

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

**Reproduzierbarkeitsanalyse von drei verschiedenen T1-Mapping-Sequenzen
an einem Kollektiv von Herzgesunden**

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

Vorgelegt von

Katharina Ursula Mader
aus Kaiserslautern

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Kreitner

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Michaela Hell

Tag der Promotion: 13. Oktober 2025

Nachnutzungslizenz: Dieses Werk ist – sofern nicht anders angegeben – lizenziert unter der Creative-Commons-Lizenz Namensnennung 4.0 International (CC-BY-4.0). Ausgenommen von dieser Lizenz sind alle Inhalte, die aus anderen Quellen übernommen wurden und entsprechend gekennzeichnet sind, insbesondere Abbildungen und grafische Darstellungen. Diese unterliegen den jeweiligen Urheberrechten der Rechteinhaberinnen und Rechteinhaber. Für deren Weiterverwendung gelten die in der Originalquelle angegebenen Nutzungsbedingungen.

Gewidmet dem wissenschaftlichen Diskurs und allen Menschen, die unvoreingenommen beobachten, untersuchen, hinterfragen, und frei von vorgefertigten Meinungen und Konventionen ihre Schlüsse ziehen und teilen. Die danach streben, der Wahrheit ein kleines Stückchen näher zu kommen und dazu beitragen, dass unser Wissen wächst und dass wir es zum Besseren einsetzen können.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion	4
2.1 Bedeutung der kardialen Magnetresonanztomografie.....	4
2.2 Grundlagen der Magnetresonanztomografie	4
2.2.1 Besonderheiten bei der kardialen MR-Bildgebung	6
2.3 Limitationen der konventionellen Kardio-MRT bezüglich Myokardcharakterisierung	7
2.4 Parametrisches Mapping	8
2.4.1 Schnelle Datenakquisition bei Mapping-Sequenzen	8
2.4.2 T1-Mapping: Technische Grundlagen	9
2.4.3 Modified Look-Locker Inversion Recovery (MOLLI)-Technik.....	11
2.4.4 Look-Locker-Korrektur	13
2.4.5 Aufbau und Unterschiede von MOLLI-Sequenzen	13
2.5 Möglichkeiten und derzeitige Limitationen von T1-Mapping.....	14
2.5.1 Vorteile und klinische Anwendungsbereiche	14
2.5.2 Derzeitige Limitationen	16
2.5.3 Einfluss der ausgewerteten Myokardsegmente.....	18
3 Material und Methoden	19
3.1 Studiendesign.....	19
3.1.1 Studienpopulation; Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
3.1.2 Studienverlauf.....	19
3.2 MRT-Untersuchung und verwendete Sequenzen	20
3.2.1 MRT-Untersuchung	20
3.2.2 Verwendete T1-Mapping-Sequenzen.....	20
3.3 Bildanalyse und Post-processing-Verfahren	22
3.3.1 Verwendete Software	22
3.3.2 Konturen und Erstellung der parametrischen Maps	22
3.3.3 Segmenteinteilung und Umgang mit Artefakten	25
3.3.4 Ausgabe von Datenreports zur quantitativen Auswertung.....	26
3.4 Stichproben für die untersuchten Sub-Fragestellungen	26
3.5 Datenauswertung und statistische Verfahren	27
4 Ergebnisse	30
4.1 Probandenkollektiv	30
4.2 Referenzwerte und Vergleich der drei Sequenzen.....	30
4.2.1 T1-Zeiten und Referenzwerte	30
4.2.2 Korrelation der T1-Werte der drei Sequenzen untereinander.....	32
4.3 Reproduzierbarkeit bei wiederholter Messung	35
4.3.1 Verwertbare Messungen.....	35

4.3.2	Ergebnisse der T1-Zeiten bei wiederholter Messung mit den jeweiligen Sequenzen.....	35
4.4	Häufigkeit von Artefakten	39
4.4.1	Ausgewertete Segmente.....	39
4.4.2	Häufigkeit von Artefakten nach Mapping-Sequenz.....	39
4.5	Untersucherabhängigkeit.....	40
4.5.1	Intra-Observer-Variabilität.....	40
4.5.2	Inter-Observer-Variabilität.....	44
4.6	Vergleich der Ergebnisse bei Verwendung verschiedener Software zur Erstellung der Maps.....	49
4.6.1	Verwertbare Messungen.....	49
4.6.2	Ergebnisse der T1-Zeiten bei Auswertung mittels verschiedener Software ...	49
5	Diskussion.....	53
5.1	Überblick	53
5.2	Diskussion der bearbeiteten Fragestellungen im Detail	54
5.2.1	Vergleich der drei Sequenzen im Hinblick auf Ergebnisse und Referenzwerte 54	
5.2.2	Reproduzierbarkeit bei wiederholter Messung	57
5.2.3	Vergleich im Hinblick auf Artefakhäufigkeit	58
5.2.4	Untersucherabhängigkeit.....	62
5.2.5	Verwendung verschiedener Software	63
5.3	Weiterführende Betrachtung.....	65
5.4	Limitationen der Studie.....	67
5.5	Klinischer Einsatz und Ausblick.....	68
6	Zusammenfassung.....	70
7	Literaturverzeichnis	72
8	Anhang	77
8.1	Vergleich der T1-Werte von Gesamtmyokard und septaler ROI1	77
8.2	Häufigkeit von Artefakten nach Schnittebene	79
9	Danksagung.....	80
10	Tabellarischer Lebenslauf	81

Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
b-SSFP	balanced steady-state free precession
CMR	kardiale Magnetresonanztomografie (Cardiac magnetic resonance imaging)
EKG	Elektrokardiogramm
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GRAPPA	Generalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition
HF-(Im)puls	Hochfrequenzimpuls
Hz	Hertz
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
IR	Inversion Recovery
KHK	Koronare Herzkrankheit
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LL-Zyklus	Look-Locker-Zyklus
LUT	Look-Up Table
mm	Millimeter
MOLLI	Modified Look-Locker Inversion Recovery
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunde
PAT	parallele Akquisitionstechniken
ROI	region of interest
RR-Abstand	Abstand zweier aufeinanderfolgender R-Zacken im Elektrokardiogramm
TE	Time to Echo; Echozeit
TI	Time to Inversion; Inversionszeit
TR	Time to Repeat; Repetitionszeit
trueFISP	true fast imaging with steady-state free precession
SCMR	Society for Cardiovascular Magnetic Resonance
SAX	Short Axis; Kurzachse
SR	Saturation Recovery

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verlauf der T1-Relaxation.	9
Abbildung 2: MOLLI-Sequenz zur Erstellung einer T1-Map.	12
Abbildung 3: Lage der drei verwendeten Kurzsachsen-Ebenen basal, mittventrikulär und apikal	21
Abbildung 4: Beispielhafte Darstellung der auf den Rohbildern eingezeichneten Konturen sowie des "curve fittings" für die jeweiligen Regionen.....	23
Abbildung 5: Beispiel einer nativen T1-Map des mittventrikulären Kurzsachsenschnitts, hier in Graustufen dargestellt	24
Abbildung 6: Darstellung derselben T1-Map in einer vom Benutzer festgelegten Farbskala (LUT), welche am unteren Bildrand zu sehen ist.	24
Abbildung 7: Beispiel einer T1-Map des mittventrikulären Kurzsachsenschnitts mit Darstellung der zuvor händisch eingezeichneten Myokardkonturen	25
Abbildung 8: Native T1-Werte (Boxplot) der drei verschiedenen T1-Mappingsequenzen.....	31
Abbildung 9: Streu-Punkt-Diagramme der Messwerte der jeweiligen Sequenzen gegeneinander aufgetragen	33
Abbildung 10: Bland-Altman-Diagramme der jeweiligen Sequenzen	34
Abbildung 11: Graphische Darstellung der T1-Werte bei wiederholter Messung mithilfe von Boxplots (septale ROI1).	36
Abbildung 12: Streu-Punkt-Diagramme der T1-Werte bei wiederholter Messung mit den jeweiligen Sequenzen.....	37
Abbildung 13: Bland-Altman-Diagramme der Messwerte bei wiederholter Messung mit den jeweiligen Sequenzen.....	38
Abbildung 14: Balkendiagramm der von Artefakten betroffenen Segmente nach Mapping- Sequenz.....	39
Abbildung 15: Graphische Darstellung der T1-Werte bei wiederholter Auswertung durch dieselbe Untersucherin mithilfe von Boxplots (septale ROI1).....	41
Abbildung 16: Streu-Punkt-Diagramme der jeweiligen Sequenzen bei erneuter Auswertung durch dieselbe Untersucherin	42
Abbildung 17: Bland-Altman-Diagramme der Messungen bei erneuter Auswertung durch dieselbe Untersucherin.....	43
Abbildung 18: Graphische Darstellung der T1-Werte bei Messung durch zwei verschiedene Untersucher mithilfe von Boxplots (septale ROI1).	46
Abbildung 19: Streu-Punkt-Diagramme der Messwerte der jeweiligen Sequenzen bei Auswertung durch zwei verschiedene Untersucherinnen.....	47
Abbildung 20: Bland-Altman-Diagramme bei Auswertung durch zwei verschiedene Untersucherinnen.....	48
Abbildung 21: T1-Zeiten bei Auswertung mittels verschiedener Software für alle drei Sequenzen (septale ROI1).....	50
Abbildung 22: Streu-Punkt-Diagramme der Messwerte der jeweiligen Sequenzen bei Auswertung mittels zweier verschiedener Software-Lösungen.	51
Abbildung 23: Bland-Altman-Diagramme bei Auswertung mittels zweier verschiedener Software-Lösungen.	52
Abbildung 24: Auszug aus dem cvi42 Circle®-Report der Messungen mit der Sequenz PF6 bei einem Probanden, dessen Messwerte für das Gesamtmyokard aufgrund eines Artefakts ausgeschlossen werden musste.....	60
Abbildung 25: Beispielhafte Darstellung dreier Rohbilder eines Probanden bei Verwendung der Sequenz PF6, bei denen ein Artefakt mit massiver Verzerrung der T1-Werte aufgetreten ist	61
Abbildung 26: Darstellung der zugehörigen T1-Maps in Graustufen sowie farbiger Skalierung anhand einer LUT.....	61
Abbildung 27: Streu-Punkt-Diagramm der T1-Werte für Gesamtmyokard vs. septale ROI1, Standardsequenz	77
Abbildung 28: Streu-Punkt-Diagramm der T1-Werte für Gesamtmyokard vs. septale ROI1, Forschungssequenz PF6.....	77

Abbildung 29: Streu-Punkt-Diagramm der T1-Werte für Gesamtmyokard vs. septale ROI1, Forschungssequenz PF5.....	78
Abbildung 30: Balkendiagramm der von Artefakten betroffenen Segmente nach Schnittebene	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispielhafte Darstellung der in einigen 3Tesla-Studien gemessenen nativen T1-Werte für Gesunde (in ms).	17
Tabelle 2: Vergleichende Darstellung der drei verwendeten T1-Mapping-Sequenzen hinsichtlich ihrer technischen Parameter	21
Tabelle 3: Native T1-Werte der drei untersuchten Sequenzen für die septale ROI1 sowie das Gesamtmyokard im mittventrikulären Kurzachsenschnitt.....	31
Tabelle 4: Korrelationskoeffizient nach Pearson und Reliabilitätsanalyse mit ICC (two-way mixed effects, single rater, consistency) der drei Sequenzen jeweils zueinander.	32
Tabelle 5: Mean Bias und Limits of Agreement der Bland-Altman-Analyse der jeweiligen Sequenzen.....	34
Tabelle 6: Ergebnisse der Analyse der T1-Zeiten bei wiederholten Messungen der jeweiligen Sequenzen für die mittventrikuläre Schnittebene.....	36
Tabelle 7: Mean Bias und Limits of Agreement in der Bland-Altman-Analyse bei Wiederholungsmessung.....	38
Tabelle 8:Häufigkeit von Artefakten nach Mapping-Sequenz.....	39
Tabelle 9: Ergebnisse der Analyse der T1-Zeiten bei wiederholter Auswertung der jeweiligen Sequenzen durch dieselbe Untersucherin für die mittventrikuläre Schnittebene.	41
Tabelle 10: Mean Bias und Limits of Agreement der Bland-Altman-Analyse bei Auswertung durch zwei verschiedene Untersucherinnen.	43
Tabelle 11: Ergebnisse der Analyse der T1-Zeiten bei Messung der jeweiligen Sequenzen durch zwei verschiedene Untersucherinnen für die mittventrikuläre Schnittebene.	45
Tabelle 12: Ergebnisse der Bland-Altman-Analyse bei Auswertung durch zwei verschiedene Untersucherinnen.....	48
Tabelle 13: Ergebnisse der T1-Zeiten bei Auswertung mittels verschiedener Software, jeweils für die drei verschiedenen Sequenzen sowie für Gesamtmyokard und septale ROI1 des mittventrikulären Kurzachsenschnitts.	50
Tabelle 14: Ergebnisse der Bland-Altman-Analyse bei Auswertung mittels zweier verschiedener Software-Lösungen.....	52
Tabelle 15: Korrelation zwischen den T1-Werten für das Gesamtmyokard mit den T1-Werten der septalen ROI1, jeweils für die mittventrikuläre SAX.....	78
Tabelle 16: Häufigkeit von Artefakten nach Schnittebene.....	79

1 Einleitung

In der Diagnostik kardialer Erkrankungen hat die kardiale Magnetresonanztomografie (CMR) einen nicht mehr wegzudenkenden Stellenwert, da sie nichtinvasiv mit hoher Genauigkeit und Reproduzierbarkeit die kardiale Morphologie und Funktion abzubilden vermag. Insbesondere die Gewebecharakterisierung von Myokardgewebe ist Steckenpferd der CMR. (1–3) Die etablierten MR-Bildgebungstechniken und Befundungsansätze für die myokardiale Gewebecharakterisierung bedienen sich klassischerweise einer qualitativen oder allenfalls semiquantitativen Analyse. Im Gegensatz zu beispielsweise einer CT-Untersuchung, bei der die Strahlenabschwächung im Gewebe im Vergleich zu definierten Referenzmedien in absoluten Hounsfield-Einheiten angegeben werden kann, kann die Signalintensität eines Voxels in einem MRT-Datensatz nicht ohne weiteres absolut quantifiziert werden.

Im Falle der MR-Bildgebung des Herzens allgemein, und insbesondere auch im Hinblick auf die im Folgenden diskutierten parametrischen Mapping-Methoden, stellt sich die besondere Herausforderung der ständigen Bewegung der Zielstruktur durch Herzschlag und Atemexkursion. Erst technische Fortschritte haben dazu geführt, dass inzwischen so genannte Single-Shot-Bildgebungstechniken verfügbar sind, welche schnell genug Daten akquirieren können, um in einer einzigen Herzphase ein gesamtes Schnittbild einer Herzebene aufzunehmen. Dies lieferte die Grundvoraussetzung für so genannte parametrische Mapping-Methoden, welche Gegenstand dieser Arbeit sind.

Parametrisches Mapping verfolgt das Ziel, im Gegensatz zu den bisher verwendeten qualitativen und semiquantitativen Methoden, nun bestimmte magnetische Eigenschaften des Gewebes als Zeitkonstanten absolut zu quantifizieren und damit vergleichbar zu machen. Die zugrundeliegende Technik beruht darauf, dass nach einer Beeinflussung des magnetischen Zustands von Wasserstoffkernen im magnetischen Feld durch einen Hochfrequenzimpuls die Rückkehr zum Gleichgewichtszustand (Relaxation) durch mehrere Bildaufnahmen während des Relaxationsprozesses näher charakterisiert werden kann. Indem zum Beispiel 8 oder 11 Aufnahmen immer derselben Stelle des Herzmuskels, aber zu unterschiedlichen Verzögerungszeiten nach dem initialen Hochfrequenzimpuls, durchgeführt werden, kann man den Verlauf der Signalintensität, und damit die Relaxation im Hinblick auf eine bestimmte magnetische Gewebeeigenschaft, verfolgen und mathematisch beschreiben. Es resultiert die Angabe einer absoluten Relaxationszeit für jedes Voxel bzw. korrespondierende Pixel auf der sodann erstellten parametrischen Map. (4)

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem so genannten nativen T1-Mapping, das heißt die Quantifizierung einer Zeitkonstanten für die Relaxation der Longitudinalmagnetisierung, ohne den Einsatz von Kontrastmittel. Diese Technik zeigte sich in der Lage, verschiedene ischämische wie nicht-ischämische Kardiomyopathien zu erkennen, zu charakterisieren und

zu unterscheiden. (5) Eine besondere Stärke der absoluten Quantifizierung mittels parametrischer Mapping-Methoden liegt insbesondere in der Erkennung *diffuser* myokardialer Veränderungen wie beispielsweise diffuse Myokardfibrose, Myokarditis, sowie Infiltration des Myokards wie bei der Amyloidose. Hier zeigte sich teilweise eine Überlegenheit des nativen T1-Mappings gegenüber Techniken, die den Einsatz von Kontrastmittel erfordern. (5) Homogene Veränderungen des Myokards sind mit den konventionellen MR-Bildgebungstechniken schwer zu erfassen, da diese in erster Linie Unterschiede zwischen normalem und pathologisch verändertem Myokard sichtbar machen können. (1,4,6)

Allen Fortschritten und nachgewiesenem klinischen Nutzen zum Trotz bestehen im Bereich des nativen T1-Mappings noch immer viele Hindernisse, die den routinemäßigen klinischen Einsatz verhindern oder erschweren. Allen voran ist hier die mangelnde Standardisierung zu nennen. (2) Native T1-Werte erwiesen sich als abhängig von einer Vielzahl von Faktoren, angefangen bei Feldstärke und MR-Hardware-Komponenten über die im Detail verwendeten T1-Mapping-Sequenzen bis hin zu post-processing-Verfahren. (4,7) Derzeit werden eine große Bandbreite von T1-Mapping-Methoden parallel verwendet, die jedoch unterschiedliche Absolutwerte liefern und dementsprechend nicht über Zentren hinweg vergleichbar sind.

Eine allgemeine, nicht an spezifische Voraussetzungen gebundene Vergleichbarkeit von T1-Werten wäre optimal, entspricht aber nicht dem derzeitigen Stand der technischen Entwicklung. In den aktuellen Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften (7,8) wird daher eine lokale Erhebung von Referenzwerten unter identischen Mess- und Auswertungsbedingungen wie im beabsichtigten klinischen Einsatz gefordert. Dies kann zeitaufwändig und kostspielig sein und schränkt den weitverbreiteten Einsatz nativer T1-Mapping-Methoden derzeit ein. Noch entscheidender als die Unterschiede in den absolut gemessenen Werten, welchen durch die Verwendung lokaler Referenzwerte Rechnung getragen werden kann, ist jedoch die Frage nach der Qualität der verschiedenen Sequenzen im Hinblick auf ihre Präzision bzw. Reproduzierbarkeit sowie die Streuung der Werte, da diese Faktoren die diagnostischen Cut-Offs zwischen Gesundheit und Krankheit beeinflussen. (4)

Das Ziel dieser Arbeit war es daher, eine kommerziell erhältliche Standardsequenz und zwei Forschungssequenzen für natives T1-Mapping zu vergleichen, Referenzwerte für die jeweiligen Sequenzen anhand eines Kollektivs herzgesunder Proband:innen zu etablieren, und die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse bei wiederholter Messung derselben Proband:innen mit denselben Sequenzen zu untersuchen und zwischen den drei Sequenzen zu vergleichen. Darüber hinaus wurden die drei untersuchten Sequenzen hinsichtlich der Häufigkeit von Bildartefakten verglichen. Weiterhin wurde die Sequenzabhängigkeit bei der Auswertung im Sinne der Intra- sowie Inter-Observer-Variabilität untersucht. Zur Untersuchung des Einflusses der Software zur Erstellung der parametrischen Maps erfolgte darüber hinaus

ein Vergleich der erhobenen T1-Werte bei Verwendung zweier verschiedener Software-Lösungen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Bedeutung der kardialen Magnetresonanztomografie

Die kardiale Magnetresonanztomografie spielt inzwischen eine nicht mehr wegzudenkende Rolle in der kardiovaskulären Diagnostik und wurde beispielsweise in zahlreiche Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) aufgenommen. (9) Die MRT-Untersuchung des Herzens gilt derzeit als Goldstandard zur nichtinvasiven Darstellung der kardialen Anatomie, Funktion und erweiterten Charakterisierung des myokardialen Gewebes. (2) Das Verfahren bietet verschiedene Vorteile gegenüber anderen bildgebenden Verfahren, dazu gehören unter anderem hohe Reproduzierbarkeit, weitgehende Untersucher-Unabhängigkeit, hohe räumliche Auflösung und hervorragender Weichteilkontrast nebst der Tatsache, dass die Untersuchung nicht invasiv ist und ohne ionisierende Strahlung auskommt. Ein besonderes Alleinstellungsmerkmal der kardialen MRT-Untersuchung ist die Möglichkeit, Gewebeveränderungen kardialer Erkrankungen nichtinvasiv zu charakterisieren. (1,9) In den letzten Jahren sind hier neuartige parametrische Mapping-Methoden in den Fokus gerückt, da diese die Möglichkeit einer Quantifizierung magnetischer Gewebeeigenschaften bieten und somit entscheidende Vorteile gegenüber nicht- oder semiquantitativen Methoden aufweisen, insbesondere bei der Erfassung von Veränderungen, bei denen das Myokard diffus betroffen ist und somit die Diagnostik nicht auf dem Nachweis eines Unterschieds zwischen gesundem und pathologisch verändertem Gewebe beruhen kann. (1,4) Um die Grundlagen dieser Techniken verständlich zu machen, soll hier zunächst kurz auf relevante Aspekte der zugrundeliegenden Prinzipien der Magnetresonanztomografie eingegangen werden.

2.2 Grundlagen der Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie in der aktuell klinisch angewendeten Form bedient sich der Eigenschaften von Wasserstoffprotonen, wenn diese in ein starkes äußeres Magnetfeld eingebracht werden. Zugrunde liegt der Kernspin, ein Eigendrehimpuls des Atomkerns um die eigene Achse. Bewegte Ladungen, wie das positiv geladene Wasserstoffproton, haben ein magnetisches Moment – es wird also durch das Wasserstoffproton ein magnetisches Feld induziert.

Ohne ein äußeres Magnetfeld ist die Ausrichtung der einzelnen Spins willkürlich und die einzelnen Magnetfelder der Protonen heben sich in Summe gegenseitig auf. In einem starken äußeren Magnetfeld, wie in einem MR-Tomographen, richten sich die Protonen jedoch mit ihrem Spin entweder parallel oder antiparallel zu den Magnetfeldlinien aus. Die parallele Ausrichtung ist energetisch günstiger und wird daher bevorzugt. Da also insgesamt etwas

mehr Protonen in der parallelen als in der antiparallelen Ausrichtung vorliegen, weist ein in das Magnetfeld eingebrachter Körper nach außen hin insgesamt eine Längsmagnetisierung (Longitudinalmagnetisierung) parallel zum äußeren Magnetfeld auf. Die Stärke dieser Longitudinalmagnetisierung ist (neben weiteren Faktoren) abhängig von der Protonendichte in dem jeweiligen Gewebe, kann jedoch nicht ohne weiteres direkt gemessen werden.

Um ein MRT-Signal zu erhalten, bedient man sich einer weiteren physikalischen Eigenschaft der Kernspins im Magnetfeld, der Präzession. Dies bezeichnet eine Kreisbewegung der im Magnetfeld befindlichen Protonen um die Längsachse des angelegten Magnetfelds. Die Frequenz dieser Präzessionsbewegung ist direkt proportional zur Magnetfeldstärke und wird als Larmor-Frequenz bezeichnet. Im ungestörten Zustand befinden sich die Protonen außer Phase, das bedeutet, die Präzessionsbewegung der einzelnen Protonen findet nicht synchron statt und die Quervektoren heben sich in Summe auf.

Durch Einstrahlen eines geeigneten Hochfrequenzimpulses, das heißt einer elektromagnetischen Welle mit genau jener Larmor-Frequenz, tritt ein Resonanzeffekt auf. Zum einen können dadurch Kernspins, welche in der niederenergetischen parallelen Konfiguration ausgerichtet sind, vorübergehend in die antiparallele Ausrichtung gebracht werden. Die Longitudinalmagnetisierung nimmt dadurch in Summe ab. Zusätzlich wird durch den Hochfrequenzimpuls die Präzession der Protonen vorübergehend in Phase gebracht, wodurch in Summe für kurze Zeit eine Transversalmagnetisierung, ein nach außen hin messbares Signal, entsteht.

Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses wechseln Kernspins durch Abgabe von Energie an die Umgebung (das „Gitter“) wieder vermehrt in die energetisch günstigere parallele Ausrichtung, bis zum Erreichen des thermodynamischen Gleichgewichts. Dieser Vorgang wird als T1-Relaxation bezeichnet. Dadurch ist schließlich in Summe die ursprüngliche Longitudinalmagnetisierung wiederhergestellt. (10)

Das in dieser Arbeit untersuchte Verfahren, T1-Mapping, dient dazu, T1-Relaxationszeiten von Geweben messbar zu machen. Die T1-Relaxationszeit ist eine Zeitkonstante und bezeichnet die Zeit, nach der 63% der ursprünglich vorhandenen Longitudinalmagnetisierung wieder hergestellt sind. Es handelt sich also um ein Maß dafür, wie schnell die Longitudinalmagnetisierung im äußeren Magnetfeld des MR-Tomographen nach einem Hochfrequenzimpuls zu ihrem Gleichgewichtszustand zurückkehrt. (11)

Da dieser Vorgang auf dem Wechsel der Spins vom antiparallelen in den energieärmeren parallelen Zustand beruht, ist die Geschwindigkeit der T1-Relaxation abhängig von Mechanismen, die es den Spins erlauben, Energie mit ihrer Umgebung auszutauschen. (11) Die Geschwindigkeit des Energietransfers eines angeregten Protons an seine Umgebung

variiert je nach Zustand der molekularen Umgebung (z.B. Molekülgröße, Form, Viskosität, Temperatur). (1) Bei bestimmten Pathologien des untersuchten Gewebes – in diesem Fall das Myokard – ändert sich aufgrund von pathophysiologischen Prozessen die molekulare Umgebung. Beispielsweise können ein Ödem, eine Fibrose oder Ablagerungen von Eisen oder Amyloid vorliegen. Dadurch verändert sich die T1-Relaxationszeit. Hierauf beruht die Sichtbarmachung bzw. Messbarkeit von Pathologien in der T1-gewichteten MRT-Untersuchung.

Darüber hinaus hängt die Geschwindigkeit der T1-Relaxation auch von der Magnetfeldstärke ab. Bei höheren Magnetfeldstärken findet der Energietransfer der Protonen an ihre Umgebung langsamer statt, daher ist die T1-Relaxationszeit bei hohen Magnetfeldstärken länger. (10,12)

Zur Erstellung eines MRT-Bildes wird der Vorgang der Anregung durch einen Hochfrequenzimpuls viele Male wiederholt und während des Relaxationsvorgangs das entstehende MR-Signal gemessen. Das Signal entsteht dadurch, dass die Präzession der Protonen durch den Hochfrequenzimpuls für kurze Zeit in Phase gebracht wird und dadurch in Summe eine transversale Magnetisierungskomponente entsteht, die mit der Frequenz der Präzessionsbewegung der Protonen, der so genannten Larmor-Frequenz, rotiert. Diese transversale Magnetisierungskomponente induziert in einer Empfangsspule, welche möglichst nahe am Untersuchungsgebiet positioniert wird, ein messbares Signal.

Zur Bildgebung werden so genannte Sequenzen verwendet. Dies bezeichnet den sequenziellen Ablauf von Anregungen durch Hochfrequenzimpulse und Datenakquisition durch Messung des in der Empfangsspule induzierten Signals. (12) Durch Verwendung verschiedenster Impulse sowie durch Wahl unterschiedlicher Zeitintervalle zwischen Anregung, Datenakquisition und Wiederholung der Anregung sind die verschiedensten Pulssequenzen möglich. Bei der so genannten T1-Wichtung werden die Komponenten der T1-gewichteten Sequenz so aufeinander abgestimmt, dass das gemessene Signal und der daraus resultierende Bildkontrast vorrangig durch die T1-Relaxation des Gewebes bestimmt wird. Es sind auch andere Wichtungen möglich, wie beispielsweise T2- oder Protonendichtegewichtete Sequenzen; da sich diese Arbeit jedoch mit T1-Mapping befasst, soll an dieser Stelle nur auf die T1-gewichtete Bildgebung eingegangen werden.

Das zum Zeitpunkt der Datenakquisition in der Empfangsspule induzierte Signal ist zunächst eindimensional – es erlaubt nicht ohne weiteres eine räumliche Zuordnung und die Erstellung eines Bildes. Für die Schnittbildgebung ist dies jedoch erforderlich. Zur Ortskodierung, welche die Zuordnung zu einem späteren Bildpunkt erlaubt, werden Gradientenspulen verwendet. In den drei Raumebenen werden zu unterschiedlichen Zeitpunkten Schichtselektionsgradient, Phasen- und Frequenzkodiergradient angelegt, welche sich durch die leicht unterschiedlichen Magnetfeldstärken jeweils auf die Larmor-Frequenz der präzedierenden Protonen auswirken.

Durch Fourier-Transformation, eine mathematische Operation, welche aus einem Signal alle darin vorkommenden Frequenzen bestimmen kann, kann schließlich eine räumliche Zuordnung errechnet werden. So erhält man für jeden Bildpunkt eine Signalintensität, welche dann im konventionellen MRT-Bild in unterschiedlichen Graustufen dargestellt wird. (10)

2.2.1 Besonderheiten bei der kardialen MR-Bildgebung

Durch die ständige Eigenbewegung des Herzens sowie die atemverschiebliche Lage stellt sich bei der Bildgebung am Herzen die Schwierigkeit von Bewegungsartefakten. Um diese zu minimieren, müssen verschiedene Maßnahmen getroffen werden. Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten durch Atemexkursionen wird die Messung in Atemstillstand durchgeführt, das bedeutet, der Patient oder Proband wird angewiesen, für die Dauer einer Messung die Luft anzuhalten. Um Bewegungsartefakte durch die rhythmische Kontraktion des Herzens zu vermeiden, erfolgt die Messung EKG-getriggert: Die Datenakquisition wird mit einer während der Untersuchung fortlaufenden EKG-Aufzeichnung synchronisiert, so dass immer in derselben Phase des Herzzyklus die Messung erfolgt. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von EKG-Gating.

2.3 Limitationen der konventionellen Kardio-MRT bezüglich Myokardcharakterisierung

Wie eingangs bereits erwähnt, ist die kardiale Magnetresonanztomografie das einzige bildgebende Verfahren, welches nicht-invasiv eine Charakterisierung von Gewebeveränderungen im Rahmen kardialer Erkrankungen ermöglicht. (1,9) Insbesondere fokale Pathologien können mithilfe konventioneller MRT-Bildgebung, teilweise unter Zuhilfenahme von Kontrastmittel, detektiert und beurteilt werden. Die etablierteste Methode hierbei ist das Late Gadolinium Enhancement, kurz LGE. (13) Hierbei macht man sich zunutze, dass sich Gadolinium-basierte Kontrastmittel ausschließlich extrazellulär verteilen und auch rasch wieder aus dem Extrazellulärraum ausgewaschen werden. Bei einer pathologischen Vergrößerung des Extrazellulärraums, beispielsweise durch Fibrose, verbleibt das Kontrastmittel länger vor Ort, so dass nach 10 bis 20 Minuten eine Signalanhebung in den betroffenen Arealen im Vergleich zum nicht betroffenen Myokard gemessen werden kann. (9) Dieses Verfahren basiert also auf der Signalintensität und eignet sich zur Darstellung von Erkrankungen, bei denen starke regionale Unterschiede innerhalb des Myokards vorliegen. Ein Beispiel ist Narbengewebe, etwa nach Myokardinfarkt oder nach Myokarditis. (4,9) In der LGE-Bildgebung stellt sich das Narbengewebe im Vergleich zum umgebenden Gewebe hyperintens dar.

Eine Limitation dieses Verfahrens besteht also darin, dass die Visualisierung von Pathologien auf einer räumlichen Ungleichverteilung der Kontrastmittelanreicherung beruht. Problematisch ist daher die Beurteilung von diffus erkranktem Myokard, beispielsweise bei diffuser Fibrose,

da hier nicht die erforderlichen Unterschiede in der Signalintensität zwischen normalem und fibrotischem Myokard vorliegen. (1,4,6)

LGE ist insbesondere ein aussagekräftiger Marker in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien, wenn bereits irreversible Schädigungen des Myokards vorliegen. Dem Stadium von fortgeschrittener Erkrankung mit einer Akkumulation reparativer Fibrose, welche im LGE sichtbar ist, geht jedoch oftmals ein langwieriger subklinischer Verlauf voraus. Dieser ist durch diffuse interstitielle Krankheitsprozesse wie geringgradige interstitielle Entzündung, Fibrose und Infiltration gekennzeichnet. Solche diffusen Prozesse werden mit LGE nicht zuverlässig erkannt – haben aber prognostische und wahrscheinlich auch therapeutische Bedeutung. Wünschenswert wären daher bildgebende Techniken, welche diese Prozesse identifizieren und präzise quantifizieren können. (4)

2.4 Parametrisches Mapping

Die bisher diskutierten, nicht-parametrischen Sequenzen basieren auf der Signalintensität als Grundlage des Bildkontrastes und erlauben eine qualitative oder allenfalls semiquantitative Auswertung. (1) Es ist mit diesen Verfahren nicht möglich, Relaxationszeiten in Absolutwerten zu bestimmen.

Technische Fortschritte im Bereich der MRT-Bildgebung sowie der computergestützten Auswertung ermöglichen inzwischen ein Verfahren, welches als parametrisches Mapping bezeichnet wird. Mapping erlaubt eine absolute Quantifizierung von Relaxationszeiten und deren visuelle Darstellung in „Maps“. Im Folgenden soll zunächst auf relevante technische Grundlagen dieser Technik eingegangen werden.

2.4.1 Schnelle Datenakquisition bei Mapping-Sequenzen

Eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung parametrischer Mapping-Methoden wurde durch Fortschritte in der MRT-Technik möglich, die inzwischen so schnelle Aufnahmetechniken ermöglichen, dass ein gesamtes Schnittbild der zu untersuchenden Herzebene während der Diastole eines einzigen Herzzyklus aufgenommen werden kann.

Mehrere verschiedene Techniken kommen zur Beschleunigung der Bildaufnahme zum Einsatz. Dazu gehören die parallele Bildgebung (auch PAT = parallele Akquisitionstechniken), welche sich durch räumlich verteilte Spulen zusätzliche Rauminformationen zunutze macht, um die ansonsten notwendigen Raumcodierungen reduzieren zu können. (12)

Weiterhin erfolgen die Aufnahmen in Single-Shot Technik, die eine Beschleunigung durch unvollständige Abtastung des k-Raums und Partial Fourier Technik möglich macht. Die partielle Fourier-Technik macht sich symmetrische Eigenschaften des k-Raums zunutze und beruht darauf, dass demzufolge nicht der gesamte k-Raum durch Einzelmessungen

abgetastet werden muss, sondern ein Teil der Daten (theoretisch die Hälfte) mit Hilfe mathematischer Algorithmen geschätzt werden kann. In Realität muss aufgrund von Fehlern bei der Phasencodierung etwas mehr als die Hälfte des k-Raums gefüllt werden, beispielsweise 60%. Dies resultiert in einer deutlichen Messzeitbeschleunigung gegenüber einer vollständigen Abtastung des k-Raums, birgt aber ein höheres Risiko für eine Verschlechterung des Signal-Noise-Ratio sowie für das Auftreten von Artefakten. (14,15)

2.4.2 T1-Mapping: Technische Grundlagen

Bei dieser Technik wird die Longitudinalmagnetisierung ebenfalls zunächst durch einen HF-Impuls aus ihrem Gleichgewichtszustand gestört. Beim T1-Mapping wird jedoch anschließend der Verlauf der Erholung der Longitudinalmagnetisierung (Relaxation) durch eine Serie von Einzelmessungen erfasst: während des Erholungsvorgangs werden mehrere Bilder mit unterschiedlichen T1-Wichtungen, mit verschiedenen Verzögerungszeiten zwischen dem Störimpuls und der Datenakquisition, aufgenommen.

Die Erholung der Longitudinalmagnetisierung hin zu ihrem Gleichgewichtszustand wird recht gut durch eine Exponentialfunktion beschrieben. Abbildung 1 zeigt den zeitlichen Verlauf der Longitudinalmagnetisierung. Der T1-Wert ist die Konstante der exponentiellen Erholung und repräsentiert die Zeit, nach der die Longitudinalmagnetisierung 63% ihres ursprünglichen Zustands erreicht hat.

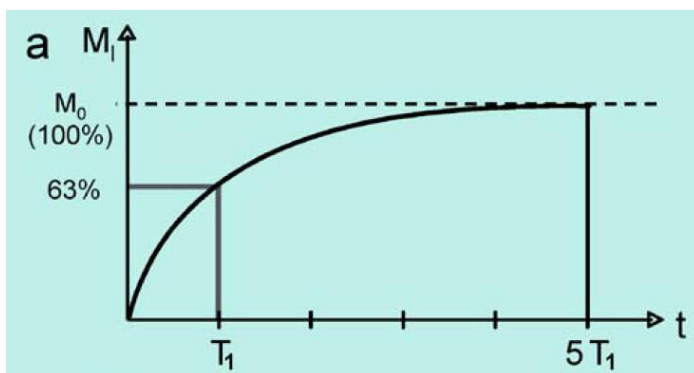


Abbildung 1: Verlauf der T1-Relaxation. M_0 bezeichnet die Longitudinalmagnetisierung im Gleichgewichtszustand. T_1 ist die Zeit, nach der 63% der ursprünglichen Longitudinalmagnetisierung erreicht ist. M_0 wird erst erreicht, nachdem die T1-Zeit fünfmal vergangen ist. Abbildung aus Schick, 2005 (16)

Durch mehrere Einzelmessungen während des Erholungsvorgangs und Anpassung der Signalintensitäten der Einzelbilder an die Kurve für die T1-Relaxation („curve fitting“) kann der T1-Wert näherungsweise bestimmt werden. Anstatt sich nur auf den Effekt von T1 auf den Bildkontrast zu verlassen wie bei konventionellen MRT-Techniken, erlauben T1-Mapping-Verfahren also eine Quantifizierung von T1. (4,11)

Für die mathematische Anpassung kann ein drei-Parameter-Modell der exponentiellen Erholung verwendet werden:

$$S(t) = A - B \exp(-t / T1)$$

Hierbei steht t für die Zeitverzögerung nach dem Störimpuls, $S(t)$ für die Signalintensität zum Zeitpunkt t , $T1$ für die $T1$ -Relaxationszeit. (Je nach Verfahren wird hier zunächst ein abweichender Wert $T1^*$ gemessen, siehe Kap. 2.4.4 zur Look-Locker Korrektur). Die Werte der Anpassungsparameter A , B sowie $T1$ (bzw. $T1^*$) können nun durch mathematische Anpassung der Kurve abgeschätzt werden. (1,11)

Alle derzeit angewendeten kardialen $T1$ -Mapping-Sequenzen liefern lediglich $T1$ -Schätzungen. Verschiedene Sequenzen unterscheiden sich in ihrer Richtigkeit (d.h. wie nahe die Schätzung an dem wahren $T1$ -Wert liegt) sowie in ihrer Präzision. (4)

Zur Darstellung der räumlichen Information in farbcodierten Maps muss eine pixelweise Ko-Registrierung der Bilder stattfinden und es werden Erholungskurven mit dem oben beschriebenen Prozess der Kurvenanpassung für jedes Pixel bzw. Voxel erstellt. Mit den so erhaltenen $T1$ -Werten für jede Pixelposition kann eine Map erstellt werden, in welcher beispielsweise anhand einer LUT (Look-Up Table) jedem Pixel in Abhängigkeit vom gemessenen $T1$ -Wert eine bestimmte Farbe zugeordnet wird. (4,11)

Derzeit existieren verschiedene Verfahren, welche zum $T1$ -Mapping Anwendung finden. Diese können nach der Art des Störimpulses eingeteilt werden, welcher die Longitudinalmagnetisierung aus ihrem Gleichgewichtszustand bringt. Es werden sowohl Inversion-Recovery-basierte Verfahren als auch Saturation-Recovery-basierte Verfahren angewendet.

Inversion Recovery bedeutet, dass der initiale HF-Impuls die Longitudinalmagnetisierung um 180 Grad umkehrt (invertiert). Man spricht von einem 180° -Impuls. Es wird im Folgenden die Erholung der Longitudinalmagnetisierung von dieser invertierten Ausrichtung hin zu ihrem ursprünglichen Gleichgewichtszustand gemessen.

Bei Mapping-Techniken, die hingegen auf Saturation Recovery beruhen, wird die Longitudinalmagnetisierung durch den initialen HF-Impuls ausgelöscht – es erfolgt eine unselektive Sättigung der Longitudinalmagnetisierung auf Null. Man spricht von einem 90° -Impuls, da zu diesem Zeitpunkt keine longitudinale, sondern nur noch eine transversale Magnetisierungskomponente vorliegt. Gemessen wird bei Saturation-Recovery-basierten Mapping-Techniken lediglich die Erholung von diesem Zustand zur ursprünglichen Longitudinalmagnetisierung hin.

Inversion-Recovery-basierte $T1$ -Mapping-Techniken sind die am häufigsten verwendeten, zu den Vorteilen dieses Verfahrens gehört unter anderem eine hohe Präzision der Messung. (1,2)

Auch im aktuellen SCMR-Konsenspapier zu parametrischem Mapping werden Inversion-Recovery-basierte Techniken gefordert. (7) Alle drei in dieser Arbeit untersuchten Mapping-Sequenzen basieren auf der Inversion-Recovery-Technik. Es handelt sich bei allen drei Sequenzen um Modified Look-Locker Inversion Recovery (abgekürzt MOLLI) -Sequenzen. MOLLI-Sequenzen waren die ersten, die Pixel-genaues T1-Mapping und damit die visuelle Darstellung der gemessenen T1-Zeiten in T1-Maps erlaubten und gehören aktuell zu den verbreitetsten und gebräuchlichsten Sequenzen für T1-Mapping (1,13) Der Aufbau einer MOLLI-Sequenz soll daher im Folgenden genauer erläutert werden.

2.4.3 Modified Look-Locker Inversion Recovery (MOLLI)-Technik

Um Bewegungsartefakte durch Atembewegung zu eliminieren, werden alle Bilder einer MOLLI-Sequenz in einer einzigen Atempause akquiriert. Mit einem 180 Grad-Inversions-Puls wird die gesamte Longitudinalmagnetisierung um 180 Grad invertiert. Während der darauffolgenden Erholung der Longitudinalmagnetisierung (T1-Relaxation) werden zu verschiedenen Zeitpunkten Einzelbilder aufgenommen, um einen Verlauf der exponentiellen Erholung zu erfassen. Da der Erholungsvorgang je nach Gewebe und Magnetfeldstärke mehrere Sekunden in Anspruch nimmt, stellt sich hierbei die Schwierigkeit von Bewegungsartefakten durch die Eigenbewegung des schlagenden Herzens. Anders als bei der Vorgänger-Technik, der Look-Locker-Sequenz, erfolgt bei einer Modified Look-Locker Sequenz die Datenakquisition daher unter EKG-Gating und die Bilder werden stets in einer bestimmten Herzphase – in der Regel während der Enddiastole – akquiriert. (1,11) Um genügend Messpunkte entlang der Erholungskurve zu erhalten, wird dieser Vorgang mehrmals – mit unterschiedlichen Zeitverzögerungen zum Inversionspuls – wiederholt. Abbildung 2 zeigt den Ablauf einer MOLLI-Sequenz anhand eines einfachen Beispiels mit zwei Wiederholungen.

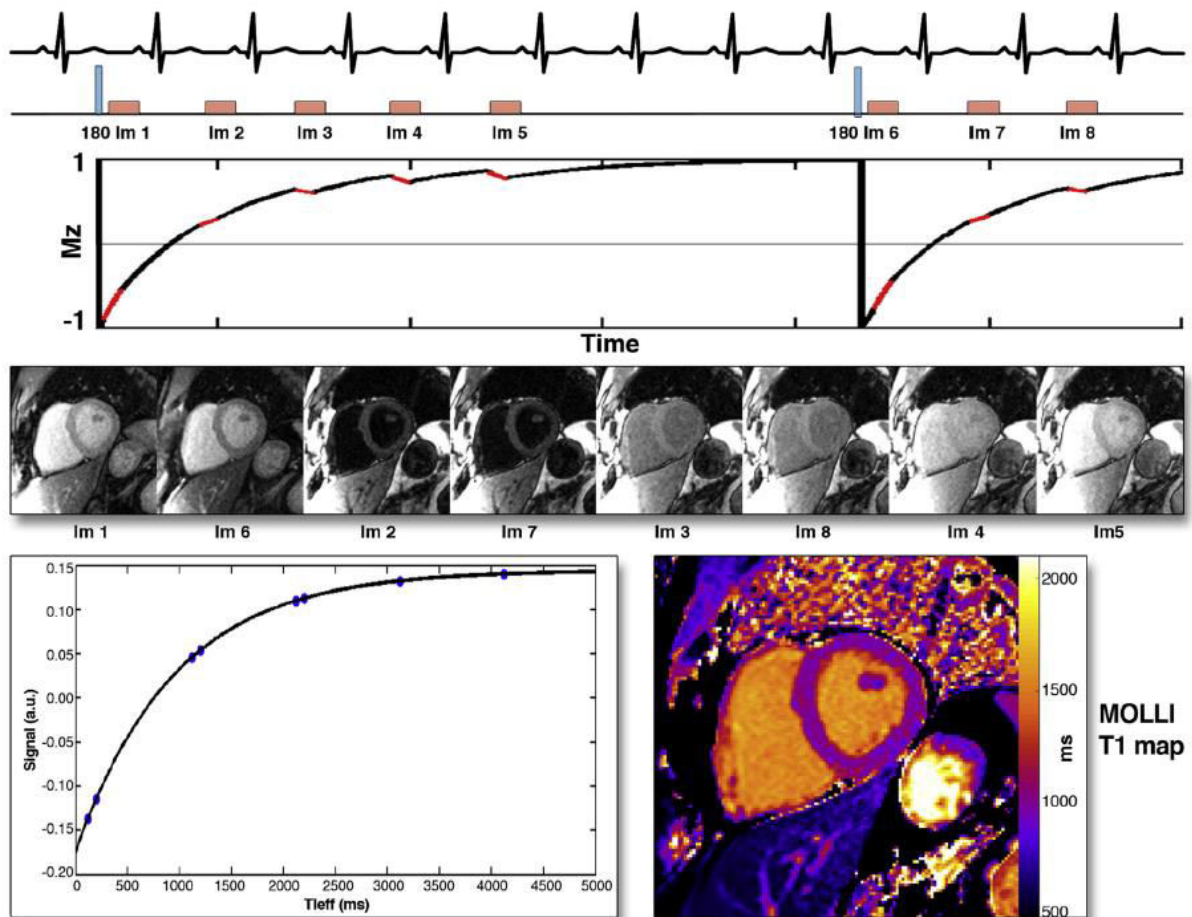


Abbildung 2: MOLLI-Sequenz zur Erstellung einer T1-Map.
 180: 180 Grad-Inversionspuls, Im 1-8: Image 1-8, Mz: Longitudinalmagnetisierung.
 Abbildung aus Taylor et al.(11)

Es handelt sich hier um ein 5(3)3-Schema. Die Zahlen, welche nicht in Klammern stehen, bezeichnen die Anzahl der akquirierten Bilder nach dem Inversionspuls. In diesem Beispiel wurden also nach dem ersten Inversionspuls fünf Bilder – jeweils eines pro Herzzyklus – aufgenommen, welche hier mit Im 1 bis Im 5 bezeichnet sind. Nach dem zweiten Inversionspuls wurden drei weitere Bilder (Im 6 bis Im 8) akquiriert. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von Look-Locker-Zyklen (LL-Zyklen). Zwischen zwei LL-Zyklen, das heißt vor dem nächsten Inversionspuls, ist eine Erholungsphase erforderlich, um zu gewährleisten, dass die Longitudinalmagnetisierung vor der nächsten Inversion nahezu vollständig wiederhergestellt ist. Die Zahl in Klammern bezeichnet die Anzahl der Herzschläge, welche zur T1-Erholung vor dem nächsten Inversionspuls verstreichen – in diesem Beispiel drei Herzzyklen. (1,11)

Die Verzögerungszeit zwischen Inversionspuls und Bildaufnahme wird als Inversionszeit TI bezeichnet. Um möglichst viele Punkte entlang der T1-Erholungskurve zu messen, sollen also Bilder zu verschiedenen TIs akquiriert werden. Bei jedem LL-Zyklus wird eine leicht versetzte TI des ersten Bildes nach dem Inversionspuls gewählt. Alle weiteren TIs der während eines

LL-Zyklus akquirierten Bilder werden im Folgenden durch die EKG-Triggerung bestimmt und sind zeitlich durch ein Vielfaches des RR-Abstands getrennt.

Alle akquirierten Bilder aus den verschiedenen LL-Zyklen werden schließlich in einen einzigen Datensatz nach aufsteigender TI sortiert. Dies entspricht der in Abbildung 2 mittig dargestellten Serie von Einzelbildern. Da alle Bilder während derselben Atempause und für dieselbe Herzphase aufgenommen wurden, können nun Kurven der exponentiellen Erholung für jede Pixelposition erstellt werden, wie in Abbildung 2 unten links dargestellt (aufgetragen ist hier die Signalintensität jeweils zu den verschiedenen Zeitpunkten TI nach dem Inversionspuls). Nach entsprechender Look-Locker-Korrektur (siehe Kap. 2.4.4) kann mit der so quantifizierbaren T1-Zeit für jede Pixelposition eine T1-Map zur visuellen Darstellung der Ergebnisse erstellt werden (in Abbildung 2 unten rechts), in der der T1-Wert jeder Pixelposition entsprechend einer Farbcodierung dargestellt wird.

2.4.4 Look-Locker-Korrektur

Bei Inversion-Recovery-basierten Verfahren nach dem Look-Locker-Prinzip wird zunächst nicht die wahre T1-Zeit, sondern ein als T1* (auch scheinbare T1) bezeichneter Wert gemessen. Der Grund hierfür liegt in den HF-Pulsen, welche bei der Aufnahme der Einzelbilder zur Datenakquisition genutzt werden. Da auch hier noch einmal eine Auslenkung der zum jeweiligen Zeitpunkt vorhandenen Longitudinalmagnetisierung erfolgen muss, beeinflussen die Aufnahmen die Relaxationskurve. In Abbildung 2 (Auftrag der Longitudinalmagnetisierung „M_z“ gegen die Zeit) ist dies zu erkennen: Jede Aufnahme eines Einzelbildes (rot dargestellter Kurvenabschnitt) beeinflusst den Kurvenverlauf.

Der Gleichgewichtszustand, welcher während der Messungen erreicht wird, entspricht also nicht dem Gleichgewichtszustand der Longitudinalmagnetisierung unter störungsfreien Bedingungen, sondern wird schneller erreicht. Der zunächst ermittelte T1-Wert wird daher als scheinbare T1 oder T1* bezeichnet. Die wahre T1-Zeit kann mithilfe einer Näherung ermittelt werden: $T1 = (B/A - 1) \times T1^*$ (1,11)

2.4.5 Aufbau und Unterschiede von MOLLI-Sequenzen

Verschiedene Schemata von MOLLI-Sequenzen finden derzeit Anwendung. Die ursprüngliche MOLLI-Sequenz folgte einem 3(3)3(3)5-Schema. (1,11) Dementsprechend beträgt die Dauer der gesamten Sequenz – und somit die Atemanholdauer für den Patienten – bei diesem Akquisitionsschema 17 Herzzyklen. Es werden 11 Einzelbilder zu jeweils verschiedenen Zeitpunkten TI entlang der T1-Erholungskurve akquiriert. Variationen wie beispielsweise das in Abbildung 2 dargestellte 5(3)3-Schema können Vorteile bieten: Die Atemanholdauer beträgt

hier nur 11 Herzzyklen, allerdings stehen auch nur 8 Einzelbilder für das „curve fitting“ zur Verfügung.

Ebenso ergeben sich Unterschiede hinsichtlich der Time to repeat TR zwischen zwei Inversionspulsen. Die TR ist bei derartigen Schemata definitionsgemäß herzfrequenzabhängig. Während bei einem 5(3)3-Schema acht Herzschläge zur Erholung der Longitudinalrelaxierung zwischen dem ersten und dem zweiten Inversionspuls zur Verfügung stehen, sind es bei einem 3(3)3(3)5-Schema nur sechs Herzschläge. Gerade bei schnelleren Herzfrequenzen besteht somit unter Umständen die Gefahr, dass die Erholung der Longitudinalrelaxierung vor Eintreffen des nächsten Inversionspulses unvollständig ist. (17)

2.5 Möglichkeiten und derzeitige Limitationen von T1-Mapping

2.5.1 Vorteile und klinische Anwendungsbereiche

Zusammenfassend sei noch einmal gesagt, dass bei konventionellen T1-gewichteten MRT-Bildern die T1-Relaxationseigenschaften in der Signalintensität der Pixel codiert sind; die Graustufen der Pixelwerte repräsentieren also eine Signalintensität in willkürlichen Einheiten. In parametrischen, farbcodierten T1-Maps hingegen stellen die Pixelwerte direkt den T1-Wert in jedem Voxel dar. (11) Der wesentliche Vorteil von parametrischen T1-Mapping-Verfahren besteht somit in der objektiven quantitativen Beurteilung von Myokardpathologien durch gewebespezifische T1-Werte. Im Gegensatz zu LGE sind parametrische Mapping-Methoden nicht auf die Erkennung von Unterschieden in der Signalintensität zwischen normalem und verändertem Myokard angewiesen, somit können – durch den Vergleich zu Normal- oder Referenzbereichen – auch diffuse Erkrankungen des Myokards erkannt werden. T1-Mapping ermöglicht direkte, quantitative Vergleiche innerhalb derselben Person zu verschiedenen Zeitpunkten sowie zwischen verschiedenen Personen. (1,2) Native T1-Mapping-Methoden zeigen Sensitivität für eine Vielzahl von Herzerkrankungen und reagieren empfindlich auf Veränderungen. Insbesondere korreliert die T1-Relaxationszeit stark mit dem Wassergehalt sowie mit dem Kollagengehalt des Gewebes (2,9), was die Detektion von Pathologien ermöglicht, welche mit Fibrose und/oder Ödem assoziiert sind. Beide führen zu einer Erhöhung der T1-Werte. Darüber hinaus sind die T1-Werte auch bei einer veränderten Gewebzusammensetzung im Rahmen infiltrativer Erkrankungen verändert. Amyloid-Ablagerungen bei kardialer Amyloidose führen ebenfalls zu erhöhten T1-Werten, während sowohl ein erhöhter Fettgehalt des Myokards bei Morbus Fabry (Glycosphingolipid-Ablagerungen) als auch ein erhöhter Eisengehalt bei Thalassämie oder Häm siderose zu niedrigeren T1-Werten führen. (1,2,9,13,18)

Diffuse Fibrose ist ein gemeinsames Merkmal bei vielen Formen der Kardiomyopathie. Die Entstehung von Fibrose kann sowohl mit ischämischer KHK als auch mit nicht-ischämischen

Kardiomyopathien wie hypertrophe oder dilatative Kardiomyopathie in Zusammenhang stehen. (19) Es handelt sich um eine häufige Pathologie von Herzerkrankungen im Endstadium, und myokardiale Fibrose ist ein wichtiger unabhängiger Prädiktor für ein schwerwiegendes kardiales Ereignis. (1) Es besteht daher die Hoffnung, dass T1-Mapping-Methoden diese pathologischen Prozesse bereits während eines subklinischen Stadiums identifizieren können, also zu einem früheren Zeitpunkt, als diese mit bisher verwendeten Methoden wie LGE detektierbar werden. (4) Bei verschiedenen Kardiomyopathien konnte bereits gezeigt werden, dass T1-Mapping Pathologien aufdeckt, die durch LGE nicht nachweisbar sind. (2)

Myokardödeme können beispielsweise auftreten infolge eines frischen Myokardinfarkts oder durch entzündliche Prozesse wie Myokarditiden verschiedenster Ätiologie (viral, aber auch beispielsweise als Folge von systemisch-entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, systemische Sarkoidose, oder medikamentös induziert bei Chemotherapie). Ein Myokardödem konnte in Studien durch T1-Mapping-Methoden mit höherer diagnostischer Genauigkeit identifiziert werden als mit bislang verwendeten Methoden (T2-gewichtete Bildgebung sowie Kontrastmittel-basierte Methoden wie sog. Early Enhancement Ratio und LGE). (4,11) Gerade bei Verdacht auf Myokarditis können diese bislang verwendeten Techniken eine Erkrankung nicht zuverlässig ausschließen, insbesondere dem LGE wurde in den 2018 revidierten Lake-Louise-Kriterien zur MRT-Bildgebung bei Verdacht auf entzündliche Erkrankungen des Myokards wenig Zusatzinformation zugesprochen, hingegen wurden erstmals parametrische Mapping-Verfahren in die Kriterien miteinbezogen. (20)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Mapping-Techniken im Vergleich zu konventionellen Gewebecharakterisierungstechniken einen zusätzlichen diagnostischen und prognostischen Wert bei der Bewertung von Myokarderkrankungen bieten. (2) Es besteht die Hoffnung, dass durch derartige nicht-invasive Messungen künftig auch invasive Untersuchungen vermieden werden können. An dieser Stelle sei vor allem die Myokardbiopsie genannt, welche bei vielen myokardialen Pathologien derzeit als Goldstandard angesehen wird, jedoch Risiken birgt. Zum einen besteht ein nicht unerhebliches Risiko von Komplikationen und Verletzungen durch die Prozedur bis hin zu lebensbedrohlichen Komplikationen, zum anderen wird ein homogener Befall des Myokards vorausgesetzt – ist dies nicht der Fall, ist die entnommene Probe möglicherweise nicht repräsentativ für den Zustand des Myokards. (21)

Zusätzlich zum Vorteil der nicht-invasiven Beurteilbarkeit des gesamten Myokards bestechen native Mapping-Techniken durch den Verzicht auf Kontrastmittel-Applikation. Gadolinium-basierte MR-Kontrastmittel, insbesondere solche mit linearen Chelatoren, können bei

Patient:innen mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz zum Auftreten einer nephrogenen systemischen Fibrose führen und sollten daher bei schwerwiegender Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate nicht verabreicht werden. (12) Bei Patient:innen mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion bieten native Mapping-Techniken somit eine Alternative zu Kontrastmittel-basierten Verfahren wie LGE. Von besonderem Nutzen ist die Möglichkeit zur nativen, kontrastmittel-freien Bildgebung bei der Diagnostik einer kardialen Amyloidose, da Patient:innen mit systemischer AL-Amyloidose oft schwer niereninsuffizient sind und daher u.U. keine MR-Kontrastmittel erhalten können. (1) Zudem kann die Bildqualität von LGE ohnehin eingeschränkt sein, da die zur Beurteilung bei LGE erforderliche Myokard-Nullung bei Vorliegen einer kardialen Amyloidose ggf. nur unzureichend möglich ist. (13) Ein charakteristisches Merkmal der kardialen Amyloidose ist hingegen die deutliche Erhöhung der nativen T1-Zeit, und T1-Mapping ist in der Amyloidose-Abklärung sowohl diagnostisch als auch prognostisch etabliert. (1,13)

Zusammenfassend kann also festgehalten werden, dass Mapping-Techniken gegenüber etablierten Techniken entscheidende Vorteile bieten in der Charakterisierung früher vorklinischer bis terminaler Stadien myokardialer Erkrankungen. (7,13)

2.5.2 Derzeitige Limitationen

Parametrisches Mapping ist derzeit nicht standardisiert und befindet sich in der Entwicklung. Die mangelnde Standardisierung ist die aktuell größte Schwierigkeit bei der Implementierung von Mapping in der breiten klinischen Anwendung. (2) Unterschiedliche verfügbare T1-Mapping-Sequenzen haben jeweils ihre eigenen messtechnischen Besonderheiten und unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Reproduzierbarkeit, Genauigkeit, räumlichen Auflösung, Messdauer etc. Jede T1-Mapping-Methode kann ihren eigenen Normal- oder Referenzbereich haben, welcher sich von den Referenzbereichen anderer Methoden unterscheidet. (2) Neben Unterschieden in den Sequenztypen und den Sequenzparametern im Detail haben darüber hinaus auch MR-Hardware-Faktoren wie Feldstärke, Gradienten usw., die Software-Version am Scanner zur Ausführung der Mapping-Sequenzen, sowie das Post-Processing-Verfahren und die zur Beurteilung herangezogenen Bereiche des Myokards einen Einfluss auf die gemessenen Werte.

Fraglich sind darüber hinaus Einflüsse von physiologischen Faktoren wie Geschlecht und Alter, Herzfrequenz, Temperatur etc. (2,4)

Beispielhaft sind in Tabelle 1 einige in Studien ermittelte Referenzwerte von nativen T1-Mapping-Verfahren bei 3 Tesla vergleichend aufgeführt.

Studie/ Referenz	Mapping-Technik	Schema	Flip-winkel	n	Untersuchter Myokardbereich	Native T1-Werte	SD
Piechnik et al (2010) (22)	ShMOLLI	5(1)1(1)1	35	10		1166	60
Lee et al. (2011) (23)	MOLLI	3(3)5 und 3(3)3(3)5	35	11	full SAX	1315	39
Dass et al. (2012) (24)	ShMOLLI	5(1)1(1)1		12	average 3 SAX	1178	13
von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. (2013) (25)	MOLLI	3(3)3(3)5	35	60	mid-SAX	1159	73
Puntmann et al (2013) (26)	MOLLI	3(3)3(3)5	50	21		1056	27
Puntmann et al (2013) (27)	MOLLI	3(3)3(3)5	50	30	mid-SAX, septal ROI	1070	55
Puntmann et al (2014) (28)	MOLLI	3(3)3(3)5	50	47	full mid-SAX	1035	47
					septal ROI	1055	22
Dabir et al (2014) (29)	MOLLI	3(3)3(3)5	50	32		1052	23
Chin et al (2014) (30)	MOLLI	3(3)3(3)5	35	20		1180	28
Luetkens et al (2014) (31)	MOLLI			42		1089	45
Lee et al (2015) (32)	MOLLI	3(3)3(3)5	35	15		1169	21
Hinojar, Varma et al (2015) (33)	MOLLI	3(3)3(3)5	50	23	midventricular SAX, conservative septal sampling	1044	18
					average midventricular SAX	1023	44
Hinojar, Foote et al (2015) (34)	MOLLI	3(3)3(3)5	50	40	single mid-SAX	1045	23
Singh et al (2015) (35)	MOLLI	3(3)3(3)5	35	22		1092	35
Hong et al (2015) (36)	MOLLI	3(3)3(3)5	35	10	average segments ROI in 3 SAX	1205	37
Alam et al (2015) (37)	MOLLI	5(3)3	35	20	mid-SAX septum ROI	1155	52
McDiarmid et al (2015) (6)	MOLLI	5(3)3	35	10	mid-SAX septum ROI	1189	33
		3(3)3(3)5	35			1185	23
		5(3)3	50			1170	26
		3(3)3(3)5	50			1159	33
Camargo et al (2016) (38)	MOLLI	3(3)3(3)5	35	17	ROI ventricular mid-septum	1171	26
Levelt et al. (2016) (39)	ShMOLLI			20	mid SAX	1182	28
Wu et al. (2017) (40)	MOLLI	5(3)3	35	14	average basal and mid-SAX	1115	37

Tabelle 1: Beispielhafte Darstellung der in einigen 3Tesla-Studien gemessenen nativen T1-Werte für Gesunde (in ms). SAX: Kurzachse; SD: Standardabweichung

Generell ist eine Vergleichbarkeit von T1-Werten über verschiedene Sequenzen, technische Voraussetzungen und Post-Processing-Verfahren hinweg also nicht gegeben. Vielmehr ist eine Erhebung lokaler Referenzwerte an jedem Standort mit der spezifischen dort verwendeten Hardware und Software, verwendeten Sequenzparametern und angewendetem Post-Processing-Verfahren erforderlich. (2,7) Viel entscheidender als die Unterschiede in den absolut gemessenen Werten, welchen durch die der Verwendung lokaler Referenzwerte Rechnung getragen werden kann, ist jedoch die Frage nach der Qualität der verschiedenen Sequenzen im Hinblick auf ihre Präzision bzw. Reproduzierbarkeit sowie die Streuung der Werte, da diese Faktoren die diagnostischen Cut-Offs zwischen Gesundheit und Krankheit beeinflussen. (4)

2.5.3 Einfluss der ausgewerteten Myokardsegmente

In der Literatur finden sich uneinheitliche Ansichten darüber, welcher Teil des Myokards zur quantitativen Auswertung der T1-Relaxationszeiten herangezogen werden sollte. Einige Autoren, darunter auch die des aktuellen SCMR-Konsenspapiers, sprechen sich dafür aus, zur globalen Beurteilung und bei Vorliegen diffuser Erkrankungen eine septale ROI im mittventrikulären Kurzachsenschnitt zu messen (4,7,13,41). Die Vorteile werden unter anderem darin gesehen, dass die freie linksventrikuläre Wand häufiger von Artefakten betroffen sei und die so erhobenen regionalen T1-Werte größeren Schwankungen und mehr Rauschen unterworfen seien. Es wird somit mit einer größeren Präzision und einer höheren Trennschärfe zwischen gesund und leicht pathologischen Werten argumentiert (4). Rogers et al. (42) fanden für septale Messungen einen größeren Unterschied zwischen an linksventrikulärer Hypertrophie bzw. dilatativer Kardiomyopathie Erkrankten und Gesunden, als bei Messungen des Gesamtmyokards oder lateraler ROI. Andere Autoren argumentieren, dass die Verwendung septaler ROIs nicht den vollen Umfang der Möglichkeiten von parametrischen Mapping-Methoden ausschöpfe (2). Die Vergleichbarkeit der T1-Werte wird weiterhin dadurch kompromittiert, dass über 50-100 ms höhere septale T1-Werte im Vergleich zum Gesamtmyokard berichtet wurde (4,42). Bei der Untersuchung fokaler Pathologien wird es aber im klinischen Einsatz sehr wohl notwendig sein, auch Myokardsegmente der freien linksventrikulären Wand zu untersuchen und somit sind Referenzbereiche auch für diese Myokardanteile von Interesse. In der vorliegenden Arbeit wurde sich daher dafür entschieden, sowohl die Werte für das Gesamtmyokard als auch die der septalen ROI1 in der weiteren Auswertung separat aufzuführen.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

3.1.1 Studienpopulation; Ein- und Ausschlusskriterien

Diese Dissertation basiert auf einer prospektiven Studie, bei der im Zeitraum August 2018 bis Januar 2019 ein Kollektiv von 70 gesunden Proband:innen untersucht wurde. Der Status „gesund“ basierte auf einer unauffälligen Anamnese, Freiheit von jeglichen Symptomen, welche auf eine kardiovaskuläre Dysfunktion hinweisen, sowie in MR-Cine-Bildgebung nachgewiesene normale Größe und Funktion des Herzens und der Abwesenheit von Narben in der LGE-Bildgebung.

Weitere Einschlusskriterien waren gemäß Ethikantrag:

- Proband:in über 18 Jahre
- Einwilligung in die Studie
- keine Kontraindikationen für die Durchführung einer Magnetresonanztomografie
- keine Einschränkung der Nierenfunktion, $GFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$

Zu den Ausschlusskriterien gehörten:

- Keine Einwilligung in die Studie
- Kontraindikation für die Durchführung einer Magnetresonanztomografie
- Klaustrophobie
- Proband:innen mit Herzschrittmachern oder ICD-Aggregaten
- Bestehende Schwangerschaft

Sämtliche Daten der Proband:innen wurden anhand einer Identifikationsnummer pseudonymisiert erfasst.

Im Vorfeld der Studie wurde ein positives Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz eingeholt (Referenznummer 837.196.13 (8881-F)).

3.1.2 Studienverlauf

Es handelte sich um eine zweiphasige Studie. In der ersten Phase wurden zunächst 20 herzgesunde Proband:innen untersucht. Hier wurden die Messungen zur Erstellung der parametrischen Maps mit den drei Sequenzen jeweils unmittelbar im Anschluss wiederholt, mit dem Ziel, die Reproduzierbarkeit und Test-Retest-Reliabilität bei erneuter Messung analysieren zu können. Es schloss sich die zweite Studienphase mit weiteren 50 herzgesunden Proband:innen an, in der die MRT-Untersuchungen mit realen Untersuchungsabläufen und in realer Untersuchungszeit durchgeführt wurden.

3.2 MRT-Untersuchung und verwendete Sequenzen

3.2.1 MRT-Untersuchung

Die Proband:innen unterzogen sich nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung und Einwilligung einer CMR-Untersuchung in Rückenlage bei 3 T (Magnetom Prisma®, Siemens Healthineering). Die Aufnahmen erfolgten jeweils in endexpiratorischer Atempause; die Proband:innen erhielten hierzu automatisiert akustische Atemkommandos. Die Signaldetektion erfolgte mit einer ventral platzierten 18-Kanal Body-array-Spule sowie den in Herzhöhe befindlichen Anteilen der in den Untersuchungstisch integrierten Spine-array-Spule. Die R-Zacken-getriggerte Bildakquisition erfolgte unter Verwendung eines MRT-tauglichen EKG-Systems, so dass die Aufnahmen gemäß den SCMR-Empfehlungen (7) jeweils in der enddiastolischen Phase des Herzzyklus akquiriert wurden.

Im Rahmen der Studie wurden neben bereits etablierten Kardio-MR-Techniken neuartige, in der Entwicklung begriffene MR-Untersuchungsmethoden angewandt. Neben dem parametrischen nativen T1-Mapping wurden weitere parametrische Mapping-Methoden (post-Kontrast-T1-Mapping, T2-Mapping, T2*-Mapping) sowie Flussmessungen und TIRM-Sequenzen untersucht.

3.2.2 Verwendete T1-Mapping-Sequenzen

In der vorliegenden Arbeit wurden drei verschiedene T1-Mapping-Sequenzen verglichen. Es handelt sich um eine frei erhältliche T1-Mapping Sequenz der Firma Siemens als Standardsequenz sowie zwei Forschungssequenzen. Alle drei Sequenzen bedienen sich der MOLLI-Aufnahmetechnik, konkordant zu den aktuellen SCMR-Empfehlungen zur Verwendung einer Look-Locker-Bildgebung (7). Dementsprechend wurden zu verschiedenen Inversionszeiten jeweils enddiastolisch eine sequenzspezifische Anzahl an Rohbildern aufgenommen. Die kommerziell erhältliche Sequenz der Firma Siemens verwendet ein 5(3)3 - Akquisitionsschema, wohingegen die beiden Forschungssequenzen PF6 und PF5 auf einem 3(3)3(3)5 - Schema beruhen. Darüber hinaus gibt es weitere Unterschiede in den technischen Spezifikationen zwischen der Standardsequenz und den beiden Forschungssequenzen, unter anderem beim Flipwinkel von 35° vs. 50°. In Tabelle 2 sind die technischen Spezifikationen der jeweiligen Sequenzen vergleichend dargestellt. Die beiden Forschungssequenzen wiederum unterscheiden sich lediglich in der partial-Fourier-Analyse: Bei der Sequenz PF6 wurden 6/8 Phasen ausgelesen, bei der Sequenz PF5 nur 5/8 Phasen. Daher leitet sich auch die Namensgebung der beiden Forschungssequenzen ab.

	Standardsequenz	Sequenz PF6	Sequenz PF5
Herkunft der Sequenz	Firma Siemens (frei verkäuflich)	Forschungssequenz	Forschungssequenz
Sequenztyp	MOLLI	MOLLI	MOLLI
Sequenzschema	5(3)3	3(3)3(3)5	3(3)3(3)5
Flip angle	35°	50°	50°
Image matrix	256x144	180x224	180x224
Readout	true FISP / b-SSFP		
Bandwidth (Hz/pixel)	1085	605	605
Imaging Frequency	123.260	123.260	123.260
parallele Bildgebung	GRAPPA 2	GRAPPA 2	GRAPPA 2
Schichtdicke (mm)	8	8	8
Voxel size (mm)	1,4 x 1,4 x 8	1,7 x 1,7 x 8	1,7 x 1,7 x 8
FOV (mm)	360	390	390
Repetitionszeit TR	herzfrequenzabhängig		
Echozeit TE (ms)	1.12	1,64	1,64
Phasen Partial Fourier	7/8	6/8	5/8

Tabelle 2: Vergleichende Darstellung der drei verwendeten T1-Mapping-Sequenzen hinsichtlich ihrer technischen Parameter

Die parametrischen Maps wurden jeweils in verschiedenen Schnittebenen aufgenommen. Es erfolgte die Aufnahme in der vertikalen und horizontalen Langachse sowie Kurzachsen-Aufnahmen je in basaler, mittventrikulär und apikaler Position (siehe Abbildung 3). In der weiteren Auswertung wurden lediglich die Kurzachsen-Schnitte herangezogen.



Abbildung 3: Lage der drei verwendeten Kurzachsen-Ebenen basal, mittventrikulär und apikal

Um die trotz Atempause oft vorhandene Restbewegung des Herzens zwischen den einzelnen enddiastolischen Aufnahmen auszugleichen, erfolgte eine automatische Bewegungskorrektur (Motion correction) der Stapel der Rohbilder für eine jeweilige Sequenz durch die Scanner-

eigene Software. Dies ist konkordant zu den SCMR-Empfehlungen im Konsenspapier zum klinischen Einsatz parametrischer Mapping-Methoden (7) sowie den Empfehlungen weiterer Autoren (11).

3.3 Bildanalyse und Post-processing-Verfahren

3.3.1 Verwendete Software

Laut der aktuellen Konsenserklärung der SCMR (7) gibt es aktuell keine Empfehlungen bezüglich der Verwendung eines spezifischen Software-Pakets zur Analyse. In der vorliegenden Studie wurde zur Auswertung der Datensätze die Software cvi42 Circle® (cvi42®, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Kanada) verwendet.

3.3.2 Konturen und Erstellung der parametrischen Maps

Für den überwiegenden Anteil der in dieser Arbeit bearbeiteten Fragestellungen wurden die Datensätze mit den Rohbildern, das heißt der so genannte „Stack“ oder Stapel der je nach Sequenz 8 bis 11 Bilder einer Schnittebene mit jeweils unterschiedlichen Inversionszeiten, in cvi42 importiert und dort weiter verarbeitet. Dies erfolgte unabhängig voneinander durch zwei geschulte Untersucherinnen. Nach Überprüfung aller Rohbilder einzeln im Hinblick auf die Position des Herzens und mögliche fehlerhafte Motion Correction oder Bewegungsartefakte wurden auf einem der bewegungskorrigierten Rohbilder die endo- und epikardialen Myokardkonturen des linken Ventrikels manuell eingezeichnet. Die trabekulierte Schicht und der epikardiale Rand wurden ausgelassen. Es wurde zudem im Bereich des Septums freihand eine ROI eingezeichnet (region of interest, in dieser Arbeit im Folgenden als ROI1 bezeichnet).

Wie bereits unter Kapitel 2.5.32.5.3 diskutiert, werden in der vorliegenden Arbeit sowohl die Werte für das Gesamtmyokard als auch die der septalen ROI1 in der weiteren Auswertung separat aufgeführt.

Die Konturen sind beispielhaft in Abbildung 4 dargestellt. Eine Markierung am Übergang zwischen rechtem und linkem Ventrikel diente als einheitlicher Startpunkt für die Einteilung in 24 Myokardsegmente (s.u.). Nach Einzeichnen der Konturen wurden diese auf den gesamten Stapel der 8 bzw. 11 Rohbilder kopiert und wenn nötig so angepasst, dass sie in alle Bilder passten.

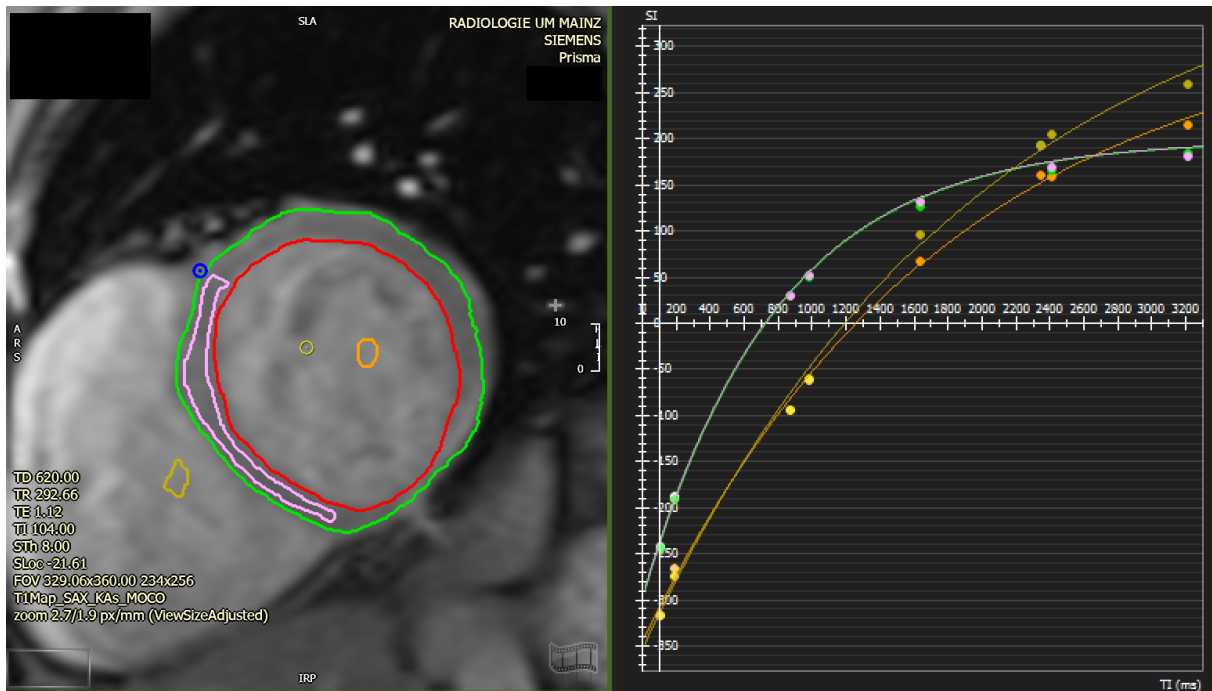


Abbildung 4: Beispielhafte Darstellung der auf den Rohbildern eingezeichneten Konturen sowie des "curve fittings" für die jeweiligen Regionen.

Rot: endokardiale Myokardkontur; grün: epikardiale Myokardkontur; rosa: freihand eingezeichnete septale ROI1; blau: Markierung am Übergang zwischen rechtem und linkem Ventrikel zur Einteilung in Myokardsegmente. Die gelbe und orangefarbene Kontur im Blut der Ventrikel dienen zur Bestimmung des ECV und waren für die vorliegende Arbeit nicht von Relevanz.

Die SCMR warnt in ihrer Konsenserklärung zum klinischen Einsatz von parametrischem Mapping (7) vor Partialvolumeneffekten durch das angrenzende intraventrikuläre Blut oder andere extramyokardiale Gewebe. Ebenso empfiehlt die Korean Society of Cardiovascular Imaging in ihren Leitlinien für kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie (43), einen ausreichenden Abstand zwischen der unscharfen Grenze des Myokards zu Blut und anderem umgebenden Gewebe sicherzustellen. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit vor Erstellung der parametrischen Maps ein endo- und epikardialer Offset von jeweils 25% eingestellt.

Ebenfalls wurde, den spezifischen technischen Besonderheiten der MOLLI-Sequenz Rechnung tragend (siehe Kapitel 2.4.4 zur Look-Locker-Korrektur) ein Look-Locker-Korrekturfaktor von 1,003 eingestellt.

Nach Sicherstellung der korrekten Registrierung der Rohbilder und Überprüfung auf Artefakte wurden mittels der Software cvi42 die parametrischen T1-Maps generiert. Diese können nun in Graustufen (Abbildung 5) oder einer durch den Benutzer festgelegten Farbskala (LUT, Look-Up Table) (Abbildung 6) dargestellt werden. Bezüglich der Verwendung und Skalierung solcher LUTs existiert derzeit kein einheitlicher Standard (2,7).

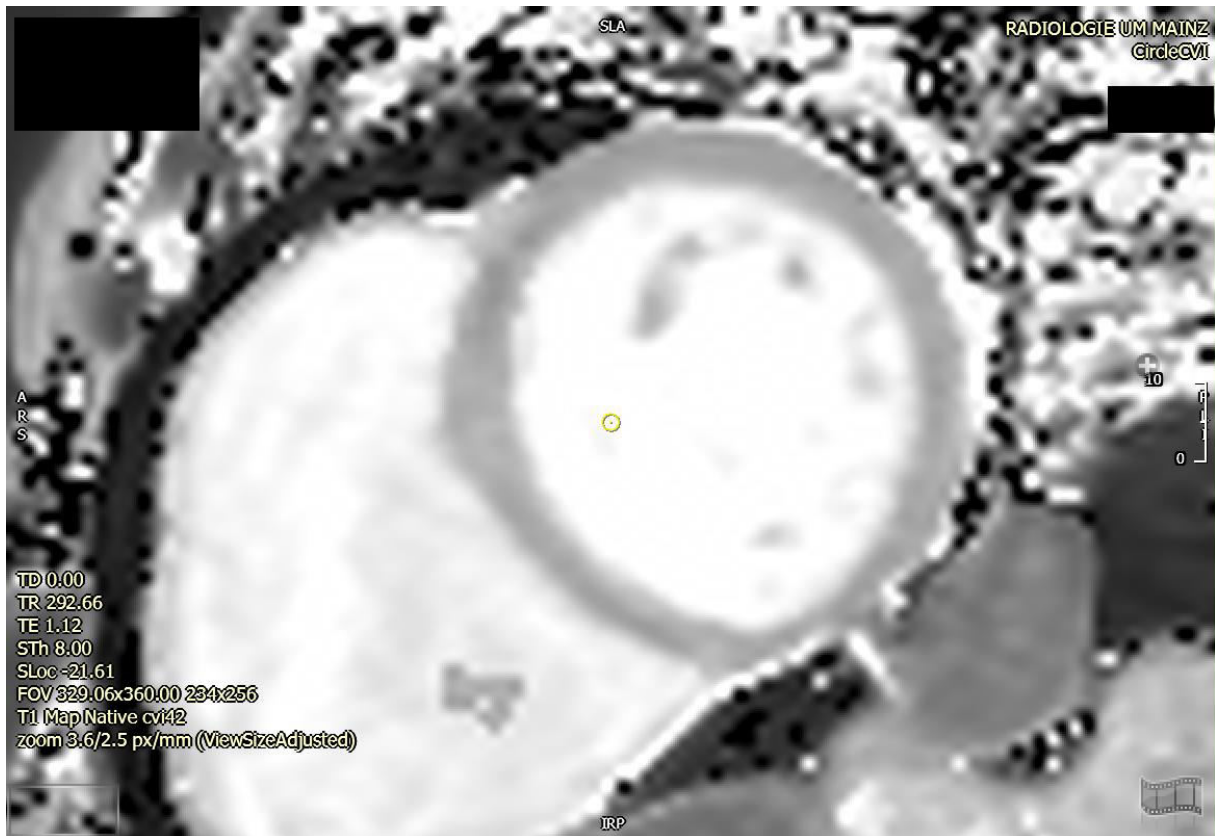


Abbildung 5: Beispiel einer nativen T1-Map des mittventrikulären Kurzachsenschnitts, hier in Graustufen dargestellt

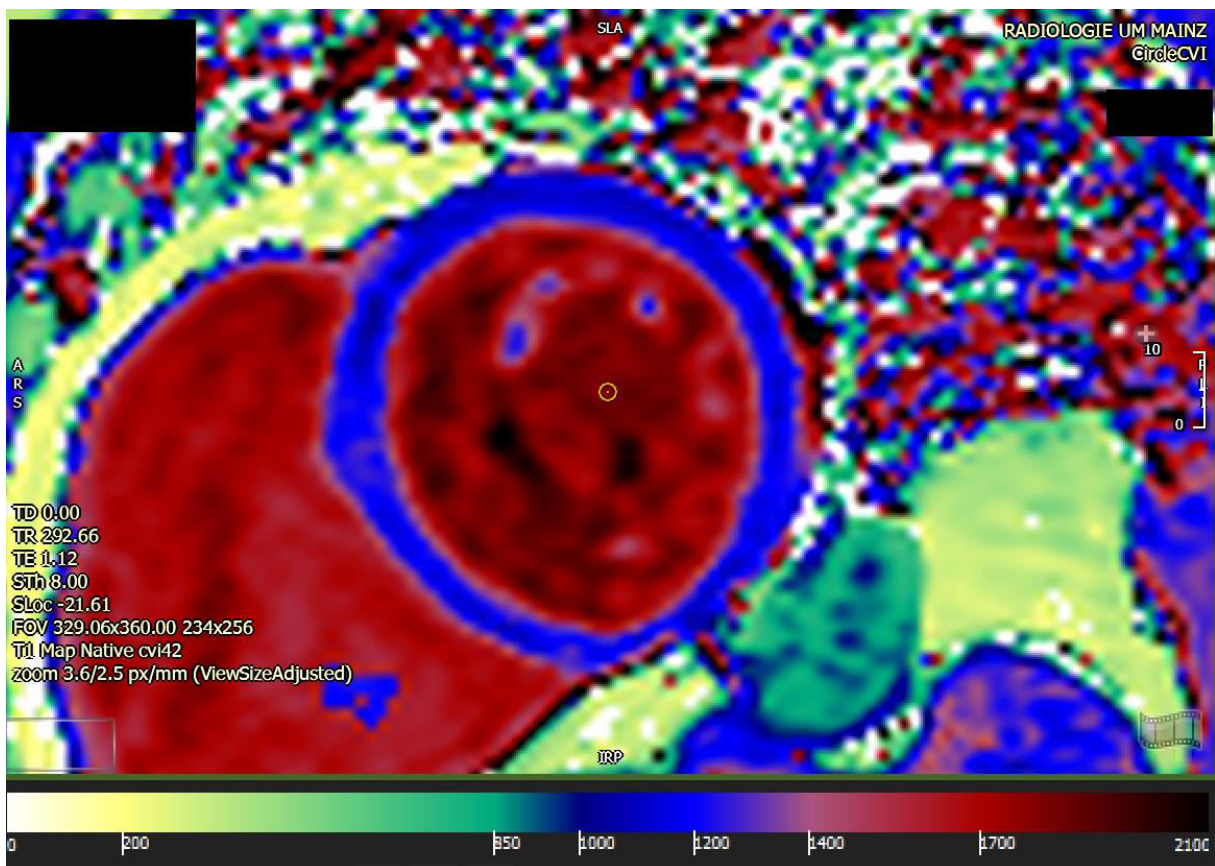


Abbildung 6: Darstellung derselben T1-Map in einer vom Benutzer festgelegten Farbskala (LUT), welche am unteren Bildrand zu sehen ist. Bezüglich der Verwendung solcher LUTs existiert derzeit kein einheitlicher Standard.

Es erfolgte eine automatische Übernahme der zuvor eingezeichneten Myokardkonturen auf die parametrische Map. Das Myokard in den Kurzachsenschnitten wurde automatisch gemäß den durch den Benutzer getroffenen Voreinstellungen in 24 Abschnitte segmentiert (siehe Abbildung 7).

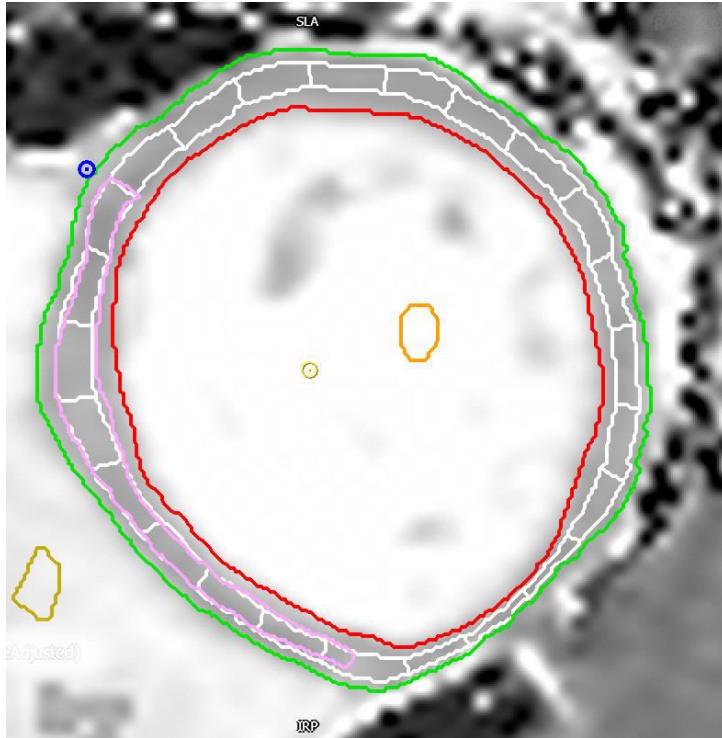


Abbildung 7: Beispiel einer T1-Map des mittventrikulären Kurzachsenschnitts mit Darstellung der zuvor händisch eingezeichneten Myokardkonturen (bunt), des endo- und epikardialen Offsets sowie der Einteilung in 24 Segmente (weiß).

In einer Sub-Fragestellung der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der verwendeten Software zur Erstellung der Maps auf die gemessenen T1-Werte untersucht. Hierzu wurden, zusätzlich zum oben beschriebenen Vorgehen, mittels der durch die Firma Siemens integrierten Scanner-eigenen Software „in-line“ erstellte T1-Maps bereits fertig in cvi42 importiert. Die Software cvi42 diente hier nur noch zum Einzeichnen der Myokardkonturen auf den fertigen parametrischen Maps und Ausgabe entsprechender Daten-Reports (s.u.).

3.3.3 Segmenteinteilung und Umgang mit Artefakten

Die American Heart Association (AHA) empfiehlt eine Unterteilung des Myokards in 17 Segmente; dies beinhaltet eine Segmenteinteilung für den basalen und mittventrikulären Myokardabschnitt in je 6 Segmente und für den apikalen Bereich in 4 Segmente (44). Die Segmentunterteilung, welche in diese Arbeit verwendet wurde, orientiert sich an diesen Empfehlungen. Um jedoch die Lokalisation und das Ausmaß von Bildartefakten präziser beschreiben zu können, wurde ein Vielfaches der durch die AHA vorgeschlagenen 6 bzw. 4 Segmente verwendet und das Myokard in 24 Segmente pro Schnittebene unterteilt.

Beim Vorliegen von Bildartefakten wurden deren Lokalisation und Ausdehnung anhand der 24 Segmente notiert. Das Programm cvi24 sah leider zum Zeitpunkt der Auswertung keine technische Möglichkeit vor, einzelne Segmente von der weiteren Auswertung auszuschließen. Es wurde daher folgendes Vorgehen gewählt: Beim Vorliegen kleinerer Artefakte, welche keine offensichtliche Abweichung der gemessenen T1-Werte im betroffenen Bereich zur Folge hatten, wurden die Myokardkonturen so angepasst, dass möglichst wenig vom Artefakt betroffene Bildanteile innerhalb der Konturen lagen, der durchgängige Myokard"Ring", welcher für die weitere Auswertung durch cvi42 erforderlich war, jedoch noch erhalten blieb. Bei Vorliegen schwerwiegender Artefakte, welche offensichtliche Verzerrungen der gemessenen T1-Werte zur Folge hatten und die nicht durch Anpassung der Konturen ausschneidbar waren, mussten in einzelnen Fällen die Messwerte für das Gesamtmyokard der entsprechenden Schnittebene und der jeweiligen Sequenz komplett von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden. Eine detailliertere Beleuchtung eines solchen Beispiels wird in Kapitel 5.2.3 besprochen.

3.3.4 Ausgabe von Datenreports zur quantitativen Auswertung

Nachdem die parametrischen T1-Maps mit eingezeichneten Myokardkonturen und entsprechender Segmenteinteilung in cvi42 vorlagen, wurde ein durch die Software automatisiert erstellter Datenreport ausgegeben. Dieser umfasste pro Schnittebene jeweils die Angabe der T1-Relaxationszeiten (in ms) für das Gesamtmyokard und jegliche zusätzlich eingezeichneten ROIs, sowie anschließend die Ausgabe der jeweiligen Werte für die einzelnen Segmente 1-24. Weiterhin wurden jeweils die mittlere T1-Relaxationszeit aller Pixel im jeweiligen Bereich, der Median derselben, der minimale und maximale Pixelwert, die Standardabweichung sowie die eingeschlossene Fläche in mm² angegeben.

Diese Werte wurden am Anschluss zur weiteren Datenauswertung in Excel überführt und die relevanten Daten anschließend in SPSS eingespeist.

Für die weitere Auswertung wurde bei der vorliegenden Arbeit die mittlere T1-Relaxationszeit aller Pixel im jeweiligen Bereich (Gesamtmyokard respektive septale ROI1) der jeweiligen Schnittebene herangezogen.

Aufgrund der Fülle an Daten wurden in dieser Arbeit, mit Ausnahme der Artefakhäufigkeit, zur Auswertung lediglich die mittventrikulären Kurzachsen-Schnitte herangezogen. Die Daten für die basalen und apikalen Kurzachsenschnitte liegen vor und können bei Interesse unter den angegebenen Kontaktdaten angefragt werden.

3.4 Stichproben für die untersuchten Sub-Fragestellungen

Für die vorliegende Arbeit wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- Vergleich der nativen T1-Werte bei Messung mit den drei verschiedenen Sequenzen und Erhebung von Referenzwerten; hierzu wurden 70 Proband:innen mit selbigen untersucht
- Reproduzierbarkeit der Messwerte bei erneuter Bildaufnahme mit jeweils allen drei T1-Mapping-Sequenzen; hierzu wurden in der ersten Studienphase bei 20 Proband:innen Wiederholungsmessungen durchgeführt
- Untersucherabhängigkeit bei der Auswertung
 - Intra-Observer-Variabilität; hierzu wurden 10 zufällig ausgewählte Proband:innen durch dieselbe Untersucherin im zeitlichen Abstand von mindestens 3 Monaten erneut ausgewertet
 - Inter-Observer-Variabilität; hierzu wurden die Messungen aller 70 Proband:innen durch zwei geschulte Untersucherinnen unabhängig voneinander durchgeführt
- Vergleich der Messwerte bei Erstellung einer T1-Map durch zwei verschiedene Software-Lösungen; hierzu wurden bei 10 zufällig ausgewählten Proband:innen die T1-Werte der In-line und Off-line generierten Maps verglichen.

3.5 Datenauswertung und statistische Verfahren

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Softwarepaket SPSS (Statistical Package for the Social Science - SPSS® Statistics, Version 27.0, IBM Corporation, Armonk, USA)

Es wurde zunächst eine deskriptive statistische Auswertung sowie graphische Darstellung der Messergebnisse mittels Boxplots vorgenommen. Zur deskriptiven Statistik metrisch skalierten Größen (bspw. T1-Zeiten in ms) wurde bei Vorliegen einer Normalverteilung der Mittelwert sowie die Standardabweichung verwendet, andernfalls erfolgte die Angabe des Medians mit Interquartilsabständen.

Normwerte wurden definiert als der Mittelwert \pm das 1,96-fache der Standardabweichung.

Zum Test auf signifikante Unterschiede zwischen den Messergebnissen verschiedener Gruppen (Vergleich der Mapping-Sequenzen, Wiederholungsmessungen, Auswertung durch verschiedene Untersucher:innen, Verwendung unterschiedlicher Software zur Erstellung der T1-Maps) wurde der Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben verwendet. Das

Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Aufgrund des explorativen Charakters dieser Studie wurde auf eine Bonferroni-Korrektur verzichtet.

Zur Beurteilung der Korrelation der T1-Werte zweier zu vergleichender Gruppen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson herangezogen. Die Einteilung erfolgt hierbei nach Cohen (1988): Korrelationen zwischen $r = 0,1$ und $r = 0,3$ wurden als klein bis moderater Effekt bezeichnet, Korrelationen zwischen $r = 0,3$ und $r = 0,5$ als moderat bis großer Effekt und ab $r = 0,5$ als großer Effekt. (45)

Als Maß der Übereinstimmung zwischen den Messwerten zweier zu vergleichender Gruppen wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) herangezogen. Da bereits bekannt ist, dass eine Variation der Aufnahmebedingungen von T1-Maps zu abweichenden Werten führen kann, jedoch gegenwärtig keine Referenzmethode zur Bestimmung des wahren T1-Werts existiert (7), interessiert hier, vielmehr als die Absolutgenauigkeit und absolute Übereinstimmung der Werte, die Konsistenz der Messungen. Bei der Beurteilung der Test-Retest-Variabilität durch Wiederholungsmessung mit derselben Sequenz sowie bei der wiederholten Auswertung durch denselben oder einen anderen Untersucher wurde hingegen auf absolute Übereinstimmung getestet. Gemäß den Ausführungen von Koo und Li (46) wurden daher bei den verschiedenen Sub-Fragestellungen folgende Formen des ICC verwendet:

- two-way mixed effects, single rater, consistency für die Reliabilitätsanalyse im Vergleich der verschiedenen Mapping-Sequenzen
- two-way mixed effects, single rater, absolute agreement für die Test-Retest-Reliabilität bei Wiederholungsmessungen mit denselben Sequenzen
- two-way mixed effects, single rater, absolute agreement für die Reliabilitätsanalyse bei wiederholter Auswertung durch dieselbe Untersucherin
- two-way random effects, single rater, absolute agreement für die Reliabilitätsanalyse bei wiederholter Auswertung durch eine andere Untersucher:in
- two-way mixed effects, single rater, consistency für die Werte der mittels zweier verschiedener Software-Lösungen erstellten T1-Maps.

Gemäß der Einteilung von Koo und Li (46) wurden ICC-Werte kleiner 0,5 als schlechte, zwischen 0,5 und 0,75 als moderate, zwischen 0,75 und 0,9 als gute und größer 0,9 als exzellente Reliabilität bezeichnet.

Zur graphischen Darstellung der Übereinstimmung zweier Mess- oder Auswertungsverfahren wurden Bland-Altman-Diagramme verwendet. Hierbei wurden die Mittelwerte zweier Messungen jeweils den Differenzen zwischen den zwei Messungen gegenübergestellt. Als Referenzlinien wurden mittig der Mittelwert der Differenzen, sowie als „Limits of Agreement“

jeweils der Mittelwert der Differenzen $\pm 1,96$ der Standardabweichung hinzugefügt. Auf diese Weise ließen sich sowohl systematische Fehler wie auch Streuungen der Differenzen gut erkennen.

Für die Untersuchung der Häufigkeit von Artefakten wurden die Anzahlen der von Artefakten betroffenen und nicht betroffenen Myokardsegmente pro Mapping-Sequenz kumulativ gezählt und zur deskriptiven Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten in Kreuztabellen aufgetragen. Die Häufigkeiten wurden zudem zur graphischen Veranschaulichung in Balkendiagrammen dargestellt. Die Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den Sequenzen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test.

4 Ergebnisse

4.1 Probandenkollektiv

Das durchschnittliche Alter des Probandenkollektivs betrug 29 ± 8 Jahre, das jüngste Probandenalter war 20 Jahre, das höchste Probandenalter 58 Jahre. 36 Probanden (51%) waren männlich, 34 Probandinnen (49%) waren weiblich.

In die Auswertung der Standardsequenz gingen die Werte aller 70 Proband:innen ein. In die Auswertung der Forschungssequenzen PF6 und PF5 gingen jeweils die Werte von 69 Proband:innen ein, da die Bilder eines Probanden aufgrund technischer Probleme nicht auswertbar waren. Zusätzlich waren bei einem Probanden die Werte für das Gesamtmyokard der Sequenz PF6 aufgrund eines Artefakts nicht verwertbar und mussten ausgeschlossen werden.

4.2 Referenzwerte und Vergleich der drei Sequenzen

4.2.1 T1-Zeiten und Referenzwerte

Die mittlere T1-Zeit für das Gesamtmyokard im mittventrikulären Schnitt betrug $1164,6 \pm 28,0$ ms bei der Standardsequenz, $1076,1 \pm 25,6$ ms für die Forschungssequenz PF6 und $1093,9 \pm 33,8$ ms für die Forschungssequenz PF5.

Die mittlere T1-Zeit für die septale ROI1 im mittventrikulären Schnitt betrug $1188,8 \pm 29,5$ ms bei der Standardsequenz, $1095,4 \pm 29,1$ ms für die Forschungssequenz PF6 und $1121,0 \pm 45,2$ ms für die Forschungssequenz PF5.

Die T1-Werte der drei Sequenzen unterschieden sich jeweils signifikant voneinander.

Die Ergebnisse der drei Sequenzen im Vergleich sind in Tabelle 3 sowie Abbildung 8 vergleichend dargestellt.

Tabelle 3: Native T1-Werte der drei untersuchten Sequenzen für die septale ROI1 sowie das Gesamtmyokard im mittventrikulären Kurzschnitt. Normwerte wurden als ± 2 Standardabweichungen vom Mittelwert definiert. Alle Angaben in Millisekunden.

mittventrikuläre SAX, davon:		Standardsequenz	Sequenz PF6	Sequenz PF5
Gesamtmyokard	Mittelwert	1164,6 \pm 28,0	1076,1 \pm 25,6	1093,9 \pm 33,8
	Variationskoeffizient	2,4%	2,3%	3,0%
	Min - Max	1101,4 – 1235,0	1010,0 - 1125,7	1011,3 – 1182,5
	Normwerte	1108,5 – 1220,7	1025,0 - 1127,2	1026,3 – 1161,5
septale ROI1	Mittelwert	1188,8 \pm 29,5	1095,4 \pm 29,1	1121,0 \pm 45,2
	Variationskoeffizient	2,4%	2,6%	4,0%
	Min - Max	1134,9 – 1255,4	1022,6 – 1148,5	1010,8 – 1232,0
	Normwerte	1129,8 – 1247,7	1037,2 – 1153,5	1030,6 – 1211,4

Min = Minimum; Max = Maximum

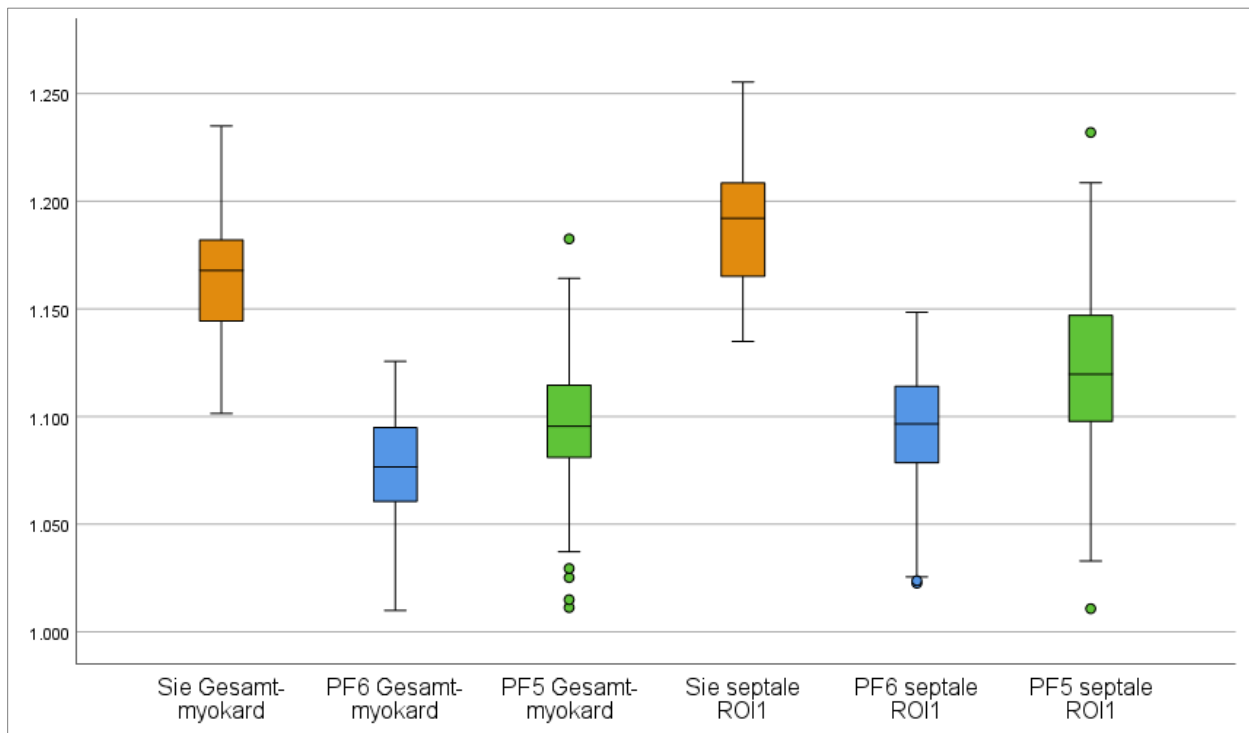


Abbildung 8: Native T1-Werte (in Millisekunden) der drei verschiedenen T1-Mappingsequenzen Standardsequenz Sie, Forschungssequenz PF6 und PF5 im mittventrikulären Kurzschnitt, je für Gesamtmyokard sowie die septale ROI1.

4.2.2 Korrelation der T1-Werte der drei Sequenzen untereinander

Es zeigte sich eine vorhandene, jedoch verhältnismäßig wenig ausgeprägte Korrelation der Messwerte der verschiedenen Sequenzen. Die stärkste Korrelation wurde zwischen der Standardsequenz und der Forschungssequenz PF6 für das Gesamtmyokard festgestellt, mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von 0,652. Am schwächsten korrelierten die Messwerte der septalen ROI1 zwischen den Forschungssequenzen PF6 und PF5.

Die Streu-Punkt-Diagramme für die Messwerte des Gesamtmyokards sowie der septalen ROI1 aller Sequenzen jeweils gegeneinander aufgetragen finden sich in Abbildung 9.

In der Reliabilitätsanalyse mittels ICC (two-way mixed effects, single rater, consistency) zeigte sich eine schlechte bis moderate Reliabilität der Messwerte zwischen den jeweiligen Sequenzen. Es wurden ICC-Werte zwischen 0,417 für die Forschungssequenzen PF6 und PF5 für die septale ROI bis zu 0,648 für die Standardsequenz und Forschungssequenz PF6 für das Gesamtmyokard festgestellt. Eine Übersicht der Korrelationskoeffizienten nach Pearson sowie der ICC-Werte findet sich in Tabelle 4.

In Abbildung 10 sind die Bland-Altman-Diagramme für die Messwerte des Gesamtmyokards sowie der septalen ROI1 dargestellt.

Tabelle 4: Korrelationskoeffizient nach Pearson und Reliabilitätsanalyse mit ICC (two-way mixed effects, single rater, consistency) der drei Sequenzen jeweils zueinander.

		Standard / PF6	Standard / PF5	PF6 / PF5
Gesamtmyokard	Pearson's r (95% Konfidenzintervall)	0,652 (0,489 - 0,770)	0,611 (0,438 - 0,741)	0,496 (0,292 - 0,657)
	ICC (95% Konfidenzintervall)	0,648 (0,486 - 0,767)	0,601 (0,426 - 0,733)	0,476 (0,270 - 0,641)
septale ROI1	Pearson's r (95% Konfidenzintervall)	0,582 (0,401 - 0,720)	0,482 (0,277 - 0,645)	0,458 (0,249 - 0,627)
	ICC (95% Konfidenzintervall)	0,582 (0,402 - 0,719)	0,442 (0,231 - 0,613)	0,417 (0,202 - 0,594)

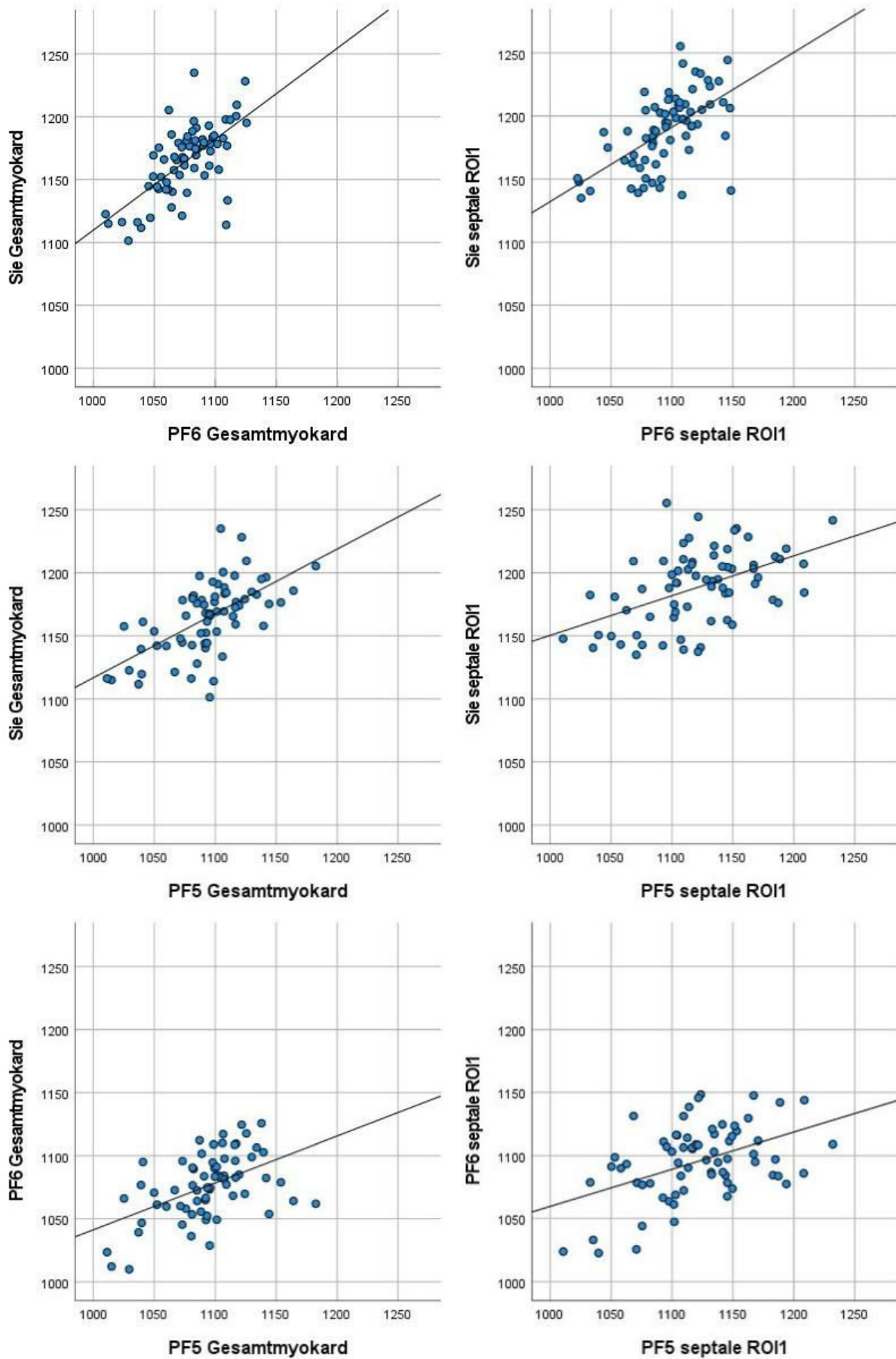


Abbildung 9: Streu-Punkt-Diagramme der Messwerte der jeweiligen Sequenzen gegeneinander aufgetragen. links: Gesamtmyokard, rechts: septale ROI1

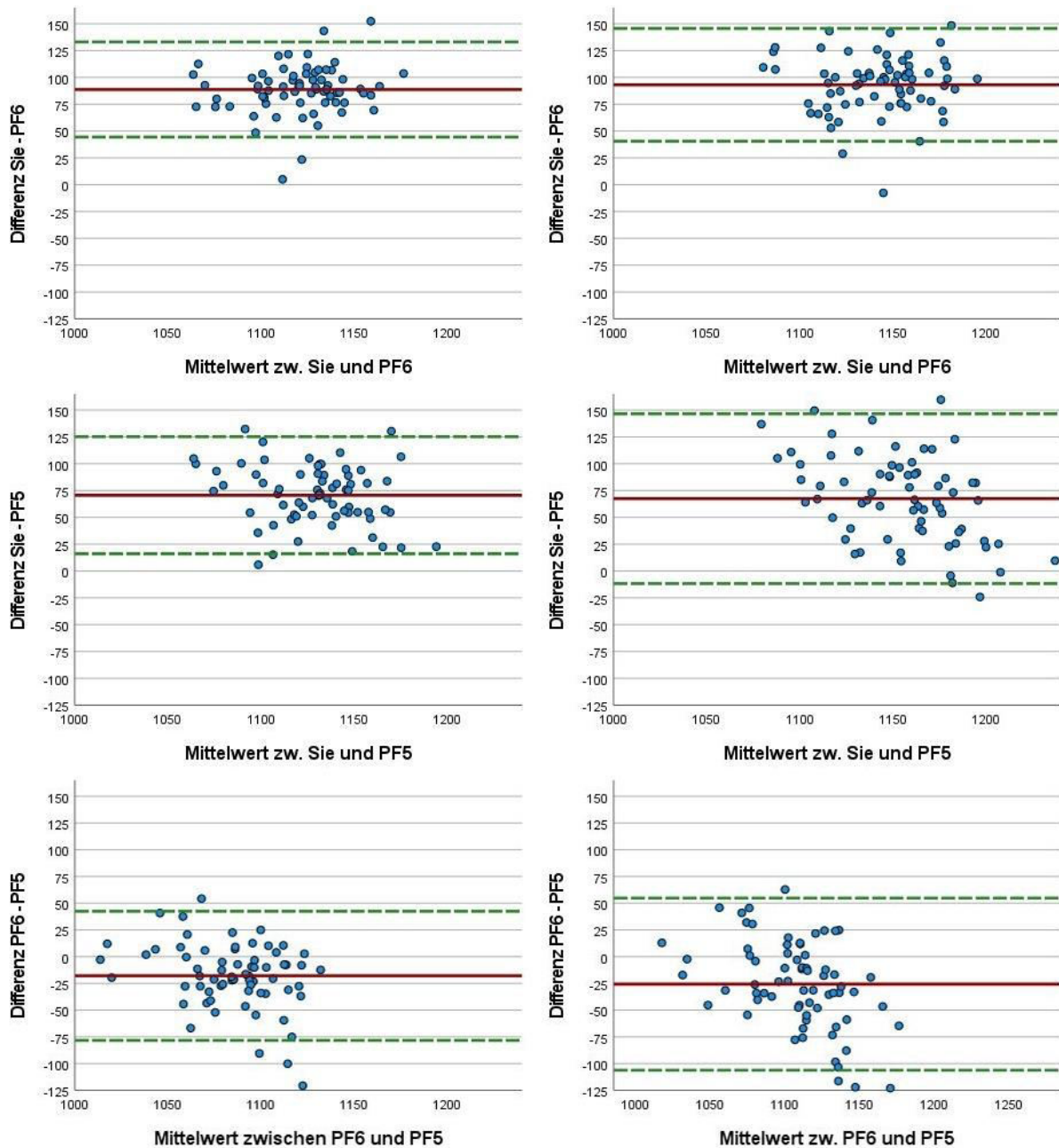


Abbildung 10: Bland-Altman-Diagramme der jeweiligen Sequenzen.
 Oben: Standardsequenz; Mitte: Forschungssequenz PF6; unten: Forschungssequenz PF5. Jeweils links Gesamtmyokard; rechts septale ROI1

		Mean Bias [ms]	Limits of Agreement [ms]
Standard vs. PF6	Gesamtmyokard	88,8	44,4 - 133,1
	septale ROI1	93,1	40,6 - 145,7
Standard vs. PF5	Gesamtmyokard	70,7	16,2 - 125,2
	septale ROI1	67,5	-11,6 - 146,6
PF6 vs. PF5	Gesamtmyokard	-17,8	-78,2 - 42,6
	septale ROI1	-25,6	-106,1 - 54,8

Tabelle 5: Mean Bias und Limits of Agreement der Bland-Altman-Analyse der jeweiligen Sequenzen.

4.3 Reproduzierbarkeit bei wiederholter Messung

4.3.1 Verwertbare Messungen

Von den 20 Proband:innen, bei denen eine wiederholte Messung der T1-Zeiten durchgeführt wurde, konnten bei 19 Proband:innen die Bilder verwendet werden. Bei einem Probanden waren die Wiederholungsmessungen aufgrund eines technischen Fehlers nicht auswertbar. Darüber hinaus waren bei der Sequenz PF6 sowie der Sequenz PF5 bei je einem Probanden die Werte für das Gesamtmyokard aufgrund von Artefakten nicht verwertbar.

4.3.2 Ergebnisse der T1-Zeiten bei wiederholter Messung mit den jeweiligen Sequenzen

Mit Ausnahme der Messwerte für das Gesamtmyokard mit der Standardsequenz zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Werten Wiederholungsmessungen. Die Ergebnisse der T1-Zeiten bei wiederholter Messung mit den jeweiligen Sequenzen sind in Tabelle 6 sowie Abbildung 11 dargestellt.

In der Korrelationsanalyse mittels Pearson's r zeigte sich eine starke Korrelation mit Werten zwischen 0,763 (0,473 - 0,904) (Sequenz PF6 für die septale ROI1) bis 0,893 (0,731 – 0,960) (Sequenz PF5 für das Gesamtmyokard). Die weiteren Ergebnisse sind der Tabelle 6 zu entnehmen. Eine graphische Darstellung der Messwerte in Streu-Punkt-Diagrammen findet sich in Abbildung 12.

Für alle drei Sequenzen zeigte sich eine gute Reliabilität bei wiederholter Messung, mit ICC-Werten (two-way mixed effects, single rater, absolute agreement) zwischen 0,763 (0,488 - 0,901) (Sequenz PF6 für die septale ROI1) bis 0,894 (0,741 - 0,959) (Sequenz PF5 für das Gesamtmyokard). Die weiteren ICC-Werte finden sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Ergebnisse der Analyse der T1-Zeiten bei wiederholten Messungen der jeweiligen Sequenzen für die mittventrikuläre Schnittebene.

		Anzahl Fälle	MW ± SD [ms]		Wilcoxon Test Sig.	Pearson's r (95% Konfidenzintervall)	ICC (95% Konfidenzintervall)
			erste Messung	zweite Messung			
Std.	Gesamt-myokard	19	1154,9 ± 28,1	1163,1 ± 26,9	0,030	0,843 (0,630 - 0,938)	0,812 (0,535 - 0,926)
	septale ROI1	19	1178,8 ± 30,4	1184,7 ± 29,7	0,064	0,844 (0,632 - 0,939)	0,834 (0,623 - 0,933)
PF6	Gesamt-myokard	18	1069,2 ± 29,0	1070,1 ± 29,0	0,679	0,851 (0,637 - 0,943)	0,858 (0,658 - 0,944)
	septale ROI1	19	1086,6 ± 33,3	1090,7 ± 30,4	0,398	0,763 (0,473 - 0,904)	0,763 (0,488 - 0,901)
PF5	Gesamt-myokard	18	1093,2 ± 36,2	1095,3 ± 33,4	0,446	0,893 (0,731 - 0,960)	0,894 (0,741 - 0,959)
	septale ROI1	19	1127,7 ± 53,7	1125,5 ± 46,1	0,841	0,893 (0,739 - 0,959)	0,888 (0,732 - 0,955)

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Sig. = Signifikanz; ICC = Intraklassen-Korrelationskoeffizient (two-way mixed effects, single rater, absolute agreement)

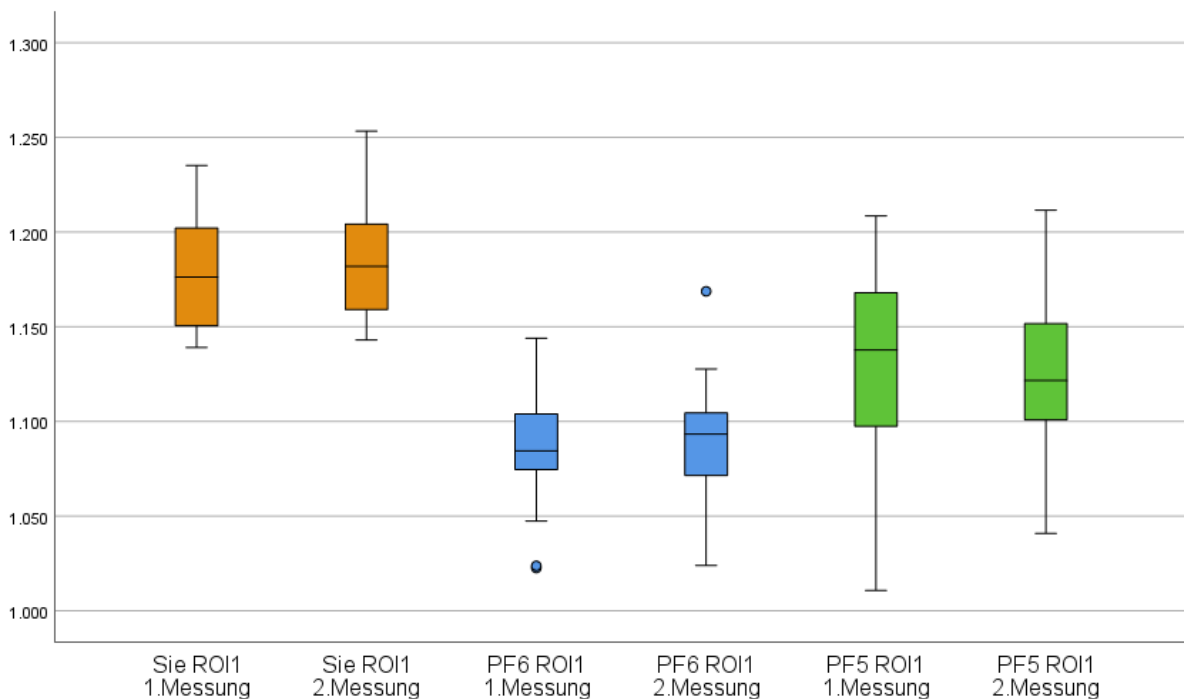


Abbildung 11: Graphische Darstellung der T1-Werte bei wiederholter Messung mithilfe von Boxplots, hier exemplarisch anhand der Messwerte für die septale ROI1.

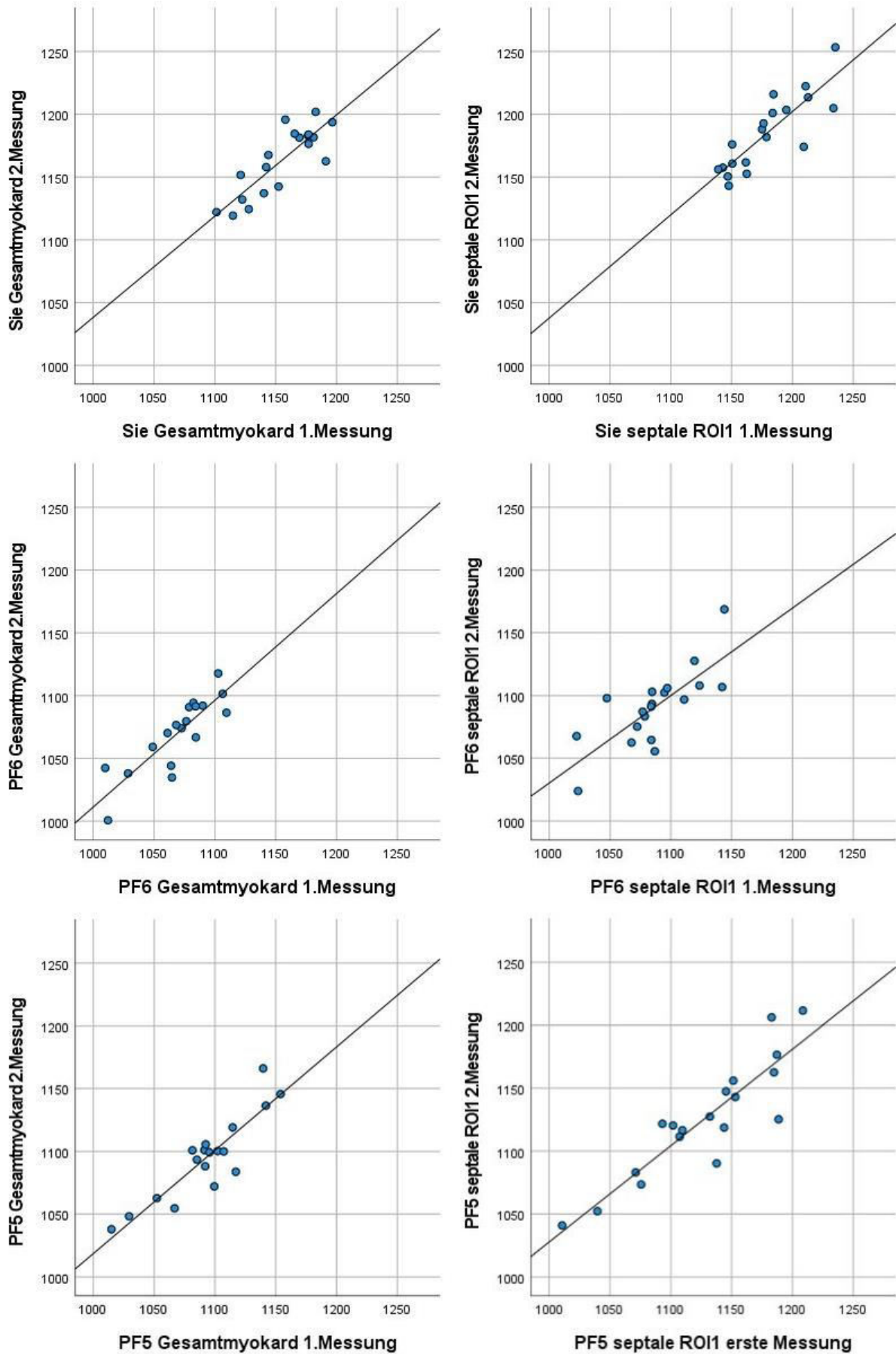


Abbildung 12: Streu-Punkt-Diagramme der T1-Werte bei wiederholter Messung mit den jeweiligen Sequenzen. Links: Gesamtmuskard; rechts: septale ROI1

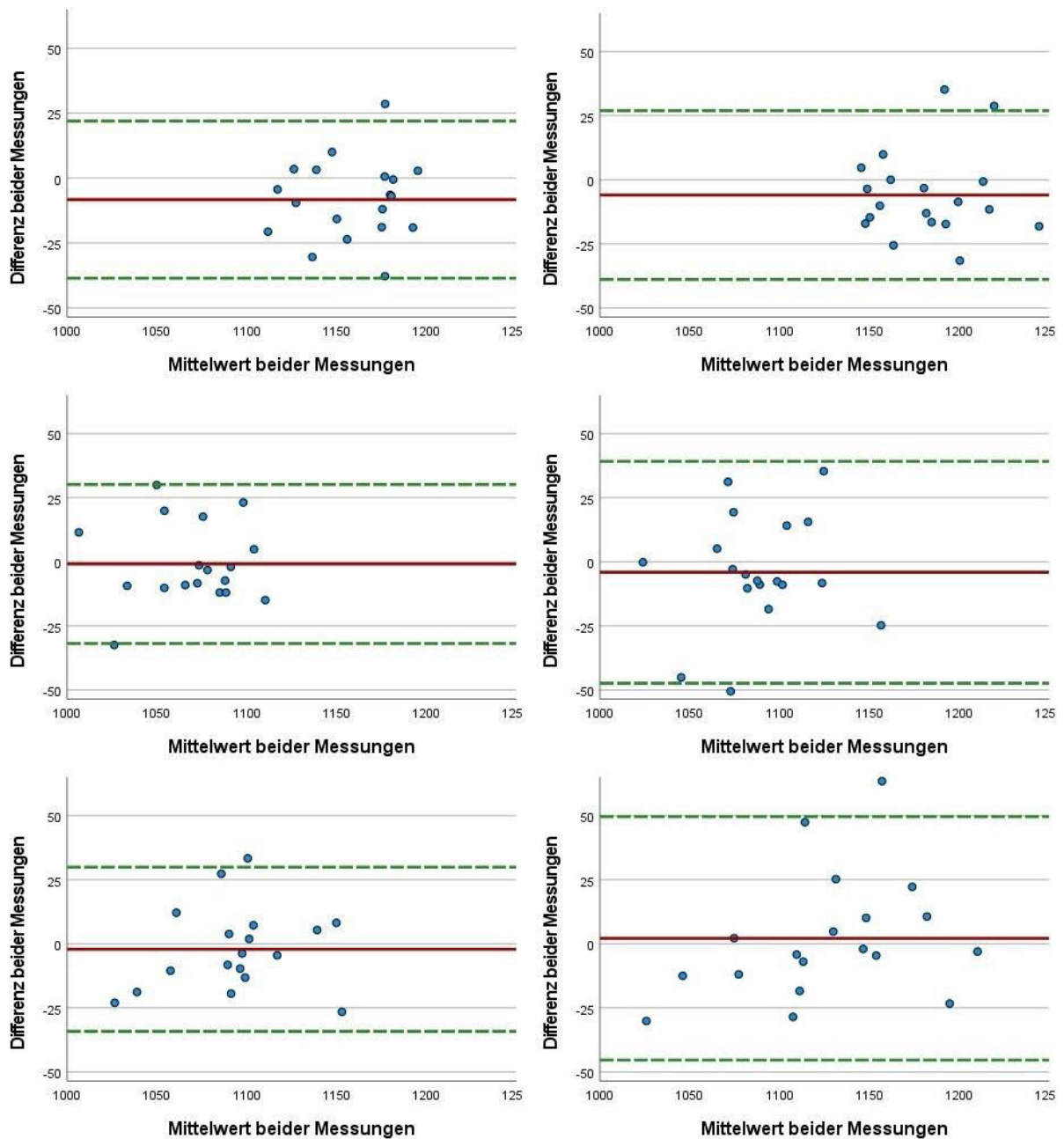


Abbildung 13: Bland-Altman-Diagramme der Messwerte bei wiederholter Messung mit den jeweiligen Sequenzen. Oben: Standardsequenz; Mitte: Forschungssequenz PF6; unten: Forschungssequenz PF5. Jeweils Links Gesamtmyokard; rechts septale ROI1

		Mean Bias [ms]	Limits of Agreement [ms]
Standardsequenz	Gesamtmyokard	-8,3	-38,6 - 22,0
	septale ROI1	-5,9	-38,9 - 27,0
Forschungssequenz PF6	Gesamtmyokard	-0,8	-31,9 - 30,2
	septale ROI1	-4,1	-47,4 - 39,2
Forschungssequenz PF5	Gesamtmyokard	-2,1	-34,1 - 29,9
	septale ROI1	2,1	-45,3 - 49,6

Tabelle 7: Mean Bias und Limits of Agreement in der Bland-Altman-Analyse bei Wiederholungsmessung

4.4 Häufigkeit von Artefakten

4.4.1 Ausgewertete Segmente

Bei einem Probanden waren die Bilder der Sequenzen PF6 sowie PF5 aufgrund technischer Probleme nicht auswertbar. Darüber hinaus waren bei zwei Proband:innen für die Sequenz PF5 die Bilder des apikalen Kurzachsenschnitts wegen schlechter Motion Correction nicht auswertbar.

4.4.2 Häufigkeit von Artefakten nach Mapping-Sequenz

Die drei untersuchten Sequenzen erwiesen sich als unterschiedlich anfällig für das Vorkommen von Artefakten. Am häufigsten waren Segmente der Sequenz PF5 von Artefakten betroffen, am seltensten die Standardsequenz. Die Unterschiede erwiesen sich im Chi-Quadrat-Test als signifikant. Die genaue Anzahl der ausgewerteten und der von Artefakten betroffenen Segmente ist der Tabelle 8 zu entnehmen. In Abbildung 14 sind die jeweiligen Anzahlen der betroffenen und nicht betroffenen Segmente nach Mapping-Sequenz dargestellt.

Tabelle 8: Häufigkeit von Artefakten nach Mapping-Sequenz

Sequenz	Anzahl eingeschlossener Segmente gesamt	Segmente von Artefakt betroffen		Segmente von nicht ausschneidbarem Artefakt betroffen	
		Anzahl	%	Anzahl	%
Standard	5040	383	7,6	263	5,2
PF6	4968	586	11,8	337	6,8
PF5	4920	644	13,1	342	7,0

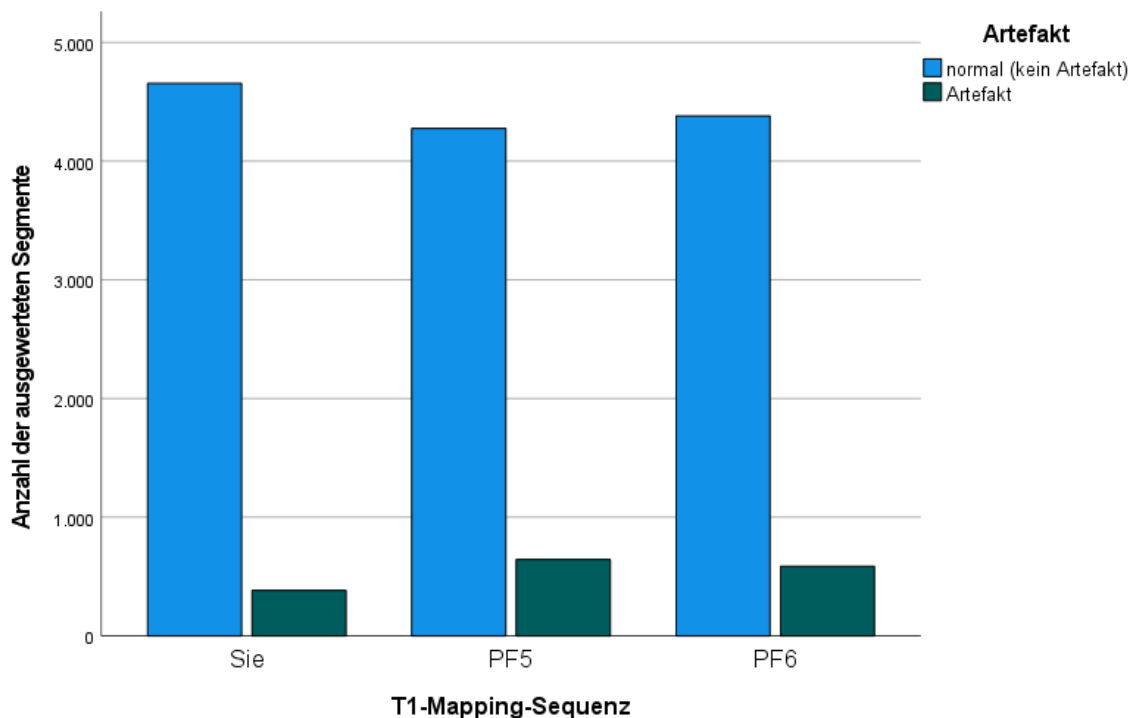


Abbildung 14: Balkendiagramm der von Artefakten betroffenen Segmente nach Mapping-Sequenz

4.5 Untersucherabhängigkeit

4.5.1 Intra-Observer-Variabilität

4.5.1.1 Verwertbare Messungen

Bei der Standardsequenz und der Forschungssequenz PF5 konnten alle 10 Proband:innen, bei denen eine erneute Auswertung der Messungen durch dieselbe Untersucherin erfolgte, eingeschlossen werden.

Bei den Messungen mit der Sequenz PF6 waren bei einem der 10 Proband:innen die Werte aufgrund eines Artefakts im Bereich des Myokards des mittventrikulären Schnitts nicht verwertbar, so dass in dieser Subgruppe nur 9 Wiederholungsmessungen zur Verfügung standen.

4.5.1.2 Ergebnisse der T1-Zeiten bei wiederholter Messung durch dieselbe Untersucherin

Es zeigte sich eine hervorragende Reproduzierbarkeit der Messergebnisse bei erneuter Auswertung durch dieselbe Untersucherin. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten der ersten und der Wiederholungsmessung festgestellt werden. Die Ergebnisse der T1-Zeiten bei wiederholter Auswertung der jeweiligen Sequenzen durch dieselbe Untersucherin sind in Tabelle 9 sowie Abbildung 15 dargestellt.

Es fand sich durchweg eine sehr starke Korrelation mit Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen 0,904 (0,635 - 0,977) für die septale ROI1 mit der Sequenz PF6 bis 0,987 (0,943 - 0,997) für das Gesamtmyokard, gemessen mit der Sequenz PF5. Die gesamten Ergebnisse bezüglich des Korrelationskoeffizienten finden sich in Tabelle 9. In Abbildung 16 finden sich die Streu-Punkt-Diagramme der T1-Werte bei wiederholter Auswertung durch dieselbe Untersucherin.

In der Reliabilitätsanalyse mittels ICC (two-way mixed effects, single rater, absolute agreement) zeigte sich eine gute bis exzellente Reliabilität mit ICC-Werten zwischen 0,862 (0,558 - 0,963) für die septale ROI1 mit der Sequenz PF6 bis zu 0,987 (0,952 - 0,997) für das Gesamtmyokard, gemessen mit der Sequenz PF5. Für die ICC-Werte der weiteren Messungen sei auf Tabelle 9 verwiesen.

In Abbildung 17 sowie Tabelle 10 sind die Bland-Altman-Analysen beim erneuter Auswertung durch dieselbe Untersucherin dargestellt.

Tabelle 9: Ergebnisse der Analyse der T1-Zeiten bei wiederholter Auswertung der jeweiligen Sequenzen durch dieselbe Untersucherin für die mittventrikuläre Schnittebene.

		Anzahl Fälle	MW ± SD [ms]		Wilcoxon Test Sig.	Pearson's r (95% Konfidenzintervall)	ICC (95% Konfidenzintervall)
			erste Ausw.	zweite Ausw.			
Std.	Gesamt-myokard	10	1156,9 ± 32,6	1160,7 ± 31,7	0,285	0,965 (0,856 - 0,992)	0,962 (0,857 - 0,990)
	septale ROI1	10	1188,8 ± 39,1	1191,9 ± 37,4	0,445	0,958 (0,826 - 0,990)	0,958 (0,848 - 0,989)
PF6	Gesamt-myokard	9	1064,6 ± 31,9	1066,7 ± 28,8	0,314	0,986 (0,933 - 0,997)	0,981 (0,924 - 0,996)
	septale ROI1	10	1086,4 ± 40,3	1091,5 ± 29,6	0,386	0,904 (0,635 - 0,977)	0,862 (0,558 - 0,963)
PF5	Gesamt-myokard	10	1085,9 ± 50,2	1087,4 ± 49,0	0,386	0,987 (0,943 - 0,997)	0,987 (0,952 - 0,997)
	septale ROI1	10	1106,8 ± 61,8	1113,2 ± 64,6	0,285	0,963 (0,848 - 0,992)	0,961 (0,860 - 0,990)

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Sig. = Signifikanz; ICC = Intraklassen-Korrelationskoeffizient (two-way mixed effects, single rater, absolute agreement)

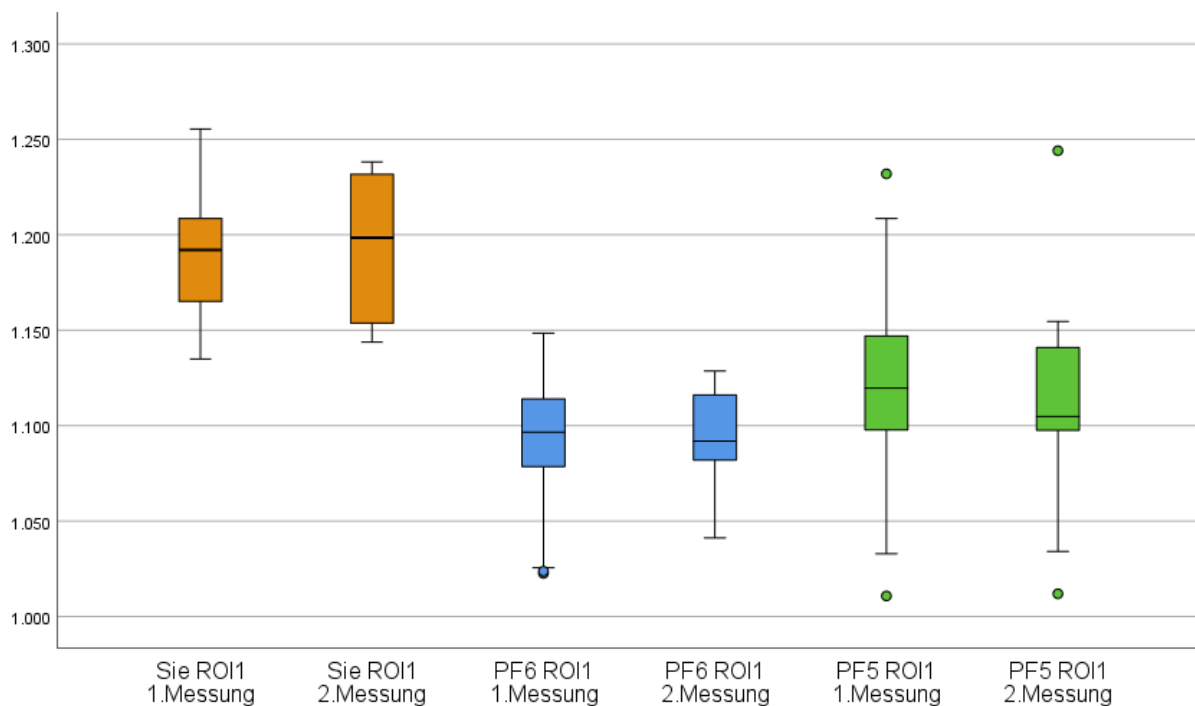


Abbildung 15: Graphische Darstellung der T1-Werte bei wiederholter Auswertung durch dieselbe Untersucherin mithilfe von Boxplots, hier exemplarisch für die septale ROI1.

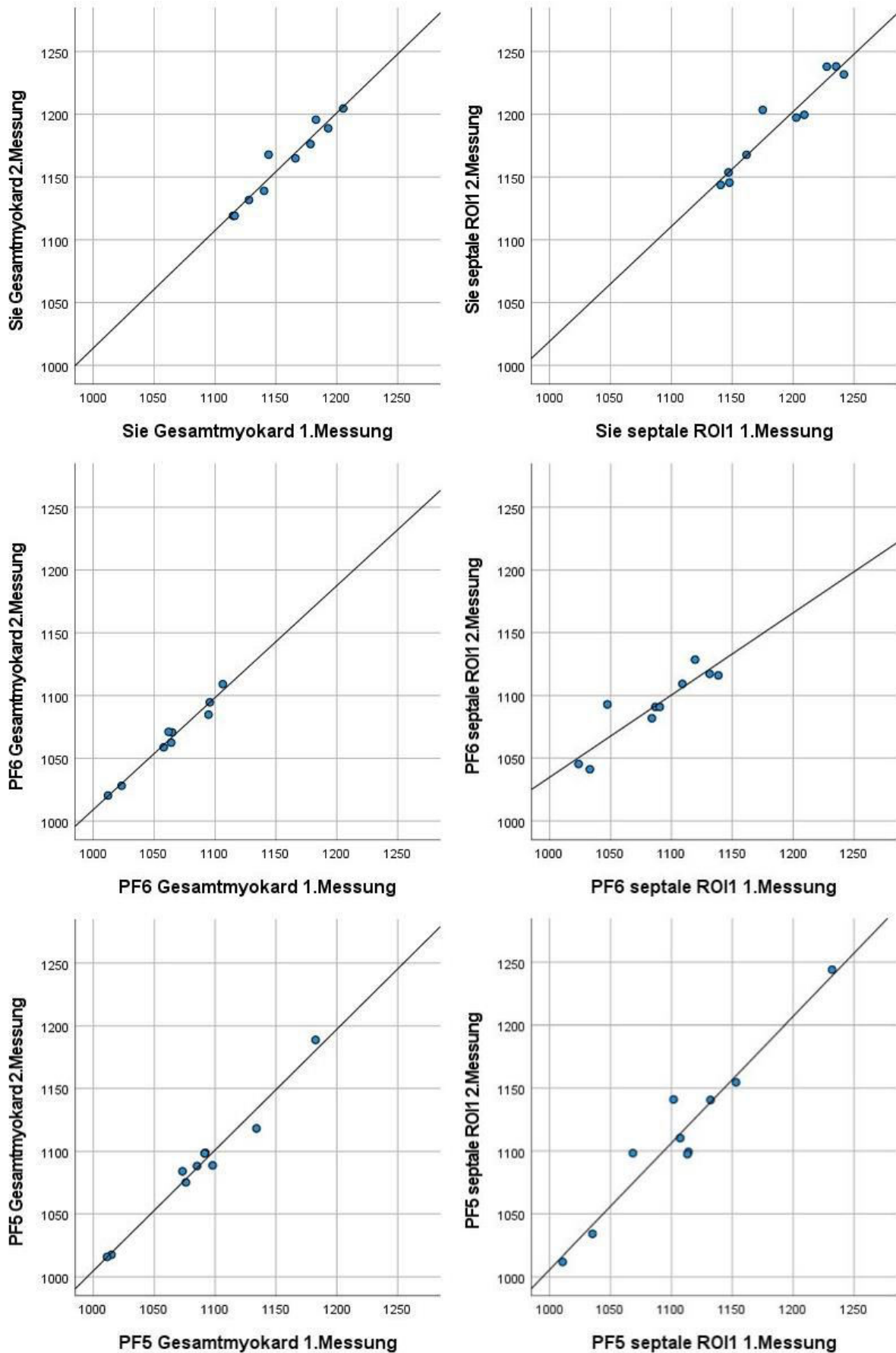


Abbildung 16: Streu-Punkt-Diagramme der jeweiligen Sequenzen bei erneuter Auswertung durch dieselbe Untersucherin.
Links: Gesamtmyokard; rechts: septale ROI1

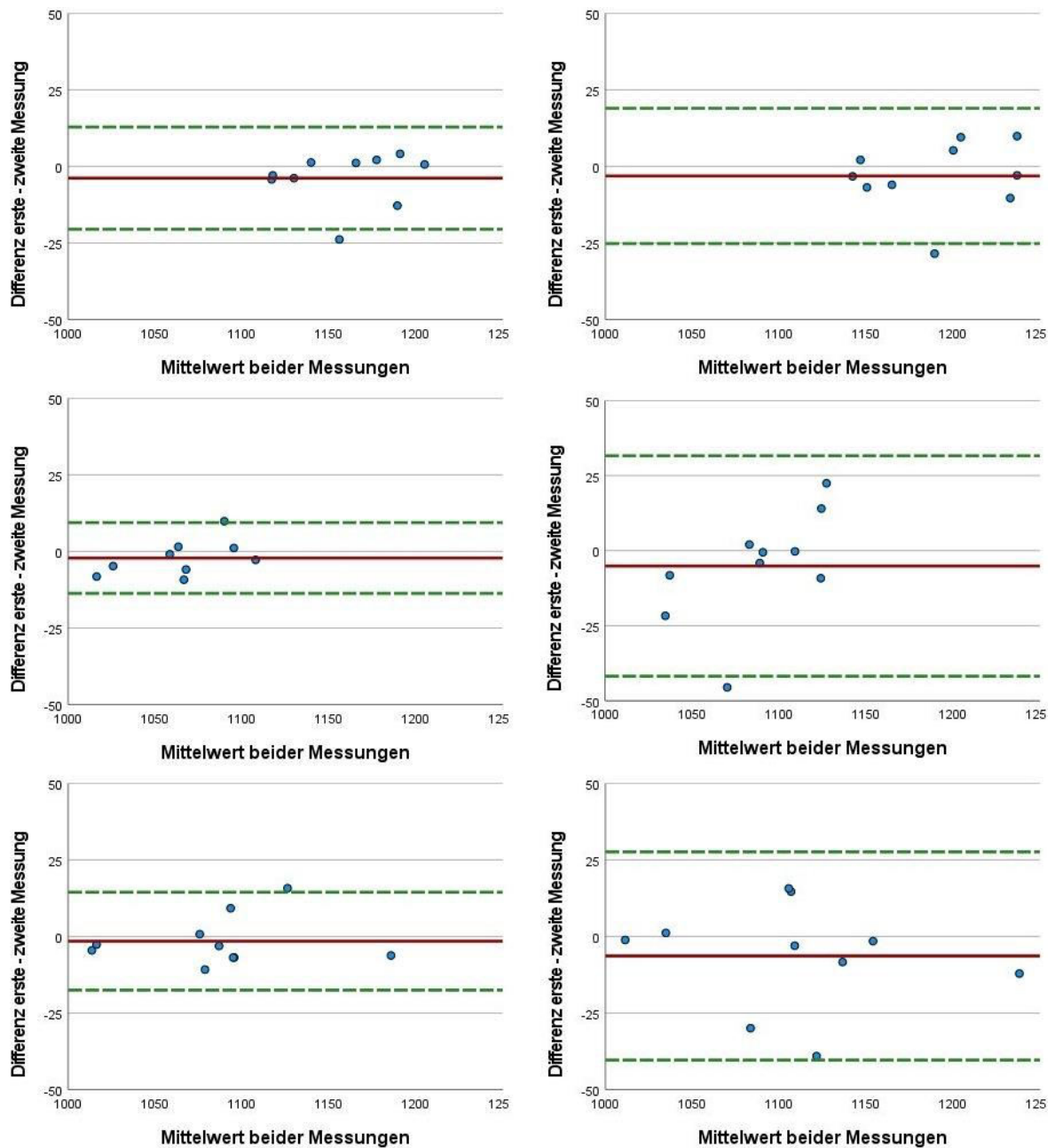


Abbildung 17: Bland-Altman-Diagramme der Messungen bei erneuter Auswertung durch dieselbe Untersucherin. Oben: Standardsequenz; Mitte: Forschungssequenz PF6; unten: Forschungssequenz PF5. Jeweils Links Gesamtmyokard; rechts septale ROI1

		Mean Bias [ms]	Limits of Agreement [ms]
Standardsequenz	Gesamtmyokard	-3,8	-20,5 - 12,8
	septale ROI1	-3,1	-25,2 - 19,0
Forschungssequenz PF6	Gesamtmyokard	-2,1	-13,7 - 9,4
	septale ROI1	-5,1	-41,8 - 31,6
Forschungssequenz PF5	Gesamtmyokard	-1,5	-17,5 - 14,4
	septale ROI1	-6,4	-40,3 - 27,6

Tabelle 10: Mean Bias und Limits of Agreement der Bland-Altman-Analyse bei Auswertung durch zwei verschiedene Untersucherinnen.

4.5.2 Inter-Observer-Variabilität

4.5.2.1 Verwertbare Messungen

Zusätzlich zu den bereits genannten ausgeschlossenen Werten musste bei der Sequenz PF6 in der Messung des Gesamtmyokards durch Untersucherin 2 die Werte eines Probanden aufgrund eines Artefakts ausgeschlossen werden, so dass dieser Subgruppe nur noch 67 Messungen zum Vergleich zur Verfügung standen.

4.5.2.2 Ergebnisse der T1-Zeiten bei Messung durch zwei verschiedene Untersucherinnen

In allen Messungen wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Messwerten der zwei verschiedenen Untersucherinnen festgestellt, die Abweichungen in absoluten Zahlen waren jedoch gering. Eine starke Korrelation äußerte sich in Werten für Pearson's r von 0,839 (0,751 - 0,897) (für Sequenz PF5; septale ROI1) bis zu 0,942 (0,907 – 0,964) (für Sequenz PF6; Gesamtmyokard). Bei der Analyse mittels ICC (two-way random effects, single rater, absolute agreement) zeigte sich überwiegend eine gute bis exzellente Reliabilität; es fanden sich ICC-Werte zwischen 0,749 (0,245 - 0,894) (PF6, septale ROI1) und 0,932 (0,885 - 0,959) (PF5, Gesamtmyokard).

Die Ergebnisse der T1-Zeiten bei Auswertung der jeweiligen Sequenzen bei Auswertung durch zwei verschiedene Untersucherinnen sind in Tabelle 11 sowie Abbildung 18 dargestellt. In Abbildung 19 wurden die jeweiligen Messwerte in Streu-Punkt-Diagrammen gegeneinander aufgetragen.

In Abbildung 20 sowie Tabelle 12: Ergebnisse der Bland-Altman-Analyse bei Auswertung durch zwei verschiedene Untersucherinnen. Tabelle 12 sind die Bland-Altman-Analysen der einzelnen Sequenzen jeweils bei Auswertung durch zwei verschiedene Untersucherinnen dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse der Analyse der T1-Zeiten bei Messung der jeweiligen Sequenzen durch zwei verschiedene Untersucherinnen für die mittventrikuläre Schnittebene.

		Anzahl Fälle	MW ± SD [ms]		Wilcoxon Test Sig.	Pearson's r (95% Konfidenzintervall)	ICC (95% Konfidenzintervall)
			rater 1	rater 2			
Std.	Gesamt-myokard	70	1164,6 ± 28,0	1159,5 ± 26,7	< 0,001	0,925 (0,882 - 0,953)	0,909 (0,820 - 0,950)
	septale ROI1	70	1188,8 ± 29,5	1180,9 ± 28,0	< 0,001	0,854 (0,775 - 0,907)	0,824 (0,667 - 0,902)
PF6	Gesamt-myokard	67	1076,1 ± 25,6	1070,1 ± 25,6	< 0,001	0,942 (0,907 - 0,964)	0,919 (0,775 - 0,963)
	septale ROI1	69	1095,4 ± 29,1	1080,9 ± 27,6	< 0,001	0,845 (0,761 - 0,902)	0,749 (0,245 - 0,894)
PF5	Gesamt-myokard	69	1093,9 ± 33,8	1089,8 ± 35,1	< 0,001	0,938 (0,902 - 0,961)	0,932 (0,885 - 0,959)
	septale ROI1	69	1121,0 ± 45,2	1114,3 ± 47,5	0,008	0,839 (0,751 - 0,897)	0,831 (0,738 - 0,893)

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Sig. = Signifikanz; ICC = Intraklassen-Korrelationskoeffizient (two-way random effects, single rater, absolute agreement)

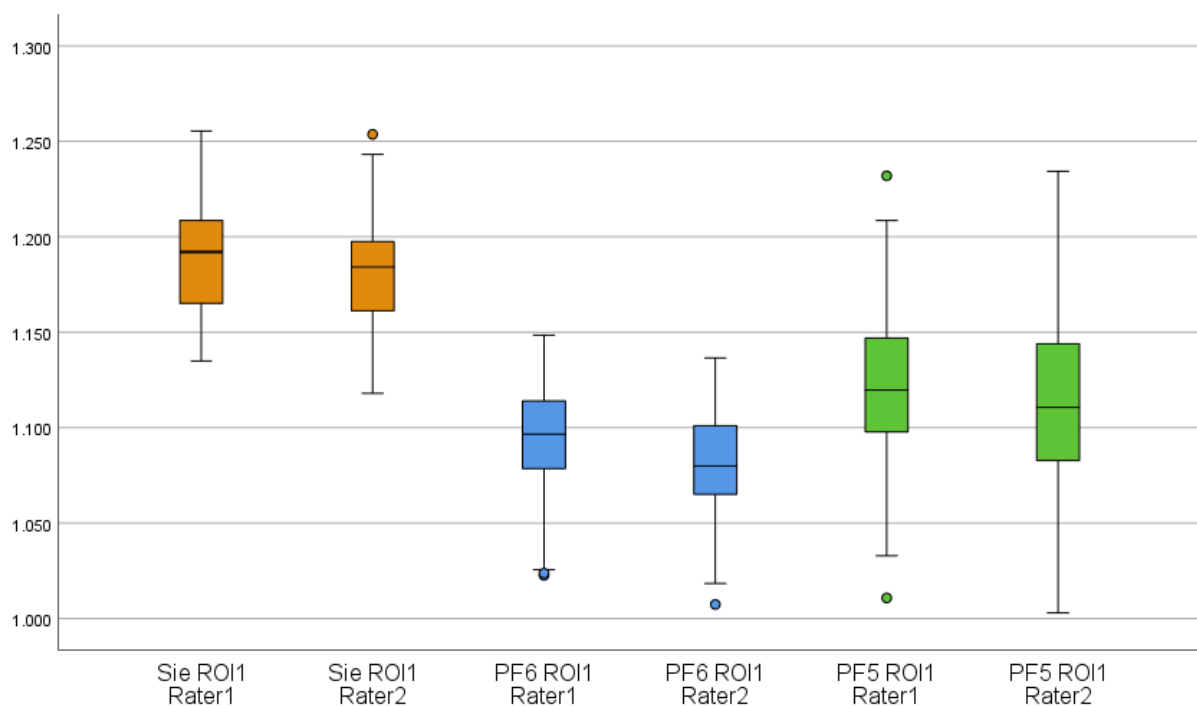


Abbildung 18: Graphische Darstellung der T1-Werte bei Messung durch zwei verschiedene Untersucherinnen mithilfe von Boxplots, exemplarisch anhand der Werte für die septale ROI1.

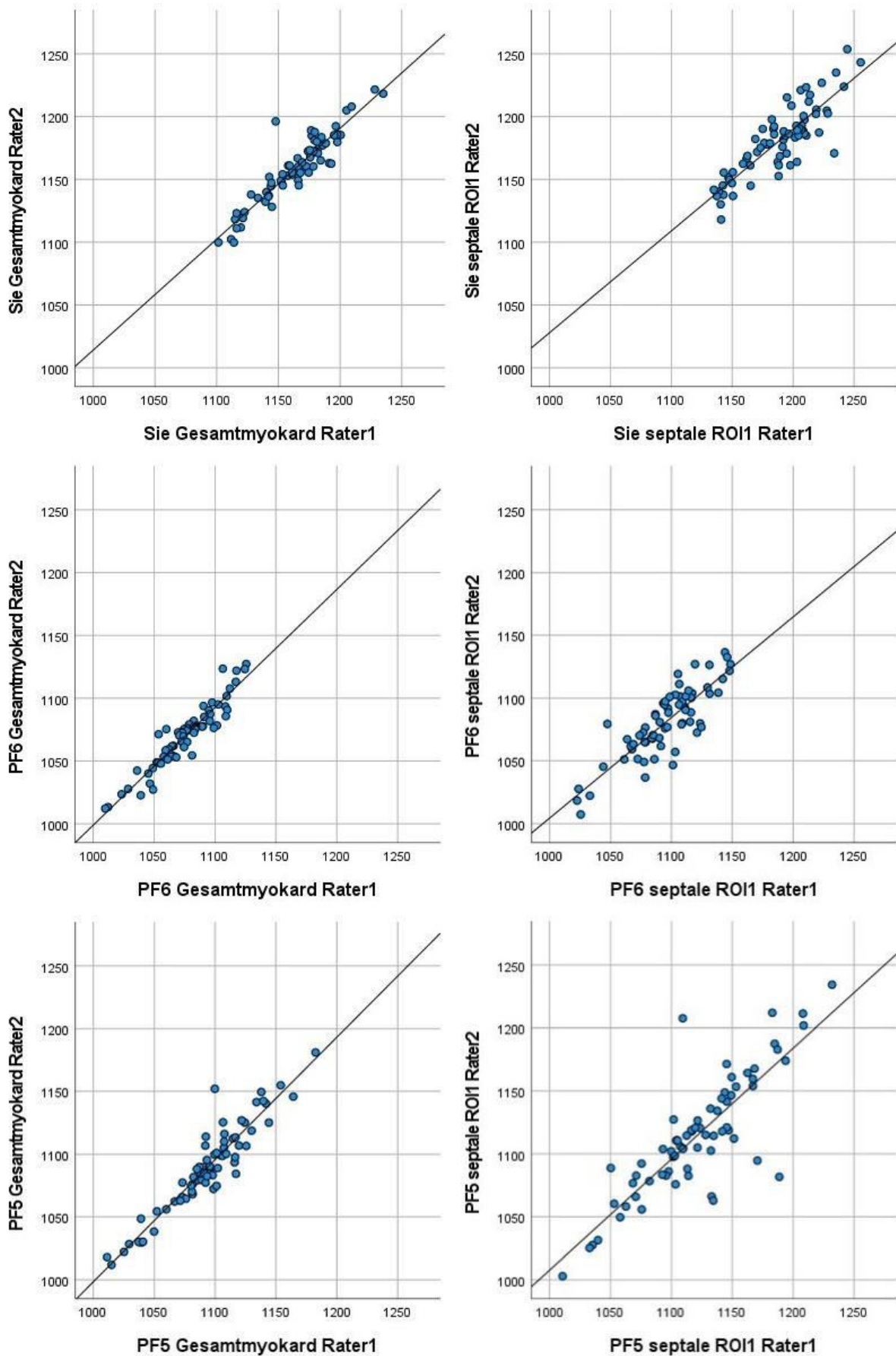


Abbildung 19: Streu-Punkt-Diagramme der Messwerte der jeweiligen Sequenzen bei Auswertung durch zwei verschiedene Untersucherinnen.
 Links: Gesamtmyokard; rechts: septale ROI1

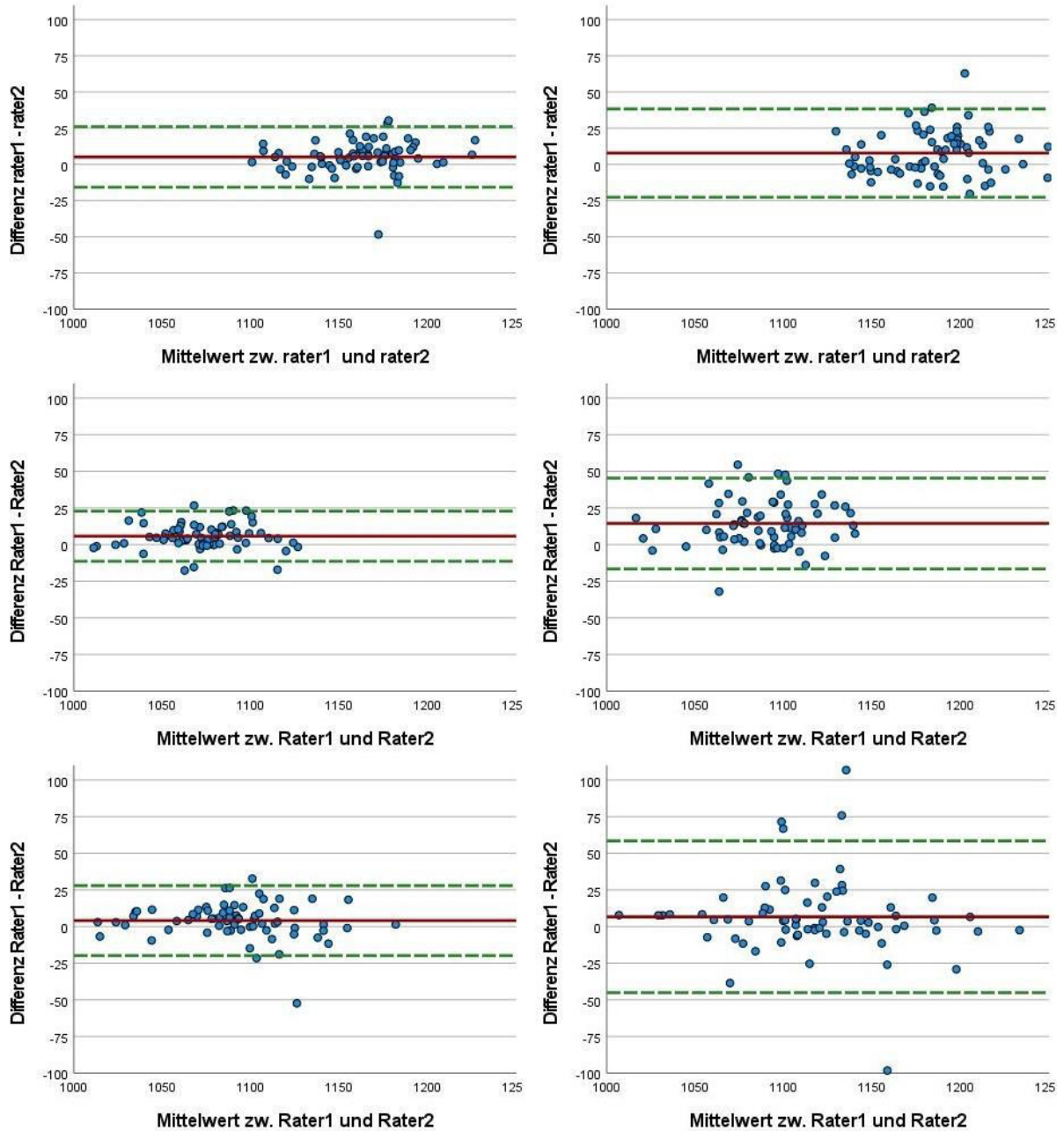


Abbildung 20: Bland-Altman-Diagramme bei Auswertung durch zwei verschiedene Untersucherinnen. Oben: Standardsequenz; Mitte: Forschungssequenz PF6; unten: Forschungssequenz PF5. Jeweils links Gesamtmyokard; rechts septale ROI1.

		Mean Bias [ms]	Limits of Agreement [ms]
Standardsequenz	Gesamtmyokard	5,2	-15,8 - 26,1
	septale ROI1	7,8	-22,7 - 38,3
Forschungssequenz PF6	Gesamtmyokard	5,8	-11,4 - 22,9
	septale ROI1	14,4	-16,6 - 45,4
Forschungssequenz PF5	Gesamtmyokard	4,1	-19,8 - 28,0
	septale ROI1	6,7	-45,1 - 58,5

Tabelle 12: Ergebnisse der Bland-Altman-Analyse bei Auswertung durch zwei verschiedene Untersucherinnen.

4.6 Vergleich der Ergebnisse bei Verwendung verschiedener Software zur Erstellung der Maps

4.6.1 Verwertbare Messungen

Für die Standardsequenz und die Forschungssequenz PF5 konnten die Werte aller 10 Proband:innen verwendet werden.

Bei einem Probanden waren für die Sequenz PF6 die Messungen aufgrund eines Artefakts im Bereich des Myokards des mittventrikulären Schnitts nicht auswertbar, so dass in dieser Subgruppe nur 9 Vergleichsmessungen zur Verfügung standen.

4.6.2 Ergebnisse der T1-Zeiten bei Auswertung mittels verschiedener Software

Die Ergebnisse der T1-Zeiten bei Auswertung mittels zweier verschiedener Software-Lösungen zur Erstellung der T1-Maps sind in Tabelle 13 sowie Abbildung 21 dargestellt. Es zeigten sich erhebliche Unterschiede zwischen den T1-Werten der mittels cvi42 Circle® aus den Rohbildern „off-line“ generierten Maps gegenüber den mit der Scanner-eigenen Software „in-line“ generierten Maps. Es fand sich eine nahezu perfekte Korrelation der erhobenen Werte mit Pearson-Korrelationskoeffizienten von $> 0,99$ für alle Sequenzen. Die T1-Werte der in-line am Scanner generierten Maps lagen für Gesamtmyokard und ROI1 für alle Sequenzen höher als bei den off-line in cvi generierten Maps. Das Ausmaß der Abweichung unterschied sich von Sequenz zu Sequenz recht ausgeprägt und betrug zwischen $37,8 \pm 1,3$ ms für Standardsequenz Gesamtmyokard bis $92,3 \pm 7,1$ ms für PF5 septale ROI1. Die Streu-Punkt-Diagramme für die jeweiligen Sequenzen sind in Abbildung 22 zu sehen.

Die Reliabilitätsanalyse mittels ICC (two-way mixed effects, single rater, consistency) ergab Werte zwischen $0,992$ ($0,968 - 0,998$) für PF5 Gesamtmyokard und $0,999$ ($0,997 - 1,000$) für die Standardsequenz.

Die Ergebnisse der Bland-Altman-Analysen finden sich in Abbildung 23 sowie Tabelle 14.

Tabelle 13: Ergebnisse der T1-Zeiten bei Auswertung mittels verschiedener Software, jeweils für die drei verschiedenen Sequenzen sowie für Gesamtmyokard und septale ROI1 des mittventrikulären Kurzachsenschnitts.

		Anzahl Fälle	MW ± SD [ms]		Wilcoxon Test Sig.	Pearson's r	ICC (95% Konfidenzintervall)
			cvi	Scanner-generiert			
Std.	Gesamtmyokard	10	1160,7 ± 31,7	1198,5 ± 32,7	0,005	1,000	0,999 (0,997 – 1,000)
	septale ROI1	10	1191,9 ± 37,4	1231,2 ± 38,8	0,005	1,000	0,999 (0,997 – 1,000)
PF6	Gesamtmyokard	9	1065,1 ± 27,5	1147,2 ± 29,1	0,008	0,999	0,998 (0,990 – 0,999)
	septale ROI1	10	1091,1 ± 28,9	1176,8 ± 31,2	0,005	0,999	0,997 (0,987 – 0,999)
PF5	Gesamtmyokard	10	1086,6 ± 49,2	1173,6 ± 50,7	0,005	0,992	0,992 (0,968 – 0,998)
	septale ROI1	10	1110,3 ± 65,9	1202,5 ± 71,1	0,005	0,997	0,995 (0,978 – 0,999)

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Sig. = Signifikanz; ICC = Intraklassen-Korrelationskoeffizient (two-way mixed effects, single rater, consistency)

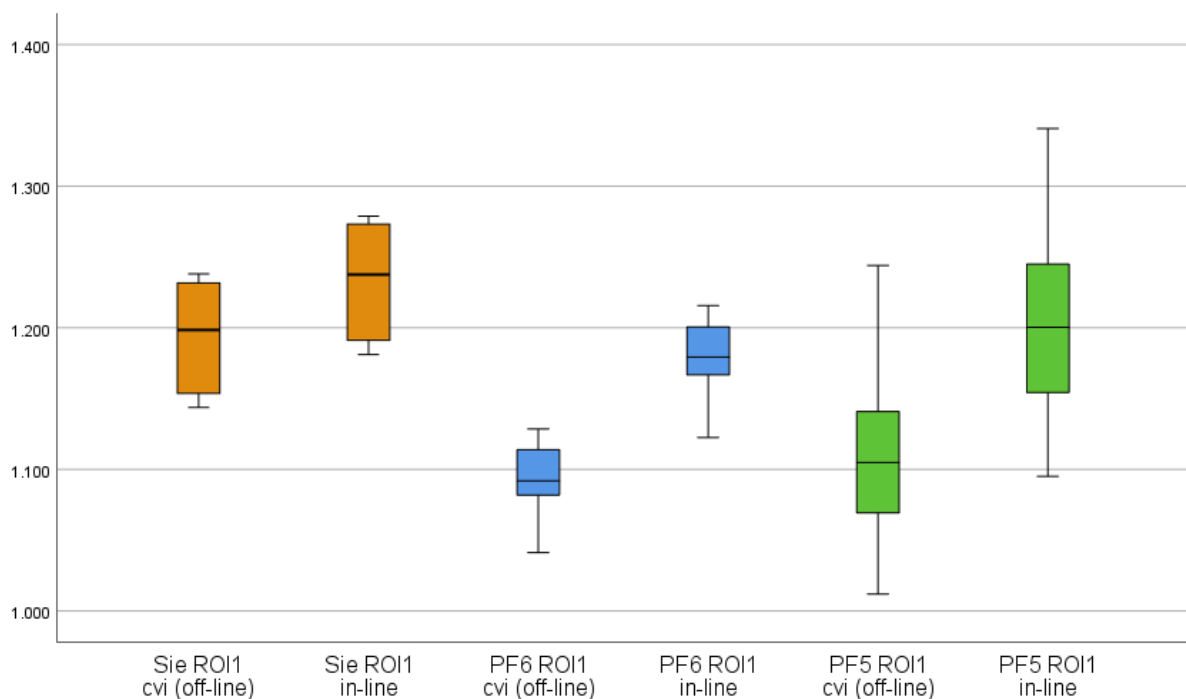


Abbildung 21: T1-Zeiten bei Auswertung mittels verschiedener Software für alle drei Sequenzen, hier exemplarisch für die septale ROI1.

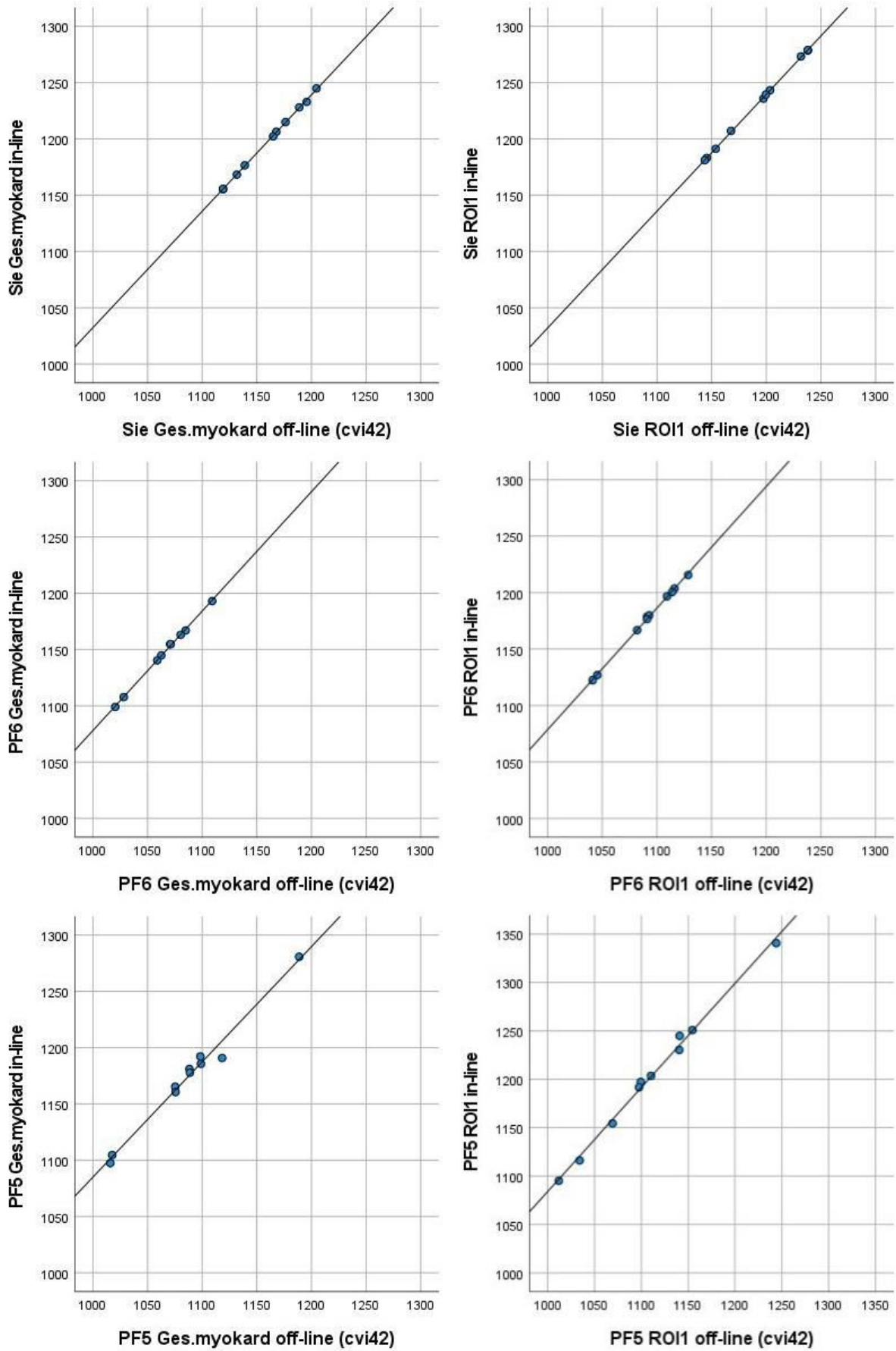


Abbildung 22: Streu-Punkt-Diagramme der Messwerte der jeweiligen Sequenzen bei Auswertung mittels zweier verschiedener Software-Lösungen.
Links: Gesamtmyokard; rechts: septale ROI1

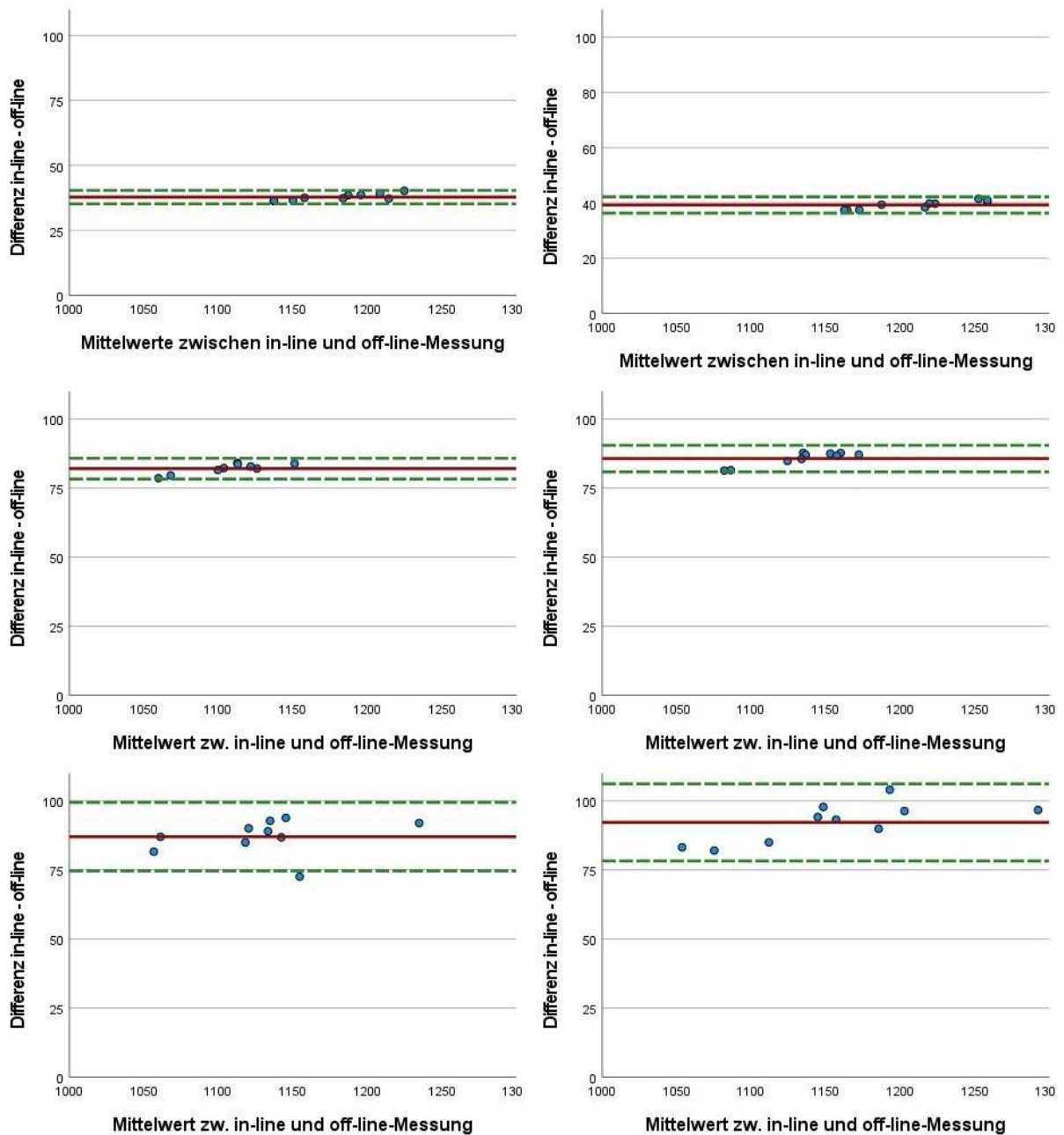


Abbildung 23: Bland-Altman-Diagramme bei Auswertung mittels zweier verschiedener Software-Lösungen. Oben: Standardsequenz; Mitte: Forschungssequenz PF6; unten: Forschungssequenz PF5. Jeweils links Gesamtmyokard; rechts septale ROI1.

		Mean Bias [ms]	Limits of Agreement [ms]
Standardsequenz	Gesamtmyokard	37,8	35,2 - 40,4
	septale ROI1	39,3	36,3 - 42,2
Forschungssequenz PF6	Gesamtmyokard	82,1	78,3 - 85,8
	septale ROI1	85,7	80,9 - 90,5
Forschungssequenz PF5	Gesamtmyokard	87,1	74,7 - 99,5
	septale ROI1	92,3	78,3 - 106,2

Tabelle 14: Ergebnisse der Bland-Altman-Analyse bei Auswertung mittels zweier verschiedener Software-Lösungen.

5 Diskussion

5.1 Überblick

In der vorliegenden Studie wurden anhand eines gesunden Probandenkollektivs drei verschiedene T1-Mapping-Sequenzen im Hinblick auf ihre absoluten Messwerte und Referenzwerte, Reproduzierbarkeit bei wiederholter Messung, sowie Häufigkeit von Artefakten untersucht. Darüber hinaus wurden die Messergebnisse bei Verwendung verschiedener Software zur Erstellung der parametrischen T1-Maps verglichen. Es wurden zudem Untersuchungen zur Untersucher-Abhängigkeit der Auswertung im Hinblick auf die Intra- und Inter-Observer-Variabilität durchgeführt.

Die wichtigsten Ergebnisse sind:

Die Untersuchung derselben Probanden mittels verschiedener Mapping-Sequenzen führte zu erheblich abweichenden Messergebnissen in den nativen T1-Zeiten. Die höchste Spannweite in den Ergebnissen sowie den höchsten Variationskoeffizienten lieferte dabei die Forschungssequenz PF5, was auf eine geringere Präzision hindeutet.

Es zeigte sich eine zwar vorhandene, jedoch deutlich schwächer als erwartete Korrelation der nativen T1-Messwerte verschiedener Sequenzen untereinander und dementsprechend auch eine schlechte bis allenfalls moderate Reliabilität beim Vergleich der Messmethoden.

Alle drei Sequenzen zeigten bei wiederholter Messung derselben Probanden eine gute Test-Retest-Reliabilität. Bezüglich der Messungen für das Gesamtmyokard waren die Messergebnisse der beiden Forschungssequenzen besser reproduzierbar als die der kommerziell erhältlichen Standardsequenz, jedoch nicht bei den Messungen für die septale ROI1.

Die kommerziell erhältliche Standardsequenz war am seltensten von Artefakten betroffen, die Forschungssequenz PF5 hingegen am häufigsten. Bei der Forschungssequenz PF6 traten seltene, aber schwerwiegende Artefakte auf, die durch massive Ausreißer in den Messwerten dazu führten, dass die gesamte Schnittebene nicht zur Auswertung herangezogen werden konnte.

Hinsichtlich der Untersucherabhängigkeit zeigten sich die Messergebnisse aller drei Sequenzen gut bis exzellent reproduzierbar, sowohl bezüglich der Intra- als auch die Inter-Observer-Variabilität. Erwartungsgemäß waren die Werte für die manuell im septalen Bereich eingezeichnete ROI1 durchweg etwas schlechter reproduzierbar als die Werte für das Gesamtmyokard.

Es wurde nachgewiesen, dass unterschiedliche verwendete Software zur Erstellung der parametrischen T1-Maps aus den Rohbildern auch unterschiedliche Messergebnisse liefert

und auch dahingehend Mess- und Referenzwerte nicht ohne weiteres übertragbar sind. Hier zeigte sich jedoch eine nahezu perfekte Korrelation zwischen den jeweiligen mit verschiedener Software erstellten Messwerten und dementsprechend eine exzellente Reliabilität bei der Analyse auf Konsistenz, nicht jedoch auf absolute Werte.

5.2 Diskussion der bearbeiteten Fragestellungen im Detail

5.2.1 Vergleich der drei Sequenzen im Hinblick auf Ergebnisse und Referenzwerte

Die Messungen der nativen T1-Werte bei 3 Tesla mit den in dieser Studie verwendeten Sequenzen lieferten erheblich untereinander abweichende Ergebnisse. Die Unterschiede waren statistisch hochsignifikant. Die gemessenen T1-Werte dieser Studie befanden sich dennoch bei allen drei Sequenzen, sowohl für das Gesamtmyokard als auch für die septale ROI1, innerhalb der Streubreite der in der Literatur beschriebenen Werte (siehe Tabelle 1).

Dementsprechend müssen bei Verwendung unterschiedlicher Sequenzen jeweils entsprechend unterschiedliche Referenzwerte herangezogen werden. Diese sind sequenzspezifisch und nicht auf eine andere Sequenz übertragbar. Insoweit ist das Ergebnis der vorliegenden Studie konkordant zu den in der Literatur vorbeschriebenen abweichenden nativen T1-Werten bei Verwendung verschiedener T1-Mapping-Sequenzen (4,7,43). In den Empfehlungen der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) wird im aktuellen Konsenspapier zum klinischen Einsatz parametrischer Mapping-Methoden (7) dementsprechend gefordert, dass primär lokale, unter den gleichen Messbedingungen erhobene Referenzbereiche zur Bewertung herangezogen werden, und dass deren Vorhandensein eine Voraussetzung für die Beschreibung quantitativer T1-Werte in klinisch-radiologischen Befunde sein soll. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie untermauern diese Forderung weiter.

Ein Faktor, welcher Unterschiede in den gemessenen Werten mit erklären könnte, liegt in der unterschiedlichen Voxelgröße der beiden Forschungssequenzen im Vergleich zur Standardsequenz, da sie sich in FOV und räumlicher Auflösung unterscheiden (siehe Tabelle 2). Eine höhere Voxelgröße könnte eine Verzerrung der Werte durch größere Partialvolumeneffekte bedingen.

McDiarmid et al. (6) berichteten über höhere gemessene native T1-Werte bei Verwendung eines 5(3)3-MOLLI-Schemas im Vergleich zur anderen MOLLI-Varianten, was auch in der vorliegenden Studie der Fall war. Eine mögliche Erklärung ist, dass der Großteil der Rohbilder (5 von 8 Rohbildern) direkt nach dem ersten Inversionspuls aufgenommen werden, so dass diese nicht durch unvollständige Erholung nach vorausgegangenen Inversionspulsen

beeinflusst werden. Bei einem 3(3)3(3)5-Schema hingegen werden nur 3 der 11 Rohbilder initial aufgenommen, die weiteren 8 jedoch können durch die vorausgegangenen Inversionspulse beeinflusst sein und zu einer Abweichung der Werte führen.

Bei genauerer Betrachtung der in der Literatur für 3T-Untersuchungen berichteten T1-Werte (Tabelle 1) fällt eine Tendenz zu niedrigeren T1-Zeiten bei Verwendung eines 50 Grad – Flipwinkels zur Aufnahme gegenüber höheren T1-Zeiten bei 35 Grad – Flipwinkeln auf. Dies wurde auch in einer systematischen Vergleichsstudie an Phantomen durch McDiarmid et al. (6) festgestellt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie reihen sich in diese Beobachtung ein: Auch die Standardsequenz mit einem 35 Grad – Flipwinkel lieferte im Durchschnitt deutlich höhere Werte als die beiden Forschungssequenzen unter Verwendung eines 50 Grad – Flipwinkels. Generell ist bekannt, dass kleinere Flipwinkel zu einer höheren T1-accuracy führen, das heißt, in ihrer Schätzung der T1-Zeitkonstanten des untersuchten Gewebes Ergebnisse liefern, die stärker von der Relaxation der Longitudinalmagnetisierung abhängen und weniger von der Relaxation der Transversalkomponente. Diese so genannte niedrigere T2-Sensitivität führt z.B. zu einer geringeren Beeinflussbarkeit in Abhängigkeit vom myokardialen Wassergehalt, aber auch zu einer geringeren Präzision. (4)

Bei der weiteren Betrachtung der unterschiedlichen Messergebnisse der drei untersuchten Sequenzen soll daher zunächst kurz die Absolutgenauigkeit einer Messmethode als Zusammensetzung aus Richtigkeit und Präzision angesprochen werden. Eine Messmethode kann hoch präzise sein, jedoch durch systematische Fehler eine unzureichende Richtigkeit der gemessenen Werte und demnach eine schlechte Absolutgenauigkeit aufweisen.

Zur Richtigkeit der gemessenen nativen T1-Werte des Myokards kann anhand der vorliegenden Studie keine Aussage getroffen werden, da sowohl das Design der Studie nicht dafür geeignet ist, als auch der „echte“ T1-Wert ohnehin nicht bekannt ist und derzeit auch keine Methode existiert, wie dieser in vivo gemessen werden kann. (7) Demnach kann hier nicht beurteilt werden, welche der drei untersuchten T1-Mapping-Sequenzen die beste Richtigkeit aufweist und welche Messergebnisse am nächsten an den wahren T1-Wert des Gewebes herankommen. Hier stellt sich jedoch die Frage der klinischen Relevanz. Der klinische Nutzen der Quantifizierung von nativen T1-Zeiten liegt letztendlich in der Trennschärfe der Unterscheidung zwischen gesund/krank, der prognostischen Aussagekraft sowie der Verlaufsbeurteilung und Beurteilung eines etwaigen Therapieerfolgs. Eine entscheidende Voraussetzung hierfür ist die Präzision der Messmethode.

Beim Vergleich der Ergebnisse der konkret in dieser Studie verwendeten drei Sequenzen fiel auf, dass die Forschungssequenz PF5 bei Messung desselben gesunden Probandenkollektivs, eine höhere Standardabweichung, einen höheren Variationskoeffizienten und eine höhere Spannweite der Absolutwerte im Vergleich zu den

anderen beiden Sequenzen aufwies, was auf eine geringere Präzision hindeutet. Im Vergleich mit der berichteten Standardabweichung anderer Studien für 3T natives T1-Mapping an Gesunden erweisen sich jedoch auch die hier bei der Forschungssequenz PF5 gemessenen Standardabweichungen von 33,8 bzw. 45,2 ms noch im Mittelfeld der Werte. Es wurde teils noch höhere Angaben für die Standardabweichung gefunden, bis hin zu 60 ms (27) oder 73 ms (25). McDiarmid et al. (6) fanden im direkten Vergleich eine geringere Präzision bei Verwendung eines 50°-Flipwinkels im Vergleich zu einem 35°-Flipwinkel. Konkordant dazu wurde auch in der vorliegenden Studie bei der Forschungssequenz PF5 unter Verwendung eines 50°-Flipwinkels die geringste Präzision festgestellt.

Es liegt nahe, dass die hier gefundene größere Streuung der Messwerte bei der Forschungssequenz PF5 im klinischen Einsatz auch in einer geringeren Trennschärfe zwischen gesund und pathologisch resultieren könnte. Weitere Studien an Patientenkollektiven mit entsprechenden Erkrankungen müssen zukünftig zeigen, ob sich diese Vermutung erhärten oder bestätigen lässt.

Über die bereits in der Literatur beschriebene Abweichung von nativen-T1-Werten bei Verwendung unterschiedlicher Mapping-Sequenzen hinaus, ergibt sich in den Ergebnissen dieser Studie ein zusätzlicher, bemerkenswerter Aspekt, nämlich – trotz jeweils guter Test-Retest-Reliabilität der jeweils einzelnen Sequenzen – eine zwar vorhandene, jedoch deutlich schwächer als erwartet ausfallende Korrelation der nativen T1-Messwerte verschiedener Sequenzen untereinander (siehe Tabelle 4 und Abbildung 9). Bei einem systematischen Fehler einer Messmethode wäre zwar eine schlechte absolute Übereinstimmung, jedoch eine gute Korrelation und Reliabilität bezüglich Konsistenz der Werte zu erwarten. Eine mögliche Erklärung hierfür sind ebenfalls die bereits oben angesprochenen Auswirkungen einer unterschiedlichen T1-accuracy und T2-Sensitivität. In anderen Worten: Dies kann als Hinweis gedeutet werden, dass die verschiedenen Sequenzen sich nicht nur durch einen systematischen Bias oder eine unterschiedliche Präzision unterscheiden, sondern dass sie schlichtweg nicht (vollständig) die gleiche Größe messen.

Im Konsenspapier der SCMR werden Überlegungen geäußert, dass es in der Zukunft möglicherweise denkbar wäre, unter verschiedenen Messbedingungen erhobene native Parameterwerte unter Einsatz von Phantomen oder Software-Lösungen zur Kalibrierung vergleichbar zu machen. Die Daten aus der vorliegenden Studie deuten jedoch klar darauf hin, dass es zumindest nicht möglich scheint, durch Anwendung eines entsprechenden Korrekturfaktors oder einer Umrechnungsformel Messwerte der mit einer T1-Mapping-Sequenz gewonnenen T1-Zeiten auf einen entsprechenden Wert bei Verwendung einer anderen T1-Mapping-Sequenz umzurechnen und somit mittels einer einfachen Software-Lösung vergleichbar zu machen.

Es wurden bereits Studien mit Phantomen zur Sicherstellung der Stabilität von parametrischen Messungen im zeitlichen Verlauf an einem individuellen Standort durchgeführt. (47) Captur et al. stellen als zukünftiges Ziel die Verallgemeinerung der Ergebnisse über Standorte, Herstellersysteme, Softwareversionen und Bildgebungssequenzen hinweg in Aussicht, um eine Standardisierung und Vergleichbarkeit der Werte anzustreben. Die in dieser Studie gefundene, unerwartet niedrige Korrelation der am selben Probanden mit verschiedenen Mappingsequenzen erhobenen T1-Werte werfen auch hinsichtlich des Einsatzes von Kalibrierungsmethoden Zweifel auf. Ob hierfür eine Lösung gefunden werden kann und eine Phantom-basierte Kalibrierung in Zukunft möglich sein könnte, muss durch weitere Forschung eruiert werden. Wünschenswert wäre eine solche Vergleichbarkeit allemal, beispielsweise im Hinblick auf die klinische Betreuung von Patient:innen, welche nicht für den interessierenden Zeitraum (zum Beispiel zeitliche Verlaufskontrollen) am selben Standort untersucht werden können, oder die Umstellung eines MR-Systems an einem Standort auf ein neues System mit potenziell anderen (z.B. herstellerabhängigen) Sequenzen, sowie für die allgemeine Vergleichbarkeit von Ergebnissen – klinische wie Forschungsergebnisse – über einzelne Standorte hinweg, welche nicht zuletzt auch dem Wissenszuwachs in diesem Bereich dienen könnte.

5.2.2 Reproduzierbarkeit bei wiederholter Messung

Eines der Ziele der vorliegenden Untersuchung war es, einen Vergleich der drei T1-Mapping-Sequenzen im Hinblick auf Reproduzierbarkeit bei wiederholter Messung durchzuführen, mit dem Gedanken, die „beste“ (stabilste, reproduzierbarste) Messmethode für zukünftige Forschung und klinischen Einsatz zu bestimmen. Die Reproduzierbarkeit war für alle untersuchten Sequenzen insgesamt gut. Interessanterweise fanden Rogers et al. (42) bei erneuter Messung eine bessere Korrelation ($r = 0,86$ für Gesamtmyokard und $0,95$ für septale ROI), obwohl die zweite Untersuchung nicht wie bei der MaiCo-Studie direkt im Anschluss, sondern bis zu einem Monat später durchgeführt wurde. Die Mean Bias bewegte sich in einer ähnlichen Größenordnung (für Gesamtmyokard $4,9$ ms bei Rogers et al. vs. je nach Sequenz $0,8 - 8,3$ ms in der MaiCo-Studie, für septale ROI $1,5$ ms bei Rogers et al. vs. je nach Sequenz $2,1 - 5,9$ ms in der MaiCo Studie).

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine leichte Tendenz zu einer besseren Reproduzierbarkeit bei den Forschungssequenzen, insbesondere der Sequenz PF5. Bei der Sequenz PF6 bestätigte sich dies lediglich für die Messungen des Gesamtmyokards, wohingegen die septale ROI1, gemessen mit der Sequenz PF6, die schlechteste Reproduzierbarkeit zeigte. Die Gründe hierfür bleiben zunächst unklar und könnten rein statistischer Natur sein, da sich für die Test-Retest-Reliabilität errechneten 95%-Konfidenzintervalle des ICC aller Messungen überschneiden. Somit muss abschließend festgestellt werden, dass keine Sequenz aufgrund von problematischer Reliabilität für den

künftigen Einsatz ausgeschlossen wurde. Zur Beurteilung der Trennschärfe einer Sequenz zwischen gesund und pathologisch sind weitere Studien unter Einbezug von Patientenkollektiven mit entsprechend verändertem Myokard erforderlich.

5.2.3 Vergleich im Hinblick auf Artefakhäufigkeit

Die untersuchten Sequenzen unterschieden sich signifikant bezüglich der Häufigkeit des Vorkommens von Artefakten. Hierbei erwies sich die kommerziell erhältliche Standardsequenz der Firma Siemens als am wenigsten artefaktanfällig. Auch innerhalb der Forschungssequenzen war nochmals ein deutlicher Unterschied zu verzeichnen: Die Sequenz PF5 war deutlich häufiger von Artefakten betroffen als die Sequenz PF6.

Der Anteil der von Artefakten betroffenen Segmente bewegte sich in einer ähnlichen Größenordnung wie von anderen Studien in der Literatur beschrieben. So berichteten beispielsweise von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. (25), dass in ihrer Studie 8,4% der Segmente aufgrund von Artefakten von der Auswertung ausgeschlossen werden mussten.

Eine mögliche Begründung für die erhöhte Artefaktanfälligkeit der beiden Forschungssequenzen PF6 und PF5 gegenüber der kommerziell erhältlichen Standard-Sequenz liegt im Akquisitionsschema: Die Rohbilder wurden bei den Forschungssequenzen mit einem 3(3)3(3)5-Schema akquiriert. Dies bedeutet pro Aufnahmeschicht eine Messdauer von 17 Herzschlägen, welche in Atemstillstand durchgeführt werden soll. Die Möglichkeit von atmungsbedingter Bewegung des Zwerchfells und damit des Herzens, anderweitiger unwillkürlicher Bewegung des Probanden oder sonstigen Störfaktoren ist dementsprechend durch die verhältnismäßig lange Dauer der Aufnahme höher als bei kürzeren Akquisitionsschemata. Die kommerziell erhältliche Standard-Sequenz hingegen verwendet ein 5(3)3-Aufnahmeschema, was für den Probanden nur eine Atempause von 11 Herzzyklen bedeutet. Die Auswirkungen in der vorliegenden Studie waren zwar sichtbar, jedoch bei einem herzgesunden Probandenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von 29 ± 8 Jahren noch verhältnismäßig gering ausgeprägt. Es ist anzunehmen, dass bei klinischer Anwendung der Mapping-Sequenzen an herzkranken Patient:innen ein noch deutlicherer Effekt durch unzureichende Atemanhaltekapazität zu verzeichnen sein wird, insbesondere bei Sequenzen, welche eine längere Atempause erfordern. Die Aufnahmedauer der jeweiligen Sequenzen sollte daher bei der Planung für einen zukünftigen klinischen Einsatz unbedingt miteinbezogen werden.

Die beiden Forschungssequenzen unterscheiden sich dagegen lediglich im Ausmaß der partiellen Fourier Analyse. Bei der Forschungssequenz PF6 wurden 6/8, also 75% des k-Raums mit Messdaten gefüllt und die verbleibenden 25% durch Schätzungen errechnet. Bei der Sequenz PF5 hingegen wurden lediglich 5/8, also 62,5% der Daten direkt gemessen und 37,5% der Daten geschätzt. Dies bedingt beim Vorliegen von Phasencodier-Fehlern eine

erhöhte Artefaktanfälligkeit. Auch wenn sich die kommerziell erhältliche Standardsequenz in vielerlei Punkten von den beiden Forschungssequenzen unterscheidet und somit keine direkte Aussage über die Auswirkung bei Variation *eines* Faktors getroffen werden kann, reiht sie sich doch zumindest in die Beobachtung ein: Sie weist mit einem partiellen Fourier-Anteil von 7/8 auch die geringste Artefaktanfälligkeit auf.

Weiterhin muss beim Vergleich der Forschungssequenzen PF6 und PF5 festgehalten werden, dass die Sequenz PF6 zwar bezüglich der hier ausgewerteten Häufigkeit seltener von Artefakten betroffen war als die Sequenz PF5, dass jedoch bei der Sequenz PF6 vereinzelt Artefakte auftraten, die zu so massiven Ausreißern führten, dass die Messungen für die gesamte Schnittebene nicht verwertbar waren und von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden mussten. Derartige Artefakte waren meist sowohl auf den Rohbildern als auch in der parametrischen Map bei visueller Inspektion nicht in ihrer Schwere zu erkennen, sondern erforderten die Sichtung der minimalen und maximalen Pixelwerte für den jeweiligen untersuchten Bereich. Zur besseren Veranschaulichung sei hier der Fall des Probanden erläutert, dessen Messwerte der Sequenz PF6 für das Gesamtmyokard in allen Fragestellungen ausgeschlossen werden musste. In Abbildung 24 ist ein Auszug der Daten des initial durch das Programm cvi42 Circle® erstellten Reports dargestellt. Es fällt zunächst für das Gesamtmyokard ein unplausibel nach oben abweichender nativer T1-Wert von gerundet 1735,1 ms auf. Weiterhin wird ein maximaler Pixelwert von 65.535,0 ms angegeben, also mehr als eine Zehnerpotenz höher als ein erwartbarer Wert. Zudem zeigt sich eine große Diskrepanz zwischen dem Mittelwert aller Pixel im untersuchten Myokardbereich zum Median derselben (1735,1 ms vs. 1061,0 ms). Die septale ROI1 hingegen ist nicht von derartigen Abweichungen betroffen. Bei genauerer Betrachtung der Werte für die einzelnen 24 Myokardsegmente auf der abgebildeten Schnittebene ist festzustellen, dass die unplausibel nach oben abweichenden Werte lediglich das Segment 1 betreffen, bei akzeptablen Werten in den übrigen Segmenten 2 – 24.

Interessant ist, dass bei visueller Betrachtung sowohl der Rohbilder (siehe Abbildung 25), als auch der fertigen T1-Map (siehe Abbildung 26), das Artefakt und vor allem die Schwere seiner Auswirkungen auf die gemessenen Werte kaum zu erkennen sind.

Segment/Region	Mean (ms)	Median (ms)	Min (ms)	Max (ms)	SD (ms)	Area (mm ²)
Myo	1.735,099	1.061,000	783,000	65.535,000	6.484,242	301,144
ROI 1	1.047,413	1.046,000	973,000	1.324,000	43,592	91,508
1	16.411,355	1.087,000	855,000	65.535,000	29.572,535	13,452
2	965,450	997,000	855,000	1.377,000	108,126	9,473
3	1.064,941	1.079,000	783,000	1.400,000	155,854	8,052
4	1.041,803	1.019,000	980,000	1.220,000	72,599	8,052
5	943,905	954,000	901,000	1.061,000	37,344	8,905
6	996,893	1.012,000	976,000	1.012,000	19,150	7,957
7	1.025,082	1.005,000	989,000	1.108,000	41,691	8,052
8	1.037,058	1.019,000	1.005,000	1.148,000	46,309	13,167
9	1.046,540	1.034,000	1.008,000	1.100,000	30,040	13,167
10	1.087,685	1.075,000	1.060,000	1.204,000	37,998	12,031
11	1.056,617	1.052,000	934,000	1.192,000	60,544	14,588
12	1.028,883	1.041,000	899,000	1.250,000	52,821	11,367
13	1.134,631	1.148,000	1.070,000	1.367,000	56,447	9,757
14	1.110,862	1.100,000	1.068,000	1.261,000	43,935	15,820
15	1.174,476	1.151,000	1.099,000	1.374,000	63,607	15,914
16	1.082,975	1.053,000	1.023,000	1.182,000	56,336	15,062
17	1.102,827	1.096,000	1.013,000	1.182,000	54,654	14,209
18	1.083,677	1.105,000	1.008,000	1.135,000	47,960	15,251
19	1.077,313	1.081,000	1.039,000	1.145,000	30,469	15,725
20	1.085,238	1.083,000	1.039,000	1.264,000	34,159	17,146
21	1.046,796	1.039,000	1.002,000	1.166,000	39,530	17,620
22	1.036,575	1.043,000	993,000	1.223,000	26,311	12,694
23	1.013,964	989,000	973,000	1.156,000	50,399	10,515
24	1.062,345	1.044,000	973,000	1.146,000	66,061	13,167

Abbildung 24: Auszug aus dem cvi42 Circle®-Report der Messungen mit der Sequenz PF6 bei einem Probanden, dessen Messwerte für das Gesamtmyokard aufgrund eines Artefakts und konsekutiven massiven Ausreißers von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden musste.

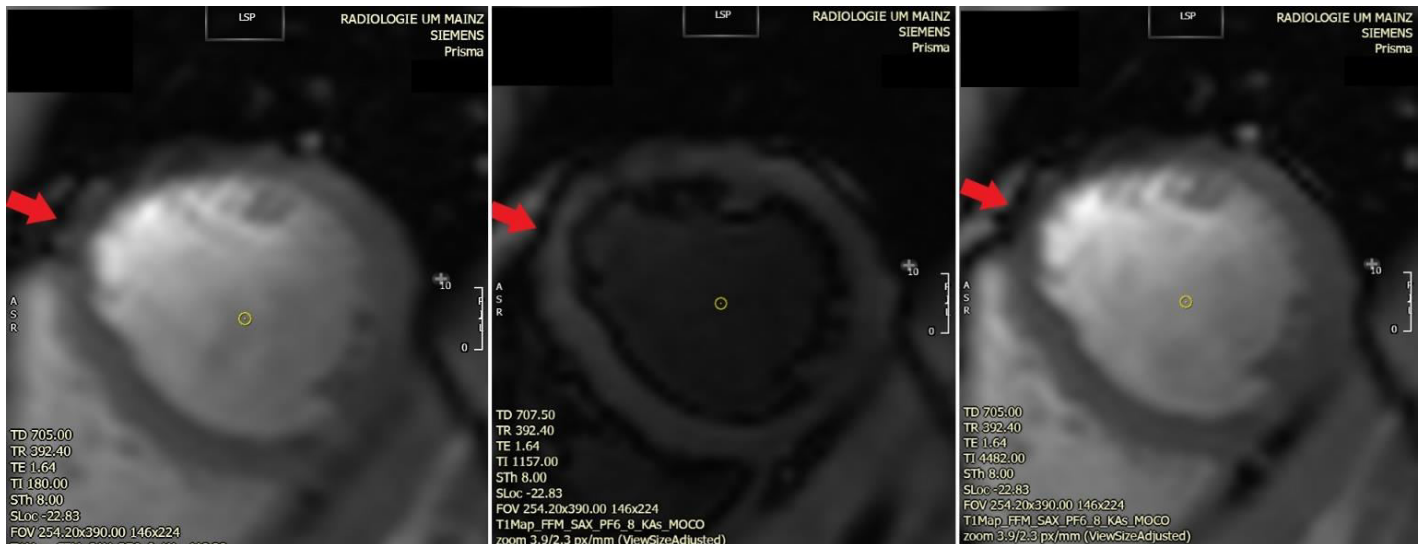


Abbildung 25: Beispielhafte Darstellung dreier Rohbilder eines Probanden bei Verwendung der Sequenz PF6, bei denen ein Artefakt mit massiver Verzerrung der T1-Werte aufgetreten ist. Das Artefakt ist auf den Rohbildern kaum zu erkennen.

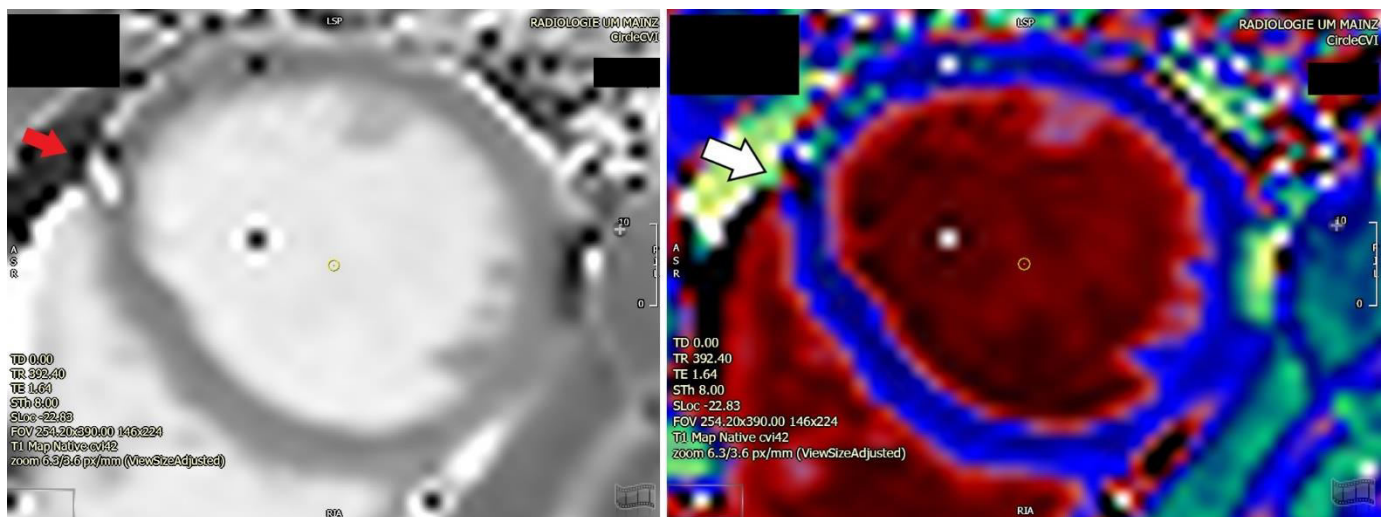


Abbildung 26: Darstellung der zugehörigen T1-Maps in Graustufen sowie farbiger Skalierung anhand einer LUT.

Die Software cvi42 Circle® zum Zeitpunkt der Auswertung bietet leider keine Funktion, um Segmente, wie beispielsweise in diesem Fall das Segment 1, manuell auszuschließen, da für die T1-Berechnung des Gesamtmyokards in den Kurzachsen-Schnitten durch cvi42 ein durchgängiger Myokardring gefordert ist. Bei dem hier besprochenen Probanden betraf das Artefakt transmural alle Schichten des Myokards. Die Messungen der Sequenz PF6 für das Gesamtmyokard in dieser Schnittebene waren somit in ihrer Gesamtheit nicht verwertbar und mussten von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden. In anderen Fällen, in denen nur Randbereiche des Myokards betroffen sind, ist es unter Umständen möglich, durch Anpassung der manuell eingezeichneten Myokardkonturen das Artefakt auszuschließen. Ein

Beispiel hierfür fand sich bei einem weiteren Probanden: Ebenfalls bei den Messungen mit der Sequenz PF6 für das Gesamtmyokard wurde ein ähnlich schwerwiegendes Artefakt mit massiver lokaler Verzerrung der T1-Werte festgestellt. Dieses kam durch leicht unterschiedlich gezeichnete Myokardkonturen jedoch nur in den Messungen von Untersucherin 2 zum Tragen, wohingegen sich bei Untersucherin 1 die wenigen relevanten Pixel mit den Extremwerten gerade noch im Bereich des 25%-Offset befanden und daher nicht zu veränderten Werten führten.

Da das Vorkommen solcher extremen Ausreißer im vorliegenden Datensatz insgesamt ein seltenes Ereignis ist, kann anhand der vorliegenden Stichprobe von 70 Proband:innen nicht beurteilt werden, ob derartige Artefakte, die zu extremen Ausreißern führen, häufiger oder sogar ausschließlich bei Verwendung der Sequenz PF6 vorkommen, oder ob es sich um ein zufälliges Ereignis handelt, welches prinzipiell auch bei Verwendung anderer Sequenzen auftreten kann. Unter der Limitation der verhältnismäßig kleinen Stichprobe deuten die Daten jedoch zumindest darauf hin, dass insbesondere bei Verwendung der Forschungssequenz PF6 diesbezüglich Vorsicht geboten ist. Es muss daher gefordert werden, dass die Rohdaten auf derartige Ausreißer kontrolliert werden, z.B. durch Kontrolle der pixelweisen Minimal- und Maximalwerte oder der Differenz zwischen dem Mittelwert und dem (gegenüber Ausreißern robusten) Median der einzelnen Pixelwerte.

5.2.4 Untersucherabhängigkeit

Es zeigte sich in der MaiCo-Studie insgesamt eine gute Reproduzierbarkeit der Messergebnisse bei erneuter Auswertung sowohl durch denselben wie auch durch einen zweiten, unabhängigen Untersucher. Erwartungsgemäß fiel die Intra-Observer-Variabilität geringer aus als die Inter-Observer-Variabilität. Überraschenderweise berichteten Rogers et al. (42) über eine höhere Korrelation und niedrigere Mean Bias bei erneuter Messung durch einen anderen Untersucher als bei erneuter Messung durch denselben Untersucher.

Rogers et al. (42) fanden eine bessere Korrelation und eine geringere Mean Bias für die Messung des Septums als für die Messung des Gesamtmyokards eines jeweiligen Kurzachsenschnitts, sowohl bei erneuter Auswertung durch denselben wie auch durch einen anderen Untersucher. Hier wurde jedoch nach Einzeichnen der Myokardkonturen der gesamte Bereich ohne Abzug eines endo- oder epikardialen Offsets gemessen, wohingegen die septale ROI eher konservativ platziert wurde, um Kontaminationen oder Partialvolumeneffekte zu vermeiden. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der vorliegenden Studie die septale ROI1 durchweg etwas schlechter reproduzierbar als die Werte für das Gesamtmyokard des linken Ventrikels in der jeweiligen Schnittebene. Dies ist mutmaßlich darauf zurückzuführen, dass die septale ROI1 freihand und ohne softwareseitig eingestellten endo- und epikardialen Offset in

das Myokard des Septums eingezeichnet wurde. Die Messung des Gesamtmyokards hingegen erfolgte nach Einzeichnen der endo- und epikardialen Konturen unter automatischem Ausschluss der innersten und äußersten 25% des eingezeichneten Bereichs, um Partialvolumeneffekte zu minimieren. Insofern überrascht es nicht, dass diese etwas mehr standardisierte und automatisierte Auswahl des zu messenden Bereichs auch Ergebnisse liefert, welche weniger untersucherabhängig sind.

Im Vergleich zu den Ergebnissen der Studie von Kobelsdorff-Brenkenhoff et al. (25) wie auch Roger et al. (42) war die Intra-Observator-Korrelation in der vorliegenden Studie etwas besser (Person's r je nach Sequenz gerundet 0,90 bis 0,99 in der MaiCo-Studie vs. 0,93 in der Studie von Kobelsdorff-Brenkenhoff et al. vs. 0,74 bis 0,87 bei Rogers et al.), die Inter-Observator-Variabilität hingegen etwas schlechter (Person's r 0,84 bis 0,90 in der MaiCo-Studie vs. 0,91 bis 0,93 in der Studie von Kobelsdorff-Brenkenhoff et al. vs. 0,75 bis 0,93 bei Rogers et al.)

Hinsichtlich der Inter-Observator-Variabilität fiel bei Betrachtung der Parameter der Bland-Altman-Analyse zudem auf, dass in der vorliegenden Studie zwar die Standardabweichung der Differenzen zwischen beiden Messungen überwiegend geringer war als in der Studie von Kobelsdorff-Brenkenhoff et al., die mean bias aber deutlich höher. Von Kobelsdorff-Brenkenhoff et al. verzeichnen einen extrem niedrigen Inter-Observator mean bias von 0,5 ms, auch Rogers et al. geben einen Inter-Observator mean bias von 0,3 ms [septale ROI] respektive 2,9 ms [Gesamtmyokard] an. Die Autoren geben an, dass die Ergebnisse der zwei Untersucher verblindet füreinander gemessen wurden. Es wäre interessant zu erfahren, wie die Anwender in den Studien von Kobelsdorff-Brenkenhoff et al. und Rogers et al. geschult wurden, um eine so geringe bias zu ermöglichen. Ein Potenzial für Schulungsprogramme zur Verbesserung der Ergebniskonstanz zwischen verschiedenen Untersuchern sehen auch Carapella et al. (48). Gleichzeitig gibt es auch Bestrebungen, die manuelle Bildauswertung zukünftig mehr zu automatisieren, wie beispielsweise in einer Studie von Fahmy et al. (49) untersucht wurde, die vielversprechende erste Ergebnisse lieferte.

5.2.5 Verwendung verschiedener Software

Wenngleich in der Literatur die Konstanz verschiedenster Aufnahme- und post-processing-Parameter für die quantitative Vergleichbarkeit nativer T-Werte gefordert wird (2,4,7,50), fanden sich bei der Recherche kaum Veröffentlichungen, welche spezifisch die Verwendung verschiedener Software diskutieren oder vergleichen. Zudem bleibt in den gängigen Veröffentlichungen, wenn von gleichen Aufnahmebedingungen einschließlich der verwendeten „Software-Version“ gesprochen wird, meist vage, ob die am Scanner zur unmittelbaren Generierung der Bilder aus den Rohdaten des K-Raums herstellerseitig installierte Software gemeint ist, oder eine möglicherweise separate Software-Lösung zur

Erstellung der T1-Maps mittels des Curve-Fitting Prozesses, wie das in dieser Studie verwendete Programm cvi42 Circle®.

Eine Untersuchung von Kim et al (51) zum Vergleich der Geschwindigkeit verschiedener für den Curve-Fitting-Prozess verwendeter Software-Lösungen zeigte eine gute Übereinstimmung aller vier untersuchten Methoden, mit Abweichungen im unteren einstelligen Millisekunden-Bereich. Weiterhin fand sich ein Beitrag von Zopfs et al. (52), in dem drei verschiedene Software-Lösungen verglichen wurden, darunter auch die in dieser Studie verwendete Software cvi42 Circle®. Weiterhin verglichen die Autoren, analog zu der Untersuchung in der vorliegenden Arbeit, die Ergebnisse aus Maps, die in-line am Scanner generiert wurden, gegen diejenigen welche nach dem Import der Rohdaten innerhalb der jeweiligen Software neu gefittet wurden. Es wurden allseits keine systematischen Unterschiede in den resultierenden T1-Werten festgestellt. Die Autoren schließen daraus, dass myokardiale T1-Zeiten unabhängig von der für die Nachbearbeitung verwendeten Software-Lösung seien.

Ein etwas überraschendes Ergebnis zeigte sich daher in der vorliegenden Studie bei der vergleichenden Auswertung der „in-line“ und „off-line“ generierten T1-Maps, welches die Aussage von Zopfs et al. widerlegt. Bei allen drei Sequenzen wurden erhebliche, statistisch signifikante Abweichungen der gemessenen T1-Werte je nach verwendeter Software festgestellt. Interessanterweise zeigte sich jedoch eine nahezu perfekte lineare Korrelation der jeweiligen Werte. Da, wie bereits diskutiert, die Richtigkeit der Messmethode im Sinne des wahren T1-Werts nicht beurteilt werden kann und möglicherweise darüber hinaus von untergeordneter klinischer Relevanz ist, kann und soll zur Überlegenheit einer oder der anderen Software-Lösung hier keine Aussage getroffen werden.

Es kann jedoch aus den Ergebnissen dieser Studie abgeleitet werden, dass (anders als beispielsweise für die Verwendung unterschiedlicher T1-Mapping-Sequenzen wie oben diskutiert) für mittels einer Software generierte T1-Werte durchaus eine Software-Lösung zur „Umrechnung“ auf jene Werte einer anderen Software denkbar sein könnte. Am Beispiel der vorliegenden Studie zeigte sich eine nahezu, jedoch nicht ganz perfekte lineare Korrelation. Wie von Kim et al. (51) gezeigt wurde, liegen verschiedenen Software-Lösungen unter Umständen leichte Abweichungen in der mathematischen Herangehensweise an den Curve-Fitting-Prozess zugrunde, welche sowohl die erheblichen absoluten Wertedifferenzen, als auch die minimalen Abweichungen von einer perfekten linearen Korrelation erklären können. Die Abweichungen der Absolutwerte von teilweise über 130 ms sind in Relation zu den Ober- und Untergrenzen der Referenzwerte absolut klinisch relevant und müssen unbedingt berücksichtigt werden. Die Abweichungen von einer perfekten linearen Korrelation hingegen sind im Vergleich zu den anderen hier untersuchten Faktoren minimal und es kann mit

großer Sicherheit davon ausgegangen werden, dass diese sich nicht klinisch relevant bemerkbar machen. Insofern wäre es durchaus denkbar, dass anhand einer Umrechnung von mit verschiedener Software generierten nativen T1-Werten, unter der Annahme einer linearen Korrelation, diese Werte vergleichbar gemacht werden könnten. Damit wäre zumindest einer der vielen Faktoren, die derzeit die Vergleichbarkeit von T1-Werten verhindern, eliminierbar. Es muss jedoch einschränkend hinzugefügt werden, dass hier nur beispielhaft zwei der zahlreichen auf dem Markt verfügbaren Software-Lösungen verglichen wurden. Ob für andere Produkte ebenfalls eine lineare Korrelation angenommen werden kann, muss weiter untersucht werden.

In jedem Fall folgt aus den gewonnenen Ergebnissen die Konsequenz, dass die verwendete Software bei der Angabe von quantitativen T1-Werten unbedingt mit angegeben werden muss, da T1-Werte derzeit nicht zwischen verschiedenen Curve-Fitting-Softwares übertragbar sind.

5.3 Weiterführende Betrachtung

Es ist bereits bekannt, dass native T1-Werte von einer Vielzahl von Faktoren und Parametern bei der Bildaufnahme und den post-processing-Verfahren die gemessenen T1-Werte beeinflusst. Dazu gehören bei MOLLI-Sequenzen:

- Feldstärke
- weitere MR-Hardware-Faktoren wie z.B. Gradienten
- Shimming
- Gerätehersteller
- Schema der Bildakquisition (Anzahl der Inversionspulse/ Bilder/ Pausen)
- Ausleseparameter (z.B. Flipwinkel, Verzögerungszeiten, In-Plane-Auflösung, Schichtdicke)
- Zugrundeliegende Scannersoftware zur Ausführung dieser Sequenzen
- Zeitpunkt im Herzzyklus zur Bildakquisition (z.B. enddiastolisch)
- Look-Locker-Korrektur
- Post-processing-Verfahren allgemein
- untersuchte Bereiche des Myokards (z.B. gesamte Schnittebene vs. septale ROI)
- physiologische Faktoren wie Alter, Geschlecht, Temperatur, Herzfrequenz

(1,2,4,7,11)

Es folgte daraus bislang in den aktuellen Empfehlungen, dass zur Vergleichbarkeit gemessener nativer T1-Werte bzw. zum Abgleich mit Referenzwerten all diese Faktoren und

Parameter konstant gehalten werden müssen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit untermauern zum Zeitpunkt des aktuellen Stands der noch in Entwicklung begriffenen Technik die Forderung nach Konstanthaltung dieser Parameter.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen darüber hinaus weitergehende Fallstricke auf. So wurde eine massive Abweichung der gemessenen T1-Werte abhängig von der zur Map-Generierung verwendeten Software nachgewiesen, welche in der Literatur nicht vorbeschrieben ist. Es muss daher gefordert werden, dass bei Angabe von Referenzwerten oder quantitativen klinischen Befunden nicht nur die Scanner-Softwareversion, sondern auch die verwendete Auswertungssoftware, mit welcher der Curve-Fitting-Prozess zur Erstellung der Map durchgeführt wurde, mit angegeben wird.

Gleichzeitig wäre eine Vergleichbarkeit von nativen T1-Werten über diese engen Grenzen hinweg aus vielerlei Gründen wünschenswert. Zum einen liegt es in der Natur dieses spannenden Feldes der hochtechnologisierten Bildgebungsverfahren, dass ständige Neuerungen und Optimierungen vonstatten gehen und beispielsweise regelmäßige Software-Updates etc. installiert werden. Bei jeder Änderung eine erneute Festlegung von Referenzwerten anhand eines Kollektivs von, je nach gewünschter Präzision, realistischerweise Dutzenden von herzgesunden Proband:innen sowie eine ständige Revalidierung der Effektgröße und klinisch-diagnostischem Nutzen, wie es von einigen Autoren gefordert wird (2,4,7) ist zwar auf Basis des aktuellen Forschungsstands realistisch, jedoch in der Umsetzung aufwändig, kostspielig und möglicherweise, insbesondere abseits von auf Forschung ausgerichteten Zentren, nicht praktikabel. Zudem macht diese Forderung nach Konstanz klinische Anwender unflexibel hinsichtlich Änderungen und Modernisierungen wie beispielsweise Neuanschaffungen von Geräten, einzelnen Komponenten oder Auswertungssoftware. Es verleiht Herstellern, noch mehr als ohnehin schon, eine Monopolstellung, da klinische wie forschende Anwender in ihrer freien Produktwahl insofern eingeschränkt werden, dass jedem Wechsel eine erneute Erhebung von Referenzwerten und möglicherweise Validierung von klinisch-diagnostischer Trennschärfe folgen muss. Aus Patientensicht bindet es für zeitliche Verlaufskontrollen die Patient:innen fest an ein Zentrum, da bei Untersuchung andernorts keine Aussage zum zeitlichen Verlauf möglich ist. Selbst bei Adhärenz an ein bildgebendes Zentrum ist, bei einem dortigen Hersteller-, Geräte-, Sequenz- oder Softwarewechsel, keine gesicherte Aussagekraft eines Vergleichs mit Voruntersuchungen mehr gegeben. Aus Forschungssicht schließlich beruhen die bisher gewonnenen Erkenntnisse zu dieser Technik fast ausschließlich auf monozentrischen Studien, deren Ergebnisse zunächst nur unter den engen Grenzen der dort verwendeten Parameter Gültigkeit haben. Eine Vergleichbarkeit darüber hinweg ist aktuell nicht gegeben, was auch den Wissenszuwachs auf diesem vielversprechenden Gebiet leider massiv erschwert.

Es wäre also wünschenswert, zumindest einige der vielen beeinflussenden Parameter näher eingrenzen zu können und deren Effekt und Ausmaß besser zu kennen. Dies kann nur durch kontrollierte Variation eines Faktors unter Konstanzhaltung aller anderen Parameter geschehen. In der vorliegenden Studie wurden unter verschiedenen Sub-Fragestellungen zumindest einige der beeinflussenden Faktoren näher untersucht. Dazu gehörten insbesondere

- der Vergleich der beiden Forschungssequenzen PF6 und PF5, da diese sich lediglich in einer Komponente (nämlich dem Ausmaß der partiellen Fourier-Akquisition) unterschieden
- der Vergleich zweier Software-Lösungen zur in-line bzw. off-line-Erstellung der T1-Maps aus den Rohbildern
- die Auswertungen zur Untersucherabhängigkeit
- eine Gegenüberstellung der Werte je nach ausgewerteter Myokardregion (Gesamtmyokard oder nur der septale Bereich) war zwar kein zentraler Bestandteil dieser Arbeit, dennoch wurden dahingehende Daten mit erhoben und sind im Anhang ergänzend mit aufgeführt.

Es ist zu hoffen, dass diese Bausteine einen Beitrag zum Wissenszuwachs auf diesem Gebiet leisten.

5.4 Limitationen der Studie

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer monozentrischen Studie mit explorativem Charakter. Es wurde eine kommerziell erhältliche Hersteller-Sequenz mit zwei Work-in-progress-Forschungssequenzen verglichen. Da sich die kommerziell erhältliche Sequenz gegenüber den beiden Forschungssequenzen in mehreren Eigenschaften unterschied (z.B. MOLLI-Schema der Inversionspulse/ Bildaufnahmen/ Pausen, Flipwinkel, Auflösung, FOV, Echozeit TE, partielle Fourier-Analyse), können keine Rückschlüsse auf den Einfluss der Modifikation einzelner Parameter gezogen werden. Die beiden Forschungssequenzen hingegen unterschieden sich lediglich im Hinblick auf die partielle Fourier-Analyse, so dass hier eher Rückschlüsse zu deren Auswirkungen möglich sind.

Weiterhin wurden die Versuche lediglich an einem Gerät und mit einer Feldstärke durchgeführt. Die Wiederholungsmessungen zur Reproduzierbarkeitsanalyse bei den ersten 20 Proband:innen der Studie wurden unmittelbar im Anschluss an die vorherige Messung durchgeführt. Um die Aussagen der Studie verallgemeinern zu können, sind weitere, idealerweise multizentrische Studien an verschiedenen Geräten, Feldstärken und Herstellern erforderlich, bei der Proband:innen zeitversetzt wiederholt untersucht werden.

Die wohl wichtigste Limitation dieser Studie ist, dass die drei verglichenen T1-Mapping-Sequenzen lediglich an einem herzgesunden Probandenkollektiv auf die besprochenen Aspekte wie Reproduzierbarkeit etc. hin untersucht wurden. Es handelt sich hierbei um eine notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung für den klinischen Nutzen einer bestimmten T1-Mapping-Sequenz. Eine unabdingbare Voraussetzung für den klinischen Nutzen ist zudem der Nachweis der *diagnostischen* Genauigkeit, also die Trennschärfe zwischen gesund und pathologisch, sowie idealerweise auch eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufs betroffener Patient:innen. Die vorliegende Studie leistet also einen wichtigen Beitrag zur Beurteilung der Eignung der untersuchten Sequenzen im Hinblick auf die Stabilität und Reproduzierbarkeit ihrer Ergebnisse. Welche Sequenz sich jedoch in der klinischen Anwendung als überlegen erweist, müssen zukünftige Studien an erkrankten Patientenkollektiven zeigen.

5.5 Klinischer Einsatz und Ausblick

Wenn die Methode stabil gehalten wird, sind native T1-Mapping-Methoden sehr reproduzierbar und weisen einen verhältnismäßig engen Normalbereich mit einer kleinen Standardabweichung auf. Gemäß den aktuellen SCMR-Empfehlungen soll parametrisches Mapping bei bestimmten Erkrankungen bereits derzeit klinisch eingesetzt werden, da sie gegenüber anderen diagnostischen Verfahren wertvolle Zusatzinformationen liefert. Dazu gehören Myokarditis, Eisenspeichererkrankungen, Amyloidose und Anderson-Fabry-Erkrankung. Auch bei zahlreichen weiteren Pathologien wie beispielsweise Herzinsuffizienz, akuter oder chronischer Myokardinfarkt oder myokardiale Ischämie, angeborene Herzerkrankungen, Kardiomyopathien bis hin zu dem Verdacht auf Abstoßungsreaktion nach Herztransplantation gibt es Hinweise auf einen klinischen Zusatznutzen parametrischer Mapping-Methoden. (7)

Am zusätzlichen diagnostischen und prognostischen Wert parametrischer Mapping-Methoden bei der Bewertung von Myokarderkrankungen besteht somit schon jetzt wenig Zweifel. Das native T1-Mapping zeichnet sich hier durch den Vorteil aus, dass es keine Einschränkungen der Durchführbarkeit hinsichtlich Kontraindikationen für eine Kontrastmittelgabe aufweist. Eine große Einschränkung des Verfahrens ist hingegen derzeit, dass die gemessenen Absolutwerte nur mit Mess- oder Referenzwerten vergleichbar sind, welche unter den identischen Bedingungen aufgenommen wurden. Die vorliegende Studie liefert wichtige Hinweise auf weitere Fallstricke wie beispielsweise hinsichtlich der Curve-Fitting-Software beim Vergleich nativer T1-Werte des Myokards und zeigt, dass natives T1-Mapping, wenngleich es eine vielversprechende nichtinvasive Methode zur Myokardcharakterisierung in absoluten Werten ist, derzeit viele Fallstricke in der praktischen Anwendung birgt. Bei Veränderungen der

Messbedingungen, auch versteckte wie beispielsweise Software-Optimierungen, besteht die Gefahr von diagnostischen Trugschlüssen. Es bedarf daher weiterer Forschung und gemeinsamer Anstrengung im Spannungsfeld zwischen Medizin und Technik, um natives T1-Mapping für den routinemäßigen klinischen Einsatz abseits von auf Forschung ausgerichteten Zentren einfach umsetzbar zu machen.

6 Zusammenfassung

Natives T1-Mapping ist ein vielversprechendes bildgebendes Werkzeug, welches bereits auf dem aktuellen Stand der Forschung und klinischen Umsetzung bei einer Reihe von Erkrankungen wertvolle und einzigartige diagnostische Informationen liefert, und großes Potenzial für weitere klinische Einsatzmöglichkeiten bietet. Mit diesen Stärken geht derzeit jedoch der gravierende Nachteil einer mangelnden Standardisierung und Vergleichbarkeit einher.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine kommerziell erhältliche T1-Mapping-Sequenz mit zwei Work-in-progress-Forschungssequenzen explorativ verglichen. Die Erhebung von Referenzwerten an einem herzgesunden Probandenkollektiv zeigte, dass diese nicht zwischen verschiedenen Sequenzen übertragbar sind und dementsprechend für jede Sequenz eigene Referenzwerte verwendet werden müssen. Hierbei ist die „Richtigkeit“ der Messungen, das heißt wie nahe diese an den wahren Wert herankommen, nicht beurteilbar, da die wahre T1-Relaxationszeit in vivo derzeit nicht bestimmt werden kann. Für den klinischen Einsatz ist jedoch vielmehr die Präzision und Reproduzierbarkeit der Messung ein entscheidendes Kriterium. Von den drei untersuchten Sequenzen fiel die Forschungssequenz PF5 mit der schlechtesten Präzision auf. Weiterhin zeigten sich die Messergebnisse der Forschungssequenzen zwar etwas besser reproduzierbar als die Standardsequenz, waren aber auch häufiger von Artefakten betroffen, was am Ehesten auf einen höheren Anteil geschätzter und nicht tatsächlich gemessener k-Raum-Daten im Rahmen der partiellen Fourier-Technik zurückzuführen ist.

Interessanterweise zeigten die drei untersuchten Sequenzen, trotz guter jeweiliger Reproduzierbarkeit der Messwerte bei wiederholter Messung mit derselben Sequenz, eine deutlich schwächer als erwartet ausfallende Korrelation und Reliabilität der Messwerte untereinander. In anderen Worten, die Proband:innen mit den höchsten Messwerten in einer Sequenz waren nicht notwendigerweise auch diejenigen mit den höchsten Messwerten bei Verwendung einer anderen Sequenz. Dies ist möglicherweise durch Unterschiede in der so genannten T1-accuracy und T2-Sensitivität bedingt, zum Beispiel durch die Verwendung unterschiedlich großer Flipwinkel. Es resultiert aus dieser Überlegung, dass die unterschiedlichen Absolutwerte bei Verwendung verschiedener Sequenzen nicht nur durch einen systematischen Fehler, ein Bias bei Messung derselben Zielgröße, entstehen, sondern dass die Sequenzen vielmehr überhaupt nur teilweise dieselbe Zielgröße messen. Wenngleich in dieser Studie nur herzgesunde Proband:innen untersucht wurden, ergibt sich aus diesen Ergebnissen dennoch der wichtige Hinweis, dass auch größte Vorsicht geboten scheint beim Transfer von Studienergebnissen zum diagnostischen Nutzen einer Sequenz auf eine andere Sequenz. Diese müssen möglicherweise nicht nur anhand eigener sequenzspezifischer

Referenzwerte abgeglichen werden, sondern gänzlich im Hinblick auf ihre diagnostische Aussagekraft revalidiert werden.

Welche der drei hier untersuchten Sequenzen in ihrer diagnostischen Aussagekraft überlegen ist, muss daher in zukünftigen Studien mit erkrankten Patientenkollektiven evaluiert werden.

Hinsichtlich der für den Curve-fitting-Prozess und somit zur Erstellung parametrischer Maps aus den Rohbildern verwendeten Software fanden sich in der Literatur nur wenige Veröffentlichungen, die jedoch überwiegend eine gute Übereinstimmung der resultierenden T1-Werte feststellten. Im Kontrast dazu zeigte diese Arbeit, dass die Verwendung anderer Software einen gravierenden Einfluss auf die Messwerte haben kann und bei der Angabe von Messergebnissen unbedingt berücksichtigt werden muss. Es wurde jedoch eine nahezu perfekte lineare Korrelation der mittels zweier verschiedener Software-Lösungen erhobenen Messwerte festgestellt, so dass hier ein systematischer Fehler vorzuliegen scheint und eine Umrechnung zur Herstellung von Vergleichbarkeit der Messwerte durchaus denkbar ist.

Zusammenfassend muss also festgehalten werden, dass T1-Mapping insbesondere zur Diagnostik homogenen bzw. diffus verteilter Myokardveränderungen eine wertvolle bildgebende Technik ist und hier eine Überlegenheit gegenüber den bisherigen Standardtechniken besteht, dass bei der Implementierung jedoch viele und teils verborgene Fehlerquellen existieren, die unbedingt beachtet werden müssen, da sonst ein hohes Risiko diagnostischer Fehlschlüsse und damit möglicher Patientenschaden droht. Es sind weitere gemeinsame Anstrengungen durch Medizophysiker, Geräte- sowie Software-Hersteller und forschenden wie klinisch tätigen Mediziner vonnöten, um den Weg als robusten Biomarker in die breite klinische Anwendung zu ebnen.

7 Literaturverzeichnis

1. Kim PK, Hong YJ, Im DJ, Suh YJ, Park CH, Kim JY, u. a. Myocardial T1 and T2 mapping: Techniques and clinical applications. *Korean J Radiol.* 2017;18(1):113–31.
2. Ferreira VM, Piechnik SK. CMR parametric mapping as a tool for myocardial tissue characterization [Internet]. Bd. 50, *Korean Circulation Journal*. Korean Society of Circulation; 2020 [zitiert 17. Mai 2021]. S. 658–76. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.4070/kcj.2020.0157>
3. Vietheer JM, Hamm CW, Rolf A. Aktueller Stellenwert der Kardio-MRT in Diagnostik und Therapie. *Dtsch Medizinische Wochenschrift* [Internet]. 1. April 2021 [zitiert 16. Mai 2021];146(7):461–5. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/a-1218-8972>
4. Puntmann VO, Peker E, Chandrashekar Y, Nagel E. T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease: A Comprehensive Review. *Circ Res.* 2016;119(2):277–99.
5. Nagel E, Puntmann VO. Is Myocardial Native T1 the One Answer for All? Bd. 9, *JACC: Cardiovascular Imaging*. Elsevier Inc.; 2016. S. 37–9.
6. McDiarmid AK, Broadbent DA, Higgins DM, Swoboda PP, Kidambi A, Ripley DP, u. a. The effect of changes to MOLLI scheme on T1 mapping and extra cellular volume calculation in healthy volunteers with 3 tesla cardiovascular magnetic resonance imaging. *Quant Imaging Med Surg.* 2015;5(4):503–10.
7. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, u. a. 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 Imagi. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 9. Dezember 2017;19(1):75. Verfügbar unter: <https://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12968-017-0389-8>
8. Im DJ, Hong SJ, Park EA, Kim EY, Jo Y, Kim J, u. a. Guidelines for cardiovascular magnetic resonance imaging from the Korean society of cardiovascular imaging—part 3: Perfusion, delayed enhancement, and t1-and t2 mapping. *Korean J Radiol.* 1. Dezember 2019;20(12):1562–82.
9. Vietheer JM, Hamm CW, Rolf A. Aktueller Stellenwert der Kardio-MRT in Diagnostik und Therapie. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift* [Internet]. 29. März 2021 [zitiert 23. September 2021];146(07):461–5. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/a-1218-8972>
10. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie* [Internet]. 7. Aufl. Springer; 2014 [zitiert 26. Mai 2021]. Verfügbar unter: <http://dnb.d-nb.de>
11. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. T1 Mapping Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(1):67–81.
12. Nitz WR. Magnetresonanztomografie (MRT). In: *Medizintechnik* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2017 [zitiert 13. Mai 2021]. S. 323–44. Verfügbar unter: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-48771-6_18
13. Mayr A, Reiter G, Beitzke D. Cardiac magnetic resonance imaging: Trends and developments [Internet]. Bd. 60, *Radiologe*. Springer Medizin; 2020 [zitiert 16. Mai 2021]. S. 1142–52. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00117-020-00766-3>
14. Allen D. Elster. Questions and Answers in MRI [Internet]. [zitiert 1. Juni 2021]. Verfügbar unter: <http://mriquestions.com/index.html>

15. Rejosh George, Joylene Dela Cruz, Olivia Stewart, Ritu Singh. MRImaster.com [Internet]. [zitiert 22. Oktober 2024]. Verfügbar unter: <https://mrimaster.com>
16. Schick F. Grundlagen der Magnetresonanztomografie (MRT) [Internet]. Bd. 45, Radiologe. Springer; 2005 [zitiert 16. Mai 2021]. S. 69–88. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00117-004-1146-1>
17. Piechnik SK, Jerosch-Herold M. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: an overview of technical and biological confounders. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 1. Januar 2018 [zitiert 17. Mai 2021];34(1):3–14. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10554-017-1235-7>
18. Salerno M, Sharif B, Arheden H, Kumar A, Axel L, Li D, u. a. Recent Advances in Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 13. Juni 2017;10(6):e003951. Verfügbar unter: <http://circimaging.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCIMAGING.116.003951>
19. Saeed M, Liu H, Liang CH, Wilson MW. Magnetic resonance imaging for characterizing myocardial diseases. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(9):1395–414.
20. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, u. a. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 18. Dezember 2018;72(24):3158–76.
21. HAUCK AJ, KEARNEY DL, EDWARDS WD. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 1989 [zitiert 23. Oktober 2024];64(10):1235–45. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2593714/>
22. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, u. a. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2010 [zitiert 24. Oktober 2024];12(1). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21092095/>
23. Lee JJ, Liu S, Nacif MS, Ugander M, Han J, Kawel N, u. a. Myocardial T1 and extracellular volume fraction mapping at 3 tesla. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011 131 [Internet]. 28. November 2011 [zitiert 2. November 2021];13(1):1–10. Verfügbar unter: <https://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/1532-429X-13-75>
24. Dass S, Suttie JJ, Piechnik SK, Ferreira VM, Holloway CJ, Banerjee R, u. a. Myocardial tissue characterization using magnetic resonance noncontrast t1 mapping in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. November 2012 [zitiert 24. Oktober 2024];5(6):726–33. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23071146/>
25. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Prothmann M, Dieringer MA, Wassmuth R, Greiser A, Schwenke C, u. a. Myocardial T1 and T2 mapping at 3 T: reference values, influencing factors and implications. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013 151 [Internet]. 18. Juni 2013 [zitiert 1. November 2021];15(1):1–11. Verfügbar unter: <https://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/1532-429X-15-53>
26. Puntmann VO, D'Cruz D, Smith Z, Pastor A, Choong P, Voigt T, u. a. Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2013 [zitiert 24. Oktober 2024];6(2):295–301. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23403334/>
27. Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, Mayr M, Karim R, Rhode K, u. a. Native T1 Mapping

- in Differentiation of Normal Myocardium From Diffuse Disease in Hypertrophic and Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 1. April 2013;6(4):475–84.
28. Puntmann VO, Ucar EA, Baydes RH, Ngah NB, Kuo YS, Dabir D, u. a. Aortic stiffness and interstitial myocardial fibrosis by native T1 are independently associated with left ventricular remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *Hypertens (Dallas, Tex 1979) [Internet]*. 2014 [zitiert 24. Oktober 2024];64(4):762–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25024285/>
29. Dabir D, Child N, Kalra A, Rogers T, Gebker R, Jabbour A, u. a. Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014 161 [Internet]. 21. Oktober 2014 [zitiert 6. Juli 2021];16(1):1–12. Verfügbar unter: <https://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12968-014-0069-x>
30. Chin CWL, Semple S, Malley T, White AC, Mirsadraee S, Weale PJ, u. a. Optimization and comparison of myocardial T1 techniques at 3T in patients with aortic stenosis. *Eur Hear journal Cardiovasc Imaging [Internet]*. 1. Mai 2014 [zitiert 24. Oktober 2024];15(5):556–65. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24282220/>
31. Luetkens JA, Doerner J, Thomas DK, Dabir D, Gieseke J, Sprinkart AM, u. a. Acute myocarditis: multiparametric cardiac MR imaging. *Radiology [Internet]*. 1. November 2014 [zitiert 24. Oktober 2024];273(2):383–92. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24910904/>
32. Lee SP, Lee W, Lee JM, Park EA, Kim HK, Kim YJ, u. a. Assessment of diffuse myocardial fibrosis by using MR imaging in asymptomatic patients with aortic stenosis. *Radiology [Internet]*. 1. Januar 2015 [zitiert 24. Oktober 2024];274(2):359–69. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25251584/>
33. Hinojar R, Varma N, Child N, Goodman B, Jabbour A, Yu CY, u. a. T1 Mapping in Discrimination of Hypertrophic Phenotypes: Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy: Findings from the International T1 Multicenter Cardiovascular Magnetic Resonance Study. *Circ Cardiovasc Imaging [Internet]*. 1. Dezember 2015 [zitiert 24. Oktober 2024];8(12). Verfügbar unter: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.115.003285>
34. Hinojar R, Foote L, Ucar EA, Jackson T, Jabbour A, Yu CY, u. a. Native T1 in discrimination of acute and convalescent stages in patients with clinical diagnosis of myocarditis: a proposed diagnostic algorithm using CMR. *JACC Cardiovasc Imaging [Internet]*. 2015 [zitiert 24. Oktober 2024];8(1):37–46. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25499131/>
35. Singh A, Horsfield MA, Bekele S, Khan JN, Greiser A, McCann GP. Myocardial T1 and extracellular volume fraction measurement in asymptomatic patients with aortic stenosis: reproducibility and comparison with age-matched controls. *Eur Hear journal Cardiovasc Imaging [Internet]*. 1. Juli 2015 [zitiert 24. Oktober 2024];16(7):763–70. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25680382/>
36. Hong YJ, Park CH, Kim YJ, Hur J, Lee HJ, Hong SR, u. a. Extracellular volume fraction in dilated cardiomyopathy patients without obvious late gadolinium enhancement: comparison with healthy control subjects. *Int J Cardiovasc Imaging [Internet]*. 12. Juni 2015 [zitiert 24. Oktober 2024];31(1):115–22. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10554-015-0595-0>
37. Alam MH, Auger D, Smith GC, He T, Vassiliou V, Baksi AJ, u. a. T1 at 1.5T and 3T compared with conventional T2* at 1.5T for cardiac siderosis. *J Cardiovasc Magn Reson [Internet]*. 24. November 2015 [zitiert 24. Oktober 2024];17(1). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26602203/>

38. Camargo GC, Rothstein T, Junqueira FP, Fernandes E, Greiser A, Strecker R, u. a. Comparison of myocardial T1 and T2 values in 3 T with T2* in 1.5 T in patients with iron overload and controls. *Int J Hematol* [Internet]. 1. Mai 2016 [zitiert 24. Oktober 2024];103(5):530–6. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26872908/>
39. Levelt E, Mahmud M, Piechnik SK, Ariga R, Francis JM, Rodgers CT, u. a. Relationship Between Left Ventricular Structural and Metabolic Remodeling in Type 2 Diabetes. *Diabetes* [Internet]. 1. Januar 2016 [zitiert 24. Oktober 2024];65(1):44–52. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26438611/>
40. Wu LM, An DAL, Yao QY, Ou YRZ, Lu Q, Jiang M, u. a. Hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrophy in hypertensive heart disease with mildly reduced or preserved ejection fraction: insight from altered mechanics and native T1 mapping. *Clin Radiol*. 1. Oktober 2017;72(10):835–43.
41. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, u. a. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 12. März 2020 [zitiert 27. Mai 2021];22(1):1–22. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00610-6>
42. Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, Voigt T, Schaeffter T, Nagel E, u. a. Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease – the ConSept study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013 151 [Internet]. 11. September 2013 [zitiert 6. Juli 2021];15(1):1–9. Verfügbar unter: <https://jcmr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/1532-429X-15-78>
43. Im DJ, Hong SJ, Park EA, Kim EY, Jo Y, Kim J, u. a. Guidelines for cardiovascular magnetic resonance imaging from the Korean society of cardiovascular imaging—part 3: Perfusion, delayed enhancement, and t1-and t2 mapping. *Korean J Radiol*. 2019;20(12):1562–82.
44. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, u. a. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: A Statement for Healthcare Professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 29. Januar 2002 [zitiert 20. Oktober 2024];105(4):539–42. Verfügbar unter: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hc0402.102975>
45. Technische Universität München CHU. Korrelation [Internet]. [zitiert 21. Oktober 2024]. Verfügbar unter: <https://www.clearinghouse.edu.tum.de/glossar/korrelation/>
46. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* [Internet]. 1. Juni 2016 [zitiert 27. Mai 2021];15(2):155–63. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC4913118/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26438611/)
47. Captur G, Gatehouse P, Keenan KE, Heslinga FG, Bruehl R, Prothmann M, u. a. A medical device-grade T1 and ECV phantom for global T1 mapping quality assurance—the T1 Mapping and ECV Standardization in cardiovascular magnetic resonance (T1MES) program. *J Cardiovasc Magn Reson*. 6. Januar 2016;18(1):58.
48. Carapella V, Puchta H, Lukaschuk E, Marini C, Werys K, Neubauer S, u. a. Standardized image post-processing of cardiovascular magnetic resonance T1-mapping reduces variability and improves accuracy and consistency in myocardial tissue characterization. *Int J Cardiol* [Internet]. 1. Januar 2020 [zitiert 24. Oktober 2024];298:128–34. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31500864/>
49. Fahmy AS, El-Rewaidy H, Nezafat M, Nakamori S, Nezafat R. Automated analysis of cardiovascular magnetic resonance myocardial native T1 mapping images using fully

- convolutional neural networks. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 14. Januar 2019 [zitiert 27. Mai 2021];21(1):1–12. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0516-1>
50. Mavrogeni S, Apostolou D, Argyriou P, Velitsista S, Papa L, Efentakis S, u. a. T1 and T2 Mapping in Cardiology: “Mapping the Obscure Object of Desire”. *Cardiol.* 2017;207–17.
51. Kim YC, Kim KR, Lee H, Choe YH. Fast calculation software for modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) T1 mapping. *BMC Med Imaging* [Internet]. 1. Dezember 2021 [zitiert 22. Oktober 2024];21(1). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33579214/>
52. Zopfs D, Maintz D, Baessler B. Einfluss verschiedener Software-Lösungen auf mittels T1 und T2 Mapping generierte myokardiale T1 und T2 Relaxationszeiten. In: *Radiologie verbindet* [Internet]. Georg Thieme Verlag KG; 2018 [zitiert 16. Mai 2021]. S. WISS 211.1. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0038-1641307>

8 Anhang

8.1 Vergleich der T1-Werte von Gesammyokard und septaler ROI1

Für alle drei Sequenzen war der T1-Wert für die septale ROI1 der mittventrikulären SAX jeweils signifikant höher als der T1-Wert für das Gesammyokard desselben Schnitts. Es bestand jedoch eine starke Korrelation zwischen den jeweiligen Werten (Abbildung 27, Abbildung 28, Abbildung 29 sowie Tabelle 15).



Abbildung 27: Streu-Punkt-Diagramm der Messwerte für das Gesammyokard aufgetragen gegen die Messwerte für die septale ROI1, hier für die Standardsequenz

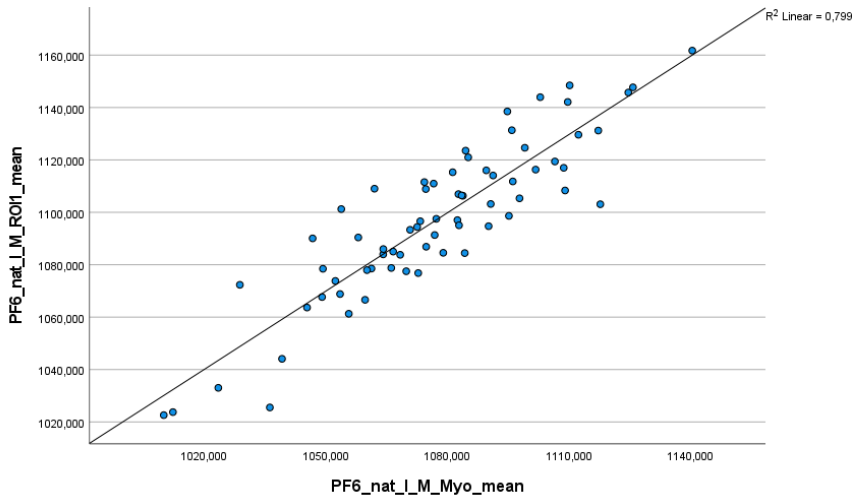


Abbildung 28: Streu-Punkt-Diagramm der Messwerte für das Gesammyokard aufgetragen gegen die Messwerte für die septale ROI1, hier für die Forschungssequenz PF6.

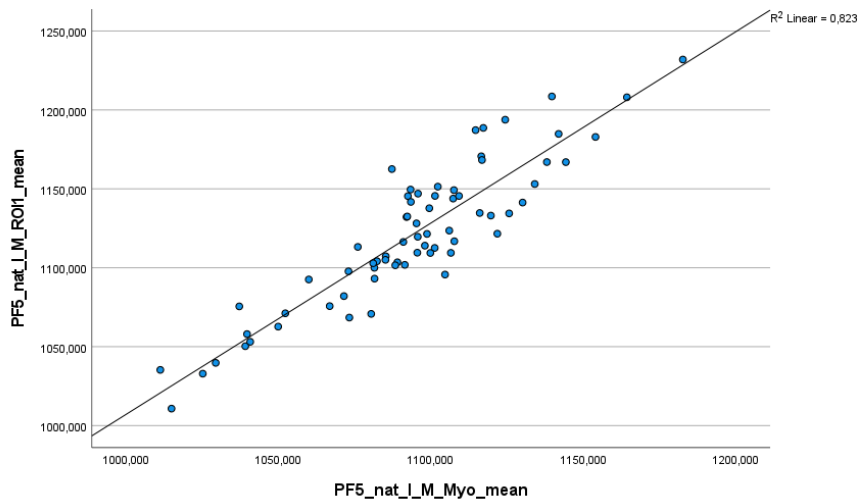


Abbildung 29: Streu-Punkt-Diagramm der Messwerte für das Gesamtmyokard aufgetragen gegen die Messwerte für die septale ROI1, hier für die Forschungssequenz PF5.

Tabelle 15: Korrelation zwischen den T1-Werten für das Gesamtmyokard mit den T1-Werten der septalen ROI1, jeweils für die mittventrikuläre SAX.

	Standardsequenz	Sequenz PF6	Sequenz PF5
Pearson's r	0,913	0,894	0,907
95% Konfidenzintervall	0,864 – 0,945	0,833 – 0,933	0,854 – 0,942

8.2 Häufigkeit von Artefakten nach Schnittebene

Die Häufigkeit von Artefakten nahm von basal nach apikal zu. Die Unterschiede erwiesen sich im Chi-Quadrat-Test als signifikant. Die genaue Anzahl der ausgewerteten und der von Artefakten betroffenen Segmente ist der Tabelle 16 zu entnehmen. In Abbildung 30 sind die jeweiligen Anzahlen der betroffenen und nicht betroffenen Segmente nach Schnittebene dargestellt.

Tabelle 16: Häufigkeit von Artefakten nach Schnittebene

Schnittebene	Anzahl eingeschlossener Segmente gesamt	Segmente von Artefakt betroffen		Segmente von nicht ausschneidbarem Artefakt betroffen	
		Anzahl	%	Anzahl	%
basal	4992	360	7,2	147	2,9
mittventrikulär	4992	450	9,0	280	5,6
apikal	4944	803	16,2	515	10,4

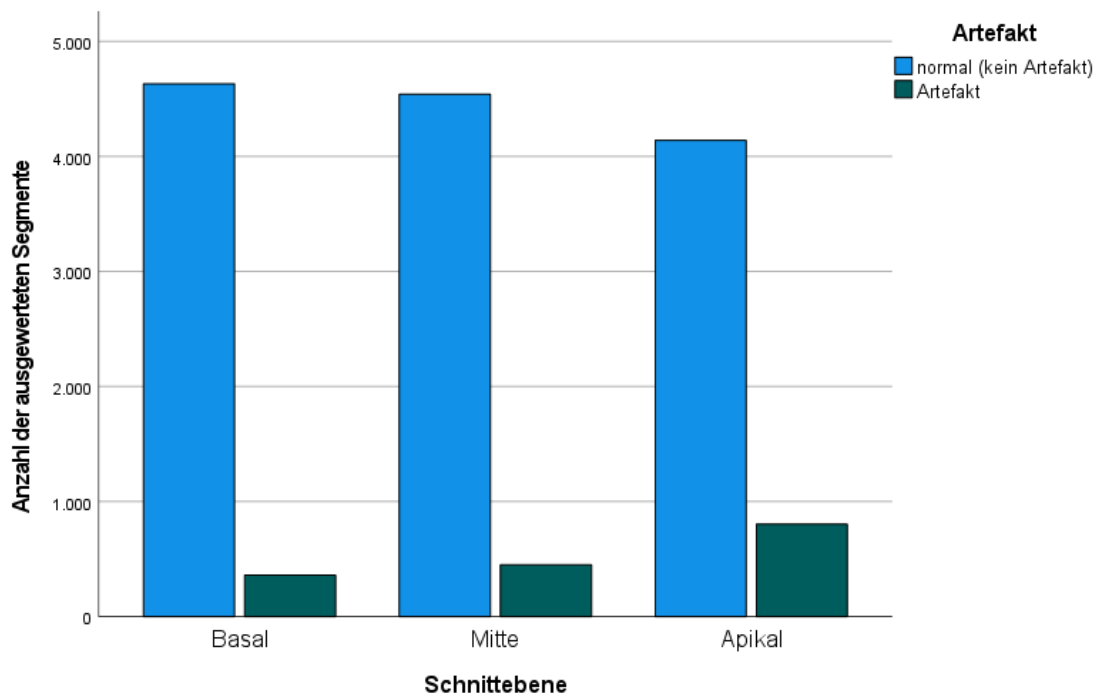


Abbildung 30: Balkendiagramm der von Artefakten betroffenen Segmente nach Schnittebene

9 Danksagung

Ich danke zuerst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Kreitner, für die Überlassung des Themas und damit die Möglichkeit, wissenschaftlich zu arbeiten, für die hilfreichen und konstruktiven Verbesserungsvorschläge, sowie für die gute Radiologievorlesung im Studium, die sicherlich mit dazu beigetragen hat, mein Interesse an bildgebenden Methoden zu wecken.

Meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Tilman Emrich, danke ich sehr herzlich für die geduldige Heranführung an das wissenschaftliche Arbeiten, für die kontinuierliche herausragende Betreuung und für alle Lösungen und Ratschläge bei Schwierigkeiten und Fragen.

Darüber hinaus danke ich allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe und den MTRAs für die vielfältige Unterstützung und für das angenehme Arbeitsklima. Insbesondere für ihre Unterstützung danken möchte ich Dr. Moritz Halfmann, Klarissa Weltersbach und Lydia Vehling.

Ich danke dem Team des IMBEI, insbesondere Herrn Robert Kuchen, für die fachkundige statistische Beratung.

Nicht zuletzt gilt mein Dank auch meiner Familie für die kontinuierliche Unterstützung und Motivation im ganzen Studienverlauf und bei der Entstehung dieser Arbeit.

10 Tabellarischer Lebenslauf

(in der elektronisch veröffentlichten Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten)