

Aus der  
Arbeitsgruppe Kardiale Magnetresonanztomographie  
Experimental and Clinical Research Center  
Charité Universitätsmedizin Berlin

**Der Einfluss der räumlichen Auflösung und der  
Kontrastmitteldosis auf die kardiale T 1-  
Relaxationszeit bei der kardialen  
Magnetresonanztomographie**

**Dissertation**

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt  
von  
Felix Wanke  
aus  
Berlin  
2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. F. von Knobelsdorff

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Hans Ullrich Ebersberger

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Univ.-Prof. Dr. med. J. Schulz-Menger

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.2020

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>7</b>
1.1 Kardiales T 1-Mapping.....	7
1.1.1 Natives T 1-Mapping.....	8
1.1.2 Post-Kontrast T 1-Mapping.....	10
1.1.3 Partitionskoeffizient und Extrazelluläre Volumenfraktion .....	10
1.2 Vergleichsproblematik des T 1-Mappings.....	14
1.3 Abgeleitete Arbeitshypothese .....	14
1.4 Grundlagen.....	15
1.4.1 Magnetresonanztomographie .....	15
1.4.2 Kardiale Magnetresonanztomographie .....	17
1.4.3 MOLLI und weitere Bildgebungssequenzen .....	18
1.4.4 Allgemeine Kontrastmittelwirkung.....	23
1.4.5 Eigenschaften des Kontrastmittels „Gadobutrol“.....	24
<b>2. Methoden.....</b>	<b>25</b>
2.1 Studienpopulation.....	25
2.2 Datenerhebung.....	27
2.2.1 Scannermodell.....	27
2.2.2 Studienprotokoll.....	27
2.2.3 T 1-Mapping Bildgebung.....	29
2.2.4 Cine-Bildgebung .....	30
2.2.5 Late-Gadolinium-Enhancement-Bildgebung .....	30
2.3 Datenanalyse.....	32
2.3.1 Analyseprogramm.....	32
2.3.2 T 1-Mapping.....	32
2.3.3 Cine-Analyse .....	37
2.3.4 Late Gadolinium Enhancement Analyse.....	38

2.3.5	Analyse der Untersucherabhängigkeit .....	38
2.3.6	Statistische Analyse.....	38
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>39</b>
3.1	Probandenrekrutierung .....	39
3.2	Gesamtanzahl akquirierter Segmente und Ausschlussrate .....	40
3.3	Veränderung der räumlichen Auflösung .....	40
3.3.1	Anzahl nativ akquirierter Segmente und Ausschlussrate.....	40
3.3.2	Native T 1-Relaxationszeiten.....	42
3.4	Veränderung der Kontrastmitteldosis.....	43
3.4.1	Anzahl Post-Kontrast akquirierter Segmente und Ausschlussrate.....	43
3.4.2	Post-Kontrast T 1-Relaxationszeiten .....	44
3.4.3	Partitionskoeffizienten.....	46
3.5	Intra-/Interobserver Reliabilität.....	47
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>50</b>
4.1	Einfluss der räumlichen Auflösung.....	50
4.2	Einfluss der Kontrastmitteldosis.....	58
4.2.1	Post-Kontrast T 1-Relaxationszeiten .....	58
4.2.2	Partitionskoeffizient.....	62
4.3	Klinische Relevanz der Vergleichsproblematik .....	69
4.4	Limitation der Studie .....	71
4.5	Ausblick .....	72
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>77</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>LXXIX</b>
<b>7.</b>	<b>Erlaubniserklärung.....</b>	<b>XC</b>
<b>8.</b>	<b>Referenz der Tabellen .....</b>	<b>XCI</b>
<b>9.</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>XCIV</b>
<b>10.</b>	<b>Publikationsliste .....</b>	<b>XCv</b>
<b>11.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>XCvI</b>

# Abkürzungsverzeichnis

CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
CVF	Kollagen Volumenfraktion
DFM	Diffuse myokardiale Fibrose
ECV	Extrazelluläre Volumenfraktion
EDV	Enddiastolische Volumen
EZM	Extrazelluläre Matrix
EZR	Extrazellulärraum
FOV	Field of view
Fw	Flipwinkel
GBCA	Gadoliniumhaltige Kontrastmittel
HCT	Hämatokrit
KM	Kontrastmittel
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LV	Linksventrikulär
MOCO	Motion correction (Bewegungskorrektur)
MOLLI	Modified Look-Locker Inversion Recovery Sequenz
MRT	Magnetresonanztomographie
ROI	Region of interest
SAPPHIRE	Saturation Pulse Prepared - Heart-Rate-Independent Inversion Recovery
ShMOLLI	Shortened Modified Look-Locker Inversion Recovery Sequenz
SNR	Signal to noise Ratio
SSFP	Steady state free precession
Stdn	Studiennummer
SV	Schlagvolumen
T	Tesla, Einheit der Magnetfeldstärke
T 1	T 1-Relaxationszeit
TE	Echozeit

TI	Inversionszeit
TR	Repetitionszeit
VG	Voxelgröße
$\lambda$	Partitionskoeffizient Lambda

# 1. Einleitung

Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) ist eine moderne, nichtinvasive Bildgebungstechnik zur Analyse der Morphologie und Funktion des Herzens. Sie obliegt einem stetigen Wandel durch neue wissenschaftliche Erforschungskennnisse und technische Errungenschaften. Bei einer dieser technischen Entwicklungen handelt es sich um die Bildgebungsmethode des T 1-Mapping. Sie erlaubt die pixelweise Quantifizierung der T 1-Relaxationszeiten des zu untersuchenden Myokards [1].

Jedes Gewebe, so auch das Myokard, besitzt eine ihm zugrunde liegende T 1-Relaxationszeit, welche durch verschiedene physiologische Einflüsse, wie z. B. Alter [2], Geschlecht [3-5] und Körpertemperatur [6], sowie pathologische Veränderungen, wie z. B. Fibrosierung [7], Ödembildung [8, 9], Lipid- [10] und Eisenablagerung [11–13], beeinflusst werden kann.

Darüber hinaus können Variationen innerhalb des Studiendesigns, welche unter anderem durch die Verwendung von unterschiedlichen CMR-Scannermodellen [14], Bildgebungssequenzen [15, 16], Post-Processing-Verfahren [3] und Magnetfeldstärken [5, 11, 17] entstehen, zu Schwankungen der T 1Relaxationszeiten führen.

Dennoch hat das T 1-Mapping großes diagnostisches Potential. Die Möglichkeit, mittels einer nichtinvasiven, nicht-ionisierenden und quantitativen Methodik Aussagen über die Eigenschaften eines Gewebes zu treffen, kann helfen, Krankheiten früher zu erkennen und besser zu verstehen.

## 1.1 Kardiales T 1-Mapping

Die T 1-Mapping Methode bietet grundsätzlich verschiedene Möglichkeiten zur Untersuchung des Herzens. Es gibt das native T 1-Mapping ohne Kontrastmittelverstärkung, das T 1-Mapping nach Kontrastmittelgabe und aus beiden errechnete Parameter wie der Partitionskoeffizient ( $\lambda$ ) und die Extrazelluläre Volumen Fraktion (ECV).

Mit den genannten Methoden wurde zuletzt eine Vielzahl von Studien hinsichtlich verschiedener Fragestellungen durchgeführt. Im Folgenden wird ein kurzer Überblick gegeben.

### **1.1.1 Natives T 1-Mapping**

Mithilfe des nativen T 1-Mapping können Aussagen über myokardiale Krankheiten, welche die Myozyten und das Interstitium betreffen, gemacht werden. Es kommt z. B. bei einer Fibrose [7] oder einem Ödem [8] innerhalb des Herzens zu einem Anstieg der nativen T 1-Relaxationszeit des jeweiligen Gewebes. Eine Verkürzung wird hingegen hervorgerufen durch das vermehrte Vorkommen von Lipiden, charakteristisch in der Anderson-Fabry-Krankheit [10, 18], oder von Eisen, charakteristisch in der kardialen Siderose [11, 12].

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass das native T 1-Mapping nicht nur in der Detektion von Pathologien einsetzbar ist, sondern ebenso in der Beurteilung von Heilungsprozessen eine wichtige Funktion ausüben kann. Demnach konnten Bohnen et al. eine Korrelation zwischen der Ausheilung einer Myokarditis und der Reduzierung der nativen T 1-Relaxationszeiten nachweisen [19].

Die Abbildung 1 stellt beispielhaft native T 1-Relaxationszeiten unterschiedlicher Pathologien im Vergleich zu normalem Myokard dar. Als Referenzwert für das Letztgenannte (grüne Kontur in Abbildung 1) diente die native und mittels der Modified Look-Locker Inversion Recovery (MOLLI)-Sequenz akquirierte T 1-Relaxationszeit aus der Publikation von Piechnik et al. [17].

An dieser Stelle sollte bereits angemerkt werden, dass die oben genannten multiplen Einflussfaktoren den akkuraten Vergleich zwischen den dargestellten T 1-Mapping-Publikationen limitieren und dadurch Gegenüberstellungen wie die Abbildung 1 nur eingeschränkt aussagekräftig sind. Zur besseren Vergleichbarkeit der Abbildung 1 wurden daher einige Studienparameter in Tabelle 1 mit aufgelistet.

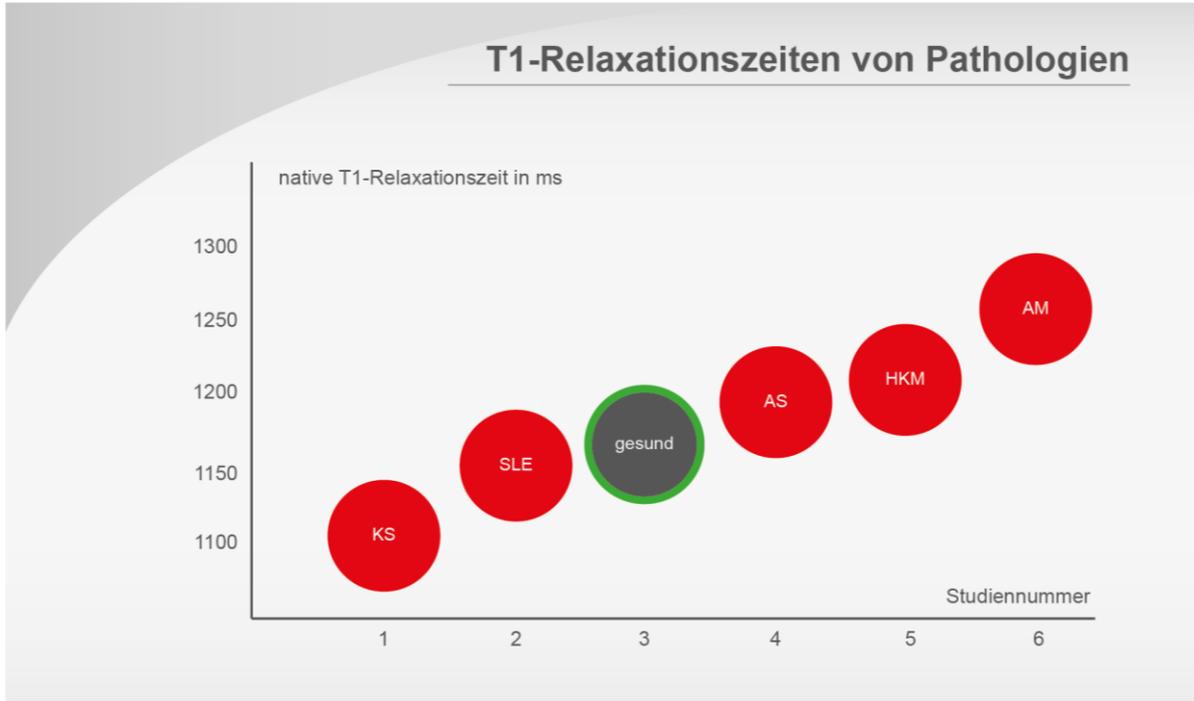


Abbildung 1: Pathologien und ihre T 1-Relaxationszeiten gegenüber physiologischem Myokard bei 3 T. Rot = Pathologie. Grüne Kontur = Physiologisches Myokard.

Stdn.	Abk.	Erkrankung/ Gesundheit	FS	BS	Scanner	TI (in ms)	FW (in °)	VG (in mm <sup>2</sup> )
1	KS	kardiale Siderose	3T	Molli (2004)	Skyra	120, 200, 280	35	2.1x1.4x10
2	SLE	Systemischer Lupus Erythematoses	3T	Molli (-)	Achieva	(-)	50	(-)
3	gesund	gesund	3T	Molli (2007)	Trio	(-)	35	1.8x1.8x8
4	AS	Aortenstenose	3T	Molli (-)	Verio	100, 180, 260	35	(-)
5	HKM	Hypertrophe Kardiomyopathie	3T	ShMolli	Trio	(-)	35	1.77x1.77x(-)
6	AM	akuter Myokardinfarkt	3T	ShMolli	TIM-Trio	(-)	35	1.8x1.8x(-)

Tabelle 1: Parameter der in Abbildung 1 abgebildeten Studien, Parameter nicht exakt beschrieben oder nicht angeführt in der Publikation = (-). Millisekunden = ms, Studiennummer = Stdn (zugehörige Zitierung im Anhang), Abkürzung = Abk, Feldstärke = FS, Bildbildungssequenz = BS, Inversionszeit = TI, Flipwinkel = FW, Voxelgröße = VG, detaillierte Referenzen siehe Kapitel: Referenzen der Tabellen.

Ein besonderer Vorteil der nativen Bildgebung ist, dass keine gadoliniumhaltigen Kontrastmittel (GBCA) verwendet werden, und dadurch auch schwer niereninsuffiziente Patienten wegen der Gefahr einer nephrogenen systemischen Fibrose bei GBCA-Gabe [20], nicht ausgeschlossen werden müssen.

### **1.1.2 Post-Kontrast T 1-Mapping**

Beim Post-Kontrast T 1-Mapping erfolgt die Akquise der T 1-Maps nach Injektion eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels und ermöglicht die Analyse der Distribution und der Kinetik des Kontrastmittels (KM) in den Extrazellulärraum (EZR). Dort verkürzt sich die T 1-Relaxationszeit proportional zur lokalen Konzentration des GBCA [21].

Unter anderem konnten Messroghli et al. mithilfe des Post-Kontrast Mapping eine Verkürzung der Post-Kontrast T 1-Relaxationszeiten in Gebieten mit chronischer Myokardinfarkt Narbe nachweisen [22]. Die histologisch validierte Studie von Iles et al. bewies denselben Effekt bei Patienten mit Herzinsuffizienz [23]. Des Weiteren wurde ein Trend zur Verkürzung der Post-Kontrast T 1-Relaxationszeit durch die Analysen von Brooks et al. bei Patienten mit Amyloidose dokumentiert [24].

Ein Nachteil dieser Akquisitionsmethode besteht darin, dass sie nicht nur den Einflussfaktoren des nativen T 1-Mapping, wie Probandenkollektiv [25], Feldstärke [11], Scannermodell [14], Magnetisierungstransfer (MT) [26] und Bildgebungsmethode [27] ausgesetzt ist, sondern auch denen, welche durch die Verwendung von Kontrastmittel entstehen, wie z. B. die unterschiedliche Kontrastmittelarten [28], Kontrastmitteldosen [29] und der Zeitpunkt der Post-Kontrast-Bildakquisition [30, 31]. Daher werden zur T 1-Quantifizierung das native T 1-Mapping und die Extrazelluläre Volumenfraktion (ECV) favorisiert [32].

### **1.1.3 Partitionskoeffizient und Extrazelluläre Volumenfraktion**

Die Extrazelluläre Volumenfraktion (ECV) und der Partitionskoeffizient ( $\lambda$ ) vereinen natives und post-Kontrast T 1-Mapping. Der Partitionskoeffizient wird charakterisiert durch die Verteilung des Kontrastmittels zwischen dem Myokard und dem Blutpool, und wird anhand der T 1-Relaxationszeiten vor und nach Gabe des Kontrastmittels

errechnet [33]. Die Berechnung der ECV erfolgt ähnlich, wobei zusätzlich der Hämatokrit berücksichtigt wird [34]. Treibel et al. präsentierten 2016 die Möglichkeit zur Kalkulierung einer synthetischen ECV [35]. Hierbei wird der Hämatokrit nicht durch eine laborchemische Untersuchung ermittelt, sondern durch die nativen T1-Relaxationszeiten des Blutpools bestimmt [35]. Kammerlander et al. unterstützen mit ihren Forschungen die Ergebnisse von Treibel et al. und präsentierten nahezu identische Ergebnisse der konventionellen und der synthetischen Methode [36]. Ob für die Berechnung der ECV in Zukunft weiterhin eine laborchemische Untersuchung des Hämatokrits nötig ist, bleibt aktuell offen.

ECV und  $\lambda$  können Veränderungen innerhalb des Extrazellulärraumes identifizieren. Der Extrazellulärraum mit seiner extrazellulären Matrix (EZM) beinhaltet, wie bereits von Pattanayak et al. beschrieben: „*Ein dynamisches molekulares Netzwerk, welches essentiell für die Kraft des Herzens und die Koordination der Signale zwischen den Zellen des Gewebes ist*“ [37]. Es besteht aus Kollagenfasern, Proteoglykanen, Glykoproteinen, extrazellulären Proteasen und EZM Rezeptoren [38–41]. Schwankungen innerhalb des Extrazellulärraumes können durch verschiedene physiologische und pathologische Prozesse bedingt sein [42], wie z. B. die Amyloidose [43] oder die fokale [44] sowie diffuse myokardiale Fibrose (DMF) [33, 45, 46]. Wenn keine Amyloidablagerungen oder kein myokardiales Ödem vorliegen [43], beruhen Veränderungen des Extrazellulärraumes meist auf einer myokardialen Fibrose. [47]. ECV kann somit als indirekter Biomarker für die myokardiale Fibrose angesehen werden [1]. Die myokardiale Fibrose kann verschiedene Dysfunktionen nach sich ziehen, sei es eine diastolische [48, 49], eine elektrische [50] oder eine vasomotorische [51]. Besonders die diffuse myokardiale Fibrose, die physiologisch im Alterungsprozess vorkommt [4, 52, 53], steht in Verbindung mit wichtigen Myokarderkrankungen wie der Herzinsuffizienz [23], dem Diabetes Mellitus [54], der hypertensiven Herzerkrankung [55], der Aortenklappenstenose [55, 56] und der Hypertrophen Kardiomyopathie [57]. Während das Late Gadolinium Enhancement (LGE), welches auf der kontrastmittelverstärkten Signaldifferenz zwischen gesundem Myokard und Myokard mit vergrößertem Extrazellulärraum (wie z. B. Narbe) basiert,

den Goldstandard zur Detektion der fokalen Fibrose darstellt [58, 59], bleibt seine Fähigkeit zur Analyse der diffusen myokardialen Fibrose beschränkt [45, 60–62]. Hier war bislang die Endmyokardbiopsie, trotz möglicher Probenentnahmefehler [63] und eines aufgrund der invasiven Methodik innewohnenden Risikos [64–66], das alleinige Diagnostikverfahren zur Bestimmung der DMF.

In Studien konnte gezeigt werden, dass die, mittels T 1-Mapping kalkulierte, ECV mit dem Ausmaß der DMF bei Patienten mit z. B. symptomatischer Aortenklappenstenose, Klappeninsuffizienz, hypertropher und dilatativer Kardiomyopathie korreliert [45, 47, 56, 67–70]. Als Grund wird angenommen, dass es aufgrund einer Vergrößerung des Extrazellulärraumes zu einer vermehrten Akkumulation des Kontrastmittels im EZR kommt, welches sich wiederum in einer Verkürzung der Post-Kontrast T 1-Relaxationszeit innerhalb der gemessenen Daten niederschlägt.

Differenzen von  $\lambda$  und ECV zwischen gesunden und erkrankten Probanden konnten mittlerweile in Pathologien wie z. B. der Herzinsuffizienz [71], der Amyloidose [24], der Muskeldystrophie Duchenne [72], des Systemischen Lupus erythematoses [73], der nicht-ischämischen dilatativen [74–76] und der hypertrophen Kardiomyopathie [77] identifiziert werden. Abbildung 2 visualisiert die Partitionskoeffizienten verschiedener Erkrankungen und stellt sie gesundem Myokard gegenüber. Als Referenzwert für das gesunde Myokard (grüne Kontur in Abbildung 2) diente der Partitionskoeffizient der Kontrollgruppe von Puntmann et al. [73]. Ebenso wie bei Abbildung 1 muss auch diese Gegenüberstellung verschiedener Studien in einer Abbildung kritisch hinsichtlich möglicher Inhomogenitäten betrachtet werden.

Ein großer Vorteil von ECV und  $\lambda$  gegenüber den absoluten T 1-Relaxationszeiten besteht in ihrer Robustheit hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren, wie dem verwendeten Scannermodell [14], der Post-Kontrast-Akquisitionszeit [30, 71, 78] und der Kontrastmitteldosis [78].

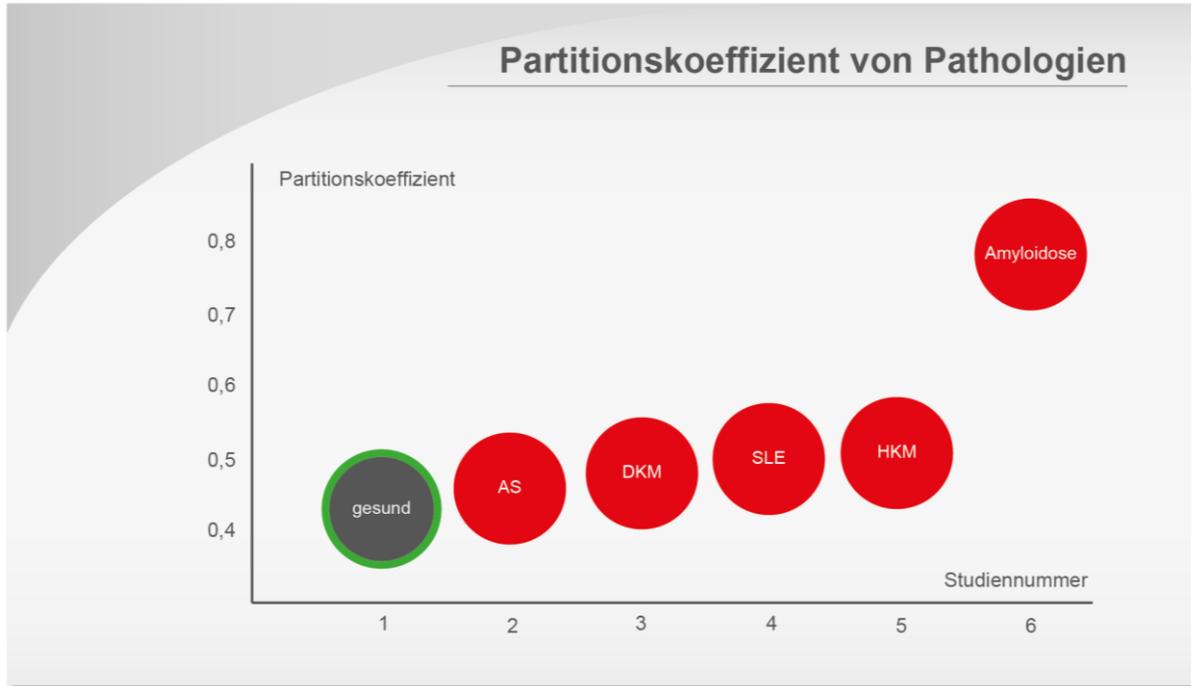


Abbildung 2: Pathologien und ihre Partitionskoeffizienten. Rote Farbe = Pathologie. Grüne Kontur = physiologisches Myokard.

Stdn.	Abk.	Erkrankung/ Gesundheit	FS	BS	Scanner	TI (in ms)	FW (in °)	VG (in mm <sup>2</sup> )
1	gesund	gesund	3T	Molli (-)	Achieva	(-)	50	(-)
2	AS	Aortenstenose	3T	Molli (-)	Verio	120, 200, 280	35	(-)
3	DKM	dilatierte Kardiomyopathie	3T	Molli (-)	Achieva	(-)	50	1.8x1.8x8
4	SLE	Systemischer Lupus Erythematodes	3T	Molli (-)	Achieva	(-)	50	(-)
5	HKM	Hypertrophe Kardiomyopathie	3T	Molli (-)	Achieva	(-)	50	1.8x1.8x8
6		Amyloidose	1.5T	Molli (3-5)	Avanto	110, 190	35	1.8x1.8x8

Tabelle 2: Parameter der in Abbildung 2 abgebildeten Studien, Parameter nicht beschrieben in der Publikation = (-). Studiennummer = Stdn, Abkürzung = Abk, Feldstärke = FS, Bildgebungssequenz = BS, Inversionszeiten = TI, Filpwinkel = FW, Voxelgröße = VG, detaillierte Referenzen siehe Kapitel: Referenzen der Tabellen.

## 1.2 Vergleichsproblematik des T 1-Mappings

Durch die Heterogenität der für das T 1-Mapping verwendeten Scanner, Akquisitionsmethoden, Kontrastmittelarten, Kontrastmitteldosen und Studienpopulationen entsteht eine erhebliche Anzahl an möglichen Einflussfaktoren, welche die Varianz der resultierenden Messwerte erhöhen und den akkuraten Vergleich der zumeist Einzelstudien-Ergebnisse limitieren kann. Der präzise Vergleich ist für das T 1-Mapping jedoch wichtig, um in Zukunft ein wichtiges diagnostisches Werkzeug im klinischen Alltag darstellen zu können.

## 1.3 Abgeleitete Arbeitshypothese

Um die Robustheit und damit die Vergleichbarkeit des T 1-Mapping zu überprüfen, befasste sich die vorliegende Studie mit zwei Einflussfaktoren des kardialen T 1-Mappings. Zum einen untersuchte sie den Einfluss von Veränderungen der räumlichen Auflösung auf die T 1-Relaxationszeiten und zum anderen den Einfluss von Veränderungen der Kontrastmitteldosis auf die T 1-Relaxationszeiten. Dabei wurden die beiden folgenden Arbeitshypothesen formuliert.

**Hypothese 1: Eine Veränderung der räumlichen Auflösung führt zu keiner signifikanten Differenz der nativen T 1-Relaxationszeiten.**

**Hypothese 2: Eine Veränderung der Kontrastmitteldosis zieht eine signifikante Differenz der T 1-Relaxationszeit nach sich.**

## 1.4 Grundlagen

### 1.4.1 Magnetresonanztomographie

Jeder Atomkern weist eine bestimmte Anzahl an Protonen, Neutronen und Elektronen auf. Wenn Atomkerne eine ungerade Anzahl an Protonen oder Neutronen besitzen, ist ihnen ein Eigendrehimpuls, der sogenannte Spin, zuteil [79, 80]. Dieser Spin (auch Rotation genannt) um die eigene Längsachse führt in Kombination mit der elektrischen Ladung des Protons zu einem magnetischen Moment [81], der Magnetfelder beeinflussen und in Spulen eine Spannung erzeugen kann. Das MRT-Gerät macht sich diese physikalische Eigenschaft zunutze.

Da der Mensch zu 65 % aus Wasser ( $H_2O$ ) besteht, ist der häufigste ungerade Atomkern im menschlichen Körper der Wasserstoff ( $H_1$ ) mit einem Proton, einem Elektron und keinem Neutron [79].

Bei der MRT liegt der Patient im Inneren eines supraleitenden, kreisförmigen Magneten, der ein homogenes Magnetfeld (Hauptmagnetfeld  $B_0$ ) erzeugt. Nach der Boltz-Mann-Verteilung richten sich alle Längsachsen der Wasserstoff-Protonen parallel oder antiparallel im Verhältnis von 1.000.007:1.000.000 (bei 1 Tesla) zur Hauptmagnetfeldachse aus [82]. Außerdem verfallen die Protonen in eine Art Kreiselbewegung um die Hauptmagnetfeldachse. Diese Bewegung wird Präzessionsbewegung genannt und verfügt über eine bestimmte Frequenz, die sogenannte Lamorfrequenz. Sie ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes [81]. Durch Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses (magnetisches Wechselfeld  $B_1$ ), welcher der Lamorfrequenz gleicht, wird der Gesamtvektor der Protonen um  $90^\circ$  „gekippt“ [82]. Daraus folgt, dass die Präzessionsbewegungen der eigentlich ungerichteten Protonen synchronisiert werden, was zu einer Verstärkung der Transversalmagnetisierung führt [82]. Die Longitudinalmagnetisierung wird dabei abgeschwächt.

Erlischt der Hochfrequenzimpuls, werden alle Präzessionsbewegungen der Protonen wieder dephasiert und der Gesamtvektor fällt in seine alte Ausrichtung zurück,

wodurch die Longitudinalmagnetisierung sowie die Transversalmagnetisierung ihren ursprünglichen Zustand erhalten. Dies wird als Relaxation definiert [82].

Jede Relaxation braucht abhängig von den Eigenschaften des untersuchten Gewebes eine entsprechende Zeit. Man kann dabei die Relaxationszeit noch in T 1- und T 2-Relaxationszeit unterteilen.

Die Zeit, die es benötigt, dass sich 63 % der ungeraden Atomkerne wieder mit ihren Kreiselbewegungen um die Feldlinien der Longitudinalmagnetisierung drehen, wird als T 1-Relaxationszeit definiert. Man bezeichnet sie auch als Spin-Gitter-Relaxation. Die T 2-Zeit beschreibt die Zeit, die erforderlich ist, bis 37 % der ursprünglichen Transversalmagnetisierung wiederhergestellt ist. Sie wird als Spin-Spin-Relaxation definiert. [79–81]

Die abgegebene Energie während der T 1- und T 2-Relaxation wird durch einen MRT detektiert und zur Erzeugung des MRT-Bildes genutzt, wobei das gemessene Signal abhängig von der Protonendichte, vom Hauptmagnetfeld  $B_0$  und der Relaxationszeit ist [82]. Damit eine Ortszuordnung möglich ist, werden dem Magnetfeld mehrere Gradientenfelder auferlegt. In Z-Richtung wird das Magnetfeld durch Z-Gradienten-Spulen in seiner Gesamtheit inhomogenisiert, sodass jeder Schicht eine unterschiedliche Feldstärke obliegt. Da die Larmorfrequenz proportional zur Feldstärke ist, besitzen die Protonen der einzelnen Schichten eine eigene spezifische Frequenz, mit der sie angeregt werden können. Die Protonen der umgebenen Bereiche sind davon unbeeinflusst.

In x-Richtung erfolgt dies durch X-Gradienten-Spulen (Frequenzkodierung) und in y-Richtung durch Phasenkodierung (Ortsbestimmung) [82].

Diese Frequenzen ergeben einen Frequenzraum, ein Rohdatenbild (K-Raum genannt), das mit Hilfe der Fourier-Transformation, eines mathematischen Prozesses, das eigentliche MRT-Bild erzeugt [83].

Das MRT-Bild lässt sich durch die Wahl der Hochfrequenzimpulse und der Gradientenfelder entscheidend beeinflussen. Hierbei kann man viele Parameter variieren, wie zum Beispiel die Zeit zwischen zwei Impulsen (Repetitionszeit = TR), die

Zeit zwischen Impuls und Detektion des Signals (Echozeit), die Stärke der Gradientenfelder oder den Flipwinkel des Anregungspulses. Die Reihenfolge der Hochfrequenzimpulse und der Gradientenfelder während der Aufnahme wird als Pulssequenz definiert [84]. Die gängigsten Pulssequenzen sind die Spin-Echo-Sequenz, die Gradienten-Echo-Sequenz und die Inversion-Recovery-Sequenz. Jede Sequenz hat verschiedene Vor- und Nachteile. Die Spin-Echo-Sequenz zählt z. B. aufgrund ihrer im Minutenbereich liegender Messzeiten zu den langsamen Pulssequenzen [79].

Die vorliegende Studie hat hauptsächlich mit einer Form der Inversion-Recovery-Sequenz gearbeitet. Hierbei wird vor dem eigentlichen Anregungspuls ein  $180^\circ$  Inversionspuls geschaltet. Die Zeit zwischen dem Inversionspuls und dem Anregungspuls wird als Inversionszeit (TI) definiert [84]. Da jedes Gewebe unterschiedlich lange braucht, um seine Longitudinalmagnetsierung nach einem Inversionspuls wieder aufzubauen, kann man durch die Verwendung von variierenden Inversionszeiten die Signale von unterschiedlichen Gewebe auslöschen [79].

#### **1.4.2 Kardiale Magnetresonanztomographie**

Die MRT wurde über die Jahrzehnte durch viele technische Errungenschaften modifiziert. Hierbei sollten die Erhöhung der Feldstärke und das damit einhergehende gesteigerte Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) [85–87], die verbesserten Spulensysteme [88, 89], die neuen Bildgebungssequenzen [90, 91] und die verkürzten Aufnahmezeiten erwähnt werden [90–92].

Die kardiale Magnetresonanztomographie schaffte es zum einen, viele der genannten Verbesserungen in ihre eigene Forschung zu integrieren [11, 93, 94], und zum anderen, selbst neue Fortschritte vorzuweisen [95]. Dies führte dazu, dass die CMR, insbesondere in den letzten 10 bis 15 Jahren, deutlich an Bedeutung innerhalb der klinischen Diagnostik zugenommen hat und mit ihren einstigen Anfängen [96, 97] kaum zu vergleichen ist.

Heutzutage zeichnet sie sich durch eine dreidimensionale Bildgebung in jeder beliebigen Schichtorientierung, einen hohen Gewebekontrast, eine breite Flexibilität der gemessenen Parameter und eine exzellente räumliche Auflösung aus. Infolgedessen ist die CMR ein wichtiger Bestandteil vieler Empfehlungen der Leitlinien der Gesellschaften für Kardiologie [98, 99].

So stellt unter anderem das Late Gadolinium Enhancement den Goldstandard zur Detektion von fokaler Fibrose nach einem Myokardinfarkt dar [58, 59].

Bei Myokarditisverdacht gilt die CMR als Methode der Wahl [100]. Bei kardial symptomatischen Individuen wird die CMR neben der Basisdiagnostik als genaueste Untersuchung der links- und rechtsventrikulären Funktion angesehen [100].

Innerhalb der vielen Applikationsmöglichkeiten der CMR rufen die respiratorischen und kardialen Eigenbewegungen des menschlichen Körpers jedoch weiterhin Probleme in der Akquise der Bilddaten hervor, da sie eine Auslenkung des Herzens während der Aufnahme nach sich ziehen und dadurch die Bildqualität beeinflussen [101].

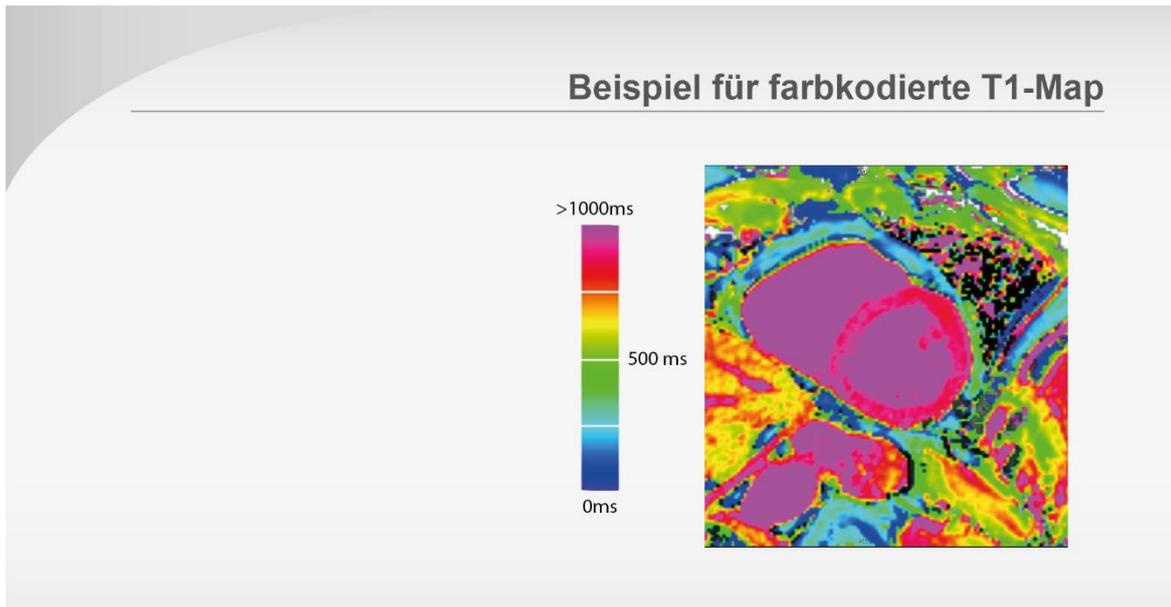
Zur Kompensation der Bewegungen bedient man sich aufgrund dessen mehrerer Hilfsmittel [102]. Man versucht unter anderem, die respiratorischen Bewegungen durch Atemanhaltenmanöver zu vermeiden [95, 103], durch Verwendung eines Bewegungskorrektionsalgorithmus (MOCO) die Bewegungen des Herzens auszugleichen [104] und durch eine EKG-Triggerung der Bildaufnahme die Messungen immer zur selben Zeit des kardialen Zykluses stattfinden zu lassen [102].

### **1.4.3 MOLLI und weitere Bildgebungssequenzen**

Das Problem bei konventionellen MRT-Untersuchungen ist, dass man ein Gewebe nicht isoliert anhand seiner magnetischen Eigenschaften betrachtet, sondern die Skalierung der Signalintensität erst durch Kontrastunterschiede innerhalb des Bildes entsteht [105]. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu lösen, ist z. B. die direkte Messung der T<sub>1</sub>-Relaxationszeit.

Beim T<sub>1</sub>-Mapping werden mehrere Rohbilder mit unterschiedlichen Inversionszeiten aufgenommen. Diese werden nach ihren Aufnahmezeitpunkten sortiert und mittels

automatisierter Kurvenanpassung wird jedem Voxel eine T<sub>1</sub>-Relaxationszeit (in ms) zugeordnet. Die Voxel mit ihren jeweiligen T<sub>1</sub>-Relaxationszeiten werden nun farbcodiert zu einer T<sub>1</sub>-Map mit geschätzten T<sub>1</sub>-Relaxationszeiten zusammengetragen, wodurch ein pixelbasierter, quantitativer Vergleich von Gewebeeigenschaften möglich wird [95, 106] (Abbildung 3).



**Abbildung 3: Beispiel für eine native farbkodierte T 1-Map.**

In der vorliegenden Studie wurde die T 1-Mapping-Variante MOLLI (Modified Look-Locker Inversion Recovery Sequenz) zur Akquise der Daten verwendet [107]. MOLLI hat zwei wesentliche Vorteile. Zum einen werden die Rohbilder EKG-getriggert immer zu derselben Zeit des Herzzyklus aufgenommen. In der vorliegenden Studie fand dies in der Enddiastole statt. Dadurch kann man davon ausgehen, dass die Aufnahmen in den einzelnen Koordinaten dieselben Strukturen anzeigen und ein pixelbasiertes Auswerten möglich ist. Zum anderen werden während eines Atemanhaltenmanövers (17 Herzschläge) drei Inversionszyklen (Look-Locker-Zyklen) mit jeweils unterschiedlichen, initialen Inversionszeiten (100 ms, 200 ms, 350 ms) durchgeführt. In den ersten beiden Zyklen werden jeweils drei Rohbilder und in dem dritten fünf Rohbilder aufgenommen [107]. Durch die variierenden, initialen Inversionszeiten entstehen so elf Rohbilder mit jeweils unterschiedlicher Inversionszeit.

Zwischen den einzelnen Inversionszyklen werden Aufnahmepausen von mehreren aufeinanderfolgenden Herzschlägen durchgeführt, um eine volle Erholung der Magnetisierung zu gewährleisten [107]. Durch die Verwendung einer bSSFP- (balanced Steady State-Free-Precession)-Bildgebung konnte eine hohe Signal-to-

noise-Ratio (SNR) und eine Akquisitionsdauer von weniger als 200 ms erreicht werden [95]. Zur Einschränkung des Einflusses der respiratorischen Bewegung auf die Bildqualität wurde eine Bewegungskorrektur von Xue et al. eingesetzt [104].

Die akquirierten Rohbilder werden anhand ihrer effektiven Inversionszeit sortiert. Mittels einer nichtlinearen Drei-Parameter-Kurvenanpassung, welche sich des Levenberg-Marquardt-Algorithmus bedient, werden die geschätzten T<sub>1</sub>-Relaxationszeiten per Pixel ausgerechnet  $S(TI) = A - B \exp(-TI/T_1^*)$  [95]. Die wahren T<sub>1</sub>-Relaxationszeiten werden gemäß  $T_1 = T_1^* ((B/A) - 1)$  durch die geschätzten T<sub>1</sub>-Relaxationszeiten und die Parameter A und B ermittelt [95]. Das Pulssequenzschema der originalen MOLLI wurde in der Abbildung 4 auf der folgenden Seite visualisiert.

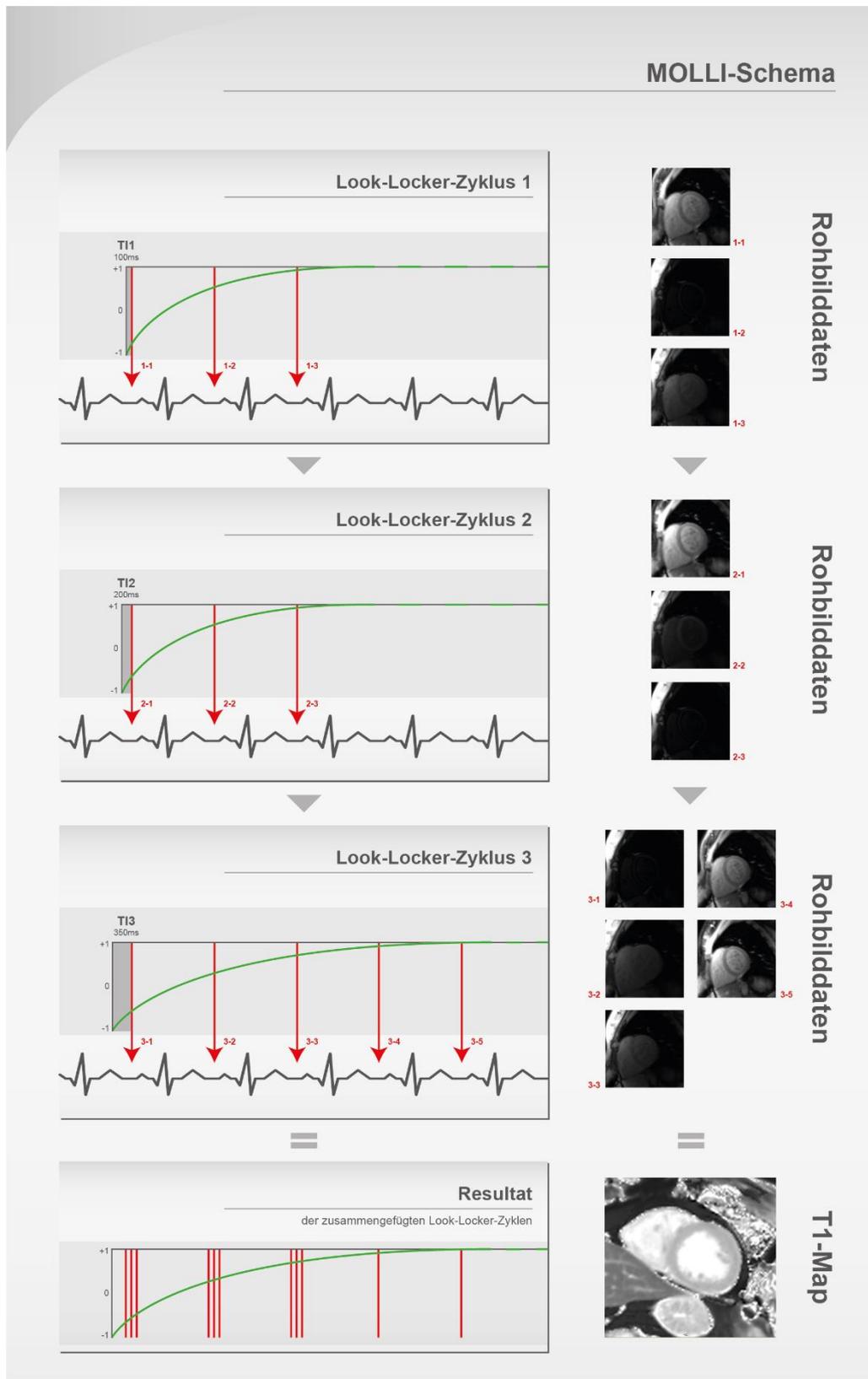


Abbildung 4: MOLLI Schema, modifiziert nach Messroghli et al. [95], mit Genehmigung des Journals (siehe Anhang).

Die anfänglichen Ungenauigkeiten, die durch zu lange Atempausen oder hohe Herzfrequenzen entstanden, wurden durch eine Weiterentwicklung der MOLLI-Pulssequenz reduziert [107]. Piechnik et al. konstruierten zur Verkürzung der nötigen Atempause, welche für viele Patienten eine Limitation darstellt, die Shortened Modified Look-Locker Inversion Recovery Sequenz (ShMOLLI) mit neun Herzschlägen [17]. Sie unterliegt weniger Herzfrequenzabhängigkeiten als die ursprüngliche MOLLI, nimmt jedoch dafür eine leichte Reduktion der Präzision gegenüber MOLLI in Kauf [17]. Das Problem der Unterschätzung der wahren T<sub>1</sub>-Relaxationszeiten blieb indes bestehen [108]. Für die Unterschätzung der wahren T<sub>1</sub>-Relaxationszeiten durch die MOLLI-Sequenz [16, 109, 110], was unter anderem durch Flipwinkel, T<sub>2</sub>-Abhängigkeit, Magnetisierungstransfer und unvollständige Inversionen hervorgerufen werden kann [111], wurden mittlerweile Algorithmen zur Optimierung präsentiert [112–115].

Chow et al. ging das Problem der Unterschätzung der T<sub>1</sub>-Relaxationszeiten mit der Verwendung einer Saturation-Recovery Sequenz (Saturation Recovery Single Shot Akquisition = SASHA) an [116]. Sie besitzt eine hohe Genauigkeit, ist jedoch anfällig für Artefakte und besitzt eine geringere Präzision als MOLLI [116].

Um die jeweiligen Vorteile der Saturation- (erhöhte Genauigkeit [109, 111]) und der Inversion-Recovery (erhöhte Präzision [109, 111]) Bildgebungsmethoden zusammenzuführen, wurde von Weingärtner et al. ein Hybrid der beiden Sequenzen (Saturation Pulse Prepared Heart-Rate-Independent Inversion Recovery = SAPPHIIRE) präsentiert [117]. Sie kennzeichnet eine gute Genauigkeit gegenüber der MOLLI-Sequenz und eine verbesserte Präzision gegenüber der SASHA-Sequenz [109, 117].

#### **1.4.4 Allgemeine Kontrastmittelwirkung**

Konventionelle MRT-Untersuchungen versuchen, die Kontrastdifferenz zwischen normalem und bezüglich einer bestimmten Eigenschaft verändertem Gewebe, darzustellen [105].

Um die Kontrastdifferenz zu erhöhen und dadurch die Diagnostik zu verbessern, setzt man Kontrastmittel ein. Es gibt zwei Arten, wie Kontrastmittel die Signaldifferenz im MRT-Bild verändern können. Die positiven Kontrastmittel erhöhen die Signaldifferenz und die negativen erniedrigen sie, was durch zwei Wirkungen beeinflusst werden kann. Die direkte führt über eine Erhöhung der Protonendichte im Gewebe zu Veränderungen im Magnetfeld und die indirekte über eine Veränderung der T 1 und T 2 Relaxationszeiten. [118]

#### **1.4.5 Eigenschaften des Kontrastmittels „Gadobutrol“**

In der vorliegenden Studie wurde mit dem Kontrastmittel Gadobutrol (Gadovist®, Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Germany) gearbeitet. Hierbei handelt es sich um ein positives Kontrastmittel. Es besteht aus dem toxischen Metallion Gadolinium ( $Gd^{3+}$ ) und dem makrozyklischen Komplexliganden Butrol (Dihydroxy-hydroxymethyl-propyl-tetraazacyclododecantrissäure) [119]. Gadolinium ( $Gd-DO3A-butrol$ ) besitzt aufgrund seiner sieben ungepaarten Elektronen in der F-Schale paramagnetische Eigenschaften [120], die zu einer Verkürzung der Relaxationszeit und somit in T 1-gewichteten MRT Bildern zur Aufhellung von Strukturen führt.  $Gd-DO3A-butrol$  weist im menschlichen Plasma bei  $37^\circ$  und 3 T eine T 1-Relaxation von  $3.6 \text{ mmol}^{-1}\text{s}^{-1}$  auf [28]. Es liegt damit zwischen den Werten von  $Gd-DTPA$  ( $r_1 = 3.3 \text{ mmol}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) und  $Gd-BOPTA$  ( $r_1 = 6.3 \text{ mmol}^{-1}\text{s}^{-1}$ ). [28] Gadobutrol wird renal ausgeschieden und passiert nicht die intakte Blut-Hirn-Schranke. [121] In drei umstrittenen Fällen weltweit wurde die Applikation von  $Gd-DO3A-butrol$  in Zusammenhang mit dem Entstehen einer nephrogenen systemischen Fibrose gebracht. [122, 123]

## 2. Methoden

### 2.1 Studienpopulation

Für diese Studie wurden 30 Probanden rekrutiert. Die Probanden wurden in zwei separaten T 1-Mapping Scans untersucht. Der erste Scan war Teil einer früher publizierten Studie [2]. Nachdem den Freiwilligen der Untersuchungsablauf ausführlich erklärt wurde, unterschrieb jeder Teilnehmer eine Einverständniserklärung. Die Studie wurde zuvor durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin (EA2/077/10) genehmigt. Alle Experimente wurden innerhalb der Richtlinien der Helsinki Deklaration durchgeführt.

#### **Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Studie wurden nur kardiovaskulär gesunde Probanden eingeschlossen. Als gesund definiert waren alle Teilnehmer, die unter anderem keine Symptome einer kardiovaskulären Erkrankung, eine unauffällige Krankengeschichte und ein unauffälliges EKG zeigten sowie im CMR eine unauffällige Herzfunktion aufwiesen. Außerdem mussten die Probanden zum Einschluss in die Studie eine schriftliche Einverständniserklärung unterschreiben.

Die Ein-/Ausschlusskriterien der Studie sind in der Tabelle 3 verdeutlicht.

<b>Einschlusskriterien</b>
keine Symptome einer kardiovaskulären Erkrankung
unauffällige Krankengeschichte
unauffälliges EKG

<b>Ausschlusskriterien</b>
Schwangerschaft/Stillzeit
Minderjährigkeit
Vorhandensein metallischer Implantate
Niereninsuffizienz
Herzrhythmusstörungen
Bekanntsein einer Kontrastmittelunverträglichkeit
Allgemeine Kontraindikation gegen MRT

**Tabelle 3: Ein-/Ausschlusskriterien der Studie.**

## **2.2 Datenerhebung**

### **2.2.1 Scannermodell**

Die Durchführung der Messungen erfolgte an einem 3-Tesla-MRT (Magnetom Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) in Berlin-Buch, das sich einer integrierten Körper-Spule für die Radiofrequenz-Anregung, einer 32-Kanal-Herzspule für die Signaldetektion sowie einem EKG für das kardiale Gating bedient. Das kardiale Gating wird benutzt, um die Datenerfassung zu einem bestimmten Zeitpunkt im kardialen Zyklus durchzuführen und dadurch die Eigenbewegung des Herzens zu kompensieren [124]. Um Inhomogenitäten im Magnetfeld zu vermeiden, wurde vor jeder Untersuchung durch eine Doppel-Gradientenecho-Akquisition ein subjekt-spezifisches B<sub>0</sub>-Shimming durchgeführt.

### **2.2.2 Studienprotokoll**

Zur Verdeutlichung des Ablaufs der kardialen MRT-Untersuchungen wurde das Protokollschema der zwei Scans in der Abbildung 5 visualisiert.

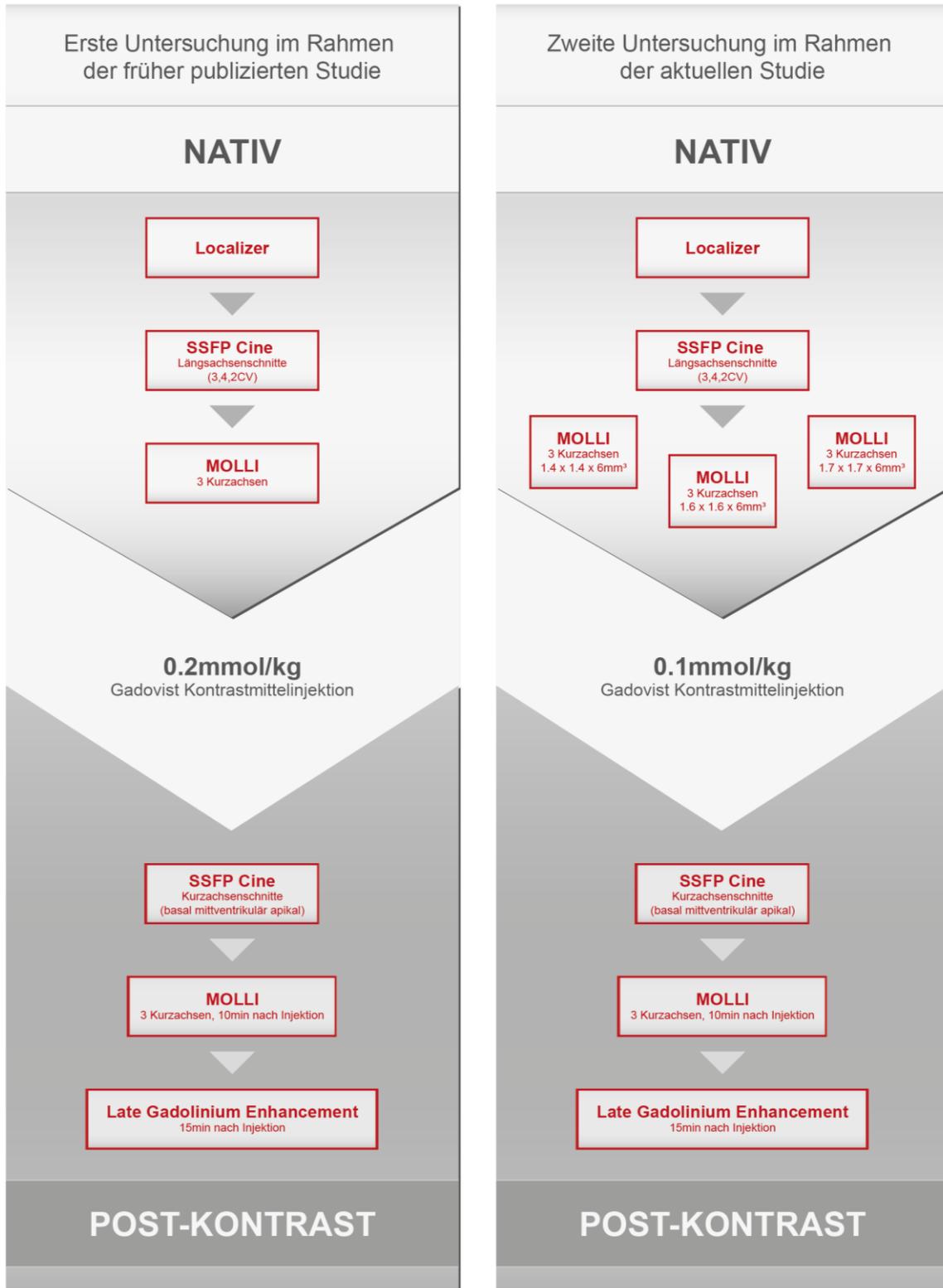


Abbildung 5: Protokollschema der früher publizierten Studie [2] und der vorliegenden Studie.

### 2.2.3 T 1-Mapping Bildgebung

Das T 1-Mapping wurde wie in der früher publizierten Studie [2] durchgeführt. Zur Erstellung der T 1-Maps verwendeten wir eine auf SSFP (single-shot steady-state free-precession) basierende Modified Look-Locker-Inversion-Recovery (MOLLI) Pulssequenz [107]. Sie wurde bereits im Kapitel „MOLLI und weitere Bildgebungssequenzen“ beschrieben. Die Eigenbewegungen des Herzens und der Atemverschiebung wurden durch die Motion Correction ausgeglichen [104]. Die verwendeten Sequenzparameter sind in der Tabelle 4 dargestellt.

Parameter	T1-Map (nativ) 1.4 x 1.4 x 6	T1-Map (nativ) 1.6 x 1.6 x 6	T1-Map (nativ) 1.7 x 1.7 x 6	T1-Map (post-kontrast)
FOV (mm <sup>2</sup> )	270 x 360	270 x 360	270 x 360	270 x 360
Matrix	256	224	208	224
Prozent Phase FOV (%)	75	75	75	75
Anzahl von Phasenkodierschritten	143	125	116	125
Schichtdicke (mm)	6	6	6	6
Echozeit, TE (ms)	1.12	1.06	1.03	1.07
Aufnahmezeit (ms)	241	210	187	210
Repetitionszeit, TR (ms)	2.5	2.4	2.4	2.4
Aquisitionstyp	single shot	single shot	single shot	single shot
Flipwinkel (°)	35	35	35	35
Bandbreite (Hz/pixel)	1028	1063	1045	1015
Beschleunigungsfaktor	2	2	2	2
Aquisitionsdauer bei Herzfrequenz 60/min (s)	17	17	17	17
Minimale Inversionszeit (ms)	120,200,280	120,200,280	120,200,280	120,200,280
Länge der Echozeit	96	84	78	84

**Tabelle 4: Parameter der eingesetzten MOLLI-Sequenz zur Akquirierung der T 1-Maps.**

Um den Einfluss von verschiedenen Auflösungen auf die T 1-Relaxationzeiten zu analysieren, führten wir drei native Untersuchungen mit den unterschiedlichen Voxelgrößen von  $1.7 \times 1.7 \times 6 \text{ mm}^3$ ,  $1.6 \times 1.6 \times 6 \text{ mm}^3$ ,  $1.4 \times 1.4 \times 6 \text{ mm}^3$  durch.

Zum Analysieren der Einflüsse der Kontrastmitteldosis scannten wir die Teilnehmer zehn Minuten nach Gabe von 0.1 mmol/kg i. v. des KM Gadobutrol (Gadovist®, Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Germany). Durch die Scans der früher publizierten Studie [2] kamen Post-Kontrast T 1-Maps zehn Minuten nach der Gabe von 0.2 mmol/kg i. v. Gadobutrol (Gadovist®, Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Germany) hinzu. Alle anderen Parameter wurden konstant gehalten.

## 2.2.4 Cine-Bildgebung

Um die linksventrikuläre (LV)-Funktion und Morphologie des Herzens einschätzen zu können, akquirierten wir drei Längsachsenschnitte (2-,3-,4-Kammerblick) und ein Kurzachsenpaket mittels SSFP-Cine-Bildgebung. Die verwendeten Bildparameter sind in der Tabelle 5 dargestellt.

Parameter	Ergebnis
Echozeit, TE (ms)	1,3
Repetitionszeit, TR (ms)	3,1
Voxelgröße (mm <sup>3</sup> )	1,8 x 1,8 x 6
Schichtdicke (mm)	6
FOV (mm <sup>2</sup> )	276 x 340
Flipwinkel (°)	45
Bandbreite (Hz/pixel)	704
Parallele Bildgebung (Technik/Akzelerationsfaktor)	Grappa/2

Tabelle 5: Parameter der Cine-Bildgebung zur Untersuchung der LV-Funktion und Morphologie des Herzens.

## 2.2.5 Late-Gadolinium-Enhancement-Bildgebung

Um pathologisches Myokardgewebe zu detektieren bzw. bei den Gesunden auszuschließen, führten wir eine Late-Gadolinium-Enhancement-Messung (LGE) durch. Hierfür wurde die gleiche Positionierung und Schichtdicke wie in der zuvor akquirierten Cine-Bildgebung benutzt. Um das Signal des Myokards zu unterdrücken, wurde die Inversionszeit während der LGE-Aufnahme stetig angepasst. Als Sequenz diente eine segmentierte Inversion-Recovery-Sequenz. Die Bildparameter sind in der Tabelle 6 sowie ein Beispiel einer LGE-Bildgebung in der Abbildung 6 dargestellt.

Parameter	Ergebnis
Echozeit, TE (ms)	5,4
Repetitionszeit, TR (ms)	10,5
Voxelgröße (mm <sup>3</sup> )	1.4x 1.6x 6
Schichtdicke (mm)	6
FOV (mm <sup>2</sup> )	350 × 262
Flipwinkel (°)	30
Bandbreite (Hz/pixel)	140
Parallele Bildgebung (Technik/Akzelerationsfaktor)	Grappa/2

Tabelle 6: Parameter der LGE Bildgebung zur Detektion von pathologischem Myokardgewebe.

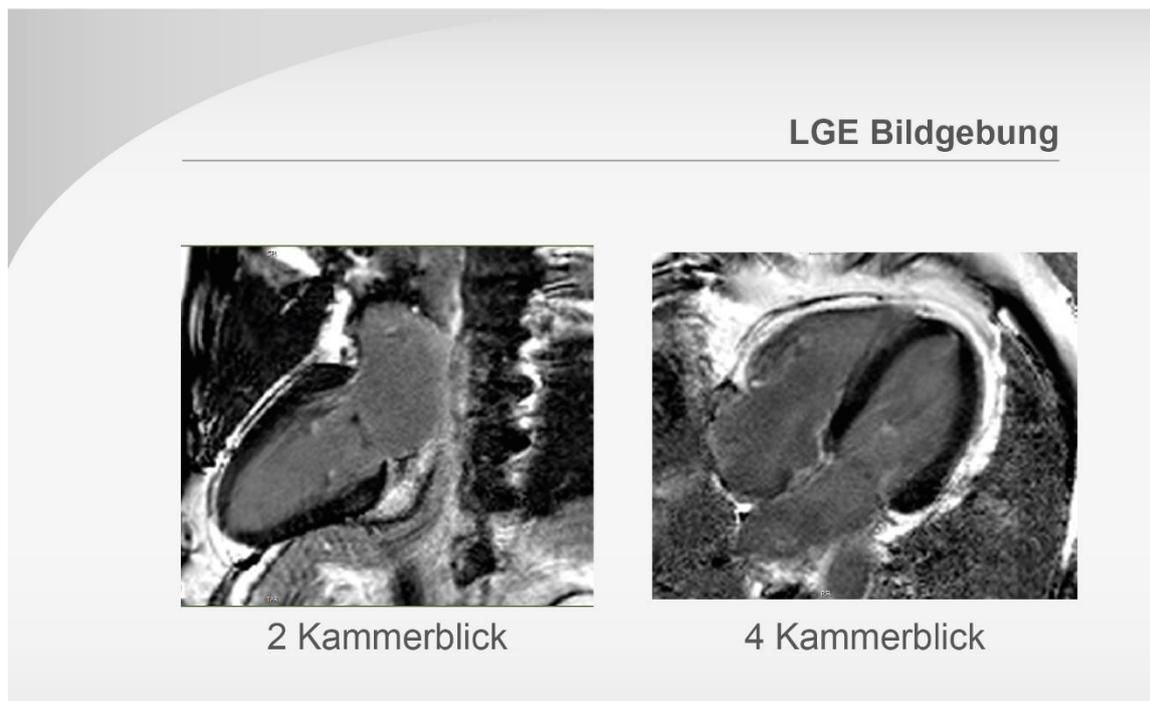


Abbildung 6: LGE Bildgebung zur Detektion von pathologischen Myokardgewebe, linkes Bild = 2 Kammerblick (linker Vorhof sowie linker Ventrikel sichtbar), rechtes Bild = 4 Kammerblick (alle Vorhöfe und Ventrikel sichtbar).

## 2.3 Datenanalyse

### 2.3.1 Analyseprogramm

Die Analyse der Bilddaten erfolgte mit dem Programm CVI<sup>42</sup> (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Canada).

### 2.3.2 T 1-Mapping

Jedes Rohbild der T 1-Maps wurde auf mögliche Artefakte hin untersucht. Es wurde visuell überprüft, ob die kardialen und respiratorischen Bewegungen durch die MOCO korrekt ausgeglichen wurden. Falls jenes nicht der Fall gewesen wäre, hätte dies zu einer falschen Überlagerung der Bilddaten und somit unbrauchbaren T 1-Relaxationszeiten geführt.

Des Weiteren wurden alle Rohbilder auf zusätzliche Bildartefakte, z. B. Suszeptibilitätsartefakte und Inhomogenitäten, im Magnetfeld untersucht (Abbildung 7). Nachdem alle einzelnen Rohbilder auf ihre Qualität hin analysiert wurden, überprüfte man die jeweilige T 1-Map. Wenn Artefakte detektiert wurden, ergab dies den Ausschluss der betroffenen Segmente. Diese Analyse wurde bei allen nativen und Post-Kontrast Bilddaten durchgeführt.

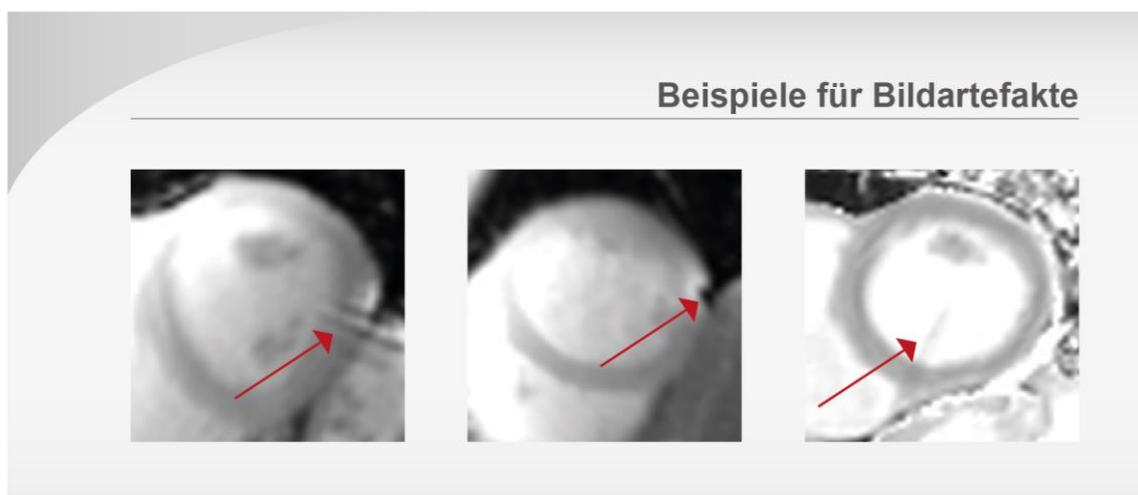


Abbildung 7: Bildartefakte, roter Pfeil zeigt auf das Gebiet des Artefakts.

Zur Bestimmung der T 1-Relaxationszeiten zog man manuell in einem Rohbild Konturen um Epikard (in Abbildung 8: Grüne Kontur) und Endokard (in Abbildung 8: rote Kontur) und kopierte die Umrisse auf die anderen zehn Rohbilder. Nach Anpassung der Rohbildkonturen wurden sie dann auf die entsprechende Map übertragen.

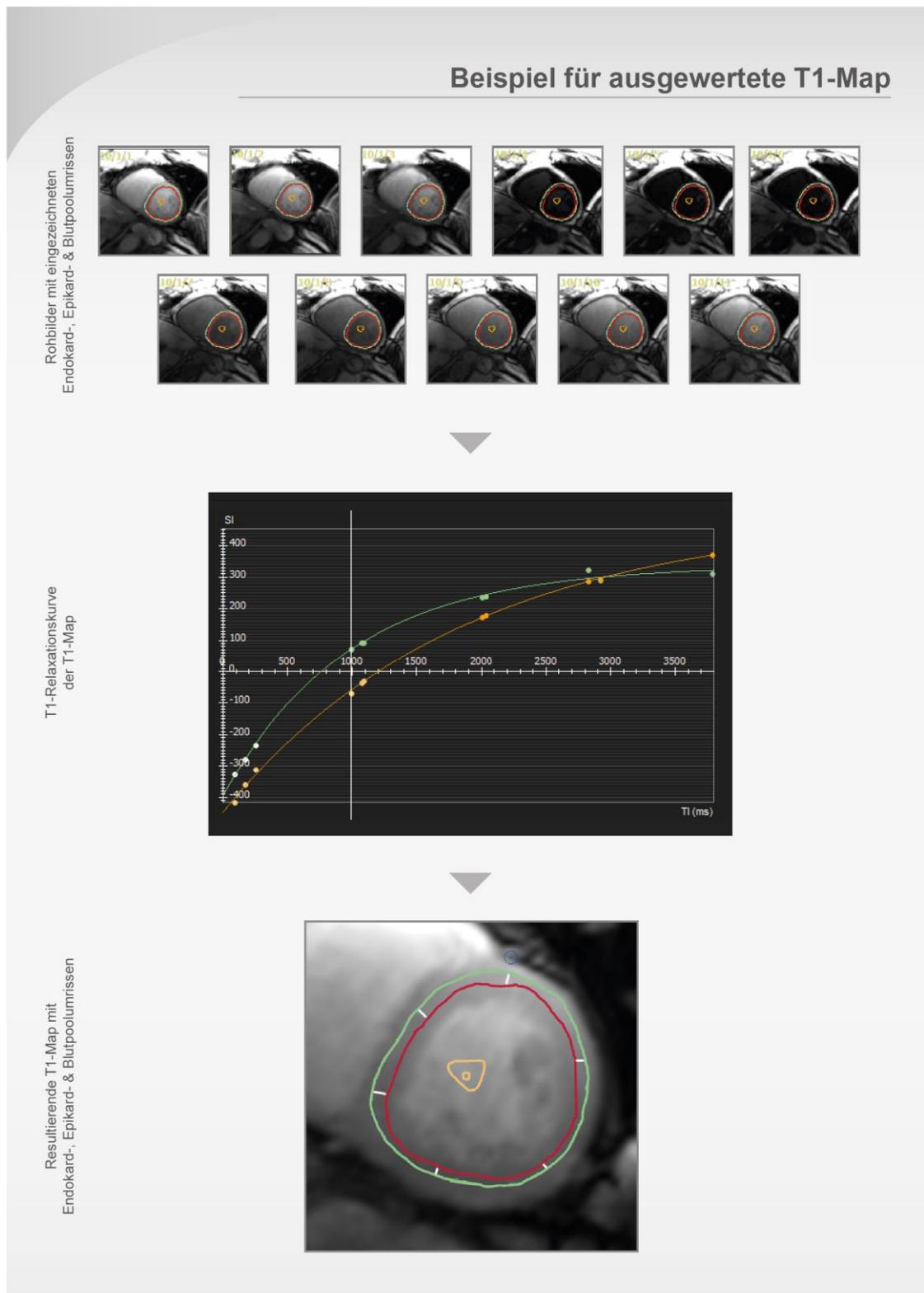
Um ausschließlich Herzgewebe einzuschließen, ließ man einen Sicherheitsabstand zu dem benachbarten Gewebe. Zur Berechnung des Partitionskoeffizienten ist die native und Post-Kontrast T 1-Relaxationszeit des Blutes erforderlich, deswegen wurde eine Region-of-Interest (ROI) im Cavum des linken Ventrikels gezogen, wobei darauf geachtet wurde, nur Blut und keine Papillarmuskeln zu inkludieren (gelbe Kontur in Abbildung 8).

Der  $\lambda$ -Verteilungskoeffizient wurde mittels der folgenden Formel berechnet [71]. Der Partitionskoeffizient wird in Prozent angegeben.

$$\Delta R1_{\text{myo}} = 1/T_{1\text{myo-post}} - 1/T_{1\text{myo-prä}} \quad (1)$$

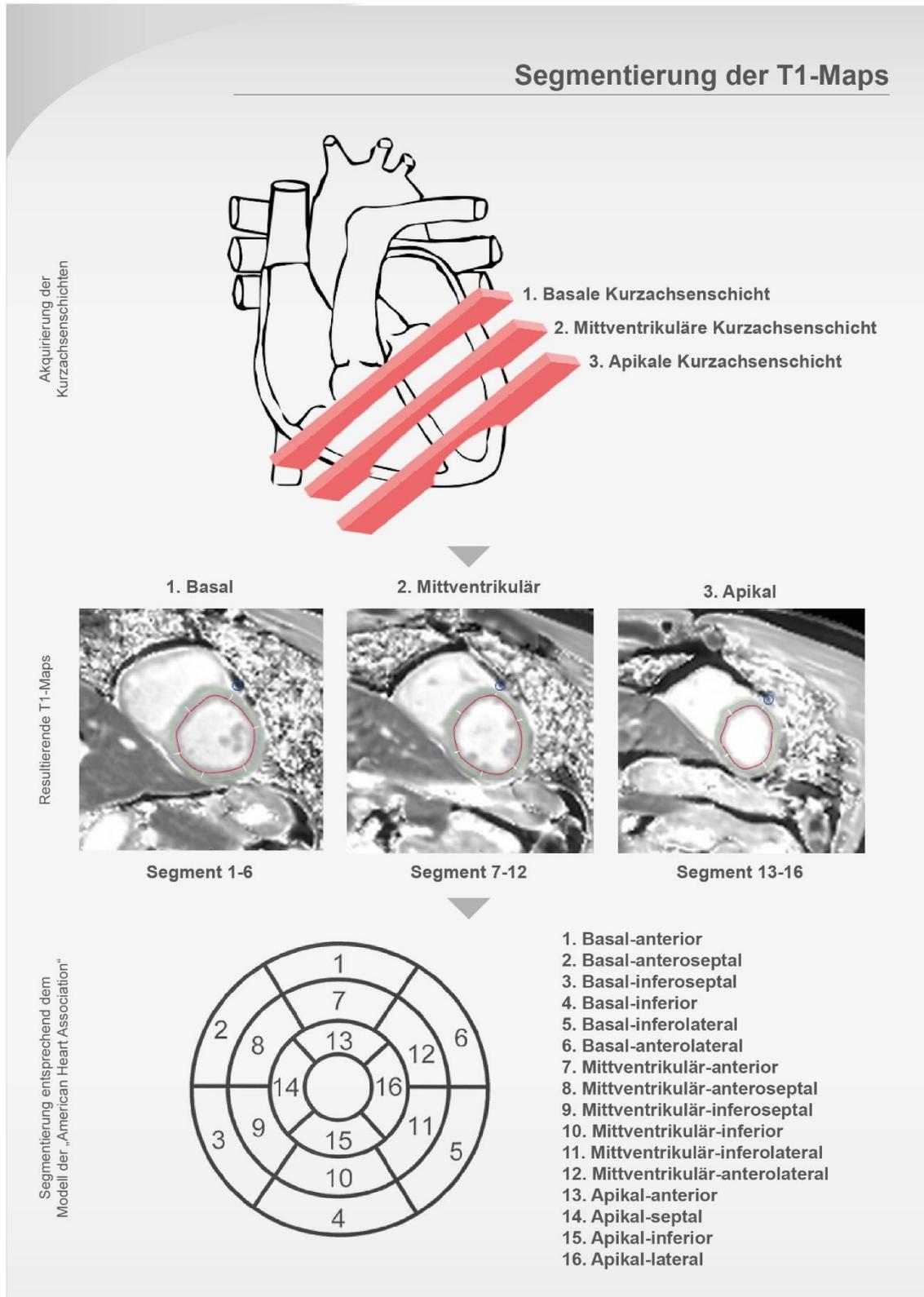
$$\Delta R1_{\text{blood}} = 1/T_{1\text{blood-post}} - 1/T_{1\text{blood-prä}} \quad (2)$$

$$\Lambda = \Delta R1_{\text{myo}}/\Delta R1_{\text{blood}} \quad (3)$$



**Abbildung 8:** Konturenzeichnung in den Rohbildern, Relaxationskurven der Endo/Epikard und der Blutpoolumriss sowie die resultierende T 1-Map.

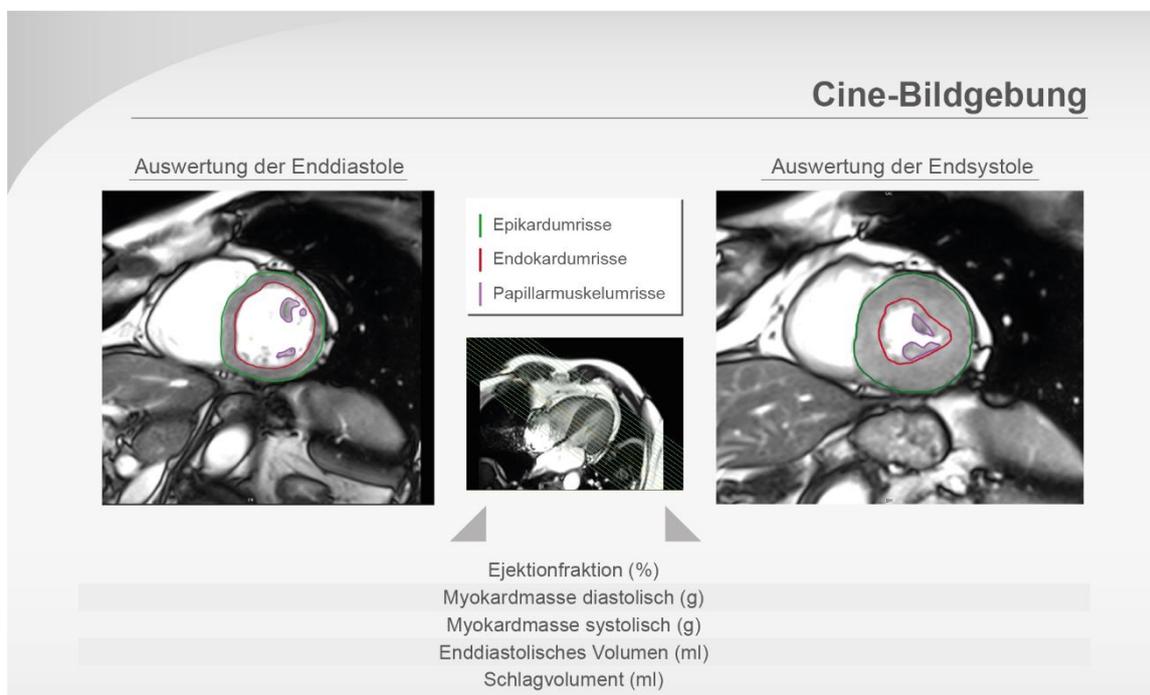
Die Segmentierung erfolgte entsprechend dem Modell der „American Heart Association“. Hierfür wurden die T 1-Maps der basalen und medialen Kurzachsenschicht in jeweils sechs und die apikale in vier Segmente eingeteilt. [125] Insgesamt erhält man somit 16 Segmente, wobei für jedes Segment die jeweilige T 1-Relaxationszeit und Standardabweichung ermittelt wurden (Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Lokalisation der basalen, mittventrikulären und apikalen Kurzachsen-schichten, die jeweilige T1-Map sowie deren Segmentierung entsprechend dem Modell der „American Heart Association“ [125].

### 2.3.3 Cine-Analyse

In der Enddiastole und Endsystole des Cine Kurzachsenpakets wurden die Konturen von Epikard, Endokard und der Papillarmuskeln manuell eingezeichnet, woraus das endsystolische und enddiastolische Volumen (EDV) sowie die systolische und diastolische Myokardmasse berechnet wurden. Die Ejektionsfraktion wurde aus dem Schlagvolumen (SV) und dem enddiastolischen Volumen berechnet. Die Abbildung 10 stellt dies schematisch dar.



**Abbildung 10: Cine Bildgebung der Endsystole und Enddiastole mit eingezeichneten Endo- (rot), Epikard- (grün) sowie Papillarmuskel-Konturen (violett).**

Diese Werte wurden mit den Werten der damals publizierten Studie [2] verglichen, um mögliche morphologische Veränderungen oder Pathologien bei den Probanden ausschließen zu können.

### **2.3.4 Late Gadolinium Enhancement Analyse**

Durch visuelle Beurteilung wurde das LGE analysiert. In den einzelnen Schichten wurde nach hyperintensiven Myokardarealen gesucht. Fragliche Gebiete wurden durch die Darstellung in einer zweiten Ebene und bei veränderter Ausleserichtung kontrolliert.

### **2.3.5 Analyse der Untersucherabhängigkeit**

Zur Überprüfung der inter-/intraindividuellen Reliabilität wurden die Messungen in einer Subgruppe von 15 zufällig ausgewählten Teilnehmern vom gleichen Untersucher sowie durch einen zweiten Untersucher unter gleichen Bedingungen, im Abstand von 30 Tagen analysiert.

### **2.3.6 Statistische Analyse**

Zur statistischen Analyse wurde das Programm IBM® SPSS® Statistics 22 (IBM Corp., USA) verwendet. Die Ergebnisse werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Statistische Tests wurden unter Verwendung von nicht-parametrischen Verfahren durchgeführt. Gepaarte Daten wurden verglichen durch den Wilcoxon und Friedman Test. Eine statistische Signifikanz wurde angenommen bei  $p < 0,05$ . Ein Umrechnungsfaktor zwischen den beiden Kontrastmitteldosierungen wurde durch das Dividieren der T 1-Werte von 0,1 mmol Gadobutrol durch den T 1-Wert von 0,2 mmol Gadobutrol berechnet. Dies erfolgte für jedes Myokardsegment.

Zur graphischen Veranschaulichung der inter-/intraindividuellen Reliabilität wurden Bland-Altman-Diagramme erstellt. Zur Beurteilung der Inter-/Intraobserver-Reliabilität wurde außerdem der Korrelationskoeffizient nach Pearson errechnet.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Probandenrekrutierung

29 von den 30 rekrutierten Probanden wurden in der Studie ohne Zwischenfälle gescannt. Ein Teilnehmer wurde ausgeschlossen, da eine reduzierte systolische linksventrikuläre Funktion auffiel. Die Beschreibung des Studienkollektivs findet sich in der Tabelle 7.

Parameter	Ergebnis
n	29
Männlich / Weiblich	16/13
Alter (Jahre)	52 ± 14
Größe (cm)	172 ± 4
Gewicht (kg)	77 ± 13
Herzfrequenz (min)	70 ± 11
LV enddiastolisches Volumen (ml)	135 ± 28
LV enddiastolischer Volumenindex (ml/cm)	0.7 ± 0.1
LV Ejektionsfraktion (%)	62 ± 5
LV Masse (g)	118 ± 29
LV Massen Index (g/cm)	0.6 ± 0.1

Tabelle 7.: Charakteristika des Studienkollektivs.

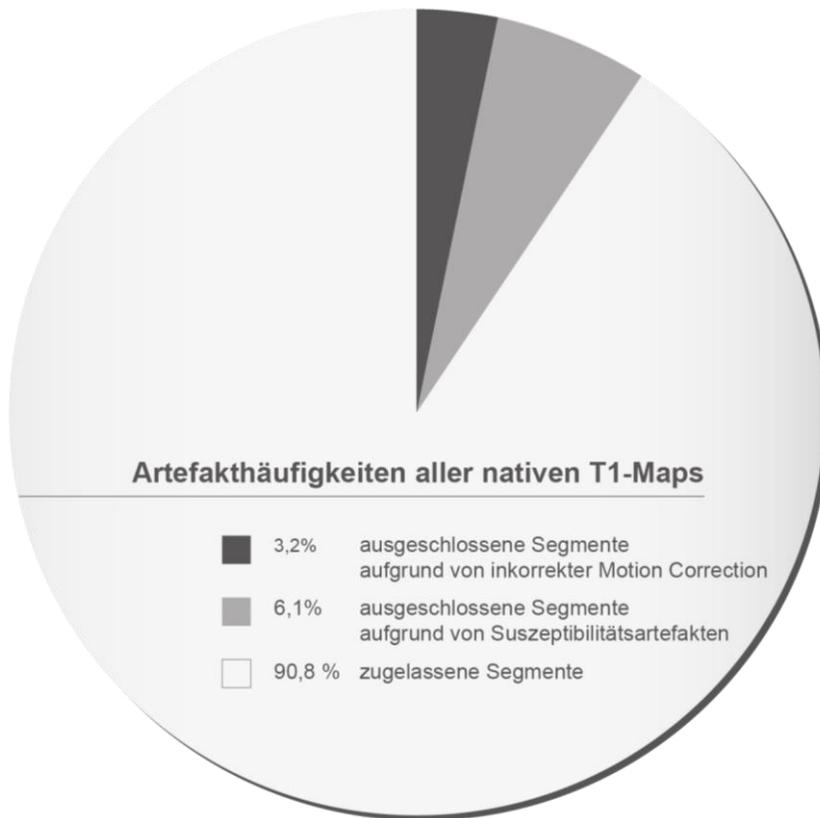
## **3.2 Gesamtanzahl akquirierter Segmente und Ausschlussrate**

Bei den 29 Studienteilnehmern entstanden 348 Maps (pro Teilnehmer 9 native und 3 post-Kontrastmittel) mit 1856 Segmenten. Durch die Scans der früher publizierten Studie [2] kamen 87 Maps mit 464 Segmenten dazu. Insgesamt wurden 435 Maps mit 2320 Segmenten analysiert. Des Weiteren wurden 435 Blutpoolkonturen gezeichnet und ausgewertet. Von den insgesamt 2320 untersuchten Segmenten wurden 204 Segmente (8.8 %) aufgrund von Bildartefakten ausgeschlossen. 151 Segmente (6.5 %) wurden wegen Suszeptibilitätsartefakten und 55 Segmente (2.4 %) wegen unzureichender Motion Correction ausgeschlossen. Das inferior/inferolaterale Segment war bei beiden Untersuchungen am häufigsten von Bildartefakten betroffen.

## **3.3 Veränderung der räumlichen Auflösung**

### **3.3.1 Anzahl nativ akquirierter Segmente und Ausschlussrate**

Nativ entstanden 261 Maps mit 1392 Segmenten. Insgesamt wurden 1262 Segmente (90,8 %) aufgrund ihrer guten Qualität zur Analyse zugelassen. 85 Segmente (6.1 %) wurden wegen Suszeptibilitätsartefakten und 45 Segmente (3.2 %) wegen unzureichender Motion Correction ausgeschlossen (Abbildung 11). 420 von 464 Segmenten (90.5 %) wurden in der räumlichen Auflösung von  $1.4 \times 1.4 \times 6 \text{ mm}^3$ , 411 (88.6 %) in der von  $1.6 \times 1.6 \times 6 \text{ mm}^3$  und 431 (92.9 %) in der von  $1.7 \times 1.7 \times 6 \text{ mm}^3$  als auswertbar befunden. Das inferior/inferolaterale Segment war bei der nativen Bildgebungssequenz am häufigsten von Bildstörungen betroffen. Die Segmentausschlüsse sind in der Abbildung 11 visualisiert.



**Abbildung 11: Kreisdiagramm der Fehlerhäufigkeit der nativen T 1-Maps.**

### 3.3.2 Native T 1-Relaxationszeiten

Die nativen T 1-Relaxationszeiten der unterschiedlichen Auflösungen sind in der Tabelle 8 für jedes Segment, jede Schicht sowie für den gesamten linken Ventrikel angegeben.

Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Auflösungen bzgl. der T 1-Zeiten in den einzelnen Schichten (basal:  $p = 0.772$ ; mittventrikulär:  $p = 0.639$ ; apikal:  $p = 0.276$ ), den einzelnen Segmenten sowie dem gesamten linken Ventrikel ( $p = 0.191$ ) gefunden.

Abbildung 12 veranschaulicht die Ergebnisse mithilfe von Boxplots. Die p-Werte wurden mittels Friedman-Test ( $p > 0.05$ ) berechnet.

Position	Nativ	Nativ	Nativ	P-Wert
	(T1-Relaxationszeit in ms) 1.4 x 1.4 x 6	(T1-Relaxationszeit in ms) 1.6 x 1.6 x 6	(T1-Relaxationszeit in ms) 1.7 x 1.7 x 6	
<b>Basal Gesamt</b>	<b>1122±29</b>	<b>1123±22</b>	<b>1125±27</b>	<b>0.772</b>
B-anterior	1094±51	1102±41	1105±40	0.520
B-anteroseptal	1117±31	1129±18	1129±27	0.889
B-inferoseptal	1111±29	1131±25	1133±38	0.401
B-inferior	1141±43	1130±29	1138±38	0.717
B-inferolateral	1111±29	1117±38	1113±33	0.750
B-anterolateral	1117±31	1127±36	1124±39	0.116
<b>Mittventrikulär Gesamt</b>	<b>1131±29</b>	<b>1131±29</b>	<b>1136±28</b>	<b>0.639</b>
M-anterior	1099±52	1103±43	1114±46	0.705
M-anteroseptal	1136±33	1138±35	1140±27	0.812
M-inferoseptal	1139±26	1141±27	1146±33	0.630
M-inferior	1146±29	1142±33	1135±41	0.385
M-inferolateral	1129±25	1127±26	1124±32	0.905
M-anterolateral	1134±38	1139±39	1156±44	0.250
<b>Apikal Gesamt</b>	<b>1146±46</b>	<b>1144±46</b>	<b>1152±40</b>	<b>0.276</b>
A-anterior	1141±53	1143±44	1145±46	0.980
A-septal	1144±47	1152±49	1154±39	0.453
A-inferior	1147±56	1151±45	1149±41	0.338
A-lateral	1151±49	1131±62	1147±46	0.758
<b>Gesamtes Herz</b>	<b>1131±30</b>	<b>1133±29</b>	<b>1137±29</b>	<b>0.191</b>

**Tabelle 8: native T 1-Relaxationszeiten der jeweiligen räumlichen Auflösungen für jedes Segment, jede Schicht und den gesamten linken Ventrikel (Durchschnitt ± Standardabweichung in ms, plus die jeweiligen P-Werte). Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen (Friedman-Test:  $p > 0.05$ ).**

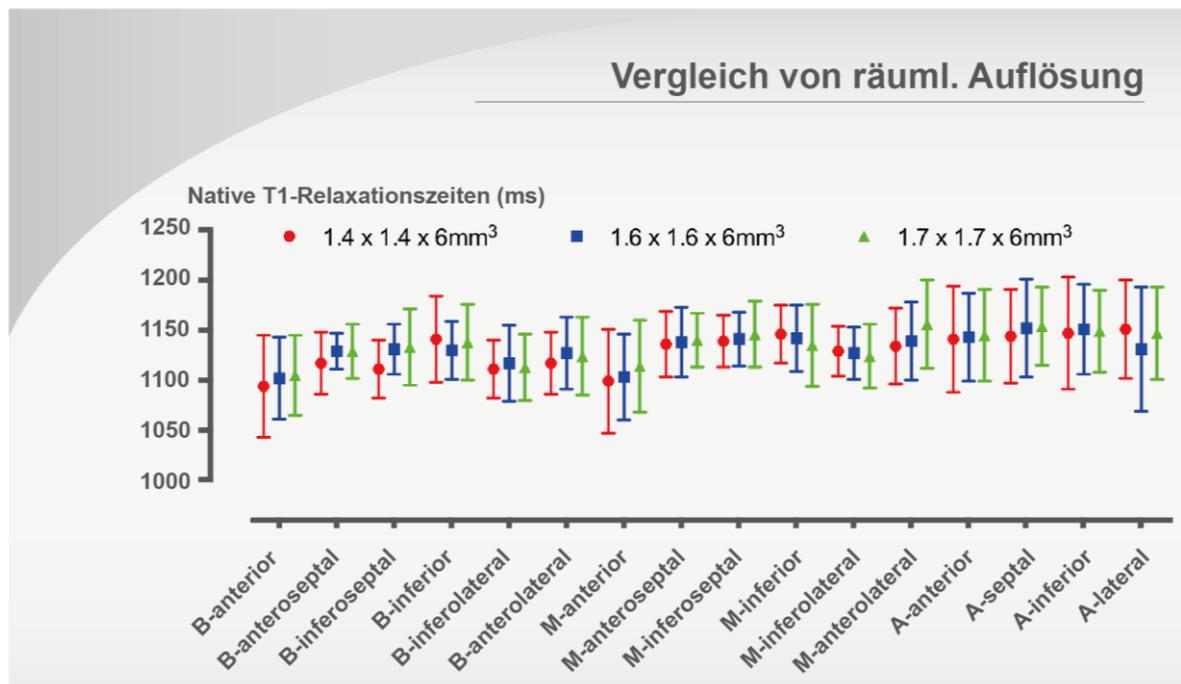


Abbildung 12: native T1-Relaxationszeiten (Durchschnitt ± Standardabweichung) der unterschiedlichen räumlichen Auflösungen per Segment, Beschriftung der X-Achse: Segmente entsprechend dem Modell der „American Heart Association“ [125], B- = Basal-, M- = Mittventrikulär-, A- = Apikal-, es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Segmenten (Friedman-Test:  $p > 0.05$ ).

### 3.4 Veränderung der Kontrastmitteldosis

#### 3.4.1 Anzahl Post-Kontrast akquirierter Segmente und Ausschlussrate

Post-Kontrast wurden 174 Maps mit 928 Segmenten ausgewertet. Hiervon besaßen 852 (91.8 %) eine gute Qualität. 66 Segmente (7.1 %) wurden wegen Suszeptibilitätsartefakten und 10 Segmente (1.1 %) aufgrund von unzureichender Motion Correction als nicht auswertbar befunden. Insgesamt wurden 76 Segmente (8.2 %) aufgrund von Bildartefakten ausgeschlossen. Das inferior/inferolaterale Segment war wie bei der nativen Untersuchungsreihe am häufigsten von Bildstörungen betroffen. Diese Ergebnisse sind in der Abbildung 13 visualisiert.

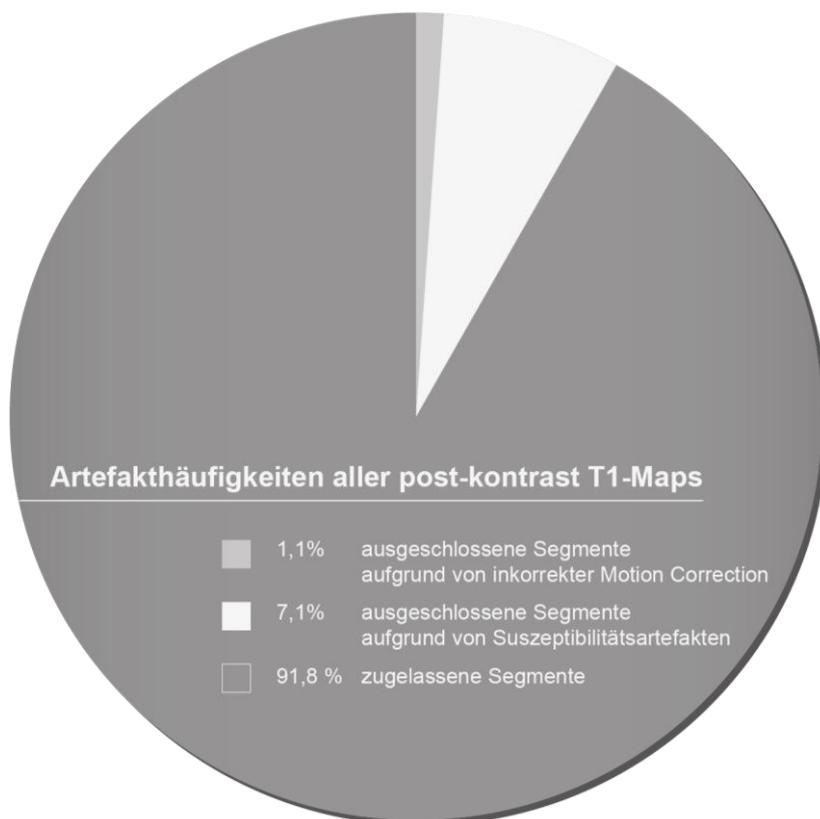


Abbildung 13: Kreisdiagramm der Fehlerhäufigkeiten der post-Kontrast T 1-Maps.

### 3.4.2 Post-Kontrast T 1-Relaxationszeiten

Die T 1-Relaxationszeiten der zwei Kontrastmitteldosen sind in der Tabelle 9 für jedes Segment, jede Schicht sowie den ganzen linken Ventrikel angegeben. Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Segmenten, den Schichten und dem gesamten linken Ventrikel der beiden Kontrastmitteldosen festgestellt werden (alle Werte:  $p < 0.001$ ). Die Berechnung des P-Wertes erfolgte mittels des Wilcoxon-Tests ( $p > 0.05$ ). Die mit der Kontrastmitteldosis von 0,2 mmol/kg i. v. Gadobutrol akquirierten T 1-Relaxationszeiten waren signifikant kürzer als die mit 0,1 mmol/kg i. v. Gadobutrol akquirierten.

Abbildung 14 veranschaulicht die Daten mittels Boxplots. Teilt man die T 1-Relaxationzeiten der mit 0,2 mmol/kg Kontrastmitteldosis aufgenommenen Untersuchungsreihe durch die mit 0,1 mmol/kg, erhält man einen Faktor von  $1.39 \pm 0.095$ .

Position	post-contrast (T1-Relaxationszeit in ms)		P-Wert
	0.1 mmol / kg	0.2 mmol / kg	
<b>Basal Gesamt</b>	<b>589±35</b>	<b>425±41</b>	<b>&lt;0.001</b>
B-anterior	595±35	430±40	<0.001
B-anteroseptal	591±35	434±41	<0.001
B-inferoseptal	593±40	428±42	<0.001
B-inferior	582±37	414±41	<0.001
B-inferolateral	590±38	423±46	<0.001
B-anterolateral	597±36	421±45	<0.001
<b>Mittventrikulär Gesamt</b>	<b>587±31</b>	<b>415±33</b>	<b>&lt;0.001</b>
M-anterior	583±35	416±39	<0.001
M-anteroseptal	586±28	414±34	<0.001
M-inferoseptal	588±34	417±40	<0.001
M-inferior	591±37	420±35	<0.001
M-inferolateral	581±34	414±30	<0.001
M-anterolateral	587±32	408±34	<0.001
<b>Apikal Gesamt</b>	<b>570±43</b>	<b>411±41</b>	<b>&lt;0.001</b>
A-anterior	574±36	411±42	<0.001
A-septal	565±28	412±41	<0.001
A-inferior	578±38	413±46	<0.001
A-lateral	572±42	408±43	<0.001
<b>Gesamtes Herz</b>	<b>582±34</b>	<b>425±59</b>	<b>&lt;0.001</b>

Tabelle 9: Post-Kontrast T 1-Relaxationszeiten (Durchschnitt ± Standardabweichung in ms, plus die jeweiligen P-Werte) der unterschiedlichen Kontrastmitteldosierungen für jedes Segment, jede Schicht sowie den gesamten linken Ventrikel. Es besteht eine signifikante Differenz zwischen beiden Kontrastmitteldosierungen (Wilcoxon Test: P < 0.001).

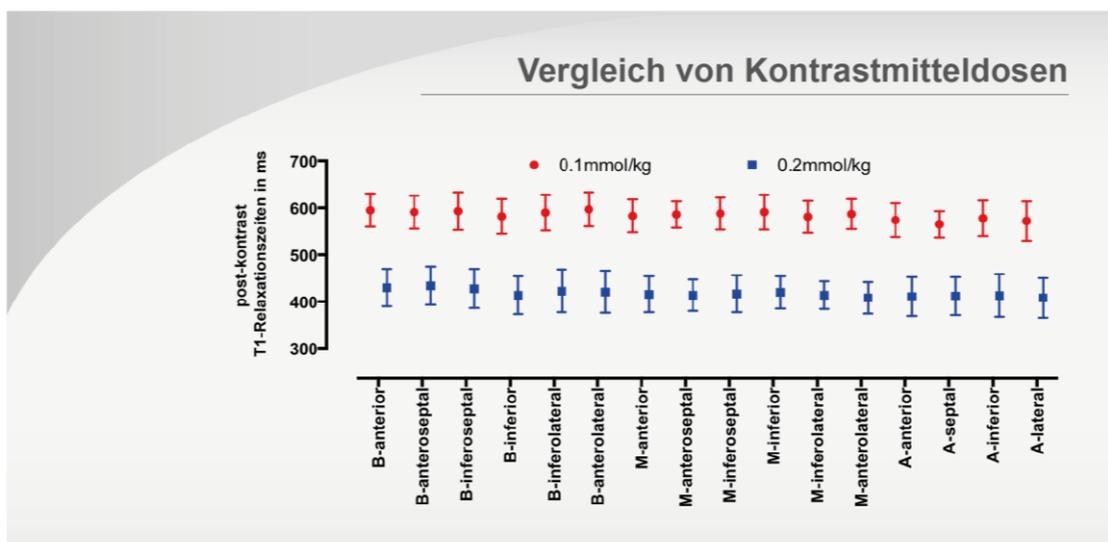


Abbildung 14: Post-Kontrast T 1-Relaxationszeiten (Durchschnitt ± Standardabweichung) der unterschiedlichen Kontrastmitteldosierungen per Segment, Beschriftung der X-Achse: Segmente entsprechend dem Modell der „American Heart Association“ [125], B- = Basal-, M- = Mittventrikulär-, A = Apikal-, es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Segmenten (Wilcoxon Test: P < 0.001).

### 3.4.3 Partitionskoeffizienten

Der Partitionskoeffizient betrug  $0.43 \pm 0,3$  für 0,2 mmol/kg Gadobutrol und  $0.43 \pm 0,3$  für 0,1 mmol/kg Gadobutrol. Es wurde weder für den gesamten linken Ventrikel ( $p = 0.079$ ) noch für die Schichten (basal:  $p = 0.331$ , mittventrikulär:  $p = 0.068$ ; apikal:  $p = 0.068$ ) ein signifikanter Unterschied gefunden. Nur in der segmentalen Analyse konnte eine signifikante Differenz in dem mittventrikulären anterolateralen (0.1 mmol:  $0.42 \pm 0.03$  vs. 0.2 mmol:  $0.43 \pm 0.03$ ;  $p = 0.006$ ) und dem apikal anterioren Segment (0.1 mmol:  $0.48 \pm 0.05$  vs. 0.2 mmol:  $0.45 \pm 0.04$ ;  $p = 0.020$ ) identifiziert werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt und in der Abbildung 15 visualisiert.

Position	$\lambda$ (in %) 0.1 mmol / kg	$\lambda$ (in %) 0.2 mmol / kg	P-Wert
<b>Basal Gesamt</b>	<b>0.42±0.03</b>	<b>0.42±0.03</b>	<b>&gt;0.05</b>
B-anterior	0.40±0.04	0.41±0.03	1.0
B-anteroseptal	0.43±0.03	0.42±0.03	0.279
B-inferoseptal	0.42±0.03	0.42±0.03	0.286
B-inferior	0.42±0.03	0.44±0.04	0.401
B-inferolateral	0.43±0.04	0.42±0.05	0.241
B-anterolateral	0.41±0.03	0.40±0.03	0.191
<b>Mittventrikulär Gesamt</b>	<b>0.43±0.03</b>	<b>0.43±0.03</b>	<b>&gt;0.05</b>
M-anterior	0.43±0.04	0.41±0.03	0.198
M-anteroseptal	0.44±0.04	0.43±0.04	0.248
M-inferoseptal	0.44±0.02	0.43±0.04	0.058
M-inferior	0.43±0.03	0.42±0.04	0.221
M-inferolateral	0.43±0.05	0.42±0.04	0.534
M-anterolateral	0.42±0.03	0.43±0.03	0.006
<b>Apikal Gesamt</b>	<b>0.47±0.04</b>	<b>0.45±0.03</b>	<b>&gt;0.05</b>
A-anterior	0.48±0.05	0.45±0.04	0.020
A-septal	0.47±0.05	0.45±0.03	0.569
A-inferior	0.47±0.05	0.44±0.03	0.110
A-lateral	0.47±0.04	0.45±0.03	0.123
<b>Gesamtes Herz</b>	<b>0.43±0.04</b>	<b>0.43±0.03</b>	<b>&gt;0.05</b>

**Tabelle 10: Partitionskoeffizient (Durchschnitt ± Standardabweichung in ms plus die jeweiligen P-Werte) der unterschiedlichen Kontrastmitteldosen für jedes Segment, Schicht sowie des gesamten Herzens, es besteht keine signifikante Differenz zwischen beiden Kontrastmitteldosierungen (Wilcoxon Test:  $p > 0.05$ ), außer in dem mittventrikulären anterolateralen ( $p = 0.006$ ) und dem apikal anterioren Segment ( $p = 0.020$ )**

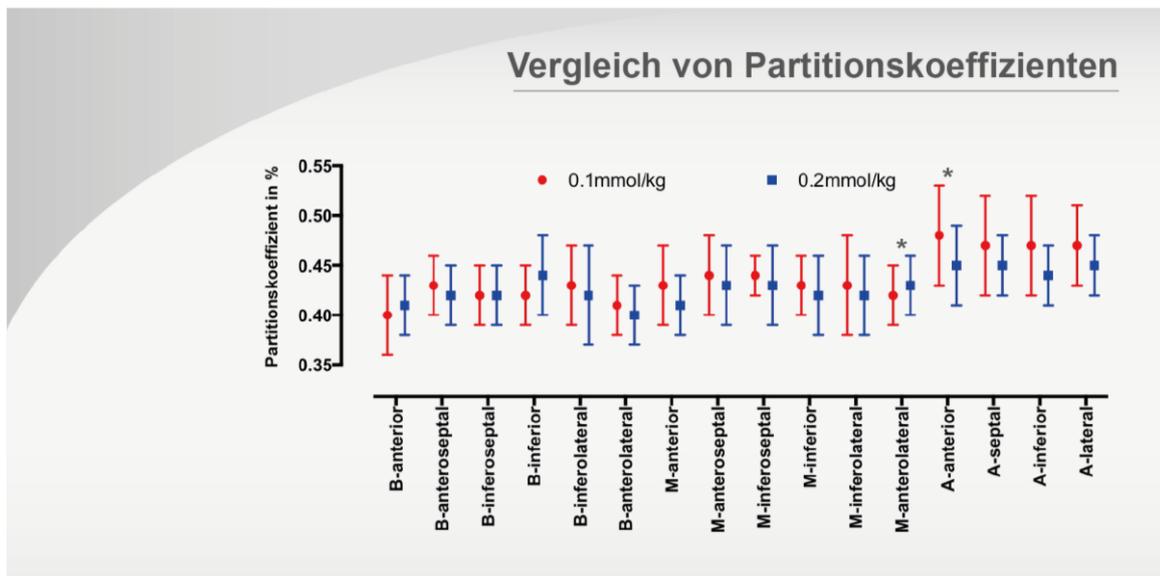


Abbildung 15: Partitionskoeffizienten (Durchschnitt ± Standardabweichung) der unterschiedlichen Kontrastmitteldosierungen per Segment, Beschriftung der X-Achse: Segmente entsprechend dem Modell der „American Heart Association“ [125], B- = Basal-, M- = Mittventrikulär-, A- = Apikal-, es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Segmenten (Wilcoxon:  $p > 0.05$ ), Ausnahme: mittventrikuläres anterolaterales ( $p = 0,006$ ) und apikal anteriores Segment ( $p = 0.020$ ), mit \* gekennzeichnet.

### 3.5 Intra-/Interobserver Reliabilität

In der Studie konnte sowohl für die Intraobserver-Messungen als auch für die Interobserver-Messungen eine hohe Reliabilität der Ergebnisse ermittelt werden. Für beide Messungen wurden Bland-Altman-Diagramme erstellt. Bei der Intraobserver-Messung liegt einer und bei der Interobserver liegen zwei Messpunkte außerhalb der „Limits of Agreement“ (Abbildung 16 und 17). Die Korrelation nach Pearson ergab für den Intraobserver einen Korrelationskoeffizienten von 0.9995 und den Interobserver einen von 0.998. Visuell sind die Ergebnisse für die Intraobserver-Korrelation in der Abbildung 18 und für die Interobserver-Korrelation in der Abbildung 19 dargestellt.

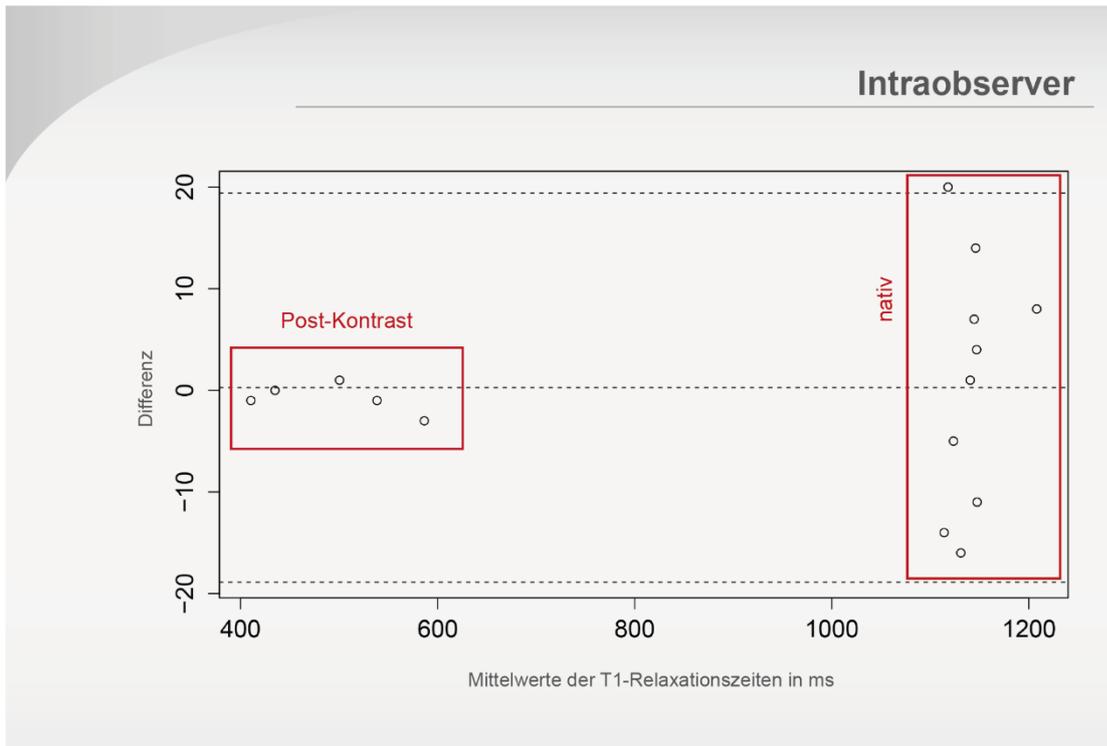


Abbildung 16: Intraobserver-Bland Altman Diagramm der nativen und der Post-Kontrast T 1-Relaxationszeiten.

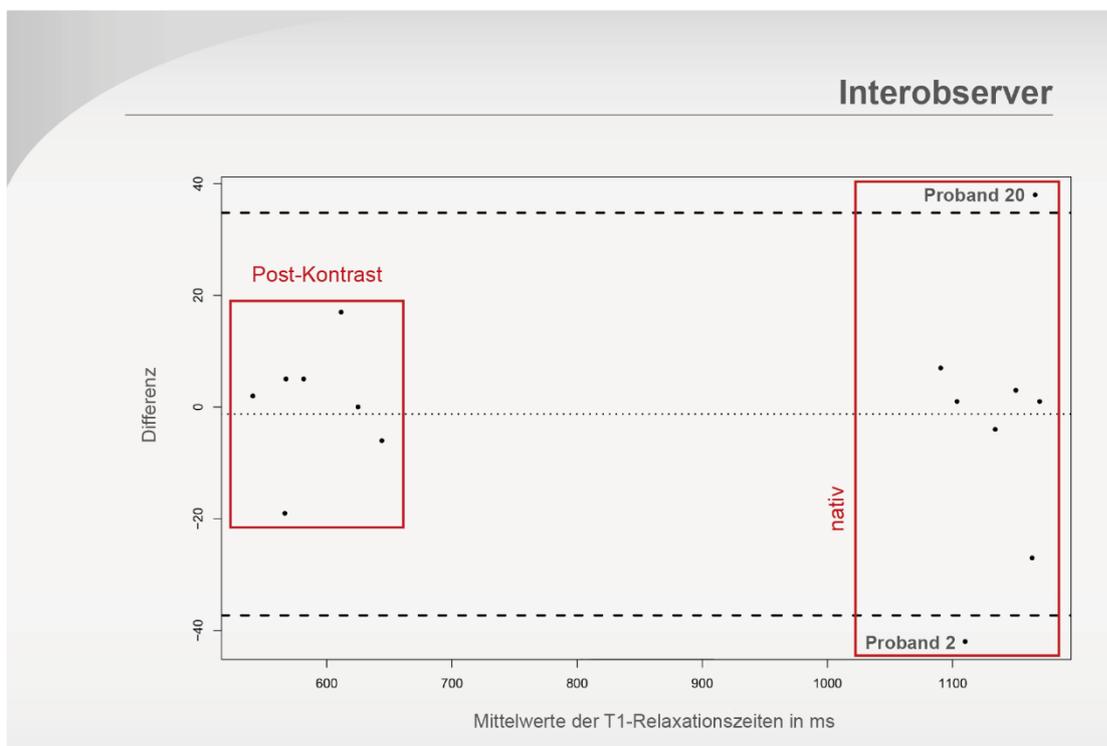


Abbildung 17: Interobserver-Bland Altman Diagramm der nativen und der Post-Kontrast T 1-Relaxationszeiten.

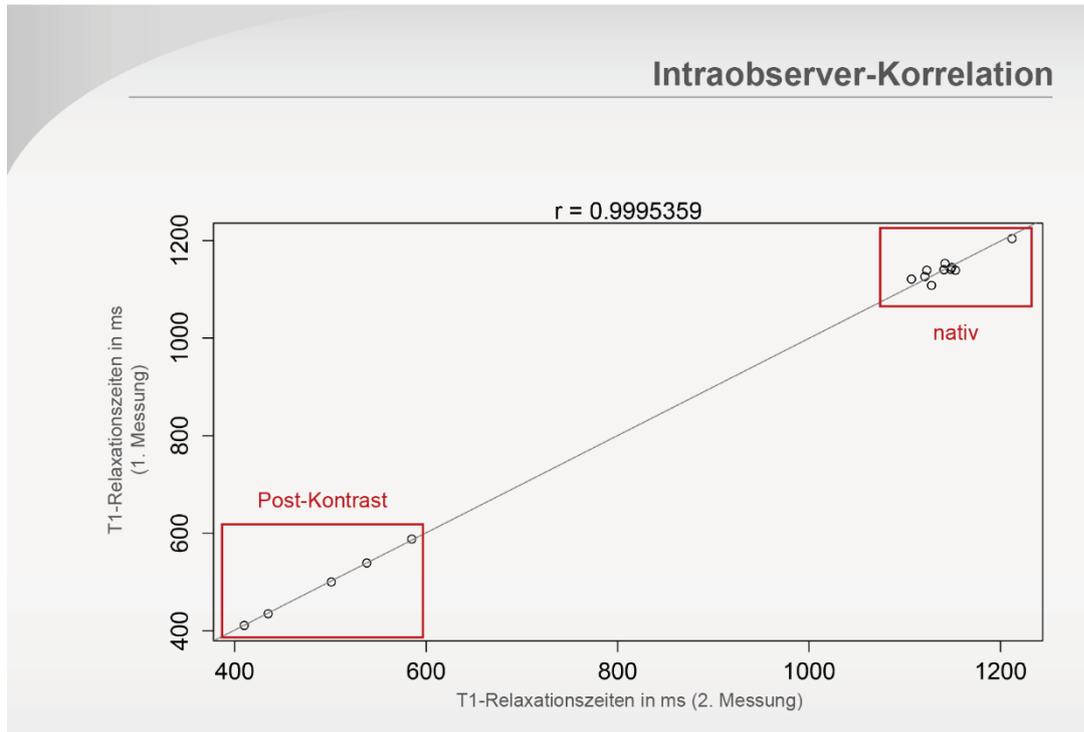


Abbildung 18: Korrelation der Intraobserver-Messungen sowohl der nativen und der Post-Kontrast T 1-Relaxationszeiten.

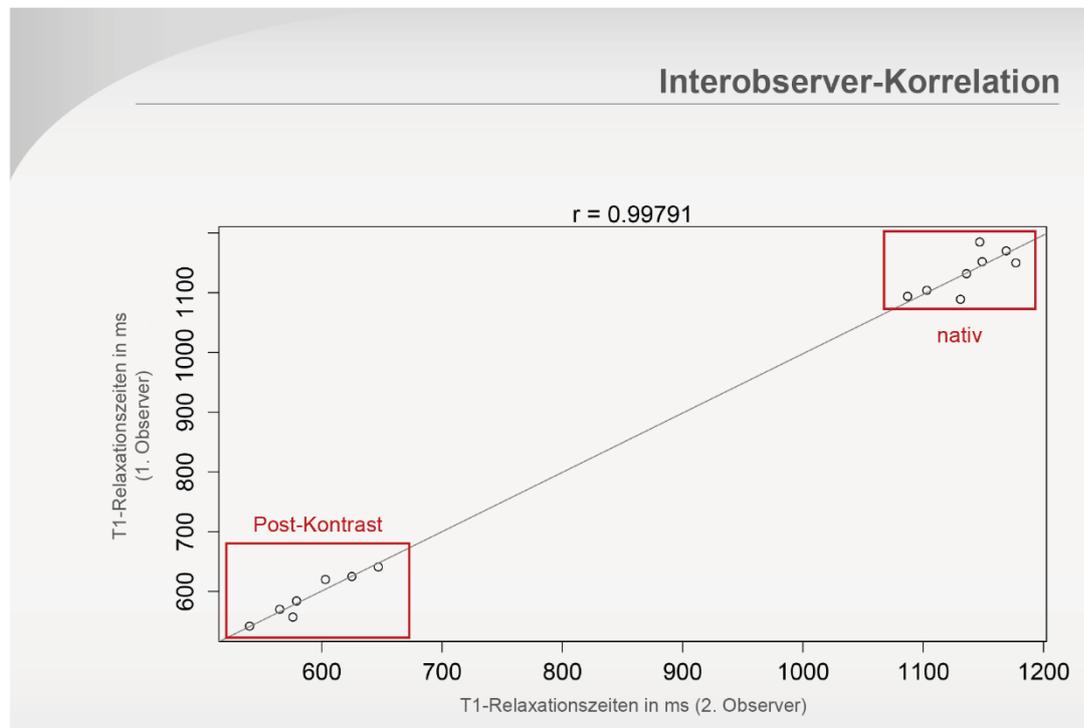


Abbildung 19: Korrelation der Interobserver-Messungen sowohl der nativen als auch der Post-Kontrast T 1-Relaxationszeiten.

## 4. Diskussion

### 4.1 Einfluss der räumlichen Auflösung

Die vorliegende Studie konnte demonstrieren, dass Veränderungen der räumlichen Auflösung, die sich im Millimeterbereich ( $1.7 \times 1.7 \times 6 \text{ mm}^3$ ,  $1.6 \times 1.6 \times 6 \text{ mm}^3$ ,  $1.4 \times 1.4 \times 6 \text{ mm}^3$ ) befinden, keinen Einfluss auf die T 1-Relaxationszeiten des nativen T 1-Mapping ausüben. Dies gilt für die basale, mittventrikuläre und apikale Schicht, alle Segmente sowie für den gesamten linken Ventrikel.

Dieses Ergebnis kann dadurch bedingt sein, dass die Unterschiede der räumlichen Auflösung sehr gering gewählt wurden. Zum anderen wurde auf einen ausreichenden Sicherheitsabstand zwischen den endo-/epikardialen Konturen und dem angrenzenden Gewebe geachtet wurde, um mit größtmöglicher Wahrscheinlichkeit ausschließlich myokardiales Gewebe in die Segmente zu inkludieren und Partial-Volumen-Fehler zu vermeiden.

Kommt es z. B. durch kardiale oder respiratorische Bewegungen zu Konturunschärfen an den Gewebegrenzen, verringert sich die Anzahl der Pixel, die das Myokard sicher abdecken, wodurch die Schwierigkeit, einen angemessenen Sicherheitsabstand zwischen Myokard und angrenzendem Gewebe zu ziehen, erhöht wird. Dünnwandige Myokardwände, wie sie z. B. häufiger bei weiblichen als bei männlichen Probanden oder häufiger bei dilatativen als bei hypertrophen Kardiomyopathien vorkommen, können zusätzlich dieses Problem erschweren. In dem Review Artikel von Peter Kellman und Michael Hansen wurde dies anhand eines Beispiels demonstriert [111].

Demnach scheint ein adäquates Post-Processing für den Einfluss der räumlichen Auflösung auf die Genauigkeit der T 1-Maps von entscheidender Bedeutung zu sein. Diese Vermutung wird durch die Studien von Piechnik et al. und Kellman et al. unterstützt. Sie identifizierten den Partial-Volumen-Effekt als Hauptursache für Fehler in der Analyse von T 1-Maps. [3, 111]

Piechnik et al. variierten hierfür den Abstand zwischen den endo-/epikardialen Umrissen von 342 gesunden Probanden und maßen die resultierenden T 1-Relaxationszeiten [3].

Ferner wurde die entscheidende Bedeutung eines guten Post-Processing in dem „Position-Statement“ der CMR Workgroup und dem Consensus Statement der „Consensus Group on Cardiac MR Mapping“ erwähnt [1, 32].

Eine Möglichkeit, mit großer Wahrscheinlichkeit nur myokardiales Gewebe bei dem Post-Processing einzuschließen, könnte die Benutzung des 1-Pixel-Erosion Verfahrens von Piechnik et al. bei dem Ziehen der Endo-/Epikardkonturen sein [3]. Gleichwohl wiesen Piechnik et al. darauf hin, dass die Studien, die ihre Konturen in der Mitte der Myokardwände gezogen haben, akkuratere Ergebnisse der T 1-Relaxationszeiten aufzeigen können, jedoch für das Erkennen von subendo- bzw. subepikardialen Pathologien weniger geeignet sein können [3].

### **Vergleich der nativen T 1-Relaxationszeiten mit der Literatur**

Die gemessenen nativen T 1-Relaxationszeiten der vorliegenden Studie (mittventrikuläre Schicht:  $1.4 \times 1.4 \times 6 \text{ mm}^3 = 1131 \pm 29$ ,  $1.6 \times 1.6 \times 6 \text{ mm}^3 = 1131 \pm 29$ ,  $1.7 \times 1.7 \times 6 \text{ mm}^3 = 1136 \pm 28$ ) zeigen eine gute Übereinstimmung mit Ergebnissen in der Literatur.

### **Kongruente native T 1-Relaxationszeiten der Literatur**

Piechnik et al. führte eine durchschnittliche T 1-Relaxationszeit der basalen, mittventrikulären und apikalen Schicht von 1169 ms bei zehn gesunden Probanden an (Voxelgröße =  $1.8 \times 1.8 \times 8 \text{ mm}^3$ ) [17]. Sie akquirierten ihre Messdaten mit der gleichen MOLLI-Variante wie in der vorliegenden Studie. Messroghli et al. publizierten diese optimierte Version im Jahr 2007 [107].

Roy et al. registrierten bei 75 gesunden Probanden eine T 1-Relaxationszeit für die mittventrikuläre Schicht des linken Ventrikels von 1122 ms (Voxelgröße:  $2 \times 2.6 \times 8 \text{mm}^3$ ) [25].

Bei den Untersuchungen der kardialen Siderose von Alam et al. wurde für die 20 gesunden Probanden der Kontrollgruppe eine mittventrikuläre T 1-Relaxationszeit von 1165 ms angegeben (Voxelgröße  $2.1 \times 1.4 \times 10 \text{mm}^3$ ) [11]. Als Bildgebungssequenz wandten sie die originale MOLLI-Version aus dem Jahr 2004 an [95]. Diese wird charakterisiert durch eine größere Varianz der T 1-Relaxationszeiten und erhöhte Herzfrequenzabhängigkeit gegenüber der optimierten Version aus dem Jahr 2007 [107]. Bei 1.5 Tesla brachten Messroghli et al. unterschiedliche T 1-Relaxationszeiten für die ältere (977 ms) und für die neuere MOLLI (939 ms) an [107]. Die exakte Vergleichbarkeit der beiden Methoden bei 3 T bleibt offen, wodurch der Vergleich der T 1-Relaxationszeiten zu der vorliegenden Studie limitiert ist.

Die Messwerte der hier gezeigten Studie stehen darüber hinaus in guter Übereinstimmung zu denen von Chin et al. und Dass et al. [7, 30].

Chin et al. erfassten für die 20 Probanden ihrer Kontrollgruppe eine mittventrikuläre T 1-Relaxationszeit von 1180 ms [30]. Hierbei konnte jedoch weder die genaue MOLLI-Variante noch die verwendete Voxelgröße identifiziert werden.

Dass et al. ermittelten eine native T 1-Relaxationszeit der mittventrikulären Segmente bei zwölf gesunden Probanden von 1178 ms (Pixelgröße =  $1.8 \times 1.8 \text{mm}^2$ ) [7]. Als Akquisitionsmethode diente ihnen die ShMOLLI-Sequenz von Piechnik et al. [17]. Hierbei handelt es sich um eine verkürzte Variante der MOLLI, welche sich eines 5-1-1 Akquisitionsschemas bedient [17]. Die Vergleichbarkeit der ShMOLLI gegenüber der MOLLI wurde bereits in der Literatur diskutiert [17, 109, 111]. Piechnik et al. dokumentierten in ihrer Publikation eine gute Vereinbarkeit der ShMOLLI und der MOLLI-Variante bei T 1-Relaxationszeiten bis 1200 ms [17]. Zusätzlich zeigten sie eine niedrigere Präzision der verkürzten Variante, jedoch eine reduzierte Aufnahme- und Atemhaltezeit [17]. Kellman et al. untermauerten ebenso die erniedrigte Präzision der ShMOLLI in ihren Forschungen [111]. Roujol et al. ermittelte einen Trend

zur niedrigeren Präzision und eine verminderte Genauigkeit der ShMOLLI gegenüber MOLLI [109]. Die Reproduzierbarkeit der beiden Methoden hingegen war ähnlich [109].

### **Höhere native T 1-Relaxationszeiten der Literatur**

Höhere native T 1-Relaxationszeiten für die mittventrikulären Segmente wurden unter anderem von Lee et al. ( $T_1 = 1315$  ms,  $\text{Voxelgröße} = 1.75 \times 1.75 \times 10 \text{ mm}^3$ ) [108] und von Kawel et al. angegeben (erster Scan  $T_1 = 1286$  ms, zweiter Scan  $T_1 = 1273$  ms,  $\text{Voxelgröße} = 2.3 \times 1.9 \times 8 \text{ mm}^3$ ) [29]. Bei beiden Studien wurde eine 3-5 MOLLI-Bildgebungssequenz mit acht Akquisitionsbildern benutzt. Diese Methode besteht aus zwei Inversionsblöcken. Nach dem ersten Inversionspuls werden drei und nach dem zweiten fünf Aufnahmen gemacht [108]. Frühere Publikationen konnten für die 3-5 MOLLI und die 3-3-5 MOLLI eine gute Übereinstimmung der gemessenen T 1-Relaxationszeiten in Phantom- und Humanstudien demonstrieren [108, 126]. Hinsichtlich des Einflusspotentials von differierenden Inversionszeiten auf die T 1-Relaxationszeiten registrierten Messroghli et al. in ihren Analysen, dass eine initiale Inversionszeit von 100 ms die niedrigste Standardabweichung und den günstigsten T 1-Fehlerprozentsatz aufweist [107].

Um die Unterschätzung der T 1-Messungen durch die MOLLI zu verringern, passte die Arbeitsgruppe um Kawel et al. die T 1-Relaxationszeiten mithilfe eines Algorithmus entsprechend des Herzschlages an, was die im Vergleich verlängerte Relaxationszeit erklären könnte [29]. Ein weiterer Grund für die erhöhten Werte von Kawel et al. könnte sein, dass sich deren Probandengruppe durch ein niedriges Durchschnittsalter (28 Jahre) kennzeichnet, denn in der Studie von von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. konnte eine signifikante Reduktion der T 1-Relaxationszeiten mit ansteigendem Alter nachgewiesen werden. Dieser Effekt ist bis zu einem Alter von 60 Jahren gering und nimmt dann zu [2]. Rosmini et al. wiesen ebenfalls in ihrer Studie mit 94 gesunden Probanden eine leichte Reduzierung der T 1-Relaxationszeiten mit steigendem Alter auf [127]. Piechnik et al. konnten einen signifikanten Trend zur Verkürzung der T 1-

Relaxationszeiten lediglich bei weiblichen Probanden aufzeigen [3]. Dieser war mit 7–8 ms Reduktion pro Dekade jedoch nicht sehr ausgeprägt [3]. Rauhalammi et al. bekräftigen die Erkenntnisse von Piechnik et al. Sie konnten eine Verkürzung der T 1-Relaxationszeiten mit zunehmenden Alter ebenso nur in der weiblichen Studienpopulation aufzeigen [5]. Roy et al. hingegen dokumentierten in ihren Untersuchungen eine Verlängerung der T 1-Relaxationszeiten mit zunehmenden Alter bei Männern [25]. Demgegenüber stehen auch die Untersuchungen von Dabir et al., welche innerhalb einer Multicenter-Studie keinerlei Zusammenhänge zwischen Alter und T 1-Relaxationszeiten feststellen konnten [128]. Unterstützt werden diese Erkenntnisse von Zhao et al., die ebenfalls keine Korrelation zwischen T 1 und dem Alter demonstrieren konnten [129].

Ähnlich verhält es sich bei der Frage, ob das Geschlecht einen Einfluss auf die T 1-Relaxationszeiten hat. Einige Studien dokumentierten, dass Frauen höhere T 1-Relaxationszeiten aufweisen [3–5, 25, 127], andere hingegen registrierten keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern [2, 128, 129].

In der 2017 veröffentlichten Konsenserklärung der „Consensus Group on Cardiac MR Mapping“ rechnete man anhand von Studien aus, dass der durch das Alter und das Geschlecht entstehende Einfluss auf die T 1-Relaxationszeit ca. 0,5 Standardabweichungen vom normalen Mittelwert bewirkt [1]. In Pathologien, die eine deutliche Veränderung der T 1-Relaxationszeiten nach sich ziehen (siehe Amyloidose [130], Morbus Fabry [131] und Erkrankungen mit Eiseneinlagerungen [132]), scheint diese Wirkung somit irrelevant. Anders verhält es sich womöglich bei Pathologien, welche eine geringe Wirkung auf die T 1-Relaxationszeiten ausüben (siehe die diffuse myokardiale Fibrose in der dilatativen Kardiomyopathie [70]).

Die Frage, inwieweit das Alter und das Geschlecht einen Einfluss auf die gemessenen T 1-Relaxationszeiten haben, und somit die Vergleichbarkeit des T 1-Mapping stören, scheint somit noch nicht gänzlich abgeschlossen.

### **Niedrigere native T 1-Relaxationszeiten der Literatur**

Niedrige mittventrikuläre T 1-Relaxationszeiten als die in der vorliegenden Studie wurden unter anderem von Singh et al. für 22 (T 1 = 1092 ms, Voxelgröße = nicht angeführt) [133], von Dabir et al. für 32 (T 1= 1052 ms, Voxelgröße = 1.8 × 1.8 × 8 mm<sup>3</sup>) [128] und von Hinojar et al. für 23 gesunde Probanden (T 1= 1023 ms, Voxelgröße = 1.8 × 1.8 × 8 mm<sup>3</sup>) angegeben [77]. Hierbei differieren unter anderem die verwendeten Scanner (Achieva, Philips = Hinojar et al., Ingenia/Achieva, Philips = Dabir et al., Skyra, Siemens = Singh et al.) zu dem in der vorliegenden Studie (Verio, Siemens). Daraus ergibt sich die Frage, inwieweit die T 1-Relaxationszeiten durch divergierende Scanner beeinflusst werden und wie akkurat dadurch der Vergleich zwischen den Publikationen verbleibt. Hierbei sind hersteller-übergreifende, modellübergreifende sowie soft- und hardwareübergreifende Differenzen zu beachten. Raman et al. ermittelten diesbezüglich, dass die Verwendung von unterschiedlichen Scannermodellen und Scannerherstellern innerhalb einer Phantomstudie zu signifikant differierenden nativen T 1-Relaxationszeiten führt. Die Studie wurde mit Scannern der Hersteller Philips und Siemens durchgeführt. [14]

Graham-Brown et al. konnte gleiche T 1-Relaxationszeiten zwischen zwei verschiedenen Scannermodellen eines Herstellers im Rahmen einer Phantomstudie nachweisen [134]. Es wurden hierbei die 3 T Modelle Skyra und Prisma von Siemens zur Akquise der Bilddaten verwendet [134].

Piechnik et al. registrierten bei der Verwendung des gleichen Scannermodells, nämlich eines Siemens Avanto 1.5 Tesla MRT, keine signifikanten Unterschiede in den T 1-Relaxationszeiten und der Varianz. Die Modelle unterschieden sich lediglich in punkto Softwareversion (VB 15, VB 17) und Spulenanzahl (16-, 32-Kanal-Herzspule). [3]

Des Weiteren verwendeten die drei genannten Publikationen (Hinojar-, Dabir und Singh et al.) zur Akquise der MOLLI-Sequenz einen Flipwinkel von 50°, welcher dem von den Autoren verwendeten 35° gegenüber steht. Bezüglich des Flipwinkels zeigte die Literatur, dass eine Verringerung des Winkels eine Reduktion der Herzfrequenzvariabilität sowie der SNR nach sich zieht [107, 110, 111]. McDiarmid et

al. beobachteten in ihren Scans, dass die mit  $35^\circ$  Flipwinkel gemessenen T 1-Relaxationszeiten höher lagen als die mit  $50^\circ$  [110]. Gai et al. legten eine Erniedrigung der Genauigkeit der T 1-Relaxationszeiten bei Erhöhung des Flipwinkels in Phantom- und Humanstudien bei 1.5 T dar. [114]

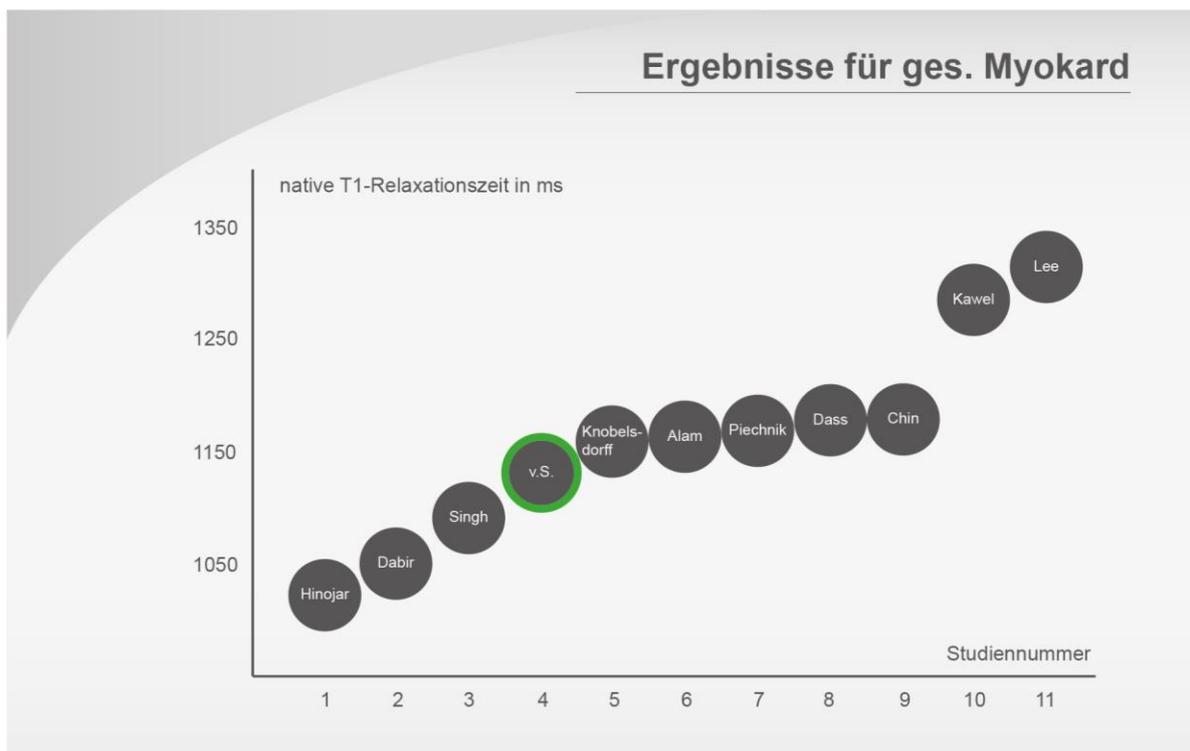
Des Weiteren demonstrierten Kellman et al., dass der Off-Resonanz-Fehler, der Variationen von T 1-Relaxationszeiten induzieren kann, mit höheren Flipwinkeln verstärkt wird [135]. Letztgenannte Messungen wurden mittels der verkürzten 5-3-MOLLI-Variante durchgeführt [135].

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Messungen der nativen T 1-Relaxationszeiten der vorliegenden Studie mit Ergebnissen der Literatur kongruieren. Obwohl die zum Vergleich ausgewählten Studien hinsichtlich der Eigenschaften Feldstärke (3 T) und gesunde Probandengruppe möglichst homogen waren, bleiben viele Unterschiede bestehen. Manchen wurden bereits erwähnt, wie die differierenden Akquisitionssequenzen, Aufnahmeparameter, Scannermodelle und Durchschnittsalter der Probandengruppen.

Folglich lässt sich ein adäquater Vergleich nur mit Studien durchführen, die sich desselben Studiendesigns bedienen. Ein gutes Beispiel hierfür repräsentiert die Publikation von von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., zumal dort ein nahezu identisches Studiendesign wie in der vorliegenden Studie appliziert wurde [2]. Allein die größere Probandengruppe von 60 Freiwilligen und die variierende räumliche Auflösung von  $1.7 - 1.6 \times 1.7 - 1.6 \times 6 \text{ mm}^3$  stellen eine Inhomogenität dar. Die Letztgenannte verfügt jedoch, wenn man die Ergebnisse der vorliegenden Studie berücksichtigt, über keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichbarkeit. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. führten für die basale Schicht eine T 1-Relaxationszeit von 1157 ms, für die mittventrikuläre eine von 1159 ms und für die apikale von 1181 ms an. Die Ergebnisse decken sich gut mit denen der vorliegenden Studie (basal = 1125 ms, mittventrikulär = 1136, apikal = 1152 ms für  $1.7 \times 1.7 \times 6 \text{ mm}^3$ ), was die Reproduzierbarkeit und Präzision der MOLLI-Sequenz, sofern ein eng-kontrolliertes Studiendesign verwendet wurde, abermals untermauert [11, 14, 31, 109, 136].

Schlussfolgernd tritt die Bedeutung der weiteren Standardisierung des T 1-Mapping in den Vordergrund, da ohne sie der adäquate universelle Vergleich der nativen T 1-Relaxationszeiten sehr kompliziert erscheint.

Abbildung 20 veranschaulicht die gemessenen T 1-Relaxationszeiten der genannten Studien bildlich.



**Abbildung 20: native T 1-Relaxationszeiten gesunder Probanden von verschiedenen Publikationen. Dunkelgraue Farbe = 3 T. Grüne Kontur = Ergebnisse der vorliegenden Studie.**

Stdn.	Abk.	Herausgeber	FS	BS	Scanner	TI (in ms)	FW (in °)	VG (in mm <sup>3</sup> )
1	Hinojar	Hinojar et al.	3T	Molli (-)	Achieva	(-)	50	1.8x1.8x8
2	Dabir	Dabir et al.	3T	Molli (2004)	Achieva, Ingenia	(-)	50	1.8x1.8x8
3	Singh	Singh et al.	3T	Molli (2007)	Skyra	120, 200, 280	50	(-)
4	v.S.	vorliegende Studien	3T	Molli (2007)	Verio	100, 200, 350	35	1.7x1.7x6
5	Knobels- dorff	von Knobelsdorff et al.	3T	Molli (2007)	Verio	91, 200, 350	35	1.73-1.6x 1.73-1.6x6
6	Alam	Alam et al.	3T	Molli (2004)	Skyra	120, 200, 280	35	2.1x1.4x10
7	Piechnik	Piechnik et al.	3T	Molli (2007)	Trio	(-)	35	1.8x1.8x8
8	Dass	Dass et al.	3T	ShMolli	Trio	(-)	35	1.77x1.77x(-)
9	Chin	Chin et al.	3T	Molli (-)	Verio	100, 180, 260	35	(-)
10	Kawel	Kawel et al.	3T	Molli (3-5)	Verio	125, 205	35	2.3x1.9x8
11	Lee	Lee et al.	eT	Molli (3-5)	Verio	110, 190	35	1.4x1.6x10

**Tabelle 11: Parameter der in Abbildung 20 abgebildeten Studien (-) = Parameter nicht beschrieben in der Publikation. Studiennummer = Stdn, Abkürzung = Abk, Feldstärke = FS, Bildgebungssequenz = BS, Inversionszeiten = TI, Filpwinkel = FW, Voxelgröße = VG, detaillierte Referenzen siehe Kapitel: Referenzen der Tabellen.**

## 4.2 Einfluss der Kontrastmitteldosis

### 4.2.1 Post-Kontrast T 1-Relaxationszeiten

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass die Veränderung der Kontrastmitteldosis einen signifikanten Einfluss auf die T 1-Relaxationszeiten ausübt. Die T 1-Relaxationszeit verkürzt sich erwartungsgemäß mit Erhöhung der Kontrastmitteldosis. In der vorliegenden Studie wurde für den Vergleich der Kontrastmitteldosis das Kontrastmittel Gadobutrol (Gadovist<sup>®</sup>, Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Germany) verwendet. Die Differenz der gemessenen T 1-Relaxationszeiten ist stabil, sodass ein Umrechnungsfaktor ermittelt werden konnte.

Eine Erklärung für die Verkürzung der T 1-Relaxationszeit ist, dass durch die ansteigende Konzentration des Kontrastmittels mehr Atomkerne mit ungepaarten

Elektronen in der äußeren Schale im Gewebe vorliegen. Die im Fall von Gadolinium, sieben ungepaarten Elektronen der F-Schale besitzen, wie das Wasserstoffproton, eine Eigenrotation, den Spin, der wiederum zu einem magnetischen Moment führt [120]. Es entsteht ein Magnetfeld, das um einiges größer ist, als das vom Wasserstoff [124]. Werden nun die Protonen des Wasserstoffs und die, bei erhöhter Kontrastmitteldosis, vermehrt vorhandenen Elektronen des Kontrastmittels durch die Larmofrequenz angeregt, können die Protonen ihre Energie schneller abgeben. Es erfolgt ein verstärkter Energietransfer [124], wodurch die Longitudinalmagnetisierung, sowie die Transversalmagnetisierung, schneller ihren ursprünglichen Zustand erhalten und sich somit die T<sub>1</sub>-Relaxationszeit verkürzt.

Die hier gezeigte Verkürzung der T<sub>1</sub>-Relaxationszeit mit zunehmender KM-Dosis liegt in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Literatur.

Miller et al. stellten in ihren Versuchen fest, dass sich die gemessenen Post-Kontrast T<sub>1</sub>-Relaxationszeiten ihrer drei Freiwilligen-Gruppen mit zunehmender Kontrastmitteldosis signifikant verkürzten. Dabei wurde Gruppe A eine Kontrastmitteldosis von 0.1 mmol/kg Gd-DPTA (T<sub>1</sub> = 542 ± 65 ms), Gruppe B = 0.15 mmol/kg (T<sub>1</sub> = 465 ± 69 ms) und Gruppe C = 0.2 mmol/kg Gd-DPTA (T<sub>1</sub> = 407 ± 55 ms) injiziert. [67]

Die Aussage der Autoren kongruiert ebenfalls mit den Analysen von Kawel et al [29]. Hier wurden 24 gesunde Probanden mittels 3 T post-Kontrast T<sub>1</sub>-Mapping untersucht. Obwohl differierende Kontrastmittelarten verwendet wurden, nämlich zum einen 0.15 mmol/kg Gadopentetate Dimeglumine (Gd-DTPA; Magnevist®) und zum anderen 0.1 mmol/kg Gadobenate Dimeglumine (Gd-BOPTA; Multihance®), ließ sich eine Verkürzung der T<sub>1</sub>-Relaxationszeit mit Erhöhung der Kontrastmitteldosis zeigen. Als Bildgebungssequenz diente die 3-5 MOLLI-Variante. Die mittlere T<sub>1</sub>-Relaxationszeit für 0.15 mmol/kg Gd-DTPA war im Durchschnitt 15 ± 2 ms kürzer als die von 0.1 mmol/kg Gd-BOPTA [29], obwohl schon in anderen Studie gezeigt werden konnte, dass bei äquimolarer Dosis Gd-BOPTA eine deutlich kürzere T<sub>1</sub>-Relaxationszeit als Gd-DTPA aufweist [137]. Gd-BOPTA besitzt aufgrund seiner starken Albuminbindung

und der daraus resultierenden niedrigen Brownschen Molekularbewegung eine hohe T 1-Relaxivität [138].

Sharma et al., die die Post-Kontrast T 1-Relaxationszeiten von zehn gesunden Probanden studierten, konnten ebenso eine Verkürzung der T 1-Relaxationszeit mit zunehmender Dosis demonstrieren. Dafür injizierten die Autoren jeweils fünf Probanden entweder 0.1 mmol/kg oder 0.2 mmol/kg Gd-DTPA-BMA (Omniscan, Amersham, Oslo, Norwegen). Zehn Minuten nach Kontrastmittelinjektion wurde für die Probanden mit der niedrigeren Dosis eine mittventrikuläre myokardiale T 1-Relaxationszeit von 600 ms und für die mit der höheren eine von 480 ms ermittelt. Die Untersuchungen fanden an einem 3 T Siemens Magnetom Trio statt. Zur Messung der Relaxationszeit wurde jedoch keine MOLLI Bildgebung, sondern eine auf zwei Inversion-Recovery b-SSFP Bildern beruhende Bildgebung appliziert. [78]

### **Vergleich der Post-Kontrast T 1-Relaxationszeiten mit der Literatur**

Nicht nur die beobachtete Verkürzung der T 1-Relaxationszeiten mit zunehmender Kontrastmitteldosis korreliert gut mit den Daten der Literatur, sondern auch die Messwerte der Post-Kontrast T 1-Relaxationszeiten der zwei Dosierungen (0.1 mmol/kg = 582ms; 0.2 mmol/kg = 425 ms; Werte gelten für den gesamten linken Ventrikel).

Die, nach Injektion von 0.1 mmol/kg Gadovist gemessenen T 1-Relaxationszeiten der vorliegenden Studien waren in guter Übereinstimmung mit denen der Studie von Chin et al. Sie erfassten für die 20 Probanden der Kontrollgruppe eine mittventrikuläre Post-Kontrast T 1-Relaxationszeit von 606 ms. Aufnahmezeitpunkt nach Injektion, verwendetes Kontrastmittel sowie Dosierung glichen der vorliegenden Studie. Die Akquise der Maps erfolgte 2, 5, 10, 15, 20 und 30 Minuten nach KM-Injektion, wobei sich nach 15 min ein Plateau der Relaxationskurve einstellte. Dadurch unterscheiden sich die gemessenen T 1-Relaxationszeiten nach 20 min-Post-Kontrast nicht signifikant von denen der 15 und 30 min Zeitpunkte. [30]

Gleichermaßen kongruieren auch die nach Injektion von 0.2 mmol/kg Gadovist erfassten Messwerte der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen vorhandener Publikationen.

Puntmann et al. gaben eine 15 Minuten nach Gabe von 0.2 mmol/kg Gadobutrol akquirierte T 1-Relaxationszeit von 454 ms für die 21 Probanden ihrer Kontrollgruppe an [73].

Ferner ermittelten Hinojar et al. eine Post-Kontrast T 1-Relaxationszeit von 466 ms. Diese Ergebnisse galten für die 23 Probanden seiner Kontrollgruppe, die nach > 20 Minuten nach Injektion von 0.2 mmol/kg Gadobutrol (Gadovist, Bayer Healthcare, Leverkusen, Germany) mittels MOLLI-Bildgebung untersucht wurden. [77]

Darüber hinaus führten Dabir et al. in einer Multi-Center-Studie eine mittventrikuläre Post-Kontrast T 1-Relaxationszeit für 32 gesunde Probanden von 421 ms an. Die Aufnahme der MOLLI-Bilder erfolgte 20 Minuten nach Injektion von Gadobutrol. Allerdings variierte die verwendete Kontrastmitteldosis zwischen 0.15 mmol/kg und 0.2 mmol/kg, was einen präzisen Vergleich erschwert. [128]

Es bestehen, wie bei der nativen Bildgebung, unbeantwortete Fragen zu den möglichen Einflussfaktoren des Post-Kontrast T 1-Mapping. Hierbei kommen zusätzliche, durch die Verwendung des Kontrastmittels hervorgerufene, Faktoren hinzu. Unter anderem sind die unterschiedliche Relaxivität der Kontrastmittelart [28, 139], die verwendete Kontrastmitteldosis [67, 78] und die Post-Kontrast-Akquisitionszeit [30, 31] innerhalb des pharmakodynamischen Redistributionsprozesses zu nennen. Letzteres ist wiederum abhängig vom Körperfettanteil, den Hämatokriten und der glomerulären Filtrationsrate [29, 140].

Aus den multiplen Einflussfaktoren entsteht eine erhöhte Variation der post-Kontrast-T 1-Relaxationszeiten. Aufgrund dessen wurde zusätzlich der Partitionskoeffizient berechnet.  $\lambda$  und ECV berechnen das Verhältnis zwischen den Veränderungen der T 1-Relaxationszeiten des Myokards und des Blutes vor und nach Kontrastmittelgabe [33]. ECV inkludiert dabei zusätzlich den Hämatokrit [34]. Folglich handelt es sich hierbei um einen intrinsischen Wert, der sich in der Literatur robuster als die absoluten

T 1-Relaxationszeiten gegenüber Einflussfaktoren, wie dem verwendeten Scannermodell [14], der Post-Kontrast-Akquisitionszeit [30, 71, 78], und der Kontrastmitteldosis [78] darstellt. Darüber hinaus scheinen die ECV-Messungen besser mit der Kollagenvolumenfraktion zu korrelieren als die isolierte Post-Kontrast-T 1-Relaxationszeiten [45, 47, 67, 141], wodurch die Extrazelluläre Volumenfraktion und das native T 1-Mapping als Messwerte für Studien favorisiert werden [32].

#### 4.2.2 Partitionskoeffizient

Entsprechend der in der Literatur bereits gezeigten stärkeren Robustheit des Partitionskoeffizienten hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren gegenüber den absoluten Post-Kontrast T 1-Relaxationszeiten, wurde in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied zwischen dem mit 0.1 mmol/kg Gadovist ( $0.43 \pm 0.3$ ) und dem mit 0.2 mmol/kg Gadovist akquirierten Partitionskoeffizienten ( $0.43 \pm 0.3$ ) entdeckt.

Demgegenüber stehen die Ergebnisse von Dabir, Caballeros und Miller et al.

Dabir et al. screenen im Rahmen der „Multicenter Cardiovascular Magnetic Resonance Study“ insgesamt 215 Probanden (102 gesunde Probanden, 113 normotensive niedrig-Risiko Probanden). Sie dokumentierten sowohl bei 1.5 T als auch bei 3 T eine deutliche Differenz des Partitionskoeffizienten und der ECV bei Verwendung verschiedener Kontrastmitteldosen (0.1 mmol/kg = 0.53 bei 1.5 T, 0.15 mmol/kg = 0.46 bei 1.5 T, 0.49 bei 3 T, 0.2 mmol/kg = 0.40 bei 1.5T, 0.43 bei 3 T). Als KM wurde Gadobutrol appliziert. [128]

Caballeros et al. dokumentierten in ihren Messungen eine leicht erhöhte ECV für die mit 0.1 mmol/kg Gadobutrol akquirierten T 1-Maps gegenüber denen mit 0.2 mmol/kg. Für das native T 1-Mapping wurde eine 5-3 MOLLI und für das Post-Kontrast T 1-Mapping eine 4-3-2 MOLLI verwendet. [142]

Allerdings berechnete die Forschungsgruppe die ECV und nicht den Partitionskoeffizienten. Hierbei wird zusätzlich, wie oben bereits erwähnt, der

Hämatokrit mit einbezogen ( $ECV = \lambda \times (100 - HCT)$ ) [33]. Inwieweit die Ergebnisse zwischen den beiden Methoden transferierbar sind, bleibt aktuell unbeantwortet.

Des Weiteren berichteten Miller et al. eine signifikante Erhöhung von ECV bei Kontrastmitteldosis von 0.1 mmol/kg GD-DPTA gegenüber 0.15 und 0.2 mmol/kg.

Zwischen den beiden letztgenannten Dosierungen konnte jedoch kein Unterschied ermittelt werden. Die Studie wurde bei 1.5 T durchgeführt. [67]

### **Vergleich der Partitionskoeffizienten mit der Literatur**

Konträr zu Ergebnissen von Dabir, Caballeros und Millter et al. korrelieren sowohl die mit 0.1 mmol/kg als auch die mit 0.2 mmol/kg akquirierten Messwerte des Partitionskoeffizienten der vorliegenden Studie mit Ergebnissen der Literatur.

Für einen mit 0.1 mmol/Kg Kontrastmittel gemessenen Partitionskoeffizienten führten Chin et al. einen Partitionskoeffizienten von 0.44 für 20 gesunde Probanden an [30].

Für einen mit 0.2 mmol/kg Kontrastmittel gemessenen Partitionskoeffizienten gaben Puntmann et al. im Rahmen einer Studie zum Systemischen Lupus Erythematosus einen Messwert für 21 gesunde Freiwillige von 0.43 an [73]. In einer weiteren Studie von Puntmann et al wurden für 47 gesunde Freiwillige ein Partitionskoeffizient von 0.42 ermittelt [76]. Zudem dokumentierten Hinojar et al. einen Partitionskoeffizienten von 0.44 für die 23 Probanden ihrer Kontrollgruppe [77]. Die vier gerade genannten Studien wurden bei einer Feldstärke von 3 T durchgeführt.

### **Vergleich zwischen verschiedenen Feldstärken**

Inwieweit eine Gegenüberstellung des Partitionskoeffizienten/ECV mit differierender Feldstärke möglich ist, wird kontrovers diskutiert.

Derart ermittelten Rogers et al. einen Partitionskoeffizienten von 0.42 für Probanden, die mit 0.2 mmol/kg Gadobutrol und 1.5 Tesla untersucht wurden, und einen von 0.46 für Probanden mit 3 Tesla. Es stellt sich in ihren Messungen eine geringe Abhängigkeit

des Partitionskoeffizienten von der Feldstärke dar. Die Partitionskoeffizienten galten hierbei für das gesamte Studienkollektiv. [143]

Dies konnte auch bei den Arbeiten von Sharma et al. demonstriert werden, die  $\lambda$  von 0.46 für 1.5 Tesla und 0.54 für 3 Tesla berichteten [78]. Als Bildgebungssequenz diente, wie im Diskussionsteil des Kontrastmitteleinflusses bereits erwähnt, keine MOLLI-Sequenz, sondern eine auf segmentierten Inversion-Recovery SSFP-Bildern beruhende Akquisitionsmethode [78].

Konträre Ergebnisse in Bezug auf den Einfluss der Feldstärke wurden von Kawel et al. erzielt. Sie untersuchten 31 gesunde Freiwillige und variierten einerseits die Feldstärke und andererseits das Kontrastmittel. Die Messungen der Arbeitsgruppe zeigten, dass die Feldstärke bei Verwendung von äquimolarer Kontrastmitteldosis des gleichen Kontrastmittels keinen signifikanten Einfluss auf die ECV ausübt [136].

Raman et al. kamen im Rahmen ihrer Phantom-Studie mit NiCl<sub>2</sub>-DTPA/Agarose-Lösungen zu dem Fazit, dass sich der Partitionskoeffizient gegenüber der Feldstärke robuster darstellt als die absoluten T<sub>1</sub>-Relaxationszeiten [14].

Darüber hinaus finden sich in der Literatur 1.5 T-Studien, die ähnliche Partitionskoeffizienten für ihre gesunden Probanden angeben wie in der vorliegenden Studie.

So führte Jacquier et al. einen Partitionskoeffizienten von 0.44 [75], Salerno et al. von 0,46 [126] und Kawel et al. von 0.46 an [137]. Sie bekräftigen die Vermutung, dass sich  $\lambda$  robust gegenüber der Feldstärke verhält.

Zusammenfassend kann man jedoch erkennen, dass der Einfluss der Feldstärke auf  $\lambda$  in der Literatur weiterhin kontrovers diskutiert wird, was wiederum den Vergleich zwischen Studien mit differierender Feldstärke beeinträchtigt.

### **Vergleich zwischen verschiedenen Post-Kontrast-Akquisitionszeiten**

Die Literatur konnte in diesem Zusammenhang zeigen, dass sich ECV und  $\lambda$  entweder stabil über einen gewissen Zeitraum nach Injektion darstellen [29, 30, 71, 108, 137] oder sich leicht erhöhen mit fortschreitender Zeit [15, 29, 67, 144].

### **Vergleich zwischen verschiedenen Kontrastmittelarten**

Ferner sollte auch der Vergleich der Partitionskoeffizienten zwischen Studien, die unterschiedliche Kontrastmittelarten verwendeten, nur mit Vorsicht debattiert werden. Kawel et al. z. B. dokumentierten, dass bei der Verwendung von unterschiedlichen Kontrastmittelarten ein signifikanter Unterschied zwischen dem resultierenden  $\lambda$  entsteht. Als Kontrastmittel wurden 0.15 mmol/kg Gd-BOPTA (Multihance) und 0.15 mmol/kg Gd-DTPA (Magnevist) gewählt [137]. Dies könnte an der signifikant stärkeren Relaxivität von Gd-Bopta (Gd-BOPTA  $r_1 = 6.3 \text{ mmol}^{-1}\text{s}^{-1}$  [28]) gegenüber von Gd-DTPA (Gd-DTPA  $r_1 = 3.3 \text{ mmol}^{-1}\text{s}^{-1}$  [28]) liegen, die aufgrund der starken Albuminbindung und der daraus resultierenden niedrigen Brownschen Molekularbewegung entsteht [138].

Bei Verwendung einer, aufgrund der stärkeren Relaxivität von Gd-BOPTA gegenüber Gd-DTPA adjustierten Dosis, nämlich 0.10 mmol/kg für Gd-BOPTA (Multihance) und 0.15 mmol/kg für Gd-DTPA (Magnevist) wurde nur ein leichter Unterschied dokumentiert. Dies galt jedoch für ECV und nicht für  $\lambda$ . [29]

Liu et al., die exakt dieselbe Kontrastmittelkonstellation an 24 gesunden Probanden mittels einer 11-Heartbeat MOLLI-Sequenz untersuchten, konnten weder für  $\lambda$  noch ECV eine signifikante Differenz zwischen den beiden verwendeten Kontrastmitteln darstellen [71].

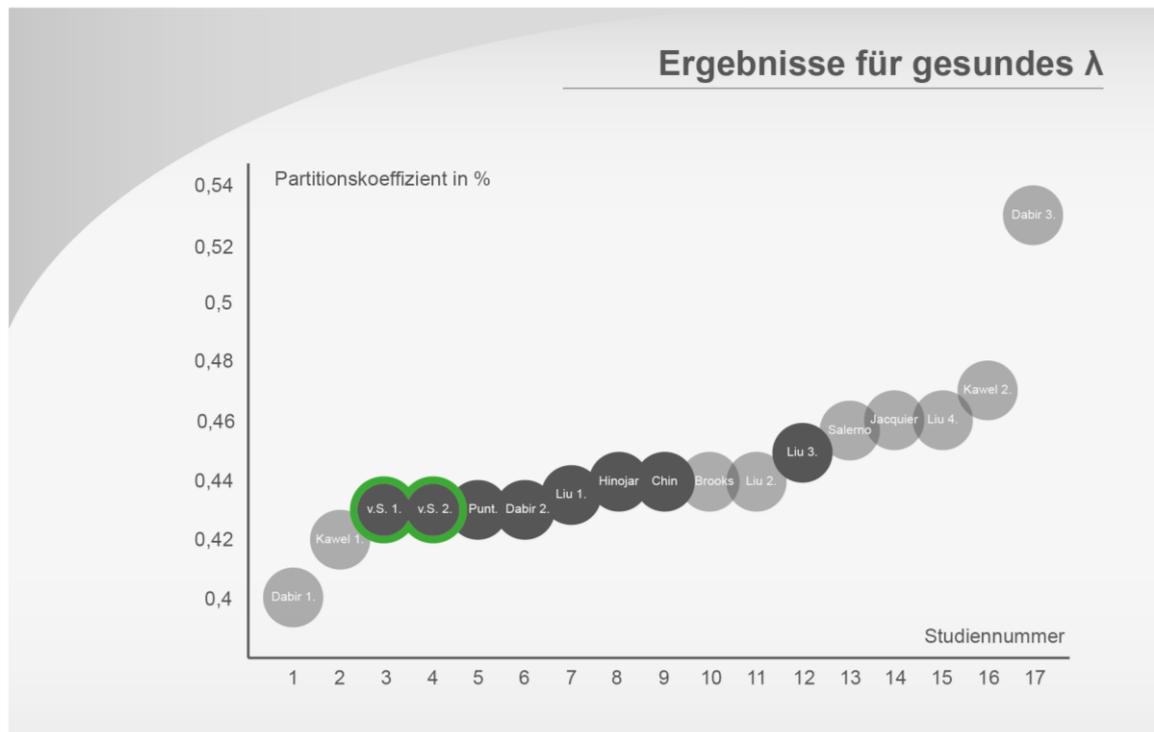
Ein Vergleich von Studien, welche die Kontrastmittel Gadovist und Magnevist verwendet haben, fällt hierbei möglicherweise leichter, da Gd-DO3A-butrol (Gadovist) nur über eine nichtsignifikant stärkere Relaxivität verfügt als Gd-DPTA (Magnevist) [28].

Diese Postulierung wird unterstützt durch die ähnlichen Messergebnisse der mit Gd-DPTA durchgeführten Studien zu der Vorliegenden.

So bestimmten Brooks et al. einen Partitionskoeffizienten von 0.44 für acht gesunde Freiwillige [24]. Liu et al. maßen einen Partitionskoeffizienten von 0.44 für die 24 gesunden Probanden ihrer Kontrollgruppe [71] und Salerno et al. dokumentierten einen von 0.46 für zehn gesunde Freiwillige [126]. Die genannten Studien unterschieden sich unter anderem hinsichtlich der Kontrastmitteldosis (0.1 mmol/kg oder 0.15 mmol/kg) und der Feldstärke (1.5 T oder 3 T).

Schlussendlich scheinen auch der Partitionskoeffizient sowie die extrazelluläre Volumenfraktion, trotz erhöhter Robustheit im Vergleich zu den absoluten T<sub>1</sub> Relaxationszeiten, gewissen Einflussfaktoren und daraus resultierenden Schwankungen ausgesetzt zu sein. Dies limitiert eine Gegenüberstellung zu anderen Studie, falls nicht exakt dieselben Studienparameter gewählt wurden.

Die Abbildung 21 visualisiert die Werte der Partitionskoeffizienten der genannten Studien nochmals bildlich. Zusätzlich wurden, wie schon bei den nativen T<sub>1</sub>-Relaxationszeiten, einige Parameter der genannten Studien mitaufgelistet, um die Inkongruenzen zwischen den Publikationen zu verdeutlichen.



**Abbildung 21: Partitionskoeffizienten gesunder Probanden verschiedener Publikationen.**  
hellgraue Farbe = 1.5 T, dunkelgraue Farbe = 3 T, grüne Kontur = Ergebnisse der vorliegenden Studie.

Stdn.	Abk.	Herausgeber	KM/ Dosis (mmol/kg)	BS	Scanner	TI (in ms)	FW (in °)	VG (in mm <sup>3</sup> )
1.	Dabir 1.	Dabir et al.	Gadovist 0.2	Molli (2004)	Achieva, Ingenia	(-)	50	1.8×1.8×8
2.	Kawel 1.	Kawel et al.	Multihance 0.15	Molli (-)	Avanto, Espree	100–150, +80, +80	35	(-)
10.		Brooks et al.	Magnevist 0.15	Molli (3-5)	Avanto	(-)	35	1.8×1.8×8
11.	Liu 2.	Liu et al. (männliche Probanden)	Magnevist 0.15	Molli (-)	Avanto, Espree	100, 200, 350	35	1.88×1.98×8
13.		Salerno et al.	Magnevist 0.1	Molli (-)	Avanto	110,190, 270	35	1.8×1.8×8
14.		Jacquier et al.	Dotarem 0.2	Molli (2004)	Symphony TIM	100,200, 350	35	(-)
15.	Liu 4.	Liu et al. (weibliche Probanden)	Magnevist 0.15	Molli (-)	Avanto, Espree	100, 200, 350	35	1.88×1.98×8
16.	Kawel 2.	Kawel et al.	Magnevist 0.15	Molli (-)	Avanto, Espree	100–150, +80, +80	35	(-)
17.	Dabir 3.	Dabir et al.	Gadovist 0.1	Molli (2004)	Achieva, Ingenia	(-)	50	1.8×1.8×8

**Tabelle 12: Parameter der in der Abbildung 21 hellgrau abgebildeten Studien (1.5 T),**  
(-) = Parameter nicht beschrieben in der Publikation, **Studiennummer = Stdn, Abkürzung = Abk,**  
**Feldstärke = FS, Bildgebungssequenz = BS, Inversionszeiten = TI, Filpwinkel = FW, Voxelgröße = VG,**  
detaillierte Referenzen siehe Kapitel: Referenzen der Tabellen.

Stdn.	Abk.	Herausgeber	KM/ Dosis (mmol/kg)	BS	Scanner	TI (in ms)	FW (in °)	VG (in mm <sup>3</sup> )
3.	v.S.1.	vorliegende Studie	Gadovist 0.1	Molli (2007)	Verio	100, 200, 350	35	1.6x1.6x6
4.	v.S.2.	vorliegende Studie	Gadovist 0.2	Molli (2007)	Verio	100, 200, 350	35	1.4x1.4x6
5.	P.	Puntmann et al.	Gadovist 0.2	Molli (2004)	Achieva	(-)	50	(-)
6.	Dabir 2.	Dabir et al.	Gadovist 0.2	Molli (2004)	Achieva, Ingenia	(-)	50	1.8x1.8x8
7.	Liu 1.	Liu et al.	Multihance 0.1	Molli (3-5)	Verio	110,190	35	(-)
8.		Hinojar et al.	Gadovist 0.2	Molli (-)	Achieva	(-)	50	1.8x1.8x8
9.		Chin et al.	Gadovist 0.2	Molli (-)	Verio	100, 180, 260	35	(-)
12.	Liu 3.	Liu et al.	Magnevist 0.15	Molli (3-5)	Verio	110, 190	35	(-)

**Tabelle 13: Parameter der in der Abbildung 21 dunkelgrau abgebildeten Studien (3 T), (-) = Parameter nicht beschrieben in der Publikation, Studiennummer = Stdn, Abkürzung = Abk, Feldstärke = FS, Bildgebungssequenz = BS, Inversionszeiten = TI, Filpwinkel = FW, Voxelgröße = VG, detaillierte Referenzen siehe Kapitel: Referenzen der Tabellen.**

### 4.3 Klinische Relevanz der Vergleichsproblematik

Es konnte in den Ergebnissen der genannten Studien eine große Varianz der absoluten T 1-Relaxationszeiten und der Partitionskoeffizienten registriert werden, obwohl darauf geachtet wurde, nur Publikationen einzuschließen, die eine höchstmögliche Homogenität hinsichtlich ihres Studiendesigns aufweisen. Der Ausschlag der Messergebnisse wird bedingt durch die weiterhin bestehenden, vielseitigen Inkongruenzen zwischen den einzelnen Studiendesigns. Jeder dieser Parameter besitzt einen mehr oder weniger starken Einflussfaktor auf die Ergebnisse des T 1-Mappings, die in ihrer Gesamtheit den akkuraten Vergleich zwischen den einzelnen Publikationen erschweren. Nicht nur der Interstudien-Vergleich von normalem Myokard birgt daher Schwierigkeiten, sondern ebenso dessen Abgrenzung zu pathologischen Werten.

Untermuert wird diese Aussage unter anderem durch die aufgeführten differierenden Messergebnisse der nativen T 1-Relaxationszeiten (Abbildung 17). Hierbei kann ein Spektrum von 1023 ms [77] bis 1315 ms [108] für gesundes Myokard bei 3 T beobachtet werden. Erkrankungen wie der Systemische Lupus Erythematodes (T 1 = 1152 ms [73]), die Aortenstenose (T 1 = 1192 ms [30], T 1 = 1103 ms [133]) oder die Hypertrophe Kardiomyopathie (T 1 = 1102 ms [77], T 1 = 1209 ms [7]) liegen mit ihren gemessenen T 1-Relaxationszeiten in diesem Bereich. Innerhalb von Single-Center-Studien konnte für viele der beschriebenen Erkrankungen eine signifikante Differenz zu gesundem Myokard eruiert werden. Im Multi-Center-Vergleich bleibt dies jedoch fraglich, da die Frage aufkommen würde, ob ein Ausschlag der Messwerte nun durch eine Pathologie begründet ist oder durch inhomogene Studiendesignparameter. Das Gleiche gilt für das Post-Kontrast T 1-Mapping, den Partitionskoeffizienten und ECV.

Für Erkrankungen, die eine deutliche Veränderung der genannten Messwerte nach sich ziehen, könnte dies im Multi-Center-Vergleich eine geringere Rolle spielen. Hierbei zu nennen wären z. B. die kardiale Amyloidose [24, 130], der Morbus Fabry [131] und die kardialen Eisenablagerungen [12]. Wohingegen Pathologien, die nur

leichte Variationen bewirken oder sich im Frühstadium ihrer Entstehung befinden, davon im hohen Maß betroffen sein könnten. Beispiele hierfür sind die Aortenstenose [30], die diffuse myokardiale Fibrose in der dilatativen Kardiomyopathie [70] oder die linksventrikuläre Hypertrophie in Rahmen einer arteriellen Hypertonie [77].

Vielleicht sollte insbesondere bei den Letztgenannten von der Idee der generellen Cut-Offs Abstand gewonnen werden.

Den generellen Cut-Offs werden unter anderem durch die Vielzahl von möglichen Akquisitionssequenzen, Scannermodellen und Post-Processingverfahren Hindernisse in den Weg gelegt. Es mag vielleicht bald möglich sein, wie bereits in der Konsenserklärung von der „Consensus Group on Cardiac MR Mapping“ beschrieben, „native Messergebnisse durch Phantom- oder Software Kalibrierungsverfahren einem Normalwert anzugleichen“[1], bis dahin steht jedoch die weitere Standardisierung des T 1-Mapping im Vordergrund.

Durch sie werden Studien womöglich bereits nach einem bestimmten Schema designt, wodurch viele Inkongruenzen nicht mehr entstehen können. Dennoch sollten alle Studien ihre Aufnahmeparameter exakt beschreiben, keine Veränderungen während des Studienverlaufes vornehmen und zum Schluss öffentlich darlegen. Das Gleiche gilt für Scanner-Hersteller. Hierbei sollten unter anderem Software- oder Hardwareaktualisierungen berücksichtigt werden.

Die Angabe von lokalen Referenz-Werten für gesundes Myokard ist zudem, wie bereits durch Messroghli et al. erwähnt [1], wünschenswert. Zudem kann die Angabe des Z-Score (Anzahl der Standardabweichungen, durch die das Ergebnis von den Ergebnissen des lokalen Mittelwertes abweicht) hilfreich sein [1].

Allerdings sind generelle Cut-Offs nicht unabdingbar für das T 1-Mapping. Oft gewinnen Messwerte erst im klinischen Kontext oder Zeitverlauf an Bedeutung. Zum Beispiel, wenn sie zur intraindividuellen Messung von Intervallveränderungen in Krankheitsstadien appliziert werden.

So konnten Bohnen et al. die Ausheilung der akuten Myokarditis innerhalb von 21 Patienten mittels des T 1- und des T 2-Mapping überwachen [19]. Ntusi et al. zeigten

in ihren Forschungen mit Rheumatoider Arthritis die Korrelation von den T1-Relaxationszeiten und der ECV mit der Krankheitsaktivität [145]. Biesbroek et al. wiesen die Korrelation der ECV mit der Krankheitsaktivität in Patienten mit Spondylitis Ankylosans nach [146].

Ebenso stellt die Einschätzung des Ansprechverhaltens auf eine Therapie eine weitere Möglichkeit des T1-Mapping dar, um im klinischen Alltag eine wichtige Rolle einzunehmen. Dementsprechend konnten Sado et al. ermitteln, dass Anderson-Fabry Patienten, welche eine Enzym-Ersatztherapie erhalten hatten, eine geringere Reduktion der T1-Relaxationszeiten nachwiesen als Patienten ohne Therapie [10]. Ferner konnten Hong et al. in einer Tier-Studie die Korrelation der ECV und einer Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität nachweisen, wodurch eine Therapieüberwachung in dem Bereich des Möglichen rückt [147].

#### **4.4 Limitation der Studie**

Die Studie unterliegt mehreren Limitationen. Die Veränderungen der räumlichen Auflösung fanden in einem sehr engen Bereich statt ( $1.7 \times 1.7 \times 6 \text{ mm}^3$ ,  $1.6 \times 1.6 \times 6 \text{ mm}^3$ ,  $1.4 \times 1.4 \times 6 \text{ mm}^3$ ), wodurch zukünftige Studien der Frage nachgehen müssen, ob auch bei größerer Varianz der räumlichen Auflösung weiterhin kein signifikanter Einfluss entsteht.

Des Weiteren wurden die Auswirkungen der räumlichen Auflösung nur anhand der nativen T1-Mapping Methode getestet. Der Grund dafür war, dass die Post-Kontrast-Akquisitionszeit zwischen den beiden Scans exakt konstant gehalten wurde. Eine Änderung der räumlichen Auflösung der Post-Kontrast Maps hätte einen zusätzlichen CMR-Scan erfordert und dadurch wäre die Zeitdauer nach KM-Gabe ein weiterer Einflussfaktor gewesen.

Zusätzlich akquirierte die vorliegende Studie ihre Daten nur mit der 3-3-5-MOLLI-Sequenz [107], obwohl mittlerweile viele verschiedene MOLLI-Variationen [17, 126], sowie andere Mapping-Sequenzen verfügbar sind [111, 148]. Der Einfluss der

Kontrastmitteldosis und der räumlichen Auflösung auf andere Bildgebungsmethoden muss aufgrund dessen separat eruiert werden.

Ferner handelt es sich bei der vorliegenden Studie um eine Single-Center-Studie mit einer relativ kleinen Probandenanzahl ( $n = 30$ ), wodurch sich die Frage stellt, ob die Ergebnisse auch für Multi-Center-Studien mit größeren Probandenkollektiven valide sind.

Die Konsenserklärungen der „T 1 mapping development group“ [32] wurden 2013 im „Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance“ publiziert. Zu der Zeit war die Definition des vorliegenden Studiendesigns jedoch bereits abgeschlossen, wodurch unsere Studie zwei Diskrepanzen zu den Empfehlungen der „T 1 mapping development group“ aufweist.

Zum einen sollte die Bildgebung der Post-Kontrast T 1-Maps laut der Konsenserklärungen 15 Minuten nach Kontrastgabe erfolgen. Unsere fand zehn Minuten Post-Kontrast statt. Laut den Konsenserklärungen der „Consensus Group on Cardiac MR Mapping“ ist dies jedoch suffizient [1].

Zum anderen arbeitete die vorliegende Studie mit dem Partitionskoeffizienten und nicht der Extrazellulären Volumenfraktion. Dies stellt eine weitere Limitation der Ergebnisse dar, zumal der Hämatokrit zu den Haupteinflussfaktoren des Partitionskoeffizienten gehört.

## **4.5 Ausblick**

Die vorliegende Studie analysierte den Einfluss von Veränderungen der Kontrastmitteldosis und der räumlichen Auflösung auf die T 1-Relaxationszeiten. Es handelt sich dabei um zwei wichtige Einflussfaktoren des T 1-Mapping. Ursächlich für multiple Einflussfaktoren ist die Heterogenität der verfügbaren Scannermodelle, Akquisitionsmethoden, Aufnahmeparametern, Kontrastmittelarten, Post-Processing-Verfahren etc. Manche Einflussfaktoren wurden mittlerweile von der Wissenschaft identifiziert und im Hinblick auf ihre Einflusskraft analysiert [14, 17, 29, 108, 110, 126,

136]. Allerdings verbleibt ein Anteil noch wenig erforscht. Die Folgen dessen können sich in einer hohen Varianz der resultierenden Messungen präsentieren, die der diagnostischen Beurteilungskraft im Wege steht. Darauf wurde bereits im Kapitel „Klinische Relevanz der Vergleichsproblematik“ eingegangen.

Die Schwankungen der Messwerte stellen allerdings nur eines der Probleme des T 1-Mappings dar, welches überwunden werden muss, damit die Bildgebungsmethode für den zukünftigen klinischen Alltag valide wird.

Es besteht weiterhin ein Mangel an großen Multi-Center-Studien. Die „MESA“ (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) und die „International T 1 Multicenter Cardiovascular-Magnetic Resonance“ Studie sind Beispiele für das myokardiale T 1-Mapping und erste Schritte in die richtige Richtung.

Darüber hinaus fehlt es an CMR-Studien mit histopathologischer Validierung. 2016 waren es laut der Metaanalyse von Diao et al. insgesamt 15 Studien mit 308 eingeschlossenen Patienten. Hierbei handelt es sich zumeist um Studien mit kleinen Fallzahlen, heterogenen Studiendesign und variierenden Krankheitstypen. [149]

Iles et al. untersuchten beispielsweise die Korrelation der Messwerte einer Post-Kontrast Mapping-Sequenz mit denen einer Endomyokardbiopsie im Hinblick auf die diffuse Fibrose an 25 heterogenen symptomatischen Herzinsuffizienzpatienten [23]. Bulls et al. evaluierte die Korrelation der histologisch gesicherten Kollagen Volumen Fraktion (VCF) zu einer nativen ShMOLLI-Sequenz innerhalb einer Patientengruppe mit bevorstehender Aortenklappenersatzoperation [150]. Ein Grund für die geringe histopathologische Stratifizierung des T 1-Mappings erwächst aus dem ethischen Zwiespalt, an einem oft nur leicht erkrankten Menschen eine invasive Myokarduntersuchung [64] durchführen zu müssen.

Des Weiteren stellen die häufigen Artefakte eine Limitation des T 1-Mapping dar. Sie können durch verschiedene Ursachen hervorgerufen werden, wie z. B. durch kardiale und respiratorische Bewegungen oder Inhomogenitäten innerhalb des Hauptmagnetfeldes B 0. Sie differieren in ihrem jeweiligen Aussehen (siehe Abbildung 7) und können durch verschiedene Reader unterschiedlich bewertet und

ausgeschlossen werden. Dementsprechend fiel in der vorliegenden Studie bei der Analysierung der Interobserverreliabilität eine Diskrepanz zwischen der Auswahl ausgeschlossener Segmente der beiden Untersucher auf. Als Beispiele sind der Proband 2 und der Proband 20 in der Abbildung 16 anzubringen. Um das Problem der kardialen und respiratorischen Bewegung zu lösen, wurden bereits verbesserte „Motion Correction“-Algorithmen präsentiert [104, 151]. Ferner wurden „frei atmende“ T 1-Mappingsequenzen (der Patient muss während der Akquisition den Atem nicht anhalten) entwickelt, um Bewegungsartefakte in Patienten mit Kurzatmigkeit zu minimieren [152, 153].

Die aus den Artefakten resultierende Segmentausschlussrate wird in der Literatur variierend angegeben und oft gänzlich vernachlässigt. Viele frühere Publikationen dokumentierten niedrigere Ausschlussraten [5, 16, 31, 107, 136, 137] als die in der vorliegenden Studie (8.79 %), sowie der von von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. (8.4 %) [2]. Dies kann der unterschiedlichen Durchführung des Post-Processing geschuldet sein. Hierbei spielt unter anderem der verwendete Sicherheitsabstand zwischen den endo- und epikardialen Umrissen zu dem benachbarten Gewebe, die ausgewählte Schicht zur Berechnung der T 1-Relaxationszeiten und die Wahl der Myokardsegmentierung eine Rolle. Darüber hinaus präsentieren sich viele Artefakte nur in den Rohbilddaten und nicht in der endgültigen Map, wodurch sie leicht übersehen werden können, falls die qualitative Bewertung anhand der Letzteren entsteht. Abhilfe könnte hierbei zum einen die Verwendung von Error Maps [154] zur Verifizierung der generellen Qualität der T 1-Map, und zum anderen ein standardisiertes Post-Processing-Verfahren schaffen.

Das Letztgenannte konstituiert eine weitere Herausforderung der Mapping-Methoden im Hinblick auf ihren Gebrauch im klinischen Alltag. Die Analyse der Bilddaten blieb, trotz der in den letzten Jahren verkürzten Akquisitionsdauer der Mapping-Methoden [17, 126], teils aufwendig. Eine automatische Grenzen-Detektions-Software könnte, wie von Huang et al. präsentiert [155], eine immense Zeitersparnis mit sich bringen.

Ein weiteres Problem besteht in der Unterschätzung der wahren T 1-Relaxationszeiten durch die MOLLI-Sequenz [16, 109, 110], was unter anderem durch Flipwinkel, T 2-

Abhängigkeit, Magnetisierungstransfer und unvollständige Inversionen hervorgerufen werden kann [111]. Mithilfe von Bloch-Gleichung Simulationen wurden Algorithmen präsentiert mit dem Ziel, die Genauigkeit der T<sub>1</sub>-Relaxationszeiten zu optimieren [112–115].

All den besagten Problemen zum Trotz schaffen die Vergleichsstudien wie z. B. von Kawel, Raman, Salerno, Lee und Shao et al. sowie die vorliegende eine Basis zum besseren Verständnis der multiplen Einflussfaktoren des Mapping-Verfahrens.

Darüber hinaus verfügt das T<sub>1</sub>-Mapping unter anderem im Falle der MOLLI-Sequenz über eine reproduzierbare und präzise Akquisitions-Bildgebung [11, 14, 31, 109, 136], was durch die hohe Inter- und Intraobserver-Reliabilität der vorliegenden Studie wiederholt bekräftigt wird.

Ferner erweitern neue technische Errungenschaften wie das „Compressed Sensing“ zur schnelleren Akquisition von Bilddaten [156], das 3D-Mapping des gesamten Herzens zum besseren Verständnis von Verteilungsmuster in Krankheitsprozessen [153, 157] oder die MR-Fingerabdruck-Methode zur Erstellung von multiparametrischen Maps innerhalb eines Scans [158] den Horizont des myokardialen Mapping.

Ergänzend hinzu kommen die Bemühungen der „T<sub>1</sub> Development Group“ [32] und der „Consensus Group on Cardiac MR Mapping“ [1], welche mit ihren Empfehlungen, der Weiterentwicklung und Zusammenführung des wissenschaftlichen Forschungsfeldes dienen.

Abschließend sollte nicht vergessen werden, dass es sich beim kardialen T<sub>1</sub>-Mapping um ein stark expandierendes Forschungsfeld handelt, was nicht zuletzt durch den rapiden Anstieg der T<sub>1</sub>-Mapping-Publikationen in den vergangenen Jahren auf der englischsprachigen Metadatenbank „Pubmed“ unterstrichen wird (Abbildung 22).

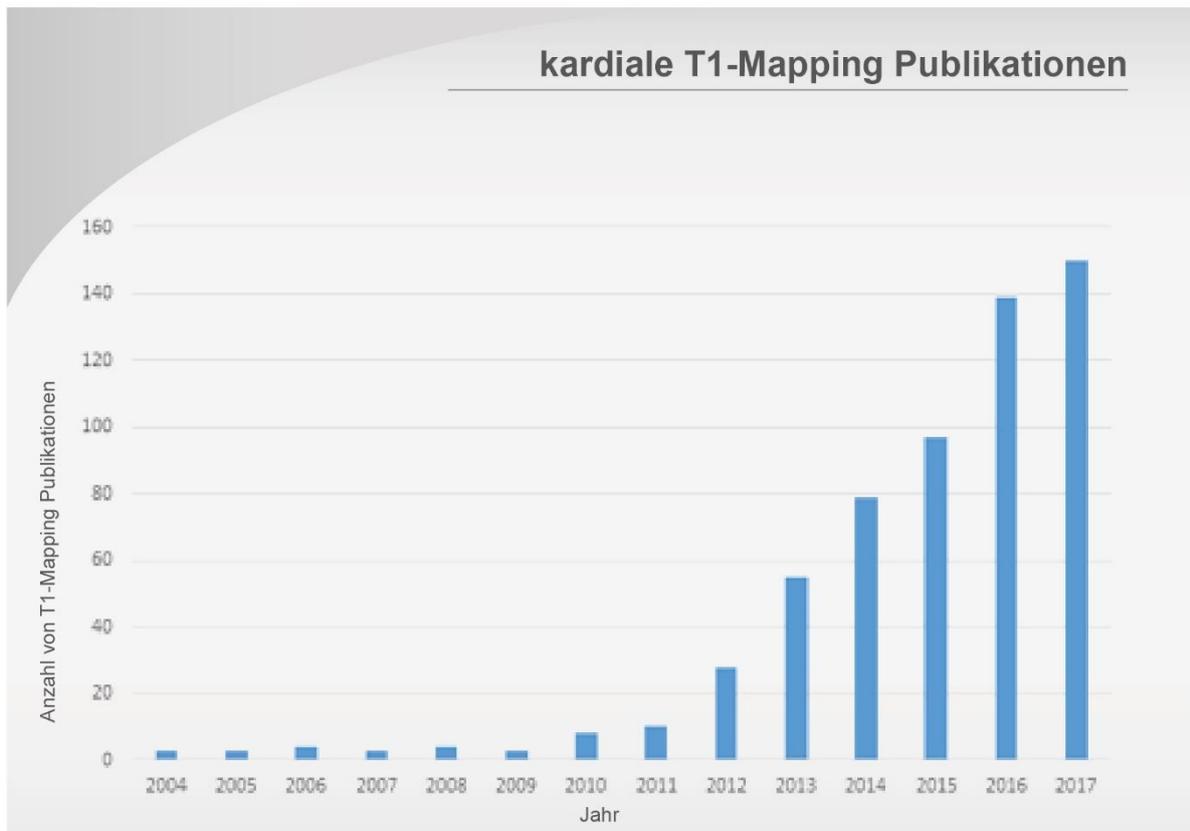


Abbildung 22: Anzahl von kardialen T 1-Mapping Publikationen pro Jahr auf der Metadatenbank Pubmed.

Die Gesamtheit der genannten Aspekte schafft die Überzeugung, dass T 1-Mapping in absehbarer Zukunft als wichtiges diagnostisches Werkzeug dem klinischen Alltag breit gefächert zur Verfügung steht.

## 5. Zusammenfassung

Die Heterogenität der MRT-Scanner, Akquisitionsmethoden, Post-Processing-Verfahren und Kontrastmittelarten haben potentiellen Einfluss auf die Varianz der mittels T 1-Mapping erzielten kardialen T 1-Relaxationszeiten. Dadurch kann der Inter-Studien-Vergleich limitiert sein. Zur Einschätzung der Vergleichbarkeit des T 1-Mapping untersucht die vorliegende Studie den Einfluss von Veränderungen der räumlichen Auflösung und der Kontrastmitteldosis auf die kardialen T 1-Relaxationszeiten bei 3 Tesla.

Mittels einer auf SSFP (single-shot steady-state free-precession) basierenden Modified Look-Locker-Inversion-Recovery (MOLLI) Pulssequenz wurden 29 gesunde Probanden in zwei separaten T 1-Mapping Scans an einem 3 Tesla MRT untersucht. Es wurden drei verschiedene native T 1-Mapping Akquisitionen mit den unterschiedlichen Voxelgrößen  $1.7 \times 1.7 \times 6 \text{ mm}^3$ ,  $1.6 \times 1.6 \times 6 \text{ mm}^3$ ,  $1.4 \times 1.4 \times 6 \text{ mm}^3$  durchgeführt. Außerdem sind T 1-Mapping Akquisitionen zehn Minuten nach Gabe von 0.1 mmol/kg und nach 0.2 mmol/kg i. v. des Kontrastmittels Gadobutrol erfolgt. Die absoluten T 1-Relaxationszeiten und der Partitionskoeffizient wurden für jedes Myokard-Segment, jede Schicht (basal, mittventrikulär, apikal) sowie für das gesamte linksventrikuläre Myokard analysiert. Die Berechnung des Partitionskoeffizienten erfolgte durch die nativen und Post-Kontrast T 1-Relaxationszeiten des Myokards und des Blutes.

Bei den verschiedenen räumlichen Auflösungen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den nativen T 1-Relaxationszeiten der einzelnen Schichten (basal:  $p = 0.772$ ; mittventrikulär:  $p = 0.639$ ; apikal:  $p = 0.276$ ), der einzelnen Segmente sowie des gesamten linken Ventrikels ( $p = 0.191$ ) detektiert. Bei den beiden verschiedenen Kontrastmitteldosen konnte ein signifikanter Unterschied der Post-Kontrast T 1-Relaxationszeiten zwischen den einzelnen Schichten, Segmenten und dem gesamten linken Ventrikel festgestellt werden ( $p < 0.001$ ). Die mit 0,2 mmol/kg i. v. Gadobutrol akquirierten T 1-Relaxationszeiten waren signifikant kürzer als die mit

0,1 mmol/kg i. v. Der Partitionskoeffizient im linken Ventrikel betrug  $0,43 \pm 0,3$  für 0,2 und für 0,1 mmol/kg Gadobutrol. Diesbezüglich wurde weder für den gesamten linken Ventrikel ( $p = 0.079$ ) noch für die Schichten (basal:  $p = 0.331$ , mittventrikulär:  $p = 0.068$ ; apikal:  $p = 0.068$ ) ein signifikanter Unterschied gefunden.

Die Studie konnte demonstrieren, dass Veränderungen der räumlichen Auflösung im Submillimeterbereich keinen Einfluss auf die nativen kardialen T 1-Relaxationszeiten haben. Die Veränderung der Kontrastmitteldosis hingegen hat einen signifikanten Einfluss auf die T 1-Relaxationszeiten. Die T 1-Relaxationszeit verkürzt sich mit Erhöhung der Kontrastmittel-Dosis. Der Partitionskoeffizient bleibt bei Veränderung der Kontrastmitteldosis konstant.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Messroghli, D. R., et al., *Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T 1, T 2, T 2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI)*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2017. **19**: p. 75.
2. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., et al., *Myocardial T 1 and T 2 mapping at 3 T: reference values, influencing factors and implications*. J Cardiovasc Magn Reson, 2013. **15**: p. 53.
3. Piechnik, S.K., et al., *Normal variation of magnetic resonance T 1 relaxation times in the human population at 1.5 T using ShMOLLI*. J Cardiovasc Magn Reson, 2013. **15**: p. 13.
4. Liu, C.Y., et al., *Evaluation of age-related interstitial myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T 1 mapping: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62** (14): p. 1280–1287.
5. Rauhalammi, S.M., et al., *Native myocardial longitudinal (T 1) relaxation time: Regional, age, and sex associations in the healthy adult heart*. J Magn Reson Imaging, 2016. **44** (3): p. 541–8.
6. Peller, M., et al., *Hyperthermia induces T 1 relaxation and blood flow changes in tumors. A MRI thermometry study in vivo*. Magn Reson Imaging, 2003. **21** (5): p. 545–51.
7. Dass, S., et al., *Myocardial tissue characterization using magnetic resonance noncontrast T 1 mapping in hypertrophic and dilated cardiomyopathy*. Circ Cardiovasc Imaging, 2012. **5** (6): p. 726–33.
8. Ferreira, V. M., et al., *Non-contrast T 1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T 2-weighted cardiovascular magnetic resonance*. J Cardiovasc Magn Reson, 2012. **14**: p. 42.
9. Ugander, M., et al., *Myocardial edema as detected by pre-contrast T 1 and T 2 CMR delineates area at risk associated with acute myocardial infarction*. JACC Cardiovasc Imaging, 2012. **5** (6): p. 596–603.
10. Sado, D. M., et al., *Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T 1 mapping*. Circ Cardiovasc Imaging, 2013. **6** (3): p. 392–8.
11. Alam, M. H., et al., *T 1 at 1.5T and 3 T compared with conventional T 2\* at 1.5T for cardiac siderosis*. J Cardiovasc Magn Reson, 2015. **17**: p. 102.
12. Sado, D. M., et al., *Noncontrast myocardial T 1 mapping using cardiovascular magnetic resonance for iron overload*. J Magn Reson Imaging, 2015. **41** (6): p. 1505–11.
13. Karamitsos, T. D., et al., *Noncontrast T 1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2013. **6** (4): p. 488–97.

14. Raman, F.S., et al., *Modified look-locker inversion recovery T 1 mapping indices: assessment of accuracy and reproducibility between magnetic resonance scanners*. J Cardiovasc Magn Reson, 2013. **15**: p. 64.
15. Weingartner, S., et al., *Myocardial T 1-mapping at 3 T using saturation-recovery: reference values, precision and comparison with MOLLI*. J Cardiovasc Magn Reson, 2016. **18** (1): p. 84.
16. Teixeira, T., et al., *Comparison of different cardiovascular magnetic resonance sequences for native myocardial T 1 mapping at 3 T*. J Cardiovasc Magn Reson, 2016. **18** (1): p. 65.
17. Piechnik, S. K., et al., *Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T 1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold*. J Cardiovasc Magn Reson, 2010. **12**: p. 69.
18. Walter, T. C., et al., *Segment-by-segment assessment of left ventricular myocardial affection in Anderson-Fabry disease by non-enhanced T 1-mapping*. Acta Radiol, 2017. **58** (8): p. 914–921.
19. Bohnen, S., et al., *Tissue characterization by T 1 and T 2 mapping cardiovascular magnetic resonance imaging to monitor myocardial inflammation in healing myocarditis*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017. **18** (7): p. 744–751.
20. Zou, Z., et al., *Nephrogenic systemic fibrosis: review of 370 biopsy-confirmed cases*. JACC Cardiovasc Imaging, 2011. **4** (11): p. 1206–16.
21. Parsai, C., et al., *Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic cardiomyopathies*. J Cardiovasc Magn Reson, 2012. **14**: p. 54.
22. Messroghli, D. R., et al., *Myocardial T 1 mapping: application to patients with acute and chronic myocardial infarction*. Magn Reson Med, 2007. **58** (1): p. 34–40.
23. Iles, L., et al., *Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T 1 mapping*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52** (19): p. 1574–80.
24. Brooks, J., C.M. Kramer, and M. Salerno, *Markedly increased volume of distribution of gadolinium in cardiac amyloidosis demonstrated by T 1 mapping*. J Magn Reson Imaging, 2013. **38** (6): p. 1591–5.
25. Roy, C., et al., *Age and sex corrected normal reference values of T 1, T 2 T 2\* and ECV in healthy subjects at 3 T CMR*. J Cardiovasc Magn Reson, 2017. **19** (1): p. 72.
26. Robson, M. D., et al., *T 1 measurements in the human myocardium: the effects of magnetization transfer on the SASHA and MOLLI sequences*. Magn Reson Med, 2013. **70** (3): p. 664–70.
27. Child, N., et al., *Comparison of MOLLI, shMOLLI, and SASHA in discrimination between health and disease and relationship with histologically derived collagen volume fraction*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017.
28. Pintaske, J., et al., *Relaxivity of Gadopentetate Dimeglumine (Magnevist), Gadobutrol (Gadovist), and Gadobenate Dimeglumine (MultiHance) in human blood plasma at 0.2, 1.5, and 3 Tesla*. Invest Radiol, 2006. **41** (3): p. 213–21.

29. Kawel, N., et al., *T 1 mapping of the myocardium: intra-individual assessment of post-contrast T 1 time evolution and extracellular volume fraction at 3 T for Gd-DTPA and Gd-BOPTA*. J Cardiovasc Magn Reson, 2012. **14**: p. 26.
30. Chin, C.W., et al., *Optimization and comparison of myocardial T 1 techniques at 3 T in patients with aortic stenosis*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2014. **15** (5): p. 556–65.
31. Messroghli, D. R., et al., *Human myocardium: single-breath-hold MR T 1 mapping with high spatial resolution--reproducibility study*. Radiology, 2006. **238** (3): p. 1004–12.
32. Moon, J. C., et al., *Myocardial T 1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement*. J Cardiovasc Magn Reson, 2013. **15**: p. 92.
33. Ugander, M., et al., *Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology*. Eur Heart J, 2012. **33** (10): p. 1268–78.
34. White, S. K., et al., *Characterising the myocardial interstitial space: the clinical relevance of non-invasive imaging*. Heart, 2012. **98** (10): p. 773–9.
35. Treibel, T. A., et al., *Automatic Measurement of the Myocardial Interstitium: Synthetic Extracellular Volume Quantification Without Hematocrit Sampling*. JACC Cardiovasc Imaging, 2016. **9** (1): p. 54–63.
36. Kammerlander, A. A., et al., *Extracellular volume quantification by cardiac magnetic resonance imaging without hematocrit sampling : Ready for prime time?* Wien Klin Wochenschr, 2017.
37. Pattanayak, P. and D. A. Bleumke, *Tissue characterization of the myocardium: state of the art characterization by magnetic resonance and computed tomography imaging*. Radiol Clin North Am, 2015. **53** (2): p. 413–23.
38. Corda, S., J. L. Samuel, and L. Rappaport, *Extracellular matrix and growth factors during heart growth*. Heart Fail Rev, 2000. **5** (2): p. 119–30.
39. Weber, K. T., *Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network*. J Am Coll Cardiol, 1989. **13** (7): p. 1637–52.
40. Goldsmith, E. C. and T. K. Borg, *The dynamic interaction of the extracellular matrix in cardiac remodeling*. J Card Fail, 2002. **8** (6 Suppl): p. S314–8.
41. Bashey, R. I., A. Martinez-Hernandez, and S. A. Jimenez, *Isolation, characterization, and localization of cardiac collagen type VI. Associations with other extracellular matrix components*. Circ Res, 1992. **70** (5): p. 1006–17.
42. Weber, K. T. and C. G. Brilla, *Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system*. Circulation, 1991. **83** (6): p. 1849–65.
43. Banyersad, S. M., et al., *Quantification of myocardial extracellular volume fraction in systemic AL amyloidosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study*. Circ Cardiovasc Imaging, 2013. **6** (1): p. 34–9.
44. Arheden, H., et al., *Measurement of the distribution volume of gadopentetate dimeglumine at echo-planar MR imaging to quantify myocardial infarction: comparison with <sup>99m</sup>Tc-DTPA autoradiography in rats*. Radiology, 1999. **211** (3): p. 698–708.

45. Flett, A. S., et al., *Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans*. *Circulation*, 2010. **122** (2): p. 138–44.
46. Mewton, N., et al., *Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance*. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **57** (8): p. 891–903.
47. Fontana, M., et al., *Comparison of T 1 mapping techniques for ECV quantification. Histological validation and reproducibility of ShMOLLI versus multibreath-hold T 1 quantification equilibrium contrast CMR*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012. **14**: p. 88.
48. Brilla, C. G., R. C. Funck, and H. Rupp, *Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease*. *Circulation*, 2000. **102** (12): p. 1388–93.
49. Izawa, H., et al., *Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ventricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a pilot study*. *Circulation*, 2005. **112** (19): p. 2940–5.
50. Anderson, K. P., et al., *Myocardial electrical propagation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. *J Clin Invest*, 1993. **92** (1): p. 122–40.
51. Schwartzkopff, B., et al., *Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease*. *Hypertension*, 2000. **36** (2): p. 220–5.
52. Gazoti Debessa, C. R., L. B. Mesiano Maifrino, and R. Rodrigues de Souza, *Age related changes of the collagen network of the human heart*. *Mech Ageing Dev*, 2001. **122** (10): p. 1049–58.
53. Song, Y., et al., *Age-related variation in the interstitial tissues of the cardiac conduction system; and autopsy study of 230 Han Chinese*. *Forensic Sci Int*, 1999. **104** (2–3): p. 133–42.
54. Ng, A. C., et al., *Association between diffuse myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T(1) mapping and subclinical myocardial dysfunction in diabetic patients: a pilot study*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012. **5** (1): p. 51–9.
55. Schwartzkopff, B., et al., *Morphometric investigation of human myocardium in arterial hypertension and valvular aortic stenosis*. *Eur Heart J*, 1992. **13 Suppl D**: p. 17–23.
56. Kockova, R., et al., *Native T 1 Relaxation Time and Extracellular Volume Fraction as Accurate Markers of Diffuse Myocardial Fibrosis in Heart Valve Disease- Comparison With Targeted Left Ventricular Myocardial Biopsy*. *Circ J*, 2016. **80** (5): p. 1202–9.
57. St John Sutton, M. G., et al., *Histopathological specificity of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Myocardial fibre disarray and myocardial fibrosis*. *Br Heart J*, 1980. **44** (4): p. 433–43.
58. Vogel-Claussen, J., et al., *Delayed enhancement MR imaging: utility in myocardial assessment*. *Radiographics*, 2006. **26** (3): p. 795–810.
59. Wagner, A., et al., *Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study*. *Lancet*, 2003. **361** (9355): p. 374–9.
60. Mongeon, F. P., et al., *Quantification of extracellular matrix expansion by CMR in infiltrative heart disease*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012. **5** (9): p. 897–907.

61. Broberg, C. S., et al., *Quantification of diffuse myocardial fibrosis and its association with myocardial dysfunction in congenital heart disease*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010. **3** (6): p. 727–34.
62. Kellman, P., et al., *Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 2: initial clinical experience*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012. **14**: p. 64.
63. Becker, A. E., C. D. Heijmans and C. E. Essed, *Chronic non-ischaemic congestive heart disease and endomyocardial biopsies. Worth the extra?* *Eur Heart J*, 1991. **12** (2): p. 218–23.
64. Yilmaz, A., et al., *Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance*. *Circulation*, 2010. **122** (9): p. 900–9.
65. Holzmann, M., et al., *Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: a retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period*. *Circulation*, 2008. **118** (17): p. 1722–8.
66. From, A. M., J. J. Maleszewski, and C. S. Rihal, *Current status of endomyocardial biopsy*. *Mayo Clin Proc*, 2011. **86** (11): p. 1095–102.
67. Miller, C. A., et al., *Comprehensive validation of cardiovascular magnetic resonance techniques for the assessment of myocardial extracellular volume*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013. **6** (3): p. 373–83.
68. Messroghli, D. R., et al., *Assessment of diffuse myocardial fibrosis in rats using small-animal Look-Locker inversion recovery T 1 mapping*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2011. **4** (6): p. 636–40.
69. de Meester de Ravenstein, C., et al., *Histological Validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis by myocardial extravascular volume fraction from Modified Look-Locker imaging (MOLLI) T 1 mapping at 3 T*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2015. **17**: p. 48.
70. aus dem Siepen, F., et al., *T 1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015. **16** (2): p. 210-6.
71. Liu, S., et al., *Diffuse myocardial fibrosis evaluation using cardiac magnetic resonance T 1 mapping: sample size considerations for clinical trials*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012. **14**: p. 90.
72. Soslow, J. H., et al., *Increased myocardial native T 1 and extracellular volume in patients with Duchenne muscular dystrophy*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2016. **18**: p. 5.
73. Puntmann, V .O., et al., *Native myocardial T 1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013. **6** (2): p. 295–301.
74. Mordi, I., et al., *T 1 and T 2 mapping for early diagnosis of dilated non-ischaemic cardiomyopathy in middle-aged patients and differentiation from normal physiological adaptation*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015.
75. Jacquier, A., et al., *Assessment of myocardial partition coefficient of gadolinium ( $\lambda$ ) in dilated cardiomyopathy and its impact on segmental and global systolic function*. *J Magn Reson Imaging*, 2014. **40** (6): p. 1336–41.

76. Puntmann, V. O., et al., *Aortic stiffness and interstitial myocardial fibrosis by native T 1 are independently associated with left ventricular remodeling in patients with dilated cardiomyopathy*. Hypertension, 2014. **64** (4): p. 762–8.
77. Hinojar, R., et al., *T 1 Mapping in Discrimination of Hypertrophic Phenotypes: Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy: Findings From the International T 1 Multicenter Cardiovascular Magnetic Resonance Study*. Circ Cardiovasc Imaging, 2015. **8** (12).
78. Sharma, P., et al., *Effect of Gd-DTPA-BMA on blood and myocardial T 1 at 1.5T and 3 T in humans*. J Magn Reson Imaging, 2006. **23** (3): p. 323–30.
79. Rummeny E J, R.P., Heindel W, *Ganzkörper-MR-Tomographie*. Referenz-Reihe-Radiologie, Thieme, 2002. 1. Auflage: p. 3–22.
80. Currie, S., et al., *Understanding MRI: basic MR physics for physicians*. Postgrad Med J, 2013. **89** (1050): p. 209–23.
81. Hombach, V., O. Grebe, and R. M. Botnar, *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie Grundlagen-Technik-klinische Anwendung*. Vol. 1. Auflage. 2005, New York: Schattauer.
82. Pabst, C. *Grundlagen der Magnetresonanztomographie MRT, Lernskript für Mediziner, UKGM Standort Marburg*. 2013; Available from: [http://www.ukgm.de/ugm\\_2/deu/umr\\_rdi/Teaser/Grundlagen\\_der\\_Magnetresonanztomographie\\_MRT\\_2013.pdf](http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/umr_rdi/Teaser/Grundlagen_der_Magnetresonanztomographie_MRT_2013.pdf) [zuletzt überprüft am 12.09.2018].
83. Hombach V, G. O., Botnar R M, *kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie Grundlagen-Technik-klinische Anwendung*. Schattauer, 2005: p. 10.
84. Hombach V, G. O., Botnar R M, *kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie Grundlagen-Technik-klinische Anwendung*. Schattauer, 2005: p. 17–26.
85. Tieleman, A., et al., *Comparison between functional magnetic resonance imaging at 1.5 and 3 Tesla: effect of increased field strength on 4 paradigms used during presurgical work-up*. Invest Radiol, 2007. **42** (2): p. 130–8.
86. Orbach, D. B., et al., *Comparing real-world advantages for the clinical neuroradiologist between a high field (3 T), a phased array (1.5 T) vs. a single-channel 1.5-T MR system*. J Magn Reson Imaging, 2006. **24** (1): p. 16–24.
87. Bachmann, R., et al., *FLAIR imaging for multiple sclerosis: a comparative MR study at 1.5 and 3.0 Tesla*. Eur Radiol, 2006. **16** (4): p. 915–21.
88. Roemer, P. B., et al., *The NMR phased array*. Magn Reson Med, 1990. **16** (2): p. 192–225.
89. de Zwart, J. A., et al., *Design of a SENSE-optimized high-sensitivity MRI receive coil for brain imaging*. Magn Reson Med, 2002. **47** (6): p. 1218–27.
90. Mansfield, P., *Multi-planar image formation using NMR spin echoes*. Journal of Physics C: Solid State Physics, 1977. **10** (3): p. L55.
91. Haase, A., et al., *FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip-angle pulses*. 1986. J Magn Reson, 2011. **213** (2): p. 533–41.

92. Sodickson, D.K. and W.J. Manning, *Simultaneous acquisition of spatial harmonics (SMASH): fast imaging with radiofrequency coil arrays*. Magn Reson Med, 1997. **38** (4): p. 591–603.
93. Venkatesh, B. A., et al., *MR proton spectroscopy for myocardial lipid deposition quantification: a quantitative comparison between 1.5T and 3 T*. J Magn Reson Imaging, 2012. **36** (5): p. 1222–30.
94. Atkinson, D. J. and R. R. Edelman, *Cineangiography of the heart in a single breath hold with a segmented turboFLASH sequence*. Radiology, 1991. **178** (2): p. 357–360.
95. Messroghli, D. R., et al., *Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T 1 mapping of the heart*. Magn Reson Med, 2004. **52** (1): p. 141–6.
96. Hawkes, R. C., et al., *Nuclear magnetic resonance (NMR) tomography of the normal heart*. J Comput Assist Tomogr, 1981. **5** (5): p. 605–12.
97. Goldman, M.R., et al., *Quantification of experimental myocardial infarction using nuclear magnetic resonance imaging and paramagnetic ion contrast enhancement in excised canine hearts*. Circulation, 1982. **66** (5): p. 1012–6.
98. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F. and J. Schulz-Menger, *Role of cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2016. **18** (1): p. 6.
99. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., G. Pilz, and J. Schulz-Menger, *Representation of cardiovascular magnetic resonance in the AHA/ACC guidelines*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2017. **19** (1): p. 70.
100. Achenbach, S., et al., *[Consensus recommendations of the German Radiology Society (DRG), the German Cardiac Society (DGK) and the German Society for Pediatric Cardiology (DGPK) on the use of cardiac imaging with computed tomography and magnetic resonance imaging]*. Rofo, 2012. **184** (4): p. 345–68.
101. Wang, Y., S. J. Riederer, and R. L. Ehman, *Respiratory motion of the heart: kinematics and the implications for the spatial resolution in coronary imaging*. Magn Reson Med, 1995. **33** (5): p. 713–9.
102. Hombach V, G. O., Botnar R M, *kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie Grundlagen-Technik-klinische Anwendung*. Schattauer, 2005: p. 47–58.
103. Ehman, R. L., et al., *Magnetic resonance imaging with respiratory gating: techniques and advantages*. AJR Am J Roentgenol, 1984. **143** (6): p. 1175–82.
104. Xue, H., et al., *Motion correction for myocardial T 1 mapping using image registration with synthetic image estimation*. Magn Reson Med, 2012. **67** (6): p. 1644–55.
105. Messroghli, D. R., *Nicht-invasive Beurteilung des Myokards durch kardiales T 1-Mapping*. Habilitationsschrift, 9.2011: p. 6–14.
106. Messroghli, D. R., et al., *T 1 mapping in patients with acute myocardial infarction*. J Cardiovasc Magn Reson, 2003. **5**(2): p. 353–9.
107. Messroghli, D. R., et al., *Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T 1 mapping of the heart*. J Magn Reson Imaging, 2007. **26** (4): p. 1081–6.

108. Lee, J. J., et al., *Myocardial T 1 and extracellular volume fraction mapping at 3 tesla*. J Cardiovasc Magn Reson, 2011. **13**: p. 75.
109. Roujol, S., et al., *Accuracy, precision, and reproducibility of four T 1 mapping sequences: a head-to-head comparison of MOLLI, ShMOLLI, SASHA, and SAPPHIRE*. Radiology, 2014. **272** (3): p. 683–9.
110. McDiarmid, A. K., et al., *The effect of changes to MOLLI scheme on T 1 mapping and extra cellular volume calculation in healthy volunteers with 3 tesla cardiovascular magnetic resonance imaging*. Quant Imaging Med Surg, 2015. **5** (4): p. 503–10.
111. Kellman, P. and M. S. Hansen, *T 1-mapping in the heart: accuracy and precision*. J Cardiovasc Magn Reson, 2014. **16**: p. 2.
112. Shao, J., et al., *Instantaneous signal loss simulation (InSiL): an improved algorithm for myocardial T(1) mapping using the MOLLI sequence*. J Magn Reson Imaging, 2015. **41** (3): p. 721–9.
113. Shao, J., et al., *Myocardial T 1 mapping at 3.0 tesla using an inversion recovery spoiled gradient echo readout and bloch equation simulation with slice profile correction (BLESSPC) T 1 estimation algorithm*. J Magn Reson Imaging, 2016. **43** (2): p. 414–25.
114. Gai, N. D., et al., *Modified Look-Locker T 1 evaluation using Bloch simulations: human and phantom validation*. Magn Reson Med, 2013. **69** (2): p. 329–36.
115. Marty, B., et al., *BLOCH equations-based reconstruction of myocardium T 1 maps from modified look-locker inversion recovery sequence*. PLoS One, 2015. **10** (5): p. e0126766.
116. Chow, K., et al., *Saturation recovery single-shot acquisition (SASHA) for myocardial T(1) mapping*. Magn Reson Med, 2014. **71** (6): p. 2082–95.
117. Weingartner, S., et al., *Combined saturation/inversion recovery sequences for improved evaluation of scar and diffuse fibrosis in patients with arrhythmia or heart rate variability*. Magn Reson Med, 2014. **71** (3): p. 1024–34.
118. V. H., *kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Schattauer, 2006: p. 53–62.
119. Bayer, *Fachinformation, Gadovist® 1,0 mmol/ml Injektionslösung in Fertigspritzen/Patronen*. 2015.
120. Adamek, H. E. and T. C. Lauenstein, *MRT in der Gastroenterologie: MRT und bildgebende Differenzialdiagnose ; 29 Tabellen*. 2010: Thieme.
121. Cheng, K. T., *Gadobutrol*, in *Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD)*. 2004, National Center for Biotechnology Information (US): Bethesda (MD).
122. Wollanka, H., W. Weidenmaier, and C. Giersig, *NSF after Gadovist exposure: a case report and hypothesis of NSF development*. Nephrol Dial Transplant, 2009. **24** (12): p. 3882–4.
123. Elmholt, T. R., et al., *Two cases of nephrogenic systemic fibrosis after exposure to the macrocyclic compound gadobutrol*. NDT Plus, 2010. **3** (3): p. 285–287.
124. Hombach V, G. O., Botnar R M, *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Grundlagen-Technik-klinische Anwendung*. Schattauer, 2005: p. 59–67.
125. Cerqueira, M. D., et al., *Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the*

- Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Circulation, 2002. 105 (4): p. 539–42.*
126. Salerno, M., et al., *Comparison of methods for determining the partition coefficient of gadolinium in the myocardium using T 1 mapping.* J Magn Reson Imaging, 2013. **38** (1): p. 217–24.
  127. Rosmini, S., et al., *Native myocardial T 1 and ECV with age and gender developing normal reference ranges - a 94 healthy volunteer study.* Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2016. **18** (Suppl 1): p. O42.
  128. Dabir, D., et al., *Reference values for healthy human myocardium using a T 1 mapping methodology: results from the International T 1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study.* J Cardiovasc Magn Reson, 2014. **16**: p. 69.
  129. Zhao, L., et al., *Myocardial T 1 mapping at 3 T in healthy adults: reference values and influencing factors.* Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2016. **18** (Suppl 1): p. P128.
  130. Lin, L., et al., *3.0T Cardiac Magnetic Resonance Quantification of Myocardial Extracellular Volume using different delay time of post-contrast T 1 mapping for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis.* Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2016. **18**(Suppl 1): p. P316.
  131. Pica, S., et al., *Reproducibility of native myocardial T 1 mapping in the assessment of Fabry disease and its role in early detection of cardiac involvement by cardiovascular magnetic resonance.* J Cardiovasc Magn Reson, 2014. **16**: p. 99.
  132. Krittayaphong, R., et al., *Detection of cardiac iron overload with native magnetic resonance T 1 and T 2 mapping in patients with thalassemia.* Int J Cardiol, 2017. **248**: p. 421–426.
  133. Singh, A., et al., *Myocardial T 1 and extracellular volume fraction measurement in asymptomatic patients with aortic stenosis: reproducibility and comparison with age-matched controls.* Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015. **16** (7): p. 763–70.
  134. Graham-Brown, M. P. M., et al., *Native T 1 mapping: inter-study, inter-observer and inter-center reproducibility in hemodialysis patients.* Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2017. **19**: p. 21.
  135. Kellman, P., et al., *Influence of Off-resonance in myocardial T 1-mapping using SSFP based MOLLI method.* J Cardiovasc Magn Reson, 2013. **15**: p. 63.
  136. Kawel, N., et al., *T 1 mapping of the myocardium: intra-individual assessment of the effect of field strength, cardiac cycle and variation by myocardial region.* J Cardiovasc Magn Reson, 2012. **14**: p. 27.
  137. Kawel, N., et al., *Partition coefficients for gadolinium chelates in the normal myocardium: comparison of gadopentetate dimeglumine and gadobenate dimeglumine.* J Magn Reson Imaging, 2012. **36** (3): p. 733–7.
  138. Weishaupt D, K. V. D., Marincek B, *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung.* Springer, 2014. **7**: p. 121–123.
  139. Rohrer, M., et al., *Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths.* Invest Radiol, 2005. **40** (11): p. 715–24.

140. Gai, N., et al., *T 1 mapping of the gadolinium-enhanced myocardium: adjustment for factors affecting interpatient comparison*. Magn Reson Med, 2011. **65** (5): p. 1407–15.
141. Sibley, C. T., et al., *T 1 Mapping in cardiomyopathy at cardiac MR: comparison with endomyocardial biopsy*. Radiology, 2012. **265** (3): p. 724–32.
142. Caballeros, M., et al., *Effect of contrast dose in the quantification of myocardial extracellular volume in adenosine stress/rest perfusion cardiac magnetic resonance examinations*. Acta Radiol, 2017. **58** (7): p. 809–815.
143. Rogers, T., et al., *Standardization of T 1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease--the ConSept study*. J Cardiovasc Magn Reson, 2013. **15**: p. 78.
144. Zhang, S.-J., et al., *Time-Efficient Myocardial Contrast Partition Coefficient Measurement from Early Enhancement with Magnetic Resonance Imaging*. PLoS ONE, 2014. **9** (3): p. e93124.
145. Ntusi, N. A. B., et al., *Diffuse Myocardial Fibrosis and Inflammation in Rheumatoid Arthritis: Insights From CMR T 1 Mapping*. JACC Cardiovasc Imaging, 2015. **8** (5): p. 526–536.
146. Biesbroek, P. S., et al., *Insights into cardiac involvement in ankylosing spondylitis from cardiovascular magnetic resonance*. Heart, 2017. **103** (10): p. 745–752.
147. Hong, Y. J., et al., *Early Detection and Serial Monitoring of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity Using T 1-mapping Cardiac Magnetic Resonance Imaging: An Animal Study*. Scientific Reports, 2017. **7** (1): p. 2663.
148. Jellis, C., et al., *Association of imaging markers of myocardial fibrosis with metabolic and functional disturbances in early diabetic cardiomyopathy*. Circ Cardiovasc Imaging, 2011. **4** (6): p. 693–702.
149. Diao, K. Y., et al., *Histologic validation of myocardial fibrosis measured by T 1 mapping: a systematic review and meta-analysis*. J Cardiovasc Magn Reson, 2016. **18** (1): p. 92.
150. Bull, S., et al., *Human non-contrast T 1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis*. Heart, 2013. **99** (13): p. 932–7.
151. Roujol, S., et al., *Adaptive Registration of Varying Contrast-Weighted Images for Improved Tissue Characterization (ARCTIC): Application to T(1) Mapping*. Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine, 2015. **73** (4): p. 1469–1482.
152. Chow, K., et al., *Robust free-breathing SASHA T 1 mapping with high-contrast image registration*. J Cardiovasc Magn Reson, 2016. **18** (1): p. 47.
153. Weingartner, S., et al., *Free-breathing post-contrast three-dimensional T 1 mapping: Volumetric assessment of myocardial T 1 values*. Magn Reson Med, 2015. **73** (1): p. 214–22.
154. Kellman, P., A. E. Arai, and H. Xue, *T 1 and extracellular volume mapping in the heart: estimation of error maps and the influence of noise on precision*. J Cardiovasc Magn Reson, 2013. **15**: p. 56.
155. Huang, H. H., et al., *Automatic regional analysis of myocardial native T 1 values: left ventricle segmentation and AHA parcellations*. Int J Cardiovasc Imaging, 2018. **34** (1): p. 131–140.

156. Stainsby, J. A., L. Zhang, and G. A. Wright, *Accelerated myocardial T 1 mapping using SMART 1Map and compressed sensing with temporal PCA*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2014. **16** (Suppl 1): p. O9–O9.
157. Nordio, G., et al., *3D myocardial T 1 mapping using saturation recovery*. J Magn Reson Imaging, 2017. **46** (1): p. 218–227.
158. Hamilton, J. I., et al., *MR fingerprinting for rapid quantification of myocardial T 1 , T 2 , and proton spin density*. Magn Reson Med, 2017. **77** (4): p. 1446–1458.
159. Dall'Armellina, E., et al., *Cardiovascular magnetic resonance by non contrast T 1-mapping allows assessment of severity of injury in acute myocardial infarction*. J Cardiovasc Magn Reson, 2012. **14**: p. 15.

## 7. Erlaubniserklärung

This Agreement between Auber Steig 12 ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	4296920209563
License date	Feb 27, 2018
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Magnetic Resonance in Medicine
Licensed Content Title	Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high resolution T 1 mapping of the heart
Licensed Content Author	Daniel R. Messroghli, Aleksandra Radjenovic, Sebastian Kozerke, David M. Higgins, Mohan U. Sivananthan, John P. Ridgway
Licensed Content Date	Jun 28, 2004
Licensed Content Pages	6
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	1
Original Wiley figure/table number(s)	Figure 1
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of languages	1
Languages	German
Title of your thesis / dissertation	Der Einfluss von Veränderungen der räumlichen Auflösung und der Kontrastmitteldosis auf die kardialen T 1-Relaxationszeiten bei 3 Tesla Magnetresonanztomographie
Expected completion date	May 2018
Expected size (number of pages)	80
Requestor Location	Berlin, Berlin 13465 Germany Attn: Auber Steig 12
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.0 USD 1.0

## 8. Referenz der Tabellen & Abbildungen

### **Tabelle 1 auf S. 9:**

Stdn 1: [11].  
Stdn 2: [73].  
Stdn 3: [17].  
Stdn 4: [30].  
Stdn 5: [7].  
Stdn 6: [159].

### **Tabelle 2 auf S. 13:**

Stdn 1: [73].  
Stdn 2: [30].  
Stdn 3: [76].  
Stdn 4: [73].  
Stdn 5: [77].  
Stdn 6: [24].

### **Tabelle 3 auf S. 26**

### **Tabelle 4 auf S. 29**

### **Tabelle 5 auf S. 30**

### **Tabelle 6 auf S. 31**

### **Tabelle 7 auf S. 39**

### **Tabelle 8 auf S. 42**

### **Tabelle 9 auf S. 45**

### **Tabelle 10 auf S. 46**

### **Tabelle 11 auf S. 58:**

Stdn 1: [77].  
Stdn 2: [128].  
Stdn 3: [133].  
Stdn 4: Ergebnis der vorliegenden Studie.  
Stdn 5: [2].  
Stdn 6: [11].

Stdn 7: [17].  
Stdn 8: [7].  
Stdn 9: [30].  
Stdn 10: [29].  
Stdn 11: [108].

**Tabelle 12 auf S. 67:**

Stdn 1: [128].  
Stdn 2: [137].  
Stdn 10: [24].  
Stdn 11: [4].  
Stdn 13: [126].  
Stdn 14: [75].  
Stdn 15: [4].  
Stdn 16: [137].  
Stdn 17: [128].

**Tabelle 13 auf S. 68:**

Stdn 3: Ergebnis der vorliegenden Studie.  
Stdn 4: Ergebnis der vorliegenden Studie.  
Stdn 5: [73].  
Stdn 6: [128].  
Stdn 7: [71].  
Stdn 8: [77].  
Stdn 9: [30].  
Stdn 12: [71].

**Abbildungen**

**Abbildung 1 auf S. 9**

**Abbildung 2 auf S. 13**

**Abbildung 3 auf S. 20**

**Abbildung 4 auf S. 22**

**Abbildung 5 auf S. 28**

**Abbildung 6 auf S. 31**

**Abbildung 7 auf S. 32**

**Abbildung 8 auf S. 34**

**Abbildung 9 auf S. 36**

**Abbildung 10 auf S. 37**

**Abbildung 11 auf S. 41**

**Abbildung 12 auf S. 43**

**Abbildung 13 auf S. 44**

**Abbildung 14 auf S. 45**

**Abbildung 15 auf S. 47**

**Abbildung 16 auf S. 48**

**Abbildung 17 auf S. 48**

**Abbildung 18 auf S. 49**

**Abbildung 19 auf S. 49**

**Abbildung 20 auf S. 57**

**Abbildung 21 auf S. 67**

**Abbildung 22 auf S. 76**

## 9. Eidesstattliche Versicherung

Wanke, Felix

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Der Einfluss von Veränderungen der räumlichen Auflösung und der Kontrastmitteldosis auf die kardialen T 1-Relaxationszeiten bei 3 Tesla Magnetresonanztomographie“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Berlin, 02.04.2019

Felix Wanke  
Unterschrift Doktorand

## 10. Publikationsliste

In Zusammenhang mit dieser Dissertation entstandene Veröffentlichungen:

**Blaszczyk, E., Töpper, A., Schmacht, L., Wanke, F., Greiser, A., Schulz-Menger, J., von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F.**, Influence of spatial resolution and contrast agent dosage on myocardial T 1 relaxation times. Magma, 2017. 30 (1): p. 85–91.

# 11. Danksagung

Herzlich danken möchte ich Herrn PD Dr. med. Florian von Knobelsdorff und Frau Prof. Dr. med. Jeanette Schulz-Menger, die in mir die Leidenschaft für das hoch interessante Gebiet der kardialen MRT erweckten und diese Arbeit durch ihre freundliche und geduldige Anleitung ermöglichten.

Großer Dank geht an das Team der medizinisch-technischen Röntgenassistentinnen, die mit vollem Engagement die Messungen der vorliegenden Arbeit durchgeführt haben. Ich würde mich auch gerne bei meinen Kolleginnen und Kollegen der kardialen MRT-Arbeitsgruppe bedanken, besonders Luisa Schmacht, die mir das eine oder andere Mal hilfreich zur Seite stand.

Ein besonderer Dank geht an meine Freunde, besonders Marco Klotz und Lukas Friedrich, die mir mit ihren klugen Kommentaren immer weitergeholfen haben.

Der größte Dank gilt meiner Familie und meiner Freundin, die mir durch ihren Zuspruch und ihre bedingungslose Unterstützung auch in schwierigen Phasen der Doktorarbeit zur Seite standen.