

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

**Vergleich der diagnostischen Leistungsfähigkeit verschiedener  
moderner Herz-MRT Techniken zur Detektion von myokardialen  
Schädigungen bei drei Tesla Feldstärke**

Anna-Lena Zschka

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Daniela Pfeiffer
2. Prof. Dr. Agnes Görlach

Die Dissertation wurde am 27.12.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.05.2022 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1 <i>Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie im klinischen Alltag</i> .....	5
1.2 <i>Technische Grundlagen der Magnetresonanztomographie</i> .....	6
1.2.1 MRT Physik im Allgemeinen .....	6
1.2.2 Besonderheiten der kardialen MRT .....	8
1.2.3 Parametrische Mapping-Verfahren .....	9
1.3 <i>Kardiovaskuläre Erkrankungen</i> .....	10
1.3.1 Myokarditis .....	10
1.3.2 Ischämische Herzerkrankung .....	11
1.3.3 Strukturelle Herzerkrankungen .....	12
1.3.4 Aortenstenosen .....	13
1.3.5 Systemerkrankungen am Herzen .....	14
<b>2 Zielsetzung und Fragestellung</b> .....	<b>15</b>
<b>3 Methodik</b> .....	<b>17</b>
3.1 <i>Studienpopulation</i> .....	17
3.1.1 Einschlusskriterien .....	17
3.1.2 Ausschlusskriterien .....	17
3.2 <i>Bildgebung</i> .....	18
3.2.1 Akquisition der CMR-Bilddaten .....	18
3.2.2 CMR-Standardprotokoll des radiologischen Instituts am MRI .....	18
3.2.2.1 Cine sBTfE .....	18
3.2.2.2 T2-TSE dark-blood .....	19
3.2.2.3 Early- und Late-Gadolinium-Enhancement (EGE/LGE) .....	19
3.2.3 T1 und T2 Mapping MRT-Sequenzen.....	19
3.3 <i>Bildanalyse</i> .....	20
3.3.1 Standardsequenzen.....	20
3.3.1.1 Funktionsanalyse.....	20
3.3.1.2 Myokardanalyse.....	20
3.3.2 T1-/T2-Mapping .....	21
3.4 <i>Berechnungen weiterer Variablen aus Bilddaten</i> .....	22
3.5 <i>Statistische Analyse</i> .....	23

3.5.1	Bestimmung der Variablen für die statistische Analyse .....	23
3.5.2	Statistik-Software .....	23
3.5.3	Statistische Testverfahren .....	23
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>25</b>
4.1	<i>Eigenschaften der Studienpopulation.....</i>	25
4.1.1	Patientenkollektive entsprechend der Verfügbarkeit des jeweiligen Parameters .....	27
4.1.2	Gruppeneinteilung anhand von linksventrikulärer Pathologie .....	28
4.1.3	Aufteilung der Kohorte mit linksventrikulärer Pathologie in Untergruppen. ....	28
4.2	<i>CMR-Standardprotokoll-Auswertungen.....</i>	30
4.3	<i>Normalbefunde: T1-/T2-Relaxationszeiten und extrazelluläre Volumina .....</i>	31
4.3.1	Altersabhängige Veränderungen der T1- und T2-Relaxationszeiten sowie des extrazellulären Volumens bei Normalbefunden .....	31
4.3.2	Geschlechtsabhängige Zusammenhänge des Alters und der T1- und T2-Relaxationszeiten sowie des extrazellulären Volumens bei Normalbefunden .....	33
4.4	<i>T1- und T2-Relaxationszeiten sowie extrazelluläre Volumina bei Patienten mit linksventrikulärer Pathologie im Allgemeinen und in den spezifischen Untergruppen.....</i>	37
4.4.1	T1-Mapping .....	37
4.4.2	T2-Mapping .....	39
4.4.3	Extrazelluläres Volumen .....	41
4.5	<i>Vergleich der T1- und T2-Relaxationszeiten sowie des extrazellulären Volumens zwischen Patienten mit Normalbefunden und linksventrikulären Pathologien.....</i>	43
4.6	<i>Vergleich der T1- und T2-Relaxationszeiten sowie des extrazellulären Volumens zwischen den spezifischen Untergruppen und Normalbefunden ..</i>	45
4.6.1	Akute Myokarditis.....	45
4.6.2	Chronische Myokarditis.....	46
4.6.3	Ischämische Herzerkrankung .....	46
4.6.4	Strukturelle Herzerkrankungen .....	47
4.6.5	Aortenstenose .....	47
4.6.6	Unspezifische Pathologie.....	48
4.6.7	Systemerkrankungen .....	48
4.7	<i>ROC-Analyse zur diagnostischen Leistungsfähigkeit von T1- und T2-Mapping sowie der Bestimmung des extrazellulären Volumens .....</i>	49
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>51</b>
5.1	<i>Diskussion der Methoden .....</i>	51

5.1.1	Studienpopulation .....	51
5.1.2	Bildgebung und Bildanalyse.....	52
5.2	<i>Diskussion der Ergebnisse</i> .....	54
5.2.1	Normalbefunde: T1- und T2-Relaxationszeiten sowie extrazelluläres Volumen .....	54
5.2.2	Alters- und geschlechtsabhängige Veränderungen der T1- und T2-Relaxationszeiten sowie des extrazellulären Volumens bei Normalbefunden .....	56
5.2.3	Vergleich der T1- und T2-Relaxationszeiten sowie des extrazellulären Volumens zwischen Patienten mit Normalbefund und linksventrikulären Pathologien .....	57
5.2.3.1	Akute Myokarditis .....	58
5.2.3.2	Chronische Myokarditis .....	60
5.2.3.3	Ischämische Herzerkrankung .....	61
5.2.3.4	Strukturelle Herzerkrankung .....	62
5.2.3.5	Aortenstenose.....	64
5.2.3.6	Unspezifische Pathologie .....	65
5.2.3.7	Systemerkrankungen.....	65
5.2.4	Diagnostische Leistungsfähigkeit des T1- und T2-Mappings sowie des extrazellulären Volumens.....	66
<b>6</b>	<b>Fazit</b> .....	<b>68</b>
<b>7</b>	<b>Limitationen</b> .....	<b>68</b>
<b>8</b>	<b>Ausblick</b> .....	<b>69</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>70</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>72</b>
	<b>Formelverzeichnis</b> .....	<b>73</b>
	<b>Danksagung</b> .....	<b>74</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>75</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AUC	area under the curve
CMR	kardiale Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
ECV	extrazelluläres Volumen
EDV	enddiastolisches Volumen
EGE	Early Gadolinium Enhancement
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	endsystolisches Volumen
FOV	Field of View
GraSE	Gradienten Spin Echo
Hkt	Hämatokrit
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HNCM	Hypertrophe nicht-obstruktive Kardiomyopathie
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LV-Pathologie	linksventrikuläre Pathologie
MOLLI	Modified Look Locker Inversion
MRT	Magnetresonanztomographie
ROC	Receiver Operating Curve

# 1 Einleitung

## 1.1 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie im klinischen Alltag

Im Jahr 2018 zeigte sich hinsichtlich der koronaren Herzerkrankung eine deutschlandweite vollstationäre Hospitalisierungsrate von 754 pro 100.000 Einwohner. Des Weiteren mussten 489 pro 100.000 Einwohner aufgrund der Diagnose Herzinsuffizienz stationär behandelt werden (Fleck, Heinemann, Meinertz, Pott, & Rohjans, 2020). Die Diagnostik der hier beschriebenen Erkrankungen beinhaltet entsprechend der jeweiligen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) die Anwendung invasiver und nichtinvasiver Methoden. Hinsichtlich der oben genannten nennenswerten Patientenzahlen ist eine möglichst risikoarme Diagnostik mit höchster Priorität anzustreben. Nichtinvasive Formen der kardialen Diagnostik erlangen einen immer höheren Stellenwert, jedoch ist der Anteil der 2018 durchgeführten diagnostischen Linksherzkatheter als primär invasive Diagnostik mit 867.137 in Deutschland immer noch beachtlich (Fleck et al., 2020). Aufgrund dessen ist die Weiterentwicklung und die flächendeckende Verfügbarkeit aussagekräftiger nichtinvasiver diagnostischer Mittel ein wichtiges Forschungsfeld. Vorreiter dieser Art von Diagnostik stellen die Computertomographie (CT), die Echokardiographie (EKG), die Myokardszintigraphie und die Magnetresonanztomographie (MRT) dar. Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) wird beispielsweise zur Vitalitätsbeurteilung und zum Ischämienachweis bei koronarer Herzkrankheit, zur Inflammationsdiagnostik bei Myokarditiden sowie zur Beurteilung von Kardiomyopathien aller Art oder bei Systemerkrankungen mit Myokardbeteiligung empfohlen. Des Weiteren kann sie bei Fragestellungen nach tumorösen Raumforderungen, Perikarditiden und angeborenen Herzerkrankungen herangezogen werden (Achenbach et al., 2012; Hombach et al., 2015). Grundlegend kann anhand einer CMR-Untersuchung die kardiale Morphologie, Volumetrie und Gewebsbeschaffenheit beurteilt werden sowie eine Flussmessung, Herzfunktions- und Perfusionsanalyse durchgeführt werden (Gutberlet, 2015). Neuere Verfahren sind sogenannte Mapping-Techniken, bei denen anhand von der direkten Bestimmung der Relaxationszeiten eine Quantifizierung einzelner Gewebeeigenschaften möglich ist. Diese sind im Stande, diffuse myokardiale Variationen zu detektieren und

bei der Diagnose entsprechender Erkrankungen beizutragen (aus dem Siepen et al., 2014; Bull et al., 2013; Kvernby et al., 2018). Wichtige Vorteile der Magnetresonanztomographie sind im Unterschied zur Szintigraphie, wie auch zur CT-Untersuchung, die fehlende Strahlenexposition sowie ein höherer Gewebeweichteilkontrast. Im Vergleich zur Echokardiographie ist bei der MRT-Untersuchung nahezu keine Untersucherabhängigkeit gegeben, da die Bildqualität und die Messungen nicht wesentlich von der manuellen Expertise des Untersuchers abhängig sind. Somit können universell vergleichbare Ergebnisse generiert werden. Trotz sich langsam etablierender verkürzter MRT-Sequenzen ist die Untersuchungsdauer, welche bei den klinischen Routine-Protokollen teilweise von 30 bis hin zu über 60 Minuten betragen kann, ein immer noch fortwährendes Problem. Dies ist bei den anderen Verfahren nicht gegeben und birgt folglich noch Potenzial für Optimierungen (Kramer et al., 2020). Ferner wird bisher durch die deutsche Gesellschaft für Kardiologie lediglich die Befundzusammenschau der verschiedenen Diagnostika empfohlen und der potenzielle Einsatz der kardialen MRT als Screening-Methode außer Acht gelassen (Hombach et al., 2015).

## 1.2 Technische Grundlagen der Magnetresonanztomographie

### 1.2.1 MRT Physik im Allgemeinen

Folgend werden nochmal in Kürze die physikalischen Grundlagen der Magnetresonanztomographie erläutert und auf die Besonderheiten der kardialen Bildgebung eingegangen.

Grundlegend beruht das MRT-Prinzip darauf, dass der Atomkern des Wasserstoffs (Proton) einen Eigendrehimpuls (Spin) besitzt. Dieser erzeugt ein magnetisches Moment und somit ein Magnetfeld. Aufgrund der zufälligen Ausrichtung jedes einzelnen Protons entstehen entgegengesetzt ausgerichtete Magnetfelder. Diese löschen sich größtenteils aus und weisen somit in der Gesamtheit eine sehr geringe Nettomagnetisierung auf. Bei Anlage eines externen Hochfrequenzfeldes werden die Atomkerne antiparallel und parallel dazu ausgerichtet und präzedieren mit einer bestimmten Frequenz um dieses Magnetfeld. Jene Frequenz wird als Larmofrequenz  $\omega_0$  (MHz) bezeichnet. Sie ergibt sich aus dem Produkt des gyromagnetischen Verhältnisses

( $\gamma = 42,6 \text{ MHz/T}$  bei Protonen) und dem angelegten Magnetfeld  $B_0$  in Tesla (T) (Kahl-Scholz & Vockelmann, 2017).

$$\omega_0 = \gamma \times B_0$$

*Formel 1: Berechnung der Larmorfrequenz*

Wird daraufhin ein auf das initiale Magnetfeld senkrecht weiteres Hochfrequenzfeld mit einer Frequenz entsprechend  $\omega_0$  angelegt, wird die Kernmagnetisierung in die Transversalebene gekippt. Sobald das orthograde Magnetfeld abgeschaltet wird, rotieren die transversal geneigten Protonen wieder entsprechend der Nettomagnetisierung in Richtung des initialen Magnetfeldes. Die dabei entstandene Spannung dient mithilfe der Aufzeichnung durch eine Radiofrequenz-Empfangsspule der Entstehung des MR-Signals. Dieses nimmt mit der Zeit an Intensität ab. Die Reduktion erfolgt aufgrund zweier Mechanismen. Zum einen wird die Intensitätsabnahme durch die longitudinale Relaxation ausgelöst, die eine Rückkehr der Protonen in die Ausgangsebene und den Wiederaufbau der Längsmagnetisierung beschreibt. Bei diesem Prozess, der auch als T1-Relaxation bezeichnet wird, wird Energie der Protonen an die Umgebung übertragen. Zum anderen bedingt die transversale Relaxation eine Dephasierung der Spins. Dies bedeutet, dass die Protonen ihre ursprünglich gleiche Rotationsrichtung verlieren und die Gesamtmagnetisierung aufgrund von entgegengesetzten Magnetfeldern, die sich gegenseitig aufheben, langsam abnimmt. Die Energie wird zwischen den Spins ausgetauscht und nicht nach außen übertragen. Diese Dephasierung wird durch die Zerfallskonstante T2 definiert und daher auch als T2-Relaxation bezeichnet. Aufgrund von Inhomogenitäten des angelegten Magnetfeldes  $B_0$  kommt es zu einer zusätzlichen Dephasierung mit der Zeitkonstante T2\*, welche in der Regel kürzer ist als T2. Die transversale und longitudinale Relaxation laufen parallel, jedoch autonom ab (Kahl-Scholz & Vockelmann, 2017; Ridgway, 2010; Rodgers & Robson, 2011; Weishaupt, Köchli, & Marincek, 2014).

Klinisch wird zur Verstärkung von Bildkontrasten zwischen verschiedenen Gewebeararten Kontrastmittel eingesetzt. Dieses beruht auf dem Prinzip der beschleunigten Umgebungsrelaxation aufgrund eines großen magnetischen Moments des Kontrastmittels, welches meist auf Gadolinium basiert. Es werden zwei Bildeffekte im Rahmen der Verwendung von Kontrastmittel beobachtet. Zum einen kommt es zu einer T1-Zeit Verkürzung und somit aufgrund der



rascheren Wiederherstellung der Longitudinalmagnetisierung zu einer Verstärkung des Signals. Zum anderen wird durch die T2-Zeit Verkürzung ein Signalabfall aufgrund von beschleunigtem Zerfall der Transversalmagnetisierung generiert (Kahl-Scholz & Vockelmann, 2017).

Zur Erstellung von Bilddaten wird zusätzlich zu den Relaxationen die Lokalisation der Signale benötigt. Dies wird mithilfe von Gradientenmagnetspulen durch die Prinzipien der Frequenz- und Phasenkodierung sowie der Schicht-Selektion ermöglicht. Die Speicherung der Signale, die ein isoliertes MR-Bild kodieren, erfolgt im sogenannten *k*-Raum. Mithilfe einer Fourier-Transformation kann letztendlich ein Bilddatensatz erstellt werden, der mit konventionellen radiologischen Diagnostikprogrammen beurteilt werden kann (Biglands, Radjenovic, & Ridgway, 2012; Ridgway, 2010). Weiterführende Informationen zum Grundprinzip der MRT können aus einschlägigen Radiologie Sammelwerken entnommen werden.

### 1.2.2 Besonderheiten der kardialen MRT

Die Besonderheiten der MRT-Bilddatenerhebung am Herzen sind die sich aufgrund der Herzaktion dauerhaft in Bewegung befindenden Strukturen, das mit hohen Geschwindigkeiten fließende Blut sowie die Atemmodulation. Eine extrem kurze Bildakquisitions-Dauer, um den Einfluss der Atembewegungen auf die Bildgebung zu minimieren, ist aufgrund von Einbußen bei Auflösung und Signal-zu-Rausch-Verhältnis beinahe unmöglich und nicht zielführend. Daher werden Atemanhalte-Manöver oder eine Synchronisierung der Datenaquisition mit dem Atemzyklus (respiratorisches Gating) durchgeführt. Aufgrund der nicht jederzeit gegebenen Patientencompliance hinsichtlich der Atemkommandos, kann mithilfe von „Respiratory gated“-Techniken die Thoraxbewegung nachverfolgt werden. Die Bildakquisition erfolgt dabei lediglich innerhalb eines vorgegebenen Bereichs (Ehman, McNamara, Pallack, Hricak, & Higgins, 1984). Zur Reduktion von Artefakten, ausgelöst durch fließendes Blut und bewegtem Myokard, wird eine Synchronisation des kardialen Zyklus mit der Bildgebung vorgenommen (kardiales Gating). Dazu nutzt man ein in das MRT-Gerät integriertes Elektrokardiogramm. Pulssequenzen werden EKG-getriggert zu festen Zeitpunkten nach dem QRS-Komplex abgegeben und die Bildaufnahme erfolgt jeweils innerhalb eines RR-Intervalls. Hohe Bildauflösungen werden

durch das Zusammenfügen äquivalenter Bilddaten aus den einzelnen Herzzyklen ermöglicht (Biglands et al., 2012; Ridgway, 2010; Rodgers & Robson, 2011). Zur Vertiefung der physikalischen Hintergründe und Abläufe der kardialen Magnetresonanztomographie wird auf die Publikationen „Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I“ von Ridgway (Ridgway, 2010) und “Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part II” von Biglands (Biglands et al., 2012) verwiesen.

### 1.2.3 Parametrische Mapping-Verfahren

Das Prinzip der Mapping-Sequenzen ist eine direkte Darstellung der Relaxationszeiten anhand von Voxelintensitäten. Es werden Bildaufnahmen zu verschiedenen Zeitpunkten der Relaxation erstellt, welche variable Kontrastgewichtungen aufweisen. Diese werden bei Bedarf hinsichtlich der artifiziellen Bewegungen des Patienten korrigiert und die Signalintensitäten gemäß einem Entwurf, der die Pulssequenz beschreibt, angepasst. Schlussendlich werden die Relaxationszeiten aus den bearbeiteten Bildaufnahmen ausgelesen, um eine Parameterkarte zu erstellen. Die Intensitäten hängen von der Protonendichte im Gewebe und den Relaxationskonstanten ab und können bei einer grafischen Auswertung entsprechend der Gewichtungen durch Sequenzparameterveränderungen variiert werden. Eine rein parametrische Auswertung liefert Ergebnisse ohne spezielle Variationen durch Gewichtungen und fokussiert sich auf die Gewebegegebenheiten (Biglands et al., 2012; Ridgway, 2010). Somit liefert die parametrische Bildauswertung ein untersucherunabhängiges, mit anderen Institutionen vergleichbares Ergebnis. Limitierend ist hierbei jedoch die Verwendung unterschiedlicher Geräte hinsichtlich der Feldstärke in Tesla (T) gemessen und den Sequenzparametern. Multiple Analysen beschreiben die jeweiligen Unterschiede, die sich dadurch für die parametrischen Ergebnisse ergeben (Baeßler et al., 2015; Dabir et al., 2014; Kellman et al., 2015; Roujol et al., 2014; Weingärtner et al., 2016). Generell werden drei Arten des kardialen Mappings unterschieden. Es werden T2-, T2\*- und T1-Mapping Parameterkarten erstellt. Die Anwendungsgebiete des T2-Mappings sind die Darstellung von Einblutungen und myokardialen Ödemen. Anhand von T2\*-Parameterkarten können beispielsweise myokardiale Eisenablagerungen nachgewiesen werden. Im Hinblick auf das T1-Mapping ist

die Darstellung diffuser myokardialer Veränderungen, wie beispielsweise Fibrosierungen, möglich. Zudem kann durch Kombination mit Kontrastmittel angereicherten T1-Parameterkarten das extrazelluläre Volumen im Myokard abgeschätzt werden (Messroghli et al., 2017; Messroghli et al., 2018).

### 1.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen

#### 1.3.1 Myokarditis

Spezifische deutschlandweite Inzidenzen der Myokarditis sind nur bedingt verwertbar, da es schätzungsweise bei ein bis vier Prozent aller viralen Erkrankungen eine Beteiligung des Herzmuskels gibt, welche meist unbemerkt bleibt. Lediglich im Rahmen von Autopsien jüngerer akut verstorbenen Personen ist diese Entität vermehrt nachweisbar (Herold, 2021). Generell wird zwischen infektiösen, hauptsächlich bedingt durch Bakterien und Viren, und nicht-infektiösen, teils autoimmunen Ätiologien unterschieden. Wie zuvor erwähnt, bleiben erkrankte Personen häufig asymptomatisch oder leiden an gering ausgeprägten, unspezifischen Symptomen entsprechend eines grippalen Infekts. Schwer verlaufende Myokarditiden weisen Symptome wie Herzrhythmusstörungen und thorakale Schmerzen bis hin zur Herzinsuffizienz auf. Zur primären Diagnostik zählen das EKG, die Bestimmung der Herzenzyme und die Echokardiographie (Hahn, 2018). Diese können allesamt eher unspezifische Befunde liefern. Als Goldstandard zur sicheren Diagnose einer schweren Myokarditis wird die invasive Myokardbiopsie empfohlen. Die nicht-invasive kardiale MRT hingegen wird aktuell zumeist lediglich zur weiterführenden Diagnostik hinzugezogen und für die Verlaufskontrolle verwendet. Trotz großer Aussagekraft im Rahmen der Inflammations- und Gewebediagnostik wird die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) nicht flächendeckend primär durchgeführt. Histopathologisch ist der Verlauf zu Beginn einer Myokarditis durch ödematöse Veränderungen, Zellinfiltrate sowie einen lokalen Herzmuskelzelluntergang gekennzeichnet. Bei rückläufigen Formen kann es zu fibrotischen Gewebsumbauten kommen. Bei narbig abgeheilten Myokarditiden ist meist fibrotisches Material vorherrschend. In circa 15 Prozent der Fälle ist ein Übergang in eine dilatative Kardiomyopathie mit Zeichen einer Herzinsuffizienz möglich. Kausale Therapien bei viralen Myokarditiden sind lediglich im Rahmen von Studien möglich, ansonsten

werden Antibiotika oder Antimykotika entsprechend eingesetzt. Supportive Behandlung, körperliche Schonung sowie Monitoring zur Überwachung von Komplikationen sind der Hauptbestandteil der Therapie (Herold, 2021).

### 1.3.2 Ischämische Herzerkrankung

Als führende Todesursache in Deutschland liegt in Bezug auf Diagnostik und Behandlung ein besonderes Augenmerk auf der ischämischen Herzkrankheit. Grundlegend kommt es aufgrund arteriosklerotischer Ablagerungen in den Herzkranzgefäßen durch Minderdurchblutung zu einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffversorgung und -bedarf des Herzmuskels. Die ischämische Herzerkrankung wird in ein akutes und chronisches Koronarsyndrom sowie eine asymptomatische koronare Herzkrankheit unterteilt. Als führendes Symptom gilt die Angina pectoris (Herold, 2021). Bei chronischer Minderversorgung mit einer vorübergehenden Ischämiedauer von mehr als 20 Minuten kommt es histopathologisch zu einem partiellen Untergang von Myokardiozyten mit Entstehung von bindegewebigen Myokardschwielern (Riede & Werner, 2017). Im Falle eines akuten Koronarsyndroms ist meist eine arteriosklerotische Plaqueruptur Auslöser für die Freisetzung von Entzündungsmediatoren und thrombogenen Faktoren, welche thromboembolische Auflagerungen begünstigen. Dabei kann es zu einem Kompletverschluss des jeweiligen Koronarastes und einer konsekutiven Myokardnekrose kommen (Siegenthaler & Amann-Vesti, 2006; Thygesen et al., 2018). Infolgedessen ergibt sich eine Entzündungsreaktion mit Ödembildung. Nach zwei bis vier Wochen kommt es zu einem Abbau des nekrotischen Gewebes durch Leukozyten mit Beginn einer Umbauphase zu fibrotischem Bindegewebe, welches nach mehr als sechs Wochen vorherrschend ist (Riede & Werner, 2017). Hinsichtlich der beschriebenen pathophysiologischen Abläufe ist zusätzlich zur Okklusionsdiagnostik eine Myokardanalyse notwendig. Erst mit einer entsprechenden Analyse ist das Ausmaß einer ischämischen Herzerkrankung vollumfänglich darstellbar. Vor allem bei unspezifischen, teils chronischen Verläufen ist eine nicht-invasive Gewebsanalyse dem invasiven Herzkatheter vorzuziehen, um Fälle mit fehlender Interventionsbedürftigkeit vor unnötiger invasiver Diagnostik zu schützen. Hinzu kommt eine mögliche Prognoseeinschätzung und Verlaufskontrolle des betroffenen Gewebes sowie

die Funktionsanalyse nach einem akuten Koronarsyndrom. Die kardiale MRT kann in diesem Fall Gewebs- wie auch Funktionsanalyse vereinen und birgt somit ein großes Potenzial bei der Diagnostik ischämischer Herzerkrankungen.

### 1.3.3 Strukturelle Herzerkrankungen

Die beiden für diese Arbeit relevanten strukturellen Herzerkrankungen sind die dilatative (DCM) und die hypertrophische Kardiomyopathie (HCM). Die Inzidenz der DCM liegt bei sechs, die der HCM bei 19 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Herold, 2021). Die dilatative Kardiomyopathie mit einer systolischen Pumpstörung kann idiopathisch oder sekundär nach beispielsweise Inflammation oder Toxizität entstehen. Aufgrund der Überdehnung des Herzmuskels kommt es zu einer systolischen Auswurfschwäche und einem Rückwärts- wie auch Vorwärtsversagen des linken Herzens. Entsprechende Symptome sind Atemnot aufgrund eines Lungenödems, Palpitationen im Rahmen von ventrikulären Arrhythmien sowie eine Minderdurchblutung in der Körperperipherie (Hahn, 2018). Histopathologisch kommt es zu einer Fibrosierung des Endomyokards und einer fehlerhaften Verbindung zwischen den vorherrschenden hypertrophen und atrophischen Myozyten, wodurch die Dilatation bedingt ist. Die hypertrophische Kardiomyopathie kann in eine nicht obstruktive (HNCM) und eine obstruktive (HOCM) Form unterteilt werden (Riede & Werner, 2017). Beide zeigen eine familiäre Häufung. Generell handelt es sich um eine diastolische Störung der Ventrikeldehnbarkeit, bei der es zu einer progredienten Mitralinsuffizienz durch Druck- und Volumenbelastung kommt. Ursächlich für die verminderte Ventrikelcompliance sind ein intrazellulärer Kalziumanstieg sowie eine interstitielle Fibrose. Zusätzlich kommt es bei der obstruktiven Form zu einer Vorwölbung des vergrößerten Ventrikelseptums, welche eine linksventrikuläre Abflussstörung bedingt. Die Patienten sind häufig jahrelang asymptomatisch und es zeigen sich meist erst spät ein Leistungsknick, Palpitationen und Schwindel bis hin zu Synkopen, wie auch Angina pectoris Symptome und Luftnot (Herold, 2021). Histopathologisch bedingen fehlerhaft synthetisierte Myofibrillen die verminderte Schlagkraft und es kommt zu einer kompensatorischen, jedoch nutzlosen Myokardhypertrophie (Riede & Werner, 2017). Beide Formen der Kardiomyopathie werden vorwiegend mit EKG und Echokardiographie diagnostiziert. Jedoch auch in

diesen Fällen werden immer noch invasive Methoden, wie ein Linksherzkatheter oder die Myokardbiopsie, empfohlen. Genaue untersucherunabhängige Informationen über die diffuse Ausbreitung der Fibrose, die Ejektionsfraktion und Wandbewegungsstörungen kann die CMR nicht-invasiv liefern. Kausale Therapien sind bei beiden Formen nur bedingt verfügbar. Das Augenmerk liegt in der symptomatischen Therapie der Herzinsuffizienz (Herold, 2021).

#### 1.3.4 Aortenstenosen

Als das am meisten vorkommende behandlungsbedürftige Klappenvitium der Industrienationen mit einer altersabhängigen Prävalenz von größer gleich drei Prozent nimmt die Diagnostik der Aortenstenose einen hohen Stellenwert ein (Herold, 2021). Pathophysiologisch kommt es durch die Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes zu einer kontinuierlichen Druckbelastung im Ventrikel mit einer anhaltend hohen Wandspannung, welche eine Hypertrophie der Myokardiozyten bedingt. Mithilfe dieses Mechanismus kann vorübergehend eine kardiale Leistungssteigerung erreicht werden, welche eine periphere Minderversorgung verhindert. Nach Versagen der Kompensationsmechanismen kommt es zur Entstehung einer Herzinsuffizienz, welche histologisch durch fibrotischen Umbau des Myokards charakterisiert ist (Riede & Werner, 2017; Siegenthaler & Amann-Vesti, 2006). Aortenstenosen bleiben mit nur leichter bis mittelgradiger Ausprägung meist symptomfrei und bedingen erst in höheren Stadien eine deutliche Leistungsminderung mit Belastungsdyspnoe, Angina pectoris und Synkopen, welche durch eine beginnende Herzinsuffizienz bedingt wird. Diagnostisch ist das Echokardiogramm Vorreiter, womit jedoch nicht der Grad des myokardialen Umbaus näher bestimmt werden kann (Herold, 2021; Vahanian et al., 2012). Die kardiale MRT hingegen birgt ein großes Potenzial zur Darstellung bereits gering ausgeprägter diffuser Fibrosierungen und könnte somit einen Beitrag zur Früherkennung von Dekompensationen bei Aortenstenosen leisten (Bull et al., 2013). Durch die Befundzusammenschau von Echokardiogramm und MRT könnte der Zeitpunkt für eine Klappenrekonstruktion individuell anhand von Stenosierungs- und Myokardfibrosierungsgrad gewählt werden, um ein Fortschreiten der Herzinsuffizienz frühzeitig zu unterbinden.

### 1.3.5 Systemerkrankungen am Herzen

Die in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen Systemerkrankungen Amyloidose, Sarkoidose und Systemsklerose haben eine mögliche kardiale Beteiligung gemeinsam. Im Rahmen der Amyloidose kommt es zu einer Ablagerung fehlgefalteter Proteinstrukturen im extrazellulären Raum. Aufgrund verschiedenster genetischer Mutationen gibt es eine Vielzahl an Amyloidosen, die sich in unterschiedlichen Geweben manifestieren (Ihne et al., 2020; Riede & Werner, 2017). Die Sarkoidose ist eine durch Granulome charakterisierte inflammatorische Systemerkrankung, bei der eine Fehlfunktion der T-Lymphozyten und eine Überfunktion der B-Lymphozyten unklarer Genese vorherrschend sind. Die Erkrankung manifestiert sich größtenteils pulmonal, jedoch zeigen sich in weniger als zehn Prozent der Fälle klinisch manifeste kardiale Symptome (Skowasch et al., 2020). Die Systemsklerose ist eine Autoimmunerkrankung, zugehörig zu den Kollagenosen, bei der es zu einer inflammatorischen Bindegewebsvermehrung und im Zuge dessen zu einer Sklerose der Gewebestrukturen kommt (Herold, 2021; Riede & Werner, 2017). Alle drei aufgeführten Erkrankungen haben pathophysiologisch Ablagerungen im Gewebe mit einer Vergrößerung des extrazellulären Raumes gemeinsam. Auch die Entstehung von Ödemen, mit oder ohne inflammatorische Genese, ist bei allen drei Entitäten nachweisbar (Fontana, Ćorović, Scully, & Moon, 2019; Kotecha et al., 2018; Riede & Werner, 2017). Aufgrund dessen ist die kardiale MRT durch radiologische Gewebsanalysen ohne Biopsien ein mögliches Instrument zur frühzeitigen Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung kardialer Befallsmuster dieser Erkrankungen.

## 2 Zielsetzung und Fragestellung

Im Hinblick auf die Ausführungen im vorangegangenen Kapitel ist eine Untersuchung der Leistungsfähigkeit der modernen kardialen MRT-Verfahren bei drei Tesla Feldstärke sinnvoll, um weitere Referenzwerte für eine heterogene, nicht zuvor selektierte Studienpopulation mit verschiedensten Erkrankungen zu erhalten und das Potenzial der einzelnen Mappingsequenzen herauszuarbeiten. Mithilfe der Ergebnisse einer solchen Analyse kann die kardiale MRT-Diagnostik einen noch größeren und fundierteren Anteil an der Diagnosestellung fokaler wie auch diffuser Pathologien leisten. Aufgrund der Verwendung verschiedener Sequenzparameter in den Instituten werden eine Vielzahl von Werten für die Relaxationszeiten etabliert. Vielfältige Analysen dieser Art sind von Vorteil, um eine Übersicht hinsichtlich der Unterschiede zu erhalten und in Zukunft an der Vergleichbarkeit arbeiten zu können. Eine mögliche Etablierung des Kernspins als nicht-invasive Screening-Methode multipler Herzpathologien könnte somit vorangetrieben werden.

Aufgrund dessen war das Ziel dieser Arbeit, eine Zusammenschau der verschiedenen Relaxationszeiten wie auch extrazellulären Volumina des Mappings zu erstellen sowie deren Unterschiede und Leistungsfähigkeit in der Diagnostik herauszuarbeiten.

Daraus ergaben sich folgende Fragestellungen:

- In welchen Wertebereichen lagen die Relaxationszeiten und extrazellulären Volumina der vorliegenden Studienpopulation bei Normalbefunden und linksventrikulären Pathologien?
- Sind die Normalwerte von Alter oder Geschlecht abhängig?
- Gab es signifikante Unterschiede bei den T1- und T2-Relaxationszeiten sowie extrazellulären Volumina zwischen der Kohorte mit linksventrikulärer Pathologie und derjenigen mit Normalbefunden?
- Welche Unterschiede zu den Normalbefunden zeigten sich bei der Unterteilung der Kohorte mit Pathologien in verschiedene Erkrankungen?



- Wie war die diagnostische Leistungsfähigkeit der Mapping-Sequenzen hinsichtlich des Screenings von linksventrikulären Pathologien im Allgemeinen?

### **3 Methodik**

#### 3.1 Studienpopulation

Es erfolgte eine retrospektive Analyse kardiologischer MRT-Daten von 252 Patienten, welche im Zeitraum von Januar 2016 bis September 2017 im radiologischen Institut des Klinikums rechts der Isar (MRI) erhoben wurden. Die Patienten wurden untersucht aufgrund verschiedener klinischer Indikationen für ein linksventrikuläres CMR (siehe Tabelle 1, S. 25). Es erfolgte eine Gruppeneinteilung entsprechend der Befunde in eine Gruppe mit und eine ohne linksventrikuläre Pathologie. Alle patientenbezogenen Daten wurden anonymisiert. Die Studie wurde durch das Ethik Komitee der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München geprüft und zugelassen.

##### 3.1.1 Einschlusskriterien

Die Datenauswertung wurde bei Patienten durchgeführt, die das kardiologische MRT-Standardprotokoll des radiologischen Instituts sowie natives und kontrastmittelangereichertes T1-Mapping und/oder T2-Mapping erhielten. Als Voraussetzung galt die Frage nach einer fortwährend bestehenden linksventrikulären Pathologie, weshalb Patienten mit einer belastungsinduzierten Ischämie nicht miteingeschlossen wurden.

##### 3.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten, deren CMR-Fragestellungen die Evaluation der Herzmasse und Pathologien des rechten Ventrikels waren, wurden nicht in die Studienpopulation mitaufgenommen. Des Weiteren wurden Daten mit artefaktreicher Bildqualität ausgeschlossen.

## 3.2 Bildgebung

### 3.2.1 Akquisition der CMR-Bilddaten

Zur Bildakquisition wurde das klinische Philips Ingenia dual-source RF Transmission Magnetresonanz-System mit einer Feldstärke von 3 Tesla verwendet (Philips Healthcare, Best, the Netherlands). Die maximale Gradientenamplitude des Geräts lag bei 45 mT/m, die Anstiegsrate („slew rate“) bei 200 T/m/s und die Anstiegszeit („rise time“) bei 0,2 ms. Die Patienten befanden sich während der Untersuchung in Rückenlage und waren an ein integriertes Elektrokardiogramm angeschlossen. Darüber hinaus erhielten sie vor Beginn der Untersuchung einen peripher-venösen Zugang, über den die Möglichkeit bestand, Gadolinium haltiges Kontrastmittel zu injizieren. Mithilfe von Atemanhalte-Manövern sowie respiratorischem Gating wurde versucht während des Scans Artefakte durch Atembewegungen (sogenanntes Ghosting) zu vermeiden. Des Weiteren erfolgte die Bildakquisition EKG-getriggert mittels retrospektivem kardialen Gating und einer Arrhythmie unterdrückenden, sogenannten inline Funktion, um Störungen durch Myokardbewegungen und fließendes Blut zu minimieren.

### 3.2.2 CMR-Standardprotokoll des radiologischen Instituts am MRI

Im radiologischen Institut des Klinikums rechts der Isar gehörten zum Zeitpunkt der Bilderstellung zum Standardprotokoll folgende Sequenzen:

- Cine sBTfE
- T2-TSE dark-blood
- Early-Gadolinium-Enhancement (EGE)
- Late-Gadolinium-Enhancement (LGE)

Nachfolgend werden die technischen Daten hierzu näher erläutert.

#### 3.2.2.1 Cine sBTfE

Zur Erstellung dieser Sequenz wurde eine Dual-source Radiofrequenz Transmission mit einem field of view (FOV) von 320 x 410 mm<sup>2</sup>, einer Voxelgröße von 1,90 x 1,19 x 8,00 mm<sup>3</sup>, eine Repetitionszeit (TR) von 2,6 ms sowie eine Echozeit (TE) von 1,2 ms verwendet. Der Kippwinkel (flip angle) entsprach 45°. Der sensitivity encoding-Faktor (SENSE-Faktor) lag bei zwei.

### 3.2.2.2 T2-TSE dark-blood

Die T2-TSE dark-blood Sequenz wurde mit einer Schichtdicke von 10 mm, einer Repetitionszeit (TR) von 1.739 ms, einer Echozeit (TE) von 80 ms und einer Akquisitionsmatrix von 232 x 154 mm<sup>2</sup> erstellt. Der Kippwinkel lag dabei bei 90°.

### 3.2.2.3 Early- und Late-Gadolinium-Enhancement (EGE/LGE)

Die verwendeten Sequenzen waren 3D IR GRE oder 2D PSIR. Diese wurden fünf beziehungsweise fünfzehn Minuten nach Gabe des Kontrastmittels erstellt. Dieser zeitliche Unterschied generierte zum einen eine Early-Gadolinium-Enhancement Sequenz (5 min) sowie eine Late-Gadolinium-Enhancement-Sequenz (15 min). Die Bilder wurden bei einem Kippwinkel von 25° sowie mit einer Repetitionszeit von 6,1 ms, einer Echozeit von 2,993 ms und einer Inversionszeit von 320 ms aufgenommen. Die Schichtdicke entsprach 10 mm. Die Akquisitionsmatrix lag bei 176 x 136 mm<sup>2</sup>.

### 3.2.3 T1 und T2 Mapping MRT-Sequenzen

Im Rahmen des T1-Mappings wurden Modified Look-Locker Inversion Recovery-Sequenzen (MOLLI) vor und zehn bis fünfzehn Minuten nach intravenöser Kontrastmittelverabreichung mit einer Dosis von 0,2 mmol/kg Körpergewicht Gadopentetate dimeglumine (Magnevist®) erstellt. Die hierfür notwendigen Sequenzparameter waren: Repetitionszeit (TR) von 2,4 ms, Echozeit (TE) von 1,08 ms, Kippwinkel 20°, Voxelgröße von 1,9 x 2,0 x 10,0 mm<sup>3</sup>, FOV von 363 x 300 mm<sup>2</sup>. Ein 5(3s)3 Akquisitionsschema mit Steady-State free precession-Anzeige (SSFP) wurde angewandt.

Die verwendete Sequenz zur Erstellung des T2-Mappings war eine Gradient-Spin-Echo-Sequenz (GraSE), bei der eine Folge von Spin-Echos (6-Echo Variante) durch mehrere 180°-Hochfrequenzimpulse erzeugt und jedes einzelne Spin-Echo von einem EPI-Readout (Echo-planar imaging) erfasst wurde. Zur Unterdrückung des Blutsignals für eine bessere Bildqualität wurde ein duales-inversion-recovery black-blood Module verwendet. Die genutzten Sequenzparameter waren eine Repetitionszeit (TR) von 1 ms, eine

Echozeit (TE) von 10-100 ms (9 Echos) bei einem Kippwinkel von 90°. Die Voxelgröße entsprach 2,0 x 2,0 x 8,0 mm<sup>3</sup> mit einer Matrix von 176 x 175 mm<sup>2</sup>.

### 3.3 Bildanalyse

#### 3.3.1 Standardsequenzen

Die Auswertung der Bilddaten des institutsinternen Protokolls erfolgte während der klinischen Standarddiagnostik durch die am Klinikum rechts der Isar angestellten Radiologen. Diese Daten wurden retrospektiv nochmals reevaluiert und danach in das Studienprotokoll mitaufgenommen. Die Analyse der Mapping Sequenzen zählte zum praktischen Teil der Studie und wurde durch den Level 3 CMR Leser Dr. med. J. Nadjiri erneut geprüft. Bei fehlender Übereinstimmung wurde gemeinsam über den endgültigen Befund im Konsens entschieden.

##### 3.3.1.1 Funktionsanalyse

Zur linksventrikulären Funktionsanalyse mithilfe der Cine sBTFE Sequenzen wurde die Philips Intellispace Software (Version 8) verwendet. Dabei konnte durch Auswertung des enddiastolischen und des endsystolischen Volumens eine Ejektionsfraktion berechnet werden. Des Weiteren wurden visuell Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels erfasst.

##### 3.3.1.2 Myokardanalyse

Zur spezifischen und vergleichbaren Auswertung des linksventrikulären Myokards wurden jeweils ein basales, ein midventrikuläres und ein apikales Bild von jeder generierten Sequenz ausgewählt. Das Myokard wurde anhand des AHA/ACC 17-Segmentmodells unterteilt, wobei das apikalste Segment (Nummer 17) zur Vermeidung von Partialvolumeneffekten nicht in die Auswertung mitaufgenommen wurde (Cerqueira et al., 2002; Messroghli et al., 2017). Die EGE und LGE-Sequenzen wurden visuell zweifach durch unterschiedliche CMR-Radiologen bezüglich möglicher Kontrastmittelanreicherungen überprüft. Auch die semiquantitative Bestimmung der T2-Ratio bei den T2-TSE-dark-blood Sequenzen erfolgte entsprechend. Hierfür wurde, wie in der Literatur empfohlen, das Verhältnis zwischen der

Signalintensität des Myokards und der Signalintensität des Skelettmuskels bestimmt (Gutberlet, 2015). Der Schwellenwert lag institutsintern bei 2,5.

### 3.3.2 T1-/T2-Mapping

Zur Bestimmung der Relaxationszeiten der T1- und T2-Mapping-Sequenzen wurde die Philips Intellispace Software (Version 8) verwendet. Die regions of interest (ROI) wurden halbautomatisch anhand eines basalen, midventrikulären und apikalen Kurzachsenbildes in 16 Segmente unterteilt, nachdem die endo- und epikardialen Konturen des Myokards manuell eingezeichnet wurden. Dies wurde anschließend visuell überprüft und per Hand nochmals angepasst, um keine Blut- und perikardialen Fettgewebsanteile miteinzuschließen. Die Software berechnete einen Mittelwert der Relaxationszeiten eines jeden Segmentes und generierte ein Schaubild, in dem alle 16 Segmente aufgeschlüsselt wurden (Beispiel siehe Abbildung 1). Zudem wurde bei dem T1-Mapping nativ und mit Kontrastmittel jeweils cavitär ein Wert für die Relaxationszeit des Blutes bestimmt, um nachfolgend eine Berechnung des Extrazellulärvolumens durchführen zu können.

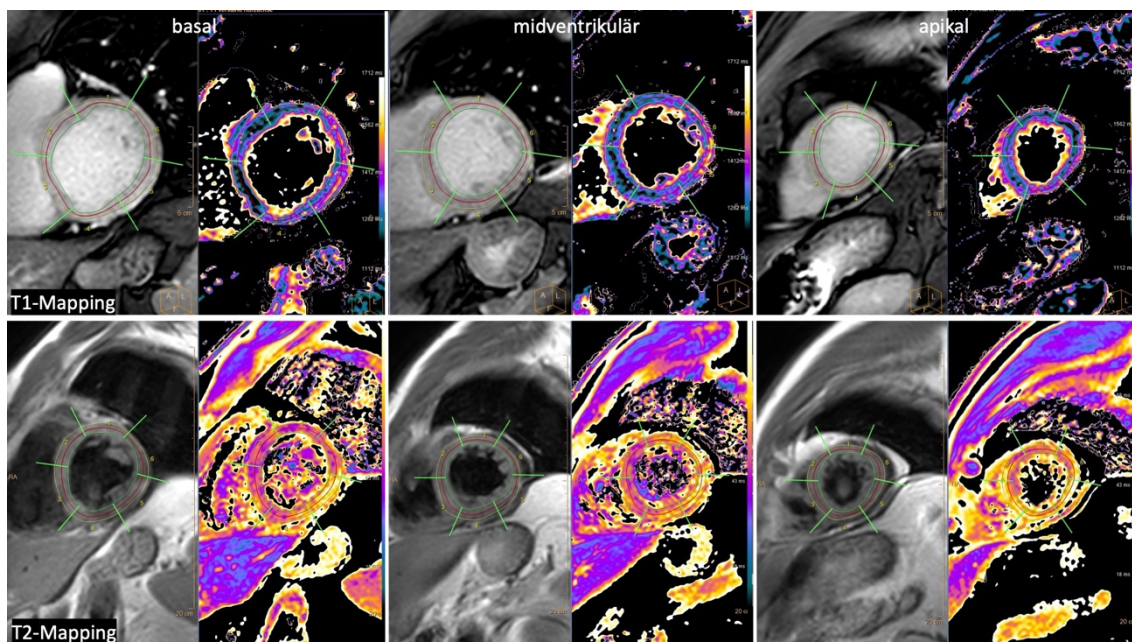


Abbildung 1: Bildauswertung des T1-Mappings (oben) und T2-Mappings (unten) eines 36-jährigen Patienten mit Myokarditis anhand der Philips Intellispace Software (Screenshots von Workstation)

### 3.4 Berechnungen weiterer Variablen aus Bilddaten

Zur Kalkulation des Extrazellulärvolumens anhand von T1-Relaxationszeiten wurde folgende Formel verwendet (Ugander, Oki, et al., 2012):

$$ECV = \frac{\Delta R1_{Myokard}}{\Delta R1_{Blut}} \times (100 - Hkt) [\%]; \quad R1 = \frac{1}{T1} \left[ \frac{1}{ms} \right]$$

*Formel 2: Kalkulation des extrazellulären Volumens nach (Ugander, Oki, et al., 2012)*

Zur Berechnung wurden die reziproken Werte der T1-Relaxationszeiten vor und nach Kontrastmittelgabe von Blut und myokardialem Segment benötigt.

$$\frac{\Delta R1_{Myokard}}{\Delta R1_{Blut}} = \frac{R1_{Myokard \text{ post KM}} - R1_{Myokard \text{ prä KM}}}{R1_{Blut \text{ post KM}} - R1_{Blut \text{ prä KM}}} \quad [-]$$

*Formel 3: Berechnung der reziproken T1-Relaxationszeitwerte von Myokard und Blut*

Die Differenz der jeweiligen Werte post- und prä-Kontrastmittel ergaben entsprechend der oben genannten Formel  $\Delta R1_{Myokard}$  bzw.  $\Delta R1_{Blut}$ . Der Quotient aus beiden Werten wurde mit der Differenz aus hundert und dem Wert des Hämatokrits multipliziert.

Wie oben beschrieben wurde zur ECV-Berechnung der Hämatokrit (Hkt) des Patienten benötigt. Aufgrund teilweise fehlender oder nicht dem Bildgebungszeitpunkt entsprechender Hämatokrit-Werte, wurde anhand der vorhandenen Bilddaten nach dem Prinzip von Treibel et al. ein synthetischer Hämatokrit berechnet (Treibel et al., 2016).

Die hierfür verwendete Formel lautet:

$$\text{Berechneter Hämatokrit (Hkt)} = \left( \frac{973 [ms]}{\text{native T1 Relaxationszeit}_{Blut} [ms]} \right) - 0,1232 \quad [-]$$

*Formel 4: Kalkulation des synthetischen Hämatokrits nach (Treibel et al., 2016)*

Aufgrund der ursprünglich bei Treibel et al. angenommenen Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla, wurde die Formel entsprechend dem 3 Tesla-Gerät angepasst. Dies erfolgte anhand des Prinzips des curve-fittings.

### 3.5 Statistische Analyse

#### 3.5.1 Bestimmung der Variablen für die statistische Analyse

Zur statistischen Berechnung wurden die ausgewerteten Segmente mit der maximalen mittleren T1- und T2-Relaxationszeit beziehungsweise dem maximalen ECV herangezogen. Aufgrund der Verwendung dieser Maxima konnte ein Vergleich fokaler und globaler Myokardveränderungen erreicht werden. Bei einer erneuten Überarbeitung der Variablen wurden nicht plausible Werte reevaluiert und auf Bildartefakte überprüft. Bei vorhandenen Artefakten wurden diese entfernt und der entsprechende Wert durch den zweithöchsten eines Segments ohne Artefakt ersetzt.

Bei allen weiteren Sequenzparametern wurde lediglich nominal skaliert und binär unterteilt. Beispiele hierfür sind das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein von Hypokinesien, Early- oder Late-Gadolinium-Enhancement sowie einer T2-TSE-dark-blood Ratio  $> 2,5$  (siehe Kapitel 3.3.1, S. 20).

#### 3.5.2 Statistik-Software

Die statistische Datenanalyse wurde mit der Software IBM® SPSS® Statistics (IBM SPSS Statistics, Version 23.0.0.0, IBM, Armonk, USA) durchgeführt. Metrische Daten wurden mithilfe von Mittelwerten und Standardabweichungen dargestellt. Kategoriale Daten wurden in absoluten beziehungsweise prozentualen Häufigkeiten angegeben.

#### 3.5.3 Statistische Testverfahren

Zur Erstellung eines Überblicks bezüglich der Verteilung der T1-, T2-Relaxationszeiten und der ECV-Werte wurde nach Einteilung in die jeweilige Gruppe (LV-Pathologie versus keine LV-Pathologie/Normalbefund) beziehungsweise Untergruppe eine deskriptive Datenanalyse erstellt.

Ein möglicher Zusammenhang der Relaxationszeiten und des ECVs mit Alter und Geschlecht in der Normalbefundgruppe wurde mithilfe des Pearsons-Korrelationskoeffizienten untersucht. Werte von  $0,0 \leq r \leq 0,2$  wurden als kein bis geringer, von  $0,2 < r \leq 0,5$  als schwacher bis mäßiger, von  $0,5 < r \leq 0,8$  als deutlicher und  $0,8 < r \leq 1$  als hoher Zusammenhang bewertet.



Um Unterschiede zwischen den Gruppen statistisch darzustellen, wurden folgende Analysen durchgeführt:

1. Zweiseitige unabhängige T-Tests, zum Nachweis eines Unterschieds der T1-/T2-Mappingrelaxationszeiten und des ECVs in den Gruppen mit und ohne linksventrikuläre Pathologie
2. Untergruppenanalyse mit zweiseitigen unabhängigen T-Tests zur Überprüfung des signifikanten Unterschiedes der Relaxationszeiten und des ECVs zwischen Befunden ohne Pathologie und spezifischen Erkrankungen
3. ROC-Analyse zur Überprüfung der diagnostischen Güte der Mapping-Sequenzen und des ECVs als Screening Verfahren

Bei den genannten Analysen wurde ein 95%iges Konfidenzintervall festgesetzt. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit einem p-Wert  $< 0,05$  angenommen. Dies entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $< 5\%$ .

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Eigenschaften der Studienpopulation

Wie bereits zuvor beschrieben, wurden die kardiologischen MRT-Datensätze von 252 Patienten analysiert. Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien konnten davon 237 Patientendaten in das Studienkollektiv mitaufgenommen werden. 15 Patientendaten wurden aufgrund von rechtsventrikulären Pathologien, belastungsinduzierter Ischämien und ausgeprägten Bildartefakten ausgeschlossen. Die Indikationen zur Durchführung der kardiologischen MRT und deren jeweilige Anzahl werden in Tabelle 1 dargestellt.

<b>Indikation</b>	<b>Anzahl (absolut/relativ)</b>
Amyloidose	3 / 1,3 %
Aortenstenose	38 / 16,0 %
Dilatative Kardiomyopathie	3 / 1,3 %
Endokarditis	1 / 0,4 %
Histiozytose (Erdheim-Chester)	1 / 0,4 %
Hypertrophe Kardiomyopathie	1 / 0,4 %
Hypereosinophile Syndrome	2 / 0,8 %
Abgelaufener Myokardinfarkt	9 / 3,8 %
Akuter Myokardinfarkt	10 / 4,2 %
Kardiologische Abklärung	16 / 6,8 %
Kardiomyopathie	10 / 4,2 %
Muskeldystrophie	1 / 0,4 %
Myokardischämie	20 / 8,4 %
Chronische Myokarditis	17 / 7,2 %
Akute Myokarditis	88 / 37,1 %
Perikarditis	1 / 0,4 %
Sarkoidose	1 / 0,4 %
Speichererkrankung	7 / 3,0 %
Systemischer Lupus	2 / 0,8 %
Systemsklerose	6 / 2,5 %
<b>Summe</b>	<b>237 / 100%</b>

Tabelle 1: Indikationen und deren Häufigkeiten

Die Geschlechterverteilung lag bei 70 (29,5 %) Frauen und 167 (70,5 %) Männern (s. Abbildung 2). Allgemeine Eigenschaften hinsichtlich des Alters und der Herzfunktion werden geschlechtsspezifisch in Tabelle 2 dargestellt.

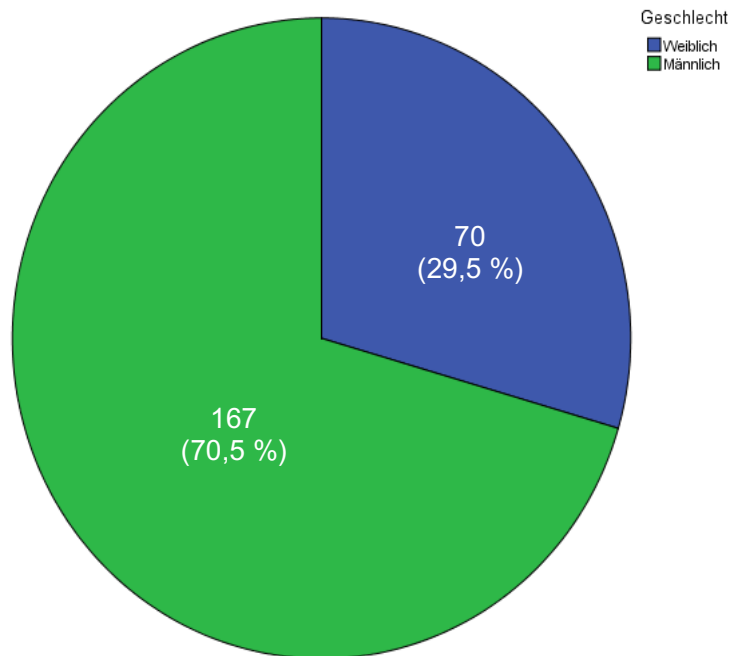


Abbildung 2: Kreisdiagramm zur Darstellung der Geschlechterverteilung

	<b>Weiblich ♀</b>	<b>Männlich ♂</b>
Gesamt-Anzahl	70	167
Durchschnittliches Alter	53,86 Jahre ± 19,06 Jahre	53,75 Jahre ± 20,79 Jahre
Minimales Alter	20 Jahre	17 Jahre
Maximales Alter	93 Jahre	88 Jahre
Ejektionsfraktion	59,0 % ± 12,8 %	56,5 % ± 13,4 %
Endsystolisches Volumen (ESV)	54,1 ml ± 34,5 ml	76,5 ml ± 55,9 ml
Enddiastolisches Volumen (EDV)	123,6 ml ± 39,4 ml	164,6 ml ± 61,0 ml

Tabelle 2: Geschlechtsspezifische Eigenschaften

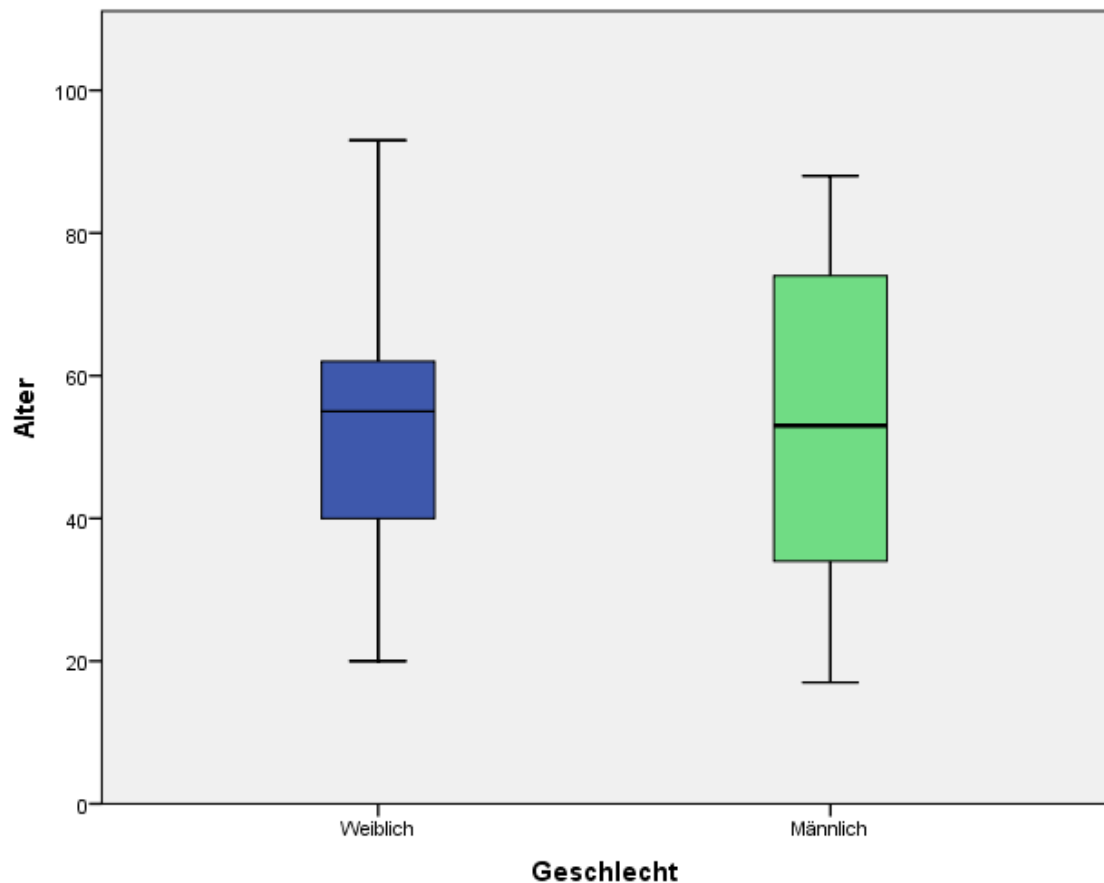


Abbildung 3: Boxplots zum Vergleich der geschlechterspezifischen Altersverteilung

Das Alter aller Patienten lag in einem Bereich von 17 bis 93 Jahre. Die in Tabelle 2 (S. 26) beschriebene geschlechterspezifische Altersverteilung wird in Abbildung 3 nochmals veranschaulicht.

#### 4.1.1 Patientenkollektive entsprechend der Verfügbarkeit des jeweiligen Parameters

Fünf der 237 untersuchten Patienten erhielten bei der Untersuchung kein T1-Mapping. Somit erfolgte die T1-Mapping Analyse anhand von 232 Patientendatensätzen. Für die Analyse der Relaxationszeiten des T2-Mappings standen lediglich 170 Bilddaten von Patienten zur Verfügung, da bei 67 von 237 Patienten kein T2-Mapping durchgeführt wurde. Eine Berechnung des ECVs konnte aufgrund von fehlenden Bilddaten oder Hämatokritwerten bei 24 Patienten der Studienpopulation nicht durchgeführt werden und es standen somit lediglich 213 ECV-Daten zur Verfügung. Zusammenfassend waren bei insgesamt 156 von 237 Patienten alle drei für die

Studie relevanten Parameter verfügbar, welche die Grundlage für die Berechnung der ROC-Analyse in Kapitel 4.7 (S. 49) darstellten.

#### 4.1.2 Gruppeneinteilung anhand von linksventrikulärer Pathologie

Entsprechend der Befunde wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen eingeteilt. Die Unterscheidung erfolgte anhand des Vorhandenseins oder Nicht-Vorhandenseins einer linksventrikulären Pathologie. Bei 168 Patienten (70,9 %) zeigte sich eine LV-Pathologie. 69 Patienten (29,1 %) konnten hinsichtlich dieses Kriteriums als gesund eingestuft werden. Genauere Erläuterungen zu Alters- und Geschlechtsverteilung in den jeweiligen Gruppen zeigt Tabelle 3.

	<b>LV-Pathologie</b>	<b>Keine LV-Pathologie bzw. Normalbefund</b>
Gesamt-Anzahl	168 (70,9 %)	69 (29,1 %)
Weiblich	46 (27,4 %)	24 (34,8 %)
Männlich	122 (72,6 %)	45 (65,2 %)
Durchschnittliches Alter	56,67 Jahre ± 20,52 Jahre	46,75 Jahre ± 17,86 Jahre
Minimales Alter	17 Jahre	19 Jahre
Maximales Alter	93 Jahre	82 Jahre
Ejektionsfraktion	55,4 % ± 14,7 %	61,7 % ± 6,9 %
Endsystolisches Volumen (ESV)	76,1 ml ± 59,0 ml	55,2 ml ± 19,0 ml
Enddiastolisches Volumen (EDV)	156,9 ml ± 65,6 ml	142,3 ml ± 34,1 ml

*Tabelle 3: Eigenschaften der Kohorten mit und ohne linksventrikuläre Pathologie*

#### 4.1.3 Aufteilung der Kohorte mit linksventrikulärer Pathologie in Untergruppen

Zur spezifischeren Analyse der Gruppe mit linksventrikulärer Pathologie wurde eine Aufteilung in Untergruppen nach entsprechenden medizinischen Diagnosen vorgenommen. Zu diesen zählten akute (8,9 %) wie auch chronische (8,9 %) Myokarditiden, ischämische Herzerkrankungen (11,8 %), strukturelle Herzerkrankungen (11,8 %), Aortenstenosen (13,9 %), Systemerkrankungen (5,1 %) und unspezifische kleinere Pathologien (10,5 %). Weitere Daten dazu sind in Tabelle 4 (S. 29) zu finden. Abbildung 4 (S. 29) stellt die Verteilung der Untergruppen nochmals grafisch dar.

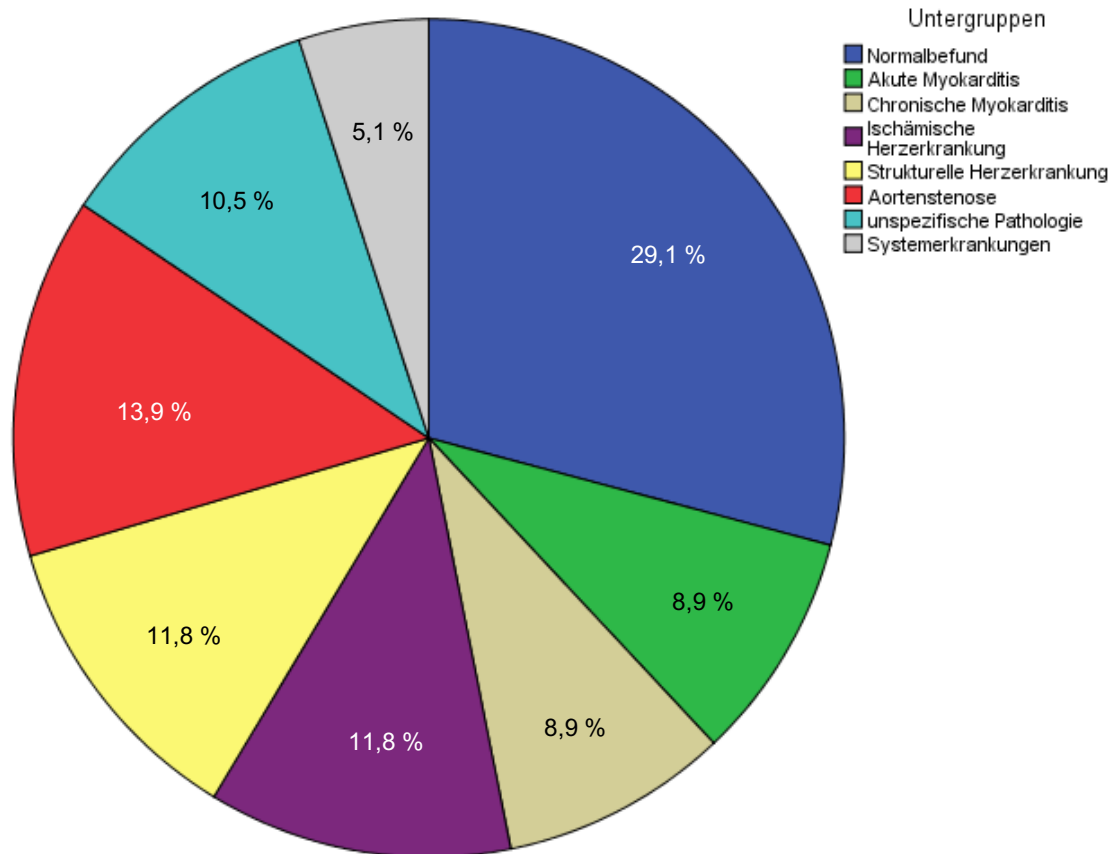


Abbildung 4: Kreisdiagramm zur Häufigkeitsdarstellung der spezifischen Pathologien

Untergruppen	Absolut	Prozentual	Mittlere Ejektionsfraktion [%]
Akute Myokarditis	21	8,9 %	53,90 ± 11,05
Chronische Myokarditis	21	8,9 %	60,56 ± 8,35
Ischämische Herzerkrankung	28	11,8 %	54,84 ± 12,85
Strukturelle Herzerkrankung	28	11,8 %	41,35 ± 16,98
Aortenstenose	33	13,9 %	63,99 ± 14,83
Unspezifische Pathologie	25	10,5 %	57,32 ± 9,48
Systemerkrankungen	12	5,1 %	56,49 ± 14,01
	Σ 168	100 %	

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilungen und Ejektionsfraktionen der spezifischen Pathologien

## 4.2 CMR-Standardprotokoll-Auswertungen

Nachfolgend werden in Tabelle 5 die Ergebnisse der Auswertung der sBTFE-Cine Sequenzen hinsichtlich der Wandbewegungsstörungen und der EGE- sowie LGE-Sequenzen hinsichtlich verstärkter Kontrastmittelanreicherungen dargestellt. Des Weiteren wird die Anzahl der Befunde sowie betroffener Segmente mit einer T2-dark-blood Ratio > 2,5 näher erläutert. Bei allen 237 in die Studie miteingeschlossenen Patienten wurden diese Sequenzen durchgeführt und ausgewertet.

	absolut / prozentual
<b>sBTFE-Cine Sequenz</b>	
Wandbewegungsstörungen	
vorhanden	54 / 22,8 %
durchschnittliche Anzahl der betroffenen Segmente	3,4 ± 2,1 Segmente
nicht vorhanden	183 / 77,2 %
<b>EGE-/LGE-Sequenz</b>	
Verstärkte Kontrastmittelanreicherung nach 5 min (EGE)	
vorhanden	48 / 20,3 %
durchschnittliche Anzahl der betroffenen Segmente	3,7 ± 2,2 Segmente
nicht vorhanden	189 / 79,7 %
Verstärkte Kontrastmittelanreicherung nach 15 min (LGE)	
vorhanden	109 / 46,0 %
durchschnittliche Anzahl der betroffenen Segmente	3,4 ± 2,6 Segmente
nicht vorhanden	128 / 54,0 %
<b>T2-TSE-dark-blood Sequenz</b>	
Quotient cutoff-Wert = 2,5	
> 2,5 (pathologisch)	54 / 22,8 %
durchschnittliche Anzahl der betroffenen Segmente	3,4 ± 2,4 Segmente
< 2,5 (nicht pathologisch)	183 / 77,2 %

Tabelle 5: Analyse der Standard-CMR-Sequenzen

### 4.3 Normalbefunde: T1-/T2-Relaxationszeiten und extrazelluläre Volumina

#### T1-Mapping

Die Auswertung zeigte bei Patienten ohne Pathologie einen Bereich der T1-Relaxationszeiten zwischen 1.177 und 1.428 ms (n = 68). Im Mittel lag die Zeit bei  $1.305 \pm 55$  ms.

#### T2-Mapping

Die T2-Relaxationszeiten der Gruppe ohne linksventrikuläre Pathologie (n= 51) lagen im Bereich zwischen 46 und 80 ms, durchschnittlich bei  $55 \pm 8$  ms.

#### ECV

Die Analyse der Datensätze zeigte ein mittleres extrazelluläres Volumen bei Patienten ohne linksventrikuläre Pathologie von  $30,8 \pm 6,1$  % (n = 62). Der Gesamtbereich erstreckte sich von 16,8 % minimal bis 54,5 % maximal.

#### 4.3.1 Altersabhängige Veränderungen der T1- und T2-Relaxationszeiten sowie des extrazellulären Volumens bei Normalbefunden

Die Prüfung des Zusammenhangs zwischen dem Alter der Patienten und den Veränderungen der Relaxationszeiten beziehungsweise extrazellulären Volumina zeigte eine positive Korrelation beim T1-Mapping und dem Extrazellulärvolumen. Der Pearsons Korrelationskoeffizient lag für die T1-Relaxationszeiten mit einer Signifikanz von  $p < 0,01$  bei  $r = 0,31$  und für das ECV bei  $r = 0,41$  mit einer Signifikanz von  $p < 0,001$ . Beides entspricht einem mäßigen Zusammenhang. Ein ähnlicher Zusammenhang konnte zwischen den T2-Relaxationszeiten und dem Alter nicht gefunden werden. Die Ergebnisse der drei Korrelationsanalysen werden nochmals in den Abbildungen 5 (T1-Mapping), 6 (T2-Mapping) und 7 (ECV) anhand von Streudiagrammen dargestellt (siehe S. 32-33).



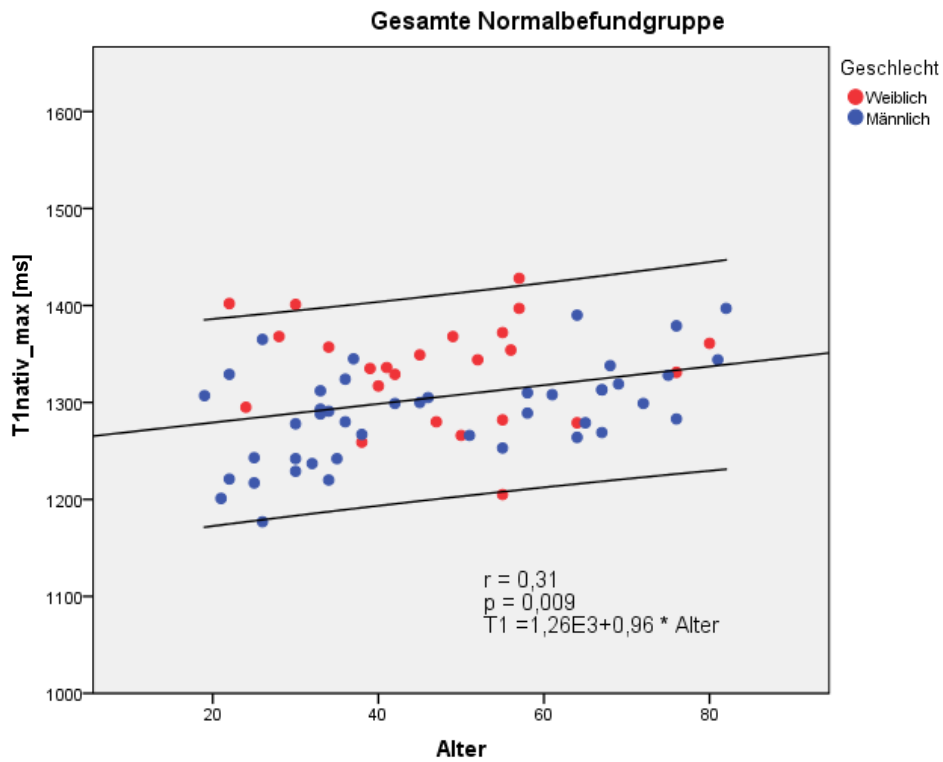


Abbildung 5: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und nativen T1-Relaxationszeiten (n = 68)

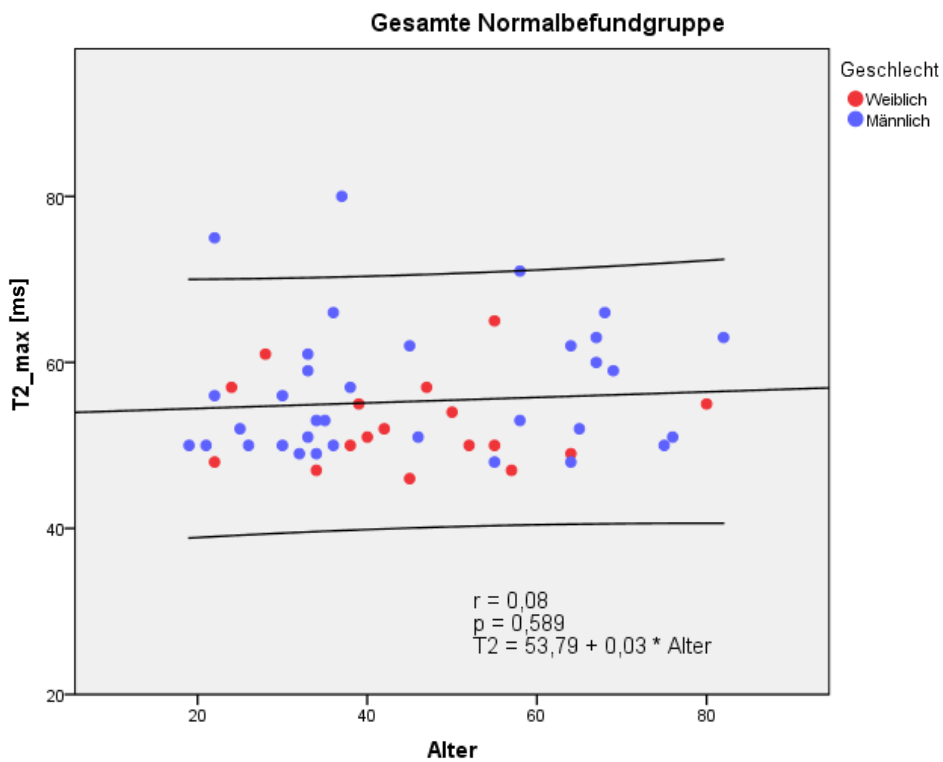


Abbildung 6: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und T2-Relaxationszeiten (n = 51)

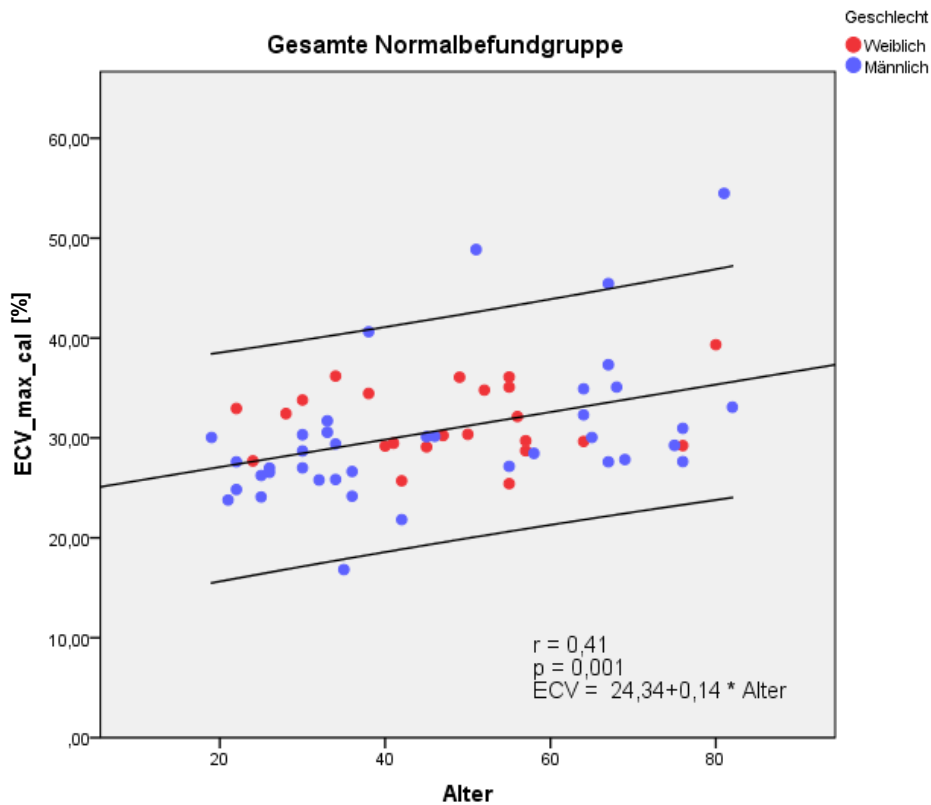


Abbildung 7: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und extrazellulärem Volumen (n = 62)

#### 4.3.2 Geschlechtsabhängige Zusammenhänge des Alters und der T1- und T2-Relaxationszeiten sowie des extrazellulären Volumens bei Normalbefunden

Für die T1-Relaxationszeiten zeigte sich bei der geschlechtsspezifischen Analyse ein deutlicher Zusammenhang zwischen Alter und verlängerten Zeiten bei Männern. Der Pearsons-Korrelationskoeffizient lag mit einer statistischen Signifikanz von  $p < 0,001$  bei  $r = 0,53$ . Der gleiche Effekt konnte für Frauen nicht gezeigt werden. Wie bereits bei der Untersuchung der gesamten Gruppe ohne linksventrikuläre Pathologie wurden entsprechende Effekte für die T2-Relaxationszeiten nicht gefunden. Die Analyse des extrazellulären Volumens konnte einen etwas abgeschwächten, jedoch positiv korrelierenden Effekt bei Männern zeigen. Mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,48$  bei einer Signifikanz von  $p < 0,05$  konnte ein positiver Zusammenhang zwischen steigenden ECV-Werten und dem Alter bei Männern gezeigt werden. Für Frauen konnten keinerlei Korrelationen nachgewiesen werden. Die Abbildungen 8 bis 13 (S. 34-36) stellen die Ergebnisse nochmals anhand von Streudiagrammen geschlechtsspezifisch untergliedert dar.

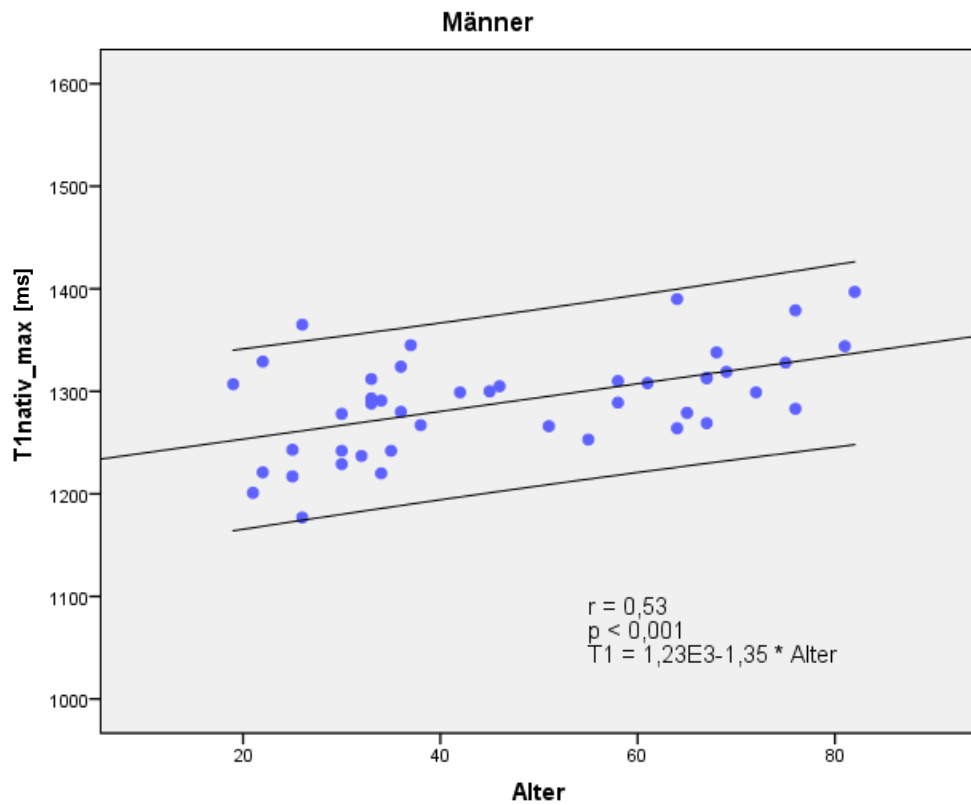


Abbildung 8: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und nativen T1-Relaxationszeiten bei männlichen Probanden

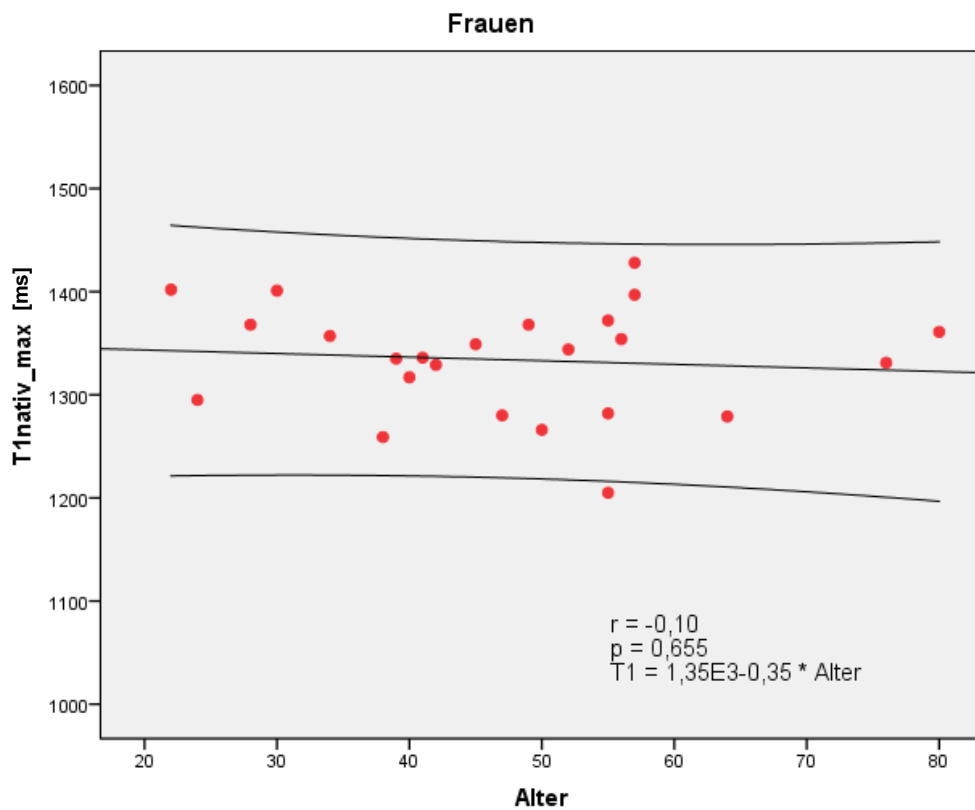


Abbildung 9: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und nativen T1-Relaxationszeiten bei weiblichen Probandinnen

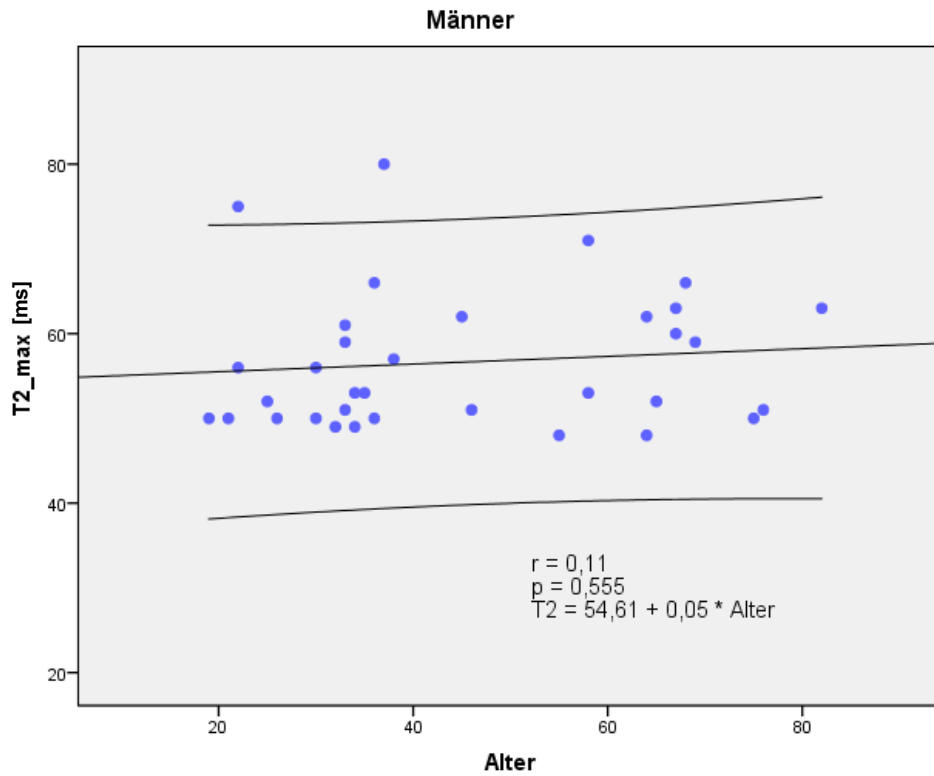


Abbildung 10: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und T2-Relaxationszeiten bei männlichen Probanden

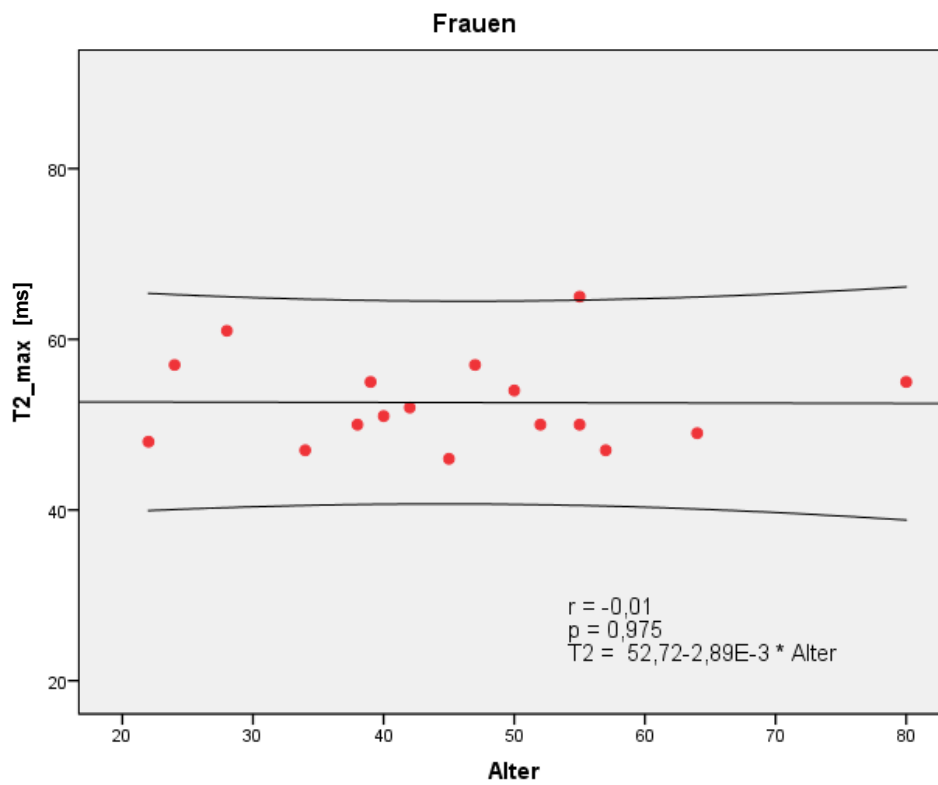


Abbildung 11: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und T2-Relaxationszeiten bei weiblichen Probandinnen

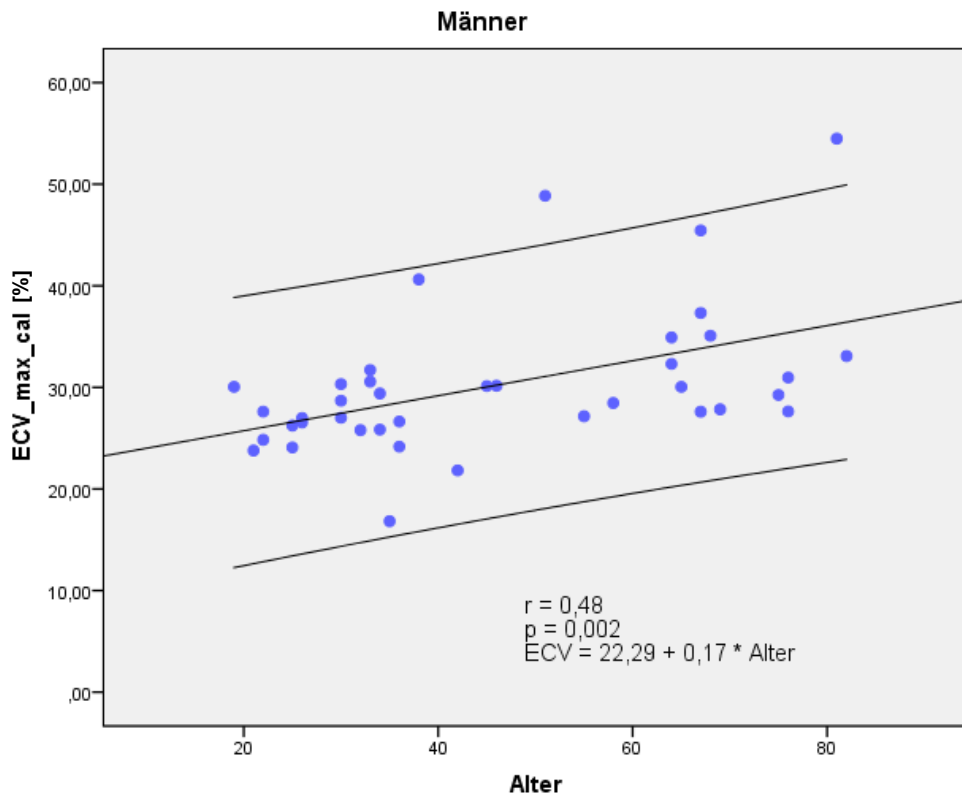


Abbildung 12: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und extrazellulärem Volumen bei männlichen Probanden

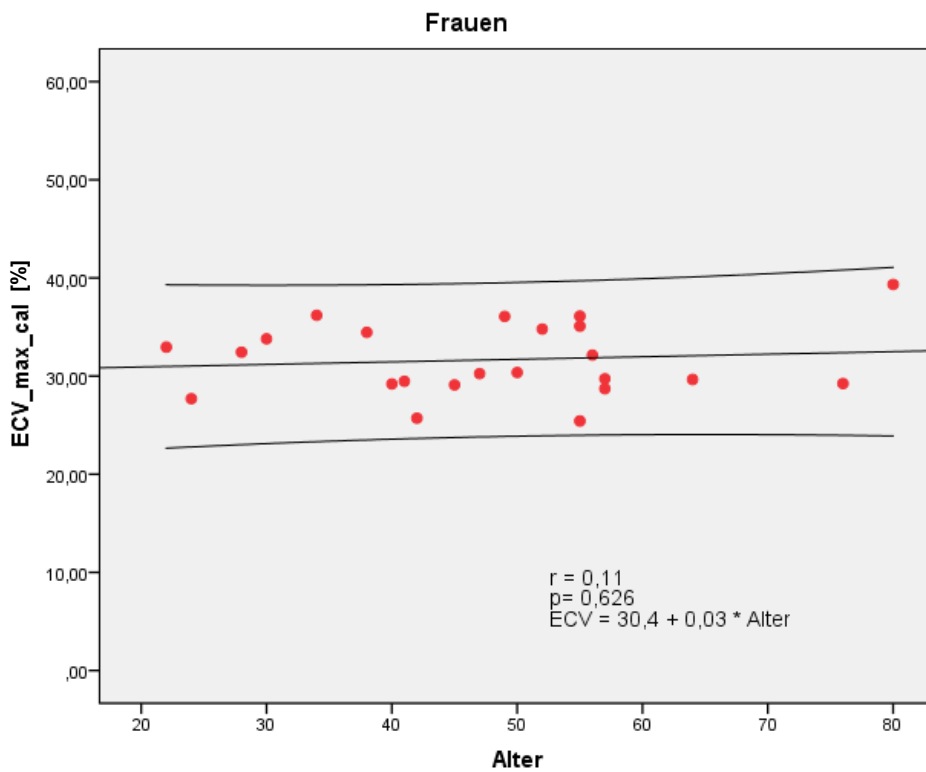


Abbildung 13: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und extrazellulärem Volumen bei weiblichen Probandinnen

#### 4.4 T1- und T2-Relaxationszeiten sowie extrazelluläre Volumina bei Patienten mit linksventrikulärer Pathologie im Allgemeinen und in den spezifischen Untergruppen

##### 4.4.1 T1-Mapping

Bei Patienten mit linksventrikulärer Pathologie konnten Zeiten zwischen 1.104 und 1.818 ms ermittelt werden (n = 164). Im Durchschnitt ergab dies eine T1-Relaxationszeit von  $1.378 \pm 94$  ms. Abbildung 14 zeigt die Wertebereiche und Quartile der Zeiten im Vergleich zu Patienten mit Normalbefunden.

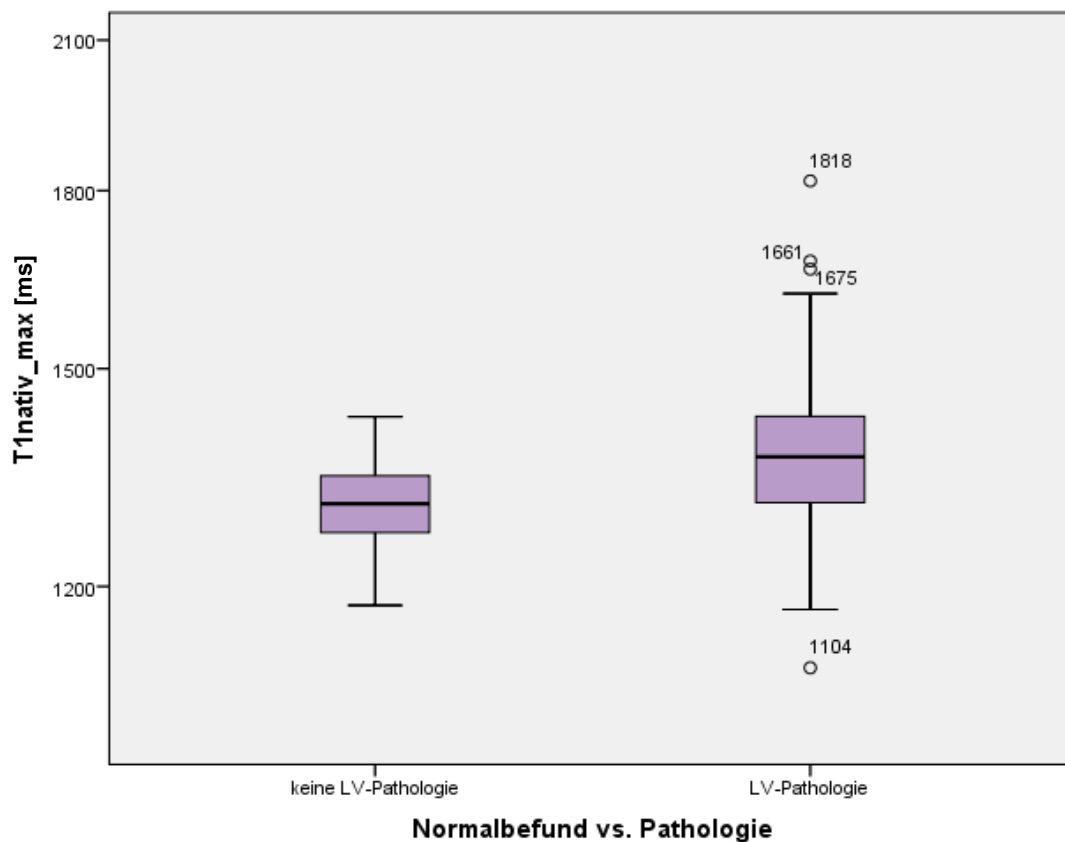


Abbildung 14: Vergleich der nativen T1-Relaxationszeitbereiche von Patienten mit (n = 164) und ohne (n = 68) linksventrikuläre Pathologie anhand von Boxplot-Diagrammen. Entsprechend Tabelle 9 S. 43 ist ein signifikanter Mittelwertunterschied mit  $p < 0,001$  gegeben. (Boxplot-Interpretation: o = Ausreißer mit 1,5-fachem Interquartilsabstand (IQA))

Zur genaueren Analyse der Befunde mit linksventrikulärer Pathologie wurden die Relaxationszeiten nochmals entsprechend der Untergruppen unterteilt. In Tabelle 6 (S. 38) wurden die Bereiche und die durchschnittlichen Werte der T1-Relaxationszeiten anhand der Untergruppen aufgeschlüsselt. In Abbildung 15 (S. 38) werden die verschiedenen Bereiche beziehungsweise Quartile nochmals grafisch dargestellt und mit den Normalbefunden (Ergebnisse siehe Kapitel 4.3, S. 31) verglichen.

Untergruppen	n	Bereich der T1-Relaxationszeiten [ms]	Durchschnittliche T1-Relaxationszeit [ms]
Akute Myokarditis	21	1.282 – 1.620	1.397 ± 84
Chronische Myokarditis	21	1.237 – 1.572	1.340 ± 76
Ischämische Herzerkrankung	27	1.272 – 1.675	1.397 ± 95
Strukturelle Herzerkrankung	28	1.260 – 1.501	1.360 ± 67
Aortenstenose	32	1.104 – 1.513	1.366 ± 84
Unspezifische Pathologie	25	1.268 – 1.818	1.379 ± 111
Systemerkrankungen	10	1.172 – 1.661	1.452 ± 150

Tabelle 6: Relaxationszeitbereiche und mittlere Relaxationszeiten der verschiedenen linksventrikulären Erkrankungen bei nativem T1-Mapping

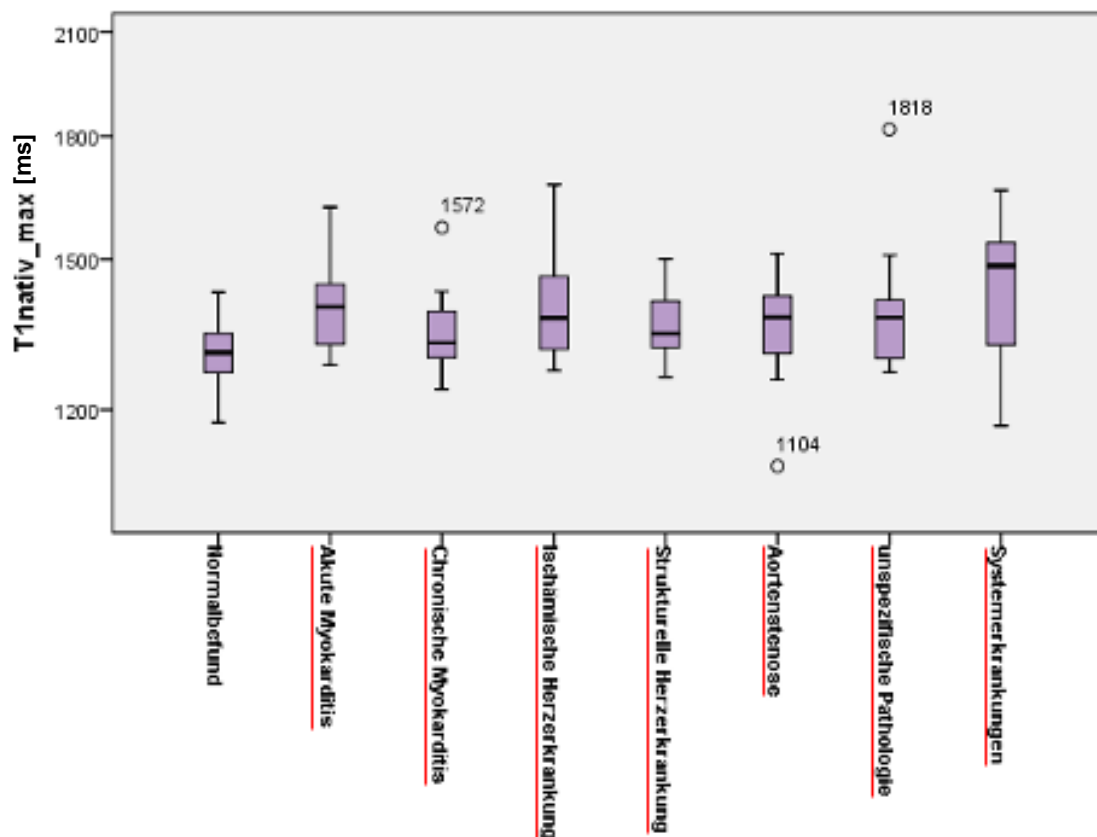


Abbildung 15: Vergleich der nativen T1-Relaxationszeitbereiche von Normalbefunden und den verschiedenen spezifischen linksventrikulären Entitäten anhand von Boxplot-Diagrammen. Rot-unterstrichene Erkrankungen weisen einen signifikanten Mittelwertunterschied zum Normalbefund auf (vgl. Kapitel 4.6, S. 45-48). (Boxplot-Interpretation: o = Ausreißer mit 1,5-fachem Interquartilsabstand (IQA))

#### 4.4.2 T2-Mapping

Der Patientenanteil mit linksventrikulärer Pathologie hatte durchschnittlich eine T2-Relaxationszeit von  $60 \pm 10$  ms ( $n = 119$ ). Die Zeiten lagen in einem Bereich von 45 bis 98 ms. Abbildung 16 verdeutlicht nochmals die Wertebereiche und Quartile der T2-Relaxationszeiten im Vergleich zur Normalbefund-Gruppe (Ergebnisse siehe Kapitel 4.3, S. 31).

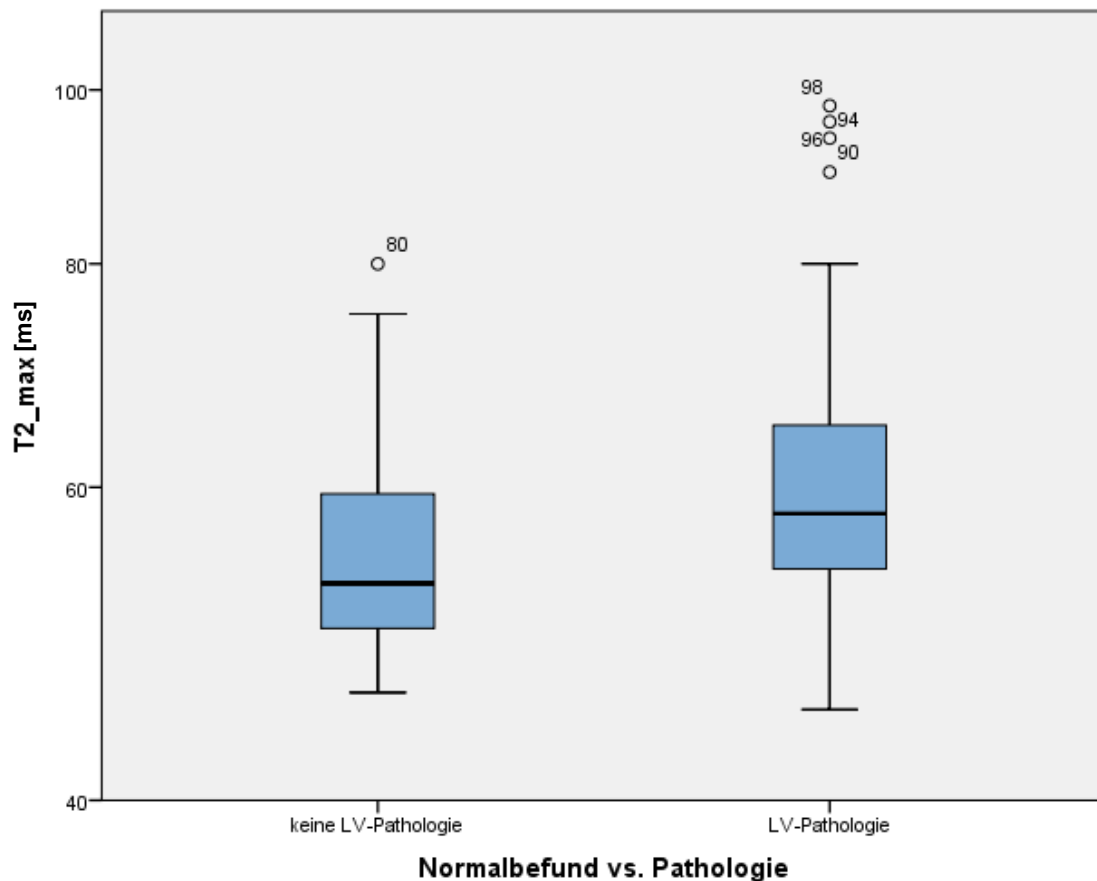


Abbildung 16: Vergleich der T2-Relaxationszeitbereiche von Patienten mit ( $n = 119$ ) und ohne ( $n = 51$ ) linksventrikuläre Pathologie anhand von Boxplot-Diagrammen. Entsprechend Tabelle 9 S. 43 ist ein signifikanter Mittelwertunterschied mit  $p < 0,01$  gegeben. (Boxplot-Interpretation: o = Ausreißer mit 1,5-fachem Interquartilsabstand (IQA))

Analog zu der Analyse des T1-Mappings (s. Kapitel 4.4.1 S. 37) wurde eine spezifischere Auswertung der Untergruppen durchgeführt. Tabelle 7 (S. 40) und Abbildung 17 (S. 40) zeigen die Ergebnisse der Analyse bezüglich des T2-Mappings.



Untergruppen	n	Bereich der T2-Relaxationszeiten [ms]	Durchschnittliche T2-Relaxationszeit [ms]
Akute Myokarditis	16	54 – 74	62 ± 7
Chronische Myokarditis	11	49 – 73	59 ± 8
Ischämische Herzerkrankung	16	49 – 98	63 ± 12
Strukturelle Herzerkrankung	20	46 – 90	59 ± 11
Aortenstenose	25	45 – 80	58 ± 8
Unspezifische Pathologie	22	48 – 94	60 ± 10
Systemerkrankungen	9	54 – 96	65 ± 13

Tabelle 7: Relaxationszeitbereiche und mittlere Relaxationszeiten der verschiedenen linksventrikulären Erkrankungen bei T2-Mapping

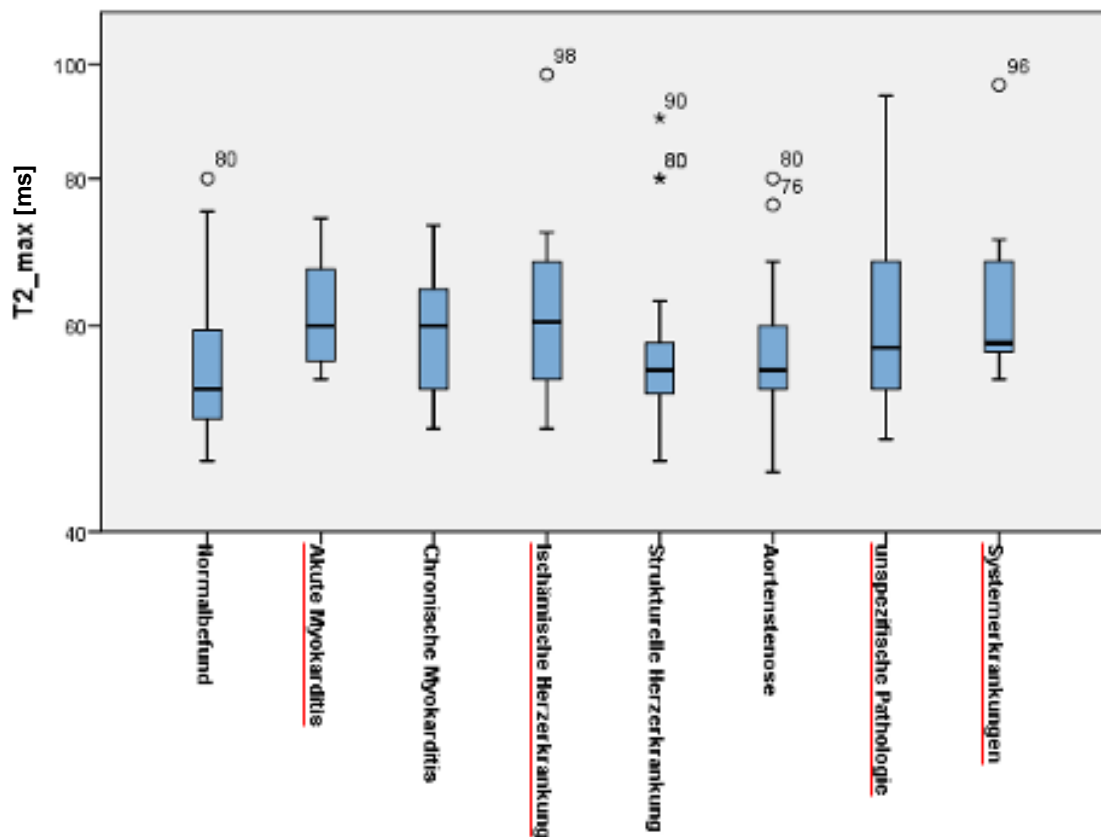


Abbildung 17: Vergleich der T2-Relaxationszeitbereiche von Normalbefunden und den verschiedenen spezifischen linksventrikulären Entitäten anhand von Boxplot-Diagrammen. Rot-unterstrichene Erkrankungen weisen einen signifikanten Mittelwertunterschied zum Normalbefund auf (vgl. Kapitel 4.6, S. 45-48). (Boxplot-Interpretation: o = Ausreißer mit 1,5-fachem Interquartilsabstand (IQA), \* = extremer Ausreißer mit 3-fachem IQA)

#### 4.4.3 Extrazelluläres Volumen

Die Patientengruppe mit linksventrikulärer Pathologie hatte im Mittel ein ECV von  $34,9 \pm 8,7$  % ( $n = 152$ ). Das Minimum lag bei 19,0 % und das Maximum bei 86,4 %. In Abbildung 18 werden die Quartile und ECV-Wertebereiche im Vergleich zur Gruppe mit den Normalbefunden dargestellt (Ergebnisse siehe Kapitel 4.3, S. 31).

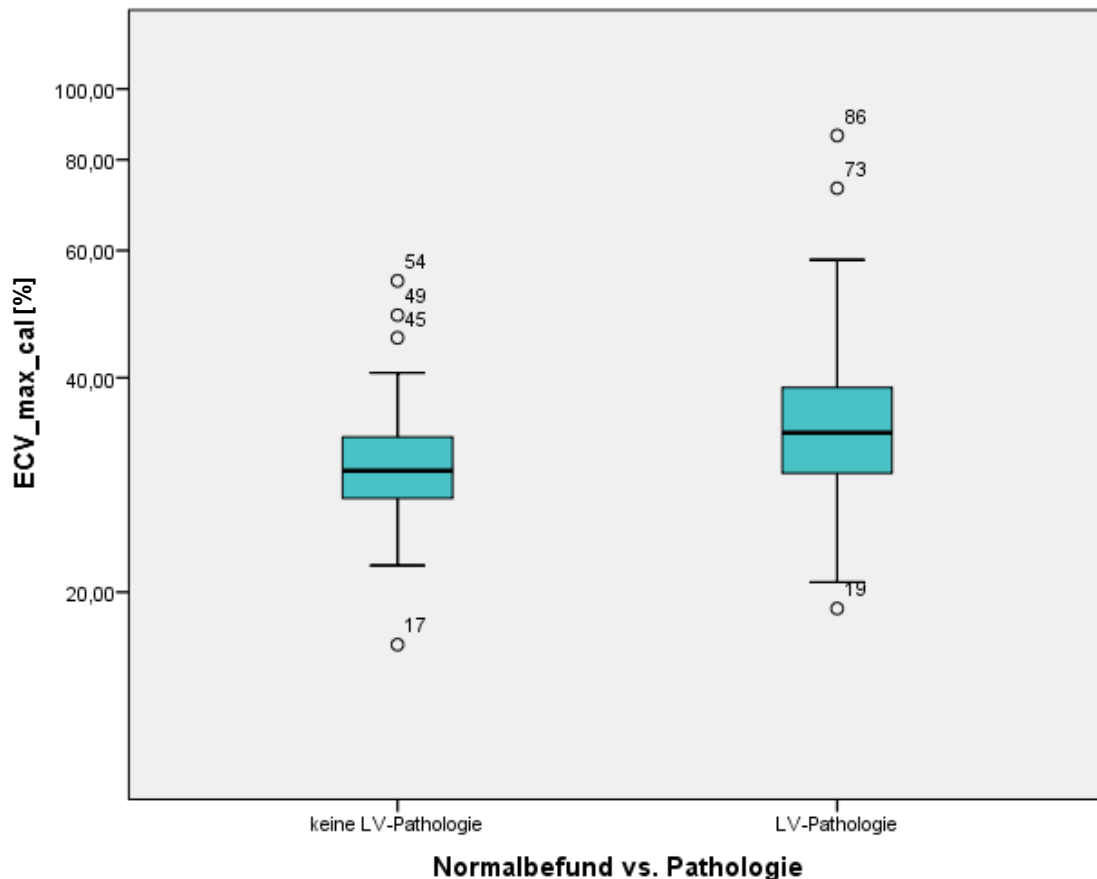


Abbildung 18: Vergleich des extrazellulären Volumens von Patienten mit ( $n = 152$ ) und ohne ( $n = 62$ ) linksventrikuläre Pathologie anhand von Boxplot-Diagrammen. Entsprechend Tabelle 9 S. 43 ist ein signifikanter Mittelwertunterschied mit  $p < 0,001$  gegeben. (Boxplot-Interpretation: o = Ausreißer mit 1,5-fachem Interquartilsabstand (IQA))

Entsprechend der beiden vorangegangenen Analysen des T1- und T2-Mappings (s. Kapitel 4.4.1, S. 37 und 4.4.2, S. 39) wurde eine ECV-Untergruppenanalyse der Patienten mit linksventrikulärer Pathologie durchgeführt. Die Ergebnisse der mittleren ECV-Werte und der ECV-Wertbereiche werden in Tabelle 8 (S. 42) und Abbildung 19 (S. 42) dargestellt.

Untergruppen	n	Bereich des extrazellulären Volumens [%]	Durchschnittliches ECV [%]
Akute Myokarditis	21	24,6 – 50,0	36,8 ± 7,3
Chronische Myokarditis	19	25,4 – 42,4	31,8 ± 4,5
Ischämische Herzerkrankung	25	26,1 – 73,1	36,9 ± 9,5
Strukturelle Herzerkrankung	26	23,3 – 86,4	38,7 ± 13,2
Aortenstenose	28	19,0 – 46,9	31,5 ± 6,6
Unspezifische Pathologie	25	23,3 – 46,5	32,9 ± 5,6
Systemerkrankungen	8	27,6 – 51,0	38,0 ± 7,6

Tabelle 8: Wertbereiche und Mittelwerte des extrazellulären Volumens der verschiedenen linksventrikulären Erkrankungen

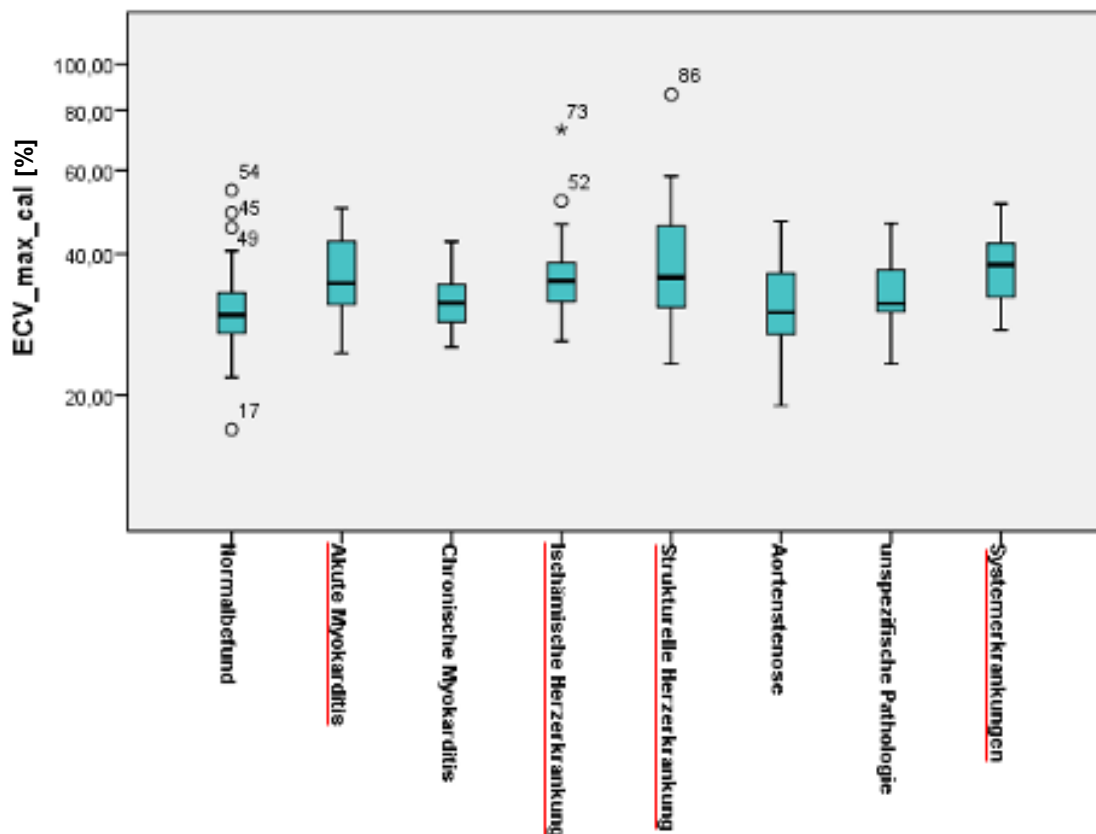


Abbildung 19: Vergleich des extrazellulären Volumens von Normalbefunden und den verschiedenen spezifischen linksventrikulären Entitäten anhand von Boxplot-Diagrammen. Rot-unterstrichene Erkrankungen weisen einen signifikanten Mittelwertunterschied zum Normalbefund auf (vgl. Kapitel 4.6, S. 45-48). (Boxplot-Interpretation: o = Ausreißer mit 1,5-fachem Interquartilsabstand (IQA), \* = extremer Ausreißer mit 3-fachem IQA)

#### 4.5 Vergleich der T1- und T2-Relaxationszeiten sowie des extrazellulären Volumens zwischen Patienten mit Normalbefunden und linksventrikulären Pathologien

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die berechneten Mittelwerte und Ergebnisse der zweiseitigen T-Tests der T1- und T2-Relaxationszeiten sowie des extrazellulären Volumens bezüglich der Normalbefund- und linksventrikulären Pathologiegruppe.

	LV-Pathologie	keine LV-Pathologie	p-Wert
T1-Mapping nativ (n = 232)	1.378 ± 94 ms (n = 164)	1.305 ± 55 ms (n = 68)	<b>&lt; 0,001</b>
T2-Mapping (n = 170)	60 ± 10 ms (n = 119)	55 ± 8 ms (n = 51)	<b>&lt; 0,01</b>
Extrazelluläres Volumen (n = 213)	34,9 ± 8,7 % (n = 151)	30,8 ± 6,1 % (n = 62)	<b>&lt; 0,001</b>

*Tabelle 9: Ergebnisse der zweiseitigen T-Tests zum Vergleich von Normalbefunden und linksventrikulären Pathologien im Allgemeinen*

Die durchgeführten zweiseitigen T-Tests für unabhängige Stichproben zeigten mit p-Werten  $\leq 0,01$  einen statistisch signifikanten Unterschied der Relaxationszeiten der jeweiligen Mapping-Sequenz sowie des extrazellulären Volumens in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer linksventrikulären Pathologie. Durchschnittlich war die T1-Mapping-Relaxationszeit bei pathologischen Befunden um 73 ms und die T2-Mapping-Relaxationszeiten um 5 ms gegenüber der Normalbefundgruppe verlängert. Das extrazelluläre Volumen war bei Patienten mit Pathologie im Durchschnitt um 4,1 % vergrößert. Die Abbildungen 20, 21 und 22 (siehe S. 44-45) stellen die Mittelwertunterschiede und deren 95%iges Konfidenzintervall (CI) der jeweiligen Parameter grafisch dar.

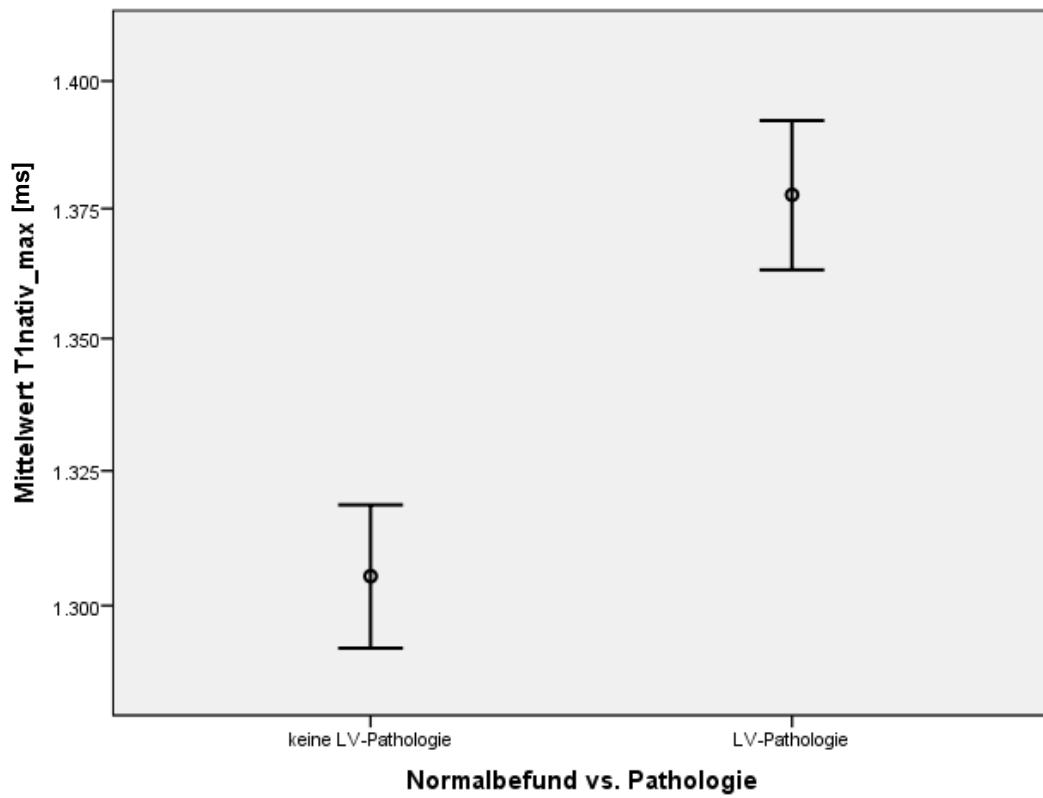


Abbildung 20: Fehlerbalkendiagramm zur Mittelwertdarstellung der T1-Relaxationszeiten beider Kohorten mit 95 % Konfidenzintervall

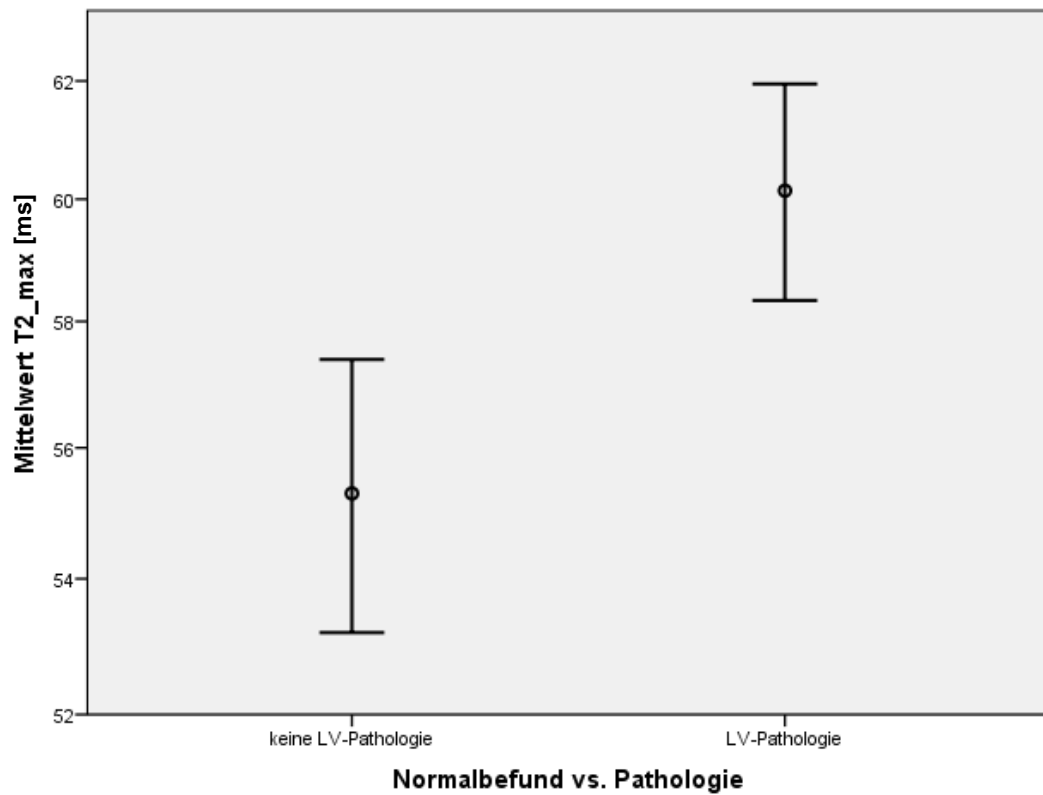


Abbildung 21: Fehlerbalkendiagramm zur Mittelwertdarstellung der T2-Relaxationszeiten beider Kohorten mit 95 % Konfidenzintervall

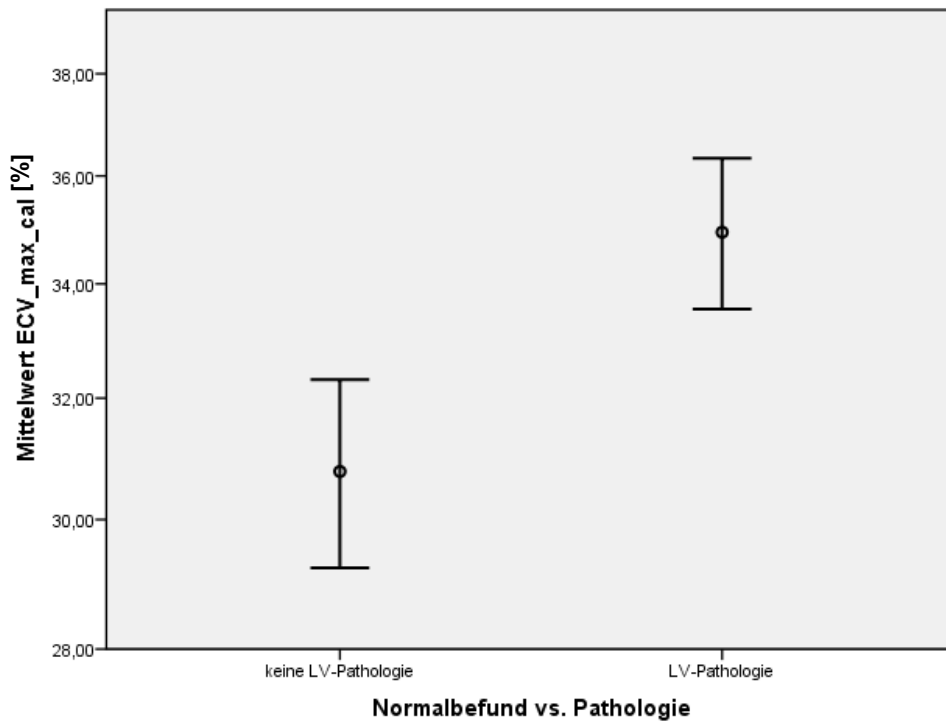


Abbildung 22: Fehlerbalkendiagramm zur Mittelwertdarstellung des extrazellulären Volumens beider Kohorten mit 95 % Konfidenzintervall

#### 4.6 Vergleich der T1- und T2-Relaxationszeiten sowie des extrazellulären Volumens zwischen den spezifischen Untergruppen und Normalbefunden

##### 4.6.1 Akute Myokarditis

Die Mittelwerte der Relaxationszeiten beider Mapping-Sequenzen und des extrazellulären Volumens bei Patienten mit akut florierender Myokarditis zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zur Gruppe der Patienten ohne Pathologie mit p-Werten bis  $< 0,01$  (siehe Tabelle 10). Die Relaxationszeiten des T1-Mappings verlängerten sich im Durchschnitt um 92 ms, die des T2-Mappings um 7 ms und das ECV nahm um 6 % zu. Die entsprechenden Werte und Ergebnisse der zweiseitigen T-Tests werden in Tabelle 10 dargestellt.

	Akute Myokarditis	keine LV-Pathologie	p-Wert
T1-Mapping nativ	1.397 ± 83 ms (n = 21)	1.305 ± 55 ms	<b>&lt; 0,001</b>
T2-Mapping	62 ± 7 ms (n = 16)	55 ± 8 ms	<b>&lt; 0,01</b>
Extrazelluläres Volumen	36,8 ± 7,3 % (n = 21)	30,8 ± 6,1 %	<b>&lt; 0,01</b>

Tabelle 10: Ergebnisse der zweiseitigen T-Tests zum Vergleich von Normalbefunden und akuten Myokarditiden

#### 4.6.2 Chronische Myokarditis

Lediglich die Mittelwerte der T1-Relaxationszeiten zeigten in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer chronischen Myokarditis einen statistisch signifikanten Zeitunterschied zu Normalbefunden mit einem p-Wert von  $< 0,05$  (siehe Tabelle 11). Die T1-Relaxationszeit verlängerte sich im Mittel um 35 ms. Bei der Analyse der T2-Relaxationszeiten und des ECVs von Patienten mit länger andauernder Myokarditis konnte kein entsprechender Effekt nachgewiesen werden. In Tabelle 11 werden die Mittelwerte der Parameter und Ergebnisse der zweiseitigen T-Tests gezeigt.

	Chronische Myokarditis	keine LV-Pathologie	p-Wert
T1-Mapping nativ	1.340 ± 76 ms (n = 21)	1.305 ± 55 ms	<b>&lt; 0,05</b>
T2-Mapping	59 ± 8 ms (n = 11)	55 ± 8 ms	> 0,05
Extrazelluläres Volumen	31,8 ± 4,5 % (n = 19)	30,8 ± 6,1 %	> 0,05

Tabelle 11: Ergebnisse der zweiseitigen T-Tests zum Vergleich von Normalbefunden und chronischen Myokarditiden

#### 4.6.3 Ischämische Herzerkrankung

Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung zeigten beim T1- und T2-Mapping sowie bei der Analyse des ECVs Mittelwerte, die sich statistisch signifikant von den Werten der Patienten ohne Pathologie unterschieden. Die T1-Relaxationszeiten waren im Mittel um 92 ms, die T2-Zeiten um 8 ms verlängert und das extrazelluläre Volumen war um 6,1 % vergrößert. Eine genaue Aufschlüsselung der Ergebnisse der Mittelwertanalyse und T-Tests zeigt Tabelle 12.

	Ischämische Herzerkrankung	keine LV-Pathologie	p-Wert
T1-Mapping nativ	1.397 ± 95 ms (n = 27)	1.305 ± 55 ms	<b>&lt; 0,001</b>
T2-Mapping	63 ± 12 ms (n = 16)	55 ± 8 ms	<b>&lt; 0,01</b>
Extrazelluläres Volumen	36,9 ± 9,5 % (n = 25)	30,8 ± 6,1 %	<b>&lt; 0,01</b>

Tabelle 12: Ergebnisse der zweiseitigen T-Tests zum Vergleich von Normalbefunden und ischämischer Herzerkrankung

#### 4.6.4 Strukturelle Herzerkrankungen

Die T1-Relaxationszeiten und das extrazelluläre Volumen zeigten bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen einen signifikanten Unterschied gegenüber Patienten ohne Pathologie. Die T1-Relaxationszeit war im Mittel um 55 ms langsamer und das extrazelluläre Volumen zeigte eine Zunahme um 7,9 % verglichen mit Normalbefunden. Die Analyse des T2-Mappings ergab in diesem Fall kein signifikantes Ergebnis. Eine Zusammenschau der Mittelwerte und Ergebnisse der T-Tests mit entsprechenden p-Werten gibt Tabelle 13.

	Strukturelle Herzerkrankungen	keine LV-Pathologie	p-Wert
T1-Mapping nativ	1.360 ± 67 ms (n = 28)	1.305 ± 55 ms	<b>&lt; 0,001</b>
T2-Mapping	59 ± 11 ms (n = 20)	55 ± 8 ms	> 0,05
Extrazelluläres Volumen	38,7 ± 13,2 % (n = 26)	30,8 ± 6,1 %	<b>&lt; 0,01</b>

Tabelle 13: Ergebnisse der zweiseitigen T-Tests zum Vergleich von Normalbefunden und strukturellen Herzerkrankungen

#### 4.6.5 Aortenstenose

Bei Patienten mit der Diagnose Aortenstenose zeigte sich lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwerte zu den Patienten ohne Pathologie bei nativen T1-Mapping Aufnahmen. Die T1-Relaxationszeit bei Aortenstenosen war im Mittel 61 ms länger. Es wurde ein p-Wert von < 0,01 ermittelt. In Tabelle 14 werden diese und die übrigen nicht signifikanten Ergebnisse dargestellt.

	Aortenstenose	keine LV-Pathologie	p-Wert
T1-Mapping nativ	1.366 ± 84 ms (n = 32)	1.305 ± 55 ms	<b>&lt; 0,01</b>
T2-Mapping	58 ± 8 ms (n = 25)	55 ± 8 ms	> 0,05
Extrazelluläres Volumen	31,5 ± 6,6 % (n = 28)	30,8 ± 6,1 %	> 0,05

Tabelle 14: Ergebnisse der zweiseitigen T-Tests zum Vergleich von Normalbefunden und Aortenstenosen



#### 4.6.6 Unspezifische Pathologie

Diejenigen Patienten mit Pathologien, welche nicht einer klassischen Befunddiagnose zugeordnet werden konnten beziehungsweise sehr gering ausgeprägt waren, zeigten statistisch signifikante Unterschiede der T1- und T2-Relaxationszeiten im Vergleich zu Patienten mit Normalbefund. Die T1-Zeit war im Mittel um 74 ms, die T2-Zeit um 5 ms verlängert. Bei der ECV-Analyse konnte ein solcher Unterschied zwischen den Gruppen statistisch nicht nachgewiesen werden. Die p- und Mittelwerte der untersuchten Sequenzen werden nochmals in Tabelle 15 dargestellt.

	Unspezifische Pathologie	keine LV-Pathologie	p-Wert
T1-Mapping nativ	1.379 ± 111 ms (n = 25)	1.305 ± 55 ms	<b>&lt; 0,01</b>
T2-Mapping	60 ± 10 ms (n = 22)	55 ± 8 ms	<b>&lt; 0,05</b>
Extrazelluläres Volumen	32,9 ± 5,6 % (n = 25)	30,8 ± 6,1 %	> 0,05

Tabelle 15: Ergebnisse der zweiseitigen T-Tests zum Vergleich von Normalbefunden und unspezifischen Pathologien

#### 4.6.7 Systemerkrankungen

Die jeweiligen Mittelwerte der Patientenuntergruppe mit Systemerkrankungen unterschieden sich signifikant mit einer verlängerten T1-Zeit von 147 ms, einer prolongierten T2-Zeit von 10 ms und einem vergrößerten ECV von 8,8 % von der Gruppe ohne linksventrikuläre Pathologie. Tabelle 16 zeigt nochmals die entsprechenden Mittel- und p-Werte der Analyse.

	Systemerkrankungen	keine LV-Pathologie	p-Wert
T1-Mapping nativ	1.452 ± 150 ms (n = 10)	1.305 ± 55 ms	<b>&lt; 0,05</b>
T2-Mapping	65 ± 13 ms (n = 9)	55 ± 8 ms	<b>&lt; 0,01</b>
Extrazelluläres Volumen	38,0 ± 7,6 % (n = 8)	30,8 ± 6,1 %	<b>&lt; 0,01</b>

Tabelle 16: Ergebnisse der zweiseitigen T-Tests zum Vergleich von Normalbefunden und Systemerkrankungen

#### 4.7 ROC-Analyse zur diagnostischen Leistungsfähigkeit von T1- und T2-Mapping sowie der Bestimmung des extrazellulären Volumens

Zur Erstellung der ROC-Analyse (receiver operating characteristic) wurden lediglich diejenigen Patienten miteinbezogen, für die alle drei untersuchten Parameter zur Verfügung standen ( $n = 156$ ). Davon waren 109 Patienten erkrankt und 47 ohne linksventrikuläre Pathologie. Mit dieser Kohorte konnten die untersuchten Sequenzen hinsichtlich ihrer diagnostischen Güte miteinander verglichen werden. Die Analyse der Leistungsfähigkeit der einzelnen Sequenzen zur Unterscheidung von Befunden mit und ohne Pathologie anhand von maximalen Segmentrelaxationszeiten ergab für das T1-Mapping eine Fläche unter der Kurve (area under the curve (AUC)) von 74,7 % mit einer asymptotischen Signifikanz von  $< 0,001$  bei einem 95%igen Konfidenzintervall (66,7 – 82,7%). Der optimale Cut-off-Wert, ab welchem ein Patient als erkrankt eingestuft wird, lag bei 1.320 ms mit einer Sensitivität von 68,8 % und einer Spezifität von 68,1 %. Für das T2-Mapping konnte eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 70,8 % mit einer asymptotischen Signifikanz  $< 0,001$  bei einem 95%igen Konfidenzintervall (61,7 – 79,9 %) ermittelt werden. Der optimale Cut-off Wert für das T2-Mapping zeigte sich bei 54,5 ms mit einer Sensitivität von 67,0 % und einer Spezifität von 61,7 %. Bei der Bestimmung des extrazellulären Volumens lag der Cut-off Wert bei 30,4 % mit einer Sensitivität von 65,1% und einer Spezifität von 63,8 %. Die Fläche unter der Kurve für das ECV betrug 64,7 % mit einer asymptotischen Signifikanz von 0,004 und einem 95%igen Konfidenzintervall (55,7 - 73,7 %). Insgesamt konnten entsprechend der ermittelten Cut-off-Werte tatsächlich erkrankte Personen zu 83,4 % durch T1-Mapping, zu 80,2 % durch T2-Mapping und zu 80,7 % durch die Bestimmung des ECVs auffindig gemacht werden (positiv prädiktiver Wert). Die negativen prädiktiven Werte lagen für das T1-Mapping bei 48,5 %, für das T2-Mapping bei 44,6 % und für die ECV-Berechnung bei 44,1 %. Abbildung 23 (S. 50) stellt nochmals grafisch durch ROC-Kurven die Unterschiede hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität sowie der AUCs zwischen den Sequenzen dar.

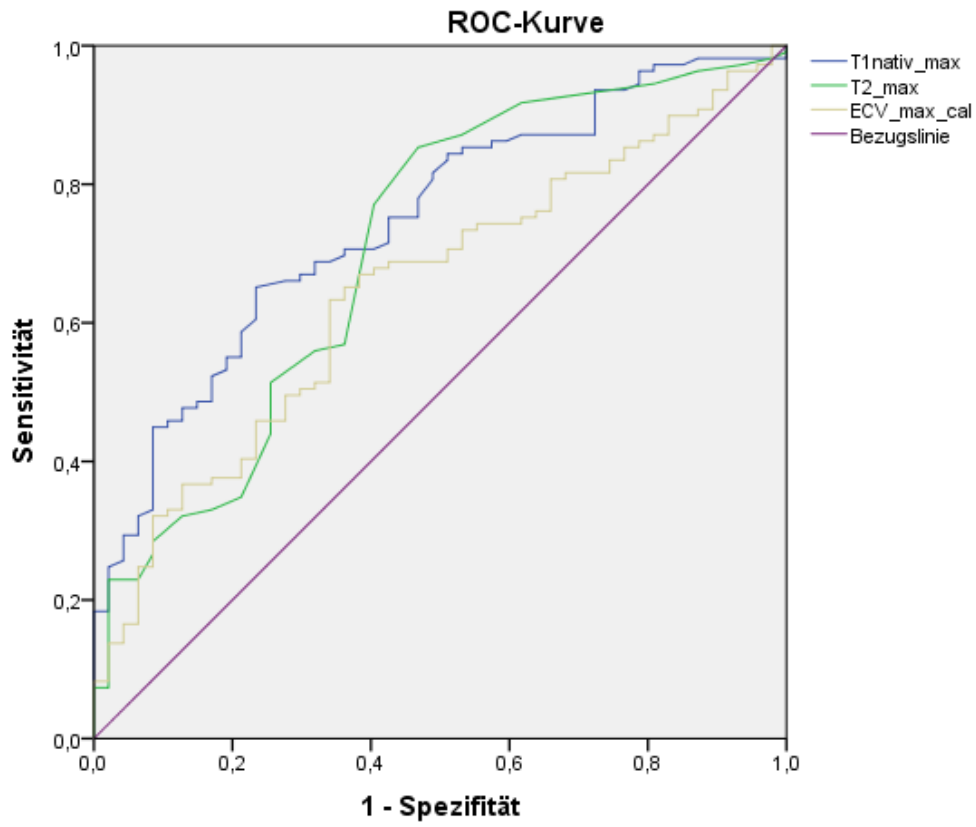


Abbildung 23: ROC-Kurven zum Vergleich der diagnostischen Leistungsfähigkeit von nativem T1-Mapping, T2-Mapping und extrazellulärem Volumen

## 5 Diskussion

### 5.1 Diskussion der Methoden

#### 5.1.1 Studienpopulation

Anhand der Zahl der Daten von über 230 Teilnehmern, welche ohne Vorselektion nach Erkrankung, Alter oder Geschlecht miteingeschlossen wurden, konnte eine hohe Aussagekraft der Studie gewährleistet werden. Es handelte sich um eine breit gestreute Stichprobe aus Personen, welche sich im Zeitraum von eineinhalb Jahren aus dem südbayerischen Raum um München zur kardialen Diagnostik am Klinikum rechts der Isar vorstellten. Alle Teilnehmer, die aufgrund der Zusammenschau ihrer Befunde als nicht-pathologisch eingestuft wurden, zählten in dieser Analyse zur Kohorte der Normalbefunde. Es ist somit zu beachten, dass jene trotzdem zu Beginn Beschwerden aufwiesen, die zu einer kardialen Diagnostik führten und somit die Möglichkeit des Vorhandenseins einer Pathologie gegeben war. Eine zusätzliche Kontrollgruppe freiwilliger, gesunder Probanden ohne Symptome wurde nicht akquiriert. Ein solches Vorgehen hätte mögliche Confounder durch Vor- und Nebendiagnosen minimieren können, jedoch wäre die Anzahl der Teilnehmer in der Gruppe gesunder Probanden aus Kapazitätsgründen deutlich geringer ausgefallen. Eine andere Studie von Roy et al., die sich ausschließlich mit den Daten gesunder Probanden beschäftigte, schloss 75 Teilnehmer mit ein, die durch diverse diagnostische Mittel vorselektiert wurden. Diese zog jedoch keine Vergleiche mit pathologischen Befunden und hatte somit einen kleineren Studienumfang, welcher nicht im Rahmen des klinischen Alltags durchgeführt wurde (Roy et al., 2017). Aufgrund des nicht selektiven Vorgehens in der hiesigen Studie war eine Altersdiversität in beiden Gruppen und möglicherweise eine bessere Vergleichbarkeit mit der heterogenen Normalbevölkerung gegeben.

### 5.1.2 Bildgebung und Bildanalyse

Die Auswahl der Sequenzen orientierte sich an den Vorgaben der Radiologie des Klinikums rechts der Isar. Die parametrischen Mappingsequenzen wurden zusätzlich zu den institutsinternen Standardsequenzen durchgeführt, um weitere diagnostische Aussagen treffen zu können. Die Befunde der Standardsequenzen, welche von den Radiologen des Instituts durchgeführt wurden, konnten direkt in die vorliegende Studie übernommen werden und mussten nicht nochmals durch einen zertifizierten Radiologen überarbeitet werden. Die Verwendung von MOLLI-Sequenzen mit einem 5(3s)3 Akquisitionsschema verkürzte die Aufnahmedauer des T1-Mappings im Vergleich zu der ursprünglichen Form der MOLLI-Sequenz mit einem 3(3)3(3)5-Schema. Dadurch war eine etwas geringere Atemanholdauer nötig. Jedoch hätte mit der neueren Technik des shortened-MOLLI eine noch kürzere Apnoezeit erreicht und somit etwaige Atemartefakte vermieden werden können. 31 Prozent der Artefakte sind, laut einer früheren Studie, bedingt durch Atemexkursionen (Messroghli et al., 2006). Wohingegen die bewährte und häufig durchgeführte MOLLI-Methode am Institut für zuverlässige Ergebnisse sorgte. Hinsichtlich des T2-Mappings konnte in einer weiteren Studie gezeigt werden, dass die hier verwendete Gradient-Spin-Echo-Sequenz (GraSE), im Gegensatz zu anderen T2-Mappingsequenzen, tendenziell höhere Relaxationszeiten aufweist (Baeßler et al., 2015). Dementsprechend darf ein Vergleich der verschiedenen Sequenzen lediglich unter Vorbehalt erfolgen.

Die Analyse der Bilddaten erfolgte nach detaillierter Einarbeitung und zunächst unter der Aufsicht eines zertifizierten CMR-Lesers durch eine Doktorandin, die MRT Messdaten auswertete und anschließend die Auswertung selbstständig vornahm. Unklarheiten wurden regelmäßig besprochen und gemeinsam überarbeitet, wodurch mögliche Confounder der Studie minimiert wurden. Eine Analyse der Interobserver-Variabilität wurde nicht durchgeführt, da nicht alle Daten von zwei verschiedenen Untersuchern ausgewertet wurden. Bei der vorliegenden Studie wurde für die halbautomatische Analyse mithilfe des Computerprogramms keine klinische Erfahrung benötigt. Der Spielraum für individuelle Interpretationen wurde aufgrund des Studiendesigns und der quantitativen Auswertung standardisierter Sequenzen minimiert.

Durch die Verwendung derjenigen Segmente mit der längsten durchschnittlichen Relaxationszeit konnten, wie zuvor beschrieben, lokale sowie diffuse Pathologien bestmöglich abgebildet werden. Jedoch ist bei dieser Vorgehensweise zu beachten, dass dadurch die Lokalisierung der Pathologien außer Acht gelassen wurde und somit keine Rückschlüsse auf genaue Areale des Myokards gezogen werden konnten.

Des Weiteren ist zu beachten, dass in dieser Studie keine in vivo gemessenen Hämatokrit-Werte verwendet werden konnten, um das extrazelluläre Volumen zu berechnen. Es standen nicht für alle Patienten aktuelle Hämatokrit-Werte zur Verfügung. Daher wurde auf die Berechnung anhand von Blut-T1-Relaxationszeiten ausgewichen. Dabei war jedoch eine Beeinflussung der T1-Zeiten durch den Blutfluss, den Grad der Oxygenierung, die Körpertemperatur und andere biologischen Variationen, wie das Aussehen und die Größe der Erythrozyten, nicht auszuschließen (Treibel et al., 2016).

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse

### 5.2.1 Normalbefunde: T1- und T2-Relaxationszeiten sowie extrazelluläres Volumen

In der vorliegenden Studie lagen die T1-Relaxationswerte der Patienten ohne Pathologie im Mittel bei 1.305 ms (s. Kapitel 4.3, S. 31). Bei Studien von Kawel et al. und Lee et al. waren die Normalbefund-Zeiten mit  $1.286 \pm 59$  ms (Kawel et al., 2012) beziehungsweise  $1.315 \pm 39$  ms (J. J. Lee et al., 2011) in einem mit dieser Studie vergleichbaren Bereich. Weitere Analysen gesunder Probanden zeigten geringere T1-Relaxationszeiten. Ein Auszug der Ergebnisse verschiedener Studien ist in Tabelle 17 zu finden.

	T1-Mapping	T2-Mapping	ECV
(Piechnik et al., 2010)	$1.169 \pm 45 / 73$ ms	-	-
(J. J. Lee et al., 2011)	$1.315 \pm 39$ ms	-	$26,7 \pm 1,0$ %
(Kawel et al., 2012)	$1.286 \pm 59$ ms	-	$27,0 \pm 3,0$ %
(S. Liu et al., 2012)	$1.159 \pm 39,2$ ms	-	$26,7 \pm 2,8$ %
(von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2013)	1.157 / 1.159 / 1.181 ms	44 / 45 / 47 ms	-
(Dabir et al., 2014)	$1.052 \pm 23$ ms	-	$26,0 \pm 4,0$ %
(Roy et al., 2017)	$1.122 \pm 57$ ms	$52 \pm 6$ ms	$26,6 \pm 3,2$ %

*Tabelle 17: Übersicht der T1- und T2-Relaxationszeiten sowie des extrazellulären Volumens verschiedener Studien bei Studienteilnehmern mit Normalbefund*

Die Analyse des extrazellulären Volumens innerhalb der vorliegenden Studie ergab durchschnittlich 30,8 % (s. Kapitel 4.3, S. 31). In weiteren Veröffentlichungen (siehe Tabelle 17) wurden etwas niedrigere Werte zwischen 26 und 27 % beschrieben. Im Hinblick auf die Akquirierung der vorliegenden Studienpopulation ist zu beachten, dass alle in der Studie aufgeführten Patienten aufgrund von Beschwerden beziehungsweise einer kardiologischen Abklärung untersucht worden sind. Es wurden keine freiwilligen Probanden ohne klinische Indikation für eine CMR herangezogen. Daher könnten mögliche, durch das kardiologische MRT unentdeckte Erkrankungen, trotz Einstufung als Normalbefund, die Relaxationszeiten und das ECV des

Myokards beeinflusst haben. Dies ist zum einen eine mögliche Erklärung für die durchschnittlich höheren Werte der Normalbefund-Gruppe. Zum anderen sollte beachtet werden, dass auch für die als gesund eingestuftten Studienteilnehmer jeweils das Myokardsegment mit der maximalen durchschnittlichen Relaxationszeit verwendet wurde. Im Gegensatz dazu ermittelten die in Tabelle 17 (S. 54) aufgeführten Studien die Zeiten anhand von Durchschnittswerten aller Segmente. Zudem wurde in einer weiteren Studie gezeigt, dass septale im Vergleich zu lateralen Segmenten höhere T1-Relaxationszeiten bei Normalbefunden aufwiesen (Rogers et al., 2013). Somit könnte in der vorliegenden Studie ein überdurchschnittlich großer Anteil septaler Segmente in die Auswertung einbezogen worden sein und die höheren Werte bedingt haben. Des Weiteren wurde bei den Studien von Liu et al., Dabir et al., Roy et al., Kawel et al. und Lee et al. entsprechend Tabelle 17 (S. 54) bei der Segmentauswahl lediglich der mittlere Abschnitt der Herzkurzachse verwendet. Folglich ließen diese Studien den Partialvolumeneffekt der apikalen Segmente, welcher verlängerte Relaxationszeiten bedingen kann, außer Acht. Im Gegensatz dazu wurden die Segmente der vorliegenden Studie anhand des 17-Segment-Modells ausgewertet.

Das T2-Mapping zeigte in der Gruppe ohne linksventrikuläre Pathologie Relaxationszeiten von durchschnittlich 55 ms (s. Kapitel 4.3, S. 31). Ein ähnliches Ergebnis für gesunde Probanden mit im Mittel  $54 \pm 4$  ms wurde in einer früheren Arbeit beschrieben (Baeßler et al., 2015). Eine durchschnittliche T2-Relaxationszeit von  $52 \pm 6$  ms wurde in der Untersuchung von Roy et al. ermittelt (Roy et al., 2017). Beide genannten Studien verwendeten, wie auch in der vorliegenden Studie, eine GRASE Sequenz mit 3 Tesla Feldstärke.

Im Allgemeinen ist ein Vergleich jeglicher T1- und T2-Relaxationszeiten verschiedener Zentren nur bedingt möglich, da selten eine hundertprozentige Übereinstimmung von MRT-Scannern beziehungsweise Bildparametern, wie in der Literatur empfohlen, gegeben ist (Messroghli et al., 2017). Die ECV-Werte zeigen aufgrund ihrer Berechnung eine bessere Vergleichbarkeit, da diese durch den Quotienten der verschiedenen Zeiten ermittelt werden. Somit ist das Verhältnis und nicht die absolute Relaxationszeit von Belang, wodurch lediglich eine minimale Beeinflussung durch die unterschiedliche Verwendung von Gerätschaften oder Sequenzen gegeben sein sollte. Jedoch muss die Art beziehungsweise der Zeitpunkt der Gewinnung oder Berechnung des



Hämatokrits beachtet werden, da sich daraus verschiedene Ergebnisse ergeben können. Ein weiterer, nicht in dieser Studie überprüfter Parameter, welcher die Relaxationszeiten beeinflusst haben könnte, stellt die Herzfrequenz dar (Kellman & Hansen, 2014).

#### 5.2.2 Alters- und geschlechtsabhängige Veränderungen der T1- und T2-Relaxationszeiten sowie des extrazellulären Volumens bei Normalbefunden

Die vorliegende Studie zeigte einen geschlechtsunabhängigen positiven Zusammenhang von Alter und steigenden T1-Relaxationszeiten sowie extrazellulären Volumina. Der gleiche Effekt wurde zuvor in einer kleineren Studie festgestellt (Roy et al., 2017). Generell wurden jedoch verschiedenste Effekte hinsichtlich des Alters in der Literatur beschrieben. Bei einer Studie von Dabir et al. mit 1,5 Tesla konnte eine positive Tendenz desselben Effektes lediglich für Männer gezeigt werden (Dabir et al., 2014). Liu et al. beschrieb im Rahmen der MESA Studie mit 1,5 Tesla ebenfalls einen Anstieg von T1-Relaxationszeit und ECV mit steigendem Alter bei Männern (C.-Y. Liu et al., 2013). Die vorliegende Studie, wie auch die Analyse von Roy et al. konnten einen deutlicheren Zusammenhang von Alter und ansteigenden Zeiten beziehungsweise Volumina bei den männlichen Probanden zeigen (Roy et al., 2017). Für Frauen konnte ein ähnlicher Effekt weder in der vorliegenden Studie, noch in den bereits genannten Untersuchungen nachgewiesen werden. Gegensätzlich zu diesen Ergebnissen ergab eine 3 Tesla Studie sowie eine Analyse mit 1,5 Tesla eine Reduktion der T1-Relaxationszeiten bei steigendem Alter (Piechnik et al., 2012; von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2013). Histopathologisch konnte in der Vergangenheit eine Zunahme fibrotischer Areale im Rahmen der Apoptose und des Gewebeumbaus im alternden Myokard gezeigt werden. Dieser Vorgang hätte eine verlängerte T1-Relaxationszeit zur Folge. Auch der extrazelluläre Raum nahm durch die Erhöhung des interstitiellen Kollagenfaseranteils bei Fibrose zu, womit ein vergrößertes ECV erklärbar wäre (Besse, Robert, Assayag, Delcayre, & Swynghedauw, 1994; Swynghedauw et al., 1995). Eine altersabhängige Zu- oder Abnahme der T2-Relaxationszeiten konnte in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden. Bei Roy et al. (Roy et al., 2017) wurden Verkürzungen,

bei Bönner et al. (Bönner et al., 2015) Verlängerungen der T2-Relaxationszeiten beschrieben. Im Gegensatz dazu konnte bei von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. (von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2013) kein Zusammenhang gefunden werden, was dem Ergebnis der vorliegenden Studie entspricht. Laut dem Positionspaper der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) kommen T2-Relaxationszeitveränderungen vorwiegend bei akuten myokardialen Schädigungen, die mit Ödemen und möglicher Inflammation einhergehen, und nicht bei fibrotischem Umbau vor (Messroghli et al., 2017). Damit wäre eine unveränderte T2-Zeit unabhängig des Alters pathophysiologisch erklärbar. Aufgrund der heterogenen Ergebnisse hinsichtlich des Zusammenhangs von T2-Relaxationszeiten und Alter sollten diesbezüglich weitere Untersuchungen angestrebt werden.

### 5.2.3 Vergleich der T1- und T2-Relaxationszeiten sowie des extrazellulären Volumens zwischen Patienten mit Normalbefund und linksventrikulären Pathologien

Im Allgemeinen konnte gezeigt werden, dass alle untersuchten Sequenzen einen signifikanten Unterschied bezüglich der Relaxationszeiten und des ECVs zwischen Patienten mit und ohne pathologischen Befunden nachweisen konnten (vgl. Kapitel 4.5, S. 43). Daraus kann gefolgert werden, dass eine Unterscheidung zwischen gesunden und kranken Patienten mithilfe von Mapping-Sequenzen möglich ist. Aufgrund bereits beschriebener verschiedenster Einflüsse der spezifischen Krankheiten auf die Relaxationszeiten und das ECV, wurde die Gruppe mit linksventrikulärer Pathologie anhand der einzelnen Diagnosen unterteilt. Dadurch konnte näher auf die Effekte im Einzelnen eingegangen werden. Ein Überblick dazu ist in Abbildung 24 (S. 58) zu sehen, die nach der Vorlage von Haaf et al. (Haaf et al., 2016) angepasst wurde. Aufgrund der schlechten Vergleichbarkeit absoluter Relaxationszeiten wegen unterschiedlicher Gerätschaften und Feldstärken, kann die Abbildung 24 (S. 58) nicht äquivalent auf die vorliegenden Studiendaten übertragen werden und soll lediglich das Verhältnis der verschiedenen Krankheiten zueinander grafisch darstellen.

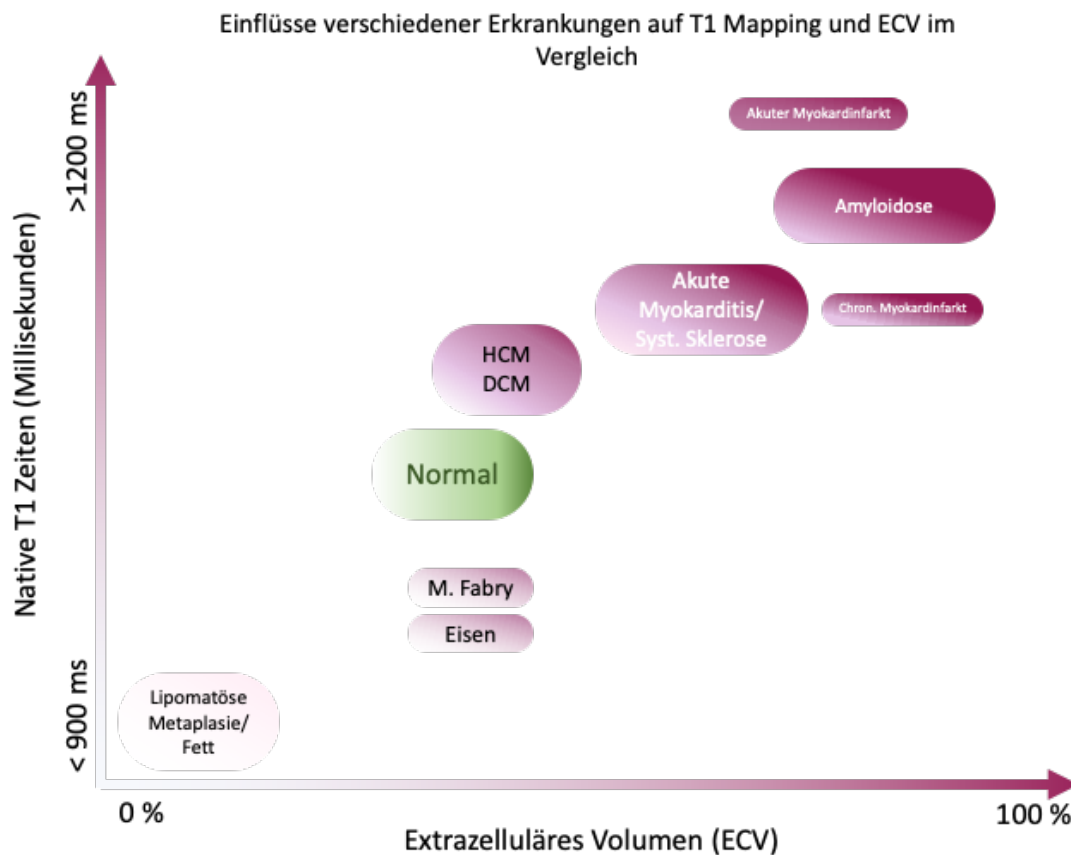


Abbildung 24: Schematische Darstellung der Einflüsse verschiedener Erkrankungen auf native T1-Relaxationszeiten und extrazelluläre Volumina modifiziert nach (Haaf et al., 2016)

### 5.2.3.1 Akute Myokarditis

Die vorliegende Studie ergab bei Patienten mit akuter Myokarditis eine mittlere Relaxationszeitverlängerung von 92 ms (T1-Mapping) und 7 ms (T2-Mapping) sowie eine Expansion des ECVs von 30,8 % auf 36,8 % (s. Kapitel 4.6.1, S. 45). Alle drei Ergebnisse zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen erkrankten und gesunden Studienteilnehmern, woraus geschlossen werden kann, dass anhand der hier untersuchten Sequenzen eine Unterscheidung zwischen akuter Myokarditis und Normalbefunden möglich ist. In früheren Studien konnte bereits nachgewiesen werden, dass neue Mappingsequenzen eine bessere diagnostische Aussagekraft haben als konventionelle CMR-Untersuchungen, die anhand der Lake-Louise Kriterien die Diagnose Myokarditis stellten (Friedrich et al., 2009; Radunski et al., 2014). Die Studie von Radunski et al. zeigte eine Verlängerung der T1-Zeiten um 47 ms und der T2-Zeiten um 6 ms sowie eine Vergrößerung des ECVs von 25 % auf 31 % (Radunski et al., 2014). Eine weitere Studie zeigte eine Verlängerung der T1-Relaxationszeit um 69 ms bei Patienten mit akuter Myokarditis (Ferreira,

Piechnik, et al., 2013). Spieker et al. konnte einen T2-Mapping Zeitunterschied von 8 ms bei akuter Myokarditis nachweisen (Spieker et al., 2017). Im Hinblick auf die Relaxationszeiten sollte miteinbezogen werden, dass alle Studien mit einem 1,5 Tesla Gerät durchgeführt wurden. Dennoch lagen die Ergebnisse nahe an den mittleren Differenzen zwischen Normalbefund und Pathologie der vorliegenden Untersuchung. Der von der Feldstärke größtenteils unabhängige Vergleich des ECVs zeigte einen fast identischen Anstieg um 6 %, jedoch auf einem etwas niedrigeren Grundniveau (Spieker et al., 2017). Generell konnte in der Vergangenheit keine klare Überlegenheit des ECV-Mappings gegenüber dem T1-Mapping bei der Diagnostik von Myokarditiden gezeigt werden (Kotanidis et al., 2018; Lurz et al., 2016). Jedoch scheint im Hinblick auf die Pathophysiologie eine Vergrößerung des ECVs plausibel, da aufgrund der Entzündung zelluläre Infiltrate und interstitielle Ödeme während der akuten und subakuten Phase der Erkrankung vorherrschend sind. Des Weiteren kommt es aufgrund der akuten Inflammation zur Entstehung einer Hyperämie und eines Ödems intra- wie auch extrazellulär. Beide Zustände können durch Relaxationszeitverlängerungen im Rahmen der Mappingverfahren dargestellt werden. Das T1-Mapping wird bei akuter Myokarditis größtenteils zur Detektion von Hyperämien wie auch gemeinsam mit dem T2-Mapping bei ödematösen Veränderungen empfohlen (Messroghli et al., 2017). Ödeme bewirken speziell beim T2-Mapping deutlich verlängerte Relaxationszeiten (Captur, Manisty, & Moon, 2016; Kindermann et al., 2012; Kotanidis et al., 2018). Entsprechend fügten sich die vorliegenden Ergebnisse in den aktuellen Stand der Wissenschaft ein, indem alle drei Sequenzen eine signifikante Relaxationszeitverlängerung wie auch ECV-Vergrößerung bei Patienten mit akuter Myokarditis ergaben.

### 5.2.3.2 Chronische Myokarditis

Einen signifikanten Relaxationszeitunterschied konnte in dieser Kohorte lediglich das T1-Mapping mit einer Verlängerung um 35 ms hervorbringen (vgl. Kapitel 4.6.2, S. 46). Da T1-Relaxationszeiten nicht nur bei ödematösen Veränderungen, sondern auch bei Nekrose und Fibrose verlängert sind, könnte dies dafürsprechen, dass in dieser Kohorte bereits vorwiegend ein Gewebeumbau stattfand. Zumal in der vorliegenden Studie nicht unterschieden wurde, seit wann der chronische Zustand vorherrschte, könnten bereits beinahe abgeheilte Stadien mit nahezu normalisierten Werten die mittleren T2-Zeiten beeinflusst haben. Ein klinischer Nutzen der T2-Mapping Sequenzen konnte im Vergleich zu T1-Mapping Untersuchungen für Fibrose und Nekrose nicht nachgewiesen werden (Messroghli et al., 2017). Spieker et al. zeigte, dass sich im Verlauf bei Myokarditiden die T2-Zeiten langsam verringerten. Er stellte jedoch fest, dass es nach elf Monaten weiterhin einen Unterschied zu gesunden Probanden gab (Spieker et al., 2017). Bezüglich des ECVs konnte kein Unterschied zu gesunden Patienten nachgewiesen werden. In einer Studie von Bohnen et al. zeigte sich die Kombination aus LGE und ECV als überlegen, um vermehrt chronische Stadien nachzuweisen (Bohnen et al., 2017). Eine entsprechende Kombinationsanalyse wurde in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt. Zu beachten ist jedoch, dass länger bestehende, nicht abheilende Myokarditiden mit Dilatation, deutlich ausgeprägter Fibrose und kontraktile Dysfunktion assoziiert sind. Dies entspräche einem Übergang zur dilatativen Kardiomyopathie. Bezüglich der Kardiomyopathien konnten auch in der vorliegenden Studie ECV-Vergrößerungen aufgrund von fibrotischem Umbau gezeigt werden (s. Kapitel 4.6.4, S. 47). Patienten mit weit fortgeschrittenen Stadien wurden womöglich bereits zur Kohorte der strukturellen Herzerkrankungen gezählt und flossen somit nicht in diese Auswertung mit ein. Dahingehend könnte der fehlende signifikante ECV-Anstieg bei Patienten mit chronischer Myokarditis auf die vorübergehend noch gering ausgeprägte Fibrose beim Umschwung zwischen subakutem und chronischen Stadium zurückzuführen sein (Kindermann et al., 2012).

### 5.2.3.3 Ischämische Herzerkrankung

Durch Entstehung eines myokardialen Ödems infolge eines akuten Infarktes konnte bereits in der Vergangenheit aufgrund von Flüssigkeitsexpansion wiederholt eine Verlängerung der T1- und T2-Relaxationszeiten gezeigt werden (Ferreira et al., 2012; Ugander, Bagi, et al., 2012). Der in der vorliegenden Studie gezeigte mittlere Zeitunterschied von 92 ms (T1-Mapping) und 8 ms (T2-Mapping) (vgl. Kapitel 4.6.3, S. 46) zwischen Patienten mit Normalbefund und ischämischer Herzerkrankung erscheint im Vergleich zur Literatur relativ gering. Beispielsweise wurden bei akuten Infarkten T1-Zeitunterschiede von 200 bis 400 ms gezeigt (Dall'Armellina et al., 2013). Jedoch ist zu beachten, dass die in dieser Arbeit vorliegende Kohorte mit ischämischer Herzerkrankung jegliches Stadium der Erkrankung aufwies. Es wurden akute Myokardinfarkte wie auch chronische Stadien zu einer Gruppe zusammengefasst. Eine Studie aus dem Jahr 2007 zeigte, dass die T1-Relaxationszeiten bei chronischen Infarkten im Vergleich zu akuten geringer verlängert waren, was in diesem Fall eine Verminderung der mittleren T1-Zeit in Summe bedingen könnte (Messroghli et al., 2007). Des Weiteren ist zu beachten, dass nach Infarkten teils eine Gewebsumwandlung in Fett, welches die T1-Relaxationszeit deutlich beeinflusst, möglich ist. In der Literatur finden sich dazu unterschiedliche Tendenzen bezüglich der T1-Mappingzeiten wieder. Zum einen wurden verkürzte Zeiten nachgewiesen (Ferreira, Holloway, Piechnik, Karamitsos, & Neubauer, 2013; Goldfarb, Arnold, Roth, & Han, 2007). Zum anderen zeigte eine Studie, dass sowohl T1-Verlängerungen als auch Verkürzungen möglich sind, da dies von der verwendeten Frequenz beeinflusst wird. Es hängt davon ab, ob die Frequenz zu Fett und Myokard in Phase ist oder nicht (Kellman et al., 2015).

Im Hinblick auf die T2-Mapping Zeiten zeigte sich in der Literatur ein Unterschied von bis zu 20 ms bei Ugander, Bagi et al.. Dabei ist aber zu beachten, dass jene Studie an Hunden und einem 1,5 Tesla Gerät durchgeführt wurde. Außerdem wurde das normale Myokard mit dem infarzierten Myokard innerhalb eines Individuums verglichen (Ugander, Bagi, et al., 2012). Eine andere Studie von Verhaert et al., welche ebenfalls bei 1,5 Tesla den Unterschied zwischen unbeeinflusstem und infarziertem Myokard eines Patienten untersuchte, ermittelte einen Zeitunterschied von 13 ms. Darüber hinaus konnte keine signifikante Abweichung der Zeiten zwischen gesunden

Probanden und unbeeinflusstem Myokard der Infarktpatienten nachgewiesen werden (Verhaert et al., 2011). Generell sollte miteinbezogen werden, dass auch bei dem T2-Mapping im chronischen Stadium, aufgrund des Nicht-Vorhandenseins eines Ödems, keine Verlängerung der Relaxationszeiten stattfindet. So könnten sich im Mittel geringere Zeitunterschiede ergeben. Um Unterschiede zwischen den akuten und chronischen Infarkten genauer zu betrachten, sollte in Zukunft eine weiterführende Untersuchung mit einem größeren Patientenkollektiv in beiden Gruppen angestrebt werden.

In Bezug auf das extrazelluläre Volumen zeigte die vorliegende Studie eine signifikante Abweichung bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung gegenüber Normalbefunden. Die Werte lagen bei  $36,9 \pm 9,5$  % für Ischämien beziehungsweise  $30,8 \pm 6,1$  % für Normalbefunde (vgl. Kapitel 4.6.3, S. 46). Eine ECV-Erhöhung ist darauf zurückzuführen, dass sich der Kollagenanteil im betroffenen Myokard nach Infarkt deutlich vergrößert (Vassiliou et al., 2018; Volders et al., 1993). Eine Studie von Ugander et al. beschreibt einen ECV Unterschied zwischen akutem Infarkt und nicht betroffenem Myokard von  $51,0 \pm 8,0$  % zu  $27,0 \pm 3,0$  % (Ugander, Oki, et al., 2012). Bei der Analyse von Hammer-Hansen et al. konnte ein ECV des infarzierten Areals von  $50,5 \pm 6,0$  % im Vergleich zu unbeeinflusstem Myokard mit  $27,6 \pm 4,6$  % festgestellt werden (Hammer-Hansen et al., 2015). Die vorliegende Untersuchung konnte im Vergleich keine entsprechend große mittlere Abweichung, trotz ECV-Werten von bis zu maximal 73,1 %, nachweisen. Ein beeinflussender Faktor könnten Fett-Metaplasien nach Infarkten oder mikrovaskuläre Obstruktionen gewesen sein, welche niedrige ECV-Werte bedingen (Haaf et al., 2016).

#### 5.2.3.4 Strukturelle Herzerkrankung

Mit den signifikanten Unterschieden zwischen strukturellen Herzerkrankungen und Normalbefunden (s. Kapitel 4.6.4, S. 47) konnte gezeigt werden, dass T1-Mapping und ECV, wie zuvor in anderen Studien beschrieben (aus dem Siepen et al., 2014; Ho et al., 2013; van den Boomen et al., 2018), das Potenzial zur Erkennung von verschiedensten Kardiomyopathien besitzt. Ein mittlerer T1-Zeitunterschied bei HCM-Patienten von 31 ms sowie 47 ms bei DCM-Patienten wurde bei Dass et al. gefunden (Dass et al., 2012). Eine weitere Studie von Puntmann et al. zeigte bei 3 Tesla einen Unterschied zur

Kontrollgruppe von 184 ms bei hypertropher Kardiomyopathie und 169 ms bei dilatativer Kardiomyopathie. Wohingegen in der vorliegenden Arbeit, die alle Formen der Kardiomyopathien zusammenfasste, einen Unterschied von 55 ms ermittelt wurde (s. Kapitel 4.6.4, S. 47). Hinsichtlich des ECVs wurde in derselben Analyse von Puntmann et al. ein ECV-Unterschied von 13 % (HCM) beziehungsweise 14 % (DCM) im Vergleich zur vorliegenden Studie mit im Mittel 8 % Abweichung beobachtet (Puntmann et al., 2013). Die große Bandbreite an Werten von 1.260 bis 1.501 ms (T1-Mapping) und 23,3 bis 86,4 % (ECV) in der vorliegenden Studie lässt eine sehr heterogene Gruppe vermuten, welche alle Stadien der Erkrankungen miteinschloss. Aufgrund der Verwendung von Segmenten mit der maximalen mittleren Relaxationszeit wurden auch die diffusen fibrotischen Areale mitberücksichtigt, welche bei diesen Entitäten zur Früherkennung von Bedeutung sind. Bei Patienten mit HCM konnte in der Vergangenheit eine diffuse Vergrößerung des ECVs bereits in asymptomatischen Stadien mit Sarkomer-Mutationen gezeigt werden (Ho et al., 2013). Ähnliche Ergebnisse konnten für die dilatative Kardiomyopathie erzielt werden, wobei ein signifikanter ECV-Unterschied zwischen sehr frühen Krankheitsstadien und Normalbefunden gefunden wurde (aus dem Siepen et al., 2014).

Aufgrund des vorwiegend fibrotischen Umbaus oder der fehlerhaften Myofibrillen bei Kardiomyopathien konnten keine Veränderungen der T2-Relaxationszeit gefunden werden, da diese nicht mit Ödemen beziehungsweise akuten Myokardschäden einhergehen (Messroghli et al., 2017; Riede & Werner, 2017). Lediglich eine frühere Studie mit geringer Patientenzahl und möglichen Einflussfaktoren durch andere Erkrankungen zeigte eine T2-Relaxationszeitverlängerung bei zunehmender Ausprägung der DCM entsprechend eines Anstiegs des myokardialen Wasseranteils (Nishii et al., 2014).



### 5.2.3.5 Aortenstenose

Pathophysiologisch entwickelt sich aufgrund der andauernden Druckbelastung bei einer Aortenstenose eine Myokardhypertrophie, die über einen längeren Zeitraum hinweg zu einer Herzinsuffizienz führen und somit einen fibrotischen Umbau bedingen kann (Riede & Werner, 2017). In der Vergangenheit konnte eine Korrelation von T1-Mapping und ECV mit dem Grad der interstitiellen Fibrose bei Patienten mit Aortenstenose gezeigt werden (S.-P. Lee et al., 2015; White et al., 2013). Die vorliegende Studie zeigte lediglich eine signifikante Verlängerung der T1-Relaxationszeit von im Mittel 61 ms bei Aortenstenosen (s. Kapitel 4.6.5, S. 47). Eine frühere Studie mit 1,5 Tesla zeigte einen nativen T1-Relaxationszeitunterschied von 56 ms zwischen Patienten mit Aortenstenose und der Kontrollgruppe. Im Gegensatz zu den in dieser Arbeit gezeigten Ergebnissen wurde bei jener Studie zudem eine signifikante ECV-Abweichung von 4,5 % beobachtet (Hwang et al., 2017), wohingegen eine andere Analyse mit 3 Tesla keinerlei T1-Zeit- und ECV-Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Aortenstenose nachweisen konnte (Singh et al., 2015). Eine weitere Studie zeigte signifikante ECV-Abweichungen von 2,5 %, jedoch keine nativen T1-Zeitunterschiede, was die Verantwortlichen durch den Ausschluss von schweren Krankheitsverläufen in deren Studie erklärten (Chin et al., 2013). Bei Bull et al. wurde ein entsprechender T1-Zeitunterschied lediglich bei schweren Formen einer Aortenstenose nachgewiesen. Asymptomatische, schwere Verläufe waren im Mittel um 28 ms verlängert und symptomatische, schwere Verläufe um 70 ms (Bull et al., 2013). Aufgrund der sehr heterogenen Ergebnisse in der Literatur hinsichtlich des extrazellulären Volumens und der T1-Relaxationszeiten, sollten in Zukunft weitere Studien bezüglich der Unterscheidung von Normalbefund und Aortenstenose angestrebt werden. Pathophysiologisch ist das Fehlen eines signifikanten Ergebnisses der T2-Relaxationszeiten bei Aortenstenosen erklärbar, da die Krankheitsentstehung nicht auf akuten myokardialen Schädigungen und Ödemen beruht, welche vorwiegend T2-Zeiten beeinflussen (Messroghli et al., 2017).

### 5.2.3.6 Unspezifische Pathologie

T1- und T2-Mapping konnten ohne Festsetzung einer spezifischen Diagnose mit einem Zeitunterschied von im Mittel 74 ms (T1) und 5 ms (T2) zwischen Pathologie und Normalbefund signifikant unterscheiden (s. Kapitel 4.6.6, S. 48). Trotz nicht eindeutiger Endbefunde kann daraus geschlossen werden, dass auch in solchen Fällen Mapping eine Möglichkeit darstellt, Patienten herauszufiltern, welche noch eine weiterführende Diagnostik benötigen. Die Spanne der T1-Zeiten erstreckte sich von 1.268 bis 1.818 ms, die der T2-Zeiten von 48 bis 94 ms. Da beide Sequenzen einen sehr großen Bereich abdeckten, ist zu vermuten, dass sich sehr heterogene Pathologien in dieser Gruppe befanden, welche einer weiteren Abklärung zugeführt werden sollten.

### 5.2.3.7 Systemerkrankungen

Die allgemeine Diagnostik von Systemerkrankungen kann entsprechend der vorliegenden Ergebnisse durch alle drei untersuchten CMR-Sequenzen (T1, T2 und ECV) vorgebracht werden. Durch das Zusammenfassen mehrerer Systemerkrankungen wie Amyloidose, Systemsklerose und Sarkoidose konnten in allen Sequenzen signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden (s. Kapitel 4.6.7, S. 48). Die angeführten Erkrankungen zeigten bereits in der Vergangenheit verschiedenste Einflüsse auf die T1- und T2-Relaxationszeiten sowie das ECV. Eine Studie von Kotecha et al. zum Einfluss von Amyloidose auf Mappingsequenzen konnte einen signifikanten Unterschied des T1-Mappings von 137 ms bei AL-Amyloidose und 97 ms bei ATTR-Amyloidose sowie des extrazellulären Volumens von 20 % (AL) und 28 % (ATTR) ermitteln. Die Volumenvergrößerung war mit der rein extrazellulären Ablagerung von Amyloid erklärbar. Die T2-Relaxationszeiten verlängerten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe bei der AL-Amyloidose um 7,7 ms und bei der ATTR-Amyloidose um 5,3 ms. Im Zuge dessen zeigte die Studie anhand von Biopsien derselben Kohorte ödematöse Bereiche ohne Amyloid oder Fibrose, was mit den verlängerten T2-Relaxationszeiten in Einklang gebracht werden konnte (Kotecha et al., 2018).

Bei spezifischerer Betrachtung der Systemsklerose ist diese histologisch mit einer diffusen Fibrose assoziiert (Bulkley, Ridolfi, Salyer, & Hutchins, 1976), welche lediglich durch natives T1-Mapping oder ECV detektiert werden kann.

Entsprechend wurde in der Literatur von signifikanten Unterschieden der T1-Zeiten und der extrazellulären Volumina zwischen gesunden Probanden und Patienten mit systemischer Sklerose berichtet (D. C. Lee et al., 2018; Ntusi et al., 2014).

Eine Untersuchung von Puntmann et al. zur kardialen Beteiligung bei Sarkoidosen hob die Mapping-Verfahren als diagnostisches Mittel hervor. Diese ermittelte signifikante Relaxationszeitverlängerungen von 87 ms für T1- und 9 ms für T2-Mapping bei erkrankten Patienten. Zudem konnte eine ECV-Vergrößerung von 3 % trotz sehr kleiner Gruppengröße (n = 8) festgestellt werden. Die Ergebnisse wurden mit der inflammatorischen Aktivität bei Sarkoidose in Zusammenhang gebracht (Puntmann et al., 2017).

Hinsichtlich der Zusammenfassung aller aufgeführten Systemerkrankungen fügten sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit einer mittleren Zeitverlängerung von 147 ms bei T1-Mapping, 10 ms bei T2-Mapping und einer ECV-Vergrößerung um 7,2 % plausibel in die Grundgesamtheit ein.

#### 5.2.4 Diagnostische Leistungsfähigkeit des T1- und T2-Mappings sowie des extrazellulären Volumens

Im Rahmen der Vergleichsanalyse aller modernen Sequenzen miteinander erzielte das T1-Mapping (T1: AUC von 74,7%; T2: AUC von 70,8 %; ECV: AUC von 64,7 %) die beste diagnostische Aussagekraft (vgl. Kapitel 4.7, S. 49). Jedoch lagen alle drei Parameter in einem Bereich mit nur mittlerer diagnostischer Güte. Ausschlaggebend dafür könnten die verschiedenen Gewebsveränderungen bei Pathologien sein, welche unterschiedlichen Einfluss auf die Mappingverfahren haben (Messroghli et al., 2017). Daraus lässt sich schließen, dass die Mapping Sequenzen und das ECV als alleinige diagnostische Verfahren nur bedingt geeignet sind, um Patienten mit linksventrikulärer Pathologie im Allgemeinen sicher zu diagnostizieren. Es sollte jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass alle drei Verfahren bei einer sehr heterogenen Studienpopulation aller Altersklassen mit einer gewissen diagnostischen Güte kranke von gesunden Patienten unterscheiden konnten. Diese Ergebnisse ergaben sich ohne vorherige Selektion durch bereits etablierte CMR-Techniken. In der Vergangenheit wurden keine Analysen bezüglich Mapping-Sequenzen als Screening Verfahren für linksventrikuläre

Pathologien im Allgemeinen durchgeführt. Somit konnte die vorliegende Studie erstmals die Leistungsfähigkeit bei einer heterogenen Patientenkohorte zeigen, die nicht zuvor anhand von Diagnosen selektiert wurde.

## **6 Fazit**

Die gesamte Analyse gab einen Überblick über die Relaxationszeiten und Extrazellulärvolumina bei gesunden wie auch linksventrikulär erkrankten Personen. Es konnten altersabhängige Veränderungen der Werte in der gesunden Kohorte sowie Zeit- und Volumenunterschiede zwischen Normalbefunden und linksventrikulären Pathologien nachgewiesen werden. Hinsichtlich der diagnostischen Leistungsfähigkeit von T1- und T2-Mapping sowie der Berechnung des ECVs als Screening Verfahren für linksventrikuläre Pathologien im Allgemeinen, konnten diese lediglich einen mäßigen diagnostischen Anteil leisten. Ein größeres Potenzial könnte sich jedoch ergeben, indem teilweise bereits etablierte Verfahren in Kombination mit diesen Untersuchungen angewendet werden. Aufgrund der hier gezeigten Relaxationszeit Verlängerungen und ECV-Vergrößerungen bei bestimmten kardialen Pathologien, sollten die Sequenzen bei einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit einen positiven Beitrag zur Diagnosestellung leisten können.

## **7 Limitationen**

Im Allgemeinen ist zu beachten, dass diese Studie retrospektiv durchgeführt wurde. Eine vollständige Übereinstimmung hinsichtlich des Geschlechts, Alters und anderer spezifischer Merkmale in den Kohorten konnte nicht erreicht werden. Die Vorerkrankungen der untersuchten Patienten wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Des Weiteren wurde die Analyse als Single-Center-Studie durchgeführt, woraus auf keine Allgemeingültigkeit der Ergebnisse geschlossen werden darf, da lediglich ein Magnetresonanztomograph mit institutsinternen Sequenzparametern verwendet wurde. Eine Interobserver-Variabilität wurde nicht untersucht, da die Auswertung der Relaxationszeiten von lediglich einer Person durchgeführt und im Anschluss durch einen erfahrenen Radiologen überprüft wurde.

## 8 Ausblick

Über diese Arbeit hinaus wurde von Nadjiri et al. anhand derselben Studiendaten eine zusätzliche Untersuchung der Effektivität von kardialem Mapping durchgeführt (Nadjiri et al., 2019). Die Frage nach einem kürzeren Untersuchungsprotokoll als Screening Verfahren von pathologischen myokardialen Veränderungen wurde in dieser Analyse behandelt. Aufgrund der langen Dauer von Standard CMR-Untersuchungen wurde analysiert, ob sich Mappingverfahren zur Unterscheidung von Patienten mit und ohne Pathologie eignen. Da sich das T1-Mapping im Vergleich zu dem T2-Mapping als überlegen herausstellte, könnte durch Verzicht auf T2-Mapping im Rahmen eines Screening Verfahrens Zeit eingespart werden. Zudem zeigte sich, dass die Kombination aus linksventrikulärer Funktionsanalyse und nativem kardialem T1-Mapping eine gute Möglichkeit zur verkürzten Unterscheidung zwischen gesunden Patienten und denen, die weitere Untersuchungen benötigen, darstellt. Es konnte eine Sensitivität von 98 % bei Verwendung der Kombination aus sBTFE-Sequenzen und T1-Mapping nachgewiesen werden. Dementsprechend empfiehlt sich ein Screening-Protokoll aus diesen beiden Sequenzen, um zu entscheiden, ob ein Patient weitere CMR Untersuchungen benötigt. Aufgrund von erheblichem Zeitaufwand bei der MRT-Vorbereitung des Patienten durch beispielsweise individuell angepasste Geräteeinstellungen und EKG-Anlage müsste jedoch für eine effektive Zeitersparnis zu jeder Zeit ein Radiologe der Untersuchung beiwohnen und die Ergebnisse zeitgleich auswerten. Ansonsten würde die eingesparte Zeit durch erneut notwendige MRT-Vorbereitungen wieder deutlich verlängert und das Screening Verfahren somit zeitlich ineffektiv (Nadjiri et al., 2019).

Die genannte Studie von Nadjiri et al. belegt folglich die Theorie der vorliegenden Arbeit, dass eine Kombination von Mapping und bewährten CMR-Verfahren ein großes Potenzial als Screening Verfahren besitzt. Es empfehlen sich für die Zukunft weitere Analysen zu dieser Fragestellung.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bildauswertung des T1-Mappings (oben) und T2-Mappings (unten) eines 36-jährigen Patienten mit Myokarditis anhand der Philips Intellispace Software (Screenshots von Workstation) .....	21
Abbildung 2: Kreisdiagramm zur Darstellung der Geschlechterverteilung .....	26
Abbildung 3: Boxplots zum Vergleich der geschlechterspezifischen Altersverteilung.....	27
Abbildung 4: Kreisdiagramm zur Häufigkeitsdarstellung der spezifischen Pathologien .....	29
Abbildung 5: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und nativen T1-Relaxationszeiten (n = 68) .....	32
Abbildung 6: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und T2-Relaxationszeiten (n = 51) .....	32
Abbildung 7: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und extrazellulärem Volumen (n = 62) .....	33
Abbildung 8: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und nativen T1-Relaxationszeiten bei männlichen Probanden .....	34
Abbildung 9: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und nativen T1-Relaxationszeiten bei weiblichen Probandinnen .....	34
Abbildung 10: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und T2-Relaxationszeiten bei männlichen Probanden .....	35
Abbildung 11: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und T2-Relaxationszeiten bei weiblichen Probandinnen .....	35
Abbildung 12: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und extrazellulärem Volumen bei männlichen Probanden .....	36
Abbildung 13: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und extrazellulärem Volumen bei weiblichen Probandinnen.....	36
Abbildung 14: Vergleich der nativen T1-Relaxationszeitbereiche von Patienten mit (n = 164) und ohne (n = 68) linksventrikuläre Pathologie anhand von Boxplot-Diagrammen. Entsprechend Tabelle 9 S. 43 ist ein signifikanter	

Mittelwertunterschied mit $p < 0,001$ gegeben. (Boxplot-Interpretation: o = Ausreißer mit 1,5-fachem Interquartilsabstand (IQA)) .....	37
Abbildung 15: Vergleich der nativen T1-Relaxationszeitbereiche von Normalbefunden und den verschiedenen spezifischen linksventrikulären Entitäten anhand von Boxplot-Diagrammen. Rot-unterstrichene Erkrankungen weisen einen signifikanten Mittelwertunterschied zum Normalbefund auf (vgl. Kapitel 4.6, S. 45-48). (Boxplot-Interpretation: o = Ausreißer mit 1,5-fachem Interquartilsabstand (IQA)) .....	38
Abbildung 16: Vergleich der T2-Relaxationszeitbereiche von Patienten mit (n = 119) und ohne (n = 51) linksventrikuläre Pathologie anhand von Boxplot- Diagrammen. Entsprechend Tabelle 9 S. 43 ist ein signifikanter Mittelwertunterschied mit $p < 0,01$ gegeben. (Boxplot-Interpretation: o = Ausreißer mit 1,5-fachem Interquartilsabstand (IQA)) .....	39
Abbildung 17: Vergleich der T2-Relaxationszeitbereiche von Normalbefunden und den verschiedenen spezifischen linksventrikulären Entitäten anhand von Boxplot-Diagrammen. Rot-unterstrichene Erkrankungen weisen einen signifikanten Mittelwertunterschied zum Normalbefund auf (vgl. Kapitel 4.6, S. 45-48). (Boxplot-Interpretation: o = Ausreißer mit 1,5-fachem Interquartilsabstand (IQA), * = extremer Ausreißer mit 3-fachem IQA).....	40
Abbildung 18: Vergleich des extrazellulären Volumens von Patienten mit (n = 152) und ohne (n = 62) linksventrikuläre Pathologie anhand von Boxplot- Diagrammen. Entsprechend Tabelle 9 S. 43 ist ein signifikanter Mittelwertunterschied mit $p < 0,001$ gegeben. (Boxplot-Interpretation: o = Ausreißer mit 1,5-fachem Interquartilsabstand (IQA)) .....	41
Abbildung 19: Vergleich des extrazellulären Volumens von Normalbefunden und den verschiedenen spezifischen linksventrikulären Entitäten anhand von Boxplot-Diagrammen. Rot-unterstrichene Erkrankungen weisen einen signifikanten Mittelwertunterschied zum Normalbefund auf (vgl. Kapitel 4.6, S. 45-48). (Boxplot-Interpretation: o = Ausreißer mit 1,5-fachem Interquartilsabstand (IQA), * = extremer Ausreißer mit 3-fachem IQA).....	42
Abbildung 20: Fehlerbalkendiagramm zur Mittelwertdarstellung der T1- Relaxationszeiten beider Kohorten mit 95 % Konfidenzintervall .....	44



Abbildung 21: Fehlerbalkendiagramm zur Mittelwertdarstellung der T2-Relaxationszeiten beider Kohorten mit 95 % Konfidenzintervall .....	44
Abbildung 22: Fehlerbalkendiagramm zur Mittelwertdarstellung des extrazellulären Volumens beider Kohorten mit 95 % Konfidenzintervall .....	45
Abbildung 23: ROC-Kurven zum Vergleich der diagnostischen Leistungsfähigkeit von nativem T1-Mapping, T2-Mapping und extrazellulärem Volumen .....	50
Abbildung 24: Schematische Darstellung der Einflüsse verschiedener Erkrankungen auf native T1-Relaxationszeiten und extrazelluläre Volumina modifiziert nach (Haaf et al., 2016) .....	58

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Indikationen und deren Häufigkeiten .....	25
Tabelle 2: Geschlechtsspezifische Eigenschaften .....	26
Tabelle 3: Eigenschaften der Kohorten mit und ohne linksventrikuläre Pathologie .....	28
Tabelle 4: Häufigkeitsverteilungen und Ejektionsfraktionen der spezifischen Pathologien .....	29
Tabelle 5: Analyse der Standard-CMR-Sequenzen .....	30
Tabelle 6: Relaxationszeitbereiche und mittlere Relaxationszeiten der verschiedenen linksventrikulären Erkrankungen bei nativem T1-Mapping .....	38
Tabelle 7: Relaxationszeitbereiche und mittlere Relaxationszeiten der verschiedenen linksventrikulären Erkrankungen bei T2-Mapping .....	40
Tabelle 8: Wertbereiche und Mittelwerte des extrazellulären Volumens der verschiedenen linksventrikulären Erkrankungen .....	42
Tabelle 9: Ergebnisse der zweiseitigen T-Tests zum Vergleich von Normalbefunden und linksventrikulären Pathologien im Allgemeinen .....	43
Tabelle 10: Ergebnisse der zweiseitigen T-Tests zum Vergleich von Normalbefunden und akuten Myokarditiden .....	45

Tabelle 11: Ergebnisse der zweiseitigen T-Tests zum Vergleich von Normalbefunden und chronischen Myokarditiden .....	46
Tabelle 12: Ergebnisse der zweiseitigen T-Tests zum Vergleich von Normalbefunden und ischämischer Herzerkrankung .....	46
Tabelle 13: Ergebnisse der zweiseitigen T-Tests zum Vergleich von Normalbefunden und strukturellen Herzerkrankungen.....	47
Tabelle 14: Ergebnisse der zweiseitigen T-Tests zum Vergleich von Normalbefunden und Aortenstenosen.....	47
Tabelle 15: Ergebnisse der zweiseitigen T-Tests zum Vergleich von Normalbefunden und unspezifischen Pathologien .....	48
Tabelle 16: Ergebnisse der zweiseitigen T-Tests zum Vergleich von Normalbefunden und Systemerkrankungen.....	48
Tabelle 17: Übersicht der T1- und T2-Relaxationszeiten sowie des extrazellulären Volumens verschiedener Studien bei Studienteilnehmern mit Normalbefund.....	54

## **Formelverzeichnis**

Formel 1: Berechnung der Lamorfrequenz .....	7
Formel 2: Kalkulation des extrazellulären Volumens nach (Ugander, Oki, et al., 2012) .....	22
Formel 3: Berechnung der reziproken T1-Relaxationszeitwerte von Myokard und Blut .....	22
Formel 4: Kalkulation des synthetischen Hämatokrits nach (Treibel et al., 2016) .....	22

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Daniela Pfeiffer bedanken. Ihre Unterstützung, Betreuung und Geduld haben maßgeblichen Anteil zur Fertigstellung dieser Arbeit geleistet. Bei Fragen und Problemen stand sie einem jederzeit mit guten Ideen und Lösungen zur Seite. Sie ermöglichte mir eine gute Einbindung in ihre Forschungsgruppe, wodurch die Arbeit auch bei kleinen Problemen deutlich bereichert wurde.

Dank gilt auch meinem Mentor PD Dr. Michael Rasper, der von Anbeginn ein offenes Ohr für meine Belange hatte und auch aus der Ferne für Fragen jederzeit zur Verfügung stand.

Des Weiteren möchte ich PD Dr. Jonathan Nadjiri für die Idee zu diesem Thema und die Einführung in die radiologische Auswertung, sowie die Zusammenarbeit bei der Erstellung des Papers danken.

Zuletzt danke ich meiner Familie für ihre uneingeschränkte Unterstützung und Geduld während der gesamten Dauer dieser Dissertation. Auch herzlichen Dank an meine gute Freundin Eren Dogramaci, die eine große Stütze bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit war. Ganz besonders möchte ich natürlich bei meinem Mann für seine Beharrlichkeit, sowie für seine fachliche und mentale Unterstützung danken, ohne den die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

## Literaturverzeichnis

- Achenbach, S., Barkhausen, J., Beer, M., Beerbaum, P., Dill, T., Eichhorn, J., . . . Fischbach, R. (2012). [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*, 184(4), 345-368. doi:10.1055/s-0031-1299400
- aus dem Siepen, F., Buss, S. J., Messroghli, D., Andre, F., Lossnitzer, D., Seitz, S., . . . Steen, H. (2014). T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 16(2), 210-216. doi:10.1093/ehjci/jeu183
- Baeßler, B., Schaarschmidt, F., Stehning, C., Schnackenburg, B., Maintz, D., & Bunck, A. C. (2015). A systematic evaluation of three different cardiac T2-mapping sequences at 1.5 and 3T in healthy volunteers. *European Journal of Radiology*, 84(11), 2161-2170. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.08.002>
- Besse, S., Robert, V., Assayag, P., Delcayre, C., & Swynghedauw, B. (1994). Nonsynchronous changes in myocardial collagen mRNA and protein during aging: effect of DOCA-salt hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 267(6), H2237-H2244. doi:10.1152/ajpheart.1994.267.6.H2237
- Biglands, J. D., Radjenovic, A., & Ridgway, J. P. (2012). Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part II. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 14(1), 66. doi:10.1186/1532-429X-14-66
- Bohnen, S., Radunski, U. K., Lund, G. K., Ojeda, F., Looft, Y., Senel, M., . . . Muellerleile, K. (2017). Tissue characterization by T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance imaging to monitor myocardial inflammation in healing myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 18(7), 744-751. doi:10.1093/ehjci/jex007
- Bönnner, F., Janzarik, N., Jacoby, C., Spieker, M., Schnackenburg, B., Range, F., . . . Kelm, M. (2015). Myocardial T2 mapping reveals age- and sex-related differences in volunteers. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 17(1), 9. doi:10.1186/s12968-015-0118-0
- Bulkley, B. H., Ridolfi, R. L., Salyer, W. R., & Hutchins, G. M. (1976). Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation*, 53(3), 483-490. doi:doi:10.1161/01.CIR.53.3.483
- Bull, S., White, S. K., Piechnik, S. K., Flett, A. S., Ferreira, V. M., Loudon, M., . . . Myerson, S. G. (2013). Human non-contrast T1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis. *Heart*, 99(13), 932. doi:10.1136/heartjnl-2012-303052
- Captur, G., Manisty, C., & Moon, J. C. (2016). Cardiac MRI evaluation of myocardial disease. *Heart*, 102(18), 1429-1435. doi:10.1136/heartjnl-2015-309077

- Cerqueira, M. D., Weissman, N. J., Dilsizian, V., Jacobs, A. K., Kaul, S., Laskey, W. K., . . . Verani, M. S. (2002). 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*, *105*(4), 539-542. doi:10.1161/hc0402.102975
- Chin, C. W. L., Semple, S., Malley, T., White, A. C., Mirsadraee, S., Weale, P. J., . . . Dweck, M. R. (2013). Optimization and comparison of myocardial T1 techniques at 3T in patients with aortic stenosis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, *15*(5), 556-565. doi:10.1093/ehjci/jet245
- Dabir, D., Child, N., Kalra, A., Rogers, T., Gebker, R., Jabbour, A., . . . Puntmann, V. O. (2014). Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *16*(1), 69. doi:10.1186/s12968-014-0069-x
- Dall'Armellina, E., Ferreira, V. M., Kharbanda, R. K., Prendergast, B., Piechnik, S. K., Robson, M. D., . . . Neubauer, S. (2013). Diagnostic Value of Pre-Contrast T1 Mapping in Acute and Chronic Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *6*(6), 739-742. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.11.020>
- Dass, S., Suttie, J. J., Piechnik, S. K., Ferreira, V. M., Holloway, C. J., Banerjee, R., . . . Neubauer, S. (2012). Myocardial tissue characterization using magnetic resonance noncontrast t1 mapping in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*, *5*(6), 726-733. doi:10.1161/circimaging.112.976738
- Ehman, R. L., McNamara, M. T., Pallack, M., Hricak, H., & Higgins, C. B. (1984). Magnetic resonance imaging with respiratory gating: techniques and advantages. *American Journal of Roentgenology*, *143*(6), 1175-1182. doi:10.2214/ajr.143.6.1175
- Ferreira, V. M., Holloway, C. J., Piechnik, S. K., Karamitsos, T. D., & Neubauer, S. (2013). Is it really fat? Ask a T1-map. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, *14*(11), 1060-1060. doi:10.1093/ehjci/jet095
- Ferreira, V. M., Piechnik, S. K., Dall'Armellina, E., Karamitsos, T. D., Francis, J. M., Ntusi, N., . . . Neubauer, S. (2013). T1 Mapping for the Diagnosis of Acute Myocarditis Using CMR: Comparison to T2-Weighted and Late Gadolinium Enhanced Imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *6*(10), 1048-1058. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.03.008>
- Ferreira, V. M., Piechnik, S. K., Dall'Armellina, E., Karamitsos, T. D., Francis, J. M., Choudhury, R. P., . . . Neubauer, S. (2012). Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *14*(1), 42. doi:10.1186/1532-429X-14-42
- Fleck, E., Heinemann, M., Meinertz, T., Pott, A., & Rohjans, M. (2020). *Deutscher Herzbericht 2019*. Retrieved from [https://www.herzstiftung.de/system/files/2020-11/DHB19\\_Herzbericht\\_2019.pdf](https://www.herzstiftung.de/system/files/2020-11/DHB19_Herzbericht_2019.pdf)

- Fontana, M., Ćorović, A., Scully, P., & Moon, J. C. (2019). Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 12(11, Part 2), 2345-2356. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.06.023>
- Friedrich, M. G., Sechtem, U., Schulz-Menger, J., Holmvang, G., Alakija, P., Cooper, L. T., . . . Liu, P. (2009). Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(17), 1475-1487. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.007>
- Goldfarb, J. W., Arnold, S., Roth, M., & Han, J. (2007). T1-weighted magnetic resonance imaging shows fatty deposition after myocardial infarction. *Magnetic Resonance in Medicine*, 57(5), 828-834. doi:10.1002/mrm.21207
- Gutberlet, M. (2015). Kardiale Magnetresonanztomographie. In S. Delorme, P. Reimer, W. Reith, C. Schäfer-Prokop, C. Schüller-Weidekamm, & M. Uhl (Eds.), *Weiterbildung Radiologie: CME-Beiträge aus: Der Radiologe Juli 2013 - Dezember 2014* (pp. 59-76). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Haaf, P., Garg, P., Messroghli, D. R., Broadbent, D. A., Greenwood, J. P., & Plein, S. (2016). Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 18(1), 89. doi:10.1186/s12968-016-0308-4
- Hahn, J.-M. (2018). *Checkliste Innere Medizin*. Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag.
- Hammer-Hansen, S., Bandettini, W. P., Hsu, L.-Y., Leung, S. W., Shanbhag, S., Mancini, C., . . . Arai, A. E. (2015). Mechanisms for overestimating acute myocardial infarct size with gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging in humans: a quantitative and kinetic study†. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 17(1), 76-84. doi:10.1093/ehjci/jev123
- Herold, G. (2021). *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold.
- Ho, C. Y., Abbasi, S. A., Neilan, T. G., Shah, R. V., Chen, Y., Heydari, B., . . . Kwong, R. Y. (2013). T1 Measurements Identify Extracellular Volume Expansion in Hypertrophic Cardiomyopathy Sarcomere Mutation Carriers With and Without Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 6(3), 415-422. doi:doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.000333
- Hombach, V., Kelle, S., Gebker, R., Nagel, E., Thiele, H., Schulz-Menger, J., . . . Kelm, M. (2015). Durchführung und Befundung der kardialen Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT). *Der Kardiologe*, 9(5), 337-347. doi:10.1007/s12181-015-0021-9
- Hwang, J.-w., Kim, S. M., Park, S.-J., Cho, E. J., Kim, E. K., Chang, S.-A., . . . Park, S. W. (2017). Assessment of reverse remodeling predicted by myocardial deformation on tissue tracking in patients with severe aortic stenosis: a cardiovascular magnetic resonance imaging study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 19(1), 80. doi:10.1186/s12968-017-0392-0
- Ilhne, S., Morbach, C., Sommer, C., Geier, A., Knop, S., & Stoerk, S. (2020). Amyloidose - Diagnostik und Therapie einer unterdiagnostizierten Erkrankung. *Deutsches Arzteblatt International*, 117(10), 159-166. doi:10.3238/arztebl.2020.0159

- Kahl-Scholz, M., & Vockelmann, C. (2017). *Basiswissen Radiologie*. Berlin ; Heidelberg: Springer.
- Kawel, N., Nacif, M., Zavodni, A., Jones, J., Liu, S., Sibley, C. T., & Bluemke, D. A. (2012). T1 mapping of the myocardium: intra-individual assessment of post-contrast T1 time evolution and extracellular volume fraction at 3T for Gd-DTPA and Gd-BOPTA. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *14*(1), 26. doi:10.1186/1532-429X-14-26
- Kellman, P., Bandettini, W. P., Mancini, C., Hammer-Hansen, S., Hansen, M. S., & Arai, A. E. (2015). Characterization of myocardial T1-mapping bias caused by intramyocardial fat in inversion recovery and saturation recovery techniques. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *17*(1), 33. doi:10.1186/s12968-015-0136-y
- Kellman, P., & Hansen, M. S. (2014). T1-mapping in the heart: accuracy and precision. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *16*(1), 2. doi:10.1186/1532-429X-16-2
- Kindermann, I., Barth, C., Mahfoud, F., Ukena, C., Lenzi, M., Yilmaz, A., . . . Böhm, M. (2012). Update on Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*, *59*(9), 779-792. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.074>
- Kotandis, C. P., Bazmpani, M.-A., Haidich, A.-B., Karvounis, C., Antoniadis, C., & Karamitsos, T. D. (2018). Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *11*(11), 1583-1590. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.12.008>
- Kotecha, T., Martinez-Naharro, A., Treibel, T. A., Francis, R., Nordin, S., Abdel-Gadir, A., . . . Fontana, M. (2018). Myocardial Edema and Prognosis in Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*, *71*(25), 2919-2931. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.536>
- Kramer, C. M., Barkhausen, J., Bucciarelli-Ducci, C., Flamm, S. D., Kim, R. J., & Nagel, E. (2020). Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *22*(1), 17. doi:10.1186/s12968-020-00607-1
- Kvernby, S., Rønnerfalk, M., Warntjes, M., Carlhäll, C.-J., Nylander, E., Engvall, J., . . . Ebbers, T. (2018). Longitudinal changes in myocardial T1 and T2 relaxation times related to diffuse myocardial fibrosis in aortic stenosis; before and after aortic valve replacement. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *48*(3), 799-807. doi:10.1002/jmri.25980
- Lee, D. C., Hinchcliff, M. E., Sarnari, R., Stark, M. M., Lee, J., Koloms, K., . . . Shah, S. J. (2018). Diffuse cardiac fibrosis quantification in early systemic sclerosis by magnetic resonance imaging and correlation with skin fibrosis. *J Scleroderma Relat Disord*, *3*(2), 159-169. doi:10.1177/2397198318762888
- Lee, J. J., Liu, S., Nacif, M. S., Ugander, M., Han, J., Kawel, N., . . . Bluemke, D. A. (2011). Myocardial T1 and extracellular volume fraction mapping at 3 tesla. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *13*(1), 75. doi:10.1186/1532-429X-13-75
- Lee, S.-P., Lee, W., Lee, J. M., Park, E.-A., Kim, H.-K., Kim, Y.-J., & Sohn, D.-W. (2015). Assessment of Diffuse Myocardial Fibrosis by Using MR Imaging in Asymptomatic Patients with Aortic Stenosis. *Radiology*, *274*(2), 359-369. doi:10.1148/radiol.14141120



- Liu, C.-Y., Liu, Y.-C., Wu, C., Armstrong, A., Volpe, G. J., van der Geest, R. J., . . . Lima, J. A. C. (2013). Evaluation of Age-Related Interstitial Myocardial Fibrosis With Cardiac Magnetic Resonance Contrast-Enhanced T1 Mapping: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Journal of the American College of Cardiology*, *62*(14), 1280-1287. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.078>
- Liu, S., Han, J., Nacif, M. S., Jones, J., Kawel, N., Kellman, P., . . . Bluemke, D. A. (2012). Diffuse myocardial fibrosis evaluation using cardiac magnetic resonance T1 mapping: sample size considerations for clinical trials. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *14*(1), 90. doi:10.1186/1532-429X-14-90
- Lurz, P., Luecke, C., Eitel, I., Föhrenbach, F., Frank, C., Grothoff, M., . . . Gutberlet, M. (2016). Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, *67*(15), 1800-1811. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.013>
- Messroghli, D. R., Moon, J. C., Ferreira, V. M., Grosse-Wortmann, L., He, T., Kellman, P., . . . Friedrich, M. G. (2017). Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *19*(1), 75. doi:10.1186/s12968-017-0389-8
- Messroghli, D. R., Moon, J. C., Ferreira, V. M., Grosse-Wortmann, L., He, T., Kellman, P., . . . Friedrich, M. G. (2018). Correction to: Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *20*(1), 9. doi:10.1186/s12968-017-0408-9
- Messroghli, D. R., Plein, S., Higgins, D. M., Walters, K., Jones, T. R., Ridgway, J. P., & Sivananthan, M. U. (2006). Human Myocardium: Single-Breath-hold MR T1 Mapping with High Spatial Resolution—Reproducibility Study. *Radiology*, *238*(3), 1004-1012. doi:10.1148/radiol.2382041903
- Messroghli, D. R., Walters, K., Plein, S., Sparrow, P., Friedrich, M. G., Ridgway, J. P., & Sivananthan, M. U. (2007). Myocardial T1 mapping: application to patients with acute and chronic myocardial infarction. *Magn Reson Med*, *58*(1), 34-40. doi:10.1002/mrm.21272
- Nadjiri, J., Zäschka, A.-L., Straeter, A. S., Sauter, A., Englmaier, M., Weis, F., . . . Rasper, M. (2019). Evaluation of a shortened cardiac MRI protocol for left ventricular examinations: diagnostic performance of T1-mapping and myocardial function analysis. *BMC Medical Imaging*, *19*(1), 57. doi:10.1186/s12880-019-0358-9
- Nishii, T., Kono, A. K., Shigeru, M., Takamine, S., Fujiwara, S., Kyotani, K., . . . Sugimura, K. (2014). Cardiovascular magnetic resonance T2 mapping can detect myocardial edema in idiopathic dilated cardiomyopathy. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, *30*(1), 65-72. doi:10.1007/s10554-014-0414-z



- Ntusi, N. A. B., Piechnik, S. K., Francis, J. M., Ferreira, V. M., Rai, A. B. S., Matthews, P. M., . . . Karamitsos, T. D. (2014). Subclinical myocardial inflammation and diffuse fibrosis are common in systemic sclerosis – a clinical study using myocardial T1-mapping and extracellular volume quantification. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *16*(1), 21. doi:10.1186/1532-429X-16-21
- Piechnik, S. K., Ferreira, V., Lewandowski, A. J., Ntusi, N., Sado, D., Maestrini, V., . . . Robson, M. D. (2012). Age and gender dependence of pre-contrast T1-relaxation times in normal human myocardium at 1.5T using ShMOLLI. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *14*(1), P221. doi:10.1186/1532-429X-14-S1-P221
- Piechnik, S. K., Ferreira, V. M., Dall'Armellina, E., Cochlin, L. E., Greiser, A., Neubauer, S., & Robson, M. D. (2010). Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *12*(1), 69. doi:10.1186/1532-429X-12-69
- Puntmann, V. O., Isted, A., Hinojar, R., Foote, L., Carr-White, G., & Nagel, E. (2017). T1 and T2 Mapping in Recognition of Early Cardiac Involvement in Systemic Sarcoidosis. *Radiology*, *285*(1), 63-72. doi:10.1148/radiol.2017162732
- Puntmann, V. O., Voigt, T., Chen, Z., Mayr, M., Karim, R., Rhode, K., . . . Nagel, E. (2013). Native T1 Mapping in Differentiation of Normal Myocardium From Diffuse Disease in Hypertrophic and Dilated Cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *6*(4), 475-484. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.08.019>
- Radunski, U. K., Lund, G. K., Stehning, C., Schnackenburg, B., Bohnen, S., Adam, G., . . . Muellerleile, K. (2014). CMR in Patients With Severe Myocarditis: Diagnostic Value of Quantitative Tissue Markers Including Extracellular Volume Imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *7*(7), 667-675. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.02.005>
- Ridgway, J. P. (2010). Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *12*(1), 71. doi:10.1186/1532-429X-12-71
- Riede, U.-N., & Werner, M. (2017). *Allgemeine und Spezielle Pathologie*. Berlin ; Heidelberg: Springer.
- Rodgers, C. T., & Robson, M. D. (2011). Cardiovascular magnetic resonance: physics and terminology. *Prog Cardiovasc Dis*, *54*(3), 181-190. doi:10.1016/j.pcad.2011.09.005
- Rogers, T., Dabir, D., Mahmoud, I., Voigt, T., Schaeffter, T., Nagel, E., & Puntmann, V. O. (2013). Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease – the ConSept study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *15*(1), 78. doi:10.1186/1532-429X-15-78
- Roujol, S., Weingärtner, S., Foppa, M., Chow, K., Kawaji, K., Ngo, L. H., . . . Nezafat, R. (2014). Accuracy, Precision, and Reproducibility of Four T1 Mapping Sequences: A Head-to-Head Comparison of MOLLI, ShMOLLI, SASHA, and SAPPHIRE. *Radiology*, *272*(3), 683-689. doi:10.1148/radiol.14140296

- Roy, C., Slimani, A., de Meester, C., Amzulescu, M., Pasquet, A., Vancraeynest, D., . . . Gerber, B. L. (2017). Age and sex corrected normal reference values of T1, T2 T2\* and ECV in healthy subjects at 3T CMR. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *19*(1), 72. doi:10.1186/s12968-017-0371-5
- Siegenthaler, W., & Amann-Vesti, B. (2006). *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Singh, A., Horsfield, M. A., Bekele, S., Khan, J. N., Greiser, A., & McCann, G. P. (2015). Myocardial T1 and extracellular volume fraction measurement in asymptomatic patients with aortic stenosis: reproducibility and comparison with age-matched controls. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, *16*(7), 763-770. doi:10.1093/ehjci/jev007
- Skowasch, D., Gaertner, F., Marx, N., Meder, B., Müller-Quernheim, J., Pfeifer, M., . . . Grohé, C. (2020). Diagnostik und Therapie der kardialen Sarkoidose. *Der Kardiologe*, *14*(1), 14-25. doi:10.1007/s12181-019-00359-y
- Spieker, M., Haberkorn, S., Gastl, M., Behm, P., Katsianos, S., Horn, P., . . . Bönner, F. (2017). Abnormal T2 mapping cardiovascular magnetic resonance correlates with adverse clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *19*(1), 38. doi:10.1186/s12968-017-0350-x
- Swynghedauw, B., Besse, S., Assayag, P., Carré, F., Chevalier, B., Charlemagne, D., . . . Moalic, J.-M. (1995). Molecular and cellular biology of the senescent hypertrophied and failing heart. *The American Journal of Cardiology*, *76*(13, Supplement 1), 2D-7D. doi:[https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)80484-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80484-6)
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., . . . Group, E. S. D. (2018). Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*, *40*(3), 237-269. doi:10.1093/eurheartj/ehy462
- Treibel, T. A., Fontana, M., Maestrini, V., Castelletti, S., Rosmini, S., Simpson, J., . . . Moon, J. C. (2016). Automatic Measurement of the Myocardial Interstitium: Synthetic Extracellular Volume Quantification Without Hematocrit Sampling. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *9*(1), 54-63. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.11.008>
- Ugander, M., Bagi, P. S., Oki, A. J., Chen, B., Hsu, L.-Y., Aletras, A. H., . . . Arai, A. E. (2012). Myocardial Edema as Detected by Pre-Contrast T1 and T2 CMR Delineates Area at Risk Associated With Acute Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *5*(6), 596-603. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.01.016>
- Ugander, M., Oki, A. J., Hsu, L.-Y., Kellman, P., Greiser, A., Aletras, A. H., . . . Arai, A. E. (2012). Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *European Heart Journal*, *33*(10), 1268-1278. doi:10.1093/eurheartj/ehr481
- Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Barón-Esquivias, G., Baumgartner, H., . . . Walther, T. (2012). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, *33*(19), 2451-2496. doi:10.1093/eurheartj/ehs109

- van den Boomen, M., Slart, R., Hulleman, E. V., Dierckx, R., Velthuis, B. K., van der Harst, P., . . . Prakken, N. H. J. (2018). Native T(1) reference values for nonischemic cardiomyopathies and populations with increased cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*, *47*(4), 891-912. doi:10.1002/jmri.25885
- Vassiliou, V. S., Wassilew, K., Cameron, D., Heng, E. L., Nyktari, E., Asimakopoulos, G., . . . Prasad, S. K. (2018). Identification of myocardial diffuse fibrosis by 11 heartbeat MOLLI T1 mapping: averaging to improve precision and correlation with collagen volume fraction. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, *31*(1), 101-113. doi:10.1007/s10334-017-0630-3
- Verhaert, D., Thavendiranathan, P., Giri, S., Mihai, G., Rajagopalan, S., Simonetti, O. P., & Raman, S. V. (2011). Direct T2 Quantification of Myocardial Edema in Acute Ischemic Injury. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *4*(3), 269-278. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.09.023>
- Volders, P. G. A., Willems, I. E. M. G., Cleutjens, J. P. M., Aren, J.-W., Havenith, M. G., & Daemen, M. J. A. P. (1993). Interstitial Collagen is Increased in the Non-infarcted Human Myocardium After Myocardial Infarction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *25*(11), 1317-1323. doi:<https://doi.org/10.1006/jmcc.1993.1144>
- von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., Prothmann, M., Dieringer, M. A., Wassmuth, R., Greiser, A., Schwenke, C., . . . Schulz-Menger, J. (2013). Myocardial T1 and T2 mapping at 3 T: reference values, influencing factors and implications. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *15*(1), 53. doi:10.1186/1532-429X-15-53
- Weingärtner, S., Meßner, N. M., Budjan, J., Loßnitzer, D., Mattler, U., Papavassiliou, T., . . . Schad, L. R. (2016). Myocardial T1-mapping at 3T using saturation-recovery: reference values, precision and comparison with MOLLI. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *18*(1), 84. doi:10.1186/s12968-016-0302-x
- Weishaupt, D., Köchli, V. D., & Marincek, B. (2014). *Wie funktioniert MRI?* Berlin [u.a.]: Springer.
- White, S. K., Sado, D. M., Fontana, M., Banypersad, S. M., Maestrini, V., Flett, A. S., . . . Moon, J. C. (2013). T1 Mapping for Myocardial Extracellular Volume Measurement by CMR: Bolus Only Versus Primed Infusion Technique. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *6*(9), 955-962. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.01.011>