

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

Einfluss von Sequenz- und Aufnahme- Parametervariationen auf die Erfassung des
Extrazellulären Volumens (ECV) in der kardialen MRT

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

Vorgelegt von

Klarissa Weltersbach
aus Köln

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. H. Schild
1. Gutachter: Prof. Dr. med. K.-F. Kreitner
2. Gutachter: Prof. Dr. med. M. Hell
Tag der Promotion: 20. Februar 2025

Meinen Eltern in Liebe gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomografie	3
2.2 Kardiale Magnetresonanztomografie (CMR)	7
2.2.1 Late Gadolinium Enhancement (LGE)	8
2.3 Myokardiales Mapping	9
2.3.1 Grundlagen des parametrischen Mappings	10
2.3.2 T1-Mapping Untersuchungssequenzen	12
2.4 Extrazelluläres Volumen (ECV)	15
2.4.1 Quantifizierung des ECV	17
2.4.2 Synthetisches ECV	18
3 Material und Methoden	20
3.1 Studiendesign	20
3.1.1 Allgemeines	20
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	20
3.1.3 Studienkollektiv	21
3.1.4 Studienverlauf	21
3.2 CMR.....	22
3.3 Studienprotokoll	22
3.4 Bildanalyse und statistische Auswertung.....	24
3.4.1 Allgemeines	24
3.4.2 Erstellung der Parametermaps.....	25
3.4.3 Erstellung der ECV-Maps	27
3.4.4 Analyse der Parameter- und ECV-Maps	27
3.4.5 Quantifizierung der manuellen ECV	28
3.4.6 Quantifizierung des synthetischen ECV	28
3.4.7 Statistische Auswertung	29
4 Ergebnisse	31
4.1 Herzgesundes Studienkollektiv.....	31

4.2	Normwerte des ECV	31
4.2.1	Normwerte des automatisiert und manuell kalkulierten ECV	31
4.2.2	Vergleich verschiedener T1-Mapping-Sequenzen	32
4.2.3	Geschlechtsspezifische Normwerte	35
4.3	Vergleich der ECV Messmethoden.....	36
4.4	Vergleich der Wiederholungsmessungen	38
4.5	Synthetisches ECV	40
5	Diskussion	44
5.1	ECV- Normwerte.....	45
5.2	Geschlechtsabhängige Unterschiede	47
5.3	Vergleich der T1-Mapping Sequenzen	49
5.4	Vergleich der Messmethoden	51
5.5	Einfluss der Dauer der Kontrastmittel-Einwirkung	54
5.6	Synthetisches ECV	56
5.7	Limitationen	60
5.8	Klinischer Einsatz und zukünftige Entwicklung des T1-Mappings	61
6	Zusammenfassung	63
7	Literaturverzeichnis	65
8	Danksagung	71
9	Tabellarischer Lebenslauf	72

Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
B ₀	Äußeres Magnetfeld
CMR	kardiale Magnetresonanztomografie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
ECM	Extrazelluläre Matrix
ECV	Extrazelluläres Volumen
ECV _{syn}	Synthetisch berechnetes extrazelluläre Volumen
EKG	Elektrokardiografie
F	Frauen
FOV	Field of view
GBCA	Gadolinium basiertes Kontrastmittel
Gd	Gadolinium
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HCT	Hämatokrit
HF	Herzfrequenz
ICC	Intraklassen-Korrelation
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICV	intrazelluläres Zellvolumen
KM	Kontrastmittel
LGE	Late Gadolinium Enhancement
M	Männer
MaiCo	Mainzer Kohorte
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
MOCO	Motion Correction
MOLLI	modifizierte Look-Locker-Inversions-Recovery-Protokoll
MR/MRT	Magnetresonanztomografie
Myo	Myokard
M _z	Longitudinale Magnetisierung
N	Anzahl
PF5	Forschungssequenz, Partial Fourier 5/8
PF6	Forschungssequenz, Partial Fourier 6/8

Post-KM	nach Kontrastmittelgabe
R	Pearson Korrelationskoeffizient
R ²	Bestimmtheitsmaß
RR	Abstand zweier aufeinanderfolgender Herzschläge
ROI	Region of Interest
p - Wert	Signifikanzwert
S	Standardsequenz
SAPPHIRE	Saturation Pulse Prepared Heart-Rate Independent Inversion Recovery Sequenz
SASHA	Saturation-Recovery-Single-Shot Acquisition
SCMR	Society for Cardiovascular Magnetic Resonance
SD	Standardabweichung
shMOLLI	verkürztes modifiziertes Look-Locker-Inversions-Recovery- Protokoll
SR	Saturation-Recovery (SR)
T	Tesla
T1	Zeit bis 63 % der ursprünglichen longitudinalen Magnetisierung wieder aufgebaut sind
T2	Zeit bis die transversale Magnetisierung auf 37 % ihres Ausgangswertes abgefallen ist
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	vereinfachte Darstellung der Kernspins ohne und mit äußerem Magnetfeld.....	4
Abbildung 2:	Darstellung des Arbeitsprozesses der T1-Map Erstellung	12
Abbildung 3:	Rohbilder des T1-Mappings	26
Abbildung 4:	Rohbilder des T1-Mappings mit Curve-fitting	26
Abbildung 5:	Darstellung einer farbcodierten ECV-Map.....	27
Abbildung 6:	Boxplots automatisiert und manuell berechnetes ECV	32
Abbildung 7:	Streudiagramme Vergleich verschiedener T1-Mapping Sequenzen für die automatisierte Messmethode	33
Abbildung 8:	Streudiagramme Vergleich verschiedener T1-Mapping Sequenzen für die manuelle Messmethode	33
Abbildung 9:	Bland-Altman-Diagramme Vergleich verschiedener T1-Mapping Sequenzen für die automatisierte Messmethode	34
Abbildung 10:	Bland-Altman-Diagramme Vergleich verschiedener T1-Mapping Sequenzen für die manuelle Messmethode	35
Abbildung 11:	Boxplots geschlechtsspezifisches ECV.....	36
Abbildung 12:	Boxplots Vergleich der ECV-Messmethoden	36
Abbildung 13:	Streudiagramme Vergleich der ECV-Messmethoden	37
Abbildung 14:	Bland-Altman Diagramme Vergleich beider ECV-Messmethoden ...	38
Abbildung 15:	Streudiagramme der Wiederholungsmessungen für die manuelle Messmethode.....	39
Abbildung 16:	Bland-Altman-Diagramme der Wiederholungsmessungen für die manuelle Messmethode	40
Abbildung 17:	Streudiagramme Vergleich synthetisch und manuell berechnetes ECV	41
Abbildung 18:	Boxplots Vergleich synthetisch und manuell berechnetes ECV	42
Abbildung 19:	Bland-Altman-Diagramme Vergleich synthetisch und manuell berechnetes ECV	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	technische Einstellungen der verwendeten Sequenzen.....	24
Tabelle 2:	Ausgangsmerkmale der Studienpopulation.....	31
Tabelle 3:	Normwerte des automatisiert und manuell berechneten ECV für die Standardsequenz und die Forschungssequenzen	32
Tabelle 4:	Ergebnisse Vergleich verschiedener T1-Mapping Sequenzen	34
Tabelle 5:	Geschlechtsspezifisches ECV für die automatisierte und manuelle Messmethode.....	35
Tabelle 6:	Vergleich der automatisierten und manuellen Messmethode zur Berechnung des ECV	37
Tabelle 7:	Vergleich der mittleren ECV-Werte zwischen den Wiederholungsmessungen für die manuelle Messmethode.....	39
Tabelle 8:	Vergleich des laborchemischen und synthetischen Hämatokrit	41
Tabelle 9:	Vergleich zwischen synthetisch und manuell berechneten ECV	42
Tabelle 10:	Übersicht zuvor publizierter Studien zur Berechnung des ECV	45
Tabelle 11:	Übersicht geschlechtsspezifischer ECV-Werte verschiedener Studien	47
Tabelle 12:	Übersicht publizierter ECV-Werte unter Verwendung verschiedener T1-Mapping-Sequenzen.....	50
Tabelle 13:	bereits publizierte Studienergebnisse zum synthetischen Hämatokrit und ECV	56

1 Einleitung

In Deutschland werden jährlich rund 1,7 Millionen Menschen aufgrund einer Herzerkrankung vollstationär behandelt. Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen weltweit die häufigste Todesursache dar. Durch den demografischen Wandel ist zukünftig mit einer weiteren Zunahme zu rechnen. Demnach sind kardiovaskuläre Krankheitsbilder und deren Diagnostik in den vergangenen Jahren auch im Bereich der diagnostischen Radiologie zunehmend in den Fokus klinischer Forschungsarbeiten gerückt (1,2).

In den letzten 15 Jahren hat insbesondere die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (engl. Cardiac magnetic resonance imaging, CMR) in der Diagnostik kardialer Erkrankungen einen relevanten Stellenwert eingenommen, da es sich nicht nur um eine nicht-invasive Untersuchungsmethode ohne Strahlenexposition handelt, sondern sie ebenfalls eine hohe diagnostische Genauigkeit aufweist (3). Die CMR bietet mit einer Vielzahl von Techniken die Möglichkeit zur Beurteilung des myokardialen Gewebes. Nach der Entwicklung der Cine-, der Late Gadolinium Enhancement- (LGE) und der Perfusions-Bildgebung stellt das parametrische Mapping die jüngste Weiterentwicklung im Bereich der CMR dar (4). Das Parametrische Mapping, welches das T1-, T2- sowie ECV-Mapping umfasst, ermöglicht eine nicht-invasive Quantifizierung und räumliche Visualisierung des myokardialen Gewebes durch die Messung von Veränderungen der T1- und T2-Relaxationszeiten und des extrazellulären Volumens (ECV) (5).

Im Rahmen diverser kardialer Erkrankungen wie beispielsweise der diastolischen Dysfunktion, der Herzinsuffizienz oder dem plötzlichen Herztod betrachtet man diffuse, reaktive Umbauprozesse im myokardialen Gewebe. Hierbei kommt es als wesentlicher Bestandteil der pathophysiologischen Prozesse zu einer krankhaften Vermehrung von Kollagen. Die interstitielle Fibrosierung ist aufgrund ihres strukturell eher diffusen Charakters mittels konventioneller LGE- Bildgebung nur schwer darstellbar. Daher stellt die Entwicklung des parametrischen Mappings, das eine Darstellung und Quantifizierung dieser diffusen myokardialen Gewebeveränderungen ermöglicht, einen Meilenstein in der kardialen Bildgebung dar (6).

Das T1-Mapping leistet eine quantitative Darstellung des myokardialen Gewebes, indem die T1-Relaxationszeiten für jedes Voxel des Herzmuskels berechnet und farb-

codiert in einer Karte („Map“) dargestellt werden. Mithilfe dieser Technik lassen sich bereits geringe Unterschiede der T1-Relaxationszeiten innerhalb des Myokards nachweisen und pathophysiologische Veränderungen können somit leichter detektiert werden. Darüber hinaus kann das extrazelluläre Volumen, das im Rahmen diverser kardiologischer Pathologien erweitert ist, durch die Generierung von T1-Maps vor und nach Kontrastmittelgabe ermittelt werden (6).

Die myokardiale Gewebecharakterisierung ist für die Diagnosestellung kardialer Erkrankungen sowie deren Behandlung wichtig. Durch die Entwicklung des parametrischen Mappings wird somit die Grundlage für eine Verbesserung der kardiovaskulären Diagnostik, Prognose und Risikostratifizierung geschaffen. Die klinische Anwendung des parametrischen Mappings erfordert spezifische Hard- und Software sowie Datenerfassungs- und Auswertungsverfahren, die bis dato jedoch noch nicht vollständig standardisiert sind. Im Rahmen klinischer Forschungsarbeiten wird die Standardisierung der Soft- und Hardware weiter vorangetrieben, damit parametrisches Mapping in Zukunft großflächigen Einsatz im klinischen Alltag findet (5,7).

Ziel der Dissertation ist es einerseits Normwerte für das extrazelluläre Volumen für drei verschiedene T1 Mapping-Sequenzen anhand eines jungen herzgesunden Kollektivs zu etablieren und andererseits die Eignung der drei Sequenztypen für den Einsatz in der epidemiologischen MR-Forschung zu ermitteln. Darüber hinaus soll untersucht werden, inwiefern sich die extrazellulären Volumina des Studienkollektivs mittels einer in der Klinik etablierten Software ermitteln lassen und deren Praktikabilität für den klinischen Alltag geprüft werden. Ein weiterer Untersuchungspunkt dieser Arbeit ist die Auswirkung verschiedener Aufnahme-Parametervariationen auf die Erhebung des ECV. Hierzu wird einerseits der Einfluss der Kontrastmittel-Einwirkungsdauer auf das ECV untersucht. Andererseits soll ergänzend überprüft werden, inwiefern ein anhand der nativen T1-Blutpool-Werte ermittelter Hämatokrit zur Bestimmung des ECV ("synthetisches ECV") verwendet werden kann (5).

2 Literaturdiskussion

2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie (MRT) nutzt zur Bildgebung die Eigenschaften des Wasserstoffatoms. Das Wasserstoffatom stellt aufgrund seines elementaren Bestandteils von Wasser und Fett, das am häufigsten vorkommende Teilchen im menschlichen Körper dar. Es besteht aus einem Proton als Kern, welches von einem Elektron umkreist wird. Die positive Ladung des Protons und die negative Ladung des Elektrons neutralisieren sich, wodurch das Wasserstoffatom im Ganzen elektrisch neutral ist. Eine Grundeigenschaft von Atomkernen mit ungerader Zahl von Nukleonen, wie dem Wasserstoffproton, ist der Kernspin. Hierunter versteht man die Rotation des Protons um seine eigene Achse. Da das Wasserstoff-Proton eine positive Ladung besitzt und bewegte Ladungen ein magnetisches Moment haben, wird zugleich ein magnetisches Feld induziert (8–12).

Bringt man den Körper nun in ein starkes äußeres Magnetfeld (B_0), richten sich die Kernspins entlang des externen Magnetfeldes aus. Manche Spins richten sich dabei parallel aus, andere antiparallel zum externen Magnetfeld. Da die parallele Ausrichtung energetisch günstiger ist, wird diese Ausrichtung bevorzugt eingenommen und geringfügig mehr Spins richten sich parallel aus. Dadurch ergibt sich eine vektorielle Größe, die sich im ungestörten Zustand parallel zum äußeren Magnetfeld B_0 orientiert und als longitudinale Magnetisierung M_z bezeichnet wird.

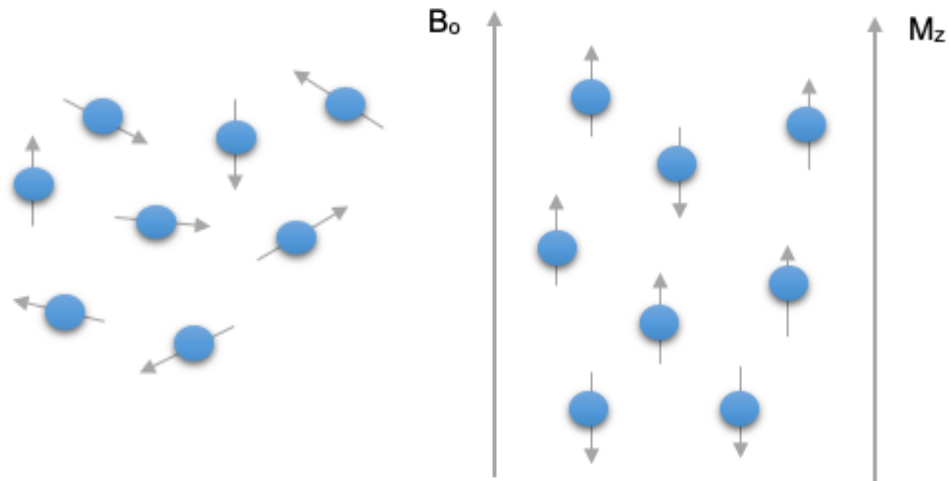


Abbildung 1: vereinfachte Darstellung der Kernspins ohne (links) und mit äußerem Magnetfeld (rechts); modifiziert nach Weishaupt, Köchli und Marincek (8)

Jeder Kernspin bewegt sich in einer Kreisbewegung um die Achse des angelegten Magnetfeldes, man nennt diesen Vorgang Präzession (8–10,13). Die Präzession erfolgt mit einer typischen Frequenz, der sogenannten Larmorfrequenz, und zeigt sich dabei exakt proportional zur Magnetfeldstärke. Im ungestörten Zustand präzedieren die Protonen asynchron um die Magnetlängsachse, sie befinden sich „außer Phase“. Aufgrund der zufälligen Phasenausrichtung der Protonen heben sich die Quervektoren auf, sodass im Gleichgewichtszustand nur die longitudinale Magnetisierung besteht.

Die longitudinale Magnetisierung, die auf dem nur geringen Energieunterschied zwischen den beiden Protonen-Ausrichtungen basiert, ist im Gleichgewichtszustand nur schwach messbar (8–10). Durch das Einstrahlen kurzer, hochfrequenter Magnetwellen, der HF-Impulse, wird die Längsmagnetisierung aus der Magnetlängsachse ausgelenkt, was auch als Anregung bezeichnet wird. Hierzu muss ein Resonanzeffekt bestehen. Dieser liegt vor, wenn die Frequenz der eingestrahnten HF-Impulse mit der Larmorfrequenz der Protonen übereinstimmt. Die Anregung der Protonen durch den HF-Impuls führt einerseits dazu, dass die Protonen in Phase um die Längsachse des angelegten Magnetfeldes in der XY-Ebene präzedieren, wodurch eine Quermagnetisierung messbar wird. Andererseits werden mehr Protonen auf den energetisch höherwertigen antiparallelen Zustand gehoben, wodurch die Protonen gleich häufig parallel und antiparallel ausgerichtet sind und die Längsmagnetisierung somit verschwindet (10–12).

Durch die kreisende Bewegung des neu entstandenen transversalen Vektors, der transversalen Magnetisierung, entsteht eine Wechselspannung, welche mithilfe einer Empfangsspule detektiert werden kann und das MR-Signal darstellt. Das MR-Signal nimmt mit der Zeit wieder ab, weil die Magnetisierung nach der Anregung durch einen HF-Impuls das Bestreben hat, wieder in den ursprünglichen Zustand zurückzukehren. Diesen Vorgang bezeichnet man als Relaxation. Dabei laufen die Relaxationsvorgänge der Längs- und Quermagnetisierung gleichzeitig, jedoch unterschiedlich schnell und für verschiedene Gewebe different ab. Während sich die Längsmagnetisierung wieder aufbaut, zerfällt die Quermagnetisierung und entsprechend nimmt auch das MR-Signal immer weiter ab. Die Quermagnetisierung nimmt wesentlich schneller ab als sich die Längsmagnetisierung aufbauen kann (8,10,12).

T1-Relaxationszeit: Bei der Relaxation der Längsmagnetisierung handelt es sich um einen exponentiellen Verlauf, der durch die Zeitkonstante $T1$ beschrieben wird. Diese gibt die Zeit an, in der die Erholung der longitudinalen Magnetisierung 63 % ihres ursprünglichen Zustandes erreicht hat. Der Aufbau der longitudinalen Magnetisierung basiert auf der sogenannten Spin-Gitter-Relaxation. Hierbei geben die Protonen die durch den HF-Puls aufgenommene Energie wieder an ihre Umgebung (das „Gitter“) ab und nehmen so wieder die energetisch ärmere parallele Ausrichtung an. Die T1-Relaxationszeit ist gewebespezifisch und von der Stärke des äußeren Magnetfeldes abhängig (9,10).

T2-Relaxationszeit: Die T2-Relaxationszeit beschreibt den Abfall der Quermagnetisierung und zeigt sich durch eine exponentielle Abklingkurve, die durch die Zeitkonstante $T2$ charakterisiert ist. Sie beschreibt die Zeit, in der die Quermagnetisierung auf 37 % des Ausgangswertes gesunken ist. Die transversale Relaxation beruht auf dem Prinzip der Spin-Spin-Relaxation. Hierbei tauschen die Spins aufgrund unvermeidlicher Wechselwirkungen untereinander Energie aus und verlieren so ihre Phasenkohärenz. Die transversale Magnetisierung wird immer kleiner und verschwindet schlussendlich; damit verschwindet auch das MR-Signal. Auch die T2-Relaxationszeit ist gewebespezifisch.

Die T1- und T2-Relaxation sind voneinander unabhängig, laufen jedoch gleichzeitig ab; allerdings ist T2 niemals länger als T1. Der Kippwinkel oder Flipwinkel (α)

beschreibt das Ausmaß der Kippung der Längsmagnetisierung und wird durch die Stärke und Dauer des HF-Impulses bestimmt (8–10,12,13).

Beim MR handelt es sich um ein tomografisches Verfahren, das bedeutet eine schnittbildweise Darstellung eines bestimmten Körperabschnittes. Um mittels der MR-Signale ein Bild erzeugen zu können, müssen die Signale räumlich zugeordnet werden. Hierzu wird das Magnetfeld mittels Gradientenspulen räumlich variiert, wodurch die Kernspins an verschiedenen Positionen unterschiedliche Larmorfrequenzen besitzen und das empfangene MR-Signal räumlich zugeordnet werden kann (8–10).

Um ein MR-Bild zu erhalten, muss eine Schicht repetitiv angeregt und gemessen werden. Der Bildkontrast im MR-Bild wird durch die T1- und T2-Relaxationszeiten sowie die Protonendichte des Gewebes bestimmt. Da die verschiedenen Gewebe zum Teil stark in diesen Merkmalen variieren, lassen sie sich im MR-Bild voneinander abgrenzen.

Die Repetitionszeit (TR) beeinflusst dabei entscheidend den T1-Kontrast, während die Echozeit (TE) den T2-Kontrast entscheidend beeinflusst. Die Repetitionszeit stellt die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungen derselben Schicht dar. Die Länge der TR hat einen Einfluss auf das Maß der Erholung der angeregten Spins. Je länger die Repetitionszeit gewählt wird, desto größer ist die Längsmagnetisierung und desto stärker ist das Signal bei der darauffolgenden Anregung. Bei der Wahl einer kurzen TR gibt ein Gewebe mit kurzer T1-Zeit ein starkes Signal ab, während Gewebe mit einer langen T1-Zeit nur wenig Signal aufweist. So erscheinen Gewebe mit kurzer T1-Zeit auf einem T1-gewichteten Bild hell, während Gewebe mit langer T1-Zeit dunkel erscheinen. Bei der Wahl einer langen TR weisen sowohl Gewebe mit kurzer als auch langer T1-Zeit ein gleich starkes Signal auf und der Einfluss auf den Bildkontrast ist nur noch gering.

Die Echozeit (TE) beschreibt die Zeit von der Anregung bis zur Signalmessung und bestimmt den Einfluss von der T2-Zeit auf den Bildkontrast. Bei der Wahl einer kurzen TE zeigt sich nur ein kleiner Signalintensitätsunterschied für Gewebe mit kurzer als auch langer T2-Zeit; die T2-Gewichtung des Bildes ist gering. Bei der Wahl einer längeren TE zeigen sich jedoch deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Geweben. So verlieren Gewebe mit kurzer T2-Zeit schnell an Signalintensität, weisen wenig Signal auf und erscheinen auf dem T2-gewichteten Bild dunkel. Während

Gewebe mit langer T2-Zeit noch mehr Signal aufweisen und im Bild hell erscheinen (8,11).

Durch den Einsatz von Kontrastmittel (KM) in der MRT können die T1- und T2-Relaxationszeiten und folglich der Bildkontrast beeinflusst werden. Der Effekt beruht auf einer schnelleren Energieabgabe der Spins an das umliegende Gewebe und somit einer Verstärkung der Spin-Gitter-Relaxation. Gadolinium-basierte Kontrastmittel (GBCA) sind im klinischen Alltag die am häufigsten verwendeten Kontrastmittel. GBCA führt zu einer Verkürzung der T1-Zeit im umgebenden Gewebe und findet daher vor allem Nutzen in der Signalverstärkung der T1-gewichteten Bildgebung (6,8,9,11,13).

2.2 Kardiale Magnetresonanztomografie (CMR)

In den letzten 15 Jahren hat sich die CMR als eine robuste Untersuchungsmethode in der Diagnostik kardialer Erkrankungen etabliert, da es sich um eine nicht-invasive Untersuchungsmethode ohne Strahlenexposition und mit hoher diagnostischer Genauigkeit handelt (3,14). Mittels der CMR lässt sich das Herz in einer hohen zeitlichen und räumlichen Auflösung sowie hohem Blut-zu-Gewebe-Kontrast darstellen (3).

Mit einer Vielzahl von Techniken ermöglicht die CMR eine visuelle Beurteilung der kardialen Anatomie und Funktion sowie die Beschreibung des myokardialen Gewebes. Nach der Entwicklung der Cine-, der LGE- und der Perfusions-Bildgebung erweist sich das parametrische Mapping als eine bedeutende Weiterentwicklung in der CMR. Parametrisches Mapping, das T1-, T2- sowie ECV-Mapping umfasst, ermöglicht im Vergleich zu konventionellen CMR-Techniken die Visualisierung und Bestimmung von MR-Gewebeeigenschaften wie beispielsweise die T1- und T2-Relaxationszeit in absoluter Angabe (4).

Die myokardiale Gewebecharakterisierung ist nicht nur für die Diagnosestellung kardialer Erkrankungen entscheidend, sondern kann auch Einfluss auf das Management und die Behandlung dieser Erkrankungen haben. Durch die Entwicklung neuer Untersuchungsmethoden wie dem parametrischen Mapping wird somit die Grundlage für eine mögliche Verbesserung der kardiovaskulären Diagnostik, Prognose und Risikostratifizierung geschaffen.

Im Folgenden wird auf zwei Untersuchungsmethoden zur myokardialen Gewebecharakterisierung, dem Late Gadolinium Enhancement und dem T1-Mapping, eingegangen (3).

2.2.1 Late Gadolinium Enhancement (LGE)

Die LGE-Bildgebung stellt ein etabliertes Verfahren dar, um myokardiales Gewebe in vivo zu beurteilen. LGE ermöglicht die Gewebebeurteilung im Rahmen ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathien sowie anderer kardialer Erkrankungen (15). Nach intravenöser GBCA-Bolusinjektion diffundiert das Kontrastmittel entlang eines Gradienten aus den Kapillaren, kann jedoch nicht in Zellen mit intakter Zellmembran eindringen und akkumuliert daher im extrazellulären Raum (16,17). Der extrazelluläre Raum kann im Rahmen pathophysiologischer Prozesse (wie z.B. Myokardfibrose, -nekrose, Myokarditis und Ödemen) vergrößert sein, weshalb das applizierte Kontrastmittel dort länger verbleibt als im gesunden Myokard. Das GBCA induziert eine Verkürzung der T1-Relaxationszeit, die aufgrund der verschiedenen Gewebeeigenschaften spezifische Unterschiede in der Signalintensität im CMR-Bild erzeugt. Entscheidende Gewebeparameter, die die endgültige Voxel-Signalintensität in den kontrastverstärkten Bildern beeinflussen, sind hier die lokale Perfusion, das extrazelluläre Verteilungsvolumen, die Wasseraustauschraten zwischen den vaskulären, interstitiellen und zellulären Räumen sowie die Ein- und Auswaschkinetik des Kontrastmittels. Diese Untersuchungstechnik erlaubt somit beispielsweise die Differenzierung zwischen narbigem und gesundem Myokard. Die Differenzierung basiert hier auf dem Vergleich des Bildkontrastunterschieds zwischen narbigem und gesundem Myokardgewebe und stellt somit nur eine relative Einschätzung der longitudinalen Erholungszeit (T1) dar. Die Parameter der verwendeten Sequenz werden so ausgewählt, dass das normale Myokardsignal als Referenz dient und gleich null gesetzt wird. Im endgültigen CMR-Bild erscheint das normale Myokardgewebe daher dunkel, während das narbige Myokard eine hellere Signalintensität aufweist (18–22).

Daher lassen sich mittels der LGE-Bildgebung diffus verlaufende pathophysiologische Prozesse, die das Myokard in einer eher gleichmäßigen und globalen Verteilung betreffen, nicht gut darstellen. Hier stellt die Myokardbiopsie den Goldstandard dar.

Diese Methode zeigt sich jedoch anfällig für Stichprobenfehler, da eine histopathologische Analyse nur für den Bereich der Probeentnahme erstellt werden kann. Darüber hinaus lässt sich anhand der Myokardbiopsie keine Aussage über das Ausmaß der ventrikulären Beteiligung treffen und sie birgt als invasives Verfahren zusätzlich ein gewisses Interventionsrisiko (23).

2.3 Myokardiales Mapping

In den letzten Jahren hat das myokardiale Mapping zunehmend an Stellenwert in der CMR und der kardiovaskulären Diagnostik gewonnen. Parametrisches Mapping ist eine neuartige CMR-Methode, die im Gegensatz zu den konventionellen CMR-Methoden nicht auf der Analyse von Signalintensitätsverhältnissen oder -unterschieden basiert. Parametrisches Mapping liefert durch eine pixelweise Analyse die T1- und T2-Eigenschaften des Gewebes in absoluten Zahlen, ausgedrückt in Millisekunden. Dies hat den Vorteil, dass diffus verlaufende pathophysiologische Veränderungen, die sich durch konventionelle MR-Methoden (wie z.B. LGE-Bildgebung) nicht gut erkennen lassen, mithilfe des quantitativen Mappings detektiert werden können. Darüber hinaus ermöglicht das parametrische Mapping aufgrund der absoluten Quantifizierung der Signalintensitäten den Vergleich zwischen verschiedenen Untersuchungen und Individuen (7,23–25).

Das parametrische Mapping umfasst das T1-, T2- sowie ECV-Mapping, im Folgenden wird jedoch der Fokus besonders auf das T1-Mapping gelegt.

Im Rahmen verschiedener kardialer Erkrankungen kommt es aufgrund pathophysiologischer Veränderungen zu einer Erhöhung des Wassergehaltes oder anderer molekularer Umstrukturierungen, die zu einer Änderung der longitudinalen Relaxationskonstante $T1$ führen. Veränderungen der nativen $T1$ als auch der $T1$ nach KM-Gabe (Gadolinium-basiert) werden als wichtige Referenzen für diese pathophysiologischen Veränderungen gesehen (26). Nach derzeitigen Erkenntnissen zeigt sich die native T1-Relaxationszeit bei Fibrose, Ödemen und Amyloidablagerungen verlängert, während sie bei Lipidakkumulation (z.B. im Rahmen der Anderson-Fabry-Krankheit), bei kardialer Siderose oder bei einer Blutung nach einem akuten Infarkt reduziert ist (23).

Das T1-Mapping ist eine neuartige Methode, mit der die Erhebung der absoluten longitudinalen Relaxationszeiten (T1) möglich ist. Somit wird die Detektion auch diffus verlaufender myokardialer Pathologien, wie z.B. diffuser myokardialer Entzündungen, Fibrosen, Hypertrophien und Infiltrationen, ermöglicht. Das native T1-Mapping wird in Ruhe und ohne Verabreichung von Kontrastmittel erfasst, wobei das Post-KM-T1-Mapping mindestens 10 Minuten nach Kontrastmittelinjektion erfolgt. Neben der quantitativen Erhebung der myokardialen T1-Relaxationszeiten kann mithilfe des T1-Mappings durch die Berechnung des ECV auch eine Abschätzung des extrazellulären Raumes getroffen werden (7,24,25).

Das ECV gilt vor allem als Surrogatmarker der diffusen myokardialen Fibrose. Aufgrund der nicht-invasiven Bewertung des ECV durch das ECV-Mapping trifft diese Methode allgemein auf großes Interesse. Durch das Vorliegen verschiedener T1- und T2-Mapping-Techniken sowie unterschiedlicher messtechnischer Eigenschaften ist eine klinische Anwendung noch nicht flächendeckend gesichert. Die Durchführung des parametrischen Mappings kann für vereinzelte radiologische Zentren sehr kostspielig und zeitaufwändig sein, da ein lokaler Referenzbereich festgelegt werden muss. Da erwartet wird, dass das parametrische Mapping künftig eine wichtige Rolle bei der Abklärung kardialer Erkrankungen spielen wird, nimmt es aktuell einen hohen Stellenwert in der Forschung der myokardialen Bildgebung ein (7).

2.3.1 Grundlagen des parametrischen Mappings

T1-Mapping ermöglicht die routinemäßige quantitative Messung der T1-Relaxationszeit des Myokards und des Blutes. Die T1-Relaxationszeit repräsentiert die Zeit, in der die Erholung der longitudinalen Magnetisierung 63% ihres ursprünglichen Zustandes erreicht hat. Sie steht im Zusammenhang mit den Gewebeeigenschaften des Myokards und zeigt sich im Rahmen pathophysiologischer Prozesse verändert. T1-Mapping basiert auf der Relaxation der T1-Magnetisierung nach einem vorangegangenen Präparationsschritt mit Sättigungs- (90°) oder Inversionsvorimpuls (180°). Die Erholung der longitudinalen Magnetisierung hat einen exponentiellen Verlauf. Um den Verlauf der T1-Relaxationszeit für jedes Myokard-Voxel ableiten zu können, sind mehrere Aufnahmen des Herzens erforderlich. Die Aufnahmen müssen zu unterschiedlichen Zeitpunkten der T1-Erholung erfolgen. Es ist jedoch erforderlich,

dass sie zum jeweils identischen Zeitpunkt im Herzzyklus aufgenommen werden (27,28).

Hierzu wird innerhalb einer Atempause und EKG-gesteuert eine Bilder-Serie (sog. Rohbilder) zum jeweils identischen Zeitpunkt im Herzzyklus, jedoch mit variablen Zeitintervallen zwischen dem HF-Impuls und der Bildauslesung aufgenommen. Die anschließende pixelweise Koregistrierung der Bilder ermöglicht die exponentielle Anpassung der Werte. Eine pixel-basierte Kurvenanpassungstechnik (engl. Curve fitting) wird verwendet, um die nacheinander aufgenommenen Bilder zu einem Datensatz zu rekonstruieren. Dies ermöglicht den Verlauf der Signalintensität pixelweise über alle Bilder hinweg zu bestimmen (27,29,30).

Die so bestimmten T1-Relaxationszeiten jedes Pixels lassen sich in Form einer T1-Map anzeigen, wobei jedes Pixel der Map die Relaxationszeit eines Herzgewebe-Voxels an der korrespondierenden Stelle darstellt. Durch die farbliche Skalierung der T1-Relaxationszeiten lassen sich die T1-Maps dann farbcodiert präsentieren, was die visuelle Interpretation der Maps vereinfacht (25,27,28).

Durch fehlerhafte Atempausen während der Erstellung der Bilderserie wird die Qualität der T1-Maps stark beeinflusst. Durch die Anwendung einer manuellen oder automatisierten Bewegungskorrektur (engl. Motion Correction, MOCO) kann dies ein Stück weit korrigiert werden. Die Motion Correction ist für ein qualitativ hochwertiges T1-Mapping unerlässlich (22).

Zusammenfassend stellt die T1-Map damit ein zweidimensionales Schichtbild da, bei dem jedes Bildpixel die Schätzung der absoluten T1-Relaxationszeit eines Voxels des Myokards anzeigt und sich unter Anwendung einer Farbskalierung visuell leichter beurteilen lässt (22,31).

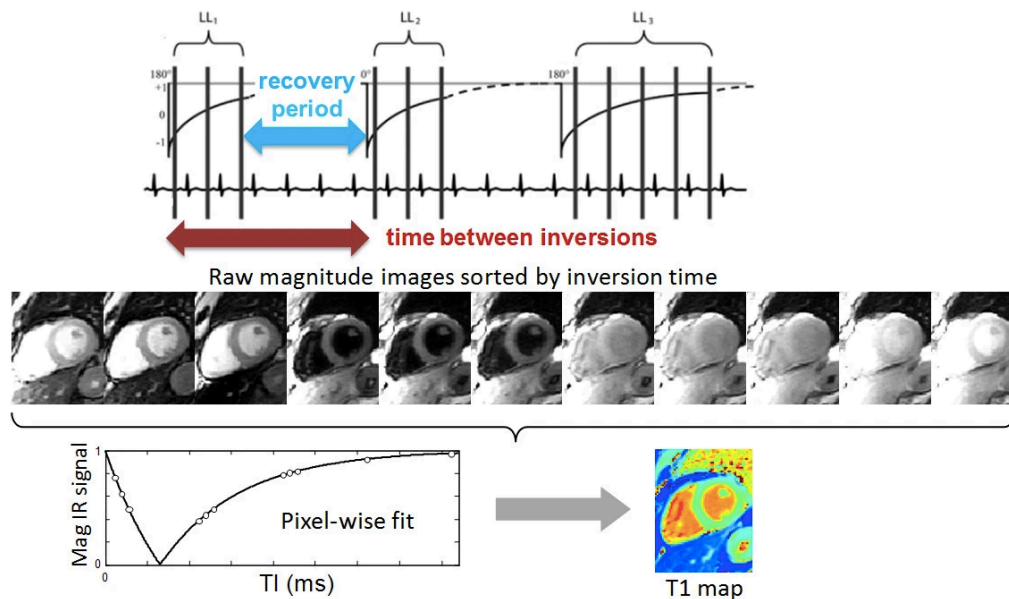


Abbildung 2: Darstellung des Arbeitsprozesses der T1-Map Erstellung (26)

2.3.2 T1-Mapping Untersuchungssequenzen

Im klinischen Alltag findet eine Vielzahl an unterschiedlichen MRT-Aufnahmeverfahren Anwendung. Diese Messverfahren nennen sich „Sequenzen“ und beschreiben die zeitliche Abfolge von Ereignissen, die bei der Bilderhebung im MR-Tomografen ablaufen. Es existiert eine Vielzahl verschiedener Sequenzen, die jedoch überwiegend nach einem ähnlichen Prinzip funktionieren (32).

Im folgenden Abschnitt wird ein Überblick über die geläufigsten T1-Mapping Sequenzen gegeben.

Es stehen verschiedene Sequenzen zur Erstellung der T1-Maps zur Verfügung, die sich hinsichtlich ihrer Akquisitionszeiten, der räumlichen Auflösung sowie der Genauigkeit und Präzision des geschätzten T1-Wertes unterscheiden. Die Genauigkeit einer Sequenz beschreibt, ob eine systematische Verzerrung in Bezug auf den gemessenen T1-Wert im Vergleich zum wahren T1-Wert vorliegt. Während die Präzision der Sequenz das Vorliegen eines zufälligen Fehlers bei der T1-Messung beschreibt, z.B. aufgrund von Rauschen (30).

Die mittels T1-Mapping erfassten T1-Relaxationszeiten unterscheiden sich sowohl zwischen den verschiedenen Sequenztechniken als auch zwischen den verschiedenen Hardwares. Zu den meist angewandten Sequenzen gehören das modifizierte

Look-Locker-Inversions-Recovery-Protokoll (MOLLI), das verkürzte MOLLI (engl. short MOLLI, ShMOLLI) sowie die Saturation-Recovery-Single-Shot-Akquisition (SASHA). Jeder dieser technischen Ansätze weist spezifische Stärken und Schwächen auf. Während SASHA die Erhebung der T1-Relaxationszeit mit höchster Genauigkeit ermöglicht, sind MOLLI und ShMOLLI hinsichtlich Präzision und Bildqualität überlegen (33).

In den 1970er wurde die Look-Locker-Sequenz entwickelt. Bei dieser Technik wurden nach einem Inversionsvorimpuls verschiedene T1-gewichtete Aufnahmen des Herzens über mehrere Herzzyklusphasen hinweg erstellt. Aufgrund der Bildaufnahmen zu verschiedenen Herzzyklusphasen war eine Bewegungskorrektur nicht möglich, was jedoch die Grundlage des Curve-fittings und somit des T1-Mappings bildet. Dadurch erwies sich die ursprüngliche Look-Locker-Sequenz zur Erstellung von T1-Maps als ungeeignet (6,27,31). Um diese Einschränkungen der Look-Locker-Sequenz zu überwinden, entwickelten *Messroghli et al.* eine modifizierte Look-Locker Inversion Recovery (MOLLI) -Technik (29). Die MOLLI-Sequenz stellte einen entscheidenden technischen Fortschritt in der Entwicklung neuer Sequenzen dar und schaffte die Grundlage des klinischen myokardialen T1-Mappings (34). Mit der MOLLI-Sequenz lassen sich unter Verwendung intermittierender Single-Shot-Aufnahmen Bilder innerhalb einer Atempause in der gleichen Herzzyklusphase gewinnen. Die Aufnahmen aus verschiedenen aufeinanderfolgenden Inversionsimpulsen lassen sich anschließend zu einem Datensatz zusammenführen (6,29).

Mithilfe des ursprünglichen MOLLI-Schemas können während eines Zeitintervalls von 17 Herzschlägen mit 3 Inversionsvorimpulsen 11 Bildaufnahmen angefertigt werden. Das Akquisitions-Schema wird mit 3(3)3(3)5 notiert. Die Zahlen in den Klammern geben hierbei die Wartezeit in RR-Intervallen (Abstand zweier aufeinander folgender Herzschläge) an, in der keine Daten aufgenommen werden, während die Zahlen außerhalb der Klammer die Anzahl der akquirierten Bilder angeben (13).

Die ursprüngliche MOLLI-Sequenz weist einige Nachteile auf. Zum einen stellen die erforderlichen Atempausen für die Dauer von 17 Herzschlägen eine Herausforderung in der klinischen Anwendung dar, sodass es hier gehäuft zu Bewegungsartefakten kommen kann. Vor allem für Menschen mit respiratorischer Beeinträchtigung oder bei Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer Betablocker-Therapie niedrige

Herzfrequenzen aufzeigen, erwiesen sich die langen Atempausen beim Einsatz der ursprünglichen MOLLI-Sequenz als problematisch.

Außerdem variiert die Genauigkeit der Methode mit der Herzfrequenz und führt bei höheren Herzfrequenzen zu einer Unterschätzung der T1-Zeit. Um das T1-Mapping in die klinische Routine etablieren zu können, war eine Weiterentwicklung der MOLLI-Methode hinsichtlich schnellerer Akquisitionszeiten erforderlich. Eine beliebte Modifikation der MOLLI-Variante stellt die 5(3)3 Akquisition dar, die nur 11 Herzschläge zur Bildserienaufnahme erfordert.

Piechnik et al. entwickelten im Verlauf eine verkürzte MOLLI-Sequenz (ShMOLLI), die eine schnellere Erfassungszeit innerhalb einer kürzeren Atempause von nur neun Herzschlägen ermöglicht. Das Aufnahme-Schema wird mit 5(1)1(1)1 notiert (27,29,34,35). ShMOLLI zeigt sich relativ unabhängig von der Herzfrequenz und erfordert nur kurze Atempausen. Durch Anwendung von Bewegungskorrekturtechniken (MOCO) lassen sich Restbewegungen des Herzens während der Atempausen korrigieren und verbessern somit erheblich den Nutzen für den klinischen Einsatz (6).

Saturation-Recovery-Techniken stellen eine Alternative zu den Inversion-Recovery-Techniken dar. Bei dieser Technik ist das Warten auf die vollständige T1-Relaxation zwischen den (Saturation-)HF-Impulsen nicht erforderlich, da die longitudinale Magnetisierung durch jeden Saturations-HF-Puls effektiv aufgehoben wird. Dadurch zeigt sich keine Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die gemessenen T1-Relaxationszeiten. Die SASHA-Technik stellt ein Beispiel für eine solche Saturation-Recovery-Technik dar. Sie besteht aus insgesamt 11 Bildern: einem Bild, das ohne SR-Vorbereitung im ersten Herzschlag aufgenommen wird sowie 10 SR-Bildern mit unterschiedlichen Sättigungszeiten in den darauf folgenden 10 Herzschlägen (6).

ShMOLLI und einige MOLLI-Variationen weisen die höchste Präzision auf, tendieren jedoch zu einer Unterschätzung der T1-Werte im Vergleich zu den Saturation-Recovery (SR)-basierten Techniken. Die SR-basierten Techniken wiederum zeigen im Vergleich genauere T1-Messungen, jedoch unter Hinnahme einer geringeren Präzision (22,36).

Eine weitere Technik stellt die SAPHIRE-Technik (Saturation Pulse Prepared Heart-Rate Independent Inversion Recovery Sequenz) dar, die eine Kombination aus einem

Sättigungsimpuls und einem Inversionsimpuls verwendet. Mithilfe dieser Technik lassen sich T1-Relaxationszeiten messen, die den durch die SASHA-Technik ermittelten Werten ähneln, aber eine höhere Präzision aufweisen (6,31).

Es zeigt sich, dass die unterschiedlichen Aufnahmeschemata der verschiedenen Sequenzen einen direkten Einfluss auf die T1-Erhebung nehmen, wodurch unterschiedliche Normwerte gemessen werden. Ein Vergleich der absoluten T1-Werte ist folglich nur dann möglich, wenn die T1-Erhebung mithilfe des gleichen Aufnahmeschema, gleicher Feldstärke und Nachbearbeitungsmethode erhoben werden (31,36).

2.4 Extrazelluläres Volumen (ECV)

Das Myokard kann in seine zellulären und extrazellulären bzw. interstitiellen Bestandteile unterteilt werden. Während das intrazelluläre Zellvolumen (ICV) vor allem von den Myozyten dominiert wird, umfasst das extrazelluläre Volumen (ECV) vor allem die mit der extrazellulären Matrix assoziierte Flüssigkeit (30).

Die extrazelluläre Matrix (ECM) stellt den Gewebeanteil dar, der den Raum zwischen den Zellen, den sogenannten Interzellularraum, ausfüllt. Es handelt sich um ein nicht-zelluläres komplexes Netzwerk, das aus strukturellen und nicht-strukturellen Proteinen besteht und so zur Festigkeit und Plastizität des Gewebes beiträgt. Die Matrix ist mit extrazellulärer Flüssigkeit hydratisiert und kann mittels der ECV-Bestimmung erfasst werden. Hierbei stellt das errechnete ECV eine Approximation der ECM dar. Das ECV wird als Prozentsatz des gesamten Extrazellularraums des Myokards ausgedrückt.

Die Entwicklung und das Fortschreiten verschiedener pathologischer Prozesse steht in Verbindung mit einer Deregulierung der Zusammensetzung und Struktur der extrazellulären Matrix. So können sich die ECM und das ECV durch pathophysiologische Vorgänge wie beispielsweise Fibrose, Ödeme oder Amyloidablagerung ausdehnen, während zum Beispiel bei Fett niedrigere ECV-Werte zu messen sind (30,36).

Die myokardiale Fibrose, eine häufige Pathologie bei kardiologischen Erkrankungen im Endstadium sowie ein wichtiger unabhängiger Prädiktor für ein schweres kardiales

Ereignis, stellt hierbei die Hauptursache für die Ausdehnung des extrazellulären Raumes dar. In der Vergangenheit bot die Myokardbiopsie die einzige Möglichkeit, diffuse Fibrose zu bestimmen. Durch die neusten Entwicklungen in der CMR ist mithilfe von T1-Mapping eine quantitative Abschätzung des myokardialen Remodellings und der extrazellulären Raumausdehnung möglich und findet zunehmend Bedeutung bei der Bewertung des myokardialen ECV (16,17,22,30).

Das T1-Mapping erlaubt unter Kombination von T1-Relaxationszeiten des Myokards und des Blutes vor und nach Kontrastmittelgabe die Abschätzung des myokardialen extrazellulären Volumens (37).

Das Standard-Kontrastmittel auf Gadolinium-Basis verteilt sich nach intravenöser Gabe im gesamten extrazellulären Raum und kann bei intakter Zellmembran nicht in die Zelle eindringen, weshalb es im extrazellulären Raum akkumuliert. Das Kontrastmittel induziert eine Verkürzung der T1-Relaxationszeit proportional zur lokalen Gadolinium-Konzentration und ermöglicht so die Identifizierung regionaler Kontrastmittel-Akkumulationen in Bereichen der myokardialen Fibrose (22). Aus dem Verhältnis der Veränderung der myokardialen T1-Relaxationszeit zur T1-Relaxationszeit des Blutes vor und nach der Kontrastmittelgabe sowie der Berücksichtigung des Hämatokrits kann das ECV nach der folgenden Formel abgeschätzt werden (30):

$$ECV = \frac{1/T1_{myo-KM} - 1/T1_{myo-nativ}}{1/T1_{blood-KM} - 1/T1_{blood-nativ}} \times (100 - HCT) \quad (38)$$

ECV	extrazelluläres Volumen
T1 _{myo-KM}	T1-Relaxationszeit des Myokards nach Kontrastmittelgabe
T1 _{myo-nativ}	Native T1-Relaxationszeit des Myokards
T1 _{blood-KM}	T1-Relaxationszeit des intraventrikulären Blutes nach Kontrastmittelgabe
T1 _{blood-nativ}	Native T1-Relaxationszeit des intraventrikulären Blutes
HCT	Hämatokrit

Diese Gleichung setzt implizit voraus, dass ein dynamisches Gleichgewicht in der Kontrastmittelverteilung zwischen dem Myokard und dem Blut besteht, d.h. die

Kontrastmittelkonzentration im interstitiellen Raum des Myokards und im Blutplasma gleich sind. Somit muss das Verteilungsgleichgewicht des Gadolinium-basierten Kontrastmittels zwischen Blut und Myokard vor der Bildaufnahme erreicht werden, um eine genaue Einschätzung des ECV zu ermöglichen (30). Bei langsamer, kontinuierlicher Infusion von Kontrastmittel sollte eine solche Gleichgewichtsbedingung optimal erfüllt sein (30,38). Da sich längere Infusionsmethoden nur schwer in den klinischen Arbeitsablauf integrieren lassen, stellt eine Bildaufnahme einige Minuten (vorzugsweise ≥ 10 Minuten) nach der Bolusinjektion des Kontrastmittels, den klinisch praktikableren Ansatz dar. Eine frühere Studie von *Schelbert et al.* validierte die Bolus-Technik als eine ebenso exakte Methode zur Quantifizierung des ECV wie die langsame Infusionstechnik (36). So zeigte sich lediglich bei massiv erhöhten ECV-Werten eine erhebliche Abweichung zwischen der durch kontinuierliche Infusion und der nach Bolusgabe ermittelten ECV-Werte (30).

Die nicht-invasive Erhebung des ECV im Rahmen diverser kardialer Erkrankungen, insbesondere zur Beurteilung der myokardialen Fibrose trifft allgemein auf großes Interesse. Es ermöglicht nicht nur Erkenntnisse über pathophysiologische Mechanismen zu erlangen, sondern kann auch einen therapeutischen und prognostischen Einfluss auf das Krankheitsgeschehen nehmen. Eine Einschränkung bei der ECV-Messung besteht darin, dass die Berechnung von den gemessenen T1-Werten abhängig ist, die wiederum von der verwendeten T1-Mapping-Technik und deren messtechnischen Eigenschaften beeinflusst werden. Darüber hinaus stellt die Gleichgewichtsverteilung des Kontrastmittels zwischen dem Blut und dem myokardialen Interstitium eine entscheidende Einflussgröße dar. Beide Punkte erfordern eine weitere Standardisierung im Rahmen klinischer Studien, um einen vielfältigen klinischen Einsatz zu ermöglichen (7).

2.4.1 Quantifizierung des ECV

Das ECV kann entweder mittels der zuvor genannten Formel oder maschinell anhand einer ECV-Map berechnet werden. Im folgenden Abschnitt wird die Quantifizierung des ECV anhand beider Verfahren erläutert.

Mithilfe verschiedener „Region-of-Interest“ (ROI) im Bereich des Myokards und des linksventrikulären Blutes der nativen sowie post-KM Bilder können die T1-Werte und anschließend das ECV anhand der oben genannten Formel abgeleitet werden (39).

Die ECV-Maps werden aus koregistrierten nativen und post-KM-T1-Maps erstellt, die zudem anhand des laborchemisch bestimmten Hämatokrits kalibriert werden (30). Die Zuverlässigkeit der ermittelten ECV-Werte hängt hier jedoch entscheidend von einer adäquaten Koregistrierung der nativen und post-KM T1-Maps ab (40).

Das ECV pixelweise zu quantifizieren und farbcodiert in Form einer ECV-Map darzustellen, bietet die Möglichkeit einer leichteren Detektion und Messung der Ausdehnung und des Schweregrads myokardialer Pathologien. Eine große Herausforderung stellt die Korrektur von Bewegungen dar. Durch inkonsistentes Anhalten der Atmung bzw. den Zwerchfelldrift während der Bildaufnahme oder durch Patientenbewegungen zwischen den Atemzügen kann es zu einer Abweichung innerhalb der Serien-Aufnahme kommen. Ohne Korrektur kann dies zu Fehlern bei der pixelweisen Schätzung der T1-Relaxationszeiten führen (40). Die Korrektur der Bewegungen innerhalb einer Serien-Aufnahme wird als MOCO bezeichnet (41).

Da die nativen und post-KM Bilderserien in getrennten Atemzügen aufgenommen werden, liegen die Aufnahme-Zeitpunkte meist 15-30 Minuten auseinander. So führen bereits kleine Änderungen der Patientenposition zu einer erheblichen Fehlregistrierung der Bilder. Die Korrektur dieser Fehlregistrierung wird als Koregistrierung bezeichnet (30).

2.4.2 Synthetisches ECV

Die Berechnung des ECVs mittels CMR setzt die Messung des Hämatokrits voraus. Da der Hämatokrit jedoch tageszeitlich stark variiert, sollte die Blutuntersuchung möglichst zum Zeitpunkt der ECV-Messung durchgeführt werden. Eine zusätzliche Blutuntersuchung ist jedoch einerseits nicht praktikabel und kostspielig, andererseits kann es hierdurch zu Verzögerungen im Arbeitsablauf kommen. Im Rahmen retrospektiver Analysen, bei denen ein laborchemisch gemessener Hämatokrit möglicherweise nicht mehr verfügbar ist, stellt dies ein bisher unüberwindbares Hindernis dar (30). Die Notwendigkeit einer zusätzlichen Blutuntersuchung zur

Hämatokrit-Bestimmung könnte zukünftig durch eine nicht-invasive Methode mit geeigneten Point-of-Care-Geräten oder der Bestimmung eines synthetischen Hämatokrits möglich sein (42,43).

Treibel et al. beschrieben 2016 die lineare Korrelation zwischen dem Hämatokrit (%) und der nativen $1/T_1$ -Relaxationszeit des Blutes (R_1) und berechneten mittels eines Regressionsmodells einen synthetischen Hämatokrit, der zur Berechnung eines synthetischen ECV verwendet wurde. Die Ergebnisse der Studie von *Treibel et al.* zeigten eine starke Korrelation zwischen dem laborchemisch bestimmten ECV und dem synthetischen ECV bei einer Feldstärke von 1,5 T. Daraus schlussfolgerten sie, dass das ECV mittels des synthetischen Hämatokrits relativ genau ermittelt werden kann (43,44). *Raucci et al.* verwendeten bei einem Kollektiv aus Kindern und jungen Erwachsenen bei 1,5 T die gleiche Untersuchungsmethode. Die Studienergebnisse zeigten hierbei eine klinisch bedeutende Fehlkategorisierung einzelner Patientinnen und Patienten aufgrund von fehlerhaften ECV-Messungen (43,45,46). Es folgten weitere Studien, die widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Reproduzierbarkeit und Genauigkeit des Regressionsmodells zur Berechnung des synthetischen ECV zeigten (47). Daher ist es weiterhin umstritten, ob der synthetische Hämatokrit in der klinischen Routine Anwendung zur Kalkulation des ECV finden kann und erfordert daher die Abklärung der diagnostischen Genauigkeit und Reproduzierbarkeit im Rahmen weiterer klinischer Untersuchungen (48).

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

3.1.1 Allgemeines

Im Rahmen einer Substudie der prospektiven Pilot-Studie (Mainzer-Kohorten-Studie (MaiCo)) wurde über einen Zeitraum von November 2018 bis Mai 2019 ein Kollektiv von 70 jungen und herzgesunden Freiwilligen rekrutiert. Nach schriftlicher Aufklärung und unterzeichneter Einverständniserklärung erhielten die Probandinnen und Probanden eine magnetresonanztomografische Untersuchung des Herzens in der radiologischen Abteilung der Universitätsklinik Mainz. Alle Probandinnen und Probanden erhielten eine Identifikationsnummer und die entsprechenden Daten wurde pseudonymisiert erfasst.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinlandpfalz liegt unter der Bearbeitungsnummer 837.196.13 (8881-F) vor.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Das herzgesunde Kollektiv wurde anhand bestimmter Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt. Zu den Einschlusskriterien zählten ein Probandenalter über 18 Jahre, die Einwilligung in die Studie, keine Kontraindikationen für die Durchführung einer Magnetresonanztomografie sowie keine Einschränkungen der Nierenfunktion ($GFR > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Zum Ausschluss aus der Studie führte eine fehlende Einwilligung in die Studie, Kontraindikationen für die Durchführung einer Magnetresonanztomografie, das Vorliegen einer Klaustrophobie, implantierte Herzschrittmacher oder ICD-Aggregate sowie eine bestehende Schwangerschaft.

Da im Rahmen der MRT-Untersuchung Kontrastmittel appliziert wurde, erforderte die KM-Gabe die Einwilligung der Probandinnen und Probanden. Bei Vorliegen eines Nierenversagens, einer Einschränkung der Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) sowie einer bekannten Kontrastmittelallergie wurde auf die Gabe des Kontrastmittels verzichtet.

Wenn Zweifel an der Einsichtsfähigkeit der Probandinnen und Probanden bestanden oder es während der Untersuchung zu Platzängsten kam, führte dies zum Ausschluss aus der Studie. Eine Vorbehandlung, das Absetzen einer Therapie sowie Kontrolluntersuchungen waren für den Einschluss in das Forschungsvorhaben nicht vonnöten. Nach der Aufnahme in die Studie wurden die Probandinnen und Probanden nur dann ersetzt, wenn aufgrund reduzierter Bildqualität die MR-Messungen nicht auswertbar waren oder Teilnehmende sich im Rahmen der Untersuchung gegen ein Fortfahren der MR-Messung entschieden hatten.

3.1.3 Studienkollektiv

Da zwei Teilnehmende einer KM-Gabe nicht zustimmten und einige Aufnahmen aufgrund fehlender Rohbilder bzw. technischer Hindernisse nicht ausgewertet werden konnten, standen zur statistischen Analyse letztendlich die Datensätze von insgesamt 61 Teilnehmenden zur Verfügung.

Die Erhebung relevanter probandenbezogener Daten wie Alter, Geschlecht und Körpergröße erfolgte nach schriftlicher Zustimmung. Vor Durchführung der MR-Untersuchung erfolgte eine laborchemische Bestimmung unter anderem des Kreatinin- und Hämatokrit-Wertes, welche im Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Mainz ausgewertet wurden.

3.1.4 Studienverlauf

Der Ablauf der Studie verlief zweiphasig. Während der ersten Phase wurde das MRT-Protokoll in Bezug auf zeitliche und qualitative Faktoren bei 20 herzgesunden Probandinnen und Probanden evaluiert. In der darauffolgenden Phase erfolgten die kardialen MRT-Aufnahmen in realer Untersuchungszeit und mit realen Untersuchungsabläufen bei 50 jungen und herzgesunden Probandinnen und Probanden. Zur statistischen Auswertung standen letztendlich die Datensätze von insgesamt 61 herzgesunden, freiwilligen Teilnehmenden zur Verfügung.

3.2 CMR

Die Probandinnen und Probanden erhielten mittels eines 3 Tesla CMR (Magnetom Prisma®, Siemens Healthineers, Erlangen) eine magnetresonanztomografische Untersuchung des Herzens.

Die Aufnahmen erfolgten im expiratorischen Atemstop und EKG-gesteuert in nativer Form als auch 15 Minuten nach intravenöser Gabe eines Kontrastmittels (Gadobutrol; Gadovist®, Bayer Healthcare, Berlin, Deutschland; 0,1 mmol/kg KG). Die Applikation des Kontrastmittels erfolgte mittels Kontrastmittelinjektor (Accutron MR, Medtron AG, Saarbrücken, Deutschland).

Für die Untersuchung wurden die Probandinnen und Probanden in Rückenlage auf dem MRT-Tisch positioniert. Die Signaldetektion erfolgte mittels einer in der Tischplatte integrierten 32-Kanal Spule sowie einer 18-Kanal Oberflächenspule, die dem Thorax aufgelegt wurde. Die Messungen wurden in Atem-Anhalttechnik akquiriert (Expiration), die Dauer der einzelnen Messungen lag abhängig von der Herzfrequenz der Studienteilnehmenden zwischen 10 und 12 Sekunden. Die Bildaufnahmen erfolgten EKG-getriggert, um die akquirierten Rohdaten einem bestimmten Zeitpunkt des Herzzyklus zuordnen zu können.

3.3 Studienprotokoll

Im Rahmen der Studie wurden neben bereits etablierten Kardio-MRT-Untersuchungen neue MR-Untersuchungstechniken angewandt. Es wurden neben dem parametrischen Mapping noch Flussmessungen sowie TIRM-Sequenzen akquiriert.

Im Rahmen des parametrischen Mappings wurden T1- und T2- Aufnahmen mittels verschiedener Sequenzen angefertigt, einerseits anhand einer kommerziell erhältlichen Sequenz der Firma Siemens und andererseits anhand zweier Forschungssequenzen, die von der Frankfurter Universitätsmedizin zur Verfügung gestellt wurden. Die Aufnahmen erfolgten vor und nach Kontrastmittelgabe.

Für die Erstellung der nativen T1-Maps wurden zu unterschiedlichen Inversionszeiten und zum jeweils identischen Zeitpunkt im Herzzyklus (Enddiastole) eine prädefinierte

Anzahl an Rohbildern akquiriert. Bei der Standardsequenz wurden insgesamt 9, bei den beiden Forschungssequenzen insgesamt 11 Rohbilder akquiriert. Die T1-Maps wurden in vertikaler und horizontaler langer Achse sowie in den drei Kurzsachsebenen medial, basal und apikal vor und nach KM-Gabe erstellt, wobei in dieser Arbeit lediglich die Kurzsachsenschnitte der T1-Aufnahmen in der Auswertung berücksichtigt wurden.

Bei den verwendeten Sequenzen handelt es sich um eine modifizierte Look-Locker (MOLLI) Technik. Die Standardsequenz verwendet hier das Sequenzschema 5(3)3 nativ und 4(1)3(1)2 post-KM, während die Forschungssequenzen ein 3(3)3(3)5 Schema verwenden. Darüber hinaus unterscheiden sich die Sequenzen noch bezüglich weiterer technischer Einstellungen, wie beispielsweise dem Kippwinkel („Flip angle“) oder der Bildmatrix.

Die Forschungssequenzen wiederum unterscheiden sich lediglich hinsichtlich der partiellen Fourier Akquisition, die bei der PF6-Sequenz 6/8 und bei der PF5-Sequenz 5/8 beträgt und namensgebend ist (PF6 = Partial Fourier 6/8; PF5 = Partial Fourier 5/8). Unter Partial Fourier versteht man die verkürzte Auslesung des k-Raumes, die eine deutliche Reduktion der Scanzeit zur Folge hat (11,49). Tabelle 1 führt die wichtigsten technischen Angaben der Sequenzen auf.

Bei den ersten 20 Teilnehmenden wurde zur Protokolloptimierung eine Wiederholungsmessung durchgeführt. Zwischen der 6. und 30. Minute nach KM-Gabe bestand ein ausreichend großes Zeitfenster, um die T1-Mapping Aufnahmen nach KM-Applikation durchzuführen.

Tabelle 1: technische Einstellungen der verwendeten Sequenzen

Parameter	S nativ	S post-KM	PF6 nativ	PF6 post-KM	PF5 nativ	PF5 post-KM
Herkunft der Sequenz	Firma Siemens (kommerziell erhältlich)		Forschungssequenzen			
Sequenz	MOLLI					
Schema	5(3)3	4(1)3(1)2	3(3)3(3)5			
Flip angle	35°		50°			
Image matrix	256 x 144		180 x 224			
Akquisition	true FISP= b-SSFP (Mehrschichtmodus sequenziell)					
Bandwidth (Hz/pixel)	1085		605			
Imaging Frequency	≈123.260					
Parallele Bildgebung	GRAPPA 2					
slice thickness	8 mm					
Repetitionszeit TR	frequenzabhängig					
Echozeit TE	1,12 ms		1,64 ms			
Voxel size	1,4 x 1,4 mm ²		1,7 x 1,7 mm ²			
FOV	360 mm		390 mm			

3.4 Bildanalyse und statistische Auswertung

3.4.1 Allgemeines

Die Auswertungen der Datensätze erfolgte durch zwei unabhängig geschulte Untersucherinnen mittels der bereits etablierten Auswertungssoftware Circle cvi (cvi42®, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Kanada). Nach Transferierung der erhobenen Datensätze wurden die T1-Relaxationszeiten des Herzmuskels und Blutes für die verschiedenen Sequenzen mittels der Software erhoben. Hierzu erfolgte die Erstellung der Parameter-Maps in der vertikalen und horizontalen langen Achse sowie in den drei Kurzsachsebenen medial, basal und apikal vor und nach KM-Gabe. Zur Auswertung wurden lediglich die Kurzsachsebenen herangezogen. Anschließend wurde nach Koregistrierung der nativen und post-KM Map eine ECV Map generiert.

3.4.2 Erstellung der Parametermaps

Vor Erstellung der Parametermaps erfolgte eine qualitative Beurteilung der Rohbilder, indem die Rohbilder auf eine fehlerfreie Motion Correction und Bewegungsartefakte überprüft wurden. Bewegungsartefakte konnten durch Ausschluss betroffener Segmente eliminiert werden. Bei fehlerhafter Motion Correction konnte eine Korrektur durch Löschen der betroffenen Bilder bzw. durch Anpassung der epi- und endokardialen Konturen unternommen werden.

Zur Erstellung der Parametermaps wurden in einem bewegungskorrigierten Rohbild manuell die Epikard- und Endokardgrenzen sowie eine Region of Interest (ROI) im Blut des rechten Ventrikels (ROI 3) als auch im linken Ventrikel (ROI 2) eingezeichnet. Hierbei war zur Berechnung des ECV nur das linksventrikuläre Blut von Relevanz, jedoch wurde zur Komplementierung des Datensatzes zusätzlich noch das rechtsventrikuläre Blut berücksichtigt. Ergänzend wurde eine Kontur eingezeichnet, die den Bereich des Septums repräsentiert (ROI 1). Alle Konturen wurden anschließend auf die anderen Einzelbilder kopiert und, wenn nötig, noch angepasst. Der Übergang vom rechten Ventrikel zum linken Ventrikel wurde mittels einer Markierung kenntlich gemacht und diente als Orientierungspunkt zur Einteilung des Myokards in spezifische Segmente. Die Einteilung des Myokards orientierte sich an der American Heart Association (AHA, *Cerqueira et al.* 2003). Diese sieht eine Einteilung des Myokards in 17 Segmente vor. Um beim Ausschluss Artefakt-betroffener Segmente nicht überflüssig viel Myokardgewebe auszuschließen, wurde die Einteilung für diese Studie auf 24 gleich große Segmente angepasst (50).

Vor Erstellung der T1-Paramaps wurde ein Offset von 25 % sowohl der epikardialen als auch endokardialen Konturen eingestellt, um zusätzliche Fehlmessungen und Beeinflussungen durch Blut, epikardiale Flüssigkeit oder Fett zu vermeiden. Zu weiteren Grundeinstellungen zählte neben der Angabe des laborchemisch bestimmten Hämatokrits auch die Angabe des Korrekturfaktors der MOLLI Sequenz (engl. Correction Factor) von 1,003.

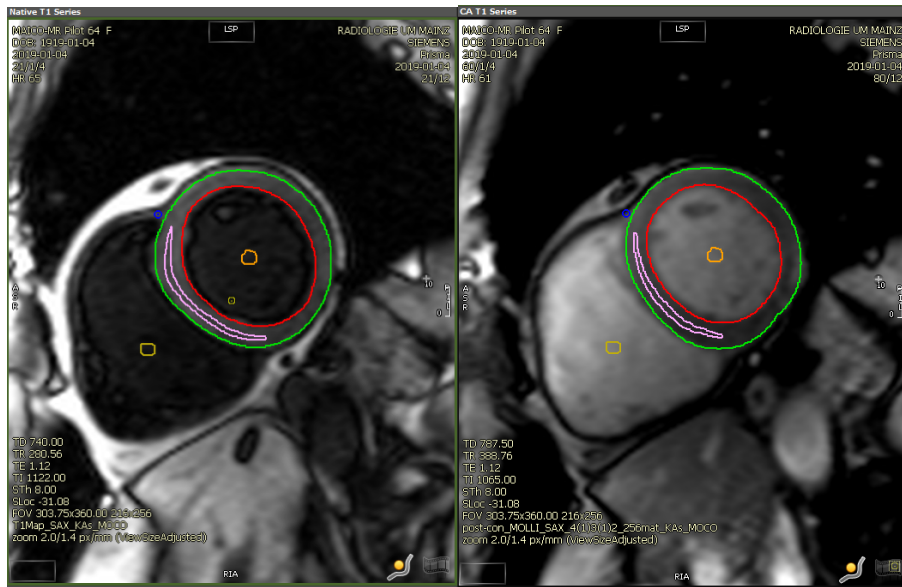


Abbildung 3: Rohbilder des T1-Mappings

ohne (links) und nach KM-Gabe (rechts) im Kurzachsenschnitt mit epi- (grün) und endokardialen (rot) Konturen sowie ROIs im Blut (gelb und orange) und im Septum (lila) zur Bestimmung der T1-Relaxationszeiten

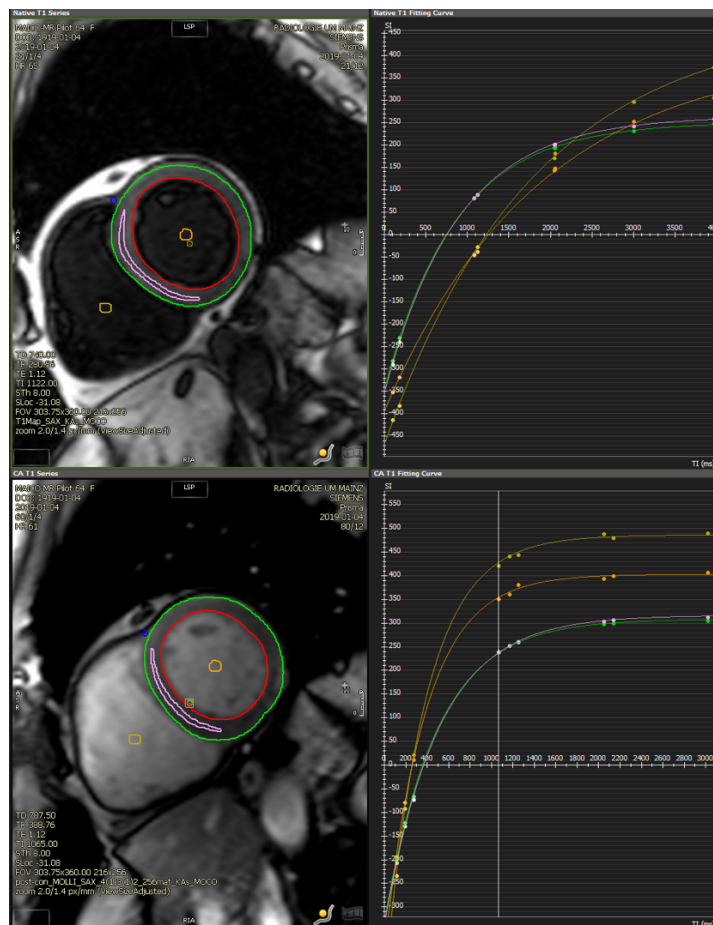


Abbildung 4: Rohbilder des T1-Mappings mit Curve-fitting

3.4.3 Erstellung der ECV-Maps

Nach Erstellung der T1-Maps vor und nach KM-Gabe konnte mittels der Software Circle eine ECV Map erzeugt werden. Voraussetzung für die automatisierte Erstellung der ECV Map war die vorherige Registrierung der nativen und post-KM Maps sowie die Eingabe des Hämatokrits. Die Epi- und Endokardkonturen, die ROIs sowie die myokardiale Segmentierung wurden von den T1-Maps übernommen und mussten gegebenenfalls angepasst werden. Die ECV-Werte wurden in Form eines durch die Software erstellten Reports dokumentiert.

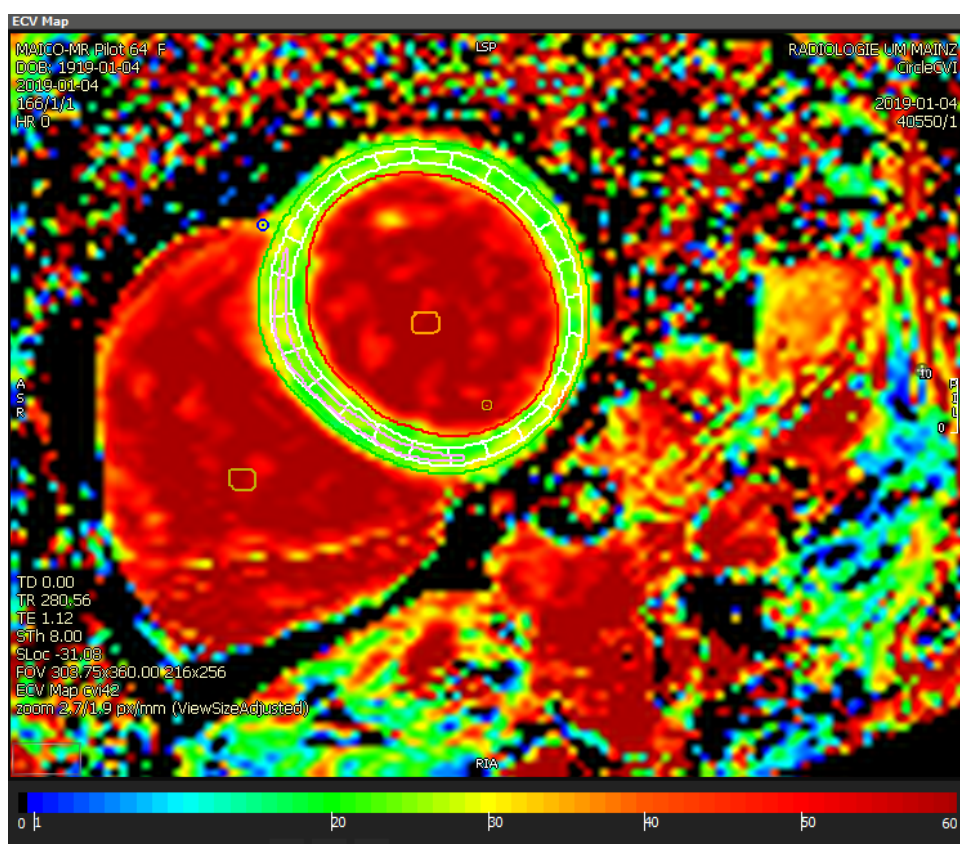


Abbildung 5: Darstellung einer farbcodierten ECV-Map

3.4.4 Analyse der Parameter- und ECV-Maps

Nach der Erstellung der Parameter-Maps erfolgte die Analyse der Maps durch einen vom Programm erstellten Report. Der Report beinhaltete einerseits die T1-Relaxationszeit des globalen Myokards, welches sich aus den Relaxationszeiten des Myokards aller Schnittebenen berechnet. Andererseits wurden für alle Segmente und

Schnittebenen die T1-Relaxationszeiten mit Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung in Millisekunden aufgeführt. Darüber hinaus beinhaltet der Report die Relaxationszeiten des Blutes im linken und rechten Ventrikel, der Septumkontur (ROI 1) und des gesamten Myokards für jede Schnittebene.

Analog hierzu wurde nach Generierung der ECV-Map ein Report mit den ECV-Werten jeweils für alle Segmente und Schnittebenen erstellt. Hier erfolgte die Analyse in prozentualer Angabe. Im Anschluss wurden die Datensätze in einer Übersichtstabelle in Excel transferiert und in komprimierter Form in SPSS eingespeist.

3.4.5 Quantifizierung der manuellen ECV

Die Quantifizierung des manuell kalkulierten ECV erfolgte mittels einer Formel unter Berücksichtigung der T1-Relaxationszeiten vor und nach Kontrastmittelgabe und des laborchemischen Hämatokrit-Wertes, der vor Untersuchungsbeginn bestimmt wurde.

$$ECV = \frac{1/T1_{myo-KM} - 1/T1_{myo-nativ}}{1/T1_{blood-KM} - 1/T1_{blood-nativ}} \times (100 - HCT) \quad (38)$$

ECV	extrazelluläres Volumen
T1 _{myo-KM}	T1-Relaxationszeit des Myokards nach KM-Gabe
T1 _{myo-nativ}	Native T1-Relaxationszeit des Myokards
T1 _{blood-KM}	T1-Relaxationszeit des intraventrikulären Blutes nach KM-Gabe
T1 _{blood-nativ}	Native T1-Relaxationszeit des intraventrikulären Blutes
HCT	Hämatokrit

3.4.6 Quantifizierung des synthetischen ECV

Zur Quantifizierung des synthetischen ECV wurde sequenzspezifisch ein synthetischer Hämatokrit mittels einer linearen Regressionsanalyse generiert. Wie bereits im Jahr 2016 von *Treibel et al.* vorbeschrieben, besteht eine lineare Korrelation zwischen dem Kehrwert der T1-Relaxationszeit des Blutes (1/T1) und dem Hämatokrit (%). Unter Berücksichtigung der T1-Werte und des Hämatokrits der ersten 34 Probandinnen und Probanden ließen sich sequenzspezifische Regressionsgleichungen bestimmen.

Durch Einsetzen der reziproken T1-Relaxationszeit ($1/T1$) der zweiten Probandenhälfte ließ sich der sogenannte synthetische Hämatokrit berechnen.

Anhand der oben genannten Formel konnte das sogenannte synthetische ECV anschließend in Abhängigkeit des synthetischen Hämatokrits sequenzspezifisch ermittelt werden.

3.4.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Statistikprogramms SPSS (IBM SPSS® Statistics, Version 29.0, IBM Corporation, Armonk, Vereinigte Staaten).

Zunächst erfolgte eine deskriptive Auswertung der Messergebnisse sowie deren grafischer Darstellung mithilfe von Boxplots. Der Shapiro-Wilk-Test wurde verwendet, um Merkmale auf Normalverteilung zu überprüfen. In der vorliegenden Arbeit wurden metrische Daten als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Sofern keine Normalverteilung vorlag, erfolgte die Angabe als Median mit Interquartilsabständen.

Zum parametrischen Vergleich der Gruppen (Sequenzen, Messverfahren, Messwiederholungen) wurden je nach Verteilung ein Zweistichproben-t-Test oder Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewandt. Alle statistischen Tests waren zweiseitige Tests, ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Um das Maß der Korrelation der Messwerte zweier zu vergleichender Gruppen bestimmen zu können, wurde die Korrelation nach Pearson ermittelt. Die Einteilung erfolgt hierbei nach Cohen (1988): Korrelationen zwischen $r = 0,1$ und $r = 0,3$ wurden als klein bis moderat bezeichnet, Korrelationen zwischen $r = 0,3$ und $r = 0,5$ als moderat bis groß und ab $r = 0,5$ als groß eingeordnet (51).

Um die Übereinstimmung zwischen den Messwerten zweier zu vergleichender Gruppen weiter einschätzen zu können, wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) bestimmt. Zur Beurteilung der Retest-Reliabilität wurde ebenfalls der Intraklassenkorrelation-Koeffizient angewandt.

Die Ergebnisse wurden nach der Einteilung von Koo und Li (2016) kategorisiert: ICC $< 0,50$ = schlechte; ICC $\geq 0,50$ bis $0,75$ = durchschnittliche; ICC $> 0,75$ bis $0,9$ = gute; $> 0,9$ = ausgezeichnete Übereinstimmung (52). Zur grafischen Darstellung der

Übereinstimmung erfolgte die Erstellung eines Bland-Altman Diagramms. Hierbei wurden die Differenzen und Mittelwerte der Messergebnisse gegenübergestellt. Zusätzlich wurde der Mittelwert aller Differenzen sowie der Mittelwert aller Differenzen $\pm 1,96 \times$ Standardabweichung gekennzeichnet. Somit wurde durch die äußeren Referenzlinien der Bereich festgelegt, in dem 95% der beobachteten Differenzen (bei Normalverteilung) zu erwarten waren. Dadurch ließen sich Streuungen der Differenzen als auch systematische Fehler gut ablesen (53,54).

4 Ergebnisse

4.1 Herzgesundes Studienkollektiv

Das Studienkollektiv umfasste letztendlich 61 herzgesunde, freiwillige Teilnehmende. Die Geschlechtsverteilung war mit 30 Frauen (49 %) und 31 Männer (51 %) ausgeglichen. Zum Untersuchungszeitpunkt lag das mittlere Alter bei 26 (24-30) Jahren und verteilte sich über eine Alterspanne von 21 bis 58 Jahre. Weitere Ausgangsmerkmale der Studienpopulation sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Alter (Jahren)	26 (24-30) ^a
Geschlecht	
Männlich	31 (51%)
Weiblich	30 (49%)
Körpergröße (cm)	176,4 ± 9,4
Gewicht (kg)	72,7 ± 13,2
BMI (kg/m ²)	23,3 (21,2 – 24,9)*

^anach Anwendung des Shapiro-Wilk-Tests keine Normalverteilung, daher Angabe Median mit Interquartilsbereich

4.2 Normwerte des ECV

Im Nachfolgenden werden die Normwerte für das automatisiert sowie manuell berechnete ECV aufgeführt. Anschließend werden das automatisiert sowie das manuell berechnete ECV zwischen den drei verschiedenen Sequenztypen verglichen und auf relevante Unterschiede hin untersucht.

4.2.1 Normwerte des automatisiert und manuell kalkulierten ECV

Tabelle 3 stellt die Normwerte des anhand der Software Circle automatisiert berechneten sowie des manuell kalkulierten ECV für das Gesamtkollektiv übersichtlich

dar. Die Werte sind als Mittelwert \pm Standardabweichung beziehungsweise Median mit Interquartilsabstand angegeben.

Tabelle 3: Normwerte des automatisiert und manuell berechneten ECV (%) für die Standardsequenz und die Forschungssequenzen

	Standardsequenz	Forschungssequenz PF6	Forschungssequenz PF5
ECV automatisiert (%)	28,1 \pm 3,1	27,8 \pm 3,5	27,9 (25,8-31,8) ^a
ECV manuell (%)	28,5 \pm 3,0	28,1 \pm 3,5	28,8 \pm 4,0

^a nach Anwendung des Shapiro-Wilk-Tests keine Normalverteilung, daher Angabe Median mit Interquartilsbereich

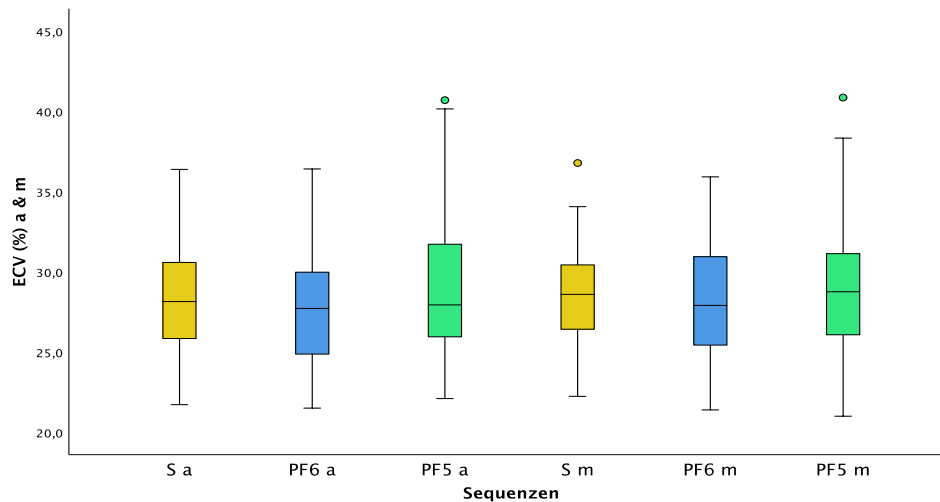


Abbildung 6: Boxplots automatisiert und manuell berechnetes ECV (%)

links: automatisiert berechnetes ECV, rechts: manuell berechnetes ECV für die Standardsequenz (gelb) sowie die Forschungssequenzen PF6 (blau) und PF5 (grün)

4.2.2 Vergleich verschiedener T1-Mapping-Sequenzen

In Tabelle 3 sind die Normwerte für das ECV der drei T1-Mapping-Sequenzen sowohl für die automatisierte als auch die manuelle Messmethode aufgeführt.

Bei Betrachtung der mittleren ECV-Werte ergab sich sowohl für die automatisierte als auch die manuelle Messmethode ein geringfügiger Unterschied zwischen den Sequenzen, der sich statistisch jedoch nicht signifikant darstellte [p-Wert 0,068 - 0,738]. Die Sequenzen wiesen untereinander eine statistisch signifikante gleichsinnige Korrelation für beide Berechnungsmethoden auf, die jedoch von einigen Ausreißern

geprägt war. Im Vergleich der ECV-Werte stellte sich zwischen der Standardsequenz und der Forschungssequenz PF6 sowie zwischen den beiden Forschungssequenzen PF6 und PF5 eine große Korrelation für beide Messmethoden dar [r 0,522 - 0,618; p < 0,001]. Im Vergleich der Standardsequenz mit der Forschungssequenz PF5 fiel die Korrelation dagegen nur moderat aus [r 0,334 - 0,455; p < 0,01].

Die beste Korrelation wiesen die beiden Forschungssequenzen PF6 und PF5 untereinander auf, wobei sich hier für die manuelle Messmethode die höchste Korrelation zeigte [r 0,618; p < 0,001]. Abbildung 7 und 8 stellen die Korrelationen grafisch in Form von Streudiagrammen dar.

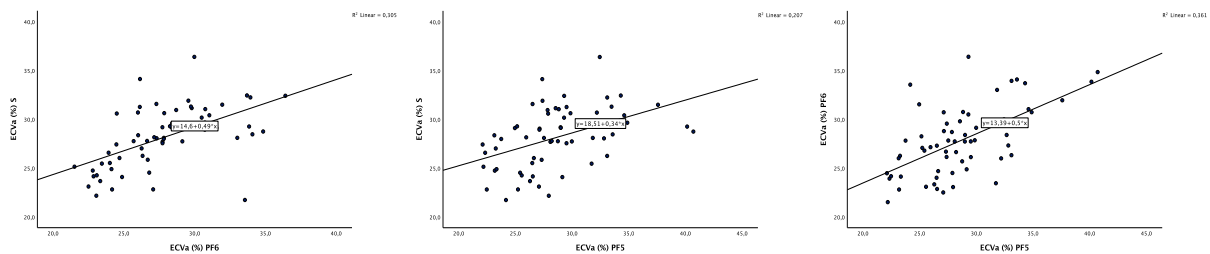


Abbildung 7: Streudiagramme Vergleich verschiedener T1-Mapping Sequenzen für die automatisierte Messmethode

links: S vs. PF6, Mitte: S vs. PF5, rechts: PF6 vs. PF5

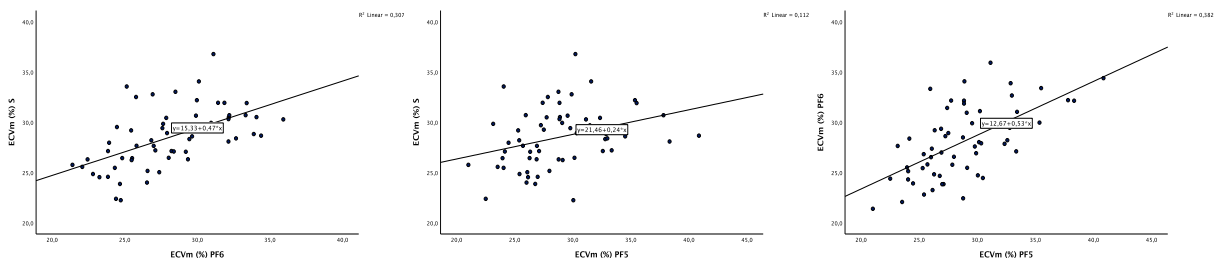


Abbildung 8: Streudiagramme Vergleich verschiedener T1-Mapping Sequenzen für die manuelle Messmethode

links: S vs. PF6, Mitte: S vs. PF5, rechts: PF6 vs. PF5

Der Intraklassen-Korrelations-Koeffizienten (ICC) ergab ein schwaches bis starkes Übereinstimmungsmaß für das ECV aller Sequenzen [0,483 - 0,759; p < 0,001]. Auch hier wiesen die Forschungssequenzen untereinander die stärkste Übereinstimmung auf, während sie zwischen der Standardsequenz und der Forschungssequenz PF5 für beide Messmethoden am geringsten ausfiel. Ein detaillierter Überblick der statistischen Ergebnisse ist in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Ergebnisse des Vergleiches verschiedener T1-Mapping Sequenzen									
	p-Wert			Korrelation r			ICC		
	S vs. PF6	S vs. PF5	PF5 vs. PF6	S vs. PF6	S vs. PF5	PF6 vs. PF5	S vs. PF6	S vs. PF5	PF5 vs. PF6
Automatisierte Methode	0,133 ^b	0,544 ^b	0,068 ^b	0,522	0,455	0,600	0,708	0,606	0,743
Manuelle Methode	0,462 ^b	0,738 ^{b**}	0,075 ^b	0,554	0,334 ^{**}	0,618	0,707	0,483	0,759

Signifikanzniveau ist 0,01, wenn nicht anders angegeben
^b Signifikanzniveau 0,05
 alle p < 0,001 wenn nicht anders angegeben, ** p < 0,01

Mittels der Bland-Altman-Diagramme konnte eine systematische Verzerrung sowie ein systematischer Fehler ausgeschlossen werden (Abbildung 9 & 10).

Die mittleren Unterschiede sowie der Schwankungsbereich [untere/obere "Limits of Agreement"] für das automatisiert / manuell kalkulierte ECV betragen im Vergleich zwischen der Standardsequenz und Forschungssequenz PF6 2,6 % [6,5; -5,9] / 0,4 [6,4; -5,6], zwischen der Standardsequenz und Forschungssequenz PF5 -0,5 % [7,2; -8,3] / -0,3 % [7,7; -8,4] sowie zwischen den beiden Forschungssequenz PF6 und PF5 -0,8 % [6,1; -7,7] / -0,7 % [5,8; -7,3].

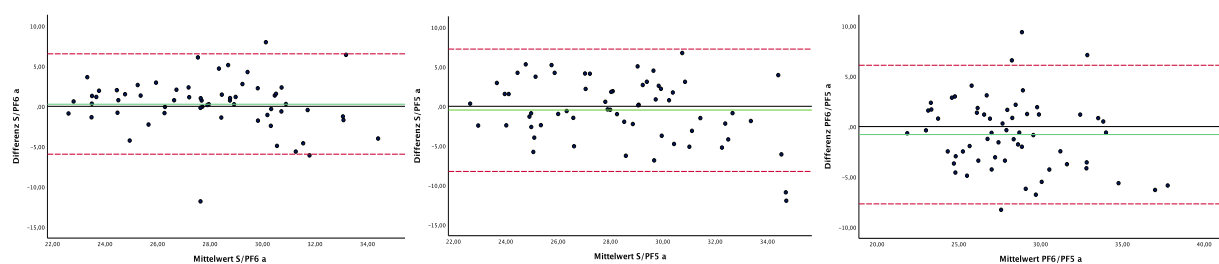


Abbildung 9: Bland-Altman-Diagramme Vergleich verschiedener T1-Mapping Sequenzen für die automatisierte Messmethode

links: S vs. PF6, Mitte: S vs. PF5, rechts: PF6 vs. PF5

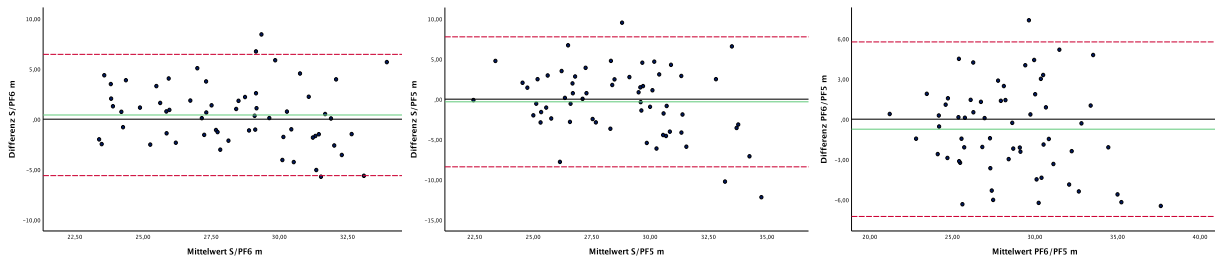


Abbildung 10: Bland-Altman-Diagramme Vergleich verschiedener T1-Mapping Sequenzen für die manuelle Messmethode

links: S vs. PF6, Mitte: S vs. PF5, rechts: PF6 vs. PF5

4.2.3 Geschlechtsspezifische Normwerte

Bei der geschlechtsspezifischen Betrachtung des ECV ergaben sich statistisch relevante Unterschiede für alle drei Sequenzen. Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die geschlechtsspezifischen Normwerte für das automatisiert und manuell berechnete ECV.

Tabelle 5: Geschlechtsspezifisches ECV (%) für die automatisierte und manuelle Messmethode

	Standardsequenz S	Forschungssequenz PF6	Forschungssequenz PF5
ECV automatisiert (%)			
Frauen	30,5 (28,7-31,5) ^a	30, 0 ± 3,1	30,9 ± 4,2
Männer	26,1 ± 2,3	25,5 ± 2,3	26,4 ± 2,8
ECV manuell (%)			
Frauen	30,4 ± 2,2	30,4 ± 2,8	31,0 ± 4,1
Männer	26,6 ± 2,3	25,7 ± 2,4	26,7 ± 2,6

^a nach Anwendung des Shapiro-Wilk-Tests keine Normalverteilung, daher Angabe Median mit Interquartilsbereich

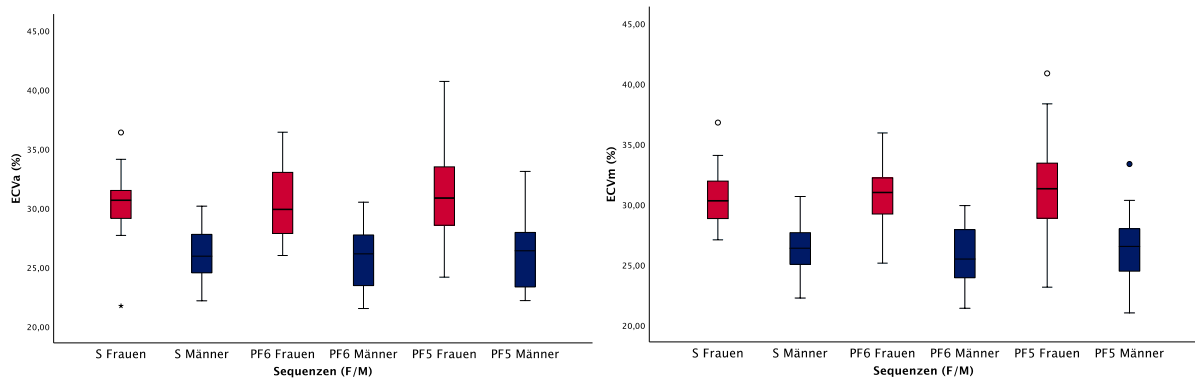


Abbildung 11: Boxplots geschlechtsspezifisches ECV (%)

links: automatisiert berechnetes ECV, rechts: manuell berechnetes ECV für die Standardsequenz (S) und die Forschungssequenzen (PF6 und PF5); Frauen in Rot und Männer in Blau gekennzeichnet.

4.3 Vergleich der ECV Messmethoden

Im Vergleich des ECV der automatisierten und manuellen Messmethode zeigte sich für alle Sequenzen ein geringfügiger Unterschied zwischen den mittleren ECV-Werten beider Messmethoden, der im Test für die Standardsequenz und Forschungssequenz PF6 statistisch nicht signifikant war.

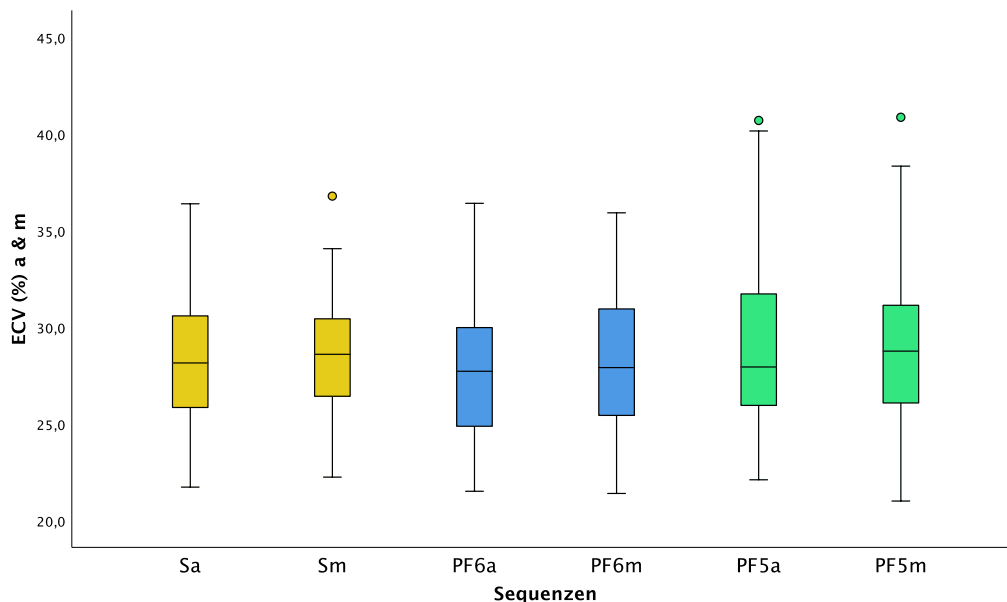


Abbildung 12: Boxplots Vergleich der ECV-Messmethoden

nebeneinander links: automatisiert berechnetes ECVa (%), rechts: manuell berechnetes ECVm (%) für Standardsequenz (gelb) sowie Forschungssequenzen PF6 (blau) und PF5 (grün)

Gleichzeitig wurde mittels Intraklassenkorrelation und Pearson Korrelation eine starke bis sehr starke Übereinstimmung zwischen den errechneten ECV beider Messmethoden festgestellt [ICC 0,897 - 0,954; $r > 0,81$; alle $p < 0,001$]. Hierbei fiel auf, dass die Korrelation zwischen den beiden Messmethoden für die Forschungssequenzen geringfügig größer war als für die Standardsequenz [ICC 0,919 - 0,954 gegenüber 0,897; r 0,851 - 0,913 gegenüber 0,814, alle $p < 0,001$]. Tabelle 6 gibt einen detaillierteren Überblick über die statistischen Ergebnisse.

Tabelle 6: Vergleich der automatisierten und manuellen Messmethode zur Berechnung des ECV (%)

	Standardsequenz S	Forschungssequenz PF6	Forschungssequenz PF5
ECV automatisiert (%)	28,1 ± 3,1	27,8 ± 3,5	27,9 (25,8-31,8) ^a
ECV manuell(%)	28,5 ± 3,0	28,1 ± 3,5	28,8 ± 4,0
p-Wert	0,192 ^b	0,065 ^b	0,031 ^b
Korrelation r	0,814	0,913	0,851
r ²	0,662	0,833	0,725
ICC	0,897	0,954	0,919

^a nach Anwendung des Shapiro-Wilk-Tests keine Normalverteilung, daher Angabe Median mit Interquartilsbereich
Signifikanzniveau ist 0,01, wenn nicht anders angegeben

^b Signifikanzniveau 0,05
alle $p < 0,001$ wenn nicht anders angegeben, ** $p < 0,01$

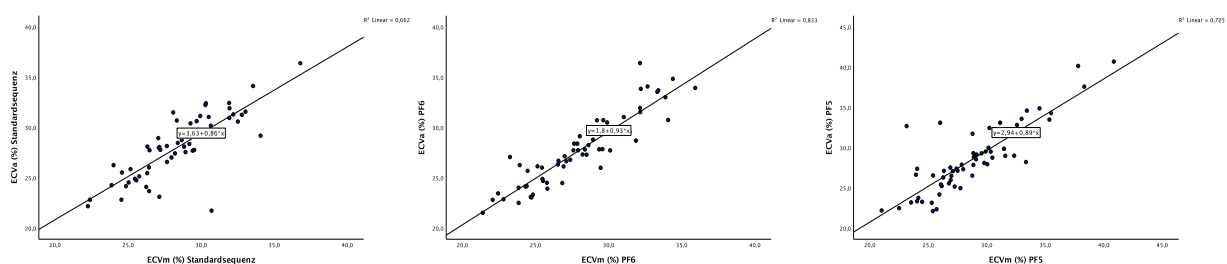


Abbildung 13: Streudiagramme Vergleich der ECV-Messmethoden

links: Standardsequenz, Mitte: Forschungssequenz PF6, rechts Forschungssequenz PF5

Mittels der Bland-Altman-Diagramme konnte eine systematische Verzerrung sowie ein systematischer Fehler ausgeschlossen werden (Abbildung 14).

Die mittleren Unterschiede sowie der Schwankungsbereich [untere/obere "Limits of Agreement"] der beiden Messmethoden betragen für die Standardsequenz sowie die

Forschungssequenz PF6 und PF5 -0,4% [3,3; -4,0], -0,3% [2,6;-3,2], und -0,2 % [4,2;-4,7].

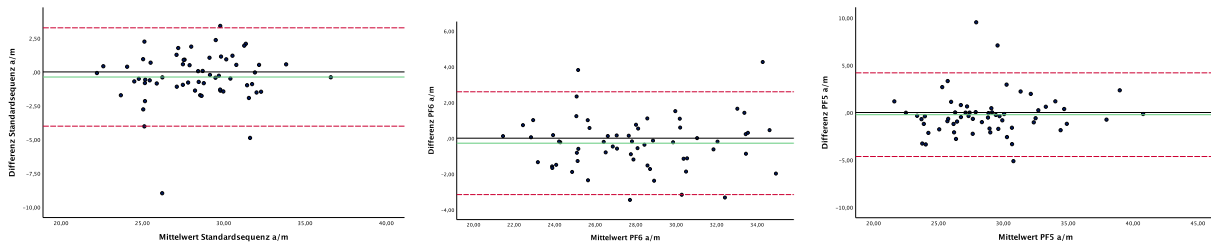


Abbildung 14: Bland-Altman Diagramme Vergleich beider ECV-Messmethoden

links: Standardsequenz, Mitte: Forschungssequenz PF6, rechts: Forschungssequenz PF5

4.4 Vergleich der Wiederholungsmessungen

Im Vergleich der Ergebnisse zwischen Messung I und II präsentierten sich leichte Abweichungen. Die Werte der Wiederholungsmessung ergaben leicht höhere ECV-Werte, die jedoch innerhalb der doppelten Standardabweichung der ersten Messung lagen und statistisch nicht signifikant abwichen. Zwischen den beiden Messungen ergab sich eine hohe Korrelation [0,651 - 0,894; $p < 0,01$], wobei sie für die Standardsequenz am geringsten ausfiel [0,651; $p < 0,01$] (Abbildung 15).

Mittels des Intraklassen-Korrelations-Koeffizienten wurde eine starke bis sehr starke Übereinstimmung zwischen den ECV-Werten beider Messungen festgestellt [ICC 0,780 - 0,933; alle $p < 0,001$], wobei auch hier die Standardsequenz den Forschungssequenzen unterlegen war.

Tabelle 7 gibt einen detaillierten Überblick über die statistischen Ergebnisse.

Tabelle 7: Vergleich der mittleren ECV-Werte (%) zwischen den Wiederholungsmessungen für die manuelle Messmethode

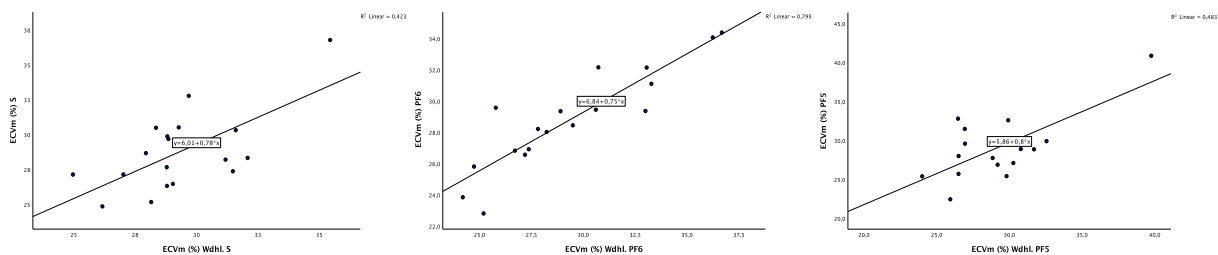
	Standardsequenz S	Forschungssequenz PF6	Forschungssequenz PF5
I. Messung			
ECV manuell (%)	28,8 ± 2,9	28,8 ± 3,2	29,1 ± 4,0
II. Messung			
ECV manuell (%)	29,3 ± 2,4	29,4 ± 3,8	29,5 (26,5-30,4) ^a
p-Wert	0,306 ^b	0,122 ^b	0,711 ^b
Korrelation	0,651*	0,894	0,695
R ²	0,423*	0,799	0,483
ICC	0,780	0,933	0,824

^a nach Anwendung des Shapiro-Wilk-Tests keine Normalverteilung, daher Angabe Median mit Interquartilsbereich

Signifikanzniveau ist 0,01, wenn nicht anders angegeben

^b Signifikanzniveau 0,05

alle p < 0,001 wenn nicht anders angegeben, ** p < 0,01

**Abbildung 15: Streudiagramme der Wiederholungsmessungen für die manuelle Messmethode**

links: Standardsequenz, Mitte: Forschungssequenz PF6 und rechts: PF5

Mittels der Bland-Altman-Diagramme konnte eine systematische Verzerrung sowie ein systematischer Fehler ausgeschlossen werden. (Abbildung 16).

Die mittleren Unterschiede sowie der Schwankungsbereich [untere/obere "Limits of Agreement"] betragen für die Standardsequenz sowie Forschungssequenz PF6 und PF5 -0,5 % [3,8; -4,9], -0,6 % [2,8;-3,9], und -0,1 % [5,6; -5,9].

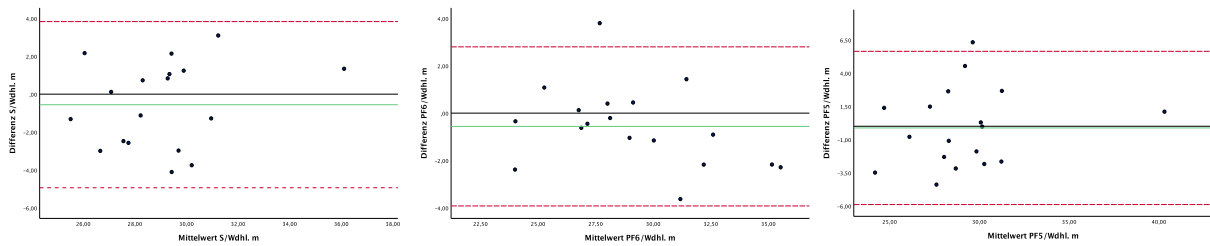


Abbildung 16: Bland-Altman-Diagramme der Wiederholungsmessungen für die manuelle Messmethode

links: Standardsequenz, Mitte : Forschungssequenz PF6 und rechts: PF5

4.5 Synthetisches ECV

Zur Quantifizierung des synthetischen ECV wurde mittels einer linearen Regressionsanalyse sequenzspezifisch ein synthetischer Hämatokrit generiert. Unter Berücksichtigung der T1-Werte und des Hämatokrits der ersten 34 Probandinnen und Probanden ließen sich folgende sequenzspezifischen Regressionsgleichungen bestimmen:

Standardsequenz: $f(x) = 61841,786 \cdot x + 8,244$

Forschungssequenz PF6: $f(x) = 29453,457 \cdot x + 24,859$

Forschungssequenz PF5: $f(x) = 36093,528 \cdot x + 21,210$

Durch Einsetzen der reziproken T1-Relaxationszeit ($1/T1$) der zweiten Probandenhälfte (insgesamt 33 Probandinnen und Probanden) ließ sich der sogenannte synthetische Hämatokrit berechnen.

Anhand der im Abschnitt 3.4.5 genannten Formel zur Berechnung des ECV konnte in Abhängigkeit des synthetischen Hämatokrits sequenzspezifisch das sogenannte synthetische ECV ermittelt werden.

Tabelle 8 gibt zunächst einen Überblick über den mittleren laborchemischen und synthetischen Hämatokrit der verschiedenen Sequenzen sowie die statistischen Ergebnisse ihres Vergleiches.

	Standardsequenz S	Forschungssequenz PF6	Forschungssequenz PF5
Hämatokrit laborchemisch (%)	41,2 ± 4,2	41,2 ± 4,2	41,2 ± 4,2
Hämatokrit synthetisch (%)	40,7 ± 2,7	41,2 ± 1,4	40,2 ± 1,6
p-Wert	0,309 ^b	0,884 ^b	0,096 ^b
Korrelation R	0,608	0,702	0,608
R ²	0,370	0,493	0,370
ICC	0,713	0,606*	0,555*

Signifikanzniveau ist 0,01, wenn nicht anders angegeben
^b Signifikanzniveau 0,05
 alle p < 0,001 wenn nicht anders angegeben, ** p < 0,01

Der mittlere laborchemische Hämatokrit lag bei $41,2 \pm 4,2$ % und hatte eine Spannweite von 33,8 bis 49,9 %. Der mittlere synthetische Hämatokrit der drei Sequenzen reichte von $40,2 \pm 1,6$ bis $41,2 \pm 1,4$ %. Während sich zwischen dem laborchemisch und synthetisch bestimmten Hämatokrit eine moderate bis hohe Korrelation nachweisen ließ [0,608 - 0,702; $p < 0,001$], zeigte sich ein noch stärkerer Zusammenhang zwischen dem synthetischen und manuellen ECV [0,811 - 0,926; $p < 0,001$] (Abbildung 17). Dieser stellte sich im Test statistisch signifikant dar.

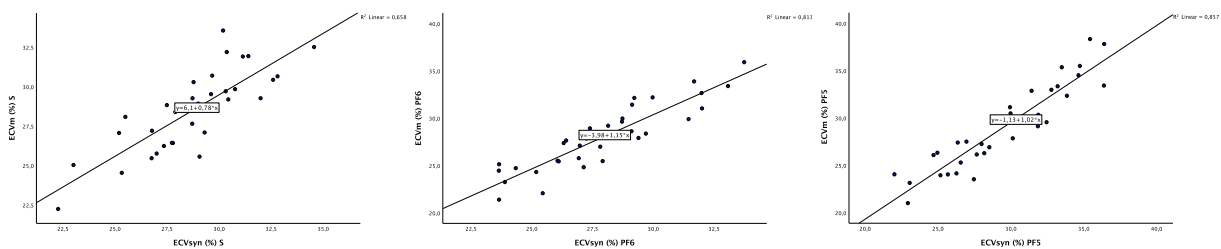


Abbildung 17: Streudiagramme Vergleich synthetisch und manuell berechnetes ECV (%)

links: Standardsequenz, Mitte: Forschungssequenzen PF6 und rechts: PF5

Der Intraklassen-Korrelations-Koeffizient machte zwischen dem laborchemischen und synthetischen Hämatokrit nur ein moderates Übereinstimmungsmaß sichtbar [ICC 0,555 - 0,715; alle $p < 0,01$], während sich zwischen dem manuell und synthetisch berechneten ECV eine gute bis exzellente Übereinstimmung zeigte [ICC 0,895 - 0,957; alle $p < 0,001$], die ebenfalls eine statistische Signifikanz aufwies.

Die Übereinstimmung zwischen dem manuellen und synthetischen ECV zeigte sich für die Forschungssequenzen stärker als für die Standardsequenz [ICC 0,934 und 0,957 gegenüber 0,895; alle $p < 0,01$]. Tabelle 9 gibt die Werte des manuell sowie synthetisch kalkulierten ECV inklusive der wichtigsten statistischen Größen wider. Abbildung 18 stellt die manuell sowie synthetisch berechneten ECV-Werte in Form von Boxplots dar.

Tabelle 9: Vergleich zwischen synthetisch und manuell berechneten ECV (%)	Standardsequenz	Forschungssequenz	Forschungssequenz
	S	PF6	PF5
ECV manuell (%)	28,5 ± 2,6	28,0 ± 3,5	29,0 ± 4,5
ECV synthetisch(%)	28,7 ± 2,7	27,9 ± 2,8	29,5 ± 4,1
p-Wert	0,321 ^b	0,782 ^b	0,110 ^b
Korrelation R	0,811	0,902	0,926
R ²	0,658	0,813	0,857
ICC	0,895	0,934	0,957

Signifikanzniveau ist 0,01, wenn nicht anders angegeben
^b Signifikanzniveau 0,05
 alle $p < 0,001$ wenn nicht anders angegeben, ** $p < 0,01$

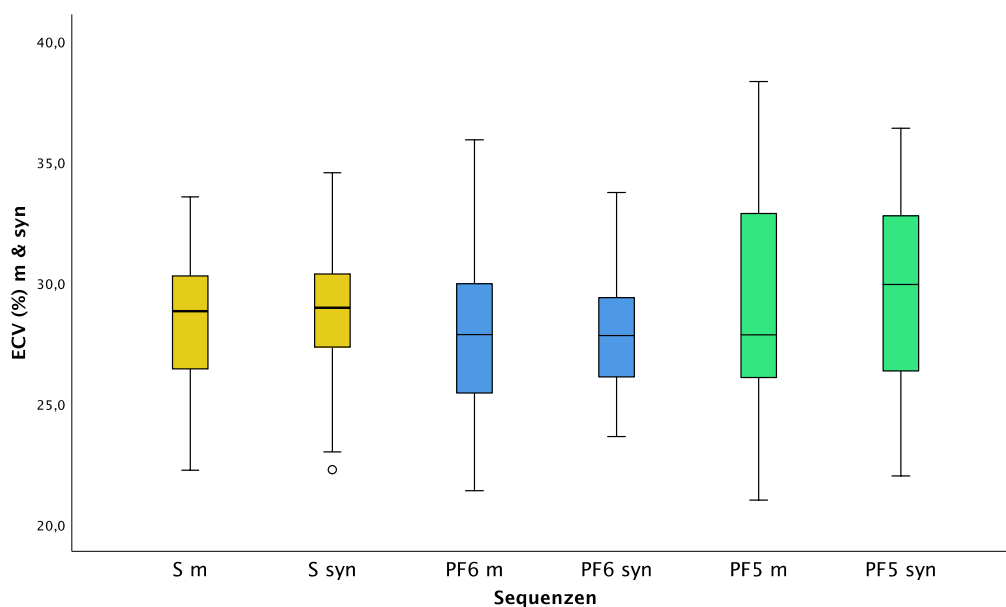


Abbildung 18: Boxplots Vergleich synthetisch und manuell berechnetes ECV (%)

nebeneinander links: manuell und rechts: synthetisches ECV (%) für die Standardsequenz (gelb) und die Forschungssequenzen PF6 (blau) und PF5 (grün)

Mittels der Bland-Altman-Diagramme konnte eine systematische Verzerrung sowie ein systematischer Fehler ausgeschlossen werden (Abbildung 19). Die mittleren Unterschiede sowie der Schwankungsbereich [untere/obere "Limits of Agreement"] betragen für die Standardsequenz sowie Forschungssequenz PF6 und PF5 -0,2% [2,9; -3,4], -0,1 % [3,2 ; -3,0], und - 0,5 % [2,9; -3,8].

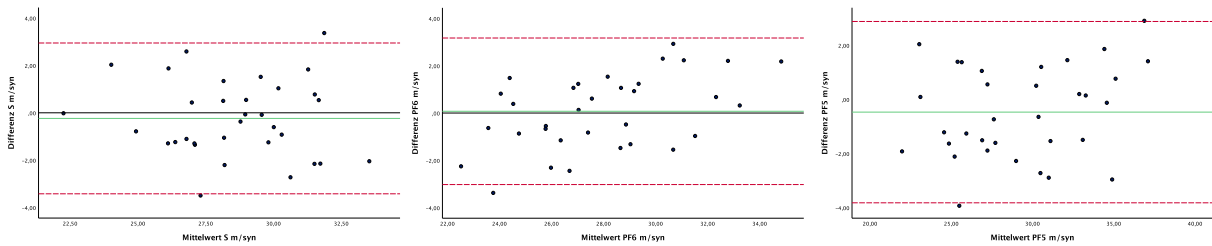


Abbildung 19: Bland-Altman-Diagramme Vergleich synthetisch und manuell berechnetes ECV (%)

links: Standardsequenz , Mitte: Forschungssequenzen PF6, rechts: PF5

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde das ECV bei 61 Probandinnen und Probanden mittels T1-Mapping bestimmt. Unter Anwendung drei verschiedener Sequenzen wurden zunächst ECV-Normwerte erfasst. Bei der geschlechtsspezifischen Betrachtung der Ergebnisse fielen für das weibliche Geschlecht deutlich höhere ECV-Werte auf, die sich im Vergleich zu den ECV-Werten bei Männern statistisch signifikant unterschieden. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Verwendung verschiedener T1-Mapping-Sequenzen einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Berechnung des ECV hat. Die ECV-Normwerte der verschiedenen Sequenzen differierten geringfügig ohne Nachweis einer statistischen Relevanz, die Korrelation zwischen den Sequenzen fiel jedoch nicht gleichwertig gut aus. So zeigte sich beispielsweise zwischen den beiden Forschungssequenzen PF6 und PF5 die höchste Übereinstimmung, während sie zwischen der Standardsequenz und der Forschungssequenz PF5 am geringsten ausfiel. Die vorliegende Studie verglich im Weiteren die verschiedenen Möglichkeiten zur Berechnung des ECV. Die Studienergebnisse zeigten keine relevanten intraindividuellen Unterschiede zwischen den ECV-Werten beider Messmethoden, wobei sich jedoch auch hier für die verwendeten Forschungssequenzen eine geringfügig bessere Übereinstimmung zeigte. Zur Untersuchung der Einflussnahme der Dauer der Kontrastmittel-Einwirkung auf die Erfassung des ECV wurden die Ergebnisse der Wiederholungsmessungen miteinander verglichen. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Wiederholungsmessungen, allerdings kamen Unterschiede bei der Übereinstimmung zwischen den verwendeten Sequenzen zur Darstellung. Erneut zeigte sich die Standardsequenz den Forschungssequenzen unterlegen. Zuletzt wurde im Rahmen der vorliegenden Studie die auf einem synthetischen Hämatokrit basierten ECV-Werte mit den laborchemisch bestimmten Hämatokrit-Werten und dem korrespondierenden ECV verglichen. Hierzu wurde zunächst mittels linearer Regressionsanalyse ein synthetischer Hämatokrit generiert, aus dem anschließend ein synthetisches ECV berechnet wurde. Das synthetische ECV wurde anschließend wiederum mit dem konventionell berechneten ECV verglichen. Während die Übereinstimmung für den Hämatokrit nur moderat ausfiel, präsentierte sich für das ECV eine starke bis exzellente Übereinstimmung. Auch hier fiel eine geringfügige Unterlegenheit der Standardsequenz gegenüber den Forschungssequenzen auf.

Im Folgenden werden nun die erhobenen Ergebnisse systematisch mit dem aktuellen Erkenntnisstand verglichen.

5.1 ECV- Normwerte

Zur Veranschaulichung und besseren Übersicht sind die Ergebnisse einiger bereits publizierter Studien, auf die im Weiteren Bezug genommen wird, in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 10: Übersicht zuvor publizierter Studien zur Berechnung des ECV							
Studie	Flipwinkel	Gd [mmol/kg]	ROI	N	Alter	ECV %	ECV F/M [%]
1.5 T MOLLI 3(3)3(3)5							
<i>Dabir et al.</i>	50	0.1 – 0.2	global	110			25 ± 3/ 23 ± 4
<i>aus dem Siepen et al.</i>	35	0.2	global	56	52 ± 9	23 ± 3	
<i>Rauhalammi et al.</i>	35	0.15	global	84	45 ± 18	25 ± 2	
			septal			25 ± 3	
			lateral			26 ± 3	
<i>Luetkens et al.</i>	35	0.2	global	50	39 ± 17	28 ± 6	
<i>Liu et al.</i>	35	0.15		1231		27 ± 3	
1.5 T MOLLI 5(3)3 nativ, MOLLI 4(1)3(1)2 post-KM							
<i>Rosmini et al.</i>	35	0.1	global	94	50 ± 14 1024	27 ± 3	29 ± 3/ 26 ± 2
3 T MOLLI 3(3)3(3)5							
<i>Dabir et al.</i>	50	0,1 – 0,2	septal	105			25 ± 5/ 24 ± 5
<i>Roy et al.</i>	35	0,2	global	75	56±19	27 ± 3	28 ± 3/ 25 ± 2
			septal			28 ± 4	29 ± 3/ 27 ± 4
3 T MOLLI 5(3)3 native, MOLLI 4(1)3(1)2 post-KM							
<i>Dong et al.</i>	35	0,15	global	69	46 ± 16	27 ± 3	28 ± 3/ 26 ± 3

(27,55)

Wie bereits in der Literatur beschrieben, fallen die ECV-Werte bei Anwendung eines MR-Tomografen mit geringerer Feldstärke niedriger aus (56). Bei Betrachtung der oben aufgeführten Ergebnisse sind die Differenzen der ECV-Messwerte unter Verwendung unterschiedlicher Feldstärken jedoch nicht sicher zu erkennen.

Vergleicht man die Ergebnisse dieser Studie mit bereits publizierten Studienergebnissen, die ebenfalls bei 3T durchgeführt wurden, fallen die ECV-Messwerte dieser Studie höher aus. Eine mögliche Ursache für diese Differenz könnte die Wahl des Messbereiches bei der ECV-Berechnung sein. In der vorliegenden Studie wurde das ECV anhand einer septalen ROI berechnet, andere Studien hingegen bezogen den gesamten myokardialen Bereich zur Erhebung des ECV ein. *Roy et al.* untersuchten an einem ähnlich großen Kollektiv ($n = 75$) das ECV sowohl für das gesamte Myokard als auch gesondert für den septalen Bereich. Es präsentierten sich höhere mittlere ECV-Werte für den septalen Bereich im Vergleich zum Gesamtmyokard. Die mittleren ECV-Werte des septalen Bereiches stimmen mit den Ergebnissen dieser Studie nahezu überein (28 ± 4 % gegenüber 27,8 - 28,8 %). Durch die Verwendung einer septalen ROI lassen sich Messfehler möglicherweise verringern, da dieser Myokardbereich weniger anfällig für Messfehler ist. In früheren Studien wiesen die T1-Werte des septalen Bereiches eine sehr gute Reproduzierbarkeit auf und stellten sich somit zur Differenzierung zwischen gesundem und krankem Myokard als besser geeignet dar als der globale T1-Wert des Gesamtmyokards. Ursächlich für die verringerte diagnostische Aussagekraft des globalen T1-Wertes und folglich auch des berechneten ECV wurde das Rauschen in den lateralen Segmenten angesehen, da dort eine verminderte Signalintensität zu verzeichnen ist. Tatsächlich ergaben sich beim Vergleich der T1-Werte des septalen Bereiches mit denen der lateralen Wand um bis zu 100 ms höhere T1-Werte für den septalen Myokardanteil.

Beim Vergleich der Studienergebnisse fällt weiterhin auf, dass unterschiedliche Kontrastmittel-Dosierungen verwendet wurden, was ebenfalls eine mögliche Einflussgröße der ECV-Kalkulation darstellt. An dieser Stelle wird auf Abschnitt 5.5 verwiesen, in dem gesondert auf den Einfluss der Kontrastmittel-Einwirkungsdauer bei der Bestimmung des ECV eingegangen wird. (27,57–60).

Weiter zu überprüfen wäre, inwiefern die Verwendung unterschiedlich großer ROIs im Bereich des linksventrikulären Blutpools oder auch des Myokards einen Einfluss auf

die Bestimmung des ECV haben. Um den Einschluss von Muskelanteilen, Fettanteilen, angrenzendem Gewebe oder anderen Störgrößen zu vermeiden, wurde in dieser Studie eine kleine Fläche zur Erhebung der T1-Blut-Werte gewählt und zentral im Ventrikel lokalisiert. Auch für das septale Myokard wurde eine Markierungsfläche ausgewählt, die sowohl epi- als auch endokardial ein Offset von 25% berücksichtigte. Es wäre interessant, die Einflussnahme der ROI-Lokalisierung und Größe unter Berücksichtigung dieser Faktoren gesondert zu betrachten.

5.2 Geschlechtsabhängige Unterschiede

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten für alle T1-Mapping-Sequenzen geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich des ECV. Frauen wiesen im Vergleich zu Männern höhere mittlere ECV-Werte auf, die statistisch signifikant waren.

Frühere Studien präsentierten übereinstimmende Ergebnisse bezüglich einer geschlechtsabhängigen Variabilität. So wurden in verschiedenen Studien ebenfalls höhere ECV-Werte beim weiblichen Geschlecht aufgedeckt. Tabelle 11 listet die Ergebnisse einiger Studien auf, um eine bessere Übersicht zu schaffen (59,61–65).

Tabelle 11: Studien	Übersicht geschlechtsspezifischer		ECV-Werte verschiedener			
	Feldstärke und Sequenz	N	Alter (Jahren)	ECV(%) allgemein	ECV (%) Frauen	ECV (%) Männer
Sado et al. 2012	1,5 T	81	24 - 81	25,36 ±	27,3 ±	23,3 ±
	MOLLI	Gesunde	(43)	3,5	2,9	2,9
Liu et al. 2013	1,5 T	1231	54 - 93		28,1 ±	25,8 ±
	MOLLI	Gesunde	(67)		2,8	2,9
Roy et al. 2017	3,0 T	75	20 - 90		28.8 ±	26.6 ±
	MOLLI	Gesunde	56		3.1	4.4
Dabir et al. 2014	MOLLI	92	17 - 83	25 ± 4	25 ± 3	23 ± 4
	1,5 T	Gesunde	(41)			
	3,0 T			26 ± 4	25 ± 5	24 ± 5

87

Gesunde

Rosmini et al. 2018	1,5 T	94	20 - 76	ShMOLLI	ShMOLLI	ShMOLLI
	shMOLLI,	Gesunde	(50 ±14)	28,4 ± 3	29,8 ±	27,1 ±
	MOLLI,				2,7	2,7
	SASHA					
				MOLLI	MOLLI	MOLLI
				27,3 ± 2,7	28,7 ±	26,1 ±
				2,6	2,3	
			SASHA	SASHA	SASHA	
			24,1 ± 2,9	26,0 ±	22,6 ±	
				2,4	2,3	

(59,61–65)

Die geschlechtsspezifischen Unterschiede sind für verschiedene MRT-Feldstärken (1,5 T und 3,0 T) sowie verschiedene T1-Mapping-Sequenzen konsistent (61,65). Die Studien weichen bezüglich der Größe und Art der Studienpopulation nur geringfügig voneinander ab. Ein Großteil der Studien weist eine ähnlich große Studienpopulation von 75 bis 100 Probandinnen und Probanden auf und es handelt sich ebenfalls um ein gesundes Studienkollektiv. Lediglich die Studie von *Liu et al.* sticht durch eine wesentlich größere Studienpopulation hervor. Sie untersuchten in einer multi-ethnischen, bevölkerungsbasierten Studie (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)) bei 1231 Gesunden die myokardiale Gewebezusammensetzung mit Hilfe von T1-Mapping und analysierten die Altersabhängigkeit. In der Studie wiesen die Frauen in allen Alterskategorien höhere ECV-Werte auf als die Männer. Das ECV zeigte auch nach multivariabler Anpassung bei den Frauen einen signifikanten Zusammenhang mit dem Alter. *Liu et al.* stellten zudem dar, dass sich die geschlechtsspezifischen Unterschiede für das ECV mit dem Alter verringerten. Im Vergleich zu der Studie von *Liu et al.* war die Studienpopulation der vorliegenden Studie wesentlich jünger [67 ± 9 vs. 26 (24-30) Jahre]. In Anbetracht der Beobachtung von *Liu et al.* könnte das Probandenalter eine entscheidende Einflussgröße auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede darstellen. Die Wahl einer größeren Stichprobe, die sich aus unterschiedlichen Altersgruppen zusammensetzt, könnte erforderlich sein, um altersabhängige Unterschiede zwischen den Geschlechtern aufzuzeigen (63).

Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass das Geschlecht bei der Berechnung des ECV berücksichtigt werden sollte. Zu beachten ist, dass aufgrund der Untersuchung eines rein gesunden Kollektivs sowie lediglich einer Altersgruppe bestimmte Merkmale somit möglicherweise im Auswahlprozess betont wurden. Die Untersuchung anhand eines anderen Studienmodells, in dem mehrere Altersgruppen und Risikofaktoren berücksichtigt werden, könnte weiteren Aufschluss darüber geben, inwiefern das Geschlecht bei der Bestimmung des ECV berücksichtigt werden sollte und konsekutiv die Etablierung geschlechtsspezifischer Normwerte sinnvoll wäre.

Die Ergebnisse werfen weiter die Frage auf, inwiefern das ECV durch hormonelle Unterschiede beeinflusst wird. Auch die geschlechtsspezifische Differenz des Hämatokrits, der in die Berechnung des ECV einfließt, könnte eine Einflussgröße sein und den geschlechtsspezifischen Unterschied erklären. Diese Annahmen rechtfertigen weitere Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet (63,65).

5.3 Vergleich der T1-Mapping Sequenzen

Wie bereits im Abschnitt 5.1 diskutiert wurde, fallen bei Betrachtung der Ergebnisse dieser Studie im Vergleich zu bereits veröffentlichten Studien im Schnitt höhere ECV-Werte auf. Auf mögliche Ursachen wurde bereits in den vorangegangenen Abschnitten eingegangen. Im folgenden Abschnitt werden die Unterschiede zwischen den verwendeten T1-Mapping-Sequenzen erfasst und betrachtet, inwiefern der Einsatz unterschiedlicher Sequenzen einen Einfluss auf die Erhebung des ECV hat.

Im Abschnitt 4.2.2 wurden bereits die Unterschiede zwischen den drei verwendeten T1-Mapping-Sequenzen dargestellt. Das berechnete ECV differierte je nach verwendeter Sequenz zwar nur geringfügig ohne Nachweis einer statistischen Signifikanz, jedoch fiel die Korrelation zwischen den Sequenzen nicht gleichwertig gut aus. So zeigte sich zwischen den Forschungssequenzen PF6 und PF5 die stärkste Korrelation, während die Korrelation zwischen der Standardsequenz und der Forschungssequenz PF5 am geringsten ausfiel. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die Verwendung unterschiedlicher T1-Mapping-Sequenzen einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Bestimmung des ECV hat.

Die Tabelle 12 listet exemplarisch einige ECV-Werte aus vergleichbaren Studien auf, bei denen gleiche T1-Mapping-Sequenzen und ähnliche technische Einstellungen zum Einsatz kamen.

Tabelle 12: Übersicht zuvor publizierter ECV-Werte unter Verwendung verschiedener T1-Mapping-Sequenzen

Studie	Flipwinkel	Gd [mmol/kg]	ROI	N	Alter	ECV %	ECV[%] F/M
3 T MOLLI 5(3)3 nativ, MOLLI 4(1)3(1)2 post-KM							
<i>Dong et al.</i>	35	0,15	global	69	46 ± 16	27 ± 3	28 ± 3/ 26 ± 3
<i>MaiCo Standardsequenz</i>	35	0,1	septal	61	26 (24- 30)	28,5 ± 3,0	30 ± 2 / 27 ± 2
3 T MOLLI 3(3)3(3)5							
<i>Dabir et al.</i>	50	0,1 – 0,2	septal	105			25 ± 5/ 24 ± 5
<i>Roy et al.</i>	35	0,2	global	75	56±19	27 ± 3	28 ± 3/ 25 ± 2
			septal			28 ± 4	29 ± 3/ 27 ± 4
<i>Puntmann et al. 84</i>	50	0,2	septal	30	43 ± 9	27 ± 10	
<i>Puntmann et al.</i>	50	0,2	septal	47	56 ± 19	27 ± 9	
<i>Puntmann et al.</i>	50	0,2	septal	21	38 ± 6	26 ± 5	
<i>Forschungssequenz PF6</i>	50	0,1	septal	61	26 (24- 30)	28,1 ± 3,5	30 ± 3/ 26 ± 2
<i>Forschungssequenz PF5</i>	50	0,1	septal	61	26 (24- 30)	28,8 ± 4,0	31 ± 4 / 27 ± 3

(27,55,66–68)

Zunächst wird die kommerziell erhältliche Standardsequenz der Firma Siemens betrachtet. In einer Studie von *Dong et al.*, bei der ein ähnlich großes Patientenkollektiv (n = 69) vorlag, kam ebenfalls eine MOLLI-Sequenz mit 5(3)3 nativ und 4(1)3(1)2 post-

KM zum Einsatz. Die Rohbilder wurden auch in dieser Studie an einem 3T MR-Gerät generiert. Die ermittelten ECV-Werte von *Dong et al.* stimmen zwar nicht vollständig mit den Werten dieser Studie überein, befinden sich jedoch in einem ähnlichen Bereich ($27,0 \pm 3$ vs. $28,5 \pm 3$). Im Vergleich imponiert ein stärkerer geschlechtsspezifischer Unterschied. Die Probanden und Probandinnen dieser Studie weisen deutlich höhere ECV-Werte auf und bei Betrachtung des Studiendesigns fällt ein deutlich jüngeres Studienkollektiv auf. Wie bereits im Abschnitt 5.2 diskutiert, ist eine Abnahme des geschlechtsspezifischen Unterschiedes mit zunehmenden Alter vorbeschrieben und wäre eine Erklärung für den starken geschlechtsspezifischen Unterschied (63,65).

Vergleicht man die Ergebnisse der Forschungssequenzen mit den Studienergebnissen der Forschungsgruppe *Puntmann et al.*, die für ihre Studien die gleichen Sequenzen und technischen Einstellungen verwendeten, stellen sich die ECV-Werte der vorliegenden Studie im Vergleich ebenfalls höher dar. Betrachtet man allerdings gesondert die Studienergebnisse verschiedener Forschungsprojekte der Gruppe *Puntmann et al.* fallen auch hier Differenzen zwischen den erhobenen ECV-Werten auf trotz Verwendung der gleichen T1-Mappings-Sequenz und gleicher Studien-Rahmenbedingungen (27,55,66–68).

Es wird deutlich, dass sich trotz Schaffung ähnlicher Untersuchungsbedingungen gewisse Störfaktoren nicht gänzlich ausschalten lassen und patientenbezogene Faktoren, wie beispielsweise Herzfrequenz und Atembewegungen, die Messung ebenfalls beeinflussen können.

Gut kontrollierte und optimierte Studienprotokolle stellen den Schlüssel zur Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse dar. Letztendlich beeinflusst das Sequenzdesign im Allgemeinen die Genauigkeit des ECV, was bei der Auswertung der Studienergebnisse berücksichtigt werden sollte. Hierbei können Daten, die mithilfe verschiedener Sequenzen oder Plattformen verschiedener Hersteller erfasst wurden, nicht ohne Weiteres miteinander verglichen werden (26).

5.4 Vergleich der Messmethoden

Kellman et al. entwickelten und evaluierten 2012 eine automatisierte Methode zur Erstellung einer ECV-Map und hiermit automatisierten Berechnung des ECV (40).

Rosmini et al. untersuchten drei Jahre später die Leistung der automatisierten ECV-Berechnung im Vergleich zur herkömmlichen manuellen Methode anhand eines gesunden Kollektivs. Sie führten bei 45 gesunden Probandinnen und Probanden eine CMR-Untersuchung an einem 1,5 T Scanner unter Verwendung einer MOLLI-Sequenz durch. Die Aufnahmen wurden sowohl im Längsachsenschnitt als auch im medialen Kurzachsenschnitt vor und 15 Minuten nach Kontrastmittelinjektion angefertigt. Die Studienergebnisse zeigten eine gute Übereinstimmung zwischen dem ECV der automatisierten und manuellen Methode. Für den Kurzachsenschnitt ergab sich ein etwas höheres ECV mit mehr Variabilität als für den Längsachsenschnitt, wobei sich für den medialen Kurzachsenschnitt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den mittleren ECV-Werten beider Messmethoden darstellte [$27,1 \pm 2,8\%$ gegenüber $27,0 \pm 3,5\%$, $p=0,546$]. Die ECV-Werte der automatisierten und manuellen Technik wiesen untereinander eine sehr gute Korrelation auf [$r = 0,89$, $p<0,001$] und in der Bland-Altman-Analyse ergaben sich keine Hinweis für eine Verzerrung oder Variabilität [Bias – 0,15, 95% CI $\pm 3,2\%$].

Die Ergebnisse der Studien decken sich größtenteils mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Zwar ergab sich bei allen verwendeten T1-Mapping-Sequenzen sowohl für die automatisierte als auch die manuelle Messmethode ein höherer mittlerer ECV-Wert [$27,8 \pm 3,5\%$ - $28,1 \pm 3,5\%$ gegenüber $28,1 \pm 3,0\%$ bis $28,8 \pm 4,0\%$], jedoch stellte sich auch in dieser Studie für zwei von drei Sequenzen kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen beider Messmethoden dar. In der vorliegenden Studie präsentierte sich für alle T1-Mapping-Sequenzen ebenfalls eine starke bis sehr starke Korrelation zwischen den Messergebnissen beider Methoden und die Bland-Altman-Analyse ergab keine Hinweise für eine Verzerrung oder Variabilität.

Beide Arbeiten untersuchten die Anwendbarkeit und Genauigkeit der automatisierten im Vergleich zur manuellen Messmethode an einem gesunden Kollektiv, wobei das Kollektiv dieser Studie eine größere Fallzahl (61 gegenüber 45 Testpersonen) aufweist (69).

Kellman et al. zeigten in ihrer Studie, dass die vollautomatisierte Bewegungskorrektur und Co-Registrierung der nativen und post-KM Bilder die Bildqualität der ECV-Maps signifikant verbesserte. Konstruktionsbedingt kann die Koregistrierung nur Bewegungen in der Ebene korrigieren, wogegen Bewegungen durch die Ebene hindurch nicht kompensiert werden können, auch wenn der Eindruck einer teilweisen

Kompensation entsteht. Aufgrund von signifikanten Änderungen der Herzfrequenz ist es möglich, dass die nativen und post-KM Bilder in unterschiedlichen Phasen des Herzzyklus liegen, was zu einer fehlerhaften Koregistrierung führt. *Kellman et al.* betonten in ihrer Arbeit, dass durch eine sorgfältige Inspektion der Bilder zum Aufnahmezeitpunkt oder alternativ durch Qualitätskontrollen der nativen und post-KM Maps auf Übereinstimmung von Position und Herzphase, diese Fehlerquellen minimiert werden können (40). Hierbei könnte es sich um eine potentielle Fehlerquelle der vorliegenden Arbeit handeln. Die Aufnahmen einiger Probandinnen und Probanden wiesen eine fehlerhafte Motion-Correction auf, die teilweise durch Anpassung der epi- und endokardialen Konturen aller Serien-Bilder korrigiert wurden bzw. in manchen Fällen zum Ausschluss der Bilder führten. Jedoch ist fraglich, inwiefern die Anpassung der Konturen ausreichend waren und ob der Ausschluss dieser Aufnahmen bzw. das Löschen einzelner Bilder einer Serie zu besseren ECV-Werten geführt hätte. Es wäre interessant zu untersuchen, ob eine Untersucherabhängigkeit bei der Beurteilung der Bildqualität der einzelnen ECV-Maps und der Erhebung des automatisiert sowie manuell berechneten ECV vorliegt. Darüber hinaus könnte die Anwendung sogenannter Restfehlerkarten, die anzeigen, inwiefern die Motion-Correction von hoher Qualität ist, zu präziseren ECV-Werten beitragen.

Partialvolumeneffekte, die an Gewebegrenzen beobachtet werden, z.B. bei Pixeln zwischen Blut und myokardialem Gewebe, beeinflussen die Messung des ECV und tragen zu einer größeren Variabilität bei. Die Differenzierung, ob entsprechende Pixel durch Partialvolumeneffekte verfälscht sind oder ob pathophysiologische Prozesse (wie z.B. subendokardiale oder subepikardiale Fibrose) ursächlich sind, stellt eine Herausforderung dar. Ein Ansatz zur Verringerung dieses Messfehlers besteht darin, die Messung auf den septalen Myokardbereich zu beschränken (40). In dieser Arbeit wurde ausschließlich das ECV des septalen Bereichs verglichen und ein ausreichendes Offset von 25% sowohl zum endo- also auch epikardialen Grenzbereich gesetzt, um diese Fehlerquelle zu minimieren.

Die Literaturrecherche zeigte, dass sich bisher nur wenige Arbeitsgruppen mit dem Vergleich der automatisierten und manuellen Messmethode beschäftigt haben. Die Unterschiede des mittleren ECV beider Studien verdeutlichen, dass weitere Forschungen zur Standardisierung der automatisierten Methode notwendig erscheinen. Inwiefern die Wahl des Scanners und der verwendeten Sequenzen einen Einfluss auf das automatisiert erhobenen ECV nehmen und ob die Datenerhebung

untersucherabhängig ist, sollte in weiteren Studien überprüft werden. Eine Schulung der Untersucher sowie das Einhalten eines strikten Untersuchungsprotokolls zum Zeitpunkt der Bildakquirierung scheinen für die Anwendung und Genauigkeit der automatisierten ECV-Kalkulation unabdingbar zu sein. Außerdem empfiehlt es sich die diagnostische Genauigkeit der automatisierten Methode an herzerkrankten Kollektiven zu validieren, um mögliche Fehlkategorisierungen von Patientinnen und Patienten ausschließen zu können.

5.5 Einfluss der Dauer der Kontrastmittel-Einwirkung

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich für die Wiederholungsmessungen ein höheres ECV für alle drei Sequenzen, jedoch ohne Nachweis einer statistischen Signifikanz. Mittels Pearson-Korrelation und Intraklassenkorrelation wurde eine starke bis sehr starke Übereinstimmung zwischen den gemessenen ECV-Werten beider Messmethoden festgestellt, wobei diese für die Standardsequenz wiederholt am geringsten ausfiel.

Ugander et al. untersuchten in einer Studie anhand eines gesunden Kollektivs von insgesamt 11 Probandinnen und Probanden, inwiefern eine Beziehung zwischen der ECV-Messung und der Zeit nach der Kontrastmittelinjektion besteht. Die Ergebnisse ihrer Studie zeigten, dass die absoluten T1-Zeiten im Myokard und im Blut mit der Zeit nach Kontrastmittelinjektion anstiegen, während das ECV jedoch über den Zeitraum konstant blieb (70).

In einer anderen Studie wiederum wurden von *Kawel et al.* die intraindividuellen Unterschiede der T1-Relaxationszeit und des ECV für zwei verschiedene Kontrastmittel untersucht. Die T1-Relaxationszeit und das ECV wurden an einem gesunden Kollektiv, bestehend aus 24 Teilnehmenden, unter Verwendung eines 3 T CMR generiert. Hierzu wurden für beide Kontrastmittel in zwei separaten Sitzungen Aufnahmen im medialen Kurzachsenschnitt (vor Kontrastmittelgabe und alle 5 Minuten zwischen Minute 5 - 45 nach KM-Bolusinjektion) angefertigt. Für beide Kontrastmittel war ein kleiner, aber nahezu linearer Anstieg (11%) des ECV über die Zeit zu beobachten (60).

Auch *Schelbert et al.* berichteten über einen Anstieg des ECV in einem beobachteten Zeitraum von 30 Minuten. In ihrer Studie betrug der errechnete Anstieg des ECV

jedoch nur 0,6 %, was sich möglicherweise durch die Wahl eines kleineren Kollektivs (n=10) und den Einschluss auch komorbider Teilnehmender mit potenziell eingeschränkter Nierenfunktion erklären lässt. Darüber hinaus unterschieden sich beide Studien hinsichtlich der Länge des Beobachtungszeitraums. Bei *Kawel et al.* lag dieser bei 45 Minuten, während er bei *Schelbert et al.* hingegen nur bei 30 Minuten lag (60,71).

Kawel et al. führten in ihrer Studie unter Verwendung zweier unterschiedlicher Gadolinium-basierten-Kontrastmittel einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den ECV-Werten auf. Beide Kontrastmittel wiesen jedoch eine übereinstimmende Tendenz des ECV über den Beobachtungszeitraum auf: Studienteilnehmende mit hohen (oder niedrigen) ECV-Werte zeigten bei Verwendung beider Kontrastmittel ähnlich hohe (oder niedrige) Werte auf (60,71).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen für alle drei Sequenzen ein höheres ECV, ohne dass sich eine statistische Signifikanz nachweisen ließ. Inwiefern die Diskrepanz zwischen den Messungen maßgeblich auf dem Einfluss des Kontrastmittels beruhen, ist schwer zu beurteilen. Es ist zu berücksichtigen, dass in der vorliegenden Studie die Messwiederholungen zur Protokolloptimierung durchgeführt wurden. Folglich wurde bei der Durchführung der Messungen nicht zwingend auf das Einhalten optimaler Rahmenbedingungen geachtet, wodurch die intraindividuellen Messungen nicht immer zum identischen Zeitpunkt durchgeführt wurden. Um eine Aussage über den Einfluss der Dauer der Kontrastmitteleinwirkung auf die Erhebung des ECV treffen zu können, müsste gewährleistet sein, dass die Messungen stets zum gleichen Zeitpunkt durchgeführt werden. Hinsichtlich der Untersuchungsgruppe wiesen die Studien ein ähnliches Studienkollektiv auf. Der Einfluss der Kontrastmitteleinwirkung wurde ebenfalls an einem herzgesunden Kollektiv ermittelt und die Kohortengröße fiel ähnlich groß aus.

Anhand der Ergebnisse dieser Studie lässt sich zwar kein statistisch signifikanter Einfluss des Kontrastmittels über die Zeit nachweisen, jedoch fällt eine Differenz in den ECV-Werten beider Messungen auf. Bei Betrachtung anderer Studien erscheint es wahrscheinlich, dass die Dauer der Kontrastmittelwirkung eine Einflussgröße des ECV ist (60,70,71). Zur genaueren Beurteilung müsste dies anhand weiterer Studien analysiert werden, die unter strikter Einhaltung des Studienprotokolls, insbesondere in Bezug auf den Zeitpunkt der Kontrastmittelinjektion und Bildakquirierung, durchgeführt

werden. Sinnvoll erscheint zudem die Wahl eines größeren Studienkollektivs, da der Einfluss der Kontrastmitteldauer bis dato nur an sehr kleinen Studienkollektiven ermittelt wurde.

5.6 Synthetisches ECV

Anhand einer Ableitungskohorte von 34 Probandinnen und Probanden wurde eine lineare Regressionsgleichung für alle drei Sequenzen aufgestellt, die zur Berechnung eines synthetischen Hämatokrits verwendet wurde. Die Ergebnisse dieser Studie wiesen trotz einer teils nur mäßigen Korrelation zwischen dem laborchemischen und synthetischen Hämatokrit eine exzellente Korrelation für das ECV auf. Die Forschungssequenzen zeigten sich der Standardsequenz geringfügig überlegen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Studie mit den bereits publizierten Studien verglichen. Zur besseren Veranschaulichung wurden die Ergebnisse der anderen Studien, auf die im folgenden Abschnitt eingegangen wird, in Tabelle 13 zusammengetragen.

Tabelle 13: bereits publizierte Studienergebnisse zum synthetischen Hämatokrit und ECV						
	<i>Treibel et al.</i>	<i>Fent et al.</i>	<i>Rauci et al.</i>	<i>Kammerlander et al.</i>	<i>Yongning Shang</i>	<i>MaiCo Studie</i>
Sequenz	ShMOLLI & MOLLI	MOLLI	MOLLI	MOLLI	MOLLI	MOLLI
	1,5 T	1,5 & 3 T	1,5 T	1,5 T	3,0 T	3,0 T
N	N=427	N=421 (1,5 T) N= 218 (3,0 T)	N= 114	N=513	N= 226	N = 61
Korrelation Hämatokrit	R ² = 0,45, p <0,001	R=0,533 R ² =0,284 p<0,001	R ² =0,16, p<0,001	R= 0,533 R ² = 0,284 p<0,001	R ² =0,19, p<0,001	R=0,608 bis 0,702 R ² 0,370 bis 0,702 p<0,001

Korrelation ECV	R ² = 0,97, p<0,001	R ² = 0,95 P<0,001 (1,5 T)	R ² = 0,83, p<0,001	R =0,959 R ² =0,920 p<0,001	R ² = 0,87, p<0,001	R = 0,811 bis 0,926
		R=0,959 R ² = 0,92 P<0,001 (3,0T)				R ² = 0,658 bis 0,857

(46,72–76)

In der ursprünglichen Arbeit von *Treibel et al.* wurde die neue Methode zur Erfassung des synthetischen Hämatokrits eingeführt. Das Gesamtkollektiv von 427 Probandinnen und Probanden mit einem breiten Spektrum an Gesundheitszuständen wurde gleichermaßen in eine Ableitungs- und eine Validierungskohorte aufgeteilt. Anhand der Ableitungskohorte wurde der synthetische Hämatokrit sowie das synthetische ECV erstellt und anschließend in der Validierungsgruppe geprüft. Es zeigte sich eine gute Korrelation zwischen dem konventionell und dem synthetisch berechneten ECV [R²= 0,97, p<0,001]. Aus den Ergebnissen schlossen *Treibel et al.*, dass das synthetische ECV eine validierte Methode zur nicht-invasiven Quantifizierung des ECV darstellt (72,76,77).

Fent et al. validierten die Methode an einem 1,5 und 3,0 T Phillips MRT-Gerät unter Verwendung einer MOLLI-Sequenz. Die Korrelation zwischen dem konventionellen und synthetischen ECV ähnelte den von *Treibel et al.* veröffentlichten Ergebnissen, die unter Verwendung einer MOLLI und shMOLLI Pulssequenz für ein 1,5 T Siemens MRT-Gerät veröffentlicht wurden. Ihre Ergebnisse unterstrichen die Genauigkeit der Technik und ließen eine Anwendbarkeit unabhängig von CMR-Gerät und Feldstärke vermuten (78).

Vergleicht man die Ergebnisse der beiden Studien mit denen der vorliegenden Arbeit, so fällt auf, dass die Korrelation zwischen dem synthetischen und laborchemischen Hämatokrit in allen Studien eher schlecht bis mäßig ausfällt, während die Korrelation zwischen dem synthetischen und konventionellen ECV dagegen stark bis sehr stark ausfällt. *Raucci et al.* validierten die Genauigkeit und klinische Anwendbarkeit des synthetischen Hämatokrits und ECV an einem pädiatrischen Kollektiv, bestehend aus 114 Kindern und jungen Erwachsenen. Auch hier ergab sich trotz einer schlechten Korrelation zwischen dem synthetisch und laborchemisch gemessenen Hämatokrit [r²=0,16, p < 0,001] eine starke Korrelation zwischen dem konventionell und

synthetisch bestimmten ECV [$r^2=0,83$, $p < 0,001$] (44,72). Auch in den Studien von *Kammerlander et al.* und *Shang et al.* zeigten sich trotz einer nur mäßigen Korrelation für die Hämatokrit-Werte eine gute bis sehr gute Korrelation für die ECV-Werte (46,72–75).

In der Zusammenschau wird deutlich, dass die Ergebnisse dieser Arbeit näherungsweise mit den von *Raucci et al.* und *Shang et al.* veröffentlichten Werten übereinstimmen, während die Studien von *Treibel, Fent* sowie *Kammerlander et al.* eine noch bessere Korrelation hinsichtlich des ECV aufwiesen. Übereinstimmend ergab sich für das berechnete synthetische ECV eine deutlich stärkere Korrelation als für den synthetisch berechneten Hämatokrit. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass einige Faktoren wie Blutfluss, Sauerstoffkonzentration und Temperatur einen Einfluss auf das Relaxationsverhalten des intraventrikulären Blutes nehmen und folglich auch die Ergebnisse der synthetischen Hämatokrit-Berechnung beeinflussen können. Eine Unterrepräsentierung von extremen Hämatokrit-Werten durch eine kleine Spannweite der Hämatokrit-Werte könnte auch zu den Unterschieden zwischen den Studien beitragen (77).

Der zunächst augenscheinliche Widerspruch, dass eine bessere Übereinstimmung für das ECV als für den Hämatokrit besteht, lässt sich gegebenenfalls dadurch erklären, dass zur Berechnung des ECV vier Terme in die Gleichung eingehen, die konstant bleiben. Folglich führen relativ große Änderungen des Hämatokrits nur zu kleinen Änderungen des ECV, da der Effekt durch die anderen unveränderten Variablen nicht so stark ins Gewicht fällt (44,72).

Trotz der guten Korrelationswerte zwischen dem konventionell und synthetisch berechneten ECV führte die Verwendung des synthetischen ECV zu einer signifikanten Fehlkategorisierung in den Untersuchungsgruppen der Studien von *Raucci et al.* sowie *Shang et al.*. Dies könnte bei der klinischen Anwendung falsche Behandlungen oder eine Verzögerung der Diagnosestellung und Therapie zur Folge haben und würde den klinischen Nutzen des synthetischen ECV somit immens einschränken (73). Die Überprüfung der Messgenauigkeit der Regressionsgleichungen dieser Studie sollte daher noch anhand unterschiedlicher Untersuchungsgruppen durchgeführt werden, bevor sie klinischen Einsatz finden.

Betrachtet man die Größe der Ableitungskohorte in den verschiedenen Studien, so fällt auf, dass die Anzahl der Teilnehmenden um ein Vielfaches größer ist als in dieser

Arbeit. Auch beim Vergleich der Regressionsgleichungen weichen die in dieser Studie abgeleiteten Gleichungen stark von den bisher publizierten ab. Es ist fraglich, ob die Anzahl von 34 Probandinnen und Probanden für die Ableitung einer Regressionsgleichung ausreichend ist, insbesondere wenn sie als Grundlage für weitere Studien(-phasen) dienen soll. Darüber hinaus wurden in den Ableitungskohorten der anderen Studien neben Gesunden auch Patientinnen und Patienten mit diversen Vorerkrankungen berücksichtigt, während sich das Kollektiv der vorliegenden Studie lediglich aus Gesunden zusammensetzte. Vergleicht man die Studienkohorten der anderen Studien, fällt ein Unterschied in Hinblick auf das Krankheitsspektrum auf, was möglicherweise zur Diskrepanz der Korrelationsstärken zwischen den Studien beigetragen haben könnte. Zur Erstellung der Regressionsgleichung des synthetischen Hämatokrits erscheint es empfehlenswert, eine Kohorte mit einem breiten Krankheitsspektrums inklusive Gesunder zu rekrutieren und anschließend eine randomisierte Zuordnung in die Ableitungs- oder Validierungsgruppen durchzuführen. Darüber hinaus erscheint die Prüfung der Regressionsgleichung anhand eines Kollektivs eines zweiten Zentrums sinnvoll (73).

In einer anderen Studie wurde deutlich, dass ein geschlechtsspezifisches Regressionsmodell die Genauigkeit des synthetischen ECV verbessert, indem geschlechtsspezifische Unterschiede in den nativen T1-Werten des Blutpools berücksichtigt wurden (45). Somit stellt sich die Prüfung des Regressionsmodells auf geschlechtsspezifische Unterschiede als sinnvoll dar, bevor es großflächigen Einsatz findet.

Die Bestimmung des synthetischen Hämatokrits und ECV erweist sich als eine interessante Weiterentwicklung. Wie schon in der Originalarbeit von *Treibel et al.* hervorgehoben, ist die Entwicklung einer Zentren-spezifischen Gleichung zur Berechnung des ECV unabdingbar, da die Voraussetzungen für gleiche Rahmenbedingungen (wie bspw. Anwendung der gleichen T1-Mapping-Sequenz, des CMR-Scanners und Hämatokrit-Analysegerätes) nicht Zentren übergreifend vorliegen und es demnach zu Verzerrungen kommen kann (44,72).

Die Variabilität in den Studienergebnissen verdeutlicht die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen in großen, multizentrischen Kohorten-Studien, die ein breites Krankheitsspektrum und eine große Brandbreite an Hämatokrit-Werten inklusive entsprechender Extremfälle aufweisen. Um die Variabilität des synthetischen

Hämatokrits und ECV weiter zu untersuchen, könnten Wiederholungsmessungen nützlich sein, um beispielsweise den Einfluss tageszeitlicher Hämatokrit-Schwankungen zu untersuchen (73).

5.7 Limitationen

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Single-Center-Studie, die nur an einem bestimmten Scanner durchgeführt wurde. Folglich handelt es sich bei den Ergebnissen um keine allgemeingültigen Werte. Die ermittelten ECV-Normwerte gelten somit nur für Probandengruppen, die an diesem Tomografen mit den gleichen T1-Mapping-Sequenz und Aufnahmeparametern sowie identischem Untersuchungsprotokoll untersucht werden.

Die Probandenanzahl dieser Studie bewegt sich in der gleichen Größenordnung wie bereits zuvor publizierter Studien und berücksichtigt die in der Konsenserklärung der „*Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*“ (SCMR) empfohlenen Probandengröße zur Etablierung von Normwerten (79). Jedoch erscheint das Studienkollektiv in einigen Untersuchungspunkten zu klein gewählt. Insbesondere in Bezug auf die Untersuchung der Kontrastmitteleinwirkung über die Zeit sowie der Generierung des synthetischen ECV wäre die Wahl eines größeren Studienkollektivs sinnvoll. Gleichermäßen hätte zum Aufdecken geschlechtsspezifischer Unterschiede ein größeres Studienkollektiv mit größerer Altersvariation gewählt werden müssen.

Bei der Studienpopulation dieser Studie handelt es sich um keine multiethnische Gruppe und die Teilnehmenden wiesen zum Untersuchungszeitpunkt durchschnittlich ein sehr niedriges Alter auf, wodurch die Studienpopulation keinen repräsentativen gesellschaftlichen Querschnitt widerspiegelt.

Die Wahl eines rein gesunden Studienkollektivs limitiert die Übertragung der Studienergebnisse auf kardial erkrankte Patientinnen und Patienten. Die Studienergebnisse sollten an einem weiteren Kollektiv, welches ebenfalls herzerkrankte Probandinnen und Probanden einschließt, reevaluiert werden. Zudem ist es ratsam, die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse in Abhängigkeit verschiedener Anwender zu überprüfen und zu erforschen, inwiefern das Erfahrungsniveau des Anwenders einen Einfluss auf die ECV-Erhebung hat.

5.8 Klinischer Einsatz und zukünftige Entwicklung des T1-Mappings

In den letzten Jahren gab es eine enorme Weiterentwicklung im Bereich der kardialen radiologischen Diagnostik. Binnen kürzester Zeit kam es zu einer beeindruckenden Verbesserung der MR-Bildgebung, die klinisch schnell implementiert wurde. Die klinische Relevanz der neuen technologischen Entwicklungen wurde durch den Einsatz bei vereinzelt Patientinnen und Patienten und der darunter sichtbaren Verbesserung der Patientenversorgung sowie des Outcomes deutlich. Auf diese Weise wurde die weitere Forschung im Bereich der MR-Bildgebung sowie deren qualitative Sicherheit stark vorangetrieben (80).

Die CMR stellt mittlerweile einen obligaten Bestandteil des klinischen Alltags dar und findet Einsatz im Bereich der Diagnostik, Therapieplanung und Risikoabschätzung. Dieser Trend spiegelt sich auch in der zunehmenden Relevanz der CMR in den kardiologischen Leitlinien der „Deutschen Gesellschaft für Kardiologie“ (DGK) für alltägliche Diagnostik und Therapie wider.

Da das parametrische Mapping eine nicht-invasive Myokarddifferenzierung ermöglicht, findet es mittlerweile Einsatz bei der Mitbeurteilung der Herzinsuffizienz, spezifischer myokardialer Veränderungen wie der Amyloidose oder auch der Detektion diffuser fibrotischer Prozesse oder fokaler Narben. Somit gelingt mithilfe des T1-Mappings z.B. eine präzise Differenzierung zwischen Amyloidose, Morbus Fabry, hypertensiver Herzerkrankung und hypertropher Kardiomyopathie (81,82).

Zugleich hat das T1-Mapping an Stellenwert in der Diagnostik der Myokarditis gewonnen. Das parametrische Mapping ist bereits seit 2018 Bestandteil der modifizierten Lake-Louise-Kriterien zur Diagnostik der Myokarditis (83).

Darüber hinaus könnte das T1-Mapping in Zukunft Einsatz bei der Risikoeinschätzung der Aortenklappenstenose finden. Im Rahmen einer Studie von *Everett et al.* wurde vor Einbringung eines Aortenklappenersatzes ein CMR durchgeführt und der Zusammenhang zwischen dem ECV und der Mortalität nach erfolgter Aortenklappenintervention beurteilt. Es zeigte sich bei Patientinnen und Patienten mit präoperativ bzw. präinterventionell höheren ECV-Werten im Verlauf eine höhere Mortalitätsrate. Das ECV stellte sich in der Studie als starker, unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität dar und lässt somit Diskussionen über die Wahl des optimalen Interventions-Zeitpunkt zu (84,85).

Durch Betrachtung jüngster Studien wird das Potenzial des T1- und ECV-Mapping in Diagnostik und Prognose diverser kardialer Erkrankungen beleuchtet. Die qualifizierte Durchführung und Befundung stellt jedoch eine Herausforderung dar, sodass das parametrische Mapping dementsprechend bisher nur an vereinzelten, zertifizierten Zentren erfolgt (81–83)

Durch Weiterentwicklungen im Bereich beschleunigter Bilderfassung und voll-automatisierter Postprocessing-Analysen wird das parameterische Mapping jedoch zukünftig auch multizentrischen Einsatz finden und einen stets zunehmenden Stellenwert im klinischen Alltag haben (83).

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es unter anderem mittels parametrischen Mappings Normwerte für das ECV für drei verschiedene T1-Mapping-Sequenzen anhand eines jungen herzgesunden Kollektivs zu etablieren. Die Ergebnisse der verschiedenen Sequenztypen wurden miteinander verglichen und hinsichtlich ihrer Eignung für einen Einsatz in der epidemiologischen MR-Forschung überprüft. Die Berechnung der ECV-Werte erfolgte mithilfe zwei verschiedener Methoden, die anschließend miteinander verglichen wurden, um die Messgenauigkeit und Übereinstimmung zwischen den Messmethoden zu überprüfen. Darüber hinaus wurden im Rahmen der Arbeit Aufnahme-Parametervariationen (Dauer der Kontrastmittel-Einwirkung und Einsatz eines synthetischen Hämatokrits) und deren Einfluss auf das ECV untersucht.

Hierfür erhielten insgesamt 61 Freiwillige eine 3,0 T CMR-Untersuchung, wobei die ersten 18 Teilnehmenden zweifach hintereinander gemessen wurden. Aus den jeweils angefertigten nativen und post-KM T1-Maps wurden einerseits die T1-Relaxationszeiten des Myokards und Blutes ermittelt und zur manuellen Berechnung des septalen ECV verwendet. Andererseits wurde nach Koregistrierung der nativen und post-KM Maps eine ECV-Map generiert, anhand derer die septalen ECV-Werte automatisiert ermittelt wurden.

Die erhobenen Daten wurden in Abhängigkeit ihrer Normalverteilung mit Hilfe von t-Tests oder dem Wilcoxon-Test zwischen den Sequenzen und Messmethoden verglichen. Zur Beurteilung der Messwertübereinstimmung zwischen den Sequenzen und den Messmethoden des ECV wurde neben den üblichen Korrelationsanalysen der Interklassenkorrelationskoeffizient sowie eine Bland-Altman-Analyse verwendet.

Es konnte gezeigt werden, dass die anhand der gesunden Kohorte erhobenen ECV-Werte oberhalb der bisher publizierten Studienergebnisse lagen. Hierbei fiel auf, dass sich die berechneten ECV-Werte dieser Studie den Ergebnissen der anderen Studien annäherten, wenn das ECV ebenfalls nur unter Berücksichtigung des septalen Myokardbereiches berechnet wurde.

Bei Betrachtung der ermittelten ECV-Normwerte fiel ein relevanter geschlechtsspezifischer Unterschied für alle verwendeten Sequenzen auf. Die weiblichen Teilnehmenden wiesen deutlich höhere ECV-Werte als die männlichen Teilnehmenden auf. Es konnte ebenfalls demonstriert werden, dass die Anwendung ver-

schiedener T1-Mapping-Sequenzen zu Unterschieden in den ermittelten ECV-Werten führt, ohne Nachweis einer statistischen Relevanz. Die Korrelation zwischen den Sequenzen fiel jedoch nicht gleichwertig gut aus, so zeigten sich in dieser Studie die Forschungssequenzen der Standardsequenz überlegen.

Beim Vergleich der beiden Messmethoden stellten sich bei der Anwendung auf ein herzgesundes Kollektiv für die automatisierte und manuelle ECV-Kalkulation für zwei von drei Sequenzen keine statistisch relevanten intraindividuellen Unterschiede dar, jedoch konnte für die verwendeten Forschungssequenzen eine geringfügig bessere Übereinstimmung beobachtet werden.

In Bezug auf die Aufnahme-Parametervariationen konnte in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Einfluss des Kontrastmittels über die Zeit nachgewiesen werden. Es wurde eine gute Übereinstimmung zwischen den gemessenen ECV-Werten beider Messungen beobachtet, wobei sie für die Standardsequenz wiederholt am geringsten ausfiel. Zudem konnte in Bezug auf die Ermittlung des synthetischen ECV zunächst eine nur mäßige Übereinstimmung zwischen dem synthetisch und dem laborchemisch bestimmten Hämatokrit nachgewiesen werden, wobei sie für das korrespondierende synthetische ECV wiederum sehr stark ausfiel.

Insgesamt deutet die Zusammenschau der Ergebnisse darauf hin, dass es im Rahmen weiterer klinischer Forschungsarbeiten erforderlich ist, die Standardisierung von T1-Mapping Sequenzen, Untersuchungsprotokollen sowie Soft- und Hardware weiter voranzutreiben, damit T1-Mapping und die Bestimmung des ECV in naher Zukunft großflächigen Einsatz im klinischen Alltag finden kann. Multizentrische Studien könnten dazu beitragen, dass mögliche Störfaktoren, die Einfluss auf die Erhebung des ECV nehmen, erkannt und beseitigt werden und so die Robustheit und Präzision des Verfahrens verbessern.

7 Literaturverzeichnis

1. 2021 DHJ. Jahresbericht 2021 ÖGK. 2022; Available from: <https://www.gesundheitskasse.at/cdscontent/load?contentid=10008.769922&version=1661494283>
2. Deutsche Herzstiftung e.V. In Zusammenarbeit mit Herausgeber Deutscher Herzbericht DGK. Published by Springer Medizin Verlag GmbH. 2022;
3. Seetharam K, Lerakis S. Cardiac magnetic resonance imaging: the future is bright. *F1000Res*. 2019;
4. Ferreira VM, Piechnik SK. CMR parametric mapping as a tool for myocardial tissue characterization. *Korean Circ J*. 2020;50(8):1–19.
5. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imagi. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19.
6. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. T1 Mapping Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016.
7. Ferreira VM, Piechnik SK. CMR parametric mapping as a tool for myocardial tissue characterization. *Korean Circulation Journal*. 2020.
8. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? Wie funktioniert MRI? 2014.
9. Siemens M. Magnete, Spins und Resonanzen - Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie. Siemens Medical [Internet]. 2003;1–238. Available from: <papers2://publication/uuid/9656E631-1F00-4E8C-8BC4-BC13F55D7A05>
10. Schick F. Grundlagen der magnet-resonanztomographie (MRT). *Radiologe*. 2005;45(1):69–88.
11. C.Pabst Dr med. Magnetresonanz-Tomographie Lernskript für Mediziner Grundlagen der Magnetresonanz-Tomographie. 2013;
12. Bernhard Schnackenburg (auth.), Dr. Eike Nagel, Professor Dr. Albert C. van Rossum PDrEF (eds.). *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Methodenverständnis und praktische Anwendung*. Steinkopff-Verlag Heidelberg; 2002.
13. Broadbent D, Kidambi A, Biglands J. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie - Physik für Kliniker - Pocket Guide*. 2018;121.
14. Puntmann VO, Peker E, Chandrashekar Y, Nagel E. T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease: A Comprehensive Review. *Circ Res*. 2016;119(2):277–99.
15. Ismail TF, Prasad SK, Pennell DJ. Prognostic importance of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiomyopathy. *Heart*. 2012.
16. Jimenez Juan L, Crean AM, Wintersperger BJ. Late gadolinium enhancement imaging in assessment of myocardial viability: Techniques and clinical applications. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2015;53(2):397–411. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcl.2014.11.004>
17. Siebermair J, Kholmovski EG, Marrouche N. Assessment of Left Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging: Methodology and Clinical Implications. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(8):791–802.

18. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JAC. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011;57(8):891–903. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.013>
19. Kim RJ, Chen EL, Lima JAC, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation*. 1996;
20. Croisille P, Revel D, Saeed M. Contrast agents and cardiac MR imaging of myocardial ischemia: From bench to bedside. *European Radiology*. 2006.
21. Judd RM, Atalay MK, Rottman GA, Zerhouni EA. Effects of Myocardial Water Exchange on T1 Enhancement during Bolus Administration of MR Contrast Agents. *Magn Reson Med*. 1995;
22. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: A comprehensive review. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* [Internet]. 2016;18(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12968-016-0308-4>
23. Bulluck H, Maestrini V, Rosmini S, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Castelletti S, et al. Myocardial T1 Mapping. *Circulation Journal*. 2015;
24. Puntmann VO, Peker E, Chandrashekhar Y, Nagel E. T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease. *Circ Res*. 2016;
25. Berlin DH. Habilitationsschrift Nicht-invasive Beurteilung des Myokards durch kardiales T1-Mapping. 2011;(September):50.
26. Kellman P, Hansen MS. T1-mapping in the heart: Accuracy and precision. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014 Jan 4;16(1).
27. Puntmann VO, Peker E, Chandrashekhar Y, Nagel E. T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease: A Comprehensive Review. *Circ Res*. 2016;119(2):277–99.
28. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: A Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15(1).
29. Jellis CL, Kwon DH. Myocardial T1 mapping: modalities and clinical applications. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;
30. Reiter G, Reiter C, Kräuter C, Fuchsjäger M, Reiter U. Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 1: Aspects of acquisition and evaluation. *European Journal of Radiology*. 2018.
31. Radenkovic D, Weingärtner S, Ricketts L, Moon JC, Captur G. T1 mapping in cardiac MRI. *Heart Failure Reviews*. 2017.
32. Schick F. Sequenzen in der MRT: Teil I. *Radiologe*. 2006;46(7):615–30.
33. Heidenreich JF, Weng AM, Donhauser J, Greiser A, Chow K, Nordbeck P, et al. T1- and ECV-mapping in clinical routine at 3 T: Differences between MOLLI, ShMOLLI and SASHA. *BMC Med Imaging*. 2019;19(1):1–9.
34. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, et al. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010;

35. Kim PK, Hong YJ, Im DJ, Suh YJ, Park CH, Kim JY, et al. Myocardial T1 and T2 mapping: Techniques and clinical applications. *Korean Journal of Radiology*. 2017.
36. Moon J, Abdel-Gadir A, Treibel T. Myocardial T1 mapping: where are we now and where are we going? *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2014;
37. V HUNDK, Radunski UK. Erhöhtes myokardiales Extrazellulärvolumen bei Patienten mit Myokarditis: Quantifizierung durch die T1-Mapping- Magnetresonanztomographie. 2013;
38. Lee JJ, Liu S, Nacif MS, Ugander M, Han J, Kawel N, et al. Myocardial T1 and extracellular volume fraction mapping at 3 tesla. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2011;13(1).
39. Sato T, Kamikawa S, Nakayama S, Ichinose N, Kuhara S, Kanaya S, et al. Motion correction for extracellular volume fraction mapping in cardiac MRI. *Advanced Biomedical Engineering*. 2018;7:82–7.
40. Kellman P, Wilson JR, Xue H, Ugander M, Arai AE. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: Evaluation of an automated method. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012;14(1).
41. Kellman P, Wilson JR, Xue H, Bandettini WP, Shanbhag SM, Druey KM, et al. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 2: Initial clinical experience. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012;
42. Treibel TA, Fontana M, Maestrini V, Castelletti S, Rosmini S, Simpson J, et al. Automatic Measurement of the Myocardial Interstitium Synthetic Extracellular Volume Quantification Without Hematocrit Sampling. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;
43. Shang Y, Zhang X, Zhou X, Wang J. Extracellular volume fraction measurements derived from the longitudinal relaxation of blood-based synthetic hematocrit may lead to clinical errors in 3 T cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2018;
44. Raucci FJ, Parra DA, Christensen JT, Hernandez LE, Markham LW, Xu M, et al. Synthetic hematocrit derived from the longitudinal relaxation of blood can lead to clinically significant errors in measurement of extracellular volume fraction in pediatric and young adult patients. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19(1):1–10.
45. Lim EH, Le TT, Bryant J, Chung YC, Su B, Gan J, et al. Importance of Sex-Specific Regression Models to Estimate Synthetic Hematocrit and Extracellular Volume Fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018.
46. Fent GJ, Garg P, Foley JRJ, Swoboda PP, Dobson LE, Erhayiem B, et al. Synthetic Myocardial Extracellular Volume Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(11):1402–4.
47. Robison S, Karur GR, Wald RM, Thavendiranathan P, Crean AM, Hanneman K. Noninvasive hematocrit assessment for cardiovascular magnetic resonance extracellular volume quantification using a point-of-care device and synthetic derivation. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2018;
48. Aherne E, Chow K, Carr J. Cardiac T1 mapping: Techniques and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2020.
49. Waalkes R; Döker, R; Noeske, R; Galanski, M; Lotz, J SK. Partial-Fourier-Akquisition bei Phasen-Kontrast-Flussmessungen: In-vitro-Bestimmung der Ortsauflösung, Genauigkeit und SNR. *Rofo [Internet]*. 2005;177(S 01):PO_161. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2005-868269>

50. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2002;
51. TUM. 24.01.2017. TUM München Statistik. Available from: <https://www.clearinghouse.edu.tum.de/glossar/korrelation/>
52. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016;
53. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*. 1999;
54. Springermedizin. Bland-Altman-Plot.
55. Reiter G, Reiter C, Kräuter C, Fuchsjäger M, Reiter U. Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 1: Aspects of acquisition and evaluation. *Eur J Radiol [Internet]*. 2018;109(July):223–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.10.011>
56. Muscogiuri G, Suranyi P, Schoepf UJ, de Cecco CN, Secinaro A, Wichmann JL, et al. Cardiac Magnetic Resonance T1-Mapping of the Myocardium: Technical Background and Clinical Relevance. *Journal of Thoracic Imaging*. 2018.
57. Rogers T, Puntmann VO. T1 mapping - Beware regional variations. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2014.
58. Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, Voigt T, Schaeffter T, Nagel E, et al. Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease - The ConSept study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;
59. Dabir D, Child N, Kalra A, Rogers T, Gebker R, Jabbour A, et al. Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16:69.
60. Kawel N, Nacif M, Zavodni A, Jones J, Liu S, Sibley CT, et al. T1 mapping of the myocardium: Intra-individual assessment of post-contrast T1 time evolution and extracellular volume fraction at 3T for Gd-DTPA and Gd-BOPTA. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012;14(1):1–9.
61. Rosmini S, Bulluck H, Captur G, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bhuvana AN, et al. Myocardial native T1 and extracellular volume with healthy ageing and gender. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):615–21.
62. Roy C, Slimani A, de Meester C, Amzulescu M, Pasquet A, Vancraeynest D, et al. Age and sex corrected normal reference values of T1, T2 T2*and ECV in healthy subjects at 3T CMR. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19(1):1–12.
63. Chia-Ying Liu, PhD*,†, Yuan Chang Liu, MD*,‡, Colin Wu, PhD§, Anderson Armstrong, MD‡, Gustavo J. Volpe, MD‡, Rob J. van der Geest, PhD||, Yongmei Liu, MD, PhD¶, William G. Hundley, MD#, Antoinette S. Gomes, MD**, Songtao Liu, MD†, Marcelo Nacif, MD, PhD*, M. Evaluation of Age-Related Interstitial Myocardial Fibrosis With J Am Coll Cardiol Author Manuscript . Author manuscript; available in PMC 2014 October 01. . 2013 October 1; 62(14): . doi:10.1016/j.jacc.2013.05.078. *Cardiac Magnetic Resonance Contrast-Enhancement*. *J Am Coll Cardiol*. 2013;23(1):1–7.
64. Sado DM, Flett AS, Banypersad SM, White SK, Maestrini V, Quarta G, et al. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease. *Heart*. 2012;98(19):1436–41.

65. Rauhalammi SMO, Mangion K, Barrientos PH, Carrick DJA, Clerfond G, McClure J, et al. Native myocardial longitudinal (T1) relaxation time: Regional, age, and sex associations in the healthy adult heart. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2016;44(3):541–8.
66. Puntmann VO, D’Cruz D, Smith Z, Pastor A, Choong P, Voigt T, et al. Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;
67. Puntmann VO, Ucar EA, Baydes RH, Ngah NB, Kuo YS, Dabir D, et al. Aortic stiffness and interstitial myocardial fibrosis by native t1 are independently associated with left ventricular remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *Hypertension*. 2014;
68. Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, Mayr M, Karim R, Rhode K, et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;
69. Rosmini S, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Sado D, Manisty C, et al. Performance of automated ECV maps versus conventionally calculated ECV. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17(S1):1–3.
70. Ugander M, Oki AJ, Hsu LY, Kellman P, Greiser A, Aletras AH, et al. Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J*. 2012;33(10):1268–78.
71. Schelbert EB, Testa SM, Meier CG, Ceyrolles WJ, Levenson JE, Blair AJ, et al. Myocardial extravascular extracellular volume fraction measurement by gadolinium cardiovascular magnetic resonance in humans: Slow infusion versus bolus. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* [Internet]. 2011;13(1):16. Available from: <http://www.jcmr-online.com/content/13/1/16>
72. Treibel TA, Moon JC. Synthetic extracellular volume fraction—state of play. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2018.
73. Shang Y, Zhang X, Zhou X, Wang J. Extracellular volume fraction measurements derived from the longitudinal relaxation of blood-based synthetic hematocrit may lead to clinical errors in 3 T cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2018;
74. Raucci FJ, Parra DA, Christensen JT, Hernandez LE, Markham LW, Xu M, et al. Synthetic hematocrit derived from the longitudinal relaxation of blood can lead to clinically significant errors in measurement of extracellular volume fraction in pediatric and young adult patients. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;
75. Kammerlander AA, Duca F, Binder C, Aschauer S, Zotter-Tufaro C, Koschutnik M, et al. Extracellular volume quantification by cardiac magnetic resonance imaging without hematocrit sampling: Ready for prime time? *Wien Klin Wochenschr*. 2018;
76. Treibel TA, Fontana M, Maestrini V, Castelletti S, Rosmini S, Simpson J, et al. Automatic Measurement of the Myocardial Interstitium. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;
77. Kammerlander AA, Duca F, Binder C, Aschauer S, Zotter-Tufaro C, Koschutnik M, et al. Extracellular volume quantification by cardiac magnetic resonance imaging without hematocrit sampling: Ready for prime time? *Wien Klin Wochenschr*. 2018;
78. Fent GJ, Garg P, Foley JRJ, Swoboda PP, Dobson LE, Erhayiem B, et al. Synthetic Myocardial Extracellular Volume Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(11):1402–4.

79. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2 and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imagin. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19(1):1–24.
80. Bamberg F, Weber MA, Herold C. Cardiac imaging: veni, vidi, vici? *Radiologe*. 2020.
81. Prof. Jeanette-Schulz-Menger und Jan Gröschel. Potenzial der kardialen MRT. *Cardio News*. 2022;
82. Breitbart PDr. Quo vadis?... *Cardio News*. 2023;
83. Bildrekonstruktion B. Kardiale Magnetresonanztomographie Trends und Entwicklungen. 2020;(November):1142–52.
84. von Knobelsdorff F. Entwicklung kardiovaskuläre Medizin 2020: Kardiale Magnetresonanztomographie. *Der Kardiologe*. 2021;
85. Everett RJ, Treibel TA, Fukui M, Lee H, Rigolli M, Singh A, et al. Extracellular Myocardial Volume in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;

8 Danksagung

Allen voran möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Kreitner für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit wissenschaftlich arbeiten zu können bedanken. Für die gute Betreuung bin ich sehr dankbar und weiß die hiermit verbundene Mühe sehr zu schätzen.

Darüber hinaus möchte ich mich auch ganz besonders bei Herrn Dr. med. Tilman Emrich bedanken, der mich an das wissenschaftliche Arbeiten herangeführt hat, sich mit Fleiß und Geduld stetig für meine Arbeit eingesetzt hat und mir jederzeit mit fachlicher Kompetenz sowie konstruktiven Denkanstößen zur Seite stand.

Mein Dank gilt auch allen Kolleginnen und Kollegen der Arbeitsgruppe, insbesondere Herrn Dr. med. Moritz Halfmann, für das gute Arbeitsklima und die kompetenten Ratschläge.

Zudem danke ich dem Institut für medizinische Biometrie für die fachkundige statistische Beratung.

Abschließend gilt mein allergrößter Dank meiner Familie. Ganz besonders möchte ich meinen geliebten Eltern, Martina und Wolfgang, danken, die mich während meines Studiums und der Verfassung der Dissertation immer wieder ermutigt und unterstützt haben und ohne die mein Lebensweg nicht möglich gewesen wäre.

Ebenfalls gilt mein Dank meiner geliebten Schwester Katharina, die mich stets mit ihrer fachlichen Unterstützung und ihren konstruktiven Ratschlägen auf dem Weg zur Vollendung dieser Arbeit begleitet hat. Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner treuen Freundin und Studienbegleiterin Sina bedanken, die mir auf dem gesamten Weg zur Dissertation immer wieder motivierend zur Seite gestanden hat.

9 Tabellarischer Lebenslauf

