,9 ms) (34). Die Relaxationszeiten in dieser Dissertationsarbeit lagen für den Parameter des septalen Ansatzes im Mittel bei 39,3 ms bei den DCM-Patienten und bei 37,7 ms in der Kontrollgruppe und folglich in einem allgemein verkürzten Bereich. Abgesehen davon beträgt die Differenz zwischen unseren Versuchspersonen 1,6 ms während Mordi et al. zu einer Differenz von 3 ms kamen (34). Einerseits könnte dies daran liegen, dass eine größere Differenz zwischen Gesunden und Kranken bei insgesamt längeren Relaxationszeiten inhärent ist. Andererseits können die Unterschiede durch technische und patientenspezifische Faktoren erklärt werden: Wie oben bereits analysiert, lässt sich auch hier erkennen, dass die Aufnahmetechnik von 1,5T längere Relaxationszeiten erzielt als die Bildakquisition mit 3T. Diese Erkenntnis steht im Einklang mit den Feststellungen, welche in dieser Studie bei der Analyse der Ergebnisse bei Myokarditiden gewonnen wurden. Bereits in anderen Studien ließ sich nachweisen, dass T2-Zeiten bei 1,5T länger sind als bei 3T (36,106).

Das Patientenkollektiv, das Mordi et al. untersuchten, zeigte eine wesentlich besserer mittlere Herzfunktion als unser Kollektiv. Ihre Patienten zeigten eine LVEF von 48% und eine LVEDVI von 101,2 ml/m² und wichen damit jeweils erheblich von unseren Patienten ab (LVEF: 24%; LVEDV: 142,1 ml/m²) (34). Möglichweise ist dieser Unterschied aber auch in unterschiedlichen Krankheitsstadien begründet: Während zu Beginn der DCM durch verstärkten myozytären Zellschaden vermehrt sowohl Immunzellen als auch profibrotische Zellen aktiviert werden und in das Myokard einwandern, wäre die logische Schlussfolgerung, dass zu diesem Zeitpunkt auch ein erhöhter Flüssigkeitsgehalt vorzufinden wäre. Ist hingegen ein annähernd stabiler Krankheitszustand erreicht, müsste die Einwanderung von Zellen wieder reduziert sein und somit auch wieder ein reduzierter Wassergehalt vorliegen. Dass unsere Patienten eine geringere Differenz der Relaxationszeiten aufweisen, könnte darin begründet sein, dass sie sich in einem fortgeschrittenen Stadium befinden, in welchem der myokardiale Wassergehalt bereits verringert ist.

Nishii et al. und Spieker et al. nutzten bei der Untersuchung ihrer DCM-Patienten 1,5T „Achieva®“-Geräte der Firma Philips sowie andere Sequenzen als die, welche in dieser Dissertationsarbeit verwendet wurden (31,32). Nishii et al. untersuchten eine kleine Gruppe mit 14 Patienten mit schwerer DCM und Spieker et al. eine ebenfalls kleine Gruppe mit 34 Patienten (31,32). In beiden Studien wurden die Patienten nach LVEF aufgeteilt: untersucht wurde je eine Gruppe mit leichter Erkrankung (Nishii et al.: >35%, Spieker et al.: >30%) und eine mit schwerer Erkrankung (Nishii et al.: ≤35%, Spieker et al.: <30%). Vergleicht man die Studien mit dieser Dissertationsarbeit, so ähnelt die mittlere LVEF unserer DCM-Patienten (22%) denen der Patienten mit schwerer DCM-Erkrankung (31,32). Nishii et al. maßen bei dieser Gruppe mittlere T2-Zeiten von 67,4 ms, bei den Patienten mit geringerer kardialer Beeinträchtigung 61,2 ms und bei der Kontrollgruppe 51,2 ms (31). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Schwere der Erkrankung mit der Länge der T2-Relaxationszeiten korreliere. Leider vermerkten die Untersucher nicht welche LVEDVI und welche LVMassI bei ihren Probanden vorlag, sodass ein Vergleich der Kollektive nur bedingt möglich ist.

Spieker et al. kamen zu einem gegensätzlichen Ergebnis: Patienten, die eine schwere DCM aufwiesen, zeigten bei ihrer Untersuchung leicht verkürzte durchschnittliche T2-

Relaxationswerte im Vergleich zu denen, mit höherer Pumpleistung (globale T2-Relaxationszeit der Kontrollgruppe: 60,0 ms, milder Krankheitsverlauf: 66,2 ms, schwerer Krankheitsverlauf 65,5 ms) (32). Somit ähnelten ihre Ergebnisse denen von Mordi et al (34). Die durchschnittliche LVEF der schwer erkrankten Patienten von Spieker et al. lag – wie bei den Patienten in dieser Dissertationsstudie – bei 22% (32). Mit einer mittleren LVEDVI von 150 ml/m², einem BMI von 25 kg/m² und einem durchschnittlichen Alter von 46 Jahren war die Gruppe von Spieker et al. unserer sehr ähnlich (32). Da die Differenz der T2-Relaxationszeiten jedoch deutlich höher war als unsere, könnte der Unterschied in der MRT-Aufnahmetechnik liegen. Da sowohl Nishii et al., Spieker et al. und Mordi et al. 1,5 T-Geräte verwendeten, bestätigt sich erneut, dass mit dieser Aufnahmetechnik generell längere Relaxationszeiten gemessen werden als mit 3T-Geräten, welche in dieser Studie genutzt wurden. Ergebnisse der publizierten Studien legen im Vergleich zu unseren Daten weiterhin nahe, dass andere T2-Mapping-Sequenztypen sensitiver für die Darstellung kardialer Wassereinlagerungen sein könnten (31,32,34). Die Processing-Technik unterschied sich in einem weiteren Punkt, welcher möglicherweise für die längeren T2-Zeiten ursächlich ist: Um artifiziell verlängerte T2-Zeiten aufgrund epikardialen Fett- und endokardialen Slow-Flow-Artefakten zu vermeiden, definierten Spieker et al. eine T2-Zeitgrenze von 110 ms, wodurch längere Zeiten nichtmehr in die Berechnung aufgenommen wurden (32). In dieser Dissertationsarbeit wurde nach Einzeichnen der Konturen ein Offset von 25% sowohl endo- als auch epikardial angesetzt, wodurch die inneren und die äußeren Myokardschichten nichtmehr im ROI verblieben und auch Fett und Blut sicher ausgeschlossen werden konnten. Bei Spieker et al. fand eine solche Sicherung nicht statt, zumal eine T2-Zeit von 110 ms sehr lang ist und Messungenauigkeiten somit in die Berechnung miteingehen (32).

Bei Analyse der Ergebnisse dieser Arbeit zeigte sich, dass die Parameter des globalen Post-Processing-Ansatzes ähnlich gute Ergebnisse erzielten, wie der Parameter des septalen Ansatzes sowie ein Parameter des Inhomogenitätsansatzes. Die beste AUC zeigte sich bei der Berechnung des Mittelwertes der Segmente bei eher schlechter Sensitivität und allenfalls mäßigem positivem prädiktivem Wert.

In den analysierten Studien wurden unterschiedliche Post-Processing-Ansätze verwendet: Mordi et al. zeichneten jeweils eine ROI in die basale und die mittventrikuläre

Herzscheidewand und mittelten die Werte, da bei Einschluss der lateralen Herzwand und des Apex zu viele Artefakte in die Berechnung eingegangen wären (34). Spieker et al. und Nishii et al. verwendeten beide den globalen Mapping-Ansatz und berechneten einen Gesamtwert aus 16 Segmenten, wobei die Ergebnisse von Spieker et al. nicht signifikant waren (31,32).

Die Parameter des Inhomogenitätsansatzes sind, nach unseren Ergebnissen zu urteilen, für diese Art der Herzmuskelerkrankung ungeeignet. Sie bildeten bei mittelgradigen AUC sowie niedrigen Sensitivitäten und Spezifitäten in unserer Studie keine effektiven Post-Processing-Parameter. Da es sich bei der DCM um eine generalisierte Funktionsstörung mit diffuser Fibrosierung der Herzmuskelzellen handelt, ist die gesamte Herzwand gleichmäßig betroffen. Aus diesem Grund sind in keinem Segment besonders kurze oder besonders lange T2-Zeiten messbar, sondern die Werte sind erwartungsgemäß gleichmäßig verlängert.

Alles in allem scheint das T2-Parametermapping eine Methode zu sein, mit welcher dilatative Kardiomyopathien größtenteils gut erkannt werden können. Es ist allerdings nicht abschließend geklärt, inwiefern das Stadium der Erkrankung hierbei eine Rolle spielt: Möglicherweise ist eine fortgeschrittene strukturelle Veränderung des Myokards mit kürzeren T2-Zeiten verbunden und erschweren somit die Diagnose. Außerdem bestätigen unsere Untersuchungen und die Analyse ähnlicher Studien, dass es sich bei der DCM um eine Krankheit mit homogener Morphologie handelt und daher die Parameter des Inhomogenitätsansatzes zur Diagnose ungeeignet sind. Die Parameter des globalen Ansatzes, sowie des septalen Ansatzes und das Segment mit der längsten T2-Zeit erzielen bei der Untersuchung ähnlich gute Werte. Unter den Aspekten der klinischen Anwendbarkeit und des Nutzens erbrachte der septale Parameter als Post-Processingparameter zur Diagnose von dilatativen Kardiomyopathien also das beste Resultat.

5.2.5 T2 - Mapping der Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung

Die hypertensive Herzerkrankung ist eine der häufigsten Ursachen für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Als Teil des RAAS kann Angiotensin II Entzündungen induzieren und die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies fördern. Hierdurch werden vermehrt

Kollagen gebildet und abgelagert und es folgen strukturelle Veränderungen im kardialen Gefäßbett. Die Folge ist eine myokardiale Fibrose, der eine reduzierte LVEF, diastolische Dysfunktion, Ischämie und Arrhythmien folgen. Eine erhöhte Konzentration proinflammatorischer Zytokine wie z.B. IFN- γ konnte bei Patienten mit HHD ebenfalls nachgewiesen werden (76,145). Dass die HHD mit einer Entzündungsreaktion des Herzens einhergeht, ist bereits seit längerem bekannt, jedoch gibt es kaum Studien, in denen Patienten mit HHD per T2-Mapping untersucht wurden. Im Gegensatz dazu wurde bereits öfter die Rolle des extrazellulären Volumens (ECV) und des T1-Mappings untersucht, jedoch mit begrenzten Resultaten: Eine Erhöhung des ECV zeigte sich bei Patienten mit fortgeschrittener linksventrikulärer Hypertrophie (146,147).

Bei unserer Recherche wurde – möglicherweise aufgrund eines Publikationsbias – lediglich eine Studie von Arcari et al. gefunden, in der Patienten mit Hypertension und kompensierter, konzentrischer, linksventrikulärer Hypertrophie per T2-Mapping untersucht wurden (35). Zur Bildakquisition und -auswertung nutzten Arcari et al. einen „Skyra®“-Scanner der Firma Siemens und führten Scans bei 3 Tesla durch, womit dieser Teil ihrer Studie mit unserem konform war (35). Primärer Zweck dieser Studie war es, die kardialen Veränderungen, verursacht durch chronische Niereninsuffizienz, anhand von T1- und T2-Mapping zu quantifizieren und mit anderen Krankheiten mit hypertrophen Konditionen zu vergleichen. Sie untersuchten 163 Patienten mit HHD, bei denen die Charakteristika zum Großteil mit denen unserer Patienten übereinstimmten. Jedoch zeigten die Patienten der Hypertrophie-Studie mit 61% keine verminderte LVEF, welche bei den Patienten unserer Studie mit 46% leicht eingeschränkt war. Die Kontrollgruppe wies sehr ähnliche Eigenschaften wie unsere auf. Es fällt auf, dass in der Studie von Arcari et al., im Vergleich zu den bereits analysierten Studien, sehr kurze Relaxationszeiten von 37,4 ms für HHD-Patienten und 35,8 ms für Personen aus der Kontrollgruppe gemessen wurden, welche in einem ähnlichen Bereich lagen wie die von uns gemessenen Zeiten (35). Mit den gemessenen T2-Relaxationszeiten erreichten sie im Gegensatz zu uns ein signifikantes Ergebnis (35).

Ein Unterschied zwischen den beiden Studien stellt der Post-Processing-Ansatz dar: Arcari et al. berechneten die T2-Relaxationszeiten per septalem Post-Processing-Ansatz (35). In dieser Dissertationsstudie ergab keiner der Post-Processing-Ansätze ein

zufriedenstellendes Ergebnis. Die mittlere absolute Abweichung der Standardabweichung war der einzige Parameter, welcher ein statistisch signifikantes Ergebnis aufwies. Es zeigten sich aber konträre Resultate: Patienten mit HHD hatten kürzere T2-Relaxationszeiten als die Personen der Kontrollgruppe, sodass bei Erkrankten myokardiales Gewebe mit homogeneren T2-Zeiten zu finden war als bei Gesunden. Aufgrund dieser Ergebnisse war die negative mittlere absolute Abweichung der Standardabweichung der Parameter mit der vergleichsweise besten AUC (0,693) und der besten DTC (0,480), wobei die Wirksamkeit dieses Parameters für die klinische Anwendung unwesentlich ist. Weiterhin teilten Arcari et al. ihr Patientenkollektiv nach unterschiedlichen Stadien der Nierenfunktionsstörungen ein. Die hiermit verbundenen Wassereinlagerungen könnten eine Messung der T2-Relaxationszeit beeinflussen. Auch in dem Kollektiv dieser Dissertationsarbeit ist es demzufolge möglich, dass die Nierenfunktion der Patienten variierte und die Ergebnisse deshalb verzerrt sind (35).

Möglicherweise ist die hypertensive Herzerkrankung eine Pathologie, bei welcher der Umbau in verschiedenen Phasen stattfindet. So könnte es sein, dass der Beginn des Remodelings mit stärkeren inflammatorischen Reaktionen einhergeht und sich entzündliche Mechanismen mit zunehmender Fibrosierung reduzieren. Die Patienten aus dieser Dissertationsarbeit sind bei einer LVEF von 46% bereits leichtgradig eingeschränkt. Es könnte also sein, dass sie sich in einer Phase befinden, in der die akut entzündliche Phase im Myokard bereits abgeklungen ist. Die Patienten der Studie von Arcari et al. wiesen eine nahezu unbeeinträchtigte Ventrikelfunktion auf (35). Möglicherweise befanden sie sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in einer Anfangsphase des Remodelings bei der der entzündliche Prozess erst begonnen hatte und die T2-Werte dadurch länger waren als die der Kontrollgruppe (35).

Es fanden sich keine weiteren Studien, in denen Patienten mit HHD untersucht wurden, sodass an dieser Stelle der Diskussion nur spekuliert werden kann. Letztlich erwies sich der septale Mappingansatz in der Studie von Arcari et al. als nützlich, um gesunde Probanden von kranken Patienten zu trennen. Abgesehen davon müssen mehr Studien durchgeführt werden, um robuste Werte zu erhalten, welche einen Vergleich verschiedener MRT-Techniken und Post-Processingansätze ermöglichen.

5.2.6 T2 - Mapping der Patienten mit Morbus Fabry

Morbus Fabry ist eine seltene lysosomale Speicherkrankheit, die durch Mutationen in der α -Galaktosidase A verursacht wird. Sphingolipid reichert sich in Organen – einschließlich des Herzens – an und verursacht eine linksventrikuläre Hypertrophie und Myokardfibrose (148). Die lysosomalen Ablagerungen von nicht verstoffwechselten Glykolipid-Substraten stimuliert die Aktivierung pathogener Kaskaden, einschließlich immunologischer Prozesse und die Aktivierung von Entzündungen (90). Einerseits deutet LGE in der CMR in der basalen inferolateralen Wand darauf hin, dass sich in den positiven Bereichen eine fokale Fibrose gebildet hat. Andererseits legt die Bildgebung mit Positronen-Emissions-Tomographie/Magnetresonanz nahe, dass diese positiven Bereiche auch die Korrelate einer Entzündung sein könnten (149).

Die Ergebnisse dieser Dissertationsarbeit konnten mit vier Studien verglichen werden, welche ebenfalls T2-Zeiten bei Patienten mit Morbus Fabry untersucht hatten und ein ähnliches Studiendesign verwendeten. Augusto et al. und Johner et al. und Augusto et al. verwendeten ebenfalls eine SSFP-Sequenz, Nordin et al. und Kozer et al. und Knott et al. machten hierzu keine Angaben, sodass ein Vergleich der Sequenzen nicht stattfinden kann (33,98,112,148). Entsprechend der Überprüfung der Auswirkungen der Feldstärken auf die T2-Relaxationszeiten in den vorherigen Kapiteln, bestätigt sich auch in diesen vier Studien, dass mit einer Feldstärke von 1,5T längere T2-Zeiten erfasst werden konnten als mit 3T (33,98,112,148). Knott et al. maßen 2019 bei 1,5T eine septale T2-Relaxationszeit von durchschnittlich 49,3 ms für Patienten mit Morbus Fabry und 47,5 ms für gesunde Patienten (98). In dieser Dissertationsarbeit konnten bei 3T mittlere Relaxationszeiten von 38,4 ms für die Patienten mit Morbus Fabry bzw. 37,7 ms für die Kontrollpersonen festgestellt werden. Wie in den vorherigen Vergleichen waren die in dieser Studie ermittelten Relaxationszeiten deutlich kürzer.

In der Studie von Knott et al. wurden die Patienten je nach dem Vorhandensein von linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) in Subgruppen unterteilt. Sie untersuchten 24 Patienten mit LVH und 20 Patienten ohne LVH und wollten einen Zusammenhang zwischen T2- bzw. T1-Mapping und arteriolärer Luminalverengung, Hypertrophie der glatten Muskelzellen und perivaskulärer Myokardfibrose nachweisen. Bei Untersuchung ihrer Ergebnisse bezüglich T2-Mapping fällt auf, dass bei den Patienten mit LVH sowohl die mittlere LVEF höher (73%), als auch die mittlere T2-Relaxationszeit kürzer

(50,4 ms), war als bei den Patienten ohne LVH (67%, 47,8 ms) und bei den Kontrollpersonen (66%, 47,5 ms) (98). Der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ist jedoch gering, weshalb sich eine Nutzung im klinischen Alltag aufgrund von Störquellen möglicherweise schwierig gestaltet. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass eine LVH mit einem stattgehabten Gewebeumbau einhergeht und dadurch, dass es bereits zu einer Aktivierung inflammatorischer Zellen kam und noch immer ein erhöhter Wassergehalt in Form eines myokardialen Ödems vorzufinden ist. Insofern wären in der Anfangsphase der Erkrankung (keine LVH) noch keine T2-Verlängerungen messbar, in späteren Stadien (mit LVH) jedoch schon. Über die Krankheitsphase, in der sich die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung befanden machen Knott et al. keine Aussage (98).

Von den in dieser Studie untersuchten Postprocessingansätzen wurde lediglich in der Studie von Knott et al. der septale Ansatz genutzt (98). Es fanden sich keine Studien, die den Inhomogenitätsansatz oder den globalen Ansatz testeten. Möglicherweise liegt hier ein Publikationsbias vor. Seit längerer Zeit ist es bekannt, dass sich LGE bei Patienten mit Morbus Fabry hauptsächlich in der basalen inferolateralen Wand finden lässt (150,151). Nordin et al. veröffentlichten eine der ersten Studien, in welcher kardiale T2-Relaxationszeiten bei Patienten mit Morbus Fabry untersucht wurden. Sie führten vor der Untersuchung LGE-Messungen durch und untersuchten dann LGE-positives Gewebe und LGE-negatives Gewebe auf ihre T2-Eigenschaften hin. Das LGE-positive Gewebe fand sich hauptsächlich in der basalen inferolateralen Wand und zeigte mit einer T2-Relaxationszeit von durchschnittlich 64 ms erheblich längere Werte als das Gewebe, das entfernt von den LGE-positiven Bereichen lag (51 ms). Aufgrund dieser Tatsache vermuteten sie, dass Morbus Fabry mit LGE nicht nur eine Speicherkrankheit ist, sondern auch eine entzündliche Kardiomyopathie darstellt (148). In der Studie von Knott et al. wurde der septale Post-Processingansatz verwendet, wobei hier der Unterschied der Relaxationszeiten zwischen Gesunden und Kranken deutlich geringer war (Patienten: 49,3 ms, Kontrollgruppe: 47,5 ms, $p=0,024$). Wie oben bereits erwähnt konnten sie erst eine Steigerung der Differenz erreichen, sobald sie Subgruppen mit Patienten mit LVH und ohne LVH untersuchten (98). Offenbar hat das septale Gewebe von Patienten und Probanden einen ähnlich hohen Wassergehalt.

Ganz andere Post-Processingansätze untersuchten Augusto et Nordin et al. im Jahr 2020 (112). Ihre Studie hatte zum Ziel, etwas über die regionale Ausbreitung der pathologischen Veränderungen herauszufinden, eine Korrelation mit kardialer Schädigung nachzuweisen und den chronischen Charakter der Erkrankung zu belegen. Mitunter untersuchten sie myokardiales Gewebe auf LGE hin und teilten das Gewebe in LGE-positives und LGE-negatives Gewebe ein. Nun bildeten sie zwei Gewebekategorien: LGE-positives Gewebe/Gewebe der basalen inferolateralen Wand bzw. LGE-negatives/septales Gewebe. Diese Einteilung beruht darauf, dass es erwiesenermaßen in der basalen inferolateralen Wand bei Patienten mit Morbus Fabry oftmals Änderungen der Relaxationszeiten gibt und im septalen Gewebe dieses eher selten vorzufinden ist. Hierdurch konnten sie eine durchschnittliche T2-Relaxationszeit im LGE-positiven Gewebe/Gewebe der basalen inferolateralen Wand von 58,2 ms und im LGE-negativen/septalen Gewebe eine Zeit von 51,4 ms messen. Die jeweiligen Kontrollgruppen zeigten hier Zeiten von 48,9 ms bzw. 49,2 ms. Sie konnten somit nachweisen, dass die T2-Mapping-Zeiten im Gewebe der basalen inferolateralen Wand bzw. LGE-positiver Bereiche gegenüber septalem Gewebe/LGE-negativem Gewebe verlängert sind (112).

Augusto et Johner et al. hatten zum Ziel, nachzuweisen, dass es eine frühe Phase des Morbus Fabry gibt, die per Mapping, globalem longitudinalem Strain und per EKG identifiziert werden kann (33). Daher untersuchten Sie nur Patienten ohne LVH unter der Hypothese, dass diese sich noch nicht in einem fortgeschrittenen Stadium befanden. Sie teilten diese in Patienten mit normalen und kurzen T1-Relaxationszeiten ein unter der Annahme die bereits Augusto et Nordin et al. gemacht haben, dass eine erniedrigte T1-Zeit bereits mit einem prä-LVH-Stadium gleichzusetzen sei (112). Es zeigte sich, dass die T2-Zeiten in der basalen inferolateralen Wand sowohl in der Gruppe der Patienten mit kürzerer T1-Relaxationszeit als auch in der Gruppe mit normaler T1-Zeit einen signifikanten, wenngleich kleinen Unterschied zu den Personen der Kontrollgruppe ergab (Patienten mit normalem T1-Wert: 50 ms, Patienten mit verkürzter T1-Zeit: 46 ms, Kontrollgruppe: 48 ms). Durchschnittlich zeigten demzufolge Patienten mit Morbus Fabry eine nahezu identische T2-Zeit wie die Kontrollpersonen. Augusto et Johner et al. konnten die Ergebnisse für die basalen inferolateralen Wand von Augusto et Nordin et al. nicht reproduzieren, erhielten allerdings im Hinblick auf die Patienten

ohne LVH ähnliche wie Knott et al. das Ergebnis, dass Patienten ohne LVH normale Relaxationszeiten aufweisen (33,98,112).

In dieser Dissertationsarbeit zeigte keiner der verschiedenen T2-Mapping-Ansätze effektive Ergebnisse, sodass in Betracht gezogen werden muss, dass Morbus Fabry hauptsächlich durch eine vierte Post-Processing-Methode – dem Mapping der basalen inferolateralen Wand bzw. LGE-positiven Bereichen – nachgewiesen werden kann. Außerdem lassen sich verlängerte T2-Zeiten am ehesten bei Patienten nachweisen, die bereits eine linksventrikuläre Hypertrophie ausgebildet haben und sich somit in einem späten Krankheitsstadium befinden. Da der Inhomogenitätsansatz aufgrund der fokalen Gewebeveränderungen für eine Unterscheidung zwischen Kranken und Gesunden gut geeignet sein müsste, sind an dieser Stelle dezidierte Untersuchungen an Patienten mit Morbus Fabry z.B. getrennt nach Krankheitsphasen oder je nach Ausprägung der LVH nötig.

5.3 Limitationen der Studie

Durch den retrospektiven Charakter der Studie wurden teilweise Patienten eingeschlossen, bei denen nicht alle Kurzachsenschnitte vorhanden waren. Bei manchen Patienten fehlten der apikale und/oder basale Kurzachsenschnitt.

Zudem war ein großer Anteil - ungefähr ein Drittel der Segmente - der Aufnahmen von Artefakten betroffen. Eine Schwierigkeit beim Einzeichnen der Herzkonturen war die Unterscheidung zwischen der Herzgrenze und den Artefakten. Da alle Bilder von einer einzelnen Untersucherin ausgewertet wurden, kann keine Aussage über die Interobserver-Variabilität gemacht werden.

Weiterhin gab es bei den Patienten mit Morbus Fabry nur eine geringe Anzahl an nutzbaren Datensätzen, da aufgrund der fehlenden Referenzen für den Nutzen des T2-Mappings bei dieser Erkrankung oftmals keine Aufnahmen gemacht wurden.

Vor allem zu den Krankheiten dilatative Kardiomyopathie, Morbus Fabry und zur hypertensiven Herzerkrankung gab es nur wenige Studien, in denen vergleichbare Untersuchungen durchgeführt wurden. Insofern gab es auch keine standardisierten Auswertungsprotokolle und ein Vergleich der verschiedenen Post-Processing-Methoden, Sequenzen und genutzten Feldstärken gestaltete sich schwierig.

5.4 Zukünftige Entwicklungen

Bei Vergleich der verschiedenen Studien hinsichtlich der untersuchten Krankheiten schneidet das T2-Mapping als diagnostischer Parameter in der Literatur insgesamt gut ab. Besonders Patienten mit akuter Myokarditis können hierdurch sicher diagnostiziert werden.

In dieser Dissertationsarbeit bestätigten sich diese Ergebnisse jedoch nicht, sodass angenommen werden muss, dass es einige Unterschiede in der Bildakquisition und im Post-Processing geben muss. Es bedarf in Zukunft weiterer Studien zu den untersuchten Krankheiten und eine Standardisierung der Protokolle und der Mapping-Sequenzen.

Weiterhin gibt es bislang wenige Studien, die über einen längeren Zeitraum hinweg Mappingparameter verglichen haben. Mit zunehmender Expertise und Anwendung der Verfahren wird es in Zukunft auch Langzeitstudien geben, welche gewichtigere Aussagen über Krankheitsverläufe und Therapieerfolge zulassen.

In einer Arbeit von Kellman et al. stellten die Untersucher die multiparametrische SASHA-Bildaufnahmetechnik vor. Sie kombiniert die gleichzeitige Erfassung von T1- und T2-Maps sowie Schwarz-Blut- und Dunkel-Blut-Kontrast-LGE-Aufnahmen für jede 2D-Schnittbildaufnahme in 45 Herzschlägen während die Patienten normal atmen können. Somit müssen keine Atemkommandos mehr gegeben werden und es kann innerhalb weniger Minuten eine umfassende Gewebecharakterisierung durchgeführt werden. Zwar führten Kellman et al. diese Studie mit wenigen Probanden durch und sie testeten nur eine Feldstärke (1,5T) und Kontrastmitteldosierung, jedoch zeigten die einen neuen Weg auf, die Bildaquirierung zu optimieren und beweisen damit, dass die Forschung hier noch viel Raum für weitere Entwicklungen bietet (152).

6. Zusammenfassung

Ziel der Studie war es, den Inhomogenitätsansatz, den septalen und den globalen Post-Processing-Ansatz für das T2-Mapping in der kardialen MRT zu vergleichen und stellvertretend für verschiedene Pathomechanismen kardialer Erkrankungen den Nutzen der Post-Processingansätze für jede Erkrankung zu bewerten. Bisher wurden wenige ähnliche Vergleiche durchgeführt, sodass die Thematik besonders für den klinischen Alltag von Relevanz ist.

In dieser Dissertationsstudie wurden die T2-Aufnahmen von 207 Patienten und 59 gesunden Probanden ausgewertet. Durch Zusammenschau der Befunde aus Radiologie und Kardiologie erfolgte die Einteilung in folgende Diagnosegruppen:

- Myokarditis
- Dilatative Kardiomyopathie
- Morbus Fabry
- Hypertensive Herzerkrankung

Aus den T2-Kurzachsenaufnahmen aus dem apikalen, mittventrikulären und basalen linken Ventrikel der Studienteilnehmer wurden T2-Maps generiert und die epi- und endokardialen Konturen wurden unter Ausschluss des epikardialen Fettgewebes und des intrakardialen Blutes erfasst. Die erstellten Parametermaps wurden nach 17- AHA-Modell in Segmente eingeteilt (bzw. in 16 Segmente unterteilt) und die von uns gewählten Parameter der jeweiligen Ansätze erhoben.

Es konnten mittelgradig ausgeprägte Artefakte bei den T2-Mapping-Aufnahmen festgestellt werden. Es zeigte sich, dass es in der inferolateralen Wand zum häufigen, in der septalen Wand zum seltenen Auftreten von Artefakten kam.

In der Literatur werden bei Patienten mit Myokarditiden T2-Erhöhungen beschrieben, welche in der vorliegenden Dissertationsarbeit nicht ausreichend nachgewiesen werden konnten. Die Hypothese, dass sich der septale bzw. der Inhomogenitätsansatz besonders dazu eignet Myokarditiden darzustellen, konnte nicht belegt werden. Insgesamt zeigten die verschiedenen Post-Processing-Methoden keine deutlichen Unterschiede bei den untersuchten Patienten. Auch bei den chronisch verlaufenden Krankheiten wie der dilatativen Kardiomyopathie, der hypertensiven Herzerkrankung und dem Morbus Fabry zeigte sich kein hochrelevantes Ergebnis. Nach Zusammenschau

der Ergebnisse und Vergleich mit anderen Studien zeigt sich, dass scheinbar hauptsächlich die verwendete Feldstärke und die genutzten Mappingsequenzen ausschlaggebend für die Höhe der T2-Zeiten sind. Zudem scheint ein ausgeprägteres Krankheitsstadium bzw. die erhöhte kardiale Beeinträchtigung ebenfalls mit einer Erhöhung der T2-Zeiten einher zu gehen.

Das T2-Mapping mit einer T2-prepared Sequenz mit TrueFISP readout an einem 3T Tomographen erscheint im Vergleich zu anderen quantitativen Untersuchungsmethoden wie bspw. das T1-Mapping oder die Feature Tracking Strain Analyse eingeschränkt geeignet, kardial erkrankte Patienten von Gesunden zu differenzieren. Der verwendete Post-Processingansatz war insgesamt wenig relevant für die diagnostische Genauigkeit.

In der Zusammenschau aller betrachteten Studien lässt sich abschließend festhalten, dass diese Faktoren einen großen Einfluss auf die Messung der T2-Relaxationszeiten haben und dass ein Vergleich von T2-Zeiten in unterschiedlichen Settings deutlich erschwert ist. Ziel zukünftiger Studien sollte daher das Schaffen einer besseren Vergleichbarkeit sowie universell einsetzbarer Standards sein, sodass Patienten mit Herzkrankungen sicher und schnell diagnostiziert werden können und die Ergebnisse mit anderen radiologischen Befunden von verschiedenen Standorten vergleichbar sind.

7. Literaturverzeichnis

1. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1475–87.
2. Petersen SE, Aung N, Sanghvi MM, Zemrak F, Fung K, Paiva JM, et al. Reference ranges for cardiac structure and function using cardiovascular magnetic resonance (CMR) in Caucasians from the UK Biobank population cohort. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017 Dec 3;19(1):18.
3. Reiser M, Semmler W, Hricak H. *Magnetic Resonance Tomography*. 2015. 57–61 p.
4. Dass S, Suttie JJ, Piechnik SK, Ferreira VM, Holloway CJ, Banerjee R, et al. Myocardial Tissue Characterization Using Magnetic Resonance Noncontrast T1 Mapping in Hypertrophic and Dilated Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Nov;5(6):726–33.
5. Baeßler B, Schaarschmidt F, Dick A, Stehning C, Schnackenburg B, Michels G, et al. Mapping tissue inhomogeneity in acute myocarditis: a novel analytical approach to quantitative myocardial edema imaging by T2-mapping. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015 Dec 23;17(1):1–11.
6. Verhaert D, Thavendiranathan P, Giri S, Mihai G, Rajagopalan S, Simonetti OP, et al. Direct T2 quantification of myocardial edema in acute ischemic injury. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(3):269–78.
7. Dekkers IA, Lamb HJ. Clinical application and technical considerations of T 1 & T 2 (*) mapping in cardiac, liver, and renal imaging. *Br J Radiol*. 2018 Dec 23;91(1092):1–13.
8. Kim PK, Hong YJ, Im DJ, Suh YJ, Park CH, Kim JY, et al. Myocardial T1 and T2 mapping: Techniques and clinical applications. *Korean J Radiol*. 2017;18(1):113–31.
9. Roller F, Harth S, Schneider C, Krombach G. T1, T2 Mapping and Extracellular Volume Fraction (ECV): Application, Value and Further Perspectives in Myocardial Inflammation and Cardiomyopathies. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren*. 2015 Jun 22;187(09):760–70.
10. Pastor A, Voigt T, Schaeffter T, Nagel E, Puntmann VO. Usefulness of Cardiac Magnetic Resonance in Early Assessment of Cardiomyopathies: Myocardial Fibrosis Is a Common Denominator. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2012 Apr 4;5(2):77–82.
11. Puntmann VO, Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, Voigt T, Schaeffter T, et al. Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease – the ConSept study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):1–9.
12. Pabst C. *Grundlagen der Magnetresonanz-Tomographie, Lernskript für Mediziner*. Universitätsklinikum Giessen und Marburg. 2013.
13. Baeßler B. Wie funktioniert eigentlich ...Magnet-Resonanz-Tomographie (Website vom 24. 6. 2019, 14:38) [Internet]. 2018. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=chsP2mAng3o>
14. Spin+X. Grundlagen des MRT: Kernspin und Präzession (Website vom 24. 6. 2019, 14:40) [Internet]. 2017. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=IEewAlyhVf4>
15. Baeßler B. Wie funktioniert eigentlich... T1- und T2-Wichtung im MRT ? (Website vom 24.06.2019, 14:39) [Internet]. 2018. Available from:

- <https://www.youtube.com/watch?v=UM6MB8E-1wk&t=7s>
16. Weishaupt D, D. Köchli V, Marincek B. Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. Biomedizinische Technik. 2009. 180 p.
 17. Puntmann VO, Peker E, Chandrashekar Y, Nagel E. T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease. *Circ Res*. 2016 Jul 8;119(2):277–99.
 18. 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 Imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017 Dec 9;19(1):75.
 19. Broadbent D, Kidambi A, Biglands J. Kardiovaskuläre Magnetresonanz-tomographie - Physik für Kliniker - Pocket Guide. Reiter T, Bauer WR, editors. Arbeitsgruppe 21 Magnetresonanzverfahren in der Kardiologie der DGK; 2018. 121 p.
 20. 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. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2019 Jul 1;20(7):723–34.
 21. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, et al. Evaluation of Diffuse Myocardial Fibrosis in Heart Failure With Cardiac Magnetic Resonance Contrast-Enhanced T1 Mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov;52(19):1574–80.
 22. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Choudhury RP, et al. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):42.
 23. Manuscript A, Syndrome AC, Scenarios OC. Using MRI to Characterize Recent Myocardial Injury: Utility in Acute Coronary Syndrome and Other Clinical Scenarios. *Circulation*. 2008;118(8):795–6.
 24. Pennell D. Myocardial salvage: Retrospection, resolution, and radio waves. *Circulation*. 2006;113(15):1821–3.
 25. Baeßler B, Treutlein M, Schaarschmidt F, Stehning C, Schnackenburg B, Michels G, et al. A novel multiparametric imaging approach to acute myocarditis using T2-mapping and CMR feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017 Dec 21;19(1):1–10.
 26. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Correction to: 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 EACVI. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017 Dec 9;19(1):75.
 27. Giri S, Chung Y-C, Merchant A, Mihai G, Rajagopalan S, Raman S V., et al. T2 quantification for improved detection of myocardial edema. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11(1):56.
 28. He T, Gatehouse PD, Anderson LJ, Tanner M, Keegan J, Pennell DJ, et al. Development of a Novel Optimized Breathhold Technique for Myocardial T2 Measurement in Thalassemia. *J Magn Reson Imaging*. 2006 Sep;24(3):580–5.
 29. Takashima H, Nakanishi M, Imamura R, Akatsuka Y, Nagahama H, Ogon I. Optimal acceleration factor for image acquisition in turbo spin echo: diffusion-weighted imaging

- with compressed sensing. *Radiol Phys Technol*. 2021 Jan 20;(0123456789):1–5.
30. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Board of Trustees Task Force on Standardized Post Processing. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 Dec 1;15(1):35.
 31. Nishii T, Kono AK, Shigeru M, Takamine S, Fujiwara S, Kyotani K, et al. Cardiovascular magnetic resonance T2 mapping can detect myocardial edema in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014 Jun 9;30(SUPPL. 1):65–72.
 32. Spieker M, Katsianos E, Gastl M, Behm P, Horn P, Jacoby C, et al. T2 mapping cardiovascular magnetic resonance identifies the presence of myocardial inflammation in patients with dilated cardiomyopathy as compared to endomyocardial biopsy. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2018 May 1;19(5):574–82.
 33. Augusto JB, Johner N, Shah D, Nordin S, Knott KD, Rosmini S, et al. The myocardial phenotype of Fabry disease pre-hypertrophy and pre-detectable storage. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2020 Jun 8;1–10.
 34. Mordi I, Carrick D, Bezerra H, Tzemos N. T 1 and T 2 mapping for early diagnosis of dilated non-ischaemic cardiomyopathy in middle-aged patients and differentiation from normal physiological adaptation. *Eur Hear J – Cardiovasc Imaging*. 2016 Jul;17(7):797–803.
 35. Arcari L, Hinojar R, Engel J, Freiwald T, Platschek S, Zainal H, et al. Native T1 and T2 provide distinctive signatures in hypertrophic cardiac conditions – Comparison of uremic, hypertensive and hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2020 May;306:102–8.
 36. Baeßler B, Schaarschmidt F, Stehning C, Schnackenburg B, Maintz D, Bunck AC. A systematic evaluation of three different cardiac T2-mapping sequences at 1.5 and 3T in healthy volunteers. *Eur J Radiol*. 2015;84(11):2161–70.
 37. Heiland SM-A erkennen und vermeiden. MR-Artefakte erkennen und vermeiden. *Radiol up2date*. 2009 Dec 7;9(04):303–18.
 38. Rajiah P, Bolen MA. Cardiovascular MR Imaging at 3 T: Opportunities, Challenges, and Solutions. *RadioGraphics*. 2014 Oct;34(6):1612–35.
 39. Mavrogeni S, Apostolou D, Argyriou P, Velitsista S, Papa L, Efentakis S, et al. T1 and T2 Mapping in Cardiology: “mapping the Obscure Object of Desire.” Vol. 138, *Cardiology (Switzerland)*. 2017. p. 207–17.
 40. Baeßler B, Schaarschmidt F, Stehning C, Schnackenburg B, Maintz D, Bunck AC. Cardiac T2-mapping using a fast gradient echo spin echo sequence - First in vitro and in vivo experience. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(1):1–8.
 41. 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. *Circulation*. 2002 Jan 29;105(4):539–42.
 42. Thavendiranathan P. Improved Detection of Myocardial Involvement in Acute Inflammatory Cardiomyopathies Using T2 Mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;71(2):233–6.
 43. Lota AS, Gatehouse PD, Mohiaddin RH. T2 mapping and T2* imaging in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2017 Jul 11;22(4):431–40.

44. Captur G, Manisty C, Moon JC. Cardiac MRI evaluation of myocardial disease. *Heart*. 2016 Sep 15;102(18):1429–35.
45. Kühl U, Schultheiss H-P. Myocarditis: early biopsy allows for tailored regenerative treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(20):361–8.
46. Herold. Innere Medizin eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. 2019. 1009 p.
47. Haasenritter J, Bösner S, Klug J, Ledig T, Donner-Banzhoff N. Brustschmerz (DGAM Leitlinie Nr. 15). 2011. 95 p.
48. Ferreira VM. CMR Mapping for Myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(11):1591–3.
49. Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Med J Aust*. 2004 Feb;180(3):110–2.
50. Hékimian G, Combes A. Myocarditis. *Rev Med Interne*. 2017;38(8):531–8.
51. Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 9;360(15):1526–38.
52. Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, et al. Cardiac Troponin T in Patients With Clinically Suspected Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(5):1354–9.
53. Erdmann. Klinische Kardiologie, 8. Auflage. 2011. 381–392 p.
54. Liguori C, Farina D, Vaccher F, Ferrandino G, Bellini D, Carbone I. Myocarditis: imaging up to date. *Radiol Med*. 2020 Nov 6;125(11):1124–34.
55. Veinot JP. Endomyocardial biopsy—when and how? *Cardiovasc Pathol*. 2011 Sep;20(5):291–6.
56. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Dec;72(24):3158–76.
57. Lurz P, Luecke C, Eitel I, Föhrenbach F, Frank C, Grothoff M, et al. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr;67(15):1800–11.
58. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation*. 2006 Apr 11;113(14):1807–16.
59. McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2013 Jan 2;123(1):19–26.
60. van Spaendonck-Zwarts KY, van Rijsingen IAW, van den Berg MP, Lekanne Deprez RH, Post JG, van Mil AM, et al. Genetic analysis in 418 index patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: overview of 10 years' experience. *Eur J Heart Fail*. 2013 Jun;15(6):628–36.
61. Jansweijer JA, Hershberger R, Van Spaendonck KY. Dilated Cardiomyopathy. In: *Clinical Cardiogenetics*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 75–89.
62. Pribe-Wolferts R, Ehlermann P, Meder B, Katus HA. Dilatative Kardiomyopathie. In: *Lehnert H, Schellong SM, Mössner J, Sieber CC, Swoboda W, Neubauer A, et al.,*

- editors. DGIM Innere Medizin: herausgegeben von Hendrik Lehnert. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1–9.
63. Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jun;67(25):2996–3010.
64. Dec GW, Fuster V. Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1994 Dec 8;331(23):1564–75.
65. Kaufenstein S, Kiehne N, Neumann T, Pitschner H-F, Bratzke H. Cardiac Gene Defects Can Cause Sudden Cardiac Death in Young People. *Dtsch Arzteblatt Online*. 2009 Jan 23;106:41–7.
66. Otomo J, Kure S, Shiba T, Karibe A, Shinozaki T, Yagi T, et al. Electrophysiological and Histopathological Characteristics of Progressive Atrioventricular Block Accompanied by Familial Dilated Cardiomyopathy Caused by a Novel Mutation of Lamin A/C Gene. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005 Feb;16(2):137–45.
67. Osterziel KJ, Scheffold T, Perrot A, Dietz R. Genetik der dilatativen Kardiomyopathie. *Z Kardiol*. 2001 Jul;90(7):461–9.
68. Chiba A, Watanabe-Takano H, Miyazaki T, Mochizuki N. Cardiomyokines from the heart. *Cell Mol Life Sci*. 2018 Apr 13;75(8):1349–62.
69. Ibrahim HR, Housseini AM, Khalil TH, Allam KE, Ali HH. Role of cardiac MRI in assessment of patients with dilated cardiomyopathy. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2017 Dec;48(4):853–60.
70. Imanaka-Yoshida K. Inflammation in myocardial disease: From myocarditis to dilated cardiomyopathy. *Pathol Int*. 2020 Jan 5;70(1):1–11.
71. Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, Lim SS, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Stu. *Lancet*. 2018;1923–94.
72. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021–104.
73. Hennersdorf MG, Strauer BE. Das Herz bei arterieller Hypertonie. *Internist (Berl)*. 2007 Mar;48(3):236–45.
74. Rocha R, Martin-Berger CL, Yang P, Scherrer R, Delyani J, McMahon E. Selective Aldosterone Blockade Prevents Angiotensin II/Salt-Induced Vascular Inflammation in the Rat Heart. *Endocrinology*. 2002 Dec;143(12):4828–36.
75. KAI H, KUWAHARA F, TOKUDA K, IMAIZUMI T. Diastolic Dysfunction in Hypertensive Hearts: Roles of Perivascular Inflammation and Reactive Myocardial Fibrosis. *Hypertens Res*. 2005;28(6):483–90.
76. Steinmetz M, Nickenig G. Hypertensive Folgeschäden am Herzen. *Internist (Berl)*. 2009 Apr 21;50(4):397–409.
77. Gradman AH, Alfayoumi F. From Left Ventricular Hypertrophy to Congestive Heart Failure: Management of Hypertensive Heart Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006 Mar;48(5):326–41.
78. Anderson C. Blood Pressure–Lowering for Secondary Prevention of Stroke: ACE

- Inhibition Is the Key. *Stroke*. 2003 May;34(5):1333–4.
79. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, et al. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2017 Sep 1;18(9):945–60.
80. Schmieder RE. Hypertoniebedingte Endorganschäden. *Dtsch Aerzteblatt Online*. 2010;107:866–74.
81. Baumgärtel MW. Nierenerkrankungen und Hypertonie in der Neurologie. In: *Klinische Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 1–20.
82. Engelhardt A. Hereditäre Polyneuropathien. In: *Klinische Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 1–6.
83. Hoffmann B, Mayatepek E. Fabry Disease - Often Seen, Rarely Diagnosed. *Dtsch Aerzteblatt Online*. 2009 Jun 26;106(26):440–7.
84. Meikle PJ. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. *JAMA*. 1999 Jan 20;281(3):249–54.
85. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening. *Am J Hum Genet*. 2005 Jul;79(1):31–40.
86. Lin H-Y, Chong K-W, Hsu J-H, Yu H-C, Shih C-C, Huang C-H, et al. High Incidence of the Cardiac Variant of Fabry Disease Revealed by Newborn Screening in the Taiwan Chinese Population. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009 Oct;2(5):450–6.
87. Biegstraaten M, Hollak CEM, Bakkers M, Faber CG, Aerts JMFG, van Schaik IN. Small fiber neuropathy in Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2012 Jun;106(2):135–41.
88. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J*. 2007 Mar 29;28(10):1228–35.
89. Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, et al. Cardiovascular Events in Patients With Fabry Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Mar;57(9):1093–9.
90. Rozenfeld P, Feriozzi S. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis. *Mol Genet Metab*. 2017 Nov;122(3):19–27.
91. Beck M, Breunig F, Gal A, Hoffmann B, Kampmann C, Keilmann A, et al. Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry. 2016. p. 1–48.
92. Warnock DG, Daina E, Remuzzi G, West M. Enzyme Replacement Therapy and Fabry Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Feb;5(2):371–8.
93. Whybra C, Miebach E, Mengel E, Gal A, Baron K, Beck M, et al. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genet Med*. 2009 Jun 2;11(6):441–9.
94. Wuest W, Machann W, Breunig F, Weidemann F, Koestler H, Hahn D, et al. Right Ventricular Involvement in Patients with Fabry's Disease and the Effect of Enzyme Replacement Therapy. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren*. 2011 Nov 28;183(11):1037–42.
95. Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW, Hollak CEM. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney,

- heart and brain. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):1–9.
96. 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 May;6(3):392–8.
97. Walter TC, Knobloch G, Cnaan-Kuehl S, Greiser A, Sandek A, Blaschke D, et al. Segment-by-segment assessment of left ventricular myocardial affection in Anderson-Fabry disease by non-enhanced T1-mapping. *Acta radiol.* 2017 Aug 31;58(8):914–21.
98. Knott KD, Augusto JB, Nordin S, Kozor R, Camaioni C, Xue H, et al. Quantitative myocardial perfusion in Fabry disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12(7):1–9.
99. Mayr A, Reiter G, Beitzke D. Kardiale Magnetresonanztomographie. *Radiologe.* 2020 Dec 5;60(12):1142–52.
100. Köhler W. Leukodystrophien des Erwachsenenalters. In: Berlit P, editor. *Klinische Neurologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 1–16. (Springer Reference Medizin).
101. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Jan;28(1):1–39.e14.
102. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2006;8(3):417–26.
103. Kotanidis CP, Bazmpani M-A, Haidich A-B, Karvounis C, Antoniadis C, Karamitsos TD. Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018 Nov;11(11):1583–90.
104. Bönner F, Janzarik N, Jacoby C, Spieker M, Schnackenburg B, Range F, et al. Myocardial T2 mapping reveals age- and sex-related differences in volunteers. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015 Dec 6;17(1):1–11.
105. Baeßler B, Schaarschmidt F, Stehning C, Schnackenburg B, Giolda A, Maintz D, et al. Reproducibility of three different cardiac T2 -mapping sequences at 1.5T. *J Magn Reson Imaging.* 2016 Nov;44(5):1168–78.
106. Granitz M, Motloch LJ, Granitz C, Meissnitzer M, Hitzl W, Hergan K, et al. Comparison of native myocardial T1 and T2 mapping at 1.5T and 3T in healthy volunteers. *Wien Klin Wochenschr.* 2019 Apr 5;131(7–8):143–55.
107. Kawel N, Nacif M, Zavodni A, Jones J, Liu S, Sibley CT, et al. T1 mapping of the myocardium: Intra-individual assessment of the effect of field strength, cardiac cycle and variation by myocardial region. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14(1):1–10.
108. Kono AK, Croisille P, Nishii T, Nishiyama K, Kyotani K, Shigeru M, et al. Cardiovascular magnetic resonance tagging imaging correlates with myocardial dysfunction and T2 mapping in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2014 Dec 26;30(S2):145–52.
109. Bohnen S, Radunski UK, Lund GK, Kandolf R, Stehning C, Schnackenburg B, et al. Performance of T1 and T2 Mapping Cardiovascular Magnetic Resonance to Detect Active Myocarditis in Patients With Recent-Onset Heart Failure. *Circ Cardiovasc*

- Imaging. 2015 Jun;8(6):1–7.
110. Wang J, Zhao H, Wang Y, Herrmann HC, Witschey WRT, Han Y. Native T1 and T2 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in pressure overloaded left and right heart diseases. *J Thorac Dis.* 2018 May;10(5):2968–75.
 111. Dabir D, Vollbrecht TM, Luetkens JA, Kuetting DLR, Isaak A, Feisst A, et al. Multiparametric cardiovascular magnetic resonance imaging in acute myocarditis: a comparison of different measurement approaches. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2019 Dec 29;21(1):1–11.
 112. Augusto JB, Nordin S, Vijapurapu R, Baig S, Bulluck H, Castelletti S, et al. Myocardial Edema, Myocyte Injury, and Disease Severity in Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020 Mar;13(3):1–11.
 113. 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):1–11.
 114. Meloni A, Hezel F, Positano V, Keilberg P, Pepe A, Lombardi M, et al. Detailing magnetic field strength dependence and segmental artifact distribution of myocardial effective transverse relaxation rate at 1.5, 3.0, and 7.0 T. *Magn Reson Med.* 2014 Jun;71(6):2224–30.
 115. Triadyaksa P, Oudkerk M, Sijens PE. Cardiac T2* mapping: Techniques and clinical applications. *J Magn Reson Imaging.* 2020 Nov 14;52(5):1340–51.
 116. Weidemann F, Beer M, Kralewski M, Siwy J, Kampmann C. Early detection of organ involvement in Fabry disease by biomarker assessment in conjunction with LGE cardiac MRI: results from the SOPHIA study. *Mol Genet Metab.* 2019 Feb;126(2):169–82.
 117. Scatteia A, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C. Strain imaging using cardiac magnetic resonance. *Heart Fail Rev.* 2017;22(4):465–76.
 118. Jin C, Weber J, Singh H, Gliganic K, Cao JJ. The association of reduced left ventricular strains with increased extracellular volume and their collective impact on clinical outcomes. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2021 Dec 5;23(1):1–10.
 119. Romano S, Judd RM, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Heitner JF, et al. Feature-Tracking Global Longitudinal Strain Predicts Death in a Multicenter Population of Patients With Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Incremental to Ejection Fraction and Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018 Oct;11(10):1419–29.
 120. Park JJ, Park J-B, Park J-H, Cho G-Y. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May;71(18):1947–57.
 121. Fröjdh F, Fridman Y, Bering P, Sayeed A, Maanja M, Niklasson L, et al. Extracellular Volume and Global Longitudinal Strain Both Associate With Outcomes But Correlate Minimally. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):2343–54.
 122. Marques T dos SS, Fernandes AM de S, Dantas RN, Biederman RW, Melo APM de O, Aras R. Clinical Heart Failure Stratification Through Native T1 Mapping: Experience of a Referral Service. *Arq Bras Cardiol.* 2021 May 6;116(5):919–25.
 123. Dall'Armellina E, Piechnik SK, Ferreira VM, Si Q Le, Robson MD, Francis JM, et al. Cardiovascular magnetic resonance by non contrast T1-mapping allows assessment of severity of injury in acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012 Dec

- 6;14(1):1–13.
124. Duca F, Kammerlander AA, Zotter-Tufaro C, Aschauer S, Schwaiger ML, Marzluf BA, et al. Interstitial Fibrosis, Functional Status, and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;9(12):1–11.
 125. Roy C, Slimani A, de Meester C, Amzulescu M, Pasquet A, Vancraeynest D, et al. Associations and prognostic significance of diffuse myocardial fibrosis by cardiovascular magnetic resonance in heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018 Dec 8;20:1–12.
 126. Kanagala P, Cheng ASH, Singh A, Khan JN, Gulsin GS, Patel P, et al. Relationship Between Focal and Diffuse Fibrosis Assessed by CMR and Clinical Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Nov;12(11):2291–301.
 127. Amano Y, Omori Y, Ando C, Yanagisawa F, Suzuki Y, Tang X, et al. Clinical importance of myocardial T2 mapping and texture analysis. *Magn Reson Med Sci*. 2021;20(2):139–51.
 128. Cundari G, Galea N, De Rubeis G, Frustaci A, Cilia F, Mancuso G, et al. Use of the new Lake Louise Criteria improves CMR detection of atypical forms of acute myocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020 Nov 15;(0123456789):1–10.
 129. Blissett S, Chocron Y, Kovacina B, Afilalo J. Diagnostic and prognostic value of cardiac magnetic resonance in acute myocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(12):2221–9.
 130. Pan JA, Lee YJ, Salerno M. Diagnostic Performance of Extracellular Volume, Native T1, and T2 Mapping Versus Lake Louise Criteria by Cardiac Magnetic Resonance for Detection of Acute Myocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018 Jul;11(7):1–9.
 131. Snel GJH, van den Boomen M, Hernandez LM, Nguyen CT, Sosnovik DE, Velthuis BK, et al. Cardiovascular magnetic resonance native T2 and T2* quantitative values for cardiomyopathies and heart transplantations: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020 Dec 11;22(1):1–34.
 132. Stirrat CG, Alam SR, MacGillivray TJ, Gray CD, Dweck MR, Dibb K, et al. Ferumoxytol-enhanced magnetic resonance imaging in acute myocarditis. *Heart*. 2018 Feb;104(4):300–5.
 133. Li H, Zhu H, Yang Z, Tang D, Huang L, Xia L. Application of Multiparametric Quantitative Cardiac Magnetic Resonance for Detection and Monitoring of Myocardial Injury in Patients with Fulminant Myocarditis. *Acad Radiol*. 2020 Mar;(11):1–9.
 134. Gang L, Mu Z, Zenglin M, Jiayi L, Zhanming F, Dongting L, et al. Cardiac Magnetic Resonance Quantitative Tissue Markers in the Clinical Application Value for the Diagnosis of Acute Myocarditis. *J Med Imaging Heal Informatics*. 2018 Dec 1;8(9):1751–6.
 135. Wang H, Zhao B, Yang H, Qian T, Han B, Jia H, et al. Identifying myocardial injuries in “normal-appearing” myocardium in pediatric patients with clinically suspected myocarditis using mapping techniques. *PeerJ*. 2020 Nov 4;8:1–16.
 136. Mayr A, Klug G, Feistritz HJ, Reinstadler SJ, Reindl M, Esterhammer R, et al. Myocardial edema in acute myocarditis: relationship of T2 relaxometry and late enhancement burden by using dual-contrast turbo spin-echo MRI. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017 Nov 20;33(11):1789–94.

137. Huber AT, Bravetti M, Lamy J, Bacoyannis T, Roux C, de Cesare A, et al. Non-invasive differentiation of idiopathic inflammatory myopathy with cardiac involvement from acute viral myocarditis using cardiovascular magnetic resonance imaging T1 and T2 mapping. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018 Dec 12;20(1):1–11.
138. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schüler J, Dogangüzel S, Dieringer MA, Rudolph A, Greiser A, et al. Detection and Monitoring of Acute Myocarditis Applying Quantitative Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017 Feb;10(2):1–10.
139. Spieker M, Haberkorn S, Gastl M, Behm P, Katsianos S, Horn P, et al. Abnormal T2 mapping cardiovascular magnetic resonance correlates with adverse clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017 Dec 29;19(1):1–9.
140. Gatti M, Palmisano A, Faletti R, Benedetti G, Bergamasco L, Bioletto F, et al. Two-dimensional and three-dimensional cardiac magnetic resonance feature-tracking myocardial strain analysis in acute myocarditis patients with preserved ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 Jun 30;35(6):1101–9.
141. Baessler B, Luecke C, Lurz J, Klingel K, Das A, von Roeder M, et al. Cardiac MRI and Texture Analysis of Myocardial T1 and T2 Maps in Myocarditis with Acute versus Chronic Symptoms of Heart Failure. *Radiology*. 2019 Sep;292(3):608–17.
142. Baeßler B, Schaarschmidt F, Treutlein M, Stehning C, Schnackenburg B, Michels G, et al. Re-evaluation of a novel approach for quantitative myocardial oedema detection by analysing tissue inhomogeneity in acute myocarditis using T2-mapping. *Eur Radiol*. 2017;27(12):5169–78.
143. 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;7(7):667–75.
144. Mack M. Inflammation and fibrosis. *Matrix Biol*. 2018 Aug;68–69:106–21.
145. Saliba LJ, Maffett S. Hypertensive Heart Disease and Obesity. *Heart Fail Clin*. 2019 Oct;15(4):509–17.
146. Schumann CL, Jaeger NR, Kramer CM. Recent Advances in Imaging of Hypertensive Heart Disease. *Curr Hypertens Rep*. 2016;118(24):6072–8.
147. Niu J, Zeng M, Wang Y, Liu J, Li H, Wang S, et al. Sensitive marker for evaluation of hypertensive heart disease: extracellular volume and myocardial strain. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Dec 15;20(1):1–9.
148. Nordin S, Kozor R, Bulluck H, Castelletti S, Rosmini S, Abdel-Gadir A, et al. Cardiac Fabry Disease With Late Gadolinium Enhancement Is a Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Oct;68(15):1707–8.
149. Nappi C, Altiero M, Imbriaco M, Nicolai E, Giudice CA, Aiello M, et al. First experience of simultaneous PET/MRI for the early detection of cardiac involvement in patients with Anderson-Fabry disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(7):1025–31.
150. Moon J. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J*. 2003 Dec;24(23):2151–5.
151. Deva DP, Hanneman K, Li Q, Ng MY, Wasim S, Morel C, et al. Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016

- Dec 31;18(1):1–10.
152. Kellman P, Xue H, Chow K, Howard J, Chacko L, Cole G, et al. Bright-blood and dark-blood phase sensitive inversion recovery late gadolinium enhancement and T1 and T2 maps in a single free-breathing scan: an all-in-one approach. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2021 Dec 8;23(1):1–14.

8. Anhang

In Tab. 17 findet sich das Sequenzprotokoll der T2-Aufnahmen, die Pearson-Korrelations-Koeffizienten sowie die p-Werte finden sich in Tab. 18. In Abb. 20 sind exemplarisch drei Pearson-Korrelationen sowie die zugehörigen Bland-Altman-Diagramme gezeigt.

Tab. 17: Sequenzprotokoll der T2-Aufnahmen

Sequenzparameter	Werte
TE-Zeit	0 ms/ 30 ms/ 55 ms
TR-Zeit	207,4 ms
Matrix	195x154 Pixel 195x158 Pixel
Flipwinkel α	12°
Field-of-view	360 mm
Voxelgröße	1,9x1,9x6 mm ³
Bandbreite	1184 Hz/Pixel

Tab. 18: Pearson-Korrelationen der Mapping-Parameter

Kombination	Pearson-Korrelations-Koeffizient	p-Wert der Korrelationen	p-Wert des t-Test
MeanM / MeanT2	0,917	<0,001	<0,001
MeanM / MeanS	0,830	<0,001	0,117
MeanM / MaxT2	0,650	<0,001	<0,001
MeanM / MinT2	0,746	<0,001	<0,001
MeanM / madT2	0,431	<0,001	<0,001
MeanM / madSD	0,149	0,017	<0,001
MeanT2 / MeanS	0,723	<0,001	<0,001
MeanT2 / MaxT2	0,777	<0,001	<0,001
MeanT2 / MinT2	0,791	<0,001	<0,001
MeanT2 / madT2	0,526	<0,001	<0,001
MeanT2 / madSD	0,218	<0,001	<0,001
MeanS / MaxT2	0,475	<0,001	<0,001
MeanS / MinT2	0,641	<0,001	<0,001
MeanS / madT2	0,274	<0,001	<0,001
MeanS / madSD	0,072	0,250	<0,001
MaxT2 / MinT2	0,453	<0,001	<0,001
MaxT2 / madT2	0,845	<0,001	<0,001
MaxT2 / madSD	0,459	<0,001	<0,001
MinT2 / madT2	0,049	0,424	<0,001
MinT2 / madSD	-0,041	0,507	<0,001
madT2 / madSD	0,545	<0,001	<0,001

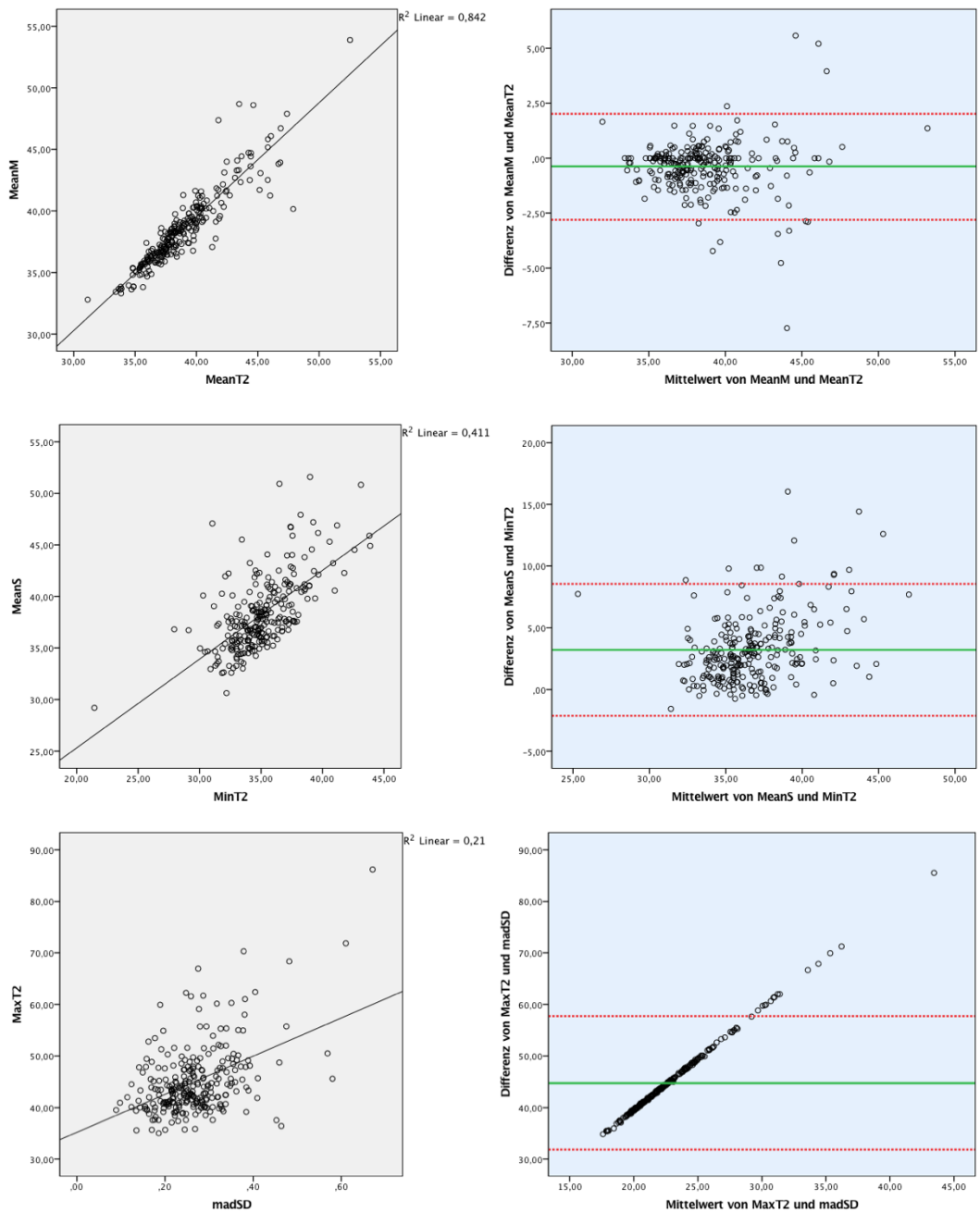


Abb. 20: Pearson-Korrelationen links, Bland-Altman-Diagramme rechts. Es werden drei Kombinationen exemplarisch dargestellt.

A: MeanM und MeanT2 weisen einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,917$ und einen p-Wert $< 0,001$ auf. Im Bland-Altman-Diagramm umschließt das Konfidenzintervall den Nullwert. Nur vereinzelt liegen Differenzwerte über- oder unterhalb des Konfidenzintervalls. B: Die Korrelation der Parameter MeanS und MinT2 ist mit $0,641$ geringer als in A. Auch hier umschließt das Konfidenzintervall den Nullwert, sodass die Messung auf dem $0,05\%$ -Niveau statistisch relevant ist. C: Hier findet sich links eine geringe Korrelation mit $r = 0,459$.

9. Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater für die Möglichkeit, in seinem Arbeitskreis meine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen, sowie für die fachliche Unterstützung beim Anfertigen dieser Arbeit.

Besonders möchte ich dem Betreuer meiner Doktorarbeit danken, der zu jeder Zeit ein offenes Ohr für mich hatte und von dem ich stets schnelle und kompetente Hilfe erwarten konnte. Er stand mir während der Erstellung dieser Promotionsarbeit immer geduldig und helfend zur Seite.

Weiterhin gilt mein Dank den Mitarbeitenden vom Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik für die fachkundige, konstruktive statistische Beratung.

Ein besonderer Dank gilt meinem Vater, meiner Mutter, sowie meinem Bruder, welche mir während der Promotion und vor allem während des gesamten Studiums in guten wie in schweren Zeiten zur Seite standen und auf die ich mich immer verlassen kann.

